

Alterations in emotional responses

(pleasantness/unpleasantness) induced by sniffing food odors during chemotherapy in patients with lung cancer

(肺癌患者において化学療法中に食物のにおいを嗅ぐことにより誘発される情動反応 (快/不快) の変化)

広島大学大学院医歯薬保健学研究科

D155778 石長 孝二郎

指導教員：精神機能制御科学 岡村仁教授

I. 背景

がん化学療法はさまざまな有害事象を導き¹⁻³⁾、がん患者の味覚と嗅覚の変化が報告されている⁴⁻¹⁸⁾。しかし、がん患者の匂いに誘発される嫌悪の研究はわずかしかなか^{6, 11, 13, 16, 18)}、なぜこれらの匂いで嫌悪感が出現するのかは明らかになっていない。

筆者は、2015年に抗がん剤カルボプラチンを使用する肺癌患者を対象に全口腔法味覚検査（甘味、塩味、酸味、苦味）を実施した⁷⁾。しかし、化学療法の有害事象である味覚障害は、1コース程度の短期間で急激な味覚障害を起こしているとは考えにくいことを報告した。さらに、2016年にはFOLFIRIとmFOLFOX6療法のがん患者に、嗅覚同定能力検査キット（Odor Stick Identification Test for Japanese: OSIT-J）を用いたニオイスティック12種類の香りを嗅がせた時の情動（快・不快な気分）をVisual Analogue Scale（VAS）で評価したところ、すべての匂いを不快に感じているのではなく、匂いの種類によって情動（快・不快な気分）の動きに違いがあることを明らかにした⁶⁾。また、嗅覚機能と自己評価の研究では、Knaapilaら¹⁹⁾が嗅覚の自己評価は嗅覚機能の鋭敏さよりも匂いの不快に影響を受けており、嗅覚機能の主観的評価と客観的評価は一致しないと報告している。これらのことから、筆者は、抗がん剤治療中の患者の味覚異常の訴えは、食べ物の咀嚼中に発生した匂いの嗅覚での感知（レトロネーザル知覚^{20, 21)}）を味覚と勘違いしている可能性が高いと推察した。Smallら²⁰⁾は、レトロネーザル知覚の匂いの感知はとても強く、通常、人々は味覚であると錯覚すると報告している。

さらに、抗がん剤治療と食事嫌悪を調査した日本での先行研究²²⁾では、がん化学療法中の食欲低下は66%の患者にみられ、嗅覚嫌悪では29%が魚料理の匂いが気になると回答し、抗がん剤治療中に食べやすい料理は73%が果物と回答していた。一方、ポーランドでの先行研究²³⁾では、上皮卵巣がんのために化学療法を受けている患者44名を対象に食習慣の変化を調査しており、継続的にがん化学療法を受けている女性患者は、健康食への嗜好が強まり、調理方法ではBoilingとRoastingを頻繁に使用するようになったと報告しているが、魚料理を嫌っていなかった。これらの報告から、料理は各国独特の食文化があるが、日本食においては煮物料理（主に煮魚）の匂いに化学療法中の嫌悪や嘔気を誘発する要因があるのではないかと考え、その中でも濃口醤油の製造過程で微生物発酵により発生にする可能性があるアンモニア臭、もしくは魚の腐敗によるアンモニア臭に着目した。

これらの観察をふまえ、本研究では煮魚と柑橘系果物の匂いに焦点をあて、食べ物の食欲不振と嫌悪について研究を進めることとした。本研究の目的は、抗がん剤治療により、食べ物の匂いが患者の快・不快な気分にどのような影響を及ぼしているか、そして、匂いに誘発される食物嫌悪に影響を及ぼすさまざまな要因を把握することであった。

II. 対象患者および方法

1. 対象患者および適格条件

対象患者は化学療法の治療目的で国立病院機構渋川医療センターに入院した肺がん患者であり、抗がん剤カルボプラチン(CBDCA)が投与された患者とした。対象患者の適格条件は経口摂取が可能な20歳以上の成人であり、コミュニケーションに支障がない者、鼻呼吸が可能である者とした。なお、治療回数や過去の治療歴の有無は問わないこととした。

2. 倫理的配慮

本調査はヘルシンキ宣言に基づき、国立病院機構渋川医療センターの倫理審査委員会で承認を得て、本人へ研究の目的、調査方法、被験者の利益、被験者の負担および不利益、個人情報の保護、同意しなくても不利益を受けないこと、同意後も撤回できることを紙面および口頭にて説明し、同意が得られた場合に実施した。

3. 調査方法

1) 研究に使用した食材試料

(1) 食材試料の選別

匂いに対する快・不快の観察研究のための試料は、かれい煮魚の煮汁、野菜煮物の煮汁、100%トマトジュース、生グレープフルーツしぼり果汁の4種類とした。食材を選別した理由は、先行研究²²⁾にて、がん化学療法中に煮魚は食物嫌悪を誘発する代表的な食材であり、柑橘系果物は代表的な食べやすい食材であったからである。さらに、がん化学療法中の患者から“果物であれば食べられるかもしれない”あるいは“煮魚は近づけないで欲しい”との訴え²⁴⁾があったことも考慮した。なお、グレープフルーツは南アフリカ産ルビーの生果物とし、品質が安定しているマーケットで購入した。煮魚との嫌悪の違いを判断するため野菜の煮物を選択し、さらに、煮魚と同程度の匂いの強さを持ち、品質が安定している試料として100%トマトジュース(株カゴメ)を選択した。魚は家庭で一般的に使用する冷凍アラスカ産かれいとした。野菜は品質の安定しているマーケットで購入し、日本の家庭で頻繁に使用される国内産野菜とした。

(2) 調理方法

煮魚は冷凍かれい80g、砂糖15g、料理酒35ml、濃口醤油50ml、水350mlで20分間煮た後、室温まで冷まし、煮汁5mlを採取した。野菜煮物は、小松菜70g、人参20g、生椎茸15gに煮魚と同量の調味料で20分間煮た後、室温まで冷まし、煮汁5mlを採取した。

(3) 食材試料の取り扱い

本研究で使用する試料は先述の4種類とし、各5mlとした。さらに、4種類の食材に0.1%アンモニアを混入した試料を作成し、試料は合計8種類とした。試料作成後は透明ガラス瓶に各5mlずつ入れ、冷凍保存した後に検査前日に試料を室温状態に解凍した。そして、試料の色によ

る視覚の影響を回避するため、茶褐色の瓶に移し替えて実施した。

なお、アンモニア臭は食物のたんぱく質の腐敗や微生物発酵により発生する匂いである。しかし、アンモニア臭を分析機器で捕えることは非常に困難であった。そのため、アンモニア臭の存在を確実にするため直接アンモニアを混入することとした。混入するアンモニアを 0.1%濃度にした理由は、アンモニア水のみで段階的に濃度上昇させ、におい識別装置 FF-2020S システム（島津株式会社、京都）²⁵⁾で測定したところ、0.2%濃度で高濃度による装置汚染警告により測定中止となったためであった。すなわち、0.2%濃度は日常生活でヒトが嗅ぐことが想定される濃度ではないため、におい識別装置で分析可能な 0.1%濃度が適当であると判断した。

2) 匂いの強さの測定

食物試料の分析は、におい識別装置 FF-2020S システム（島津株式会社、京都）²⁵⁾を活用した。測定方法は、食材試料をサンプルバックに入れ、純空気 2 リットルで充填し、60 分間放置した。その後、サンプルバック中のヘッドスペースの純空気のみを測定用サンプルバックに移し替え、におい識別装置に測定用サンプルバックを取り付け、分析した。分析は、あらかじめ比較対象となる特定の 9 種類の基準臭を決めておき、基準臭と比較して匂いの強さを評価した。なお、匂い物質の強さは臭気指数で表現され、臭気指数とは、その匂いを何倍希釈すると無臭となるかを指数で表したものである。臭気指数相当値はにおい識別装置を用いて臭気指数を予測した値である。

3) 食材試料の嗅ぎ方

匂いを嗅ぐことにより誘発される情動(快/不快)の検査は、患者のベッドサイドで実施した。食材試料の嗅ぎ方は、茶褐色瓶のフタを開け、鼻先で瓶をゆっくり振りながら匂いを嗅がせた。なお、嗅覚は 1 種類の匂いを嗅ぎ続けると、数分のうちに感度が低下する性質があるため²⁶⁾、試料を嗅ぐ順番は煮魚、グレープフルーツ、野菜煮物、トマトジュースとし、1つの匂い物質を嗅いだ後は間隔をあけて（目安として約 30 秒以上）、次の検査を実施することとした。

4) 評価時期と評価方法

(1) 評価時期

評価時期は入院時の抗がん剤投与前と抗がん剤カルボプラチン投与後 2 日目を目安に実施した。Bois らの先行研究²⁷⁾では、抗がん剤カルボプラチン投与を受けた患者 216 名は、投与後 1 日目で患者の 22%に嘔吐、患者の 75%に嘔気があり、投与後 5 日以内には患者の 44%に嘔吐が起こっていた。そのため、本研究の抗がん剤治療中の評価は抗がん剤カルボプラチン投与後 2 日目を目安に実施した。

また、匂いに対する快・不快の状態の評価は午前 10:00～11:00、あるいは午後 2:00～4:00 と

し、食前食後には実施しないこととした。

(2) 匂いに対する快・不快の状態の評価

食材試料の匂いを嗅いだ際の快・不快気分の状態を VAS により患者が主観的に評価した。評価にあたっては、用紙に 100mm の直線を記載し、左端を“とても不快である”，右端を“とても快（心地よい）である”とし、上述の指定した食材試料の一つを嗅ぐごとに、その匂いの快・不快気分の程度を 100mm の直線上に印を記載させ、左端からの距離で○mm を○点と読み替えた。50 点を中間点として、50 点未満は不快な気分へ傾き、50 点以上は快（心地よい）な気分へ傾いていることを意味した。

(3) 主観的な食欲の評価と日常生活における匂いの感じ方の程度

患者の食欲の評価は、何も不満なくおいしく食べられている状態を 10 点満点とし、主観的に食欲の状態を評価させた。また、日常生活における匂いの感じ方の程度は VAS により患者が主観的に評価した。

(4) 体調に関する自記式の間診票

現在の体調の状態や鼻呼吸の可否などを自己申告させた。

(5) バイタルサインの測定

患者のバイタルサインとして体温、動脈血の経皮的酸素飽和度、脈拍数、血圧を測定した。なお、体温測定には電子体温計、経皮的酸素飽和度には指先クリップ型パルスオキシメータ、血圧および脈拍測定には自動電子血圧計を使用した。

4. 統計処理

データ分析は統計解析ソフト IBM SPSS Ver22.0 (Armonk, NY, USA) を用いて行った。抗がん剤投与前と投与中のバイタルサインおよび血液検査の比較には、データが正規分布した場合は対応ある t 検定を用い、データが正規分布しなかった場合はウイルコクソン符号付順位和検定を用いた。抗がん剤投与中の 4 種類の食材試料を嗅いだ時の快・不快気分の変化には、データが正規分布しなかったためフリードマン検定を用いた。日常生活で感じている匂いの程度と食物臭の快・不快の評価の 2 群間の相関はスピアマン順位相関を用いた。日常生活で感じている匂いの程度と血液検査の 2 群間の相関はデータが正規分布した場合はピアソン積率相関を用い、データが正規分布しなかった場合はスピアマン順位相関を用いた。なお、検定における P 値は両側であり、 $P < 0.05$ を有意とした。

Ⅲ. 結果

1. 対象者の背景

調査期間中に適格条件を満たしたのは32名の肺がん患者であったが、抗がん剤投与前および投与中の2回の検査が実施できた者は26名であった。中断した6名の理由は、抗がん剤投与中に体調が悪化し2回目の検査が実施できなかった者4名、1回目から体調悪化で実施できなかった者1名、鼻呼吸ができなかった者1名であった。

性別、病名、喫煙歴、放射線治療の有無、オピオイド使用の有無、制吐剤使用の有無、過去の外科手術の有無、抗がん剤療法名等は表1のとおりであり、すべての患者に制吐剤が使用されていた。

表2は対象患者26名の抗がん剤投与前と治療中のバイタルサインと血液検査を示した。2つの期間でのバイタルサインに大きな違いはみられなかった。

2. におい識別装置による食材の匂い分析の結果

観察研究のための食材試料の匂い物質の強さは表3のとおりであった。匂いの強さを示す臭気指数相当値は数値が高いほど匂いが強いことを意味する。分析ではグレープフルーツが臭気指数相当値35.6と最も高く、煮魚煮汁が26.4と最も低かった。煮魚(26.4)とトマトジュース(26.6)は同程度の匂いの強さであった。なお、臭気指数は $[10 \times \log_{10}(\text{希釈倍数})]$ で算出されるため、グレープフルーツ臭気指数35.6とは $10^{3.56}=3,631$ であり、グレープフルーツの匂いは3,631倍の純空気希釈すると無臭になるという意味である。同様に、煮魚煮汁は $10^{2.64}=437$ であり、煮魚煮汁の匂いは389倍の純空気希釈すると無臭になる。野菜煮物は $10^{2.78}=603$ であり、トマトジュースの匂いは $10^{2.66}=457$ であった。

0.1%アンモニア混入時の匂い物質の強さの変化は、野菜煮物で臭気指数の低下がみられたが、他の食材では匂いの強さの大きな変化はみられなかった。

3. 抗がん剤治療による主観的な気分の変化

(1) 悪臭であるアンモニアを微量に混入することによる抗がん剤投与中のそれぞれの匂いに対する快・不快の主観的な気分(VAS)の比較

抗がん剤投与中の4種類の匂いを嗅いだ時の快・不快気分のVAS得点は表4のとおりであった。抗がん剤投与中の4種類の素材そのもののVAS得点は44-48点と快でも不快でもない範囲内であったが、悪臭であるアンモニアを混入することで、煮魚は35.5点と不快な気分が強くなった。一方、グレープフルーツは50.5点と得点低下はなく、匂いの種類によって快・不快な気分に違いがみられた。また、臭気指数相当値が同程度のアンモニア混入煮魚(臭気指数相当値28.0)とアンモニア混入トマトジュース(臭気指数相当値26.0)の匂いに対する快・不快の主観的な気分を比較すると、アンモニア混入煮魚は不快に感じていたが、アンモニア混入トマト

ジュースは不快に感じていなかった（アンモニア混入煮魚 35.5 点，アンモニア混入トマトジュース 48.0 点， $P=0.013$ ）。

(2) 抗がん剤治療による主観的な日常生活の食欲変化

何も不満なくおいしく食べられている状態を 10 点満点として，抗がん剤投与前と治療中の現在の食欲の状態を評価した。その結果，主観的な食欲の程度は，抗がん剤投与前に比べて投与中で食欲は有意に低下していた（投与前 9.0 点，投与中 8.0 点： $P=0.012$ ）

(3) 抗がん剤投与中の患者 26 名の日常生活で感じている匂いの程度（VAS）

抗がん剤投与中の患者 26 名の日常生活で感じている匂いの程度（VAS）は図 1 のとおりであった。日常生活で感じている匂いの程度（VAS）は弱く感じている者，通常と変わらない者，強く感じている者に分散していた。

(4) 抗がん剤投与中に日常生活で感じている匂いの程度 VAS（強弱）と食物臭の快・不快な気分の評価 VAS との関連

抗がん剤投与中に日常生活で感じている匂いの程度 VAS（強弱）と食物臭の快・不快な気分の評価 VAS との関連は表 5 のとおりであった。抗がん剤投与中に日常生活で感じている匂いの程度 VAS（強弱）と食物臭の快・不快な気分の評価 VAS には，ほとんど関連は見られなかった。しかし，唯一，微量のアンモニアを混入した煮魚臭を嗅いだ際の VAS との関連に負の相関が認められた（ $r_s=-0.403$ ， $P=0.026$ ）。なお，バイタルサイン及び栄養や炎症に関連する血液検査と匂いに誘発される情動との関連は認められなかった（表 6）。

IV. 考察

がん化学療法をうけている患者に，主観的な食欲の状態を評価したところ，抗がん剤投与前に比べて投与中で得点が有意に低下しており，抗がん剤投与によって患者の食欲は低下することが示唆された。そして，本研究は食欲不振や食物嫌悪の要因の一つになる食事の匂いに焦点を当てた研究とした。山田らの先行研究²²⁾によると，がん化学療法を受けている患者の食物嫌悪の代表的な料理は魚料理，食べやすい料理は果物であったと報告していた。そこで我々の研究では煮魚と柑橘系果物を含む 4 種類の食材試料と，さらに悪臭であるアンモニアを加えて，化学療法中にそれぞれの食物の匂いを嗅ぐことにより誘発される情動反応（快/不快）の変化を観察した。その結果，抗がん剤投与中に悪臭のアンモニアを混入することで，すべての食材の匂いを不快に感じるのではなく，食材の種類によって快・不快な気分に違いがみられることが示唆された。特にアンモニア混入煮魚の匂いは不快な気分が強くなった。一方で，アンモニア

混入グレープフルーツは不快に感じなかった。さらに、匂いの強さを示す臭気指数相当値が同程度のアンモニア混入煮魚とアンモニア混入トマトジュースの匂いに対する情動を比較したところ、アンモニア混入煮魚は不快に感じていたが、アンモニア混入トマトジュースは不快に感じなかったことから、嗅覚の嫌悪感には匂いの強さだけではなく、匂いの質が関連していることが示唆された。

また、日常生活で感じている匂いの程度（強弱）と食物臭の快・不快な気分の評価との関連では、アンモニア混入煮魚との間に負の相関が認められ、日常生活で匂いを弱く感じている患者はアンモニア混入煮魚の匂いは不快に感じておらず、日常生活で匂いを強く感じている患者がアンモニア混入煮魚の匂いを不快に感じていた。一方で、アンモニア混入グレープフルーツの匂いでは相関が認められず、日常生活で感じている匂いの程度（強弱）に関わらず、嫌悪感には出現しなかった。これらの結果は、抗がん剤投与により誘発される食物嫌悪は嗅覚過敏のある患者で、かつ、特定の匂いを感知した際に発生することが示唆された。なお、アンモニア混入グレープフルーツやトマトジュースでは患者の日常生活で感じている匂いの程度（強弱）に関係なく、匂いを不快に感じなかったことは、特定の匂いによりのみ食物嫌悪が発生することを裏づけていた。そして、このような食材により異なった結果がみられたことは、食材の成分によって、悪臭のアンモニアが中和もしくはマスキングされた可能性を示していた。特にグレープフルーツを代表とする柑橘系果物では、悪臭を中和もしくはマスキングする効果が強いのではないかと思われ、その結果、がん患者は柑橘系果物が食べやすくなると思われた。

以上の結果を総合的に考えると、がん化学療法中の食物嫌悪は、日常生活で匂いを強く感じている患者に、かつ、身体にとって有害な匂い（本研究ではアンモニア）を感知した際に発生する可能性が示唆された。がん化学療法中に食物の匂いで嘔気が起こる理由の一つとして、がん患者は抗がん剤投与に起因して人体への危険を察知し、外部から体内へ有害な物質が侵入することを防ぐための防御反応が強化され、その防御反応の一つとして嗅覚の感覚器が鋭敏に機能しているのかも知れない。そして、匂いを感知するルートに関連して、本研究では嚥下時の咀嚼と呼吸による匂いの感知経路の検討を行っていないが、我々は咀嚼・嚥下時の鼻腔に抜ける気流のルート（レトロネーザル知覚^{20,21)}）に関連していると考えている。

最後に、Nakamura ら¹⁷⁾は、抗がん剤テガフルに起因した嗅覚消失の患者から、嗅覚上皮細胞の検査で裂けた嗅覚粘膜を見つけたと報告していることから、我々はがん化学療法中に日常生活で匂いを弱く感じている患者は有害事象の嗅覚障害が起こっていると考えている。一方で、嗅覚過敏の出現は、抗がん剤投与に起因したストレス反応に関連し、自己を防衛するために感覚器が強化されたのではないかと考えている。Changxin ら²⁸⁾のがん化学療法とストレス反応の研究では、がん化学療法後の患者を 1 年間経過観察し、血清グルココルチコイド濃度はとても高いレベルにあり、がん化学療法終了後 6 か月経過しても通常レベルに戻らなかったと報告していた。また、継続的ながん化学療法は内分泌機能を変化させ、特に副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)

とコルチゾール（グルココルチコイド）およびレニン - アンジオテンシン - アルドステロンアクシスが関わっている可能性を報告していた。これらの報告を考慮すると、ストレス反応による ACTH の分泌はグルココルチコイドの分泌を促進し、さらに、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）は ACTH を分泌するために脳下垂体前葉を刺激する。動物実験において、Britton ら²⁹⁾は脳内への CRH の投与は警戒心を強めると報告し、さらに Cole ら³⁰⁾は、CRH が恐怖心を誘発していると報告していた。我々は CRH の分泌増加が、がん化学療法中の匂いの過敏な感知を誘発している可能性を考えている。

本研究の限界として、今回は食材試料を患者に室温で嗅がせており、実際の料理提供の温度との違いがあり、同様の結果になるか不明である。しかし、食材試料の温度を上昇させれば、食材試料のみの匂いを嗅ぐことによっても情動に変化があるかもしれないと考えている。また、本研究は予備的な研究であり、研究期間中に参加者を募ったが、十分な症例数が確保できなかったことがあげられる。そのため、日常生活で感じている匂いの程度（強弱）と食物嫌悪との関連の詳細な分析ができていない。さらに、食物の嗜好や個人変動まで検討ができていない。今後は症例数を蓄積し、実際の料理提供の温度に近づけて、幅広い観察研究に取り組む必要があると思われた。

V. 結論

がん化学療法中の食物嫌悪は、日常生活で匂いを強く感じている患者に、かつ、身体にとって有害な匂い（本研究ではアンモニア）を感知した際に発生する可能性が示唆された。本研究を通じて食物嫌悪を誘発する匂いの特徴を把握することで、がん化学療法中の患者および家族に対して、家庭で嫌悪なく食べられる献立の紹介につなげていくことが可能になると期待できる。

謝辞

本研究を実施するにあたりご協力頂いた富澤由雄先生に心より感謝申し上げます。

また本研究の計画・実施および論文のご指導を賜りました広島大学大学院医歯薬保健学研究科 精神機能制御科学研究室 岡村 仁教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) Williams AR, Mowlazadeh B, Sisler L, Williams PD. Self-reported assessment of symptoms and self-care within a cohort of U.S. veterans during outpatient care for cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2015;19:595-602.
- 2) Carelle N, Piotto E, Pharm AB, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 2002;95:155-63.
- 3) Hutton J, Baracos V, Wismer W. 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* 2007;33:156-65.
- 4) Kaizu M, Komatsu H. Influence of chemotherapy-induced taste alteration on nutritional status and quality of life: systematic review. *J Jpn Soc Cancer Nurs* 2018;32:1-11 (in Japanese).
- 5) IJpma I, Renken RJ, Gietema JA et al. Change in taste and smell function, dietary intake, food preference, and body composition in testicular cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Eur J Clin Nutr* 2017;36:1642-8.
- 6) Ishinaga K, Okamoto R, Toyota K, Miyabe K, Takahashi T, Okamura H. Smell detection function and pleasantness/ unpleasantness changes of odors in patients undergoing chemotherapy for colorectal cancer. *The Journal of Metabolism and Clinical Nutrition* 2016;19:127-34 (in Japanese).
- 7) Ishinaga K, Tomii M, Yamashita M et al. Taste changes in lung cancer patients treated with carboplatin-based chemotherapy. *The Journal of Metabolism and Clinical Nutrition* 2015;18:223-34 (in Japanese).
- 8) Gamper EM, Zabernigg A, Wintner LM, et al. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012;44:880-95.
- 9) Boltong A, Keast R, Aranda S. Experiences and consequences of altered taste, flavor and food hedonics during chemotherapy treatment. *Support Care Cancer* 2012;20:2765-74.
- 10) Bernhardson B, Tishelman C, Rutqvist L. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2008;16:275-83.
- 11) Steinbach S, Hummel T, Böhner C et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27:1899-905.
- 12) Nielsen S, Athanasios M, Vickers Z. Influence of food odors aversions and preferences in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2253-61.

- 13) Ovesen L, Hannibal J, Sorensen M, Allingstrup L. Food intake, eating-related complaints, and smell and taste sensations in patients with cancer of the lung, ovary and breast undergoing chemotherapy. *Eur J Clin Nutr* 1991;10:336-41.
- 14) Berteretche MV, Dalix AM, Ornano AM, Bellisle F, Kyayat D, Faurion A. Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. *Support Care Cancer* 2004;12:571-6.
- 15) Nishijima S, Yanase T, Tsuneki I, Tamura M, Kurabayashi T. Examination of the taste disorder associated with gynecological cancer chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013;131:674-8.
- 16) Joussain P, Giboreau A, Fontas M, et al. Cisplatin chemotherapy induces odor perception changes in bronchial cancer patients. *Lung Cancer* 2013;82:168-70
- 17) Nakamura H, Nonomura N, Fujiwara N, Nakano Y. Olfactory disturbances caused by the anti-cancer drug tegafur. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:48-52.
- 18) Yakirevitch A, Talmi YP, Baram Y, Weitzen R, Pfeffer MR. Effects of cisplatin on olfactory function in cancer patients. *Br J Cancer* 2005;92:1611-3.
- 19) Knaapila K, Tuorila H, Kyvik KO et al. Self-ratings of olfactory function reflect odor annoyance rather than olfactory acuity. *Laryngoscope* 2008;118:2212-7.
- 20) Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odourant perception in humans. *Neuron* 2005;47:593-605.
- 21) Hummel T, Heilmann S, Landis BN et al. Perceptual differences between chemical stimuli presented through the ortho- or retronasal route. *Flavour Fragr J* 2006;21:42-7.
- 22) Yamada C, Hasegawa K, Ito M et al. In search of a bill of fare for patients in chemotherapy. *Journal of the Japanese Association of Rural medicine* 2011;60:60-5 (in Japanese).
- 23) Mardas M, Jamka M, Madry R, Walkowiak J, Krotkopad M, Mardas MS. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2015;23:1015-23.
- 24) Ishinaga K. A role of the dietitian in the cancer medical care. *Japanese Journal of National Clinical Services IRYO* 2009;63:185-192 (in Japanese).
- 25) Kita J, Toko K. Fragrance and flavor analyzer using odor deviation map. *Sensor Mater* 2014;26:149-61.
- 26) Sela L, Sobel N. Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Exp Brain* 2010;205:13-29.
- 27) du Boia A, Vach W, Cramer-Giraud U, Thomssen C, Glaubitz M, Fiola M. Pattern of carboplatin-induced emesis. The German Ondansetron Study Group. *Anticancer Drugs*

1995;6, 645-651.

- 28) Changxin H, Yiqian J, Guangliang D, Zhaoyang L, Lingzhi C, Xuechun W. Effects of sequential chemotherapy of FOLFIRI/ FOLFOX on the endocrine axes of ACTH-cortisol and renin-angiotensin-aldosterone. *Neurooncol* 2012;108:485-90.
- 29) Britton DR, Koob GF, Rivier J, Vale M. Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sciences* 1982; 31, 363-367.
- 30) Cole BJ, Koob GF. Propranolol antagonizes the enhanced conditioned fear produced by corticotropin releasing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247,902-10.

表 1. 対象者の属性

性別	男性 22 人, 女性 4 人	
年齢 [範囲]	67.5 [53-80] 歳	
自記式の間診	はい (人)	いいえ (人)
鼻呼吸ができる?	26	0
喫煙歴がある?	22	4
以前に手術歴がある	11	15
肺がんの病名	患者数 (人)	
非小細胞肺がん		
腺癌	17	
扁平上皮癌	4	
小細胞肺がん	5	
ステージ		
II A	2	
II B	2	
III A	3	
III B	1	
IV	12	
不明	6	
がん治療に関連したその他の治療	はい (人)	いいえ (人)
現在, 放射線治療を受けている?	9	17
現在, オピオイドを使用している?	6	20
現在, 制吐剤を使用している?	26	0
抗がん剤療法名	患者数 (人)	
CBDCA+PEM+Bev	8	
CBDCA+PTX	7	
CBDCA+PEM	5	
CBDCA+VP16	5	
CBDCA+GEM	1	

CBDCA:カルボプラチン, PEM:ペメトレキセド, Bev:ベバシズマブ,
 PTX:パクリタキセル, GEM:ゲムシタビン塩酸塩, VP-16:エトポシド

表 2. 抗がん剤投与前と投与中の患者のバイタルサインと血液検査

	抗がん剤投与前		抗がん剤投与中		P 値 ^a
	平均値	[95% CI]	平均値	[95% CI]	
体温 (°C)	36.5	[36.4-36.7]	36.4	[36.3-36.6]	0.268
酸素飽和度 (%)	96.9	[96.3-97.4]	96.3	[95.6-97.1]	0.096
収縮期血圧 (mmHg)	124.5	[119.0-129.9]	125.2	[118.6-131.7]	0.836
拡張期血圧 (mmHg)	75.4	[72.3-78.4]	74.2	[69.9-78.5]	0.541
脈拍 (bpm)	74.2	[69.1-80.1]	72.5	[68.4-76.6]	0.550
アルブミン (g/dL)	3.6	[3.4-3.9]	3.6	[3.4-3.8]	0.763
ヘモグロビン (g/dL)	12.7	[11.9-13.4]	12.4	[11.7-13.1]	0.057
血小板 (10 ⁴ /μL)	29.4	[23.5-35.3]	24.0	[19.9-28.0]	0.003
白血球数 (/μL)	8,668	[5,614-11,721]	5,456	[4,331-6,581]	0.053
クレアチニン (mg/dL)	0.86	[0.68-1.05]	0.76	[0.69-0.84]	0.629
空腹時血糖値 (mg/dL)	110	[100-121]	101	[93-108]	0.087
血清ナトリウム (mEq/L)	140.2	[139.6-140.8]	138.6	[137.6-139.6]	0.010
CRP (mg/dL)	2.18	[1.25-3.11]	2.06	[1.16-2.97]	0.514

n = 26

^a *t*-test or a Wilcoxon signed-rank test

CI, 信頼区間

表 3. におい識別装置による匂い物質の強さ

匂いの種類	臭気指数相当値
	中央値 [5-95パーセントタイル値]
煮魚（煮汁）	26.4 [23.0-28.1]
野菜煮物（煮汁）	27.8 [25.2-29.8]
トマトジュース	26.6 [26.0-27.1]
グレープフルーツ（しぼり果汁）	35.6 [35.1-37.4]
0.1%アンモニア混入煮魚	28.0 [24.3-31.4]
0.1%アンモニア混入野菜煮物	19.7 [16.8-23.7]
0.1%アンモニア混入トマトジュース	26.0 [25.0-26.8]
0.1%アンモニア混入グレープフルーツ	34.7 [33.9-36.5]

臭気指数とは、匂いの強さの定義として、その匂いを何倍希釈すると無臭となるかを指数で表したものであり、臭気指数相当値はにおい識別装置で臭気指数を予測した値である。

表 4. 抗がん剤投与中のそれぞれの匂いに対する快・不快の主観的な気分 (VAS) の比較

	抗がん剤投与中の快・不快の程度 (VAS)				P 値 ^a
	中央値 [5-95 パーセント値]	野菜煮物 (煮汁)	トマトジュース	グループ フルーツジュース	
素材そのもの	43.5 [14.7-96.2]	46.5 [17.5-87.2]	47.0 [9.8-93.0]	48.0 [10.8-97.6]	0.942
アンモニア混入	35.5 [1.1-89.2]	44.5 [9.4-89.2]	48.0 [19.4-94.1]	50.5 [13.1-95.5]	0.015

n = 26

^a Friedman test

VAS, Visual Analogue Scale

表 5. 抗がん剤投与中に日常生活で感じている匂いの程度 VAS (強弱) と食物臭の快・不快な気分の評価 VAS との関連

匂いの種類	相関係数 (rs)	P 値 ^a
煮魚 (煮汁)	-0.119	0.562
野菜煮物 (煮汁)	-0.254	0.210
トマトジュース	0.106	0.605
グレープフルーツジュース	0.093	0.651
アンモニア混入煮魚 (煮汁)	-0.437	0.026
アンモニア混入野菜煮物 (煮汁)	0.232	0.253
アンモニア混入トマトジュース	0.085	0.681
アンモニア混入グレープフルーツジュース	0.058	0.778

n = 26

^a Spearman rank correlation

VAS, Visual Analogue Scale

表 6. 抗がん剤投与中に日常生活で感じている匂いの程度 VAS (強弱) と血液検査の関連

血液検査項目	感じている匂いの程度 (強弱) vs 血液検査	
	相関係数	P 値 ^a
アルブミン	-0.152	0.459
ヘモグロビン	-0.064	0.755
血小板数	0.187	0.361
白血球数	-0.206	0.324
クレアチニン	-0.083	0.686
空腹時血糖	-0.161	0.474
血清ナトリウム	0.195	0.339
CRP	0.080	0.698

n = 26

^a Spearman rank correlation or Pearson product-moment correlation

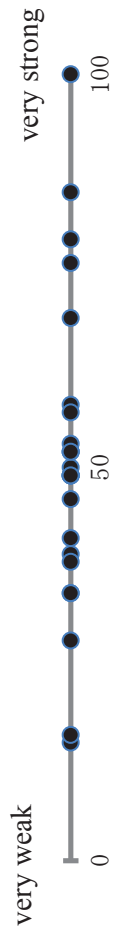


図 1. 抗がん剤投与中の患者 26 名の日常生活で感じている匂いの程度 (VAS)

VAS, Visual Analogue Scale