総 説

日耳鼻 124: 835-839, 2021

「第121回日本耳鼻咽喉科学会総会教育講演」

嗅覚障害の診断と治療 近未来への展望

志賀 英明

三輪 高喜

金沢医科大学医学部

耳鼻咽喉科学

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者の多くが嗅覚障害の自覚症状を有するため、嗅覚障害の診断と治療の重要性がクローズアップされてきた。耳鼻咽喉科医には、これまで以上に嗅覚障害に十分な備えをもって診療に取り組むことが求められている。

嗅覚検査には閾値検査、識別検査と同定検査の三つの要素を兼ね備えた形式が望ましい。基準嗅力検査は、検知域値で閾値検査を、認知域値で閾値検査と同定検査の性格を有しており、識別検査の要素を取り入れた改良を試みる必要がある。基準嗅力検査の問題点として検査後の室内に立ち込める悪臭が挙げられるが、脱臭装置の改良やにお吸着板を壁に装着した防臭室の開発なども期待される。認知症スクリーニングにおける嗅覚検査の有用性が明らかになっているが、本邦では研究用としてスティック型とカード型の嗅覚同定能力検査キットが市販されている。嗅覚障害の原因部位診断は経験を要するが、近年のイメージング研究により嗅覚障害では原因疾患にかかわらず嗅球の萎縮と成熟嗅細胞減少を認めることが示唆されている。

嗅覚研究の課題としては上記のほか、嗅上皮マーカーの開発、経鼻的薬物投与方法、嗅覚刺激療法、運動療法、異嗅症の治療法、およびCOVID-19に伴う嗅覚障害の診断などが挙げられる。世界に先駆けて嗅覚障害診療ガイドラインを発刊した本邦では、耳鼻咽喉科学における嗅覚研究分野の裾野は広がりつつあり、さらなる発展を期待したい。

キーワード：基準嗅力検査, COVID-19, 認知症, 嗅覚刺激療法, 異嗅症

はじめに

昭和57年（1982年）に世界に先駆けて、本邦において現在の標準的な嗅覚検査の一つである基準嗅力検査が発表されて以来、35年の月日を経て日本鼻科学会より世界初となる嗅覚障害診療ガイドラインが発刊された¹⁾。時を同じくして2017年にドイツを中心とする国際共同研究グループによりポジションペーパーが発表されている²⁾。そして2020年初頭からの新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的大流行において、COVID-19患者の多くが嗅覚障害の自覚症状を有することが明らかとなり³⁾、嗅覚障害の診断と治療の重要性がにわかにクローズアップされてきた。基準嗅力検査に始まり嗅覚障害診療ガイドライン¹⁾の発表に至るこの30余年の臨床嗅覚研究の歩みは、大仰な表現でいえば人類に与えられた最

大の試練の一つを乗り越えるための準備であったとも考えられる。

今後COVID-19に対するワクチン開発や治療法研究が進展し感染拡大はいずれ収束段階を迎えると思われるが、ポストコロナ時代において耳鼻咽喉科医には、これまで以上に嗅覚障害に十分な備えをもって診療に取り組むことが求められている。本稿では嗅覚障害診療の基本に立ち返り、国際的な知見も踏まえながら、本邦の臨床嗅覚研究が今後どこへ向かっていくのか、「近未来への展望」と題して考察したい。

嗅覚検査の課題

まず嗅覚検査には閾値検査、識別検査および同定検査の三つの要素を兼ね備えた形式が望ましいとされる²⁾。

国内外の嗅覚検査で上記を満たしているのはドイツのドレスデン工科大学のヒュンメル博士らによって開発された Sniffin' Sticks のみである。パーキンソン病では Sniffin' Sticks の検知域値は感冒後、外傷性および鼻副鼻腔炎などが原因の嗅覚障害と同等であったのに対し、識別（弁別）能力と同定能力がパーキンソン病では低下していることが明らかとなっている⁴⁾。一方でアニス、テレピン油、リコリス（スペイン甘草）およびクローブ（丁子）など日本人には、なじみの薄いにおいを含んでいるほか、検査に長時間を要する。さらに日本人向けバージョンは開発されておらず国内での入手は困難である。また医療目的の使用も認可されていないため、本邦での使用は研究目的に限られる。

つぎに米国のペンシルバニア大学のドッティ博士らによって開発された University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) は40種類の嗅素で構成され、4つの選択肢から正解を選択する同定検査である。パーキンソン病においては全般的に不正解の頻度が高いことが明らかとなっている⁵⁾。簡便であり周囲ににおいが拡散しにくく、日本人向け製品が国内で入手可能である。一方で医療目的の使用は認可されていないため、本邦での使用は研究目的に限られる。さらには同定検査のみ可能である。

本邦の基準嗅力検査は商品名「T&T オルファクトメーター」を用いた検査で5つの基準臭から構成されている。T&T の名称は開発者や開発当時の製造会社に由来しているといわれている。現在絶版となっているが、基準嗅力検査の開発当時に発刊された教科書「嗅覚障害その測定と治療」⁶⁾には、現在も参考となる記述が記載されている。例えば、においをかがせる時の諸注意、検査室の環境、および検査を行うのに適当な時間など、細かい点まで示されている。においをかがせる時の諸注意には、a) 手のニオイをなくすこと、b) ニオイ液のつけ方は先端1cm とすること、c) ニオイ瓶の使用期間は最長1年間などと記載されている。検査室の環境については、a) 温度と湿度は快適であること、b) 明るさも快適であること、c) 換気によって室内のニオイをなくすこと、d) 静かな環境をつくることなど、かなり実用的な内容が示されている。さらには、食事や喫煙の直後に検査を行うことは避けるべきとの記載がある。また、基準嗅力検査の開発段階では現在の5臭のほかに、精密検査用として5臭が準備されていた。測定時間の関係などから現在のAからEまでの5つに落ち着いたようである。

基準嗅力検査は、検知域値で閾値検査を、認知域値で閾値検査と同定検査の性格を有していることから、識別

表1 基準嗅力検査における識別検査（私案）

嗅素の組み合わせ	正答	不正答	不正答
1	A	B	B
2	B	C	C
3	C	D	D
4	D	E	E
5	E	A	A

各嗅素の認知域値より1段階強い嗅素瓶を使用。組み合わせの1から5は検査のたびにランダムに行う。評価には誤答数を用いる。高度嗅覚障害では6とする。

表2 基準嗅力検査のにおい語表（現行）

基準臭	ニオイの表現	
A	(1) バラの花のニオイ	(2) 良いニオイ
	(3) 汗臭いニオイ	(4) いやなニオイ
B	(1) 焦げたニオイ	(2) カラメル of ニオイ
	(3) バラの花のニオイ	(4) 甘いニオイ
C	(1) 汗臭いニオイ	(2) いやなニオイ
	(3) 良いニオイ	(4) 甘いニオイ
D	(1) 良いニオイ	(2) 甘いニオイ
	(3) いやなニオイ	(4) 糞のニオイ
E	(1) いやなニオイ	(2) 糞のニオイ
	(3) 良いニオイ	(4) 甘いニオイ

検査の要素を取り入れた改良を試みる必要があるかもしれない。例えば表1のような組み合わせで、3つのにおい紙提示から一つを選んでもらうやり方で識別検査が可能である。各嗅素の認知域値より1段階強い嗅素瓶を使用し、嗅素の組み合わせの1から5の順番は検査のたびにランダムに変更して行うことが望ましい。誤答数を評価に用い、高度嗅覚障害の患者では識別検査の結果は「6」と判定する。におい語表の改訂も時代に即して検討すべき課題である。元来は多くの選択肢の中から選ぶ方法だったのが、現在では正答を2つ含む4つの選択肢から一つを選ぶ方式となっている（表2）。開発当時の方法で採用されていた、においの表現から借用する方法も考えられる。また4つの選択肢に加えて「何かのにおい」および「無臭」の選択肢を加えることで、より嗅覚同定能力を正確に評価可能と思われる（表3）。以上はあくまで私案であるが、将来的な議論を期待したい。

基準嗅力検査の問題点として、特に検査後の室内に立

ち込める悪臭が挙げられるが、脱臭装置の改良やにおい吸着板を壁に装着した防臭室の開発なども今後期待される。基本は脱臭装置をT&Tオルファクトメーターに付属するものと市販の装置で併用することと、検査前後のこまめな室内換気である。参考までに本学の嗅覚検査室

を提示する（図1）。本学の嗅覚外来では頻繁に基準嗅力検査が行われているが、翌朝に嗅覚検査室に入っても異臭どころか室内のにおいを全く感じないほどである。検査環境の改善により、検査の精度も改善されるほか、基準嗅力検査の一般診療での活用頻度は大いに高まると予想される。

認知症スクリーニングにおける嗅覚検査の有用性が明らかになってきているが、本邦で市販されているスティック型キット（においスティック；OSIT-J）とカード型キット（オープンエッセンス）の嗅覚同定能力検査について比較したい。どちらも12種類の同じ嗅素で構成されている。また選択肢も同一である。スティック型キットは検者の経験に検査結果が多少影響を受けるかもしれない。カード型キットは12臭セットでのみ購入可能で、価格も割高となっている。使用期限も明らかではない。研究用としては、カード型キットが簡便なうえに検者を必要としないことから優れているが、スティック型キットは12種類から嗅素をいくつか選択して、スクリーニング検査として用いるには十分と思われる。検査法の実際については嗅覚障害診療ガイドラインを参照されたい¹⁾。

嗅覚障害の主な原因と病態

鼻副鼻腔炎、感冒および頭部外傷などが主な原因のほか、パーキンソン病やアルツハイマー型認知症などの神経変性疾患、前頭蓋底髄膜腫など脳腫瘍、Kallmann症候群などの先天性嗅覚障害、甲状腺機能低下症、抗がん剤などが原因の薬物性嗅覚障害および統合失調症など精

表3 基準嗅力検査のにおい語表改訂版（私案）

基準臭	ニオイの表現	
A	(1) バラの花のニオイ	(2) 甘くて重いニオイ
	(3) 汗臭いニオイ	(4) いやなニオイ
	(5) 何かのニオイ	(6) 無臭
B	(1) 焦げたニオイ	(2) ニンニクのニオイ
	(3) バラの花のニオイ	(4) 甘いニオイ
	(5) 何かのニオイ	(6) 無臭
C	(1) 汗臭いニオイ	(2) 野菜くずのニオイ
	(3) 良いニオイ	(4) 甘いニオイ
	(5) 何かのニオイ	(6) 無臭
D	(1) 桃のカンヅメ	(2) 軽くて甘いニオイ
	(3) いやなニオイ	(4) 糞のニオイ
	(5) 何かのニオイ	(6) 無臭
E	(1) いやなニオイ	(2) 病院のニオイ
	(3) 良いニオイ	(4) 甘いニオイ
	(5) 何かのニオイ	(6) 無臭

図1 金沢医科大学病院耳鼻咽喉科外来の嗅覚検査室

T&Tオルファクトメーターに付属の脱臭装置には排気ダクトを装着しているほか、市販の脱臭装置も設置している。さらに室内の壁面には防臭内装材を装着している。

神疾患でも嗅覚障害を生ずることが明らかとなっている。鼻副鼻腔や頭蓋内に原因を特定できない場合は患者からの問診により診断する。発症から時間が経過した感冒後嗅覚障害は、嗅覚障害以外の自覚症状が乏しい場合は原因不明の嗅覚障害との診断にいたる割合が少なくないと思われる。後に詳述するが COVID-19 の不顕性感染でもこのような場合が当てはまるかもしれない。

嗅覚障害診療ガイドライン¹⁾では国際的な嗅覚障害分類²⁾に則り、嗅覚障害の原因部位に応じて気導性嗅覚障害、嗅神経性嗅覚障害および中枢性嗅覚障害と分類されるが、いくつかの原因疾患による嗅覚障害がこれらのどれに分類されるかまだ確定していない。例えば感冒後嗅覚障害では嗅粘膜上皮に加えて嗅球の縮小が報告されており⁷⁾、パーキンソン病やアルツハイマー型認知症などの神経変性疾患の嗅粘膜上皮に、 α シヌクレインやタウなどの発現が明らかとなっている⁸⁾。難聴であれば標準純音聴力検査で伝音性難聴、感音性難聴および混合性難聴の鑑別が可能であり、鼓膜所見と CT および MRI 画像から正確な鑑別診断が可能である。一方で、基準嗅力検査のみでは気導性嗅覚障害と嗅神経性嗅覚障害の鑑別は困難であり、詳細な問診、鼻腔内所見、CT・MRI 画像および静脈性嗅覚検査による総合的な判断が必要である。

以上より嗅覚障害の原因部位診断は経験を要するが、近年のイメージング研究により嗅覚障害患者においては原因疾患にかかわらず嗅球の萎縮と成熟嗅細胞減少を伴っていることが示唆されている⁷⁾。3 テスラ標準 MRI の T2 強調画像で、2mm スライス冠状断画像から前頭蓋底に嗅球を確認できる。嗅球体積の評価は嗅覚障害の補助的診断法として有用であり、本学でも鼻副鼻腔炎を原因とする嗅覚障害を除いては MRI 施行可能であれば、原則嗅球を含めた頭蓋内の精査を行っている。認知症が疑われる症例では MRI の T1 強調画像で VSRAD（早期アルツハイマー型認知症診断支援システム）を用いて、辺縁系を中心とする領域の脳萎縮の有無をスクリーニング可能であるが、本学の嗅覚外来に自ら受診された症例においては、辺縁系の明らかな萎縮を認める割合は極めて少ない印象である。今後嗅覚路の萎縮傾向を簡便に検出可能なプログラムの開発が期待される。

鼻副鼻腔炎などを原因とする気導性嗅覚障害患者の治療に当たっては、鼻腔内の閉塞状態の解除と、嗅上皮の再生促進を促すことが重要である。嗅覚障害診療ガイドライン¹⁾にも鼻副鼻腔炎でエビデンスレベルの高い治療は、ステロイド治療および内視鏡下鼻副鼻腔手術と記載されている。一方で、ステロイド溶液を点鼻や噴霧形式で鼻内に局所投与した場合に、嗅上皮に十分到達するの

か懸念が残る。海外での研究では鼻腔内洗浄による局所投与が嗅裂への散布に優れていることが明らかとなっており⁹⁾、今後鼻処置による薬剤投与研究の進展も望まれる。

鼻副鼻腔手術においては上鼻甲介の温存を第一に優先したい。われわれの分子イメージング研究からは、嗅上皮の分布は上鼻甲介に集中していることが明らかとなっている¹⁰⁾。将来、術中に嗅上皮の分布領域を可視化できる散布剤の開発を期待したい。欧州を中心に嗅素瓶を 1 日 2 回かぐ、嗅覚刺激療法の有用性が注目されているが¹¹⁾、本邦ではプラセボとの比較試験は行われていない。当面は食べ物のにおいなど人体にとって有害でない生活臭を、積極的にかぐよう指導するのが望ましい。その際、1 日に回数を決めて、施行記録を患者本人に記録してもらおうと、継続の一助になると思われる。

本学を中心として行われた、60 歳以上の健常高齢者を対象とした地域住民調査において、栄養面や体力面の評価を行ったところ、女性において嗅覚低下と骨格筋量、握力の減少などサルコペニアと強く関連することが判明している¹²⁾。加齢性嗅覚低下の予防法として適度な運動習慣が効果的との報告もあり¹³⁾、嗅覚障害における運動療法の有効性の機序解明が今後期待される。

量的な嗅覚障害が改善しても異嗅症など質的嗅覚障害が治らない例が、特に感冒後嗅覚障害では少なくない。われわれは分子イメージングによって、感冒後の異嗅症患者においては、嗅覚検査域値が正常であっても嗅細胞の成熟が十分でなく嗅球の萎縮を認めることを明らかにした¹⁴⁾。上記は異嗅症患者では末梢からの嗅覚入力が入り不十分で、嗅球糸球体層の再生が滞り、におい識別が正常に行われていないことを示唆している。さらに、嗅球で産生される神経成長因子の嗅上皮への移送が減少し、嗅細胞の成熟にも支障を来していると考えられる。嗅細胞成熟を促す薬剤開発は、異嗅症改善にも効果が期待できそうだとと言える。

COVID-19 と嗅覚障害

COVID-19 の病因ウイルスである SARS-CoV-2 は、標的細胞の細胞膜上に発現するアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 受容体と SARS-CoV-2 表面のスパイク蛋白とが結合し、さらに標的細胞の細胞膜上で TMPRSS2 (蛋白分解酵素) が発現していると SARS-CoV-2 と標的細胞の融合が促進され感染が成立する。嗅粘膜上皮においては ACE2 受容体と TMPRSS2 の発現を認めるのはにおい分子と結合する成熟嗅細胞ではなく、主に支持細胞であることが明らかとなっている¹⁵⁾。従って COVID-19 感染では鼻腔の嗅裂粘膜の明らかな腫脹を認めない場合

でも、嗅粘膜上皮の支持細胞障害により二次性に嗅細胞が減少し嗅神経性嗅覚障害を合併している可能性が考えられる。

COVID-19においては鼻腔内でのSARS-CoV-2感染が最も早期に生ずると予想されるが、COVID-19の嗅覚障害の特徴を詳細に研究することで、潜伏期や急性上気道炎症状を発症する以前の感染早期にCOVID-19が診断できる可能性がある。以上から厚生労働省科学特別研究事業により、「新型コロナウイルス感染症による嗅覚、味覚障害の機序と疫学、予後の解明に資する研究」との課題で、本邦におけるCOVID-19患者を対象とした嗅覚、味覚障害に関する疫学的研究と、カード型キット（オープンエッセンス）による嗅覚検査や欧州の簡易味覚検査などを主とする多施設共同研究を、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会理事長の村上信五先生のご指導のもと、本学を事務局として2021年に開始した。

おわりに

今後の主な検討課題としては基準嗅力検査方法の改良、検査環境の整備、認知症スクリーニングへの嗅覚検査の応用、嗅上皮マーカーの開発、経鼻的薬物投与方法、嗅覚刺激療法、運動療法、異嗅症の治療法、およびCOVID-19に伴う嗅覚障害の診断などが挙げられる。ほかにも嗅覚障害の研究には未開拓の分野が多いので、若手はもとより中堅以降の研究者の方々にも、新規参入の余地は十分にあると思われる。本邦において世界をリードする独創的な嗅覚研究が近未来に発展することを展望し本稿の結語としたい。

文 献

- 1) 日本鼻科学会嗅覚障害診療ガイドライン作成委員会：嗅覚障害診療ガイドライン。日鼻科会誌 2017; 56: 487-556.
- 2) Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al: Position paper on olfactory dysfunction. Rhinol Suppl 2017; 54: 1-30.
- 3) Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al: Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2020; 277: 2251-2261.
- 4) Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, et al: Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. Laryngoscope 2017; 127: 291-295.
- 5) Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 436-446.
- 6) 豊田文一, 北村 武, 高木貞敬: 嗅覚障害 その測定と治療. 医学書院; 1978.
- 7) Shiga H, Taki J, Washiyama K, et al: Assessment of olfactory nerve by SPECT-MRI image with nasal thallium-201 administration in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers. PLoS One 2013; 8: e57671.
- 8) Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, Flores-Cuadrado A, et al: The human olfactory system in two proteinopathies: Alzheimer's and Parkinson's diseases. Transl Neurodegener 2020; 9: 22.
- 9) Lam K, Tan BK, Lavin JM, et al: Comparison of nasal sprays and irrigations in the delivery of topical agents to the olfactory mucosa. Laryngoscope 2013; 123: 2950-2957.
- 10) Shiga H, Taki J, Yamada M, et al: Evaluation of the olfactory nerve transport function by SPECT-MRI fusion image with nasal thallium-201 administration. Mol Imaging Biol 2011; 13: 1262-1266.
- 11) Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, et al: Effects of olfactory training: a meta-analysis. Rhinology 2017; 55: 17-26.
- 12) Harita M, Miwa T, Shiga H, et al: Association of olfactory impairment with indexes of sarcopenia and frailty in community-dwelling older adults. Geriatr Gerontol Int 2019; 19: 384-391.
- 13) Schubert CR, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, et al: Association of exercise with lower long-term risk of olfactory impairment in older adults. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 139: 1061-1066.
- 14) Shiga H, Okuda K, Taki J, et al: Nasal thallium-201 uptake in patients with parosmia with and without hyposmia after upper respiratory tract infection. Int Forum Allergy Rhinol 2019; 9: 1252-1256.
- 15) Fodoulou L, Tuberosa J, Rossier D, et al: SARS-CoV-2 receptors and entry genes are expressed in the human olfactory neuroepithelium and brain. iScience 2020; 23: 101839.

金沢医科大学病院耳鼻咽喉科嗅覚外来スタッフ一同に感謝申し上げます。

本稿で紹介した研究の一部は日本学術振興会科学研究費(基盤(C)17K11369: 研究代表者, 志賀英明)の後援を受けた。

連絡先 〒920-0293 河北郡内灘町大学1丁目1番地
金沢医科大学医学部耳鼻咽喉科学 志賀英明