

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 12 月 25 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592585

研究課題名(和文) 妊娠悪阻(つわり)と嗅覚・味覚の変化 - 性ホルモンと微量元素の検討

研究課題名(英文) Longitudinal observation of olfaction and taste during pregnancy with trace elements and hormones

研究代表者

柴田 美雅 (SHIBATA, Minori)

産業医科大学・保健センター・講師

研究者番号：90512187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：妊婦(30名)に対し、妊娠初期・中期・後期・分娩後の4回連続で嗅覚・味覚の継時的変化を検討した。妊娠初期(つわり期)は、においや味の感度や好みの変化を自覚する人が多かったにもかかわらず、基準嗅覚検査・電気味覚検査では継時的な有意な変化は見られなかった。濾紙ディスク法では、他の時期と比べ妊娠初期に甘・塩・苦味の感度が低下したが、酸味は不変だった。

味覚関連微量元素では、血清亜鉛は妊娠初期から漸減し分娩後に回復、鉄は妊娠が進むにつれ有意に低下したが基準値内に留まり(鉄補充者を含む)、銅は妊娠が進むにつれ有意に上昇し分娩後に基準値に戻った。

研究成果の概要(英文)：It is widely known that olfaction and taste sensations change during pregnancy, especially in the first trimester. The mechanism of this phenomenon is not understood. In addition, detailed data on olfaction and taste during pregnancy is limited. We performed a detailed serial assessment of olfaction and taste in pregnant subjects to evaluate possible relationships between taste-associated serum trace elements and reproductive hormones from the first trimester until post partum.

While many subjects felt keen olfaction and the change of food preference in early pregnancy, there was no significant change in T&T olfactometry and electrogustmetry. Serum Zn levels were decreasing gradually from the 1st to 3rd trimester. Serum Cu levels during pregnancy were higher than reference value and significantly higher than post partum. Serum Fe levels were decreasing from the 1st trimester to post partum, despite 1/3 pregnant women took Fe replacement therapy.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：嗅覚 味覚 妊娠悪阻(つわり) 微量元素 ホルモン

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠期間中、特に妊娠初期には妊婦の 50～80%がつわり(悪心・嘔吐)を経験する。経験的に、この時期には嗅覚が鋭敏になることが広く知られており、におい刺激により嘔気が誘発され易くなる。また、味の好みも変化し食生活も大きく変化する人もいる。中でも重篤なつわり(妊娠悪阻)では、摂食・飲水障害をきたし、母体の健康障害および胎児の発育不全を招くため、入院の上、安静・補液などが必要となる。しかし、つわりそのものの発症機序については、産科学的・生理学的にも未だ解明されていないため、つわりを根本的に改善できる治療法は確立されていないのが現状である。

大多数の妊婦が経験するつわりであるが、これまで妊娠期間中の嗅覚・味覚が具体的にどのように変化するかについての詳細な調査や検討はあまり進んでいない。これまでの文献では、個別の感覚(嗅覚のみ・味覚のみ)について検討したものや、妊娠の時期(妊娠初期・中期・後期・分娩後)に該当する被験者群を集めた検討をなされたものはあるが、本研究のように同一被験者に対して嗅覚・味覚の両方の感覚変化を継続的に追跡調査・検討したものはない。

### 2. 研究の目的

本研究では妊婦を対象として、同一被験者を妊娠初期から分娩後まで追跡調査することで、自覚的な「嗅覚・味覚」の2つの感覚の質的・量的変化を詳細に調べ、臨床検査結果との相関性を明らかにする。また、味覚と密接な関係を有する亜鉛などの血中・尿中微量元素および血中の生殖関連ホルモン量を嗅覚・味覚検査と同時に測定することで、「妊娠中の継続的な嗅覚・味覚の変化と微量元素やホルモンとの関連性」について検討をすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

被験者数 30 名を目標として、2012 年 11 月から 2014 年 4 月までの期間に産業医科大学病院産婦人科外来を受診した妊娠初期の妊婦に対し、本研究内容を文書と動画で説明し、同意が得られた方を被験者とした。尚、毎回検査前に、その日の研究に参加するか否かの意思確認を行い、同意が得られなかった方は研究対象から外した。

妊娠初期・中期・後期・分娩後の 4 回連続で、継続的に以下の項目について調べた。

- (1)問診：体調、食欲、嘔気・嘔吐、気分、においや味に対する感度や嗜好性の変化。
- (2)血液検査：味覚と関連性があるとされる微量元素(Zn, Fe, Cu, Mg) 生殖関連ホルモン関係(hCG, LH, FSH, エストラジオール, プロゲステロン、オキシトシン)等の測定。
- (3)尿検査：味覚と関連性があるとされる微

量元素(Zn, Fe, Cu, Mg)の測定。

- (4)基準嗅覚検査(T&T オルファクトメーター)：耳鼻咽喉科の日常診療で嗅覚障害の患者に対して用いる 5 種類の嗅素の検知・認知閾値の測定。
- (5)電気味覚検査：耳鼻咽喉科の日常診療で味覚障害の患者に対して行う、舌の左右両側の鼓索神経・舌咽神経・大錐体神経領域での味覚の定量。(但し、味の種類の同定はできない)。
- (6)濾紙味覚検査(テーストディスク)：4 種の基本味(甘味・塩味・酸味・苦味)を全口腔法で同定・定量。
- (7)鼻腔通気度：妊娠期間中の嗅覚の変化が、鼻粘膜の腫脹による鼻閉(呼吸性嗅覚障害)により引き起こされるか否かを検討するため、Anterior 法で測定。
- (8)鼻咽腔内視鏡検査：通常の光源に加え、NBI モードを含めて両鼻内(嗅裂・下鼻甲介・中鼻甲介・鼻中隔)および舌表面を観察し、粘膜の腫脹や粘膜下毛細血管の拡張などを観察。

### 4. 研究成果

本研究への同意が得られた被験者は 37 名で、その内、最終的に妊娠初期から分娩後までの 4 回連続で測定が可能であった被験者は 30 名であった。7 名が途中でリタイアした理由は、里帰り出産や臨床研究に参加する時間帯に上の子供の面倒を見てもらえる手配が出来なかったなどであった。

問診票の調査結果では、妊娠初期には被験者の約 1/3 が嗅覚感度の変化(これまで気にならなかったタバコ、冷蔵庫内や便などのおいを敏感に感じ取るようになった)や、好みの変化(好きだった食べ物のおいが嫌いになるなど)を自覚していた。

基準嗅覚検査では、検査期間を通して 5 種類のにおいのいずれに対しても検知・認知閾値の有意な変化を認めなかった。

味覚については、妊娠初期～中期には敏感に感じ、食べ物の好みも変わると問診票で回答した人が多かった。一般的に、酸味のある食物を好むと思われがちだが、被験者により好みは異なっており、妊娠前には好まなかった脂っぽいフライドポテトを妊娠初期～中期に無性に食べたくなくなったと回答した人が意外と多かった。

このように、劇的に食生活が変化しているにもかかわらず、電気味覚検査では妊娠期間中から分娩後にかけて、味覚は正常範囲内で推移し、有意な検知閾値の変化は見られなかった。

また、濾紙ディスク法では、甘味は分娩後と比べ妊娠初期に感度が明らかに低下して

いた。塩味・苦味も統計学的には有意な感度の低下が見られたものの、正常範囲内での変動であった。酸味では、有意な変化を認めなかった。尚、錯味（例えば塩味の検査試薬で検査しているにも関わらず、異なる味に感じる）を呈する人もいた。

嘔気・嘔吐は、妊娠初期には他の時期と比べ有意に強く、食欲も妊娠初期には有意に低下していた。

味覚に関連する血中微量元素の亜鉛は、妊娠初期と比べ中期・後期に有意に減少した。血清亜鉛と動態が拮抗するといわれる銅は、妊娠初期から基準値を超える値を示し、妊娠期間が進むにつれ有意に上昇し、分娩後には基準値内に戻った。鉄も妊娠期間が進むにつれて有意に低下したが、被験者の中には鉄の補充療法を受けている例もあり、基準値を下回ることはなかった。

日常臨床では、時折、妊婦の急性副鼻腔炎や慢性副鼻腔炎急性増悪症例に遭遇する。妊娠期間が進むにつれ鼻閉を自覚する妊婦は増加し、妊娠後期には約 20%に達するとの報告がある。出産の約 6 週間前に出現し、出産 2 週間後に消失する鼻閉を妊娠性鼻炎とも呼ばれる。これまでの文献を調べると、実際にこのような妊娠期間中の鼻閉は「起きる」・「起きない」の両方の結論が見られたが、本研究では、妊娠期間中に鼻腔通気度の有意な変化は見られなかった。

血中の各種生殖関連ホルモン濃度の測定結果により、全ての被験者は通常の妊娠・出産の経過をたどっていたことが確認された。

多くの妊婦は、つわりで気分不良が出現しても胎児への悪影響を懸念して、薬などの治療を受けずに症状に耐えてきた。しかし、少子化の進んでいる現状を鑑みても、少しでもつわりを軽くし、母体・胎児ともに健やかに妊娠・出産期間を乗り越えられるように医学的・社会的なサポートをすることが重要であると考えられる。そのためには、耳鼻咽喉科学・産科学・生理学・神経内分泌学などを含む幅広い学術分野の横断的な研究協力体制を整備し、つわりのメカニズムを解明することが必須である。

つわりの研究を困難にしている一因として、適切な動物モデルがないことが挙げられる。一般的な動物実験で用いられるマウスやラットでは、妊娠中につわりは見られないとされており、例えばこれらの実験動物の脳を用いた組織学的検査、各種ホルモンやペプチドなどの脳室内投与、電気生理学的検査、神経内分泌学的研究の結果が、そのままヒトのつわりの時期の脳内状況を表現しているとは言いづらい。

動物実験と比べ、ヒトを対象とした「感覚の認知・受容」に関する臨床研究の最大のメリットは、被験者が自覚症状を伝えて下さることにある。動物の行動実験では、においや味の好みは、通常ほぼ二者択一的な条件設定をした上で行われるが、ヒトでは嗜好性の変化のみならず本来の味やにおいと異なって感じる（錯味・異臭）などの微妙なニュアンスの違いについても、詳細な情報を得ることができる。但し、ヒトでは個人差が大きいいため、同一系統の実験動物を用いた場合と比べ、いわゆる綺麗にそろった実験データが出にくいと予想される。

本研究の開始前には、つわりの時期に妊婦が自覚する劇的な嗅覚の変化は、一般的な臨床検査方法である基準嗅覚検査で劇的な変化を示すと予測していたが、実際には全く変化が見られなかった。また、自覚的な味覚の変化は、濾紙ディスク法で変化が見られる味の種類はあったものの、電気味覚計では変化が見られなかった。しかし、問診から妊婦の嫌悪するにおいや好む食物に一定の傾向が見られることから、自覚する嗅覚・味覚の変化は決して気のせいなどではなく、何らかの理由が存在する（実際に生体内の変化が表出されたもの）と確信する。例えば、基準嗅覚検査の試薬濃度は 10 倍ごとに希釈されているが、希釈濃度の段階をより細かくすると嗅覚感度の継時的な変化を検出できるのかもしれない。また、単一の味（甘・塩・酸・苦味）だけでなく、各種の味の組み合わせやバランスの微妙な違いが味覚の自覚的变化に大きく関与しているのかもしれない。今後、自覚的な嗅覚・味覚の変化をより詳細に反映できる検査手法を開発し、脳内メカニズムの解明に繋げていきたい。

## 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）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

Shibata M, Suzuki H, Shibata E  
Alteration of olfaction and taste during pregnancy  
The 12<sup>th</sup> International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception  
2014/11/2-3 九州大学コラボステーション  
(福岡県福岡市)

Shibata M, Suzuki H  
Longitudinal observation of taste sensation and trace element during pregnancy  
2014/10/2-4 第 48 回日本味と匂学会  
静岡市清水文化会館マリナート(静岡県静岡市)

柴田美雅、鈴木秀明  
妊娠期間中における嗅覚の継時的変化 血  
中微量元素・ホルモンとの連関の検討  
第 53 回日本鼻科学会総会・学術講演会  
2014/9/25-27 コングレコンベンションセン  
ター（大阪府大阪市）

Shibata M, Tomonaga C, Aramaki S, Aiko  
Y, Hachisuga T, Suzuki H, Shibata E  
Alteration of olfaction and taste during  
pregnancy - Hormones and trace elements  
The 8<sup>th</sup> International Congress of  
Neuroendocrinology  
2014/8/17-20, Sydney, (Australia)

Shibata M.  
Alteration of olfactory sense and taste  
sense during pregnancy  
Magee-Womens Research Institute Pregnancy  
Adaptation Group Seminar  
2013/3/19 Pittsburgh (USA)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

柴田 美雅 (SHIBATA, Minori)  
産業医科大学・保健センター・講師  
研究者番号：90512187

### (2) 連携研究者

柴田 英治 (SHIBATA, Eiji)  
産業医科大学・医学部・講師  
研究者番号：90419838