

Ⅲ. 《新しい嗅覚閾値検査装置の開発と嗅覚識別検査法の導入》

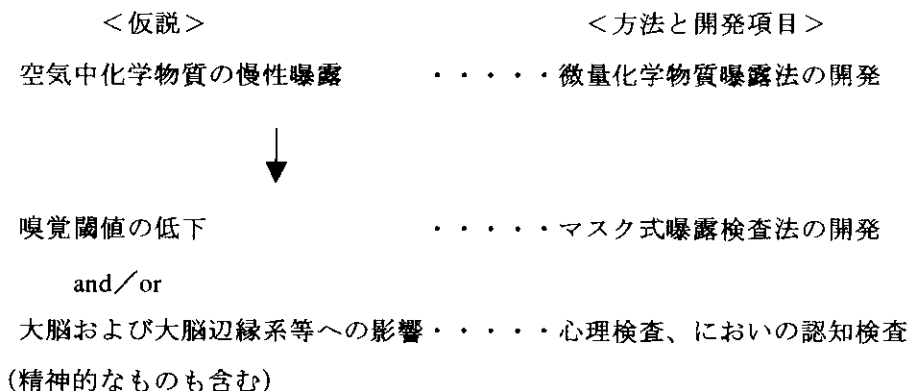
【背景】

シックハウス症候群（化学物質過敏症）患者において、多くの場合、「におい（空気汚染化学物質）」が発症と増悪の引き金となり、しかも状態が悪化するに伴って、症状誘発の引き金になる「におい」の数が徐々に増加するといわれている。その結果、日常生活のほとんどのにおいに耐えられなくなるが、この現象を嗅覚の異常な反応として取り扱ってよいことかどうか未だ明確ではない。このような訴えが、健常対照者と比べてどのように違うかを明らかにすることは、本症の病態解明に寄与すると共に、本症の診断に利用できる可能性を検討することになると考えられる。したがって、嗅覚の検査は本症候群の診断および病態の解明に重要な手法となりうる。

【目的】

シックハウス症候群では、室内汚染ホルムアルデヒドや有機溶剤などによる嗅覚および粘膜刺激が発症・増悪の要因となると考えられているので、本研究では嗅覚の量的・質的感受性異常があるか検討することを目的とする。そこで、今回我々は、嗅覚閾値の検査には某機器メーカーとの共同による独自のマスク式嗅覚検査法を新たに開発し、本症罹患者と対照者に対して検査を行い、これまで嗅覚閾値については健常者と差がないとの報告を検証することとした。また、嗅覚識別検査については、既に欧米で広く用いられており、最近我が国においても幾つかの施設で用いられている米国製の嗅覚識別検査（Smell Identification Test, Sensonics, Inc., Haddon Heights, NJ, USA）冊子を導入し、対照者との症状と嗅覚識別度の違いをみることにした。なお、嗅覚識別検査には UPSIT（University of Pennsylvania Smell Identification Test）と CC-SIT（Cross-Cultural Smell Identification Test: UPSIT の国際版）の 2 タイプがあるが、第一段階として精査用で再現性にも優れた UPSIT を用いて、先ず対照者におけるその有用性を検討することとした。

【仮説と方法】



マスク式嗅覚閾値検査

A. 目標

閉鎖的に嗅覚閾値を計測する機器は市販されていないので、これを試作し、本装置の信頼性と再現性のチェックを行う。トルエン曝露濃度測定を当面の目標とする。尚、現段階の微量気化装置の技術ではトルエンのみ微量気化が可能であるため、臭素としてはトルエンを使用することとした。

2) 方法の概略

曝露ガスの作成：空気ポンベからの空気を、ろ過筒をとおしてガス混合用 (1)、希釈用 (2)、試験準備間呼吸用 (3) のそれぞれに分け、(1) はガス発生装置 (2) はガスフローメーターを経た後、両者を混合器で混合し被験者への曝露用ガスを作成・供給する。

嗅覚刺激物質：トルエン

検査場所：pilot study 時点では北里大学医学部衛生学研究室内。

3) 現在の研究進行状況

某社との共同開発により嗅覚検査装置の設計 (図 1) を完了し、ほぼ完成 (図 2) しており、試運転を行う段階に達した。

4) 現時点での (試運転にあたっての) 問題点

【装置本体について】

- 期待している曝露濃度を作成するために大量の希釈用の標準空気を必要とすること、また、實際上、作成された曝露濃度がどの程度厳密にコントロール出来るかが未確立であること。
- 今後、臨床環境医学センター等での検査を想定した場合は、排気が大気開放になっており、排気量の場所選定が問題。●との関連もあるが、現在、バック捕集等の可能性について検討中である。

【マスクについて】

- マスクと顔面との接触面に使用する材質が未定である。医療用、防毒、産業用等、現在使用されているマスクの材質では、においが強いことと、最初に検査予定のトルエンに反応してしまうことで使用できない。テドラーバックの素材が全く臭わず、トルエンにも反応しないため、現時点ではこの素材が第一候補であるが検討中である。

2. 嗅覚識別検査 (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT)

UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) (資料 1) の概略は下記の通りである。

- 嗅素数：40 (マイクロカプセルに封入されており、カプセルを金属棒でこすことで発臭する)

- 四者択一を必須とし、正答数で嗅覚を評価。（40 点満点。）
嗅覚障害の程度判定も可能。検査時間は約 15 分。
- 60 歳以上では、加齢に伴う生理的な嗅覚低下の報告があり、年齢要素を別に加味する必要がある。
- 全く臭わない場合でも正答の確率からは、10 点前後の点数が取れるため、5 点以下の場合は詐病の可能性ある。
- 客観性、再現性が高い。

[参考]

CC-SIT（Cross-Cultural Smell Identification Test）の概略特徴紹介

- UPSIT の国際版として開発。UPSIT の 40 臭素に対し 12 臭素を使用。
- 検査方法は UPSIT と同様。
- 検査時間は約 5 分のため、日常臨床の場では使いやすいが、嗅覚障害の詳細な判定を行うのはやや困難。スクリーニング的な使用には適している。
- 客観性、再現性が高い。

1) 目標

pilot study を行い、臭素の経験の有無、臭素の認識の可否、正解率を調べ、本検査法の妥当性について検証し、同時に正常対照者のデータ収集を目標とする。

2) 方法

対象：10～40 代の健常者、男女それぞれ 40 名程度。

検査：嗅覚識別検査のためのアンケート調査および嗅覚識別検査（UPSIT）（資料 2-1～2-5、資料 1）

検査施行場所：北里研究所病院臨床環境医学センター内、ブース検査室。（図 3）

★ 検査は環境中に存在する多種の臭素に影響されないよう、クリーンルーム内で行うこととした。

検査手順：

- ★ 被験者には検査前日より入室にあたっての以下の遵守事項を約束してもらった。
 - ・ 装飾品類、化粧品は全て使用禁止。（口紅、マニキュア、香水、整髪料含む。）
 - ・ センターより配布のシャンプー、リンスで洗髪の指示。
 - ・ 臭いの原因となる食物や刺激性の強い香辛料等の摂取禁止等
- ① ブース検査室に被験者入室後、15 分間安静状態にしてもらい、マスキング効果の除去を行った。（図 4-①）
- ② “嗅覚識別検査のためのアンケート調査および嗅覚識別検査の手順と回答方法の説明について”の実施を行った。（図 4-②：実施直前までアンケート冊子を含む本検

査用品一式はビニール袋に入れておくこととした。)

- ① 付属の器具を用いて、10問で1冊から成る4冊のUPSITの各ページ茶色部分をこすってもらった。(図4-②)
- ② 軽くにおいを嗅ぎ(図4-①)、同一ページ内にある2つの質問(資料3:問1は各問共通)に回答してもらった。尚、嗅疲労の可能性を考慮して1冊終了毎に休憩を2分間行った。
- ③ 全問回答終了後、再度15分間安静状態で休養をとってもらい終了とした。

3) 現在の研究進行状況

北里大学薬学部学生を主とした健常女性15名に施行済み。

★検査実施期間：平成12年11月～平成13年2月

4) 現時点での結果

- ① “平均年齢と年齢分布”(表1)および“40問中の正答数分布”(図6)
平均年齢±SDは21.7歳±2.29、年齢範囲は19～28歳であった。また、正答数の平均値は33.5問であった。因みに米国での同年代が37問前後であるに比し点数が低いのは日本人に馴染みのない臭素が含まれている可能性が大きいと思われる。
- ② “正答率”(図7)および“臭素に対する経験率”(図8, 図9)
★ “正答率”は正答率が低いもの、“臭素に対する経験率”は経験率が低いものの順に、上から順に並べてある。(但し、それぞれ一部に同率のものもあり。)
正答率は、図16に示したとおり フルーツポンチ、チェダーチーズ、松、甘草、丁字、草などで60%を割っており、メントール、自動車オイル、ミント、ココナッツ、玉葱、パイナップル、オレンジ、すいか、天然ガス、ピーナッツでは100%であった。また、臭素に対する経験率では図8, 図9に示したとおり、シラタマノキのにおい、じゃこうでは経験率は0%で、スカンク、西洋スギ、ライラック、ルートビール、生姜入りパン、松やに、丁字、天然ガスなどで50%を割っていた。草、玉葱、石鹼、煙、天然ガスでは100%であった。
- ③ 臭素に対する経験率と正答率を“各設問の正答数と誤答数および誤答した臭素名”(表2)に基づいて、“経験の有無と正答数と誤答数”(表3)を参考にしながら、以下のように分析した。
 - ① フルーツポンチ
経験率が80%と高いにもかかわらず、正答率は20%と低かった。
この設問中の他の選択肢で最多の誤答は12人中8人の石鹼であるが、これは概念先行によって臭いが解ると思ひ込み、誤った可能性がある。
 - ② チェダーチーズ

経験率が 66.7%と比較的高いにもかかわらず、正答率は 50%と、それほど高くなかった。

チーズの認識が、本当に“チェダー”であるかが疑問であり、他のチーズを“チェダーチーズ”として認識して経験有りとしている可能性もある。

③松

経験率が 66.7%と比較的高いにもかかわらず、正答率は 50%と、それほど高くない。また誤答全てが経験率が 20%と低いライラックであった。

設問 (34) 中の他の選択肢との違いから植物系の二者択一で選んでいる可能性がある。

④甘草

経験率が 80%と高いにもかかわらず、正答率は 40%と低かった。

今回の被験者のほとんど (15 人中 13 人) が薬学部学生のため、漢方の生薬関連での認識が、経験有りに結びつき、実際には経験が無い可能性がある。

⑤丁字

経験率は低い (40%) が、正答率は 60%と比較的高かった。

設問 (8) 中の他の選択肢との違いから甘草との二者択一で選んでいる可能性がある。

⑥草

経験率は 93.3%とかなり高いが、正答率は 60%であった。

草に対する概念の個人差が大きい可能性がある。例えば、設問 (32) 中の他の選択肢の中で最多 (6 人中 3 人) の誤答は“いちご”だが、我々がいちごを食べる時、そのへたのにおいを草のにおいと認識している可能性もある。

⑦西洋スギ

経験率は 13.3%と低いですが、正答率は 66.6%と比較的高かった。

設問 (18) 中の他の選択肢との違いからルートビールまたはレモンの二者択一で選んでいる可能性がある。(因みに、それぞれの誤答者は 6 人中 2 人)

⑧松やに

経験率は 33.4%と低いですが、正答率は 66.7%と比較的高かった。

設問 (22) 中の他の選択肢からの消去法によって選択している可能性がある。

⑨ルートビール

経験率は 20.0%と低いですが、正答率は 73.3%と比較的高かった。

設問 (24) 中の他の選択肢からの消去法によって選択している可能性がある。

⑩メントール (ハッカ)

経験率も 93.3%と高く、設問（3）中の他の選択肢にも迷うものが少ないため当然な結果と思われる。

⑪自動車オイル

経験率は 60.0%だが、正答率は 100%であった。

設問（5）中の選択肢の組み合わせ関係または、これのみ不快感のイメージがあることと関係している可能性がある。

⑫ミント

経験率が 93.3%と高く、設問（6）中の他の選択肢との間で迷う可能性は少ないと思われる。

⑬ココナッツ

経験率が 93.3%と高いことによる可能性が大きいと思われる。

⑭玉葱

経験率が 100%による可能性が大きいと思われる。

⑮パイナップル

経験率が 93.3%と高いこと、および設問（26）中の他の選択肢に迷う可能性が少ないということによる可能性が大きいと思われる。

⑯オレンジ

経験率が 93.3%と高いこと、および設問（28）中の他の選択肢に迷う可能性が少ないということによる可能性が大きいと思われる。

⑰すいか

経験率が 86.7%と高いこと、および設問（26）中の他の選択肢に迷う可能性が少ないということによる可能性が大きいと思われる。

⑱天然ガス

経験率が 46.7%と低いのに、正答率は 100%であった。

設問（38）中の二者択一になるとされる“じゃこう”は 100%経験率がないにもかかわらず正答率は 100%であることから、理由は不明。

今後、対照者のデータを増やして分析する必要がある。

⑲ピーナッツ

経験率も 93.3%と高く、設問（40）中の他の選択肢との違い、または我々が幼少時より食することが多いピーナッツバターとのイメージとの関係からの可能性が大きいと思われる。

今回の嗅覚識別検査およびその分析結果から、現時点における以下のような結論および今後の問題点が考えられた。

【現時点での結論】

- ①平均正答数が米国の同年代に比して低い（37問前後）のは、日本人に馴染みのない臭素が含まれている可能性が大きいと思われる。
- ②フルーツポンチ、チェダーチーズ、松、甘草、草などの経験率が高いという認識にもかかわらず、正答率が低いのは、イメージ先行によりにおいの経験があるとする“思いこみ”をしている可能性がある。
- ③経験率が低いにもかかわらず、正答率が比較的高いものは設問中の他の選択肢との違いから消去法あるいは二者択一によって選択をしている可能性がある。但し、天然ガスのように正答率100%のものは、今後のデータの追加分析が必要である。
- ④MCS患者を分析するのに、これらのデータが基礎となる。

【今後の問題点】

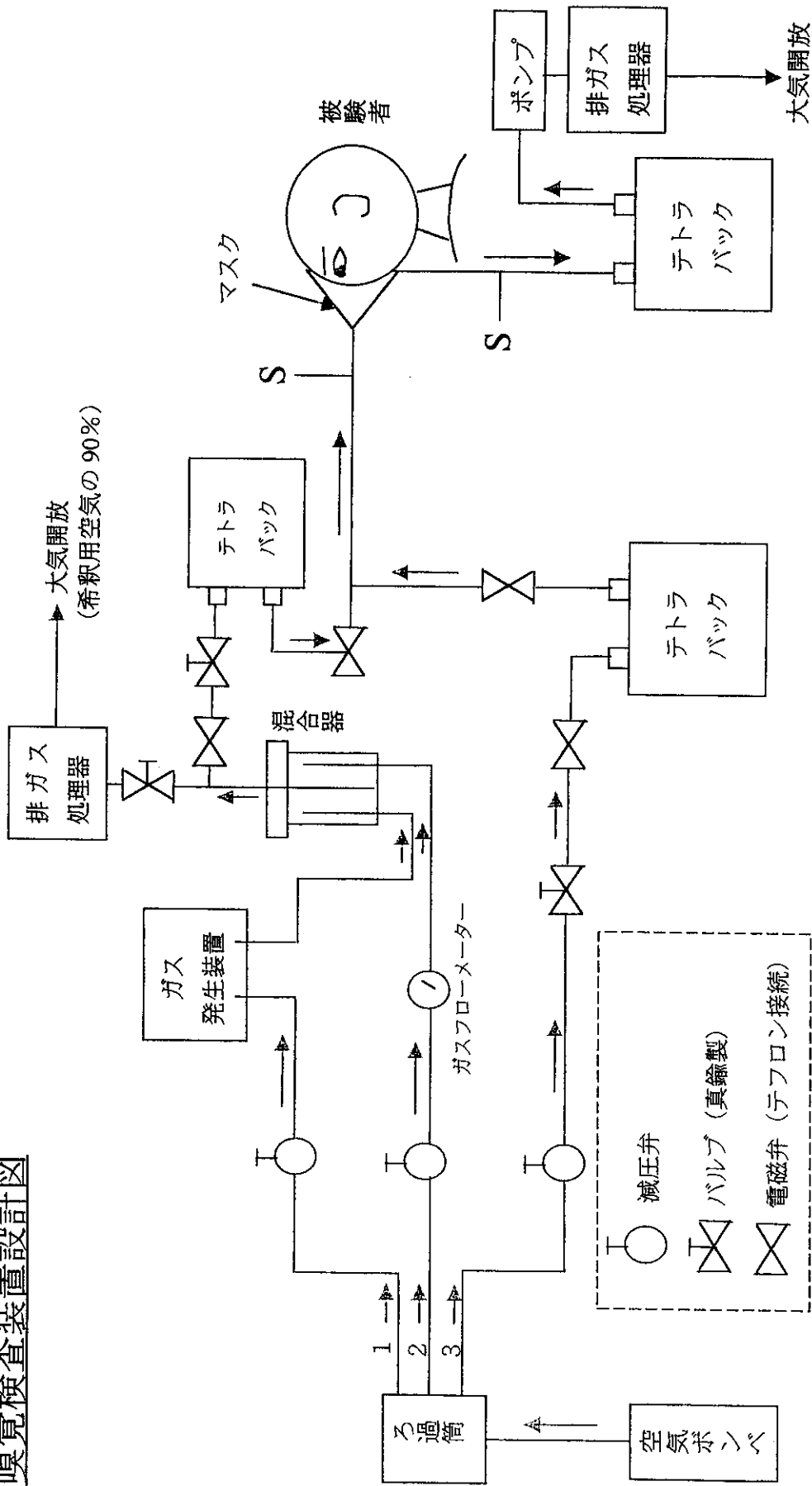
- ①使用されている臭素が、そのものを代表しているのか。
- ②回答に影響を与える要因が何かを今後明らかにすること。
- ③男性を含めた複数世代に亘る対照者を増やす必要がある。

【文献】

- B. Bell IR, Schwarts GE, Peterson JM, Amend D. Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. Arch Environ Health 48 : 6-13,1993.
- C. P.M.Ross, Ph.D., J. Whysner, M.D., Ph.d., V.T.Covello, Ph.D., M. Kuschner, M.D., A.B. Rifkind, M.D., M.J. Sedler, M.D., D. Trichopoulos, M.D., Ph.D., and G.M. Williams, M.D. Olfaction and Symptoms in the Multiple Chemical Sensitivities Syndrome : Review. Preventive Medicine 28 : 467-480, 1999.
- D. Doty RL, Deems DA, Frye RE, Pelberg R, Shapirio A. Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. Arch Otolaryngol Head Surg 114 : 1422-7,1988.
- E. Hummel T, Roscher S, Jaumann MP, Kobal G. Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities : a double-blind investigation. Regul Toxicol Pharmacol 24 (1 Pt 2) Suppl : S79-86,1996.

- F. Kline NA, Rausch JL. Olfactory precipitants of flashbacks in posttraumatic stress disorder : case reports. *J Clin Psychiatry* 46 (9) : 383-4,1985.
- G. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World* 91 : 203-5,1961.
- H. Wynder EL. Introduction : the American Health Foundation's Nocebo Conference. *Prev Med* 26 : 605-6,1997.

図1 嗅覚検査装置設計図



- ・各装置にはステンレスを、配管にはテフロンを使用。
- ・「S」よりガスサンプリングを行う。
- ・1はガス混合用空気、2は希釈用空気、3は試験準備間呼吸用空気。
- ・テトラバックは流れの緩衝のために使用

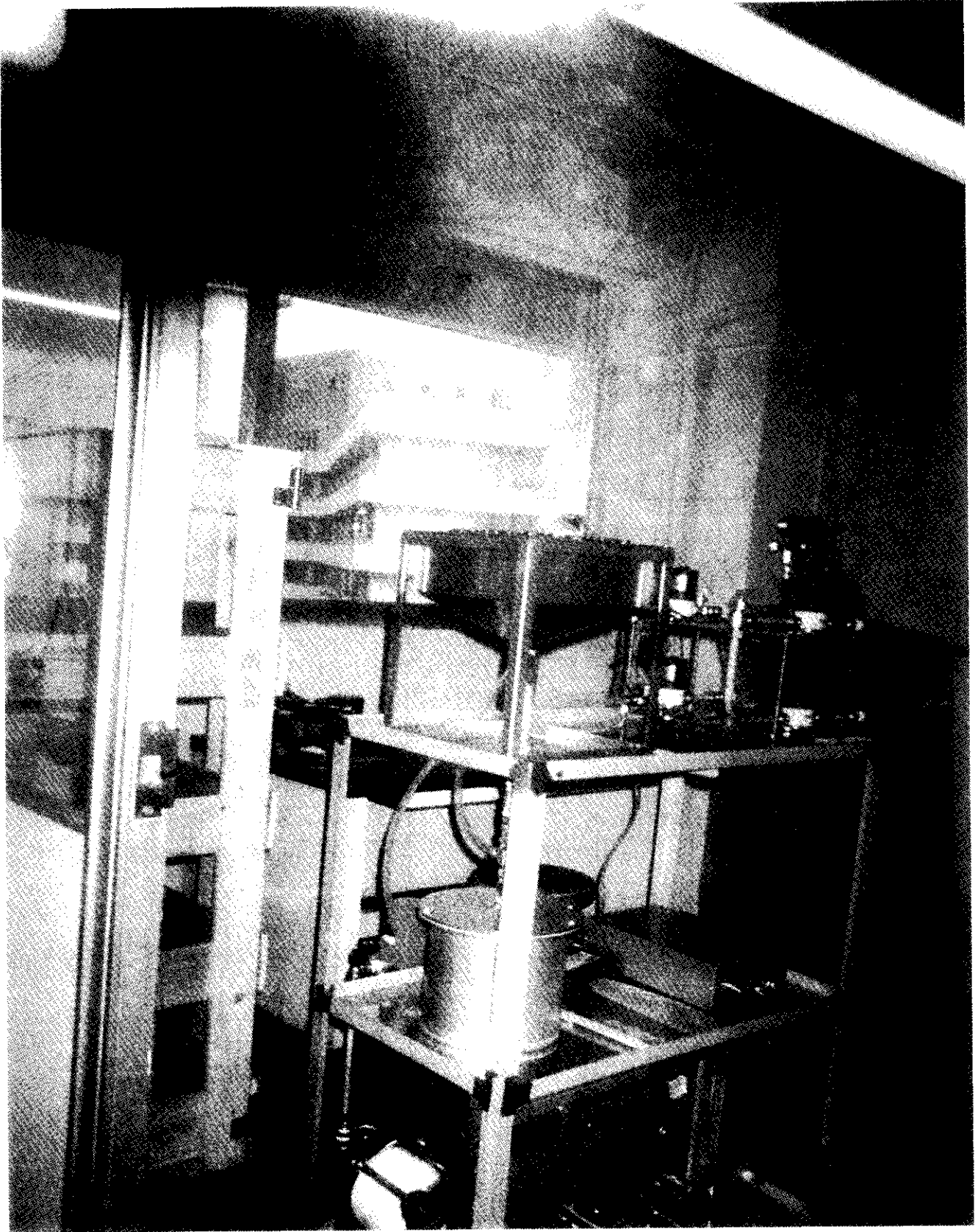


图 2 曝露装置

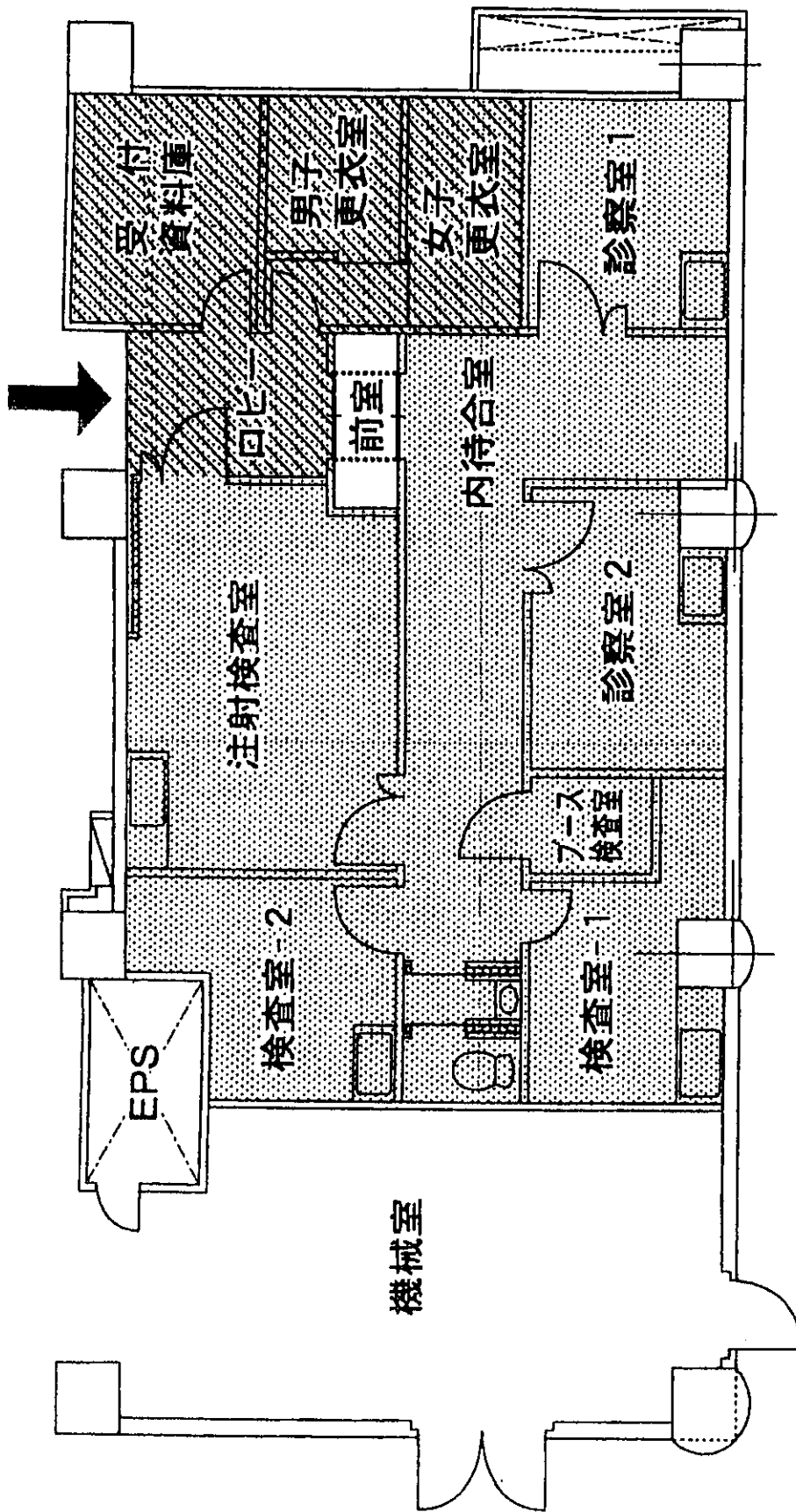


図3 臨床環境医学センター配置図

点エリア：室外の1/10以下の化学物質濃度
 斜線エリア：室外の1/2以下の化学物質濃度

1. 更衣室：診察区域を清浄に保つ為、専用の診察着に着替える。
2. 診察室1・2：医師による問診、診察、簡単な検査を行う。
3. 注射検査室：皮下注射により原因物質の特定を行う。
4. フース検査室：化学物質暴露検査による原因物質の特定を行う。
5. 検査室1・2：様々な検査機器により、症状の客観的評価を行う。
6. 機械室：臨床環境医学センター専用の空気濾過機器、空調機、フィルター類を設置している。

①



②



図4 検査手順(1)

3



4

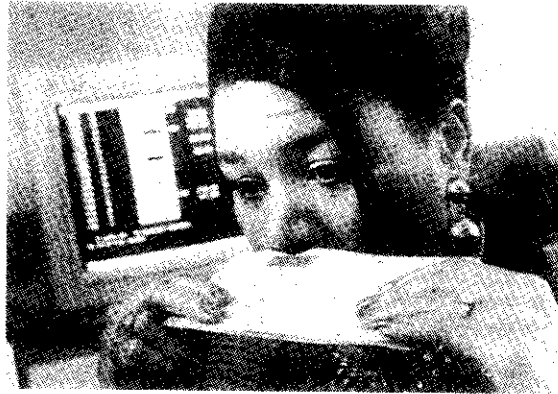


図5 検査手順 (2)

表 1 平均年齢と年齢分布

平均年齢±SD	年齢分布
21.7歳±2.29	19-28歳

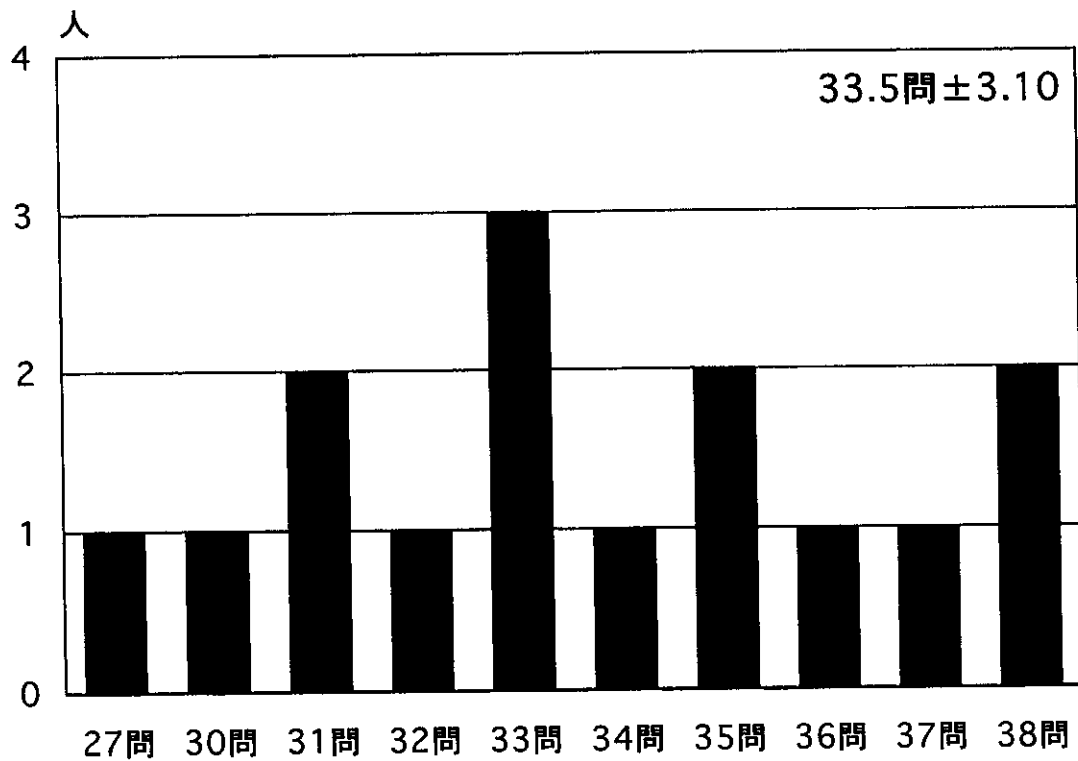


図 6 40問中の正答数分布

■ 正答率 □ 誤答率

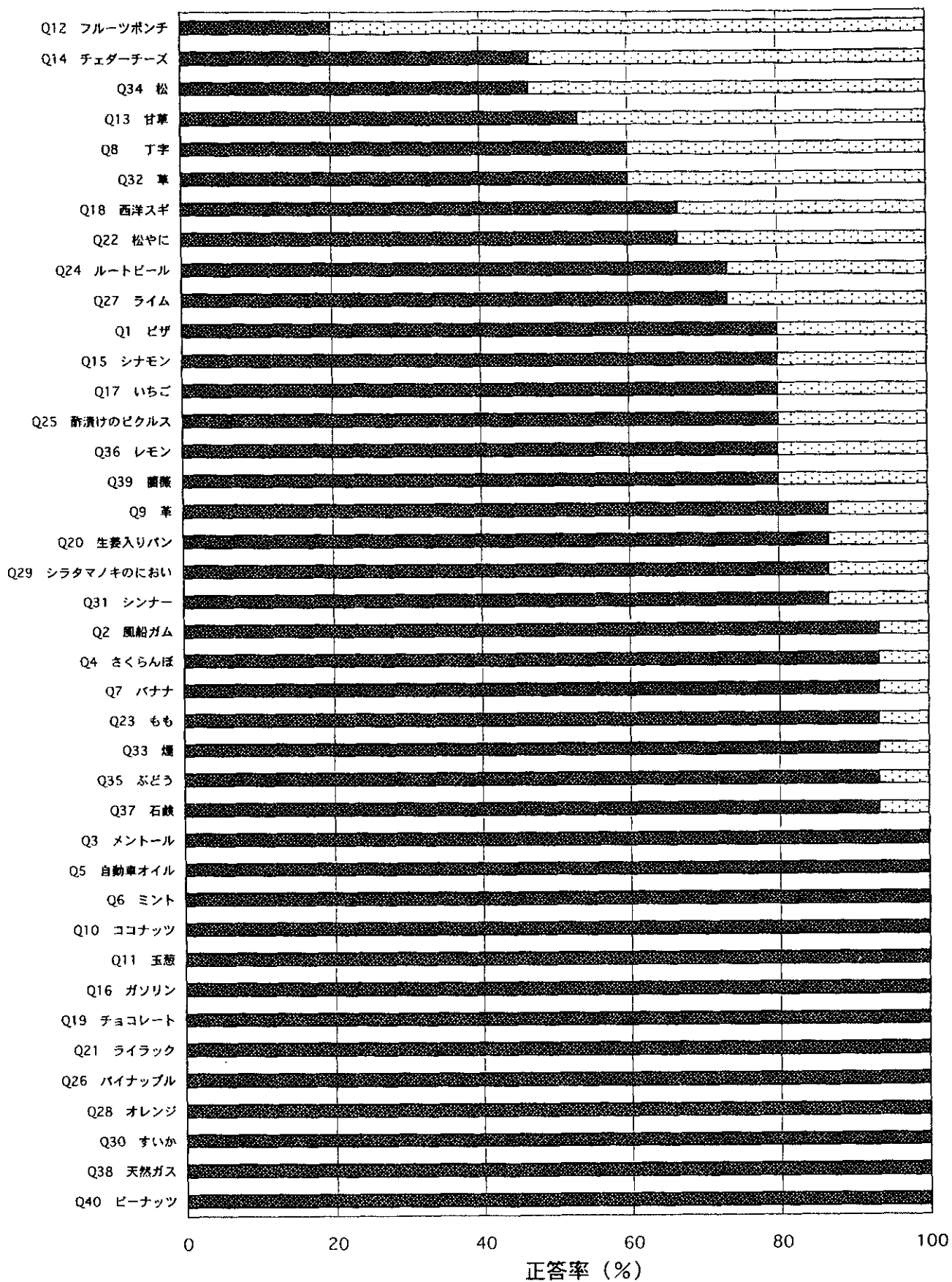


図7 正答率

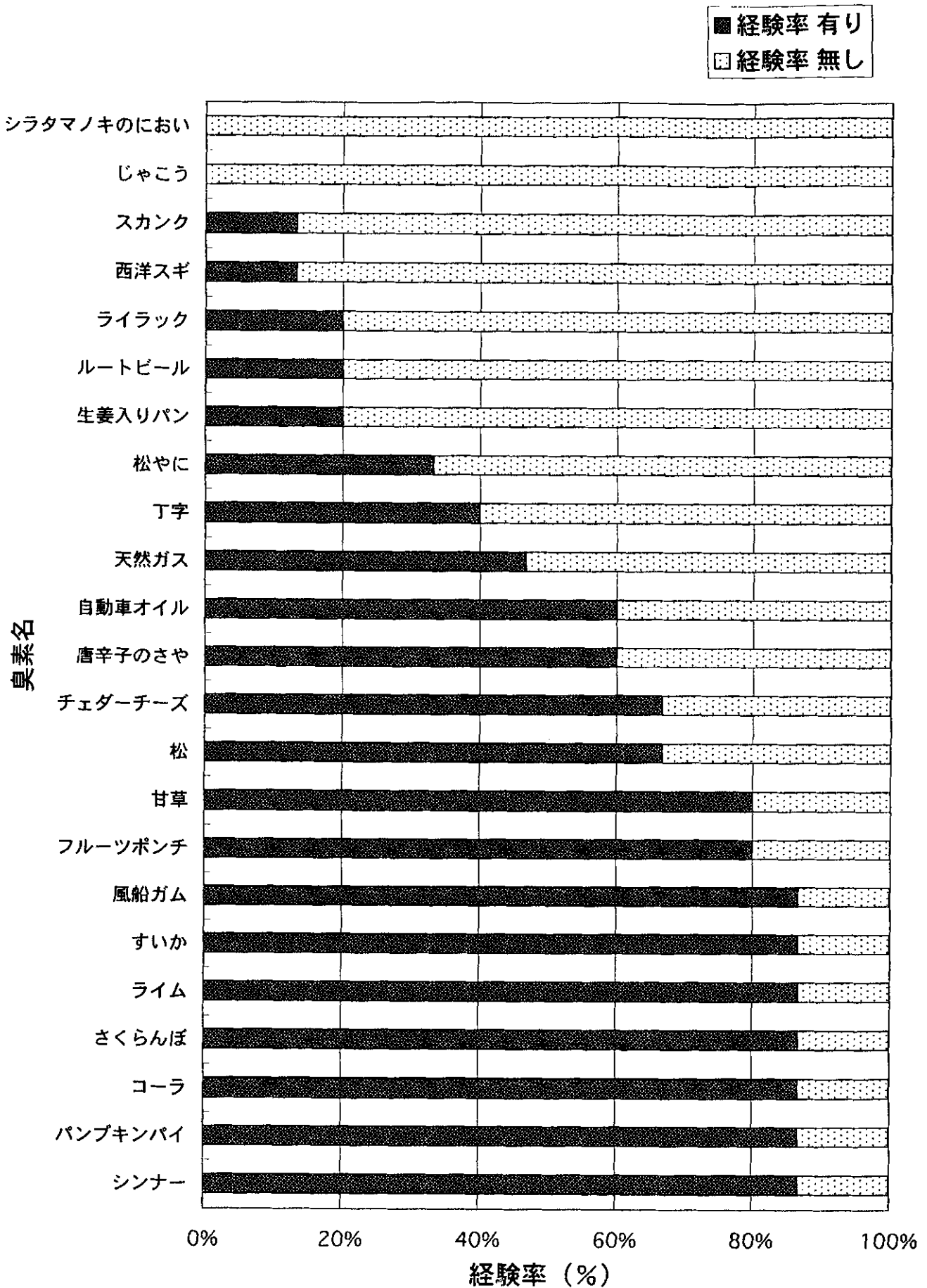


図8 臭素に対する経験率 (1)

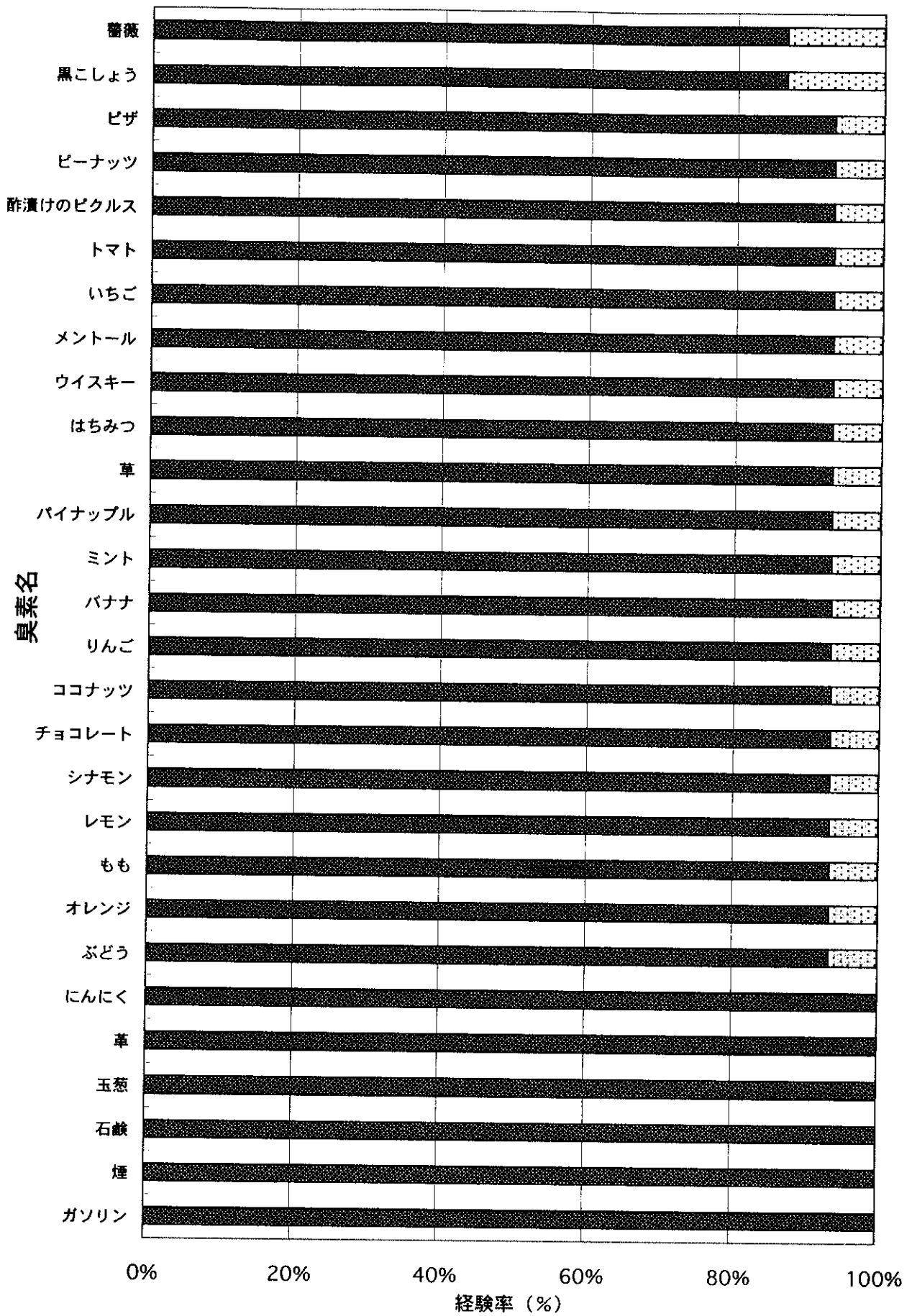


図9 臭素に対する経験率 (2)

表 2 各設問の正答数と誤答数及び誤答した臭素名

設問	正解	正答数	誤答数	臭素名 (n)
Q12	フルーツポンチ	3	12	石鹸 (8)、メントール (3)、パンプキンパイ (1)
Q14	チェダーチーズ	7	8	ココナッツ (4)、シンナー (2)、さくらんぼ (2)
Q34	松	7	8	ライラック (8)
Q13	甘草	8	7	さくらんぼ (4)、チェダーチーズ (2)、パイナップル (1)
Q8	丁字	9	6	甘草 (6)
Q32	草	9	6	いちご (3)、ミント (2)、生姜入りパン (1)
Q18	西洋スギ	10	5	ルートビール (2)、レモン (2)、ガソリン (1)
Q22	松やに	10	5	石鹸 (3)、唐辛子のさや (2)
Q24	ルートビール	11	4	煙 (4)
Q27	ライム	11	4	じゃこう (2)、にんにく (1)、松やに (1)
Q1	ピザ	12	3	ライラック (2)、ガソリン (1)
Q15	シナモン	12	3	コーラ (2)、松 (1)
Q17	いちご	12	3	チョコレート (3)
Q25	酢漬けのピクルス	12	3	ルートビール (2)、黒こしょう (1)
Q36	レモン	12	3	自動車オイル (3)
Q39	薔薇	12	3	ライム (3)
Q9	革	13	2	ライラック (2)
Q20	生姜入りパン	13	2	メントール (2)
Q29	シラタマノキのにおい	13	2	ライム (1)、革 (1)
Q31	シンナー	13	2	すいか (1)、薔薇 (1)
Q2	風船ガム	14	1	すいか (1)
Q4	さくらんぼ	14	1	ライム (1)
Q7	バナナ	14	1	さくらんぼ (1)
Q23	もも	14	1	革 (1)
Q33	煙	14	1	草 (1)
Q35	ぶどう	14	1	ピザ (1)
Q37	石鹸	14	1	甘草 (1)
Q3	メントール	15	0	—
Q5	自動車オイル	15	0	—
Q6	ミント	15	0	—
Q10	ココナッツ	15	0	—
Q11	玉葱	15	0	—
Q16	ガソリン	15	0	—
Q19	チョコレート	15	0	—
Q21	ライラック	15	0	—
Q26	パイナップル	15	0	—
Q28	オレンジ	15	0	—
Q30	すいか	15	0	—
Q38	天然ガス	15	0	—
Q40	ピーナッツ	15	0	—

表3 経験の有無と正答数と誤答数

設問	正解	人数(%)			
		経験有り		経験無し	
		正答	誤答	正答	誤答
Q12	フルーツポンチ	3(20.0)	9(60.0)	0(0.0)	3(20.0)
Q14	チェダーチーズ	4(26.7)	6(40.0)	3(20.0)	2(13.3)
Q34	松	6(40.0)	4(26.7)	1(6.7)	4(26.7)
Q13	甘草	6(40.0)	6(40.0)	2(13.3)	1(6.7)
Q8	丁字	5(33.3)	1(6.7)	4(26.7)	5(33.3)
Q32	草	8(53.3)	6(40.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q18	西洋スギ	2(13.3)	0(0.0)	8(53.3)	5(33.3)
Q22	松やに	4(26.7)	1(6.7)	6(40.0)	4(26.7)
Q24	ルートビール	2(13.3)	1(6.7)	9(60.0)	3(20.0)
Q27	ライム	9(60.0)	4(26.7)	2(13.3)	0(0.0)
Q1	ピザ	11(73.3)	3(20.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q15	シナモン	12(80.0)	2(13.3)	0(0.0)	1(6.7)
Q17	いちご	11(73.3)	3(20.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q25	酢漬けのピクルス	11(73.3)	3(20.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q36	レモン	11(73.3)	3(20.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q39	薔薇	11(73.3)	2(13.3)	1(6.7)	1(6.7)
Q9	革	13(86.7)	2(13.3)	0(0.0)	0(0.0)
Q20	生姜入りパン	3(20.0)	0(0.0)	10(66.7)	2(13.3)
Q29	シラタマノキのにおい	0(0.0)	0(0.0)	13(86.7)	2(13.3)
Q31	シンナー	11(73.3)	2(13.3)	2(13.3)	0(0.0)
Q2	風船ガム	12(80.0)	1(6.7)	2(13.3)	0(0.0)
Q4	さくらんぼ	13(86.7)	0(0.0)	1(6.7)	1(6.7)
Q7	バナナ	13(86.7)	1(6.7)	1(6.7)	0(0.0)
Q23	もも	13(86.7)	1(6.7)	1(6.7)	0(0.0)
Q33	煙	14(93.3)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)
Q35	ぶどう	13(86.7)	1(6.7)	1(6.7)	0(0.0)
Q37	石鹸	14(93.3)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)
Q3	メントール	14(93.3)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q5	自動車オイル	9(60.0)	0(0.0)	6(40.0)	0(0.0)
Q6	ミント	14(93.3)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q10	ココナッツ	14(93.3)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q11	玉葱	15(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Q16	ガソリン	15(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Q19	チョコレート	14(93.3)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q21	ライラック	3(20.0)	0(0.0)	12(80.0)	0(0.0)
Q26	パイナップル	14(93.3)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q28	オレンジ	14(93.3)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)
Q30	すいか	13(86.7)	0(0.0)	2(13.3)	0(0.0)
Q38	天然ガス	7(46.7)	0(0.0)	8(53.3)	0(0.0)
Q40	ピーナッツ	14(93.3)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)

What Your Patients Can't Smell Could Be Telling You Something!

The Smell Identification Test™ (SIT)

What your patients can't smell could indeed be telling you something. Decreased smell function is not only a sign of allergies and nasal disease, but may also be the first sign of Alzheimer's and Parkinson's disease. Smell identification testing provides the only known neuropsychological correlate of progression of schizophrenia. Additionally, smell testing is more sensitive to the effects of chemical exposure than most neuropsychological test measures.

Richard L. Doty, PhD, has developed the Smell Identification Test™ (SIT), also known as the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). This test consists of 4 self-administered test booklets, each containing 10 stimuli for smell. Respondents pick from 1 of 4 multiple choices. By incorporating microencapsulation technology and sound psychometric principles into a simple test format, the SIT provides a rapid, easy means of quantifying smell function and detecting malingers. Norms are based on nearly 4000 persons spanning a wide age range.

**For Information or to Place an Order Call 1 (800) 547-8838
or Visit Us at www.smelltest.com**

SENSONICS, INC. P.O. Box 112, Haddon Heights, NJ 08035-0112 USA