

## 特集 化学療法時の栄養管理 (2) 各論

## 化学療法に伴う味覚・嗅覚障害への対応

Management of dysgeusia and dysosmia caused by chemotherapy

堤 理恵 瀬部真由 別府香名 渡辺涼乃 尾平 優 黒田雅士  
阪上 浩

Rie Tsutsumi, Mayu Sebe, Kana Beppu, Suzuno Watanabe, Yu Ohira, Masashi Kuroda, Hiroshi Sakau

徳島大学大学院医歯薬学研究所代謝栄養学分野

Department of Nutrition and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

**要旨:** がんの化学療法中に味覚・嗅覚障害は頻繁に生じ、患者の quality of life (以下、QOLと略) だけでなく、体重低下や栄養状態の悪化を引き起こす深刻な副作用である。しかしながらこれまで確立された治療法や予防策はなく、食事内容や形態の工夫が主な対処法であった。味覚障害は薬剤による亜鉛のキレート化が原因であるとされているが、これに加えて味覚受容体遺伝子の発現変化や口腔粘膜障害の影響も報告されている。本稿では、化学療法中に生じる味覚・嗅覚障害の実態とともに、これに対する栄養的なアプローチを紹介する。

索引用語: 味覚障害、嗅覚障害、化学療法

## はじめに

近年のがん治療の多様化に伴い、化学療法は術前化学療法や術後補助化学療法に加えて、進行再発症例に対するもの、手術や放射線治療は行わない化学療法のみによる治療など多様化している。化学療法中には、嘔気・嘔吐、倦怠感、味覚障害、嗅覚障害などが副作用として高頻度に生じるが、このうち味覚障害・嗅覚障害に対してはこれまでに有効な治療法がなく、「食べたいもの、食べやすいものを食べる」というのが実態であり、個別対応や患者の意識に依存する部分が大きかった。一方で、我々はこれまでに化学療法中に生じる舌の味覚受容体遺伝子変動が味覚障害と関係していることを報告しており、こうした味覚障害治療の新しいターゲットも注目されている。また、口腔粘膜障害により生じる味覚障害では粘膜保護を考慮した別の観点からのアプローチが必要となる。本稿では、化学療法中に生じる味覚・嗅覚障害の実態とともに、これに対する栄養的なアプローチを紹介する。

## 化学療法に伴う味覚変化

化学療法は、白血病や悪性リンパ腫では疾患の根治に向けた治療の根幹となり、乳がんや消化器がんでは再発防止や進行の抑制に向けた治療に重要な役割を担っている。一方で化学療法中に遷延する食欲不振が患者の栄養状態を悪化させ、在院日数の長期化、追加の化学療法や救済手術を受ける時期の遅延につながる可能性がある<sup>1)</sup>。食欲不振以外

にも化学療法中には脱毛や悪心、嘔吐、下痢などの副作用を伴い、栄養状態の悪化を招く。制吐薬や支持療法の進歩、分子標的薬の普及により、悪心・嘔吐に伴う苦痛や経口摂取量減少などの問題は改善されつつある。しかし、味覚障害は患者の経口摂取に直接的な影響を与え、抗がん治療中に高頻度で発生するが、その根本的な原因については不明な点が多く、実態が明らかにされていないのが現状である<sup>2)</sup>。

味覚は、人が生まれてからそれまでの人生において長年の食習慣の中で培われたものであり、食習慣を決める重要な因子でもある。食べ物の味は、個人が食事を摂るか否かを瞬時に決めるものとなる。味覚は基本5味として、甘味・酸味・苦味・塩味・うま味が知られ<sup>3)</sup>、加えて近年は第6の味とされる脂質に対する味覚も注目されている<sup>4)</sup>。味覚は、食事摂取をするかどうかの決定因子であるだけでなく、さらに食べることの楽しみにも直接つながる重要な存在である。ゆえに味覚障害は、食欲や体重に加えて心理的な面に大きく影響し、QOLの低下をもたらす。味覚障害はがん治療中以外にも、喫煙や粘膜障害、腎疾患や肝疾患、加齢や薬物治療の影響を受けやすいことが知られている。

中でも化学療法中の味覚障害が深刻であるのは、非常に重度であることが多く、食事摂取量が著しく低下し、これにより引き起こされる低栄養が患者の生存に大きく影響するためである。患者は治療中の薬物の影響のみならず、がんの発生に伴って味覚障害を訴えることもあり、非常に早期のがん診断のサインともされている<sup>2)</sup>。特に進行がん患者において、消化器症状や味覚変化はもっとも一般的な初期症状とされて

いる。これまでの報告によると、がん患者の3~7割で味覚障害を認識しており、これは特に頭頸部がん患者や小児がん患者に顕著である<sup>5)~7)</sup>。こうした副作用は栄養状態低下の主要な因子となる。

味覚障害の種類として、味がわからなくなる味覚減退・消失のほか、特定の味だけわからなくなる乖離性味覚障害、何も食べない状態でも苦味や渋味を感じる自発性異常味覚、甘いものでも苦く感じる悪味症などがあげられる。抗がん剤によって誘導される味覚障害の種類は個々の患者によって異なり、レジメンや腫瘍の種類などとの関係は示されていない。一般に味蕾細胞のターンオーバーは10日程度と短く、味覚異常は化学療法開始後数日で発症し、その後5日間の治療が終了すると改善することが多い。しかし、2~3週間の休業期間中に回復しないまま次のクルールの治療が再開すると、味覚障害が遷延しがちである。

## 味覚の感知と化学療法による味覚・嗅覚障害の機序

上記に述べたように、化学療法に伴う食欲低下や味覚・嗅覚障害の問題は、治療日から1週間程度の期間が症状のピークであり、ピークをすぎれば摂取量の回復や味覚の回復が認められるために、これまでに支持療法も十分に進歩してこなかったと考えられる。しかし、工夫としては、治療スケジュールにあわせたメニューの工夫や食事回数の調節なども行うことが可能である。近年では一部のがんを除いては外来化学療法が主流となり、在宅で食事に工夫をしながら数年という長期にわたって治療と向き合う患者も増加した。入院中のような栄養管理体制がないために、外来患者においてむしろ栄養の問題が深刻化することもある。これらは家族や本人の前向きな姿勢と安定した心理状態によって乗り越えられる部分も大きい。

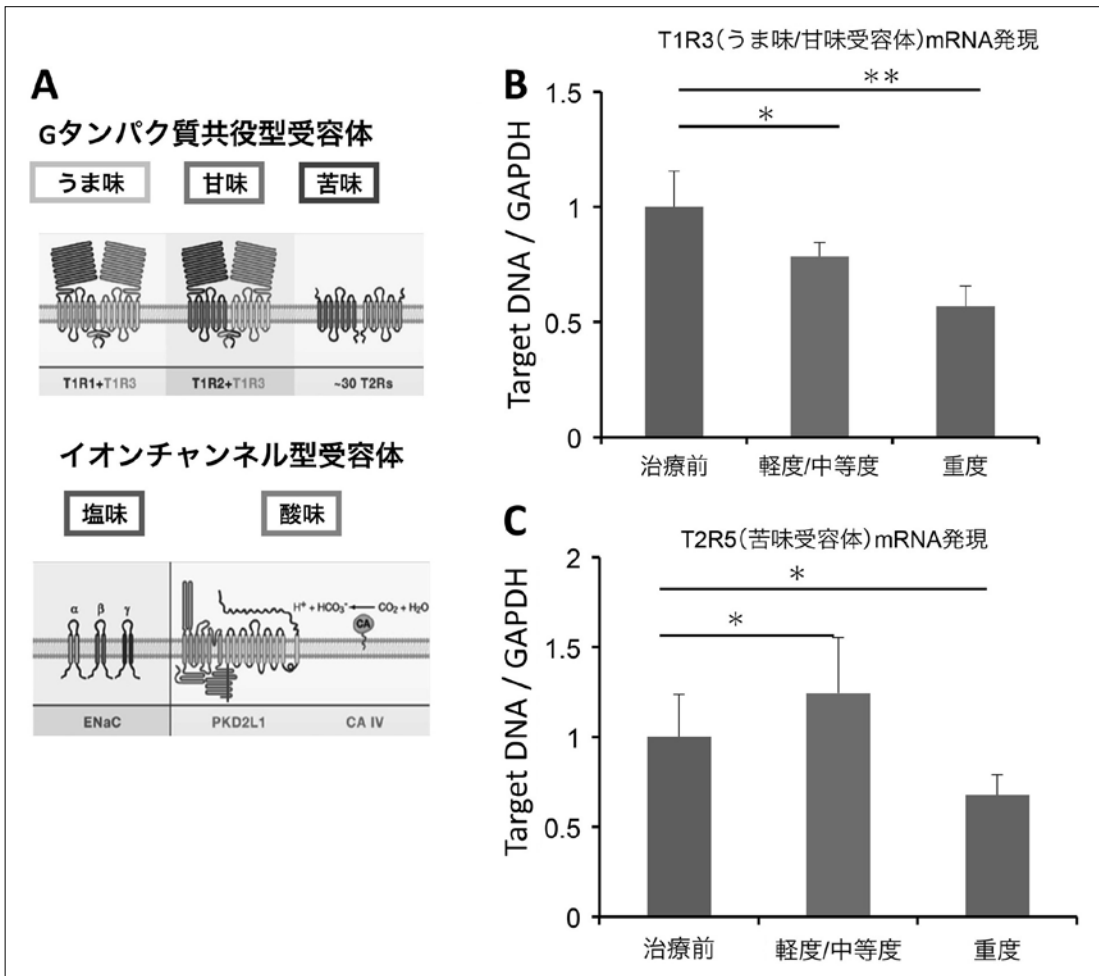


図 1A 味覚受容体の構成

図 1B 口腔粘膜障害の重症度別味覚受容体遺伝子 T1R3 発現量 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$

図 1C 口腔粘膜障害の重症度別味覚受容体遺伝子 T2R5 発現量 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$  (文献9を改変)

化学療法による味覚障害の発症要因は主に、味細胞の再生に重要な亜鉛が薬剤とキレート結合して体外に排泄されることで亜鉛の欠乏状態になるためだとされているが、味覚障害の程度は薬剤や治療期間とは相関せずその詳細は不明である。我々はこれまでに亜鉛の欠乏や吸収阻害とは別に、味覚受容体遺伝子に着目した研究を行ってきた。

味を感じるのは舌の味蕾に存在する味細胞であり、その表面には味物質と結合する味覚受容体が存在している<sup>8)</sup>。甘味、苦味、うま味の3つの味物質は主にGタンパク共役型味覚受容体、塩味と酸味の2つの味物質はイオンチャネル型味覚受容体に結合する。このうち甘味受容体はT1R2とT1R3サブユニット、うま味受容体はT1R1とT1R3サブユニットの組み合わせで構成されている(図1A)。また、苦味受容体はT2Rファミリー受容体であり、25種類以上が同定されている<sup>8)</sup>。

我々は、がん化学療法により頭頸部がん患者の舌のうま味受容体と甘味受容体に共通するサブユニットであるT1R3の

遺伝子発現が減少し、苦味受容体であるT2R5の遺伝子発現が増加することを報告してきた<sup>9)</sup>(図1B-C)。T1R3遺伝子発現は放射線治療ではなく化学療法に対応して減少し、治療が終了すると回復した。また、T1R3遺伝子発現の減少は患者の味覚閾値の上昇と一致した。さらに血清アルブミン値や体重減少とも有意な相関関係を示した。このことから、舌のT1R3遺伝子発現は味覚感知と直接的な関係を示し、その減少は食事摂取量を低下させ低栄養をもたらすと考えられる。一方でT2R5遺伝子発現の増加は味覚閾値の変化とは一致しなかった。このことから、舌のT2R5遺伝子発現の増加は苦味閾値の変化よりも、化学療法中に患者が自覚する舌の自発性異常味覚と関係があると考えられた。

このように化学療法が舌のT1R3とT2R5遺伝子発現を増減させ、味覚障害に影響している可能性が示唆された。化学療法による味覚受容体に影響を与える根本的なメカニズムを明らかにすることで化学療法による味覚障害の原因がより

明確になると考えられる。上記の研究ではGタンパク質共役型受容体である甘味受容体、うま味受容体、苦味受容体のみを探索したが、化学療法施行がん患者においては、塩味を強く感じる、もしくは感じにくいなどの主訴も多く、塩味受容体に関して現在検討中である。

これらの結果は、生体防御機構の一部として味覚の変化が生じている可能性を示唆するものである。悪心や嘔吐は、化学療法治療薬を毒物としてとらえ、体内から排除するための生体防御反応と解釈できるが、同様に腐敗物のシグナルである苦味や嗅覚の反応により食欲低下が生じることも、毒物摂取を抑制しようとする生理的な反応ととらえられる。これらの反応は、悪心や嘔吐と同様に、消化管粘膜上皮の腸クロム親和細胞からのセロトニンの遊離や迷走神経を介した中枢神経の刺激が関与していると推測される。Iwatsukiらの報告によると、腸クロム親和細胞に苦味を感知する受容体が存在し、毒物や栄養素の情報が迷走神経を介して中枢に伝え、摂食行動や消化吸収に関与しているとされている<sup>10)</sup>。がん患者の舌において化学療法中に苦味味覚受容体を増加させるのもこうした生体防御反応のひとつではないかと考える。

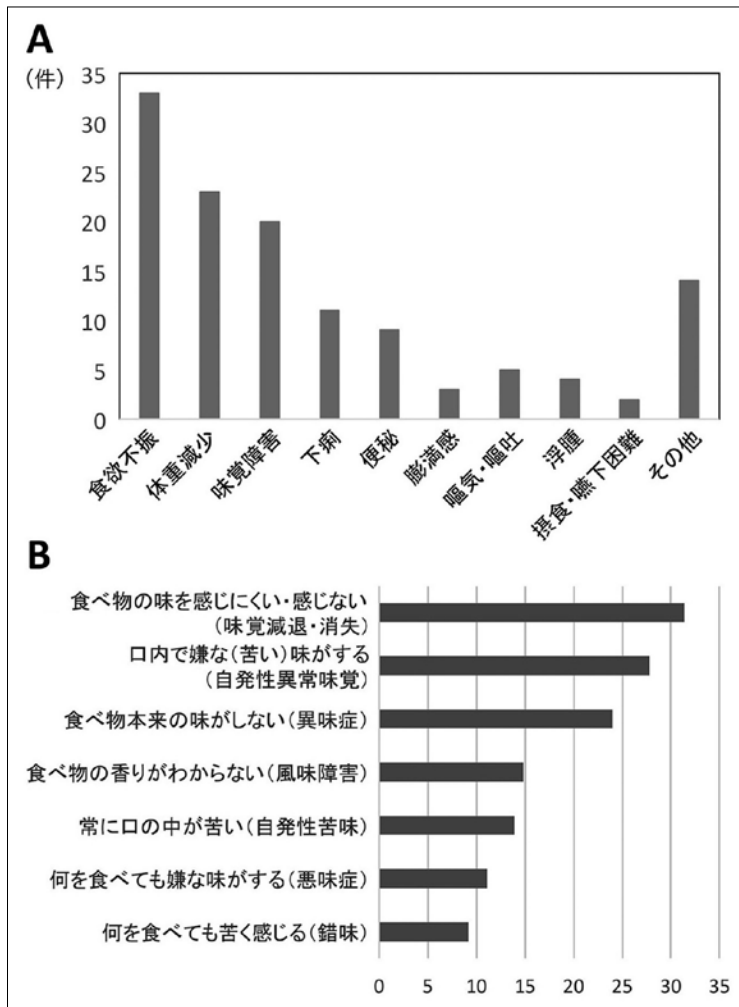


図2A 外来化学療法室における栄養相談の内容

図2B 化学療法中に生じる味覚障害の内容

## 当院外来化学療法室における 嗅覚・味覚障害の現状と対応

当院外来化学療法室において栄養士が受ける相談内容の多くは、食欲不振や味覚障害によるものである(図2A)。我々管理栄養士は、患者や家族に寄り添い、無理強いする指導にならないよう、「食べたいときに」「食べたいものを」「控えめに」摂取できるようすすめている。我々がこれまでに行った調査でどのような味覚障害が生じているかを図2Bに示した。

### 〈味覚減退・味覚消失〉

味覚減退、消失は最も頻度の高い味覚障害であった。こうした患者では嗅覚障害も生じることが多いようである。この症状は入院患者における初回の化学療法ではすぐに出現せず、治療を繰り返しているうちに症状が強くなるとされており、2回目以降の治療で多くみられている。これらは体内の亜鉛不足が関係しているとされており<sup>11)</sup>、我々も亜鉛を添加したゼリーや栄養剤などを勧めることがある。ただし、体内の亜鉛欠乏は血液・生化学検査値からは判別されず、多くのがん患者において血清亜鉛値は正常範囲である。味覚減退・消失の患者では味を感じないがゆえに、高カロリーの栄養剤を経口摂取しやすくなることもあり、補助栄養が有効であることも多い。5味のうちではうま味と塩味が特に減退しやすい一方で、甘味や酸味は減退しにくいようである。果物やゼリーが食べやすいという患者が多いほか、寿司やケチャップ類も好まれやすい。うま味は特に受け入れやすいようで、ケチャップなどトマト加工品にも多いほか、だしのきいたもので喉越しのよいもの(だし醤油をかけたとろろごはんやだし巻き卵、卵豆腐など)も受け入れやすいようである。

### 〈自発性異常味覚〉

化学療法開始後比較的早く出現するのが、口の中に何も入っていないのに嫌な味や苦味を感じる自発性異常味覚である。これは治療薬の代謝物が唾液とともに口腔内に分泌されることが影響するとされており、上記に述べた苦味受容体遺伝子の発現増加と関係していると考えられる。こうした患者では、含嗽が有効であるほか、ガムを好む患者もいる。また舌をティッシュなどで拭くことも有効だったとの声もある。食事としては果物などさっぱりしたものが好まれ、経口摂取可能な栄養剤ではゼリー状のサイダー味ものなどさっぱりしながら効率よくエネルギー摂取できるもののニーズが高い。一方で、味の濃いものが苦味を打ち消して食べやすいとする人もおり、インスタントラーメンや牛丼などを好む人もいる。味付けでは、だしを濃いめにとるほか、洋食ではバターや乳製品、和食ではみりんや料理酒を用いてコクを出すなどの工夫をする。味覚障害の際には塩分摂取量等の指導よりも食べられるもの、その時の嗜好にあったもので対応することが多い。

### 〈異味症〉

食べ物本来の味がしない異味性については、塩味、酸味、甘味、苦味、うま味のいずれかが感じにくくなり、何を食べても甘い、何を食べても酸っぱい、などの訴えが多い。お茶を飲んでも甘い、味噌汁を飲んでも味噌汁の味ではない、などの声が聞かれる。この場合、味覚減退患者よりも食事摂取量が減少することが多く、精神的な負担も大きいことがうかがえる。こうした場合には香りを活かした食事の効果もあり、香りで食べ物本来の味を思い出し、想像しながら食べているという患者もいる。

以上を踏まえて、当院外来化学療法室では、患者の味覚障害の程度や症状に併せて様々な提案を行っている。その具体例を表1に示した。

## 放射線治療を併用している場合の 味覚障害・嗅覚障害

がんの治療では、化学療法と併行して放射線療法を行うことが多い。放射線療法は根治的治療や再発防止とともに、進行がんに対する疼痛緩和目的に使用されることもある。放射線療法では、放射線の照射部位によってさまざまな有害反応が生じるが、特に頭頸部がん患者においては照射部位が舌や口腔内に及ぶため、口腔粘膜障害や味覚障害を生じやすい。放射線療法に伴う味覚障害はX線治療よりも粒子線治療を受けた患者の方が味覚閾値が低く有害反応が少ないといえる<sup>12)</sup>。こうした有害反応は、化学療法によるもの、あるいは放射線療法によるものを明確に区別することは難しい。しかし味覚障害は口腔粘膜障害によるものが多く、我々の以前の検討でも、味蕾細胞上に発現する味覚受容体遺伝子は口腔粘膜障害患者でより減少しており、粘膜障害が重度の患者ではすべての味覚受容体発現が減少し、粘膜障害が回復しない間は遺伝子発現も回復してこなかった。これは味蕾細胞の物理的障害によるものであると考えている。この場合、唾液分泌も極端に減少し、これがさらに味覚障害を増悪させる。

こうした味覚障害に対しては痛みを考慮することも重要となる。水分摂取さえ困難な場合も多く、バナナ・オレンジなど甘味のあるフルーツ味でとろみのあるジュースから少しずつ摂取する患者も多く、少量で高カロリーの経腸栄養剤を補助的に摂取することが推奨されやすい。ただし、経腸栄養剤や牛乳のにおいや味が合わない場合もあることは留意する。さらにリンゴジュースや野菜ジュースなどは口腔内に痛みが生じるとの訴えも多い。多くの患者で摂取されやすいのはヨーグルトで、ヨーグルトにフルーツやジュース、ジャムなどを混ぜる、自家製スムージーにヨーグルトを添加する、という声も多い。

そのほか、放射線治療による初期の味覚障害時には、食べ物を口に入れた時に菌ごたえのある食感とはっきりした温度を感じられるものが食べやすさにつながるようである。さらに

表1 個々の患者の状況を考慮した味覚障害への対応例

〈食感や温度による選択〉	
冷たいものを摂取。 温かいものは冷まして摂取	においに嫌悪感や不快感があるような場合には、冷ましてから摂取することが効果的である。ごはんも炊きたてのごはんよりも、少し冷まして小さめのおにぎりにしたものや、コンビニのおにぎりが好まれることも多い。また、味付けご飯は冷めてもおいしく食べやすい。
喉越しのよいものを選択	主食では、お粥やお茶漬け、そうめんやうどんなどが好まれやすい。また、親子丼や牛丼などのどんぶりのほか、とろろごはん、卵かけご飯、シチューをかけたご飯なども食べやすいという意見が多い。副食では、豆腐や卵豆腐、裏ごししたポタージュスープなども喉越しがよく食べやすい。シチューライスやカレーライスなどは一般的な喉越しのよい食べ物ではないが、食べやすさ、適度な水分(とろみ)と甘味などが食べやすい要因だと考える。
〈味による選択〉	
適度な酸味のあるもの	すし酢をつかったもの(ちらし寿司など)やポン酢、トマトケチャップを使ったものなどを好む患者も多い。また、ソースを使った食べ物では、焼きそばやお好み焼きが食べやすいという意見もある。
甘味をおいしく感じる場合	甘味は比較的残存しやすく、それまで甘いものが好きではなかったという男性患者でも、甘いものなら食べやすいということもある。菓子パンやプリン、フルーツヨーグルト、カステラなど。また、果物では桃やスイカ、ぶどうなど。
うま味の利用	患者が好む食べ物にはうま味成分であるグルタミン酸濃度が高い傾向にあった。だしを使ったものとしてだし巻き卵や茶碗蒸し、だし茶漬けなどがあるほか、野菜のうま味を多く含む野菜スープなども好まれやすく、同様に、野菜の煮浸しやすき焼きなら食べられるという意見もある。だしの味も感じにくいときは、だしを濃くしてもむしろ苦味だけが増すこともあり、この場合は、野菜などのうま味や乳製品のコクなどの効果との相乗作用を活かすこともひとつである。
一般的に好まれやすい食品を勧める	味覚変化が生じたときに好まれやすい食品には、果物やイモ類などがある。果物は、適度な甘味や酸味に加えて、水分の多さが摂取しやすい理由でもあり、桃やスイカ、柑橘類などが特に人気である。イモ類は煮物やふかし芋、天ぷら、ポテトサラダなど広く好まれる傾向がある。
〈食行動における選択〉	
テンポやタイミングを大切に	「味がしない」「食べ物本来の味がしない」と考えるといっそう食べられなくなることがある。そのため、時間をかけずに勢いも時には大切であったり、「食べることも薬」と割り切って食べられると味覚障害・風味障害を乗り越えやすい。また、治療後数日で改善する症状も多く、症状が改善されるまで食事以外のことに気持ちを向かせることもひとつである。仕事をしながらの治療で、職場で同僚たちと食事をすることが有効だったとの声もある。
古典的条件付けによる味覚嫌悪を防止する	悪心や風味障害など不快感のあるときに無理をして食べ物を摂取して嫌悪感を感じてしまうと、その後もその食べ物に不快を感じてしまうことがある。そのため、不快症状のあるときに無理をして、特にもともと好物であったものなどを摂取することは控えるほうが望ましいとされる。
においが気になる食品を避ける	魚のにおいが気になる患者が多い。また、肉類では特に牛肉のにおいが気になる患者もいる。調理法では特に焼くにおいに対する嫌悪感が強い。調理法を変えるほか、治療中は特ににおいが気になる食品を避けても他の食品で必要な栄養は摂取できることを伝える。

累積照射量が増加した時期には、食感もきめ細やかでやわらかいもの、パサパサ感のないものが好まれる。

## 味覚・嗅覚障害と家族への対応

がん治療中の味覚障害や嗅覚障害は患者の食生活に大きな影響を与えるもので、食事摂取量の減少や、精神的な不安、さらには低栄養状態につながるために、本人のみならずもともと身近な家族にとっても不安をもたらす。患者は味覚障害を有していても、食事を摂取しなければ自分の治療の継続

や予後に影響を与えることは理解している。さらに、家族にとっても不安や懸念の要因になっていることも理解し、食べなければと追い込まれがちである。一方で、家族は患者が食べたいもの、食べやすいもの、栄養価の高いものなどを探して奔走しがちで、それを患者が食べられなかったときお互いに焦慮してしまうこともある。また、調理を担当する者が治療している場合に、自分の味覚障害のために味付けができないなどの問題も生じる。当院外来化学療法室での栄養相談も実際にそのような相談内容が多い。すべてを手作りにこだわるのが家族のストレスになっている場合には、インスタントやコンビニ

のものが時には受け入れやすい味であることもあったり、患者の思考や味覚は刻一刻と変化することもあるなど、おいしく食べられないことに苦悩する患者の実態を知らせ、患者本人の苦しみを理解しながら、本人がおいしく食べられるとともに、家族自身にもストレスの少ないかわり方を一緒に模索する。また、患者が調理する場合には、においが気にならない電子レンジを使った調理や、味付けに関する相談などにも応じている。「もっと食べないとだめ」というのではなく、味覚障害があってもおいしいものを一緒に見つけ、そうした食品がひとつでも多く、そして少しでも多く食べられるよう、本人だけでなく、家族にも寄り添った栄養サポートが重要であると考える。

## おわりに

医療のめまぐるしい発展に伴い、手術や化学療法、放射線療法によるがん治療の効果も目を見はるものである。一方で、味覚・嗅覚の変化や消失といったQOLに直接影響される副作用については今後さらに支持療法を進展させていく必要があり、栄養的アプローチを踏まえた栄養サポートチーム一体となった取り組みが欠かせない。また、治療にはプロトコルが立てられるが、味覚については、まさしくテーラーメイドとなり、その人の性格やこれまでの生活、家庭環境、心理的側面、そして生まれてからそれまでに培ってきた嗜好に大きく影響を受ける。食事は人生の縮図といえ、嗜好はその道程ともいえる。味覚障害のような食の問題は、食そのものでしか改善しないのかも知れない。我々管理栄養士には、食を通してがんの治療を支え、食べる力、ひいては生きる力を引き出すことが求められているように思う。

本論文に関する著者の利益相反なし

## 引用文献

- 1) Langius JA, van Dijk AM, Doornaert P, Kruizenga HM, Langendijk JA, Leemans CR, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):76-83.
- 2) Mossman K, Shatzman A, Chencharick J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(6):991-997.
- 3) Kinnamon SC, Cummings TA. Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Annu Rev Physiol*. 1992;54:715-731.
- 4) Besnard P, Passilly-Degrace P, Khan NA. Taste of Fat: A Sixth Taste Modality? *Physiol Rev*. 2016;96(1):151-176.
- 5) Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(2):156-165.
- 6) Shinozaki T, Hayashi R, Miyazaki M, Tomioka T, Zenda S, Tahara M, et al. Gastrostomy dependence in head and neck carcinoma patient receiving post-operative therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(11):1058-1062.
- 7) Sapir E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, et al. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(2):354-361.
- 8) Kapsimali M, Barlow LA. Developing a sense of taste. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24(3):200-209.
- 9) Tsutsumi R, Goda M, Fujimoto C, Kanno K, Nobe M, Kitamura Y, et al. Effects of chemotherapy on gene expression of lingual taste receptors in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2016;126(3):E103-109.
- 10) Iwatsuki K, Uneyama H. Sense of taste in the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Sci*. 2012;118(2):123-128.
- 11) Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1081-1087.
- 12) Ogama N, Suzuki S, Umeshita K, Kobayashi T, Kaneko S, Kato S, et al. Appetite and adverse effects associated with radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2010;14(1):3-10.