



Evaluation of Card -Type Odor Identification Test for Japanese Patients With Olfactory Disturbance

Fujio, Hisami

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2013-11-13

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3234号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003234>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(論文博士関係)

学位論文の内容要旨

Evaluation of Card-Type Odor Identification Test for Japanese Patients With Olfactory Disturbance

嗅覚同定能力研究用カードキットを用いた臨床研究

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 丹生 健一 教授)

藤尾 久美

(はじめに)

現在、嗅覚障害患者に対し、日本で行われている嗅覚検査は基準嗅力検査と静脈性嗅覚検査（以下、アリナミンテスト）である。基準嗅力検査は5種類のニオイに対して、検知域値と認知域値を求める検査であると同時に複数の種類を検査することにより、識別の要素を併せ持つ検査である。しかし、検査に時間がかかり、検査が煩雑になってしまうことがある。また、被検者がニオイの表現がうまくできないこともあり、特に、若年者、老年者には難しい検査である。そして、検査時に嗅素が拡散するため、脱臭装置が必要であるという欠点がある。そこで、従来のT&Tオルファクトメトリーの特徴を保ちながらもニオイの汚染を極力抑えることを目的に開発されたJet Stream Olfactometryが開発された。当科はこの装置を使用しているが、欠点として、ノズルの角度により検査結果が変わってしまうことがあると言われている。また、定期的な嗅素の薬液のメンテナンス等も必要である。一方、アリナミンテストは予後の判定に有用な検査であるが、アリナミンを注射する際の針の刺入時の痛みと、アリナミン液がpH3の強酸であるための静脈注射時の血管痛を伴う場合がある。以上のことから、外来患者数の多い日常の忙しい耳鼻咽喉科において上記の嗅覚検査を実施して治療を行っている医療機関は少なく、検査が十分に行われないままに治療を受けている現状である。1)

そこで我々は産業総合研究所と高砂香料株式会社によって開発され、2008年9月に発売された、嗅覚同定能力研究用カードキット（オープンエッセンス、以下OE）を用いて従来の検査と比較、検討することにより、有用な検査であるかどうかを検討したので報告する。

(対象)

2009年3月1日から2010年2月28日までの間、神戸大学耳鼻咽喉・頭頸部外科嗅覚外来を受診した初診患者50名とボランティア50名に対しVAS（visual analogue scale）、Jet Stream Olfactometry、静脈性嗅覚検査、OEを施行した。

嗅覚外来初診患者は男性28名、女性22名、(18～77歳、平均年齢57歳)の合計50名であった。初診患者のうちわけは感冒後12名、慢性副鼻腔炎9名、アレルギー性鼻炎4名、外傷後3名、性腺機能障害3名、パーキンソン病1名、原因不明18名であった。一方、ボランティアは神戸大学医学部附属病院の勤務者、学生で嗅覚低下の自覚のない者を対象とした。男性15名、女性35名、(22～60歳、平均年齢35歳)の合計50名であった。また、鼻・副鼻腔疾患の治療中のものは除外した。

(方法)

1. VAS (visual analogue scale)

10 cmの直線で0 cm→まったくにおわない、10 cm→100%におうとし、被検者の日常の嗅覚程度を記入してもらい、その長さを測定し、数値とした。

2. Jet Stream Olfactometry

AからEまでの5種類の嗅素A (β -phenyl ethyl alcohol : PEA) B (methyl cyclopentenolone : CYC) C (isovaleric acid : VAL) D (γ -undecalactone : UND) E (skatole : SKA) (fig1) を、嗅素瓶に入れ、これを刺激用圧送器に装着し、ニオイを含んだ空気を直接鼻腔に送り、測定する。測定方法は被験者の鼻孔にノズルを嗅裂の方向に挿入し、吸気時に、ニオイ刺激を与える。何かニオイがする濃度を低濃度より順次高濃度に変えて求める(検知域値)さらに濃度をあげていき、何のニオイであるか判断できる濃度(認知域値)を求め、平均検知域値と平均認知域値を求めた。嗅覚障害の程度分類は平均認知域値で-2~1を正常、1.1~2.5を軽度低下、2.5~4.0を中程度低下、4.1~5.5を高度低下、5.6以上を嗅覚脱失とした(fig2)。

3. 静脈性嗅覚検査(アリナミンテスト)

左の正肘静脈より、アリナミンOR10mgを20秒かけて静脈注射を行い、ニオイが発現した時間(潜伏時間)とニオイが消失した時間(持続時間)を測定した。潜伏時間6~10秒、持続時間60~120秒を正常とした。

4. 嗅覚同定能力研究用カードキット(オープンエッセンス:OE)

嗅覚識別検査法として日本で開発されたスティック型嗅覚検査用の「塗る」「擦る」「渡す」の動作を短縮した検査キットである。OEは二つおりのカードの片側に香料が塗布され、もう片方に選択肢が書かれている。被検者が二つ折にされているカードを開いた時点でニオイが発生するものである。AからLまでの12枚のカードで構成されており、A:墨汁、B:材木、C:香水、D:メントール、E:みかん、F:カレー、G:家庭用ガス、H:ばら、I:ひのき、J:蒸れた靴下のニオイ、汗臭い、K:練乳、L:炒めたニンニクで構成されており、いずれも日本人に馴染みのあるニオイで構成されている。2)被検者はカードの右に書かれている選択肢より、正答を選んで、解答用紙に記入する。選択肢についてであるが、クラスター解析3)により、「正答」、「正答と最も近いにおい」、「近いにおい」、「遠いにおい」の4つと「わからない」、「無臭」の6択になっている。被検者は6択のなかから解答を選び、解答用紙に記入する。解答が終わったら、正答を1点、誤答を0点として、正答数を求める。選択肢のなかの「わからない」もしくは「無臭」を選んだ場合も、誤答として扱う。(fig3)

以上の検査を行い、①VAS②Jet Stream Olfactometry 平均検知域値、③Jet Stream Olfactometry 平均認知域値、④静脈性嗅覚検査とOEの相関関係をspeaman 順位相関係数を用いて統計学的処理を行った。また、①VAS10点のみを正常、10点より小さい場合を異常②Jet Stream Olfactometry 平均認知域値1以下を正常、1より大きい場合を異常とし、OEの0点から12点のカットオフ値を設定し、それぞれ、ROC曲線を描くことにより、カットオフ値を求め、正常値を求めた。また、各12種類の嗅素別に正答率を求め、OEの妥当性と問題点につき考察した。

(結果)

1. OEとVAS, Jet Stream Olfactometry 平均検知域値、平均認知域値、静脈性嗅覚検査との相関関係 (fig4,5,6)

それぞれをSpeaman 順位相関係数により統計学的処理をおこない、相関関係を求めた。OE⇔VASでは $r=0.825$ $P<0.0001$ 、OE⇔Jet Stream Olfactometry 平均検知域値では $r=-0.768$ 、 $P<0.0001$ 、平均認知域値では $r=-0.777$ 、 $P<0.0001$ といずれも強い相関関係を認め、その中でとくにVASとの相関関係が強かった。一方静脈性嗅覚検査では潜伏時間とは相関関係をみとめなかったが、持続時間との間には $r=0.675$ 、 $P<0.0001$ と相関関係を認めた。

2. OEとVAS, Jet Stream Olfactometry 平均認知域値とROC曲線

① VAS10点のみ正常、10点より小さい場合を異常とした。(fig7)

② Jet Stream Olfactometry 平均認知域値1以下を正常、1より大きい場合を異常とした。(fig8)

③ ②をもとに、OEの0点から12のカットオフ値を設定し、ROC曲線を描いた。

① では9点で感度+特異度が最大となり、②では8点が最大となった。

3. 12嗅素別の正答率 (fig9)

正答率が高かったのはメントールで77%、カレーは76%、ついでみかんが66%であった。正答率が低かったのは、香水、ガス、ばらの44%、材木の39%であった。

4. 嗅覚正常者(平均認知域値<1.0)の12嗅素別の正答率 (fig10)

嗅覚正常者の12種類別の正答率の結果を示す。嗅覚正常者の回答では、「わからない」あるいは「無臭」を選択した者はおらず、なんらかのニオイを選択していた。つまり、ニオイの検知があった。

(考察)

嗅覚検査はニオイを感じる域値を求める域値検査と、ニオイを嗅ぎわける能力を測定する識別検査(同定検査)に分けられる。わが国では域値検査として一

徹的におこなわれている基準嗅力検査として、T&T オルファクトメトリーがあるが、検査時に嗅素が拡散するため、専用の検査室や脱臭装置が必要である。そこで改良されたのが Jet stream olfactometry であるが、臭素液を噴射するとき、ノズルの角度により、結果が変わることがある。また、T&T オルファクトメトリーと同様に、検査に時間がかかり、検査が煩雑になってしまうことがある。またこれらの検査は被検者にとって、鼻腔にはいつてきたニオイを何のにおいであるかを表現しなくてはならず、ストレスがかかるものと思われる。その他、識別検査として、欧米で最も多く用いられている University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) や多国籍で使用可能なものを UPSIT より 12 種類選択した Cross Cultural Smell Identification Test(CC-SIT)があるが、日本では保険適応がなく、高価であること、また、日本人に馴染みのないにおいが含まれており、正確な嗅覚測定は困難である。そこで斎藤らが日本人に馴染みのあるニオイおもとにスティック型嗅覚検査を開発した。しかし、スティック型嗅覚検査には「塗る」「こする」「渡す」といった操作が必要である。これらの操作を省き、検査が簡略化されたのが、OE である。また、OE には回答の選択肢が用意されているため、回答の際、何のにおいであるかという表現によるストレスはほとんどないと考えられる。しかし、UPSIT のように、回答が 4 つのニオイからの強制選択でないため詐病の診断には困難かと思われる。

一方、静脈性嗅覚検査は嗅覚障害の予後判定に用いられる特殊な検査であるが、注射によるストレス、アリナミン液が pH 3 と酸性であるため血管痛を伴うといわれており、患者への負担が大きい。

今回我々の研究において、OE は特別な装置を必要とせず、有害事象を認めず、安全に検査が行えた。また OE は VAS、Jet Stream Olfactometry 平均検知域値、平均認知域値、静脈性嗅覚検査持続時間に相関関係を認めた。とくに VAS との相関関係が最も強く、嗅覚障害の自覚症状を最も反映していると考えられる。また、OE 簡単に検査が行えるため、耳鼻咽喉科における嗅覚検査として、有用であると考えられる。

次に VAS、Jet Stream Olfactometry 平均認知域値の正常値をもとに OE の 0 点から 12 点のカットオフ値を設定し、ROC 曲線を描いたところ、VAS では 9 点、認知域値平均では 8 点が感度+特異度が最大となった。ROC 曲線の結果より、9 点以上を正常とした場合、9 点以上は 50 名、8 点以下は 50 名になった。一方、8 点以上を正常とした場合、8 点以上は 54 名、7 点以下は 46 名になった。(fig11) この場合、正常者は 4 名増加するが、うち 3 名は嗅覚検査上、正常で 1 名は軽度嗅覚障害患者であった。スクリーニングを目的としていることを考慮すると、9 点以上が正常となるが、VAS は主観的な数値であること、嗅覚検査の性質上、

正確な域値を求める検査でなく、識別検査であることを考慮すると、OE12 問中、8 問以上正解を正常と考えてもよいと判断した。

次に嗅覚正常者の 12 各嗅素別の正答率の結果について、メントール、カレーは刺激臭のため、正答率が高かったと考えた。みかんは日本人にもっとも馴染みのある果物であり、解答からの想起のリアルが高いため、正答率が高かったと考えた。一方、材木の正答率が低かったのは、日本の家屋は洋風化しており、木造住宅が少なくなったこと、選択肢の中の最も近いニオイが「畳」であり、回答が難しかったためと考えた。また香水は様々な種類があるため、ひとつのにおいとして認識できなかったと考えた。

(結語)

1. オープンエッセンスは特別な装置を必要とせず、安全かつ容易に検査がおこなえた。
2. VAS、基準嗅力検知域値平均、認知域値平均、静脈性嗅覚検査持続時間に相関関係を認めたため、嗅覚障害に対する、有用な検査と考える。
3. VAS、基準嗅力平均認知域値をもとに ROC 曲線を描くことにより、12 問中、8 問以上を正常とした。

Fig1 reference odor(T and T olfactometry, Jet stream olfactometry)

code	reference odor	phrase
A	β -phenyl ethyl alcohol	like rose, slightly sweet
B	methyl cyclopentenolone	caramelized flavor
C	isovaleric acid	sweaty smell
D	γ -undecalactone	peachy smell,
E	skatole	fecal smell, smell of vegetable waste

濃度は嗅覚正常者約 1000 人 (18 歳~25 歳、日本人) の平均検知域値濃度が「0」と設定され、10 倍の系列で 8 段階 (-2~5) の濃度が設定された。5 が最も濃度が濃く、順次、10 倍ずつ希釈されている。ただし、B のみは希釈技術の問題により、-2 から 4 までの 7 段階になっている。

strength =0:It is average of 1000 Jananese (age:18-25)who has normal olfactory perception threshold. 0→1 increase tenfold of strength.
The revel 5 is the most thick . 0→-1 get thin tenfold of strength.
There is -2~5(only B -2~4)levels.

Fig2

Avelage of recognition threshold value of five type(A~E)

Avelage of recognition threshold value	olfactory function
-1.0~1.0	normal
1.1~2.5	mild olfactory disturbance
2.6~4.0	moderate degree of olfactory disturbance
4.1~5.5	advanced olfactory disturbance
5.6 以上	olfactory anesthesia

Fig3 :OE

When subject open the right side card,there is smell from the card.

The left side card is answer sheet . The subject apply to the card the number of answer. When this test has finished,we count the correct answer.

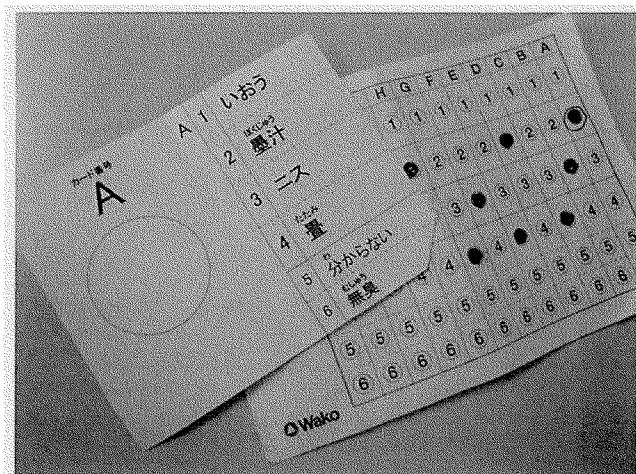
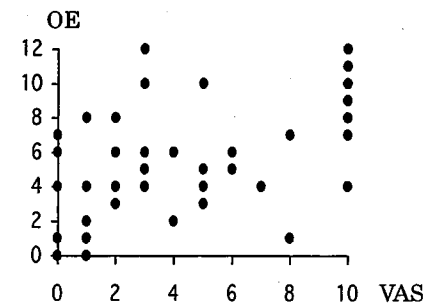
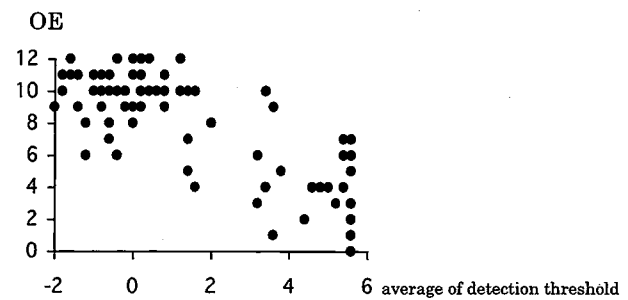


Fig4



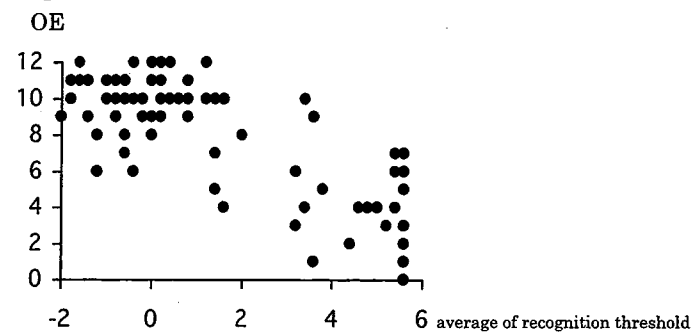
Spearman('s) rank method $r = 0.825$ $P < 0.0001$

Fig5



Spearman('s) rank method $r = -0.768$ $P < 0.0001$

Fig6

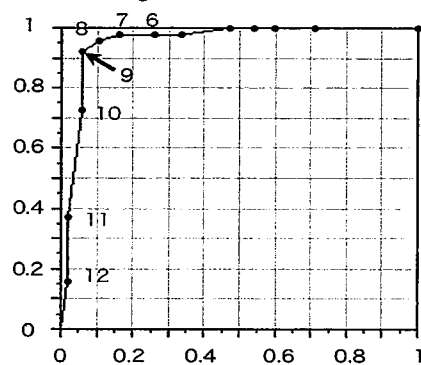


Spearman('s) rank method $r = -0.777$ $P < 0.0001$

Fig7

VAS-OE ROCcurve

detection range



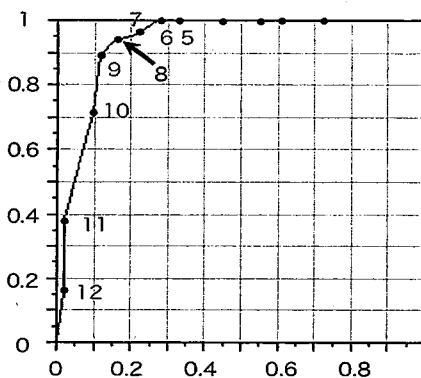
Specificity

The nine is a maximum point =detection range +Secificity

Fig8

avelage of recognition threshold-OE ROCcurve

detection range



Specificity

The 8 is a maximum point =detection range + Specificity

Fig9

This is accuracy rate of 12 odors of normal

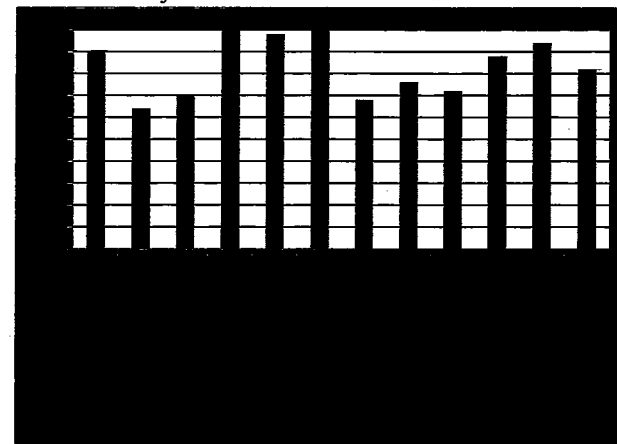
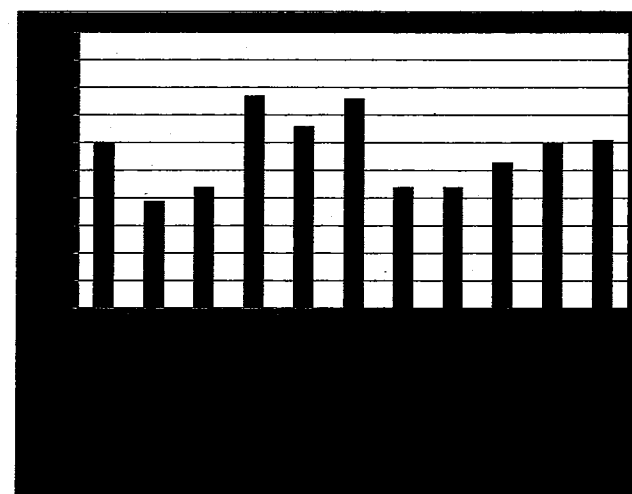


Fig10

This is accuracy rate of 12 odors of total(50 volunteers and 50patients).



論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第2123号	氏 名	藤 尾 久 美
論文題目 Title of Dissertation	Evaluation of Card-Type Odor Identification Test for Japanese Patients With Olfactory Disturbance 嗅覚同定能力研究用カードキットを用いた臨床研究		
審査委員 Examiner	主 査 古 森 孝 英 Chief Examiner 副 査 寺 島 俊 雄 印 Vice-examiner 副 査 甲 村 美 二 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

現在、嗅覚障害患者に対し、日本で行われている嗅覚検査は基準嗅力検査と静脈性嗅覚検査（アリナミンテスト）である。基準嗅力検査（Jet Stream Olfactometry）は5種類のニオイに対して、検知域値と認知域値を求める検査であると同時に複数の種類を検査することにより、識別の要素を併せ持つ検査であるが、検査に時間を要し被検者がニオイの表現をうまくできない欠点がある。一方、アリナミンテストは予後の判定に有用な検査であるが、アリナミンを注射する際の針の刺入時の痛みと、アリナミン液がpH3の強酸であるため静脈注射時の血管痛を伴う場合がある。

そこで申請者は、産業総合研究所と高砂香料株式会社によって開発され、2008年9月に発売された嗅覚同定能力研究用カードキット（オープンエッセンス、以下OE）を用いて従来の検査と比較、検討することにより、有用な検査であるかどうかを検討した。

対象としては、2009年3月1日から2010年2月28日までの間、神戸大学耳鼻咽喉・頭頸部外科嗅覚外来を受診した初診患者50名とボランティア50名とし、VAS（visual analogue scale）、Jet Stream Olfactometry、静脈性嗅覚検査、OEの4種の検査を施行した。嗅覚外来初診患者は男性28名、女性22名、（18～77歳、平均年齢57歳）の合計50名であった。一方、ボランティアは男性15名、女性35名、（22～60歳、平均年齢35歳）の合計50名であった。また、鼻・副鼻腔疾患の治療中のものは除外した。

その結果、OEとVAS、Jet Stream Olfactometry 平均検知域値、平均認知域値、静脈性嗅覚検査との相関関係の検討では、Spearman 順位相関係数により統計学的処理を行い、OEとVAS、OEとJet Stream Olfactometry 平均検知域値、平均認知域値では、いずれも強い相関関係を認め、その中でとくにVASとの相関関係が強かった。一方静脈性嗅覚検査では潜伏時間とは相関関係を認めなかったが、持続時間との間には相関関係を認めた。

また、①VAS10点のみを正常、10点より小さい場合を異常、②Jet Stream Olfactometry 平均認知域値1以下を正常、1より大きい場合を異常とし、OEの0点から12点のカットオフ値を設定し、それぞれ、ROC曲線を描くことにより、カットオフ値を求め、正常値を求めたところ、①では9点で感度+特異度が最大となり、②では8点が最大となった。

12嗅素別の正答率では、正答率が高かったのはメントールで77%、カレーは76%、ついでみかんが66%であった。正答率が低かったのは、香水、ガス、ばらの44%、材木の39%であった。

以上の結果から、今回の研究において、OEは特別な装置を必要とせず、有害事象を認めず、安全に検査が行えた。またOEはVAS、Jet Stream Olfactometry 平均検知域値、平均認知域値、静脈性嗅覚検査持続時間に相関関係を認めた。とくにVASとの相関関係が最も強く、嗅覚障害の自覚症状を最も反映していると考えられた。また、OEは簡単に検査が行えるため、耳鼻咽喉科における嗅覚検査として有用と思われた。次にVAS、Jet Stream Olfactometry 平均認知域値の正常値をもとにOEの0点から12点のカットオフ値を設定し、ROC曲線を描いたところ、OE12問中、8問以上正解を正常と設定することが妥当であると考えられた。

本研究は、嗅覚障害患者について、嗅覚検査を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった嗅覚同定能力研究用カードキットの有用性について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。