

味覚障害と酢酸亜鉛水和物



コロナウイルス感染症が全国的に下火になってきました。いつ第6波になるかは未知ですがまずは安堵の期間ができそうです。しかし感染後の長引く後遺症の存在が危惧されています。ここでは味覚障害だけを取り上げますが、厚労省が発表した中間報告によるとPCRもしくは抗原検査陽性で入院した患者さんのその後の調査で、診断後退院までの期間で「味覚障害」を感じた人は37%、さらに半年後も「味覚障害」が残っている人は9%となっています。ほぼ**10人に1人**ですから多いと言えるでしょう。味覚障害の原因としては亜鉛欠乏が有名ですが、コロナウイルス感染によって口腔内にある味細胞の亜鉛不足が味覚異常を引き起こすという報告があり(PMID:34338769)、亜鉛製剤であるポラプレジンク(プロマック®OD錠/顆粒)を使って症状が改善したという報告もあります。しかし日医工や小林化工の不祥事の影響で製造ストップになった影響が残り市場からポラプレジンクの先発薬、後発薬とも欠品気味だという話も聞きます。そのため亜鉛補給のため公費負担ですむ透析患者さんには高薬価の酢酸亜鉛水和物(ノベルジン®錠/顆粒)を利用しているという病院もあります。そこで味覚と亜鉛について改めて学習してみようというのが今回の企画になります。

1) 味覚を感じる器官「味蕾(ミライ)」について(主に「ガイトソ生理学2018年」から)

味覚を感じるのは主に舌ですが、さらに7500個(成人)ある**味蕾**という器官が味物質を感知します。味蕾自体は直径0.03mm長さ0.06mmの小さな器官で、約50個の上皮細胞で構成されています。その中に支持細胞部分と**味細胞**部分があります。味細胞は複数の変形上皮細胞で構成されており、味物質への受容体部分とその刺激を脳に伝える味覚神経線維と絡みあった部分があります。味細胞は上皮細胞が細胞分裂することで絶えず置き換わっています。別資料によると味細胞は1カ月で置き換わり、その再生のためには**亜鉛が必須**であるとしています。そして味蕾周辺には亜鉛が高濃度に存在しています。

☛コロナウイルスが直接、味細胞に感染すると味細胞自体が損傷して味覚障害につながるのかもしれませんが。また亜鉛は主に小腸で専用のトランスポーターを介して吸収されるため、コロナウイルスの小腸感染でトランスポーターが障害うけ亜鉛不足を生じて味覚障害になるのかもしれませんが。これらの場合では各部位の炎症が治まりそれぞれの器官が再生・回復すれば味覚障害も治るでしょう。しかし、味覚神経線維自体がコロナウイルスによって感染・傷害を受けてしまうと難治性、遅延性の味覚障害になってしまい、これが長引く後遺症としての味覚障害と認識されているのかもしれませんが。

2) 基本の味とは

基本の味は、**酸味(sour)**、**塩味(salty)**、**甘味(sweet)**、**苦味(bitter)**、**うま味(umami)**の5つになります。人間は数百もの味の違いを認識できるとされていますが、それらは5つの基本の味の組み合わせによって構成されると考えられています(すべての光の色が赤、緑、青の3原色で表現されるように)。

味物質を感知する味細胞上の化学受容体は少なくとも13種類知られており、Na⁺受容体が2種、K⁺受容体が2種、Cl⁻受容体が1種、アデノシン受容体が1種、イノシン受容体が1種、甘味受容体が2種、苦味受容体が2種、グルタミン酸受容体が1種、H⁺受容体が1種とされています。

味物質が味細胞の受容体に結合すると近くにあるイオンチャネルが開き、正に帯電したNa⁺またはH⁺が細胞内に流入し負の細胞内電位が脱分極します。この脱分極発生による活動電位が味覚神経線維を通

じて大脳に伝わり、それぞれの味として認識されます。またセカンドメッセンジャーが関与する受容体も知られています。以下、それぞれの味の特徴を参考にした生理学書にしたがい列記します。

- ①**酸味**： H^+ 濃度(酸性度)によって惹起され、味覚強度は H^+ 濃度の対数に比例する。受容体はイオンチャネルと連動している。
- ②**塩味**：主に Na^+ 濃度によって惹起される。受容体はイオンチャネルと連動している。
- ③**甘味**：1系統の化学物質によらず惹起される。糖、アルコール、アルデヒド、ケトン、いくつかのアミノ酸、いくつかの小たんぱく質、スルホン酸、ハロゲン化酸等の多くの有機物のほか、鉛、ベリリウムの無機塩がある。受容体結合後、セカンドメッセンジャーが味覚信号を作り出す。
- ④**苦味**：甘味と同様1系統の化学物質によらず惹起され、そのほとんどが有機化合物である。窒素を含む長鎖有機物、アルカロイド(キニーネ、カフェイン、ニコチンなど)がある。甘味と同様に受容体結合後、セカンドメッセンジャーが味覚信号を作り出す。
- ⑤**うま味**：「おいしい」を意味する日本語で、他の4味とは質的に異なる好ましい味を表す。L-グルタミン酸を含む食品の主たる味として認識されている。ただ、うま味を担う正確な分子機序は明確になっていない。

3) 酢酸亜鉛水和物(ノベルジン[®]錠/顆粒)について

ポラプレジンクは昔からある薬ですが、ノベルジン[®]は2015年に発売された薬で、私自身が実は初めて聞く薬品名でしたので、あえて最後に取り上げます。

①適応症

1. **ウイルソン病(肝レンズ核変性症)**：難病指定の疾患。遺伝的に体内の銅を排泄できない状態にあり、銅の組織沈着により肝機能障害、神経・精神症状、腎障害など全身性の臓器障害を来します。ペニシラミン、トリエンチンや本剤の内服を生涯続ける必要のある疾患になります。
2. **低亜鉛血症**：血清亜鉛濃度の基準値は $80\sim 130\mu g/dL$ が適切とされています(日本臨床栄養学会；「亜鉛欠乏症の診療指針2018」より)。

②作用機序(ノベルジンインタビューフォームと亜鉛欠乏症の診療指針2018から)

- ・腸管細胞は金属とキレート作用をもつアミノ酸の一つシステインを多く含むたんぱく質**メタロチオネイン(MT)**を合成する能力があり、特に銅とのキレート結合が強いことが知られています。
- ・MTは亜鉛により生合成が誘導されますが、本来は細胞内で過剰になった亜鉛を体外に排出されるためにMTが誘導されるとされています。
- ・亜鉛製剤を投与することでMTが誘導され、食物中の銅ならびに消化液中に分泌された銅を腸管の上皮細胞で結合し、銅の門脈への移行を阻害し、銅を糞便中に排泄させることによりウイルソン病の進展を阻止します。また亜鉛欠乏状態では亜鉛の血中への補給にもなります。
- ・MTが臨床上市分量が合成されるまでには時間を要し投与5日後からMT誘導が認められます。

③体内動態など(ノベルジンインタビューフォームと亜鉛欠乏症の診療指針2018から)

亜鉛は主に小腸から亜鉛トラスポーターにより吸収されます。ノベルジン[®]の単回投与時における半減期は血清亜鉛に元々存在する亜鉛濃度を差し引いて2時間と短いですが、ウイルソン病の場合1日3回投与で12週後に血清中亜鉛濃度がほぼ定常状態に達したとの報告があります(2時間の半減期と1日3回の組み合わせでは計算上定常状態はないはずですが?)。しかし、人への亜鉛の同位体静注後の半減期は α 相で12.5日、 β 相で322日という報告もあり、ノベルジン[®]の半減期が短い理由は私には分かりませんが、亜鉛**濃度**が高い臓器は肝臓、腎臓、膵臓、前立腺および眼とされており、**量的**にもっとも多く存在する臓器は筋肉(60%)、骨(20~30%)とされています。亜鉛は臓器への蓄積性が高いため、ゆっくりと体内から消失していくというのが本来の姿なのでしょう。(終わり)