

# 静脈性嗅覚誘起電位に嗅覚と体性感覚が及ぼす影響に関する研究

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/4517">http://hdl.handle.net/2297/4517</a>

## 静脈性嗅覚誘起電位に嗅覚と体性感覚がおよぼす影響に関する研究

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻感覚運動病態学  
(旧講座名：耳鼻咽喉科学)  
(主任：古川 亙教授)

畑 中 幸 子

嗅覚障害の診断には、アリナミン (武田薬品, 大阪) を用いた静脈性嗅覚検査が我が国では古くから広く施行されている。この検査は被検者から嗅感の有無を問う自覚的な検査であり、被検者が信憑性に欠ける返答をする際にはその診断価値はあまり認められない。近年の研究によって、静脈性嗅覚検査時に頭皮上から誘起電位反応が観測されることが判明した。しかし、静脈性嗅覚検査時には時に血管痛を訴える患者もいることから、静脈性嗅覚誘起電位 (Intravenous olfaction elicited potential, IVOP) には、嗅覚だけではなく血管痛による反応の影響を考慮しなくてはならない。そこで様々な嗅覚レベルを有する176名の被験者に対し、アリナミン注入前後の誘起電位振幅を比較し、増大率 (IR) を評価した。症例を性別、年齢、嗅覚障害の程度、嗅感の有無、疼痛の有無等の要素につき分類しIRへの影響を考察したところ、嗅感のある群ならびに疼痛を感じた群でIRは有意に上昇した。さらに嗅感、血管痛有無のパターンにより4群に分けて検討したところ自覚的に嗅感、血管痛ともにない群 (A) では刺激後にIVOPは増加せず、嗅感あるいは血管痛のいずれかを認めた群 (B, C) では刺激後IVOPの軽度な上昇を認め、両者とも自覚のあった群 (D) ではIVOPは著明に増加し、IRは2以上の高値を示した。また以上の4群間ではB群C群間を除いていずれも有意差を認めた。IVOPの発生には嗅感が深く関与しているが、アリナミンによる血管痛も影響していると考えられる。現段階では、血管痛のない症例に対しIVOPは有効と考えられた。

**Key words** 他覚的嗅覚検査, 静脈性嗅覚, 誘起電位, 体性感覚

耳鼻咽喉科医が嗅覚障害を訴える患者を診察する際、問診に始まり、続いて鼻内観察、画像診断、嗅覚検査を行う。我が国では嗅覚検査として、T&Tオルファクトメーターを用いた基準嗅力検査ならびにアリナミン (武田薬品, 大阪) を用いた静脈性嗅覚検査が標準的な検査法として広く施行されている<sup>1)2)</sup>。

基準嗅力検査とは、別名T&Tオルファクトメトリーと呼ばれ、10倍希釈系列の5種類の嗅素を用い、上昇法で鼻孔より吸い込ませ、検知域値 (ニオイを最初に感じた域値) と認知域値 (何のニオイかが初めて判断できた域値) を測定するものである。一方、静脈性嗅覚検査とは、アリナミンを静脈注射して、注入開始から特有のにおいが感知されるまでの潜伏時間と、感じ始めてから嗅感が消失するまでの持続時間を測定する検査法である。嗅覚障害の診断にはこれらの自覚的嗅覚検査に頼らねばならず、詐病を訴える患者に対して有効な鑑別手段すなわち他覚的嗅覚検査は未だ存在しない。

ヒトを対象とした他覚的嗅覚検査として、脳波<sup>3)4)</sup>、嗅電図<sup>5)</sup>、脳磁図<sup>6)7)</sup>、機能的磁気共鳴映像法<sup>8)~12)</sup>、陽電子放射断層撮影<sup>13)14)</sup>、嗅覚誘起電位<sup>15)~19)</sup>等様々な方法が研究、開発されているが、臨床応用には至っていない。

嗅覚に関連した脳波測定の報告として1953年、Sem-Jacobsonら<sup>20)</sup>は、開頭手術中にヒト嗅球から脳波を記録した。また1979年Hughesら<sup>21)</sup>は、手術中に嗅球と扁桃体から自発的

な脳波 (Spontaneous EEG) が発生していることを報告した。有意識下の嗅覚刺激による他覚的嗅覚検査の試みとして、肥塚ら<sup>9)</sup>はアリナミン静脈注射後の機能的磁気共鳴映像法の計測を行った。Ishimaruら<sup>15)</sup>は嗅覚の正常な被験者を対象とした研究で、静脈性嗅覚検査時、頭皮上に $\gamma$ 波域 (30Hz以上) の誘起電位反応 (Intravenous olfaction elicited potential, IVOP) が記録されることを発見し、これがSem-Jacobsonら<sup>20)</sup>の嗅球から記録した脳波波形に似たものであったと報告している。しかし、静脈性嗅覚検査を行うと、嗅感のみならず注射部位から肩にかけての血管痛を自覚する被験者にも、しばしば遭遇する。そこでアリナミン注射によって得られたIVOPが真に嗅感に由来する反応であるのか否か、また静脈注射時の血管痛がIVOPにどのような影響を与えるのかを検討する目的で嗅感ならびに体性感覚の出現とIVOPとの関係について検討した。

### 対象および方法

#### 1. 対象

対象は平成12年5月12日から平成13年8月7日までに嗅覚障害を訴えて金沢大学医学部附属病院耳鼻咽喉科嗅覚外来を受診した患者および嗅覚正常ボランティアの計179名 (男性85例、女性94例) である。平均年齢は51.8±17.6歳 (7~88歳) であり、内訳は健常者が29名、嗅覚障害患者が150名であり、嗅覚障害

平成14年11月20日受付, 平成15年1月31日受理

Abbreviations : IR, increasing ratio; IVOP, Intravenous olfactory elicited potential; PS, pain scale; SR, subjective response

の原因別の内訳は、慢性副鼻腔炎47名、感冒罹患後27名、脳腫瘍6名、開頭手術後3名、アレルギー性鼻炎12名、頭部外傷後11名、抗癌剤による副作用4名、先天性嗅覚障害3名、アルツハイマー病1名、原因不明36名であった。すべての被験者からはヘルシンキ宣言に基づきインフォームド・コンセントを得た。

## II. 方法

### 1. 基準嗅力検査 (T&T オルファクトメトリー)

被験者の嗅覚の程度を知る目的で、T&T オルファクトメータを用いた基準嗅力検査を行い検知域値と認知域値を測定した。ペータフェニルエチルアルコール、メチルシクロペンテノロン、イソ吉草酸、ガンマウンデカラクトン、スカトールの5種類の嗅素を10倍希釈系列の上昇法で鼻孔より吸い込ませ、ニオイを最初に感じた検知域値と何のニオイかが初めて判断できた認知域値を各嗅素について測定した。各嗅素は濃度順に得点表示されており(-2から5まで、Bのみ4まで)、検知域値、認知域値は平均化し評価した。スケールアウト例は6 (Bは5)とした。

嗅力は平均認知域値で5段階評価し、1.0以下を正常、1.1から2.5を軽度低下、2.6から4.0を中等度低下、4.1から5.5を高度低下、5.6以上を嗅覚脱失とした。

### 2. IVOP測定

被験者の前頭部に基準電極を、前額部に双極電極(約4.5cm間隔)を設置し安静仰臥位にて検査を施行した。翼状針にて右前腕肘静脈を確保し、アリナミン2mlを20秒間で注入した。被験者には安静鼻呼吸をさせ、左手にスイッチボタンをもたせアリナミン臭の感知をボタンで合図させた。すなわちアリナミン臭を感知した際スイッチを押し、アリナミン臭の消失時スイッチを放すように指示した。このボタンの反応を自覚的応答(subjective response, SR)として、ニオイを感じ始めるまでの潜伏時間と、ニオイを感じ始めてから消失するまでの持続時間の測定に用いた(図1)。

外界からの刺激を遮蔽するため、検査中は遮音ヘッドホン、アイマスクを使用し暗所開眼にて検査を施行した。

誘起電位は増幅し、12ビット A/D コンバータ PCI-6023

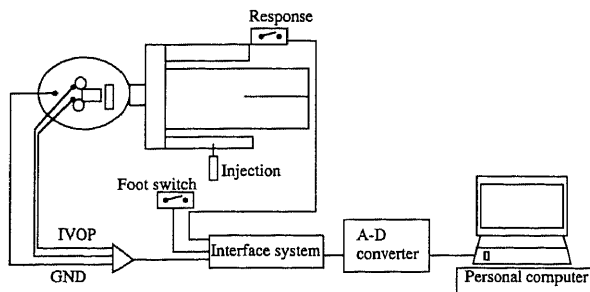


Fig. 1. Block diagram of IVOP recording system. Recording IVOP electrodes, placing in the center of the frontal scalp superior to the orbits, were served as bipolar conductors. Distance between the IVOP electrodes was about 4.5 cm. The upper frontal center scalp served as a ground. At the initial point of injection, the experimenter stepped on the foot switch. Subjects switched the response button upon sensation of intravenous olfaction. All data were saved to a hard disk on a personal computer via an interface with A/D conversion.

(National Instrument, Austin, USA) でサンプリング周波数 2000Hzにて、パーソナルコンピュータに取りこんだ。その際、生体増幅器Neuropack MEB-5500 (日本工電, 東京) の周波数は1~500Hzとしたが、さらに500Hz以上をカットするアンチエイリアシングフィルターを別に挿入し誤差を防いだ。測定は翼状針を被験者の右前腕肘静脈にあらかじめセットし、検者がA/D開始トリガーのフットスイッチを踏むと同時に、アリナミンを手動で一定速度にて20秒間で注入した。この際A/D開始トリガーはプレトリガーとしておき、常にアリナミン注入60秒前(-60秒)から記録が保存されるようにしておいた。アリナミン注入開始後240秒(240秒)で記録取りこみは終了とし、合計300秒間連続記録する設定とした。240秒を越えたものは240秒として処理した。

記録された誘起電位はハードディスクおよびMOに保存し、デジタルフィルターにより分析した。誘起電位取りこみ、および分析のソフトウェアはLabVIEW5.1 (National Instruments, Austin, USA) を用いて開発した。なお、デジタルフィルターはアナログフィルターの4次バターワース特性互換とし、30~200Hzを分析対象とした。

### 3. 疼痛スコア (pain scale, PS)

アリナミン静注時、血管痛を訴える被験者がいることからIVOPにおける体性感覚の影響を評価する目的で、Huskisson<sup>22)</sup>の方法に従いビジュアルアナログスケールを使用した。白紙上に10cmの直線を引き、左端を疼痛無し(PS 0)、右端を想像しうる最大限の疼痛(PS 10)と設定し、アリナミン静脈注入による血管痛の程度を直線上の位置で被験者に示してもらった。左端からの距離を測定し、ミリメートルの単位を四捨五入したセンチメートルで表し、その値を疼痛スコアPSとし、PS1以上を疼痛ありとした。

### 4. 増大率 (increasing ratio, IR)

アリナミン注入前40秒間(-40秒から0秒)の誘起電位出現前の振幅積分値とアリナミン注入終了後40秒間(20秒から60秒)の誘起電位振幅積分値を比較し、これを増大率(increasing ratio, IR)とした(図2)。各被験者から得られたIRをIVOP判定の指標として、性別、年齢別、嗅覚障害の有無とその程度、アリナミン静脈注射による嗅感発来の有無と疼痛の有無によるIRの差を検討した。

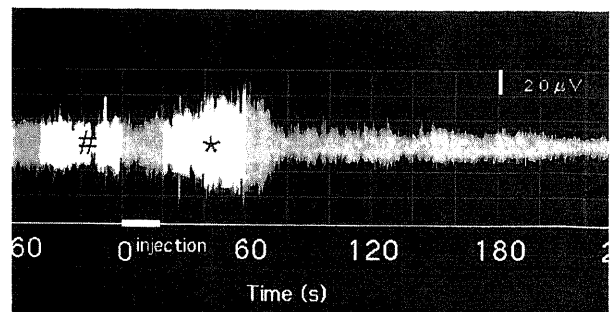


Fig. 2. Calculation of increasing ratio. Forty-second IVOP prior to (#) and after (\*) injection are indicated. The mean amplitude of the early IVOP (#) divided by the mean amplitude of the later IVOP (\*) is defined as the IR. Horizontal line indicates the time, and vertical line indicates amplitude. A vertical thick line indicates the period of Alinamin injection.

さらにアリナミン静脈注射による嗅感発来と疼痛の有無のパターンにより、A群は嗅感発来、疼痛ともになし、B群は嗅感があり疼痛なし、C群は嗅感がなく疼痛があり、D群は嗅感、疼痛ともにありの4つの群に分け、各群のIR値の平均値を比較検討した。

さらにIVOP有無の判定基準を設定するため、診断能評価に使用されるROC曲線<sup>23)</sup> (receiver operating characteristic curve)を用いて、感度と特異度を算出し、正診度が最も高くなるIR値をカットオフ値とした。カットオフ値よりIR値が大きい場合IVOP陽性とした。

統計処理にはStat View5.0 (SAS Institute Inc., Cary, USA)を使用した。Mann-Whitney検定、Kruskal-Wallis検定を用い、危険率5%以下を有意差ありと判定した。

成 績

I. 典型的なIVOP

特徴的なパターンを示したIVOPを図3に示す。

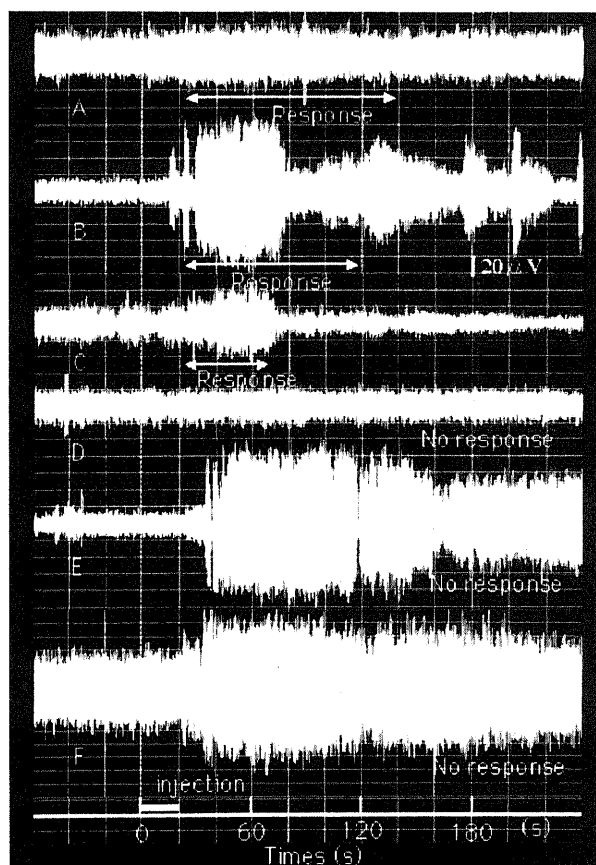


Fig. 3. Examples of IVOP responses. Six typical IVOP responses from 179 cases were plotted. IVOP responses of normosmia volunteers with and without pain are displayed in recordings A and B, respectively. IVOP responses of patients with suspected olfactory disturbance are illustrated in recordings C to F. Details included chronic sinusitis(C), side effect of anti-tumor agent (D), untoward effect of brain surgery (E) and Alzheimer's disease (F). Horizontal lines with arrows indicate the duration of each SR. A horizontal line without an arrow illustrates the period of Alinamin injection. Word "response" means SR. A vertical line indicate 20µV.

Aは基準嗅力検査、静脈性嗅覚検査ともに正常であり、静脈注射による血管痛を認めなかった24歳女性(正常ボランティア)のIVOPである。増大率は1.37と電位振幅の緩やかな増大を認めた。

BはAと同様に嗅覚正常な29歳男性の正常ボランティアであるが、アリナミン静脈注射時に非常に強い血管痛を感じた被験者のIVOPである。アリナミン静注後、増大率6.80と、著明な電位振幅の増大を認めた。

CからFはいずれも血管痛を感じなかった嗅覚障害患者例のIVOPである。

Cは慢性副鼻腔炎のため、自覚的には高度の嗅覚障害を有していた54歳女性のIVOPである。慢性副鼻腔炎により両鼻内には鼻茸が存在していた。基準嗅力検査では嗅覚脱失を呈したが、静脈性嗅覚では潜時26秒、持続時間43秒と嗅感を自覚し、IVOPでは増大率1.59と増大を認めた。

Dは66歳女性、抗癌剤(テガフル・ウラシル)の副作用によると思われる嗅覚障害例のIVOPである。基準嗅力検査においても静脈性嗅覚検査においても嗅覚脱失を呈し、電位反応も増大率0.95と変化を認めなかった。

Eは53歳男性、前頭葉開頭手術後の嗅覚障害者のIVOPである。基準嗅力検査で嗅覚脱失を呈し、静脈性嗅覚検査でも嗅感を感じなかった。本例は血管痛を感じなかったにもかかわらず、増大率4.74と、著明な振幅増大を認めた。

Fは66歳男性のアルツハイマー病の例である。基準嗅力検査で検知域値1.6、認知域値5.8で、静脈性嗅覚検査では自覚的応答(SR)が無かったにもかかわらず増大率1.74とIVOPの増加を認めた。検査終了後、この患者は痛みは感じなかったが嗅感があったと述べている。

以上の6例で示されるように、静脈内アリナミン注射直前の波形は症例により差を認めた。

II. IR

179例中128例でアリナミン静注後アリナミン臭の感知を得た。このうち、アリナミン注入前の血管確保時にすでにアリナミン臭を感知した2例と静脈性嗅覚発現を感じつつも応答ボタンを押さなかったアルツハイマー病の1例、この3例は統計処理から除外した。残りの176例中、血管痛の有無が判明したの

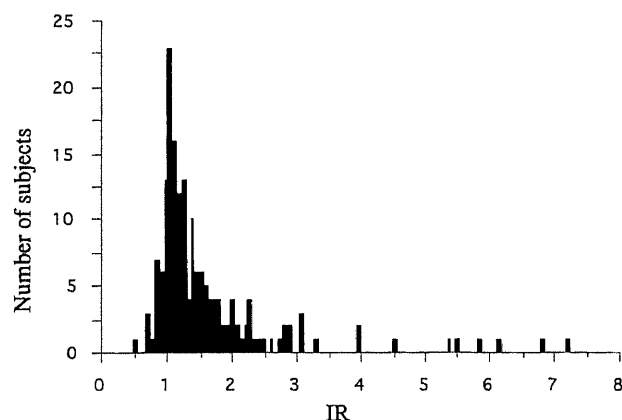


Fig. 4. Distribution of IRs of all cases (n=176). Several IRs are apparently scattered. Horizontal line indicates the IR and vertical line indicates the number of subjects.

Table 1. Details of PS-recorded cases exhibiting large IR (&gt;2.0)

Case	Sex	Age	Cause	SR	PS	IR
1	F	58	Left nasal tumor	+	3.5	2.01
2	F	56	Allergic rhinitis	+	1.7	2.02
3	M	29	Volunteer	+	6	2.05
4	M	67	Unknown	-	3	2.07
5	F	56	Sinusitis	+	0	2.17
6	F	31	URI	+	0	2.26
7	F	52	Side effect of UFT	+	8.3	2.29
8	M	22	URI	+	7	2.37
9	F	76	Side effect of UFT	-	3	2.42
10	F	37	Allergic rhinitis	+	10	2.50
11	M	59	Unknown	-	5.3	2.64
12	F	63	Unknown	-	4.2	2.75
13	F	58	URI	-	5.5	2.89
14	F	57	Brain tumor	+	8	3.06
15	M	22	Volunteer	+	6	3.10
16	F	53	Allergic rhinitis	+	4.2	3.11
17	M	31	Allergic rhinitis	+	8	3.27
18	F	7	Congenitive	+	1.8	3.96
19	M	78	Unknown	-	7	3.99
20	F	57	Unknown	+	9	4.50
21	M	53	Brain tumor	-	0	4.75
22	M	35	Allergic rhinitis	+	7.3	5.56
23	M	48	URI	+	7.8	6.11
24	M	30	Volunteer	+	10	6.80
25	M	23	Volunteer	+	3	7.26

F, female; M, male; URI, upper respiratory inflammation;  
 SR, subjective response; +, positive reaction;  
 -, negative reaction; PS, pain scale; IR, increasing ratio.

Table 2. Classification of subjects according to the background

Category	Number of subjects	IR	P
Sex			
Male	83	1.65 ± 1.22	0.78*
Female	93	1.60 ± 0.92	
Age			
Under sixty	124	1.70 ± 1.17	0.23*
Over sixty	52	1.46 ± 0.81	
Classification			
Volunteer	29	1.82 ± 1.53	0.58*
Patient	147	1.59 ± 0.96	
Degree of olfactory disturbance			
Normal	31	1.94 ± 1.47	0.15**
Slight	29	1.61 ± 0.88	
Mild	28	1.71 ± 1.37	
Severe	22	1.29 ± 0.48	
Anosmia	54	1.47 ± 0.69	
Unknown	12	1.93 ± 1.58	
Perception of intravenous olfaction			
Smell	123	1.71 ± 1.14	< 0.05*
No smell	53	1.44 ± 0.88	
Perception of pain			
Pain	80	1.90 ± 1.32	< 0.01*
No pain	25	1.24 ± 0.39	
Unrecorded	71	1.46 ± 0.85	
Perception of smell and/or pain			
A: no smell and no pain	8	0.97 ± 0.13	< 0.05**
B: smell and no pain	17	1.38 ± 0.41	
C: pain and no smell	29	1.51 ± 0.76	
D: smell and pain	51	2.12 ± 1.51	
Unknown	71	1.46 ± 0.85	

IR, increasing ratio. IRs are expressed  $\bar{x} \pm SD$ .

\*Mann-Whitney. \*\*Kruskal-Wallis.

は105例で、うち80例で血管痛を感知した。

全体のIR値の分布を図4に示す。この中でIR値が2以上を示した対象は34例存在したが、PS陽性であった25例について表1に示すように、嗅感有無、疼痛スコアともに様々な値が存在し、特定の傾向は認めなかった。

表2に被験者の背景因子、アリナミン静脈注射による嗅覚発来と疼痛の有無ならびにそのパターンによる平均IR値( $\bar{x}$  ± SD)を示した。

性別および年齢別ではMann-Whitney検定において有意差は認めなかった(それぞれ $p = 0.78$ と $p = 0.23$ )。

自覚的な障害の有無別で、正常ボランティア群では $1.82 \pm 1.53$ 、嗅覚障害者群では $1.59 \pm 0.96$ と前者の方がややIR値は高いがMann-Whitney検定において有意差は認めなかった( $p = 0.58$ )。

基準嗅力検査による障害程度分類では、嗅覚正常群 $1.94 \pm 1.47$ 、軽度低下群 $1.61 \pm 0.88$ 、中等度低下群 $1.71 \pm 1.37$ 、高度低下群 $1.29 \pm 0.48$ 、嗅覚脱失群 $1.47 \pm 0.69$ で、各群間にはKruskal-Wallis検定において有意差は認めなかった( $p = 0.15$ )。

アリナミン静脈注射による嗅感有無について分類すると、嗅感発来群 $1.71 \pm 1.14$ 、嗅感発来がなかった群 $1.44 \pm 0.88$ とMann-Whitney検定において危険率5%で有意差を認めた。

アリナミン静注による疼痛有無での分類では、疼痛を自覚した群では $1.90 \pm 1.32$ 、疼痛がなかった群では $1.24 \pm 0.39$ とMann-Whitney検定において危険率1%で有意差を認めた。

アリナミン静脈注射による嗅覚発来の有無と疼痛の有無により4群に分けてIR値を比較したところ、嗅覚も疼痛も生じなかった被験者群(A群, 8例)ではIR値は $0.97 \pm 0.13$ と刺激前とほとんど変化がなかったのに対して、嗅感(B群, 17例)あるいは疼痛(C群, 29例)のいずれかを感じた群では、それぞれ $1.38 \pm 0.41$ 、 $1.51 \pm 0.76$ とIR値の上昇を認めた。さらに嗅感、疼痛いずれも感じた被験者群(D群, 51例)では刺激後のIR値は $2.12 \pm 1.51$ と著明に上昇した。4群間にはKruskal-Wallis検定において危険率5%で有意差があり、各群間ではMann-Whitney検定においてB群C群間以外において危険率5%で有意差を認めた。

各被験者のIR値がIVOP出現といえるかどうかの判定基準はROC解析により算出した。疼痛がない場合、嗅感の有無によるカットオフ値は、A群B群間での解析から $IR = 1.16$ であった。嗅感がない場合、疼痛の有無によるカットオフ値は、A群C群間での解析から、 $IR = 1.10$ であった。

## 考 察

今回の研究結果から、IVOPによるIR値の上昇は、ニオイの感知ならびに血管痛による体性感覚のいずれによっても生ずることが判明した。この反応は、アリナミン静脈注射によって疼痛を感じなかった対象に限れば、嗅感発来者はニオイを感じなかった対象と比較して有意に強く、一方、ニオイを感じなかった対象に限れば、疼痛を感じた対象の方が有意に強かった。さらに、ニオイも疼痛も感じていた対象ではIR値の上昇は更に高まることから、ニオイの感覚と体性感覚が相加的に影響をおよぼしている可能性が考えられた。

アリナミン静脈注射によりニオイを感じる機序に関しては、静脈内から肺胞中の呼吸へ出されたニオイが後鼻孔経路で嗅粘膜を刺激するとの説<sup>24)25)</sup>が有力である。しかし、慢性副鼻腔炎

により鼻茸が鼻腔内に充満して後鼻孔から嗅粘膜までの気流も途絶した症例においても、静脈性嗅覚検査で嗅感が発来することがあり、鼻汁に分泌されたニオイ物質が嗅粘膜を刺激する説<sup>26)</sup>や、血行性に嗅細胞あるいは嗅覚中枢を刺激するとの説<sup>27)</sup>も完全に否定されてはいない。従って、IVOPの波形がどこに由来するものかを推定することは困難であるが、Ishimaruら<sup>15)</sup>はこの波形が、かつてSem-Jacobsonら<sup>20)</sup>が嗅球から測定した脳波波形と非常に似通っていることから、嗅球に由来する波形であると推測している。今回の検討においてIR値は嗅感の発来にかかわらず、症例により多少のバラツキを示した。この原因には図3に示したように、症例によって刺激前の安静時の波形に違いがあることが挙げられる。Adrian<sup>28)・30)</sup>は嗅球からは2種類の脳波、すなわちinstinct waveとinduced waveが発せられていると報告している。前者は嗅球から自発的に発せられているバックグラウンドのようなもので、それに対して後者はニオイ刺激により出現する脳波である。前者には個人差が強くあることから、今回のIR値にもバラツキが生じたものと考えられる。また図3Eに示したように、前頭葉手術後の嗅覚障害患者でも高いIR値が得られた。一般的に前頭葉の障害では嗅覚の認知が障害されると言われている。本症例では、嗅粘膜から嗅球までの経路が障害を受けていることは考えにくく、自覚的検査でニオイがわからなかったにもかかわらずIR値が上昇していることから、IVOPが嗅球に由来する脳波である可能性を強く示唆するものである。さらに、一次中枢すなわち嗅球でのニオイ応答は、中枢からの抑制を受けていることが知られており<sup>31)・33)</sup>、本症例では前頭葉の損傷により抑制が減少したためにIR値が4.74と著明に上昇した可能性も考えられる。またフルオロウラシルの副作用によると思われる嗅覚障害例では、IVOPの変化は認められなかった。この薬剤が嗅覚障害を引き起こす機序としては、本来、日常的に変性と再生を繰り返す嗅細胞の再生が阻害されることが挙げられており<sup>34)</sup>、嗅細胞から嗅球への刺激伝達が障害されていることが最も考えられ、今回の結果と合致するものと思われる。

IVOPがニオイだけではなく疼痛による体性感覚によっても変化することが本研究では示唆された。体性感覚によりIVOPが誘発される機序としては以下のように考える。Hashimotoら<sup>35)</sup>は正中神経刺激時の体性感覚によって高周波数脳波が観測されることを報告している。この脳波の起源は刺激側とは反対側の大脳半球から発生するとされており、ニオイ刺激による脳波が発生する嗅球とはその大きさは比較にならないほど大きい。しかし、測定部位が嗅球に近い部位であることから、ニオイによる脳波と大脳半球からの体性感覚による脳波とが相加的に出現したものと思われる。

アリナミン静注による血管痛の頻度に関する文献報告はないが、実際の臨床の場合において、アリナミンの血管痛を訴える頻度は、1~2割程度である。今回血管痛を認識したと返答した被験者は105例中80例と76.2%にも及んでいた。これはビジュアルアナログスケールを用いたことにより通常の検査では、血管痛とは認識しない被験者群が、体性感覚として認知する注入される感覚をかえって意識し、ビジュアルアナログスケール上に反映されてしまったのではないかとと思われる。

さて、それでは本検査の他覚的嗅覚検査法としての活用の可能性について考察する。まず、IVOPの波形が嗅覚に由来する可能性が高いことは間違いない。しかし、疼痛が同時に出現す

ると厳密な判定はできなくなる。アリナミン静脈注射により生ずる血管痛に関しては、その原因は未だ十分に解明されていない。アリナミン溶液のpHは3.0-4.0と酸性であり、浸透圧が生理的食塩水の2倍と高浸透圧であることに起因するという説もあるため、予備実験として、アリナミン静脈注射で強い血管痛を訴える被験者に炭酸水素ナトリウムで中和したアリナミン溶液を注射したが、疼痛の緩和は得られなかった。また電極の位置や数など、測定手法により疼痛による体性感覚の脳波と嗅球由来の電位変化を分離できれば、疼痛は嗅覚測定の前とはならないが、未だ有効な方法はない。従って、現時点ではアリナミン静脈注射により血管痛を訴えない患者に限って、本検査法は利用価値があると考える。ただし、図3Eで提示したように、高位中枢の障害による嗅覚障害患者では、ニオイが自身ではわからないにもかかわらずIVOPが出現することから、IVOPが出現しても必ずしも嗅覚が正常であると言い切ることはできない。しかしそのような症例は、極めてまれであり、嗅覚障害の大部分は鼻腔から嗅粘膜、嗅球までのレベルの障害であることからあまり問題となることはない。逆にIVOPが出現しない症例では嗅覚障害が生じている可能性は高く、他覚的嗅覚検査法としての活用も期待できるものと思われる。

嗅覚検査法は古くから世界各国で様々な方法が行われている。わが国では、1970年代に当教室の先達を中心となり全国の研究者とともに開発したT&Tオルファクトメータが基準嗅力検査として標準的な嗅覚検査になっている<sup>36)</sup>。またアリナミンを用いた静脈性嗅覚検査もわが国に独自の検査法として定着している。一方、米国ではPennsylvania大学のDotyが開発したsmell identification test<sup>37)38)</sup>、ドイツではKobalの開発した嗅覚刺激装置、Sniffin stick<sup>39)</sup>など広く知れ渡る検査法も存在する。しかし、いずれの検査法においてもニオイに対する被験者の応答をみるものであり、文化や生活習慣の違いなどから、ニオイに関して万国共通の検査法は生まれ難い背景がある。聴覚における純音聴力検査は被験者に特定周波数の音を聞かせて、それが聞こえるか否かで聴力域値を決めるものであり、これは嗅覚検査で言うところの検知域値に該当するものであるが、果たして文化の異なる多国間で、正常な嗅覚域値が同じレベルであるのか未だ検討されていない。従って、万国共通の検査法を確立するためには、聴力検査で行われている聴性脳幹反応のような他覚的嗅覚検査法が必要不可欠である。過去に、脳波、嗅電図、脳磁図、機能的磁気共鳴映像法、陽電子放射断層撮影、嗅覚誘発電位等様々な方法が研究、開発されてきたがいまだ臨床の場で活用されている方法はない。脳磁図や陽電子放射断層撮影法などは診断能力に優れてはいるが、設備面あるいは患者への侵襲面から未だ日常の臨床とはかけ離れたところにある。今回、検討した静脈性嗅覚刺激による誘起電位測定法は比較的簡便な設備で行うことができ、被験者に対する侵襲も検査に要する時間も短時間で済むことから、今後、臨床への応用が十分に期待できる検査法であるといえる。

## 結 論

様々な嗅覚レベルの176例の被験者より、静脈性嗅覚検査施行時、前頭蓋頭皮上からのIVOPを測定し、IRと嗅感、疼痛との関係を検討した結果以下の結論を得た。

1. 疼痛を自覚しなかった被験者において、嗅感が発来した群では嗅感が発来しなかった群と比較して有意にIRが上昇し

たことからIVOPは嗅感によって発生していた。

2. 嗅感を生じなかった被験者において、疼痛を自覚した群では疼痛を自覚しなかった群と比較して有意にIRが上昇したことから、IVOPの発生には疼痛も影響を及ぼしていると思われる。

3. 性別、年齢別、嗅覚障害の自覚、嗅力レベルで分類した群間にはIRの有意な差は認めなかった。

4. 疼痛を自覚していない被験者において嗅覚によるIVOP出現の有無の判定基準は、ROC解析により増大率1.16以上が適当と思われる。

5. 現段階では、血管痛のない症例にIVOPによる嗅覚検査は有効と考えられるが、静脈性嗅覚検査時IVOPの構成成分から嗅感成分のみ分離できれば、すべての症例に他覚的嗅覚検査として臨床応用が可能になると考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御御聞を賜りました恩師金沢大学大学院医学系研究科脳医学脳病態学感覚運動病態学古川俊教授に深甚の謝辞を捧げます。また御助言、御協力を戴きました同講座三輪高喜助教授に謝意を表します。また、本研究に際し終始直接の御指導を戴きました同講座石丸正助手に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) Zusho H, Asaka H, Okamoto M. Diagnosis of olfactory disturbance. *Auris Nasus Larynx* 8: 19-26, 1981
- 2) Kondo H, Matsuda T, Hashiba M, Baba S. A study of the relationship between the T&T olfactometer and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population. *Am J Rhinol* 12: 353-358, 1998
- 3) Kato T, Shiraiishi K, Harada H, Yoshimine K, Morizono T, Soda T. A device for controlling odorant stimulation and olfactory evoked responses in humans. *Auris Nasus Larynx* 22: 103-112, 1995
- 4) Kobal G, Hummel T, Van Toller C. Olfactory and chemosomatosensory evoked potentials from stimuli presented to the left and right nostrils. *Chem Senses* 12: 183, 1987
- 5) Furukawa M, Kamide M, Ohkado T, Umeda R. Electro-olfactogram (EOG) in olfactometry. *Auris Nasus Larynx* 16: 33-38, 1989
- 6) Kettenmann B, Hummel C, Stefan H, Kobal G. Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging. *Chem Senses* 22: 493-502, 1997
- 7) Sakuma K, Kakigi R, Kaneoke Y, Hoshiyama M, Koyama S, Nagata O, Takeshima Y, Ito Y, Nakashima K. Odorant evoked magnetic fields in humans. *Neurosci Res* 27: 115-122, 1997
- 8) Koizuka I, Yano H, Nagahara M, Mochizuki R, Seo R, Shimada K, Kubo T, Nogawa T. Functional imaging of the human olfactory cortex by magnetic resonance imaging. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 56: 273-275, 1994
- 9) 肥塚 泉, 黒田寿史, 田中健二郎, 宮部 聡. 静脈性嗅覚検査の基礎と臨床 アリナミン静注刺激による functional MRI. *日本鼻科学会誌* 40: 61-63, 2001
- 10) Ishiai S, Sugishita M, Shimizu H, Suzuki I, Ishijima B. Monorhinal smell identification ability before and after temporal lobectomy. *Olfaction and Taste* 11: 634, 1994

- 11) Sobel N, Prabhakaran V, Desmond J E, Glover G H, Goode R L, Sullivan E V, Gabrieli J D. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory. *Nature* 392: 282-286, 1998
- 12) Kobal G, Kettenmann B. Olfactory functional imaging and physiology. *Int J Psychophysiol* 36: 157-163, 2000
- 13) Zatorre R J, Jones-Gotman M, Evans A C, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360: 339-340, 1992
- 14) Zald D H, Pardo J V. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol* 36: 165-181, 2000
- 15) Ishimaru T, Hatanaka S, Yata T, Horikawa I, Tsukatani T, Nishimura T, Miwa T, Furukawa M. Potential changes with gamma-band oscillation at the frontal scalp elicited by intravenous olfactory stimulation in humans. *Chem Senses* 27: 711-717, 2002
- 16) Narabayashi H, Nagano T, Saito Y, Yoshida M, Nagahata M. Stereotaxic amygdalotomy for behavior disorders. *Arch Neurol* 9: 11-26, 1963
- 17) Finkenzeller P. Average EEG potentials in olfactory stimulation. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 292: 76-78, 1966
- 18) Allison T, Goff W R. Human cerebral evoked responses to odorous stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 23: 558-560, 1967
- 19) Herberhold C. Computer-Olfactometrie mit getrenntem Nachweis von Trigemius und Olfactoriusreaktionen. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 202: 394-397, 1972
- 20) Sem-Jacobsen C, Bickford R G, Dodge H W, Petersen MC. Human olfactory response recorded by depth electrography. *Staff Meetings of the Mayo Clinic* 28: 166-170, 1953
- 21) Hughes J R, Andy O J. The human amygdala. Electrophysiological response to odorants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 46: 428-443, 1979
- 22) Huskisson E C. Visual analogue scales. Pain measurement and assessment. p33-37, Raven Press, New York, 1983
- 23) 森田茂穂. 診断方法の評価. 医学統計データを読む, 第2版, 129-145頁, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 1997
- 24) Furukawa M, Kamide M, Miwa T, Umeda R. Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyldisulfide (Alinamin) in olfactometry. *Auris Nasus Larynx* 15: 25-31, 1988
- 25) 調所廣之. 静脈性嗅覚検査の基礎. *日鼻誌* 40: 64-65, 2001
- 26) 岡部英子. 静脈性嗅覚の発現機序に関する研究. *日耳鼻* 92: 111-120, 1989
- 27) 深澤啓二郎. 静脈性嗅覚検査の臨床. *日鼻誌* 40: 66-67, 2001
- 28) Adrian E D. Olfactory reaction in the brain of the hedgehog. *J Physiol* 100: 459-473, 1942
- 29) Adrian E D. The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2: 377-388, 1950
- 30) Adrian E D. The response of the olfactory organ to different smells. *Acta Physiol Scand* 29: 5-14, 1953
- 31) Fujita H. Centrifugal regulation of olfactory bulb activity as studied by stimulation of the amygdala and the anterior limb of the anterior commissure. *Jpn J Physiology* 14: 615-629, 1964
- 32) Gray C M, Skinner J E. Centrifugal regulation of neuronal activity in the olfactory bulb of the waking rabbit as revealed by reversible cryogenic blockade. *Exp Brain Res* 69: 378-386, 1988
- 33) Gray C M, Freeman W J, Skinner J E. Induction and maintenance of epileptiform activity in the rabbit olfactory bulb depends on centrifugal input. *Exp Brain Res* 68: 210-212, 1987
- 34) 山岸益夫, 中村英生, 鈴木正治, 長谷川聡, 中野雄一. 耳鼻展望 33: 149-153, 1990
- 35) Hashimoto I, Mashiko T, Imada T. Somatic evoked high-frequency magnetic oscillations reflect activity of inhibitory interneurons in the human somatosensory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100: 189-203, 1996
- 36) 古田 茂. 基準嗅力検査. *JOHNS* 16: 733-739, 2000
- 37) Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 94: 176-178, 1984
- 38) Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* 106: 353-356, 1996
- 39) Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' Sticks" : Screening of olfactory performance. *Rhinology* 34: 222-226, 1996



**The potential oscillation elicited by intravenous olfaction and its applicability as a clinical objective olfaction test**  
Sachiko Hatanaka, Department of Otorhinolaryngology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University,  
Kanazawa 920-8640 – J. Juzen Med Soc., **112**, 11 – 18 (2003)

**Key words** objective olfaction test, intravenous olfaction, induced wave, somato sensory

#### **Abstract**

The first step with respect to diagnosis of olfactory disturbance involves a measurement of the olfactory ability of the patient. An intravenous olfaction test employing thiamine propyl disulfide (Alinamin; Takeda Chemical Industries, Osaka, Japan) is widely applied in clinical olfactometry in Japan. This test is subjective; consequently, the diagnostic value of the test is diminished when the subjective response is unreliable. The elicited of a gamma band potential oscillation on the scalp by intravenous olfaction has been documented; moreover, this has been labeled the intravenous olfaction-elicited potential (IVOP). Subjects occasionally complained of smelling Alinamin as well as the pain caused by Alinamin injection. 179 individuals presenting a variety of olfactory thresholds participated in this study. The mean potential amplitudes prior to and following Alinamin injection were compared; this parameter was defined as the increase ratio (IR). Subjects were partitioned into four categories: no smell and no pain (A), smell and no pain (B), pain and no smell (C), smell and pain (D). IR readings in category A were the smallest of all categories; larger IR readings were observed in cases within categories B and C; while subjects from category D demonstrated the largest IR values. Significant differences were evident across the categories (Kruskal-Wallis test,  $P < 0.05$ ); moreover, the IR grouping for each category was significantly distinct, except between categories B and C (Mann-Whitney test,  $P < 0.05$ ). It is certain that IVOPs are caused by olfaction; however, IVOP response is affected by the sensations of both smell and pain. IVOP is applicable as an objective olfactometry test for subjects lacking the injection pain associated with Alinamin. Extraction of the olfactory component from IVOP elicited by intravenous olfaction will possibly permit the development of an objective intravenous olfaction test for all subjects.