原 著

味覚異常の自覚症状と血清亜鉛値の関連についての研究

坂田 健一郎 山崎 裕 佐藤 淳
秦 浩信 水谷 篤史 大内 学
北川 善政

抄録：味覚障害の主因は亜鉛欠乏とされ、治療は主に亜鉛製剤の補充療法が行われている。しかし、実際の臨床において亜鉛製剤の補充で効果がない症例を経験することが多い。また、我々の過去の報告では心因性と同様にカンジダ症、口腔乾燥症、舌炎などが味覚障害を引き起こすことがわかってきた。そこで今回、当科外来の味覚異常を訴えた患者で、実際に血清亜鉛値が低下しているか否かを検索するために、味覚異常を主訴に当科を受診した患者（ $n = 144$ ：味覚異常群）と、年齢と性別が一致した他疾患患者（ $n = 159$ ：対照群）の血清亜鉛値、亜鉛／銅＜0.7を比較検討した。血清亜鉛値のカットオフ値を4段階に設定した（ $60\mu\text{g/dl}$ 未満、 $64\mu\text{g/dl}$ 未満、 $70\mu\text{g/dl}$ 未満、 $80\mu\text{g/dl}$ 未満）。血清亜鉛値の平均値、中央値、最高値、最低値は、味覚異常群で、74.4, 72.0, 155, $45.0\mu\text{g/dl}$ 、対照群で、74.2, 73.7, 156, $49.0\mu\text{g/dl}$ と両群間に差は認めなかった。血清亜鉛値のカットオフ値を $60\mu\text{g/dl}$ 未満に設定した時のみ、 $60\mu\text{g/dl}$ 未満を示した症例は対照群と比較して味覚異常群で有意に多かった（味覚異常群14%、対照群6%）。亜鉛／銅＜0.7に含まれる割合は、味覚異常群64%、対照群61%と両群間に有意差は認めなかった。本研究では血清亜鉛値が高度に低下している場合以外は、味覚異常の自覚症状と血清亜鉛値の関連は認めなかった。以上から、血清亜鉛値は味覚異常を訴える患者すべてを対象とすると必ずしも反映しないことがわかった。

キーワード：味覚障害、亜鉛製剤、亜鉛欠乏、血清亜鉛値

緒 言

現在、味覚障害の主因は亜鉛欠乏¹⁻³⁾とされ、その診断は、血清亜鉛値をよりどころにしている。一般には $70\mu\text{g/dl}$ 未満を低亜鉛血症と診断し、亜鉛製剤の補充療法が施行されている^{4,5)}。また、血清亜鉛値が正常な特発性味覚障害の患者においても亜鉛製剤の補充療法が行われており、その改善率は良好で、亜鉛欠乏性の味覚障害患者に劣らないとされている^{6,7)}。したがって、味覚障害の原因に関わらず、味覚障害に対してはまず亜鉛製剤の補充が推奨されている^{8,9)}。しかし、これらの報告はすべて耳鼻科からで、歯科からのものはない。最近、当科での味覚障害の原因別頻度を検索したところ、カンジダ症などの口腔疾患と心因性で全体の約半数を占め、従来の耳鼻科からの報告とは異なっていた¹⁰⁻¹³⁾。また、治療においても亜鉛製剤の補充で効果がある症例は従来の報告ほど多くはないことを経験してきた。

そこで今回、当科外来の味覚異常を訴えた患者で実際に、血清亜鉛値が低下しているか否かを検索するために、味覚異常を主訴に受診した患者と、同時期に味覚異常症状

のない年齢、性別が一致した他疾患の患者の血清亜鉛値を比較検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は2008年1月から2010年6月までの2年6か月間に、味覚異常を主訴に北海道大学病院歯科診療センターの口腔内科を受診した144例の外来患者とした。同時期の外来患者のなかで、味覚異常症状のない口腔乾燥症患者、口腔カンジダ症患者などからなる159例を対照とした。それぞれの群の内訳は、味覚異常群では口腔疾患は25%（口腔カンジダ症15%、口腔乾燥症5%、その他5%）、心因性味覚障害は23%であった。対照群では口腔疾患は25%（口腔カンジダ症21%、口腔乾燥症2%、その他2%）、舌痛症は75%であった。心因性味覚障害の診断基準はCMI、SDSなどの心理テストを参考に、問診で発症や経過中に心理的因子が明らかに関与しているものを心因性と診断した。男女比は味覚異常群で男性33例、女性111例、対照群は男性28例、女性131例であった。平均年齢は味覚異常群65歳（18歳～86歳）、対照群は64歳（26歳～90歳）であった。男女比、平均年齢ともに両群間に有意差は認めなかった（図1）。

図 1 年齢と性の割合

年齢と性の割合には両群間に有意差は認めなかった。

図 2 血清亜鉛値の割合

60μg/dl未満のみ、両群間に有意差を認めた。
中央値、平均値に差は認めなかった。

表 1 各カットオフ値における両群間の比較

カットオフ値	味覚異常群 (144 例)	対照群 (159 例)
60 (μg/dl 未満)	14% (21 例)	6% (9 例)
64 (μg/dl 未満)	21% (31 例)	21% (32 例)
70 (μg/dl 未満)	41% (60 例)	37% (60 例)
80 (μg/dl 未満)	67% (97 例)	72% (117 例)
亜鉛／銅<0.7	64% (93 例)	61% (98 例)

n.s.: not significant

2. 血清亜鉛値、銅値の基準値

血清亜鉛値の測定は原子吸光法で、アジレント社製（アメリカ、カリフォルニア州、サンタクララ）の原子蛍光分析装置（AA240FS/Agilent）を用いた（正常値は64～111μg/dl）。

血清亜鉛値のカットオフ値を4段階に設定し、①真の亜鉛欠乏症とされる60μg/dl未満^{14,15)}、②当院のカットオフ値である64μg/dl未満、③現在、もっとも一般的に採用されている亜鉛欠乏症のカットオフ値である70μg/dl未満^{14,15)}、④潜在的亜鉛欠乏症も含めたカットオフ値である80μg/dl未満^{14,15)}とした。他に血清亜鉛値と銅値が反比例の関係にあるため初期の亜鉛欠乏の評価に用いられている、亜鉛／銅<0.7^{16,17)}の値を用いた。

3. 統計学的分析

味覚異常群と対照群における2群間の血清亜鉛値の平均値の比較はt検定、血清亜鉛低値の占める割合の比較ではχ²検定を用い、p<0.05を有意差有りとした。

結 果

血清亜鉛値の平均値、中央値、最高値、最低値は、味覚異常群で、74.4、72.0、155、45.0μg/dl、対照群で、74.2、

73.7、156、49.0μg/dlと両群間に差は認めなかった（図2）。血清亜鉛低値の基準値を60μg/dl未満にした場合、味覚異常群で14%、対照群は6%に認められ、有意に味覚異常群での割合が多く認められた（p<0.05）。同様に64μg/dl未満では味覚異常群21%、対照群21%、70μg/dl未満では味覚異常群41%、対照群37%、80μg/dl未満では味覚異常群67%、対照群72%とどの3つのカットオフ値の場合にも両群間に有意差は認めなかった（表1）。亜鉛／銅<0.7に含まれる割合は、味覚異常群64%、対照群61%と両群間に有意差は認めなかった（図3）。

考 察

現在、味覚障害の主因は亜鉛欠乏¹⁻³⁾とされ、味覚障害のいずれの原因でも血清亜鉛の低値（70μg/dl未満）が60～70%に認められると報告されている^{1,18,19)}。また、血清亜鉛値が正常な特発性味覚障害においても、亜鉛製剤の有効率は約70%ある⁶⁻⁹⁾とされている。しかし、味覚異常を訴えて当科を受診する患者では亜鉛製剤が奏効する場合や、血清亜鉛値が低下している場合は、多くは無いことを経験してきた^{10,11)}。そこで、実際に味覚異常患者と血清亜鉛値の関連を文献的に検索したところ、ほとんどが正常

図3 亜鉛／銅の割合
亜鉛／銅<0.7では両群間に有意差を認めなかった。

者¹⁵⁾または、味覚異常患者²⁰⁾のなかで血清亜鉛値を比較した報告であった。唯一、Uedaら²¹⁾は、大学病院を受診した味覚異常患者26人と、対照として味覚異常のない医療従事者16人の血清亜鉛値を比較し、有意差がなかったことを報告している。しかし、この論文は対象人数が少なく、比較した両群の平均年齢も対象群64歳に対し対照群57歳と少しの開きがあり、対照を違う病院の医療従事者にするなど、適切な設定とは言い難かった。

そこで、味覚異常を訴えた患者で実際に血清亜鉛値が低下しているか否かを検索するために、当科外来患者のなかから、味覚異常を主訴に受診した患者144人と、同時期に味覚異常症状のない年齢、性別が一致した他疾患の患者159人の血清亜鉛値を比較検討した。結果は、平均の血清亜鉛値は両群ともに74 μ g/dlと一致した。さらに、血清亜鉛が低値の領域を4段階のカットオフ値別でそれぞれ比較したところ、明らかな亜鉛欠乏とされる60 μ g/dl未満で比較した場合のみ、味覚異常群で有意に多くの割合が認められたが、60 μ g/dl以上の3つのカットオフ値では、有意差は認められなかった。また、血清亜鉛値が70 μ g/dl未満の割合は、味覚異常群で、41%にしか認められなかった。したがって、味覚異常を訴えた患者と血清亜鉛値の関連は、血清亜鉛値が高度に低下している場合にみに認められるという条件付であることが示唆された。

しかし本研究結果の問題点としては、血清亜鉛値が必ずしも全身の亜鉛栄養状態を反映するパラメーターでない^{15, 22)}ことや、診断精度の問題^{15, 23)}が考えられる。すなわち、血清亜鉛値は日内変動が著しく、午前と午後の採血では午後の方が20 μ g/dl程度低くなる¹⁵⁾とされる。また採血時の条件や採血から測定までの時間、食事の影響などさまざまな要因²³⁾で変動しやすいためである。本研究も、採血時間を揃えることが望ましかったが、後視的研究の

ため施行できなかった。そこで、両群間で採血時間に差があるか否かを検索したところ、味覚異常群では午前中に採血を施行した割合は51%、対照群では57%と両群間に有意差はなかった。血清亜鉛値の欠点を補う方法として、亜鉛と銅が反比例の関係を利用して亜鉛／銅<0.7が、潜在的亜鉛欠乏の指標^{16, 17)}になることが提唱されている。本研究では、この項目も両群間で有意差は認めなかった。その他の問題点は本研究では味覚障害の原因が耳鼻科からの報告¹⁰⁻¹³⁾とは異なり、血清亜鉛値と直接関係ないと思われる口腔疾患(25%)と心因性(23%)で約半数を占めていたことである。このため、これらの疾患割合が少ない施設と比べて、平均血清亜鉛値が高くなり結果的に対照群との間に差が出なかった可能性がある。

最近、Takaoka²⁴⁾や武田ら²⁵⁾は亜鉛欠乏の指標として、血清亜鉛値よりも、アンギオテンシン変換酵素活性比の方が優れていることを報告している。しかし、測定上の留意点など²⁶⁾問題点があり未だ臨床応用には至っていない。したがって、今のところ血清亜鉛値に代わる臨床には適当な指標は無い。

本研究結果は血清亜鉛値の測定意義を低下させることはない。味覚異常を訴えて受診する患者に対し、原因を把握してから原因に対する治療を行うことは大切である。この際、亜鉛欠乏と直接関係する亜鉛欠乏性の他に、間接的に関与する全身性や薬剤性、血清亜鉛値が正常であることが定義の特発性、また味覚異常は複数の原因が関与していることも多いため、これらの原因を適切に評価するためには治療前の血清亜鉛値は必修検査と思われる。

血清亜鉛値と亜鉛補充療法の関連については(現在論文執筆中)、血清亜鉛値が60 μ g/dl未満の高度低下症例で、亜鉛製剤による有効性を認めている。

結 語

本研究は、当科外来患者において年齢と性差を揃えた味覚異常の自覚の有無による2群間で、4段階の血清亜鉛低値の占める割合を比較したところ、60 μ g/dl未満をカットオフ値にした場合のみ、味覚異常群は対照群に比べ有意に多く認められた。また、血清亜鉛欠乏の初期段階とされる血清亜鉛／銅<0.7で両群間を比較した場合も、有意差は認めなかった。本研究では血清亜鉛値が60 μ g/dl以上の場合、味覚異常の訴えと血清亜鉛値の関連は認めなかった。以上から、血清亜鉛値は味覚異常を訴える患者全てを対象にすると必ずしも反映しないことがわかった。

引用文献

- 1) 愛場庸雅：味覚障害概論，update Entoni 117：1-8，2010.
- 2) 池田 稔：味覚障害診療の手引き，第2版，金原出版，東京，2009，13-15頁.
- 3) Prasad AS: Zinc deficiency in women, Infants and children.

- J Am Coll Nutr 15 : 113-120, 1996.
- 4) Henkin RL, Schechter PJ, Friedewald WT, et al: A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. Am J Med 272 : 285-289, 1976.
 - 5) 富田 寛: 味覚の病態. 感覚器. 21 世紀耳鼻咽喉科領域の臨床 (CLIENT 21), 中山書店, 東京, 2000, 422-434 頁.
 - 6) Yoshida S, Endo S, Tomita H, et al: A double-blind study of the therapeutic efficacy of zinc gluconate on taste disorder. ANL 18 : 153-161, 1991.
 - 7) 酒井文隆, 吉田晋也, 遠藤壮平, 他: 味覚障害に対するピコリン酸亜鉛の効果-2 重設盲検法による有効性の検討. 日耳鼻 98 : 1135-1139, 1995.
 - 8) Tomita H: Zinc in taste and smell disorders. Trace Elements in clinical medicine. 15-37, 1990.
 - 9) 池田 稔, 関根大喜: 味覚障害の治療. MB ENT 113 : 85-89, 2010.
 - 10) 北川善政: 味覚障害の臨床. 歯科医療 2010 年春号, 第一歯科出版, 東京, 2010, 4-15 頁.
 - 11) 北川善政, 山崎 裕: 高齢者と味覚障害. update Geriatric medicin 49 : 573-579, 2011.
 - 12) 山崎 裕, 佐藤 淳, 大内 学, 他: カンジダ性味覚異常の臨床的検討. 日口外誌 57 : 493-500, 2011.
 - 13) 竹内康人, 山崎 裕, 村田 翼, 他: パロキセチンとロフラゼプ酸エチルが奏効した心因性味覚障害の検討. 北海道歯誌 31 : 106-111, 2011.
 - 14) 富田 寛: 日本人の血清亜鉛値の基準値についての提言. Biomed Res Trace Elements 19 : 22-24, 2008.
 - 15) 倉沢隆平, 久堀周治朗, 上岡洋晴, 他: 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. Biomed Res Trace Elements 20 : 199-208, 2009.
 - 16) 大井正志: 亜鉛内服療法による血中微量金属及び電解質の変動について. 微量金属代謝 9 : 27-31, 1981.
 - 17) 山田洋一郎, 石山浩一, 渡辺健一: 血清亜鉛/銅比は潜在的性亜鉛欠乏性味覚障害の指標となりえるか. Biomed Res Trace Elements 3 : 173-174, 1992.
 - 18) 富田 寛: 味覚障害の全貌. 診断と治療社, 東京, 2011, 308-315 頁.
 - 19) 阪上雅史: 味覚障害. 今日の治療方針, 医学書院, 東京, 2009, 1113-1114 頁.
 - 20) 愛場庸雅: 味覚障害患者の動向. 口咽科 24 : 135-140, 2011.
 - 21) Ueda C, Takaoka T, Sarukura N, et al: Zinc nutrition in healthy subjects and patients with taste impairment from the view point of zinc ingestion, serum zinc concentration and angiotensin converting enzyme activity. Auris Nasus Larynx 33 : 283-288, 2006.
 - 22) Ikeda M, Ikui A, Komiyama A, et al: Causative factors of taste disorders in the elderly, and therapeutic effects of zinc. J Laryngol Otol 122 : 155-160, 2007.
 - 23) 野本昭三, 山内一由, 中村徹雄: 血清亜鉛値による亜鉛欠乏症検出システムの現状: その欠落部への提言. Biomed Res Trace Elements 14 : 335-337, 2003.
 - 24) Takaoka T, Sakura N, Ueda C, et al: Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and ratio of apo/holo-activities of angiotensin converting enzyme in patients with taste impairment. Auris Nasus Larynx 37 : 190-194, 2010.
 - 25) 武田憲昭, 高岡 司, 上田千鶴: アンギオテンシン変換酵素活性比を用いた味覚障害患者の亜鉛栄養状態の評価. 味と匂誌 13 : 29-34, 2006.
 - 26) 富田 寛: 総説: “亜鉛と味覚障害” 特集にあたって. 味と匂誌 13 : 5-8, 2006.
- 別冊請求先: 坂田健一郎 〒060-8586 北海道札幌市北区
北 13 条西 7 丁目
北海道大学大学院歯学研究科口腔診断内科学教室

Study on Association between Subjective Symptoms of the Taste Disorder and Serum Zinc Level

Ken-ichiro SAKATA, Yutaka YAMAZAKI, Jun SATO,
Hironobu HATA, Atsushi MIZUTANI, Manabu OOUCHI,
and Yoshimasa KITAGAWA

*Oral Diagnosis and Medicine, Department of Oral Pathobiological Science,
Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University
(Chief: Prof. Yoshimasa KITAGAWA)*

J. Jpn. Oral Medicine, 18 : 39 ~ 43, 2012

Abstract : Currently, zinc deficiency has been considered to be one of the main causes of taste disorders. Therefore, zinc preparation is the mainstay of the treatment for any taste disorders. However, there have been many cases showing no efficacy of the zinc administration in a clinical setting. Our previous study demonstrated that various oral diseases including candidiasis, dry mouth, and glossitis as well as psychosomatic factors could lead to taste disorder. The aim of this retrospective study was to elucidate whether serum zinc value was actually decreased or not in patients with taste disorder. Serum zinc value and zinc/copper ratio (cut off value: zinc/copper < 0.7) were examined in 144 patients complaining of taste disorder (taste disorder group), compared with 159 patients without taste disturbance (age and sex matched control group). In the present study, 4 cut off values were determined according to serum zinc level: (1) less than $60\mu\text{g/dl}$, (2) less than $64\mu\text{g/dl}$, (3) less than $70\mu\text{g/dl}$, (4) and less than $80\mu\text{g/dl}$. Average, median, maximum, and minimum levels of serum zinc in the taste disorder group were 74.4, 72.0, 155, and $45.0\mu\text{g/dl}$, respectively, and in the control were 74.2, 73.7, 156, and $49.0\mu\text{g/dl}$, respectively. There were no significant differences between the two groups. When a cut off value of serum zinc was set only less than $60\mu\text{g/dl}$ (severe serum zinc deficiency), significantly higher percentage of the taste disorder group showed severe serum zinc deficiency than that of the control (14% vs 6%, $p < 0.05$). Percentage of "zinc/copper < 0.7 " was 64% and 61% in the taste disorder group and in the control, respectively, which also revealed no significant difference between the two groups. This study suggested that there might be no association between taste disorder and serum zinc deficiency except for patients with severely reduced serum zinc level, therefore our results indicated that the serum zinc value does not always reflect subjective symptom of taste disorder.

Key words : taste disorder, serum zinc preparation, zinc deficiency, serum zinc value

Reprint requests to Ken-ichiro SAKATA, Oral Diagnosis and Medicine, Department of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, Kita 13 Jo, Nishi 7 chome, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8586, Japan.

[Received March 31, 2012 : Accepted November 30, 2012]