

原著
味覚異常治療に対するシステマティックレビュー

ランニングタイトル：

Key words: systematic review、taste disorder

キーワード：システマティックレビュー、味覚異常

抄録

目的：

味覚異常に対する治療法として亜鉛補充療法が良く知られている。しかし、亜鉛を多く含む製剤が味覚異常の厚生労働省の認可を得ていないので、亜鉛補充療法を行いたくても行えない現状がある。そのため、特発性ならびに亜鉛欠乏性味覚異常の治療に関する研究を統合した検討を行うことによって、亜鉛補充療法の有効性を明らかにする必要があると考えシステマティックレビューを行った。

データソース：

文献検索に使用したデータベースは、Medline (PubMed,)、Cochrane Library、UpToDate ならびに医学中央雑誌を利用した。

レビュー方法：

選択基準として、(1) 目的集団：味覚障害を主訴に持ち基礎疾患を伴わない亜鉛欠乏性味覚障害ならびに突発性味覚障害の成人患者を含む研究、(2) 介入：薬剤の投与によって治療を行った研究、(3) 研究方法：ランダム化比較試験または二重盲検法を設定、(4) 主のアウトカム：味覚障害の自覚症状の改善とした。

結果：

選択基準に一致する論文は3つであった。3報は、いずれも亜鉛を使用した治療法に関する研究であり、硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、ピコリン酸亜鉛であった。3論文のいずれも、自覚症状の改善を認めなかった。しかし、2論文において、濾紙ディスク法を用いた評価においては統計学的に有意差があった。

結論：

亜鉛補充療法が特発性ならびに亜鉛欠乏性味覚異常の自覚症状の改善にあまり効果がなかった。しかし、自覚症状の評価の妥当性も含めて今後の検討が必要であることが示唆された。

Summery

緒言

味覚異常は、口腔を診察する歯科医師にとって大切な問題であり、味覚異常を訴える患者を診察する機会は少なくない。本邦の詳細なデータは存在しないが、1994年のアメリカの調査では、100万人を超える人々が味覚異常を訴えていることが明らかとなっている¹⁾。また、本邦における味覚異常の原因は、薬剤性が25%、亜鉛欠乏性が20%、全身疾患に起因する場合は18%、特発性が15%、その他の順となっている²⁾。

薬剤性ならびに全身疾患に起因する味覚異常に関しては、その原因薬剤の投与中止や全身疾患の改善によるべきであり、臨床上問題となるのは、特発性・亜鉛欠乏性の味覚異常である。しかし、特発性や亜鉛欠乏性の味覚異常の治療に関しては、コンセンサスが得られているとは言い難いのが現状である。特に本邦では、味覚異常に関するナラティブレビューでは^{3,4)}、亜鉛補充療法が記載されていることが多い。血清亜鉛濃度が基準値より低い場合、亜鉛補充療法が治療の候補として上げられるのは考えられる治療法であろう。しかしながら特発性味覚異常の中に、血清亜鉛濃度が正常範囲であっても、潜在性の亜鉛欠乏症を含む者がいるとの報告もあり²⁾、やはり亜鉛補充療法が推奨されている³⁾。さらに、メルクマニュアルにおいても「まれに、突発性味覚異常（味覚の歪み）と嗅覚不全に、亜鉛の補充が効果がある。」と記載されている⁵⁾。

また、亜鉛を多く含む製剤（たとえば、ポラプレジンク）は、味覚異常の適応にて厚生労働省の認可を得ていない。一方、コンビネンスストア・薬局などでサプリメントとして、多くの亜鉛製剤も発売されているのが現状である。たとえば、「食事がおいしく感じられない場合に」（亜鉛：ディーエイチシー株式会社、東京）・「おいしく食事をしたいあなた：亜鉛は舌の細胞と深い関わりを持ち、皮膚、毛髪に含まれているミネラルです」（サプリメント・亜鉛＋クロム：マンナンフーズ株式会社、東京）のように、味覚に関係すると考えられるような記載での広告が行われている。そのため、特発性ならびに亜鉛欠乏性味覚異常の治療に関する研究を統合した検討を行うことによって、亜鉛補充療法の有効性を明らかにする必要があると考えシステマティックレビューを行った。

方法

1. 検索方法

文献検索に使用したデータベースは、Medline、Cochrane Library、UpToDateならびに医学中央雑誌を利用した（図1）。

Medlineにおける検索は、味覚異常のMeSH Termである「taste disorder」で行えば良いはずだが、それ以外の表現も数多くなされている。よって、なるべく網羅的に検索が可能ないように味覚異常を示す用語を並べる戦略とした。検索式は、図1のキーワード1に「Randomized Controlled Trial と Human」にて制限して検索を行った（第1 Medline 検索）。さらに、「Randomized Controlled Trial」がまだ登録されていない最新の論文を検索するため、図1のキーワード1のみで180日以内の論文を確認した（第2 Medline 検索）。さらに検索を行ったところ、「Randomized Controlled Trial」では検索されないが、「double-blind」で検索される論文があることが判明したので、「キーワード1 AND double-blind」で再度検索した（第3 Medline 検索）。

2. 選択基準

第1の論文の選択基準として、（1）目的集団：味覚障害を主訴に持ち基礎疾患を伴わない亜鉛欠乏性味覚障害ならびに突発性味覚障害の成人患者を含む研究（腎障害ならびに肝障害患者等の基礎疾患に伴う亜鉛欠乏性味覚障害の患者集団ならびに口腔カンジダ症に伴う味覚障害・放射線治療と化学療法に伴う味覚障害などの他の原因による患者集団のみの研究を除く）、（2）介入：薬剤の投与によって治療を行った研究、（3）研究方法：ランダム化比較試験または二重盲検法を設定し（クロスオーバー試験を含む）を抄録より選択した。

第2の論文の選択基準として、（4）主のアウトカム：味覚障害の自覚症状の改善（血中亜鉛濃度の改善や濾紙ディスク法などの検査値の上昇のみの評価を除く）を設定し、フルテキストより選択した。

3. 妥当性の評価

論文について、2人の検討者（NT、AO）が の評価基準に従って検討した。検討項目は、Chalmersらのランダム化比較試験のチェックリストに従って行った（表1）6）。なお、記載不十分で不明の箇所は、いずれも妥当性なしとチェックした。見解の相違について、第三者（HY）の意見を踏まえて協議を行った。各論文の総スコア、妥当性分類（総スコアより High \geq 70, Moderate 40~69, Low $<$ 40の3段階評価）、インデックスを計算した（実際には、<http://www.kdcnet.ac.jp/naika/ebmupgrade/validity/chalmers.htm> 「2002年11月20日アクセス」にあるシートを利用した）。

4. 解析方法

妥当性の評価において、評価者間の一致率（ κ ）を計算した。

結果

1. データベースよりの検索と第1の論文の選択

第1の論文選択に一致する研究は、第1 Medline 検索で2報 7,8)、第2 Medline 検索で1報 9)、第3 Medline 検索で1報 10)の計4報が検索された。Cochrane Library による検索では、Medline 検索と同じ3報 7,8,10)であった。UpToDate による検索では、第1の論文選択に一致する研究はなかった11)。医学中央雑誌では、新たに1報 12)が検索された。ハンドサーチによる検索では、Henkin らの論文 8)より、Schecter らの論文 13)が検索された。よって、6報の論文が選択された 7-10,12,13)。

2. 第2の論文の選択

第2の論文の選択では、第1の論文選択で選ばれた6報の論文を検討した 7-10,12,13)）。しかし、酒井ら 10)と Sakai ら 9)の論文は、日本語と英語で書かれた、完全に一致する内容の論文であった。よって、日本語である酒井ら 10)の論文を対象とした。吉田ら 12)と Yoshida ら 7)の論文は、明らかに同じ研究の論文であったが、吉田ら 12)の論文より Yoshida ら 7)の論文が詳しい記載内容であったため、Yoshida ら 7)の論文を対象とした。また、ハンドサーチによって検索された Schecter らの論文 13)は、同じグループが他の論文上で 8)、問題点があるので新しい研究を行ったとしているため、Henkin らの新しい研究 8)のみを対象とした。よって、第2の論文の選択に対象となった論文は、3論文 7,8,10)であった。

Henkin ら 8)、Yoshida ら 7)、酒井ら 10)は、いずれの研究も自覚症状の改善の評価を行っていたため3論文すべてが選択された。

2. 研究についての記述

3報は、いずれも亜鉛を使用した治療法に関する研究であった 7,8,10)。亜鉛の種類に関しては、Henkin らが硫酸亜鉛 8)、Yoshida らがグルコン酸亜鉛 7)、酒井らがピコリン酸亜鉛 10)を用いていた。

3. 妥当性の評価（表2）

選択された研究の妥当性に関する評価者の一致率（ κ ）は、0.7(95%信頼区間 0.51–0.82)であった。妥当性分類では、Henkin ら 8)が44点、Yoshida ら 7)が54点、酒井ら 10)が54点であった。また、特発性ならびに亜鉛欠乏性味覚障害のみで自覚症状の改善を評価しているのは、酒井ら 10)の研究のみであった。また、3論文ともにサンプルサイズの計算は行われていなかった。

4. 量的統合に関する評価

対象となった3論文 7,8,10)の亜鉛製剤の種類が異なるため、不均一性を考慮するとメタアナライシ

スの量的な統合は行えなかった。

5. 亜鉛補充療法について (表3)

対象となった3論文(7,8,10)のいずれも、自覚症状の改善を認めなかった。しかし、Yoshidaら7)の研究の特発性・亜鉛欠乏性味覚障害のみのサブグループアナライシスと、酒井ら10)の研究において、濾紙ディスク法を用いた評価においては統計学的に有意差があった。

考察

1. システマティックレビューについて

今回の論文の選択は、統計学的な統合は行わずにシステマティックレビュー(系統的総論)の方法に従った。本研究では、出版バイアスに関する検討を行っていない。しかし、対象となった3論文ともに自覚障害の改善を認めない論文であったことより、有意差がない論文が有意差がある論文より出版されない可能性は少なく、出版バイアスの可能性は少ないと判断した。

2. 妥当性の評価について

今回の妥当性の評価では、対象となった3論文ともにサンプルサイズの計算はされておらず、いずれの研究も各群50例程度であり、決して症例数が多いとは言えない。よって、自覚症状の改善に統計的有意差がない報告であったが、第2種の過誤の可能性が高いことが明らかとなった。

本研究における妥当性の評価の一致率は0.7と低い値であったが、著しく2評価者の意見が食い違ったわけではなかった。意見の交換でほとんどの項目で評価が一致した。しかし、「生命表あるいは経時的解析が記述されている」の項目が最後まで一致しなかった。理由は、3カ月と6カ月の経過だけの場合に経時的と判断するか否かであった。最終的に、癌の生存時間分析と異なり、味覚障害では短期の経過での改善が望まれることと、今回の論文では投与終了後の再燃等の経過観察を目的とした研究でないことより経時的解析は充分だと判断した。各論文で検討すると、Yoshidaら7)の研究での評価が定まらなかった。また、記載のない項目が多く不明のため妥当性なしと評価された項目が多かったことと、ダブルブラインドとの記載はあるものの具体的な記述が少ないためであった。一方、酒井ら10)の研究では、Yoshidaら7)の研究を基に経過観察期間を考慮しているなど明確な記載がなされていた。しかし、妥当性のスコアではいずれもModerateとの結果であった。これは、いずれの研究がダブルブラインドと明記してあったため、点数の高いランダム化ならびにマスキングの項目が「Yes」のためと考えられた。

Henkinら8)とYoshidaら7)の研究では、特発性・亜鉛欠乏性味覚異常以外の症例も含んでおり、酒井ら10)の研究が、3論文の中では、もっとも質が高いものと考えられた。また、Yoshidaら7)の論文では、亜鉛補充療法で自覚症状が不変だった症例が9例であったにもかかわらず、酒井ら10)の論文で同じ結果が記述されている個所では11例となっており相違が認められた。

対象となった3論文(7,8,10)の亜鉛製剤の種類が異なるため、不均一性を考慮するとメタアナライシスの量的な統合は行えなかった。さらに、Henkinら8)とYoshidaら7)の研究は対象者に特発性・亜鉛欠乏性以外の味覚異常が含まれていることと、Henkinら8)の研究の統計的要約量が不充分のため、量的な統合は行わなかった。しかし、参考としてYoshidaら7)と酒井ら10)の研究よりメタアナライシスを行ったところ、Mantel-Haenszel methodでOdds ratio 1.5(95%信頼区間0.73-3.15)、Peto methodでOdds ratio 1.5(95%信頼区間0.74-3.10)、DerSimonian-Laird methodでOdds ratio 1.6(95%信頼区間1.23-2.08)となった。DerSimonian-Laird methodで統計学的有意となったが、信頼性は少ないであると考えている。

3. 味覚障害の治療(亜鉛補充療法)について

全身疾患に関連しない特発性ならびに亜鉛欠乏性味覚異常に対する治療法に関する研究は、亜鉛補充療法のみがランダム化比較試験で評価されていることが判明した。そして、亜鉛補充療法で自覚症状の改善が認められることを示したランダム化比較試験がないことも明らかとなった。もっとも、

濾紙ディスク法での改善を認めていること、サンプルサイズが少なく第2種の過誤の可能性が存在することより、亜鉛補充療法が完全に否定できたとはいえない。さらに、酒井ら 10)の報告では、プラセボ投与の対照群において、濾紙ディスク法で不変にもかかわらず自覚症状の改善を示した者が存在したことより、プラセボ効果によって亜鉛補充療法そのものの効果が示し難かった可能性もあり、自覚症状の評価方法の妥当性そのものが懸念された。

4. 全身疾患に関連した味覚異常について

今回の目的と異なるため、全身疾患に関連した味覚異常の研究は除外した。しかし、腎不全患者や肝硬変患者などに味覚障害が多いことがあらためて明らかとなった。味覚障害患者に対する介入治療の研究だが基礎疾患を伴う者を対象としている論文は、腎不全患者の味覚障害の論文が最も多く、7報存在した 14-20)。その7報ともが、亜鉛補充療法を行い、自覚症状を評価している論文であった。結果は、自覚症状の改善を認めた論文が5報、認めなかった論文が2報であった。

5. 日本人の亜鉛欠乏と味覚異常の関連について

本研究を通じて、この分野での日本からの報告が多く、活躍していることが明らかとなった。研究グループは限定されており日本全体の味覚異常の有病率も明らかとなっていない。また、漢方による治療の可能性も示唆されており 4)、今後の研究が待たれる。

参考文献

- 1) Hoffman HJ, Ishii EK, MacTurk RH. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov 30;855:716-22. (<http://www.emedicine.com/ent/topic333.htm> 2003年1月10日アクセス)
- 2) 富田寛、遠藤壮平：味覚異常の原因. *JOHNS* 4(3): 431-436, 1988.
- 3) 池田稔、生井明浩、富田寛：味覚障害の治療. *JOHNS* 9(8): 1305-1308, 1993.
- 4) 松崎勉、古田茂、出口浩二、平瀬博之、大山勝. 味覚障害. *耳鼻咽喉* 62.109 - 113, 1997.
- 5) マーク・H・ピアーズ, ロバート・バーコウ (編集). 第07節 耳鼻咽喉疾患 鼻および副鼻腔 嗅覚と味覚の異常 *メルクマニュアル* 第17版 日本語版、日経BP社、1999 (<http://merckmanual.banyu.co.jp/> 2003年3月5日アクセス)
- 6) Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A: A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clin Trials* 1981;2:31-49.
- 7) Yoshida S, Endo S, Tomita H. A double-blind study of the therapeutic efficacy of zinc gluconate on taste disorder. *Auris Nasus Larynx.* 1991;18(2):153-61.
- 8) Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci.* 1976 Nov-Dec;272(3):285-99.
- 9) Sakai F, Yoshida S, Endo S, Tomita H. Double-blind, placebo-controlled trial of zinc picolinate for taste disorders. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(546):129-33.
- 10) 酒井文隆、吉田晋也、遠藤壮平. 味覚障害に対するピコリン酸亜鉛の効果 二重盲検法による有効性の検討. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 98. 1135-1139, 1995.
- 11) Norman M Mann, MD, Denis Lafreniere, MD Evaluation and treatment of taste and smell disorders. 2002 UpToDate (The literature review for version 10.3 is current through August 2002; this topic was last changed on January 12, 2002.)
- 12) 吉田晋也、遠藤壮平、富田寛. 味覚障害に対するグルコン酸亜鉛の二重盲検法. *Biomedical Research on Trace Elements* 2. 73-74, 1991.
- 13) Schechter PJ, Friedewald WT, Bronzert DA, Henkin RI. Idiopathic hypogeusia: A description of the syndrome and a single-blind study with zinc sulfate. *Int Rev Neurobiol. Suppl.*1:125-140,1972.
- 14) Watson AR, Stuart A, Wells FE, Houston IB, Addison GM. Zinc supplementation and its effect on taste acuity in children with chronic renal failure. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1983 May;37(3):219-25.
- 15) Sprenger KB, Bundschu D, Lewis K, Spohn B, Schmitz J, Franz HE. Improvement of uremic neuropathy and hypogeusia by dialysate zinc supplementation: a double-blind study. *Kidney Int Suppl.* 1983 Dec;16:S315-8.
- 16) Mahajan SK, Prasad AS, Lambujon J, Abbasi AA, Briggs WA, McDonald FD. Improvement of uremic hypogeusia by zinc: a double-blind study. *Am J Clin Nutr* 1980 Jul;33(7):1517-21
- 17) Atkin-Thor E, Goddard BW, O'Nion J, Stephen RL, Kolff WJ. Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 1978 Oct 31(10) 1948-51
- 18) Mahajan SK, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. : Zinc deficiency: a reversible complication of uremia. *Am J Clin Nutr* 1982 Dec;36(6):1177-83
- 19) Zetin M, Stone RA. : Effects of zinc in chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1980 Jan;13(1):20-5
- 20) Eggert JV, Siegler RL, Edomkesmalee E. Zinc supplementation in chronic renal failure. *International Journal of Pediatric Nephrology* 1982 Mar 3(1) 21-4

図1 検索方法

| | |
|---|--|
| <p>Medline (PubMed 使用)</p> <p>第1 Medline 検索 実施日：2002年10月28日 検索式： キーワード1 AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND (("human"[MeSH Terms] OR "hominidae"[MeSH Terms] OR "Human"[MeSH Terms]))</p> <p>第2 Medline 検索 実施日：2002年10月28日 検索式： キーワード1 AND ("2002/05/01 01.18"[EDat] : "2002/10/28 01.18"[EDat])</p> <p>第3 Medline 検索 実施日：2002年11月1日 検索式： キーワード1 AND double-blind</p> <p>Cochrane Library 実施日：2002年10月29日 検索式：Taste disorders</p> <p>UpToDate 実施日：2002年11月7日 検索式：Taste disorders</p> <p>医学中央雑誌 (データベース：1987～2002年) 実施日：2002年10月28日 検索式：「((味覚異常/TH or 味覚異常/AL)OR(亜鉛/TH or 亜鉛/AL)) AND ((二重盲検法/TH or 二重盲検法/AL) OR(二重盲検 or 二重盲検/AL) OR(無作為/AL) OR(無作為割付け/TH or ランダム化/AL) OR(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)) : 会議録除く」</p> | <p>キーワード1</p> <p>"taste disorders" OR "taste impairment" OR "taste disturbance" OR "taste dysgeusia" OR "taste disorder" OR "taste and smell disorder" OR "taste and smell dysfunction" OR "taste and smell abnormalities" OR "taste alteration" OR "taste abnormality" OR "taste loss" OR "loss and recovery of taste" OR "loss of taste" OR "abnormalities of taste" OR "absence of taste sensation" OR "absence of taste ageusia" OR "distortion of normal taste" OR "impairment of taste" OR "taste impairment" OR "hypogeusia" OR "dysgeusia"</p> |
|---|--|

図2 各データベースよりの検索と第1の論文の選択

第1 Medline 検索：83 報

- (1) 味覚障害の主訴を伴わない対象に関する論文
 - ・ 薬剤の有害事象による味覚障害：45 報
 - ・ 含嗽剤の味覚：6 報
 - ・ 放射線治療による味覚障害：5 報
 - ・ 鼻スプレーの味覚：4 報
 - ・ 薬剤の味覚（二重盲検時などのために）：3 報
 - ・ 歯みがき剤の味覚：2 報
 - ・ その他（食事・ホルモンなど）：7 報
- (2) 味覚異常を有するが介入による治療でない論文
 - ・ 味覚障害の発生の調査：2 報
 - ・ 味覚障害の検査：1 報
- (3) 味覚障害患者に対する介入治療の研究だが基礎疾患を伴う者を対象としている論文
 - ・ HIV 患者の口腔カンジダ症の味覚障害：1 報
（アウトカムも味覚障害の改善ではなかった）
 - ・ 頭頸部放射線治療による味覚障害：1 報
 - ・ 腎不全患者の味覚障害：2 報
 - ・ 肝硬変患者の味覚障害：2 報
（クロスオーバー試験だがランダム化割付けの記載が不明な研究があった）
- (4) 味覚障害患者に対する介入治療の論文（第1の論文選択に一致する研究）
 - ・ 2 報

第2 Medline 検索：

「PubMed - in process」として「Randomized Controlled Trial」の MeSH Term がデータベースに入っていないが、明らかに第1の論文選択に一致するランダム化比較試験である論文が1つ検索された

第3 Medline 検索：77 報

- (1) 味覚障害の主訴を伴わない対象に関する論文
 - ・ 薬剤の有害事象による味覚異常：39 報
（中の1報は、味覚異常との関係を目的とした研究であった26）
 - ・ 含嗽剤の味覚：6 報
 - ・ 放射線治療による味覚異常：2 報
 - ・ 鼻スプレーの味覚：4 報
 - ・ 歯みがき剤の味覚：1 報
 - ・ その他（妊娠など）：8 報
- (2) 味覚異常を有するが介入による治療でない論文：なし
- (3) 味覚障害患者に対する介入治療の研究だが基礎疾患を伴う者を対象としている論文
 - ・ 第1・2 Medline 検索と同じ論文：7 報
 - ・ 腎不全患者の味覚障害：4 報
 - ・ 頭頸部放射線治療による味覚障害：1 報
 - ・ 小児の味覚異常：1 報
 - ・ acetazolamide の有害事象による味覚異常：1 報
- (4) 味覚障害患者に対する介入治療の論文（第1の論文選択に一致する研究）
 - ・ 第1・2 Medline 検索と同じ3報と、新たな研究が1報

Cochrane Library：45 報

第1の論文選択に一致する研究：Medline 検索と同じ3報

味覚障害患者に対する介入治療の研究だが基礎疾患を伴う者を対象としている論文：

- ・ 肝硬変患者の味覚障害1報（プラセボ試験だがランダム化割付けの記載が不明）
- ・ 腎不全患者の味覚障害1報

UpToDate：

「Evaluation and treatment of taste and smell disorders」のレビューが見つかったが、今回の選択基準とは明らかに異なっていた（その参考文献でもランダム化比較試験の報告なし）

医学中央雑誌：14 報

- (1) 味覚障害の主訴を伴わない対象に関する論文
 - ・ 創傷被覆材による論文：2 報
 - ・ アトピー性皮膚炎の治療に関する論文：2 報
 - ・ その他：7 報であった。また、
- (2) 第1の論文選択に一致する研究
 - ・ Medline による検索と同じ2報と、新たな研究が1報

表 1 妥当性の評価基準

研究デザイン

- 研究対象の選択の記述が適切である (3)
- 選択された患者の記述がされている (3)
- 治療中止とその理由が記述されている (3)
- 治療法が定義されている (3)
- プラセボと実薬の外観が同じである (1.5)
- プラセボと実薬の味が同じである (1.5)
- ランダム化はマスキングされている (10)
- 患者は治療に関してマスキングされている (8)
- 医師は治療に関してマスキングされている (8)
- 医師と患者はアウトカムに関してマスキングされている (4)
- 研究に必要な症例数が前もって計算されている (3)
- ランダム化が適切に行われたかが評価されている (3)
- マスキングが適切に行われたかが評価されている (3)
- 治療のコンプライアンスが検討されている (3)
- 実薬の生物学的活性が測定されている (3)

解析

- 統計値と P 値が記述されている (3)
- 有意差がなかった場合 Power が記述されている (3)
- 効果判定項目の信頼区間が記述されている (2)
- 生命表あるいは経時的解析が記述されている (2)
- 必要な場合回帰分析が行われている (2)
- 統計学的解析法が適切である (4)
- 治療中止が適切に扱われている (4)
- 副作用が記述され統計学的解析も行われている (3)
- 亜群の解析が適切である (2)
- 統計解析を行った者は治療群に対してマスキングされている (2)
- 事前の準備的結果がさまざまな面から説明されている (3)

記述法

- 開始日と終了日が記述されている (2)
- 治療開始前（エントリー時）の群間比較が行われている (2)
- すべてのエンドポイントが表に書かれている (2)
- 生存曲線あるいはそのための十分なデータが供給されている (4)

いずれの項目も、「あり・なし」で評価した
括弧内の数字は、「あり」の場合の点数である

表2 妥当性の評価

| | Henkin8) | Yoshida7) | 酒井 10) | |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 一致率* | 0.7 | 0.5 | 0.9 | 総計 0.7 |
| 95%信頼区間 | 0.38-0.93 | 0.15-0.78 | 0.68-1.05 | 0.51-0.82 |
| 総スコア# | 44 | 54 | 54 | |
| 妥当性分類## | Moderate | Moderate | Moderate | |

* 一致率：2人の評価者間のカッパ値であり、一致率のみ総計の値を記載した

総スコア：「表1 妥当性の評価基準」の「あり」の点数を合計

妥当性分類：総スコアより High \geq 70, Moderate 40~69, Low $<$ 40 の3段階評価

表3 サマリー

| | Henkin(1976年)8) | Yoshida(1991)7) | 酒井(1995)10) |
|------------|---|--|--|
| 対象者： | インフルエンザ後 45名 特発性 18名 頭部外傷 14名 術後患者 6名 薬剤性 5例 その他 18名 | 特発性 37名 亜鉛欠乏性 15名 薬剤性 9名 その他 4名 | 特発性 48例 亜鉛欠乏性 25例 |
| 薬剤： | 硫酸亜鉛 | グルコン酸亜鉛 | ピコリン酸亜鉛 |
| その他の治療 | なし | 亜鉛を含む食事 | なし |
| 結果#： | | | |
| 自覚症状 | データ不明 | 治療群 改善：23名 不変：9名 不明：3名 対照群 改善：18名 不変：9名 不明：3名 | 治療群 改善：22名 不変：12名 不明：3名 対照群 改善：18名 不変：17名 不明：1名 |
| p値* | 有意差なし** | 0.779 | 0.332 |
| 絶対リスク差*** | 計算不能 | 5.2% | 13.3% |
| NNT*** | 計算不能 | 20 | 8 |
| 参考：濾紙ディスク法 | データ不明 | 治療群**** 改善：23名 不変：5名 対照群 改善：13名 不変：11名 | 治療群 改善：28名 不変：9名 対照群 改善：16名 不変：20名 |
| p値* | | 0.038 | 0.009 |

Yoshidaら3)および酒井ら1)の原著には、自覚症状の改善は4段階であり、本稿では不変と改善の2群に分けた

*有意差：Fisher直接確率検定

** Responses to the subjective questionnaire revealed no consistent significant differences in hypogeusia, hyposmia, dysgeusia, or dysosmia between treatment with placebo or zinc.

***絶対リスク差とNNT(Number Needed to Treat)：不明は除いて計算

****突発性・亜鉛欠乏性のみ