総 説

日耳鼻 115: 8-13, 2012

阪上 雅史

**「第112回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」
味覚障害の診断と治療**

兵庫医科大学耳鼻咽喉科

「味覚障害診療の手引き」によると味覚障害患者はこの10年間で1.8倍に増加している。特発性、亜鉛欠乏性、薬剤性の3大原因の他に心因性の増加がみられる。症状は味覚脱失と減退が大部分を占めるが、口腔乾燥症や舌痛症も増加している。味覚検査は、保険適応の電気味覚検査と濾紙ディスク検査の他に、微量金属を測定する血液検査、自覚症状を測るVAS、顕微鏡による舌乳頭の観察、唾液量検査、自己評価式抑うつ尺度（SDS）などを行う。味覚障害の治療は亜鉛補充療法を3-4カ月間行う。自覚症状の治癒率は60-70%、改善以上は70-90%であるが、電気味覚検査・濾紙ディスク検査の改善率は30-40%と低く解離がみられる。症状発現から受診までの期間が6カ月未満であると、改善率が高く改善期間も短い傾向にあった。ボラプレジンクの味覚障害に対する第Ⅱ相臨床試験では、ボラプレジンク 300mg/日はプラセボに対して有効性がみられ、150mg/日は80%の有効率がみられた。

キーワード：味覚障害、血清亜鉛、亜鉛補充療法**Ⅰ. 味覚障害の疫学**

2006年に日本口腔・咽頭科学会により作成された「味覚障害診療の手引き」によると¹⁾、1990年に耳鼻咽喉科施設を受診した味覚障害患者数は年間約14万人であったが、2003年には年間24万人と1.8倍に増加している。

当科の1999-2010年までの12年間の味覚障害患者1,059例を解析すると、男性412例・女性647例と2:3で女性に多く、年齢は12-89歳、平均60.0歳で60代、70代に多かった。味覚障害の原因は特発性（18.2%）、心因性（17.6%）、薬剤性（16.9%）、亜鉛欠乏性（13.5%）、感冒後（12.5%）、全身性（6.0%）と続き（図1）、2008年までの統計（n=761）と比較すると、心因性が11.9%から17.6%と増加しているのが特徴である（図2）。当科では難治性の味覚障害患者が増加し、難治になるほど心因性の要素が加味されるのではないと思われる。

症状は、味が分からない（味覚減退）と味が全く分からない（味覚脱失）が70-80%を占め、末梢受容器の味蕾の障害が考えられている。自発性味覚異常、異味症、解離性味覚障害、舌痛症はまれで病態は不明であるが、不定愁訴との鑑別が大事である。

Ⅱ. 味覚検査

問診事項は、発症時の状況（感冒、頭部外傷、歯科治療、薬剤の内服など）、味覚障害の期間、口腔の症状（舌炎、口内乾燥など）、全身性疾患の有無、常用薬剤（薬剤名と服用期間、味覚障害の出現時期）、嗅覚障害の有無（風味障害の鑑別）、耳・鼻疾患の有無（特に耳手術歴）、心因性要素の有無、などである。

検査は、電気味覚検査、ろ紙ディスク検査、採血（末血、亜鉛・銅・鉄）、マクロスコープによる舌乳頭の観察（外来の観察用顕微鏡の最高倍率でもよい）、安静時および刺激時の唾液量測定、SDSなどの心理学テスト、などである。

1) 電気味覚検査

現在保険適応が認められているのは、電気味覚検査（300点）と濾紙ディスク検査（300点）である。電気味覚検査（electrogustometry, EGM）は鼓索神経機能を表しているかという点について、中耳手術前後のEGM閾値を検討した。中耳手術前には耳硬化症、慢性中耳炎、中耳真珠腫とも正常閾値付近（8dB）であったが（図3）、中耳手術後は鼓索神経の保存・切断に関わらず

図1 味覚障害の原因 (1999-2010, n = 1059)

図2 味覚障害の原因 (1999-2008, n = 761)

に閾値が大幅に上昇した (図4)。この結果から、EGMは鼓索神経機能を表していると言える²⁾。EGMの利点は、定量性に優れる、支配神経ごとに検査できる、検査時間が短い、などが挙げられ、問題点としては、金属味である (4基本味ではない)、30dB位の強い電流では三叉神経刺激と区別が難しい、などの点である。

2) 濾紙ディスク検査

濾紙ディスク検査は1980年に富田らにより開発された³⁾。甘味・塩味・酸味・苦味の4基本味の味質を同定できること、神経支配領域別に検査できることなど優れた味覚検査である。ポラプレジンク (プロマック®) の

臨床治験では味覚検査として濾紙ディスク検査が用いられている。問題点としては、EGMに比べて検査に時間がかかること、濃度が5段階で定量性が十分とはいえないことが挙げられる。

3) VAS (Visual Analogue Scale)

自覚症状を定量化するのに適している。10cmの横棒を用い、左端は味が全く分からない (0%)、右端は味がよく分かる (100%) とし、自覚症状の程度に線上に印をつけてもらい、何%かをみる。80%以上に上昇を治療、初診時より10%以上の上昇を改善、初診時より10%未満の上昇または低下を不変、初診時より10%以上の低

図3 中耳手術前の鼓索神経領域の電気味覚検査閾値

図4 中耳手術後2週間以内の鼓索神経領域の電気味覚検査閾値.

N (+): 鼓索神経保存, N (-): 鼓索神経切断.

下を悪化として、経過観察する⁴⁾.

4) 舌乳頭の観察

舌乳頭をビデオマクロスコープで観察すると、卵円形で血管も豊富にみられるが、鼓索神経切断後20年経過すると、舌乳頭は扁平状になり血管の流入もほとんどみられない(図5)⁵⁾。舌を歯の間にはさんで固定してもらうと、外来の鼓膜観察用顕微鏡の最大倍率でも観察できる。重度の垂鉛欠乏性味覚障害患者の舌乳頭にも同様の所見がみられる。味覚障害の患者が受診した時、舌を顕微鏡で観察すると病状説明に有用な情報が得られる可能性がある。

5) 唾液量検査

味覚障害に口腔乾燥が伴うことが時々あるので唾液量測定を行う。忙しい外来中に行えるように簡単な重量法を用いる。患者に10分間の唾液をコップにためてもら

い、その重量を測定しコップの重量を差し引く。安静時には10分間に3ml以上の唾液量を、刺激時(10分間ガムをかんでもらう)では10分間に10ml以上の唾液量を正常とする⁶⁾。安静時唾液量は口渴感(-)で平均3.9ml, 口渴感(+)で1.6mlであり、刺激時唾液量は口渴感(-)で平均14.5ml, 口渴感(+)で9mlであった。自覚症状と唾液量検査は非常によく相関した(図6)。

6) 自己評価式抑うつ尺度(SDS, self-rating depression scale)

味覚障害などの感覚障害を持つ患者は神経症や抑うつ状態の割合が高いと一般にいられている。外来で比較的簡単に行える検査として自己評価式抑うつ尺度(SDS)があり、正常(23-47点)、神経症(39-59点)、抑うつ状態(53-67点)と各状態が重複している部分がある。SDSと味覚障害の治療経過をみると、回復率はSDSが正常

図5 ビデオマクロスコプで観察した舌尖部の正常茸状乳頭 (A), 鼓索神経切断後20年経過した茸状乳頭 (B). 50倍

図6 口渇感の有無による安静時 (A) と刺激時 (B) の唾液量の比較 (n = 346).

範囲にある者が64.2%, 神経症が57.6%, 抑うつ状態が44.4%と, SDSの点数が高いほど回復率が低くなる傾向にあった⁷⁾.

Ⅲ. 味覚障害の治療

1) 亜鉛補充療法の改善率

亜鉛欠乏症例に関わらず亜鉛内服療法を行う。硫酸亜鉛 300mg/日かポラプレジンク (プロマック® 150mg/日) を最低3カ月間行う。亜鉛補充療法による自覚症状の治癒率 (VASで80%以上を示す) は亜鉛欠乏性73.3%, 感冒性70.7%, 薬剤性62.6%, 特発性60.9%と60-70%である。改善も含めると (VASで10%以上の上

昇), 70-90%と高率になる (図7)⁴⁾。鉄欠乏性は鉄剤も服用し治癒率88.6%, 改善以上は97.2%となる。

電気味覚検査の鼓索神経領域の原因別改善率をみると, 治癒率 (8dB以下) は特発性28%, 薬剤性27.6%, 亜鉛欠乏性24.2%, 感冒後32.4%である。改善 (10dB以上閾値低下) も含めても30-40%である (図8)⁴⁾。自覚症状の改善率に比べて, 電気味覚検査の改善率は低い。ろ紙ディスク法も同様の傾向を示す。

2) 亜鉛補充療法による味覚障害の治癒期間

亜鉛補充療法による味覚障害原因別平均治癒期間は, 薬剤性43.2週, 特発性31.8週, 亜鉛欠乏性22.7週, 鉄欠乏性21.0週, 感冒後20.0週, 心因性29.3週であった。外

図7 亜鉛補充療法による自覚症状 (VAS) の原因別改善率 (n = 680)

図8 亜鉛補充療法による電気味覚検査の原因別改善率. 各原因の右側の棒は自覚症状の治癒率を示す (n = 534).

図9 受診までの期間別平均改善治癒期間 (n = 553).

来での亜鉛補充療法は効果が現れなければ中止するのではなく、3-4カ月続けるのが望ましいと考えられる。

症状発現から受診までの期間が6カ月未満と6カ月以上で改善率を比較すると、治癒・改善は6カ月未満83.3%，6カ月以上70.5%であった。受診までの期間別改善治癒期間を比較すると、6カ月未満27.8週、6カ月以上35.7週であった。受診までに6カ月未満の方が有意に期間が短かった(図9)。味覚障害においても早期発見早期治療の原則はあてはまると考えられる。

3) ポラプレジンクの味覚障害に対する第Ⅱ相臨床試験⁹⁾

2004年1月から2005年9月に、亜鉛欠乏性および特発性味覚障害患者107例に対して、2重盲検比較試験が行われた。投与量はプラセボ群27例、75mg群25例、150mg群25例、300mg群28例で、12週間投与した。男性51例・女性56例、年齢は21-77歳(平均45.1歳)であった。有効性評価にはろ紙ディスク法による両側鼓索神経・舌咽神経領域平均値を用いた。総平均値が3.5未満になったものを治癒、鼓索神経あるいは舌咽神経領域いずれかで1以上の改善が認められたものを改善とし、治癒と改善を合わせて有効と定義した。最終有効率判定では、①300mgはプラセボに対して治療効果に有意な差を認められた、②150mgは80%の有効率が認められた、③臨床使用上の安全性に問題はなかった、等の結果が得られた(図10)。

図10 ろ紙ディスク法検査の最終判定の有効率 (n = 107).

文 献

- 1) 愛場庸雅：味覚障害の疫学。味覚障害診療の手引き，池田 稔 編，金原出版；2006：11-12頁。
- 2) Sone M, Sakagami M, Tsuji K, et al: Younger patients have a higher rate of recovery of taste function after middle ear surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 967-969.
- 3) 富田 寛，池田 稔，奥田雪雄，他：濾紙 disc による味覚定性定量検査 (SKD-3) の臨床治験。薬理と治療 1980; 8: 2711-2735.
- 4) 任 智美，梅本匡則，根来 篤，他：当科における味覚障害321例の臨床的検討。日耳鼻 2006; 109: 440-446.
- 5) Negoro A, Umemoto M, Fukazawa K, et al: Observation of tongue papillae by video microscopy and contact endoscopy to investigate their correlation with taste function. Auris Nasus Larynx 2004; 31: 255-260.
- 6) Nin T, Umemoto M, Negoro A, et al: Nizatidine enhances salivary secretion in patients with dry mouth. Auris Nasus Larynx 2008; 35: 224-229.
- 7) 串田京子，梅本匡則，根来 篤，他：味覚障害の診断・治療における心理テストの有用性。日耳鼻 2006; 109: 736-741.
- 8) Sakagami M, Ikeda M, Tomita H, et al: A zinc containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. Acta Otolaryngol 2009; 129: 1115-1120.