

Recent progression in diagnosis and treatment of olfactory disturbance

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17299

【総説】

嗅覚障害の臨床 最近の進歩

Recent Progression in diagnosis and treatment of olfactory disturbance

金沢大学大学院医学系研究科感覚運動病態学
(耳鼻咽喉科学)

三 輪 高 喜

1. はじめに

2004年のノーベル医学生理学賞は米国のRichard AxelとLinda Buckの手に渡った。両氏による匂いの受容体をコードする遺伝子発見が評価されたもので、内容は1991年のCell誌に記載されている。それまで、匂い受容のメカニズムは十分に明らかにされていなかったが、両氏の報告以来、分子生物学的手法を用いた研究が世界中で展開され、遺伝子により発現する匂い受容体タンパクが実際に匂い分子と結合し、その結果、嗅細胞内で脱分極が起こり、シグナルとして中枢へ伝達される仕組みがわずか10年足らずで解明された。このように、嗅覚の基礎研究は瞬く間に山の頂に上り詰めたが、その一方、嗅覚の臨床の歩みは緩やかである。30年以上も前に当教室の豊田文一博士(名誉教授、元金沢大学学長)を中心として開発された「T&Tオルファクトメーター」は、今でも嗅覚検査装置として臨床で用いられているが、それ以外の嗅覚検査法がその後ほとんど生まれてこなかったことからその一端がうかがえる。本総説では、まず匂い受容のメカニズムについて略説したのち、嗅覚障害の病態ならびに診断、治療について最近の知見をもとに解説する。

2. 嗅覚器の構造と匂い受容のメカニズム

匂いは第1脳神経である嗅神経で受容される。嗅神経は嗅細胞の集合である。すなわち、双極細胞である嗅細胞は樹状突起を抹消(鼻粘膜表面)に伸展させ、軸索を中枢(嗅球)に向かって伸展させる。樹状突起は先端に嗅小胞と呼ばれるふくらみを持ち、そこから10~20本の嗅線毛が出て、鼻粘膜表面の鼻粘液層を漂っている。一方、軸索は鼻腔と頭蓋内との間の篩板と呼ばれる骨の穴を通過し、脳組織である嗅球系球体で僧帽細胞とシナプス結合を行う。すなわち、嗅細胞は、外界と中枢の両者と接点を持つ唯一の神経細胞ということが出来る(図1)。鼻粘膜は毎分ミリットルにおよぶ様々な温度、湿度の外気にさらされ、その中にはほこりや細菌、ウイルスなど生体に有害な物質も含まれているため、嗅細胞も他の気道上皮細胞と同様、常時侵襲を受けている。したがって、嗅細胞は、常に変性と再生のターンオーバーを繰り返すという、神経細胞としても一つの

ユニークな性質を有している。嗅神経のターンオーバーの周期は約4週であり、細胞の再生、維持には様々な神経栄養因子が関与していることが判明している²⁾。また、新生される嗅細胞の幹細胞が、嗅上皮内に存在する基底細胞であることも明らかになった。

匂いは主に大気中に分子として存在し、その種類は20万とも40万とも推測されている。一方、それに対応する受容体はマウスで約1,000種類、ヒトで約350種類発見されている。この数は匂い受容体発現をコードする遺伝子の数に一致する。それでは1,000に及ばない受容体で、どのようにして数10万の匂いを嗅ぎ分けているのであろうか。

匂い受容体は7回膜貫通型のタンパクである。一連の研究の成果の一つとして、単一の嗅細胞には1種類の受容体しか発現しないことが判明した(one neuron-one receptor rule)。したがって、嗅細胞は受容体の発現様式によりヒトでは約350種類に分けられる。嗅覚受容体におけるもう一つの法則は、異なる受容体を有する嗅細胞軸索が同一の嗅球系球体に集簇することは

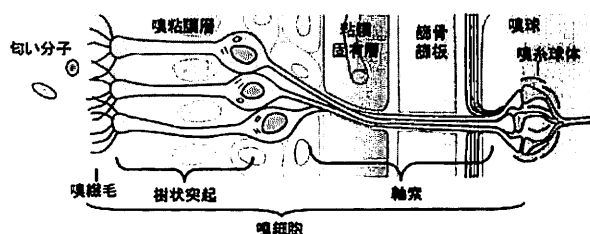


図1. 嗅神経の模式図



図2 P2 IRES-tau-LacZマウス (LacZ染色)

嗅覚受容体遺伝子(P2)の下流にLacZ遺伝子をノックインしたマウス。P2遺伝子由来の受容体を持つ嗅細胞(青染)が軸索を単一の系球体に集簇させているのがわかる。(上図)頭蓋を正中断し鼻腔外側ならびに脳内側を観察。(下図)嗅球冠状断スライス。両嗅球とも外側(左下図)と内側(右下図)に原則として1個の系球体へ集簇する。矢印; LacZ染色にて青染される系球体。

ないということである。言い換えれば、同一の受容体を有する嗅細胞の軸索は同側の嗅球上の外側、内側いずれか一つ（個体で4か所）の糸球体へ集束し、他の受容体を有する嗅細胞軸索と糸球体上で混じることはない(one receptor-one glomerulus rule)(図2)。したがって、一側の嗅球には受容体の種類の2倍の糸球体が存在することになる。受容体と匂い分子が1対1の関係であると、当然ながらすべての匂いに受容体に対応することは不可能であり、匂い分子と受容体の対応関係は複数対複数であることが証明された。例えばA、B、Cの3種類の受容体が存在すると仮定すると、その中から任意の個数の受容体を選択するとA、B、C、AB、AC、BC、ABCの組み合わせで7種の匂いとの対応が可能になる。受容体の種類と糸球体は同数であるから、わずかに3種の受容体でも糸球体において7種の反応パターンが起こりうることになる。ヒトの受容体が350種類とすると、理論上、匂いが選択できる受容体の組み合わせは $2^{350}-1$ 通り、概数では 2.29×10^{105} 通りと天文学的な数値になる。もちろん人間が数十万種類の匂いを嗅ぎ分けられないことは明らかであるが、理論上は十分に選択可能な数値である。以上の結果から、匂いの種類の嗅ぎ分けは、嗅球上の糸球体の反応パターンによりなされている可能性が強く示唆されるようになった。さらに、単一の匂い分子において、複数の受容体と結合する際に、受容体の種類により濃度による親和性の違いも証明された。すなわち、単一の匂い分子であっても、受容体による親和性が異なるため、匂いの濃度により嗅球糸球体の反応パターンが異なるため、匂いとしての感じ方も異なる理由が証明されたことになる。実際に異なる匂い、あるいは同一の匂いでも濃度差を与えることにより、嗅球糸球体の反応パターンが異なることが報告されている³⁾。一連の匂い受容ならびに再生に関する基礎的研究の発展は、臨床における嗅覚障害の病態や診断、治療法を理解する上でも、参考となるものである。

3. 嗅覚障害の病態と分類

嗅覚障害は量的障害と質的障害に分けられる。量的障害とは、匂いの感じ方が弱くなった（嗅覚低下）あるいは匂いがしなくなった（嗅覚脱失）状態を指し、病院を訪れる大多数を占める。それに対して質的障害とは、匂いの感じ方がそれまでと異なるもので、主に「異嗅症」と呼ばれる病態を指す。このような異常は、その症状のみで表れることもあるが、多くは量的嗅覚障害に合併して起こる。

量的嗅覚障害はその障害部位により、1) 呼吸性嗅覚障害、2) 嗅粘膜性嗅覚障害、3) 末梢神経性嗅覚障害、4) 中枢性嗅覚障害に分類される（表1）。呼吸性嗅覚障害は、鼻腔内の疾患によ

表1. 嗅覚障害の臨床分類と主な原因疾患

障害名	障害部位	原因疾患
呼吸性嗅覚障害	鼻腔内	慢性副鼻腔炎 アレルギー性鼻炎 鼻中隔湾曲症
末梢神経性嗅覚障害（広義）		
嗅粘膜性嗅覚障害	嗅粘膜	感冒罹患 薬剤
末梢神経性嗅覚障害（狭義）	嗅神経軸索	頭部外傷
中枢性嗅覚障害	嗅球～中枢	頭部外傷 脳腫瘍 神経変性疾患
原因不明	不明	不明（加齢）

り嗅粘膜まで匂い分子が到達しないために生じる。慢性副鼻腔炎いわゆる蓄膿症が主な原因であり、嗅細胞自体は傷害を受けていないことが多いため、嗅粘膜への気流を確保すれば嗅覚も回復する。嗅粘膜性嗅覚障害は、嗅粘膜における嗅細胞そのものが傷害を受けたために起こるもので、ほとんどが感冒罹患後の嗅覚障害であり、そのほかに薬剤性の嗅覚障害の一部もこの分類に含まれる。慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の大部分は呼吸性嗅覚障害に含まれるが、一部、疾患が遷延化し、嗅粘膜まで炎症が及ぶために嗅神経の障害も合併していることがあり、このような状態を混合性嗅覚障害と呼ぶ。末梢神経性嗅覚障害は嗅神経軸索の傷害によるもので、顔面頭部の打撲が主な原因である。外傷性嗅覚障害は、主に前頭部や後頭部に前後方向の外力が加わることにより発生しやすい。中枢性嗅覚障害は、大脳嗅覚中枢あるいは嗅覚経路の傷害によるものであり、ほとんどが頭部外傷による脳挫傷や脳浮腫によるものである。まれながら脳腫瘍やKallmann症候群などの先天性嗅覚障害が原因としてあり、近年では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初期症状としても嗅覚障害が発生することが明らかになった⁴⁾。

これらの嗅覚障害の原因の中で最も多いのは、慢性副鼻腔炎による嗅覚障害であり、次いで感冒罹患後嗅覚障害、外傷性嗅覚障害が続く。以上が嗅覚障害の三大原因である。しかし、それら以外に原因のわからない嗅覚障害も多く存在する。そのほとんどは加齢によるものと思われるが、中には様々な原因検索を行った後も原因がわからない特発性嗅覚障害も含まれている。過去20年間に当科嗅覚外来を受診した嗅覚障害患者の原因別内訳を図3に示す。

4. 異嗅症

異嗅症は質的嗅覚障害に含まれ、患者は「匂いが従来と違って感じる」、「どの匂いも同じ匂いに感じる」や、「匂いが存在しないところでも常に匂いが頭の中や鼻の中にある」、「発作的に匂いが現れる」などと訴える。異嗅として感じる匂いは総じて「嫌な匂い」であり、「今までに嗅いだ事のない匂い」であることから、時に嗅覚低下や脱失以上に異嗅症を不快な症状として訴えることもある。この症状が単独で表れることもあるが、ほとんどは嗅覚低下や嗅覚脱失にともなって起こる。われわれの調査によると、特に感冒罹患後嗅覚障害や外傷性嗅覚障害などの嗅神経ならびに嗅覚中枢の異常で発生することが多く、そ

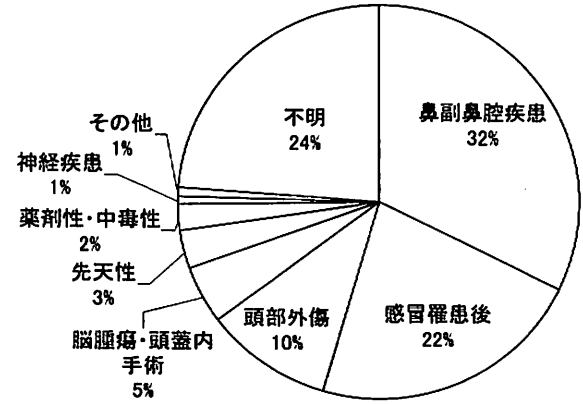


図3 嗅覚障害の原因別頻度

表2. 感冒後嗅覚障害と外傷性嗅覚障害における異嗅症の特徴

感冒罹患後		頭部外傷
刺激性	おこり方	自発性または刺激性
遅発性	出現時期	発症直後
嫌なにおい、未知のにおい	感じるにおい	嫌なにおい、未知のにおい
60%が改善	経過	60%が特続
少し困った	日常生活	非常に困った
	嗅覚改善度	異嗅症ありで嗅覚予後良好

の半数以上の患者で異嗅症を経験しており、また原因によって異嗅症の特徴が異なることから、疾患により発生機序が異なる可能性が考えられる。

感冒罹患後嗅覚障害では、「匂いが従来と違って感じる」、「どの匂いも同じ匂いを感じる」などの匂いを嗅いだ時に感じる異嗅すなわち「刺激性異嗅」が80%以上を占めるのに対して、外傷性嗅覚障害では、「匂いが存在しないところでも常に匂いが頭の中や鼻の中にある」、「発作的に匂いが現れる」などの「自発性異嗅」を訴える患者が刺激性異嗅を訴える患者とほぼ同数存在した。また、異嗅症の出現時期としては、感冒罹患後嗅覚障害では障害発生直後に異嗅症を自覚する症例は23%と少なく、多くは発症後3カ月以降、中には1年以上経過してから異嗅症を自覚する症例もあったのに対して、外傷性嗅覚障害では70%の患者が発症直後から異嗅症を自覚していた。両疾患における異嗅症の特徴を表2に示す。

これらの結果から、異嗅症の発現機序を類推すると次のようになる。感冒罹患後嗅覚障害では、病変は嗅細胞から嗅球糸球体までに限局されている可能性が高いため、一旦変化した嗅細胞が再生の際に本来結合するべきであった糸球体への集簇に乱れが生じた、すなわち嗅神経と嗅球糸球体の過誤接合の可能性がもっとも考えられる。あるいはすべての嗅細胞の再生が完成しないため、部分的に嗅球糸球体との結合が不十分である可能性も考えられる。その結果、匂いが嗅神経受容体と結合しても、従来と同様の糸球体での反応パターンが得られないために、異なる匂いとして認識されているものと思われる。嗅神経の再生には、マウスなどの動物でも4週以上の期間を必要とするため、異嗅症が障害発生後、数か月以上経ってから発現することもこの推測を裏付けるものである。一方、外傷性嗅覚障害においても、半数では刺激性の異嗅を訴えており、このような異嗅症の発現機序としては、感冒罹患後嗅覚障害と同様、再生時の過誤接合が考えられる。残る受傷後、間もない時期に発生する自発性の異嗅については、側頭葉てんかんなどで見られる幻臭すなわち、嗅覚中枢あるいは中枢内の嗅覚経路の異常興奮による異嗅症と推測される。このような異嗅症の出現には、嗅覚刺激は必要ない。異嗅症の長期経過や症例の画像検査所見もこの推論を裏付けている。異嗅症の病態を推測する上で、嗅覚受容機構に関する謎解きや画像診断技術の向上が大いに役立ったといえる。

5. 嗅覚障害の診断

嗅覚障害の診断は、原因ならびに部位診断と障害程度の診断に分かれる。前者は詳細な問診、CTスキャン、MRIなどの画像診断ならびにファイバースコープによる鼻腔内の観察により、高い精度で診断可能となったが、障害程度を知るための嗅覚検査に関してはまだ十分とはいえない。

表3. 嗅覚機能検査

自覚的検査	他覚的検査
域値検査	脳活動計測
T&Tオルファクトメーター	機能的核磁気共鳴
CCCRC	脳波
Sniffin' Sticks	脳磁図
識別検査	核医学検査
スティック型嗅覚検査	近赤外線分光法
SIT	
CCCRC	自律神経反射測定
Sniffin' Sticks	瞳孔反射
特殊検査	呼吸曲線
静脈性嗅覚検査	

原因として最も多い鼻副鼻腔炎による呼吸性嗅覚障害の診断には嗅裂部の観察が重要であり、針状硬性鏡と冠状断CTが有効である。外傷性嗅覚障害などの嗅神経性あるいは中枢性嗅覚障害の診断にはMRIが有用であり、先天性嗅覚障害のひとつであるKallmann症候群の診断にはMRIで嗅球の欠損を証明することが重要である。また、当教室では、嗅粘膜から中枢までの連続性を観察するためにアイソトープ点鼻による核医学的診断の可能性を検討中である^{9a)}。

表3に嗅覚機能評価法を示す。この中で右列の他覚的嗅覚検査については、嗅覚中枢の同定など研究室レベルの使用にとどまり、臨床での使用はなされていない。臨床検査として使用されているのは自覚的検査のみである。自覚的検査は嗅力検査と識別検査に分けられる。その中で商品化されている検査具は、基準嗅力検査に用いるT&Tオルファクトメーター、静脈性嗅覚検査に用いるアリナミン液、スティック型嗅覚検査、SIT、SniffinSticksであり、そのうち保険請求可能な検査は基準嗅力検査と静脈性嗅覚検査のみである。それ以外の検査は日本の薬事法承認が得られておらず、臨床検査として用いることはできない。

T&Tオルファクトメーターは1970年代に開発された嗅力検査であり、開発には故豊田文一博士（金沢大学元学長、耳鼻咽喉科教授）が中心的役割を果たされた。T&TのTは豊田博士の頭文字を取ったといわれている。もう一方のTは、群馬大学の故高木貞敬博士（生理学）の頭文字である。T&Tオルファクトメーターは、嗅覚障害の程度が判定できるため、労災や自賠責補償における後遺障害程度判定にも使用されているが、室内や衣服の悪臭汚染という欠点があり、実際には耳鼻咽喉科においても使用頻度は高くない。

一方、静脈性嗅覚検査はアリナミンテストとも呼ばれ、わが国で比較的臨床で普及している検査である。本検査では嗅覚脱失の判定は可能であるが、細かな障害程度の判定はできない。しかし、呼吸性嗅覚障害などでは、通常の匂いを感じなくても本試験で匂いを感じることがあり、そのような場合は適切な治療により、嗅覚が回復することが多いため、本検査は嗅覚障害の予後判定に有用な検査である。

T&Tオルファクトメーターの普及には限界があること、わが国に適合した嗅覚識別検査法がないことから、近年、新たな嗅覚検査法の開発が進められ、ようやく臨床での使用が可能な検査法が完成した。独立行政法人産業技術総合研究所の斉藤らにより作製された、日本人になじみの深い匂いをういたスティッ

ク型匂い提示具を用いるものである。本検査器具は、日本人になじみの深い12種の匂い（バラ、カレー、蒸れた靴下、墨汁、みかん、材木、香水、練乳、家庭用ガス、メントール、ひのき、炒めたニンニク）をマイクロカプセルに附着させ、それをベスト状にして口紅状に加工したものである。各スティックを薬包紙上に薄く塗り、薬包紙を二つ折りにして擦り合わせることで匂いを発散させる。被検者は発散した匂いを嗅いで、4つのアイテムと「わからない」、「無臭」を含めた6つの選択肢から近いものを選択する。12種の匂いで同様に正しい正解率を求める。われわれはこの匂い提示具を用いて、嗅覚障害の診断に利用できるか検討した。その結果、本検査法における正解率とT&Tオルファクトメーターによる平均検知域値、平均認知域値との間には高い相関があり、平均認知域値から求めた障害程度別のスティック型正解率も程度ごとに有意差が認められたため、本検査が嗅覚障害の診断に使用可能であると判断し、スティック型匂い識別検査 (Odor Stick Identification Test: OSIT) と名付けた⁷⁾。OSITは短時間で誰でも簡単にでき、悪臭汚染や有害事象もない。また、3本あるいは1本のみを用いて検診や人間ドックでのスクリーニング⁸⁾、あるいは救急外来などでの嗅覚機能判定にも使用可能である。現在、第一薬品産業(株) から識別匂い基準臭「匂いスティック」という名称で1セット6万3千円で発売されている。1セットで100回以上の検査が可能である。ただし、薬事法による医療機器あるいは薬品としての承認が得られておらず、医療検査として保険請求はできない。しかし、臨床の場で使用可能な嗅覚検査法がないに等しい状態であったことを考えると、大きな前進であると考えられる。

それでは国際的には嗅覚検査はどのような状況になっているのであろうか。現在、嗅覚検査としてのしを削っているのは、米国で開発されたSmell Identification Test (SIT)とドイツで開発されたSniffinSticksである。前者はOSITと同様、匂いをマイクロカプセルに附着させたものを紙に塗りつけ、それを鉛筆でこするものである。後者は匂いを液状化し、フェルトペンの中に入れたもので、キャップを外すと匂いが表れてくる。いずれもすぐれた検査法ではあるが、国ごとにまた人種ごとに多様性を持つ匂いという感覚の特性上、必ずしも万国共通というわけにはいかないのが悩みの種である。両者とも日本人向けの匂いを含めたものを開発しており、SITはすでにインターネットで販売されている (1セット約27ドル、使い捨て)。しかし両者ともわが国の薬事法の承認は得られていない。

6. 嗅覚障害の治療

先にも述べたように、嗅覚障害の原因はさまざまであるため、治療法も原因により異なってしまうべきであるが、治療法が明確に示されているものは限られている。かつては嗅覚障害の治療＝ステロイド点鼻とされていたが、われわれはこの点に疑問を持つことから新たな治療法の検討を始めた。嗅覚障害の治療成績は、従来、異なる治療を行う異なる施設から出されたものであっても、その改善率は副鼻腔炎で60～70%、感冒罹患後で40～60%、外傷性、原因不明で10%未満であり大きな違いはなかった。Randomized control trial studyが行い難いわが国の状況からやむを得ないのであるが、改善例の中にどのくらい自然治癒例が含まれているのかは疑問のままである。これらの改善率を超えることが、われわれの開発する新たな治療法における成功の指標となった。以下に主な原因別の治療法について、その治療成績とともに、当科での新たな試みも含めて述べる。

呼吸性嗅覚障害については、原疾患の治療により高い確率で改善が期待できる。中でも原因として最も多い慢性副鼻腔炎では、まず保存的治療を行い、抵抗例には鼻内内視鏡手術を行う。保存的治療としては、従来のタイプの慢性副鼻腔炎に対しては、マクロライド系抗生薬の少量長期投与療法を行う。1990年ごろから行われるようになった治療法で、通常量の半量を2ないし3か月間継続投与する。さらに嗅裂部の炎症性病変の改善を目的として副腎皮質ホルモン点鼻療法を追加して行う。近年、急速に増加している喘息を合併する副鼻腔炎、あるいは好酸球浸潤が著明で高度の鼻茸を合併するいわゆる好酸球性副鼻腔炎は、従来の治療に抵抗を示し抗菌薬は一切無効であり、唯一、副腎皮質ホルモンの内服のみが効果を示す。副腎皮質ホルモン内服が有効な症例では、鼻茸の縮小とともに嗅覚障害も改善する。その場合には、副腎皮質ホルモン点鼻療法に切り替える。

いずれのタイプの副鼻腔炎においても保存的治療により軽快しない症例に対しては、鼻内内視鏡手術を行う。鼻内内視鏡手術は1990年代から急速に普及し、現在ではかつて行われていたCaldwell-Luc手術 (副鼻腔根本手術) に完全に置き換わって行なわれるようになった手術法である。かつての蓄膿症手術は術中、術後ともに患者に強い苦痛を与えていたが、内視鏡手術の出現により患者の肉体的、時間的、経済的負担は著明に減少した。本手術法の原理は、篩骨蜂巣を中心とする各副鼻腔の自然口を開放することにより、上顎洞、前頭洞、蝶形骨洞などの周辺副鼻腔の病変の軽快を目論むものであり、実際に各副鼻腔粘膜を完全除去せずに本来の副鼻腔機能の改善を目的とするため、機能的内視鏡下副鼻腔手術とも呼ばれている。ところが嗅覚障害合併例では、疾患の首座である中鼻道と嗅覚機能を司る嗅粘膜とは表裏の関係にあるため、意図的に両者を適度な開放状態に置いておくことは困難であった。そこで当教室では、中鼻道を経由する新たな嗅粘膜への流入経路を作成する方法を考案し、嗅覚障害を合併する慢性副鼻腔炎患者に行ったところ、従来の手術法を上回る改善率を得ることができた。われわれはこの術式を、中鼻甲介開窓術 (middle turbinate fenestration method; MTFM) と名づけた⁹⁾。本術式の詳細については専門誌を参照されたい。

副鼻腔炎に次いで多い感冒罹患後の嗅覚障害に関しては、いまだ十分なエビデンスが得られている治療法はない。治療法は薬物治療に限られており、従来、副腎皮質ホルモン薬の点鼻、内服、注射、ビタミンB、C、E、脳血流改善薬などさまざまな薬物が用いられてきた。しかし、これらの治療法と無治療での自然治癒との間にどれだけの差があるのかという証明はなされてこなかった。実際に症例の限られる感冒罹患後嗅覚障害では、厳密な試験は困難であると思われる。

われわれは漢方薬である当帰芍薬散に注目して、感冒罹患後の嗅覚障害患者に用いてきた。本薬が脳内のアセチルコリンエステラーゼの活性を高めることにより、神経変性疾患の治療に用いられていること、中枢性嗅覚障害での有効例が証明されたことが最初の動機であるが、われわれの教室で作成している嗅覚障害モデルマウスを用いた予備実験でも、嗅覚の回復が早くなることが証明されたため、本格的な使用となった。当初、ビタミン剤投与群との対照試験を行う予定であったが、思うほどの症例が集まらなかったため、治療時期による従来のステロイド点鼻+ビタミン剤投与群と当帰芍薬散投与群との間の改善率

表4. 感冒罹患後嗅覚障害の治療成績

		治療	改善	不変
早期治療例	当帰芍薬散	42%	33%	25%
	ステロイド点鼻 +ビタミン剤	28%	18%	54%
陳旧例	当帰芍薬散	11%	45%	44%
	ステロイド点鼻 +ビタミン剤	0%	29%	71%

の比較試験となった。その結果、当帰芍薬散投与により、発病からの時期に関係なく副腎皮質ホルモン点鼻群よりも高い改善率を示すことが判明した(表4)。副腎皮質ホルモン点鼻は微量の局所投与とはいえ、長期投与となると副作用をまったく無視することはできない。実際に3か月以上の投与で半数近い症例に血中コルチゾールあるいはACTHの低下を認めたとの報告もある¹⁰⁾。嗅覚障害の場合、治療が数ヶ月から1年以上かかる症例もあり、安全性の高い漢方治療は理にかなった治療法といえる。

外傷性嗅覚障害ならびに加齢に伴う嗅覚低下には残念ながら有効な治療法はない。外傷性嗅覚障害においては、嗅覚障害を訴えて受診する時期が受傷からかなり経過した後であることもその一因といえる。

7. おわりに

以上、嗅覚障害の病態、診断、治療について述べた。冒頭でも述べたように、嗅覚の基礎的研究は飛躍的に発展したが、臨床面での発達は極めて緩やかである。嗅覚の臨床研究を行っている施設は、国内、国外問わず、ごく一部の大学病院の耳鼻咽喉科教室に限られているのが現状である。幸い当教室は松田龍一教授の時代から、豊田文一教授、梅田良三教授、そして古川 侃教授と50年以上にわたり嗅覚の臨床ならびに基礎研究に関わってくることができた。その間、有形無形の膨大なデータと経験の蓄積があり、さらに新たな研究手技も加わっており、今後嗅覚の臨床研究分野を牽引していく使命が与えられているといえる。今後とも同窓の先生、他科の先生の叱咤激励ならびにご指導を賜りますようお願い申し上げます。

謝 辞

本総説執筆にあたり、これまで50年以上の長きにわたり嗅覚研究に関与してこられた金沢大学医学部耳鼻咽喉科学教室の諸先輩ならびに医局員に感謝いたします。また、本稿執筆の機会を与えていただいた金沢大学十全医学会、編集委員長 井関尚一教授ならびに関係の方々に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175-187, 1991.
- 2) Miwa T, Moriizumi T, Horikawa I, Uramoto N, Ishimaru T, Nishimura T, Furukawa M. Role of nerve growth factor in the olfactory system. *Microsc Res Tec* 58: 197-203, 2002.
- 3) Oka Y, Katada S, Omura M, Suwa M, Yoshihara Y, Touhara K. Odorant receptor map in the mouse olfactory bulb: in vivo sensitivity and specificity of receptor-defined glomeruli. *Neuron*. 52: 857-869, 2006.
- 4) Miwa T, Watanabe A, Mitsumoto Y, Furukawa M, Fukushima N, Moriizumi T. Olfactory impairment and Parkinson's disease-like symptoms observed in the common marmoset following administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Acta Otolaryngol Suppl*. 553: 80-84, 2004.
- 5) Kinoshita Y, Shiga H, Washiyama K, Ogawa D, Amano R, Ito M, Tsukatani T, Furukawa M, Miwa T. Thallium transport and the evaluation of olfactory nerve connectivity between the nasal cavity and olfactory bulb. *Chem Senses*. 33: 73-78, 2008.
- 6) Shiga H, Kinoshita Y, Washiyama K, Ogawa D, Amano R, Hirota K, Tsukatani T, Furukawa M, Miwa T. Odor detection ability and thallium-201 transport in the olfactory nerve of traumatic olfactory-impaired mice. *Chem Senses*. In press.
- 7) 三輪高喜, 古川 侃, 塚谷才明, 池野幸子, 矢田 剛, 堀川 勲, 出口雄一, 齊藤幸子. 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*107: 956-965, 2004.
- 8) 志賀英明, 三輪高喜, 塚谷才明, 木下弥生, 齊藤幸子, 小早川 達, 出口雄一, 古川 侃. 人間ドックにおけるスティック型嗅覚検査法(OSIT)による嗅覚障害スクリーニングの検討. *日耳鼻*110: 586-591, 2007.
- 9) Miwa T, Uramoto N, Tsukatani T, Furukawa M. Middle Turbinate Fenestration Method: A New Technique for the Treatment of Olfactory Disturbance due to Chronic Sinusitis. *Chem Senses*. 30 Suppl 1: i214-i215, 2005.
- 10) 小林正佳, 今西義宜, 石川雅子, 西田幸平, 足立光朗, 大石真綾, 中村 哲, 坂井田 寛, 間島雄一. 嗅覚障害に対するステロイド薬の長期点鼻療法の安全性と有用性の検討. *日耳鼻* 108: 986-995, 2005.