

# 総説

## 味覚障害と亜鉛

兵庫医科大学耳鼻咽喉科 任 智美 阪上雅史

### 要約

近年, QOL (Quality of Life) が重要視されるようになり, 感覚医学が重要な位置を占めるようになった。今まで, 生命に関わらないことより注目されなかった味覚障害にも関心が寄せられるようになった。実際, 当科でも患者数は年々増加の一方である。

今回は 12 年間で当科を受診した 1059 例を対象に経過の追跡を行い, 臨床統計をまとめたので報告する。全例初診時に, 問診, VAS による自覚症状程度の評価, 味覚検査, 採血, SDS (自己評価式抑うつ性尺度) などを行い, 原因別頻度, 自覚症状の改善率, 改善期間などを検討した。

味覚障害の原因で最も多いのが特発性で次いで心因性が多かった。高齢化に伴い, 心因性, 薬剤性は近年増加傾向にある。改善率は感冒後, 鉄欠乏性, 亜鉛欠乏性で比較的良好であったが, 心因性, 外傷性, 医原性は低い傾向にあった。65 歳以上では 65 歳未満と比較して薬剤性が二倍と多く治療期間が有意に長期に及んだ。ただ改善率に両群では有意な差はなく, 積極的な治療が望ましいと思われた。症状出現から受診までの期間が 6 カ月以上になると 6 カ月未満の群より有意に改善率は悪く治療期間が長期に及んだことから, 味覚障害も他の疾患と同様に早期発見, 早期治療が重要と思われた。

### はじめに

1970 年に Henkin らが亜鉛内服治療にて味覚障害を治療し得たと報告し, その後, 味覚障害と亜鉛欠乏の関連性や亜鉛内服治療効果についての報告は多くみられる。Henkin らは硫酸亜鉛の二重盲検法では有意な効果は得られなかったとしているが<sup>1)</sup>, 味覚障害を原因別に分類しておらず, 1991 年に Yoshida ら<sup>2)</sup>が, 2002 年に Sakai ら<sup>3)</sup>が, 特発性及び亜鉛欠乏性味覚障害を対象に行った亜鉛内服治療では有意に効果があったと報告している。現在では亜鉛欠乏は味覚障害の原因として定着しており, 一般的にも普及した事実である。近年, 高齢化に伴い, 罹患している慢性疾患や内服

薬の増加が著しく, 薬剤性や全身疾患性が増加し, 老年性うつの一症状として心因性も増加の一方である。味覚障害は耳鼻咽喉科だけでなく, 内科, 心療内科, 歯科などの連携も重要な疾患である。

### 1. 亜鉛欠乏性 (潜在性含む) 味覚障害の原因

舌表面には茸状乳頭, 葉状乳頭, 有郭乳頭, 糸状乳頭の 4 種類の舌乳頭がみられ, 前者 3 つには味蕾が存在する。さらに味蕾には味細胞があり, 味覚受容器として味物質を伝達する。味細胞は通常, 細胞分裂をして新生交代されるが, 体内の亜鉛が欠乏すると細胞のターンオーバーが延長し,



図1 電気味覚計 (RION TR-06)

機能低下を起こす。大木らは正常なラットの味細胞のターンオーバーは約十日で行われ、亜鉛欠乏ラットでは著明に延長することを確認した<sup>4)</sup>。またヒトの茸状乳頭の味蕾の再生は約4週間要すると結論づけられている<sup>5)</sup>。

## 2. 臨床統計

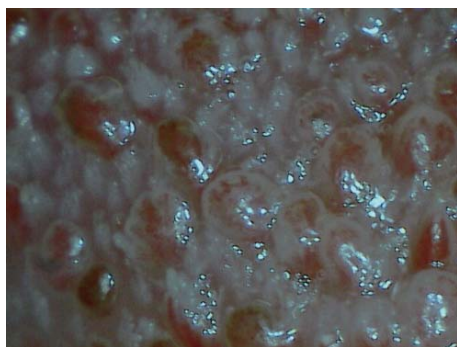
### a. 対象と方法

1999年1月から2010年12月までの12年間で兵庫医科大学耳鼻咽喉科味覚外来を味覚異常で受

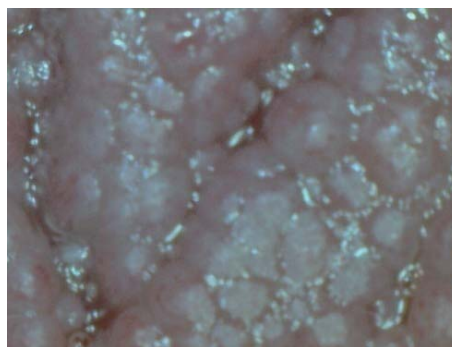


図2 濾紙ディスク  
(テストディスク® 三和科学研究所)

診した1059例(男性412例, 女性647例)を対象とした。年齢は12歳~89歳(平均60.0歳)であった。全例, 初診時に問診(発症時期, 誘因, 症状, 内服, 併存疾患), 電気味覚検査(RION TR-06(図1)), 濾紙ディスク法(テストディスク®(図2)), 採血(Zn, Fe, Cu), SDS, VASによる自覚症状程度の評価, 必要な症例にマイクロスコープ, コンタクトエンドスコープによる茸状乳頭観察(マイクロスコープ像 図3a, b, コンタクトエンドスコープ像 図4a, b), 頭部CT, 頭部MRIなどを施行した。治療は原則として亜鉛内服療法をほぼ全例に行っており, 亜鉛製剤と



(a)



(b)

図3 健康人と味覚障害の舌所見(マクロスコープ)

(a) 健康人では舌乳頭は卵円形で辺縁が明瞭, 血管の流入は良好である。

(b) 味覚障害患者の舌乳頭は肥厚, 隣接した乳頭の癒合や血管の途絶がみられ, 走行は不明瞭である。

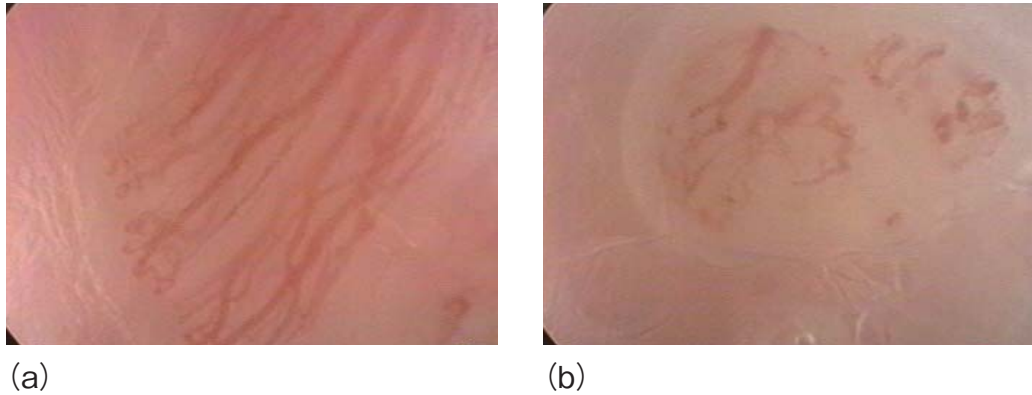


図4 単一の舌乳頭のコンタクトエンドスコープ像

- (a) 正常人の舌乳頭の血管像
- (b) 29歳 男性. 5歳時に中耳手術を受け, 鼓索神経切断後20年経過した舌乳頭の血管像. 電気味覚検査と濾紙ディスク法で患側スケールアウトであった.

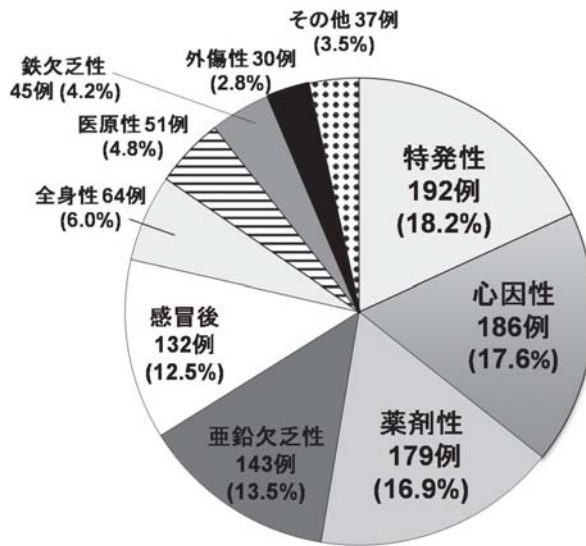


図5 味覚障害の原因と当科での割合 (n = 1059)

して硫酸亜鉛 (100 ~ 300mg/日, 亜鉛量として 21 ~ 63mg/日), ポラプレジンク (プロマック®) (150mg/日, 亜鉛量として 34mg/日) を使用した. また鉄欠乏症例にはクエン酸第一ナトリウム (フェロミア®), 心因性にはベンゾジアゼピン系やSSRIなどの抗不安薬を, 口腔乾燥を伴う例には唾液分泌促進剤, 漢方を併用した.

## b. 結果

図5に味覚障害の原因別分類を示す. また表1に65歳以上と65歳未満に分けた原因別頻度を示す. 亜鉛欠乏性は血清亜鉛値が80 μg/dl未満例で, 特発性味覚障害は血清亜鉛値が80 μg/dl以上であるが他に明らかな原因はなく潜在的亜鉛欠乏が疑われる例と定義している. 当科では特発性が最も多く, 次いで心因性, 薬剤性と多かった.

表 1 高齢者の味覚障害の原因

原因	症例数 (%)	
	65歳未満 (n = 428)	65歳以上 (n = 369)
薬剤性	43 (10.0)	96 (26.0)
特発性 (亜鉛欠乏含む)	161 (37.6)	131 (35.5)
全身疾患性	21 (4.9)	27 (7.3)
鉄欠乏性	28 (6.5)	11 (6.3)
感冒性	62 (14.6)	36 (9.8)
医原性	21 (4.9)	10 (2.7)
外傷性	21 (4.9)	0 (0)
心因性	45 (10.5)	46 (12.4)
その他 (風味障害含む)	26 (6.1)	0 (0)

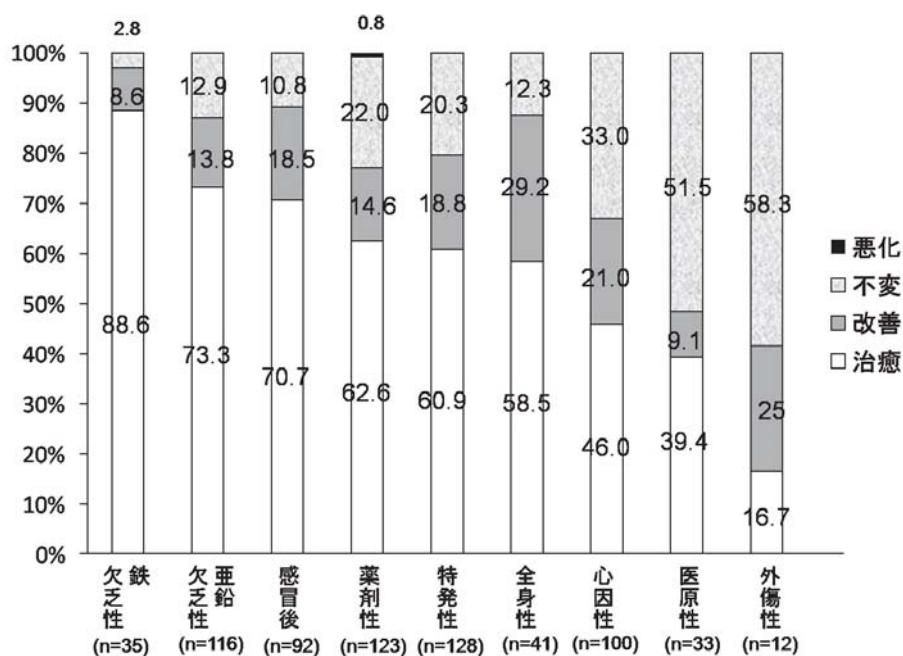


図 6 原因別自覚症状の改善率

また 65 歳以上群では 65 歳未満群と比較して、薬剤性が約二倍と有意に多く、外傷後や感冒後は少なかった<sup>6)</sup>。転帰が確定し得た 680 例で改善率、改善期間を検討したところ、自覚症状の改善率は感冒後 70.2%、鉄欠乏性 88.6%、亜鉛欠乏性 73.3%と比較的良好であったが、外傷性 16.7%、医原性 39.4%、心因性 46.0%と低い傾向にあった(図 6)。改善した例の平均治療期間を図 7 に示す。鉄欠乏性 21 週間、感冒後 20 週間、亜鉛欠乏性が 22.7 週間であるのに対して薬剤性では 43.2 週間と他の原因の二倍もの期間を要した。

また味覚障害発症から受診までの期間が 6 カ月

未満であった例では有効率が 83.3%、治療期間は 27.8 週間であったのに対して、6 カ月以上経過した例では有効率は 70.5%、治療期間 35.7 週間と有意に改善率は悪く治療期間も長期に及んだ<sup>7)</sup>。また 65 歳以上の群では 65 歳未満の群と比較すると治療期間は有意に長期に及んだが<sup>8)</sup>(図 8)、改善率に有意な差は認めなかった<sup>6)</sup>。

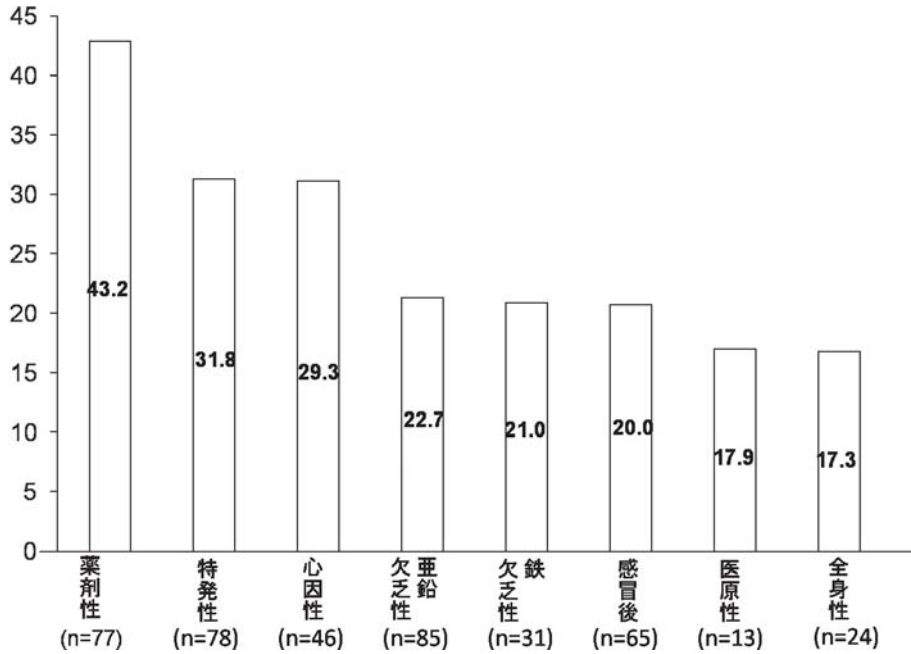


図7 原因別平均治療期間

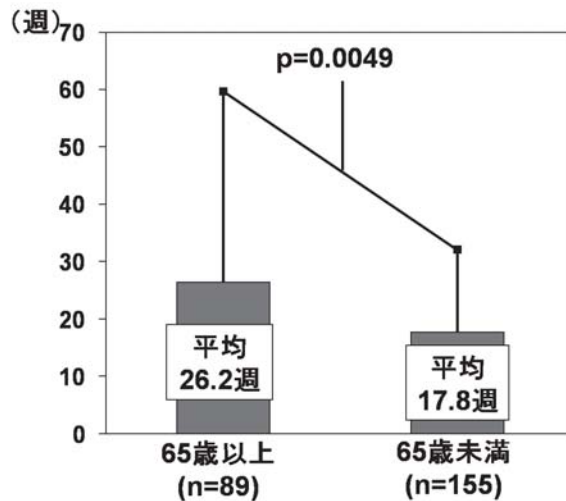


図8 年齢別改善期間

### 3. その他の亜鉛が関与する味覚障害

亜鉛欠乏性や特発性は亜鉛欠乏が主な原因であるが、薬剤性、感冒後、全身疾患性などにも亜鉛欠乏が関与する。下記に亜鉛欠乏と関係が深く、頻度の高い薬剤性、全身疾患性を記す。

#### a. 薬剤性味覚障害

200種類以上の薬剤で副作用に味覚障害が記載されており、そのうち多くの薬剤で亜鉛キレート作用が確認されている<sup>8)</sup>。抗癌剤は投与早期に味覚障害は出現し、投与が終了すると早期に回復する。抗生剤や抗真菌薬、ペニシラミンも中止によ

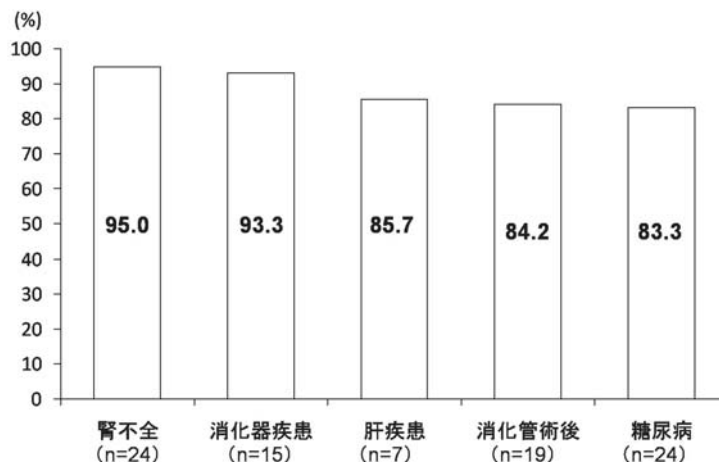


図9 全身疾患性味覚障害患者の亜鉛欠乏の割合

り早期に回復することが多い。しかし、血圧降下剤、高脂血症用剤、血糖降下剤などは長期内服により発症することが多く、多種類併用しているため、原因薬特定が困難でまた薬剤変更、中止が難しいことから改善率が悪く、治療も長期間に及ぶと考えられる。

## b. 全身疾患性味覚障害

亜鉛低下は様々な全身疾患で引き起こされる。全身疾患性味覚障害の原因疾患となるもので日常多く遭遇するのは、腎性（人工透析含む）、糖尿病性、腸疾患、肝疾患、悪性疾患、消化器術後である。当科を受診した全身疾患性味覚障害患者の亜鉛欠乏率を現疾患別に示す。どの疾患も80%以上で亜鉛欠乏状態にあることが確認された（図9）。

- (1) 腎疾患：亜鉛の吸収障害や尿中亜鉛排泄増加、蛋白質摂取量制限、透析液への流出などが原因で亜鉛低下状態を引き起こす。亜鉛内服は味覚障害以外にも亜鉛欠乏性貧血例には必須となる。
- (2) 糖尿病性：糖尿病患者では尿中亜鉛排泄増加が報告されている。糖尿病による味覚障害は亜鉛低下だけではなく、糖尿病性ニューロパチーの一症状という説<sup>5)</sup>や糖尿病薬が味覚障害を引き起こすこともあるため、原因を特定させることが難しいことも多い。

(3) 腸疾患：亜鉛は十二指腸～小腸上部で吸収される。慢性炎症性腸疾患では亜鉛吸収が障害されるため、しばしば血清亜鉛は低値となる。潰瘍性大腸炎と比較してクローン病では低亜鉛血症が著明だと報告されている<sup>9)</sup>。治療は十分な亜鉛内服とともに腸疾患のコントロールが不可欠である。

(4) 肝疾患：慢性肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患は亜鉛吸収率の低下、尿中亜鉛排泄の増加に加えて血清アルブミン値が低下するため亜鉛欠乏状態にある。亜鉛は味覚だけでなく、肝性脳症の改善、肝組織の炎症抑制、インターフェロン副反応抑制、肝線維化抑制にもつながると報告されている<sup>10)</sup>。

全身疾患性ではその原因疾患によっても予後は異なる。当科での慢性腎不全における味覚障害例の予後は19人中2人が数週間内に現病死、5人が通院困難で治療中断であったが、残りの12人中10人で自覚症状が亜鉛内服療法にて治癒、2人が改善し、治療効果は良好であった。また糖尿病性では亜鉛療法有効率は80.7%であった。比較的、腸疾患に起因する味覚障害も亜鉛内服の効果は72.7%と良好であるが、腸疾患がコントロールされないと亜鉛内服にても低亜鉛血症が改善せず、治療効果は少ない。消化管術後の亜鉛有効率も93.8%と良好である。

「症例1. 味覚障害を初発症状としたクロンクハイトカナダ症候群」(図10)

54歳女性. 現病歴: 2010年10月より味覚障害を自覚した. 同年12月近医耳鼻咽喉科を受診し治療するも改善なく, 2011年2月当科紹介受診となった.

口腔内乾燥なし. 舌痛なし. 嗅覚障害なし. 既往歴・合併症: 特記すべきことなし.

常用薬: 特記すべきことなし. 初診時舌茸状乳頭所見: 蒼白, 扁平.

血液検査: Alb 4.1g/dl, Fe 21  $\mu$ g/dl, Zn 72  $\mu$ g/dl, Cu 108  $\mu$ g/dl, Hb 11.2g/dl, BS 99mg/dl.

SDS: 31 (正常: 23~47, 神経症: 39~59, うつ病: 53~67), 唾液検査: 安静時4.6ml (正常値: 3ml以上), ガムテスト24.4ml (正常値: 10ml以上), 味覚VAS: 5% 味覚検査: 電気味覚検査, 濾紙ディスク検査ともほぼ脱失であった.

2011年3月より鉄剤・硫酸亜鉛300mg/day内服にて症状改善傾向となるも, 再び悪化した. その後食事摂取不良となり, 4月より口唇・手掌・足底の色素沈着, 抜毛, 爪甲の委縮を自覚した. 当院内科で消化管精査を行い, 胃・十二指腸・大腸に多発するポリープを認め, Cronkheite-Canada症候群と診断された.

2011年7月に大腸ポリープ切除, ステロイド投与治療により, 味覚障害は改善し, 色素沈着は薄くなり, 抜毛は認めなくなった. 治療開始3週間後の再診時, 味覚VAS90%, 電気味覚検査にて正常であった. 舌茸状乳頭所見は形態・血流と

もにほぼ正常となった. 現在, 当科・消化器内科にて経過観察中である.

当科で経験したクロンクハイトカナダ症候群は現在までに2例であり, いずれも味覚障害が初発症状で初診が耳鼻咽喉科味覚外来であった.

## まとめ

1. 味覚障害の原因として亜鉛欠乏が関与する特発性や亜鉛欠乏性味覚障害の頻度は高かったが, 高齢者では薬剤性の割合が若年者より二倍高かった. 薬剤性味覚障害は他の原因より治療期間を二倍要した.
2. 近年, どの施設でも心因性味覚障害は増加傾向にある.
3. 高齢者では治療期間は長期に及ぶものの, 改善率は若年者と有意な差は認めなかった.
4. 発症から受診までが6カ月以上経過していると改善率は有意に低下し, 治療期間も長期間に及んだ.
5. 薬剤性味覚障害は亜鉛キレート作用をもつ薬剤によって惹起されることが多く, 薬剤によって発症時期, 改善率, 改善期間が異なる.
6. 全身疾患性味覚障害も原因疾患によって経過は異なるが, 原則として亜鉛補充療法と現疾患のコントロールが必要不可欠である. 消化器疾患は味覚障害が初発のこともあり, 精査治療に他科との連携が重要である.



図10 クロンクハイトカナダ症候群例の所見

a. 多発する十二指腸球部のポリープ, b. 爪甲の委縮, c. 足底の色素沈着

## ◆文 献

- 1) Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, et al : A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med* 272 : 285-299, 1976
- 2) Yoshida S, Endo S, Tomita H, et al : A double-blind study of the therapeutic efficacy of zinc gluconate on taste disorder. *ANL* 18 : 153-161, 1991
- 3) 酒井文隆, 吉田晋也, 遠藤壮平, 他 : 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—. *日耳鼻* 98 : 1135-1139, 1995
- 4) 大木光義, 安田正秀, 富田 寛 : 亜鉛欠乏性味覚障害ラットにおける味蕾細胞の新生・交代 (turn over) について. *Biomed Res Trace Elements* 2 : 249-250, 1991
- 5) Beidler LM : Renewal of cells within taste buds. *J Cell Biol* 27 : 263-272, 1965
- 6) 岡 秀樹, 任 智美, 梅本匡則, 根来 篤, 他 : 高齢者の味覚障害. *口腔・咽頭科* 23 : 147-150, 2010
- 7) 任 智美, 梅本匡則, 根来 篤 : 当科における321例の臨床的検討. *日耳鼻* 109 : 440-446, 2006
- 8) 富田 寛 : 薬剤性味覚障害, 味覚障害の全貌, 診断と治療社, 東京, pp316-345, 2011
- 9) 高木洋治, 山東勤弥, 根津理一郎, 他 : 消化器疾患と微量元素. *最新医学* 5 : 678, 1990
- 10) 高松正剛 : 慢性肝疾患治療における亜鉛投与の意義…肝線維化における検討. *亜鉛栄養治療* 1 : 35-40, 2010