

論文内容の要旨

A New Method for Assessment of Retronasal Olfactory Function

(訳) レトロネイザル嗅覚機能の新たな評価方法

日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器分野

研究生 吉野 綾穂

The Laryngoscope (2020)掲載

嗅覚は、オルソネイザル（前鼻孔から嗅球へ）とレトロネイザル（口腔から後鼻孔を經由して嗅球へ）の2つの経路で知覚される。これらの2つの経路は、嗅覚誘発脳波や、磁気共鳴機能画像法（functional magnetic resonance imaging, fMRI）により、情報処理法が異なることが報告されている。

オルソネイザル嗅覚研究は多数報告があるのに対し、レトロネイザル嗅覚研究は非常に少ない。嗅覚障害患者の多くが味覚障害も同時に訴えることが知られているが、これはレトロネイザル嗅覚が障害されたことによる風味障害が関係している。そのため、嗅覚障害患者の嗅覚機能を評価する際に、オルソネイザル嗅覚の評価だけでなくレトロネイザル嗅覚も評価することが重要である。

レトロネイザル嗅覚の評価方法として、Taste powders を用いる方法が挙げられる。これは、市販のスパイスやインスタントスープなど二十種類の風味パウダーを用いて、口腔内に投与されたパウダーが何かを同定し、その正解数の合計をスコアとするレトロネイザル嗅覚検査方法である。しかし、食品を用いているため、味覚刺激や食感が正答の手掛かりとなってしまふ欠点が指摘されていた。そのため本研究では、味覚刺激を最小限に抑えるために“無味”の風味パウダーを用いることで、新たなレトロネイザル嗅覚検査法を確立することを目的とした。

対象は、2018年にドレスデン工科大学の嗅覚味覚外来を受診した150名（男性40名、女性110名、平均年齢 $40 \pm 15.7$ 歳）とした。100名の健常ボランティア（男性23名、女性77名、平均年齢 $34.0 \pm 12.6$ 歳）と50名の嗅覚障害患者（男性17名、女性33名、平均年齢 $52.3 \pm 14.3$ 歳）を比較した。嗅覚障害の原因の内訳は、特発性（男性6名、女性6名、平均年齢 $56.3 \pm 16.1$ 歳）、感冒後嗅覚障害（男性6名、女性19名、平均年齢 $53.5 \pm 12.8$ 歳）、頭部外傷後嗅覚障害（男性3名、女性3名、平均年齢 $37.8 \pm 8.8$ 歳）、副鼻腔炎（男性2名、女性5名、平均年齢 $53.6 \pm 14.8$ 歳）であった。

オルソネイザル嗅覚はSniffin' Sticksを用いて評価した。Sniffin' Sticksは、フェルトペンの中に嗅素が入っているペン型の検査キットで、同定検査、識別検査、検知域値検査で構成されている。これらの検査結果の合計点（1~48点）から、嗅覚脱失、嗅覚低下、嗅覚正常の診断を行った。

また、レトロネイザル嗅覚検査には、味覚刺激を最小限に抑えた二十種類の“無味”の風味パウダー（Givaudan Schweiz AG, Dubendorf, Switzerland；以下風味パウダーと称する）を用いた。被験者に目隠しをして、鼻翼を指で両側から圧迫した状態で挺舌させた後、約0.05gの風味パウダーを舌背に留置した。その後閉口させ、鼻翼圧迫を解除、鼻腔から呼気排出を行わせ、4つの選択肢から何の香りかを回答させた。風味パウダー投与間隔は約30秒とし、パウダー投与後は毎回水で口腔内をゆすぐよう指示した。正解数の合計をレトロネイザルスコアとして算出した。

健常者は検査の信頼性の検討のため、1週間以内に2回（テスト、再テスト）、嗅覚障害患者では1回のみ、オルソネイザル嗅覚検査、レトロネイザル嗅覚検査を行った。

100名の健常ボランティアのうち、オルソネイザル嗅覚検査で嗅覚正常と診断された94名において、1) 2回の測定で、正答・誤答の一貫性のない風味パウダーを除外、2) テスト、再テストの相関分析、3) Bland-Altman plotの作成、4) 級内相関係数 (Intraclass correlation coefficient; ICC) の算出を行い、レトロネイザル嗅覚検査の信頼性の解析を行った。

その結果2回の測定で正答・誤答の一貫性が低い風味パウダー (レモン、ヨーグルト、チョコレート、チェリー) を除外した。レトロネイザル検査のテスト、再テスト間での Pearson 相関係数は 0.6 ( $p < .001$ ) であった。Bland-Altman plot はテスト、再テストの測定値の差を y 軸、平均値を x 軸にプロットした散布図である。ICC は 0.73 であり、これらの結果から、レトロネイザル検査法の信頼性は適正であると考えられた。

次に、オルソネイザル嗅覚検査結果とレトロネイザルスコアの相関分析、嗅覚正常群、嗅覚低下群、嗅覚脱失群の3群でのレトロネイザルスコアの比較、ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve) の作成を行い、レトロネイザル検査の有効性の検討を行った。

その結果、レトロネイザルスコアはオルソネイザル嗅覚機能と有意な相関を認めた ( $r_{150} = 0.88$ ,  $p < 0.001$ )。レトロネイザルスコアは、嗅覚脱失群、嗅覚低下群、嗅覚正常群の3群比較で有意差を認めた。レトロネイザルスコアは3群においてそれぞれオーバーラップがあり、カットオフ値を定めるにあたって嗅覚低下群の25パーセンタイル (11.5ポイント)、嗅覚脱失群の75パーセンタイル (8ポイント) に注目した。カットオフ値11.5ポイントでは、感度100%、偽陽性率35.7%、ROC 曲線下面積 (Area under curve; AUC) 0.93であった。同様に嗅覚低下群と嗅覚脱失群のカットオフ値8.5ポイントでは、感度96%、偽陽性率12.9%、AUC 0.97であった。

以上のことから、レトロネイザルスコア0から8をレトロネイザル嗅覚脱失、9から12をレトロネイザル嗅覚低下、13以上をレトロネイザル嗅覚正常と提唱する。