

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 早期に認められる症状

薬物性味覚障害は高齢者に多く、複数の薬剤を服用しており、また発症までの時間や症状もまちまちで、初期の症状を捉えることは困難なことが多い。初期症状を含め、よく訴える症状に以下のようなものがある。

- ① 味（甘、塩、酸、苦）が感じにくい
- ② 食事が美味しくない
- ③ 食べ物の好みが変わった
- ④ 金属味や渋味など、嫌な味がする
- ⑤ 味のしないところがある
- ⑥ 口が渇く

#### (2) 副作用の好発時期

原因となりうる薬剤の服用後、直ぐに発症することもあるが、多くは約2週から6週間以内に味覚障害が起こる。服用中止後も長期にわたって症状が継続し、緩解するまで数か月を要することもある。

#### (3) 患者側のリスク因子

- ① 性：男女比は2：3の割合で、女性に多いとの報告<sup>1)</sup>があるが、その理由は不明である。
- ② 年齢：1980年代の我が国の報告では、味覚障害の好発年齢は50～60歳代にピークがあったが、最近では60歳以降の発症が多く、高齢者に多い疾患であることが認識されつつある<sup>2)</sup>。2003年の調査によると、我が国における味覚障害患者は年間24万人といわれ、その数は1990年の年間14万人から約1.8倍に増加している<sup>1)</sup>。その理由の一つとして、急激な高齢化社会を迎えていることが挙げられる。米国の調査<sup>4)</sup>でも味覚・嗅覚障害患者の約40%が65歳以上であり、同様の傾向が指摘されている。
- ③ 誘因となる疾患：精神神経疾患、循環器疾患、高血圧症、胃疾患、肝障害、腎障害、癌などの疾患を有する患者は薬物性味覚障害を生じやすい。
- ④ 薬剤の種類の数：薬剤の中には味覚障害を直接、あるいは間接的に誘発するものも少なくない。多数の薬剤を服用している人は、よりリスクが高いといえる。
- ⑤ 薬剤の服用期間：発症リスクは薬剤の服用期間が長期にわたるほど、

服用量が増加するほど高くなる。

#### (4) 推定原因医薬品（味覚障害を引き起こす可能性の高い薬剤）

薬物性味覚障害の中で、添付文書に口腔内苦味感が記されている薬剤を表1に示した<sup>5)</sup>。その中には催眠鎮静薬、精神神経用薬および循環器官用薬が多い。味覚障害・味覚異常が報告されており、添付文書に記載されている薬剤を表2に示した<sup>5)</sup>。味覚障害を起こす薬剤は多品目あり、口腔内苦味感が記されている薬剤と同様に循環器官用薬、催眠鎮静薬、精神神経用薬が多い。

#### (5) 医療関係者の対応のポイント

味覚障害と薬剤との関連を明らかにする。薬剤の副作用欄に味覚障害が明記されている場合や、主訴や既往歴から原因薬剤の可能性が高い場合はその薬剤の休薬を検討する。早期に休薬することで症状の改善、回復に至ることが多い。原疾患治療のため、休薬が困難な場合は薬剤を変更する。

休薬や薬剤の変更によっても、症状の回復が見られない場合は口腔外科や耳鼻咽喉科など味覚検査可能な専門医を紹介する。

## 2. 副作用の概要

### (1) 自覚症状

味覚障害の症状はその多くが自覚症状である。その症状は以下のように分類される。

- ① 味覚減退：「味が薄くなった，味を感じにくい」
- ② 味覚消失・無味症：「全く味がしない」
- ③ 解離性味覚障害：「甘みだけがわからない」
- ④ 異味症・錯味症：「しょう油が苦く感じる」
- ⑤ 悪味症：「何を食べても嫌な味になる」
- ⑥ 味覚過敏：「味が濃く感じる」
- ⑦ 自発性異常味覚：「口の中に何も無いのに苦みや渋みを感じる」
- ⑧ 片側性味覚障害：一側だけの味覚障害

薬物性味覚障害では、①味覚減退、④異味症・錯味症、⑦自発性異常味覚（苦味や渋味）などが多く、進行すると②味覚消失・無味症に至ることもある。

### (2) 他覚症状

薬物性味覚障害において、明確な他覚症状はない。味覚検査、血液検査などによって、その症状を把握することはできるが、患者自身の主観的な訴えによるところが大きい。

### (3) 臨床検査

- ① 血液検査：血液一般検査(貧血の有無)、微量元素(亜鉛、銅、鉄)、ビタミンB<sub>12</sub>などの検査を行う。また、鑑別のために糖尿病、肝機能、腎機能などの検査も行う。
- ② 味覚機能検査法：味覚機能検査により味覚障害の診断および程度を評価するのに重要である。味覚機能検査には幾つかあるが、患者及び症状により使い分ける。現在、広く用いられているのはろ紙ディスク検査法および電気味覚検査法である。
  - ・ろ紙ディスク法 (filter-paper disc method; FPD method)：ろ紙ディスク検査法は「甘味」、「酸味」、「苦味」、「塩味」の4つの基本味を、具体的に蔗糖(甘味)、酒石酸(酸味)、塩酸キニーネ(苦味)、食塩(塩味)を含んだ液を直径5mmのろ紙ディスクに含ませ、舌表面に置き、味を判定させる。
  - ・全口腔法：ろ紙ディスク法と同様に味液を口腔に垂らして、口腔内全体で味覚の有無を測定する方法もある。高齢の方などには時間がかからない利点があるが、領域ごとの味覚機能を判定することはできない。欧米では比較的汎用されている。
  - ・電気味覚検査 (electrogustometry; EGM)：電気味覚計を使用し、陽極の直流電流で舌を刺激すると、鉄くぎをなめたような金属味や酸味を感じるにより判定する(不関電極は被検者の頸部に装着)。
  - ・味覚の検査部位<sup>6)</sup>
    - a) 舌前方(2/3)：鼓索神経
    - b) 舌根部：舌咽神経
    - c) 軟口蓋：大錐体神経

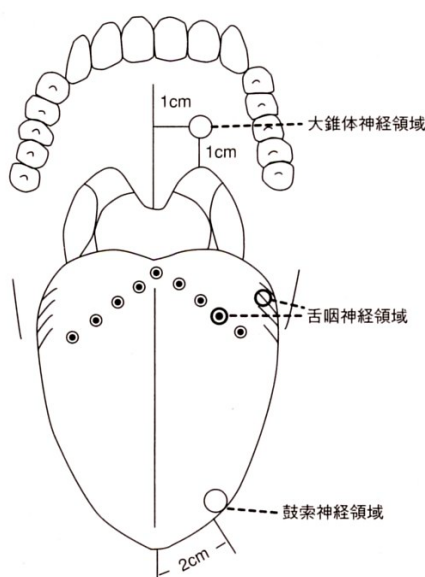


図 味覚検査部位

- ③ 唾液分泌検査：ガムテスト（正常値：10 mL 以上／10 分）を行い、口腔乾燥症の参考とする。

#### （4）発症機序

味覚の生理的観点から、三つの味覚異常発症機序が考えられる。

- ① 味物質の運搬：まず、味物質を含む食物が唾液と混じり合い溶液となって、味蕾の先端の味孔の微絨毛に到達することが重要である。微絨毛に味覚受容体があり、ここで味物質が受容体と反応する。この段階は唾液が必須である。唾液分泌低下は唾液の溶解作用、抗菌・殺菌作用や保護作用も低下をきたすので、味孔内への細菌や食物残渣の侵入がおこり、味物質の味覚受容器への拡散を阻害する。唾液分泌を低下させる薬剤には、降圧薬、抗ヒスタミン薬、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬、精神安定薬などが挙げられる。
- ② 味覚受容器への影響：味蕾の機能低下や異常によるもので、舌苔、舌炎、放射線障害、薬剤の副作用、内分泌疾患、肝・腎障害などが関連している。鉄欠乏性貧血による平滑舌、ビタミンB<sub>12</sub> 欠乏による Hunter 舌炎にみられる味覚障害はこれに含まれる。また、味覚障害の発症機序に、副腎皮質ステロイド、金属などの微量元素などの関与が示唆され<sup>7,8)</sup>、なかでも、必須微量元素の一つである亜鉛との関連性がよく検討されている<sup>9)</sup>。味覚障害をおこす可能性のある薬剤は 200 種類以上とされる。その発現機序は、薬剤の亜鉛に対するキレート作用、これに続発する亜鉛欠乏による味細胞のターンオーバーへの影響などが原因として指摘されている。
- ③ 神経伝達異常：味蕾から中枢への味覚伝達の異常で、ウイルス感染、悪性腫瘍、頭部外傷、外科手術、脳梗塞などが関連している。また、歯科での下顎孔の伝達麻酔による障害なども含まれる。

このなかで薬物性味覚障害は、①と② が圧倒的に多く、③は少ない。

### 3. 副作用の判別基準（判別法）

すでに味覚障害の副作用が報告されている薬剤で味覚障害を生じた場合は、その薬剤が原因と考え、可能であれば、服用の中止などの処置をとるのが、常識的である。

薬物性味覚障害と診断するためには、原因となる薬剤と味覚障害の間に明確な関係を示すことが必要である。発症が薬剤の使用を開始してからみられ、薬剤の中止によって症状が改善することが確認されて、初めて両者の因果関係が証明できる。実際にはこれを証明するのは困難なことが多い。

## 4. 判別が必要な疾患と判別法

味覚障害の原因別頻度については、薬物性味覚障害が最も多く(21.7%)、ついで、特発性(15.0%)、亜鉛欠乏性(14.5%)、心因性(10.7%)、さらに、嗅覚障害、全身疾患性、口腔疾患、末梢神経障害、中枢性神経障害による味覚障害などが報告されている<sup>2)</sup>。

以下、判別の必要な疾患について述べる。

- ① 特発性味覚障害：血清亜鉛値を含め諸検査が正常であり、原因や誘因が不明な味覚障害である。その大部分は食事性潜在性亜鉛欠乏症とされ、亜鉛製剤投与が有効な場合が多い。血清亜鉛値や各種の検査で味覚障害の原因となるような異常が見つからない場合に特発性と診断する。
- ② 亜鉛欠乏性味覚障害：血清亜鉛値の低下が証明され、かつ、それ以外に味覚障害の誘因や原因が明確でない症例である。味蕾には亜鉛が豊富に含まれており、亜鉛が欠乏すると、味蕾の味細胞の分化が遅延し、味覚受容体の感度の低下につながると考えられている。偏食、不規則な食習慣、食品添加物（ポリリン酸、フィチン酸、EDTA含有）などが原因となり、亜鉛の吸収を妨げたり、体内の亜鉛が排泄されることによると考えられている。診断は一般的には、血清亜鉛値は  $69 \mu\text{g/dL}$  以下を低値とする。
- ③ 心因性味覚障害：軽度のうつ病、仮面うつ病、転換ヒステリー、神経症、神経性食欲不振に伴い味覚障害を発症することがある。このような患者は心療内科等にコンサルティングすることが望ましい。
- ④ 風味障害（嗅覚障害）：味覚障害を訴えるが、実際は嗅覚障害である症例がある。味覚機能に異常のない嗅覚・風味障害と味覚・嗅覚の両者の障害が合併することがある。原因として感冒罹患が最多である。ウイルス感染により嗅覚や味覚を司る神経が障害を受けることによる。感冒罹患後、直ちに味覚障害を自覚した場合にはこの可能性が極めて高い。
- ⑤ 全身性味覚障害：糖尿病、急性、慢性肝障害、腎不全、甲状腺機能低下、胃・腸切除などの患者で味覚障害が生じやすい。
- ⑥ 口腔粘膜疾患：カンジダ感染症、舌炎、舌苔、口腔乾燥により、味蕾の萎縮や味物質の味細胞への運搬が障害される。口腔粘膜疾患の診断特殊な舌炎として鉄欠乏性貧血、Hunter 舌炎がある。
- ⑦ 末梢神経障害：舌・咽頭部の悪性腫瘍手術、中耳や扁桃の手術、外傷、顔面神経麻痺（Bell 麻痺、Ramsay Hunt 症候群など）に伴い生ずる。
- ⑧ 中枢神経障害：脳梗塞、脳出血、脳腫瘍、頭部外傷、多発性硬化症、末梢神経障害などにより生ずる。
- ⑨ 放射線治療：放射線照射により味細胞障害、神経障害、唾液分泌障害、

循環不全が起こる。放射線照射 1~2 か月後がピークで、その後 1~2 年でかなり軽快する。

上記①、②、⑤において亜鉛欠乏が直接的、間接的に関与しており全体の約 70%におよぶとされる。

## 5. 治療方法

治療の基本は、原因薬剤を特定し早期に中止することである。既に述べられているが味覚障害を起こすと考えられる薬剤の数は多い。複数の薬剤を投与されていることが多く、特定するのに困難を極めることもある。また、循環器系薬剤などで中止が困難な場合もある。原疾患の専門医との連携が大事である。

味覚異常は人の感覚による判断であるため症状の経緯がわかりにくい。また、急激な改善も期待しにくい。このことから、治療当初から改善には時間がかかることを説明しておく必要がある。さらに原因となる薬剤を投与される原疾患の重要性から原因薬剤が中止できない場合もあることを十分に説明しておかねばならない。

### 治療の要約

- ① 原因薬剤の中止・減量
- ② 亜鉛剤の補給（味蕾の再生促進を期待して補給）
  - 処方例) ポラプレジンク 1.0 g/日 (保険適用外)
  - 処方例) 硫酸亜鉛  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  (試薬) 100 mg/回 1日3回など
- ③ 口腔乾燥の治療・唾液流出の促進、口腔の湿潤を保ち、唾液分泌を促進する。
  - 処方例) 人工唾液
  - 処方例) 麦門冬湯 9.0 g/日 など
- ④ 口腔清掃とケア、
  - 含嗽、衛生不良な不適合な義歯などの修理または再制作

薬物性味覚障害の治療法としては、上記①、②の治療法の重要度が高い。必要に応じて③、④を行う。さらに鉄剤、ビタミン剤、漢方薬なども有効なことがある。なお、原疾患に注意しながら治療を行う。

## 6. 典型的な症例概要

### 症例－1）：50歳代、女性

【家族歴・既往歴】特記事項無し

【現病歴】右下顎臼歯部のインプラント治療を受けていたときに、同部に触れる舌縁部に口内炎が出現し、担当医からデキサメタゾン軟膏の処方を受けた。軟膏塗布を開始したところ2～3日後より味覚障害が出現し、甘いもの以外は感じなくなってしまった。口内炎が1週くらいで軽快したので、軟膏塗布を中止したところ、5～10日くらいで徐々に味覚障害が軽快した。しかし、その後も、同様に口内炎が出現し、同じデキサメタゾン軟膏を塗布したところ、再度味覚障害が生じた。そのため歯科医に相談したところ、使用しないように指示され、使用を中止したところ、味覚が回復した。

【臨床診断】デキサメタゾン軟膏による味覚障害

【経過】それ以降、口内炎が出現しても同軟膏の使用はやめ、アズレン軟膏を使用しているが、味覚障害は出現しない。

### 症例－2）：60歳代、男性

【家族歴】特記事項無し

【既往歴】10数年前に椎間板ヘルニアにて安静目的で3週間入院した。その後、左側下肢のしびれが残ったが、水泳、ウォーキングにて3年後には日常生活に支障のない程度に軽快した。春先に花粉症様の症状が数年前からあったが、検査、治療を受けることはなかった。

【嗜好飲食物】喫煙歴無し、飲酒歴としてはおよそ40年間ほぼ毎日飲酒。

【現病歴】半年ほど前から白色の痰と咳に悩まされ続けていた。同様の症状は数年来あり、通常は、夏になる頃には咳も痰も軽快していたが、今回は夏になっても咳、痰は持続していた。患者は結核と肺がんを心配し、呼吸器内科に受診した。CT検査、結核菌検査、血液検査、アレルギー検査、呼吸機能検査などを行い、肺結核と肺がんは否定された。アレルギー検査では、スギ、ヒノキ、ガに陽性、カモガヤ、ブタクサ、ヤケヒョウヒダニ（ダニ1）、ハウスダストに偽陽性の反応がでた。気管支喘息および花粉症と診断された。サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル（吸入剤）とモンテルカストナトリウム錠10mg（内服）が処方された。2種の薬の服用開始3日後頃より、徐々に口腔内に苦味感が出現し、さらに数日後には、どの食事でも苦味感を感じるようになり、食事が美味しくなくなった。

【臨床診断】薬剤による味覚障害の疑い

【処置及び経過】担当の内科医に味覚異常を訴えたところ、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル（吸入剤）を中

止し、シクレソニド吸入剤が処方された。モンテルカストナトリウム錠 10 mg の服用は継続された。サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル（吸入剤）中止後 4～5 日頃から苦味感がやや減少し、7～10 日後には味覚異常をほとんど感じなくなった。特にアレルギー検査を行わなかったが、上記症状および経過からサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル（吸入剤）吸入による味覚障害と診断された。

## 7. 引用文献・資料

- 1) 坂本平守, 藤崎昇, 岡田博文編 : 当科における味覚外来の現状. 耳鼻臨 補 28 : 86, 1988.
- 2) Hamada N, Endo S, Tomita H : Characteristics of 2278 patients visiting the Nihon University Hospital Taste Clinic over a 10-year period with special reference to age and sex distribution. Acta Otolaryngol (Suppl) 546 : 7-15, 2002.
- 3) Ikeda M, Aiba T, Ikui A, Inokuchi A, Kurono Y, Sakagami M, Takeda N, Tomita H : Taste disorders ; A survey on examination methods, and treatments used in Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) 125 : 1203-10, 2005.
- 4) Hoffman H, 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 855 : 716-22, 1988.
- 5) 日本医薬品集 DB 2011 年 1 月版,じほう.東京,2011.
- 6) 池田 稔 : 味覚障害診療の手引き. 第 2 版、金原出版、東京、2008.
- 7) Henkin RI, Gill JR Jr, Bartter FC : Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency : the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. J Clin Invest 42 : 727-35, 1963.
- 8) 生井明浩 : 微量元素の測定 -亜鉛, 銅, 鉄- 第 1 版 文光堂 106-9, 2003.
- 9) Henkin RI, Bradley DF : Hypogeusia corrected by Ni<sup>++</sup> and Zn<sup>++</sup>. Life Sci 9, 701-9, 1970.