

# 他覚的定量評価を伴った嗅覚検査の開発

兵庫県立尼崎総合医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科

石川 正昭

Clinical assessment reflecting olfactory function with objective indicators can provide novel insights for the diagnosis of olfactory dysfunction. Initial pupil size (INIT) can be affected by olfactory stimulation and psychological states, being the candidate of the indicator. However, the effects of changes in the psychological state related to olfactory stimulation on INIT remain unclear. We investigated the effects of olfactory stimulation-induced psychological changes on INIT, using a double-blind study design with repeated measurements. We collected data on INIT and six mood subscales of the Mood States Profile from 28 healthy subjects. Subjects underwent a 10-min olfactory stimulation on different days with six odorants available with the T&T olfactometer. Olfactory stimulation using the no-odor liquid (a control odorant) did not affect mood states and INIT. The sweat odorant significantly worsened five mood subscales, including fatigue-inertia (Fatigue) and decreased INIT compared to the control odorant. When comparing INIT responses related to changes in mood subscales between the control and the sweat odorant, worsened Fatigue were associated with decreased INIT in the sweat odorant. Fatigue can be regarded as an indicator of mental fatigue. Thus, methodology focusing on decreased INIT related to mental fatigue after olfactory stimulation might be a key factor to establish the objective indicators.

## 1. 緒 言

COVID-19による感染症<sup>1)</sup>や神経変性疾患の一部<sup>2, 3)</sup>では、嗅覚障害が最初の臨床症状の1つであり、嗅覚障害を定量的に診断するツールが臨床的に求められている。現在、嗅覚閾値／同定検査を中心に様々な嗅覚検査が嗅覚障害の定量的診断を可能にするツールとして広く用いられている<sup>4)</sup>。しかし、臨床的に使用されている嗅覚検査には限界がある。これらは、患者の積極的な参加と良好な言語能力を必要とする自覚的な検査である<sup>5)</sup>。COVID-19の患者では、味覚評価に対する自覚的検査は、客観的検査よりも低い感度になることが報告されている<sup>6)</sup>。発話や積極的な参加を必要とせず、嗅覚能力を他覚的定量評価できる代替的なアプローチの確立は、嗅覚障害の評価に新たな知見をもたらすかもしれない。

他覚的定量評価を伴った嗅覚検査の開発のために、脳や瞳孔に焦点を当てたレビューが報告されている<sup>7)</sup>。このレビューでは、嗅覚刺激による瞳孔拡張を報告した人を対象とした研究は2件ある<sup>5, 8)</sup>。これらの研究では、嗅覚刺激により初期瞳孔径が大きくなる(散瞳)事が報告されている。申請者は、これまでに瞳孔とストレスの関連性に焦点を当てた臨床研究を行い、幾つかの知見を得ている。例えば、患者に疼痛が生じると、精神的疲労が生じ、それにより縮

瞳が起こる<sup>15, 16)</sup>。これまで痛み刺激により散瞳する事は知られていたが<sup>9, 10)</sup>、疼痛由来の精神的疲労による縮瞳という知見は報告がなく、瞳孔が心理学的側面に影響を受ける重要な知見であった。前述した嗅覚刺激による散瞳を報告した研究では、嗅覚刺激による心理学的变化は評価しておらず、散瞳において心理的側面の影響があったかは不明である。

本研究の目的は、臨床的に利用可能な嗅覚検査と心理状態の評価に用いられる国際的な質問票を用いて、嗅覚刺激由来の心理学的变化が初期瞳孔径にどのような変化を生じさせるかを評価する事である。

## 2. 方 法

本研究は、尼崎総合医療センター倫理委員会の承認を得て(No2-183)、倫理規定に準じて実施した。

### 研究デザイン：繰り返し測定デザイン

使用した検査：T&T オルファクトメーター(第一薬品産業株式会社、最高濃度の花のにおい、甘いにおい、腐敗臭、果実臭、糞臭、無臭)、瞳孔反射測定機器(PLR 3000, NeurOptics社, USA)、日本語版 Profile of Mood States 2<sup>nd</sup> edition (POMS2)

### 被験者：

60歳以下のBody mass indexが18.5kg/m<sup>2</sup>以上、25.0kg/m<sup>2</sup>未満、嗅覚障害や中枢神経疾患、慢性副鼻腔炎を伴わない健常者(嗅覚障害の定義は、T&T オルファクトメーターにより、5種類の匂いの認識力の平均点を算出し、1.1点以上)

### 評価方法：

被験者には、検査開始前にPOMS2を施行し、6つのサブスケールを評価した；anger-hostility (Anger), confusion-



The development of olfactory tests with objective assessment  
Masaaki Ishikawa

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

bewilderment (Confusion), depression-dejection (Depression), fatigue-inertia (Fatigue), tension-anxiety (Tension), and vigor-activity (Vigor)。得られた各スケールのスコアはPOMS2の付録を用いた年齢・性別による点数標準化を行い、標準化スコアを評価に使用した。

POMS2測定後に、被験者にはマスク(Pro Care, A.R. Medicom. Inc. (Asia) Ltd.)を装着してもらい、部屋を暗室にした。暗室にしてから5、10分後に左眼、右眼の順で初期瞳孔径を4回ずつ測定した。得られた2時点での初期瞳孔径と1時点のPOMS2データは、嗅覚刺激前データとして扱った。次に暗室にしたままで、T&T オルファクトメーターの溶液を浸した1cm×1cmのガーゼをマスクに挟み込み、嗅覚刺激を10分間行った。初期瞳孔径を8回測定したのちに部屋を明るくして、POMS2の測定を行った。この時得られた1時点での初期瞳孔径と1時点のPOMS2データは、嗅覚刺激後データとして扱った。

なお、T&T オルファクトメーターは前述した6種類のにおい物質から構成される<sup>11)</sup>。嗅覚刺激による心理学的变化を促すためにいずれも最高濃度を検査に用いた。初期瞳孔径に対する各におい物質の嗅覚刺激効果を正確に評価するために、6回の測定はいずれも異なる日程で行った。また個体間・内差を少なくするために16時から19時の間に行われ、各被験者は2週間以内に6回の測定を終了することとした。

概要を図1に示す。

#### 統計解析：

本研究では、<1-1>無臭物質を用いた嗅覚刺激後の心理学的变化、<1-2>無臭物質を用いた嗅覚刺激後の初期瞳孔径変化、<2-1>におい物質別での嗅覚刺激後の心理学的变化、<2-2>におい物質別での嗅覚刺激後初期瞳孔径変化、<3>嗅覚刺激後の心理学的变化と初期瞳孔径の

関連性を評価した。<1-1>では、POMS2サブスケール値の嗅覚前後の変化をMann-Whitney検定で評価した。<1-2>、<2-1/2>、<3>では線形混合効果モデルを使用した。このモデルは、固定効果とランダム効果から構成される線形回帰である<sup>12)</sup>。固定効果は興味のある因子を説明変数に指定するだけで、通常の線形回帰モデルと同じである。一方でランダム効果に被験者番号を指定すれば、個体差を調整できる。初期瞳孔径は左右から複数回得るデザインにしているため、同一個体でも嗅覚刺激前後のみならず、嗅覚刺激前でも差が生じる可能性がある。またPOMS2サブスケールでも同じ被験者が異なるにおい物質による嗅覚刺激を受けるデザインにしているため、POMS2サブスケールの変化に個体間差のみならず個体内差も生じるようになる。つまり、得られたデータはクラス化しており、個体差を含んだデータとみなす事ができる。過去に我々はこの個体差を調整する事で、応答変数における説明変数の偽陽性のリスクを減らせる事を報告している<sup>13)</sup>。<1-2>では、初期瞳孔径を応答変数とし、年齢、性別、Brinkman indexを用いた喫煙指数、測定眼(左右)を固定効果に、被験者番号をランダム効果に指定した。<2-1>では、POMS2サブスケールの変化値を応答変数とし、年齢、性別、におい物質、嗅覚刺激前のPOMS2サブスケール値を固定効果に、被験者番号をランダム効果に指定した。<2-2>では、嗅覚刺激後初期瞳孔径変化は応答変数に、年齢、性別、Brinkman indexを用いた喫煙指数、測定眼(左右)、におい物質、嗅覚刺激後POMS2サブスケール変化値、嗅覚刺激前初期瞳孔径を説明変数に指定し、各被験者番号をランダム効果に指定した。<3>では、嗅覚刺激後の初期瞳孔径変化を応答変数に、年齢、性別、におい物質×嗅覚刺激後のPOMS2サブスケール変化値を固定効果に、被験者番号をランダム効果に指定した。<2-1/2>と<3>

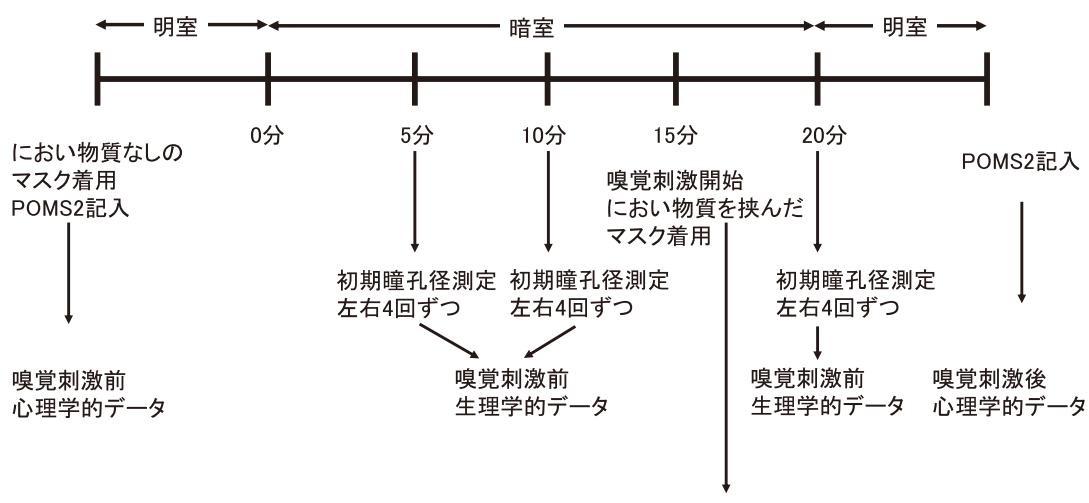


図1 研究方法

において固定効果に指定したにおい物質では、無臭を referenceとした。市販解析ソフトRを使用し、全ての検定の有意水準は5%以下とした。

### 3. 結 果

<1-1>：無臭物質を用いた嗅覚刺激前後の比較において、POMS2全サブスケールで有意な変化を認めなかった（表1）。

<1-2>：無臭物質を用いた嗅覚刺激において、嗅覚刺激前の2時点と嗅覚刺激後の1時点で有意な初期瞳孔径変化は認めなかった（表2）。

<2-1>：無臭物質をreferenceに定義して他のにおい物質と比較したところ、5つのPOMS2サブスケール（Anger/Confusion/Fatigue/Tension/Vigor）において、腐敗臭に有意な変化を認めた。腐敗臭は無臭と比較すると、Anger/Confusion/Fatigue/Tensionにおいてスコア増加、Vigor

ではスコア減少を認めた。これは、有意な変化を示したサブスケールの増悪を示唆する所見であった（表3）。

<2-2>：嗅覚刺激後の初期瞳孔径変化では、腐敗臭のみ有意な縮瞳を認めた（表4）。

<3>：腐敗臭による嗅覚刺激がPOMS2サブスケールに一番影響を与える物質であったため、腐敗臭と無臭を対象にし、腐敗臭においてどのサブスケールが縮瞳に関連したかを検証した。結果、腐敗臭と無臭の反応の差を反映する交互作用が有意であったのは、AngerとFatigueであった（表5）。

表5のデータをAngerとFatigueを対象に図示化すると、無臭では平坦であったのに対して、Angerでは正の傾きをとる事・腐敗臭ではFatigue値の増加で負の傾きをとる事が確認された（図2）。これはAnger増悪は散瞳と関連、Fatigue増悪は縮瞳と関連を示唆するものであった。

表1 無臭物質を用いた嗅覚刺激がもたらすPOMS2サブスケール変化

	Anger	Confusion	Depression	Fatigue	Tension	Vigor	平均値 (標準偏差)
嗅覚刺激	前	42 (7)	44 (7)	44 (7)	43 (9)	42 (8)	48 (10)
	後	40 (6)	42 (5)	43 (5)	41 (9)	41 (7)	50 (8)
P値		0.3	0.4	0.8	0.2	0.8	0.4

表2 無臭物質を用いた嗅覚刺激における初期瞳孔径の変化

	測定時点	回帰係数 (95% 信頼区間)
		Reference
嗅覚刺激前	5分	
	10分	-2.1 (-11.0 to 6.8) × 10⁻²
嗅覚刺激後	20分	-5.1 (-14.0 to 3.8) × 10⁻²

表3 におい物質の違いがもたらすPOMS2サブスケール変化

Anger	Confusion	Depression	Fatigue	Tension	Vigor	回帰係数 (95% 信頼区間)
						Reference
無臭						
花の におい	-0.2 (-1.7, 1.4)	0.1 (-1.9, 2.2)	0.7 (-1.4, 2.7)	-0.6 (-3.0, 1.9)	-2.0 * (-3.8, -3.3)	-1.0 (-3.1, 1.1)
甘い におい	-0.1 (-1.7, 1.5)	0.0 (-2.0, 2.1)	-0.1 (-2.1, 2.0)	-0.1 (-2.5, 2.4)	-1.7 (-3.4, 0.1)	-0.6 (-2.7, 1.5)
腐敗臭	1.9 * (0.4, 3.6)	3.4 ** (1.4, 5.5)	-2.0 (-0.1, 4.0)	3.6 ** (1.2, 6.2)	2.4 ** (0.7, 4.2)	-5.0 *** (-7.1, -2.9)
果実臭	0.6 (-0.9, 2.2)	1.0 (-1.1, 3.1)	0.1 (-1.9, 2.2)	0.5 (-1.9, 3.1)	-1.4 (-3.1, 0.4)	-0.7 (-2.8, 1.4)
糞臭	0.9 (-0.7, 2.5)	1.1 (-1.0, 3.2)	-0.4 (-2.5, 1.6)	1.8 (-0.6, 4.4)	-0.6 (-2.3, 1.1)	-1.5 (-3.6, 0.6)

\*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.001.

表4 におい物質の違いがもたらす初期瞳孔径変化の比較

無臭	花のにおい	甘いにおい	腐敗臭	果実臭	糞臭	回帰係数 (95% 信頼区間)
						Reference
	0.0 (-0.7, 0.6)	-0.6 (-1.2, 0.0)	-1.2 ** (-1.8, -0.5)	0.3 (-0.4, 0.9)	-0.3 (-0.9, 0.4)	

\*\*, p < 0.01.

表5 腐敗臭と無臭物質における嗅覚刺激におけるPOMS2サブスケール変化に対する初期瞳孔径変化の比較

	Anger	Confusion	Depression	Fatigue	Tension	Vigor
回帰係数 (95% 信頼区間)						
POMS2	-6.7 (-19.4, 5.5)	34.1 ** (11.5, 57.0)	-4.2 (-2.6, 1.7)	-8.1 (-20.9, 4.5)	-3.8 (-26.9, 19.3)	9.4 * (0.8, 17.7)
効果						
において						
物質				-0.7 (-1.5, 0.1)		
交互作用	36.3 *** (21.1, 51.6)	8.5 (-19.8, 36.5)	-15.4 (-40.4, 10.0)	-18.8 * (-34.5, -3.1)	1.6 (-21.2, 24.2)	3.3 (-4.4, 11.2)

\*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.001

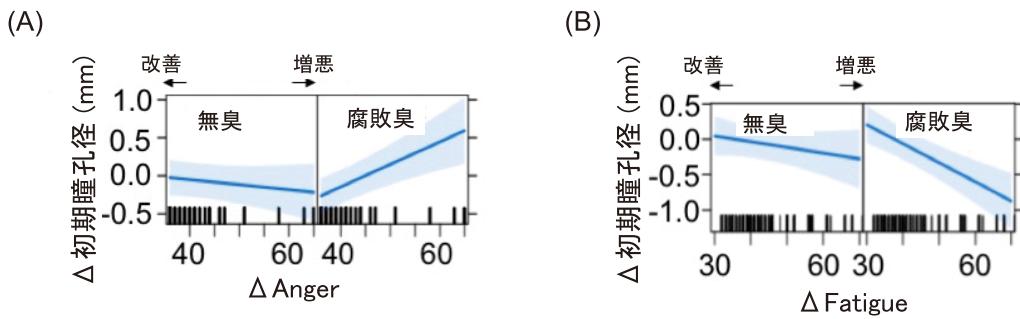


図2

#### 4. 考 察

本研究より、無臭物質を用いた嗅覚刺激では心理生理学的な変化を生じない事・腐敗臭による嗅覚刺激では多様な心理学的増悪変化が生じると同時に、縮瞳が起こる事が明らかとなった。腐敗臭における縮瞳と心理学的変化の関連性を検証したところ、Fatigueの増悪が縮瞳と関連する事が明らかとなった。

本研究では、マスクによる嗅覚刺激を行った。<1-1/2>で示されたように無臭物質では、心理学的・初期瞳孔径に変化が起きなかった。つまり、本研究で用いた嗅覚刺激方法自体は心理生理学的な影響を与えない事を示唆するものであり、刺激方法として適切なものであると考える。

POMS2のFatigueやVigorは、精神的疲労の指標として使用できる事が報告されている<sup>14)</sup>。つまり、腐敗臭による嗅覚刺激は精神的疲労を起こす事を示唆している。一方で、<3>ではFatigueに有意な交互作用があったが、Vigorにはなかった。これは、縮瞳を反映させる指標として、Fatigueの方がVigorよりも鋭敏である事を示唆しているのかもしれない。またAngerとFatigueの傾きを見た際に(図2)、Fatigueの増悪のみが縮瞳と関連している事がわかった。腐敗臭による嗅覚刺激は、Fatigue、Angerを含む5つのPOMS2サブスケール増悪を生じさせるため、Fatigue増悪(精神的疲労)が縮瞳と関連していると結論づけられる。

過去に我々は、疼痛由来の精神的疲労により縮瞳が生じ

る事を報告している<sup>15, 16)</sup>。腐敗臭による嗅覚刺激で精神的疲労が生じ縮瞳が起こるのであれば、精神的疲労を起こさせる嗅覚刺激条件は、初期瞳孔径に着目した他覚的定量評価ができる嗅覚検査の開発において重要なキーファクターとなり得る。しかしながら、<2-1>で個々の症例を見てみると、腐敗臭による嗅覚刺激由来の精神的疲労が全症例に生じている訳ではなかった(未公表)。今後の臨床応用を考えると、一般化可能性を伴った精神的疲労を生じさせる嗅覚刺激条件の追求が求められる。

#### 5. 総 括

臨床で使用できる腐敗臭を用いた嗅覚刺激は、精神的疲労を起こす。嗅覚刺激後に認める縮瞳は、この精神的疲労と関連している可能性がある。他覚的定量評価を伴った嗅覚検査を確立するためには、精神的疲労を生じさせる嗅覚刺激条件の追求が有用かもしれない。

#### (引用文献)

- Nakagawara K, Masaki K, Uwamino Y et al. Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Int J Infect Dis 2020; 99:19-22.
- Hakyemez HA, Veyseller B, Ozer F et al. Relationship of olfactory function with olfactory bulb volume, disease duration and Unified Parkinson's disease rating scale scores in patients with early stage of idiopathic

- Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2013; 20:1469–1470.
- 3) Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 357–360.
  - 4) Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022; 12: 327–680.
  - 5) Aguillon-Hernandez N, Naudin M, Roche L et al. An odor identification approach based on event-related pupil dilation and gaze focus. *Int J Psychophysiol* 2015; 96: 201–209.
  - 6) von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 2944–2961.
  - 7) Peinkhofer C, Knudsen GM, Moretti R, Kondziella D. Cortical modulation of pupillary function: systematic review. *PeerJ* 2019; 7:e6882.
  - 8) Schneider CB, Ziemssen T, Schuster B, Seo HS, Haehner A, Hummel T. Pupillary responses to intranasal trigeminal and olfactory stimulation. *J Neural Transm (Vienna)* 2009; 116: 885–889.
  - 9) Szabadi E. Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front Integr Neurosci* 2012; 6: 94.
  - 10) Szabadi E. Functional Organization of the Sympathetic Pathways Controlling the Pupil: Light-Inhibited and Light-Stimulated Pathways. *Front Neurol* 2018; 9:1069.
  - 11) Takagi SF. A standardized olfactometer in Japan. A review over ten years. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 510: 113–118.
  - 12) Harrison XA, Donaldson L, Correa-Cano ME et al. A brief introduction to mixed effects modelling and multi-model inference in ecology. *PeerJ* 2018; 6: e4794.
  - 13) Ishikawa M. Clinical factors affecting pupillary light reflex parameters: a single-centre, cross-sectional study. *Ophthalmic Physiol Opt* 2021; 41: 952–960.
  - 14) O'Connor PJ. Mental energy: Assessing the mood dimension. *Nutr Rev* 2006; 64: S7–9.
  - 15) Ishikawa M, Hatsukawa H. Recommendation of using both initial pupil size and constriction latency in pupillary light reflex as objective indicators reflecting subacute pain-related mental fatigue. *Int J Psychophysiol* 2023.
  - 16) Hatsukawa H, Ishikawa M. Decreased initial pupil size and shortened constriction latency due to negative mood states and mental fatigue in clinical subacute pain models. *Physiol Behav* 2022; 253: 113850.