

原著

低亜鉛血症を伴う味覚障害患者に対する酢酸亜鉛水和物製剤投与に関する検討

日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

田中真琴 大木洋佑 片野博文 正田悠太 大島猛史

要 約

味覚障害は、亜鉛欠乏症の中でも比較的早期に出現する症状である。味覚障害治療で唯一エビデンスがあるのは亜鉛補充療法であるが、本邦では、「味覚障害」に保険適応のある亜鉛製剤はない。今回我々は、低亜鉛血症を伴う味覚障害患者49例に対し、低亜鉛血症治療薬である酢酸亜鉛水和物製剤（ノベルジン[®]）50mg/日を12～18週間投与し、血清亜鉛値の変化および味覚障害に対する効果を検討した。血清亜鉛値の平均値は、投与前（67.1μg/dl）に対し、投与後（85.0μg/dl）は有意に上昇した。味覚機能検査（濾紙ディスク検査）での有効率は61.2%であり、自覚症状スコアでの有効率は67.3%であった。酢酸亜鉛水和物製剤は、味覚障害に対する亜鉛補充療法の一つとして、効果が期待できると考えられた。

KEY WORDS：味覚障害、亜鉛補充療法、酢酸亜鉛水和物製剤

はじめに

亜鉛は約300種の酵素の活性化に関与し、その生理作用は多彩である。ゆえに、その欠乏症状も多岐に渡る。日本臨床栄養学会が示した亜鉛欠乏症の診断基準（表1）において、亜鉛欠乏症は、亜鉛欠乏の臨床症状と血清亜鉛値により診断されるとされ、味覚障害もその症状の1つに挙げられている。味覚の末梢受容器は、主に舌の乳頭に存在する味蕾であるが、亜鉛の欠乏により、味蕾のターンオーバー時間の延長と形態学的異常を生じ、機能低下を起こすことが知られている¹⁾。

味覚障害に対して、唯一エビデンスのある治療は亜鉛補充療法である^{2～4)}が、現在、「味覚障害」に対して保険適応のある亜鉛製剤はない。2017年に、Wilson病の治療薬である酢酸亜鉛水和物

製剤（ノベルジン[®]）が、低亜鉛血症に対して保険適応が追加された。今回我々は、低亜鉛血症を伴う味覚障害患者に酢酸亜鉛水和物製剤を投与し、血清亜鉛値の変化と味覚障害への影響を検討したので報告する。

1. 対象と方法

対象：2017年4月から2019年10月に味覚障害を訴え、日本大学医学部板橋病院耳鼻咽喉科味覚専門外来を受診した患者の中で、血清亜鉛値が80μg/dl未満を示し、味覚機能検査による味覚障害の重症度評価が「軽症」以上で、投与後12～18週後まで経過観察した49例（男性19例、女性30例）とした。

方法：対象患者全例に、酢酸亜鉛水和物製剤（ノ

表1 亜鉛欠乏症の診断基準（日本臨床栄養学会編）

1. 下記の症状／検査所見のうち1項目以上を満たす

- 1) 臨床症状・所見 皮膚炎、口内炎、脱毛症、褥瘡（難治性）、食欲低下、発育障害（小児で体重増加不良、低身長）、性腺機能不全、易感染性、味覚障害、貧血、不妊症
- 2) 検査所見 血清アルカリホスファターゼ（ALP）低値

2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される

3. 血清亜鉛値 3-1 : 60μg/dL 未満：亜鉛欠乏症
3-2 : 60 ~ 80μg/dL 未満：潜在性亜鉛欠乏
血清亜鉛は、早朝空腹時に測定することが望ましい

4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する

Definite（確定診断）：上記項目の1, 2, 3-1, 4 をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する。
上記項目の1, 2, 3-2, 4 をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏症と診断する。
Probable：亜鉛補充前に1, 2, 3を満たすもの。亜鉛補充の適応になる。

表2 味覚機能検査（濾紙ディスク法）による味覚障害の重症度評価

正 常	総平均値が、3.0以下のもの
境 界	総平均値が、3.0超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3 味覚機能検査（濾紙ディスク法）による治療効果の判定

有 効	総平均値が、3.0以下（正常化）になったもの、and/or 治療前後で1.0以上低下したもの
無 効	上記以外のもの

表4 自覚症状スコアによる治療効果の判定

有 効	VASが80以上になったもの、and/or VASが30以上上昇したもの
無 効	上記以外のもの

ベルジン[®] 25mgを1日2回（50mg/日）、12～18週間経口投与した。投与前後に血清亜鉛値、血清アルカリフォスファターゼ（ALP）値、血清銅値、血清鉄値の測定、味覚機能検査、自覚症状のアンケートを施行した。

味覚機能の評価は、テーストディスク[®]（三和化学）を用いた濾紙ディスク法を使用し、左右の鼓索神経領域および舌咽神経領域の4基本味質（甘味、塩味、酸味、苦味）の認知閾値の総平均

値を用いた。

患者自身の自覚症状は、Visual Analogue Scale (VAS) を用いて「全く味がしない」を0、「正常」を100として11段階で評価した。

重症度の評価および治療効果の判定は、それぞれ表2, 3, 4のように定めた基準を用いた^{4~6)}。

本研究は、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

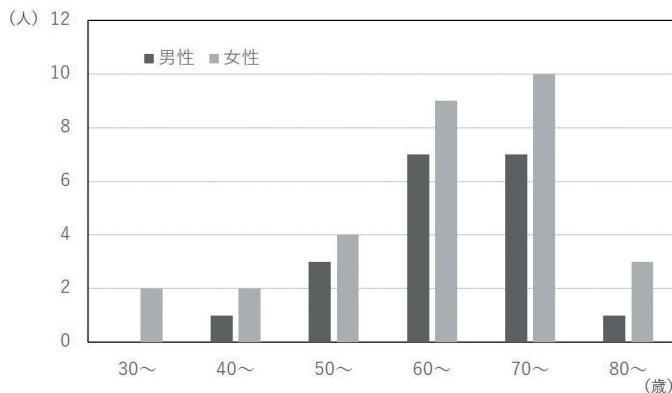


図1 対象患者の性別と年齢

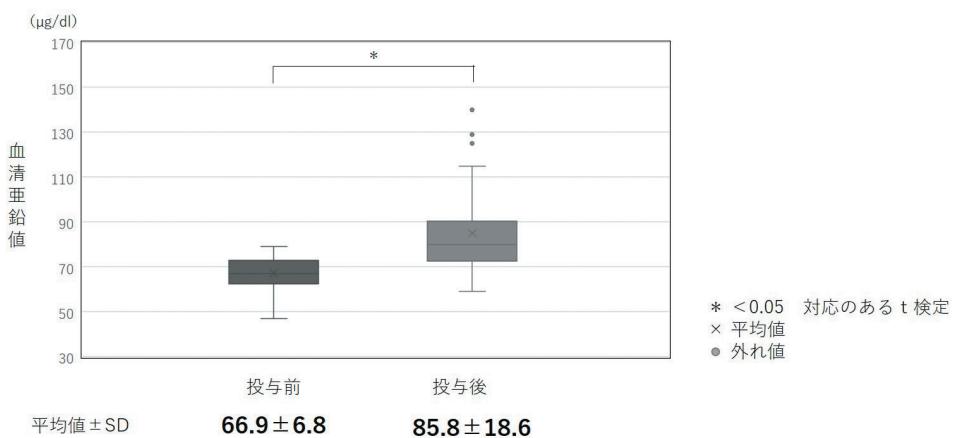


図2 投与前後の血清亜鉛値の変化

2. 結果

対象患者の性別ごとの年齢分布を図1に示した。平均年齢は65.5歳(32~85歳)であった。重症度は、軽症4例(8.1%)、中等症16例(32.7%)、重症29例(69.2%)であった。それぞれの血清亜鉛値の平均値は、軽症が $66.2\mu\text{g}/\text{dl}$ 、中等症が $66.5\mu\text{g}/\text{dl}$ 、重症が $67.6\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、重症度と血清亜鉛値の間に関連はなかった。

投与前の血清ALP値の平均値は $215.6\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、基準値($106\text{--}322\mu\text{g}/\text{dl}$)以下であったのは3例(6.1%)であった。

血清亜鉛値の平均値は、投与前の $67.1\mu\text{g}/\text{dl}$ から、投与後の $85.0\mu\text{g}/\text{dl}$ に有意に上昇していた(図2)。血清亜鉛値が $80\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上となった症例は、

27例(55.1%)であった。

一方、血清銅値(基準値 $80\text{--}130\mu\text{g}/\text{dl}$)の平均値は投与前 $105.6\mu\text{g}/\text{dl}$ 、投与後 $101.1\mu\text{g}/\text{dl}$ と変化がなかった。

また、血清鉄値(基準値 $40\text{--}188\mu\text{g}/\text{dl}$)の平均値は投与前 $77.4\mu\text{g}/\text{dl}$ 、投与後 $77.5\mu\text{g}/\text{dl}$ で変化がなかった。

投与前後の濾紙ディスク検査の総平均値の変化を図3に示した。総平均値の平均は、投与前5.4から投与後4.5に有意に低下していた。有効が30例、無効が19例で、有効率は61.2%であった。また、血清亜鉛値が $80\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上となったのが、有効例で17例(56.7%)、無効例で10例(52.6%)であった。

投与前後の自覚症状のスコアの変化を図4に示した。VASスコアの平均値は、投与前37.8で、

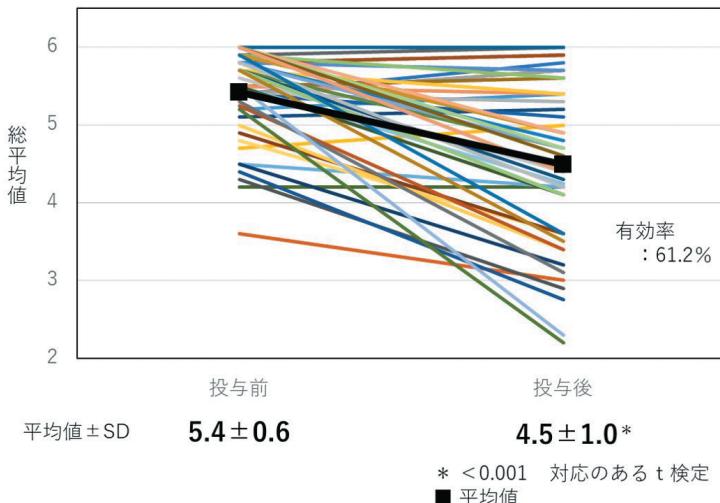


図3 味覚機能検査（濾紙ディスク法）結果の変化

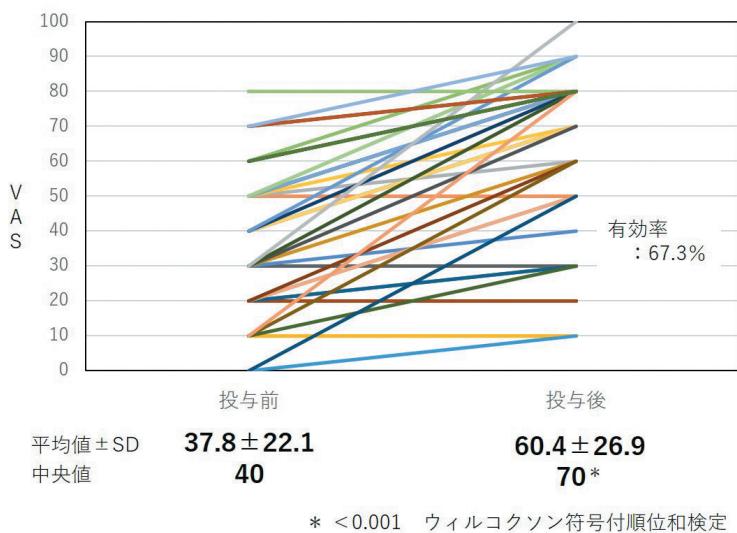


図4 自覚症状スコアの変化

投与後は 60.4 であった。有効が 33 例、無効が 16 例で、有効率は 67.3% であった。また、血清亜鉛値が 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上となったのが、有効例で 18 例 (54.5%)、無効例で 9 例 (56.2%) であった。

3. 考察

味覚障害患者の疫学は、60 歳以上の高齢者に多く、男女比は 2 : 3 で女性が多いとされるが⁷⁾、

本検討の対象患者でも同様の傾向がみられた。

亜鉛補酵素である ALP は亜鉛欠乏の指標として有用とされ⁸⁾、亜鉛欠乏症の診断基準（表 1）の検査項目の一つにも含まれているが、今回の検討では、血清亜鉛値が 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下であっても、血清 ALP 値が基準値を下回ったのは 3 例 (6.1%) であり、血清 ALP 値の低下傾向は認めなかった。

血清亜鉛値の平均値は、酢酸亜鉛水和物製剤 50mg/日の投与前後で 67.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ から 85.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に

有意に上昇していたが、血清亜鉛値が80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上となった症例は、27例(55.1%)であった。ノベルジン®の低亜鉛血症患者に対する国内第Ⅲ相臨床試験では、50mg/日の投与8週後で血清亜鉛値が80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ となった割合は55.6%であり、投与期間は異なるが、概ね同様の傾向と考えられた。

亜鉛の過剰摂取は、腸管での銅や鉄の吸収を阻害する^{9, 10)}ことが知られているが、本検討では血清銅値および鉄値の低下は認められず、1日50mgの亜鉛投与量では、重度の銅・鉄欠乏は来さないと考えられた。

亜鉛欠乏性味覚障害および特発性味覚障害患者に対する亜鉛補充療法の二重盲検比較試験として、Yoshidaら³⁾はグルコン酸亜鉛67.5mg/日を3カ月投与した有効率が82%，Sakaiら⁴⁾はピコリン酸亜鉛87mg/日を3カ月投与した有効率が76%であったと報告している。ただし、これらの亜鉛製剤は自家調剤が必要であり、一般的ではない。現在、“味覚障害”に対して保険適応のある薬剤はないが、亜鉛を含有した抗胃潰瘍薬であるポラプレジンKは、『医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取り扱い』で、保険審査上使用が認められている。阪上ら⁶⁾は、亜鉛内服治療の適応とされた味覚障害患者44例に対して、ポラプレジンK 150mg/日(亜鉛含有量34mg/日)を投与して、濾紙ディスク味覚検査法での有効率は投与

12週時で47.7%，24週時で56.8%であったと報告している。今回の検討では、酢酸亜鉛水和物50mg/日の12～18週間の投与による有効率が、濾紙ディスク味覚検査法で61.2%であり、自覚症状スコアで67.3%であった。本検討は、患者を対象とした臨床研究のため、プラセボ群、および投与量・投与期間の異なる他の亜鉛製剤による亜鉛補充療法と単純な比較はできないが、酢酸亜鉛水和物製剤の内服でもその効果が期待でき、低亜鉛血症を伴う味覚障害患者に対する亜鉛補充療法の選択肢となり得ると考えられた。一方、味覚障害の改善率と酢酸亜鉛水和物製剤投与後の血清亜鉛値に、明らかな関連は認められなかった。血清亜鉛値は、必ずしも組織内の亜鉛量を反映していない可能性が考えられるが、血清亜鉛値が十分に上昇しない症例に対し、投与量の増量や投与期間の延長で味覚障害への効果に変化があるかなど、今後の検討が必要である。

まとめ

低亜鉛血症を伴う味覚障害患者49例に、酢酸亜鉛水和物製剤50mg/日を12～18週間投与した。血清亜鉛値の平均値は有意に上昇し、味覚機能検査での有効率は61.2%，自覚症状スコアの有効率は67.3%であった。

◆文 献

- 1) 富田寛：味覚の病態. CLIENT 21, 10巻 : 422-434, 2000
- 2) Yoshida S, Endo S, Tomita H : A double-blind study of the therapeutic efficacy of zinc gluconate on taste disorder. Auris Nasus Larynx 18 : 153-161, 1991
- 3) Sakai F, Yoshida S, Endo S et al : Double-blind, placebo, controlled trial of zinc picolinate for taste disorders. Acta Otolaryngol(Suppl)546 : 129-133, 2002
- 4) 池田稔, 黒野祐一, 井之口昭ほか：プラセボ対照無作為化試験による亜鉛欠乏性または特発性味覚障害219例に対するポラプレジンK投与の臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 116 : 17-26, 2013
- 5) 阪上雅史, 黒野祐一, 井之口昭ほか：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. 日本耳鼻咽喉科学会会報 117 : 1093-1101, 2014
- 6) 西井智子, 任智美, 梅本匡則ほか：質的および量的味覚異常の比較検討. 口腔・咽頭科 31 : 131-135, 2018
- 7) 池田稔編：味覚障害診療の手引き. 金原出版 : 2006
- 8) Adeniyi FA, Heaton FW : The effect of zinc deficiency on alkaline phosphatase (EC3.1.3.1) and its isoenzymes. Br J Nutr, 43 : 561-569, 1980
- 9) Porter KG, McMaster D, Elmes ME, Love AHG : Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. Lancet 2 : 774, 1977
- 10) Crofton RW, Gvozdanovic D, Gvozdanovic S et al : Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. Am J Clin Nutr 50 : 141-144, 1989

The study of administration of zinc acetate hydrate for taste disorder with hypozincemia

Makoto Tanaka

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

Taste disorder is a relatively early symptom of zinc deficiency. Zinc replacement treatment is the only evidence-based treatment for taste disorder. In Japan, there are no zinc products for indications for "taste disorder". In this study, we administered 50 mg/day of zinc acetate hydrate (NOBELZIN[®]) to 49 taste disorder patients with hypozincemia for 12 to 18 weeks. Changes in serum zinc levels and therapeutic effects were examined. Serum zinc levels increased significantly after administration of zinc.

The response rate as measured by taste test (the filter-paper disk test) was 67.3%. Improvement rate of subjective symptoms was 67.3%. Therefore, administration of zinc acetate hydrate was expected to be effective for taste disorder.

Keyword : taste disorder, zinc replacement treatment, zinc acetate hydrate

Address for correspondence

30-1 Oyaguchi Kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

Phone : 03-3972-811

E-mail address

tanaka.makoto39@nihon-u.ac.jp



◆田中真琴略歴

2002 年	日本大学医学部卒業
2002 年	日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 入局
2008 年	日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 助手
2014 年	日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 助教