

別紙 3

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

新型コロナウイルス感染症による嗅覚、味覚障害の機序と疫学、予後の解明に資する研究

研究代表者 三輪 高喜 金沢医科大学医学部耳鼻咽喉科学教授

研究要旨 目的：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、発症早期に嗅覚、味覚障害が発生することが知られているが、わが国における発生頻度と予後は十分に知られていない。そこで、本研究の目的は、わが国における COVID-19 による嗅覚障害、味覚障害の発生頻度や特徴を把握するとともに、どの程度の期間症状が持続するか及びその予後を把握することを目的とした。対象と方法：20 歳から 59 歳までの病院、ホテル療養中の COVID-19 患者を対象とした。症状に関するアンケートと嗅覚、味覚検査を患者自身に実施してもらい、インターネットで回答を得た。アンケート回答者には、発症 1 か月後に電子メールで 2 回目のアンケート回答と嗅覚、味覚検査実施の依頼を送付した。結果：入院、ホテル療養中のアンケート回答者は 251 名、そのうち検査実施者は 119 名であった。回答者中、57%に嗅覚障害を、40%に味覚障害を認めた。全体の 37%は嗅覚、味覚両者の障害を認め、味覚障害のみを認めたものは 4%と少なかった。嗅覚障害ありと回答した患者の多くが嗅覚検査でも低値を示したのに対し、味覚障害ありと回答した患者の多くが味覚検査では正常を示した。以上の結果から、味覚障害を訴える患者の多くは風味障害である可能性が高いことが示唆された。嗅覚障害、味覚障害ともに女性に頻度が高く、加齢とともに頻度は減少した。嗅覚障害、味覚障害の発生は、鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻の痛みと正の相関を示した。障害の程度としては、嗅覚障害では 59%が、味覚障害では 37%が全くしないと回答したが、速やかに回復する症例も認められた。異嗅症は 20%に、異味性は 39%に認められた。障害による QOL への影響は、「飲食が楽しめなくなった」など食に関することで嗅覚障害、味覚障害と強い相関を示した。調査時に嗅覚障害、味覚障害ありと回答した患者のうち、それぞれ 60%、84%が 1 か月後の調査で改善を示した。この結果は海外の報告とほぼ一致し、嗅覚障害、味覚障害はコロナウイルス感染症の治癒に伴い、大凡の人で早急に消失するものと思われた。今後、引き続き、3 か月後、6 か月後の改善率を、本研究とは別にアンケートシステムで引き続き追跡するとともに、後遺障害に対する治療方法を検討する予定である。

研究分担者

飯沼 由嗣（金沢医科大学教授）
西条 旨子（金沢医科大学教授）
志賀 英明（金沢医科大学准教授）

近藤 健二（東京大学准教授）
小林 正佳（三重大学准教授）
都築 建三（兵庫医科大学教授）
森 恵莉（東京慈恵会医科大学講師）

鈴木 元彦（名古屋市立大学東部医療センター教授）

木村百合香（東京都保健医療公社荏原病院 医長）

洲崎 勲（昭和大学講師）

井之口 豪（神戸大学准教授）

横山 彰仁（高知大学教授）

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、発症早期に嗅覚、味覚障害が発生することが知られているが、わが国における発生頻度と予後は十分に知られていない。そこで、本研究の目的は、わが国における COVID-19 による嗅覚障害、味覚障害の発生頻度や特徴を把握するとともに、後遺症の状況を把握することを目的とした。

B. 研究方法

前向き観察研究。病院入院中、ホテル療養中の 20 歳から 59 歳までの、無症状、軽症、中等症の COVID-19 患者を対象とした。入院時、入所時に研究協力依頼のパンフレットを配布し、パンフレットに記載の URL、QR コードからホームページにアクセスし、説明画面を読み、同意を得た患者を対象とした。同意が得られた患者はアンケート画面にアクセスし、アンケート（別紙 1）に回答するとともに、嗅覚・味覚検査を実施した。嗅覚検査、味覚検査はそれぞれ Open Essence、Taste Strips を用いた。実施希望者に対し、病院入院患者では医療スタッフが配布、ホテル療養者では共用スペースから患者自らが入手し、いずれも自室で検査を実施した（別紙 2）。アンケート結果、嗅覚・味覚検査結果とともに、患者がホームページ

上で回答し、システムにデータを集積した。発症時から 1 か月後、3 か月後に、初回調査で得られた電子メールアドレスにより 2 回目、3 回目のアンケート調査の告知をメールで行い、同様のホームページから回答を得た。嗅覚検査、味覚検査を希望する患者には、患者自宅に検査キットを郵送し、自宅で実施し、同様のホームページから入力していただいた。

（倫理面への配慮）

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）の内容を熟読し理解した上で遵守した。研究への協力に同意した対象者にはパンフレットに記載した QR コードまたは URL からログインしていただき、参加・協力の意思を確認することをもって同意取得とした。本研究は、金沢医科大学医学研究倫理審査委員会ならびに各分担期間の倫理委員会の承認のもと実施された（金沢医科大学 I592）。

C. 研究結果

1) 調査施設

金沢医科大学病院、国立病院機構金沢医療センター、公立松任石川中央病院、金沢市立病院、東横イン金沢兼六園香林坊（石川県）
東京慈恵会医科大学附属病院、JCHO 新宿メディカルセンター、聖路加国際病院、東急 REI ホテル、アパホテル&リゾート西新宿 5 丁目駅タワー（東京都）
東京慈恵会医科大学柏病院、国保旭中央病院、ザエディスターホテル成田（千葉県）
大阪府立十三市民病院（大阪府）

名古屋市東部医療センター、東横 INN 名古屋駅前（愛知県）

2) 回答者背景

回答者数と回答者の背景を表 1、表 2 に示す。初回アンケート結果は、251 名から得られた。そのうち、嗅覚、味覚検査も実施し、システムに入力した患者は 119 名であった。

表 1 アンケート、嗅覚、味覚検査回答者数

初回回答者数	311 名
うちアンケート回答者数	251 名
アンケートのみ	132 名
アンケートと検査実施	119 名
検査のみ実施	60 名

アンケート回答者は女性（145 名）が男性（106 名）より多く、平均年齢はそれぞれ 38.0 歳、43.8 歳と男性の方が高かった。ホテル療養者が 65% と最も多かった。病院入院者が少なくなった理由として、調査時期が感染第 4 波と重なり、病院に重症者が増加したためと思われる。ホテル、病院での療養期間が短く、自宅に帰った後に回答した患者も 8% あった。肺炎ありを中等症、それ以外の症状ありを軽症者、症状なしを無症状者とする、それぞれ 22%、68%、10% と軽症者が最も多かった。症状発生者では、症状発生からアンケート、検査回答までの日数は 0 日～23 日で平均 8.3 日であった。

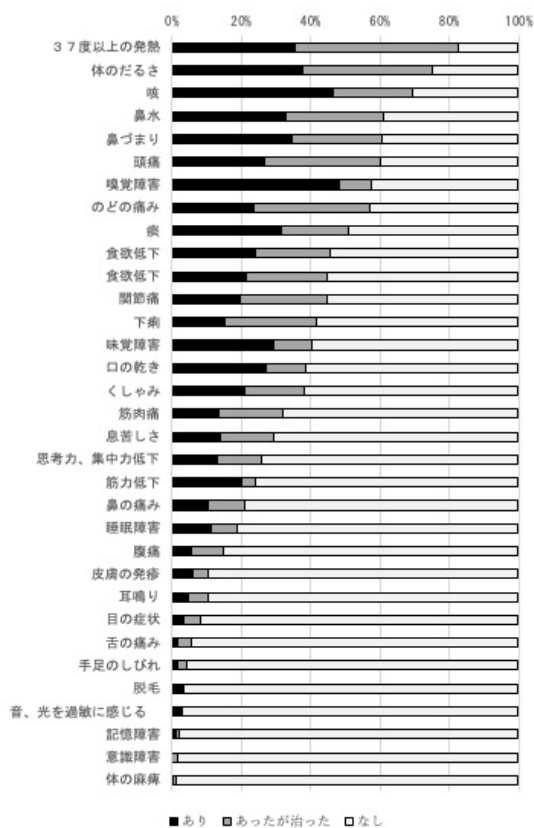
表 2 回答者背景

	女性	男性	総数
症例数	145 名	106 名	251 名
平均年齢	38.0 歳	43.8 歳	40.5 歳
ホテル療養中	104 名	60 名	164 名
病院入院中	24 名	42 名	66 名
自宅療養中	17 名	4 名	21 名
肺炎あり	25 名 (17%)	31 名 (29%)	56 名 (22%)
人工呼吸器あり	0 名	3 名 (3%)	3 名 (1%)
発症後、回答までの日数	8.6 日 (0-23 日)		

3) 症状発生頻度

33 の症状について、「あり」、「あったが治った」、「なし」で回答を得た。「あり」と「あったが治った」の合計を症状発生とすると、最も多かったのが「37 度以上の発熱」で 83%、次いで「体のだるさ」(75%)、「咳」(69%) と続いた。主課題である「嗅覚障害」、「味覚障害」の発生率はそれぞれ 58% (7 位)、40% (14 位) であった。発熱をはじめ、発生率上位の症状はアンケート回答時には多くの症例が改善し「あったが治った」と回答しており、調査時に「あり」と答えた患者が最も多かったのが嗅覚障害であり、48% が「あり」と回答した。次いで多かったのが咳、体のだるさであり、味覚障害も 30% が調査時に「あり」と答えた (図 1)。

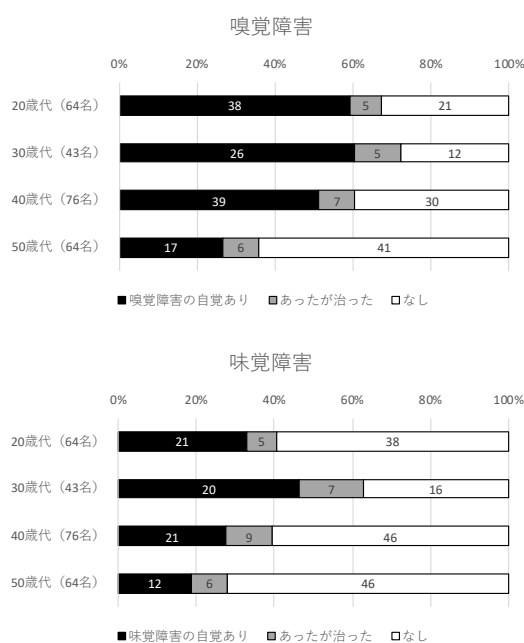
図1 症状別発生頻度



症状発生の男女差に関して有意差を認めたのは、嗅覚障害 ($p<0.00001$)、味覚障害 ($p=0.00001$)、鼻の痛み ($p=0.0033$)、鼻づまり ($p=0.016$)、鼻水 ($p=0.0018$)、耳鳴り ($p=0.0368$) であり、いずれも女性の発生率が高かった。

年代別の発生率では、嗅覚障害では20歳代、30歳代が高く、40歳代、50歳代と年代が上がるに連れて発生率が減少した。味覚障害では30歳代が最も高く、嗅覚障害同様、年代が上がるにつれて発生率は減少した。いずれも20歳代、30歳代と40歳代、50歳代の間で発生率に有意差を認めた(図2)。

図2 嗅覚障害、味覚障害の年代別発生率



4) 嗅覚障害、味覚障害と他症状との関連

嗅覚障害の発生と正の相関を認めたのは、鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻の痛み、頭痛の5症状であり、味覚障害と正の相関を認めたのは、これら5症状に加え、口腔乾燥、腹痛、食欲の低下の3症状であった。肺炎の有無による嗅覚障害、味覚障害の発生率に差は認めなかったが、肺炎ありの患者となしの患者では、嗅覚障害、味覚障害の発生率に差は認めなかったが、嗅覚、味覚ともに「あったが治った」と答えた患者の割合が肺炎ありすなわち中等症の患者で高かった。

5) 嗅覚、味覚障害の程度と特徴、推移

嗅覚障害の程度に関しては、障害患者の59%がまったくおわないと回答した。嗅覚障害の出現時期に関しては、他の症状の後に続いて出現する例が58%と最も多く、ほぼ同時が37%であり、他の症状の前に嗅覚障害が出現した症例も3例(2%)認めた。嗅覚障害発生後、最悪時の嗅覚スコアを10

点満点で表すと、0点と答える患者が62%と最も多く、1点の患者が11%と続いた。一方、アンケート回答時の嗅覚のスコアでは、0点を示す患者は31%と半減し、1点から10点まで均等な分布を示した。発生からアンケート回答までの平均日数が8日であることから1週間程度で嗅覚が改善傾向を示す症例が多いことが示唆された(図3)。

嗅覚の質的障害である異嗅症に関し、刺激性異嗅症である、“本来のにおいと違って感じる”が「ある」、「あったが治った」と答えた患者が嗅覚障害者の17%に存在し、“すべてのにおいが同じに感じる”と答えた患者も20%存在した。一方、自発性異嗅症である“においが無いのににおう”、“突然においが現れる”と答えた患者は、いずれも5%と少数であった。嗅覚障害が治った患者における治るまでの日数では、発症3日目が最も多く30%を占めた(図4)

味覚障害の程度に関しては、まったく味を感じなくなると答えたのは37%と、嗅覚障害の59%と比較して少なかった。味覚障害の出現時期に関しては、他の症状の後に出現する症例が52%、他の症状とほぼ同時が45%であり、他の症状よりも先に出現する症例はなかった。発症後、最悪時の味覚の点数は10点中0点とする症例が44%と最も多かったが、嗅覚障害の62%と比較して少なかった。また、アンケート回答時では0点と答えた症例は26%と減少し、10点と答えた患者が10%存在した(図3)。異味症に関しては、“食べたものが本来の味と異なる”と答えた症例が「あった」、「あったが治った」を合わせて39%、“食べたものがすべて同じ味を感じる”と答えた患者が29%と、嗅覚障害における異嗅症よりも高い頻度で認

められた(図4)。味覚障害患者の場合、常に口の中が苦いや酸っぱいなどと訴えることがしばしばある。今回の調査では、常に口の中が苦いとする患者が14%存在し、甘い、塩辛い、酸っぱいと答えた患者は3%、4%、2%であった。

図3 最悪時と回答時の嗅覚、味覚点数

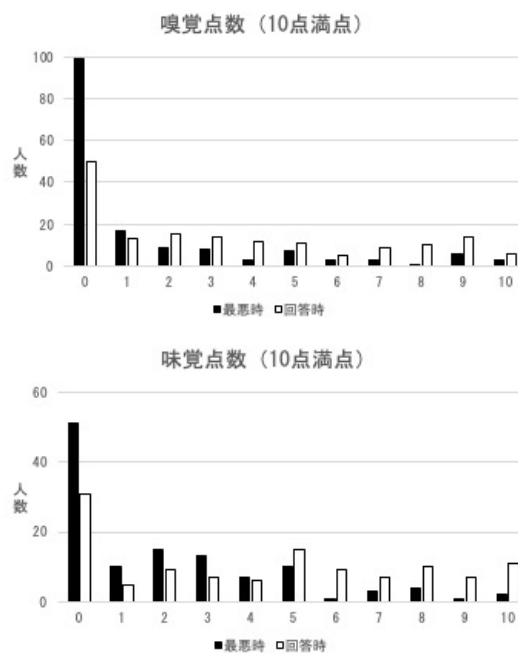
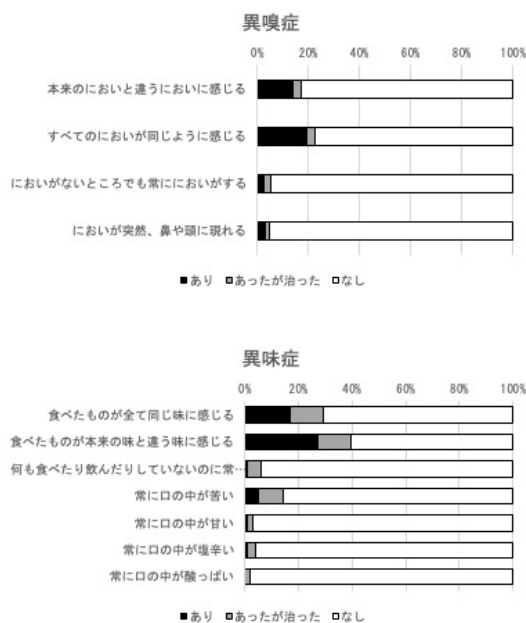


図4 異嗅症、異味症の発現率



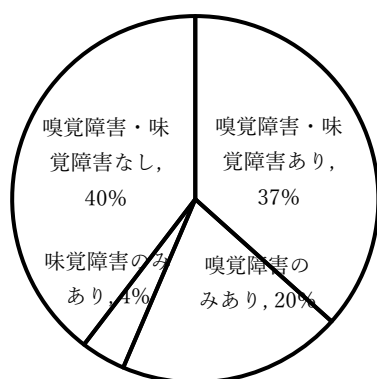
6) 嗅覚障害、味覚障害と QOL

嗅覚障害、味覚障害と QOL との関連について見ると、7項目のうち、嗅覚障害では、“以前より飲食を楽しめなくなった”、“ガスや腐った食べ物などが怖くなった”、“体重が変化した”の3項目が嗅覚障害なしの患者と比較して有意に高く、特に嗅覚障害が「あり」の患者では、“以前よりも飲食を楽しめなくなった”に“そう思う”、“ややそう思う”と答えた患者が80%を占めた。一方、味覚障害では、嗅覚障害で有意差を認めた3項目に加え、“孤独を感じる”、“怒りを覚える”、“食べる量が以前より減った”の3項目でも有意差を認め、7項目中6項目と、嗅覚障害よりも味覚障害の方がQOLに及ぼす影響が強く表れる結果となった(別添図5)。

8) 嗅覚障害と味覚障害の相互関連

嗅覚障害と味覚障害の相互の関連について見ると、それぞれの発生率は58%、40%であるが、嗅覚障害、味覚障害の両方が存在する患者は37%であり、それぞれが単独で存在する患者は21%、4%であった。すなわち味覚障害を訴える患者は40%存在するものの、そのうち90%以上が嗅覚障害を合併し、味覚障害が単独で生じる患者は10%に満たなかった(図6)。

図6 嗅覚障害と味覚障害の関連



7) 嗅覚検査、味覚検査結果

嗅覚検査は、嗅覚同定能検査“Open Essence”を用いた。本検査は12種類のおいに対してにおいの種類の正答数を求め、健常成人では8点以上が正常とされている。アンケートで嗅覚障害なし、あったが治ったと回答した患者の平均点がいずれも8.6であったのに対し、嗅覚障害ありと答えた患者の平均点は4.0と有意な低下を認めた。また、アンケートで嗅覚障害ありと答えた患者の嗅覚検査の点数分布は、0点を最大とし、点数の上昇に伴い患者数は減少し、7点以下と標準値を下回る患者が83%を占め、56%は嗅覚脱失の範疇となる3点以下を示した。一方、嗅覚障害なし、あったが治ったと答えた患者ではそれぞれ74%、78%が8点以上を示した(図7)。

味覚検査は、欧州で広く使用されている“Taste Strips”を使用した。この検査が唯一、患者自らが行なえ、検査後は廃棄できるためである。本検査では4種の味が4段階の濃度で構成され、16本のうち9本以上、正解すれば健常成人で正常とされている。アンケートで味覚障害あり、あったが治った、なしと答えた患者の平均点はそれぞれ10.0、11.7、11.5と差を認めなかった。アンケートで味覚障害ありと答えた患者の味覚検査における点数のピーク値は12点であり、異常値とされる8点以下を示した患者は27%であった。味覚障害なし、あったが治ったと答えた患者で8点以下を示したのはそれぞれ18%、14%であった(図8)。

図7 嗅覚検査点数分布

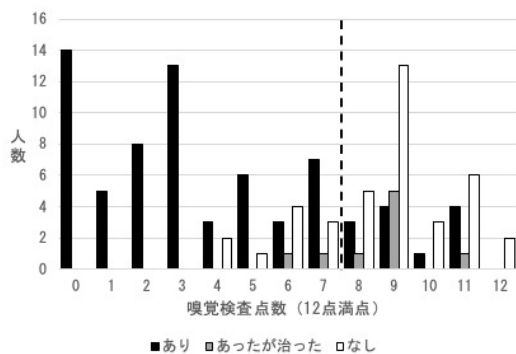
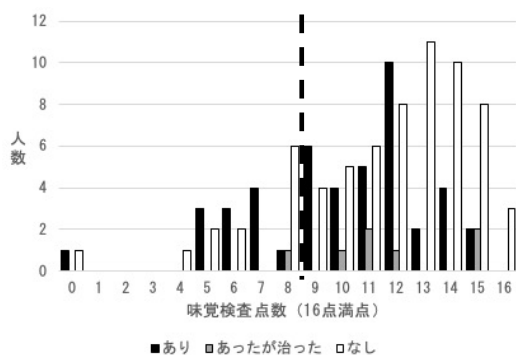


図8 味覚検査点数分布



8) 1 か月後調査結果

初回調査1か月後にアンケート回答者251名に1か月後調査の依頼メールを送付した。回答が得られたのは、検査のみの患者も含めて127名であり、アンケートの回答が得られたのは72名であった。このうち、調査時に嗅覚障害、味覚障害ありと回答した患者のうち、それぞれ60%、84%が1か月後の調査で障害なしと回答した。1か月後に嗅覚障害ありと答えた患者の男女比は1:3.2と女性が多く、平均年齢は女性39.6歳、男性33.8歳であった。味覚障害に関して1か月後も障害ありと答えた患者は6例と少なかったが、6例とも味覚障害のみならず嗅覚障害も残存しており、すべて女性であり平均年齢は32.3歳であった。

D. 考察

今回の調査では、入院中、ホテル療養中の回答時までに回答者の58%が嗅覚障害を、40%が味覚障害を経験していた。すべての入院患者、入所者が回答したものではないため、この結果をもって発症率とは言えないものの、他の症状の発症率が従来の調査結果と近い数字を示していることから、それほど大きく外れた数字とは思えない。COVID-19における嗅覚、味覚障害の発生頻度に関するシステマティックレビューでは、10の論文の嗅覚障害1,627例、味覚障害1,390例の解析で、嗅覚障害、味覚障害それぞれの発生頻度が53%、44%と報告されている¹⁾。この報告からも、嗅覚障害の発生頻度が味覚障害よりも高いものと思われる。また、このシステマティックレビューでは、欧米の白色人種に比べて東アジアでは発生頻度が低いとされている。しかし、最近の学会発表では、日本人でも30%から50%近い発症率が報告されており、調査方法にもよるがCOVID-19で嗅覚、味覚障害を発生する頻度は日本でも低くはないものと思われる。

嗅覚障害、味覚障害ともに、障害の程度は高度であり、従来の報告と一致している。嗅覚障害では、自覚的にまったくおわなないと答えた患者が59%、10点法で0点と答えた患者が62%とほぼ一致した。10点法による最悪時の平均点は1.5点であり、これは国際的コンソーシアムGCCRが世界65か国、2,627例を対象とした調査で、100点満点で11.5点とした報告とほぼ一致する²⁾。また、味覚障害では、自覚的にまったく味を感じないという患者が37%、10点法で0点とする症例が44%とこちらもほぼ一致

する結果となった。10点法による味覚の平均点数は、最悪時で2.1点であり、これはGCCRの調査での100点満点での23.3点とほぼ一致した。嗅覚、味覚ともに障害は高度であるが、これまで報告されているように、嗅覚の方がより高度であることが今回の報告からも示唆された。

COVID-19による嗅覚、味覚障害の特徴として、速やかに改善することが数多く報告されている。英国のHopkinsら³⁾は、インターネット調査により、発症当時86%の患者が嗅覚脱失を示したにも関わらず、同一対象による1週後の調査では、脱失例は17%と減少し、12%が正常にまで回復したと報告した。今回の調査においても、まったくおわないと答えた患者が、最悪時には60%であったものが、入院中、療養中の回答時には31%と半減していた。また、回答時に「あったが治った」と答えた患者が19%存在したこともHopkinsらの報告と一致する。味覚障害についても、回答時に「あったが治った」と答えた患者が27%存在し、味覚障害も速やかに改善することが確認された。

今回の調査で従来の報告と異なる点は、随伴する鼻や口腔の症状である。これまでの海外からの報告では、鼻閉や鼻漏などの他の鼻症状を伴うことが少ないとされていた。しかし、今回の調査では、嗅覚障害と正の相関を持つ症状として、鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻の痛みが指摘され、中でも鼻づまり、鼻水は嗅覚障害よりも高頻度に発生していた。COVID-19における嗅覚障害の発生機序に関しては、画像診断や動物実験により、嗅裂の浮腫性または炎症性閉鎖による気導性嗅覚障害と推察されている。ま

た、画像診断による報告では、嗅裂以外の鼻腔内には際立った変化を示さないことが指摘されているが、今回の結果からは、嗅覚障害患者が鼻閉、鼻汁も認めていることから、嗅裂以外の鼻粘膜にも病変が及んでいることが推測される。従来の海外からの報告との相違に関しては、人種差によるものか、あるいは流行時期によるウイルス株の違いによるものか、さらなる検討が必要である。しかし、今回の結果でも改善が速やかであることから、嗅覚障害の病態としては、鼻腔内の変化による気導性嗅覚障害が大部分を占めているものと思われた。

今回の結果で最も興味深いのは、嗅覚障害を訴える患者の36%が嗅覚障害単独、すなわち味覚障害を訴えなかったのに対し、味覚障害を訴える患者の90%以上が嗅覚障害も自覚していたことである。通常嗅覚、味覚障害患者の診療において、嗅覚障害患者の半数程度は味覚の異常も訴えるのに対し、その逆はあまりないことである。したがって、今回の調査で味覚障害を訴えた患者の90%以上が、嗅覚障害に伴う風味障害であることが考えられる。その点に関しては、嗅覚検査、味覚検査の結果からも裏付けられる。すなわち、嗅覚障害を訴えた患者は、嗅覚検査で異常値を示したのに対し、味覚障害を訴えていてもほとんどの患者では味覚検査で異常値を示さず、味覚障害を訴えない患者と味覚検査での点数分布に差を認めなかったためである。これまでCOVID-19による味覚障害が、嗅覚障害による風味障害であるとの報告はない。しかし、嗅覚障害患者、味覚障害患者に対して、発症後、間もない時期に嗅覚検査、味覚検査の両方を行った報告はこれまでなく、両方の検査に

より風味障害を裏付ける結果を出すことができたものと思われる。

嗅覚障害、味覚障害による QOL の変化に関しては、食に関する影響が強く表れ、その影響は嗅覚障害患者よりも、味覚障害患者でより強く表れた。その理由としては、嗅覚障害患者では 6 割が嗅覚障害単独であるのに対し、味覚障害患者では 90%以上が嗅覚障害も自覚しているため、両者が合わされてより強い影響が出たものと考えた。

調査期間が短かったため、遷延する症状の持続期間については十分な検討はできなかった。メールアドレスを含めた患者の情報は記録されており、インターネットでの入力システムも使用可能である。今後、引き続き、3 か月後、6 か月後の改善率を、本研究とは別にアンケートシステムで引き続き追跡するとともに、後遺障害に対する治療方法を検討する予定である。また、1 か月後の嗅覚、味覚に関して集積されたデータによると、嗅覚障害では男女比が 1 : 3.2 と、発症直後よりも更に男女差が広がり、感冒後嗅覚障害とほぼ同様の比率を示した。このことから、多くの症例は早期に回復するものの、症状が継続する症例では嗅神経細胞にまで傷害が及ぶ感冒後嗅覚障害と類似した経過をたどる可能性が示唆されるため、従来の感冒後嗅覚障害に有効な治療法の適用が世界的に検討されているところである。

(参考文献)

- 1) Tong JY et al: The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Otolaryngolog Head Neck Surg 2020: 163: 3-11.
- 2) Parma V et al: More than smell- COVID-19 is associated with sever impairment of smell, taste and chemosthesis. Chem Senses 2020: 45: 609-622.
- 3) Hopkins C et al: Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic an observational cohort study. J Otolaryngol Head Neck Surg 2020: 49: 26.

E. 結論

無症状、軽症、中等症の COVID-19 患者における嗅覚、味覚障害について、症状アンケートならびに嗅覚検査、味覚検査を用いて、その臨床的特徴を検討した。その結果、COVID-19 患者における際立った特徴が明らかとなった。患者の半数近くあるいはそれ以上に嗅覚、味覚障害が発生しており、これほど多くの嗅覚、味覚障害が一時期に発生したことはこれまでにない。突然に出現する嗅覚、味覚障害が、COVID-19 の一つの症状である可能性が高く、疾患発見のバイオマーカーとなりうる。また、嗅覚、味覚障害が 6 か月持続する症例も海外の報告では 6 %存在するため、今後さらなる追跡調査を行うとともに、後遺症が残存する症例に対する治療法の発見が急務である。

F. 健康危険情報

なし

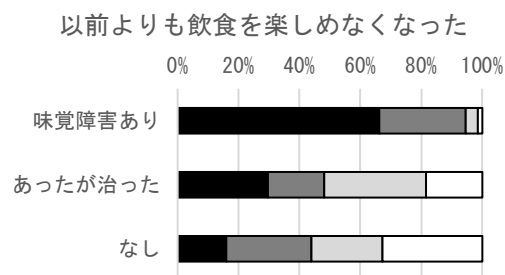
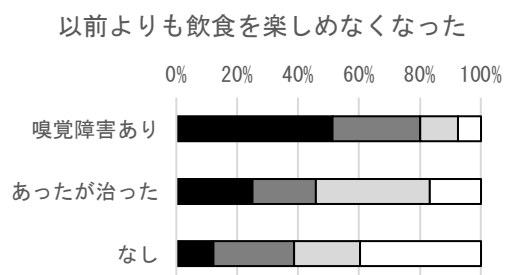
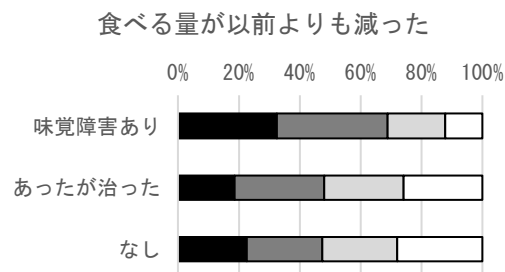
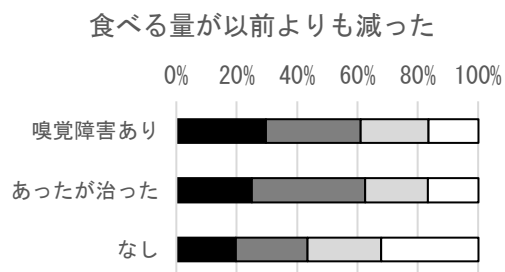
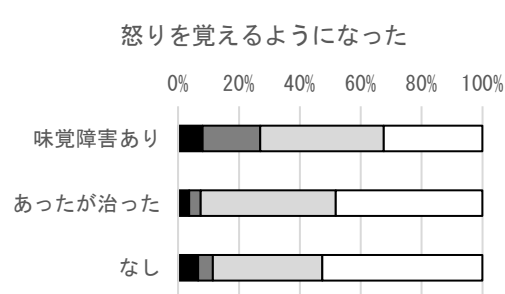
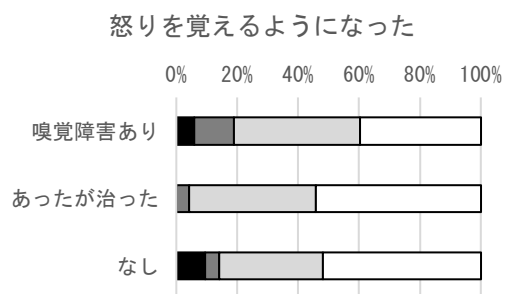
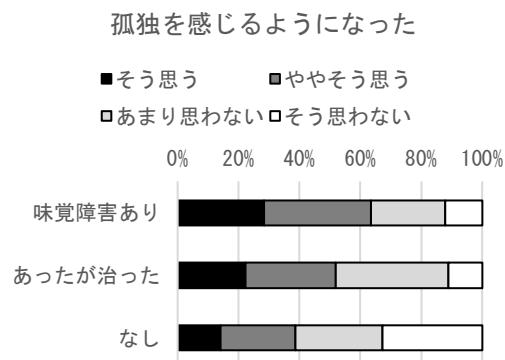
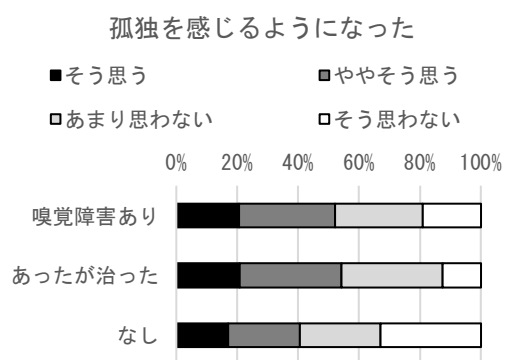
G. 研究発表

なし

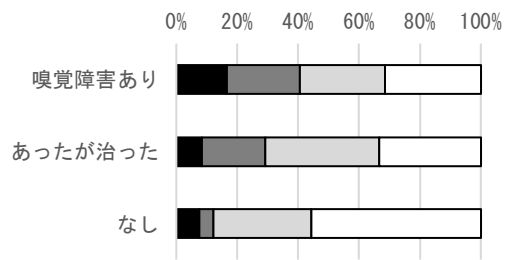
H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
- なし
別添図 5 嗅覚障害、味覚障害と QOL

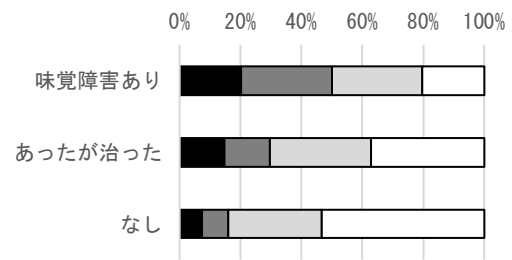
図5 嗅覚障害、味覚障害と QOL



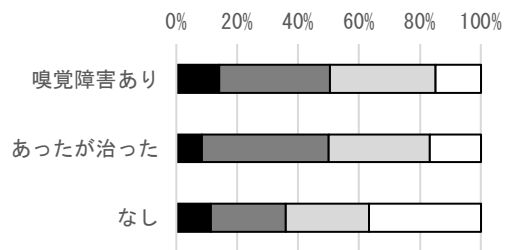
ガスや腐った食べ物が怖くなった



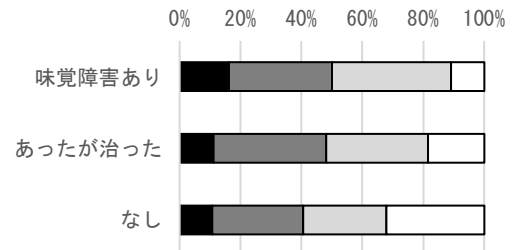
ガスや腐った食べ物が怖くなった



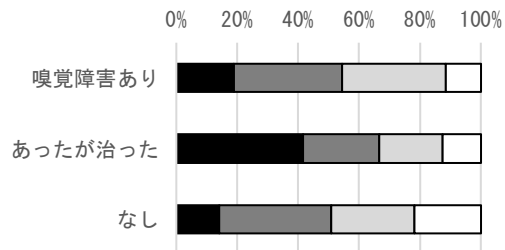
体重が変化した



体重が変化した



以前よりリラックスしようとするようになった



以前よりリラックスしようとするようになった

