

原 著

# 小児の嗅覚障害とその検査における課題 —先天性嗅覚障害 2 症例の診療を通して—

石丸 正<sup>1)</sup>, 三輪 高喜<sup>1,2)</sup>, 古川 俊<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>金沢大学大学院医学研究科脳医学脳病態学感覚運動系

## Pediatric Olfactory Dysfunction and Case Reports of Congenital Anosmia

Tadashi Ishimaru, Takaki Miwa, Mitsuru Furukawa

Congenital anosmia is usually diagnosed after childhood, because not many parents notice anosmia of their child, unlike deafness or blindness. Furthermore, pediatric olfactometry is not established like audiometry. We introduce here two cases of congenital anosmia. Objective olfactometry by near infrared spectroscopy of the orbitofrontal cortex was performed in one case. Congenital anosmia and pediatric olfactometry were also reviewed and discussed. It is desirable to establish guidelines of congenital anosmia based on congenital hearing disturbance and pediatric audiometry.

**Key words:** anosmia, congenital, olfactometry, pediatric, near infrared spectroscopy

### はじめに

小児の聴力検査は良く知られているが、嗅覚検査に関しては、小児の特性を考慮したものは無い。これは、視覚聴覚に比べて感覚器としての優先度が低いことが関連するが、子供が訴えないため、単に親が気づきにくいことも考えられる。また、先天性も含む小児嗅覚障害の基礎データが欠如していることも無視できない。すなわち、どの程度嗅覚の障害のある小児が存在し、どういう不利益を受けているかほとんどわかっていないのが実状である。このため、小児を嗅覚検査するという状況自体が極めて特殊なものとなっていて、臨床上的問題としても浮かび上がってこないのである。しかしながら、Kallmann 症候群をはじめとした、先天的嗅覚異常を伴う疾患は存在する<sup>1)</sup>、後天的な嗅覚

障害小児も存在する。あまり関心が払われなかった故に、小児嗅覚の異常は、重要な問題があるのか無いのかさえわからない。そこで、当施設で最近経験した先天性嗅覚障害 2 症例を検討し、現在我が国で小児嗅覚障害に対して行われている診療や療養<sup>2,3)</sup>と対比し、小児嗅覚検査の問題点を検討し、対応法を考察した。

### 症 例 1

患者：7 歳 女児

主訴：嗅覚の低下

原病歴：小学校に入った頃に、給食や正露丸のニオイがわからないことから、嗅覚の異常を母親が確信する。近医で、ステロイド点鼻を行うも改善無く、当科初診する。

既往歴：2 歳 後頭部打撲、3 歳から両滲出性中耳炎、小児副鼻腔炎で近医通院中。

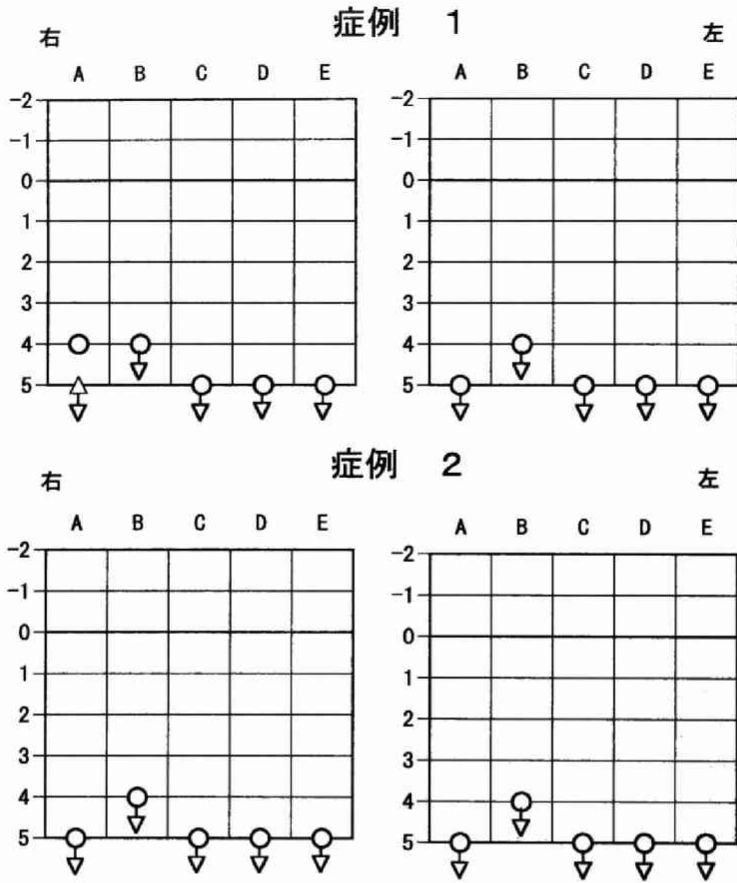


図1 T & T オルファクトグラム  
○は検知閾値, △は認知閾値, ↓はスケールアウトを示す。

現症：右鼻 嗅裂開放，中鼻道開放。膿性鼻漏あり。左鼻 嗅裂閉鎖，中鼻道開放。下鼻甲介は両側腫張気味。後鼻漏を咽頭に多量に認める。

嗅覚検査：基準嗅覚検査でスケールアウト(図1)，アリナミンテストで，口内苦味のみ。

鼻汁検査：好中球(卅)好酸球(-)。

染色体検査：未実施。

画像診断：CTで右上顎洞の副鼻腔炎を認めた。MRIでは嗅球小さい(図2)。

追記事項：近赤外分光法によっても，ニオイ刺激時の嗅覚中枢の血流増加反応検出できず(図3)。

診断：Kallmann 症候群疑う。

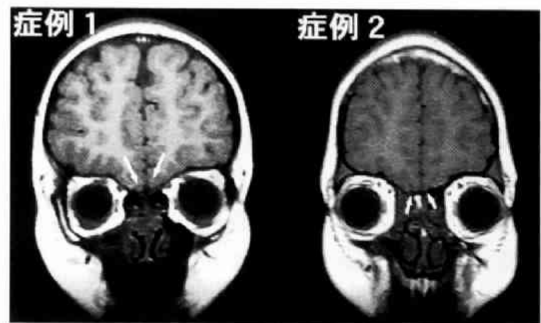


図2 MRI 環状断 (T1 強調画像)  
症例1では，発達不全の小さな嗅球がみられる。症例2では嗅球が確認できない。嗅球の部位は矢印で示してある。

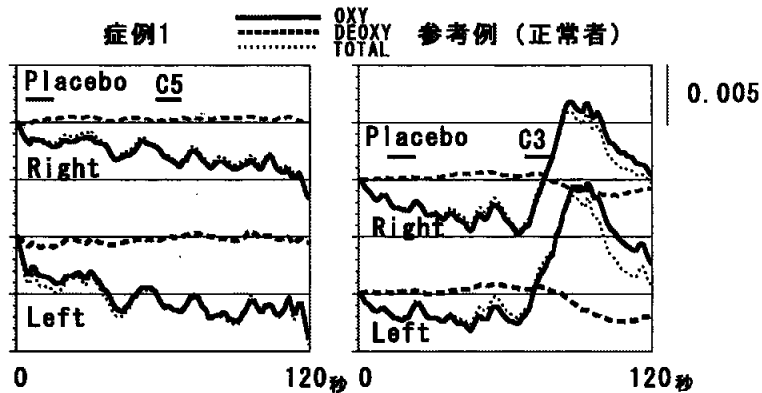


図3 両眼窩前頭部の近赤外分光測定  
 症例1では無反応だが、参考例2（嗅覚正常成人26才男性）では、ニオイを嗅がせると酸化ヘモグロビン濃度（OXY）が上昇するが、還元ヘモグロビン濃度（DEOXY）は、変化しないか、むしろ減少する。

## 症例 2

12歳 女児

主訴：ニオイがわからない

原病歴：小さいときからご飯のニオイがわからなかった。9歳の頃、家族でニオイの話が出たとき、本人がニオイがしないと答えた。両親が「いつから」と問うと、「ずっと前から」と答えたので、生下時からと推測し、当科を受診した。鼻血は出やすいが困ることは無かった。月経は未発来だが、姉も母も14歳に月経が発来したという家族歴がある。

既往歴：頭部外傷の既往なし。その他、特記すべきことなし。

現症：両下鼻甲介腫張あり。両側、中鼻道、嗅裂開放ともに開放。鼻汁は認めず。両口蓋扁桃Ⅰ度。

嗅覚検査：基準嗅覚検査，アリナミンテストでスケールアウト（図1）。

血液検査：FT3 3.56, FT4 1.17, TSH 2.39, LH 0.8, FSH 4.8, エストラジオール<10

染色体検査：X染色体に異常なし。

画像診断：MRIで嗅球確認できず。また、両側副鼻腔炎を認める（図2）

診断結果：Kallmann症候群は、否定的だが、先天性嗅覚障害。

## 近赤外分光法について

症例1で実施した、近赤外線分光法は、頭皮表面に設置した、赤外線発光ダイオードと受光用フォトダイオードによって、嗅覚中枢である両側眼窩前頭皮質の血流変化を測定するものである。現在のところ研究段階であるが、正常人では、ニオイを嗅がせると、酸化ヘモグロビンとトータルヘモグロビンの増加を認めることが多い。本症例では、嗅素A～Eの各最高濃度で刺激したが変化しなかった。参考として、嗅素C刺激時を示す（図3）。

## 考 按

### 1. 先天性嗅覚障害の鑑別診断

小児の嗅覚障害はまれであるが、実際に少ないのかは不明な点が多い。また、先天的嗅覚障害と後天的嗅覚障害のどちらが多いのかも不明である。しかしながら、小児の感覚器障害の特殊性を考えたとき、まず検討すべきは先天性障害であると考えられる。先天的嗅覚障害の原因となる疾患を列挙すると、Kallmann症候群、先天性無嗅覚症、Johanson神経外胚葉症候群、familial frontonasal dermoid cyst, Refsum病、Kartagener症候群などがあるが、MIMの登録番号のみの名称のない症候群も多数知られている<sup>1)</sup>。しかし、いずれの場合も、無嗅覚の診断

と、MRIによる嗅球の確認が重要とされる。

## 2. Kallmann 症候群に関して

男性では1万人に1人の割合で存在するといわれ（女性は男性の5～7分の1）、先天性嗅覚障害を起こす症候群としては最も有名なものである<sup>4)</sup>。先天性の嗅覚障害と性腺発育低下を伴う Kallmann 症候群は、その責任遺伝子が X 染色体上 p22 に存在する、KAL 遺伝子であることが判明している<sup>5)</sup>。従って、患児や両親の承諾があれば、染色体検査をすることが望ましいが、患児が幼少である場合は、無理に早急に実施する必要はなく、経過観察を行いながら、適当な時期に実施してもよいが、確定診断のためには実施すべきと考えられる。症例1は、染色体検査なしでは Kallmann 症候群と診断されるケースであった。過去に報告された、責任遺伝子が未解明だった時代の症例報告の中には、このような、臨床的には Kallmann 症候群類似の先天性嗅覚障害が含まれている可能性がある。

本症例のような先天性嗅覚障害では、ほとんど嗅覚の改善の見込みは無い。従って、治療は嗅覚自体ではなく、嗅覚障害を発端として診断された、症候群の他の症状に対して行われることとなる。Kallmann 症候群においては、女性なら原発性無月経が問題であるので、ホルモン補充療法を行い、第2次性徴の発現を人工的に誘導することが望ましい。男性なら、小陰茎が認められれば、立ち小便可能なサイズ（約3.5 cm）を目標として、男性ホルモンを投与する他、停留精巣に対しては、1～2歳までに精巣固定術を行う。また、思春期、第二性徴誘導のための月1回の男性ホルモン注射を行う<sup>6)</sup>。

小児のうちに確定診断がつくなら、ホルモン補充療法を思春期にそれとなく開始することによって、患者の無月経や第2次性徴の未発現に対するコンプレックスを軽減することが可能であるとともに、女性なら妊娠可能な状態へ導くことができる<sup>7-9)</sup>。

## 3. 精神的問題

先天的聴覚障害でも指摘されているが<sup>10)</sup>、感覚器障害それ自体と同じくらい、精神的ケアが

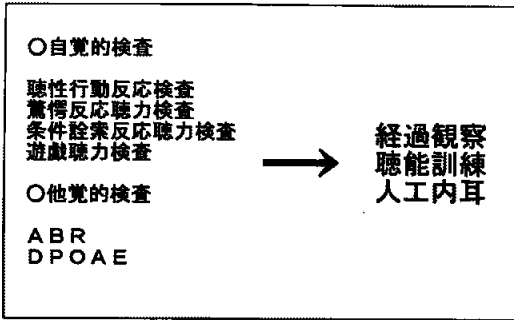
重要である。すなわち、先天性嗅覚障害は患児にとっては周知のことであるが、親にとっては、かなりショックである。視力、聴力や肢体に不自由がなく、五体満足だと信じ切っていた親に、嗅覚が欠如しており、しかも治療困難であることを告げるのは、苦しいものがある。そもそも、小児の嗅覚検査法は確立されておらず、高度の嗅覚障害と、嗅覚脱失を区別することは難しいとも考えられるので、1回の検査で確定せず、複数回の検査や、MRIなどで、数カ月の経過観察のうえ確定診断するのも推奨できると思われる。複数回の来院で、担当医と親との間のコミュニケーションが良好となり、さらに親にも現状の受け入れの余裕が生じるためである。

## 4. 小児の嗅覚検査

本症例は小学生であったが、聞き分けの良い子であったため、大人と同じ検査が出来たが、より年少の場合は、無理と考えられる。また、たとえ成人用の T & T オルファクトメトリーが可能でも、小児になじみの無いニオイは、認知閾値が悪く成ると言われている。この改善策として、ニオイ語票の使用を推奨する報告もある<sup>11-12)</sup>。海外では、成人の嗅覚検査をそのまま小児に行うのではなく、ベビーパウダーや風船ガムなど小児に親しみのあるニオイを用いる試みもなされている<sup>13-17)</sup>。

聴覚障害では、聴性行動反応検査をはじめとした小児向けの各種の自覚的検査に、ABR や DPOAE などの他覚的聴力検査を組み合わせ、障害程度を判定した結果、経過観察、聴能訓練、人工内耳埋め込みなどの対応がなされている（図4）。聴覚を参考にすると、小児用嗅覚検査は、聴性並びに聴覚を嗅性、嗅覚に置き換えるだけで、自覚的な検査は開発可能なように思われるが、実際の報告はわずかしかない。渉猟し得た範囲では、幼児聴力検査に相当する物としては、ニオイを認知したときボタンを押すと、ペンギンの人形が光るように工夫した報告<sup>16)</sup>があるのみであった。また、ABR や DPOAE に相当するものは無い。これは、成人

聴覚障害児の検査と対処法



嗅覚障害児の検査と対処法

<p>○現状</p> <p>T&amp;T/ワットマトリ- 静脈性嗅覚検査</p> <p>小児に特化した 検査法は未だ無い。</p> <p>○対処法</p> <p>嗅覚ハビリテー ションは不可能 付随する他の症 状の治療が中心</p>	<p>○研究開発すべき検査</p> <p>幼児嗅覚検査 嗅性行動反応検査 驚愕反応嗅覚検査 条件陰素反応嗅覚検査 (Richman RA et al., 1992, Morokhoev VI, 1989)</p> <p>遊戯嗅覚検査 他覚的検査 嗅性脳波 近赤外分光法 (Bartocci M et al., 2000, Horikawa K et al., 2000)</p>
---	---

図4 聴覚および嗅覚障害児の対応  
聴覚障害児の対応に比べて、嗅覚障害児の対応法は未知の面が多い。

向けにも他覚的嗅覚検査法が確立されていないからである。新生児の他覚的嗅覚検査法としては Bartocci<sup>17)</sup>が、近赤外分光法の応用を報告している。今回、当科においても、成人に試験的に実施してきているが<sup>18)</sup>、小児の頭蓋骨は薄く赤外線を透過しやすいため、近赤外分光法による眼窩前頭皮質血流測定は小児にむしろ適した他覚的嗅覚検査法ではないかと考えている。

いわゆる自覚的な小児嗅覚検査法の確立と、小児にも施行可能な他覚的嗅覚検査法の確立は今後の課題と考えられた。また、先天的な嗅覚障害が疑われた場合、MRIは有効な診断手段と考えられた

謝 辞

本論文中における近赤外分光法は、日本学術振興会 科学研究費 基盤 B (2) (12470353)

の補助により実施した。なお、実施にあたっては、研究段階の検査である旨を説明し、保護者の承諾を得た。

参 考 文 献

- 1) 黒澤健司：先天性無嗅覚症，日本臨床 別冊33: 207-208, 2001.
- 2) 多田 裕：聴覚障害児の発見と対応，JOHNS 16: 1675-1678, 2000.
- 3) 三科 潤：わが国における聴覚障害児の早期教育体制の現状 JOHNS 16: 1785-1789, 2000.
- 4) 佐藤直子，勝又規行，田中俊章：Kallmann 症候群と KAL-1 遺伝子 産科と婦人科 10: 1235-1238, 2000.
- 5) Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J et al.: The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. Cell 67: 423-427, 1991.
- 6) 緒方 勤：低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 日本臨床 別冊33: 849-850, 2001.
- 7) Sungurtekin U, Fraser IS, Shearman RP: Pregnancy in woman with Kallmann's syndrome. Fertil Steril 63: 494-499, 1995.
- 8) Chryssikopoulos A, Gregorius O, Papadias C et al.: Gonadotropin ovulation induction and pregnancies in woman with Kallmann's syndrome. Gynecol Endocrinol 12: 103-108, 1998.
- 9) Battaglia C, Salvatori M, Regnani G, et al. Successful induction of ovulation using highly purified follicle-stimulating hormone in a woman with Kallman's syndrome. Fertil Steril 73: 284-286, 2000.
- 10) 前田俊幸：早期発見・早期教育における聾学校の役割。JOHNS 16: 261-265, 2000.
- 11) Furukawa M, Kamide M, Miwa T et al.: Usefulness of word table for the quantitative evaluation of the recognition threshold in children's olfactometry. Auris Nasus Larynx 15: 181-184, 1988.
- 12) 上出文博，木村恭之，三輪高喜，他：小児の嗅覚検査 耳鼻と臨床 35: 827-831, 1989.
- 13) Richman RA, Post EM, Sheehe PR et al.: Olfactory performance during childhood. I. Development of an odorant identification test for children. J Pediatr 121: 908-911, 1992.
- 14) Richman RA, Wallace K, Sheehe PR.: Assessment of an abbreviated odorant identification task for children: a rapid screening device for schools and clinics. Acta Paediatr. 84: 434-437, 1995.
- 15) Richman RA, Sheehe PR, Wallace K, et al.: Olfactory performance during childhood. II. Developing a discrimination task for children. J Pediatr 127: 421-426, 1995.
- 16) Morokhoev VI.: Game olfactometry for children. Vestn Otorhinolaryngol. 5: 43-45, 1989.
- 17) Bartocci M, Winberg J, Ruggiero C, et al.: Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. Pediatr Res 48: 18-23, 2000.
- 18) 堀川久美子，石丸 正，畑中幸子，他：近赤外分光法によるヒト嗅覚中枢の活動測定 日本味と匂学会誌 7: 435-438, 2000.