氏　　名	坂口　智紘
授与した学位	博　　士
専攻分野の名称	医　　学
学位授与番号	博　甲第　6967　号
学位授与の日付	2024 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 （学位規則第 4 条第 1 項該当）
学位論文題目	Prospective observational study of zinc deficiency symptoms during first-line chemotherapy for gastric and colorectal cancer （胃・大腸がんに対する初回化学療法中の亜鉛欠乏症状に関する前向き観察研究）
論文審査委員	教授 藤原俊義　　教授 森実　真　　准教授 松岡賢市

学位論文内容の要旨

長期化学療法中の亜鉛欠乏とその症状は十分に研究されていない。そこで初回化学療法を施行された胃および結腸直腸癌患者を対象に化学療法前、1、3、および 6 か月時点の血清亜鉛値と亜鉛欠乏関連症状の推移を前向きに観察した。有害事象は Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.1.0 を用いて評価し、反復測定結果は一般化線形混合モデルを使用して分析した。

登録患者 61 例のうち、フルオロピリミジンとオキサリプラチンによる初回化学療法を受けた 48 例が分析された。亜鉛欠乏（60μg/dL 未満）は化学療法前に 18 例(38%)で観察された。血清亜鉛値の最小二乗平均は、化学療法前に亜鉛非欠乏だった 30 例では 3 か月と 6 か月で有意に減少し（いずれも $P<0.01$）、味覚、発疹、痒みの出現頻度と相関した（すべて $P < 0.04$）。開始前に亜鉛欠乏だった 18 例では減少を認めなかった。

これらの結果は今後の診療における亜鉛欠乏による有害事象対策に有用である。

論文審査結果の要旨

がん化学療法を受ける患者は治療に関連した様々な有害事象を生じ、味覚障害などは亜鉛不足によるとされているが、長期化学療法中の亜鉛欠乏の病態はまだ明確ではない。本研究は、消化器がんの化学療法中に、経時的に血清亜鉛値と関連症状の相関を検討した前向き臨床研究である。

初回化学療法を施行された胃および結腸直腸癌患者 61 例のうち、フルオロピリミジンとオキサリプラチンが用いられた 48 例を対象として、化学療法前、1、3、および 6 ヶ月時点の血清亜鉛値と亜鉛欠乏関連症状の推移を観察した。有害事象は Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.1.0 を用いて評価し、反復測定結果は一般化線形混合モデルを使用して分析している。60μg/dL 未満を亜鉛欠乏と定義したところ、化学療法前には 18 例（37.5%）で認められたが、この集団では経時的な血清亜鉛値減少はみられなかった。一方、化学療法前に亜鉛非欠乏だった 30 例（62.5%）では、3 ヶ月と 6 ヶ月で有意に減少し（$P<0.01$）、味覚、発疹、痒みの出現頻度と相関していた。

委員からは、亜鉛が低下する作用機序について質問があったが、ある種の抗癌剤が亜鉛をキレートするとの回答であった。また、亜鉛欠乏群で一過性に血清亜鉛値が上昇した理由は、抗癌剤が奏功して経口摂取が増えたからとの考察であった。今後の治療介入などについても、適切な回答が得られていた。

本研究は、消化器がん患者の長期化学療法施行中の血清亜鉛値が亜鉛欠乏による有害事象対策に有用であることを明らかにした点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。