

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791638

研究課題名（和文）メントールとカプサイシンが鼻炎、副鼻腔炎の病態生理に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effect of menthol on patients with rhinitis and rhinosinusitis

研究代表者

都築 建三 (TSUZUKI KENZO)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：50441308

研究成果の概要（和文）： 鼻副鼻腔疾患の嗅覚障害の研究を行うことが本研究の目的であった。保険適応の嗅覚検査が限られている現状で、より簡易に嗅覚障害の程度を数値化できる「日常のにおいアンケート（SAOQ）」を用いた嗅覚評価法の有用性に関して英文論文で提唱できた。最近開発された嗅覚同定検査では、メントールは嗅覚障害患者においても他の嗅素よりも正しく認識されたことから、メントールの嗅神経への影響の強さが推測された。

研究成果の概要（英文）： Patients with rhinitis and rhinosinusitis were analyzed in this study. Olfactory function in the patients was examined using self-administered odor questionnaire (SAOQ), alternative open essence test (OE) recently developed in Japan, T&T olfactometer and intravenous olfaction test. Most patients who underwent endoscopic sinus surgery (ESS) had severe olfactory disorders. We reported a clinical availability of the SAOQ. Menthol was identified in more than half of them even on the preoperative OE test. The mean OE scores, T&T recognition thresholds improved after ESS. Possibility of action of the ligand of menthol via not only somatosensory but also olfactory nerves was suggested.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科

キーワード：アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、嗅覚障害、鼻腔内ポリープ、内視鏡下鼻副鼻腔手術、下鼻甲介手術、メントール

## 1. 研究開始当初の背景

嗅覚障害は耳鼻咽喉科臨床においてしばしば遭遇する症候の一つであるが、保険適応のある嗅覚検査は現在も限られている。また文化圏の違いにより国際的に共通して嗅覚を考察することは困難である。鼻炎、副鼻腔炎は耳鼻咽喉科で扱う最も多い疾患の一つで、嗅覚障害を呈することが多い。嗅覚障害患者の臨床研究の発展を目的として本研究を手がけた。

## 2. 研究の目的

当科で行う鼻副鼻腔疾患の手術患者は年間約 300 例（入院手術および外来手術）、嗅覚専門外来受診患者は年間約 150 例ある。この鼻副鼻腔疾患、特に嗅覚障害を呈する例において、臨床的特徴について検討して、TRP ファミリーのリガンドの一つであるメントールの影響について解明して嗅覚評価法の確立の役割を担うことである。

### 3. 研究の方法

(1) 当科過去 15 年間で診療した嗅覚障害について、嗅覚障害の原因、治療成績について調査した。

(2) 慢性副鼻腔炎の嗅覚障害について調査した。嗅覚検査は、従来の基準嗅力検査 (T&T オルファクトメーター、以下T&T検査) と静脈性嗅覚検査 (以下アリナミン検査) に加え、「日常のにおいアンケート (self-administered odor questionnaire、以下SAOQ)」と同定検査研究用カードキット (Open Essence<sup>®</sup>、以下OE) を用いた。SAOQ は日本鼻科学会で提唱された質問票である。20種類にのこの程度をそれぞれ4段階で自答してSAOQスコア%で評価する (図1)。SAOQ による評価法の妥当性を検討した。

図1. SAOQ

**Self-administered odor questionnaire (SAOQ)**  
How do you smell them?

	strongly	weakly	Not at all	Unknown
1) steamed rice	2	1	0	▲
2) miso	2	1	0	▲
3) seaweed	2	1	0	▲
4) soy sauce	2	1	0	▲
5) baked bread	2	1	0	▲
6) butter	2	1	0	▲
7) curry	2	1	0	▲
8) garlic	2	1	0	▲
9) orange	2	1	0	▲
10) strawberry	2	1	0	▲
11) green tea	2	1	0	▲
12) coffee	2	1	0	▲
13) chocolate	2	1	0	▲
14) household gas	2	1	0	▲
15) garbage	2	1	0	▲
16) timber	2	1	0	▲
17) sweat	2	1	0	▲
18) stool	2	1	0	▲
19) flower	2	1	0	▲
20) perfume	2	1	0	▲
<hr/>				
Total score				Questionnaire score (%)
Full score				

(文献3より引用)

#### (3) OE を用いた嗅覚評価の検討

OE は本研究の主題であるメンソールも含むために使用した。12種類 (下記A-L) の嗅素を識別する4択問題形式である (4択の他に「わからない」、「におわない」の2つの選択肢もある)。嗅素は (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、(K) 練乳、(L) 炒めたニンニクである。

#### (4) 鼻手術後の鼻腔通気性に関する研究。 チェスト HI-801 型の電子スパイロメータ

一 (鼻腔通気度計) を購入して、鼻手術前後で鼻腔通気度検査 (anterior 法) を行った。術後の鼻腔通気度の改善について検討した。

(5) 鼻副鼻腔疾患の片側性病変について臨床的特徴について研究した。

### 4. 研究成果

#### (1) 嗅覚障害症例の臨床的検討の成果

当科過去 15 年間で診療した嗅覚障害 1,665 症例の原因と治療成績について報告した。原因は鼻副鼻腔炎が最多で次ぐ感冒罹患後 (URI) と合わせて 75% が占めた (図2)。鼻副鼻腔炎による嗅覚障害は、治療により T&T 検査で有意に改善した (図3)。しかし鼻副鼻腔炎の中で鼻茸伴う好酸球性副鼻腔炎 (図4) や気管支喘息合併例などでは、嗅覚障害の改善率は 50% (12/24 例) であった。

図2

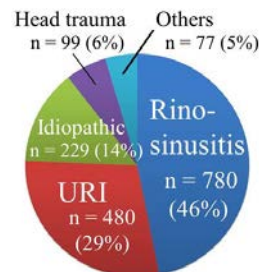


図2. 嗅覚障害の原因

図3

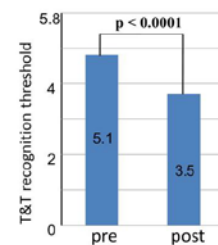
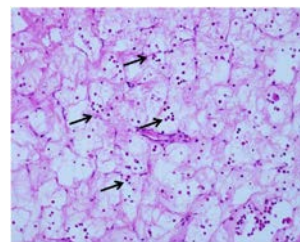


図3. 鼻副鼻腔炎による嗅覚障害の治療成績 (T&T 平均認知閾値による嗅覚評価)

図4. 好酸球性副鼻腔炎の鼻茸 (x100)



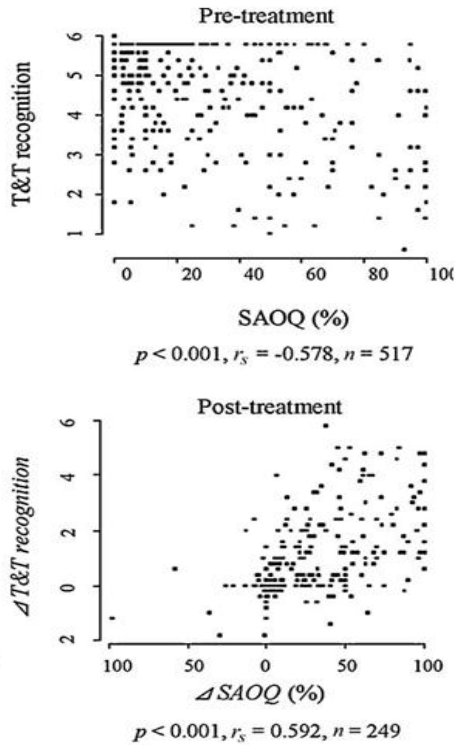
浮腫型の鼻茸。好酸球の浸潤 (→) を多数認める。

好酸球性副鼻腔炎は増加傾向にあると考えられており、今後も臨床的ならびに基礎的研究が必要である。

#### (2) SAOQ を用いた嗅覚評価法に関する研究の成果

SAOQ による評価法の妥当性について検討した。T&T 検査の平均認知閾値と有意に相関したことから、SAOQ による嗅覚の評価は有用な方法であることを証明した (図5)。その成果は国内のみならず国際学会のシンポジウムおよび英文雑誌で報告し (文献3)、本方法の普及に努めた。

図 5. SAOQ と T&T 検査との相関性

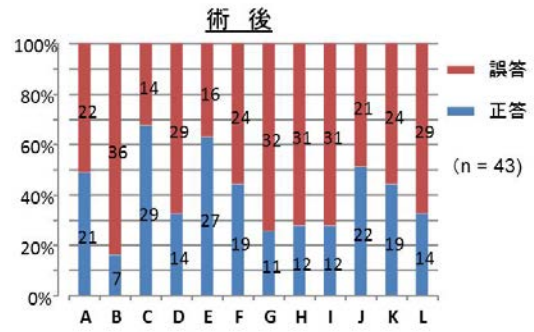
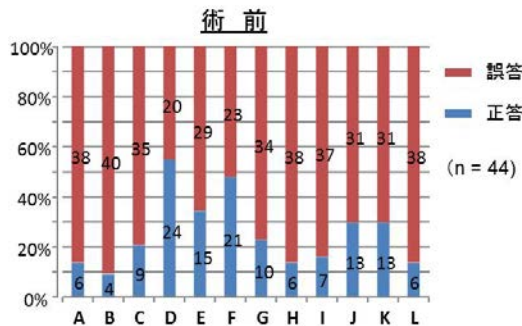


(文献 3 より引用)

(3) OE 検査を用いた嗅覚検査の検討の成果  
 副鼻腔炎手術 44 症例の術前における全体の平均スコアは、12 点満点中 2.7 点であった。メントール (D) の正答率は 55% (24/44 例) と最も高かった (図 6)。最も正答率の低かったものは、材木 (9%、4/44 例) であった。術前アリナミンに反応した群はメントールの正答率が 55% (21/38 例) であり、反応しなかった群の正答率 (33%、2/6 例) よりも良好であった。

術後、全体の平均スコア 12 点満点中 4.8 点に改善した。メントールの正答率は 67% (29/43 例) に改善して最も高かった。嗅覚障害症例においても、メントールの嗅覚は比較的保持されている傾向を認めた。他の嗅素よりも正しく認識されたメントールの嗅神経への作用の強さが推測された。

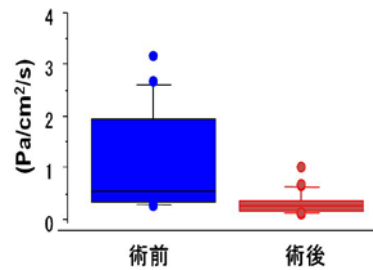
図 6. 慢性副鼻腔炎の術前後における OE 結果



(4) 鼻術前後の鼻腔通気度に関する研究の成果

鼻腔通気度検査を導入して、2011 年度に行った鼻手術例で術前後の通気度の変化を比較できた 27 例 (男性 13 例、女性 14 例、平均年齢 41 歳、17~72 歳) について検討した。両側鼻腔抵抗の平均は術前が 0.97 (Pa/cm<sup>2</sup>/s) から術後 0.30 (Pa/cm<sup>2</sup>/s) へ有意に改善した (図 7)。この検討は患者の満足度とあわせて今後も行っていく予定である。

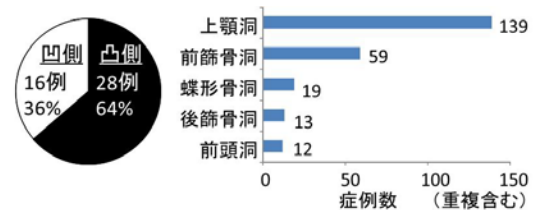
図 7. 術前後の鼻腔通気度の変化



(5) 片側性副鼻腔炎の臨床的研究の成果

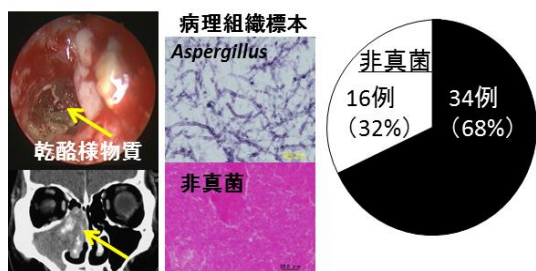
副鼻腔病変は鼻中隔彎曲症の凸側に認めることが多く、罹患洞では上顎洞が最も多かったことを国内の学会で報告した (図 8)。

図 8. 副鼻腔病変部位と鼻中隔彎曲との関係



片側性病変の症例においては、鼻手術中に副鼻腔内に乾酪様物質の貯留を認めることがある。この乾酪様物質は真菌症と診断できない例 (非真菌性、乾酪様副鼻腔炎) も約 30% あった結果について学会および論文で報告した (図 9)。

図 9. 副鼻腔真菌症と乾酪様副鼻腔炎



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. 都築建三、阪上雅史、嗅覚障害、耳喉頭頸、査読無、84 : 129-133、2012.
2. 岡崎 健、都築建三、岡 秀樹、澤田暁宏、岡田昌也、竹林宏記、佐伯暢生、三代康雄、阪上雅史. 重篤な鼻出血から診断されたアグレッシブNK細胞白血病例. 耳鼻臨床. 査読有、105 : 15-20、2012.
3. Takebayashi H, Tsuzuki K, Oka H, Fukazawa K, Daimon T, Sakagami M. Clinical availability of a self-administered odor questionnaire for patients with olfactory disorders. Auris Nasus Larynx, 査読有 38:65-72, 2011.
4. Saeki N, Tsuzuki K, Negoro A, Nin T, Sagawa K, Uwa N, Mohri T, Terada T, Nishigami T, Sakagami M. Utility of real-time diagnosis using contact endoscopy for oral and lingual diseases. Auris Nasus Larynx, 査読有 38:233-239, 2011.
5. 都築建三、副鼻腔嚢胞に対する内視鏡下鼻内手術の適応と限界. JOHNS、査読無、27 : 891-895、2011.
6. 都築建三、竹林宏記、岡 秀樹、池畑美樹、阪上雅史、前篩骨洞嚢胞開放後に眼神経領域の帯状疱疹を生じた 1 症例、日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌、査読無、29 : 105-109、2011.
7. 松原 弘、都築建三、竹林宏記、岡 秀樹、深澤啓二郎、阪上雅史、乾酪用物質を伴う副鼻腔炎の手術例の検討、耳鼻臨床、査読有、103 : 643-649、2010.
8. 都築建三、阪上雅史、慢性副鼻腔炎による嗅覚障害と鼻内視鏡手術、MBT ENT、査読無 : 117、58-64、2010.

9. 都築建三、阪上雅史、嗅裂部針状鏡検査、嗅粘膜生検、JOHNS、査読無、26 : 1128-1132、2010.
10. 都築建三、竹林宏記、岡 秀樹、阪上雅史、鼻閉に対する下鼻甲介外来手術の術後成績、耳鼻免疫アレルギー、査読無、28 (2) 、131-132、2010

[学会発表] (計 36 件)

1. Tsuzuki K, Oka H, Kojima Y, Takebayashi H, Sakagami M. Clinical study of Wegener's granulomatosis in the head and neck region. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (AP-VAS 2012). 2012. 3. 30, Tokyo
2. 岡 秀樹、都築建三、児島雄介、竹林宏記、阪上雅史. 外切開を要した良性副鼻腔疾患の手術症例. 第 22 回日本頭頸部外科学会ならびに学術講演会 2012 年 1 月 26-27 日、福島市
3. 児島雄介、都築建三、岡 秀樹、竹林宏記、阪上雅史. 鼻中隔矯正術および下鼻甲介手術を併用した症例の術後成績. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2011. 2. 16-18、大津市
4. 岡 秀樹、都築建三、児島雄介、阪上雅史. 気管支喘息を合併した慢性副鼻腔炎の検討. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2011. 2. 16-18、大津市
5. Oka H, Tsuzuki K, Daimon T, Kojima Y, Takebayashi H, Sakagami M. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. 11<sup>th</sup> Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011. 12. 8, Kobe.
6. 都築建三、岡 秀樹、竹林宏記、児島雄介、阪上雅史. 副鼻腔炎のESS術後の鼻内所見の検討. 第 50 回日本鼻科学会、2011. 12. 3、岡山市
7. 都築建三. 味覚・嗅覚教育講演. 嗅覚の病態と診断. 第 50 回中部医学検査学(招待講演)、2011. 10. 23、名古屋市
8. 都築建三、岡 秀樹、児島雄介、竹林宏記、深澤啓二郎、阪上雅史. 当科における嗅覚障害症例の検討. 日本味と匂学会第 45 回大会、2011. 10. 5-7、金沢市
9. 三輪高喜、小林正佳、近藤健二、都築建三、小河孝夫. 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する副鼻腔内視鏡手術の治療成績. 日本味と匂学会第 45 回大会、

2011. 10. 5-7、金沢市
10. Takebayashi H, Tsuzuki K, Oka H, Sakagami M, Fukazawa K, Yukitatsu Y. Clinical study of patients presenting with epistaxis. 14th International Rhinologic Society & 30th International Symposium on Infection & Allergy of the Nose (IRS-ISIAN). 2011. 9. 20-23, Tokyo.
  11. Oka H, Tsuzuki K, Takebayashi H, Sakagami M, Fukazawa K. Clinical features of 1665 patients with olfactory disorders. 14th International Rhinologic Society & 30th International Symposium on Infection & Allergy of the Nose (IRS-ISIAN) 2011. 9. 20-23, Tokyo.
  12. Tsuzuki K. Clinical availability of a Self-Administered Odor Questionnaire (SAOQ) for evaluating olfaction. Symposium. Evolution of olfaction function test. 14th International Rhinologic Society & 30th International Symposium on Infection & Allergy of the Nose (IRS-ISIAN). (招待講演) 2011. 9. 21, Tokyo.
  13. Yukitatsu Y, Tsuzuki K, Takebayashi H, Oka H, Sakagami M. Clinical study of 1,515 patients with epistaxis over the last 6 years. American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNSF) Annual Meeting & OTO EXPO. 2011. 9. 11-14. San Francisco, CA.
  14. 児島雄介、都築建三、岡 秀樹、竹林宏記、阪上雅史. 最近5年における片側性副鼻腔炎に対する手術症例の検討. 第41回日本耳鼻咽喉科感染症研究会、2011. 9. 3、東京都
  15. 都築建三、岡 秀樹、岡崎 健、竹林宏記、阪上雅史. 多量鼻出血から診断されたアグレッシブNK細胞白血病の症例. 第73回耳鼻咽喉科臨床学会、2011. 6. 24、松本市
  16. 都築建三、竹林宏記、岡 秀樹、阪上雅史. 慢性副鼻腔炎に対する内視鏡手術の術後評価. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2011、2011. 5. 21、京都市
  17. 都築建三、竹林宏記、岡 秀樹、阪上雅史. 気管支喘息を合併した慢性副鼻腔炎手術症例の検討. 第29回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2011. 2. 11、大分市
  18. 都築建三、竹林宏記、岡 秀樹、阪上雅史. 前篩骨洞嚢胞開放術後に眼神経領域の帯状疱疹を生じた1症例. 第40回日本耳鼻咽喉科感染症研究会、2010. 9. 4、名古屋市
  19. 都築建三、竹林宏記、岡 秀樹、阪上雅史. 慢性副鼻腔炎のESS症例における術前画像と術後鼻内の比較検討. 第49回日本鼻科学会、2010. 8. 27、札幌市
  20. Takebayashi H, Tsuzuki K, Oka H, Sakagami M. Results of endoscopic sinus surgery for pediatric sinusitis. 24th Congress of the European Rhinologic Society & 29th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose (IRS-ISIAN). 2010. 6. 23, Geneva.
  21. Tsuzuki K, Takebayashi H, Oka H, Sakagami M. Effect of sinus surgery on olfactory disorder due to chronic sinusitis. 24th Congress of the European Rhinologic Society & 29th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose (IRS-ISIAN). 2010. 6. 22, Geneva.
  22. 都築建三、竹林宏記、岡 秀樹、阪上雅史. 嗅覚障害に対するESSの有効性の検討. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2010. 05. 20-22、仙台市
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
都築 建三 (TSUZUKI KENZO)  
兵庫医科大学・医学部・講師  
研究者番号：50441308
  - (2) 研究分担者
  - (3) 連携研究者