

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 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21592174

研究課題名（和文） 嗅神経経由の輸送を利用した他覚的嗅覚検査の開発

研究課題名（英文） Objective olfactory function test with olfactory nerve transport

研究代表者

志賀 英明（SHIGA HIDEAKI）

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：80436823

研究成果の概要（和文）：タリウム-201 の経鼻投与と SPECT 及び MRI により末梢嗅神経輸送機能を評価し、健常者と嗅覚障害者を比較した。外傷性嗅覚障害に加え感冒罹患後や慢性副鼻腔炎による嗅覚障害においても、タリウム-201 の経鼻的嗅神経輸送機能が低下していることを明らかとした。さらにタリウム-201 の経鼻的嗅神経輸送機能と基準嗅力検査域値（認知、検知）とで有意な相関を認めた。また臨床試験被験者において憂慮すべき合併症は認めなかった。

研究成果の概要（英文）：We assessed peripheral olfactory nerve transport function by performing combined single photon emission computed tomography (SPECT) and magnetic resonance imaging (MRI) after nasal administration of thallium-201 (^{201}Tl) to determine whether olfactory nerve transport function was reduced in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers. Nasal ^{201}Tl olfactory transport was significantly lower in the patients with head trauma, respiratory infection, and chronic rhinosinusitis than in healthy volunteers. Furthermore, nasal ^{201}Tl olfactory transport was significantly correlated with odor recognition threshold and odor detection threshold by T&T olfactometry in the healthy volunteers and the olfaction-impaired patients evaluated as a single group. No subjects experienced any adverse events.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：耳鼻咽喉科学

科研費の分科・細目：鼻科学

キーワード：嗅覚障害、分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

嗅覚障害で医療機関を受診する年間患者数は本邦で約 14 万人(味覚障害を合わせて)、米国で 20 万人、オーストリア・ドイツ・スイスで 8 万人と、多くの嗅覚障害患者が存在するにも関わらず、聴覚での ABR に該当するような他覚的嗅覚検査法が未だ実用化されていない。従って鼻科医は嗅覚障害患者を前にして正確な病態を把握出来ずに、嗅覚障害の診療を行わざるおえない現状である。画像診断としての MRI, CT の精度は向上したが、嗅神経の連続性や嗅覚機能をみることは未だにできていない。従って嗅覚障害の原因として頻度の高い、鼻副鼻腔炎、感冒および頭部外傷に伴う嗅覚障害の原因部位の詳細は明らかではない。動物実験の成果から ^{201}Tl の鼻腔内投与により安全に嗅覚伝導路の連続性ならびに嗅覚機能が評価できるものと考え、われわれは新たな画像検査を SPECT-MR (S&M) オルファクトシンチグラフィと名づけて、臨床試験へ発展させることとした。

2. 研究の目的

- (1) 嗅覚正常の健常被験者を対象に、 ^{201}Tl の投与方法、投与量ならびに適切な計測法、計測時間などを決定し、臨床検査としての標準化と安全性の確認を計る。
- (2) 嗅覚障害部位の診断: 嗅覚障害患者に対して ^{201}Tl 鼻腔投与を行い、障害部位診断の指標となりうるか検討する。

3. 研究の方法

(1) 健常者における S&M オルファクトシンチグラフィ測定

本研究に同意を得られ、問診ならびに基準嗅力検査により嗅覚障害がないことが確認できた成人に対して、これまでの研究に継続

し SPECT-CT と MRI を用いて S&M オルファクトシンチグラフィの画像診断としての有用性と人体に対する ^{201}Tl 経鼻投与の安全性の検討を行なった。

(2) 嗅覚障害患者を対象とした臨床試験

嗅覚障害患者(鼻副鼻腔炎、感冒罹患後、頭部外傷性)を対象に、S&M オルファクトシンチグラフィを用いた嗅覚障害診断法の検討を目的とした臨床試験を行なった。

(3) ^{201}Tl 鼻腔投与における被曝線量の推定 S&M オルファクトシンチグラフィ実施時の放射線被曝線量を評価した。被曝計算の対象にはファントム内に気道が定義づけられている最新の ICRP 男性ボクセルファントムを用いた。電磁放射線の吸収率計算にはモンテカルロコード EGS4-UCSAF を用い、得られた結果を元に ^{201}Tl による線源組織と標的組織間の S 値[mGy/(MBq*s)]を算出した。またヒト臨床試験で得られた画像を解析し、鼻腔内の ^{201}Tl の薬物動態による累積放射能[MBq*s]を算出した。この値と組織間の S 値を基に、MIRD 法を用いて単位投与放射能あたりの組織線量[mGy/MBq]を求めた。

4. 研究成果

(1) 健常者対象のパイロット研究

本研究に同意を得られ、問診ならびに基準嗅力検査により嗅覚障害がないことが確認できた健常成人男性 5 名に対して、S&M オルファクトシンチグラフィの画像診断としての有用性と人体に対する ^{201}Tl 経鼻投与の安全性の検討を行った。 ^{201}Tl 経鼻投与 24 時間後に、嗅神経に該当する部位に ^{201}Tl 高集積を認めた(図 1)。特に SPECT-CT 単独よりも MRI 画像と合成画像を作成することで、より詳細に ^{201}Tl 集積部位を描出できることが明らかとなった。

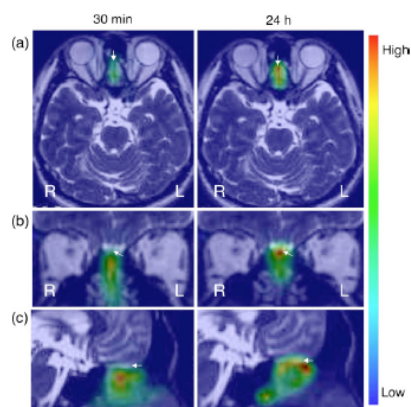


図1 ^{201}Tl 経鼻投与後のSPECT-MRI画像
(健常者；30分後、24時間後) 矢印：嗅球
(a) 軸位断 (b) 冠状断 (c) 矢状断

さらにSPECT-CTとMRI画像の融合に、Mutual information法が有用であることが判明した。塩化タリウム溶液 ($^{201}\text{TlCl}$) の投与量は、経静脈投与で通常行っている ^{201}Tl シンチグラフィ (心臓など) での投与量(1ml, 74MBq/ml)の3分の一程度で十分なことが明らかとなった。 ^{201}Tl 経鼻投与1週間後に、被験者の嗅覚を基準嗅力検査により評価したが、嗅覚には有意な変化は認めなかった。また ^{201}Tl 経鼻投与後の鼻腔ファイバースコープでの観察でも鼻腔内粘膜に異常所見は認めなかった。その他、被験者の全身状態に特に顕著な影響は認めなかった。

以上の結果より ^{201}Tl 経鼻投与の人体への安全性と、S&Mオルファクトシンチグラフィの至適条件が明らかとなった。また嗅覚正常な被験者では、 ^{201}Tl は経鼻腔的に嗅球へ到達することが画像による客観的方法で明らかとなった。

(2) 患者対象臨床試験

金沢医科大学耳鼻咽喉科嗅覚外来を受診した嗅覚障害患者のうち、本研究への参加同意を得られた嗅覚障害患者 (原因疾患：頭部外傷、感冒または慢性副鼻腔炎) を対象に基準

嗅力検査により嗅覚障害レベルを測定した後にS&Mオルファクトシンチグラフィの画像診断としての有用性と嗅覚障害患者における ^{201}Tl 経鼻投与の安全性の検討を行った。また健常者における検討も女性を含め計7名に施行した。嗅覚障害者においては原因疾患に関わらず、鼻腔の嗅上皮への ^{201}Tl 集積の低下とともに嗅球への ^{201}Tl 移行度が顕著に健常者と比較し低下を認めた (図2)。健常者と嗅覚障害者を合わせた検討で嗅球への ^{201}Tl 移行度と基準嗅力検査域値 (認知、検知) との有意な相関を明らかとした。

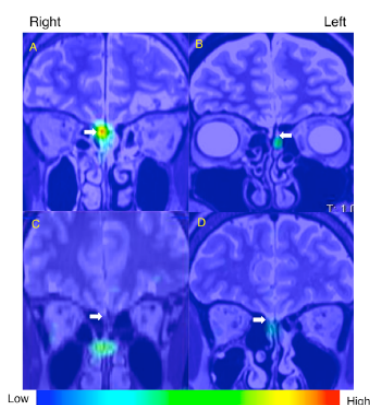


図2 ^{201}Tl 経鼻投与24時間後 (A) 健常者 (B) 頭部外傷後 (C) 感冒罹患後 (D) 慢性副鼻腔炎 矢印：嗅球

さらに被験者それぞれのMRI画像より得られた嗅球体積の推定値と嗅球への ^{201}Tl 移行度との相関の有無を、被験者全体で検討したところ有意な相関が得られた。また健常者と比較し嗅覚障害患者における嗅球体積の推定値は、他施設の報告と同様に著明に低下していることが明らかとなった。以上の結果から、嗅覚障害患者一般における末梢嗅神経の連続性の減少と嗅球体積低下との関連が示唆された。平成21年度から平成24年度までに嗅覚健常者と嗅覚障害者を合わせ50名の被験者を対象にS&Mオルファクトシンチグラフィを施行したが有害事象は認めなかった。

(3) S&M シンチでの被曝線量の推定

S&M オルファクトシンチグラフィ実施時の放射線被曝線量を評価した結果、鼻腔内投与方法による鼻腔、水晶体、および脳内の単位放射能あたりの被曝線量はそれぞれ 8.7mGy/MBq、0.026mGy/MBq、0.0030mGy/MBq であった。S&M オルファクトシンチグラフィで用いる1回あたりの ²⁰¹Tl は約 22MBq であり、最大の被曝線量部位の鼻腔においても被験者が受ける検査1回あたりの実効線量はおおよそ 10mSv (頸部 CT の 1~2 回分) で放射線障害を誘起する線量ではないことが明らかとなった。

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 24 件)

1. Shiga, H. (1 番目), Taki, J. (2 番目), Washiyama, K., 他10名.
Assessment of olfactory nerve by SPECT-MRI image with nasal thallium-201 administration in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers. *PLoS ONE* 8 (2) : e57671, 2013. 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0057671.
2. 志賀英明 (1 番目), 長岡三樹矢, 鷺山幸信, 他3名. 嗅球除去によるインスリン様成長因子-I脳内輸送の低下. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス* 27, 62-64, 2013. 査読無
3. Kinase, S., Washiyama, K., Shiga, H. (3 番目), 他6名. Internal dosimetry for nasal thallium-201 administration. *KEK Proceedings* 7 ; 35-40, 2012. 査読無
4. 三輪高喜, 山田奏子, 山本純平, 木下裕子, 志賀英明. 副鼻腔炎による嗅覚

障害に対する鼻内内視鏡手術の工夫 - 中鼻甲介開窓術-. *耳鼻咽喉科展望*

55:376-379, 2012. 査読無

5. 志賀英明, 山本純平, 三輪高喜. 末梢嗅神経を介した脳内への微小粒子の輸送-嗅覚障害における課題-. *耳鼻咽喉科展望* 55 (補1) : 15-19, 2012. 査読無
6. 志賀英明, 山本純平, 三輪高喜. 嗅神経輸送機能の臨床診断. *薬学雑誌* 132 (11) : 1263-1266, 2012. 査読無
7. 志賀英明, 三輪高喜. 鼻腔内の腫れ: 腫れをみたとき考えること -鑑別疾患とピットフォール-. *JOHNS* 28 (7) : 1011-1014, 2012. 査読無
8. 志賀英明, 三輪高喜. 副鼻腔疾患と頭痛. *MB ENT* 137 : 35-38, 2012. 査読無
9. 志賀英明, 山本純平, 三輪高喜. 嗅神経トランスポートとインスリン様成長因子-Iの脳内輸送. *頭頸部自律神経* 26, 61-63, 2012. 査読無
10. 山本純平, 志賀英明, 鷺山幸信, 天野良平, 三輪高喜. 薬剤性障害モデルにおける漢方製剤の嗅神経保護作用 -神経成長因子との関連-. *頭頸部自律神経* 26, 57-60, 2012. 査読無
11. 小林正佳, 三輪高喜 (2 番目), 志賀英明 (9 番目), 他16名. 静脈性嗅覚検査・希釈法の有用性に関する検討. *日本鼻科学会誌* 51 (4) : 445-449, 2012. 査読有
12. Washiyama, K., Shiga, H. (2 番目), Hirota, K., 他7名. Biological safety of nasal thallium-201 administration : a preclinical study for olfacto-scintigraphy. *J. Radiation Research* 52 (4) : 450-455, 2011. 査読有
DOI:10.1269/jrr.10153.

13. Shiga, H. (1 番目), Taki, J. (2 番目), Yamada, M., 他11名. Evaluation of the olfactory nerve transport function by SPECT-MRI fusion image with nasal thallium-201 administration. *Molecular Imaging and Biology* 13 (6) : 1262-1266, 2011. 査読有
DOI:10.1007/s11307-010-0461-3
14. 三輪高喜(1 番目), 志賀英明(2 番目), 山本純平, 他12名. 嗅神経画像評価のための²⁰¹Tlオルファクトシンチグラフィの試み. *頭頸部自律神経* 24 : 40-43, 2010. 査読無
15. 志賀英明, 三輪高喜. 漢方薬の取り入れ方のコツ 嗅覚障害. *JOHNS* 26 (4) : 592-594, 2010. 査読無
16. 志賀英明, 三輪高喜. 嗅神経再生診断における分子イメージングの応用. *日本鼻科学会誌* 49 (1) : 72-73, 2010. 査読無
17. 三輪高喜, 志賀英明, 小早川達, 斉藤幸子. 嗅覚同定機能測定装置. *JOHNS* 26 (6) : 855-858, 2010. 査読無
18. 都築建三, 三輪高喜(5 番目), 志賀英明(1 2 番目), 他11名. 簡易な嗅覚評価のための「日常のにおいアンケート」. *日本鼻科学会誌* 48 (1) : 1-7, 2009. 査読有
19. Shiga, H. (1 番目), Miwa, T (8 番目). 他6名. Usefulness of curry odorant of odor stick identification test for Japanese in olfactory impairment screening. *Acta Otolaryngologica* 129 (Suppl 562): 91-94, 2009. 査読有
20. Shiga, H., Washiyama, K., Hirota, K., Amano R., Furukawa, M., Miwa, T. Use of thallium transport to visualize functional olfactory nerve regeneration in vivo. *Rhinology* 47: 460-464, 2009. 査読有
DOI:10.4193/Rhin08.213.
21. 志賀英明(1 番目), 三輪高喜(8 番目), 他6名. SPECT/CTによるラット嗅神経の画像評価. *日本鼻科学会誌* 48 (2) : 138-141, 2009. 査読有
22. 志賀英明, 川岸篤史, 宮本謙一, 笠原寿郎, 三輪高喜. 外来化学療法における嗅覚の変化. *日本味と匂学会誌* 16 (3) : 653-654, 2009. 査読有
23. 三輪高喜, 志賀英明, 木下弥生, 広田京子, 土田明日香, 古川亙. 嗅覚障害に対するアイソトープを用いた機能的画像診断. *日本鼻科学会誌* 48 (1) : 82-84, 2009. 査読無
24. 志賀英明, 三輪高喜. 嗅神経再生と分子イメージング. *日本味と匂誌* 16 (1) : 11-15, 2009. 査読無
- [学会発表] (計 28 件)
1. 志賀英明. 嗅覚障害の病態研究における分子イメージングの応用. 日本味と匂学会第 46 回大会 研究奨励賞受賞講演 大阪市, 10月3日-5日, 2012.
2. Shiga, H. et al. Clinical diagnosis of the olfactory nerve transport function. The 15th International Symposium on Olfaction and Taste. Stockholm, Sweden, June 23-27, 2012.
3. 志賀英明, 他. 嗅覚障害と嗅神経輸送機能の臨床診断. 日本薬学会第 132 年会 シンポジウム 札幌市, 3月28日-31日, 2012.
4. 志賀英明, 他. Reduced olfactory nerve transport function in patients with olfactory disorders. 日本味と匂学会第 45 回大会 シンポジウム(英語発表).

- 金沢市, 10月5日-7日, 2011.
5. Shiga, H. et al. Reduced olfactory nerve transport function and olfactory bulb volume in patients with olfactory disorders. The 14th Congress of the International Rhinologic Society. The 30th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Tokyo, Japan, September 20-23, 2011.
 6. 志賀英明、他. 末梢嗅神経を介した脳内への微小粒子の輸送-嗅覚障害における課題-. 第35回日本医用エアロゾル研究会 シンポジウム. 東京都, 9月2日-3日, 2011.
 7. Shiga, H. et al. Olfactory bulb neurogenesis and olfactory nerve transport. Keystone symposia, Adult neurogenesis. Taos, USA, January 9-14, 2011.
 8. Shiga, H. et al. Thallium olfacto-scintigraphy visualizes nasal transport to the olfactory bulb. The 29th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Geneva, Switzerland, June 20-24, 2010.
 9. Shiga, H. et al. Regeneration of olfactory nerve is accelerated by oral intake of TJ-137 (Chinese medicine; Kamikihitou) *in vivo*. The 29th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose. Geneva, Switzerland, June 20-24, 2010.
 10. 志賀英明、他. 嗅神経再生診断における分子イメージングの応用. 第48回日本鼻科学会 シンポジウム. 松江市, 10月1日-3日, 2009.
 11. Shiga, H. et al. Clinical imaging of thallium transport in the human olfactory nerve. 2009 World molecular imaging congress. Montreal, Canada, September 23-26, 2009.
- 他 17 件
- [図書] (計 1 件)
1. Shiga, H. et al. Innovative imaging of olfactory nerve connectivity “Thallium-201 olfacto-scintigraphy”. Reimer, A. (eds); Horizons in World Physics, Nova Science Publishers, New York. 273 : 223-231, 2011.
- [その他]
- ホームページ等
- 金沢医科大学 耳鼻咽喉科学 頭頸部外科学 : 研究
- <http://www.kanazawa-med.ac.jp/ent/006kenkyu.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
- 志賀 英明 (SHIGA HIDEAKI)
金沢医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 80436823
- (2) 研究分担者
- 三輪 高喜 (MIWA TAKAKI)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 20229909
- 中西 清香 (NAKANISHI SAYAKA)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号 : 40532180
(H24 : 連携研究者)
- (3) 連携研究者
- 瀧 淳一 (TAKI JYUNICHI)
金沢大学・附属病院・臨床教授
研究者番号 : 10251927
- 絹谷 清剛 (KINUYA SEIGO)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号 : 20281024