

嗅覚障害診療ガイドライン

1. 目的
2. 対象
3. 利用者
4. 作成者
5. 利益相反
6. 作成手順
 - 1) 疾患の概要
 - 2) 重要臨床課題
 - 3) クリニカルクエスション (CQ)
 - a. CQ の項目決定
 - b. エビデンスの収集
 - ① 文献検索
 - ② 文献採択の方針
 - c. 推奨および推奨度の決定基準
 - 4) 外部評価ならびにパブリックコメント
7. ガイドラインの改訂
8. 疾患の概要
 - 1) 定義、分類、疫学、加齢変化
 - 2) 診断
 - a. 問診
 - b. 診察
 - c. 画像診断
 - d. 嗅覚検査
 - 3) 原因疾患
 - a. 副鼻腔炎
 - b. 鼻炎
 - c. 感冒後嗅覚障害
 - d. 外傷性嗅覚障害
 - e. 神経変性疾患と嗅覚障害
 - f. その他の嗅覚障害（中毒性、薬物性、先天性）
 - 4) 嗅覚障害の QOL
9. 診療アルゴリズム
10. 重要臨床課題
11. クリニカルクエスション

- CQ1 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して薬物療法は有用か？
- CQ2 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して鼻内視鏡手術は有用か？
- CQ3 アレルギー性鼻炎による嗅覚障害に対して薬物療法は有用か？
- CQ4 感冒後嗅覚障害に対して有効な治療法はあるか？
- CQ5 外傷性嗅覚障害に対して有効な治療法はあるか？
- CQ6 嗅覚障害の診断は神経変性疾患の早期診断に有用か？
- CQ7 嗅覚障害に漢方治療は有用か？
- CQ8 嗅覚障害に対してステロイドは有用か？

12. 検索式一覧

13. 参考文献

14. 謝辞

1. 目的

嗅覚障害については、病態が十分に判明していない点が多く、その診断法と治療法が十分に規定されていないことから、日常の臨床において難渋することが少なくない。本ガイドラインでは、嗅覚障害の病態と分類、診断法について解説するとともに、治療法について、エビデンスに基づきガイドライン作成委員のコンセンサスが得られたものを推奨する。

2. 対象

嗅覚障害を有する小児ならびに成人の患者。

3. 利用者

嗅覚障害は一般の医療機関でも扱う疾患であるが、本ガイドラインでは、主として鼻内所見の正確な評価を行うことができる耳鼻咽喉科医を対象とする。

4. 作成者

嗅覚障害診療ガイドライン作成委員会を以下に示す。本委員会は日本鼻科学会から選任された12名の委員と学会の担当理事2名で構成される。

作成委員

三輪高喜（委員長）	金沢医科大学耳鼻咽喉科学
池田勝久	順天堂大学耳鼻咽喉科学
小河孝夫	滋賀医科大学耳鼻咽喉科
小林正佳	三重大学耳鼻咽喉・頭頸部外科
近藤健二	東京大学耳鼻咽喉科
志賀英明	金沢医科大学耳鼻咽喉科学
鈴木元彦	名古屋市立大学耳鼻咽喉科
石橋卓弥	広島大学耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学
都築建三	兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
古田厚子	昭和大学病院耳鼻咽喉科
松脇由典	松脇クリニック品川
元雄良治	金沢医科大学腫瘍内科学

日本鼻科学会担当理事

藤枝重治	福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科
黒野祐一（相談役）	鹿児島大学耳鼻咽喉科

草稿校閲

市村恵一	石橋総合病院
------	--------

文献検索担当者

小嶋智美（特定非営利活動法人日本医学図書館協会）

5. 利益相反

本ガイドラインは日本鼻科学会の事業費によって作成された。日本鼻科学会は特定の団体、企業からの支援を受けているものではなく、本ガイドラインの作成に製薬会社などの企業の資金は用いられていない。

本ガイドライン作成委員会の構成員に非個人的な金銭利害を提供した団体・企業のリストを示す。基準を超えた財政的な関係がある場合は、その CQ の推奨決定からはずすこととした。

ガイドライン作成委員に非個人的金銭利害を提供した団体（50音順）
味の素株式会社、MSD 株式会社、株式会社ツムラ、グラクソ・スミスクライン株式会社、サノフィ株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社

6. 作成手順

1) 疾患の概要:嗅覚障害の定義、病態、分類ならびに診断に関して、国内外で発表されている論文を基に、疾患の概要を作成した。

2) 重要臨床課題:疾患の概要から、重要と思われるものを抽出し、重要臨床課題とした。

3) クリニカルクエスチョン (CQ)

a. CQ の項目決定

重要臨床課題に基づいて、主に原因別の治療方法に関する CQ を委員会の討議により決定した。

b. エビデンスの収集

① 文献検索

特定非営利活動法人日本医学図書館協会の診療ガイドラインワーキンググループに依頼し、文献検索を共同して行った。データベースの検索では、PubMed、医中誌 Web、The Cochrane Library を用いた。データベースの検索対象期間は 1990 年 4 月から 2014 年 9 月までとした。このほか各 CQ につき 2 名の作成委員によりハンドサーチを行った。検索式・検索実行日は、本資料の〇〇~〇〇ページに明示した。

② 文献採択の方針

検索された文献は、タイトル、アブストラクトから明らかに対象 CQ に該当しないものを除外し、残りの文献の内容を吟味した。治療に関する項目では、適切なシステマティックレビューは存在しなかったため、ランダム化比較試験をエビデンスとして採用し、ランダム化比較試験も認められない場合は、非ランダム化比較試験や症例対象研究などの観察研究をエビデンスとして採用した。

治療以外の CQ に関しては、既存のシステマティックレビュー、メタアナリシス、レビュー論文を中心として、疫学研究、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究、基礎実験研究まで含めてエビデンスとして採用した。採用にあたっては、2名の委員が独立して候補を挙げ、一次抽出後に残った論文を2名で協議して二次抽出し、最終的には担当者以外のすべての委員の意見を求めて決定した。

c. 推奨および推奨度の決定基準

推奨および推奨度の決定にはオリジナル Delphi 法を用いた。すなわち、各 CQ に対して担当者を決め、各担当者が個別に評価を行い、その結果を全委員に示して、合意、不一致を決定した。不一致が見られた推奨案に対しては、全委員による投票を行い、推奨および推奨度を決定した。

各 CQ に対するエビデンスの総括を重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さとして、A:強い、B:中等度、C:弱い、D:非常に弱い の4段階で示した。A:強いエビデンスが得られた CQ に対しては、アブストラクトテーブルを付記した。

4) 外部評価ならびにパブリックコメント

本ガイドラインは、草稿完成後、日本鼻科学会学術委員会による外部評価ならびに査読を受け、それらに対する修正を行った後、日本鼻科学会ホームページ上でパブリックコメントを受け付けた。

7. ガイドラインの改訂

今後のエビデンスの更新状況を把握し、必要に応じ、3年を目安に更新を予定している。

8. 疾患の概要

1) 嗅覚障害の定義と分類、疫学、加齢変化

a. 嗅覚障害の定義

嗅覚（きゅうかく）（olfaction、sense of smell）とは、「におい」を感じる感覚のことであり、化学感覚のひとつである。嗅覚障害（olfactory dysfunction）とは、この嗅覚になんらかの異常が生じている状態のことである。

においの用語について、「におい」、「ニオイ」、「臭い」、「匂い」とさまざまに表記されているが、医学的使用に際しては「におい」と表記するのが一般的である。

ヒトが感知できるにおいて強度が最も弱い濃度の測定値を「いきち」（英語で threshold）と呼ぶ。通常漢字表記し、生理学的用語では「閾値」であるが、耳鼻咽喉科の学会では「域値」も使用されてきた。これは、臨床的手技でそれほど厳密ではなく、実用的に「いきち」を測定した場合は「域値」と表記し、生理学的方法で極めて厳密に「いきち」を決めた場合は「閾値」と表記されてきた次第である¹⁾。この定義に基づき、嗅覚障害の診療で標準検査として使用されている基準嗅力検査の結果に関しては「域値」を適用し、それ以外の一般的に使用する「嗅覚いきち」には「閾値」を適用する。

b. 嗅覚障害の分類

① 嗅覚障害の基本的分類

嗅覚障害は、量的障害と質的障害に分類される（表 1）。

(1) 量的障害

においの感覚が減弱した状態である嗅覚低下（hyposmia）と、全くにおいを感ぜない状態である嗅覚脱失（anosmia）に分類される^{2,3)}。医療機関を受診する患者の大部分は量的障害であるため、臨床的に嗅覚障害と呼ばれる場合は、ほとんどが量的障害を指すため、狭義の嗅覚障害とも言える。

(2) 質的障害

においを感じる様態に変化が生じた状態である。代表的なものに異嗅症（dysosmia）がある⁴⁾。異嗅症は、刺激性異嗅症（parosmia、troposmia）と自発性異嗅症（phantosmia）に分けられる。刺激性異嗅症とは、或るものにおいを嗅いだときに「そのもの本来のにおいと異なるにおいを感じる」、「何のにおいを嗅いでも同じにおいとして感じる」など、におい物質の存在下で感じる異常である。自発性異嗅症とは、周囲ににおい物質が存在しない状況で「常に鼻や頭の中ににおいを感じている」「何もにおいがいないはずなのに突然においを感じる」のように、その本人のみが自覚的ににおい感覚を有する状態である。これらの異嗅症は、その症状単独で生じることは少なく、量的障害に伴って生

じることが多い。

嗅盲 (olfactory blindness) とは、ある特定のにおいのみわからない状態のことである。人間には約 400 種類のおい分子受容体が存在しており、このうち一部の受容体が遺伝子変異により発現しないと嗅盲が生じると推測されている。嗅盲となるにおい感覚について、いくつかのおい物質が指摘されており、その一例として、青酸 (シアン化水素) が放つアーモンド臭を感じない人が 10% ほど存在すると言われている⁵⁾。

嗅覚過敏 (hyperosmia) は、その名称から量的な障害と捉えられそうだが、患者の訴えを聞くと、嗅覚閾値の低下ではなく、その感じ方による不快な症状が前面に出ており、また嗅覚検査を行っても閾値に変化がないことが多いため、質的障害に含めるのが適切と考えられている。

その他の質的嗅覚障害について、悪臭症 (cacosmia) とは副鼻腔炎や扁桃炎など、主に上気道の炎症性疾患あるいは腫瘍性疾患により病巣が悪臭を放つもので、患者は常にくさいにおいを感じると訴えるのが特徴である。自己臭症 (egorrher symptom) とは、実際には生じていないのに、自分が口臭、鼻臭または体臭を放っていると思い込んでいる状態のことであり、心因性あるいは精神疾患がその背景に存在することが多く、診療上対応に苦慮することが多い。幻臭 (hallucination) とは統合失調症の一症状であり、狭義の異嗅症との区別は難しいが、基礎に統合失調症が存在すればこの病態と判断ができる。鉤回発作 (uncinate fit) は嗅覚中枢における自発的発火による症状で、側頭葉てんかん発作の前兆として現れることもあるが、原因不明であることが多く、明確な分類は困難であるため、その他の質的異常に含まれる。

② 嗅覚障害の病態別分類

嗅覚障害は、鼻腔から大脳の嗅覚野である眼窩前頭皮質までのあらゆる嗅覚路の異常によって生じうる。ただし、異常が生じる部位により病態と原因が異なるため、以下の 3 つの病態に分類される (図 1)^{3,6)}。

(1) 気導性嗅覚障害 (conductive olfactory dysfunction)

鼻呼吸時に外鼻孔から吸入された空気が嗅細胞の存在する嗅裂部に到達せず、におい分子が嗅細胞上の受容体と結合できないために生じる嗅覚障害である。慢性副鼻腔炎、特にポリープ (鼻茸) を伴う例に多く、その他アレルギー性鼻炎が原因となる。その他、まれに鼻腔腫瘍や鼻中隔などの骨折により鼻腔内形態に変形が生じ、嗅裂部への気流が障害されて生じる例もある。

(2) 嗅神経性嗅覚障害 (sensorineural olfactory dysfunction)

嗅細胞が傷害を受けて嗅覚の低下をきたす状態である。この病態には、感冒後嗅覚障害のように、嗅細胞へのウイルス感染により嗅細胞が傷害を受ける場

合と、頭部、顔面の外傷により嗅神経軸索が傷害を受け、結果的に嗅細胞が変性脱落する場合とがある。嗅細胞は樹状突起、細胞体、軸索（嗅糸）から構成される双極細胞で、樹状突起の末梢には嗅線毛が存在する。樹状突起は嗅粘膜表面に突出して、嗅粘液を介して外気と接しているため、直接ウイルス感染の影響を受ける。その他、薬物性嗅覚障害では、嗅細胞の再生への影響あるいは薬物による毒性により、嗅細胞の傷害が起こる。外傷性嗅覚障害では、一次性外傷による嗅糸切断で生じたり、切断されなくても圧迫、浮腫、局所循環の障害により嗅細胞の傷害が生じる。反衝外傷（contrecoup injury）が後者の典型例で、前頭蓋底に骨折が生じなくても、後頭部打撲で脳振盪が生じると、篩板に固定されている嗅神経軸索に過剰な外力（張力）が加わって過伸展が生じ、軸索損傷を生じる。そのほか、開頭手術時の大脳牽引時に生じることもある。嗅糸の損傷を MRI などの画像検査で指摘することは難しく、障害の診断とその証明が難しいことが多い⁷⁾。

(3) 中枢性嗅覚障害（central olfactory dysfunction）

嗅球から、嗅索、大脳前頭葉に至る頭蓋内の嗅覚路の障害により生じる嗅覚障害である。原因は頭部外傷による脳挫傷が最も多い。その他、脳腫瘍、脳出血、脳梗塞も原因となる。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にも嗅覚障害が合併し、特にこれらの疾患の主症状発症前に嗅覚障害が出現することが知られている⁸⁻¹¹⁾。中枢性嗅覚障害では、嗅覚自体の低下とともに、その認知能力および識別能力の低下が特徴とされている。よって、嗅覚検知域値が正常で、かつ認知域値が上昇しているという検知-認知域値の乖離を認めることもある³⁾。

【解説】

本ガイドラインでは、旧来わが国で用いられてきた病態分類¹⁾に対して変更を加えたので、その理由について解説する。旧来用いられてきた病態分類では、呼吸性嗅覚障害、末梢神経性嗅覚障害、混合性嗅覚障害、中枢性嗅覚障害の4つに分類し、末梢神経性をさらに嗅粘膜性と狭義の末梢神経性（軸索性）に細分類した。その後、狭義の末梢神経性が独立して、嗅粘膜性と末梢神経性とに分類する報告も現れた³⁾⁵⁾。しかし、感冒後嗅覚障害に代表される嗅粘膜性と、外傷性に代表される狭義の末梢神経性とは、発症機転は異なるものの、結果として現れる病態は同一であり、嗅粘膜性と狭義の末梢神経性を嗅神経性嗅覚障害としてまとめた。また、混合性は分類がなされた後のカテゴリーが複数混合して生じるものであり、分類のカテゴリーとするには不適切であると考え削除した。混合性には、慢性副鼻腔炎による呼吸性と末梢神経性との混合、加齢変

化による嗅細胞の減少（末梢神経性）と中枢機能の低下（中枢性）の混合など、様々な原因が含まれていることも削除となった理由である。この結果、現在、米国、欧州において用いられている、conductive、sensorineural、central の3分類とも整合性が取れ、嗅覚障害診療の国際的共通性を構築するためにも有用であると考え、本ガイドラインでは上記の分類を採用した。

③ 嗅覚障害の原因別分類

量的嗅覚障害を発症する原因の分類を表2に示す。どの施設からの報告においても、原因として最も多いのは慢性副鼻腔炎で、次いで感冒、頭部外傷の順に多い^{2,3,12}。よって、これらは嗅覚障害の三大原因とも呼ばれている。その他の原因としてアレルギー性鼻炎、脳疾患、薬物、先天異常、加齢、心因的要因がある。また、原因診断がつかない嗅覚障害もある。

c. 嗅覚障害の疫学

① 嗅覚障害の有病率

米国の National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) が 1998 年に発表した報告によれば、米国の嗅覚障害者数は 1994 年の時点で 270 万人であり、これは当時の同国成人の約 1.4%であった¹³。最新の報告としては、同じ米国の Beaver Dam Offspring Study で 2,838 名の成人に対する調査が行われ、そのうち 3.8%に嗅覚低下を認めたと報告されている¹⁴。その他の報告も合わせて、米国での嗅覚障害罹患率は人口の約 1~3%と考えられている^{15,16}。

スペインのカタロニア地方において 2003 年に行われた OLFACAT study では、5 歳から 91 歳までの 10,783 名に簡易な嗅覚検査とアンケート調査を行い、9,348 名から有効回答を得た結果、全体の 19.4%に検知の低下を認め、48.8%に同定能の低下を認めたと報告している¹⁷。また、検知、同定の脱失を認めたのはそれぞれ 0.3%、0.8%で、嗅覚低下は全ての年代において女性よりも男性に多いと報告している。

一方、本邦における嗅覚障害者数は、まだ全国的な疫学調査が行われたことがないため、現時点では不明である。嗅覚障害の診療目的で医療機関を受診した患者に基づいた統計によれば、嗅覚障害患者数は 50 歳代が最も多いとする報告がほとんどである。性別については、女性優位、男性優位とする報告がそれぞれあるが、概して女性の方が男性よりも約 1.5 倍多いとする報告が多い¹⁸。

② 嗅覚の加齢変化

嗅覚の年齢変化について、米国の Doty らは嗅覚同定検査法である University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)を用いて、明らかに嗅覚障

害の原因となる疾患が認められないアメリカ人を対象として調査した結果、男性は 60 歳代、女性は 70 歳代から有意に嗅覚低下を認めたことと報告している¹⁹⁾。前述の NIDCD の全米調査では、65～74 歳の約 2.7%、75 歳以上の 4.6% に嗅覚障害があると報告されている¹³⁾。また、前述の Beaver Dam Offspring Study では 65 歳以上に限れば 13.9% に嗅覚低下を認めたと報告している¹⁴⁾。さらに、65 歳以下ではおよそ 1% の罹患率であるが、65 歳以上のうち、50% 以上が嗅覚障害者であるとの報告もある^{13,20-22)}。NIDCD の調査と他の調査との大きな違いは、前者が対象者の自覚のみに基づくアンケート調査であったのに対して、後者はいずれも何らかの嗅覚機能検査を用いて調査した結果であるためである。したがって、多くの高齢者は、自身の嗅覚低下に気づいていない可能性も考えられる。また、嗅覚低下で問題になるのは、特定される疾患を除けば 65 歳以上の高齢者であるといえる²²⁾。

欧州の 2003 年 OLFACAT study では、検知能力が全ての年代において加齢とともに低下するのに対して、同定能力は加齢とともに 40 歳でまで上昇後 60 歳までプラトーを維持し、それ以上の年齢では低下すると報告している¹⁷⁾。

日本人では、綾部ら²³⁾がスティック型嗅覚同定検査 (OSIT-J) を用いて、自覚的嗅覚障害のない正常人を対象に調査した結果、男女ともに 50 歳代から徐々に嗅覚が低下し、その後年代が進むに連れてその低下度が大きくなることを報告している。

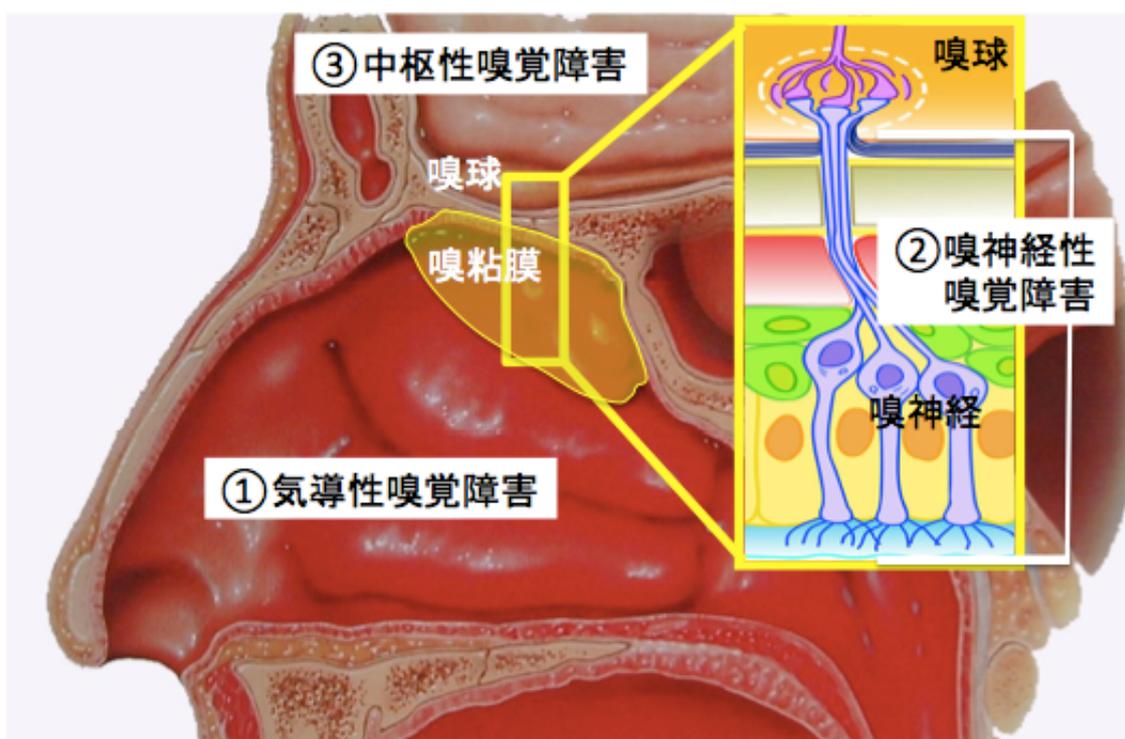
③ 嗅覚障害の危険因子

Beaver Dam Offspring Study の中で、高齢、鼻茸・鼻中隔彎曲症などの鼻疾患の存在、血管病変、女性における喫煙が嗅覚障害の危険因子として挙げられている¹⁴⁾。また、OLFACAT Study では検知脱失のリスクファクターは男性、同定能消失の危険因子は高齢と頭部外傷の既往であるとしている。その他、肥満と糖尿病が嗅覚障害のリスクファクターであることが 10 編の論文レビューにより報告されている²⁴⁾。また、一部の職業 (化学物質) も嗅覚障害の危険因子であるという報告があり、冷蔵庫コイル工場 (真鍮製造) の従業員²⁵⁾、電気化学工場 (乾電池製造) の従業員²⁶⁾が、いずれもカドミウム蒸気への曝露が原因で嗅覚障害を発症したことが報告されている。

ただし、異なる疫学調査間でリスクファクターの不一致も認められている。具体的には、Beaver Dam Offspring Study では女性における喫煙は嗅覚障害の危険因子とされている一方で、OLFACAT Study では喫煙は危険因子とはされていない。これは調査の規模と方法の違い、疫学調査を施行した国、地域の違いによる可能性があり、これらの背景を踏まえた上での危険因子であることに留意が必要である。また、国や地域が異なれば日常経験するに違いがあるという嗅覚の cultural bias が存在する。嗅覚障害の危険因子に関する調査報告の

ほとんどは、欧米など海外からのものであるため、これらの結果がそのまま日本人にも当てはまるかについては今後検証が必要である。

図1 嗅覚障害の部位別分類



貼り付けて不鮮明ですが、印刷に出す際はパワーポイントのクリアな絵で出します。

表 1 嗅覚障害の分類

量的嗅覚障害 (quantitative olfactory dysfunction)

嗅覚脱失 (anosmia)

嗅覚低下 (hyposmia)

質的嗅覚障害 (qualitative olfactory dysfunction)

異嗅症 (dysosmia)

刺激性異嗅症 (parosmia, troposmia)

自発性異嗅症 (phantosmia)

嗅盲 (olfactory blindness)

嗅覚過敏 (hyperosmia)

その他

悪臭症 (cacosmia)

自己臭症 (egorrher symptom)

幻臭 (hallucination)

鉤回発作 (uncinate epilepsy)

表 2 嗅覚障害の原因分類

慢性副鼻腔炎

感冒

頭部外傷

アレルギー性鼻炎

脳疾患

薬物

手術 (脳、頭蓋底、鼻副鼻腔)

先天異常

加齢

2) 診断

a. 問診

嗅覚障害の診断において、問診は重要である（表3）。詳細な問診により、診断のため必要な検査を選択する。

発症時期:気導性嗅覚障害以外では鼻内視鏡検査や画像検査で異常を検出できないことがある。頭部外傷、感冒、薬物暴露など嗅覚障害発症に先立つ出来事を聴取することにより、病因を推測することができる。病悩期間が長いと嗅覚予後は不良となることがある²⁷⁾。慢性副鼻腔炎による嗅覚障害は徐々に進行するが、頭部外傷や感冒による嗅覚障害の発症は急なことが多いため、発症時期を推測しやすい。

嗅覚障害の程度:嗅覚障害の自覚的低下度と実際の嗅覚機能は相関するので、問診で嗅覚障害の程度（軽度、中等度、高度、脱失）を確認することは有意義である。ただし、自覚症状が実際の嗅力と大きく乖離することもあるため²⁸⁾、単純な問診のみで嗅覚機能を評価することには限界がある。嗅覚の自己評価方法として、**visual analogue scale (VAS)**²⁹⁾および「日常のにおいアンケート」(日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会作成)³⁰⁾があり、自覚的な嗅力を簡便に定量化することができる。これらの結果は基準嗅力検査の結果と相関がある。VASの使用例を示す(図2)。まず、無地の紙に100 mmの直線を引き、「全くにおわない」を左端に、「正常ににおう」を右端に置き、次に、患者に現在のにおい状態を線上にプロットしてもらい、左端からプロットした点までの距離がVASのスコア(mm)となる。つまり、正常に近いほどVASスコアは100に近くなる。「日常のにおいアンケート」には、日本人になじみのある20種類のにおいの名前が提示されている。これらのにおいについて、「わかる」、「時々わかる」、「わからない」で答え、それぞれ、2点、1点、0点で点数化する。回答点数の合計点を分子とし、回答項目の満点分を分母とした割合(%)をアンケートスコアとして算出し、においの程度を評価する((アンケートスコア(%))=(回答点数の合計点)/(回答項目の満点分))。ただし、「最近、嗅いでない」「嗅いだことがない」という項目が設けられており、これが11項目以上なら検査の信頼性が低く、検査は無効となる(図3)。

症状経過:嗅覚障害の症状経過（固定、悪化、改善、変動）について問診する。アレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎などの気導性障害を伴う場合、鼻腔の状態により嗅覚が変動することがある。一方、感冒後や頭部外傷では嗅覚の変動は少ない²⁸⁾。また、感冒や頭部外傷による嗅覚障害は自然回復する症例もあり³¹⁾、受診時に嗅覚障害が改善傾向にあるか聴取することは、今後の嗅覚予後を予測する上で重要である。

異臭の有無:異臭症の状態は問診でしか把握できないが、異臭症患者の表現は

様々で、あいまいな表現もあり、注意深い聴取が必要である。感冒後嗅覚障害で異嗅症が出現することが多いが、頭部外傷、慢性副鼻腔炎、加齢に伴う嗅覚障害や、側頭葉疾患、精神疾患など様々な原因で出現する⁴⁾。

味覚障害の有無:嗅覚障害を主訴に受診する患者は味覚障害も自覚していることがある³²⁾。しかし、味覚障害と嗅覚障害を混同していたり、味覚障害を訴えるが、実際は嗅覚障害が原因の風味障害例もある。嗅覚外来受診患者のうち風味障害患者の割合は7.5-14%で、味覚障害合併患者の割合は3.5-13%である^{28), 32-34)}。

既往歴:副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、頭部外傷、手術歴(脳、頭蓋底、鼻副鼻腔)、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病)など嗅覚障害と関連が深い疾患がないか問診する。その他、肝障害³⁵⁾、腎障害³⁶⁾、悪性腫瘍²²⁾、糖尿病³⁷⁾、統合失調症³⁸⁾、てんかん³⁸⁾、HIV感染症³⁹⁾、ミクリッツ病⁴⁰⁾、ベーチェット病⁴¹⁾、多発血管炎性肉芽腫症⁴²⁾なども嗅覚障害を合併することが報告されている。

薬物内服歴:本邦ではテガフル・ウラシルによる報告が多い^{43),44)}。高血圧治療薬、抗高脂血症薬、抗菌薬など様々な薬物が嗅覚障害を引き起こす可能性がある⁴⁵⁾が、長期内服によって嗅覚障害が出現する可能性もあり、実際には因果関係が証明しにくい。

喫煙歴、職業歴:喫煙は用量依存性に嗅覚を悪化させ、逆に禁煙により嗅覚を改善させる⁴⁶⁾。また、喫煙は嗅覚障害を難治化させる要因となり⁴⁷⁾、慢性副鼻腔炎において嗅覚障害重症化の危険因子となる⁴⁸⁾。有機溶剤の暴露⁴⁹⁾や頭部外傷による嗅覚障害は職業性に発生する場合がある。

嗅覚障害の日常生活への影響:嗅覚障害は日常生活に大きく影響を与え、食品の腐敗、調理、食思など食事関連の問題を生じるとともに、火災・ガス漏れなど日常の危険に気づかないことに対して不安やうつ状態など精神面へ影響を与えることもある^{32), 50)}。

b. 耳鼻咽喉科的診察

前鼻鏡検査、鼻内視鏡検査を行い、鼻腔内に浮腫、鼻茸、分泌物など、におい分子が嗅粘膜に到達するのを妨げる病変が存在しないかを確認する。気導性嗅覚障害における鼻内視鏡検査での診断率は高い。気導性嗅覚障害60例を対象とした研究では、91%の症例が診断可能であった⁵¹⁾。嗅裂から発生する鼻茸も多く⁵²⁾、鼻内視鏡検査を用いた嗅裂の観察は特に重要である(図4 a-d)。先端径が2mm前後の細径の鼻腔ファイバースコープや針状硬性鏡を用いて観察すると容易である。鼻内視鏡検査の際、嗅裂粘膜所見の変化や引き続き施行する嗅覚検査の結果への影響を避けるため、通常は施行する局所表面麻酔薬や血管収

縮薬による前処置を行わずに観察するのが望ましい。

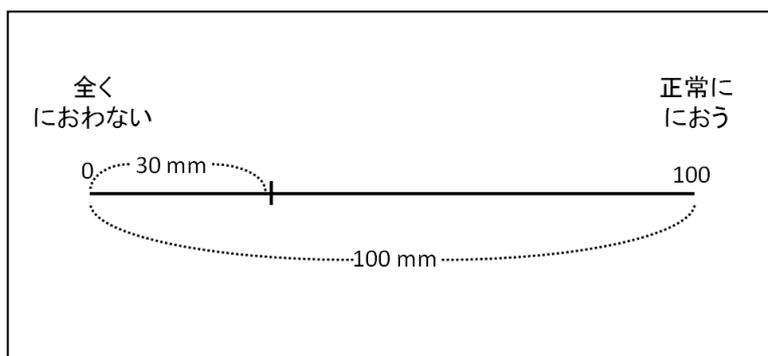
c. 画像診断

鼻副鼻腔の形態的異常や炎症性病変を診断するため画像検査を行う。単純 X 線では副鼻腔混濁陰影の有無は評価できるが、上顎洞や前頭洞に比較し、嗅覚障害の原因となりやすい篩骨洞の診断精度は低い⁵³⁾。また、嗅裂の病変も単純 X 線では評価できないため、嗅覚障害の診断には CT を行う⁵⁴⁾。CT の撮影条件としては、冠状断、骨条件での撮影で、副鼻腔炎、ポリープの有無、鼻中隔、鼻甲介、嗅裂の状態を評価できる (図 5 a, b)。MRI 検査は、嗅覚障害をおこす頭蓋内病変を疑うときに実施する⁵⁵⁾。前頭蓋窩の前頭葉下面を 2 mm スライスで冠状断撮影することにより、嗅球、嗅索、嗅溝ならびに大脳皮質嗅覚野である眼窩前頭皮質が観察でき、嗅覚中枢に異常がないか評価できる⁵⁶⁾ (図 6 a-d)。頭部外傷⁵⁷⁾、脳腫瘍⁵⁸⁾、Kallmann 症候群などの先天性嗅覚障害⁵⁹⁾の診断に有用である。また、嗅覚障害を合併する神経変性疾患の補助診断としても有用であり、Alzheimer 病では内側側頭葉の萎縮⁶⁰⁾、多発性硬化症では T2 強調像で高信号となる病巣を検出できる⁶¹⁾。問診や CT 検査などで原因が明らかでない場合に、中枢性病変を鑑別する目的で MRI 検査を行うことがあるが病変検出率は低い⁵⁸⁾。問診、鼻内視鏡検査で原因不明であった嗅覚障害患者に対して MRI 検査を行った報告では、122 例中 6 例 4.9% に嗅窩部髄膜腫などの脳腫瘍が発見された⁵⁸⁾。

表 3 問診内容

発症時期
嗅覚障害の程度（軽度、中等度、高度、脱失）
症状経過（固定、悪化、改善、変動）
異臭の有無
他の鼻症状の有無
味覚障害の有無
既往歴
薬物投与歴
嗜好歴（喫煙、アルコール）
職業歴
障害の日常生活への影響

図 2 Visual analogue scale (VAS) 使用例



「現在のにおいの状態はどれくらいですか？縦線を入れてください。」と質問する。図の VAS の結果は 30 (mm)となる。

図3 「日常のにおいアンケート」³⁰⁾

以下のにおいがわかるかどうかを、○をつけてお答え下さい。

	わかる	時々わかる	わからない	最近嗅いでない 嗅いだことがない
①炊けたご飯	2	1	0	▲
②味噌	2	1	0	▲
③海苔	2	1	0	▲
④醤油	2	1	0	▲
⑤パン屋	2	1	0	▲
⑥バター	2	1	0	▲
⑦カレー	2	1	0	▲
⑧炒めたニンニク	2	1	0	▲
⑨みかん	2	1	0	▲
⑩イチゴ	2	1	0	▲
⑪緑茶	2	1	0	▲
⑫コーヒー	2	1	0	▲
⑬チョコレート	2	1	0	▲
⑭家庭ガス	2	1	0	▲
⑮生ごみ	2	1	0	▲
⑯材木	2	1	0	▲
⑰汗	2	1	0	▲
⑱糞便	2	1	0	▲
⑲花	2	1	0	▲
⑳香水	2	1	0	▲

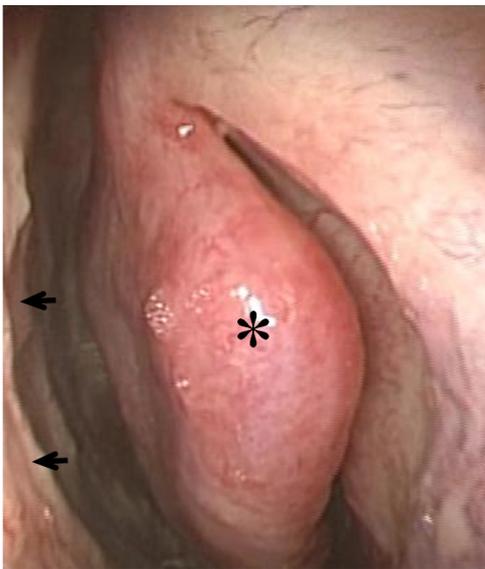
点数

満点

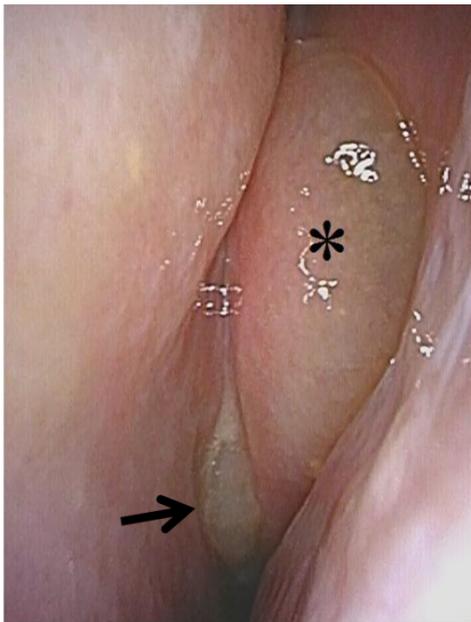
アンケートスコア

%

図4 鼻内視鏡検査所見

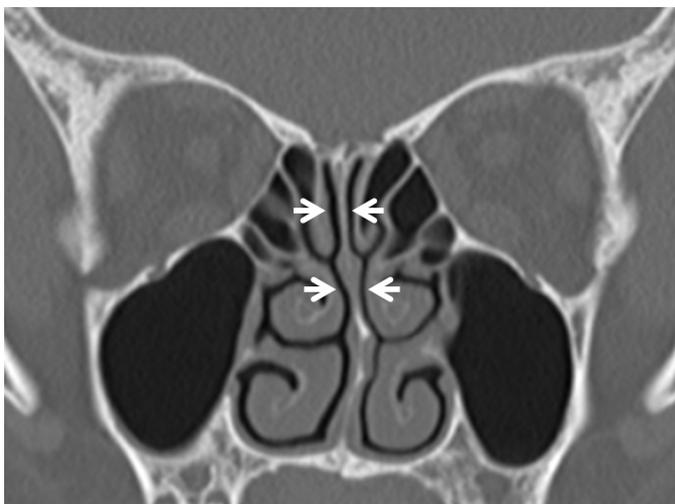


a) 正常例（左鼻腔）の嗅裂所見。*は中鼻甲介。黒矢印は鼻中隔。嗅裂は開存している。

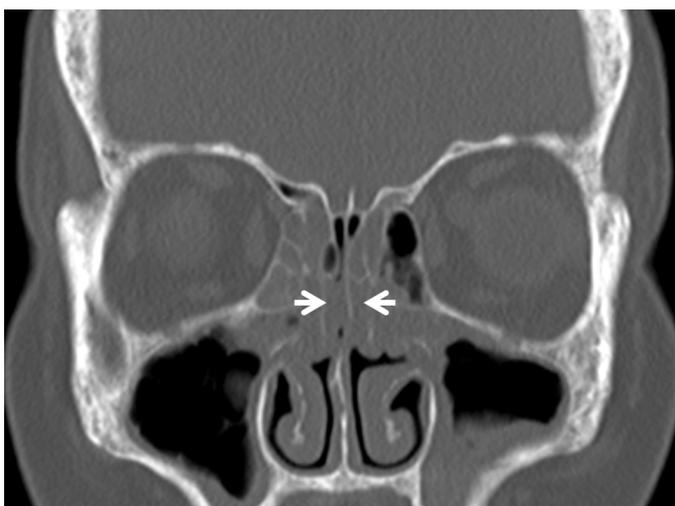


b) 慢性副鼻腔炎例（左鼻腔）。*は中鼻甲介。中鼻甲介は浮腫状に腫脹している。嗅裂にポリープ（矢印）を認める。

図5 単純 CT 検査所見

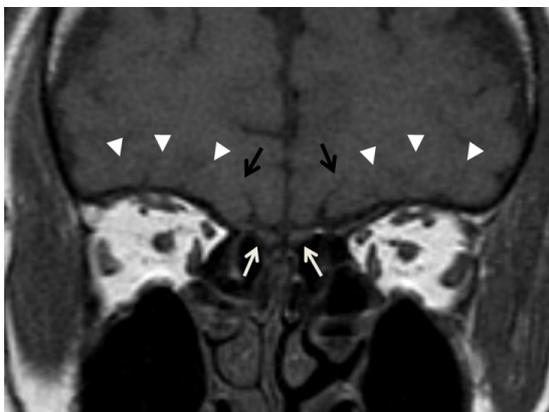


a) 正常例。篩骨蜂巣に陰影がなく、嗅裂（白矢印）が開存している。

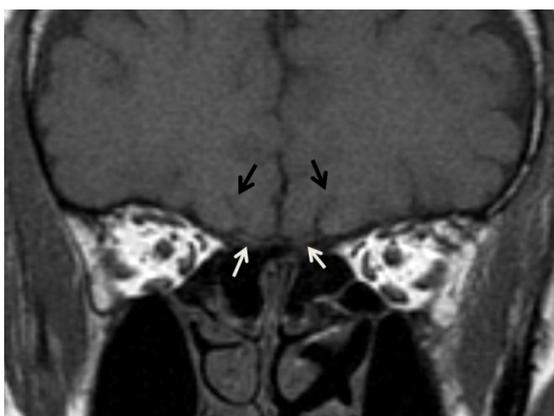


b) 慢性副鼻腔炎例。上顎洞、篩骨蜂巣に陰影を認め、嗅裂（白矢印）にも陰影が充満している。

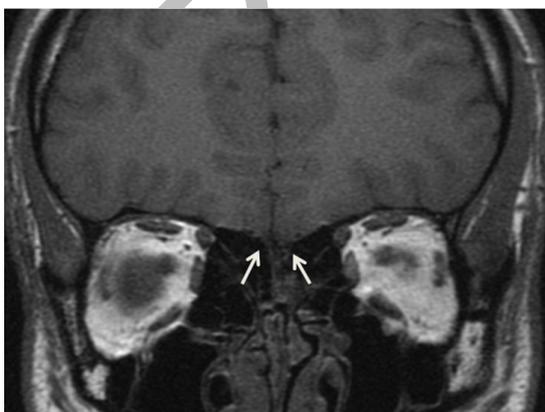
図6 MRI 検査所見



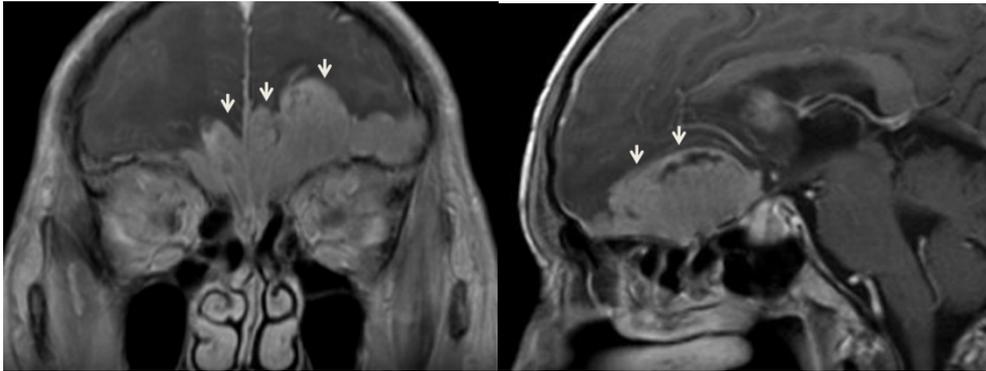
a) 正常例 (T1 強調像)。嗅球 (白矢印)、嗅溝 (黒矢印)、大脳皮質嗅覚野である眼窩前頭皮質 (白三角) が観察できる。



b) 正常例 (T1 強調像)。嗅索 (白矢印)、嗅溝 (黒矢印) が観察できる。



c) Kallmann 症候群例 (T1 強調像)。嗅球 (白矢印) が欠損している。



d) 嗅窩部髄膜腫例（造影 T1 強調像）。嗅覚脱失と認知障害を主訴に受診した。造影効果のある腫瘍（白矢印）が前頭葉下面に局在している。

d. 嗅覚検査

最も簡潔な嗅覚検査法は、手元にある物質を、目を閉じた患者の鼻腔に近づけ、嗅覚の有無を返答させることだが、明確に障害程度を判定できる評価方法の確立が必須である。世界各国で、さまざまな嗅覚検査が開発されているが、国際的に統一された方法はない。本稿では嗅覚検査の定義と分類を述べ、わが国で用いられている自覚的嗅覚検査を中心に世界で用いられている検査法を解説する。

嗅覚検査は提示したにおいて被検者の自覚に基づく応答により結果を得る自覚的検査と、におい刺激を与えた際の生体の変化を検出して示す他覚的検査に分けられる。自覚的検査はさらに閾値（域値）検査（**threshold test**）、同定検査（**identification test**）、識別（弁別）検査（**discrimination test**）に分類される。閾値検査とは与えられたにおいをどの濃度でにおいとして感じる事ができるか、その最小濃度を求めるものである。同定検査はあるにおいを嗅いだときにそれが何のにおいか、何に似たにおいかを回答として求める検査である。識別（弁別）検査はあるにおいと別のにおいの違いがわかるか否か調べる検査である^{62),63)}。これらの検査結果を総合的に判断して嗅覚障害の程度を判定する。

嗅覚検査の分類を表4に示す。これらの検査のうち、日本で現在、保険診療において診療報酬請求が可能な検査はT&Tオルファクトメーターを用いた基準嗅力検査と静脈性嗅覚検査だけである。小児の場合、嗅覚検査が理解できず、明確なにおいの回答をできないこと、また静脈注射の施行を拒否することもあり、嗅覚評価ができないことも多い。

① 自覚的検査

(1) 基準嗅力検査

T&Tオルファクトメーター（第一薬品産業株式会社、東京）（図7）はわが国で開発された嗅覚検査キットであり、これを用いて行う検査を基準嗅力検査と呼ぶ。この検査は保険請求上は基準嗅覚検査と呼ばれる。T&Tの名称は開発者の豊田文一（金沢大学）と高木貞敬（群馬大学）の両名の頭文字に由来する。

T&Tオルファクトメーターは表5に示す嗅覚測定用基準臭AからEの5種類のにおいで構成される。各嗅素は0を正常嗅覚者の域値濃度とし、10倍希釈でBを除いてにおいが-2から5までの8段階に、Bのみ-2から4までの7段階に分けられており、-2が最も薄い濃度である。

● 検査方法

検者は幅7mm、長さ140mmの専用濾紙の一端を持ち、他端の10mm程度を液体である基準臭に浸してから被検者に渡す。被検者は基準臭のついた濾紙の

先端を鼻先約 1cm に近づけてにおいを嗅ぐ。基準臭を提示する順序は A から始めて B、C、D、E の順とし、A の-2 からにおいを嗅ぎ、表 5 に示したにおいと同等のにおいの表現できる濃度まで段階的に濃度を上昇させる。表現できたら、次に B の-2 からにおいを嗅ぎ、以下同様に E のにおいまで行う。被検者がにおいを初めて感じた番号を検知域値、次に何のにおいか、どんな感じのにおいか表現でき、表 5 に示したにおいと合っている、または近い表現をしたときの番号を認知域値とする。結果はオルファクトグラム (図 8) に記入し、検知域値は○印、認知域値は×印、最も濃い液でもにおいが分からない場合 (スケールアウト) は↓印を用いる。5 種の嗅素の検知域値、認知域値の平均 $(A+B+C+D+E)/5$ を求めてそれぞれ平均検知域値、平均認知域値とする。スケールアウトは B 以外では 6、B のみ 5 として計算する。従ってすべてのにおいを感しない被検者の場合の平均検知域値、平均認知域値はどちらも $(6+5+6+6+6)/5$ で 5.8 となる。T&T オルファクトメーターは、検知域値の測定は域値検査、認知域値の測定は域値検査と同定検査の両者を兼ねた検査法といえる⁶⁴⁾。

検査時の注意として室内自体ににおいが無いこと、室温は 20 から 25°C で部屋の換気を充分に行うことが必要であり、基準臭が室内に広がらないように専用の脱臭装置を用い、装置の前で検査を行う (図 9)。使用後の濾紙は 1 本嗅ぐごとに直ちにポリ袋に入れ、検査終了後に袋の口を縛り、さらに蓋のある汚物缶に廃棄する。

5 種の基準臭はいずれも単一のにおい分子からなり、必ずしも日常生活で経験するにおいと限らない。被検者が回答に困惑することがしばしばあり、また検者も時に被検者の応答に対して、正誤の判定に迷うことがある。例えば E の skatole は、高濃度では糞臭であるが、低濃度ではジャスミン臭として香水にも含まれている物質である^{63),64)}。そのため被検者の応答の正誤判定には検者の経験や判断を要する。被検者が解答に困惑するときには、表 6 に示すようなにおい語表を被検者に提示し、そのうち各嗅覚に対して(1)(2)を選択した場合を正解とすることがある。またこの方法は小児の認知域値検査にも用いられる^{63),65)}。

● 検査結果の判定

嗅覚の状態はにおいを感してもどのようなにおいかわからなければ意味をなさないため、嗅覚障害の程度は表 7 に示すように平均認知域値から 5 段階に分けている。本検査は嗅覚障害の程度を判定できると同時に、障害程度が数値で表されるため患者の改善度も判定できる。日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会では本検査を用いた嗅覚障害改善基準を作成している (表 8)⁶⁴⁾。また労災保険における障害等級の認定ならびに自動車損害賠償責任保険後遺症障害診断ではこの検査結果を用いて障害等級を判定する。労災保険の障害認定では平均認知

域値が 5.6 以上（嗅覚脱失）は第 12 級の 12、2.6 以上 5.5 以下（嗅覚減退）は第 14 級の 9 を準用するよう定められている⁶⁶⁾。

嗅覚正常者あるいは多くの嗅覚障害者では、認知域値は検知域値と同じ値かあるいは 1 段階上昇した値となる。両者に乖離がみられる場合、においては感じるがどのようなにおいかわからない状態を示し、においの認知機能、同定能力の低下が指摘され、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の可能性のあることを覚えておく必要がある⁶³⁻⁶⁵⁾。

本検査は自覚的検査のため詐病の判定は困難であるが、詐病の疑いがある場合には、目隠しをした状態で嗅素 C の 5 などの不快な強いにおいを提示し、被検者の反応を観察するとよい⁶³⁾。

(2)噴射式基準嗅力検査 (Jet Stream Olfactometer)

これは嗅覚検査普及のため、T&T オルファクトメーター（基準嗅力検査）の特徴を生かし、室内汚染を防止すること、刺激の定量化を図ることをコンセプトとして開発された検査で、従来の嗅素瓶を完全に密封した形状にし、ポンプで送気する噴射式嗅覚刺激装置（永島医科器械株式会社、東京）を用いて行う検査である。送気部は充電式のポンプが内蔵され、手元のボタンで一定時間の送気が可能となっており、におい刺激部はにおい物質の入ったカセットとノズル部に分かれて、カセットおよびノズルは着脱可能である。ノズル先端約 2cm が約 45 度の角度で上方に屈曲している。検査に用いる嗅素は T&T オルファクトメーターと同じ 5 種類の基準臭を用い、基準臭 1.5ml を分注して用いる。

検者は被検者の一側の外鼻孔をテープまたは被検者自身の指で閉鎖する。検者はノズルを他側鼻腔内に嗅裂方向に向けて約 0.5 から 1.0cm ほど挿入し、被検者の吸気に合わせて刺激ボタンを 1 回押す。さらに少し間をおいて刺激ボタンを再度押す。基準臭の提示の順序および検知域値、認知域値の評価方法は T&T オルファクトメーターを用いた基準嗅力検査と同様である。一側が終わると同様の操作で反対側の検査を行うが、同一嗅素で両側の測定を行ってから次の嗅素に移行してもよい⁶⁷⁾。

この検査の結果と T&T オルファクトメーターを用いた基準嗅力検査の結果との間に相関がみられるが、Jet Stream Olfactometer では脱臭装置が不要、においの刺激量が一定、両側での嗅覚機能の測定は行えず片鼻ずつの測定、三叉神経への影響がある点が異なっている⁶⁸⁾。

現在、本装置は製造中止となっており入手ができなくなっている。

(3)静脈性嗅覚検査 (アリナミンテスト)

静脈性嗅覚検査はアリナミン®注射液（一般名：プロスルチアミン、10mg、2ml、武田テバ薬品株式会社、滋賀）を静脈内に注射し、注射開始からにおいを感じるまでの時間とにおいを感じてから消失するまでの時間を測定する検査である。検査に用いる注射液の名前からアリナミンテストと呼ばれている。脱臭装置など特別な器具は必要なく簡便で広く行われている嗅覚検査である⁶²⁾。

● 検査方法

アリナミン®注射液を被検者の左上肢正中静脈へ等速度で20秒かけて注入する。注入開始からニンニクまたはタマネギのようなアリナミン臭が感知されるまでの時間を潜伏時間、においを感じ始めてから消失するまでの時間を持続時間として測定する。被検者にはほぼ2秒間に1回の安静鼻呼吸をしてもらい、においの消失判定は安静鼻呼吸の状態を続けて2から3呼吸の間においがしなくなった時点で行う。

本検査は簡便で短時間施行できる安価な検査であるが、静脈注射という侵襲を伴う検査であるとともに、アリナミン®注射液による注射部位から肩にかけての血管痛を訴える被検者は少なくなく、検査前には十分な説明が必要である。

アリナミン F®注射液（一般名：フルスルチアミン、武田テバ薬品株式会社、滋賀）も注射液として存在するが、これはにおいの強度を弱めた製品であり、本検査用注射液としては適していない。

● 検査のメカニズム

静脈注射後、血液循環時間を経てプロスルチアミンの分解産物の混合ガスが肺で拡散し呼気中に排泄され、後鼻孔経由で嗅上皮に至り、嗅細胞を刺激してにおいが生じるのが主なメカニズムであると考えられている^{69), 70)}。しかし、後鼻孔経由の呼吸機能を喪失した喉頭全摘術後の患者でも、本検査でニンニク臭を感じることがあり、嗅素が血行性に直接嗅細胞を刺激するか、あるいは血行性に嗅粘膜に到達し、ボウマン腺からの分泌液を介して嗅細胞を刺激する可能性も考えられている^{71), 72)}。

図10で示すように呼気中に排出される分解産物の1つであるN-プロピルメルカプタンの濃度を健常者で測定すると、その濃度が上昇し嗅覚閾値を超えてにおいを感じた時点が潜伏時間となり、その後30から40秒後で最高濃度に達した後、徐々に低下するがその低下速度は遅く、3分経過した時点でも閾値の100倍程度は保たれている。しかし同時に被検者には嗅覚疲労現象が生じ、嗅覚閾値が上昇するため、においを感じなくなり、その時点までが持続時間となる。潜伏時間は被検者の嗅覚閾値の上昇に伴って延長し、持続時間は嗅覚閾値の上昇と疲労現象のおこりやすさによって短縮すると考えられる^{70), 72)}。

● 検査結果の判定

嗅覚正常者の測定値は、潜伏時間:平均 8 秒、持続時間:平均 70 秒で、嗅覚が低下すると潜伏時間が延長し、持続時間が短縮する。本検査に全く反応が認められない場合は嗅覚脱失とする⁷⁰⁾。

本検査は嗅覚低下、嗅覚脱失の判断に用いることが可能であるが、嗅覚閾値や障害程度を判定することはできず、識別検査、同定検査の機能は持っていない⁶³⁾。

また労災保険における障害等級の認定ならびに自動車損害賠償責任保険後遺症障害診断では、嗅覚脱失については、アリナミン F[®]注射液を除く静脈性嗅覚検査による検査所見のみによって確認しても差し支えないとされている⁶⁶⁾。

静脈性嗅覚検査でにおいを感じる場合には、治療により嗅覚の改善を認めることが多いため、嗅覚障害の改善率・予後判定に有用な検査と考えられるが、においを感じない症例でも改善する可能性があることを念頭に置き、嗅覚障害治療に役立てる必要があるとされる⁷²⁾。

(4)嗅覚同定検査

本邦で開発された嗅覚同定検査に、においスティック (OSIT-J) と嗅覚同定能力研究用カードキット (Open Essence) があり、嗅覚障害研究に現在用いられている。

● においスティック (OSIT-J)

においスティック (odor stick identification test for Japanese : OSIT-J) (第一薬品産業株式会社、東京) は嗅覚の同定能力を検査するキットである。嗅覚同定検査法としては、米国で開発された UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification) とドイツで開発された Sniffin' Sticks が代表的であるが、日本人に馴染みのないにおいが多いため、馴染みのあるにおい 12 種を用いて斉藤らによって開発された⁷³⁾。これは、におい物質をマイクロカプセル化し、スティック糊様の容器に納められている (図 11)。この検査は薬事承認を得られず、医療用検査として用いることはできない。

1) 検査方法

OSIT-J は冷蔵保存を要するため、検査 30 から 60 分前に冷蔵庫から取り出ししておく。検者はスティックを 1 本取り出し、専用の薬包紙 5.25cm×10.5cm の半分に直径 2cm の円 (図 11) で 5 周くらい塗り付け、塗った側を内側にして半分に折り、被検者に手渡す。被検者は紙を 3 から 5 回擦り合わせ、6 個の選択肢が書かれたカードを見ながら紙を鼻に近づけ開いてにおいを嗅ぎ、回答する。回答はそれぞれのにおいに対して正解を 1 個含む 4 個のにおいの名前と「わからない」、「無臭」の 6 個の選択肢が書かれた文字カードまたは絵カード (図 12) から選択する。感じたにおいに最もあてはまる選択肢を選び、もし 4 個のおい

いの選択肢の中にあてはまるものがないが何かしらにおいを感じた場合は「分からない」を、また無臭であると感じた場合は「無臭」を選択する。全 12 種のおいについて同じ手順で検査を行う⁷³⁾。

本検査において、におい物質は紙を擦り合わせることでマイクロカプセルから発散される。この検査ではにおいは周囲に拡散せず、検査キット以外に特別な設備は必要なく、短時間で測定ができる利点があるが、検者が薬包紙にスティックを塗り付ける手間が必要である。

2) 検査結果の判定

本検査はにおいを嗅いだときにそれが何のにおいか、何に似たにおいかを回答として求める嗅覚同定検査である。障害程度の判定は困難であるが、T&T オルファクトメーターと OSIT-J の検査結果を比較すると、強い負の相関がみられることが報告されている⁷⁴⁻⁷⁶⁾。ただし、嗅覚障害の自覚のない健常者を用いた検討において、50 歳代から本検査のスコアが加齢とともに低下することから⁷³⁾、スコアから障害を判定する場合には、年齢の要素を考慮しなければならない。また、「無臭」と回答した場合は嗅覚低下または脱失と考えられ、「わからない」と回答した場合あるいは誤答の場合はにおいを感じるがどのようなにおいかわからないということで、認知の障害を疑う⁶³⁾。また、1 本あるいは数本のスティックを用いて、嗅覚障害のスクリーニングにも応用が可能である⁷⁷⁾。

● 嗅覚同定能力研究用カードキット (Open Essence)

Open Essence (和光純薬工業株式会社、大阪) は OSIT-J をさらに簡便にする目的で開発された嗅覚同定検査である。OSIT-J に使用されている嗅素と同じ 12 種の嗅素を使用している。名刺サイズの二つ折りカードの内側にマイクロカプセル化した嗅素が直径 3.5cm の円に特殊印刷されており、カードを開くとマイクロカプセルからにおいが放散される。開いたカードの右側には正解を含む 4 個のにおいの名前と「わからない」「無臭」の計 6 個の回答選択肢が印刷されている。1 回の測定分 12 枚ずつ個別包装されている (図 13)。この検査も薬事承認を得られておらず、医療用検査として用いることはできない。

1) 検査方法

本検査は被検者 1 人で測定可能である。測定カード、専用のマーク式回答用紙、ボールペンを用意し、測定カード A から検査を始める。カードを開き、カード内側のにおいを嗅ぐ。測定カード右側に印刷された 6 個の選択肢より正解と思われるにおいの番号を選び、回答用紙の数字を塗りつぶす。同様に全 12 枚のカードについて検査を行う。1 回の操作でにおいがわからなかった場合は、開いたカードの内側を擦り合わせると再度においを放出させることができる。

本キットは、OSIT-Jのようにスティックを薬包紙に塗り付ける手間がかからず、どこでも検査が行える。また室温保存が可能である。

2) 検査結果の判定

同一被検者にて OSIT-J と Open Essence を行ったところ、両者の点数には非常に強い相関を認め、Open Essence の正答率は日常のにおいアンケート、基準嗅力検査、静脈性嗅覚検査の各検査結果と有意な相関を示していた^{30),78)}。

(5)海外で行われている嗅覚検査

● University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT):The Smell Identification Test™

米国の Doty らが開発した UPSIT (Sensonics Inc. NJ, USA) は、国際的に広く用いられている嗅覚同定検査である。これは、10 種類の嗅素を 1 冊とし、計 4 冊 40 種類の嗅素で 1 セットとなっている。嗅素が封入された大きさ 10 から 50 μ m のマイクロカプセルが 1 ページに 1 種類付けられており、同じページに正解を含む 4 種類のにおい名が印刷されている。各冊子の最後のページが回答用紙となっている^{79),80)}。本検査は 28 の言語で開発され、米国版オリジナルの嗅素のうち日本人に馴染みのないにおいが他の嗅素に置き換えられた日本語版 (図 14) も販売されている。

被検者は、鉛筆でマイクロカプセル部分を引っ搔いてにおいを嗅ぐ **scratch and sniff** 法を行い、最も似ているにおいの名前を 1 つ選び回答用紙に記入する。合計 40 種類のにおいを調べる。正答率および性別、年齢により障害度を判定する。被検者は 4 つの選択肢から必ず 1 つの答えを選ばなくてはならない強制選択回答方式のため、においが全くわからなくても正解することがあり、回答結果によっては詐病が疑うことができる^{79),80)}。日本語版 UPSIT の結果と基準嗅力検査や OSIT-J など日本の嗅覚検査結果との間に有意な相関が示されている⁸¹⁾。本検査はにおいが拡散しないため、どこでも被検者一人で施行できる簡便な検査である。

UPSIT の嗅素の種類を減らし、さらに簡便にした 2 種類の簡易スクリーニング検査も開発されている。一つは 3 種類の嗅素を用いる **The Quick smell Identification Test(Q-SIT)™** (Sensonics Inc.)であり、もう一つは 12 種類の嗅素を用いる **The Brief Smell Identification Test(B-SIT)™** (Sensonics Inc.)である。いずれも検査方法は UPSIT と同じである。

● Sniffin' Sticks

Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Germany)は Kobal によりドイツで開発された嗅素をフェルトペンの芯に詰めたようなもので調べ

る検査で、同定検査、検知閾値検査、識別検査の要素を含んでいる（図 15）⁸²⁾。被験者は、それぞれ異なるにおい提示用ペン 12 本と無臭 4 本の計 16 本のペン先のおいを嗅ぐ。正解を 1 つ含む 4 つの選択肢から最も近いにおいを 1 つ回答する強制選択回答方式の同定検査である。一方、16 系列の濃度希釈されたブタノールまたはフェニルエタノールを詰めたペン 1 本と対照用の 2 本の無臭のスティックの 3 本うちにおいのある 1 本を選択するのが検知閾値検査である。最後に 16 種類の嗅素について同じ嗅素のペン 2 本と異種の嗅素のペン 1 本からそれぞれを弁別するのが識別（弁別）検査である⁸³⁾。また 12 種類の嗅素を詰めた 12 本のペンのみで同定検査を行うスクリーニング用の簡易セットも販売されている。本検査で用いられている嗅素には日本人に馴染みのないにおいが含まれている。

- **Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC test)**

米国で開発された検査で、閾値検査および同定検査を行う⁸⁴⁾。まず閾値検査では、プラスチック容器に最大 4%としたブタノールの 3 倍ごとの段階希釈溶液および無臭液を入れ、低濃度のブタノール溶液から無臭液と順不同に被検者に嗅がせ、どちらのボトルでにおいがするかを回答させる検査で、においがしなくても必ずどちらかのボトルを選択して回答しなければならない。濃度を上下降させて検査を繰り返し連続して正解した濃度を閾値とする。

同定検査はベビーパウダー、チョコレート、シナモン、コーヒー等いくつかの嗅素をそれぞれ瓶に入れ、被検者に嗅がせて選択肢の中から回答を選んでもらう。閾値検査と同定検査をそれぞれ 50 点満点で計算し合計点により、5 段階で障害程度の判定を行う。閾値検査で用いるブタノールは、揮発性で濃度変化が起こりやすいため検査ごとに調整する必要がある。

- **The Smell Threshold Test™ (STT)**

STT(Sensonics Inc.)は米国で開発された閾値検査である。フェニルエチルアルコールが 17 段階に希釈されプラスチックボトルに詰められたもので、検査方法は CCCRC test と同様に低濃度のボトルから無臭のボトルと嗅ぎ比べ、においがすると思われるボトルを必ず選択する検査である⁸⁵⁾。ボトルは製品化されているため、検査ごとに希釈する必要はない。

② 他覚的検査

他覚的検査はにおい刺激に対する嗅上皮から脳の反応を測定するものと、自律神経の応答や反射を測定するものに分けられる（表 4）。

嗅覚障害の診断・評価には客観的な結果が求められる。今日まで多くの研究が行われてきているが、現在のところ臨床応用されている他覚的検査はない。早期の実用化が切望される。

表 4 嗅覚検査の分類

自覚的検査	他覚的検査
基準嗅力検査 (T,I)	嗅上皮、脳反応測定
静脈性嗅覚検査	嗅電図
においスティック (I)	脳波検査 (EEG)
Open Essence (I)	脳磁図 (MEG)
UPSIT (I)	機能的核磁気共鳴画像 (MRI)
Sniffin's Sticks (T,I,D)	陽電子放射断層撮影 (PET)
CCCRC test (T,I)	単一光子放射断層撮影 (SPECT)
STT (T)	近赤外線分光法 (NIRS)
	自律神経反射
	瞳孔対光反射
	呼吸曲線

T: 閾値検査 I: 同定検査 D: 識別検査

図 7 T&T オルファクトメーター



パナコム専用

表5 T&T オルファクトメーターの嗅覚測定用基準臭

嗅素符号	一般名	においの性質
A	β -Phenylethyl alcohol	バラの花のにおい、軽くて甘いにおい
B	Methyl cyclopentenolone	焦げたにおい、キャラメルのおい
C	Isovaleric acid	腐敗臭、古靴下のにおい、汗くさいにおい
D	γ -Undecalactone	桃のキャンズメ、甘くて重いにおい
E	Skatole	糞臭、野菜くずのにおい、いやなにおい

図8 オルファクトグラム の例

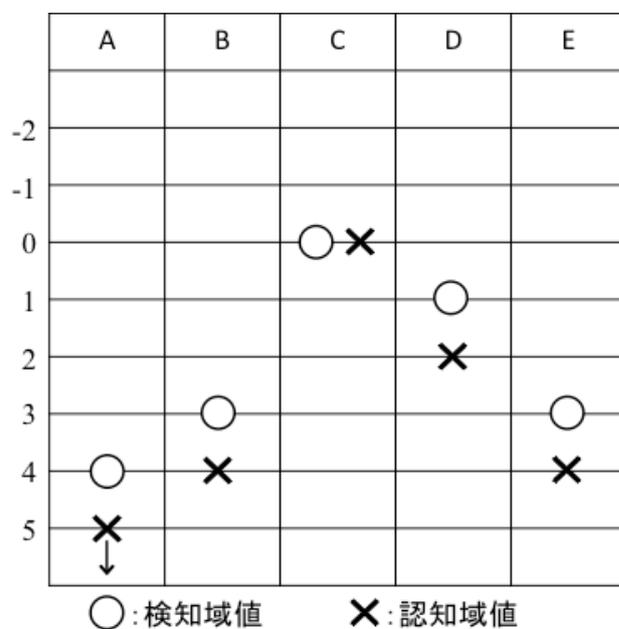


図9 基準嗅力検査風景および脱臭装置

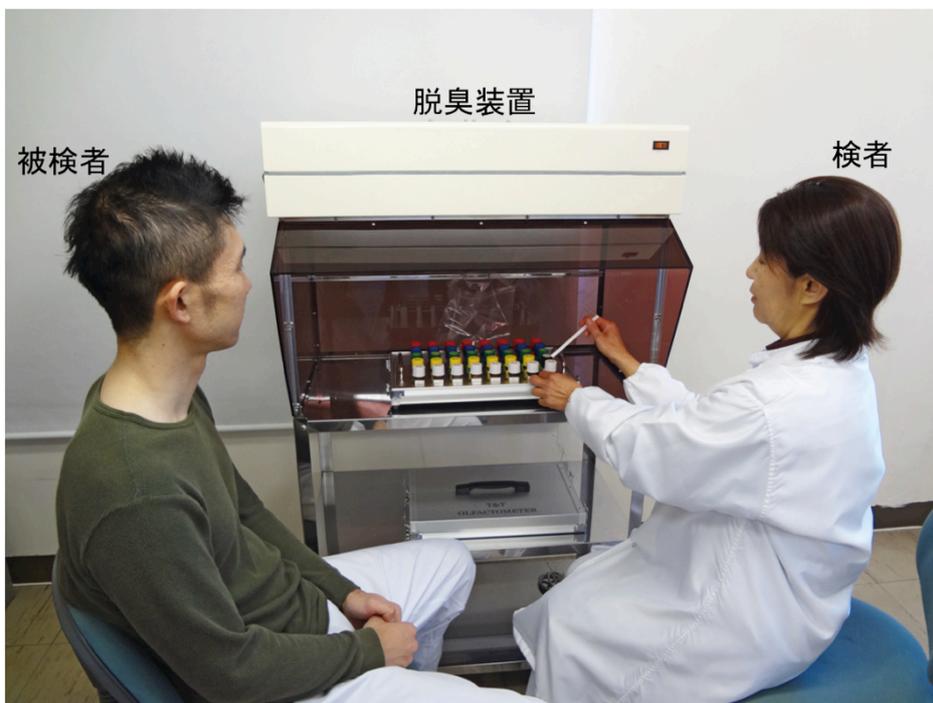


表6 T&T オルファクトメーターで用いるにおい語表

基準臭	においの表現	
A	(1)バラの花のにおい (3)汗くさいにおい	(2)良いにおい (4)いやなにおい
B	(1)焦げたにおい (3)バラの花のにおい	(2)キャラメルのおい (4)甘いにおい
C	(1)汗くさいにおい (3)良いにおい	(2)いやなにおい (4)甘いにおい
D	(1)良いにおい (3)いやなにおい	(2)甘いにおい (4)糞のにおい
E	(1)いやなにおい (3)良いにおい	(2)糞のにおい (4)甘いにおい

表7 平均認知域値による嗅覚障害の程度分類

平均認知域値	嗅覚障害の程度
～ 1.0	正常
1.2～2.4	軽度低下
2.6～4.0	中等度低下
4.2～5.4	高度低下
5.6～	脱失

表8 T&T オルファクトメーターの平均認知域値を用いた嗅覚障害改善基準案

治癒	平均認知域値が2以下に改善
軽快	平均認知域値が1以上改善
悪化	平均認知域値が1以上悪化
不変	上記以外

図10 静脈性嗅覚検査のメカニズム (文献 69, 70 を改変)

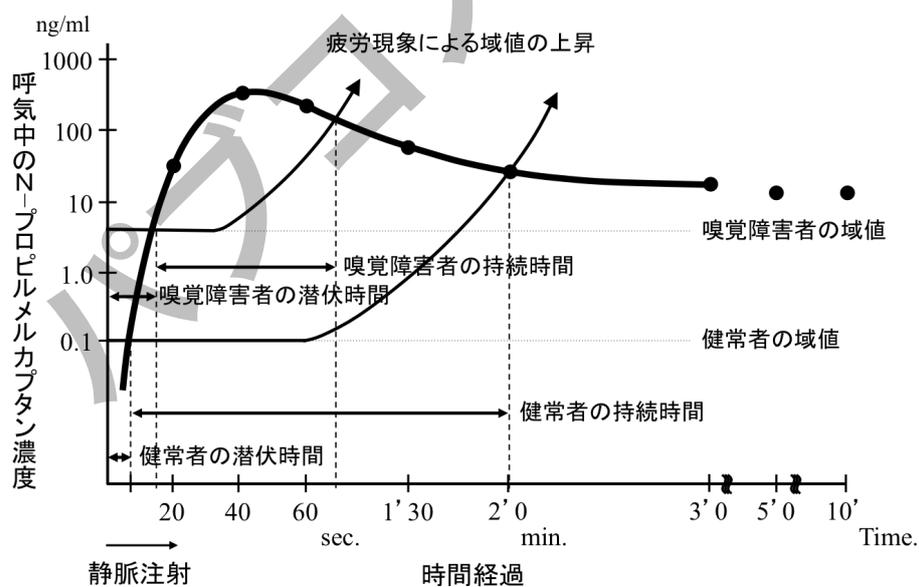


図11 においスティック



図12 においスティックの選択肢の書かれた文字カード(左)と絵カード(右)

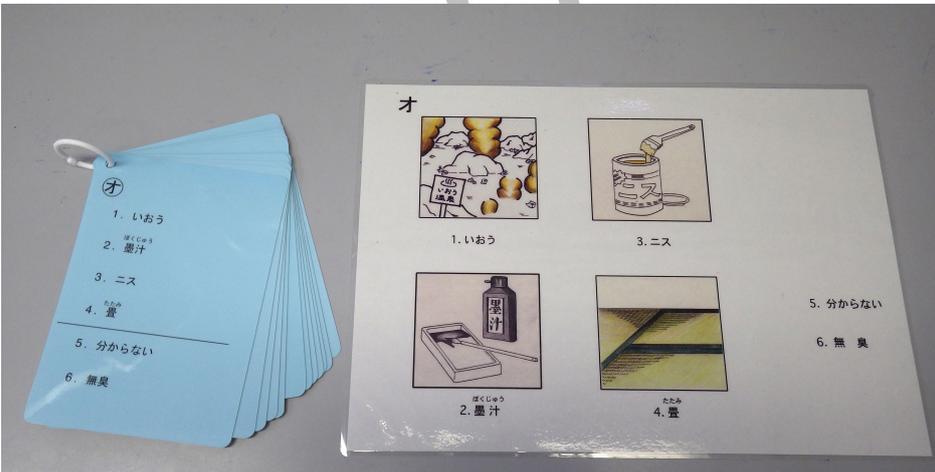


図 1 3 Open Essence



図 1 4 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)日本語版



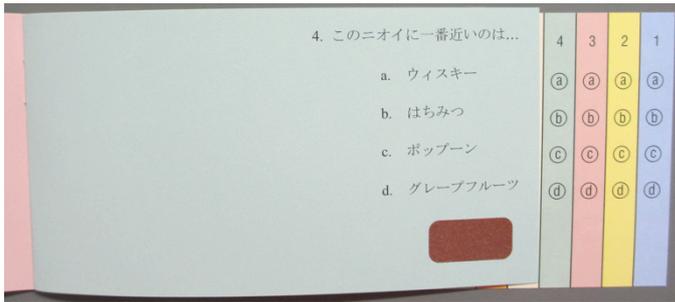


図 1 5 Sniffin' Sticks (上) と検査風景 (下)

暫定版

パブリック用



(写真は東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科、森恵莉先生提供)

3) 原因疾患

a. 副鼻腔炎

疾患概念

副鼻腔炎は、副鼻腔の炎症により、鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽などの呼吸器症状を呈する疾患で、嗅覚障害、頭痛、頬部痛、顔面圧迫感などを伴う疾患と定義される⁸⁶⁾。副鼻腔炎は鼻炎を伴っていることが多く、欧米では鼻副鼻腔炎 (rhinosinusitis) という用語が使用される^{86), 87)}。本邦では、副鼻腔炎 (sinusitis) 単独で使用されることが多い。副鼻腔炎は経過から急性と慢性とに分けられる。急性副鼻腔炎は、上記の症状が急性に発症し発症から4週間以内の副鼻腔の感染症であり、慢性副鼻腔炎は3か月以上持続するものと定義される⁸⁶⁾。欧米では、慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis: CRS) は鼻茸の有無により chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) と chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP) の2つのサブグループに分類される⁸⁷⁾。近年の副鼻腔炎の病態は多様化し、この分類のみで臨床的な検討を行うことは困難な場合がある。

本邦では、両側性の多発性鼻茸、病早期からの嗅覚障害、ニカワ状粘性鼻汁 (好酸球性ムチン)、篩骨洞優位、鼻副鼻腔粘膜への著しい好酸球浸潤、高頻度に成人発症の気管支喘息を合併、易再発性、マクロライド療法に抵抗し、経口副腎皮質ステロイド (以下、経口ステロイド) に反応するなどの臨床的特徴をもつ難治性の CRS の存在が注目され、2001年に好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic chronic rhinosinusitis: ECRS) として報告された⁸⁸⁾。2015年に藤枝らによる JESREC (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis) Study によって新たな診断基準が提唱され⁸⁹⁾、この基準に基づき2015年7月1日から厚生労働省指定難病になっている。

病態

鼻・副鼻腔粘膜の浮腫あるいは鼻茸などによりにおい分子が嗅神経の分布する嗅裂に到達しないことによる気導性嗅覚障害と、嗅粘膜に遷延化した慢性炎症が及ぶことによる嗅神経性嗅覚障害が考えられる。またこれらを合わせもつものもある⁹⁰⁾。嗅覚脱失となる慢性副鼻腔炎では、嗅上皮の炎症により嗅神経が障害され、さらに嗅神経の新生も障害されることが考えられる⁹¹⁾。慢性副鼻腔炎では、嗅粘膜の好酸球浸潤と基底膜肥厚の程度が嗅覚障害の程度と相関し、嗅神経性嗅覚障害を生じることが証明されている⁹²⁾。黄色ブドウ球菌の存在および血清 IgE 値は嗅覚障害と関連せず、高好酸球血症が嗅覚障害に関連することが実証されている⁹³⁾。これらの報告から、非好酸球性副鼻腔炎よりも好酸球性副鼻腔炎が嗅覚障害をきたしやすいことが示唆される。

b. 鼻炎

疾患概念

アレルギー性鼻炎はアレルギー素因を有する鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患で、血清特異的 IgE 抗体値の上昇、局所肥満細胞、および局所と血液中の好酸球増加、粘膜の非特異的過敏性亢進などの特徴をもつ。主症状は発作性反復性のくしゃみ、(水様性) 鼻漏、鼻閉である。アレルギー性鼻炎での嗅覚障害は鼻粘膜の肥厚や鼻汁過多に伴う鼻閉によるいわゆる気導性嗅覚障害が主と考えられている⁹⁴⁾。しかしスギ花粉症後期に鼻閉を含む 3 主徴が軽減してもしばらく嗅覚障害は継続する報告や⁹⁵⁾、嗅覚障害の程度は鼻腔通気度よりも鼻汁中 ECP との相関の方が高く⁹⁶⁾、鼻腔由来 NO とも有意に相関すること⁹⁷⁾、嗅覚障害を発症するアレルギー性鼻炎モデルマウスの嗅粘膜に好酸球炎症を認めるなどの報告から⁹⁸⁾、I 型アレルギーに伴う好酸球炎症により嗅神経性嗅覚障害を併発している可能性も指摘されている⁹⁹⁾。またアレルギー性鼻炎モデルマウスにおいて嗅粘膜ボウマン腺の過形成と鼻腔内粘液の質的、量的異常が指摘されており、アレルギー性鼻炎による嗅覚障害は、気導性と嗅神経性が合併する可能性も考えられる。

鼻過敏症にはアレルギー性鼻炎のほか非アレルギー性鼻炎もあり、非アレルギー性鼻炎による嗅覚障害はアレルギー性鼻炎より障害の頻度が高く程度も強い¹⁰⁰⁾。非アレルギー性には本態性(血管運動性)鼻炎と好酸球増多性鼻炎が含まれ、アレルギー性鼻炎と類似の症状と非特異的過敏性をもちながら、アレルギーの証明のできないものをいう。本態性(血管運動性)鼻炎は、鼻粘膜の自律神経異常が主因とされているが、未だ病態は明らかではない。好酸球増多性鼻炎はアレルギー検査陰性だが鼻汁中好酸球が 20%以上増加している鼻炎を指し、通常のアレルギー性鼻炎と比較しても嗅覚障害が目立つ病態である¹⁰¹⁾。

副鼻腔に陰影はないが、嗅裂にのみ陰影が認められ、内視鏡で嗅裂ポリープや浮腫状粘膜が認められる病態を嗅裂炎という。嗅裂炎による嗅覚障害は重症例が多く難治性である¹⁰²⁾。また嗅裂から発生する呼吸上皮腺腫様過誤腫 **respiratory epithelial adenomatoid hamartoma(REAH)**は嗅覚障害を高率に認め、鑑別が必要である¹⁰³⁾。

アレルギー性鼻炎の有病率は、日本全体で 39% (通年性アレルギー性鼻炎 23%、スギ花粉症 26%) と多くの患者が罹患しており、増加傾向にある。アレルギー性鼻炎を有する患者の 54~67%が嗅覚低下を自覚し、21~45%で嗅覚検査の有意な閾値上昇を認める¹⁰⁴⁾。嗅覚障害を主訴として受診し、アレルギー性鼻炎がその原因と考えられた頻度は 2~16%程度で、原因疾患別には副鼻腔炎(30~48%)、感冒罹患後(18~25%)、頭部顔面外傷後(5~8%)の次に頻度が多い。国内でのまとまった報告をまとめると嗅覚障害を有する患者 2,190

例中 163 例 (7%) がアレルギー性鼻炎が原因と診断され治療を受けていた^{18), 48), 94)}。しかし国民の有病率から考えて、嗅覚障害患者におけるアレルギー性鼻炎の占める割合はそれほど高くない。その理由として 1) 患者自身が気づいていないことが多い、2) 症状が常に続くものではない、3) 嗅覚障害を主訴に受診することが少ないなどが挙げられる⁹⁴⁾。非アレルギー性鼻炎の有病率は少ないが、アレルギー性鼻炎と比較してその嗅覚障害の程度は強く、頻度は多い¹⁰¹⁾。嗅裂炎による嗅覚障害は、嗅覚障害を有する患者の 2~5% と報告されている¹⁰²⁾。

予後

鼻炎に伴う嗅覚障害の予後は一般的によいとされるが⁹⁴⁾、嗅裂炎による嗅覚障害は難治性である¹⁰²⁾。

c. 感冒後嗅覚障害

疾患概念

感冒後嗅覚障害 (postviral olfactory dysfunction, PVOD) は、感冒すなわち上気道のウイルス感染罹患後に上気道炎症状が消失したあとも嗅覚障害が持続する状態と定義されている。急性上気道炎罹患時にはしばしば嗅覚低下を自覚するが、ほとんどの場合は鼻粘膜の浮腫に伴って起こる気導性嗅覚障害である。これは上気道炎症状の消失に伴って回復する。しかし少数の患者では鼻閉、鼻汁などの副鼻腔炎症状が消失したあとも嗅覚障害が持続する。本疾患はこれに該当する。原理的には元来副鼻腔炎が存在し、上気道ウイルス感染時に嗅神経の傷害を合併することもあると思われるが、これを副鼻腔炎による嗅覚障害と区別することは臨床的に困難なため、一般には画像検査上、副鼻腔に明らかな陰影を認めない症例を指すことが多い。

感冒後嗅覚障害は慢性副鼻腔炎による嗅覚障害、外傷性嗅覚障害と並んで臨床統計上、嗅覚障害の 3 大原因疾患の 1 つである。嗅覚外来を受診した患者に占める割合は、本邦では 24-27%^{18), 27)}、海外では 22-26%^{28), 51)}の報告がある。急性上気道炎に罹患した場合の感冒後嗅覚障害の発症率は極めて低いと想像されるが、急性上気道炎の罹患数が不明であるので、感冒後嗅覚障害の発症率を正確に把握することは困難である。

発症は中高年齢の女性に多いとする報告がほとんどである。例えば本邦では男女比 1:4.4、平均 56.2 歳¹⁸⁾、もしくは男女比 1:4.2、平均 55.7 歳¹⁰⁵⁾と報告されている。海外では男女比 1:2.4、平均年齢 53.9 歳¹⁰⁶⁾や男女比 1:2.4 で平均 56.7 歳¹⁰⁷⁾などの報告がある。このように発症が女性に多い原因は不明である。

多くの患者は、いずれ嗅覚障害が改善すると考え医療機関をすぐに受診しない。そのため上気道炎罹患と医療機関受診の間には数週間から数か月の時間差

がある。受診時に後述する鼻腔内の局所所見や画像検査で異常を認めないことが多いため、上気道炎罹患後に嗅覚低下を自覚したという病歴が本疾患の診断の決め手となる。

臨床的には嗅覚障害に伴う味覚障害を訴える例が多いが、大多数は味覚検査で異常を認めない風味障害である²⁸⁾。また感冒後嗅覚障害では異嗅症を自覚する症例が多い。異嗅症には本来のにおいとは異なるにおいを自覚する刺激性異嗅症 (parosmia) や周囲ににおいを発するものがないのに自発的に何らかのにおいを自覚する自発性異嗅症 (phantosmia) があるが、感冒後嗅覚障害では前者が多いと報告されている。米国の 392 名の嗅覚障害患者の報告¹⁰⁸⁾では、感冒後嗅覚障害の刺激性異嗅症の割合 (56%) は外傷性嗅覚障害 (14%)、副鼻腔炎による嗅覚障害 (28%) に比べて高頻度であり、一方自発性異嗅症は感冒後嗅覚障害患者の 12% に認めるのみであった。またベルギーの研究では感冒後嗅覚障害患者の 48% が刺激性異嗅症を、18% が自発性異嗅症を自覚していると報告されている¹⁰⁶⁾。異嗅症は嗅覚低下と同時に発症する場合と遅発性に生じる場合がある。

病態

嗅粘膜および嗅覚伝導路にウイルスが感染し、直接組織を傷害、またはウイルスに対する免疫応答が 2 次的に嗅粘膜を傷害し発症すると考えられており、嗅神経性嗅覚障害の一種である。上気道炎の原因となるウイルスは 200 種類以上あると推測されており、ライノウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、パラミクソウイルス、RS ウイルスなどが挙げられる。感冒後嗅覚障害の患者は感冒の急性期を過ぎてから医療機関を受診するため、原因ウイルスを臨床検体から同定することは容易ではないが、過去に原因ウイルスに関するいくつかの検討が行われている。感冒後嗅覚障害患者の鼻汁の RT-PCR による解析ではライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、EB ウイルスが検出され、これらの中でライノウイルスが最も高頻度に検出されたことからライノウイルスが主要原因ウイルスではないかという推測がある¹⁰⁹⁾。一方下鼻甲介の粘膜の RT-PCR を行ったところ、パラインフルエンザウイルス type 3 が対照群では 9.1% のみに検出されたのに対し、感冒後嗅覚障害患者では 88.0% に検出され、同ウイルスが原因ではないかという報告もある¹¹⁰⁾。また感冒後嗅覚障害は発症頻度が季節で変動し、3 月と 5 月に最多であり、前者はインフルエンザ罹患のピークに相当し、後者はパラインフルエンザウイルス type 3 との関連が想定されると報告されている¹¹¹⁾。同様の感冒後嗅覚障害の月別の発症頻度とウイルスの検出頻度の検討では、発症は 6 月に最多

であり、パラインフルエンザウイルス type3 が同時期に高頻度に分離されることから、嗅覚障害発症との関連があると推測されている¹¹²⁾。

ウイルスによる神経障害の主座は、ヒトの嗅粘膜生検の組織学的検討および動物モデルの検討から、神経上皮及び感覚細胞である嗅神経細胞の傷害であるとする末梢説、もしくはウイルスが嗅神経を介して嗅球に到達し、そこより中枢領域で神経組織を傷害するという中枢説、及びその両者が想定されている。感冒後嗅覚障害患者の嗅粘膜生検組織の解析では、嗅神経細胞の数及び神経束の数が正常人と比較して減少しているという報告¹¹³⁾や、嗅神経上皮の変性程度が嗅覚障害程度と相関するという報告^{114),115)}がある。また生検組織の嗅神経細胞の数は基準嗅力検査に基づいた初診時の嗅覚障害レベルとは相関していないが、その後の嗅覚改善度と相関があると報告されている¹¹³⁾。

マウスを用いた実験的研究では、インフルエンザ A 型ウイルスを経鼻的に感染させた場合、嗅神経上皮に細胞死はおこるが個体死には至らず、ウイルスを嗅球に直接投与した場合はウイルスが広範な脳領域に拡散し、全個体が死亡した。このことからウイルス感染による嗅神経上皮の傷害は中枢神経をウイルス感染の拡大から守る目的を持っているという考察がなされている¹¹⁶⁾。

また FDG-PET による検討で、感冒後嗅覚障害の患者では対照健常人と比較して梨状皮質、扁桃体、旁海馬領域の代謝が有意に低下していることが認められ、病態に関与する可能性があると報告されている¹¹⁷⁾。

予後

感冒後嗅覚障害の予後に関しては多くの報告がある。従来は回復困難と考えられてきたが、近年の検討ではかなりの症例で自然治癒過程で有意な嗅覚の回復があるとされる。例えば 262 名の感冒後嗅覚障害患者のうち、平均 13 か月の観察期間中 32% が改善を示し、若年者の方が高齢者より改善が良好であった³¹⁾。別の 36 か月の経過観察では、62% の患者に改善があり、長期に経過観察を行うと治癒に至る例が増えた¹¹⁸⁾。全身の神経系の中で、嗅神経細胞は生理的状態、傷害時とも基底細胞の増殖により神経新生が起こるという特異な再生能力を維持している。新生した嗅神経細胞は軸索を嗅球に伸長して、嗅球の糸球体で僧帽細胞とシナプスを再形成して伝導路が再生する。感冒後嗅覚障害からの機能回復にはこのような神経再生が関与していると考えられる。

嗅覚機能の予後は初診時の嗅覚検査に基づいた重症度と相関し、初診時に軽症である場合は回復する率が高く、初診時に重症である場合は回復傾向が乏しい^{105),119)}。また初診時に静脈性嗅覚検査で反応があった症例では有意に改善率が高率であったという報告^{105), 120)}がある一方、感冒罹患後嗅覚検査では静脈性嗅覚検査の反応の有無は必ずしも予後と相関せず、初診時静脈性嗅覚検査で無

反応である症例でも治癒に至る例もあるという報告もある^{121),122)}。他に性別、年齢、罹病機関、基準嗅力検査の障害程度、静脈性嗅覚検査の潜伏時間ならびに持続時間で改善と有意な相関は見出せなかったという報告²⁷⁾、異嗅症の有無は嗅覚障害の改善の予後因子ではなかったとする報告³¹⁾、MRIで測定された嗅球の体積が嗅覚機能の予後と相関するという報告¹²³⁾もある。

d. 外傷性嗅覚障害

疾患概念

外傷性嗅覚障害は、頭部・顔面外傷に伴って発症した嗅覚障害と定義される。世界における初めての報告は、1864年の落馬事故に伴った外傷性嗅覚障害症例であり¹²⁴⁾、頭蓋骨骨折、脳挫傷、脳出血、意識消失を伴うような高度外傷での発症はもちろんのこと、頭部打撲程度の軽度外傷でも発症する可能性がある。日常臨床では交通事故や労働災害に関連した補償に際して、外傷性嗅覚障害の根拠や後遺症認定（嗅覚脱失は12級、嗅覚減退は14級の後遺障害）を問われるため、発症後早期に的確な診断を行うことが必要とされる¹²⁵⁾。

臨床統計では、嗅覚障害の原因として副鼻腔炎による嗅覚障害、感冒後嗅覚障害について多く、施設間で若干の差があるものの、日本・海外とも嗅覚障害患者中10%^{27,28)}と報告されている。また、本邦における外傷性嗅覚障害の発症頻度は、全頭部外傷例の5%であった¹²⁶⁾。外傷性脳損傷患者のリハビリ治療中に嗅覚検査を行うと、65%の患者に嗅覚障害を認め¹²⁷⁾、脳損傷がみられる患者ではその発症頻度はさらに高くなると考えられる。

発症年齢は、嗅覚障害をきたす他の病因と比べて若い年代での発症が多く、自動車運転、災害に遭遇しやすい職への就労など、日常生活において頭部・顔面外傷を受傷するきっかけとなる活動が多いことが、その理由である¹²⁶⁾。

意識障害を伴わない頭部・顔面外傷では、受傷後早期に嗅覚障害を自覚することも可能であるが、意識レベルの低下を伴う高度外傷であれば、全身状態の回復後に嗅覚障害を自覚することになる。脳損傷後に嗅覚検査上で嗅覚機能低下を認めた患者のうち、40%の患者で嗅覚低下の自覚が無かったとの報告があり¹²⁷⁾、嗅覚障害を発症しても気付かずに経過する症例も存在する。

嗅覚障害の程度は他の代表的な原因である副鼻腔炎や感冒後嗅覚障害と比べ重く、初診時のT&Tオルファクトメーターにおいて、中等度嗅覚障害9%、高度嗅覚障害28%、嗅覚脱失63%であった¹²⁸⁾。

外傷性異嗅症の特徴は、受傷後早期に自覚するケースが多く、自発性異嗅症（においがないところでもにおいを感じる状態）が多い。さらに日常生活上の不便を感じている患者が多い¹²⁹⁾。

病態

外傷性嗅覚障害は原因となる外傷の部位から大きく三つに分類される(図 16)
130)。

① 外鼻、鼻腔の骨折や鼻副鼻腔粘膜の障害

外鼻孔から吸気に伴って鼻腔内に入ったにおい分子は、気流にそって嗅裂に存在する嗅上皮へたどりつく。外傷性嗅覚障害ではこれらの経路が障害されることで、気導性嗅覚障害を生じる可能性がある。主に前頭部や顔面の外傷により生じやすく、前頭骨、鼻骨、篩骨、鼻中隔軟骨の骨折に伴う嗅裂の狭小化が気流障害の原因となる。また、鼻副鼻腔粘膜が直接損傷され嗅上皮の浮腫、腫脹、出血などが生じることで、嗅上皮障害を発症する場合もある。

② 嗅糸の損傷

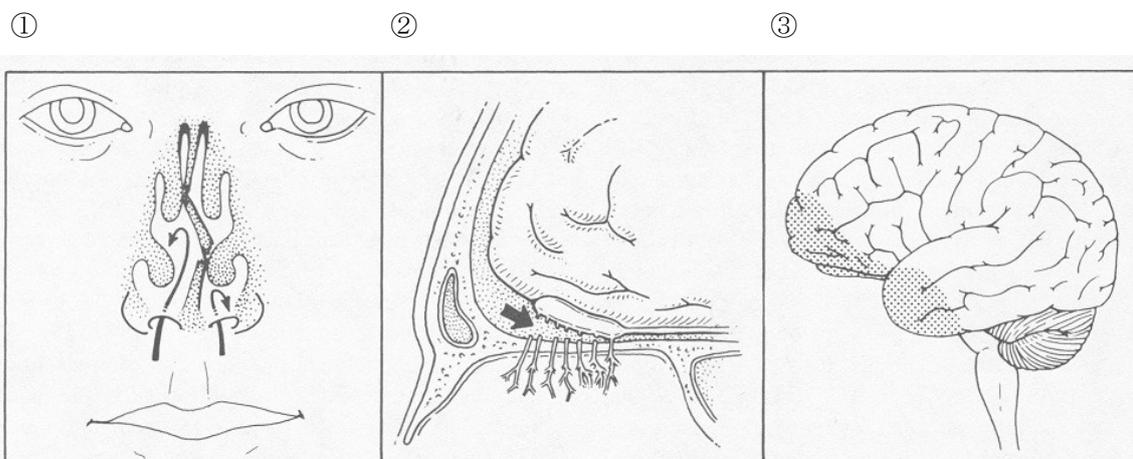
嗅神経細胞は双極細胞であり、嗅上皮の嗅神経細胞体から鼻腔方向に向かって樹状突起、その反対の頭蓋底方向に嗅糸を伸ばす。嗅粘膜固有層で軸索束を形成したのちに前頭蓋底の篩板にある複数の小孔を通して、その直上にある前頭葉内の嗅球でシナプスを形成する。頭部・顔面外傷に際して脳実質に動揺が生じた場合に、嗅球と篩板との間にずれが生じて軸索が牽引され、軸索損傷や断裂が生じる。

③ 中枢の損傷

前頭葉下面にたどりついた嗅糸は、嗅覚伝導路の一次中継核である嗅球で二次神経細胞である僧帽細胞、房飾細胞の樹状突起とシナプス結合を作り、糸球体が形成される。その後、嗅球から外側嗅索を通り前嗅核、梨状皮質、扁桃体などの嗅皮質にたどりついて、嗅覚情報として認知されることになる。頭部への高エネルギー外傷に際して、前頭蓋底を中心とした脳挫傷や出血が生じて、嗅球から嗅覚中枢に至る嗅覚伝導路の障害がおこる。

以上の三つが外傷性嗅覚障害をきたす病態とされるが、これらが単一の要因で発症するケースもあれば、複合して発症しているケースもある。また、頭部すべての方向からの外傷によって発症しうるが、特に脳実質の動揺が大きくなる前後方向への力を受けた場合に生じやすいと推察されている¹³¹⁾。

図 16 外傷性嗅覚障害の病態 (文献 130 より改変)



- ① 外鼻、鼻腔の骨折や鼻副鼻腔粘膜の障害
- ② 嗅糸の損傷
- ③ 中枢の損傷

予後

副鼻腔炎による嗅覚障害や感冒後嗅覚障害と比べると予後不良とされる。海外では経過観察を行う報告が多く、観察期間が短いものでは 16 週間の経過観察で 13%の改善¹³²⁾、長いものであれば 74 か月間の経過観察で 27%の改善が得られている¹³³⁾。本邦では薬物治療が行われることが多く、治療方法によってばらつきがあるものの改善率は 23-41%^{128),134)}と報告されているが、これらの改善のうち自然回復がどの程度含まれるかは不明である。また海外の経過観察による改善率との比較については、患者背景や嗅覚機能検査の違いもあり単純比較は困難である。予後規定因子は、頭部外傷の重症度や初回検査時の嗅覚障害の程度によって、改善率に有意差があるとするものと、ないとするものに分かれており、統一した見解は得られていない^{132),135),136)}。少なくとも 2 年以上の観察期間が必要とも報告されている^{118),133)}。外傷による自発性異嗅症は、1 年程度で 53%が改善、刺激性異嗅症は 29%が改善した¹³⁵⁾。

e. 神経変性疾患と嗅覚障害

① パーキンソン病 (Parkinson disease, PD)

非炎症性神経細胞脱落を伴うパーキンソン病 (PD)、アルツハイマー病 (Alzheimer disease, AD) など多くの神経変性疾患は、早期に嗅覚障害を伴うことが知られている。PD の 4 徴の運動症状 (振戦、筋固縮、運動寡少、姿勢反射障害) に対して、嗅覚障害は自律神経障害、精神症状、認知機能障害などとともに非運動症状の 1 つである。PD 患者の嗅覚脱失の頻度は 90%以上であり

137),138)、他の神経変性疾患でも嗅覚障害を認めていることがこれまでの膨大な研究で明らかとなってきた^{139),140)}。神経変性疾患における嗅覚障害の研究の発展は実用的な嗅覚検査法が開発されたことによって、神経内科学や神経科学の分野にも普及したことに起因している。さらに、進行性核上性麻痺、本態性振戦、薬物性パーキンソニズムなどの他の神経変性疾患では嗅覚障害を合併しないことから¹⁴¹⁻¹⁴⁴⁾、嗅覚検査はPD関連疾患の鑑別診断に有用であることも注目されてきた。近年では、PDの初期で必ず嗅球に病理変化が出現すること¹⁴⁵⁾、遺伝性PDでの嗅覚障害の同定¹⁴⁶⁾、嗅覚障害がPDの発症リスクや認知機能障害への進展の発現予測因子となること^{10),147),148)}、他の非運動症状との関連^{149),150)}がトピクスとなっている。

② 孤立性パーキンソン病

孤立発症のPDは約85-90%の症例で嗅覚障害が認められる¹⁵¹⁾。この疾患における嗅覚障害の特徴は90%以上で両側性かつ高度であり¹⁵¹⁾、女性よりも男性に障害が強いことである¹⁵²⁾。しかし嗅覚の完全脱失は必ずしも多くなく、強刺激で反応し¹⁴²⁾、嗅覚脱失は特殊な嗅素に関連しない¹⁵³⁾。障害程度は初期のADや他の神経変性疾患と同等度である¹³⁹⁾。進行性核上性麻痺、proneurotoxinである1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP)誘発性パーキンソニズム(MPTP-P)、多系統委縮症、本態性振戦などとの鑑別診断に有用である^{141),143)}。嗅覚障害は運動障害に有用な薬物治療に反応しない^{142),154)}。これまで嗅覚障害の程度は長期間にわたり一定であり、病期や病悩期間に無関係とされていたが^{155),156)}、最近の研究では病悩期間とともに増悪し、初期では運動障害と相関し^{149),150),157)}、においをかぐ力の低下は嗅覚障害に寄与している¹⁵⁸⁾。さらに嗅覚障害は、心臓の交感神経機能低下などの自律神経障害や精神症状などの非運動障害と強く相関し^{149),150),159)}、嗅覚検査結果は、認知能スコアと弱く相関する¹⁶⁰⁾。嗅覚障害は、運動症状の数年前に生じるため、運動前駆または臨床症状前駆マーカーとしてとらえることができる^{10),161),162)}。嗅覚障害の出現は、PD発症および進行のリスクファクターであり^{10),163),164)}、血縁者での嗅覚低下はPD発症の予知因子となる¹⁶⁵⁾。振戦型よりも無動型で嗅覚障害が強い¹⁶⁶⁾。

嗅覚検査は、孤立性PDを健常人や他のパーキンソニズムと鑑別診断するのに、SPECTやPETよりも感度と特異度の点で優れた検査である¹⁶⁷⁾。その感度・特異度は年齢や性別で異なるが、79-100%、80-89%と報告されている¹⁶⁸⁾。

PD患者においてドーパミン作動薬と抗コリン薬の嗅覚障害に対する効果をランダム化比較試験で検討したが、両薬剤とも嗅覚障害に無効であった¹⁵⁴⁾。一方、視床下部深部脳刺激は、PD患者の嗅覚識別機能が改善したが、嗅覚閾値は不変であった¹⁶⁹⁾。olfactory training (以下、嗅覚刺激療法) (12W, 4種類の嗅

素を 2 回/日) は、未施行群に比較して、有意に嗅覚閾値と識別能を改善させた¹⁷⁰⁾。

α -synuclein の遺伝子を導入した PD モデルマウスに対してモノアミン酸化酵素 B 阻害薬である rasagiline を投与した結果、嗅覚の改善を認めたとともに、臨床的にも PD 患者の嗅覚障害を改善させた¹⁷¹⁾。しかし 34 名の PD 患者に rasagiline の嗅覚障害への有効性をプラセボ対照二重盲検試験で検討したところ、嗅覚障害の有意な改善は認めなかった¹⁷²⁾。

③ 遺伝性パーキンソン病

遺伝性 PD のうち、PARK2 変異は嗅覚障害を認めないが¹⁷³⁾、PARK1/PARK4 変異では嗅覚脱失症例の報告がある¹⁷⁴⁾。PARK6 変異では嗅覚の識別能の低下が報告されているが¹⁷⁵⁾、嗅覚障害は軽微との報告もある¹⁷⁶⁾。PARK8 の G2019S 変異の嗅覚障害は最も詳細に検討されており、孤立性 PD と同等の障害が報告されている¹⁷⁷⁾。また変異の種類によって嗅覚障害の有無も異なることも判明している¹⁷⁸⁾。

④ パーキンソン病類似疾患

PD 類似疾患として、筋委縮性側索硬化症では嗅覚機能の有意な障害を認め、両側性で、女性よりも男性で高度である¹⁷⁹⁾。レビー小体型認知症¹⁸⁰⁾、グアム-パーキンソン痴呆複合¹³⁹⁾、純粹自律神経失調症¹⁸¹⁾では PD と同程度の嗅覚障害を認める。多系統委縮症は中等度の嗅覚障害を示すが¹⁴³⁾、PD と異なり心臓機能低下との相関は認めない¹⁵⁰⁾。X 連鎖劣性失調症-パーキンソンニズムでは軽度の嗅覚障害を認める¹⁸²⁾。遺伝子変異 (SCA2 や SCA3) を含む脊髄小脳変性症では軽度～中等度の嗅覚障害を認める¹⁸³⁾。病状が確定しているハンチンソン病では中等度の嗅覚障害を認め、PD よりも軽症である¹⁸⁴⁾。皮質基底核変性症¹⁸⁵⁾、本態性振戦¹⁸⁶⁾、進行性核上性麻痺¹⁸⁷⁾、血管性パーキンソニズム¹⁸⁸⁾では嗅覚障害を認めない。薬物性パーキンソニズムでは嗅覚障害の報告が散見されるが¹⁸⁹⁾、MPTP-P などでは有意な障害は認めないとする報告もあり¹⁹⁰⁾、PD との鑑別に用いることができる¹⁹¹⁾。

⑤ アルツハイマー病 (Alzheimer disease, AD)

AD では病初期より嗅覚障害を認めており¹⁵¹⁾、進行性である¹⁹²⁾。しかし 90% 以上の AD は検査をするまで嗅覚障害を自覚していない¹⁹³⁾。一方で重症の嗅覚障害症例は、認知能低下の予知因子となる¹⁹⁴⁾。また軽度の認知障害での嗅覚障害症例では将来 AD に進行するリスク因子となる¹⁴⁰⁾。AD の血縁者での嗅覚障害は AD 発症のリスク因子となり¹⁹⁵⁾、ApoE-4 遺伝子異常と関連している¹⁹⁶⁾。

嗅覚障害の原因

神経変性疾患の嗅覚障害の病因としては、遺伝的背景¹⁹⁶⁾、脳の委縮や変性¹⁹⁷⁾、神経伝達物質（アセチルコリン、ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニン）の欠落¹⁹⁸⁾、嗅覚路での α -シヌクレイン蓄積、嗅球・嗅索のレビー小体出現などの病理学的所見¹⁹⁹⁾、ウイルス、金属イオン、化学物質、駆除剤、除草剤などの環境物質の嗅覚システムへの直接的曝露²⁰⁰⁾が考えられている。

予後

神経変性疾患に伴う嗅覚障害に対し、有効な薬物の報告はない。視床下部深部脳刺激により嗅覚識別機能が改善するが、嗅覚障害に対する根本的な治療法ではない。

嗅覚障害を訴えて受診する患者の中で、考えうる全ての原因が否定され、原因不明の嗅覚障害と診断される患者も少なからず存在する。それら原因不明の嗅覚障害患者の中に、将来、ADやPDなどの神経変性疾患を発症する患者が含まれる可能性も考えられる。ADやPDは早期に治療を開始することにより、病勢の進行をとどめるのみならず、予後に貢献することが知られており、嗅覚障害からこれらの疾患を早期に発見できれば、その意義は極めて高い。また同時に神経変性疾患に合併する嗅覚障害自体への治療法の開発、確立も今後の課題である。

f. その他の嗅覚障害（中毒性、薬物性、先天性）

① 有害物質（毒素）による嗅覚障害（毒性嗅覚障害）

ガソリン、タバコ、バルビツール酸、砒素、カドミウム、クロム、銅、水銀、ニッケル、亜鉛、アセトン、アクリル酸塩、メタグリル酸塩、ベンゼン、ヘキササン、トルエン、トリクロロエチエン、キシレン、調髪化学物質等の様々な刺激のある有害物質（毒素）による嗅覚障害が報告されている²⁰¹⁻²⁰³⁾。ガスや溶媒などの毒性物質を吸入することによって起こる嗅覚障害は、嗅覚障害の原因の5%以下と言われ²⁰⁴⁾、その低い頻度ゆえ詳細な報告は少ない。本邦において有機溶媒による嗅覚障害と診断したのは、嗅覚障害患者の0.1%であった⁴³⁾。カドミウム、クロム、銅、水銀、ニッケル等においては職業上曝露する労働者もあり、周囲に工場等が多い医院、病院では頻度が高くなる可能性がある。症状は嗅覚脱失、嗅覚低下のみならず異嗅症などの症状をきたすことも多い。また、分類としては嗅細胞が傷害される嗅神経性嗅覚障害が主である。

② 薬物性嗅覚障害

疾患概念

内服や注射薬などの薬物治療による副作用としておこる嗅覚障害であり、毒素質による嗅覚障害と同様に薬物性嗅覚障害の頻度も低い。本邦において薬物性嗅覚障害と診断できたのは 1.2%という報告や⁴³⁾、1.8%という報告がある⁴⁴⁾。薬物性味覚障害に関しての調査・報告は多いが、薬物性嗅覚障害に関する調査、報告は明らかに少ない。

病態

薬物性嗅覚障害は、嗅神経性嗅覚障害であり²⁰⁵⁾、引き起こす可能性がある薬物は抗癌薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗甲状腺薬等多岐にわたる。

抗癌薬による嗅覚障害で本邦で比較的報告が多いのが、テガフル（UFT）とその誘導体である。UFTはUracilと5-fluorouracil（5-FU）のプロドラッグであるtegafurを4:1のモル比で配合した抗癌薬である。添付文章にも「嗅覚障害（0.1%未満）（長期投与症例に多い）：嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと」と記載されている。

イタリアにおける52,166例の嗅覚・味覚障害患者では、45例の薬物性嗅覚障害が認められ、その中では抗菌薬や抗真菌薬による嗅覚障害が多かったと報告されている²⁰⁶⁾。

抗甲状腺薬Thiamazole（MMI、メルカゾール®）による嗅覚障害は直接作用による嗅神経性嗅覚障害と甲状腺ホルモン減少に伴う中枢性嗅覚障害と考えられている。

予後

診断においては、薬物性嗅覚障害を念頭において診察することが大切である。しかし、複数の薬剤を内服している患者も多く、薬物性嗅覚障害と診断するのが困難な場合もある。さらに因果関係を立証することは難しいという問題があるが、十分な問診や内服薬の確認が重要である。

抗甲状腺薬Thiamazole（MMI、メルカゾール®）による嗅覚障害は休薬で改善する可能性が高い。

③ 放射線治療による嗅覚障害（放射線治療後嗅覚障害）

悪性腫瘍に対する治療として放射線治療は有用な一手段でもある。しかし嗅球、嗅粘膜等が放射線治療の照射野に入る場合には嗅覚障害が生じる可能性がある。上咽頭癌患者58症例を対象として行われた研究では、放射性治療1年後の嗅覚検査とVAS評価において、患者は自覚していないが嗅覚検査において有

意な悪化が見られた²⁰⁷⁾。

④ 先天性嗅覚障害

疾患概念

先天性嗅覚障害とは生来の嗅覚障害である。先天性嗅覚障害では、嗅覚脱失を示す症例も認められるが、低下のみを示す症例も認められる。先天性嗅覚障害の診断においては問診における「生来においを感じない」との訴えが重要である。また先天性嗅覚脱失症例は臭いに対する概念がなく、自身の嗅覚症状に気付くのが容易でない。そのため発見が遅れる症例も珍しくない。

病態

分類は中枢性嗅覚障害である。先天性嗅覚障害でよく知られているのは **Kallmann** 症候群に伴う嗅覚障害である。**Kallmann** 症候群は中枢性性腺機能低下症と嗅覚異常を中核症状とする先天性疾患で、男性では停留精巣、小陰茎、二次性徴の欠如、女性では思春期遅発症、二次性徴の欠如がみられる。**Kallmann** 症候群は X 染色体劣性遺伝、常染色体優性、常染色体劣性の遺伝形式で、その発症頻度は、出生男子の 1 万人に 1 人、出生女子の 5 万人に 1 人とされている²⁰⁸⁾。また、原因遺伝子として **KAL1**、**FGFR1**、**PROKR2**、**CHD7** などが報告されているが^{209),210)}、これらの遺伝子変異は患者の 20~30%に見られるにすぎず²¹¹⁾、まだ多くの分子遺伝学的病因メカニズムには未解明な点が多い。また **Klinefelter** 症候群に合併する嗅覚障害も知られている。

予後

性腺機能異常を伴う先天性嗅覚障害の診断は比較的容易であるが、性腺機能異常を伴わない場合では幼少時の副鼻腔炎、頭部外傷等の後天的要因による嗅覚障害を否定することは難しく、先天性嗅覚障害の診断は容易でない。

先天性嗅覚障害の診断について、頭部 **MRI** が有用である²¹²⁾。**MRI** にて嗅球、嗅索、嗅溝の低形成あるいは無形成を確認する。水平断ではスライスの切れ方によって嗅溝、嗅索、嗅球の描出にばらつきが生じるため、鶏冠を中心に薄いスライスでの前額断の撮影が必要である。先天性嗅覚障害症例に対して嗅粘膜生検を施行した報告も認めるが、嗅細胞を認めず、鼻粘膜のみを認めたと報告されている。また電子顕微鏡にて嗅粘膜を認め、未分化な嗅神経が存在したとの報告もある²¹³⁾。性腺機能の評価および治療には、小児科あるいは内分泌内科との協力が必要となる。2 次成長が認められない場合は、ホルモン補充療法も検討する必要がある。

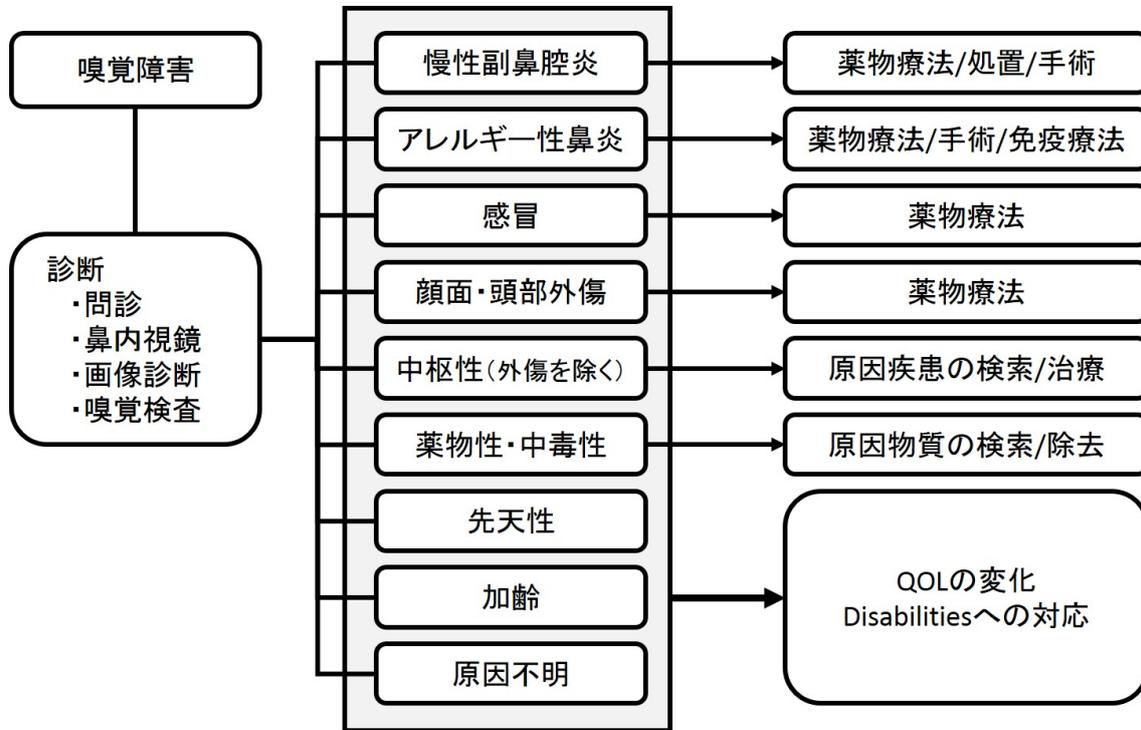
4) 嗅覚障害の QOL

嗅覚障害は生活の質 (Quality of life, QOL) に多大な影響を及ぼし、嗅覚障害者の約 40%が日常生活に不満を抱いている⁵⁰⁾。その内容には、調理や食生活に関わる障害の訴えが多く、高齢者よりも若年者で、また男性よりも女性で障害の自覚が強い³²⁾。嗅覚障害者では食品の腐敗、調理における味付け、食事そのものに支障をきたすと同時に、ガス漏れや煙に気づかないといった日常生活の危険にもさらされている⁵⁰⁾。感冒後嗅覚障害者における The Rhinosinusitis Disability Index (RSDI)質問票を用いた検討では、食品がおいしく感じられなくなったとの回答が最も多かった²¹⁴⁾。また食品の香りの受容における嗅覚の重要性が指摘されている²¹⁵⁾。以上より、嗅覚障害は主に食生活に大きな影響をもたらしていると言える。特に調理師など嗅覚が重要な職業に従事している患者の多くで業務に支障をきたしている。

さらに 445 例の嗅覚障害患者での検討では、嗅覚障害が高度なほど日常生活に支障を来す割合が高い傾向が明らかとなっている²¹⁶⁾。65歳以上の高齢者(127名)では、認知症の有無を考慮に入れると嗅覚障害の程度とうつ状態や QOL との間に関連は認めなかった²¹⁷⁾。嗅覚障害例(280名)において嗅覚障害が体部痛と精神疾患の危険因子であった²¹⁸⁾。一方で、嗅覚障害患者(205名)において異嗅症を伴った嗅覚障害患者では、異嗅症を伴わない患者と比較し、うつ傾向が強く日常生活に不満を持っている割合が高かった²¹⁹⁾。嗅覚障害患者(86名)の検討において、嗅覚障害を伴ううつ状態が性欲の減退につながることを示唆した²²⁰⁾。嗅覚障害が日常生活に及ぼす影響として、仕事を主な点として答えた患者は 3-8%であった^{221),222)}。調理師、ワインテイスター、化粧品販売、看護師や消防士など嗅覚が大きな影響を及ぼす職業を持った患者では、60%が仕事を続けるうえで何らかの特別な措置が必要であり、5%の患者が離職を余儀なくされた²²²⁾。

慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎による嗅覚障害では、嗅覚改善はそれぞれの疾患の治療前後の QOL スコアと比例した。しかし慢性副鼻腔炎が原因の嗅覚障害の方が、アレルギー性鼻炎による嗅覚障害より QOL スコアが明確に低い結果であった^{223),224)}。慢性副鼻腔炎患者では嗅覚障害患者の QOL 評価法である the Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD)と代表的 QOL 質問票である Short Form-36 Health Survey (SF-36) に有意な相関を認めた²²⁵⁾。さらに内視鏡下鼻副鼻腔手術を施行した慢性副鼻腔炎患者では、嗅覚障害の有無が手術後の QOL 改善の予後因子であった。異嗅症を伴っている慢性副鼻腔炎患者ではうつ傾向が強いことも明らかとなっている²²⁶⁾。慢性副鼻腔炎では原疾患の治療による嗅覚改善によって、QOL の改善が指摘されているので、臨床の場において QOL 質問表の活用によって嗅覚障害の改善を検討することも大切である。

9. 診療アルゴリズム



10. 重要臨床課題

1) 嗅覚障害の定義、分類、疫学、加齢変化

- 嗅覚とは「におい」を感じる化学受容感覚であり、嗅覚障害は「嗅覚になんらかの異常が生じている状態」である。
- 嗅覚障害は量的障害（嗅覚低下、嗅覚脱失）と質的障害（異嗅症）に分類される。
- 嗅覚障害は病態別に気導性嗅覚障害、嗅神経性嗅覚障害、中枢性嗅覚障害の3つに分類され、慢性副鼻腔炎、感冒、頭部外傷が三大原因である。
- 欧米では嗅覚障害の大規模疫学調査が行われているが、日本ではまだ行われていない。
- 嗅覚障害を生じる危険因子が存在し、加齢も嗅覚障害の原因となる。

2) 診断（問診、耳鼻咽喉科的診察、画像診断）

- 問診により、障害の有無、程度、病態、原因、予後の推測が可能になる。
- 嗅神経性嗅覚障害、特に感冒後嗅覚障害では問診による病歴聴取が原因特定に大きな比重を占める。
- Visual analogue scale、「日常のにおいアンケート」により、障害程度が推測できる。
- 鼻内視鏡検査では嗅裂まで観察する。
- 気導性嗅覚障害の診断には冠状断 CT が有効であり、中枢性嗅覚障害の診断には MRI が有効である。

3) 嗅覚検査

- 嗅覚障害の診断と治療のためには、嗅覚検査による重症度判定が必要である。
- 嗅覚検査には自覚的検査と他覚的検査があり、自覚的検査はさらに閾値検査、同定検査、識別検査に分類される。
- 現在日本において診療報酬請求が可能な嗅覚検査は、T&T オルファクトメーターを用いた基準嗅力検査と静脈性嗅覚検査である。
- 静脈性嗅覚検査は予後の推測に有用である。
- 海外で開発された嗅覚検査機器は、文化的影響を強く受けるので、それらの検査を日本でそのまま用いることは厳しい。

4) 慢性副鼻腔炎

- 慢性副鼻腔炎は嗅覚障害の原因で最も多い。
- 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の多くは、気導性嗅覚障害とされるが、嗅粘膜

への炎症波及による嗅神経性嗅覚障害も合併しうる。

- 治療方法には保存的治療と手術治療に大別される。保存的薬物治療として、マクロライド系抗菌薬、副腎皮質ステロイド、漢方薬が使用される。保存的治療が無効な症例に対して、内視鏡下鼻副鼻腔手術が行われている。
- 5) 鼻炎による嗅覚障害
- アレルギー性鼻炎を有する患者の 54～67%が嗅覚低下を自覚し、21～45%で嗅覚検査の有意な閾値上昇を認める。
 - アレルギー性鼻炎による嗅覚障害は気導性嗅覚障害であり、予後は良好である。
 - 嗅裂炎による嗅覚障害は難治性である。
- 6) 感冒後嗅覚障害
- 感冒後嗅覚障害の発症には性差があり、40歳代以降の女性の頻度が多いが、その原因は不明である。
 - 鼻内視鏡検査、画像検査でまったく異常所見を得られず、患者の「風邪をひいてからにおいがしない状態が続いている」という訴えが唯一の診断根拠であり、他の原因疾患を全て除外して本疾患の診断が下される。
 - 本邦では感冒後嗅覚障害の治療にステロイド点鼻及び内服、ビタミン製剤、代謝改善薬、亜鉛製剤、漢方製剤など多くの薬剤が使用されてきたが、エビデンスは少ない。
 - 近年欧州から嗅素を用いた嗅覚刺激療法が有効との報告がある。
 - 自然治癒過程を追跡した欧米の研究では長期的に有意な改善があるとされ、経過観察期間が長いほど改善率も高くなる傾向にあると報告されている。
- 7) 外傷性嗅覚障害
- 外傷性嗅覚障害は、頭部・顔面外傷の程度にかかわらず発症する可能性があり、鼻内視鏡検査、嗅覚機能検査、画像検査などによる診断を必要とする。
 - 交通事故や労働災害に関連する場合、外傷と嗅覚障害の因果関係を判断、認定する必要がある。
 - 外傷性嗅覚障害の予後は不良であるが、早期の治療介入、治療内容、治療継続期間のさらなる検討が必要である。
 - 本邦では薬物療法、欧米では嗅覚刺激療法の治療成績が報告されている。
- 8) 神経変性疾患と嗅覚障害
- 非炎症性神経細胞脱落を伴うパーキンソン病、アルツハイマー病などの多く

の神経疾患で早期に嗅覚障害が出現する。

- 原因不明の嗅覚障害患者中で、将来の神経変性疾患を発症する可能性がある。
- 神経変性疾患で治療を早期に開始することにより、病勢の進行の予防や治療自体への効果が得られる。
- 嗅覚障害の診断により、神経変性疾患が早期に発見されることは、高い意義を持つ。

9) その他の嗅覚障害（中毒性、薬物性、先天性）

- 薬物性嗅覚障害の頻度は低い。
- 薬物性嗅覚障害を引き起こす可能性がある薬物は多岐にわたる。
- 代表的な先天性嗅覚障害は、**Kallmann** 症候群である。**Kallmann** 症候群は中枢性性腺機能低下症と嗅覚障害を中核症状とする先天性疾患であるが、その発症頻度は、出生男子の 1 万人に 1 人、出生女子の 5 万人に 1 人とされている。
- 先天性嗅覚障害の診断においては問診における「生来においを感じない」との訴えが重要である。また先天性嗅覚脱失症例は臭いに対する概念がなく、自身の嗅覚症状に気付くのが容易でない。そのため発見が遅れる症例も珍しくない。

10) 嗅覚障害と QOL

- 嗅覚障害によっても患者の **QOL** が低下することが報告されている。
- 嗅覚障害により患者がどのような点で **QOL** が低下し、日常生活に支障をきたしているかを知り、それを患者に説明することは、患者が快適かつ安全な日常生活を送るために重要なことである。

11. クリニカルクエスチョン

1. CQ1:

慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して薬物療法は有用か？

2. 推奨素案:

薬物治療による嗅覚への直接的効果で報告されている薬物は、副腎皮質ステロイドホルモン（以下、ステロイド）、マクロライド系抗菌薬（以下、マクロライド）、オマリズマブ、漢方薬がある。ステロイドは経口投与と局所投与の有効性について無作為二重盲検試験など報告が最も多く、自覚症状のみならず嗅覚検査による評価がなされ、高いエビデンスレベルで有効とされる。マクロライド内服の嗅覚障害への直接的影響は、自覚症状の改善に関する本邦内の報告が多く、嗅覚検査による評価でなくエビデンスは乏しい。気管支喘息合併例におけるオマリズマブの嗅覚障害への有効性も報告されるが、今後さらなる研究が期待される。

3. CQ に対するエビデンスの総括

（重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）：

Ⓐ（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）

4. 推奨根拠:

1) ステロイド

[局所投与]

モメタゾン^{227, 228)}、フルニソリド²²⁹⁾、トリアムシノロン²³⁰⁾、フルチカゾン²³¹⁾、ベクロメタゾン²³²⁾ は、嗅覚障害への効果が報告された。手術治療（ESS）と術後の局所投与が効果的である^{230, 231, 232)}。

鼻茸患者に対するモメタゾン鼻噴霧薬のプラセボ対照無作為化二重盲検比較群間試験において、プラセボ群と比較して嗅覚の自覚スコアが投与 1 か月後に有意に改善した。有害事象は鼻出血や上気道感染などがあるが、重篤なものはない^{227, 228)}。

鼻茸のある副鼻腔炎において、懸垂頭位でのステロイド点鼻治療による前向き研究では、CCCRC test の閾値・同定スコアを改善させた²²⁹⁾。

ESS 後、嗅裂部にトリアムシノロン (10mg/mL) 含有ゼルフォームを留置した群は、コントロール群 (生食) と比較して有意に CCCRC test の閾値スコアが良好であった²³⁰⁾。

鼻茸のある副鼻腔炎において、ESS 後のフルチカゾン鼻噴霧薬 8 週間投与 (手術群) とフルチカゾン鼻噴霧薬単独 8 週間投与 (薬物群) の前向き研究で、薬物群は手術群に及ばずとも、投与 8 週および 12 週で有意に嗅覚自覚スコアと CCCRC test の閾値・同定スコアを改善させた²³¹⁾。

鼻内視鏡手術後にロイコトリエン拮抗薬内服群とベクロメタゾン鼻噴霧群の鼻症状を比較した無作為化二重盲検群間試験では、1 年後において、すべての患者で症状スコアが改善し、ロイコトリエン拮抗薬内服群では鼻の搔痒感、後鼻漏、頭痛がフルチカゾン鼻噴霧群よりも有意に改善し、嗅覚障害と鼻閉はベクロメタゾン鼻噴霧群で有意なスコアの改善を認めた²³²⁾。

[経口投与]

局所投与で改善しない例の経口プレドニゾロンの有用性^{233, 234)}、また局所投与と経口プレドニゾロンの併用の有用性^{235, 236)}が報告された。

ベタメタゾンあるいはベクロメタゾン局所投与で改善しない症例の 83% に、経口プレドニゾロン (40~60mg/日、10~14 日間) により平均認知域値の改善を認めた。経口プレドニゾロンを中断すると増悪する症例もあり、経口ステロイドが嗅覚改善の維持に必要であった²³³⁾。

モメタゾン鼻噴霧薬 (1~3 か月間) では、Sniffin' Sticks 検査の嗅覚同定能の有意な改善を認めなかったのに対して、経口プレドニゾロン (40mg/日から漸増、21 日以上) ではその改善を認めた²³⁴⁾。

鼻茸のある副鼻腔炎の無作為化二重盲検比較群間試験において、経口プレドニゾロン (25mg/日、2 週間) 群の嗅覚 VAS がプラセボ群と比較して有意に改善後、フルチカゾン鼻噴霧薬 (26 週間) で嗅覚維持できた²³⁵⁾。

鼻茸のある副鼻腔炎の無作為化群間比較試験において、経口プレドニゾロン (30mg/日、4 日、2 日毎 5mg/日ずつ漸減、合計 2 週間) 投与群は非投与群と比較して有意に嗅覚検査 (Barcelona Smell Test 24) のスコアを有意に改善させた。その後のブデソニド局所投与 (12 週間) によって有意に良好に維持された²³⁶⁾。

以上より、局所および経口ステロイドいずれも、嗅覚障害に有効であると考えられる。またステロイドと手術治療を適切に組み合わせることが、さらに効果的であると考えられる。

2) マクロライド

エリスロマイシン (EM)、クラリスロマイシン (CAM)、ロキシスロマイシン (RXM) の慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に関する報告がある。

EM、CAM、RXM 内服による自覚的嗅覚障害改善率は、17%から 71%と幅広い範囲を示す本邦の諸報告があるが、嗅覚検査による評価は行われていない。

慢性副鼻腔炎患者における RXM (150mg/日、3 週間) のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では、投与前後で Sniffin' Sticks 検査の閾値・識別スコアに有意な改善は認めなかった²³⁷⁾。

マクロライド療法の嗅覚障害に対する直接的影響のエビデンスは不十分と考えられる。

3) オマリズマブ

気管支喘息合併した鼻茸のある慢性副鼻腔炎のプラセボ対照無作為化二重盲検比較群間試験において、オマリズマブ (抗 IgE 抗体) を 16 週間 (投与前血清中総 IgE 濃度および体重を基に 2 週間毎 8 回あるいは月 4 回) 皮下注射群は、プラセボ群と比較して嗅覚の自覚スコア (loss of sense of smell) を有意に改善させた²³⁸⁾。

4) 漢方薬

3~12 か月の小青竜湯内服によって嗅覚障害の改善率は 25%であった²³⁹⁾。一方、2 か月間の薬草 (herbal combination) 内服では効果を認めなかった²⁴⁰⁾。いずれも症例数が少なく、エビデンスレベルが低い。

1. CQ:2

慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して内視鏡下鼻副鼻腔手術は有用か？

2. 推奨素案:

内視鏡下鼻副鼻腔手術 (Endoscopic Sinus Surgery:ESS) は、慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して有効であり、治療の選択肢の 1 つとして推奨する。

3. CQ に対するエビデンスの総括

(重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) :

A (強) **B** (中) C (弱) D (非常に弱い)

4. 推奨根拠:

群間で年齢、喫煙率、鼻閉の重症度をマッチさせ、鼻噴霧用ステロイド群 (保存的治療群) と ESS 術後同様の鼻噴霧用ステロイドを使用した群 (手術療法群) を前向きに検討したランダム化比較試験では、両群とも嗅覚は改善しており、それぞれの寛解率は、保存的治療群 20% に対し手術療法群 60% と手術療法群が有意差をもって寛解率を上昇させていた²³¹⁾。その他ほとんどの報告は観察研究であり、その嗅覚障害の改善率は 70% であった (表 1)^{224), 225), 230), 231), 241-258)}。改善率が検討されている報告が 21 編ある中で、20 編は手術療法が嗅覚障害に有効と報告されているが、一つの論文だけが、5.7% の改善率にとどまり、有効でないと報告されている²⁴¹⁾。しかしこの論文においても術前後の Symptom score、Threshold score を比較すると有意に改善している。またこの論文では重症の慢性副鼻腔炎が対象とされているがその定義が不明であり、評価方法 (UPSIT、OMT) が対象である台湾人になじみがないにおいが含まれており、正確に評価できていない可能性もある。

ESS 後、嗅裂部にステロイド (トリアムシノロン 10mg/mL) 含有したゼルフォームを留置すると、生食を含有させたコントロール群と比較して、CCCRC test における閾値検査は有意に良好であった²³⁰⁾。

慢性副鼻腔炎における手術療法とその術後治療による嗅覚障害改善の予後不良因子は、男性、高齢者 (60 歳以上もしくは 51 歳以上)、嗅覚障害罹病期間、血中好酸球数高値、合併症 (アスピリン喘息、気管支喘息、好酸球性中耳炎)、鼻副鼻腔手術の既往、CT スコア、静脈性嗅覚検査無反応、術後ポリープの再発、鼻茸、喫煙、嗅覚障害の程度、低所得などが挙げられている^{225), 244), 245), 250), 252), 254), 255), 258)}。

表 1 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術による改善率

著者	研究デザイン	症例数	手術法	手術後治療	評価方法	改善率	エビデンス総体
浅井 和康, 1999	観察研究	792	ESS	術後早期 (1日) ペニシリン系抗生物質、その後マクロライド療法を3-6か月、消炎酵素薬、必要に応じて抗アレルギー薬	自覚症状アンケート	78.2% (改善以上)	C
Briner HR, 2012	prospective, non-randomized interventional study, case series	45	ESS	topical nasal steroids	VAS, Smell D iskettes test score, Threshold test (N-Butanol) score	5 years results, VAS: 79%, Smell D iskettes test score: 53%, Threshold test (N-Butanol) score: 85%	C
Bardaranfar MH, 2014	A double-blind, randomized controlled trial	60 (Triamcinolone group 30 vs control group)	ESS	Absorbance gelatin dressing with triamcinolone vs with normal saline within the ofactory cleft	butanol threshold tests	CR 100% (Triamcinolone group) vs 77% (control group)	B
Baradaranfar MH, 2014	a non-randomized clinical trial study, cohort study	60 (surgical group 30, medical group 30)	FESS vs none	Fluticasone propionate nasal spray for 8 weeks (400 mcg bd).	ten-point scale, Connecticut Chem osensory Clinical Research Center (CCCRC)	Complete remission ratio, surgical 60% vs medical 20%	B
出島健司, 2011	観察研究	82	ESS、上鼻甲介の下半分切除	マクロライド療法、点鼻噴霧ステロイド、経過が思わしくない症例に対しては経口ステロイド薬・点鼻ステロイド薬	カルテ記載から判断	84.1% (← 時的に回復含む)、58.5% (嗅覚は大丈夫と言っている)	D
Debnik KW, 1998	case series	115	FESS	unknown	questionnaires, ofactory thresholds and discrimination	70%	C
Downey LL, 1996	case series	50	ESS	unknown	UPS II	52%	D
深見 雅也, 1995	観察研究	153	ESS	術後早期 (1日) ペニシリン系抗生物質、その後マクロライド療法を3-6か月、消炎酵素薬、必要に応じて抗アレルギー薬、点鼻噴霧ステロイド薬	自覚症状アンケート	81.00%	C
Jiang RS, 2008	case series	70	FESS 70 cases, Septoplasty 22 cases	unknown	Symptom scores (0-3), Smell threshold scores (STT), UPS II, O der memory test (OMT) scores	5.7%?	D
Konstantinidis I, 2010	case series	27	ESS	Oral steroids and oral antibiotics for a week, nasal steroids for a long time	Sniffin Sticks, VAS	74%	C
Katotomchebakis M, 2014	prospective case series	111	ESS	antibiotics, oral and nasal steroids over a 6-month period	Sniffin sticks, Questionnaire of Ofactory Deficits (QOD), Beck Depression Inventory (BDI, Short Form-36 (SF-36))	Ofactory function: 41.8%, QOD: 56.8%	C
Katotomchebakis M, 2013	Prospective clinical study, case series	53	ESS	rinse the nose and nasal steroids	Sniffin sticks, Questionnaire of Ofactory Deficits (QOD), Beck Depression Inventory (BDI, Short Form-36 (SF-36))	39.9	C
松岡由典, 2014	観察研究	113	ESS	術後3ヶ月以上保存的治療、マクロライド療法、点鼻噴霧ステロイド、好酸球性副鼻腔炎に対しては経口ステロイド、抗ロイコトリエン薬	VAS	83.20%	C
Busaba NY, 2013	prospective case series	514	ESS	unknown	the presenting symptom	18-39 y: 84.9%, 40-59y: 72.4%, 60y over: 75.3%	C
Oka H, 2013	Case series, retrospective study	89 (ECRS 38, non-ECRS 51)	ESS	celestam one or two weeks after surgery, temporary prednisolone 10-20mg for a week when suffering from nasal symptoms and recurrence of nasal polyps	self-administered odor questionnaire (SAOQ), VAS, T&T, intravenous ofaction test	52.0% (3M), 58.5% (6M), 40.5% (12M), 41.2% (24M)	C
鴻 信義, 1995	観察研究	90	ESS	マクロライド療法3-6か月、点鼻噴霧ステロイド1-3か月	T&T, アリナミンテスト	78.8% (審明改善34.4%、改善44.4%)	C
Perry BF, 2003	A prospective, case series	178	ESS	antibiotics for 2 weeks, nasal douching and nasal steroids over a 12-month period	VAS	97% (1 years after)	C
Saedi B, 2013	case series	97	FESS	抗生剤術後2週、鼻洗浄+点鼻噴霧ステロイド3回/日 3か月	UPS II 40	77	D
鈴木 恵美子, 2004	観察研究	92	ESS	言及なし	T&T 術後1以上改善したものを改善群、それ以下を非改善群	72.80%	C

1. CQ:3

アレルギー性鼻炎による嗅覚障害に対して薬物療法は有用か？

2. 推奨素案:

鼻噴霧用ステロイド及び抗ヒスタミン薬は、アレルギー性鼻炎による嗅覚障害に対して有効である可能性があり、治療の選択肢の一つとして推奨する。しかしその有効性に関して、エビデンスの高い研究は不足している。

3. CQ に対するエビデンスの総括

(重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) :

A (強) **B** (中) C (弱) D (非常に弱い)

4. 推奨根拠:

ランダム化二重盲検試験にて、鼻噴霧用ステロイドがアレルギー性鼻炎患者の嗅覚検知閾値や嗅覚同定検査スコアを有意に改善した²⁵⁹⁻²⁶²⁾。そしてその作用機序としては、鼻噴霧用ステロイドがアレルギー性鼻炎患者の嗅裂炎症を抑制した可能性が考えられる⁹⁹⁾。また、嗅粘膜の好酸球浸潤が嗅覚障害に関係しており⁹⁸⁾、鼻噴霧用ステロイドによって浸潤好酸球の作用を抑制した可能性がある。抗ヒスタミン薬は、プラセボ対照ランダム化二重盲検試験にて嗅覚障害の visual analogue scale (VAS)を有意に改善した⁹⁷⁾。以上より、鼻噴霧用ステロイドや抗ヒスタミン薬はアレルギー性鼻炎に対する嗅覚障害の治療の選択肢として推薦できる。

エビデンス

1) 鼻噴霧用ステロイド

ブデソニド鼻噴霧薬を用いたプラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験では、鼻噴霧用ステロイドが嗅覚検知閾値を有意に改善した²⁵⁹⁾。季節性

アレルギー性鼻炎患者を対象にプラセボ対照ランダム化二重盲検試験では、鼻噴霧用ステロイド実薬群において嗅覚同定検査スコアが有意に改善した²⁶⁰⁾。しかし嗅覚検知検査では両群とも有意な変化を認めなかった。一方、別のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験では、鼻噴霧用ステロイドの2週間投与にて嗅覚同定能の改善は認めなかったが、嗅覚検知閾値は有意に改善したという逆の報告もある²⁶¹⁾。また、鼻噴霧用ステロイドによって嗅覚脱失は改善しなかったとの報告もある²⁶²⁾。さらに花粉飛散期間中、2週間の鼻噴霧用ステロイド投与により嗅覚障害の有意なかいぜんはみと認めなかったが、嗅裂の炎症は有意に抑制したという報告も存在する⁹⁹⁾。

2) 抗ヒスタミン薬

レボセチリジン（7日内服）のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験では、嗅覚障害のVASを有意に改善した⁹⁷⁾。しかし、抗ヒスタミン薬によっても嗅覚脱失は改善しなかった²⁶²⁾。

1. CQ: 4

感冒後嗅覚障害に有効な治療法はあるか？

2. 推奨素案:

薬物療法については症例研究で有効性が報告されているが、エビデンスレベルの高い研究は不足している。嗅素を用いた嗅覚刺激療法は中等度のエビデンスレベルで有効性が報告されている。

3. CQに対するエビデンスの総括

(重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) :

A (強) B (中) **Ⓒ** (弱) D (非常に弱い)

4. 推奨根拠:

感冒後嗅覚障害は嗅神経性嗅覚障害であり、症状の回復には神経伝導路の再生が必要となる。本邦では治療薬として亜鉛製剤、漢方製剤、ステロイド点鼻及び内服、ビタミン製剤、代謝改善剤などが使用されている。しかし現時点でプラセボ対照ランダム化比較試験などエビデンスレベルの高い研究において有効性が示された薬物はない。一方、近年、嗅覚刺激療法が嗅覚の改善に有効という中等度のエビデンスが欧米から報告されている。留意すべきはこれらの研究の対象患者に発症後長期的に経過した患者が多く含まれることである。従って、発症早期に投薬を開始した場合に有効かどうか、という点については十分な情報は得られていない。感冒後嗅覚障害は自然回復傾向のある疾患のため、薬効の有無を厳密に調べるにはプラセボ対照の二重盲検試験が必要であり、今後の検証が望まれる。

エビデンス：

1) 亜鉛製剤

亜鉛は酵素活性に関与する微量元素であり、特に細胞増殖にかかわる酵素と関連が深いため、感覚細胞の新陳代謝がある嗅覚、味覚の機能維持に必要と考えられている。このような背景に基づいて亜鉛製剤は嗅覚障害、味覚障害に長く使用されてきているが、感冒後嗅覚障害に対する亜鉛補充の効果は明確には示されていない。亜鉛内服によるプラセボ対照二重盲検試験では、プラセボ群を上回る改善効果を認めなかった²⁶³⁾。感冒後嗅覚障害患者を3群に分け、第1群は硫酸亜鉛で、第2群はステロイド点鼻+複合ビタミンB+硫酸亜鉛で、第3群はステロイド点鼻+複合ビタミンで治療を行ったところ、嗅覚障害改善度に有意差は見られなかった²⁶⁴⁾。一方、感冒後嗅覚障害の治療前に血清亜鉛値を測定し嗅覚改善度と比較したところ、血清亜鉛値正常群は低値群に比べて嗅覚の改善度が高く、血清亜鉛低値群においては亜鉛投与群が非投与群より嗅覚の改善度が高い傾向にあった²⁶⁵⁾。

2) 漢方製剤

当帰芍薬散は基礎的研究において神経栄養因子を増加させる作用がある。当帰芍薬散を感冒後嗅覚障害患者に投与したところ、ステロイド点鼻を使用した従来の治療法に比較して改善率が高かった²⁶⁶⁾。当帰芍薬散以外には人参養栄湯、加味帰脾湯が使用されている²⁶⁶⁾。ステロイド点鼻療法で改善の見られなかった患者に当帰芍薬散または人参養栄湯を投与したところ、前者では改善率43%、後者では36%であった²⁶⁷⁾。

3) α リポ酸

予備的研究で23名の感冒後嗅覚障害患者に α リポ酸(600mg/日、4.5か月間)を投与し、嗅覚閾値検査と嗅覚識別検査を行ったところ、改善61%、不変30%、悪化9%であった²⁶⁸⁾。しかしその後のプラセボ対照二重盲検による追試で有意差が証明されなかった。

4) ビタミンA

ビタミンA(10000単位/日、3か月間)のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では、初回の嗅覚検査から平均5か月後にフォローアップの嗅覚検査を施行したが、実薬群と対照群で有意差は認められなかった²⁶⁹⁾。

5) ミノサイクリン

ミノサイクリン(100mg/日、3週間)のプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験では、投与前と投与後7か月で嗅覚検査を施行したが、実薬群と対照群で有意な差は認められなかった²⁷⁰⁾。

6) テオフィリン

テオフィリンは非特異的なホスホジエステラーゼ阻害剤であり、細胞内のcAMPの濃度を上昇させることで神経の興奮性を高めることが知られている。テオフィリン(200mg-800mg/日、2-8か月間)を感冒後嗅覚障害97名を含む312名の嗅覚障害患者に投与したオープンラベル試験では50%の患者に嗅覚の改善効果があった²⁷¹⁾。また同じくホスホジエステラーゼ阻害薬のペントキシフィリンを急性感音難聴の治療目的で投与した患者では、嗅覚の閾値が改善した²⁷²⁾。

7) ステロイド薬

感冒後嗅覚障害の患者に対して経口ステロイド薬を投与したが、認知域値の有意な改善が認められなかった。しかし患者の一部はステロイド投与後に域値の改善を示し、急性の嗅粘膜傷害で可逆性のある時期にはステロイド投与が有効かもしれない²³³⁾。一方同様の研究で感冒後嗅覚障害に対して、局所ステロイド投与では有意差がなかったが、経口投与では治療前後に有意な嗅覚スコアの改善があった²³⁴⁾。

8) 嗅覚刺激療法

感冒後嗅覚障害患者を含む嗅覚障害患者を2群に分け、1群は4種類の香り(合成のバラ、ユーカリ、レモン、クローブ)を1日に2回ずつ、12週間にわたって嗅ぐ訓練を施行し、もう1群は訓練を行わず、訓練期間の前後に嗅覚検査を行ったところ、訓練群では嗅覚スコアが有意に改善していた²⁷³⁾。また感冒後嗅

覚障害患者に同様の刺激療法を行い、4か月の時点で有意な嗅覚検査上の改善があったとする報告²⁷⁴⁾、さらに長期間（32週）の刺激療法を行うと、79%の患者で改善を得たとする報告がある²⁷⁵⁾。最近ドイツで感冒後嗅覚障害者（発症後24か月以内）を対象に多施設共同ランダム化クロスオーバー試験が施行された。その結果、高濃度の嗅素を用いた刺激療法は低濃度の嗅素を用いた刺激療法より有効性が高かった²⁷⁶⁾。

1. CQ 5:

外傷性嗅覚障害に対して有効な治療はあるか？

2. 推奨素案:

薬物療法について症例研究でその有効性が報告されているが、エビデンスレベルの高い報告はみられない。嗅素を用いた嗅覚刺激療法は、その有用性が報告されている。

3. CQ に対するエビデンスの総括

（重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）：

A（強） B（中） **Ⓒ**（弱） D（非常に弱い）

4. 推奨根拠:

外傷性嗅覚障害は、その発症機序より急性期からの消炎治療と神経再生治療が必要とされる。本邦では、治療薬として漢方製剤、亜鉛製剤、ビタミン製剤、ステロイド点鼻及び内服、ATP製剤などが使用されている。しかし、これら薬剤

使用について、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験のようなエビデンスレベルの高い研究によってその有効性は実証されていない。海外では、嗅素を用いた嗅覚刺激療法が嗅覚の改善に有用と報告されている。注意点として、嗅覚機能評価は各国によって用いられる検査が異なるため、各論文間の改善率の単純比較が困難である。また、外傷性嗅覚障害は自然回復の可能性があり、研究デザインが症例研究による報告の改善率のうちどの程度自然回復が含まれるか不明である。さらに、外傷性嗅覚障害は受傷から治療開始までの期間の長い症例が多く、薬効の有無を調べるためにはランダム化比較試験とともに、受傷後早期から治療介入を行う今後の検証が望まれる。

各薬剤についてのエビデンスは、以下のごとくである。

1) 漢方製剤

外傷性嗅覚障害患者に対して当帰芍薬散投与が行われ、42%の改善率が認められた¹³⁴⁾。また、加味帰脾湯の投与で、治癒が1名、軽快が5名、不変が1名であった²⁷⁷⁾。

2) 亜鉛製剤

外傷性嗅覚障害患者に対して、硫酸亜鉛群、ステロイド点鼻+複合ビタミンB+硫酸亜鉛群、ステロイド点鼻+複合ビタミンB群の3群に分けて治療を行ったところ、硫酸亜鉛を含まない治療群と比べて、硫酸亜鉛を含む治療群に有意な改善が見られている²⁶⁴⁾。また、硫酸亜鉛、当帰芍薬散、ビタミンB12製剤の内服治療を行って治療後評価が可能であった外傷性嗅覚障害患者では、治癒が5名、軽快が5名、不変が10名、増悪が2名であった²⁷⁸⁾。

3) ステロイド

外傷性嗅覚障害に対するステロイド治療は、点鼻、内服治療の報告がある。ステロイド点鼻治療にて改善率は25%であった²⁷⁾。ベタメタゾン点鼻にて12名中1名の改善、デキサメサゾン内服にて5名中3名の改善があった²⁷⁹⁾。経口プレドニゾロン内服(60mg/日、3日ごとに漸減)では、116名中19名に改善が見られた²⁸⁰⁾。また、ベタメタゾン点鼻では、29%の改善率が得られたが、異なった観察期間で当帰芍薬散との改善率を比較したところ、二つの治療では有意差が認められなかった。

4) 嗅覚刺激療法

嗅覚刺激療法群と経過観察群にわけて改善率の比較を行った前向き研究において、嗅覚刺激療法群の改善率は33%、経過観察群の改善率は13%と嗅覚機能

検査上で嗅覚刺激療法群の有意な改善が認められている。嗅覚刺激療法は患者が4種類のおい（合成のバラ、ユーカリ、レモン、クローブ）を16週間にわたって1日2回5分間嗅ぐ方法で行われている¹³²⁾。

5) ビタミンA

ビタミンA内服治療（10000単位/日、3か月間）、によるランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験をでは、初回の嗅覚検査から平均5か月後の嗅覚機能検査で、両群に有意な差が認められなかった²⁶⁹⁾。

1. CQ:6

嗅覚障害の診断は神経変性疾患の早期診断に有用か？

2. 推奨素案:

神経変性疾患の患者に対して嗅覚検査を施行することで、鑑別診断、症状の進行度や認知障害発症の予知ができる。また正常者またはパーキンソン病（PD）の血縁者の重度な嗅覚障害も将来のPD発症の危険因子となる。

3. CQに対するエビデンスの総括

（重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）：

Ⓐ（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）

4. 推奨根拠:

嗅覚検査は孤立性PDを正常者や他のパーキンソニズムと鑑別診断するために優れた検査法である^{143),166),168),191)}。運動症状の数年前に生じるため、嗅覚障害は運動前駆または臨床症状前駆マーカーとしてとらえることができる^{148),161),162)}。嗅覚障害の重症な群ほどPDの発症率が有意に上昇しており、嗅覚障害はPD発症の危険因子となる^{10),161)}。嗅覚障害者は有意にPDを発症し、血縁者の嗅覚障害はPD発症の危険因子である^{148),165)}。

PD発症の前駆症状として、黒質の異常所見が最も頻度が高く、続いてPD症状

と嗅覚障害であった¹⁶³⁾。PD患者の嗅覚障害は継時的に進行し、運動障害並びに非運動障害と相関した^{150),164)}。初期PD嗅覚障害の重症度はPD症状の重症度・期間、SPECT異常とよく相関した¹⁶⁷⁾。アルツハイマー病(AD)症例で、特に重症の嗅覚障害症例では認知能低下の予知因子となる¹⁹⁴⁾。また軽度の認知障害での嗅覚障害症例では将来ADに進行する可能性が高くなる¹⁴⁰⁾。

1. CQ:7

嗅覚障害に漢方治療は有用か？

2. 推奨素案:

感冒後嗅覚障害に対する当帰芍薬散投与を提案する。

3. CQに対するエビデンスの総括

(重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) :

A (強) B (中) **Ⓒ** (弱) D (非常に弱い)

4. 推奨根拠:

現在国内外で嗅覚障害に対する治療効果が、プラセボ対照二重盲検試験によって明らかとされた漢方製剤は認めないが、後ろ向き検討で感冒後嗅覚障害に対する当帰芍薬散の治療効果を示唆する国内からの報告を複数認める^{134),267),281)}。これまで嗅覚障害患者に対する当帰芍薬散投与における有害事象の報告は認めていない。

1. CQ:8

嗅覚障害に対してステロイドは有用か？

2. 推奨素案:

経口ステロイドの短期間投与は、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して有効であり、治療の選択肢の一つとして推奨する。

鼻噴霧用ステロイドは、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎による嗅覚障害に対して有効であり、治療の選択肢の一つとして推奨する。

ステロイド点鼻は、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎による嗅覚障害に対して有効であり、治療の選択肢の一つとして検討してよい。ただし、長期連用する場合は下垂体・副腎系の抑制を生じる危険性があり、休薬期間を設ける。

感冒後嗅覚障害、外傷性嗅覚障害、原因不明の嗅覚障害に対するステロイド薬の有効性を示すエビデンスの高い研究はない。

3. CQ に対するエビデンスの総括

(重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ) :

A (強) ○ **B** (中) C (弱) D (非常に弱い)

4. 推奨根拠:

嗅覚障害に対するステロイドの作用は、主に抗炎症作用であり、炎症による閉塞で嗅覚障害がおこっている気導性嗅覚障害に対して有効性を示す報告が多い。一方、嗅神経性嗅覚障害に対しては有効性を示すエビデンスの高い研究は不足している。

Cochrane review によるシステマティックレビュー²⁸²⁾と 2 つのランダム化比較研究^{235),236)}では、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して、経口ステロイドが有効であった。これらの研究では経口プレドニゾンや経口プレドニゾン (本邦では販売なし) 内服を 15mg~50mg から開始し、2~3 週間かけて漸減投与しているが、推奨される経口ステロイドの投与量、投与期間については検討されていない。有害事象の出現頻度は低く、重篤な報告もない。しかし、下垂体・副腎系の抑制や骨代謝の低下がステロイド内服中一過性に生じるため²³⁵⁾、使用する場合には、危険性を考慮する必要がある。また、嗅覚障害に対する経口ステロイドの有効性を示すエビデンスは短期間投与に限定され、長期間

投与においては、有効性や安全性を検討した研究はない。

鼻噴霧用ステロイドは、アレルギー性鼻炎による嗅覚障害に対するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験で、嗅覚検査スコアを改善させることが報告されている²⁶⁰⁻²⁶²。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して、モメタゾン鼻噴霧薬の効果を検討した多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験^{227,228}では、嗅覚自覚症状を改善させた。鼻噴霧用ステロイドによる重篤な有害事象はなく^{227,228}、下垂体・副腎系の抑制も生じず高い安全性を有し^{227,235}、アレルギー性鼻炎や鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の治療薬として推奨する。

本邦でベタメタゾン点鼻療法として行われているステロイド点鼻は、鼻噴霧用ステロイドと比較し、嗅裂に高用量のステロイド薬を局所投与することができるため、より強い抗炎症効果を期待できるが、有害事象として下垂体・副腎系の抑制が高頻度に出現することが問題となる^{283,284}。ベタメタゾンやデキサメタゾン点鼻薬を4週間以上連用すると、高頻度で下垂体・副腎系の抑制が生じ、続発性副腎不全を生じた報告例もある^{285,286}。ベタメタゾン点鼻を1日2回、1回3滴で行った報告では、点鼻1ヶ月後には血清ACTH値が40%の症例で、血清コルチゾール値が50%の症例で正常値以下となり、点鼻2カ月後には68%の症例で血清ACTHまたはコルチゾールが低値となった²⁸³。また、これらの検査異常値は点鼻中止後1カ月で正常化した。同様に、ベタメタゾン点鼻液またはトリアムシノロンアセトニド点鼻を1日2回、1回2-3滴で行った報告²⁸⁴では、点鼻10週間後で60.9%の症例に血清ACTHまたはコルチゾールの低下がみられ、点鼻中止後2-5週間後には正常化した。頻度は低いが、顔面腫脹、多毛などステロイドの軽微な有害事象が生じることもある。これらの有害事象はステロイド点鼻中止により1-4カ月で回復する。したがって、ステロイド点鼻を長期連用する場合は休薬期間を設ける必要があり、患者に対して、薬液が咽頭に流入した場合は嚥下せず吐き出すことや、点鼻後にうがいを行うよう指導するなど、ステロイド薬が消化管から吸収されないように工夫することが必要である。

感冒後嗅覚障害、原因不明の嗅覚障害に対するランダム化比較試験では、鼻噴霧用ステロイドが効果を認めなかった²⁸⁷。Case series studyでは、経口ステロイドにより嗅覚検査スコアの改善を認めた^{234,288}。外傷性嗅覚障害に対する経口ステロイドのcase series studyでは、治療効果は12%であった²⁸⁰。しかし、これらのcase series studyには対照群がなく、嗅覚の回復が自然経過によるものか、治療による効果かを判断できず、経口ステロイドの有用性を判断するために用いる文献としては、エビデンスレベルが低い。

12. 検索式一覧

CQ1 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して薬物療法は有用か？

- PubMed (検索日:2014/10/16)

("Olfaction Disorders"[MH] OR "olfaction disorders"[TIAB] OR anosmia[TIAB] OR cacosmia[TIAB] OR dysosmia[TIAB] OR "smell disorders"[TIAB] OR "olfactory dysfunction"[TIAB] OR "olfactory disturbance"[TIAB] OR "olfactory loss"[TIAB] OR "smell dysfunction"[TIAB] OR "olfactory impairments"[TIAB] OR "olfactory functions"[TIAB] OR "olfactory performance"[TIAB] OR "odors"[MAJR] OR "smell"[MAJR]) AND ("Sinusitis"[MH] OR sinusitis[TIAB] OR rhinosinusitis[TIAB]) AND ("drug therapy"[SH] OR "therapeutic use"[SH] OR "Drug Therapy"[MH] OR pharmacotherapy[TIAB] OR "Pharmacologic Actions"[MH] OR "medication"[TIAB] OR "drug therapy"[TIAB] OR "drug treatment"[TIAB] OR "pharmacological treatment"[TIAB] OR chemotherapy[TIAB]) AND (1990/01/01[PDAT] : 2014/09/30[PDAT]) AND ("English"[LA] OR "Japanese"[LA])

検索結果:60件 採択論文数:3件

- 医中誌 (検索日:2014/10/16)

(慢性副鼻腔炎/TA or (副鼻腔炎/TH and 慢性/TA)) and (嗅覚障害/TH or 嗅覚障害/TA or 嗅覚/TH) and (薬物療法/TH or 薬物療法/TA or SH=薬物療法) and DT=1990:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く

検索結果:48件 採択論文数:1件

- The Cochrane Library (検索日:2014/10/15)

#1 "Olfaction Disorder":ti,ab,kw or "smell disorder":ti,ab,kw or

"anosmia":ti,ab,kw or "cacosmia":ti,ab,kw or "dysosmia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "smell disorder":ti,ab,kw or "olfactory dysfunction":ti,ab,kw or "olfactory loss" or "olfactory disturbance" or "olfactory impairments" (Word variations have been searched)

#3 "sinusitis":ti,ab,kw or "rhinosinusitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 MeSH descriptor: [Sinusitis] explode all trees

#5 (#1 or #2) and (#3 or #4) Publication Year from 1990 to 2014

検索結果:12件 採択論文数:2件

以上の文献検索以外に、ガイドライン作成上必要と判断した7文献を加えた。

CQ2 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して内視鏡下鼻副鼻腔手術は有用か？

- PubMed (検索日:2014/10/16)

("Olfaction Disorders"[MH] OR "olfaction disorders"[TIAB] OR anosmia[TIAB] OR cacosmia[TIAB] OR dysosmia[TIAB] OR "smell disorders"[TIAB] OR "olfactory dysfunction"[TIAB] OR "olfactory disturbance"[TIAB] OR "olfactory loss"[TIAB] OR "smell dysfunction"[TIAB] OR "olfactory impairments"[TIAB] OR "olfactory functions"[TIAB] OR "olfactory performance"[TIAB] OR "odors"[MAJR] OR "smell"[MAJR]) AND ("Sinusitis"[MH] OR sinusitis[TIAB] OR rhinosinusitis[TIAB]) AND ("Endoscopes"[MH] OR "Endoscopy"[MH] OR "endoscopic sinus surgery"[TIAB] OR ("surgery"[SH] AND endoscopic[TIAB])) AND (1990/01/01[PDAT] : 2014/09/30[PDAT]) AND ("English"[LA] OR "Japanese"[LA])

検索結果:83件 採択論文数:29件

- 医中誌 (検索日:2014/10/16)

(慢性副鼻腔炎/TA or (副鼻腔炎/TH and 慢性/TA)) and (嗅覚障害/TH or 嗅覚障害/AL or 嗅覚/TH) and (@内視鏡法/TH and 内視鏡/TA) and DT=1990:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く)

検索結果:31件 採択論文数:10件

- The Cochrane Library (検索日:2014/10/15)

#1 "Olfaction Disorder":ti,ab,kw or "smell disorder":ti,ab,kw or "anosmia":ti,ab,kw or "cacosmia":ti,ab,kw or "dysosmia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2 "smell disorder":ti,ab,kw or "olfactory dysfunction":ti,ab,kw or "olfactory loss" or "olfactory disturbance" or "olfactory impairments" (Word variations have been searched)
#3 "sinusitis":ti,ab,kw or "rhinosinusitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4 MeSH descriptor: [Sinusitis] explode all trees
#5 (#1 or #2) and (#3 or #4) Publication Year from 1990 to 2014

検索結果:12件 採択論文数:2件

CQ3 アレルギー性鼻炎による嗅覚障害に対して薬物療法は有用か？

- PubMed (検索日:2014/10/16)

("Olfaction Disorders"[MH] OR "olfaction disorders"[TIAB] OR anosmia[TIAB] OR cacosmia[TIAB] OR dysosmia[TIAB] OR "smell

disorders"[TIAB] OR "olfactory dysfunction"[TIAB] OR "olfactory disturbance"[TIAB] OR "olfactory loss"[TIAB] OR "smell dysfunction"[TIAB] OR "olfactory impairments"[TIAB] OR "olfactory functions"[TIAB] OR "olfactory performance"[TIAB] OR "odors"[MAJR] OR "smell"[MAJR]) AND ("Rhinitis"[MH] OR "allergic rhinitis"[TW] OR "nasal allergy"[TIAB]) AND ("drug therapy"[SH] OR "therapeutic use"[SH] OR "Drug Therapy"[MH] OR pharmacotherapy[TIAB] OR "Pharmacologic Actions"[MH] OR "medication"[TIAB] OR "drug therapy"[TIAB] OR "drug treatment"[TIAB] OR "pharmacological treatment"[TIAB] OR chemotherapy[TIAB]) AND (1990/01/01[PDAT] : 2014/09/30[PDAT]) AND ("English"[LA] OR "Japanese"[LA])

検索結果:62件 採択論文数:7件

- 医中誌 (検索日:2014/10/16)

(鼻アレルギー/TH or アレルギー性鼻炎/TA) and (嗅覚障害/TH or 嗅覚障害/AL or 嗅覚/TH) and DT=1990:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く

検索結果 90件 採択論文数:2件

- The Cochrane Library (検索日:2014/10/16)

#1 "Olfaction Disorder":ti,ab,kw or "smell disorder":ti,ab,kw or "anosmia":ti,ab,kw or "cacosmia":ti,ab,kw or "dysosmia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "smell disorder":ti,ab,kw or "olfactory dysfunction":ti,ab,kw or "olfactory loss" or "olfactory disturbance" or "olfactory impairments" (Word variations have been searched)

#3 "allergic rhinitis":ti,ab,kw or "nasal allergy":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 MeSH descriptor: [Rhinitis] explode all trees

#5 (#1 or #2) and (#3 or #4) Publication Year from 1990 to 2014

検索結果:19件 採択論文数:0件

CQ4 感冒後嗅覚障害に対して有効な治療法はあるか？

- PubMed (検索日:2014/10/16)

("Olfaction Disorders"[MH] OR "olfaction disorders"[TIAB] OR anosmia[TIAB] OR cacosmia[TIAB] OR dysosmia[TIAB] OR "smell disorders"[TIAB] OR "olfactory dysfunction"[TIAB] OR "olfactory disturbance"[TIAB] OR "olfactory loss"[TIAB] OR "smell dysfunction"[TIAB]

OR "olfactory impairments"[TIAB] OR "olfactory functions"[TIAB] OR "olfactory performance"[TIAB]) AND (postviral[TIAB] OR postinfectious[TIAB] OR "viral infection"[TIAB] OR "post infectious"[TIAB] OR "Common Cold"[MH] OR "respiratory tract infections"[TW]) AND ("therapy"[SH] OR "therapeutic use"[SH] OR therapy[TW] OR "therapeutics"[MH] OR "Treatment Outcome"[MH] OR "training"[TIAB] OR recovery[TIAB] OR Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB] OR "Cohort Studies"[MH] OR "Support of Research"[PT]) AND (1990/01/01[PDAT] : 2014/09/30[PDAT]) AND ("English"[LA] OR "Japanese"[LA])

検索結果:63件 採択論文数:14件

- 医中誌 (検索日:2014/10/16)

(感冒/TA or かぜ/TH) and (嗅覚障害/TH or 嗅覚障害/AL or 嗅覚/TH) and DT=1990:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く

検索結果:95件 採択論文数:14件

- The Cochrane Library (検索日:2014/10/15)

#1 "Olfaction Disorder":ti,ab,kw or "smell disorder":ti,ab,kw or "anosmia":ti,ab,kw or "cacosmia":ti,ab,kw or "dysosmia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "smell disorder":ti,ab,kw or "olfactory dysfunction":ti,ab,kw or "olfactory loss" or "olfactory disturbance" or "olfactory impairments" (Word variations have been searched)

#3 "postinfectious":ti,ab,kw or "postviral":ti,ab,kw and "post-infectious":ti,ab,kw and "post infectious":ti,ab,kw and "respiratory tract infection":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 MeSH descriptor: [Common Cold] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Respiratory Tract Infections] explode all trees

#6 (#1 or #2) and (#3 or #4 or #5) Publication Year from 1990 to 2014

検索結果:15件 採択論文数:5件

CQ5 外傷性嗅覚障害に対して有効な治療法はあるか？

- PubMed (検索日:2014/10/16)

("Olfaction Disorders"[MH] OR "olfaction disorders"[TIAB] OR anosmia[TIAB] OR cacosmia[TIAB] OR dysosmia[TIAB] OR "smell disorders"[TIAB] OR "olfactory dysfunction"[TIAB] OR "olfactory disturbance"[TIAB] OR "olfactory loss"[TIAB] OR "smell dysfunction"[TIAB])

OR "olfactory impairments"[TIAB] OR "olfactory functions"[TIAB] OR "olfactory performance"[TIAB] OR "odors"[MAJR] OR "smell"[MAJR]) AND (traumatic[TIAB] OR "head trauma"[TIAB] OR "craniocerebral trauma"[MH] OR "head injuries"[TIAB] OR "head injury"[TIAB] OR posttraumatic[TIAB] OR "post traumatic"[TIAB]) AND ("therapy"[SH] OR "therapeutic use"[SH] OR therapy[TW] OR "therapeutics"[MH] OR "Treatment Outcome"[MH] OR "training"[TIAB] OR recovery[TIAB] OR Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB] OR "Cohort Studies"[MH] OR "Support of Research"[PT]) AND (1990/01/01[PDAT] : 2014/09/30[PDAT]) AND ("English"[LA] OR "Japanese"[LA])

検索結果:177件 採択論文数:8件

- 医中誌 (検索日:2014/10/16)

(頭部外傷/TH or 外傷性/TA) and (嗅覚障害/TH or 嗅覚障害/AL or 嗅覚/TH) and DT=1990:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く

検索結果:93件 採択論文数:16件

- The Cochrane Library (検索日:2014/10/15)

#1 "Olfaction Disorder":ti,ab,kw or "smell disorder":ti,ab,kw or "anosmia":ti,ab,kw or "cacosmia":ti,ab,kw or "dysosmia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "smell disorder":ti,ab,kw or "olfactory dysfunction":ti,ab,kw or "olfactory loss" or "olfactory disturbance" or "olfactory impairments" (Word variations have been searched)

#3 "traumatic":ti,ab,kw or "head trauma":ti,ab,kw or "head injuries":ti,ab,kw or "head injury":ti,ab,kw or "posttraumatic":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 MeSH descriptor: [Craniocerebral Trauma] explode all trees

#5 (#1 or #2) and (#3 or #4) Publication Year from 1990 to 2014

検索結果:15件 採択論文数:4件

CQ6 嗅覚障害の診断は神経変性疾患の早期診断に有用か？

- PubMed (検索日:2014/10/16)

("Olfaction Disorders"[MH] OR "olfaction disorders"[TIAB] OR anosmia[TIAB] OR cacosmia[TIAB] OR dysosmia[TIAB] OR "smell disorders"[TIAB] OR "olfactory dysfunction"[TIAB] OR "olfactory disturbance"[TIAB] OR "olfactory loss"[TIAB] OR "smell dysfunction"[TIAB] OR "olfactory impairments"[TIAB] OR "olfactory functions"[TIAB] OR

"olfactory performance"[TIAB] OR "odors"[MAJR] OR "smell"[MAJR]) AND ("neurodegenerative diseases"[MH] OR parkinson[TW] OR alzheimer[TW]) AND ("diagnosis"[SH] OR "Early Diagnosis"[MH] OR "etiology"[SH]) AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB] OR "Cohort Studies"[MH] OR "Support of Research"[PT] OR "Comparative Study"[PT] OR "Evaluation Studies"[PT]) AND (1990/01/01[PDAT] : 2014/09/30[PDAT]) AND ("English"[LA] OR "Japanese"[LA])

検索結果:316件 採択論文数:16件

- 医中誌 (検索日:2014/10/16)

(神経変性疾患/TH or 神経変性疾患/TA or アルツハイマー/TA or パーキンソン/TA) and (嗅覚障害/TH or 嗅覚障害/AL or 嗅覚/TH) and DT=1990:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く

検索結果:159件 採択論文数:0件

- The Cochrane Library (検索日:2014/10/15)

#1 "Olfaction Disorder":ti,ab,kw or "smell disorder":ti,ab,kw or "anosmia":ti,ab,kw or "cacosmia":ti,ab,kw or "dysosmia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "smell disorder":ti,ab,kw or "olfactory dysfunction":ti,ab,kw or "olfactory loss" or "olfactory disturbance" or "olfactory impairments" (Word variations have been searched)

#3 "neurodegenerative disease":ti,ab,kw or "parkinson":ti,ab,kw or "alzheimer":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 MeSH descriptor: [Neurodegenerative Diseases] explode all trees

#5 (#1 or #2) and (#3 or #4) Publication Year from 1990 to 2014

検索結果:8件 採択論文数:0件

CQ7 嗅覚障害に漢方治療は有用か？

- PubMed (検索日:2014/10/16)

("Olfaction Disorders"[MH] OR "olfaction disorders"[TIAB] OR anosmia[TIAB] OR cacosmia[TIAB] OR dysosmia[TIAB] OR "smell disorders"[TIAB] OR "olfactory dysfunction"[TIAB] OR "olfactory disturbance"[TIAB] OR "olfactory loss"[TIAB] OR "smell dysfunction"[TIAB] OR "olfactory impairments"[TIAB] OR "olfactory functions"[TIAB] OR "olfactory performance"[TIAB] OR "odors"[MAJR] OR "smell"[MAJR]) AND ("Medicine, East Asian Traditional"[MH] OR "Materia Medica"[MH] OR "Pharmacognosy"[MH] OR "Drugs, Chinese Herbal"[MH] OR herbal[TW] OR

kampo[TW] OR kanpo[TW]) AND (1990/01/01[PDAT] : 2014/09/30[PDAT])
AND ("English"[LA] OR "Japanese"[LA])

検索結果:20件 採択論文数:0件

- 医中誌 (検索日:2014/10/16)

(漢方薬/TH or 漢方医学/TH or 漢方薬/TA or 薬草医学/TH) and (嗅覚障害/TH
or 嗅覚障害/AL or 嗅覚/TH) and DT=1990:2014 and LA=日本語,英語 and
PT=会議録除く

検索結果:69件 採択論文数:3件

- The Cochrane Library (検索日:2014/10/15)

#1 "Olfaction Disorder":ti,ab,kw or "smell disorder":ti,ab,kw or
"anosmia":ti,ab,kw or "cacosmia":ti,ab,kw or "dysosmia":ti,ab,kw (Word
variations have been searched)

#2 "smell disorder":ti,ab,kw or "olfactory dysfunction":ti,ab,kw or "olfactory
loss" or "olfactory disturbance" or "olfactory impairments" (Word variations
have been searched)

#3 "kampo":ti,ab,kw or "kanpo":ti,ab,kw or "materia medica":ti,ab,kw or
"Pharmacognosy":ti,ab,kw or "herbal":ti,ab,kw (Word variations have been
searched)

#4 MeSH descriptor: [Medicine, East Asian Traditional] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Materia Medica] explode all trees

#6 MeSH descriptor: [Pharmacognosy] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Drugs, Chinese Herbal] explode all trees

#8 (#1 or #2) and (#3 or #4 or #5 or #6 or #7) Publication Year from 1990 to
2014

検索結果:2件 採択論文数:0件

CQ8 嗅覚障害に対してステロイドは有用か？

- PubMed (検索日:2014/10/16)

("Olfaction Disorders"[MH] OR "olfaction disorders"[TIAB] OR
anosmia[TIAB] OR cacosmia[TIAB] OR dysosmia[TIAB] OR "smell
disorders"[TIAB] OR "olfactory dysfunction"[TIAB] OR "olfactory
disturbance"[TIAB] OR "olfactory loss"[TIAB] OR "smell dysfunction"[TIAB]
OR "olfactory impairments"[TIAB] OR "olfactory functions"[TIAB] OR
"olfactory performance"[TIAB] OR "odors"[MAJR] OR "smell"[MAJR]) AND
("Steroids"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR steroid[TIAB] OR
betamethasone[TW] OR dexamethasone[TW]) AND (1990/01/01[PDAT] :

2014/09/30[PDAT]) AND ("English"[LA] OR "Japanese"[LA])

検索結果:426件 採択論文数:13件

- 医中誌 (検索日:2014/10/16)

(副腎皮質ホルモン/TH or Steroids/TH or ステロイド/TA) and (嗅覚障害/TH or 嗅覚障害/AL or 嗅覚/TH) and DT=1990:2014 and LA=日本語,英語 and PT=会議録除く

検索結果:211件 採択論文数:4件

- The Cochrane Library (検索日:2014/10/15)

#1 "Olfaction Disorder":ti,ab,kw or "smell disorder":ti,ab,kw or "anosmia":ti,ab,kw or "cacosmia":ti,ab,kw or "dysosmia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 "smell disorder":ti,ab,kw or "olfactory dysfunction":ti,ab,kw or "olfactory loss" or "olfactory disturbance" or "olfactory impairments" (Word variations have been searched)

#3 "steroid":ti,ab,kw or "adrenal cortex":ti,ab,kw or "corticosteroid":ti,ab,kw or "betamethasone":ti,ab,kw or "dexamethasone":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees

#6 (#1 or #2) and (#3 or #4 or #5) Publication Year from 1990 to 2014

検索結果:24件 採択論文数:2件

以上の文献検索以外に、ガイドライン作成上必要と判断した3文献を加えた。

13. 参考文献

- 1) 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. 東京;1978: p.5-6.
- 2) 三輪高喜: 嗅覚障害の臨床 最近の進歩. 金沢大学十全医学 2008;117: 48-52.
- 3) 小林正佳: 嗅覚障害-静脈性嗅覚検査に反応しない症例を中心に-. 加我君孝, 監修;小林俊光, 小宗静男, 丹生健一, 編. 症例から見る難治性疾患の

- 診断と治療 2. 鼻 口腔・咽頭 喉頭 編. 国際医学出版, 東京;2011;p. 177-188.
- 4) Leopold DA: Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses* 2002;27: 611-615.
 - 5) Niimura Y: Olfactory Receptor Multigene Family in Vertebrates: From the Viewpoint of Evolutionary Genomics. *Curr Genomics* 2012;13: 103-114.
 - 6) 小林正佳: 嗅覚研究の臨床医学応用. *におい・かおり環境学会誌* 2010;41: 100-109.
 - 7) 藤井恵美: 嗅覚障害と画像診断. *JOHNS* 2007;23: 763-766.
 - 8) Doty RL: Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8: 329-339.
 - 9) Devanand DP, Liu X, Tabert MH, et al: Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2008;64: 871-879.
 - 10) Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al: Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63: 167-173.
 - 11) 武田篤: 重度嗅覚障害はパーキンソン病認知症の前駆徴候である. *臨床神経* 2013;53: 91-97.
 - 12) 深澤啓二郎: 嗅覚障害の治療. *味と匂誌* 2003;10: 67-72.
 - 13) Hoffman HJ, Ishii EK, Macturk RH: Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci* 1998;855: 716-722.
 - 14) Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al: Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chem Senses* 2012;37: 325-334.
 - 15) Wysocki CJ, Gilbert AN: National geographic smell survey: effects of age are heterogenous. *Ann N Y Acad Sci* 1989;561: 12-28.
 - 16) Murphy C, Schubert C, Cruickshanks KJ, et al: Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002;288: 2307-2312.
 - 17) Mullol J, Alobid I, Marino-Sanchez F, et al: Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012;2: 1-13.
 - 18) 篠美紀, 滝口修平, 櫛橋幸民, 他: 嗅覚外来を受診した症例の臨床的検討.

- 耳鼻臨床 2011;104: 703-708.
- 19) Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, et al: Smell identification ability: changes with age. *Science* 1984;226: 1441-1443.
 - 20) Murphy C, Schubert C, Cruickshanks KJ: Prevalence of olfactory impairment in the young old and the oldest old: results of an epidemiological study. *Chem Senses* 2001;26: 1049.
 - 21) Schiffman SS. Taste and smell in disease. *N Engl J Med* 1983;308: 1337-1343.
 - 22) Landis BN, Konnerth CG, Hummel T: A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004;114: 1764-1769.
 - 23) 綾部早穂, 斉藤幸子, 内藤直美, 他: スティック型嗅覚同定能力検査法 (OSIT) による嗅覚同定能力:年代と性別要因. *AROMA RESEARCH* 2005;6: 368-371.
 - 24) Palouzier-Paulignan B, Lacroix MC, Aime P et al: Olfaction under metabolic influences. *Chem Senses* 2012;37: 769-797.
 - 25) Rose CS, Heywood PG, Costanzo RM: Olfactory impairment after chronic occupational cadmium exposure. *J Occup Med* 1992;34: 600-605.
 - 26) Sulkowski WJ, Rydzewski B, Miarzynska M: Smell impairment in workers occupationally exposed to cadmium. *Acta Otolaryngol* 2000;120: 316-318.
 - 27) Mori J, Aiba T, Sugiura M, et al: Clinical study of olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538: 197-201.
 - 28) Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al: Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:519-528.
 - 29) 篠 美紀, 大氣誠道, 洲崎春海: 嗅覚障害者における visual analogue scale を用いた嗅覚評価の検討. *日鼻誌* 2006;45: 380-384.
 - 30) 都築建三, 深澤啓二郎, 竹林宏記, 他: 簡易な嗅覚評価のための「日常のにおいアンケート」. *日鼻誌* 2009;48: 1-7.
 - 31) Reden J, Mueller A, Mueller C, et al: Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132: 265-269.
 - 32) Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al: Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128: 635-641.
 - 33) 北野雅子, 小林正佳, 今西義宜, 他: 嗅覚障害に合併する味覚障害の検討.

- 日耳鼻 2009;112: 110-115.
- 34) Fujii M, Fukazawa K, Hashimoto Y, et al: Clinical study of flavor disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; 109-112.
 - 35) Temmel AF, Pabinger S, Quint C, et al: Dysfunction of the liver affects the sense of smell. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117: 26-30.
 - 36) Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, et al: Olfactory function in chronic renal failure. *Am J Rhinol* 2002;16: 275-279.
 - 37) Weinstock RS, Wright HN, Smith DU: Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiol Behav* 1993;53: 17-21.
 - 38) Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, et al: Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 83-88.
 - 39) Brody D, Serby M, Etienne N, et al: Olfactory identification deficits in HIV infection. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 248-250.
 - 40) 高野賢一, 山本元久, 亀倉隆太, 他: ミクリツ病に合併する嗅覚障害に関する検討. *日鼻誌* 2010; 49: 121-126.
 - 41) Veyseller B, Doğan R, Ozücer B, et al: Olfactory function and nasal manifestations of Behçet's disease. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41: 185-189.
 - 42) Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J, et al: Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 2009; 47: 254-259.
 - 43) 篠美紀, 滝口修平, 櫛橋幸民, 他: 薬剤性嗅覚障害の臨床的検討. *味と匂誌* 2011; 18: 609-612.
 - 44) 愛場庸雅: 薬物による嗅覚障害. *JOHNS* 2000; 16: 761-766.
 - 45) Doty RL, Bromley SM: Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 1229-1254.
 - 46) Frye RE, Schwartz BS, Doty RL: Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 1990; 263: 1233-1236.
 - 47) Hummel T, Lötsch J: Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 347-351.
 - 48) Mori E, Matsuwaki Y, Mitsuyama C, et al: Risk factors for olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40: 465-469.
 - 49) 木村恭之, 土定建夫, 塚谷才明: 有機溶剤による嗅覚障害の4症例. *耳展* 1994; 37: 82-87.
 - 50) Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, et al: Impact of olfactory

- impairment on quality of life and disability. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 497-503.
- 51) Seiden AM, Duncan HJ: The diagnosis of a conductive olfactory loss. Laryngoscope 2001; 111: 9-14.
 - 52) Masaki M, Tanaka Y: Nasal polyps in the olfactory cleft. Laryngoscope 1998; 108: 1243-1246.
 - 53) 副鼻腔疾患の画像診断ガイドライン 2007 年版 日本医学放射線学会および日本放射線科専門医会・医会共同編
<http://www.radiology.jp/content/files/406.pdf>.
 - 54) Mueller C, Temmel AF, Toth J, et al: Computed tomography scans in the evaluation of patients with olfactory dysfunction. Am J Rhinol 2006; 20: 109-112.
 - 55) Li C, Yousem DM, Doty RL, et al: Neuroimaging in patients with olfactory dysfunction. Am J Roentgenol 1994; 162: 411-418
 - 56) Duprez TP, Rombaux P: Imaging the olfactory tract. Eur J Radiol 2010; 74: 288-298.
 - 57) Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, et al: Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. Am J Neuroradiol 1996; 17: 1171-1179.
 - 58) Decker JR, Meen EK, Kern RC, et al: Cost effectiveness of magnetic resonance imaging in the workup of the dysosmia patient. Int Forum Allergy Rhinol 2013; 3: 56-61.
 - 59) Levy LM, Degnan AJ, Sethi I, et al: Anatomic olfactory structural abnormalities in congenital smell loss: magnetic resonance imaging evaluation of olfactory bulb, groove, sulcal, and hippocampal morphology. J Comput Assist Tomogr 2013; 37: 650-657.
 - 60) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1143-1153.
 - 61) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58: 840-846.
 - 62) 三輪高喜, 志賀英明, 塚谷才明, 他: 嗅覚研究・臨床の進歩-嗅覚検査の現状と展開-. 日耳鼻 2008; 111: 399-404.
 - 63) 三輪高喜: 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の検査マニュアル-方法・結果とその解釈

- IV. 鼻・副鼻腔の検査 1. 嗅覚検査. 耳喉頭頸 2010; 82: 155-160.
- 64) 三輪高喜:検査をどう読むか?鼻・副鼻腔領域の検査 基準嗅力検査. JOHNS 2013; 29: 1587-1589.
- 65) 堀川勲, 古川 亙:基準嗅力検査. 阪上雅史 (編). 耳鼻咽喉科診療プラクティス 12 嗅覚・味覚障害の臨床最前線. 文光堂, 東京; 2003: p.24-26.
- 66) 厚生労働省:労災保険 障害等級認定基準の一部改正について. URL <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/rousai/dl/061013-1.pdf>
- 67) 古川 亙, 西崎和則, 森山寛, 他:噴射式基準嗅力検査の測定方法に関するガイドライン. 日鼻誌 2004; 43: 372-374.
- 68) 三輪高喜, 古川 亙, 松根彰志, 他:5種の嗅素を用いた噴射式基準嗅力検査の臨床的有用性について-多施設による検討結果-. 日鼻誌 2004; 43: 182-187.
- 69) 風間玲子, 調所廣之:静脈性嗅覚検査の基礎的研究-呼気中嗅素濃度について-. 日耳鼻 1981; 84: 400-407.
- 70) 調所廣之:静脈性嗅覚検査 (アリナミンテスト). 阪上雅史 (編). 耳鼻咽喉科診療プラクティス 12 嗅覚・味覚障害の臨床最前線. 文光堂, 東京; 2003: p.20-23.
- 71) 深澤啓二郎:静脈性嗅覚検査の臨床—治療予後の判定と喉頭摘出患者での検査からわかること-. 日鼻誌 2001; 40: 66-67.
- 72) 篠美紀:目で見える鼻の検査 静脈性嗅覚検査. JOHNS 2010;26:1123-1127.
- 73) Saito S, Ayabe-Kanamura S, Takashima Y, et al: Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit. Chem Senses 2006; 31: 379-391.
- 74) Kobayashi M, Nishida K, Nakamura S, et al: Suitability of the odor stick identification test for the Japanese in patients suffering from olfactory disturbance. Acta Otolaryngol Suppl 2004; 553: 74-79.
- 75) Hashimoto Y, Fukazawa K, Fujii M, et al : Usefulness of the odor stick identification test for Japanese patients with olfactory dysfunction. Chem Senses 2004; 29: 565-571.
- 76) 三輪高喜, 古川 亙, 塚谷才明, 他:嗅覚障害患者を対象としたスティック型嗅覚検査法の臨床的有用性に関する研究. 日耳鼻 2004; 107: 956-965.
- 77) Shiga H, Toda H, Kobayakawa T, et al: Usefulness of curry odorant of odor stick identification test for Japanese in olfactory impairment screening. Acta Otolaryngol Suppl 2009; 562: 91-94.
- 78) 西田 幸平, 小林正佳, 荻原仁美, 他:カード型嗅覚同定検査「Open

- Essence」の有用性. 日耳鼻 2010; 113: 751-757.
- 79) Doty RL, Shaman P, Dann M: Development of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol. Behav.* 1984 ; 32: 489-502.
 - 80) Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, et al: University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984; 94: 176-178.
 - 81) 小林正佳, 荻原仁美, 西田幸平, 他: 日本語版 UPSIT(UPSIT-J)の有用性の検討. *味と匂誌* 2009; 16: 663-666.
 - 82) Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, et al: “Sniffin’ Sticks”: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22: 39-52.
 - 83) Hummel T, Kobal G, Gudziol H, et al: Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds : an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 237-243.
 - 84) Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, et al: Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol* 1983; 4: 252-256.
 - 85) Doty RL : The Smell Threshold Test Administration Manual. Sensonics, Inc., NJ, USA; 2000.
 - 86) 日本鼻科学会急性鼻副鼻腔炎ガイドライン作成委員会: 急性鼻副鼻腔炎ガイドライン 2010 年版. *日鼻誌* 2010; 49 補: p.143-247.
 - 87) Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology Suppl* 2012; 23: 1-298.
 - 88) 春名眞一, 鴻信義, 柳清, 他: 好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic sinusitis). *耳展* 2001; 44: 195-201.
 - 89) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al: Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy* 2015; 70: 995-1003.
 - 90) 三輪高喜: においの受容と嗅覚障害の病態. *耳鼻臨床* 2010; 103: 1073-1081.
 - 91) Kern RC: Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope.* 2000; 110: 1071-1077.
 - 92) Soler ZM, Sauer DA, Mace J, et al: Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis.

- Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141: 454-461.
- 93) Hox V, Bobic S, Callebaut I, et al: Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology* 2010; 48: 426-432.
 - 94) 三輪 高喜: 鼻副鼻腔炎と嗅覚障害. *耳鼻免疫アレ* 2010; 28: 1-6.
 - 95) 鈴木 元彦, 中村 善久, 大野 伸晃, 他: スギ, ヒノキ花粉症による嗅覚障害について. *耳鼻免疫アレ* 2003; 21: 110-111.
 - 96) Klimek L, Eggers G: Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 158-164.
 - 97) Guilemany JM, Garcia-Pinero A, Alobid I, et al: Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope* 2009; 119: 233-238.
 - 98) Ozaki S, Toida K, Suzuki M, et al: Impaired olfactory function in mice with allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37: 575-583.
 - 99) Sivam A, Jeswani S, Reder L, et al: Olfactory cleft inflammation is present in seasonal allergic rhinitis and is reduced with intranasal steroids. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 286-290.
 - 100) Di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, et al: Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 263-270.
 - 101) Settipane RA, Lieberman P: Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 494-507.
 - 102) 内田 淳, 古田 厚子, 洲崎 春海: 当科における嗅裂炎による嗅覚障害症例について. *味と匂誌* 2008; 15: 665-666.
 - 103) Fitzhugh VA, Mirani N: Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma: a review. *Head Neck Pathol* 2008; 2: 203-208.
 - 104) 鈴木 元彦, 大橋 卓, 樋田 一徳: 嗅覚障害の治療 アレルギー性鼻炎による嗅覚障害の治療. *ENTONI* 2006; 64: 34-40.
 - 105) 橋本喜輝, 深澤啓二郎, 藤井恵美, 他: 感冒罹患後嗅覚障害患者の治療率と病態. *味と匂誌* 2005; 12: 525-528.
 - 106) Rombaux P, Martinage S, Huart C, et al: Post-infectious olfactory loss: a cohort study and update. *B-ENT* 2009; 5 Suppl 13: 89-95.
 - 107) Fark T, Hummel T: Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3400 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:

- 777-779.
- 108) Reden J, Maroldt H, Fritz A, et al: A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 139-144.
 - 109) Suzuki M, Saito K, Min WP, et al: Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007; 117: 272-277.
 - 110) Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ: Detection of parainfluenza virus 3 in turbinate epithelial cells of postviral olfactory dysfunction patients. *Laryngoscope* 2007; 117: 1445-1449.
 - 111) Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli JA, et al: Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology* 2006; 44: 135-139.
 - 112) Sugiura M, Aiba T, Mori J, et al: An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 538: 191-196.
 - 113) Yamagishi M: Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994; 32: 113-118.
 - 114) Jafek BW: Postviral olfactory dysfunction. *Am J Rhinol* 1990; 4: 91-100.
 - 115) Jafek BW, Murrow B, Michaels R, et al: Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses* 2002; 27: 623-628.
 - 116) Mori I, Goshima F, Imai Y, et al: Olfactory receptor neurons prevent dissemination of neurovirulent influenza A virus into the brain by undergoing virus-induced apoptosis. *J Gen Virol* 2002; 83: 2109-2116.
 - 117) Kim YK, Hong SL, Yoon EJ, et al: Central presentation of postviral olfactory loss evaluated by positron emission tomography scan: a pilot study. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26: 204-208.
 - 118) Duncan HJ, Seiden AM: Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1183-1187.
 - 119) London B, Nabet B, Fisher AR, et al: Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol* 2008; 63: 159-166.
 - 120) 上原健, 金澤丈治, 長谷川昌宏, 他: 嗅覚障害症例における嗅覚検査と予後. *耳鼻臨床* 2004; 97: 25-30.
 - 121) 嶋根俊和, 寺崎雅子, 洲崎春海: アリナミンテストが反応異常であり T&T オルファトメータで反応のある症例に関する臨床的検討. *耳展* 2005; 48: 154-159.

- 122) 竹尾哲, 小林正佳, 西田幸平, 他: アリナミンテストに無反応な嗅覚障害例の臨床的検討. 味と匂誌 2010; 17: 523-526.
- 123) Rombaux P, Huart C, Deggouj N, et al: Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 147: 1136-1141
- 124) Jackson JA: Illustration of disease of the nervous system. *Lond Hosp Rep* 1 1864: 470-471.
- 125) 鎌田秀男: 外傷性嗅覚障害. *MB ENT* 2006; 64: 48-52.
- 126) 調所廣之: 外傷性嗅覚障害. *JOHNS* 2000; 16: 767-770.
- 127) Callahan CD, Hinkebein: Olfactory function after mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2002; 17: 251-256.
- 128) 古田厚子, 篠美紀, 洲崎春海: 外傷性嗅覚障害症例についての検討. 味と匂誌 2011; 18: 603-606.
- 129) 三輪高喜: 質的嗅覚障害. *MB-ENT* 2006; 64: 41-46.
- 130) Reiter ER, DiNardo LJ, Constanzo RM: Effects of head injury on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 1167-1184.
- 131) Fortin A, Lefebvre MB, Ptito M: Traumatic brain injury and olfactory deficits: the tale of two smell tests!. *Brain Inj* 2010; 24: 27-33.
- 132) Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, et al: Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013; 123: E85-90.
- 133) Welge-Lussen A, Hilgenfeld A, Meusel T, et al: Long-term follow-up of posttraumatic olfactory disorders. *Rhinology* 2012; 50: 67-72.
- 134) 三輪高喜, 塚谷才明, 池野幸子, 他: 感冒罹患後ならびに外傷性嗅覚障害に対する当帰芍薬散の治療効果. 味と匂誌 2005; 12: 523-524.
- 135) Doty RL, Yousem DM, Pham LT, et al: Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 1997; 54: 1131-1140.
- 136) Gudziol V, Hoenck I, Landis B, et al: The impact and prospect of traumatic brain injury on olfactory function: a cross-sectional and prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 1533-1540.
- 137) Doty RL: Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 Suppl 3: S225-228.
- 138) Haehner A, Hummel T, Reichmann H: A Clinical Approach Towards Smell Loss in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2014; 4: 189-195.
- 139) Doty RL, Perl DP, Steele JC, et al: Odor identification deficit of the parkinsonism-dementia complex of Guam: Equivalence to that of

- Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 77-80.
- 140) Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, et al: Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1399-1405.
 - 141) Busenbark KL, Huber SI, Greer G, et al: Olfactory function in essential tremor. *Neurology* 1992; 42: 1631-1632.
 - 142) Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, et al: Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 138-142.
 - 143) Shah M, Muhammed N, Findley LJ, et al: Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 563-568.
 - 144) Suzuki M, Hashimoto M, Yoshioka M, et al: The odor stick identification test for Japanese differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressive supra nuclear palsy. *BMC Neurol* 2011; 11: 157.
 - 145) Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, et al: Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 413-426.
 - 146) Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, et al: Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 1997; 49: 1262-1267.
 - 147) Ponsen MM, Stoffers D, Booi J, et al: Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-181.
 - 148) Ponsen MM, Stoffers D, Wolters EC, et al: Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 396-399.
 - 149) Oka H, Toyoda C, Yogo M, et al: Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257: 969-976.
 - 150) Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, et al: Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310: 21-24.
 - 151) Doty RL: Odor perception in neurodegenerative disorders. In: RL Doty, ed., *Handbook of Olfaction and Gustation* (second edition). New York, NY: Marcel Dekker, 2003.

- 152) Stern MB, Doty RL, Dotti M, et al: Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994; 44: 266-268.
- 153) Daum RF, Sekinger B, Kobal G, et al. Riechprüfung mit "sniffin' sticks" zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt*. 2000; 71: 643-650.
- 154) Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD: Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 88-89.
- 155) Barz S, Hummel T, Pauli E, et al: Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1424-1431.
- 156) Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 436-446.
- 157) Homma H, Yoritaka A, Hattori N, et al: Clinical application of a card-type odor identification test to olfactory assessment in Parkinson's disease. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40: 173-176.
- 158) Sobel N, Thomason ME, Stappen I, et al: An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4154-4159.
- 159) Morley JF, Duda JE: Neuropsychological correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310: 228-230.
- 160) Morley JF, Weintraub D, Mamikonyan E, et al: Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2051-2057.
- 161) Haehner A, Hummel T, Hummel C, et al: Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 839-842.
- 162) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, et al: Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012; 135: 161-169.
- 163) Lerche S, Seppi K, Behnke S, et al: Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol* 2014; 261: 180-187.
- 164) Stephenson R, Houghton D, Sundararajan S, et al: A Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2099-2104.
- 165) Berendse HW, Booij J, Francot CM, et al: Subclinical dopaminergic

- dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001; 50: 34-41.
- 166) Iijima M, Kobayakawa T, Saito S, et al: Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011; 18: 425-429.
- 167) Deeb J, Shah M, Muhammed N, et al: A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *Q J Med* 2010; 103: 941-952.
- 168) Müller A, Reichmann H, Livermore A, et al: Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 2002; 109: 805-811.
- 169) Hummel T, Jahnke U, Sommer U, et al: Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm* 2005; 112, 669-676.
- 170) Haehner A, Tosch C, Wolz M, et al: Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8: e61680.
- 171) Petit GH, Berkovich E, Hickery M, et al: Rasagiline ameliorates olfactory deficits in an alpha-synuclein mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8: e60691.
- 172) Haehner A, Hummel T, Wolz M, et al: Effects of rasagiline on olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 2023-2027.
- 173) Alcalay RN, Siderowf A, Ottman R, et al: Olfaction in Parkinson heterozygotes and compound heterozygotes: the CORE-PD study. *Neurology* 2011; 76: 319-326.
- 174) Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papadimitriou A, et al: Clinical features of parkinsonian patients with the alpha-synuclein (G209A) mutation. *Movement Dis* 2001; 16: 1007-1013.
- 175) Ferraris A, Ialongo T, Passali GC, et al: Olfactory dysfunction in Parkinsonism caused by PINK1 mutations. *Mov Disord* 2009; 24: 2350-2357.
- 176) Eggers C, Schmidt A, Hagenah J, et al: Progression of subtle motor signs in PINK1 mutation carriers with mild dopaminergic deficit. *Neurology* 2010; 74: 1798-1805.

- 177) Silveira-Moriyama L, Munhoz RP, de JC, et al: Olfactory heterogeneity in LRRK2 related Parkinsonism. *Mov Disord* 2010; 25: 2879–2883.
- 178) Doty RL: Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 527-552.
- 179) Elian M: Olfactory impairment in motor neuron disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 927-928.
- 180) Wilson RS, Yu L, Schneider JA, et al: Lewy bodies and olfactory dysfunction in old age. *Chem Senses*. 2011; 36: 367-373.
- 181) Goldstein DS, Sewell L: Olfactory dysfunction in pure autonomic failure: Implications for the pathogenesis of Lewy body diseases. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 516-520.
- 182) Evidente VG, Esteban RP, Hernandez JL, et al: Smell testing is abnormal in 'lubag' or X-linked dystonia-parkinsonism: a pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004; 10: 407- 410.
- 183) Braga-Neto P, Felicio AC, Pedroso JL, et al: Clinical correlates of olfactory dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 353-356.
- 184) Hamilton JM, Murphy C, Paulsen JS. Odor detection, learning, and memory in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5: 609-615.
- 185) Luzzi S, Snowden JS, Neary D, et al: Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1823–1831.
- 186) Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, et al: Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002; 59: 1631-1633.
- 187) Silveira-Moriyama L, Hughes G, Church A: Hyposmia in supranuclear palsy. *Mov Disord* 2010; 25: 570-577.
- 188) Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, et al: Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1749-1752.
- 189) Hensiek AE, Bhatia K, Hawkes CH: Olfactory function in drug induced parkinsonism. *J Neurol* 2000; 247(Suppl. 3): 82. P303.
- 190) Doty RL, Singh A, Tetrud J, et al: Lack of major olfactory dysfunction in MPTP-induced Parkinsonism. *Ann Neurol* 1992; 32: 97-100.

- 191) Kim JS, Youn J, Shin H, et al: Nonmotor symptoms in drug-induced parkinsonism and drug-naïve Parkinson disease. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 36-41.
- 192) Nordin S, Almkvist O, Berglund B, et al: Olfactory dysfunction for pyridine and dementia progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 993-998.
- 193) Doty RL, Reyes PF, Gregor T: Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 1987; 18: 597-600.
- 194) Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al: Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 802-808.
- 195) Schiffman SS, Graham BG, Sattely-Miller EA, et al: Taste, smell and neuropsychological performance of individuals at familial risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 397-404.
- 196) Murphy C, Solomon ES, Haase L, et al: Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon 4- individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1170: 647-657.
- 197) Wenk GL: Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 9: 7-10.
- 198) Huot P, Fox SH, Brotchie JM: The serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 163-212.
- 199) Braak H, Del TK: Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2009; 201: 1-119.
- 200) Doty RL: The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Ann Neurol* 2008; 63: 7-15.
- 201) Gobba F: Olfactory toxicity: long-term effects of occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 322-331.
- 202) Smith W, Davidson T, Murphy C: Toxin-induced chemosensory dysfunction: A case series and review. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 578-581.
- 203) Heiser C, Grupp K, Hormann K, et al: Loss of olfactory function after exposure to barbituric acid. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37: 103-105.
- 204) Hastings , Miller ML: Olfactory loss secondary to toxic exposure, Taste and Smell Disorders. Thieme, New York 1997; 88-106.

- 205) 中村英生, 藤原 満, 中野雄一: テガフル長期投与による嗅上皮障害の研究. 耳鼻臨床 1993; 86: 1335-1339.
- 206) Tuccori M, Lapi F, Testi A, et al: Drug-induced taste and smell alterations: a case/non-case evaluation of an italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. Drug Saf 2011; 34: 849-859.
- 207) Ho WK, Kwong DL, Wei WI, et al: Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer--a prospective study. Am J Otolaryngol. 2002; 23: 209-214.
- 208) 高橋弘昭: Kallmalm 症候群. 小児内科 1997; 29: 529-530.
- 209) Dode C, Teixeira L, Levilliers J, et al: Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor². PLoS Genet 2006; 2: e 175.
- 210) Ogata T, Fujiwara I, Ogawa E, et al: Kallmann syndrome phenotype in a female patient with CHARGE syndrome and CHD7 mutation. Endocr J 2006; 53: 741-743.
- 211) Hu Y, Bouloux PM: Novel insights in FGFR I regulation: lessons from Kallmann syndrome. Trends Endocrinol Metab 2010; 21: 385-393.
- 212) Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, et al: MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. AJR Am J Roentgenol 1996; 166: 439-443.
- 213) Schwob JE, Szumowski KE, Leopold DA, et al: Histopathology of olfactory mucosa in Kallmann's syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993; 102: 117-122.
- 214) Toledano A, Rodríguez G, Martín AM, et al: Quality of life in patients with smell loss due to upper respiratory tract infections. Am J Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 32: 504-510.
- 215) Yeomans MR: Olfactory influences on appetite and satiety in humans. Physiology & Behavior 2006; 89: 10-14.
- 216) Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, et al: Hazardous events associated with impaired olfactory function. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 317-319.
- 217) Seo HS, Jeon KJ, Hummel T, et al: Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266: 1739-1745.
- 218) Neuland C, Bitter T, Marschner H, et al: Health-related and specific

- olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *Laryngoscope* 2011; 121: 867-872.
- 219) Frasnelli JA, Hummel T: Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 231-235.
- 220) Gudziol V, Wolff-Stephan S, Aschenbrenner K, et al: Depression resulting from olfactory dysfunction is associated with reduced sexual appetite -- a cross-sectional cohort study. *J Sex Med* 2009; 6: 1924-1929.
- 221) Blomqvist EH, Bramerson A, Stjarne P, et al: Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 2004; 42: 189-194.
- 222) Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, et al: Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 826-832.
- 223) Katotomichelakis M, Simopoulos E, Zhang N, et al: Olfactory dysfunction and asthma as risk factors for poor quality of life in upper airway diseases. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 293-298.
- 224) Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, et al: Improvement of olfactory function for quality of life recovery. *Laryngoscope* 2013; 123: E10-16.
- 225) Simopoulos E, Katotomichelakis M, Gouveris H, et al: Olfaction-associated quality of life in chronic rhinosinusitis: adaptation and validation of an olfaction-specific questionnaire. *Laryngoscope* 2012; 122: 1450-1454.
- 226) Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, et al: Predictors of quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 733-741.
- 227) Small CB, Hernandez J, Reyes A, et al: Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1275-1281.
- 228) Stjärne P, Mösges R, Jorissen M, et al: A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 179-185.
- 229) Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, et al: Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 123: 367-372.
- 230) Bardaranfar MH, Ranjbar Z, Dadgarnia MH, et al: The effect of an absorbable gelatin dressing impregnated with triamcinolone within the

- olfactory cleft on polypoid rhinosinusitis smell disorders. *Am J rhinol allergy*. 2014; 28: 172-175.
- 231) Baradaranfar MH, Ahmadi ZS, Dadgarnia MH, et al: Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271: 311-316.
- 232) Mostafa BE, Abdel Hay H, Mohammed HE, et al: Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL* 2005; 67: 148-153.
- 233) Ikeda K, Sakurada T, Suzaki Y, et al: Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995; 33: 162-165.
- 234) Heilmann S, Huettenbrink KB, Hummel T: Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004; 18: 29-33.
- 235) Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, et al: Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 293-302.
- 236) Alobid I, Benitez P, Cardelus S, et al: Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope* 2014; 124: 50-56.
- 237) Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006; 116: 189-193.
- 238) Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al: Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 110-116.
- 239) 前山 忠嗣, 前原 法文, 進 武幹:慢性副鼻腔炎に対する小青竜湯の臨床効果. *耳鼻と臨床* 1993; 39:581-588.
- 240) Reden J, El-Hifnawi D, Zahnert T, et al: The effect of a herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a sinonasal olfactory dysfunction. *Rhinology* 2011; 49: 342-346.
- 241) Jiang RS, Lu FJ, Liang KL, et al: Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2008; 22: 445-448.
- 242) 浅井 和康: 慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術の術後経過に関する臨

- 床的研究 術前病態とアンケート調査及び内視鏡所見よりみた手術治療成績. 耳展 1999; 42: 125-151.
- 243) Briner HR, Jones N, Simmen D: Olfaction after endoscopic sinus surgery: long-term results. *Rhinology* 2012; 50: 178-184.
- 244) 出島 健司, 松本 幸江, 足立 有希, 他: 喘息合併副鼻腔炎における内視鏡下鼻副鼻腔手術後の嗅覚自覚予後 日常臨床データの基づく知見. *耳鼻免疫アレ* 2011; 29: 253-259.
- 245) Busaba NY: The impact of a patient's age on the clinical presentation of inflammatory paranasal sinus disease. *Am J Otolaryngol* 2013; 34: 449-453.
- 246) Delank KW, Stoll W: Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998; 36: 15-19.
- 247) Downey LL, Jacobs JB, Lebowitz RA: Anosmia and chronic sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115: 24-28.
- 248) 深見 雅也, 柳 清, 浅井 和康, 他: 内視鏡下鼻内手術の適応 術後経過不良例の検討. *日耳鼻* 1995; 98: 402-409.
- 249) Katotomichelakis M, Gouveris H, Tripsianis G, et al: Biometric predictive models for the evaluation of olfactory recovery after endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 276-280.
- 250) 松脇 由典, 鴻 信義, 満山 智恵子, 他: 慢性鼻副鼻腔炎による嗅覚障害の予後不良因子. *耳展* 2014; 57: 124-132.
- 251) Oka H, Tsuzuki K, Takebayashi H, et al: Olfactory changes after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40: 452-457.
- 252) 鴻 信義, 深見 雅也, 柳 清, 他: 内視鏡下鼻内手術による嗅覚改善の評価. *日耳鼻* 1995; 98: 642-649.
- 253) Perry BF, Kountakis SE: Subjective improvement of olfactory function after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 2003; 24: 366-369.
- 254) Saedi B, Sadeghi M, Yazdani N, et al: Effectiveness of FESS in smell improvement of sinusitis patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 65: 283-287.
- 255) 鈴木 恵美子, 渋谷 恵夏, 朝比奈 紀彦, 他: 内視鏡下鼻副鼻腔手術における嗅覚予後因子. *耳鼻臨床* 2004; 97: 299-306.
- 256) Shin SH, Park JY, Sohn JH: Clinical value of olfactory function tests

- after endoscopic sinus surgery: a short-term result. *Am J Rhinol* 1999; 13: 63-66.
- 257) Soler ZM, Sauer DA, Mace JC, et al: Ethmoid histopathology does not predict olfactory outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 281-285.
- 258) 徳丸 岳志, 内田 淳, 篠 美紀, 他:慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する内視鏡下副鼻腔手術の治療効果. *昭和医会誌* 2009; 69: 84-93.
- 259) Hilberg O: Effect of terfenadine and budesonide on nasal symptoms, olfaction, and nasal airway patency following allergen challenge. *Allergy* 1995; 50: 683-688.
- 260) Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, et al: Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 39-49.
- 261) Stuck BA, Blum A, Hagner AE, et al: Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2003; 58: 1195-1216.
- 262) Kalpaklioglu AF, Kavut AB: Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 29-33.
- 263) Henkin RI: A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 1976; 272: 285-299.
- 264) Aiba T, Sugiura M, Mori J, et al: Effect of zinc sulfate on sensoryneural olfactory disorder. *Acta Otolaryngol* 1998; Suppl 538: 202-204.
- 265) 古田厚子, 篠美紀, 内田淳, 他:嗅覚障害と血清亜鉛値の検討—感冒罹患後嗅覚障害症例について—. *味と匂誌* 2005; 12: 511-514.
- 266) 三輪高喜:神経性嗅覚障害. *MB ENT* 2010; 110: 30-35.
- 267) 内田淳, 古田厚子, 洲崎春海:当科における嗅覚障害症例に対する漢方治療. *頭頸部自律神経* 2009; 23: 20-21.
- 268) Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB: Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002; 112: 2076-2080.
- 269) Reden J, Lill K, Zahnert T, et al: Olfactory function in patients with postinfections and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope* 2012; 122: 1906-1909.

- 270) Reden J, Herting B, Lill K, et al: Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: a double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2011; 121: 679-682.
- 271) Henkin RI, Velicu I, Schmidt L: An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *Am J Med Sci* 2009; 337: 396-406.
- 272) Gudziol V, Hummel T: Effects of pentoxifylline on olfactory sensitivity: a postmarketing surveillance study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 291-295.
- 273) Hummel T, Rissom K, Reden J, et al: Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009; 119: 496-499.
- 274) Fleiner F, Lau L, Göktas Ö: Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat J* 2012; 91: 198-203.
- 275) Geißler K, Reimann H, Gudziol H, et al: Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 1557-1562
- 276) Damm M, Pikart LK, Reimann H, et al: Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014; 124: 826-831.
- 277) 志賀英明:外傷性嗅覚障害. におい・かおり環境学会誌 2014; 45: 278-281.
- 278) 北野雅子, 小林正佳, 宮村朋孝, 他:外傷性嗅覚障害の予後因子. 味と匂誌 2013; 3: 401-404.
- 279) Ikeda K, Sakurada T, Takasaka T, et al:頭部外傷後の嗅覚脱失 ステロイド治療の予備的研究. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 1995; 177: 343-351.
- 280) Jiang RS, Liang KL, Shio JY, et al: Steroid treatment of posttraumatic anosmia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1563-1567.
- 281) 小河 孝夫, 加藤 智久, 戸嶋 一郎, 他: 当科における感冒罹患後嗅覚障害の臨床的検討. 味と匂誌 2010; 17: 511-514.
- 282) Martinez-Deverssa P, Patiar S: Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD005232.
- 283) 小林正佳, 今西義宜, 石川雅子, 他: 嗅覚障害に対するステロイド薬の長期点鼻療法的安全性と有用性の検討. 日耳鼻 2005; 108: 986-995.
- 284) 牧野伸子, 太田 康, 石川敏夫, 他: 嗅覚障害に対するステロイド点鼻の血中ホルモン動態に及ぼす影響. 日耳鼻 2005; 108: 528-532.
- 285) 三留博子, 東條克能, 斎藤隆俊, 他: 嗅覚障害に対するステロイド点鼻治療

- により続発性副腎皮質機能低下症をきたした 1 例. ホルモンと臨床 2003; 51: 829-832.
- 286) 平澤一浩, 大塚康司, 伊藤博之, 他: 嗅覚障害に対するステロイド点鼻により生じた副腎機能不全例. 耳鼻臨床 2014; 107: 529-533.
- 287) Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, et al: Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. Acta Otolaryngol 2003; 123: 862-868.
- 288) Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, et al: Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. Rhinology 2012; 50: 284-289.

14. 謝辞

本ガイドライン作成にあたり、ご指導、ご協力賜りました、京都大学大学院医学研究科、社会健康医学系専攻長、健康情報学分野 中山健夫教授に深謝いたします。