

味覚障害と亜鉛

池田 稔

(日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科*)

Taste Disorder and Zinc

Minoru IKEDA, MD.

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery Nihon University School of Medicine

Key words: 味覚障害, 亜鉛欠乏, 亜鉛治療

I. はじめに

味覚は化学物質が味蕾の味細胞に存在する味覚受容体に受容されて生じる感覚であり、化学感覚といわれる。

味蕾の味細胞は細長い紡錘形の細胞で、味蕾先端の味孔に微絨毛を伸ばす。微絨毛には味覚受容体が存在しており、味孔において呈味物質の刺激を受ける。この刺激は顔面神経、舌咽神経、迷走神経を経由して延髄孤束核に至り、視床の後内側腹側核を経由して前頭弁蓋部の大脳皮質味覚一次野に至る。

味覚は甘、塩、酸、苦の4味に、近年では旨味を加えて5つが基本味とされている。5種類の味はそれぞれ特徴的な味覚受容体の関与により受容される。受容体は大きく2つに分けられ、塩味と酸味の受容体はチャンネル型受容体である。一方、旨味、甘味、苦味はG蛋白質共役型受容体により受容される。

味覚に関与するG蛋白質共役型受容体には大きく2つのファミリー、すなわちT1RファミリーとT2Rファミリーがある。T1RファミリーはT1R1、T1R2およびT1R3の3つのタイプに分類される。旨味の受容体はT1R1とT1R2の組み合わせで、甘味はT1R1とT1R3の組み合わせで成り立っている。苦味はT2Rファミリーの受容体により感受される。

味覚障害の原因、病態は様々であるが、多くの症例はこれらの受容体の存在する味細胞の障害が主体と考えられる。

II. 味覚障害の病態

味覚障害の原因には様々なものがあり¹⁾、原因の頻度は年齢により異なる特徴を持つ。(表1)原因の多様性から、

味覚障害の病態もさまざまである。

味覚障害の発症に関与する因子として、必須微量元素のひとつである亜鉛の重要性については多くの報告がなされている。ここではいくつかの味覚障害の病態について主に亜鉛との関係から解説する。

1. 亜鉛欠乏ラットで生じる味覚障害の病態

亜鉛は300以上の金属酵素の中心として様々な重要な代謝に関与し、生体にとって極めて重要な金属である。亜鉛の欠乏により皮膚病変、粘膜病変、脱毛、成長遅延、創傷治癒の遅延、夜盲症、味覚障害など多彩な障害が生じる。味覚障害は比較的早期から出現する亜鉛欠乏による症状のひとつである。

ラットを亜鉛欠乏状態にすると味覚障害が発現する^{2,3)}。そのようなラットでは、味細胞先端の微絨毛の断裂や細胞内の空胞変性など、味細胞の顕著な微細形態学的な変化が出現することが報告されている⁴⁾。なお、亜鉛欠乏により発現した味覚障害はラットに再び亜鉛を投与することで良好に回復することも知られている³⁾。

亜鉛はDNA-polymeraseの活性に直接関与してDNA合成機能に影響するとともに、RNA-polymerase活性にも関与し、細胞分裂能や蛋白合成能という個体の成長や蛋白代謝の面で重要な役割を担っている。正常ラットの味細胞は約250時間という短い時間で味蕾の上皮基底細胞から次々に新生・交代を繰り返し、味覚の受容器としての機能を維持している。しかし亜鉛欠乏ラットでは、この味細胞のturnover timeが延長する³⁾。味細胞の増殖機能が低下し、味細胞の補充システムが停滞することは、味覚受容機構の維持に障害となる。なお、この低下した味細胞の増殖機能はラットに再び亜鉛を投与することで正常に回復す

*所在地：東京都板橋区大谷口上町30-1 (〒173-8610)

Tel: 03-3972-8111

Fax: 03-3972-1321

E-mail: mikeda@med.nihon-u.ac.jp

る³⁾。亜鉛欠乏による味覚障害発現の一要因として味細胞の障害が指摘されるが、さらにその原因として、亜鉛欠乏による味細胞の新生・交代の障害が関与していることが推測される。

味覚障害発現に、前述した味覚受容体が何らかの関連性を持つのかは興味深い問題である。亜鉛欠乏ラットで苦味受容体遺伝子 T2R ファミリーの発現に変化が生じるのか舌組織を用いて検討が行われている⁵⁾。それによると、亜鉛欠乏により T2R ファミリーのうち複数の味覚受容体遺伝子の発現が有意に低下することが報告されている。また、その発現が低下した遺伝子の一部は、再び亜鉛を投与することで、有意に発現が回復することも報告されている。したがって、亜鉛欠乏による味覚障害の病態に、味覚受容体の障害も関与していることが推察される。

2. ヒトの味覚障害と亜鉛の代謝障害

味覚障害の原因とその頻度は、症例の年齢で大きく異なる¹⁾。味覚障害例の原因について症例全体で見ると、他疾患に対する服用薬剤に原因があると思われる薬剤性味覚障害が32%、原因不明の特発性味覚障害が28%、亜鉛の代謝に関与する全身性疾患が原因と考えられる例が13%である。亜鉛欠乏性味覚障害、すなわち他に味覚障害の原因となるような異常がなく、血清亜鉛値だけが70 µg/dl未満の例が12%である。特発性味覚障害の例は、亜鉛欠乏性の症例と同様に亜鉛内服治療の有効率が高く、多くの症例が潜在性の亜鉛欠乏例であろうと推察されている。

亜鉛が不十分となる原因は、食事からの亜鉛の摂取不足、消化管からの吸収障害と尿中などへの排泄の増加によると推察される。

幾つかの全身疾患は味覚障害の原因となることが報告されている。慢性腎臓病や消化器疾患では亜鉛の吸収障害が生じる。味覚障害に原因として関与する消化器疾患としては、腸性肢端皮膚炎やクローン病などがあげられる。また亜鉛の吸収は十二指腸で行われるので、胃十二指腸切除後の症例も亜鉛の吸収が障害される。

亜鉛の排泄増加には重要な全身疾患が含まれており、腎障害、人工透析、肝疾患あるいは糖尿病などで亜鉛の排泄が増加することが指摘されている。これらの疾患で味覚障害が出現することも知られている。腎障害の場合には蛋白の摂取制限も亜鉛欠乏の原因となる。肝障害では亜鉛の吸収障害も問題となる。また、金属キレート作用のみられる薬剤の内服によっても亜鉛の排泄が増加する。

3. 薬剤による亜鉛キレートと味覚障害

味覚障害の原因として多いもののひとつが薬剤性味覚障害である。味覚障害の原因となる薬剤には、降圧利尿薬、冠血管拡張薬、肝治療薬、抗菌薬、抗悪性腫瘍薬、インターフェロンなどが知られており、その種類は多様である。

薬剤による味覚障害例として、Henkin⁶⁾はD-penicillamine投与による味覚障害例を報告し、

D-penicillamineのチオール基が金属キレート作用を有していることから、この味覚障害の原因はD-penicillamineが体内の亜鉛をキレートしたためであると指摘し、亜鉛剤の内服により味覚障害が改善することを示した。

Sekimoto⁷⁾は味覚障害の原因となることが知られている数種類の薬剤について*in vitro*の実験で検討し、実際にそれらの薬剤に亜鉛キレート作用が存在することを報告している。いくつかの薬剤により生じる味覚障害の原因として、薬剤の亜鉛キレート作用が何らかの関連性を持つであろうことが示唆されている。

Ⅲ. 味覚障害の治療

1. 亜鉛欠乏性味覚障害および特発性味覚障害

亜鉛欠乏性はもとより、特発性味覚障害に対してもポラプレジンを中心とした亜鉛剤の投与が有意に有効である^{1,8)}。本剤は一般製剤として処方可能な唯一の亜鉛を含有した薬剤であり、150 mg/日、分2で投与し、150 mg中には亜鉛として33.9 mgが含有されている。ポラプレジンは抗消化性潰瘍薬であり、今のところ味覚障害に保険適応はないが、味覚障害への使用に関しては保険審査上の問題はなく、広く使用されている。

2. 薬剤性味覚障害

原因として疑わしい他疾患に対する服用薬剤に対し、その減量、中止、変更を検討する。さらに、ポラプレジンを中心とした亜鉛剤を投与する。

3. 全身性疾患に伴う味覚障害

腎、肝障害、糖尿病、消化器疾患などでは、原因として亜鉛代謝障害の関与も疑われている。原疾患の治療とともに、亜鉛剤投与を行うことがすすめられる。

4. 口腔・唾液腺疾患に伴う味覚障害

舌炎、舌苔、口内乾燥症などに伴う味覚障害であり、局所の病変の改善が治療の主体である。また口内乾燥症の原因として服用薬剤の影響に注意し、その減量や中止を考慮する。一般的な舌炎にはニコチン酸やビタミンB2などの投与を行う。鉄欠乏性貧血に伴う舌炎では、クエン酸第一鉄ナトリウムの内服を行う。貧血に至らない例であっても血清鉄が低値の例は多い。これらの例においては鉄剤の内服治療が有効な例も少なくない。Hunter舌炎ではメチルコバラミンの筋注を2-3週間行い、その後、1回/2-3ヶ月の筋注を続ける。舌炎の部位から真菌が検出された場合にはアムフォテリシンBシロップを100 mg/1 ml/1回を1日2-3回口腔に含ませ、徐々に内服させると有効である。

シェーグレン病や放射線治療などの唾液分泌機能の低下した口腔乾燥症にはピロカルピン塩酸塩や塩酸セビメリンの内服が有効である。また漢方薬として麦門冬湯あるいは

白虎加人参湯なども有効といわれる。局所使用としては、サリベートなどの人工唾液を用いる。

参考文献

- 1) Ikeda M, Ikui A, Komiyama A, Daisuke Kobayashi, Makoto Tanaka (2008). Causative factors of taste disorders and therapeutic effects of zinc agents among aged people. *J Laryngology & Otology* 122: 155-160.
- 2) Komai M, Goto T, Suzuki H (2000) Zinc deficiency and taste dysfunction; contribution of carbonic anhydrase, a zinc-metalloenzyme, to normal taste sensation. *BioFactors* 12: 65-70.
- 3) Hamano H, Yoshinaga K, Eta R (2006) Effect of polaprezinc on taste disorders in zinc-deficient rats. *BioFactors* 28: 185-193.
- 4) Kobayashi T, Tomita H (1986) Electron microscopic observation of vallate taste buds of zinc deficient rats with taste disturbance. *Auris Nasus Larynx* 13 (Suppl 1): 25-31.
- 5) Sekine H, Takao K, Yoshinaga K, Kokubun S, Ikeda M (2012) Effects of zinc deficiency and supplementation on gene expression of bitter taste receptors (TAS2Rs) on the tongue in rats. *Laryngoscope* 122: 2411-2417.
- 6) Henkin RI, Bradley DF (1970) Hypogeusia corrected by Ni^{++} and Zn^{++} . *Life Sci* 9: 701-709.
- 7) Sekimoto K, Tomita H (1986) Zinc chelation capacity of hypotensive agents causing taste disturbance. *Nihon Univ J Med* 28: 233-252.
- 8) Sakagami M, Ikeda M, Tomita H, Ikui A, Aiba T, Takeda N, Inokuchi A, Kurono Y, Nakashima M, Shibasaki Y, Yotsuya O (2009) A containing compound, polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Acta Oto-Laryngologica* 129: 1115-1120.