

## 原 著 (第38回徳島医学会賞受賞論文)

### がん治療中の味覚変化と食事介入の取り組み

松 島 里 那<sup>1)</sup>, 堤 理 恵<sup>1)</sup>, 庄 野 仁 志<sup>2)</sup>, 別 府 香 名<sup>1)</sup>, 渡 辺 涼 乃<sup>1)</sup>,  
尾 平 優<sup>1)</sup>, 黒 田 雅 士<sup>1)</sup>, 武 田 憲 昭<sup>2)</sup>, 阪 上 浩<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野

<sup>2)</sup>徳島大学病院頭頸部外科・耳鼻咽喉科

(平成30年5月14日受付) (平成30年7月2日受理)

がん患者にとって低栄養は最も深刻な問題のひとつである。化学療法や放射線治療をはじめとするがんの治療は、延命や根治に加え、術期の補助療法として転移・腫瘍縮小にも有効な手段であるが、一方で治療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こともある。食欲不振以外にも、化学放射線治療中には脱毛や悪心、嘔吐、下痢などの副作用を伴い、栄養状態の悪化を招く。こうした副作用の中でも、味覚障害は食事摂取量を減少させる大きな要因であり、治療中に高頻度で発生する深刻な問題であるが、その根本的な理由及び改善策や治療法はいまだに確立されていない。本稿では、こうしたがん治療中に生じる味覚障害についてこれまでの基礎的検討の報告と臨床的課題を述べ、それに対する栄養面からのアプローチを紹介したい。

がん化学療法はがん患者に対して、延命やがんの根治に加え、術前後の補助療法として転移・腫瘍縮小を目的に使用される。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こともある<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。特に患者の経口摂取に直接的な影響を与える味覚障害は

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てきたものであり、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>。さらに味覚は、食事摂取をするかどうかの決定因子であるだけでなく、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、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。

中でもがん患者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。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<sup>2)</sup>。これまでの報告によ

ると、がん患者の少なくとも15%、多い場合では全症例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。

### 味覚生理学と味覚受容体

味覚は感覚系の中でも複雑であり、嗅覚、視覚、触覚、聴覚などとの相互作用により認識され、これらの情報が中枢神経系にて最終的に認知される。口腔内で食物は咀嚼され、唾液と混合されることで舌の味覚受容体に結合できる適切な形にまで分解され、受容体に結合することで味覚のシグナル伝達が開始される。味を感受す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蛋白共役型味覚受容体、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。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>。

味覚受容体のシグナル伝達機構はGたんぱく質共役型受容体とイオンチャネル型受容体で異なる。Gたんぱく質共役型受容体である甘味・うま味・苦味の受容体はそれぞれリガンドが結合すると、味細胞内のGたんぱく質が下流分子であるホスホリパーゼC $\beta$ 2 (PLC $\beta$ 2)を活性化し、2次メッセンジャーであるイノシトール3リン酸(IP $_3$ )、DAGを生成する。IP $_3$ は小胞体にあるIP $_3$ レセプター(IP $_3$ R3)に作用し、小胞体からCa $^{2+}$ を放出させる。そのCa $^{2+}$ は、TRPM5(カルシウムチャネル)を活性化し、Na $^{+}$ が細胞内に入る。この時に膜電位の変化が生じ、それによって味覚シグナル伝達の二次メッセンジャーであるATPが電位依存性イオンチャネルCALHM1を介して放出され、味神経を刺激する。一方

でイオンチャネル型受容体である酸味、塩味に関しては受容体の候補分子は同定されつつあるも、シグナル伝達機構はいまだ明らかとなっていない<sup>9)</sup>。

### がん患者における味覚受容体の変化

これまでわれわれの研究グループは、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>10)</sup>。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(図1A)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(図1B)。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たんぱく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。また、本研究の限界として、頭頸部がんの一般的なレジメンであるフルオロウラシル(5-FU)とシスプラチン(CDDP)を併用するFP療法施行患者のみを対象としているため、他の抗がん剤による味覚受容体

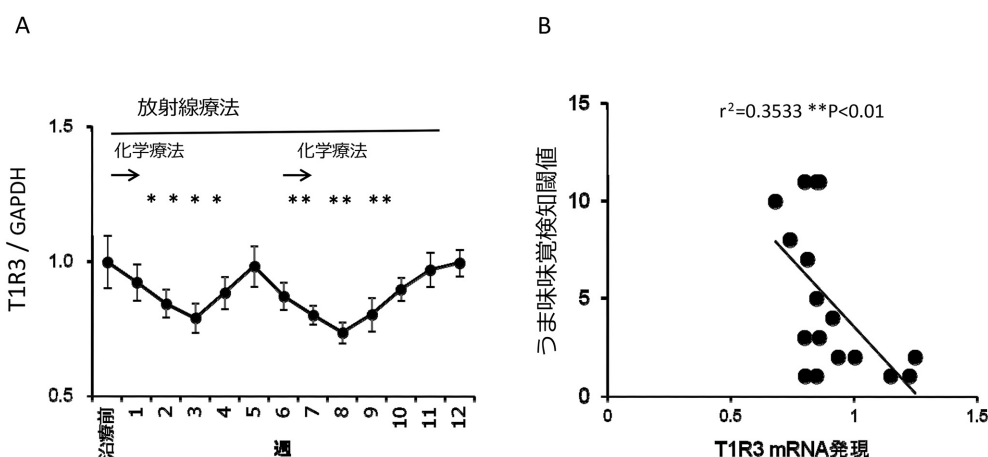


図1 化学療法に伴う T1R3味覚受容体遺伝子の発現  
 A：化学療法治療中の味覚受容体 T1R3遺伝子の発現変動  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01vs 治療前の T1R3/GAPDH  
 B：全口腔法による味覚閾値と T1R3遺伝子発現の相関  
 文献10より改変

発現への影響も今後の検討課題となる。

### がん患者における味覚障害の臨床的課題

がん患者では低栄養や体重減少が高頻度に認められ、特に消化器がんや頭頸部がんではそれが顕著である。われわれはこれまで、頭頸部がん患者を対象として研究を行ってきた。その患者を口腔粘膜障害の指標である NCI-CTC Version 2.0 (表1) により、Grade1と Grade2を口腔粘膜障害軽度/中等度群、Grade3を重度群に分け、化学放射線療法 (CRT) 施行前後の栄養状態を比較したところ、治療前よりも CRT 施行後の方が経口摂取量、血清アルブミン値、体重が減少する傾向にあり、栄養状態の悪化がみられた。特に口腔粘膜障害が重度の患者ではその傾向が顕著にみられた (図2 A-B)。この栄養不良はがんの進行や集学的治療によるエネルギー摂取量の低下に起因するが、具体的には、嚥下障害や下痢、がん性疼痛などのがんそのものによる症状と、放射線療法や化学療法による悪心、嘔吐、食欲不振、味覚障害などの副作用によるものが挙げられ、このような病態はがん関連性低栄養として認識されている。

がん関連性低栄養の要因の中でも高頻度で発症する味覚障害は、食事摂取量の減少や栄養不良を引き起こすだけにとどまらず、治療継続が困難となる症例も多い。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挙げられる。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週間の休薬期間中に回復しないまま次のクールの治療が再開すると、味覚障害が遷延しがちである。

これを回避するために食事介入としては柑橘類や酢の物の禁止など痛みの軽減、食べやすいものを自由に摂取してもらうなどの対症療法が主流であるが、その他に以下の手段が用いられている。

1. 経管栄養…従来より経鼻経管栄養や胃瘻からの経腸栄養剤投与によりエネルギー必要量を確保するため一般

表1 口腔粘膜障害の評価

患者の口腔粘膜障害は下記に示す NCI-CTC Version2.0を基に医師により診断された。

Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
疼痛がない潰瘍，紅斑 又は病変を特定できない 軽度の疼痛	疼痛がある紅斑， 浮腫，潰瘍 摂食・嚥下可能	疼痛がある紅斑， 浮腫，潰瘍 静脈内輸液を要する	重症の潰瘍 経管栄養，経静脈栄養 又は予防的挿管を要す

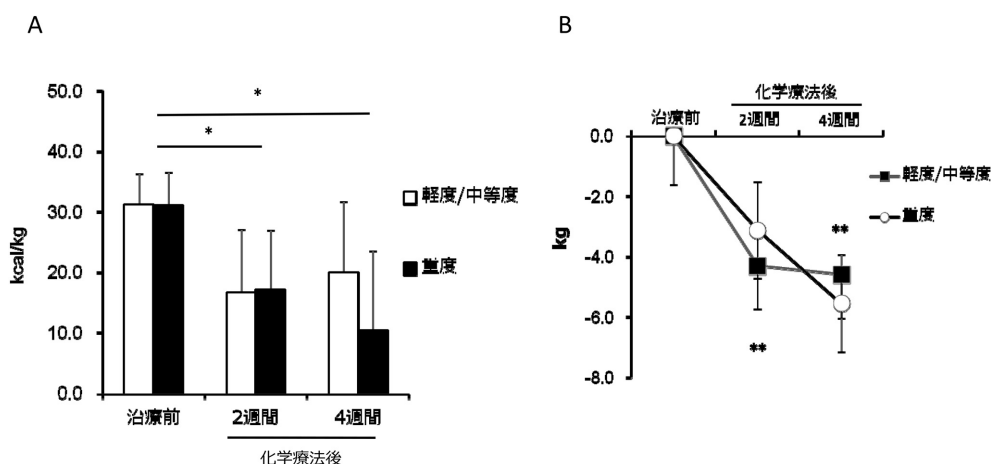


図2 化学療法中の食事摂取量と体重変動  
 A：化学療法前後の体重当たりの食事摂取量  
 Open bar：粘膜障害軽度・中等度  
 Closed bar：粘膜障害重度  
 \* $p < 0.05$  vs 治療前  
 B：化学療法中の体重変動  
 Open circle：粘膜障害軽度・中等度  
 Closed square：粘膜障害重度  
 \*\* $p < 0.01$  vs 治療前

的に用いられる<sup>5)</sup>。

2. 口腔乾燥症の予防…進行がん患者のうち，味覚障害が重度の患者では軽中等度の患者に比べてエネルギー摂取量および QOL スコアが低く，体重減少率が高いことや，放射線療法施行中の頭頸部がん患者における味覚障害は被照射部位への平均線量および口腔乾燥症と相関することなどが明らかとなっている<sup>6,7)</sup>。そのため，患者にはその時の嗜好にあったものや，食形態の工夫がなされるほかにも，水分摂取や含嗽などによる口腔乾燥の予防などが推奨される。

3. 亜鉛の摂取…味覚障害では一般に味細胞の再生を促す亜鉛に注目されている。特に化学療法による味覚障害

の原因として薬剤の亜鉛キレート作用による亜鉛欠乏状態の誘発が考えられているが，詳細は解明されておらず，血清亜鉛の低値が認められていないことも課題である<sup>11,12)</sup>。低栄養状態は QOL の低下や患者の予後悪化にもつながるため，食欲不振を助長する味覚障害の改善は治療を完遂するためにも重要なこととなる。

おわりに

がん化学療法の副作用に対処するために，これまでは制吐剤や鎮痛剤などが使用されてきたが，味覚障害に対しては対処されてこなかった。また，その機序について

も、薬剤性とされるのみで、根本的な解明がなされていない。今後、化学療法による薬剤性味覚障害の詳細な機序を解明し、ターゲット分子を明確にするとともに、これを改善する有効な食品や食事療法を確立していくことが求められる。

## 文 献

- 1) Langius, J.A., van Dijk, A.M., Doornaert, P., Kruizenga, H.M., Langendijk, J.A., Leemans, C.R., *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*, **65**(1) : 76-83, 2013
- 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.*, **8**(6) : 991-7, 1982
- 3) Kinnamon, S.C., Cummings, T.A.: Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Annu. Rev. Physiol.*, **54** : 715-31, 1992
- 4) Besnard, P., Passilly-Degrace, P., Khan, N.A.: Taste of Fat: A Sixth Taste Modality? *Physiol. Rev.*, **96**(1) : 151-76, 2016
- 5) 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.*, **44**(11) : 1058-62, 2014
- 6) Sapir, E., Tao, Y., Feng, F., Samuels, S., El Naqa, I., Murdoch-Kinch, C.A., *et al.*: Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **96**(2) : 354-61, 2016
- 7) Hutton, J.L., Baracos, V.E., Wismer, W.V.: 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.*, **33**(2) : 156-65, 2007
- 8) Kapsimali, M., Barlow, L.A.: Developing a sense of taste. *Semin. Cell Dev. Biol.*, **24**(3) : 200-9, 2013
- 9) Liman, E.R., Zhang, Y.V., Montell, C.: Peripheral coding of taste. *Neuron*, **81**(5) : 984-1000, 2014
- 10) 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*, **126**(3) : E103-9, 2016
- 11) Henkin, R.I., Bradley, D.F.: Hypogeusia corrected by Ni<sup>++</sup> and Zn<sup>++</sup>. *Life Sci. II*, **9**(12) : 701-9, 1970
- 12) Mukherjee, N., Delay E.R.: Cyclophosphamide-induced disruption of umami taste functions and taste epithelium. *Neuroscience*, **192** : 732-45, 2011

## *Dysgeusia during cancer treatment and dietary intervention*

*Rina Matsushima<sup>1)</sup>, Rie Tsutsumi<sup>1)</sup>, Hitoshi Syono<sup>2)</sup>, Kana Beppu<sup>1)</sup>, Suzuno Watanabe<sup>1)</sup>, Yu Ohira<sup>1)</sup>, Masashi Kuroda<sup>1)</sup>, Noriaki Takeda<sup>2)</sup>, and Hiroshi Sakaue<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Metabolism and Nutrition, Medicine and Dentistry Laboratory, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Otolaryngology, University of Tokushima Hospital, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

For patients with cancer, malnutrition is one of the most serious problems. Cancer treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, are effective for metastasis and tumor reduction as adjuvant therapy at the perioperative stage, in addition to prolonging the life of a patient and providing a radical cure. On the other hand, loss of appetite that is induced by the above treatment sometimes worsens the nutritional health of a patient. Therefore, it confers prolonged hospitalization and a delay in additional chemotherapy or surgery. Moreover, other side effects besides the loss of appetite due to chemoradiotherapy (hair loss, nausea, vomiting, and diarrhea, among others) can lead to worse nutritional health. Among these side effects, taste disorder is a major factor of decreasing meal intake and is a severe problem occurring frequently during treatment. However, its fundamental reasons, remedial measures, and treatments have not been established yet. In this article, we will report the previous basic research and clinical problems of dysgeusia that occurs during cancer treatment, and introduce a nutritional approach to preventing or improving dysgeusia.

Key words : cancer, chemotherapy, dysgeusia