

Think, Zinc.

Specialist
Review

～任 智美先生に聞く～

味覚障害

兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 任 智美 先生

味覚障害は、さまざまな原因で引き起こされるが、その重要な誘因として体内における亜鉛の不足があることが指摘されている。現在、日本で味覚異常を訴えて受診する患者は年間24万人（日本口腔・咽頭科学会アンケート調査、2003年）と推定されているが、兵庫医科大学病院の味覚専門外来で味覚障害を診療されている耳鼻咽喉科 講師 任先生に、味覚障害の診断、治療法、プライマリ医と専門医の役割についてお話を伺った（取材日：2016年12月13日）。



Q.1

日本人における味覚障害の実態について教えてください。

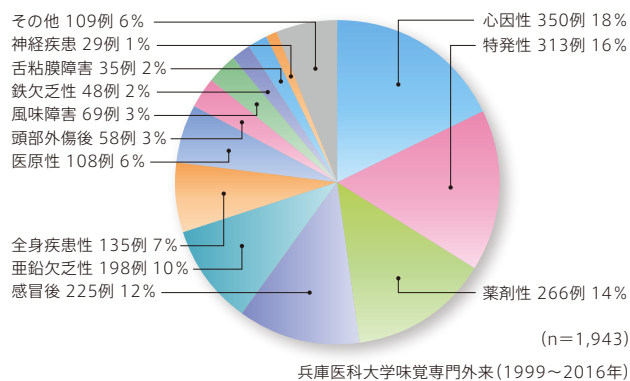
A

兵庫医科大学の味覚専門外来では、これまでに診療した1,943例の味覚障害患者についてその原因別頻度の内訳を集計しています（図1）¹⁾。心因性が最も多く18%、特発性とは血清亜鉛値が亜鉛欠乏性（血清亜鉛値80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上と定義した※1）に該当しない80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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ますが、特発性が16%、薬剤性が14%と続いて、亜鉛欠乏性が10%となっています。薬剤性や全身疾患性などの原因が否定されたもののみを亜鉛欠乏性としていますので、亜鉛欠乏性以外の症例にも血清亜鉛値が80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の者が多く含まれています。心因性の味覚障害については、阪神・淡路大震災後の心因性患者がベースにはあるのですが、近年も増加傾向にあり、老年性うつがその背景にあるように感じています。

※1：亜鉛欠乏症の診療指針²⁾では血清亜鉛値60～80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を潜在性亜鉛欠乏と定義している。

同データで受診者の年代別内訳をみると60代以上の方が61.6%を占めていました。また、65歳以上では、65歳未満と比べて薬剤性が倍程度も多いことが明らかとなっています。

図1 当科味覚外来における味覚障害の原因別頻度¹⁾



1) 西井智子ほか. 口腔・咽頭科; 29(3): 380(B) (総会号) より一部改変
2) 児玉浩子ほか. 日本臨床栄養学会雑誌 2018; 40(2): 120-167.

Q.2

患者さんはどのような訴えをしますか？
また、どのような影響を及ぼしていますか？

A

患者さんの訴えとしては、味覚の低下や消失が多く、嗜好に変化が生じます。何を食べても「苦い」、「甘い」、「塩辛い」などと訴える人もいます。味覚の症状以外に、知覚的な、舌炎のような症状を合併している方も少なくありません。

特に高齢者においては、嗜好が変化し、栄養障害に陥ってしまうことが懸念されます。また、塩分や糖分の過剰摂取につながる可能性もあり、QOLの観点から、そして延命という意味からも味覚障害の治療の重要性が指摘されています。

Q.3

味覚障害の原因の1つとして亜鉛不足があげられます。実際に亜鉛がかかわっている味覚障害は多いのでしょうか？

A

ほとんどの味覚障害に亜鉛不足が関与していると考えてよいと思います。

実際に当施設では血清亜鉛値を測定した患者さんの約半数の方が亜鉛不足状態でした。薬剤性については、200種類以上の薬剤で副作用として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ます³⁾。全身疾患性味覚障害も、亜鉛不足が関係しています。全身疾患性味覚障害の原因疾患として日常多く遭遇する、腎不全（人工透析患者含む）、糖尿病、消化器疾患、肝疾患、悪性疾患、消化器術後などで80%以上の患者が亜鉛不足状態に

あったことを確認しています⁴⁾。特に消化器疾患については、味覚障害からクローンカイト・カナダ症候群^{※2}の診断がついたケースがあり印象に残っています。

高齢者で味覚障害が多くみられる原因として、加齢による亜鉛吸収の低下があることが指摘されています。

※2：クローンカイト・カナダ症候群：主に胃腸のポリープが数多く広がって発生する消化管の腫瘍性の非常に稀な疾患。胃腸ポリープのほか、味覚障害、腹部症状、皮膚症状などがみられる。

3) 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, 2011; 316-345.

4) 任智美ほか. 亜鉛栄養治療 2012; 2(2): 46-53.

Q.4

亜鉛不足が味覚障害を引き起こす機序について教えてください。

A

亜鉛は、味蕾の味細胞が細胞分裂して新生・交代される際に補酵素として使われています。そのため体内の亜鉛が不足すると、細胞のターンオーバーが延長し、新生・交代が滞って機能低下が引き起こされるのです。

抗がん剤に起因する味覚障害は、その細胞傷害性によって味細胞が傷害されることで引き起こされることも機序の1つとして知られています。

Q.5

味覚障害はどのようにして診断されていますか？

A

まずは問診が重要となります。発症時期や思い当たる誘因、症状、服用薬、併存疾患などを聴取します。

次に、神経機能を評価するために電気味覚検査をおこないます。電気味覚検査では、電気味覚について21段階で定量的に評価することができます。濾紙ディスク法という検査もあります。検査キットが市販されており、4基本味の味質が同定できることが特徴です。現在、この2つのみが保険適用となっています。血液検査については、亜鉛と拮抗する銅や鉄についても測定し、総合的に評価します。VASは自覚症状の定量化に適しており、マイクロスコープで舌茸状乳頭を観察することで視覚的に舌の状態を評価することができます。SDSは心因性の関与についての評価に用います(表1)。

表1 味覚障害の検査

- 電気味覚検査
- 濾紙ディスク法
- 採血(亜鉛、銅、鉄)
- VAS (Visual Analogue Scale) による自覚症状程度の評価
- マイクロスコープによる茸状乳頭の観察
- 自己評価式抑うつ尺度 (SDS; Self-rating Depression Scale) など

Q.6

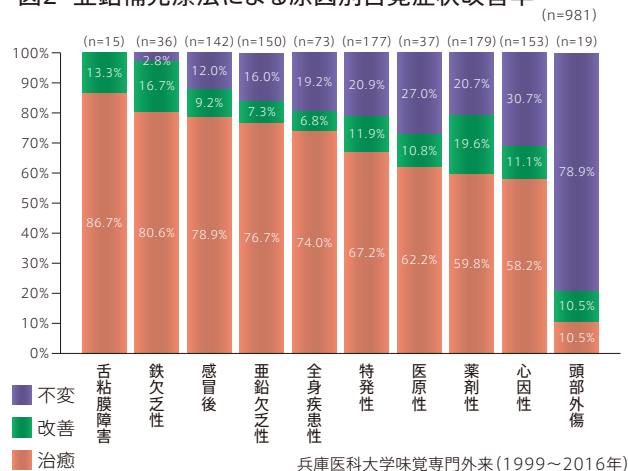
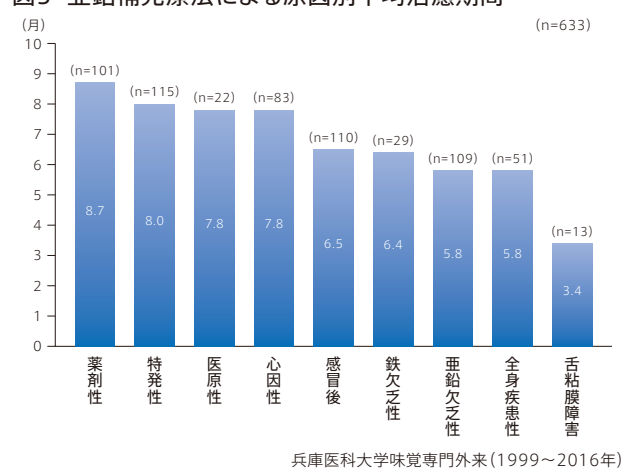
味覚障害はどのようにして治療をおこないますか？

A

亜鉛補充療法が現在のところ味覚障害に対してエビデンスを有している唯一の治療法です。

味覚障害の発現機序を考えても、血清亜鉛濃度が高値の症例を除いてほぼ全例が亜鉛補充療法の適応※3になると考えています。当施設における、ポラプレジンク※4 150mg（亜鉛含有量約34mg）や硫酸亜鉛の亜鉛含有量にして1日21～63mg投与を中心とした治療の臨床効果についてご紹介します（図2）¹⁾。全体的に高い有効率（治癒＋改善）が得られており、亜鉛欠乏性（血清亜鉛値＜80 μg/dLと定義した※1）については84.0%の有効率（治癒＋改善）となっています。また、原因別に治癒までの期間を検討したところ、亜鉛欠乏性でも平均6ヵ月近く、薬剤性では8ヵ月以上の時間がかかっていました（図3）¹⁾。65歳未満と65歳以上に分けた検討では、65歳以上で治癒までに時間がかかる（ $p < 0.001$, マン・ホイットニーU検定）ものの、改善率については両群間に差は認められませんでした。症状を自覚してから6ヵ月未満で当院を受診した患者は、それより遅かった患者に比べて改善率が高く（ $p < 0.001$, χ^2 検定）、治癒までの期間が短かった（ $p < 0.001$, マン・ホイットニーU検定）ことも確認されています。このように亜鉛補充療法においてはある程度の期間、投与を続けることが重要となります。ヒトの味細胞のターンオーバーには1ヵ月程度かかるとされており⁵⁾、亜鉛によって新生・交代が改善して実際に症状が改善し始めるまでに3ヵ月程度が必要となるのです。当初は1ヵ月に一度、3ヵ月目以降は3ヵ月に一度程度、血液検査を実施して血清中亜鉛濃度を把握しながら、必要に応じて投与量を増減しています。

※3：ノベルジン®錠の効能・効果は「ウィルソン病（肝レンズ核変性症）、低亜鉛血症」です。
 ※4：ポラプレジンクの承認された効能・効果は胃潰瘍です。

図2 亜鉛補充療法による原因別自覚症状改善率¹⁾図3 亜鉛補充療法による原因別平均治癒期間¹⁾

1) 西井智子ほか. 口腔・咽喉科; 29(3): 380(B) (総会号) より一部改変
 5) Beidler LM. J Cell Biol 1965; 27: 263-272.

Q.7

味覚障害の診療におけるプライマリケアの先生方の役割について教えてください。

A

患者さんから味覚障害の訴えがあった場合、まずは問診が重要となります。発症時期や思い当たる誘因、症状、服用薬、合併症などを聴取します。それと同時に、血清中の亜鉛、銅及び鉄の濃度を測定します。亜鉛濃度を低下させるような薬剤を服用していないかもチェックしていただくといでしょう（PMDAホームページ内「重篤副作用疾患別マニュアル 薬物性味覚障害」参照）。この度（2017年3月）、低亜鉛血症に対してノベルジン®が効能・効果を取得し、安全で比較的实施しやすい治療法としてプライマリケアの先生方に亜鉛補充療法としてお使いいた

だけるようになりました。ノベルジン®は亜鉛含量で1日150mgまでの増量が可能で、味覚障害患者の亜鉛不足状態を改善する薬剤として期待しています。一方で、原因不明の味覚障害など、診断、治療に難渋するようなケースについては専門医にご紹介ください。味覚障害が原因で他の重要な疾患が見つかるケースもあります。亜鉛補充療法の有効性が確認されている中、味覚障害を訴えた患者さんが放置されることがないようにぜひご留意いただければと思います。

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{※1}
貯 法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名		ノベルジン錠25mg	ノベルジン錠50mg
成分・含量		1錠中 酢酸亜鉛水和物 83.92mg (亜鉛として25mg)	1錠中 酢酸亜鉛水和物 167.84mg (亜鉛として50mg)
添加物		トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クロスボロド、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000	
剤形		フィルムコーティング錠	割線を施したフィルムコーティング錠
色		白色	白色
外形	表面	 直径：6.5mm	 直径：8.5mm
	裏面		
	側面	 厚さ：3.2mm	 厚さ：3.8mm
質量(mg)		129	256
識別コード		NPC97	NPC98

■効能・効果

- ・ウィルソン病 (肝レンズ核変性症)
- ・低亜鉛血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

・低亜鉛血症の場合

食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

■用法・用量

- ・ウィルソン病 (肝レンズ核変性症)

成人には、亜鉛として、通常1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日250mg(1回50mgを1日5回投与)とする。
6歳以上の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日3回経口投与する。
1歳以上6歳未満の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日2回経口投与する。
なお、いずれの場合も、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて投与すること。

- ・低亜鉛血症

通常、成人及び体重30kg以上の小児では、亜鉛として、1回25～50mgを開始用量とし1日2回経口投与する。通常、体重30kg未満の小児では、亜鉛として、1回25mgを開始用量とし1日1回経口投与する。血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重30kg以上の小児では1日150mg(1回50mgを1日3回)、体重30kg未満の小児では75mg(1回25mgを1日3回)とする。
なお、いずれの場合も、食後に投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ウィルソン病 (肝レンズ核変性症)の場合

- (1) 症候性のウィルソン病患者で初期治療として本剤を使用する場合、トリエンチン塩酸塩等のキレート剤と併用すること。本剤とトリエンチン塩酸塩等のキレート剤を併用する場合には、1時間以上あけて投与すること。ただし、無症候性のウィルソン病患者には初期治療として本剤単独投与でもよい。
- (2) 食物と同時摂取した場合、本剤の効果が遅延するおそれがある。
- (3) 妊婦に投与する場合は、1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、銅欠乏をきたすことがないよう、亜鉛として1回25mgに減量するなど尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。〔慎重投与〕及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- (4) 本剤の投与開始初期には、少なくとも1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。また、本剤投与継続中も症状推移を勘案しながら、定期的に検査を行うこと。

項目	参考値
尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	50～125 μ g/24時間 (0.1 μ g/mg・クレアチニン以下)

- (5) 本剤の用量を変更する場合は、尿中銅排泄量検査に加え、必要に応じて尿中亜鉛排泄量検査及び肝機能検査(AST (GOT)、ALT (GPT) 等)を行うこと。

項目	参考値
尿中亜鉛排泄量 (スポット尿中亜鉛濃度)	2,000 μ g/24時間 以上 (1.8 μ g/mg・クレアチニン以上)

- ・低亜鉛血症の場合

本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度の確認を行うこと。

なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は本剤を服薬する前に行うことが望ましい。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
- (2) 妊婦、授乳婦〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- (3) 小児等〔小児等への投与〕の項参照
- (4) 非代償性肝障害患者〔非代償性肝障害患者に対する使用経験が少ない。〕

2. 重要な基本的注意

- ・両機能共通

本剤投与により、アミラーゼ及びリパーゼの異常が長期に持続する場合には、肝機能検査(腫瘍マーカーを含む)を考慮すること。

- ・低亜鉛血症の場合

- (1) 血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。
- (2) 本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、血清銅濃度を定期的に確認することが望ましい。

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)
低亜鉛血症治療剤

薬価基準記載

ノベルジン®錠25mg・50mg

NOBELZIN®Tablets 25mg・50mg
(酢酸亜鉛水和物製剤)

日本標準商品分類番号		873929
	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX01299000	22600AMX01300000
薬価収載	2014年11月	
販売開始	2015年 2 月	
効能追加	2017年 3 月	
国際誕生	1997年 1 月	

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボラプレジック	本剤の効果を増強させる可能性がある。	亜鉛含有製剤であるため。
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるので、1時間以上あけて投与すること。	同時投与した場合、本剤がキレートされ、本剤及びキレート剤の吸収率が低下する可能性がある。
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフゾニル 経口鉄剤 ビスホスホネート系製剤 エルトロンパップ オラミン ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果を減弱するおそれがあるので、時間をあけて投与すること。	同時投与した場合、本剤及びこれらの薬剤の吸収率が低下する可能性がある。

4. 副作用

- ・ウィルソン病 (肝レンズ核変性症)

ノベルジンカプセルの国内臨床試験における安全性評価対象例37例中34例(91.9%)に副作用が認められた。自他覚症状では、胃不快感6例(16.2%)、悪心2例(5.4%)、嘔吐1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、下痢1例(2.7%)、口内炎1例(2.7%)、肝腫大1例(2.7%)、膀胱炎1例(2.7%)、麦粒腫1例(2.7%)及び頭痛1例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なもの、リパーゼ増加28例(75.7%)、アミラーゼ増加20例(54.1%)、血清鉄低下17例(45.9%)、総コレステロール減少4例(10.8%)、尿潜血陽性4例(10.8%)、ALT (GPT) 増加3例(8.1%)、白血球数減少3例(8.1%)、尿中蛋白陽性2例(5.4%)、アルブミン減少2例(5.4%)であった。(承認時)
ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例6例中1例(16.7%)に副作用が認められた。副作用は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。(承認時)

- ・低亜鉛血症

ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例74例中23例(31.1%)に副作用が認められた。主な自他覚症状では、悪心4例(5.4%)、嘔吐3例(4.1%)、そう痒症2例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加6例(8.1%)、血中銅減少3例(4.1%)、血中鉄減少2例(2.7%)、ALP増加2例(2.7%)であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

銅欠乏症(頻度不明^{※1})：本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少や貧血を起こすおそれがあるため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1：他の亜鉛含有製剤で報告された副作用。

※(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
胃腸障害	胃不快感、悪心	口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感	胃炎
肝胆道系障害		肝腫大、ALP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加	
脾臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	急性脾炎	
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	貧血
皮膚		アレルギー性皮膚炎、そう痒症	湿疹、発疹
その他	血清鉄減少	総コレステロール減少、アルブミン減少、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、HDL-コレステロール減少、トリグリセリド増加、総蛋白減少、麦粒腫、膀胱炎、頭痛、血清鉄増加、血清銅減少、咳嗽	めまい ^{※2}

注2：外国でのみ2例以上報告された副作用。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験が少ないため、慎重に投与すること。ウィルソン病の妊婦に投与する場合は、銅欠乏をきたすことがないよう、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。なお、海外で妊婦に投与した時に、小頭症及び心臓欠陥の児が各1例報告されている。また、キレート剤による催奇形性について一部銅欠乏によるものであることが報告されている。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照

(2) 授乳婦

亜鉛が乳汁中に移行し、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が発現するおそれがあるので、本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

8. 過量投与

徴候、症状：グルコン酸亜鉛の過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいが現れた例、及び硫酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏迷を伴う出血性肺炎による死亡例が報告されている。処置：過量投与が判明した場合、速やかに胃洗浄を行うか催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清中亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート剤による治療を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 開封後は、高温多湿を避けて保存すること。
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- ・ウィルソン病 (肝レンズ核変性症)

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

■包装

ノベルジン錠25mg：PTP100錠(10錠×10) ノベルジン錠50mg：PTP100錠(10錠×10)

●詳細は添付文書等をご参照ください。 ●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
フリーダイヤル：0120-003-140

Nobelpharma

※製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区新川1-17-24

©：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

※※2019年4月改訂(第8版)

※2018年3月改訂

NBZ-8-SWB
2019年4月作成