

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22792176

研究課題名（和文） 抗癌剤による嗅覚障害の実態とその早期発見による栄養状態の維持を指向した探索的研究

研究課題名（英文） Research of olfactory dysfunction induced by antitumor drug and its early detection for maintenance of adequate nutritional status in cancer patients

研究代表者

菅 幸生（SUGA YUKIO）

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：00467101

研究成果の概要（和文）：

嗅覚障害は食欲低下の原因の一つであり、癌化学療法による嗅覚障害が癌患者の栄養状態に影響をおよぼしている可能性が考えられる。そこで、本研究課題では、外来癌化学療法施行患者の嗅覚障害の実態調査および栄養状態との関連を解析した。外来化学療法施行患者の36%に嗅覚障害が生じていた。また、嗅覚障害を自覚していない癌患者は、その自覚がある癌患者と比較して、BMI、血中総タンパク質が有意に低下していた。本研究により、嗅覚障害は癌化学療法の副作用として注意すべき症状であり、化学療法施行患者の栄養状態に影響をおよぼすことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Olfactory dysfunction, which is considered to be a cause of appetite loss, may influence nutrition status in patients receiving cancer chemotherapy. Therefore, we evaluated the current status of olfactory dysfunction induced by antitumor drugs and its relationship with the nutrition status of the patient. Olfactory dysfunction was observed in 36% patients receiving cancer chemotherapy. Body mass index and serum protein levels significantly decreased in the patients with subjective olfactory dysfunction than in those without. These results suggest that antitumor drugs are likely to cause olfactory dysfunction, which in turn affects nutrition status in patients receiving cancer chemotherapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医療薬学

科研費の分科・細目：看護学・臨床看護学

キーワード：癌化学療法，嗅覚障害，栄養状態

1. 研究開始当初の背景

近年、外来化学療法加算の制定に伴い、癌化学療法を外来通院で行うケースが増えて

きている。休薬期間を自宅で過ごすことは、余命に限りのある患者が多い癌治療において、家族とともに大切な時間を過ごすことが

できる点から非常に重要である。しかし、抗癌剤による副作用の管理を患者またはその家族が行うため、治療が必要となる副作用症状の早期発見・対応が遅れ、予定の治療計画が遂行できなくなる可能性がある。例えば、化学療法施行中に栄養障害をきたすと、治療を一時中止した上で補液などによる栄養の補給が必要となり、重篤な場合には入院加療を要する。このように栄養障害は化学療法の継続を判断する上で非常に重要な要因であり、食事摂取量などから栄養状態の低下を予測し、早期に適切な対応を行えば栄養障害の予防は可能であり、治療計画に基づくoutcomeが得られる。

化学療法施行中に栄養障害が生じる主な原因としては、原疾患の増悪、抗癌剤による食欲不振や抗癌剤により惹起された味覚障害に伴う食欲不振と考えられているが、嗅覚機能の低下により食欲不振や食事摂取量が低下することもある。しかし、嗅覚機能の変化に対する医療従事者の認識は低く、見過ごされていることが多い。抗癌剤による嗅覚障害が患者に与える影響についての調査は非常に少ないが、抗癌剤の投与により嗅覚障害が惹起されていることを示す報告がある[Beruhadson et al., *European Journal of Oncology Nursing*, 13, 9-15 (2009)]。この報告では患者にアンケート用紙を配布し、嗅覚障害の有無についての調査を行っている。そのため、その結果は患者の主観に基づいており、嗅覚機能が低下していることに気づかないケースでは嗅覚障害が見逃されている可能性があり、確実に嗅覚障害を発見するための客観的な評価に基づく調査結果が望まれる。また、嗅覚障害と栄養状態の関連を調査した報告も少なく、その関連は明らかとなっていない。

本研究では、癌化学療法に携わる医療者の認識が低い嗅覚障害に着目し、癌患者に安全、安楽な化学療法を提供するために医療者が認識すべき新たな情報を提供できると考え、本研究に着手した。

2. 研究の目的

外来癌化学療法施行患者を対象に抗癌剤による嗅覚障害の実態解明と栄養状態に対する嗅覚障害の影響を明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象患者

金沢大学附属病院外来化学療法室で癌化学療法の施行患者を対象とした。また、調査時点で過去2ヶ月の間に化学療法レジメンの変更がない患者を選択した。

(2) 聞き取り形式および簡易型嗅覚検査キ

ットを用いた嗅覚障害の評価

聞き取り形式の評価は、検査キットの評価を行う前に実施した。聞き取り形式で評価を行う際は、嗅覚機能を判断するための日常生活アンケート法に用いられる20種類のおいさを例として示し、それぞれのおいさをイメージしてもらい、においの変化の有無について聞き取った。

検査キットによる評価は、Open Essence® (和光純薬)を用いて評価した。患者には使用方法を説明し、12種類のおいについて正しい正解数を調べ、8点以下を嗅覚障害ありと判定した。

(3) レジメン、癌種、性別による嗅覚障害の出現リスクの比較

検査キットを用いて嗅覚障害の評価を行った患者の化学療法レジメン、癌種、性別を電子カルテより調査し、それぞれのオッズ比を算出した。

(4) 癌化学療法による嗅覚障害と栄養状態の関連

検査キットを用いて嗅覚障害の評価を行った患者の身長、体重、Body Mass Index (BMI)、血中総タンパク質 (TP)、血中アルブミン濃度 (Alb) を電子カルテより調査し、嗅覚障害の有無により、それぞれの値を比較した。

(5) 倫理的配慮

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得た。

4. 研究成果

(1) 患者背景

94例の患者が調査対象となった。対象患者の年齢は57.8(29-75)歳、性別は男性が43%、女性が57%であった。その他、癌種、レジメン、臨床検査値を表1に示した。

総数一人	94	レジメン	DTX	13
年齢一平均(範囲)	57.8(29-75)	一人	wPTX	12
性別一人	男性		GEM	12
	女性		FEC	11
BMI一平均(標準偏差)	21.7±4.6		ベメトレキセド	7
TP一平均(標準偏差)	6.8±2.0		トラスツズマブ	6
g/dL			CPT11+CET	5
Alb一平均(標準偏差)	4.0±1.2		FOLFIRI	5
g/dL			CBDCA+GEM	5
癌種一人	乳癌		CDDP+CPT11	3
	肺癌		wDTX	3
	大腸癌		その他	13
	膵臓癌			
	胃癌			
	その他			

表1 患者背景

(2) 癌化学療法施行患者における嗅覚障害の発現頻度

聞き取り形式の調査による嗅覚障害の発現頻度は25.2%であった。一方、検査キット

による評価では 36.2%であった。この結果より、癌化学療法施行患者の約 1/3 に嗅覚障害が生じていることが示唆された。

検査キットによる評価では、聞き取り形式の評価に比べて、嗅覚障害の発現頻度が約 10%高かった。この違いは、聞き取り形式では嗅覚障害の自覚がない患者を見過ごすことを示している。さらに、検査キットで嗅覚障害ありと判定された患者の 75%は、聞き取り形式の調査では、嗅覚変化はないと回答しており、患者本人も嗅覚障害を認識することは難しいことを示す結果が得られた。

これらのことから、嗅覚障害を正確に評価するためには、検査キットによる評価が必要であることが示された。

(3) レジメン、癌種、性別による嗅覚障害の出現リスクの比較

化学療法レジメン毎の嗅覚障害の発現リスクをオッズ比により評価した。その結果、ゲムシタビン、ペメトレキセドで嗅覚障害のオッズ比が高くなる傾向がみられた。一方、ドセタキセルでは嗅覚障害のオッズ比が有意に低かった (表 2)。

癌腫別の解析では、乳癌患者で有意にオッズ比が低かった (表 3)。ドセタキセルを施行した患者の大部分は乳癌患者、かつ、女性であったことから、嗅覚機能の評価時には性差を考慮する必要があると考えられた。嗅覚障害の発現頻度は、男性に比較して、女性で有意に低かった。

これらのことから、嗅覚障害を評価する際には、レジメン、癌種だけでなく、性別も考慮に入れて評価する必要があることが示された。

レジメン	症例数	嗅覚異常 (+)	発現頻度 (%)	オッズ比	95%信頼区間	P値
DTX	13	1	7.7	0.12	0.02-0.98	<0.05
PTX	12	6	50.0	1.93	0.57-6.53	0.34
GEM	11	6	54.5	2.36	0.66-8.41	0.20
FEC	11	2	18.2	0.35	0.07-1.75	0.32
ペメトレキセド	7	4	57.1	2.53	0.53-12.07	0.25
トラスツマブ	6	2	33.3	0.86	0.15-5.05	1.00
CPT/CET	5	3	60.0	2.81	0.44-17.71	0.35
CBDCA/GEM	5	2	40.0	1.19	0.19-7.49	1.00
FOLFIRI	5	1	20.0	0.42	0.05-3.96	0.65
その他	19	7	NC	NC	NC	NC

NC: Not calculated

表 2 レジメン別嗅覚障害のオッズ比

(4) 癌化学療法による嗅覚障害と栄養状態の関連

検査キットで嗅覚障害ありと判定された患者と嗅覚障害なしと判定された患者の食欲低下の割合、BMI、血中総タンパク質、血中アルブミン値の平均値を比較したところ、

両群間に有意な違いはみられなかった。しかし、嗅覚障害ありと判定された 36 名を自覚症状の有無で分類し、同様の項目を比較したところ、自覚症状がない患者では、BMI と血中総タンパク質が有意に低かった。これらのことから、嗅覚障害を自覚している患者では、癌化学療法を行っても BMI、血中総タンパク質を維持できていることが明らかとなった。この明確な要因は不明であるが、嗅覚に異常を感じている患者は、医療者のアドバイスの元に食欲がわくような食事にするなどの工夫を行い、食事摂取量を維持できたことが、良好な栄養状態の維持につながったのではないかと推測された。すなわち、検査キットによる嗅覚障害の評価を行い、あわせて患者本人の嗅覚障害の自覚の有無を確認した上で、適切な栄養指導等を実施することで、癌化学療法を施行している患者の栄養状態の維持に寄与できる可能性が考えられた。

OP(+)患者 (n = 36)	自覚(聞き取り)		P value
	あり (n = 8)	なし (n = 26)	
食欲低下	50%	30.7%	NS
BMI	26.0±3.7	20.6 ±2.2	P<0.05
TP	7.6±0.7	6.8 ±0.4	P<0.05
Alb	3.9±0.9	4.0 ±0.5	NS

表 3 嗅覚異常の自覚の有無による栄養状態の評価

(5) 総括

嗅覚障害は骨髄抑制や悪心・嘔吐などと同様に多くの患者に生じやすい副作用であることが示された。嗅覚障害のオッズ比が有意に高くなる化学療法レジメンや癌種は特定できなかったが、一部のレジメン、癌種ではオッズ比が高くなる傾向を認めており、症例数を増やした検討が必要であると考えられた。また、聞き取り形式の調査では、検査キットを使用した評価と比べ、嗅覚障害の発現頻度が低くなっていることから、嗅覚障害を正確にスクリーニングするためには、検査キットを用いた評価が重要であることが示された。さらに、女性に比べ、男性では嗅覚障害の発現頻度が有意に高く、嗅覚障害を評価する際には、性別を考慮する必要がある。

検査キットで嗅覚障害と判定された患者でその自覚がない患者は、栄養状態が悪い傾向にあることが示されたことから、嗅覚障害の自覚の有無が栄養状態に影響をおよぼす要因となっていた。この点、嗅覚障害の自覚の有無を確認することは、癌患者の栄養状態を維持するにあたり、重要なポイントになるものと考えられた。一方で、本研究では、栄養状態のスクリーニングをすることを拒否

されることが非常に多かった。これは、癌患者が自分の栄養状態が悪いことを認識したくないという気持ちに起因するものであった。今後、癌患者の栄養状態を評価する際に、この点を考慮する必要があると考えられた。

乳癌患者を対象に経時的な栄養状態の評価を実施したが、治療開始前と比べ、大きな変化はみられなかった。治療開始後6か月を対象として評価を行ったが、今回の調査期間では嗅覚障害が出現しなかったことから、癌化学療法による嗅覚障害は、6か月以上継続した化学療法を行った患者で生じる可能性が示唆された。しかし、症例数が20例と少ないこと、術前・術後化学療法を行った乳癌患者のみを対象としたことから、複数の癌種を含めた大規模での検討が必要であると考えられた。

以上より、癌化学療法による嗅覚障害は、癌患者の栄養状態に影響をおよぼす可能性が示唆された。そのため、癌化学療法による嗅覚障害のモニタリングは、癌患者の栄養状態の悪化を早期に発見するための有用な手段に成り得ると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 菅 幸生, がん化学療法による嗅覚機能障害の実態調査, 第20回日本医療薬学会, 2010年11月13日, 幕張メッセ(千葉県)
- ② 菅 幸生, 簡易型嗅覚検査キットを用いたがん化学療法施行患者における嗅覚異常の実態調査および栄養状態との関連, 第21回日本医療薬学会, 2011年10月2日, 神戸国際展示場(兵庫県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅 幸生 (SUGA YUKIO)
金沢大学・薬学系・助教
研究者番号: 00467101

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし