

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K12043

研究課題名(和文) 自発性異常味覚の診断に関わる5因子の検討

研究課題名(英文) Examination of five factors related to the diagnosis of phantogeusia.

研究代表者

船山 さおり (Funayama, Saori)

新潟大学・医歯学総合病院・医員

研究者番号：30422611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、安静時に生じる「自発性異常味覚」のうち、最も多い主訴である「苦味」の原因を調査することを目的とした。唾液中のマグネシウムなどの口腔内苦味物質、唾液分泌量、服用薬剤、精神的ストレス、疾患などについて、健常者と外来患者のデータ収集を行い、群間比較した。既往歴数および味覚異常薬の服用数は患者群が有意に多かった。唾液分泌量は患者群で少ない者が多く、唾液分泌量が少ない者で、唾液中のマグネシウムの値が多かった。したがって、上記の項目が、苦味の自発性異常味覚に影響を及ぼす要因となり得ることが示唆された。今後は苦味の閾値の変化の関与について検証を加えたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

味覚障害のうち「自発性異常味覚」は、安静時に生じる味覚であり、定量的客観的な評価が極めて困難であり、明確な診断基準が存在しないのが現状である。本研究は、上記の診断基準作成を目指して立案したものであり、調べてみると、複数の要因が複雑に関与してる可能性が示唆された。その症状の原因の一端を解明したことは、いまだにエビデンスが少なく、治療方針が定まらない異常味覚の治療、症状を有する患者様のQOL向上に大きく寄与できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：“Phantogeusia” is a type of taste disorder that describes the distortion of taste in an individual. We hypothesized that a bitter substance in the oral cavity was represented in the salivary Mg, and that these substances are the components of medication, and psychological stress, and may induce bitter taste phantoms. Therefore, to determine the risk factors related to bitterness of Phantogeusia, we investigated clinical patient data that targeted salivary Mg, hyposalivation, adverse drug reaction, psychological stress, and disease, and compared the results to a control group of healthy adults. Our results show that hyposalivation may be a key factor in influencing the phantom sensation of bitterness. In addition, as other risk factors, the salivary magnesium level, adverse drug reaction, psychological stress were also causal factors. These risk factors may be useful for the diagnosis of phantogeusia.

研究分野：歯科 味覚障害

キーワード：自発性異常味覚 苦味 口腔乾燥 服用薬剤 マグネシウム

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

味覚障害のうち「自発性異常味覚」は、安静時に生じる味覚である。定量的客観的な評価が極めて困難であり、明確な診断基準が存在しない。本研究は、上記の診断基準作成を目指して立案した。自発性異常味覚の訴えの中でも最も多い主訴は苦味である。

2. 研究の目的

この研究では、苦味を有する自発性異常味覚の原因を調査することを目的とした。診断指標となりうる項目として、唾液中のマグネシウムなどの口腔内の苦味物質、服用薬剤、精神的ストレス、疾患、苦味受容体の発現量などを検証した。

3. 研究の方法

(1) 対象

対象は新潟大学医歯学総合病院「味覚外来」を味覚の治療および経過観察のため受診した患者とし、同意が得られた者のみ苦味受容体遺伝子発現量の検査対象者とした。

健常者と外来患者のデータ収集を行い、得られた各々の結果について、2群間の比較検討を行った。また、今回は、前回までの研究（科研費基盤研究（C）2014-2016）結果から、唾液分泌量の違いが唾液中のマグネシウム量に影響しているのではないかと考え、口腔乾燥症状を有するコントロール群も設定し、健常者群（以下コントロール群）、口腔乾燥を有するコントロール群（口腔乾燥群）、患者群との3群間で比較検討を行った。

(2) 検査項目

各被験者に、病歴、服用薬剤、心理検査（GHQ30 および SDS 等の問診表記載）、血液検査（マグネシウムなど）唾液成分分析（口腔内苦味物質としてマグネシウム、ストレス関連指標としてコルチゾールやクロモグラニンA）、口腔内・味覚検査（テーストディスク）などを行った。

(3) 統計解析

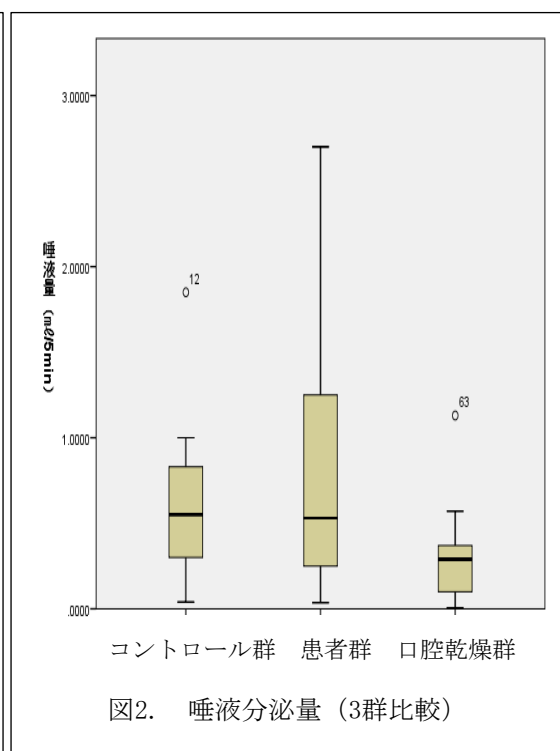
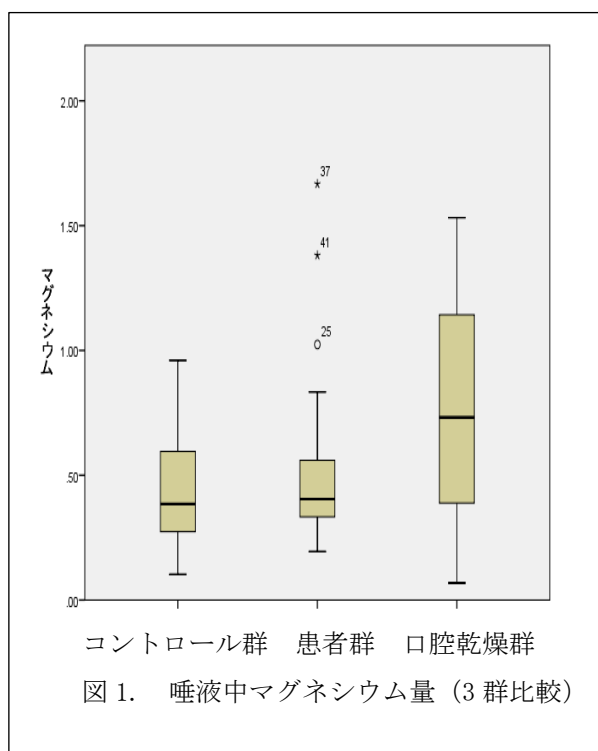
連続変数の3群比較はKruskal Wallis分析、2群比較はMann Whitney分析を用いた。カテゴリ別の群間比較には χ^2 二乗検定を用いた。有意確率は $p=0.05$ とした。

4. 研究成果

各群の年齢・性別内訳を表1に示す。年齢及び性別に3群間で違いはなかった。既往歴数および味覚異常薬の服用数は患者群が有意に多かった。また、血中マグネシウムの値は群間で差を認めなかったが、唾液中のマグネシウムの値では、平均値では口腔乾燥群が低下する傾向にあった（図1）。同値は患者群ではばらつきがあり、突出して高い者が認められたため、詳細について検証を加えた。毎分0.1ml未満を唾液分泌低下群として、唾液分泌量の低下の有無別に2群に分け、同様の検証を加えたところ、唾液分泌量の低下している者では唾液中のマグネシウムが有意に高かった（図3、 $p=0.03$ ）。患者群では唾液分泌量にもばらつきが認められており（図2）、そのため、マグネシウムの値にもばらつきが生じたことが示唆された。

上記を踏まえると、口腔内に苦味物質であるマグネシウムが多く含まれていても、その因子単独では自発性異常味覚を発症しないということが考えられる。つまり、苦味物質の存在に加え、苦味閾値の低下が関与していることが考えられる。本研究では、単純に苦味閾値の平均値や中央値の比較では特に差は認められなかった。しかしながら、味覚検査の詳細をみると、他の味質（甘・塩）の閾値は低下しているにも関わらず、苦味閾値は低下していない者も認められ、相対的に苦味のみ鋭敏に認知している可能性も考えられることから、上記の仮説は有力なものと考えられる。

る。味覚検査は主観的なものでしかないので、この仮説を立証するためには客観的なデータを加えたい。そのために苦味受容体遺伝子発現量をみることを立案段階では盛り込んでいたものの、舌の擦過という侵襲を要するため、同意が得られづらく、今回は有効なデータ数が得られなかった。今後、引き続き、データを集めて検証を加えることで立証できるのではないかと考えている。



そのほかの因子として有力であったのが、服用薬剤であった。患者群は有意に服用薬剤が多く、特に味覚異常薬（添付文書に副作用として味覚障害や味覚異常の記載のある薬）の服用数の多さが目立った（表1）。服用薬剤中には、添付文書に味覚異常のみならず、「苦味」と記載されている薬も認められ、これらの薬剤の服用休止や変更ができた場合に、実際に口腔内の苦味が消失した者もあり、症状の原因の一つになっているものと考えられる。

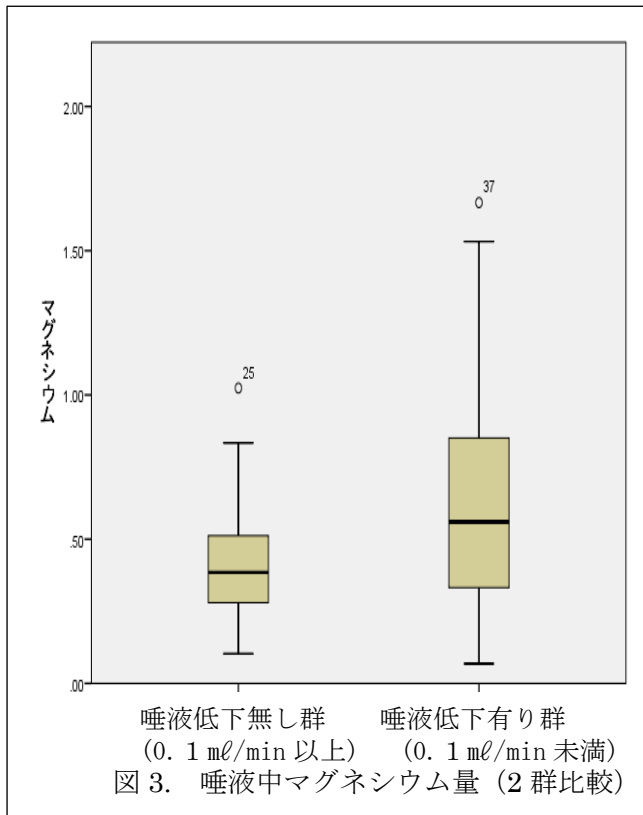
ストレスも有力な原因と考えていたが、質問紙票や唾液中のストレス関連因子（コルチゾール、クロモグラニンA）には群間で有意な差は認められなかった。いずれの因子もばらつきが大きかったことから、今後はデータ収集の方法を工夫する必要があるのかもしれない。

我々の結果は、唾液分泌低下が自発性異常味覚（苦味）に影響を与える重要な要因であることを示唆している。また、その他のリスク因子として、唾液中のマグネシウム濃度、服用薬剤の副作用も考えられた。これらのリスク因子は、自発性異常味覚の診断に役立つ可能性があり、効果的な治療法の開発に役立つ可能性がある。

表 1. 主な項目の平均値 (3 群比較)

	①コントロール群 (n = 22, 男9)	②患者群 (n = 27, 男7)	③口腔乾燥群 (n = 17, 男1)	P値
年齢	65.1 ± 7.6	65.7 ± 13.7	66.2 ± 15.2	0.581 (3群間)
既往歴数	1.9 ± 1.7	2.6 ± 1.3	1.7 ± 1.6	0.024 (3群間)
服用薬剤数	2.0 ± 1.8	4.1 ± 3.6	3.2 ± 3.8	0.045 (①②の2群間)
味覚異常薬 (*) の服用数	0.8 ± 1.1	2.0 ± 1.9	1.2 ± 1.7	0.019 (①②の2群間)
唾液分泌量 (ml/5min)	0.59 ± 0.43	0.82 ± 0.73	0.30 ± 0.27	0.015 (3群間)
血中マグネシウム (m/L)	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	0.811 (3群間)
唾液中マグネシウム (mg/dL)	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.4	0.7 ± 0.5	0.059 (①③の2群間)
コルチゾール (μg/dL)	0.2 ± 0.1	0.8 ± 2.0	0.3 ± 0.1	0.410 (3群間)
クロモグラニンA (pmo/mL)	18.3 ± 20.5	26.4 ± 40.9	60.2 ± 68.7	0.105 (3群間)

(*) 味覚異常薬：薬剤の添付文書中に副作用として味覚障害や味覚異常の記載のある薬剤を「味覚異常薬」とした。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 船山さおり
2. 発表標題 自発性異常味覚（苦味）の原因を探る
3. 学会等名 日本味と匂学会第51回大会
4. 発表年 2017年～2018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	井上 誠 (Inoue Makoto) (00303131)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	山崎 学 (Yamazaki Manabu) (10547516)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
研究分担者	伊藤 加代子 (Ito Kayoko) (80401735)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	