HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	味覚障害患者における臨床的特徴と治療成績に関する検討
Author(s)	山下, 映美; 佐藤, 淳; 浅香, 卓哉; 坂田, 健一郎; 北川, 善政
Citation	北海道歯学雑誌, 39(2), 122-130
Issue Date	2019-03
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/73661
Type	article
File Information	39_02_05 Yamashita.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

北海道歯誌　39：122−130，2019.

原　著

味覚障害患者における臨床的特徴と治療成績に関する検討

山下　映美　　佐藤　　淳　　浅香　卓哉　　坂田健一郎　　北川　善政

抄　録：

【緒言】高齢者が健康に生活してQOLを保つために豊かな食生活は不可欠であるが，味覚異常を訴える高齢者は増加傾向にあり，それにより食べる楽しみが失われ，健康状態にまで影響を及ぼす可能性がある．著者らが所属する北海道大学病院歯科診療センター口腔内科に味覚異常を主訴に来院する患者も増加している．今回，当科を受診した味覚障害患者の背景因子，原因，診断と治療効果を明らかにする目的で検討した．

【対象と方法】2010年７月から2017年３月に味覚異常を主訴に当科を受診した271例を自覚症状，背景因子，原因，検査所見，治療法，治療効果について後方視的に検討した．

【結果と考察】対象271名の性別は男性71例，女性200例で，年齢は19歳から94歳（平均65.5歳）であった．主な自覚症状は味覚減退116例（43 %），自発性異常味覚91例（34 %）であった．主な原因は心因性97例（36 %），口腔疾患58例（21 %），特発性54例（20 %）であった．自発性異常味覚では41例（45 %）の原因が心因性で，他と比較して心因性の割合が有意に高かった（$P < 0.05$；$\chi^2 = 4.5$）．治療法は236例（87 %）に薬物療法が行われ，236例中181例（77 %）で改善を認めた．主な使用薬剤はロフラゼプ酸エチル（110例，41 %），漢方（106例，39 %）であった．改善率はロフラゼプ酸エチル77 %，漢方56 %であった．病悩期間に関しては６か月未満の症例の改善率は80 %である一方で，６か月以上の症例は71 %であり，有意差は認めなかった（$P = 0.09$，$\chi^2 = 2.2$）．

【結論】当科を受診した味覚障害患者の原因は心因性，口腔疾患，特発性が全体の77 %を占めていた．治療は多くの症例で薬物療法が行われ，ロフラゼプ酸エチルの改善率が高かった．治療法の選択については慎重な原因鑑別が重要であると考えられた．

キーワード：味覚障害，自発性異常味覚，ロフラゼプ酸エチル，亜鉛

緒　　言

日本では超高齢社会が急速に進行して社会問題となっている．その中心である高齢者の多くが年齢と共に有病率が高くなる．高齢者が健康に生活してQOLを良好に保つためには，豊かな食生活は不可欠である．またヒトは生涯，食べる喜びを感じて「食」を楽しみたいと誰もが願っている．しかし現実的には味覚異常を訴える高齢者は増加傾向にあり，「食べる楽しみ」が失われ，食欲低下や偏食に陥ると健康状態にまで影響を及ぼす可能性がある．また高齢者のみならず，過度なストレス社会の影響やインスタント食品の摂取などの食生活の変化などを受け，若年者層の味覚障害患者も増加傾向にある[1, 2]．これらの味覚異常を訴える患者は内科，耳鼻咽喉科および歯科を受診することが多い．著者らが所属する北海道大学病院歯科診療センター口腔内科を「味覚異常」を主訴に来院する患者も増加しつつあり[3]，その訴えは多岐にわたり，診断および治療に難渋することが多い．

今回著者らは，味覚障害患者の背景因子，原因，診断と治療効果を明らかにする目的で，北海道大学病院歯科診療センター口腔内科を受診した味覚障害患者を後方視的に検討したので報告する．

対 象 と 方 法

１．対象

2010年７月から2017年３月までに北海道大学病院歯科診療センター口腔内科を受診した患者のうち「味覚障害」の診断のもと，血液検査や味覚検査等を行っていた患者271名を本研究の対象とした．なお，通院期間が４週間未満で評価困難であった症例や舌痛症などの他の疾患の治療が主体であり味覚障害の治療の評価が困難であった症例等は除

〒060-8586 札幌市北区北13条西７丁目
北海道大学大学院歯学研究院　口腔病態学分野　口腔診断内科学教室（主任：北川　善政 教授）

外した．

本検討は事前に承認された北海道大学病院自主臨床研究「味覚障害患者における臨床的特徴と治療成績に関する検討」（臨床研究番号：017-0326）に基づき実施した．

２．方法

１）患者情報

対象の診療録より年齢，性別，主訴，病歴，病悩期間，既往歴，内服薬，他院治療歴，生活歴を抽出した．

２）口腔乾燥の評価

口腔乾燥の評価は視診での柿木分類[4]（０度：正常，１度：唾液の粘性亢進，２度：泡沫状唾液，３度：ほとんど唾液みられず）による評価およびガムテストによる刺激時唾液量測定による評価にて行った．口腔乾燥の定義は柿木分類１度以上もしくはガムテスト10 ml/10分未満とした．

３）カンジダ培養検査

カンジダ培養検査は，クロモアガー培地（関東化学，東京）を用いた．デンタルミラーで舌背部を10回擦過して検体を採取し，それを直接培地に塗抹し35度48時間培養後に発育したコロニー数を測定し，カンジダ菌数（Colony Forming Units : CFU）とした[5]．カンジダ陽性の定義は10 CFU以上とした．

４）味覚検査

味覚障害の質および閾値を確認する目的で味覚機能検査（ろ紙ディスク法および全口腔法）を行った．ろ紙ディスク法はテーストディスク®（三和化学研究所，名古屋）を使用した．片側の鼓索神経領域での甘味，塩味，酸味，苦味の４基本味それぞれについての認知の閾値を評価した．認知した試薬濃度でスコア１～５と分類し，認知しなかった場合はスコア６とした．各味質のスコアから平均値を算出し，重症度の評価を行った．重症度については表１に定めた基準を用いた[6]．全口腔法は口腔全体での障害の程度を定量的に評価する上で有用な方法である．日本ではほとんど普及していないが欧米では主流な検査法である[3, 7]．当科では表２に記載した濃度の溶液の味覚スプレーを使用した全口腔法による味覚機能検査を行っている．各味質番号４を認知できなかった場合スケールアウトとした．

表１　ろ紙ディスク法による味覚障害の重症度評価

正常	総平均値が，3.0 未満のもの
境界	総平均値が，3.0 以上 3.5 未満のもの
軽症	総平均値が，3.5 以上 4.5 未満のもの
中等症	総平均値が，4.5 以上 5.5 未満のもの
重症	総平均値が，5.5 以上のもの

表２　全口腔法による味覚機能検査

甘味（スクロース）

番号	濃度
甘 1	1%*
甘 1.5	2%
甘 2	3%
甘 2.5	6%
甘 3	10%#
甘 4	20%

酸味（酒石酸）

番号	濃度
酸 1	0.05%*
酸 1.5	0.10%
酸 2	0.30%
酸 2.5	1%
酸 3	1.50%§
酸 4	3%

塩味（塩化ナトリウム）

番号	濃度
塩 1	0.20%*
塩 1.5	0.30%
塩 2	0.40%
塩 2.5	0.60%
塩 3	1%♭
塩 4	5%

苦味（塩酸キニーネ）

番号	濃度
苦 1	0.00%*
苦 1.5	0.01%
苦 2	0.02%
苦 2.5	0.05%
苦 3	0.10%
苦 4	0.50%

*：認知閾値付近　#：フルーツジュース程度
♭：味噌汁程度　§：ブドウ程度

５）血液検査

血液一般検査のほか血清中の微量元素である亜鉛，銅，鉄，ビタミンB12を測定した．亜鉛欠乏の評価については，絶対的亜鉛欠乏（血清亜鉛値64 μg/dL未満）と相対的亜鉛欠乏（血清亜鉛値/血清銅値 < 0.7）[8] を用いた．亜鉛欠乏の診断基準としてのカットオフ値については諸説あるが，本研究においては当院で採用している血清亜鉛値の基準値（64 μg/dL未満）を使用した．

６）味覚障害の分類

味覚障害の自覚症状の分類は以下の通りとした．味覚減退（食べ物の味がうすくなった），解離性（特定の味だけわからない），味覚消失（食べ物の味がしない），味覚過敏（食べ物の味を過敏に感じるようになった），自発性異常味覚（口腔内に何もないのに，特定の味がする），異味症（本来の味と異なった味がする）．

７）味覚障害の原因の鑑別

味覚障害患者の原因分類は山崎らの原因別診断基準[9] に準じて鑑別した（表３）．発症契機として心理的要因の関与を認めるものを心因性，血清亜鉛値が64 μg/dL未満で他の要因が明らかでないものを亜鉛欠乏性，口腔カンジダ症・口腔乾燥症・舌炎などの関与を認めるものを口腔疾患，感冒後に味覚障害を自覚したものを感冒後，副作用情報に記載がある薬剤使用後に発症したものを薬剤性，嗅覚の障害を認める風味障害を嗅覚障害，肝疾患や腎疾患などの疾患に罹患しており関連が疑われるものを全身性，唾石摘出術や口蓋扁桃摘出術などの手術後に発症したものを医

原性，原因がいずれにも該当しない症例は特発性と分類した．

表３　味覚障害患者の原因分類

特　発　性	他に味覚障害の明らかな誘因がなく，心因性を除外したもの
口腔疾患	口腔カンジダ症，口腔乾燥症，舌炎，黒毛舌などがあり，味覚障害と密接に関連するもの
心　因　性	発症や経過中に心理的要素が明らかに関与しているもの
亜鉛欠乏性	血清亜鉛値が64 μg/dL未満あるいは血清亜鉛値/血清銅値< 0.7で，他の誘因がないもの
全　身　性	原疾患（肝障害，腎障害，消化器疾患，甲状腺機能障害等）のコントロール不良なもの
薬　剤　性	副作用情報に記載があり，因果関係が濃厚なもの
嗅覚障害	味覚・嗅覚検査で同時障害，あるいは嗅覚のみ障害の風味障害
感　冒　後	感冒罹患後に味覚障害を自覚（嗅覚障害は除外）
医　原　性	中耳手術，喉頭微細手術や口蓋扁桃手術後等に発症したもの

8）治療法

当科では味覚障害患者の治療は図１の流れに沿って表４に挙げる薬剤を使用して行っている．すなわち初診時のスクリーニング検査においてカンジダ陽性の症例に対しては抗真菌薬を使用する．また，血清亜鉛低値の症例に対しては亜鉛を含有する胃潰瘍治療薬であるポラプレジンク（プロマック®）や低亜鉛血症治療薬である酢酸亜鉛水和物（ノベルジン®）を使用する．これらの薬剤を使用し，効果を得られない症例，または初診時スクリーニング検査において異常を認められない症例については漢方やベンゾジアゼピン系抗不安薬であるロフラゼプ酸エチル（メイラックス®）やアルプラゾラム（ソラナックス®）を使用する．さらにこれらの薬剤を使用しても効果の得られない心因性味覚障害症例についてはSSRIであるパロキセチン（パキシル®）やフルボキサミン（ルボックス®）の使用を検討する．

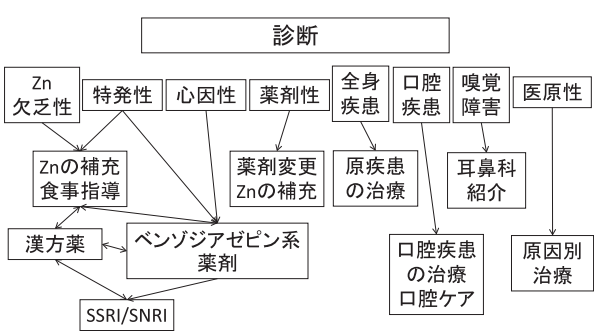

図１　当科での味覚障害患者に対する診査・診断・治療の流れ

表４　味覚障害治療に用いる薬剤

亜鉛を含有する胃潰瘍治療薬	ポラプレジンク（プロマック®）
低亜鉛血症治療薬	酢酸亜鉛水和物（ノベルジン®）
ベンゾジアゼピン系抗不安薬	ロフラゼプ酸エチル（メイラックス®） アルプラゾラム（ソラナックス®）
SSRI	パロキセチン（パキシル®） フルボキサミン（ルボックス®）
漢方	補中益気湯，黄連解毒湯など
抗真菌薬	ミコナゾールゲル（フロリードゲル®） アムホテシリンBシロップ（ハリゾンシロップ®）

9）治療効果判定

治療効果判定の評価は主にVAS（Visual Analogue Scale）あるいはNRS（Numerical Rating Scale）を用い行ったが，全例にてこれらによる評価を行われていなかったため，カルテ記載を参照し，以下の四段階に分類した．治癒（自覚的また他覚的に完全に症状が消失），改善（初診時と比較して，症状が改善），不変（初診時から著変なし），悪化（初診時と比較して，少しでも症状が悪化）．

10）統計

統計学的分析として，割合の比較についてはχ^2検定を，中央値の比較についてはMann-WhitneyのU検定を用いた．統計ソフトはJMP® ver.12.2.0（SAS，東京）を用いた．$P < 0.05$を有意差ありと判定した．

結　　果

1）患者情報

患者情報について表５に示す．味覚異常を主訴に受診した患者271名の性別は男性71例（26 %），女性200例（74 %）であった．年齢分布は19歳から94歳で，平均年齢は65.5±12.9歳であった．病悩期間は１年未満の症例は155例（57 %）であった．主な既往歴はうつ病等精神疾患39例（14 %），高血圧症35例（13 %），高血圧症以外の循環器疾患36例（13 %），糖尿病25例（9 %），逆流性食道炎24例（9 %）であった．

2）口腔乾燥の評価

口腔乾燥を認めた症例は184例（68 %）であった．ガムテストを行い，刺激時唾液量を測定した症例は129例あり，その平均値は12 ml/10 min（0～30 ml/10 min）であった．

3）カンジダ培養検査

カンジダ陽性と診断した症例は100例（37 %）であった．

4）味覚検査

ろ紙ディスク法は163例（60 %）で実施されていた．スコアの平均値は4.25であり，軽症以上の味覚障害を認めた症例は113例（69 %）であった．全口腔法は193例（71 %）で実施されていた．スケールアウトした症例は甘味；

表５　患者情報

性別	男性71名	女性200名
年齢	平均65.5±12.9歳（19-94歳）	
病悩期間	1か月未満	19例（ 7%）
	1か月以上3か月未満	53例（20%）
	3か月以上6か月未満	46例（18%）
	6か月以上1年未満	37例（14%）
	1年以上3年未満	65例（24%）
	3年以上5年未満	23例（ 8%）
	5年以上	19例（ 7%）
	不明	9例（ 3%）
既往歴	うつ病等精神疾患	39例（14%）
	高血圧症以外循環器疾患	36例（13%）
	高血圧症	35例（13%）
	糖尿病	25例（ 9%）
	逆流性食道炎	24例（ 9%）
	骨粗鬆症	22例（ 8%）
	高コレステロール血症	19例（ 7%）
	胃腸病	19例（ 7%）
	喘息	14例（ 5%）
	脳血管障害	11例（ 4%）
カンジダ	陽性	100例（37%）
口腔乾燥	柿木分類1度以上あるいはガムテスト10 ml/10 min未満	184例（68%）
舌痛	舌痛あり	129例（48%）

10例（5 %），塩味；27例（14 %），酸味；12例（6 %），苦味；８例（4 %）であった．全味質をスケールアウトした症例は１例であった．

５）血液検査

対象患者271例全例で血清亜鉛値を計測していた．平均値は74.8±16.0（中央値;67，41〜154）（μg/dL）であった．絶対的亜鉛欠乏64（μg/dL）未満の症例は63例（23 %）で，相対的亜鉛欠乏である血清亜鉛値/血清銅値＜0.7の症例は169例（62 %）であった（図２）．血清亜鉛値と年齢は弱い負の相関（$P < 0.01$；$r = -0.25$）を認めた．

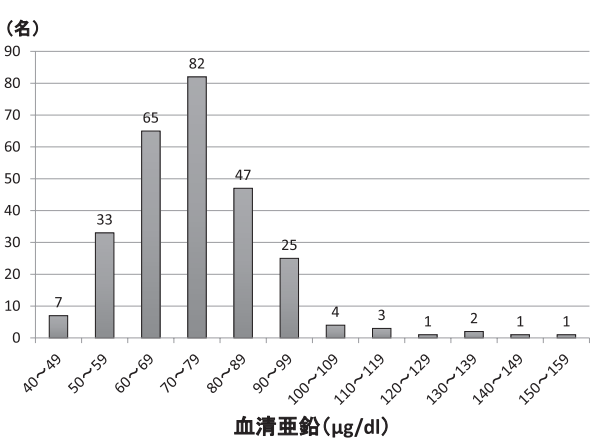

図２　味覚障害患者の血清亜鉛値の分布
271例全例で血清亜鉛値を計測されており，平均値は74.8±16.0（41-154）（μg/dL）であった．

６）味覚障害の分類

図３に味覚障害の自覚症状の分類を示した．味覚減退116例（43 %），自発性異常味覚91例（34 %），異味症30例（11 %），解離性16例（6 %），味覚消失12例（4 %），味覚過敏６例（2 %）であった．自発性異常味覚の具体的な症状は自発性苦味37例（41 %）が最も多く，自発性塩味16例（18 %），自発性塩味・苦味７例（8 %），自発性甘味６例（7 %），自発性酸味５例（5 %），自発性渋味５例（5 %）と続いた．

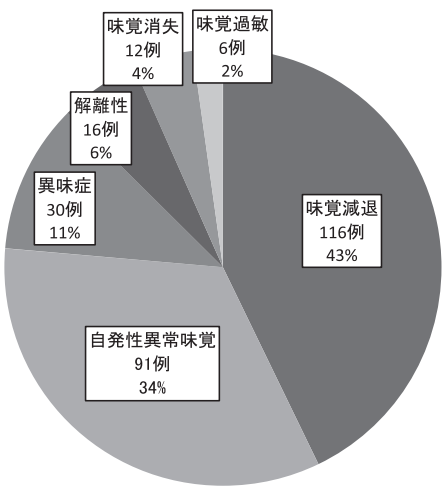

図３　味覚障害の自覚症状の分類

味覚障害の自覚症状については過去の報告[10]にて味覚減退，味覚消失，味覚過敏，解離性味覚障害のような量的味覚障害と自発性異常味覚，異味症のような質的味覚障害に分類されている[11, 12]．本研究では量的味覚障害150例（55 %），質的味覚障害121例（45 %）であった．

７）味覚障害の原因の鑑別

図４に味覚障害の原因別分類を示した．心因性が最も多く97例（36 %），次いで口腔疾患58例（21 %），特発性54例（20 %），亜鉛欠乏性17例（6 %），全身性16例（6 %），嗅覚障害９例（3 %），医原性８例（3 %），感冒後７例（3 %），薬剤性５例（2 %）であった．亜鉛欠乏性17例の血清亜鉛値の平均値は58.2±10.0（中央値；58：41-78）（μg/dL）であった．絶対的亜鉛欠乏を認めた症例の中で亜鉛欠乏性と診断しなかった症例の具体的な原因で多かったものは口腔疾患16例，心因性16例であった．口腔疾患58例の内訳は口腔カンジダ症39例，口腔乾燥症13例，その他６例であった．口腔カンジダ症が原因の39例中自覚症状が自発性苦味であった症例は８例であった．

量的味覚障害150例，質的味覚障害121例の原因で最も多かったのはともに心因性で，それぞれ45例（30 %），52例（43 %）であった．質的障害では量的障害と比較して心因性の割合が有意に多かった（$P < 0.05$；$\chi^2 = 4.3$）．また，

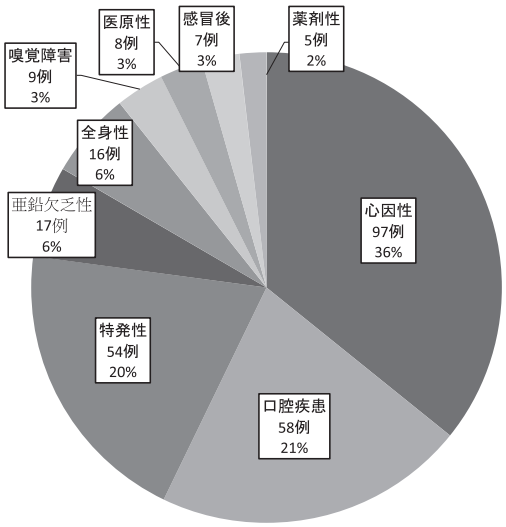

図４　味覚障害の原因別頻度
心因性，口腔疾患，特発性が全体の77 %を占めていた．

自発性異常味覚では41例（45 %）の原因が心因性で，他の味覚障害と比較して心因性の割合が有意に多かった（$P < 0.05$; $\chi^2 = 4.5$）．

８）治療法

本研究では271例中236例（87 %）になんらかの薬物療法が施行されており，残りの35例（13 %）には薬物療法が行われていなかった．全経過において271例中202例（75 %）において自覚症状の治癒改善を認めた．薬物療法が行われていた236例では181例（77 %）で治癒改善を認めた．271例中最も多く使用されていたのがロフラゼプ酸エチル（110例，41 %）であった．次いで漢方（補中益気湯，黄連解毒湯，小柴胡湯等）106例（39 %），抗真菌薬87例（32 %），ポラプレジンク79例（29 %），SSRI 38例（14 %），アルプラゾラム26例（10 %），酢酸亜鉛水和物４例（1 %）が使用されていた．

薬物療法が行われていなかった35例に対しては保湿指導９例（3 %），含嗽指導７例（3 %），食事指導・サプリメント使用６例（2 %），スケーリング・清掃指導４例（1 %）等が行われており，８例（3 %）に対しては特に何も行われていなかった．35例中21例（60 %）で自覚症状の改善を認めた．

９）治療効果判定

各薬剤の治癒改善率についてはロフラゼプ酸エチル77 %，漢方56 %，抗真菌薬62 %，ポラプレジンク67 %，SSRI 50 %，アルプラゾラム42 %，酢酸亜鉛水和物67 %であった．

味覚障害の原因別の治癒改善率を図５に示す．心因性の治癒改善率は97例中66例（68 %），口腔疾患は58例中47例（81 %），特発性は54例中44例（81 %），亜鉛欠乏性は17例中16例（94 %），全身性は16例中10例（63 %），嗅覚障害は９例中４例（44 %），医原性は８例中５例（63 %），感冒後は７例中５例（71 %），薬剤性は５例中５例（100 %）であった．

病悩期間別の治癒改善率を図６に示す．病悩期間６か月未満の症例の治癒改善率は118例中94例（80 %）であるのに対し，６か月以上の症例の治癒改善率は144例中102例（71 %）であり，６か月未満の症例の改善率が良好であったが，有意差は認めなかった（$P = 0.09$，$\chi^2 = 2.2$）．

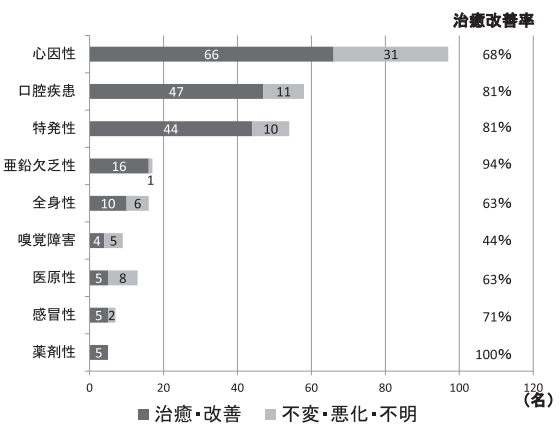

図５　味覚障害の原因別治癒改善率
全体の治癒改善率は271例中202例（75 %）であった．

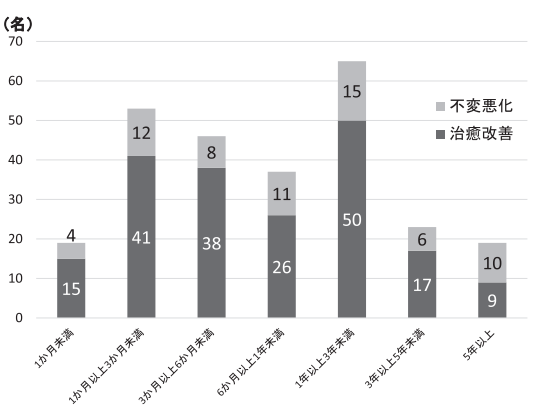

図６　病悩期間別治癒改善率
病悩期間６か月未満の症例の治癒改善率は118例中94例（80 %）であるのに対し，６か月以上の症例の治癒改善率は144例中102例（71 %）であった．

考　　察

１．味覚障害患者の自覚症状と原因について

本研究では味覚減退に次いで自発性異常味覚が多かった．これは過去の当科での報告[9]ならびに他院歯科での報告[13]と同様の結果であった．自発性異常味覚は心因性が原因のものが特発性・亜鉛欠乏性のものと比較して有意に多いと報告されている[14]が，本研究でも自発性異常味覚は心因性の割合が有意に多かった．

自発性異常味覚で訴える異常味質は，一般に苦味が一番多いとされている[15, 16]．本研究でも自発性異常味覚の具体的症状として自発性苦味が最も多かった．自発性苦味については心因性以外に薬剤性と口腔カンジダ症との関連が示唆される．内服している薬剤により口腔内の苦味を訴えることは多く，エスゾピクロンや塩酸アゼラスチンがよく知られている[17]．後者の医薬品インタビューフォームには唾液中に同薬が排出され苦味を感じることが推定されるとある．本研究では薬剤性は５例あり，その原因薬剤はフルニトラゼパム，トリアゾラム，歯磨剤であった．添付文書の副作用の欄にフルニトラゼパムについては口腔内苦味の記載があり，またトリアゾラムについては味覚変化の記載がある．

また，口腔カンジダ症では口腔内の苦味を訴えることが多く，カンジダが異味覚を引き起こす機序は不明であるが，カンジダ自体あるいはカンジダの産生物質が異常な味物質として働くと考えられている[18]．本研究において自発性苦味を認めた症例のうち８例の原因が口腔カンジダ症であった．

心因性自発性異常味覚の治療については漢方やベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用をまずは検討するが，自発性苦味を訴える症例については薬剤性や口腔カンジダ症を考慮する必要がある．したがって，初診時に問診にて常用薬を聴取することやカンジダ培養検査を行うことは原因の鑑別を行う上で必須であると考えられた．

味覚障害はその原因により治療方法が異なるため，鑑別診断が重要である．従来の耳鼻咽喉科からの報告では特発性，心因性，薬剤性が全体の50 %以上を占めていた[19]．また，過去の当科からの報告では特発性，口腔疾患，心因性がほぼ同じ割合からなり，この３つで全体の80 %を占めていた[8]．本研究においても心因性，口腔疾患，特発性が全体の77 %を占めていた．本研究の対象患者の原因の特徴は耳鼻咽喉科からの報告と比較して口腔疾患の割合が多いことが挙げられる．本研究において口腔乾燥を合併している症例は184例（68 %），舌痛を合併している症例は129例（48 %）と高確率であった．味覚異常に伴い口腔乾燥と舌痛を自覚したため歯科や口腔外科・内科を選択し，その結果口腔疾患由来の症例の割合が耳鼻咽喉科や内科と比較し多くなったと考える．

本研究の対象の血液検査では絶対的亜鉛欠乏症例63例，相対的亜鉛欠乏症例169例であった．これらの症例の中には味覚障害の他の原因が重複しているものが多数認められた．つまり血液検査で亜鉛欠乏を認めた症例すべての原因が亜鉛欠乏性と診断できず，血液検査結果と原因の不一致が生じていた．このような事例は臨床的にはたびたび遭遇して，原因の鑑別の難しさに繋がっていると思われた．具体的には同一症例にて血清亜鉛値が低くても，口腔カンジダが陽性であったり，精神科治療薬を使用していたりする場合もある．その場合，すべてが味覚障害に関連している可能性もあるが，本研究では既往や経過からその中から一番関連していると思われる原因を抽出して「原因」とした．亜鉛欠乏性の診断基準に関してはその基準値を他科での報告で採用されている70 μg/dLではなく，当院で採用している基準値64 μg/dL未満を採用したことより，これまでの報告と比較してその割合が低下した影響が考えられた．

２．治療効果について

本研究全体で，治癒改善を認めたのは202例であり，治癒改善率は75 %であった．これは過去の報告[9]と比較して高い確率を示している．自覚症状の改善率は原因別では亜鉛欠乏性で94 %，口腔疾患で 81%と高い割合であり，治療効果は良好であった．つまり，亜鉛欠乏性や口腔疾患性の味覚障害は原因の同定ができれば治療効果は良好であると考えられた．一方で心因性では自覚症状の治癒改善率は68 %であり，口腔疾患性や亜鉛欠乏性味覚障害の治療効果よりは劣った．

１）病悩期間について

病悩期間について耳鼻咽喉科での報告[19, 20]では症状発現から受診までに６か月未満の症例は改善率が良好であったとしている．本研究では６か月未満の症例の治癒改善率は６か月以上の症例と比較して高い傾向にあったが，有意差は認めなかった．しかしながら味覚障害に悩む患者に対して早期に精神的なストレスを取り除く目的に，早期診断・早期治療を行うことは重要であると考える．

２）亜鉛

味覚障害と亜鉛欠乏との関連は多く報告されている[21]．味細胞のターンオーバーの際に亜鉛が必要とされており，不足するとターンオーバーが遅延し，味覚受容体の感度の低下が起こる．また最近の研究[22]では亜鉛欠乏により細胞外ATPの代謝が低下して，細胞外ATPの蓄積とアデノシンの減少を生じることから味覚障害等の種々の症状を引き起こす可能性があることが示された．よって血清亜鉛が低値の症例に対して亜鉛補充療法を行うことは理にかなっている．味覚障害への亜鉛補充療法による改善率は７割前後と報告[23]されているが，本検討でのポラプレジンクならびに酢酸亜鉛水和物投与症例の治癒改善率は67 %であり，同様の効果であった．ただし，亜鉛欠乏性と診断した症例の亜鉛補充療法による治癒改善率は94 %と高い改善傾向を認めていた．これより64 μg/dL未満の症例に限っては高い有効率が示され，症例の選択が重要である．しかし，特発性・薬剤性・口腔疾患・感冒後の味覚障害にも亜鉛補充による効果を認めていた．この原因には潜在的亜鉛欠乏（60-80 μg/dL）[24]の関与が考えられ，原則亜鉛補充療法を行うことは効果的と考える．

3）ロフラゼプ酸エチルについて

当科では味覚障害の治療はその原因を見極め，それに見合った薬物療法を主体としているが，一部の症例にはベンゾジアゼピン系抗不安薬であるロフラゼプ酸エチルの効果が高いことを経験しており，本研究の対象に対しても多く用いられ，77 %と高い効果が確認された[8, 25, 26]．山本は「おいしさ」の認知過程にベンゾジアゼピン受容体とGABAが関与することが示唆されると報告している[27]．ベンゾジアゼピン誘導体は，脳内の抑制性神経伝達に関与するGABAA受容体に共存するベンゾジアゼピン受容体に結合し，その一方でベンゾジアゼピン誘導体は行動薬理学的研究から，鎮静作用や抗不安作用のみならず，「おいしさ」そのものを特異的に増強することが明らかになっている[28]．その中でもロフラゼプ酸エチルについては血中半減期が122±58時間で超長時間型だが，副作用が出にくく，依存性が低いと報告[29]されている．半減期が長いという特徴で食事中にその効能を維持できており，味覚障害に対する薬物療法で多く使用されている．心因性や特発性が原因の患者に対して亜鉛製剤が奏功しない場合，ロフラゼプ酸エチルの使用を考慮すべきと考える．しかし，同剤の味覚障害に対する使用は適応外使用であり，長期間使用しないよう慎重な投与が必要である．

本研究の問題点としては前向き研究ではなく，後ろ向き研究であることが挙げられる．診療録を参考にしたが担当医ごとに治療効果判定が統一されていなかった可能性は否定できない．また，通院期間が４週間未満で評価困難だった症例を除外したため脱落者の評価を行っておらず，治癒改善率が過去の報告と比較して高くなってしまった可能性がある．今後の展望としては原因別，治療法別の無作為割り付けによる前向き研究を行い，これらの問題点を改善することが必要であると考える．

結　　論

当科を受診した味覚障害患者の原因は心因性，口腔疾患，特発性が多く，全体の77 %を占めていた．治療法については多くの症例に対して薬物療法が行われ，従来述べられている亜鉛補充は症例を選択すればより高い効果が得られると考えられた．さらに亜鉛補充が奏効しない症例や心因性が強く疑われる症例についてはロフラゼプ酸エチルの高い治癒改善が確認された．以上より，治療法の選択については，より慎重な原因鑑別が重要であると考えられた．

参 考 文 献

1） 佐藤しづ子，阪本真弥，笹野高嗣：若年者の味覚異常に関する疫学調査研究（第１報）実態およびライフスタイルとの関連について．日口診誌，19 : 62-68, 2006.

2） 佐藤しづ子，阪本真弥，笹野高嗣：若年者の味覚異常に関する疫学調査研究（第２報）食生活との関連について．日口診誌，19 : 69-76, 2006.

3） 北川善政:味覚障害の臨床．季刊歯科医療2010年春号，2(2) : 4-15, 2010.

4） 柿木保明，渋谷耕司，古川　誠，西原達次：口腔乾燥症の診断基準に関する調査研究．厚生労働省長寿科学研究事業「高齢者の口腔乾燥症と唾液物性に関する研究」平成14年度研究報告書 : 37-41, 2002.

5） 山崎　裕，佐藤　淳，大内　学，秦　浩信，北森正吾，小野寺麻記子，浅香卓哉，佐藤健彦，北川善政：カンジダ性味覚異常の臨床的検討．日口外誌，57 : 493-500, 2011.

6） 阪上雅史，黒野祐一，井之口昭，武田憲昭，愛場庸雅，任　智美，池田　稔：味覚障害患者に対する24週間の亜鉛内服治療における味覚機能検査と自覚症状の経時的推移および効果予測因子．日耳鼻，117 : 1093-1101, 2014.

7） Cowart BJ : Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine, Oral Dis. 14 : 2-6, 2011.

8） 冨田　寛：亜鉛欠乏と味覚障害．The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition，22 : 97-104, 2000.

9） 山崎　裕，坂田健一郎，佐藤　淳，大内　学，秦　浩信，水谷篤史，北川善政：北海道大学病院口腔内科における味覚障害患者210例の臨床的検討．口科誌，62 : 247-253, 2013.

10） 任　智美，梅本匡則，前田英美，西井智子，阪上雅史：味覚障害の基礎と臨床．口咽科，30 : 31-35, 2017.

11） Wang T, Glendinning J, Grushka M, Hummel T, Mansfied K : Drug-induced taste disorders in clinical practice and preclinical safety evaluation. J. Toxicol. Sci, 156 : 315-324, 2017.

12） Maheswaran T, Abikshyeet P, Sitra G, Gokulanathan S, Vaithiyanadane V, Jeelani S : Gustatory dysfunction. J Pharm Health Care Sci, 6 : S30-S33, 2014.

13） 杉田佳織，紋谷光徳，浅妻真澄，加藤直子，五十嵐敦子，野村修一：味覚外来における味覚障害患者の臨床統計的検討．新潟歯会誌，32 : 19-25, 2002.

14） 前田英美，任　智美，福永明子，梅本匡則，阪上雅史：心因性味覚障害298例の臨床検討．口咽科，29 : 237-243, 2016.

15） 小野あゆみ，井野千代徳，山下敏夫：味覚の不定愁訴自発性異常味覚症．JOHNS，18 : 953-956, 2002.

16） 冨田　寛：味覚障害の臨床　とくに自発性異常味覚と特発性味覚障害．脳の科学，24 : 1049-1059, 2002.

17） 齋藤　晶：自発性異常味覚の機序と対応．JOHNS，9 : 106-108, 2013.

18）尾崎登喜雄，大島　仁，齋藤琢磨，木村　剛：口腔カンジダ症は味覚異常を誘発する．歯界展望，91(1)：245-246, 1998.
19）坂口明子，任　智美，岡　秀樹，前田英美，根来　篤，梅本匡則，阪上雅史：味覚障害1,059例の原因と治療に関する検討．日耳鼻，116：77-82, 2013.
20）任　智美，梅本匡則，美内慎也，根来　篤，阪上雅史：味覚障害の改善率．日味と匂会誌，12：505-508, 2005.
21）坂田健一郎，山崎　裕，佐藤　淳，秦　浩信，水谷篤史，大内　学，北川善政：味覚異常の自覚症状と血清亜鉛値の関連についての研究．日口内誌，18：39-43, 2012.
22）Taka-aki Takeda, Shiho Miyazaki, Miki Kobayashi, Katsutoshi Nishino, Tomoko Goto, Mayu Matsunaga, Minami Ooi, Hitoshi Shirakawa, Fumito Tani, Tatsuyoshi Kawamura, Michio Komai, Taiho Kambe : Zinc deficiency causes delayed ATP clearance and adenosine generation in rats and cell culture models. Communications Biology DOI, 10 : .1038/s42003-018-0118-3, 2018.
23）任　智美，阪上雅史：治りにくいにおい・味覚の異常．耳喉頭頸．83：1019-1024, 2011.
24）一般社団法人日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会委員：亜鉛欠乏症の診療指針2018：1-46, 2018.
25）竹内康人，山崎　裕，村田　翼，佐藤　淳，大内　学，秦　浩信，北川善政：パロキセチンとロフラゼプ酸エチルが奏効した心因性味覚障害の検討．北海道歯誌，31：106-111, 2011.
26）山崎　裕，村井知佳，村田　翼，秦　浩信，北川善政：自発性異常味覚の臨床的検討．日歯心身，26：57-63, 2012.
27）山本　隆：おいしさのメカニズム．綜合臨床，53：2719-2725, 2004.
28）Shimura T, Kamada Y, Yamamoto T : Ventral tegmental lesions reduce overconsumption of normally preferred taste fluid in rats. Behav Brain Res, 134 : 123-130, 2002.
29）松澤大輔，福本　誠，田中優子，藤崎美久，渡邉博幸，白山一彦，清水栄司，伊豫雅臣：高齢者に対するロフラゼプ酸エチル（メイラックス®）の有効性，安全性の検討．新薬と臨床，56：1079-1085, 2007.

Hokkaido J. Dent. Sci., 39 : 122−130, 2019.

ORIGINAL

The study of the characteristics and treatment outcome in patients with dysgeusia

Emi Yamashita, Jun Sato, Takuya Asaka, Ken-ichiro Sakata and Yoshimasa Kitagawa

ABSTRACT :

【Introduction】Although rich and varied diet is necessary for the elderly person to maintain the healthy life and QOL, the number of elderly person with dysgeusia is increasing. This condition loses fun to eat from the elderly person and may affect the health conditions of them. The number of the patients with dysgeusia who visit our department, Hokkaido University Hospital Oral Medicine, has a tendency to increase who complain dysgeusia. We performed a clinical study to elucidate the background factors, causes, diagnosis, and treatment outcome in patients with dysgeusia who have visited our department.

【Materials and Methods】We included 271 cases in the present study, who have visited to our department from July 2010 to May 2017. We evaluated the symptoms, background factors, causes, examinations and laboratory findings, and treatment outcome of the cases, retrospectively.

【Results and Discussions】The gender of the 271 cases was male: 71 cases and female : 71 cases, respectively. The age of the cases ranged from 19 to 94 years (mean ; 65.5 years). Main two subjective symptoms of the cases were hypogeusia; 116 cases (43 %) and phantogeusia ; 91 cases (34 %). Main causes of the disease were psychogenic ; 97 cases (34 %), oral diseases; 58 cases (21 %), and idiopathic; 54 cases (20 %). The cause of the phantogeusia was psychogenic in the 41/91 cases (45 %). The ratio of the psychogenic cause was significant higher in the patient with phantogeusia than that of other types of dysgeusia ($P < 0.05$; $\chi^2 = 4.5$). As for the treatment, 236 cases (87 %) have received some kinds of pharmacological therapy, and 181 of the 236 cases (77 %) revealed improvement of the symptoms. The main two drugs of the treatment were ethyl loflazepate ; 110 cases (41 %) and Kampo ; 106 cases (39 %). The response rate was 77 % in ethyl loflazepate and 56 % in Kampo, respectively. As for duration of the symptoms, there was no significant difference in the response rate of the treatment between the patients with less than six months and more than six months ($P = 0.09$, $\chi^2 = 2.2$).

【Conclusions】In the present study, 77 % of the causes of dysgeusia included psychogenic, oral diseases, and idiopathic. Many cases received pharmacological therapy, and treatment with ethyl loflazepate revealed high response rate. We have noticed that we need to distinguish the causes of dysgeusia carefully to select the treatment options.

Key Words : dysgeusia, phantogeusia, ethyl loflazepate, zinc

Department of Oral Diagnosis and Medicine, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine Hokkaido University (Chief : Prof. Yoshimasa Kitagawa), Kita 13, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8586, Japan