

19. 味覚障害における体液中(特に血清, 尿, 唾液)ナトリウムイオン及び  
塩化物イオンの挙動と食塩摂取の糖質, 脂質代謝の閾値に関する研究 (No.8921)

二木 安之 (信州大学)

本研究では, イオンクロマトグラフィーを用いて, 味覚障害者における体液中(特に血清, 尿, 唾液)ナトリウムイオン及び塩化物イオンの挙動を明らかにするとともに食塩摂取の糖質, 脂質代謝のいき値については呼気中微量成分を測定することによって研究した. 味覚障害は臨床診断学上傷病大分類の中では[症状, 徴候及び診断名不明覚の状態]に含まれており, 全国的にみた実数把握が困難であるが信州大学医学部附属病院の昭和62年1月-12月外来患者病名使用件数(医療情報室集計による)は, 37件(男22, 女15)でありやや男に多く, 耳鼻咽喉科20, 歯科口腔外科7, 第二外科5, 第一内科4第三内科1であった.

これまでに紹介された11例についてケーススタディーを行った結果, 塩味障害例では唾液Clが有意に低く, 血清Clもともに低値であり, 甘味障害例では血清Naは正常レベルであったがClは低値, Kは高値であった. 唾液Na, K, Clは正常であるがNH<sub>4</sub>が高値の例など味覚障害者の体液分析にイオンクロマトグラフィーが有用であることが明らかになった. 呼気中微量成分はガスクロマトグラフィーなどで測定した結果, 安静時アセトン $0.58$  ppm (STD DEV  $0.21$  ppm, NS)の正常レベルで, これは食塩含有食品(1.3g), アルコール(ビール500mL)摂取等によってもほとんど変化しないことがわかった.



18. 味覚障害における体液中(特に血清, 尿, 唾液)ナトリウムイオン及び  
塩化物イオンの挙動と食塩摂取の糖質, 脂質代謝の閾値に関する研究 (No.8921)  
二木安之(信州大学)

### 研究目的

嗅覚及び味覚障害は、臨床診断学上傷病大分類の中では、“症状・徴候及び診断名不明確の状態”に含まれており、全国的にみた実数把握が現在困難であることから、病院外来を訪れる患者の症例研究と共に、それらの環境因子との対応を究明することは極めて重要であると考えられる。一方、患者の訴えの中には、食生活上の楽しみを奪われたというほど深刻な場合があり、我々の体験した1例については、すでに報告した<sup>1)</sup>。また、塩味味覚障害による、塩分摂取量の増加は、成人病、特に動脈硬化、高血圧の誘因の一つと考えられ、唾液中ナトリウムの濃度が味覚閾値に影響を及ぼすことが報告されている<sup>2)-5)</sup>。食塩欠乏状態では唾液Na<sup>+</sup>が低下し閾値も低濃度食塩摂取量が増大したという動物実験がある<sup>6)</sup>。

一般に味覚神経情報は、延髄孤束核を経由したのち上位中枢に達して高次神経機能を賦活するが下位中枢レベルでは自律神経活動を修飾して、発汗、分泌、反射運動などの発現に寄与しており、四基本味のうち口腔内刺激により、心臓血管呼吸系に最も強い効果をもたらすのは塩酸で、食塩による刺激は弱く、穏やかな時間経過を示すことが明らかにされた<sup>7)</sup>。

本研究においては本学附属病院一般外来における嗅覚及び味覚障害の臨床

例を昭和62年1年間の病名使用件数リスト(医療情報室 電算集計)を集計し、主に歯科口腔外科領域の事例について体液(血清,尿,唾液など)の電解質をイオンクロマトグラフィーで、微量元素を原子吸光法で、呼気中の微量代謝成分をガスクロマトグラフィー、マススペクトロメトリーで測定し、相互の関係を検討した。

## 研究方法

- 1) イオンクロマトグラフは、Dionex社製4500i, 4020i, 4000i, 2010i, 2000i, Qicを用いた。カラム及び溶離液の組合せは、
- ①陰イオンについては、HPIC-AG4(4A) 50mm×4mm i. d., +HPIC-AS4(4A) 250mm×4mm i. d., Ionpac AG4 50mm×4mm i. d.+Ionpac AS4 250mm×4mm i. d., 2~2.8mM NaHCO<sub>3</sub> (1.7mM)+1.6~2.5mMNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8mM);これとは別に、チオシアン酸イオンなどについては、Ionpac AG5 50mm×4mm i. d., +Ionpac AS5 250mm×4mm i. d., 45~90mM NaOHで、流量は1.5ml/minとした。除去システムはAFS (AMMS)を常法により操作した。
- ②1価陽イオンについてはHPIC-CG2 50mm×4mm i. d., +HPIC-CS2 250mm×4mm i. d., 8mM HCl 1.5~1.6ml/min, 除去システムはCFS (CMMS)を常法により操作した。
- ③重炭酸及び有機酸については、HPICE-AS1 250mm×9mm i. d., 脱イオン水 0.8~1.0ml/min
- ④糖類については、HPIC-AG6 50mm×4mm i. d.+HPIC-AS6 250mm×4mm i. d., CarboPac. PA. GUARD 25mm×3mm i. d.+CarboPac PA1 250mm×4mm i. d., 0.1~0.12N NaOH 1ml/min, ①~③は電気化学検出器, ④はP.A.D. (Au, Appli, 0.25V) 検出器を常法の条件で測定した。
- 血清は40倍,尿及び唾液は100倍,それぞれ脱イオン水で希釈後,10分間超

音波洗浄器にかけた後、0.45  $\mu\text{m}$  ミリポアフィルターで濾過した検体を1～2 ml装置に導入した。

2) 微量元素測定は、パーキンエルマー4000型原子吸光分光光度計により測定した。前処理は全血及び血清は、混酸(硝酸+過塩素酸)の湿式分解後、0.5N塩酸で2倍希釈したものを、尿は0.5N塩酸で単純5倍希釈または混酸湿式分解したものを常法により行った。

3) 味覚検査は、(株)三和科学研究所より入手の味覚検査用試薬テストディスクを冨田らの方法<sup>8)</sup>に従い各味覚検査領域別(鼓索神経、舌咽神経、大錐体神経)左右6カ所で測定した。

4) ガスクロマトグラフィー(GC)は、島津GC3BF, GC4CMFFPをGC-MSは島津GC9AつきQP-1000を大気圧イオン化質量分析装置は日立東京エレクトロニクスUG-12360Pをそれぞれ常法により操作した。呼気の採取は、20秒間息こらえ法により、はじめの約200 mlを捨てさせ残りを清浄な3～10 lのデドラーバックに呼出させ、努力して終末呼気までサンプリングした。

## 研究結果及び考察

1) 信州大学医学部附属病院の昭和62年1月～12月外来患者病名使用件数(医療情報室集計による)は、嗅覚障害86件(男27, 女59)全件耳鼻咽喉科、味覚障害37件(男22, 女15)耳鼻咽喉科20, 歯科口腔外科7, 二外5, 一内4, 三内1であった。内訳を図示したものがFig. 1である。季節変化は明らかにならなかったが、嗅覚障害は女に多く、味覚障害はやや男に多い傾向にあった。図には男女別、総数、耳鼻咽喉科の内訳も示した。

## 症 例

- ① 昭和61年3月4日職業性由来の鉛(Pb)中毒が疑われ、強い歯肉口内炎の事例(f)
- ② 昭和61年10月4日、十数年来の農薬(ダイホルタン)使用歴のある農業従事者、めまい、吐き気、消化管の痛みを伴い口腔内および舌から食道に発赤の進んだ例(f)
- ③ 昭和62年3月6日の味覚・嗅覚の同時障害例(f)<sup>1)</sup>
- ④ 昭和62年5月29日の農業従事者の味覚障害例(m)
- ⑤ 昭和62年6月19日①の事例の約1年後の例(f)
- ⑥ 昭和62年10月13日異種金属間(Au, Ag, Pdなど)のガルバニー電流と口腔内、舌のしびれ感の例(m)
- ⑦ 昭和62年10月16日有機溶剤作業歴があり、舌に酸味のヒリヒリした感じがあり、嗅覚も同時に低下した例(f)
- ⑧ 昭和62年11月6日かつて半田付けの業務の経験があり左舌縁の味覚障害—酸味に感受性が高く、唾液分泌量が増加した例(f)
- ⑨ 昭和63年3月8日唾液の流量が少なく、塩味についての味覚障害を主訴とする例(m)
- ⑩ 昭和63年4月19日Au-Ag-Pdなど異種間金属が原因と考えられ、鉛臭く感じるという例(f)
- ⑪ 平成元年6月16日初診、前年9月19日右室梗塞にDICを合併し某総合病院入院時新鮮血2000mlをうけ、その頃より甘味の感覚が低下しはじめ次第に舌感覚の低下範囲が拡がってくるため、歯科口腔外科を紹介され来院、舌感覚低下を主訴とし、上口唇全体にしびれ感がある例(f)  
本例は平成元年6月24日より精査を開始、血清Zn 0.61ppm、低値、尿中、Zn 0.22ppmなどの値から亜鉛欠乏性の味覚不全と診断された。濾紙ディスプレイ

クによる味覚定性定量試験結果からは、鼓索神経領域において甘味の低下がみられ、苦味も鼓索神経領域及び舌咽神経領域で低下していた。塩味については、鼓索神経、大錐体神経において左右差がみられた。

Fig.2には、症例8) 味覚障害を主訴とした唾液の陰イオンのクロマトグラムの代表的な例を示した(64y female)。Fig.2は健常者(23y female)の唾液についてのものである。Fig.(2),3を比較すると陰イオンのうち $\text{Cl}^-$ が有意に低い(正常レベル, 無刺激  $17.40 \pm 1.40$ , 刺激  $29.0 \pm 8.8 \text{mmol/l}$ )ことが明らかである。

これまでの例では、唾液  $\text{Cl}^-$ の低値のものは血清  $\text{Cl}^-$ とともに低い傾向であることから今後、味覚障害における唾液中の電解質バランスおよび微量元素との対応などをスクリーニングしていくことが重要と考えられる。

症例11の血清と唾液のイオンクロマトグラムをFig.3-4に示した。

これまでに紹介された11例についてケーススタディーを行った結果、塩味障害例では唾液  $\text{Cl}$ が有意に低く、血清  $\text{Cl}$ もともに低値であり、甘味障害例では血清 $\text{Na}$ は正常レベルであったが $\text{Cl}$ は低値、 $\text{K}$ は高値であった。唾液 $\text{Na}$ ,  $\text{K}$ ,  $\text{Cl}$ は正常であるが $\text{NH}_4$ が高値の例など味覚障害者の体液分析にイオンクロマトグラフィーが有用であることが明らかになった。

## ○呼気中極微量化学物質(特に臭気成分)のキャラクタリゼーション と疾病の診断予後判定基準の確立に関する基礎的研究

### API-MSによる迅速、連続計測の適用例

非濃縮で多数の気相の検体を短時間に迅速分析する手法の一つとして、大気圧イオン化質量分析法〔API-MS〕が注目されている。本法は、ppm~ppb~pptレベルの大気汚染物質の測定、高純度ガス中の不純物およびLC-MSの検出器として広い応用研究がある。使用したAPI-MSは、日立東京エレクトロニクス製モデルUG-12360-Pで、イオン化室(145℃)への試料導入流量は、0.31/minであった。

ケトン体は、生体のエネルギー依存度が糖質より脂肪酸(脂質)へ傾いたとき、血中あるいは尿中に増加する。そして糖尿病のようにインスリン不足状態ではブドウ糖の酸化が低下するために、脂肪酸酸化が亢進し、重症糖尿病では血中ケトン体は、20~30mmol/lにも達し、糖尿病性ケトアシドーシスと称される。

一方、呼気中アセトンは糖尿病性ケトアシドーシス、飢餓、自家中毒、運動負荷、絶食などにより変化するが、呼気中アセトン測定の最大の利点は、他の末梢組織を通過する以前に最初に肺胞でチェックできる点にある。

呼気中微量成分はガスクロマトグラフィーなどで測定した結果、安静時アセトンは0.58ppm(STD DEV 0.21ppm, N8)の正常レベルで、これは食塩含有食品(1.3g)、アルコール(ビール500mL)摂取等によってもほとんど変化しないことがわかった。

アセトンは糖尿病で高値、3km運動負荷で最高27.4 $\mu$ g/l。API-MS(Fig. 5, 6)では120検体/日測定できた。



嗅覚閾値レベルの低級脂肪酸，アルデヒド類などの高感度検出は，有用性を認めたが，アルコール類（呼気中ではエタノールなど），硫黄化合物（都市ガス中の付臭剤など），炭化水素（呼気中では，イソプレンなど），などの感度がやや低く，常量検出が不十分なものがいくつかあり今後さらに研究を継続することが望まれた。

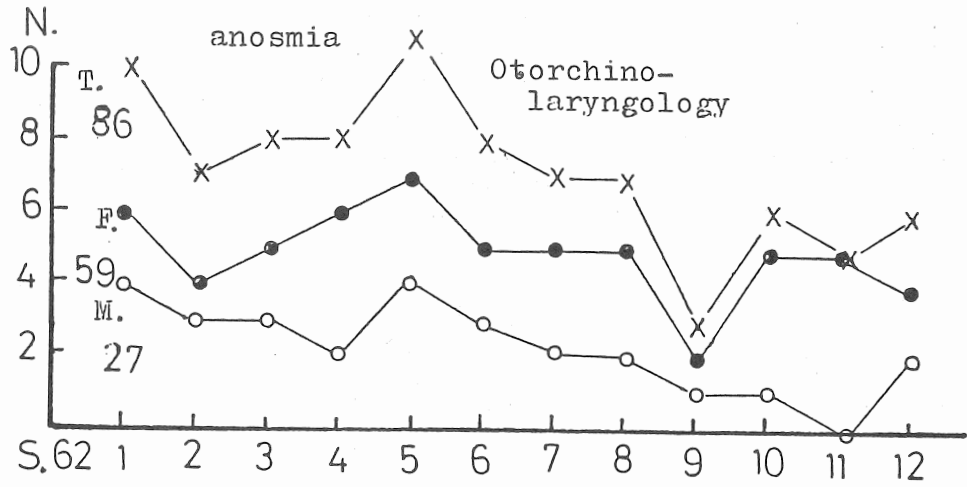
### 今後の課題

将来，附属病院外来に味覚障害を専門にあつかうチームを作り，今後増加が予想される高齢者の味覚，嗅覚障害とその背景となる環境因子について自覚的な味覚，嗅覚検査，臨床診断と一般生化学検査に加えて体液の陰陽イオンバランスを解明するとともに呼気成分測定の結果などを食塩摂取量と対応づけ高血圧，肥満，糖尿病，などの成人病やその合併症の予防医学，健康科学の確立が緊急な課題であると考えられる。

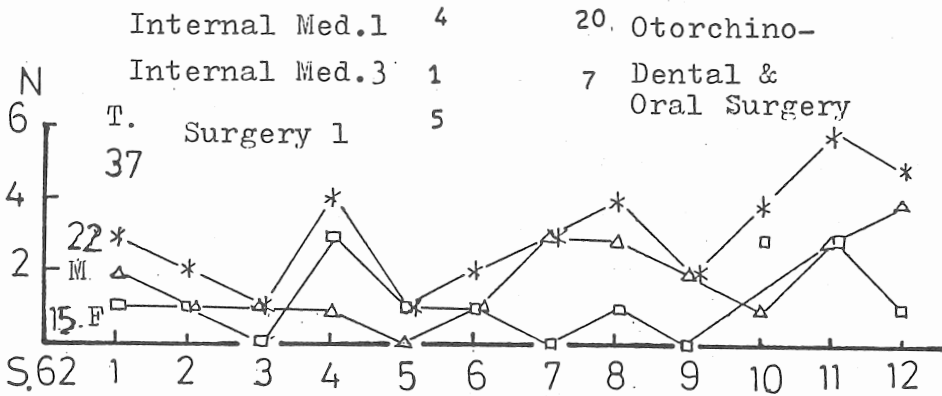
終りに本研究に御助成いただいた財団法人ソルトサイエンス研究財団に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Y. Hoshika, T. Watanabe, A. Kotani, N. Murayama ; A case report of abnormalities of taste (hypogeusia) and smell (anosmia) with hippuria, 第21回 味と匂いのシンポジウム論文集, pp91-94 (1987) :Abstract, Chem. Senses. 13, (2), 317-318 (1988).
- 2) S. Wotman, I. D. Mandel, R. H. Thompson, Jr. and J. H. Laragh : Salivary electrolytes and salt taste thresholds in hypertension. J. Chron. Dis., 20, 833-840 (1967)
- 3) L. M. Bartoshuk ; J. Comp. and Phys. Psy., 87, 310-325 (1974)
- 4) R. I. Henken ; Salt taste in patients with essential hypertension and with hypertension due to primary hyperald osteronism. J. Chron Dis., 27, 235-244 (1974)
- 5) T. Morino and H. G. Langford : Salivary sodium correlates with salt recognition threshold · Phys. Behavior, 21, 45-48 (1978)
- 6) 梅津万里, 山田妙子 ; 塩味味覚感受性に及ぼす唾液・血漿中電解質の影響, 第21回 味と匂いのシンポジウム論文集 pp23-26 (1987)
- 7) 米村健一, 竹井 学, 国武孝人, 石河延貞 ; 口腔内の味覚刺激が自律神経心臓枝電氣的活動に及ぼす影響, 同誌, pp 177-180 (1987)
- 8) 富田 寛他 ; 濾紙 discによる味覚定性定量検査 (SKD-3) の臨床知見, 薬理と治療, 8, 2711-2735 (1980)



hypogeusia

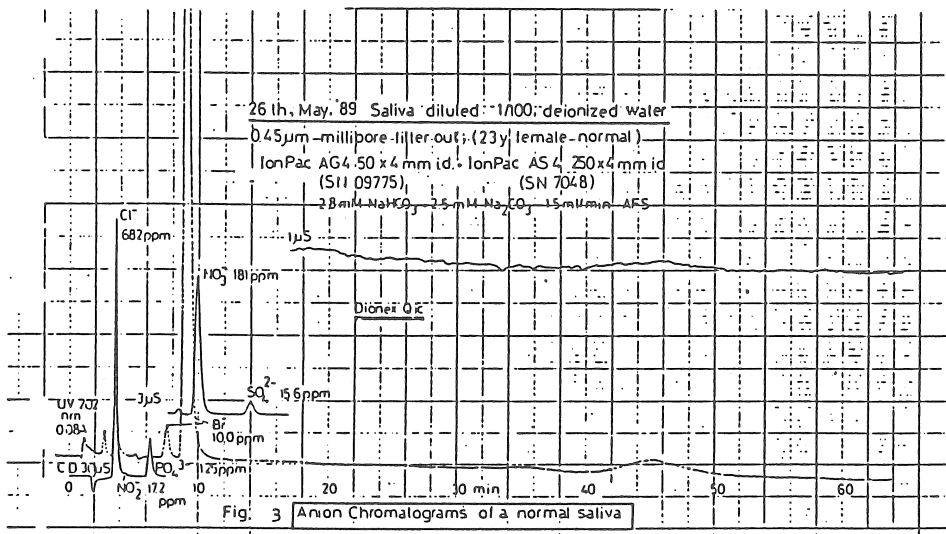
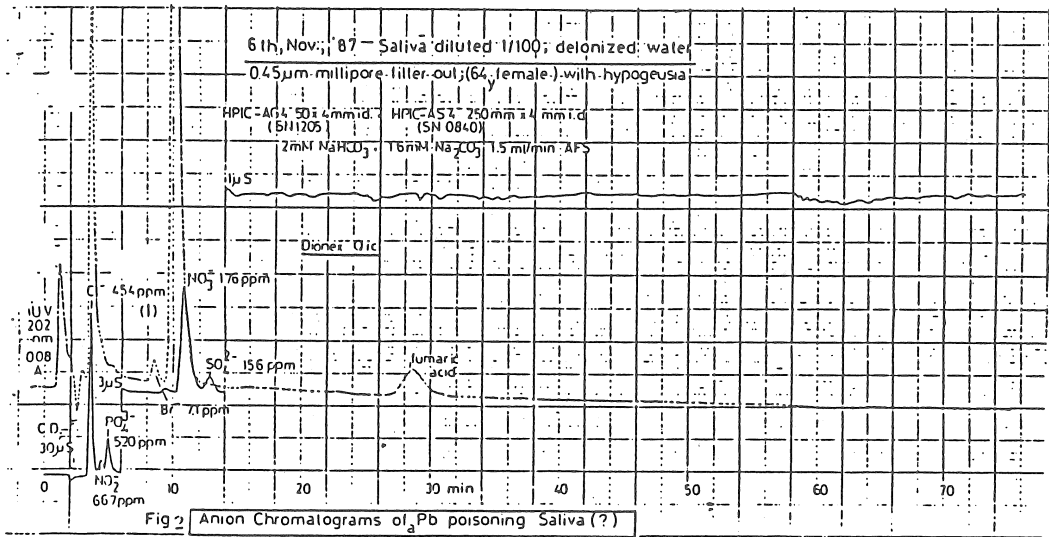


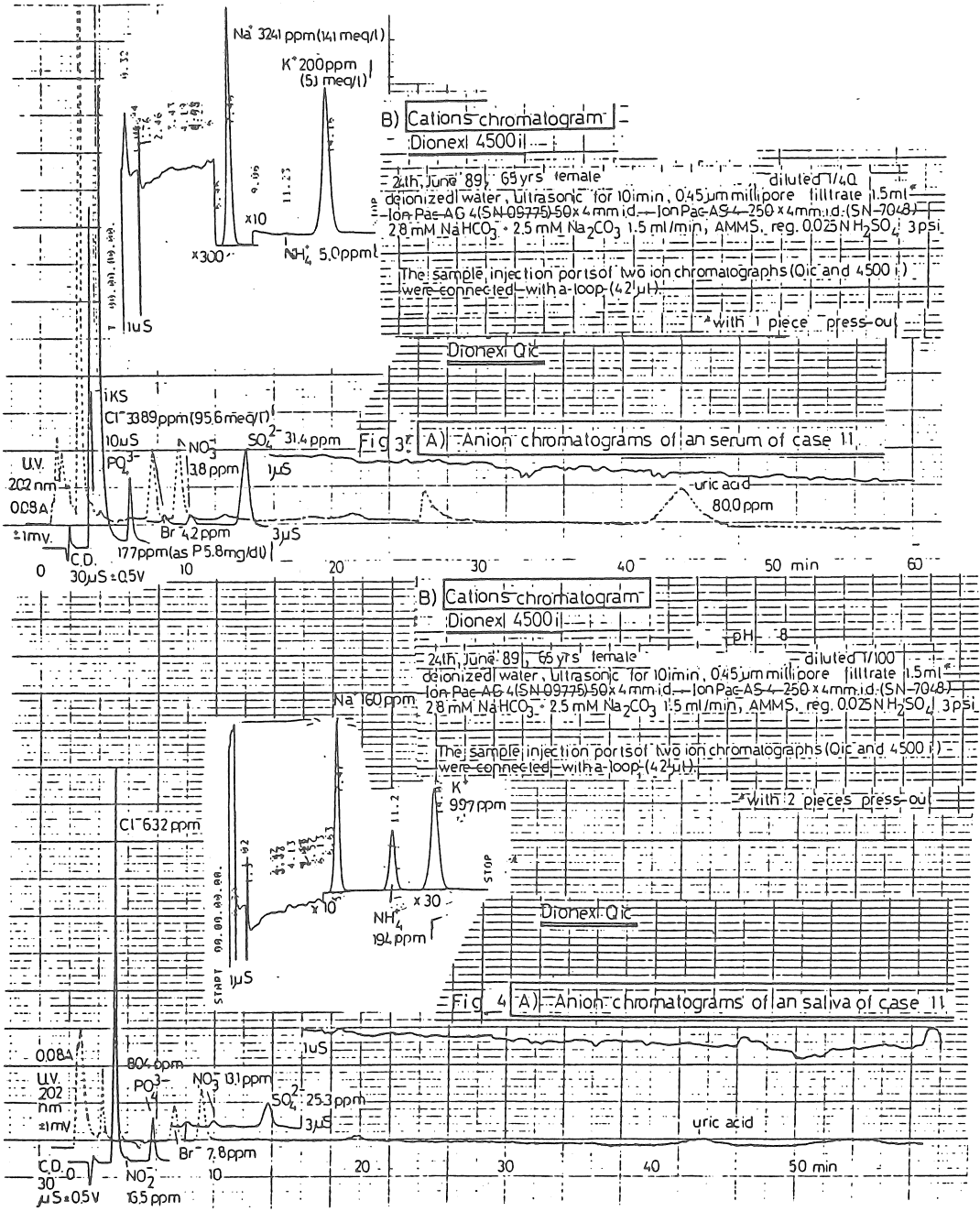
M.	6877	6957	7878	6948	7165	7634	7853	7380	7497	7565	7124
F.	8002	8138	9261	8498	8807	9486	9449	8946	9283	9275	8611
T.	14879	15095	17139	15446	15972	17120	17302	16326	16780	16840	15735

Otorchinolaryngology

M.	346	369	417	367	368	426	393	407	419	431	362
F.	322	369	419	358	369	374	392	377	409	393	329
T.	668	738	836	725	737	800	785	784	828	824	691

Fig1 Clinical case study of abnormalities of smell(anosmia) and taste(hypogeusia) in the Shinshu University School of Medicine





### NORMAL MEASUREMENT

DATE=13 Jun 1989 12:09:20  
INIT MASS= 2 [mass], SCAN SPEED= 6.4 [ms], REPEAT= 4  
FINAL MASS= 150 [mass], SGAIN=1\*10^-8[A/V], VGAIN= 1  
SAMPLE NAME= DIS=120 DR=250 L1=90 L2=8 L3=64 A=0 L4=1000 L5=57  
IONGENONDO=145 KOKI SANPURU 16 HUTATUGI ②

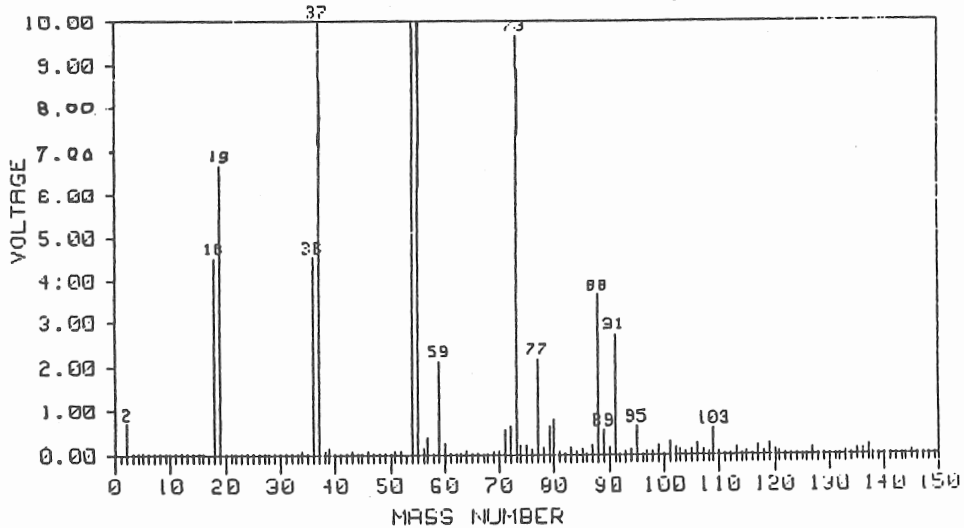


Fig.5 API-MS(5)

### NORMAL MEASUREMENT

DATE=13 Jun 1989 13:10:20  
INIT MASS= 2 [mass], SCAN SPEED= 6.4 [ms], REPEAT= 4  
FINAL MASS= 150 [mass], SGAIN=1\*10^-8[A/V], VGAIN= 1  
SAMPLE NAME= DIS=120 DR=250 L1=90 L2=8 L3=64 A=0 L4=1000 L5=57  
IONGENONDO=145 KOKI SANPURU 16 HUTATUGI ③ SYOKUGO

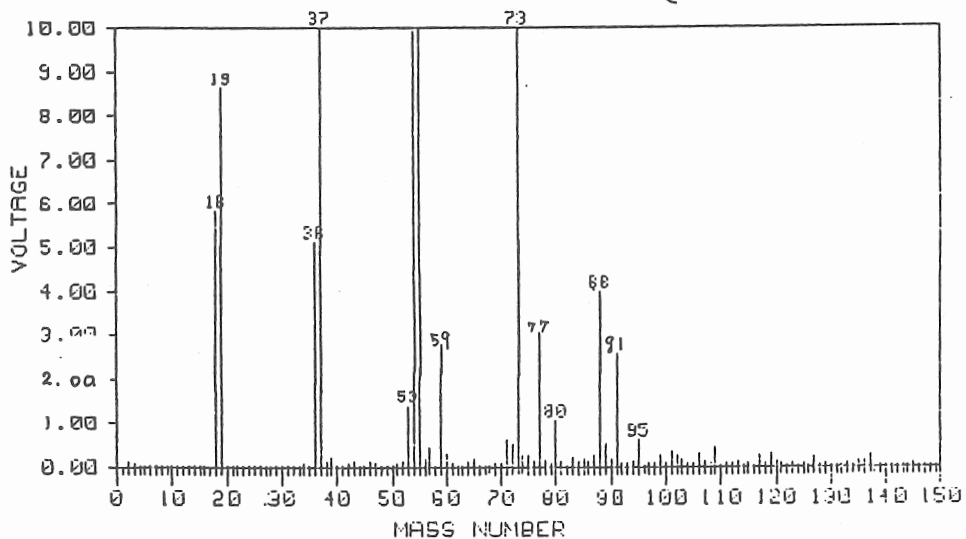


Fig.6 API-MS(6)

Investigation of clinical case study of abnormality of tastes(hypogeusia) and biological test sodium and chloride ions in body fluids(serum, urine and saliva) and expired air and of threshold levels of carbohydrate and fat metabolites within administration of salt

In this paper, the clinical cases of abnormalities of smell(anosmia) and taste(hypogeusia) in the Shinshu University School of Medicine in one year of 1987(Jan. to Dec.), and electrolytes, trace metals in the body fluids(serum, urine, and saliva), and metabolites in expired air were summarized.

The subjects of abnormalities of smell(anosmia) and taste(hypogeusia) in the cases were 86 (male 27, female 59; female was more than male) for smell(anosmia) within otorhinolaryngology Div., and were 37 cases (male 22, female 15; male was more than female) for taste(hypogeusia): the content are as follows; otor, 20; den.o.s. 7; Surgery 2, 5; Internal Med. 1, 4; Internal Med. 3, 1.

The content of 11 cases during 4th, May, 1986 to 24th, June, 1989 in Div. of den.o.s. are as follows: case ①, heavy gingivostomatosis due to occupational Pb poisoning 33 yrs. female, whole blood-Pb 30 ug/dl, serum-Zn 0.80nm normal,

serum-Cu 5.90ppm(l); case ②, 4th, Oct, 1986, vertigo, sickness pain of digestive tract, ruber from oral cavity and tongue to gula, with oliguria due to Difolatan poisoning by 10 yrs. on working times of agriculture germicide, 63yrs. female, serum-Zn 1.42ppm(l), -Cu 1.40 ppm, urine-Zn 0.90ppm(l), -Ca. 153ppm(l); case ③, 6th, March, 1987, 60yrs. female; case ④, 29th May, 1987, 65yrs. male; case ⑤, 19th, June, 1987 over one year of case 1; case ⑥, 13th, Oct. 1987; case ⑦, 16th, Oct. 1987, 63 yrs. female; case ⑧, 6th, Nov. 1987, 64 female; case ⑨, 8th, March, 1988, 72 yrs. male; case ⑩, 19th, April, 1988, 60 yrs. female; case ⑪, 6th, June, 1989, 65 yrs. female, past 1 yr. DIC; tongue and upper labium oris all area, sweetish taste perception deficiency, 24th, June, 1989, fine test; serum-Zn 0.61ppm(l), urine-Zn 0.22ppm(l); these data show the hypogeusia with Zn deficiency. The data with taste disc show sweet, bitter, salty deficiencies.

Analytical time in normal measurement mode for one mass spectrum data was about 3 min (max. speed, full scanning), and that of MID measurement mode of peak 8 ch. was 1200 sec for max. continuous analysis.