

—原 著—

新型コロナウイルス感染症による嗅覚障害に対する 嗅覚刺激療法の有用性の検討

川口 夕紀¹ 吉野 綾穂² 小町 太郎¹ 新井 琴子¹ 大久保公裕²¹日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科²日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Retrospective Study of the Effectiveness of Olfactory Training in COVID-19 Patients with Olfactory Dysfunction

Yuki Kawaguchi¹, Ayaho Yoshino², Taro Komachi¹,
Kotoko Arai¹ and Kimihiro Okubo²¹Department of Otolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Objective: Olfactory dysfunction (OD) is a common and distinctive symptom in patients with COVID-19. To date, no standardized treatment for COVID-19-associated OD has been established, but olfactory training (OT) is a promising therapeutic intervention. Previous studies have demonstrated the efficacy of OT in the treatment of postinfectious OD, with several investigations demonstrating the effectiveness of OT in addressing OD associated with COVID-19. In this study, we conducted a retrospective investigation to evaluate the effectiveness of OT and to determine the optimal duration of OT for managing COVID-19-associated OD.

Methods: Patients received an OT kit containing four odorants (rose, eucalyptus, lemon, and clove) and were instructed to sniff each one for 10 seconds, twice daily. To assess olfactory function, participants completed the Self-Administered Odor Questionnaire (SAOQ), Visual Analog Scale for Smell (VAS), T&T olfactometry, and an intravenous olfactory test, which were performed at baseline (pre-OT) and at three post-OT intervals (3 months, 6 months, and 1 year).

Results: Seventeen participants (mean age: 39.7 years, SD: 13) completed the study. Significant improvements were observed in SAOQ, VAS and intravenous olfactory test following OT. Specifically, significant differences were identified between the pre-OT and 1-year post-OT for both SAOQ and VAS ($p=0.021$, $p=0.021$, respectively). Additionally, significant differences were noted between the 3-month post-OT and 1-year post-OT for the same measures ($p=0.021$, $p=0.004$, respectively). For the intravenous olfactory test, a significant difference was observed in detection time scores between the 3-month post-OT and 6-month post-OT ($p=0.031$). No significant changes were observed in the T&T olfactometry score.

Correspondence to Yuki Kawaguchi, Department of Otolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Inzai, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: y-kawaguchi@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

Conclusion: These findings suggest that OT led to notable enhancements in olfactory function in patients with COVID-19-associated OD. In terms of the duration of OT, our results indicate there are progressive benefits of OT over time.

(日本医科大学医学会雑誌 2025; 21: 246-253)

Key words: olfactory training, olfactory dysfunction, COVID-19, T&T olfactometry, intravenous olfactory test

はじめに

2019年末に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は全世界に感染拡大し、2020年の流行初期では、その特徴的な臨床症状として急性発症の嗅覚味覚障害が注目された^{1,5}。2020年にヨーロッパの12施設で施行された調査において、軽度から中等度のCOVID-19患者417名のうち、86%の患者が嗅覚障害を、88%の患者が味覚障害を発症していたと報告された¹。その後に報告されたシステマティックレビュー、メタアナリシスでも、PCR陽性患者の53%が嗅覚障害を、44%が味覚障害を発症していたことから、急性発症の嗅覚・味覚障害はCOVID-19の発症を疑う症状の一つであるとの警告もなされた²。2021年年末からのオミクロン株への変遷に伴い、嗅覚・味覚障害の発生頻度は低下したが、その爆発的な感染力により、COVID-19による嗅覚障害・味覚障害患者は現在でも一定数みられている³。

COVID-19による嗅覚障害に対する治療法はいまだに確立されていない。本邦では感冒後嗅覚障害の治療法に準じて、亜鉛や、漢方製剤、ステロイド点鼻および内服、ビタミン製剤などがCOVID-19による嗅覚障害の治療として使用されており、海外からの報告ではクエン酸ナトリウムによる点鼻治療やビタミンA、オメガ3脂肪酸、亜鉛、 α リポ酸などの補充療法などの薬物療法も推奨されているが、いずれも有意な結果を得られていない⁴。そして近年では嗅覚の再生を促す嗅覚刺激療法は検討すべき治療法として注目されている^{5,6}。

嗅覚刺激療法は2009年にHummelらにより報告され、1日2回朝と夕に4種類の嗅素(バラ、ユーカリ、レモン、クローブ)を1つの嗅素につき10秒ずつ嗅ぐという嗅覚障害に対する治療法である⁷。感冒後嗅覚障害患者や⁸、頭部外傷後嗅覚障害患者⁹、パーキンソン病による嗅覚障害患者に対して¹⁰、嗅覚刺激療法の有用性がそれぞれ報告されている。2022年に行わ

れたシステマティックレビューでは、COVID-19による嗅覚障害に対する嗅覚刺激療法の有用性が報告されている¹¹。しかしながら嗅覚刺激療法を行うにあたり、どの程度の期間で回復が期待できるのかを検討した報告は本邦においては少ない¹²。

本研究では、当院でCOVID-19による嗅覚障害に対して嗅覚刺激療法を行った患者を対象として、嗅覚刺激療法施行後12カ月間のフォローアップが可能であった症例の後方視的観察を行い、嗅覚刺激療法の有用性および適切な観察期間の検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象

平成30年12月1日から令和6年10月31日の期間に、嗅覚障害を主訴に日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科を受診し、COVID-19による嗅覚障害と診断され嗅覚刺激療法を施行した17例を対象とした。本研究は日本医科大学千葉北総病院倫理委員会の承認および患者へのインフォームド・コンセントを得て行った(承認番号H-2024-161)。

方法

1. 嗅覚機能評価

嗅覚機能問診(日常のにおいアンケート、においのVisual Analog Scale (VAS))、基準嗅力検査、静脈性嗅覚検査を用いて嗅覚機能の評価を行った。

1.1 日常のにおいアンケート

日常のにおいアンケートは都築らにより報告された簡易な嗅覚評価を目的としたアンケートである¹³。日本人に馴染み深い嗅素20項目についてそれぞれについて「わかる(2点)」、「時々わかる(1点)」、「わからない(0点)」、「最近かいていない、かいたことがない(評価不能項目)」とし、20項目のうち評価不能項目が10項目未満のものを有効例として、評価可能であった項目を用いて百分率(%)で評価する方法で

ある。日常のにおいアンケート結果を日常のにおいアンケートスコア (0~100%) とした。

1.2 においの Visual Analog Scale (VAS)

左端に「とても悪い (ほとんどにおいがわからない)」、右端に「とても良い (においがよくわかる)」と記載した10 cm スケールバーの線上に1カ所チェックしてもらい、左端から何 mm か測定して得られた数値を、においの VAS スコアとした (0~100 mm)。

1.3 基準嗅力検査

T&T オルファクトメーター (第一薬品産業株式会社, 東京) を用いて行う検査である^{14,15}。T&T オルファクトメーターは嗅覚測定用基準臭 A から E の5種類の匂いで構成され、各臭素は0を正常嗅覚者の域値濃度とし、10倍希釈でBをのぞいてにおいが-2から5までの8段階に、Bのみ-2から4までの7段階に分けられており、-2が最も低濃度である。

基準臭 A~E までの5臭を、低濃度~高濃度の順に、A(バラの花のニオイ, 軽くて甘いニオイ), B(焦げたニオイ, カラメル)のニオイ), C(腐敗臭, 古靴下の匂い, 汗くさいニオイ, 納豆のニオイ), D(桃のカンヅメ, 甘くて重いニオイ), E(糞臭, 野菜くずのニオイ, 口臭, いやなニオイ)の順で検査を行う¹⁴。ニオイ紙の先端10 mmを上記の基準臭に浸し、被験者の鼻孔真下の1~2 cmまで持っていき、被験者がにおいを初めて感じた濃度を検知域値、次に何の匂いか表現できたときの濃度を認知域値とする。5種の嗅素の検知域値、認知域値の平均(A+B+C+D+E)/5を求め、それぞれ平均検知域値、平均認知域値とする。嗅覚障害の程度は、5嗅素の平均認知域値 \leq 1.0を正常、1.2~2.4を軽度低下、2.6~4.0で中等度低下、4.2~5.4を高度低下、5.6~を脱失と5段階に分けられている。

1.4 静脈性嗅覚検査

静脈性嗅覚検査はアリナミンテストとも呼ばれ、アリナミン[®]注射液 (一般名; プロスルチアミン, 10 mg, 2 mL, 武田テバ薬品株式会社) を静脈内に注射し、注射開始からにおい(ニンニクまたはタマネギのようなアリナミン臭)を感じるまでの時間(潜伏時間)とにおいを感じてから消失するまでの時間(持続時間)を測定する検査である。静脈注射後、血液循環時間を経て、プロスルチアミンの分解産物の混合ガスが肺で拡散し呼気中に排泄され、後鼻孔経由で嗅上皮に至り、嗅細胞を刺激してにおいが生じるのが主なメカニズムであると考えられている^{16,17}。正常者の測定値は潜伏時間が6~10秒(平均8秒)であり、持続時間が

49~95秒(平均70秒)である。嗅覚障害では潜伏時間の延長と持続時間の短縮が生じ、においを全く感知できない場合は嗅覚脱失とする^{18,19}。

2. 嗅覚刺激療法

嗅覚刺激療法とは、4種類の香り(バラ, ユーカリ, レモン, クローブ)を10~15秒ずつ1日に2回嗅ぐ訓練を施行する方法である⁶。50 mLの遮光瓶にそれぞれ綿球を1つ入れ、4種類のアロマオイル(バラ, ユーカリ, レモン, クローブ(生活の木))をそれぞれ1 mLずつ滴下したものを作成し、4つの瓶を1セットとして対象者に渡した。それぞれの瓶につき10~15秒ずつ嗅ぐよう指導し、1日2回施行するよう指導した。

初回外来受診時(嗅覚刺激療法開始前)、嗅覚刺激療法開始3カ月後、6カ月後、1年後の時点でそれぞれ嗅覚機能評価を行った。

3. 統計解析

解析にはIBM SPSS Statistics Dataを使用し、p値は $p < 0.05$ を有意とした。解析項目である日常のにおいアンケートスコア、においのVASスコア、基準嗅力検査検知域値、認知域値、静脈性嗅覚検査潜伏時間、持続時間についてそれぞれ正規性分布の検定を行った。サンプルサイズが小さいため、Shapiro-Wilk検定を用いた。基準嗅力検査の認知閾値のみ正規分布に従わなかったため、Friedman検定を行なった。その他の項目については反復測定分散分析(repeated measurement ANOVA)を用いて、嗅覚刺激療法開始前、開始3カ月後、6カ月後、1年後のそれぞれの項目につき比較を行った。反復測定分散分析において有意差を認めた場合、Post hoc検定としてBonferroni法を実施した。

結 果

COVID-19による嗅覚障害患者17名(男性10名, 女性7名, 平均年齢39.7歳(± 13.0 SD))のデータを解析対象とした。COVID-19発症から嗅覚刺激療法開始までの期間は平均5.8カ月(± 6.2 SD)であった。日常のにおいアンケートスコア、においのVAS、基準嗅力検査検知域値、基準嗅力検査認知域値、静脈性嗅覚検査潜伏時間、静脈性嗅覚検査持続時間の結果をそれぞれ示す(図1~6)。

日常のにおいアンケートでは有意なスコア改善を認め($F(3, 9)=5.16, p=0.024, \eta^2=0.63$)、嗅覚刺激療法開始前と開始1年後の間($p=0.021$)、開始3カ月後と1年後の間($p=0.021$)で有意にスコアの改善を認

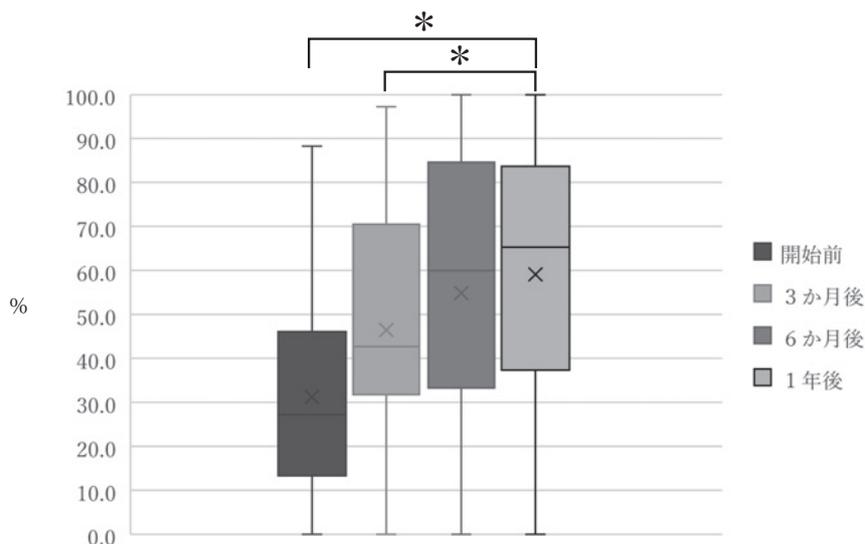


図1 嗅覚刺激療法開始前後のにおいアンケートの変化

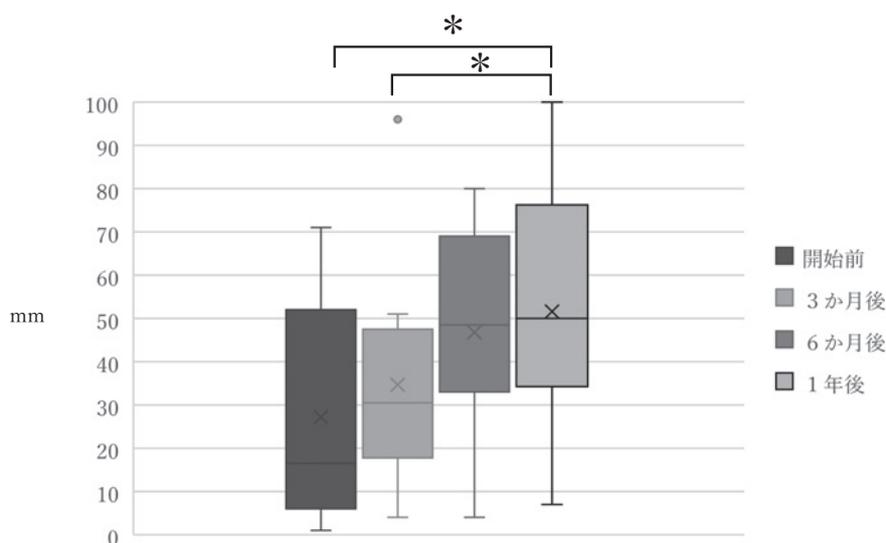


図2 嗅覚刺激療法開始前後のVASスコア結果の変化

めた (図1). においのVASでも有意なスコア改善を認め (F(3, 9)=7.40, p=0.008), 嗅覚刺激療法開始前と開始1年後の間 (p=0.021), 開始3カ月後と1年後の間 (p=0.004) で有意にスコアの改善を認めた (図2). 基準嗅力検査検知域値, 認知域値ではどちらも有意差を認めなかった (図3, 4). 静脈性嗅覚検査においては持続時間で有意差は認めなかったものの (図5), 潜伏時間は有意に短縮し (F(3, 6)=5.48, p=0.037, $\eta^2=0.73$), 嗅覚刺激療法開始3カ月後と6カ月後の間で有意に潜伏時間が短縮した (p=0.031) (図6).

考察

日常のにおいアンケートおよびVASスコアでは嗅覚刺激療法開始前と開始1年後, 開始3カ月後と1年後の間で有意なスコアの改善が認められた. 一方, 静脈性嗅覚検査において嗅覚刺激療法開始3カ月後と6カ月後の間で潜伏時間の短縮が認められた.

Lechienらは, COVID-19患者の嗅覚障害は, 従来の感冒症状後嗅覚障害とは臨床的特徴が異なり, 嗅覚障害の発生率は高いものの, 改善率が高いとも報告している¹. 嗅覚障害は, 鼻腔から大脳の嗅覚野である

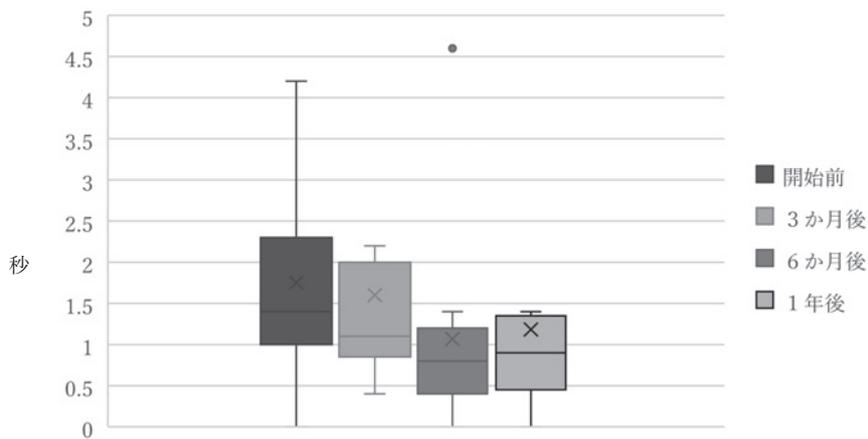


図3 嗅覚刺激療法開始前後の基準嗅覚検査検知域値の変化

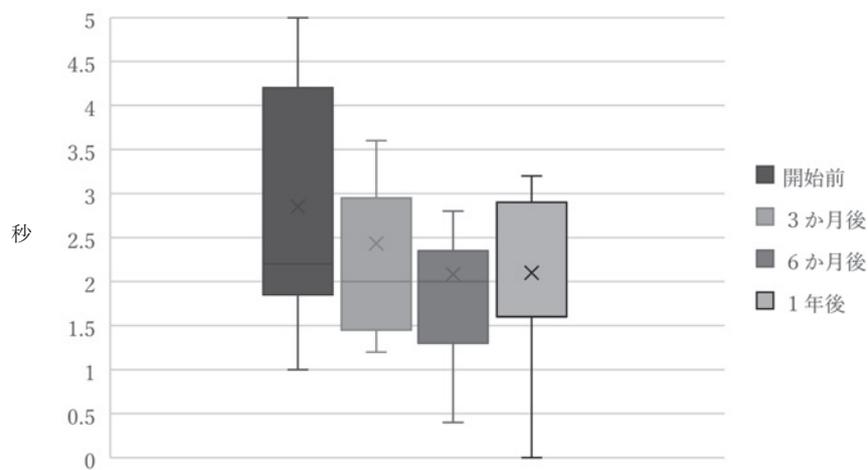


図4 嗅覚刺激療法開始前後の基準嗅覚検査認知域値の変化

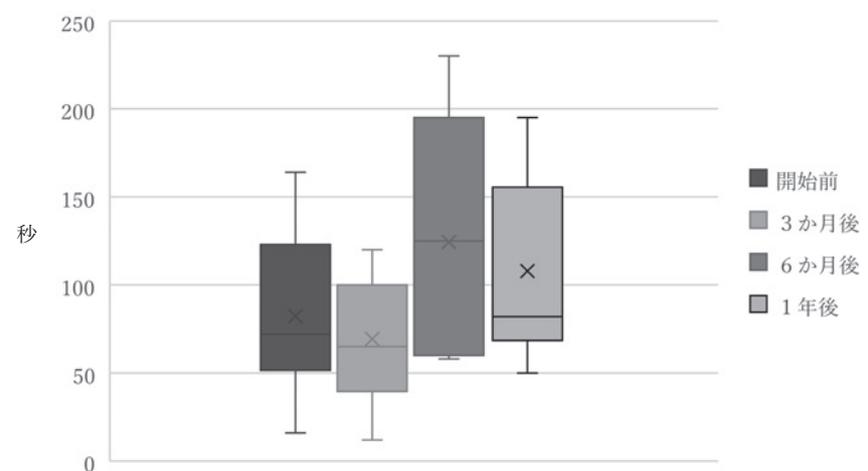


図5 嗅覚刺激療法開始前後の静脈性嗅覚検査持続時間の変化

眼窩前頭皮質までのあらゆる嗅覚路の異常により生じその部位によって気導性、嗅神経性、中枢神経性嗅覚

障害の3つに分類されているが²⁰、COVID-19 発症早期に症状改善が見られることに関しては、嗅粘膜の炎

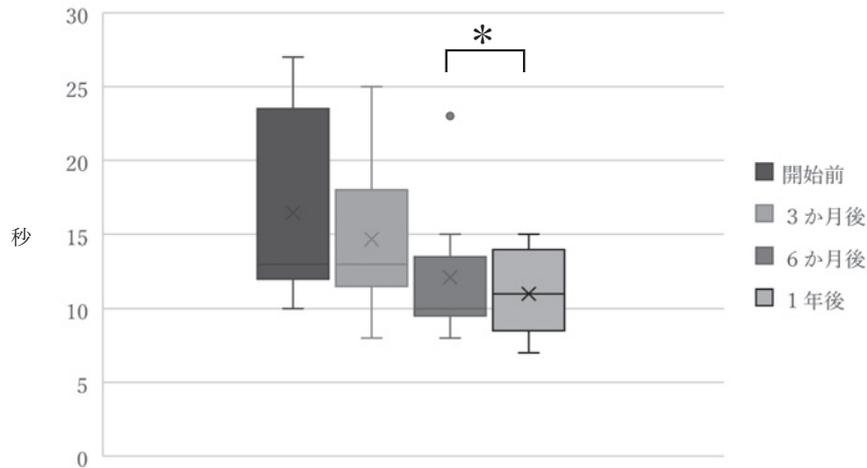


図6 嗅覚刺激療法開始前後の静脈性嗅覚検査潜伏時間の変化

症による気導性嗅覚障害が原因であり、多くの場合嗅神経にまで障害が及ばないことによるものだろうと推測されている²¹。COVID-19による嗅覚障害患者では発症初期のMRIでは嗅裂の閉塞所見を認め、嗅覚機能も低下していた一方、発症から1カ月後には嗅覚機能は改善し、嗅裂の閉塞所見の閉塞の改善および嗅覚機能の改善を認め、嗅覚機能と嗅裂の閉塞には有意な相関を認めたと報告されており²²、嗅裂の閉塞といった物理的に気道が閉塞することにおいて分子が嗅粘膜まで到達しないために生じる気導性嗅覚障害はCOVID-19の嗅覚障害の一因であると考えられる。しかしながら嗅裂の閉塞が改善もしくは最初から認めない患者においても嗅覚障害は出現することがあり、嗅神経性嗅覚障害および中枢性嗅覚障害の存在も示唆されている^{21,23}。感冒後嗅覚障害と同様に、嗅細胞が脱落することやウイルス感染によって生じた炎症性サイトカインによる細胞・組織障害、ウイルス感染部位が周囲組織の細胞死を誘導することによる細胞・組織障害、ウイルス感染による血管障害を起因とする細胞・組織障害などが生じることにより、嗅神経性嗅覚障害および中枢性嗅覚障害が起こると推測されている²³。嗅覚伝導路では複数のシナプスを介して嗅覚情報が伝達されており、そのシナプス前ニューロンに強い刺激を負荷することでシナプス可塑性を誘導できる。実際には、最初のシナプス前ニューロンである嗅神経細胞に強い刺激を与えて、まずは嗅球のシナプス(糸球体)に変化を起こすのが簡便で有効な手法と考えられている。そして末梢受容体である嗅細胞はニューロンでありながらも再生能力が強く、活発なターンオーバーをするという特徴があることから⁸、「強い匂いを反復して嗅ぐこと」、すなわち「嗅覚刺激」が有効な治療法

となり、これが「嗅覚刺激療法」の原理と考えられている²⁴。マウスを用いた研究では、嗅細胞の再生は嗅覚刺激によって促進されることが報告されている²⁵。

嗅上皮を障害したマウスでは、静脈性嗅覚検査における潜伏時間の延長が認められたことから、静脈性嗅覚検査の潜伏時間の延長は嗅上皮障害の程度を反映していると報告されている²⁶。今回の結果では、静脈性嗅覚検査において嗅覚刺激療法開始3カ月後と6カ月後の間で潜伏時間の有意な短縮が認められ、嗅上皮の障害が改善した可能性が示唆された。ヒトでの嗅上皮の再生については今後の更なる研究が望まれるが、嗅覚刺激療法の継続により、症状の改善が認められた背景には、嗅覚刺激によって嗅細胞の再生が促進された可能性はある。

また、HwangらはCOVID-19による嗅覚障害発症後、急性期(30日以内)および慢性期(30日以降)いずれにおいても嗅覚刺激療法の施行で嗅覚スコアは有意に改善すると報告している¹¹。本研究では嗅覚障害発症から嗅覚刺激療法開始までの平均は5.8カ月であり、発症30日以内の急性期の患者はいなかった。Hwangらの報告の通り、慢性期においても嗅覚刺激療法により嗅覚改善が期待できると考えられた。

嗅覚刺激療法の期間については、2022年に行われたシステマティックレビューおよびメタアナリシスによると、嗅覚刺激療法の実施期間2カ月を基準とし、2カ月以上嗅覚刺激療法を行った場合と比較し、嗅覚機能に有意差はなかったと報告されている¹¹。ただし、用いられた研究データのうち、3カ月以上継続して嗅覚機能を評価できた研究は数少なく、長期的な観察が必要であるとされている。今回われわれは、嗅覚刺激療法開始後1年間と長期継続して嗅覚機能を評価でき

た。その結果、嗅覚刺激療法開始前と開始1年後の比較および、開始3カ月後と1年後の比較で嗅覚の自覚症状の有意な改善を認めた。臨床的に注目すべきは、嗅覚刺激療法開始前と開始1年後の比較で有意な改善を認めたことであり、短期間で改善が見られなかったとしても、長期観察を行うことで嗅覚の改善がみられる可能性が示唆された。

基準嗅力検査では検知域値、認知域値ともに統計学的に有意な改善を認めなかった。金井らは、嗅覚障害患者に対して嗅覚刺激療法を施行し3カ月の経過を追い、本研究同様に基準嗅力検査の検知域値、認知域値ともに嗅覚刺激療法開始前と3カ月後で有意差を認めず、日常のにおいアンケートおよびVASでは有意に改善を認めたと報告している¹²。金井らの報告では、感冒後嗅覚障害や特発性嗅覚障害も含まれており、COVID-19による嗅覚障害症例を対象とした研究ではなかったが、主観的データである日常のにおいアンケートおよびVASでは有意な改善を認めるのに対し、基準嗅力検査で有意差を認めなかったことについて、症例数を増やし長期的な基準嗅力検査での評価が必要と述べている。今回のわれわれの研究も後方視研究であり解析対象データが少ない。今後さらに症例を増やして長期的に検討することで基準嗅力検査でも有意な差を認めるのか、検討していく必要がある。

また、本研究では嗅覚刺激療法を実施しない対照群を設定していないため、嗅覚の自然回復の可能性も否定できていない。今後の課題として、嗅覚刺激療法を実施しない対照群を用いた前向き研究を検討していくことも必要であると考えらる。

結 語

COVID-19による嗅覚障害患者に対して嗅覚刺激療法を行った患者の嗅覚機能を1年間観察し、嗅覚刺激療法の有用性および適切な観察期間の検討を行った。静脈性嗅覚検査の潜伏時間、日常のにおいアンケートおよびおいのVASに関しては嗅覚刺激療法の有用性が示唆された。また嗅覚刺激療法開始から1年の間で有意な改善を認めたことから、嗅覚刺激療法は開始して数カ月の間に改善を認めなかったとしても、1年程度は継続することが重要であり、特に自覚症状の改善に有用であることが確認できた。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし

文 献

1. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al: Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277: 2251–2261. Epub 20200406. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. PubMed PMID: 32253535; PubMed Central PMCID: PMC7134551
2. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T: The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163: 3–11. Epub 20200505. doi: 10.1177/0194599820926473. PubMed PMID: 32369429
3. Von Bartheld CS, Wang L: Prevalence of Olfactory Dysfunction with the Omicron Variant of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells* 2023; 12: 430. doi: 10.3390/cells12030430
4. Webster KE, O'Byrne L, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ: Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7: CD013877. Epub 20210722. doi: 10.1002/14651858.CD013877.pub2. PubMed PMID: 34291812; PubMed Central PMCID: PMC8406518
5. Neta FI, Fernandes ACL, Vale AJM, et al: Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100035. Epub 20210605. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100035. PubMed PMID: 34870148; PubMed Central PMCID: PMC8178068
6. Whitcroft KL, Hummel T: Olfactory Dysfunction in COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 2512–2514. doi: 10.1001/jama.2020.8391
7. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hahner A, Weidenbecher M, Huttenbrink KB: Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009; 119: 496–499. doi: 10.1002/lary.20101. PubMed PMID: 19235739
8. Damm M, Pikart LK, Reimann H, et al: Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014; 124: 826–831. Epub 20130919. doi: 10.1002/lary.24340. PubMed PMID: 23929687
9. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J: Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013; 123: 85–90.
10. Haehner A, Tosch C, Wolz M, et al: Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8: e61680. Epub 20130417. doi: 10.1371/journal.pone.0061680. PubMed PMID: 23613901; PubMed Central PMCID: PMC3629137
11. Hwang SH, Kim SW, Basurrah MA, Kim DH: The Efficacy of Olfactory Training as a Treatment for Olfactory Disorders Caused by Coronavirus Disease-2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2023; 37: 495–501. Epub 20230112. doi: 10.1177/19458924221150977. PubMed PMID: 36635974
12. 金井健吾, 岡 愛子, 赤松摩紀ほか: リハビリテーション

- ンの枠組みの中で行う嗅覚刺激療法の確立. 日本鼻科学会誌 2023; 62: 300-309. doi: 10.7248/jjrhi.62.300
13. Tsuzuki K, Fukazawa K, Takebayashi H, et al: Olfactory Evaluation Using a Self-Administered Odor Questionnaire. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology)* 2009; 48: 1-7. doi: 10.7248/jjrhi.48.1
 14. 浅賀英世: 基準嗅力検査. *日本味と匂学会誌* 1994; 1: 35-38. doi: 10.18965/tasteandsmell.1.1_35
 15. 高木貞敬, 豊田文一, 北村 武: 嗅覚測定の実際. 嗅覚障害その測定と治療. 1978; pp 1-14.
 16. 風間玲子: 静脈性嗅覚検査の基礎的研究: 呼気中嗅素濃度について. 1981; 昭和大学.
 17. 阪上雅史: 嗅覚・味覚障害の臨床最前線. 2003; 文光堂.
 18. 内田 淳: 基準嗅力検査 (T&T オルファクトメトリ), 静脈性嗅覚検査 (アリナミンテスト) の有用性と信頼度. *日本鼻科学会誌* 2006; 45: 75-78. doi: 10.7248/jjrhi1982.45.1_75
 19. 三輪高喜, 志賀英明, 塚谷才明, 古川 凖: 嗅覚研究・臨床の進歩. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2008; 111: 399-404. doi: 10.3950/jibiinkoka.111.399
 20. 三輪高喜, 池田勝久, 小河孝夫, 近藤健二, 志賀英明: 嗅覚障害診療ガイドライン. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology)* 2017; 56: 487-556. doi: 10.7248/jjrhi.56.487
 21. 久壽米木駿大, 上羽瑠美, 近藤健二, 山唄達也: COVID-19による嗅覚・味覚障害のメカニズム. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 2021; 58: 1350-1355. doi: 10.2490/jjrmc.58.1350
 22. Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, et al: Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology* 2020; 95: e3145-e3152. Epub 20200911. doi: 10.1212/WNL.0000000000010806. PubMed PMID: 32917809
 23. Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS: Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends in Neurosciences* 2023; 46: 75-90. doi: 10.1016/j.tins.2022.11.003
 24. 奥谷文乃: 嗅覚刺激療法の有用性. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 2021; 58: 1356-1360. doi: 10.2490/jjrmc.58.1356
 25. Kikuta S, Sakamoto T, Nagayama S, et al: Sensory deprivation disrupts homeostatic regeneration of newly generated olfactory sensory neurons after injury in adult mice. *J Neurosci* 2015; 35: 2657-2673. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2484-14.2015. PubMed PMID: 25673857; PubMed Central PMCID: PMC6605607
 26. Kikuta S, Matsumoto Y, Kuboki A, et al: Longer latency of sensory response to intravenous odor injection predicts olfactory neural disorder. *Scientific Reports* 2016; 6: 35361. doi: 10.1038/srep35361

(受付: 2025年1月30日)

(受理: 2025年3月11日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。