

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09902

研究課題名(和文)造血幹細胞移植患者のQOL改善に直結する薬剤性味覚障害のメカニズム解明

研究課題名(英文)Elucidating the Mechanism of Drug-Induced Taste Disorder Directly Linked to Improved Quality of Life in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

研究代表者

阿部 貴恵 (Abe, Takae)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：00455677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞移植前から移植後12か月までの期間に計5回、全口腔法による味覚機能検査とNRSによる味覚異常の自己評価を行った。移植前のNRSでは、4味質全てで10～20%の味覚異常が既に認められた。移植後の全口腔法とNRSの両方において、塩味が最も高率に障害され、回復も移植後12か月目の時点で最も遅延した。味覚異常の性状は、移植後1か月目は全味質で味覚減退の割合が高かったが、3か月目以降は味覚過敏の方が高くなった。塩味が最も障害され回復も遅延した。全ての味質で移植後早期は味覚減退、その後味覚過敏の割合が高くなった。味覚異常の自覚症状と味覚検査との間に整合性は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来から、がん化学療法の味覚異常で一番問題になるのは塩味であることが国内外の研究で報告されていたが、今回の同種造血幹細胞移植においても同様の結果になった。自己評価による味覚異常の過敏・減退の変化に関して本研究では、4味質すべてにおいて移植後早期には味覚減退、3か月目からは味覚過敏の割合が高くなった。また、自己評価の減退・過敏と全口腔法の関係を検討したが、自覚的な味覚減退・過敏と全口腔法による他覚的な閾値との間に明確な整合性は認められなかった。味覚過敏を訴える場合に、味覚検査で閾値が低下しているとは限らない。本来とは違う味を意識している場合にも過敏と表現される可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：A total of 5 times during the period from before HSCT to 12 months after transplantation, taste function tests using the whole-oral method and self-assessment of taste abnormalities by NRS were performed. The pre-transplant NRS already showed 10-20% taste abnormalities in all four taste qualities. In both the post-transplant whole-oral method and NRS, saltiness was the most highly impaired and recovery was most prolonged at 12 months post-transplant. In terms of the nature of the dysgeusia, there was a high rate of decreased taste in all tastes in the first month after transplantation, but from the third month onward, there was a higher rate of hypergeusia.

Salty taste was the most impaired and recovery was prolonged. In all tastes, the percentage of patients with decreased taste sensation in the early period after transplantation increased, followed by a higher percentage of patients with hypergeusia. There was no consistency between subjective symptoms of dysgeusia and taste tests.

研究分野：高齢者歯科

キーワード：同種造血幹細胞移植 味覚異常 前向き縦断調査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞移植の口腔合併症の1つに味覚障害がある。味覚障害は後遺すると食欲不振から体重減少をおこし、栄養不良から免疫力の低下をもたらすことや、QOLの低下に直結するなど重大な問題である¹⁾。この味覚障害は移植後すぐに発症し、回復するまでに移植後長期間を要し、口腔乾燥や嗅覚障害と密接に関連することが報告²⁾されている。しかし、従来よりこの件に関する研究は少なく、移植の種類との関連、慢性GVHDとの関連、味質の違い、味覚障害の回復までの期間などに関しては報告者により結果は異なり一定の見解は得られていない³⁻⁵⁾。また、従来の研究は、同一患者の味覚障害の変化を経時的に観察したものではなく、移植後のさまざまな時期における味覚障害患者を比較したものである。移植前には寛解導入療法や地固め療法などの化学療法が施行され、移植前の時点ですでに味覚障害を有している場合も多いと思われるが、移植前の時点からの研究は見当たらない。

2. 研究の目的

本研究では、種々の造血幹細胞移植を予定している患者に対し、移植前と移植後の一定の時期に経時的に味覚検査や味覚の自覚症状の変化を調査することで、移植種類別の味覚障害の頻度、味覚障害の種類、回復までの期間、味覚障害と関連する因子を検討する。

また、患者の局所・全身状態の因子別に検討すること。

3. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究

(2) 検体の採取

唾液

(3) 観察の対象となる検査方法

対象となる被験者に対し、移植前、移植後1か月、移植後3か月、移植後6か月、移植後12か月の時点で味覚検査と、安静時唾液を施行する。

味覚検査：全口腔法にて甘味、塩味、酸味、苦味、旨味の5つの基本味の感度閾値を測定する。6段階の濃度に調整された各味質が容れてあるスプレー容器を用い、被験者の口内に2回噴霧し、正しい味質を判断できた最小濃度を測定する。使用する試薬は、味覚障害が発生した際に通常使用しているものである。試薬の調整は口腔内科の実験室（クリーンベンチ内で調整）で行い、試薬液の調整には滅菌蒸留水を使用し、スプレー容器はガス滅菌後、最終濃度の試薬液をフィルター濾過して、容器に容れ、使用寸前まで摂氏4度で保存する。

安静時唾液：座位で5分間の安静状態中に口内に流出した唾液を容器に吐き出し、その量(ml/分)を測定する。

(4) 観察および検査項目とその実施方法

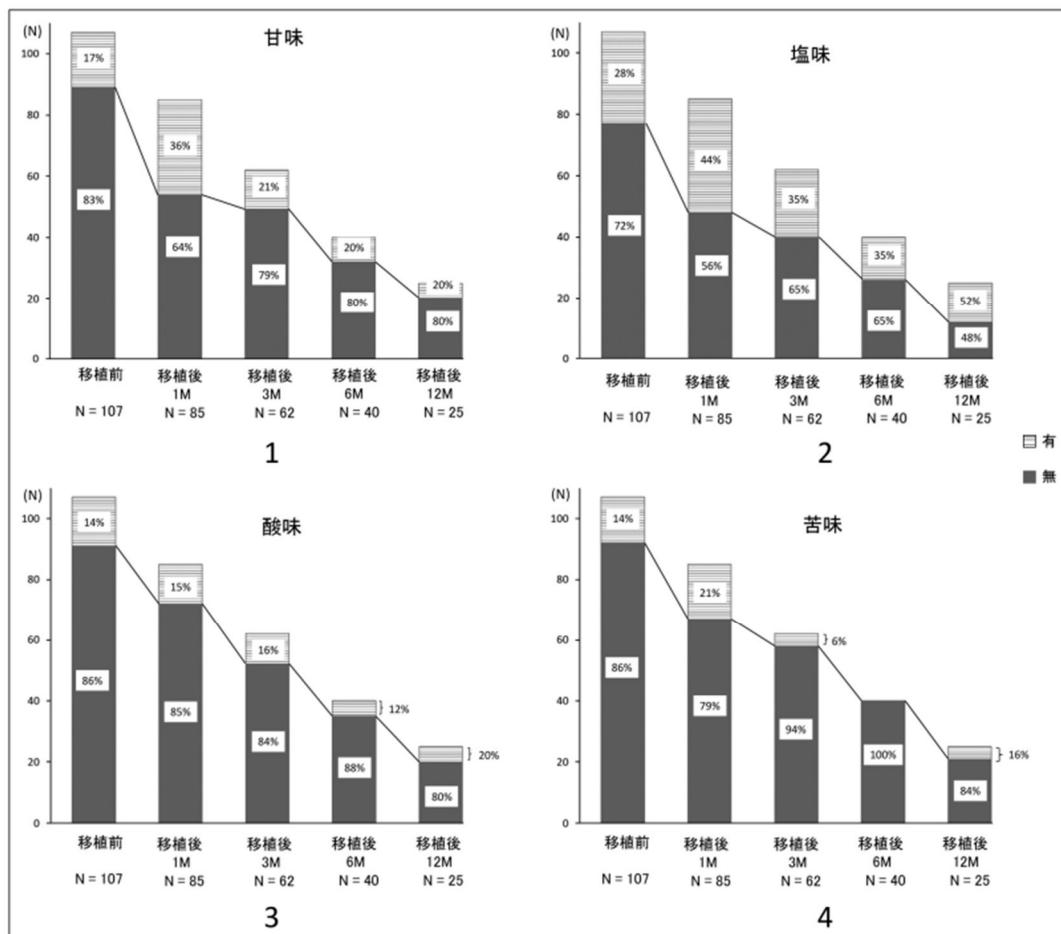
以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等であるが、
は本研究のために実施するものである。

患者基本情報：年齢、性別、診断名、移植の種類（自家 or 同種、細胞源）、前処置の種類、免疫抑制剤の種類、治療歴、Performance Status (PS)
患者の栄養状態：摂食量、血清アルブミン値、体重、InBodyS720®による

体成分分析（体細胞量、体水分、除脂肪体重，筋肉量，基礎代謝量）
 血清亜鉛
 口腔内診査（口内炎Grade、口腔GVHDなど）
 味覚の自己評価（NRS）（添付資料1）
 安静時唾液
 味覚検査

4. 研究成果

【結果】移植前のNRSでは、4味質全てで10~20%の味覚異常が既に認められた。下図に示すように全口腔法による各味質ごとの味覚異常の経時的変化では、塩味の味覚異常の頻度が最も高く回復も遅れた。また、移植後の全口腔法とNRSの両方において、塩味が最も高率に障害され、回復も移植後12か月目の時点で最も遷延した。味覚異常の性状は、移植後1か月目は全味質で味覚減退の割合が高かったが、3か月目以降は味覚過敏の方が高くなった。



【結語】塩味が最も障害され回復も遷延した。全ての味質で移植後早期は味覚減退、その後味覚過敏の割合が高くなった。味覚異常の自覚症状と味覚検査との間に整合性は認められなかった。

本研究のまとめとして、食べることは生きること。食べるためには、生きる意欲も必要。匂いを嗅いで、見た目でおいしいかおいしくないか、どんな味がするのか想像する。そうすると、口腔では食べるための準備として、唾液が出たり、胃では胃液が出て、消化の準備が整う。しかし、

造血幹細胞移植は、病を治すために治療を患者さんは選択される。造血幹細胞移植治療時の口腔管理では、治療による副作用により、口腔環境に変化が現れる。まずは、口腔乾燥や、口腔粘膜炎の出現。口腔内は口腔常在菌の他に歯が残存していれば、歯周病原菌やう蝕細菌などの多数多種類の細菌が存在しており、主治療によりさまざまな悪影響を及ぼすため、感染源除去を徹底し、術前から口腔管理を必須としている。口腔環境を維持するための保湿材の使用の指導、味覚障害時の対応方法など歯科医師としては様々なことを判断、対応していかなければいけない。治療による副作用により、味覚の変化に関して、食事摂取に作用され、治療時に必要な栄養を経口から摂取するという事は、口腔機能を維持、管理していくことにも有効でもある。味覚の変化に伴い食形態なども変更対応出来るように栄養管理士が患者の状態を把握して対応している。しかし患者の治療による精神的な状態は各個人により全く異なるため、今回の研究結果から少しでも患者さんに治療中でも経口摂取が維持出来るよう情報提供出来るように、多職種と情報共有をしていきたいと思う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 松下貴恵、新井絵理、渡邊 裕、山崎 裕	4. 巻 4
2. 論文標題 同種造血幹細胞移植における味覚異常の前向き縦断調査	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JSPEN	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11244/ejspen.2.2_84.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松下貴恵、岩島佑希、馬場陽久、稲本香織、三浦和仁、岡田和隆、渡邊 裕、山崎 裕	4. 巻 35
2. 論文標題 当科における高齢者味覚障害患者の臨床的検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年歯科医学	6. 最初と最後の頁 209-217
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11259/jsg.35.209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 稲本香織、中川紗百合、松下貴恵、中澤誠多朗、坂田健一郎、羽藤裕之、渡邊 裕、山崎 裕	4. 巻 14
2. 論文標題 電撃様疼痛の原因探索に難渋した二次性三叉神経痛の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 北海道私学会雑誌	6. 最初と最後の頁 147-152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 武田雅彩、三浦和仁、新井絵理、松下貴恵、山崎 裕	4. 巻 40
2. 論文標題 漢方治療により味覚異常の他にさまざまな効能が得られた1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 北海道歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 49-53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 岩島佑希、松下貴恵、中澤誠多朗、尾崎公哉、新井絵里、三浦和仁、山崎 裕	4. 巻 29
2. 論文標題 舌痛症に対してそれぞれ異なる漢方治療が奏功した3症例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 痛みと漢方	6. 最初と最後の頁 38-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三浦和仁、松下貴恵、新井絵里、松下和裕、鄭 漢忠、山崎 裕	4. 巻 39
2. 論文標題 ビスホスホネート長期服用患者に対し薬物性歯肉増殖症の手術的対応を行った1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 北海道歯誌	6. 最初と最後の頁 131-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中澤誠多朗、新井絵里、前 壮功仁、岡田和隆、松下貴恵、濱田浩美、山崎 裕	4. 巻 39
2. 論文標題 重度の咽喉頭異常感症に半夏厚朴湯が著効した1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 北海道歯誌	6. 最初と最後の頁 146-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松下貴恵、岩島佑希、尾崎公哉、三浦和仁、山崎 裕
2. 発表標題 造血幹細胞移植患者における味覚障害の検討(第2報)
3. 学会等名 日本口腔内科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下貴恵、新井絵里、山崎 裕
2. 発表標題 同種造血幹細胞移植における味覚閾値の縦断的調査に関する研究
3. 学会等名 日本臨床栄養代謝学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷脇裕人、中澤誠多朗、新井絵里、尾崎公哉、岩島佑希、松下貴恵、岡田和隆、山崎 裕
2. 発表標題 高齢者同種造血幹細胞移植症例における口腔粘膜炎の検討
3. 学会等名 日本老年歯科医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	奥舎 有加 (Okusya Yuka) (50762027)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教 (15301)	
研究分担者	後藤 秀樹 (Gotoh Hideki) (70759290)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	山崎 裕 (Yamazaki Yutaka) (90250464)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------