

令和元年6月14日現在

機関番号：32511

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09039

研究課題名(和文) がん化学療法時の味覚障害に関する調査研究

研究課題名(英文) Research study of dysgeusia during cancer chemotherapy

研究代表者

牟田 真理子(MUTA, Mariko)

帝京平成大学・健康メディカル学部・准教授

研究者番号：40445193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はがん化学療法時の味覚変化を点数化し、化学療法前の得点を基準として点の増減を比較した。TC(docetaxel+cyclophosphamide)療法では、甘味に敏感になる群は酸味が鈍感に、塩味が鈍感になる群は甘味、苦味が敏感になる傾向だった。甘味に敏感になる群、苦味が敏感になる群、酸味が鈍感になる群、と分類して検討すると各々の群の味覚変化の傾向が示された。治療中に味覚が大きく変化した人は治療後もその変化は継続する傾向を示した。治療中はエネルギー、たんぱく質、脂質の摂取が減少、血清アルブミン値も減少するが、治療後は回復傾向であった。化学療法中の味覚変化と栄養摂取等の傾向が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん化学療法時に発生する味覚障害はエネルギー・栄養素の経口摂取低下に関係し、低栄養の重要なファクターとなっている。しかし、味覚障害については詳細不明な点も多く、他の副作用と比較すると十分な対処法が行われていない。本研究は化学療法時の味覚変化を点数化して客観的に判定したこと、5味のうち大きく変化した味に注目して群分けして分析した結果、味覚変化の傾向が明らかになったことに大きな意義があると考えている。味覚変化の傾向と栄養状態や栄養摂取状況を明らかにすることで、化学療法中の味覚障害の詳細が明らかになり、患者への食生活の提案や医療関係者の対応の改善等、がん化学療法時の患者のQOL改善が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：The present study converted taste changes during cancer chemotherapy into a score. Using the pre-chemotherapy score as the reference, the increase or decrease in score was compared. In the most common therapy, docetaxel plus cyclophosphamide, sourness was dulled in the group that became sensitive to sweetness, and the group that experienced dulled saltiness became sensitive to sweetness and bitterness. When the patients were studied after separating them into three groups, i) sensitive to sweetness, ii) sensitive to bitterness, and iii) dulled sourness, a trend in taste changes was observed for each group. Those who experienced a substantial change in taste during the therapy tended to continue experiencing the same change after the therapy. While the intake of energy, proteins, and fats, along with serum albumin levels, decreased during the therapy, the patients tended to recover after the therapy. Trends in taste changes and nutritional intake during chemotherapy were shown.

研究分野：健康管理学

キーワード：味覚障害 化学療法 乳癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 2011年の臨床腫瘍学会において四国がんセンターのグループからがん化学療法に伴う味覚変化は治療初期から発生し、使用する治療方法や薬剤により発生率が異なることがアンケートによる実態調査から明らかになり、患者に適切な情報提供を行う必要性が示された。

(2) 海外では、がん化学療法下での患者の味覚変化は、エネルギー・栄養素の傾向摂取低下に関係し、低栄養の重要なファクターとなっていることが報告されている¹⁾。化学療法の方法によって味覚障害の発生率の高いもの、低いものがある。子宮がんでは味覚障害の有病率はgemcitabine投与による化学療法が最も低く、epirubicin/docetaxel/capecitabine投与の化学療法が最も高いことが報告されている²⁾。

化学療法時の味覚変化については詳細不明な点も多く、他の副作用と比較すると十分な対処法が行われていない。

2. 研究の目的

がん化学療法の副作用の1つである味覚障害は食欲不振や栄養摂取不良を引き起こしやすく、患者の健康状態の低下やQOL低下へつながっていると考えられる。抗がん剤別の味覚障害の発症パターンや発現時期等、味覚障害の詳細が明らかになることにより、化学療法中の食生活等の情報提供が可能となり患者の健康負担も改善されると予想される。本研究は近年罹患率が上昇している乳がんに関心をもち、抗がん剤別に味覚の変化を数値化し、食事調査、血液検査結果を含めて検討し、化学療法中の味覚障害の実態解明と改善策の検討を目的とした。

3. 研究の方法

対象はがん・感染症センター東京都立駒込病院乳腺外科において原発性乳癌術前・術後化学療法を受ける患者を選択し、研究説明後、同意を得た者とした。味覚検査、食事調査、血液検査を行い、データ収集を行った。患者が受ける化学療法レジメンは次の4通りである。5-FU・エピルピシン・サイクロフォスアミド(FEC)またはアドリアシン・サイクロフォスアミド(AC)の抗がん剤投与を3週おきに4回行う(FEC/AC)。FEC/ACの後にドセタキセル(DOC)を投与する(FEC/AC-DOC)。またはパクリタキセル(PAC)を投与する(FEC/AC-PAC)。ドセタキセル・サイクロフォスアミド投与のみ(TC)。検査時期は化学療法開始前(P0(ゼロ))、FECまたはAC投与中、TC投与中(P1)、FECまたはAC、TC終了直後(P2)、引き続きDOCまたはPACを投与する場合は、DOC、PACの投与中(P3)、終了直後(P4)、そして化学療法終了6~12か月後(P5)とした。

1) **味覚検査**: デリコ社製味覚検査キットを使用した。冷凍製の甘味・塩味・酸味・苦味・旨味の5味、3濃度、計15本のサンプルを患者が自宅に持ち帰り、自身で検査を行い、結果を調査票に記入後、郵送にて返信してもらった。各患者の味覚検査結果はキット添付のソフトにより点数化した。100点満点で評価されるが、最も濃い濃度がわからない場合は0点、最も薄い濃度を自信ありで識別した場合は100点の評価である。2) **食事調査**: BDHQ質問票(簡易型自記式食事歴法質問票)を患者に配布し、患者自身が記入後、味覚調査票と共に返信してもらった。解析はBDHQシステムにより行った。3) **血液検査**: 外来検査時に行う血液検査を利用した。血清アルブミン等の結果を経時的に収集し、栄養状態の指標とした。

4. 研究成果

登録症例は55例、2019年6月現在でまだデータ収集中の症例があるため有効症例数は26例である。研究の方法に記載した化学療法治療法は4通りであったが、DOCとPACはTaxane系抗がん剤なのでとを合わせてFEC/AC-Taxaneとして分析した。または症例数が少なかったため現時点での分析は不可とした。味覚検査の分析は化学療法前の味覚検査の得点を基準として、点数の増減を調べた。点がプラスになったものは味に敏感になったと捉え、マイナスになったものは鈍感になったものと捉えた。治療開始直後(P1)に多数が変化した味覚により群分けをして、その後の味覚変化の傾向を調べた。

(1) TC療法を受けた患者の味覚変化の傾向

有効症例は10例、年齢は32歳~57歳(中央値45歳)であった。P0を基準としてP1で味覚が変化した人数を表1に示す。甘味(n=4, 40%)、苦味(n=5, 50%)が敏感になりやすく、塩味(n=6, 60%)、酸味(n=4, 40%)は鈍感になりやすい傾向であった。味覚が治療前と変化なしの人は除き、変化ありの人数の多いもので群分けを行い、味覚変化の傾向を調べた。各人の得点差を積み上げ棒グラフにして示した。甘味が敏感になった群は酸味が感じにくくなる傾向があり、それは治療後まで継続されていた(図1)。逆に酸味が鈍感になる群の傾向を見ると、甘味が敏感になることが示され、甘味と酸味は相対する傾向を示していた(図2)。苦味が敏感になった群は旨味を除く4味が感じやすくなる傾向がうかがえ、苦味は治療終了後も敏感な傾向が続いていた(図3)。塩味が鈍感になった人はもっとも多く10名中6名(60%)であるが、治療終了直後、治療終了6~12か月後は治療前の味覚感度へ戻る傾向が示された(図4)。

	味覚得点差			合計 (人)
	+	0	-	
甘味	4	4	2	10
苦味	5	4	1	10
塩味	2	2	6	10
酸味	2	4	4	10

表1. TC療法においてP0時を基準として示したP1時の味覚の変化した人数
+ : 味覚が敏感になった人数
- : 味覚が鈍感になった人数
0 : 味覚の変化なし (n=10)

酸味(n=4, 40%)は鈍感になりやすい傾向であった。味覚が治療前と変化なしの人は除き、変化ありの人数の多いもので群分けを行い、味覚変化の傾向を調べた。各人の得点差を積み上げ棒グラフにして示した。甘味が敏感になった群は酸味が感じにくくなる傾向があり、それは治療後まで継続されていた(図1)。逆に酸味が鈍感になる群の傾向を見ると、甘味が敏感になることが示され、甘味と酸味は相対する傾向を示していた(図2)。苦味が敏感になった群は旨味を除く4味が感じやすくなる傾向がうかがえ、苦味は治療終了後も敏感な傾向が続いていた(図3)。塩味が鈍感になった人はもっとも多く10名中6名(60%)であるが、治療終了直後、治療終了6~12か月後は治療前の味覚感度へ戻る傾向が示された(図4)。

(2) FEC/AC-taxane 療法を受けた患者の味覚の傾向

有効症例は 16 例、年齢は 38 歳～71 歳（中央値 52 歳）であった。この治療は FEC/AC 療法終了後に引き続き、DOC または PAC の Taxane 系抗がん剤の化学療法を行う。FEC/AC 療法の味覚変化については、分類方法を模索中であるが、FEC/AC-Taxane 療法の P1 で甘味が敏感になった群と TC 療法の甘味が敏感になった群で比較してみると FEC/AC-Taxane 療法の Taxane 投与開始後の P3、P4、P5 と TC 療法の P1、P2、P5 で同じ傾向を示していた。Taxane 系での治療中の味覚変化の傾向が示唆された（図 1、図 5）。

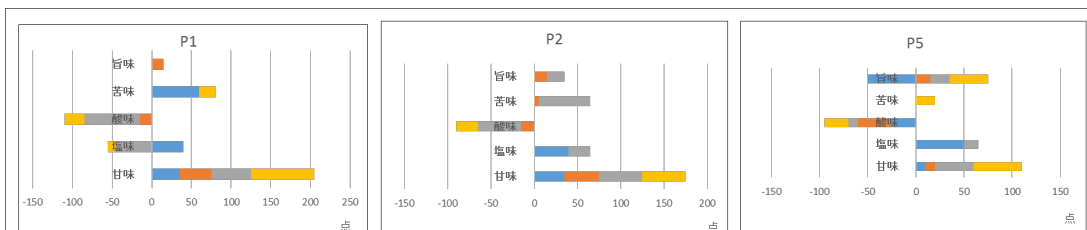


図1. TC療法 甘味が敏感になった群
P0を基準として各人の得点差を積上げ棒グラフにした。 (n=4)

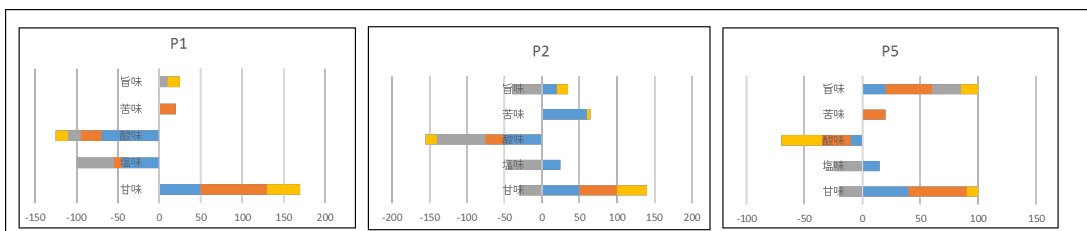


図2. TC療法 酸味が鈍感になった群
P0を基準として各人の得点差を積上げ棒グラフにした。 (n=4)

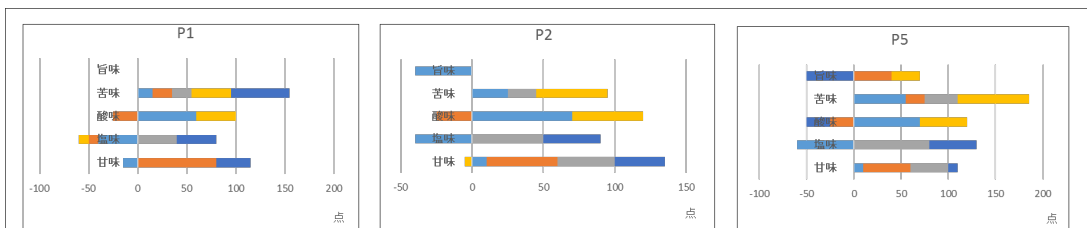


図3. TC療法 苦味が敏感になった群
P0を基準として各人の得点差を積上げ棒グラフにした。 (n=5)

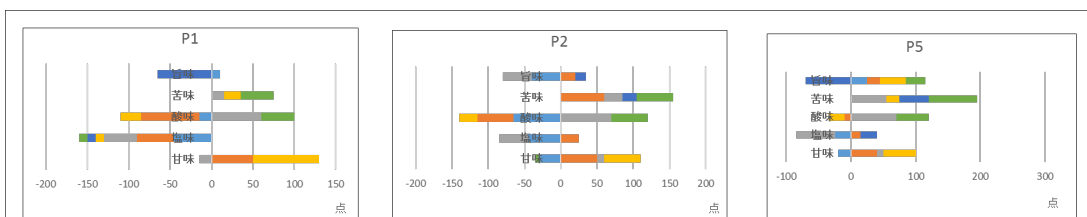


図4. TC療法 塩味が鈍感になった群
P0を基準として各人の得点差を積上げ棒グラフにした。 (n=6)

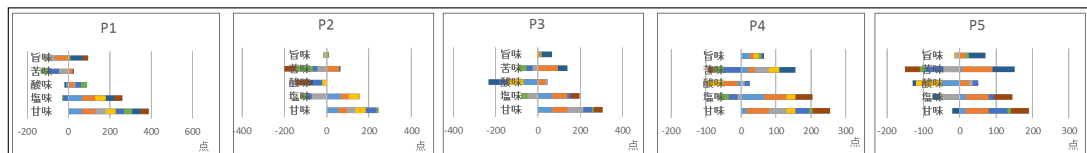


図5. FEC/AC-Taxane療法 甘味が敏感になった群
P0を基準として各人の得点差を積上げ棒グラフにした。 (n=16)

(3) 化学療法中の栄養状態

TC 療法、FEC/AC-Taxane 療法の血清アルブミン値を経時的に調べ、平均値を比較した。3.5mg/dl 以下の低栄養状態は示さなかったものの TC、FEC/AC-Taxane 療法共に化学療法中は血清アルブミン値が下がり、治療終了後は回復していた。栄養摂取状況は TC 療法の分析であるが、エネルギーは治療中、治療直後と摂取量が下がり続け、治療終了 6～12 か月後は治療前の摂取状況へ戻ることが示された（図 7a）。栄養素はエネルギー比摂取量（%）で示したが、たんぱく質と脂質は治療開始直後から摂取量が下がり続ける（図 7b、図 7c）。逆に炭水化物摂取量は治療開始後から徐々に増加していた（図 7d）。

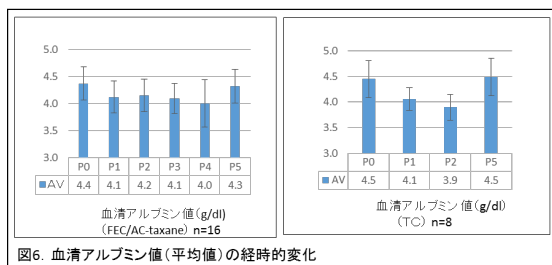


図6. 血清アルブミン値(平均値)の経時的変化

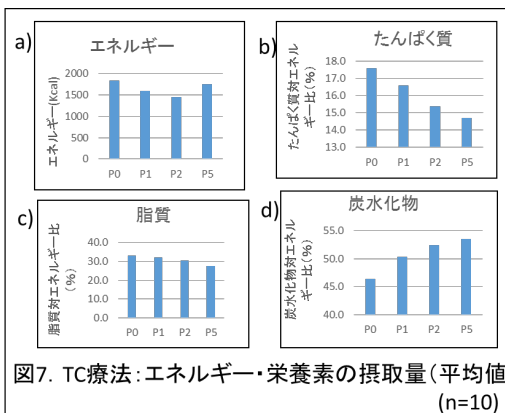


図7. TC療法:エネルギー・栄養素の摂取量(平均値) (n=10)

化学療法中の味覚変化と栄養摂取状況、栄養状態との関係を今後さらに詳細に検討し、化学療法時の味覚障害の実態と対応について明らかにしていく予定である。

引用文献

- 1) Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, Rodríguez C, Laviano A, Motola-Kuba D, Arrieta O. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J.* 2010 Mar 24;9-15.
- 2) Gamper EM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, Wintner LM, Gatringer K, Sperner-Unterweger B, Holzner B, Zabernigg A. Taste alterations in breast and gynaecological cancer patients receiving chemotherapy: prevalence, course of severity, and quality of life correlates. *Acta Oncol.* 2012 Apr;51(4):490-6.

5 . 主な発表論文等

[学会発表](計1件)

牟田 真理子、有賀 智之、後藤 理紗、本田 弥生、乳癌化学療法時の味覚障害の傾向、第27回日本乳癌学会学術総会、2019年

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 有賀 智之

ローマ字氏名: (ARUGA, tomoyuki)

所属研究機関名: 東京都立駒込病院(臨床研究室)

部局名: 乳腺外科

職名: 医長

研究者番号(8桁): 60645282

研究分担者氏名: 本田 弥生

ローマ字氏名: (HONDA, yayoi)

所属研究機関名: 東京都立駒込病院(臨床研究室)

部局名: 乳腺外科

職名: 医長

研究者番号(8桁): 10766497

研究分担者氏名: 黒井 克昌

ローマ字氏名: (KUROI, katsumasa)

所属研究機関名：東京都保健医療公社荏原病院

部局名： 乳腺外科

職名：院長

研究者番号（8桁）: 30231301

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。