

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

A new method for assessment of retronasal olfactory function

後鼻腔嗅覚機能の新たな検査方法

日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器科学分野

研究生 吉野 綾穂

Laryngoscope (2020 年) 掲載

DOI:10.1002/lary.286

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（口腔から後鼻孔を経由して嗅球へ）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。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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 16.1 歳）、感冒後嗅覚障害（男性6名、女性19名、平均年齢 53.5 ± 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 ± 8.8 歳）、副鼻腔炎（男性2名、女性5名、平均年齢 53.6 ± 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。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 での内部信頼性 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は嗅覚障害に対し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した。

第二次審査では嗅覚障害の疾患ごとの違い、認知機能障害者での検討、レトロとオルソの乖離する症例、性差、年齢差での違いなどについて議論された。またさらに今後の covid-19 症例での臨床応用など今後の研究課題及び発展についてなど質疑応答がなされ、それぞれの確かな応答がなされた。