呼吸抵抗測定による他覚的嗅覚検査

東邦大学医学部付属大橋病院耳鼻咽喉科学研究室（主任：臼井信郎教授）

星 野 忠 彦, 臼 井 信 郎

大阪赤十字病院耳鼻咽喉科

仁 瓶 誠 吾

OBJECTIVE OLFACTOMETRY BY THE METHOD OF RECORDINGS OF RESPIRATORY RESISTANCES

TADAHIKO HOSHINO, M. D. and NOBUO USUI, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine, Tokyo

SEIGO NIHEI, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka

Respiratory resistances (Rrs) through nose and mouth in response to inhalation of iso-vareric acid were recorded by means of forced pressure and flow oscillations (3Hz) superimposed on spontaneous breathing. Subjects without nasal diseases and olfactory disturbances, and laryngectomized patients were obliged to breathe at a constant pattern, and not to stop breathing during recording of Rrs.

- 1) In spite of whether the nasal membrane except for the olfactory region was local-anesthetized or not, Rrs through nose and mouth were significantly increased at 1% level in response to nasal inhalation of the odor, which probably stimulated both olfactory and trigeminal nerves.
- 2) The increase of Rrs through nose in response to the nasal inhalation did not significantly differ from that through mouth in response to the same stimulation at 5% level.
- 3) The effect of oral inhalation of the odor on Rrs through mouth was a little if present.
- 4) In laryngectomized, Rrs below the stoma were significantly increased in response to the odorant stimulation through nose at 5% level.

These results suggest that the increase of Rrs through nose seems to be attributed mainly to the increase of Rrs below mouth, especially below trachea and that the recordings of Rrs in response to olfactory stimulation is useful in objective olfactometry. And olfacto-pulmonary reflex is discussed in this paper.

Key words: 呼吸抵抗測定, 他覚的嗅覚検査, 嗅覚—肺反射

A90—0516—30522

1. 緒 言

従来より嗅覚が残存するか否かを他覚的・客観的に評価することは交通事故後の補償問題も含めて社会問

題上, しばしば必要とされてきた。その測定法として呼吸反応, 瞳孔反射, 脳波, EOG, CNV 等が利用されている^{1)~5)}。これらの検査はその測定上, 新たな装置

が必要であるため、広く普及されていない。その実用化にあたっては、測定方法が簡単なこと、正常者における陽性率が高いことが重要であるが、既存の測定機器で代用されれば、更に普及されと考えられる。今回我々は耳鼻咽喉科領域でも広く普及されつつある鼻腔通気度計の1つを用いて、嗅刺激の際の呼吸抵抗を測定し、この反応が嗅覚検査に応用できるかどうかを検討した。さらに、嗅神経-肺反射の存在の可能性について考察した。

2. 研究対象及び方法

対象は鼻疾患がない嗅覚正常者、成人21名と喉頭摘出後1年以上4年以内を経た6名である。Chest社製Rhino-graph (TUC—5600 M型)による3 Hz Oscillation法にて鼻及び口呼吸抵抗を測定した。本装置による呼吸抵抗測定の原理は滝島⁹⁾によって述べられており、その臨床応用についても十分考察されている^{7,8)}。それぞれの抵抗は本装置付属のアナログ演算回路により1秒間に3回の割合で自動的に計測されX-Y recorder上に描記された。求められる抵抗は粘性抵抗である。嗅刺激にはT&TオルファクトメーターのC5(iso-vareric acid)を用いた。嗅刺激装置は原理的には梅田等の嗅刺激装置III型²⁾を参考にし嗅刺激の際に開閉する電磁弁の音を出来るかぎり小さくした。刺激流速は空気ポンプより1.5 l/minで流し、刺激持続時間は1分間である。この流速で空気のみをマスク内、マウスピース内へ送気しても鼻及び口呼吸抵抗の変化はすべての症例で起こらなかった。さらに空気のみを1分間不規則に挿入することにより嗅刺激の開始と終了を被検者に予見しにくくした。

(実験 ①)

マスクにて鼻呼吸抵抗を測定し、基線が安定した状態で、マスク内へ、注射針を介してC5を送気した。測定前・中・後とも被検者に呼吸パターンを変更させないように指示し、鼻呼吸を継続させた。

(実験 ②)

次に被検者にマウスピースをくわえさせ、口呼吸抵抗を測りながらマウスピース内へ①と同様に刺激を行った。鼻呼吸ができないように鼻入口部をノーズクリップにて塞いだ。

(実験 ③)

被検者の口呼吸抵抗を測りながら、一側鼻腔へ、ノズルを介して、①と同様に刺激を行った。①～③の実験について7名は鼻粘膜を無麻酔で、他の14名は嗅裂

部を除く両側鼻粘膜を広範囲に4%キシロカインで麻酔して実験を行った。同一被検者について、①、②、③の実験の間には少なくとも30分間のwash out期間を設けた。

(実験 ④)

喉摘者6名につき気切孔よりカフ付カニューレを介して呼吸抵抗を計り、無麻酔下③と同様の刺激を行った。

①、③、④の実験で、刺激により全例強い嗅覚を生じた。

3. 結 果

コントロールの値は刺激開始前、十分基線が安定した時点における1分間の呼吸抵抗の平均(Rrs. cont)であらわした。刺激による抵抗増加は刺激開始後1分以内にみられ、コントロールとの比較にはその抵抗の最大値(Rrs. max)を用いた。図1、2は無麻酔群、麻酔群症例の実験①、②、③での刺激に対する呼吸抵抗の変化を示したものである。表1は全症例のRrs. cont, Rrs. max及び2者の抵抗差(Rrs. max-Rrs. cont=Rrs. dif)の平均と標準偏差を示したものである。以下データーの統計解析はSnedecor⁹⁾、緒方¹⁰⁾に従って行った。

1. 正常嗅覚者21名についての分散分析及び多重比較

21(n)人の症例をランダムに7(n₁)人と14(n₂)人に分け、一方を無麻酔下で、他方を麻酔下で実験を行っている。i群(無麻酔群か麻酔群のどちらか、i=1, 2)のj実験(実験①、②、③、j=1, 2, 3)のk番目の症例(k=1, 2, ……n₁+n₂)の抵抗差をy_{ijk}とすると、 $y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \rho_{ik} + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk}$

なるモデルが仮定できる。ここで、

μ = 全体にわたっての平均的効果

α_i = i群に対応する主効果 (i=1, 2, $\alpha_1 + \alpha_2 = 0$)

β_j = j番目の実験に対する主効果 (j=1, 2, 3, $\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 = 0$)

$(\alpha\beta)_{ij}$ = i群とj群に対応する交互作用効果

ρ_{ik} = i群におけるk番目の症例に対応するランダム効果

e_{ijk} = i群のk番目の症例でのj実験に対応するランダム効果

であり分割法(split-plot design)のモデルとなっている。このモデルのもとで、分散分析を行った。結果を表2に示す。この結果から次のことが言える。

図1 無麻酔群 (n = 7)

左より実験①, ②, ③の刺激前呼吸抵抗(Rrs. cont)と刺激時呼吸抵抗最大値(Rrs. max)

図2 麻酔群 (n = 14)

左より実験①, ②, ③の刺激前呼吸抵抗(Rrs. cont)と刺激時呼吸抵抗最大値(Rrs. max)

I. 無麻酔と麻酔群では平均的に抵抗差が異なる ($P < 0.01$).

II. 無麻酔, 麻酔を考慮せず実験①②③において平均的な抵抗差が異なる ($P < 0.01$).

III. 無麻酔か麻酔かによって実験①②③の平均的傾向は変わらない ($P > 0.05$).

実験間が有意であるので個々の実験の間の差について Scheffe の方法に従って多重比較を行った。この場合

対応する平方和に対する棄却値は

$$V_{e2} \times 2 \times F(2, 2(n_1 - 1) + 2(n_2 - 1); \alpha)$$

である ($n_1 = 7, n_2 = 14$).

$S_{lm} = \text{Rrs. dif. } \ell - \text{Rrs. dif. } m^{\#}$ ($\ell = 1, 2, m = 2, 3, \ell \neq m$, 実験①, ②, ③に対応する) と定義し

$$S_{lm} > V_{e2} \times 2 \times F(2, 2(n_1 - 1) + 2(n_2 - 1); \alpha)$$

であれば個々の実験間の抵抗差には平均的に有意の差があると言える。棄却値はおおよそ

表1 各呼吸抵抗の平均と標準偏差

各実験ごとの症例のRrs. cont, Rrs. max, Rrs. difの平均と標準偏差.

単位: cm H₂O/ℓ/sec

	Rrs. cont	Rrs. max	Rrs. dif (Rrs. max—Rrs. cont)
実験①	6.74 ± 1.61	10.00 ± 2.92	3.36 ± 2.25
(無麻酔群) ②	4.49 ± 1.15	5.19 ± 1.23	0.71 ± 0.60
③	4.01 ± 0.87	6.14 ± 1.59	2.13 ± 2.13
実験①	5.24 ± 1.74	6.61 ± 2.19	1.36 ± 1.03
(麻酔群) ②	4.33 ± 1.44	4.70 ± 1.64	0.36 ± 0.71
③	4.48 ± 1.30	6.14 ± 1.52	1.61 ± 1.10
喉摘者 ①	4.21 ± 1.98	6.17 ± 2.53	1.92 ± 1.25

表2 分散分析表

(要因)	(平方和)	(自由度)	(平均平方)	(Fo)
群間	12.762 (SG)	1	12.762 (VG)	8.826** (VG/Ve ₂)
群内人(e ₁)	27.471 (Se ₁)	19 (n ₁ -1)+(n ₂ -1)	1.446 (Ve ₁)	<1 (Ve ₁ /Ve ₂)
実験間	29.025 (SEXP)	2	14.5125 (VEXP)	9.879** (VEXP/Ve ₂)
実験×群	7.612 (SEXP×G)	2	3.806 (VEXP×G)	2.591 (VEXP×G/Ve ₂)
残差(e ₂)	55.823 (Se ₂)	38 2(n ₁ -1)+2(n ₂ -1)	1.469 (Ve ₂)	
生体	132.693 (ST)	62 3(n ₁ +n ₂)-1		

$$F(1, 19; 0.01) = 8.18$$

$$F(2, 40; 0.01) = 5.18$$

** 1%の危険率で有意

$$F(1, 19, 0.05) = 4.38$$

$$F(2, 40, 0.05) = 3.25$$

* 5%の危険率で有意

$$Ve_2 \times 2 \times F(2, 40; 0.05) = 9.490$$

$$Ve_2 \times 2 \times F(2, 40; 0.01) = 15.219$$

となる.

$$S_{12} = 26.398$$

$$S_{13} = 0.644$$

$$S_{23} = 17.745$$

となり実験①と③の平均的な抵抗差には差があると言えないが実験②は実験①と③と平均的な抵抗差において違いがあると言える(これは無麻酔, 麻酔にかかわらず言える).

II. 喉摘者の抵抗変化について

喉摘者6名について Rrs. cont と Rrs. max を図3

に示した. Rrs. cont と Rrs. max に関して対応のある平均値の差の検定を行ったが, $t_0 = 3.939$ であり5%危険率($t(5, 0.05) = 2.571$, $t(5, 0.01) = 4.302$)で刺激によって抵抗が有意に上昇したと言えた. さらに無麻酔群鼻刺激時の口呼吸抵抗と喉摘者鼻刺激, 気管孔以下の呼吸抵抗増加の比較を行ったところ, 平均値の差の検定では5%の危険率で有意差を認めなかった(図4).

4. 考 察

におい刺激に対する呼吸系の反応については古くから調べられている. Kratschmer¹¹⁾はタバコの煙, アン

図3 喉摘者(n=6)の嗅覚刺激に対する刺激前呼吸抵抗(Rrs. cont)と刺激時呼吸抵抗最大値(Rrs. max)

図4 無麻酔群鼻刺激口呼吸抵抗と喉摘者鼻刺激気管孔以下呼吸抵抗の比較それぞれの呼吸抵抗の平均と標準偏差を示す。

モニア、酢酸の家兎鼻腔への刺激で無呼吸、喉頭閉鎖や心拍数の減少を認めたが、この反射は三叉神経を経て生ずるものと考えられた⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。一方 Allen⁽¹³⁾はこのような反射が嗅覚系及び三叉神経系双方の刺激で起こると報告し Von Skramlik⁽¹⁴⁾は嗅球の電気刺激で呼吸リズムの変化が生じることを観察した。さらに Mcritchie⁽¹⁵⁾らは、嗅神経がこのような反射に直接関与せず三叉神経の刺激によって起こる反射を増強するに過ぎないと報告している。いずれにしても嗅神経刺激による呼吸反射は、Angel James⁽¹⁶⁾等により動物で確められた三叉神経刺激による呼吸循環反射ほどには実証されていないのが現状である。一般に悪臭が進入した時には、呼吸系はそれらの進入を出来るだけ防ぎ、あるいは排除する方向に努めると考えるのは妥当である。本研究においては、以上の点を考慮し麻酔群と無麻酔群に分けて実験を行った。また実験を補足する意味で喉摘者6名についても実験を行った。無麻酔群と麻酔群では平均的に抵抗差が異なり、無麻酔群は麻酔群に比べてより大きな抵抗差が生じた。しかしその刺激による抵抗の上昇の仕方の傾向は変わらなかった。このことはC5の送気が嗅神経だけでなく三叉神経をも刺激している可能性を示している。すなわち本実験を臨床に应用するためには嗅裂部を除く鼻腔を広範囲に麻酔する必要がある。喉頭以下にも科学的刺激に応

答する知覚神経線維の存在が知られている⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾。またこれらの刺激によって呼吸反射が生じるとされている。しかし実験②における抵抗増加は①、③に比べて有意に低く明かでなかった。つまり今回の実験状態では嗅素はほとんど鼻腔で捕えられるか、口以下の気道に進入しても著しい呼吸抵抗増加を引き起こさないと考えられた。実験①と③の抵抗差に有意差を認めなかったこと、さらに喉摘者において刺激により気切孔以下の呼吸抵抗増加が認められたことは、その反応の主体が気管以下の気道であることを示しているかもしれない。①、②、③の実験において、意識的に声帯を閉じることによって抵抗増加が生じる。しかし被検者全例は呼吸継続と呼吸パターンの維持が義務づけられている。たとえ声帯閉鎖があったとしても急激な呼吸抵抗の上昇からそのcheckは容易である。本実験ではそのような急激な呼吸抵抗増加は認められていない。さらに無麻酔群鼻刺激時の呼吸抵抗の増加と喉摘者鼻刺激時の気管孔以下の呼吸抵抗増加の間に有意な差が認められなかったことから本実験においては喉頭に関する抵抗増加はあまり考慮されなかった。また臨床応用においては、刺激と急激な呼吸抵抗の増加が同時に起これば、それ自体が診断のための一助となるであろう。

本実験で計算される呼吸抵抗の増加が気道の収縮だ

けを意味するものでなく、肺組織や胸郭組織の粘性抵抗の増加を多少含む可能性も否定できない。しかし、刺激による複雑な呼吸反応を量的、総合的に評価する意味で、本検査は有用と考えられる。すなわち臨床検査への応用として本検査は刺激による一瞬の声帯閉鎖も含めて、様々な呼吸反応を捉える可能性があり、それを数値化する。黒石⁹⁾は呼吸曲線による反応を用いた嗅覚検査を報告し、T&T オルファクトメーターの検知閾値と反応閾値について調べた。本検査においてもこの点について更に検討する必要がある。しかし現時点においても脱失か否かを判明するには十分有用であると考えられる。今般鼻腔通気度検査は広く臨床に普及され始めている、またその測定器も国内外で数社から発売されるに至っている。本来は鼻閉の客観的障害の評価、耳鼻咽喉科領域の換気機能検査の一環として使用されてきた²¹⁾。本実験における検査器械の使用方法は、その本来の目的における臨床への普及化とともに、非常に利用しやすく、検査器械の有用性を高めると考えられる。またその使用方法は測定器械自体の改良による簡便さにより特別な手技を必要としない。実際の嗅覚測定に際しては前述したように麻酔下での①の実験方法が最良と考えられる。鼻腔への直接送気は、嗅素が無くても三叉神経を刺激する可能性があり²²⁾、一方本実験におけるマスク内への嗅素の送気は直接鼻腔へ入らず、ほとんど認知することの不可能な3 Hzの正弦波振動に乗って流入するので麻酔下、実験①の方法では被検者はただマスクにて鼻呼吸をするだけで良い。またその際の抵抗上昇は表1より口以下の嗅素の刺激等を除外するため1 cmH₂O/l/s以上を陽性とするのが妥当と考える。

以上、にお刺激による呼吸抵抗の変化を測定し、嗅覚障害の他覚的・客観的検査法としての利用を考えた。

5. 結 論

Rhinograph 3 Hz Oscillation 法による呼吸抵抗測定が他覚的嗅覚検査法として応用可能か否かを検討した。嗅素は T&T オルファクトメーターの C5(iso-vareric acid)を使用した。対象は鼻疾患、嗅覚障害の無い健康成人(21名)と喉摘者(6名)である。被検者には測定期間中、呼吸の継続及びパターンの変更禁止を義務づけた。

1) 嗅覚刺激による鼻及び口呼吸抵抗の増加が全例に認められた。この増加は嗅神経及び三叉神経双方の刺

激により起こると考えられた。

2) 鼻呼吸抵抗増加は主に口以下の呼吸抵抗の増加によるものであり、喉摘者による実験で、さらにその反応の主体が気管以下の気道であることが推定された。

3) 嗅素の口以下の気道への刺激反応はあっても軽微であると考えられた。

以上から嗅刺激に対する呼吸反射について検討を加え、呼吸抵抗測定が嗅覚の他覚的・客観的評価のために十分有用であると結論した。

参 考 文 献

- 1) 豊田文一、北村武、高木貞敬編：嗅覚障害 その測定と治療。医学書院、東京 1978、81-91頁。
- 2) 梅田良三：嗅覚障害の診断と治療をめぐって。第82回日耳鼻総会宿題報告集、京都、1981、37-67頁。
- 3) 西田裕明 他：嗅刺激による瞳孔反射—客観的嗅覚検査法としての実用化について。日耳鼻 76：1449-1458、1973。
- 4) 鈴木秀明：CNV を指標とした他覚的嗅覚検査法。日耳鼻 87：1-15、1984。
- 5) 黒石敏弘：呼吸曲線を指標とした客観的嗅覚検査。日耳鼻 84：390-399、1981。
- 6) 滝島 任 他：気道過敏性検出のための新しい試み。日本医事新報 2797：30-34、1977。
- 7) 鈴木俊介 他：運動負荷試験における呼吸抵抗の連続測定。呼と循 29：29-38、1981。
- 8) 臼井信郎 他：ライノグラフによる定量的鼻誘発試験。日耳鼻 87：160-168、1984。
- 9) Snedecor GW, Cochran WG: Statistical Methods, 6th edition, Iowa State University press, Ames, 1967。
- 10) 緒方正名 他：医学統計法、同文書院、東京、1983。
- 11) Kratschmer F: Über Reflex von der Nasenschleimhaut auf Athmung und Kreislauf. Sitzber. Akad. Wien, 62: 147-170, 1870。
- 12) Anderson P: Inhibitory reflexes elicited from the trigeminal and olfactory nerves in rabbits. Acta Physiol Scan 30: 137-148, 1954。
- 13) Allen WF: Effects on respiration, blood pressure and carotid pulse of various inhaled and insufflated vapors when stimulating one cranial nerve and various combinations of cranial nerves. Am J Physiol 88: 117-129, 1929。
- 14) Von Skramlik E: Die Physiologie des Luftwegs. Hnbk Norm Pathol Physiol Atmung. Springer-

- Verlag, Berlin, 1925, pp. 128-189.
- 15) Mcritchie RJ and white SW : Role of trigeminal, olfactory, carotid sinus and aortic nerves in the respiratory and circulatory response to nasal inhalation of cigarette smoke and other irritants in the rabbit. *Aust J Exp Biol Med Sci* 52 : 127-140, 1974.
 - 16) Angell James JE and Daly MDEB : Reflex respiratory and cardiovascular effects of stimulation of receptors in the nose of the dog. *J Physiol* 220 : 673-696, 1972.
 - 17) Szereda-Przestaszewska, M and Widdicombe JG : Reflex of chemical irritation of the laryngeal lumen in cats. *Resp Physiol* 18 : 107-115, 1973.
 - 18) Bickerman HA et al : Cough response of healthy human subjects stimulated by citric acid aerosol, II, Evaluation of antitussive agents. *Am J Med Sci* 224 : 191-206, 1957.
 - 19) Widdicombe JG : Respiratory reflexes from the trachea and bronchi of the cat. *J Physiol* 123 : 55-70, 1954(a).
 - 20) Widdicombe JG : Receptors in the trachea and bronchi of the cat. *J Physiol* 123 : 71-104, 1954(b).
 - 21) 戸川 清 : 鼻呼吸障害—その病態生理と臨床—, 第28回日耳鼻総会宿題報告集, 盛岡, 1982.
 - 22) Tucker D : Olfactory, vomeronasal and trigeminal receptor responses to odorants, in Zotterman Y (ed) : *Olfaction and Taste*, Vol. 1. New York, Pergamon Press, 1963, pp. 45-69.

本論文の要旨は1982年5月, 第83回日本耳鼻咽喉科学会総会にて発表した。

(原稿受付 昭和61.4.11日)

別刷請求先 〒153 東京都目黒区大橋 2-17-6

東邦大学医学部大橋病院耳鼻咽喉科 星野忠彦