

Position paper on olfactory dysfunction

日本語翻訳版の掲載に際して

この度、Position paper on olfactory dysfunctionの日本語翻訳版が日本鼻科学会誌において掲載されることとなりました。このポジションペーパーは、世界20か国39名の嗅覚を専門とする医師、研究者による共著として、2017年5月にRhinology誌にSupplement 26号として掲載されたものです。作成の事の起こりは、筆頭著者であるドレスデン工科大学（ドイツ）のThomas Hummel教授が、2014年11月にドレスデンで主催されたClinical Chemosensation 2014と題する国際セミナーまでさかのぼります。3日間の会期の最終日の朝、Meeting of the “International Committee on Smell and Taste”と題するミーティングが開催され、各国から参集した著名な研究者により、人の嗅覚機能、嗅覚障害の診断と治療に関する国際的なコンセンサスペーパー作成のための組織づくりについて討論されました。そして2年6か月の歳月を要して2017年5月に掲載となりました。

ポジションペーパーの内容は、用語の定義から、嗅覚障害の疫学、嗅覚検査、嗅覚の解剖と生理、嗅覚障害の原因、治療と、嗅覚障害診療の全体を網羅するもので、本文が30ページに及ぶ膨大な情報量を持つものであります。これを東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科の森恵莉先生をはじめとするグループ9名が、全文を精読し、2018年1月に兵庫県・有馬温泉で開催された「嗅覚冬のセミナー」で全内容を紹介されました。その内容は、わが国の嗅覚障害の診療に携わる耳鼻咽喉科の先生にも是非ともお知りいただきたいものでありますので、日本語翻訳版を作成していただくこととなりました。

一方、わが国におきましても、日本鼻科学会に嗅覚障害診療ガイドライン作成委員会が2013年9月に立ち上がり、4年の歳月を経て2017年12月に「嗅覚障害診療ガイドライン」が日本鼻科学会から発行されました。それぞれ独立したものでありますが、本邦のガイドラインは、わが国での使用を念頭に入れたものとなっています。是非とも両者を読み比べていただいて、世界とわが国の嗅覚診療における共通点、相違点をご覧いただきたいと思えます。

なお、ポジションペーパー日本語翻訳版の作成にあたりましては、Rhinology誌ならびに筆頭著者のThomas Hummel教授のご厚意による許諾を得ております。また、日本語翻訳版の作成にあたり、多大なるご尽力をいただきました、東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科の先生方に深甚なる敬意を表します。最後に、日本鼻科学会誌での発表にあたり、ご指導、ご助言を賜りました、川内秀之日本鼻科学会前理事長、春名眞一理事長、詳細なご校閲を賜りました岡本美孝理事ならびに竹内万彦編集委員長に感謝の意を表します。

令和2年6月

一般社団法人日本鼻科学会

嗅覚障害診療ガイドライン作成委員長

三輪高喜

Position paper on olfactory dysfunction

日本語翻訳版

Rhinology Volume 54, Supplement 26, March 2017

T. Hummel¹⁾, K.L. Whitcroft¹⁻³⁾, P. Andrews^{2,4)}, A. Altundag⁵⁾, C. Cinghi⁶⁾, R.M. Costanzo⁷⁾, M. Damm⁸⁾, J. Frasnelli^{9,10)}, H. Gudziol¹¹⁾, N. Gupta¹²⁾, A. Haehner¹⁾, E. Holbrook¹³⁾, S.C. Hong¹⁴⁾, D. Hornung¹⁵⁾, K.B. Hüttenbrink¹⁶⁾, R. Kamel¹⁷⁾, M. Kobayashi¹⁸⁾, I. Konstantinidis¹⁹⁾, B.N. Landis^{20,21)}, D.A. Leopold²²⁾, A. Macchi²³⁾, T. Miwa²⁴⁾, R. Moesges²⁵⁾, J. Mullol²⁶⁾, C.A. Mueller²⁷⁾, G. Ottaviano²⁸⁾, G.C. Passali²⁹⁾, C. Philpott^{30,31)}, J.M. Pinto³²⁾, V.J. Ramakrishnan³³⁾, P. Rombaux³⁴⁾, Y. Roth³⁵⁾, R.A. Schlosser³⁶⁾, B. Shu³⁷⁾, G. Soler³⁸⁾, P. Stjärne³⁹⁾, B.A. Stuck⁴⁰⁾, J. Vodicka⁴¹⁾, A. Welge-Luessen⁴²⁾

¹⁾Smell and Taste Clinic, Department of Otorhinolaryngology, TU Dresden, Dresden, Germany

²⁾UCL Ear Institute, Faculty of Brain Sciences, University College London, London, UK

³⁾Centre for the Study of the Senses, Institute of Philosophy, School of Advanced Studies, University of London, London, UK

⁴⁾Royal National Throat Nose & Ear Hospital, London, UK

⁵⁾Department of Otorhinolaryngology, Istanbul Surgery Hospital, Istanbul, Turkey

⁶⁾Department of Otolaryngology; Eskisehir Osmangazi University, Istanbul, Turkey

⁷⁾Smell and Taste Disorders Center, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, VCU School of Medicine, Richmond, VA, USA

⁸⁾Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Cologne Medical Center, Cologne, Germany

⁹⁾Research Chair in Chemosensory Neuroanatomy, Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, QC, Canada

¹⁰⁾Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, QC, Canada

¹¹⁾Department of Otorhinolaryngology, University of Jena, Jena, Germany

¹²⁾Department of Otorhinolaryngology, University College of Medical Sciences and GTB Hospital, Delhi, India

¹³⁾Department of Otolaryngology, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

¹⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, Konkuk University Medical Center, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul, South Korea

¹⁵⁾Dept. of Biology, St. Lawrence University, Canton, NY, USA

¹⁶⁾Department of Otorhinolaryngology, University of Cologne, Cologne, Germany

¹⁷⁾Department of Otorhinolaryngology, Cairo University, Cairo, Egypt

¹⁸⁾Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan

¹⁹⁾Smell and Taste Clinic, Second Academic Otorhinolaryngology Department, Papageorgiou Hospital, Aristotle University Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

²⁰⁾Department for ENT, Head and Neck Surgery, Bern University Hospital, Bern, Switzerland

²¹⁾Rhinology-Olfactology Unit, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, University Hospital of Geneva Medical School, Geneva, Switzerland

²²⁾Division of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Department of Surgery, University of Vermont Medical Center, Burlington, Vermont, USA

²³⁾ENT Clinic, University of Insubria, ASST, sette laghi, Varese, Italy

²⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Kahoku, Ishikawa, Japan

²⁵⁾Institute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

²⁶⁾Rhinology Unit & Smell Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

- ²⁷⁾Department of Otorhinolaryngology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
²⁸⁾Department of Neurosciences DNS, Otolaryngology Section, University, Padua, Italy
²⁹⁾Head and Neck section, Department of Aging, Neurosciences, Head and Neck and Orthopedic; Catholic University of Sacred heart, “A. Gemelli” Hospital Foundation, Rome, Italy
³⁰⁾Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK
³¹⁾The Smell & Taste Clinic, James Paget University Hospital, Gorleston, UK
³²⁾Section of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The University of Chicago Medicine and Biological Sciences, Chicago, Ill, USA
³³⁾Departments of Otolaryngology and Neurosurgery, University of Colorado, Aurora, CO, USA
³⁴⁾Université Catholique de Louvain, Institute of Neurosciences, Unit of Otorhinolaryngology, Brussels, Belgium
³⁵⁾The Institute for Nose and Sinus Therapy and Clinical Investigations, Department of Otolaryngology - Head & Neck Surgery, Edith Wolfson Medical Center, Tel Aviv University Sackler Faculty of Medicine, Holon, Israel
³⁶⁾Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Medical Univeristy of South Carolina, Charleston, SC, USA
³⁷⁾Department of Otolaryngology, Taipei Veterans General Hospital, National Yang-Ming University School of Medicine Faculty of Medicine, Taipei, Taiwan
³⁸⁾Division of Otorhinolaryngology, Area of Smell and Taste, Hospital de Clínicas, University of Buenos Aires, Buenos Aires City, Argentina
³⁹⁾Section of Rhinology, Department of Otorhinolaryngology, Karolinska University Hospital and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
⁴⁰⁾Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Germany
⁴¹⁾Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Hospital Pardubice, Faculty of Health Studies, University of Pardubice, Pardubice, Czech Republic
⁴²⁾University Hospital Basel - Otorhinolaryngology, Basel, Switzerland

翻訳者：森 恵莉, 鄭 雅誠, 倉島彩子, 関根瑠美, 永井萌南美, 弦本結香, 新村 一, 田中大貴,
米澤 和, 鴻 信義
東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科学教室

監 修：三輪高喜

金沢医科大学 耳鼻咽喉科

一般社団法人日本鼻科学会 嗅覚障害診療ガイドライン作成委員会 委員長

Translator: Eri Mori, Masayoshi Tei, Ayako Kurashima, Rumi Sekine, Monami Nagai,
Yuka Tsurumoto, Hajime Shimmura, Hirotaka Tanaka, Nagomi Yonezawa,
Nobuyoshi Otori

Department of Otorhinolaryngology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo,
Japan

Supervisor: Takaki Miwa

Department of Otorhinolaryngology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Kahoku,
Ishikawa, Japan

Japanese Journal of Rhinology, Chairman of the committee on clinical practice guideline
for the management of olfactory dysfunction, The Japanese Rhinologic Society

謝辞：翻訳をするにあたり、多大なるご助言を賜りました海上保安庁国際戦略担当参事官 粟井次雄様に御礼を申し上げます。

要 旨

背景：嗅覚障害は、生活の質の低下をきたすとともに、神経変性疾患や死亡など、健康に重大な影響をおよぼすことから関心を集めるようになってきている。しかしながら、疾患の定義、改善基準、適切な検査法といった手法が統一されていないため、この領域における橋渡し研究は進んでいない。このため、嗅覚障害に対する有効な治療法も限られている。この領域における質の高い、比較可能な研究を奨励するため、以下の意見および推奨事項の提言を行う。推奨事項は本文に概説するが、要点を以下に示す。

- ・嗅覚障害が疑われる患者には、細径の硬性鼻内視鏡による観察を含め、頭頸部の詳細な診察を行うべきである。
- ・主観による嗅覚評価は信頼性が低いため、単独で判断に用いるべきではない。
- ・臨床ならびに研究で用いられる心理物理学的検査では、信頼性と妥当性が得られている嗅覚閾値検査および/または同定検査、識別検査を用いるべきである。
- ・総合的な化学感覚の検査には、味覚のスクリーニングを含めるべきである。
- ・嗅覚トレーニングは、病因によっては嗅覚障害患者に対し有効である。

結語：この論文によって臨床医や研究者が共通の用語を採用し、それによって本領域における方法論の質と一貫性が向上し、普遍性が増すことを期待する。

声明：すべての著者は推奨事項の記載内容に同意している。

Contents 目次

Introduction [緒言]

Definitions [定義]

Epidemiology of Olfactory Dysfunction [嗅覚障害の疫学]

- ・ Subjective Reporting [主観的評価の申告による疫学調査]
- ・ Psychophysical Testing [心理物理学的検査による疫学調査]

Anatomy and Physiology of Olfaction [嗅覚の生体構造と生理]

Causes and Classification of Olfactory Loss [嗅覚脱失の原因と分類]

- ・ Olfactory Dysfunction Secondary to Sinonasal Disease [鼻副鼻腔疾患による嗅覚障害]
- ・ Post-Infectious Olfactory Dysfunction [感冒後嗅覚障害]
- ・ Posttraumatic Olfactory Dysfunction [外傷性嗅覚障害]
- ・ Olfactory Dysfunction Associated with Neurological Disease [神経疾患に伴う嗅覚障害]
- ・ Olfactory Dysfunction Associated with Exposure to Toxins/Medication [毒素性/薬剤性嗅覚障害]
- ・ Congenital Olfactory Dysfunction [先天性嗅覚障害]
- ・ Olfactory Dysfunction Associated with Normal Aging [加齢による嗅覚障害]
- ・ Other Disorders Associated with Olfactory Dysfunction [嗅覚障害を伴う他の疾患]
- ・ Idiopathic Olfactory Dysfunction [特発性嗅覚障害]

Clinical Assessment [臨床診断]

- ・ History [病歴の聴取]
- ・ Clinical Examination [診察]
- ・ Olfactory Testing [嗅覚検査]
 - Subjective Assessment* [主観による評価]
 - Psychophysical Testing* [心理物理学的検査]
 - Electrophysiology and Functional Imaging* [電気生理学的検査および機能的画像検査]
- ・ Other Investigations [その他の検査]

Treatment of Olfactory Dysfunction [嗅覚障害の治療]

- ・ Medications [薬物療法]
 - Corticosteroids* [副腎皮質ステロイド]
 - Phosphodiesterase Inhibitors* [ホスホジエステラーゼ阻害薬]
 - Intranasal Calcium Buffers* [鼻腔内カルシウム緩衝液]
- ・ Olfactory Training [嗅覚トレーニング]
- ・ Surgery [手術]

Conclusions [結語]

References [参考文献]

Introduction [緒言]

嗅覚障害に対する関心が高まりつつある。しかし、嗅覚の研究に関しては十分に深められているとは言えず、医学界では軽視されがちである。2007年の英国での調査では、耳鼻咽喉科医の97%が嗅覚障害の診療を行っているにもかかわらず、その55%は嗅覚検査を行っておらず、常に嗅覚検査を行っているのは12%にとどまった¹⁾。

嗅覚障害による影響は少ないと考えられており、明らかに治療の選択肢が乏しいため、嗅覚障害は軽視されがちである。しかしながら、嗅覚障害が生活環境や社会生活における不安、食生活の乱れや体重の変動、うつ状態など、生活の質に影響を及ぼしている事実が明らかになってきている²⁻⁷⁾。さらに、嗅覚が神経変性疾患や死亡などの深刻な健康状態に関連しているという事実が次々に証明されている^{8,9)}。したがって、特に耳鼻咽喉科の専門医がより研究を進め、治療を行うことが重要である。このことは、米国NIH/NIDCDの戦略的計画¹⁰⁾のみならず、英国のENT-UK 'GENERATE' national agenda for researchに嗅覚障害が組み込まれていることにも表れている¹⁰⁾。

現在、方法論的なアプローチが統一されていないため、嗅覚に関する論文は限られている。この不統一性が嗅覚障害やその改善度に関する定義のばらつき、適切な検査法に関するコンセンサスの欠如、そして疫学調査結果の大きな差異に表れている。したがって、エビデンスの基礎を改善し、患者の治療を向上させるため、以下の定義と意見を提起する。同時にわれわれは、これがこの領域のすべての研究者の意見を一致させるものではないことも承知しているが、将来の発展の起点になればと考えている。

Definitions [定義]

嗅覚障害は、感じるにおいの質ではなく強さの変化が生じる量的嗅覚障害と、においの質が変化する質的嗅覚障害とに分類される。刺激性異嗅症 (parosmia) のような質的障害では、においの質に悪影響を及ぼす事が多い。質的障害は量的障害と同時に現れることが多く、質的障害が単独で現れることはまれである。また、質的障害では、刺激性異嗅症 (parosmia) と自発性異嗅症 (phantosmia) が同時に現れることもしばしば見られる。嗅覚機能と嗅覚障害に関して用いられる用語の定義を表1に示す。

論文によって用語が統一されていないことがしばしば見られる。Parosmiaは、通常はにおいが存在する状態での質的嗅覚障害を示すが、論文によっては量的障害を含めた嗅覚障害全般として用いられていることがある¹⁴⁾。Dysosmiaは、量的・質的すべての障害を含めた嗅覚障害として用いられている^{14,15)}。しかし、別の論文では、におい刺激時における質的嗅覚障害として用いられることもあり、その場合はdysosmiaとparosmiaが同義語になる¹⁶⁾。Cacosmiaという用語は、一般的には嫌なにおいと感じる嗅覚異常とされているが、一方で刺激性異嗅症 (parosmia)¹⁶⁾または自発性異嗅症 (phantosmia)¹⁴⁾あるいはその両者¹⁵⁾とする見解もある。Euosmiaは、においが存在する状況で好ましいにおいと感じる嗅覚異常と記述されていることが多く、そのため刺激性異嗅症の亜型とされている¹⁷⁾。Troposmiaは一般的に刺激性異嗅症 (parosmia) と同義語とされている¹⁴⁾。

化学物質過敏症 (MCS: Multiple chemical sensitivity, 特発性環境不耐性症「Idiopathic Environmental Intolerance」とも呼ばれる) は、様々な化学物質への低いレベルでの曝露で、多種多様な自覚症状を訴える病態である。MCSは様々な器官が影響を受け、誘発物質も多種多様であるため、器質的疾患の範疇には含まれず、精神的疾患として捉えられることが多い。これはactiveな物質とプラセボに対する患者

表1 嗅覚研究ならびに診療で用いられる用語の定義

Term	用語	嗅覚機能と障害
Normosmia	正常嗅覚	正常な嗅覚機能
Hyposmia (or 'microsmia')	嗅覚低下	嗅覚機能の量的低下
Functional Anosmia	機能的嗅覚脱失	日常生活に支障をきたす程の量的嗅覚低下
Anosmia	嗅覚脱失	嗅覚機能の喪失
Specific Anosmia (or 'partial anosmia')	特異的嗅覚脱失	大部分のにおいは感じるが、特定のにおいに対する嗅覚が量的に低下した状態。臨床的意義は乏しく、生理的現象と考えられている ¹²⁾ 。
Hyperosmia (or 'superosmia')	嗅覚過敏	嗅覚が異常なまで量的に増加した状態。この障害は極めて稀であるが、片頭痛等との関連性が指摘されている ¹³⁾ 。
Parosmia (or 'dysosmia', 'cacosmia', 'euosmia' or 'troposmia')	刺激性異嗅症	におい存在下での質的嗅覚障害 (すなわちにおいを嗅いだ時に現れる嗅覚異常)
Phantosmia	自発性異嗅症	においが存在しない状態での質的嗅覚障害 (すなわちにおいを嗅がない状態で生じる「幻嗅」)
Orthonasal olfaction	前鼻孔経由の嗅覚	前鼻孔から嗅裂への気流によって生じるにおい感覚 (嗅いている時など)
Retronasal olfaction	後鼻孔経由の嗅覚	嚥下時や呼気時に鼻咽腔から嗅裂への気流により生じるにおい感覚。風味を形成している。

の反応に有意差がないことを示した研究により裏付けられている^{18,19)}。このため、MCSについてこのポジションペーパーではこれ以上言及しない。

推奨事項

- ・上記の表で太字により強調されている用語およびその定義を使用することを推奨する。

Epidemiology of Olfactory Dysfunction [嗅覚障害の疫学]

嗅覚障害に対する認識は高まってきているが、対象の背景、疾患の定義、調査方法の違いにより推計値が異なるため、正確な有病率や発生頻度はわかっていない。特に調査方法は重要であり、既存の論文は調査方法によって以下の2つに分類される (包括的なレビューは文献²⁰⁾を参照していただきたい)。

Subjective Reporting [主観的評価の申告による疫学調査]

主観的自己評価を用いたこれまでの世帯調査による研究では、推定有病率は低く示されていた。1994年の国民健康調査 (NHIS) の補記では、無作為に抽出された米国の42,000世帯 (18歳以上の成人約80,000人) を対象とした嗅覚・味覚障害の調査結果について報告している²¹⁾。この調査によると、3ヶ月以上持続する嗅覚障害を経験したことのある人は、国内全体では270万人 (米国成人人口の1.4%) 存在すると推計している。その頻度は加齢とともに著しく増加し、65歳以上では約40%が嗅覚障害を経験していた²¹⁾。

近年のアンケート調査では、依然として低めではあるものの、先の報告より高い有病率が報告されて

いる。2009年に施行された韓国の全国健康栄養調査 (KNHANES) による調査結果が2013年に報告された。この研究によると、嗅覚障害の有病率は4.5%と推定され、年齢とともに増加していた²²⁾。米国の全国健康栄養調査 (NHANES) にも嗅覚・味覚に関する調査が含まれている。この調査から、自己評価による嗅覚障害の有病率に関して2編の報告がなされた。1編は、2015年のBhattacharyyaとKepnesによるものである²³⁾。2011-2012年の間に3,549人の成人から収集した結果から、米国人口の10.6% ± 1.0%が過去12か月間に嗅覚障害を経験していると推測した。このうち50.2% ± 1.8%が「いつもある」、45.2% ± 2.2%が「起こったり治ったりしている」、4.5% ± 0.9%が「風邪を引いたときのみ起こる」と回答したと報告した。この調査でも、年齢とともに有病率は上昇していた (オッズ比1.15, 95%信頼区間1.00-1.31)。有病率に性差は認められなかった。Rawalらも、2011-2012年のNHANESの調査から、3,606人の成人による調査結果を2016年に報告した²⁴⁾。この報告によると、自覚的な嗅覚障害は23%とやや高い有病率を示した。ただしこの研究では、嗅覚障害の定義として「25歳以降に起こったもの」としており、BhattacharyyaとKepnesの「最近12か月以内」という定義とは異なっている。

Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) は、慢性副鼻腔炎の有病率を調査する目的で行われた疫学調査において、ヨーロッパ全体に及ぶ57,128人の回答者のうち、7.6%が嗅覚障害を自覚していると報告した²⁵⁾。米国では、Hirschらが調査対象のうち9.4%が嗅覚障害を自覚していると報告した²⁶⁾。これは、7,847人を対象とした、郵送による慢性副鼻腔炎有病率の調査の結果である。

Psychophysical Testing [心理物理学的検査による疫学調査]

自覚的評価による過去の研究は信頼性を欠いている可能性がある²⁷⁾。より信頼性の高い疫学調査を行うためには、嗅覚同定能、識別能あるいは閾値を評価できる心理物理学的検査による、より客観的な評価が必要である。嗅覚同定検査には文化的固有性があるため、対象とする集団を確認する必要がある(詳細は、臨床評価の項の心理物理学的検査を参照)。

ドイツではLandisらが、耳鼻咽喉科外来を受診する鼻疾患を有しない1,240名(平均年齢41.7歳)の患者を対象に嗅覚機能の評価を実施した。Sniffin' Sticksの同定検査を行ったところ、被検者のうち4.7%に嗅覚脱失を、15%に嗅覚低下を認めたと報告した。その後、2008年にVennemannらは、ドルトムント健康調査の一環として、無作為に抽出した1,312人の成人(年齢25-75歳)を対象に嗅覚同定検査を実施した。12種のスクリーニング検査により、推定有病率は嗅覚低下(スコア10点未満)が21.6%、嗅覚脱失(スコア6点以下)が3.6%であると報告した²⁹⁾。この有病率は年齢および喫煙歴とともに増加を示した。

The Skövde population-based studyでは、主観的な自己評価法にあわせてScandinavian Odour Identification Test (SOIT) を用い、スウェーデンにおける嗅覚障害の罹患率を報告した。当初、1,387名(20歳以上)を対象に調査を行ったが、その後若年の対象者を追加し、調査対象を1,713名とした。当初の調査では、自己評価により嗅覚が「正常よりも悪い (worse-than-normal)」と回答したのは15.3%であった³⁰⁾。SOITによる嗅覚障害の有病率は19.1%と自覚的評価の結果よりも高く、そのうち13.3%が「嗅覚低下 (hyposmic)」(SOITスコア10-12点)、5.8%が「嗅覚脱失 (anosmic)」(スコア9点以下)であった³¹⁾。また後の若年の対象も含めた調査では、刺激性異嗅症 (parosmia) の有病率を3.9%に認めたと報告した³²⁾。Betula projectのデータによるスウェーデンでのもう一つの研究では、1,906名を対象者として修正版SOITを行っており、年齢と嗅覚機能の間に負の相関があることが証明された³³⁾。

スペインで行われたOLFACAT (Olfaction in Catalonia) 調査では、マイクロカプセル化した4種の

におい物質による自記式検査を用いて、検知、認知、同定機能の調査が行われた。9,348名から回答が得られ、4種のおいすべてについて検知、認知、同定が正解であった者を嗅覚正常とした。1種以上のおいのおい検知、認知、同定が不正解であったものを「嗅覚低下 (hyposmic)」とし、すべてのおいで検知、認知、同定が不正解であったものを「嗅覚脱失 (anosmic)」とした。この分類によると、嗅覚障害の有病率は検知障害が19.4% (嗅覚脱失0.3%, 嗅覚低下19.1%), 認知障害43.5% (嗅覚脱失0.2%, 嗅覚低下43.3%), 同定障害48.8% (嗅覚脱失0.8%, 嗅覚低下48%)であった。この調査は、地方新聞を通じたアンケート配布という方法による制約があり、主に社会経済的および教育的に中から高位の人が対象になった可能性がある³⁴⁾。

心理物理学的検査を用いた疫学的研究が、米国からいくつか報告されている。2002年にEpidemiology of Hearing Loss Studyの結果が公表された。2,491名のウィスコンシン州ビーバーダム在住の2,491名の高齢者(53-97歳)を対象に、San Diego Odor Identification Test (SDOIT)と被検者の自覚的な報告による嗅覚機能の調査が実施された。SDOITを用いると、全体の嗅覚障害(SDOITスコアが8点満点中の6点未満)の有病率が24.5%であったのに対し、80歳以上では62.5%まで上昇した。自覚的な報告による結果では、嗅覚障害の有病率は9.5%に低下し、嗅覚障害を正確に自己評価する能力は年齢を重ねるごとに低下した³⁵⁾。

The National Social Life, Health and Aging Projectは、全米から抽出した高齢者を対象とした嗅覚に関する調査を2期にわたって行った。最初の調査では嗅覚同定能を調査し、第二期では嗅覚同定能と閾値検査を行った。第一期の調査では、57歳から85歳までの3,005名の2.7%に重度の嗅覚障害を認められた³⁶⁾。第二期の調査では、62歳から90歳までの2,212名を対象とし、嗅覚機能は加齢とともに著しく低下していた³⁷⁾。この研究は、嗅覚同定能を測定するスクリーニング検査だけでなく、閾値検査も同時に行った唯一の疫学的研究であることに着目すべきである。

嗅覚障害の有病率は、米国で行われたHonolulu-Asia Aging Study (HAAS)³⁸⁾とMemory and Aging Project (MAP)³⁹⁾でも報告されている。HAASでは、異文化間のおい同定検査により、71歳以上の男性の約4分の3に嗅覚同定の低下を認めたと報告した。MAPでも、平均年齢80.6歳を対象に、同様の検査によるコホート調査を行い、嗅覚障害の有病率は55.3%と報告した。

Devanandらは、1,169名の成人(平均年齢80歳)を対象に嗅覚同定能検査を実施したWashington Heights/Inwood Columbia Aging Projectの結果を報告した⁴⁰⁾。University of Pennsylvania Smell Identification Testにより検査を行ったところ、対象全体の同定能スコアは 25.18 ± 7.26 であり、これは嗅覚低下の重症と中等症の境界付近の値となった。さらにこの研究は、追跡期間において、統計学的に有意な嗅覚障害(特に嗅覚脱失)が死亡率の増加と関連していることを示した。

最後に、オーストラリアで行われたBlue Mountains Eye Studyでは、1,636名の高齢者(60歳以上)を対象に嗅覚機能の調査が行われた。SDOITにより行われたこの調査では、27%に嗅覚障害を認めた。加齢に伴う嗅覚低下に加え、著者らは嗅覚障害がBMIと負の相関があることを示し、臨床的に、嗅覚が食欲と食の楽しみを高めるという概念を支持している⁴¹⁾。

結語

- ・嗅覚脱失は人口全体の約5%に存在している。老化はこの病態へ顕著に影響している。

Anatomy and Physiology of Olfaction [嗅覚の生体構造と生理]

においの知覚には一部の例外を除き、機能を持つ末梢感覚器と中枢経路が必要である。

若年成人の嗅上皮には、約600-3,000万の双極性受容体細胞すなわち嗅神経細胞 (olfactory sensory neurons, OSN) が存在し、その軸索が集簇して嗅神経 (第一脳神経) を構成している⁴²⁾。これらの双極細胞の細胞体は、鼻腔の嗅上皮内に存在する。これまで、嗅上皮は嗅裂に限局して存在すると考えられてきた。嗅上皮が鼻腔内のどの範囲に存在しているかは明らかにはなっていないが、特に若年者においては、成熟した、機能しているOSNが中鼻甲介付着部に認められている^{44~48)}。

OSNは、表層の嗅粘液層内へ多数の樹状突起を伸ばし、におい分子と結合するための広い面積を形成している。一方、軸索は束状となり (嗅糸)、篩板孔を貫いて嗅球に投射している。嗅覚系において、嗅球は最初に中継を行う部位であり、篩板の直上部 (背側)、眼窩前頭皮質の下 (腹側) に位置している。OSNの軸索は、嗅球内で糸球体細胞と最初のシナプスを形成する。つまり、興味深いことにOSNは最初の興奮性神経ニューロンであり、嗅裂の粘膜から直接脳に繋がっている。また、OSNには、嗅上皮に存在する基底細胞から再生する能力があることも興味深い点である。ただし、ヒトでのターンオーバーに要する期間は明らかになっていない⁴⁹⁾。

嗅神経鞘細胞 (Olfactory ensheathing cells, OEC) はグリア細胞を支持する細胞であり、嗅覚系の末梢と中枢の両方 (それぞれ嗅上皮及び嗅球) に存在する。OECはOSNの再生を促進する働きをするため、将来的に神経損傷に対する修復治療への応用が期待されている^{50,51)}。OECを培養する目的で嗅粘膜を採取する際に、上鼻甲介は安全な部分であることがわかっている⁵²⁾。一方で、OECの収率は若年患者の方が高い、あるいは、鼻の炎症が少ない患者の方が収率が高い、という主張に関してのエビデンスは限定的である⁵³⁾。

嗅球から伸びる二次ニューロンである僧帽細胞と房飾細胞の軸索は、シグナルを統合した後、外側嗅溝に沿って第一嗅覚野まで伸びている。これらの構造には、前嗅核、梨状皮質、扁桃体周囲皮質、扁桃体の前皮質核、及び嗅内皮質の吻側が含まれる。においの情報処理には、海馬、海馬傍回、島皮質、眼窩前頭皮質といった‘第二’、‘第三’の脳領域が関わっている⁵⁴⁾。

においの情報処理を開始するためには、におい物質がまず嗅上皮に到達しなければならない。ここで、におい物質は粘液層で溶解し、嗅覚受容体 (olfactory receptors, OR) と結合する。ORはOSNの樹状突起上に存在する。ORはG蛋白質共役受容体であり、においリガンドと結合すると、アデニルシクラーゼの活性化や、引き続いて起こるcAMP依存性陽イオンチャネルの開放といった、伝達信号カスケードを引き起こす⁵⁵⁾。その結果生じる活動電位は、前述の機構に伝播していく。遺伝子研究によれば、ヒトは最大400の機能を持つOR遺伝子を持っており、何千ものにおいをかぎ分けることができる^{56, 57, 58も参照)}。これは複雑な遺伝子コードの組み合わせにより可能になり、それぞれのにおいリガンドはORの様々な組み合わせによって認識される^{59~61)}。さらに、ヒトの化学受容に関連すると考えられる別の種類の化学受容器も確認されている^{62~64)}。

最後に、においの感覚が鼻の体性感覚と化学感覚にも影響されていることを知っておくことは重要である。例えば、メントールの冷たい感覚や炭酸飲料の二酸化炭素の刺激がそれである。これらの感覚は、鼻の中で三叉神経によって伝えられており⁶⁵⁾、三叉神経と嗅覚機能が密接に関連し、相互依存の関係であることを示すエビデンスが多い^{66~69)}。さらに、鼻の気流の検知には三叉神経の活性化が重要である⁷⁰⁾。

結語

- ・ OSNは、嗅上皮内の基底細胞からの再生能を有するという点で興味深い。

Causes and Classification of Olfactory Loss [嗅覚脱失の原因と分類]

以前から聴覚系で用いられている分類方法と同様に、障害部位の組織学的な推定による嗅覚障害の分類が試みられてきた。こうした方法による定義を表2に示す。

しかしながら、こうした解剖学的分類には限界がある。分類が相互排他的になっていないため、根本的な病態生理の評価が不完全になる可能性がある。このことは、特に嗅覚障害を引き起こすいくつかの病因について明らかである。

慢性副鼻腔炎（CRS）は、鼻粘膜や、単独または複数の副鼻腔粘膜に生じる炎症病態である。CRSの表現型には、ポリープを含むものと含まないものがある。CRSに伴って生じる嗅覚低下や嗅覚脱失は、嗅裂へのにおいの伝達経路における粘膜浮腫やポリープによる物理的閉塞により生じる⁷¹⁾。従って、CTにおける嗅裂陰影と嗅覚機能との間には相関がある⁷²⁾。これだけでは、CRSは気導性嗅覚障害に分類されてしまう。しかし、好酸球増多症と嗅覚障害との関連性が明らかになってきている^{73~76)}。原因として、嗅上皮内の炎症がにおい分子の結合と嗅覚認知に対し、一時的で回復可能な障害を引き起こすことが考えられる。これを示すエビデンスが、動物モデル研究とヒト研究の両方から多く得られるようになってきている^{77,78)}。また、長期の炎症によって、嗅上皮の呼吸上皮へのリモデリングと置換が起きると考えられている^{79,80)}。さらに、CRS患者は嗅球の体積が減少している⁸¹⁾。実際、Gudziolらの報告によれば、治療を行ったCRSの患者群は対照群に比べ、嗅球の体積が顕著に増大するという⁸²⁾。すなわち、CRSに伴い生じる嗅覚障害は、気導性嗅覚障害と嗅神経性嗅覚障害の併発、さらには中枢性の要素まで含んでいる可能性が高く、嗅覚障害の解剖学的分類と合致しない。

同様の解剖学的な重複が、外傷性嗅覚脱失においてもみられる場合がある。これらの症例の原因となる病態は、嗅神経線維が篩板を貫き、嗅球に達する経路上で切断されることにより生じるとされてきた⁸³⁾。しかしながら、これらの患者の嗅覚障害の経時変化は、そうした顕著かつ完全な損傷とは合致しない場合がしばしばある。むしろ、皮質全体の浮腫といった遅発性中枢障害の経時変化と合致している⁸⁴⁾。さらに、外傷性嗅覚脱失の程度には中枢病変との相関がみられ、脳MRIにそれが示されている⁸⁴⁾。このように、解剖学的な障害部位は、嗅神経性嗅覚障害または中枢性嗅覚障害のいずれか、もしくは両者なのである。また、頭部外傷により生じた顔面損傷が嗅裂への気流を閉塞し、あらゆる気導性嗅覚障害の要素となる可能性があることにも留意する必要がある。

こうした分類上の限界を回避するため、嗅覚障害を推定される病因から説明するための研究が発展してきた。嗅覚障害には多岐にわたる潜在的な病因が関与しており、主な病因には以下のものが挙げられる。

- ・ 鼻副鼻腔疾患による嗅覚障害
- ・ 感冒後嗅覚障害
- ・ 外傷性嗅覚障害
- ・ 神経疾患に伴い生じる嗅覚障害
- ・ 毒素/薬剤への曝露により生じる嗅覚障害

表2 解剖学的障害部位による嗅覚障害の定義

気導性嗅覚障害	嗅上皮までの嗅覚伝達経路の閉塞に起因するもの。
嗅神経性嗅覚障害	嗅上皮または嗅神経の障害または消失に起因するもの。
中枢性嗅覚障害	中枢神経系における嗅覚伝導経路の障害または消失に起因するもの。

- ・先天性嗅覚障害
- ・加齢に伴う嗅覚障害
- ・その他の原因：医原性（鼻副鼻腔手術や頭蓋底手術，喉頭摘出術），腫瘍，各種の全身疾患の併発
- ・特発性嗅覚障害

上記の分類に関する最新の病態生理学的エビデンスについて，以下に簡潔に説明する。

Olfactory Dysfunction Secondary to Sinonasal Disease

[鼻副鼻腔疾患による嗅覚障害]

鼻副鼻腔炎は，鼻副鼻腔疾患による嗅覚脱失の主な原因で，急性（持続期間が12週未満で，症状が完全に消失する）と慢性（12週以上症状が続く）がある。また，多くの表現型のサブタイプが存在し，嗅覚に最も影響するのが鼻腔ポリープを伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP），次いで鼻腔ポリープを伴わない慢性副鼻腔炎（CRSSNP），非アレルギー性鼻炎，萎縮性鼻炎，アレルギー性鼻炎である⁸⁵⁾。European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal PolypsやAmerican Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgeryのガイドラインによると，量的嗅覚障害（嗅覚低下や脱失）は，鼻副鼻腔疾患による嗅覚障害を診断する際に重要な症状のひとつである^{86, 87)}。

上述の概要のとおり，CRSに伴い生じる嗅覚障害は複数の要因で生じることが多く，それらには以下のようなものがある。

- ・浮腫や鼻汁（±ポリープ）による，におい分子の嗅上皮への到達障害
- ・炎症を原因とし，短期間で可逆的な，におい分子とORの結合障害^{77, 78)}
- ・より長期にわたる嗅神経上皮のリモデリング⁸⁰⁾
- ・嗅球のリモデリング^{81, 82)}

鼻副鼻腔疾患による嗅覚障害は緩徐に発症する傾向があり，症状は経時的に変化する⁸⁸⁾。治療なしで改善することは少なく，普通は刺激性異嗅症を伴わない⁸⁹⁻⁹¹⁾。

人口全体に対するCRSの罹患率が高いこと（ヨーロッパでは10.9%²⁵⁾）を考慮すると，鼻副鼻腔疾患が最も高頻度な嗅覚障害の原因疾患と考えられる^{92, 93)}。しかしながら，このような患者は往々にして家庭医や一般耳鼻咽喉科医を受診しており，専門の嗅覚味覚外来を受診することは稀である。

Post-Infectious Olfactory Dysfunction [感冒後嗅覚障害]

上気道感染症は，頻度の高い嗅覚障害の原因である。実際，感冒後嗅覚脱失は専門外来で最も多い主訴の一つである^{94, 95)}。一般的に男性よりも女性が罹患しやすく，中高年で見られることが多い⁸⁰⁾。高齢者の場合，加齢や過去の損傷の蓄積による嗅覚系の再生能低下が原因と考えられる。発症は急であることが多く，患者は重度の感冒を訴えることがあるが，原因となる感冒を訴えない患者もいる。こうした症例では，誤って特発性に分類されてしまう可能性がある。患者はしばしば刺激性異嗅症になり，嗅覚能の経時変動は殆どない⁸⁹⁾。感冒後嗅覚障害は永続的な場合もあるが，そうでない場合も少なくない。実際，感冒後嗅覚障害は，他の一般的な嗅覚障害に比べて改善しやすいことが報告されている⁹⁴⁾。Redenらによる2006年の前向きコホート研究では，262名の感冒後嗅覚障害患者を14ヶ月観察したところ，約1/3で心理物理学的検査のスコアが改善したと報告されている⁹⁷⁾。感冒後嗅覚障害は改善の見込みが高いことが数多くの文献に述べられているが⁹⁸⁾，患者自身の自己評価に基づいてデータを解釈している文献

には注意する必要がある⁹⁹⁾、症例数が少ない文献に関しても同様である¹⁰⁰⁾。

ウイルス、細菌、真菌、あるいはミクロフィラリアといった希少な生物など、多様な病原体感染が嗅覚障害の原因となる¹⁶⁾。最も多いのはウイルスで、通常の風邪やインフルエンザ、HIVの原因となるものを含め、様々な種類のウイルスが嗅覚障害の原因となる^{101,102)}。この感冒後嗅覚障害 (Post-infectious olfactory dysfunction) の原因としては、様々な病原体が存在するため、“post-infectious”という用語は、“post-viral”に優先して使用されるべきである。

感冒後嗅覚脱失の病態生理はいまだ詳細には解明されていないが、嗅上皮または中枢神経における、嗅覚処理経路 (病原体が嗅神経を通じて直接脳まで伝播する) のいずれかが損傷して起こると考えられている^{103,104)}。前者について、感冒後嗅覚脱失患者の嗅上皮を組織学的に分析すると、嗅上皮のリモデリングおよび呼吸上皮への置換、時には重層扁平上皮への置換がみられる^{80,105)}。OSN細胞数は減少し、細胞はまばらであり、形態も変化している。OSN細胞は大きさが縮小し、樹状突起が粘膜層に到達していない。関連する受容体の数も減少している⁸⁰⁾。さらに、感冒後嗅覚脱失患者の嗅球体積は減少しており、残存嗅覚との相関がみられる^{106,107)}。これは嗅球の可塑性を反映しており、嗅上皮のOSNからの求心性入力への減少が、その原因の一部と考えられる。

Posttraumatic Olfactory Dysfunction [外傷性嗅覚障害]

外傷に起因する嗅覚障害は、永続的な嗅覚障害の主な原因であり、一つもしくは複数のメカニズムによると考えられる。まず、鼻の外傷により嗅上皮へのにおい物質の伝達が物理的に阻害される可能性があり、その原因として鼻骨や鼻中隔の骨折によるゆがみ、直接的な神経上皮の傷害、凝血塊、浮腫や粘液変性がある¹⁰⁸⁾。もう一つのメカニズムは、嗅糸の篩板を貫く部分での断裂である⁸³⁾。そのような断裂は、より重度の直撃/反衝損傷や、顔面/前頭蓋底骨折後の癍痕により、軸索自体の再生や投射位置の決定に障害を与える可能性がある^{109,110)}。最後に、脳挫傷、脳実質の出血、またはそれらの結果生じる神経膠症は、嗅覚中枢の機能不全につながるおそれがある^{84,111)}。例として、外傷による嗅球の局所的な挫傷が過去に報告されている¹¹²⁾。しかしながら、外傷性嗅覚障害は画像診断に明らかな所見がない場合でも起こり得る⁸⁴⁾。

外傷性嗅覚障害の患者は、受傷後に突然の脱失を訴えることがある一方で、時間をおいて訴える場合もある。これは、患者が通常の生活環境に戻ってから初めて障害を認識した場合と符合している。あるいは、病理学的には嗅糸の断裂を伴わないが、進行性の病態 (例えば脳浮腫) により生じた中枢の損傷に起因する可能性がある。発症後の嗅覚変動は稀で、患者はしばしば自発性異嗅症 (または、より低頻度であるが刺激性異嗅症) を訴える^{89,113,114)}。いくつかの研究によると、治癒率は感冒後の脱失よりも低く、予後はしばしば不良で、傷害の重症度によるが、経時によって症例の約30%が回復する可能性が示されている^{94,97,115~118)}。

Olfactory Dysfunction Associated with Neurological Disease [神経疾患に伴う嗅覚障害]

近年、嗅覚障害と神経疾患の関連に対する認識が高まっている。てんかん^{119,120)}、重症筋無力症¹²¹⁾および脳卒中¹²²⁾とも関連しているが、パーキンソン病 (PD) やアルツハイマー病などの神経変性疾患に伴うことが最も多い^{123~125)}。実際、PDに伴う嗅覚障害は安静時振戦よりも多く生じ、運動症状の何年も前に発現することを示唆するエビデンスもある^{38,126~128)}。

機能的画像検査により、PD患者の海馬や扁桃体において刺激に対する反応が、健常者と比較して低下することが示された¹²⁹⁾。組織学的研究では、嗅球や嗅索等の嗅覚中枢内にレビー小体や異常な神経突起の沈着が生じ、前嗅神経核内でニューロンの数が減少することを示した^{123,130)}。しかしながら、このようなPDの広範囲にわたる神経病理学的変化の意義は完全には明らかになっていない。一方、嗅上皮が生検による診断に適した部位である可能性が示唆されているが、嗅上皮の免疫組織化学的マーカー（他のシヌクレインサブタイプを含む）について、PD患者と健常者の間に大きな違いはないとする研究もある^{131,132)}。さらに、Huismanらの研究は、PD患者の嗅球では（抑制系の）ドーパミン作動性ニューロンの数が増加していることを示しており、この事は少なくとも、PD患者の嗅覚低下をある程度説明できる可能性がある¹³³⁾（ただし¹³⁴⁾も参照されたい）。

PDに続発する嗅覚障害は一般的に徐々に発症するため、初期の時点では患者が嗅覚低下を認識していない可能性がある。そのような患者が刺激性異嗅症を訴える事は少なく、経時的な改善は見られないことが多い⁸⁹⁾。嗅覚障害は抗PD薬による治療の影響を受けない¹³⁵⁾。

Olfactory Dysfunction Associated with Exposure to Toxins/Medication [毒素性/薬剤性嗅覚障害]

毒素への長期の曝露は嗅覚障害を引き起こす可能性がある。原因物質にはカドミウムやマンガンなどの重金属、殺虫剤、除草剤および溶剤などがある。化学療法等で使用する薬剤もこのグループに含めて考えるべきである。毒素への曝露によって生じる嗅覚障害の病理学的相関は、末梢神経上皮性または中枢性障害を伴い、後者は嗅神経を通じて毒素が運ばれることにより進行する¹⁶⁾。

表3は、嗅覚に影響を及ぼすことが報告されている化学物質と薬剤のリストである。多くの薬剤が嗅覚に影響を及ぼすことが報告されているが、そのような薬剤の嗅覚への影響を詳細に調査したデータは限られている。

表3 嗅覚に影響を及ぼすことが報告されている化学物質と薬剤のリスト（出典：参考文献^{16,136~143)}）

化学物質	薬剤
酸	麻酔薬（局所）
ベンゼン	・塩酸コカイン
カドミウム	・塩酸プロカイン
塩素	・塩酸テトラカイン
酢酸エチル	抗菌薬
ホルムアルデヒド	・アミノグリコシド系
ヒドラジン	・マクロライド系
硫化水素	・ペニシリン系
鉛	・テトラサイクリン系
水銀	・テルビナフィン
窒素ガス	抗甲状腺薬
塗料用溶剤	・プロピルチオウラシル
二酸化ケイ素	・チオウラシル
トリクロロエチレン	化学療法剤
グルコン酸亜鉛	α受容体拮抗薬

Congenital Olfactory Dysfunction [先天性嗅覚障害]

特定の遺伝子疾患が先天性嗅覚障害に伴って生じることが知られており、特に知られているのが内分泌疾患のKallmann症候群（低ゴナドトロピン性性腺機能低下症）である。これは通常12-16歳の間に診断されることが多い。嗅球や嗅溝の低形成/無形成およびOSNの数と成熟度の不斉一を伴う^{80,144~146)}。こうした患者は通常、出生時から機能的な嗅覚脱失や高度の嗅覚低下を有している。近年の研究は、Turner症候群¹⁴⁷⁾およびBardet Biedl症候群¹⁴⁸⁾でも、味覚障害ではなく嗅覚障害が認められたと報告している。

MRIがより一般的になるに従って、嗅球の非症候性低形成/無形成に対する認識が一層高まるようになった。これにより、先天性や「発達性」の嗅覚脱失の原因は、孤発性、非症候性で、原因遺伝子が判明していない特発性の先天性嗅覚脱失と考えられるようになった¹⁴⁹⁾。この診断には、通常の嗅球の構造が低形成または欠損しており、嗅溝が短縮している必要がある（冠状断において嗅溝は嗅球の直上にみられる¹⁵⁰⁾が、例外もある（文献¹⁵¹⁾を参照）。診断に続いて遺伝子学的、内分泌学のおよび（妥当であれば）小児科学的評価を行い、先天性嗅覚障害の完全な表現型を明らかにする必要がある。

Olfactory Dysfunction Associated with Normal Aging [加齢による嗅覚障害]

疫学研究で明らかにされたように、嗅覚は加齢に伴い低下する。ある研究では、80歳以上の人の62.5%に嗅覚障害があると報告されている³⁵⁾。さらに、NSHAP研究（前述）のデータのロジスティック回帰分析によると、交絡因子を除いた後の嗅覚障害が5年死亡率の予測因子となることが示されている^{8, 9, 152)}。嗅覚障害と死亡率との関係は他の研究でも報告されている（詳細は疫学のセクションを参照）^{40, 153)}。

これまでの研究により、加齢による嗅覚障害はにおいの種類によって一定でないことが示されている。不快なおいに対する感受性は、良いにおいに対するものよりも通常長く保たれるが、おそらく自然界での行動や防衛の役割があるためと考えられる¹⁵⁴⁾。

加齢に伴う嗅覚障害の潜在的な原因は複数かつ様々である。高齢者の鼻内では、副交感神経/交感神経の調節不全、粘膜の血流低下、篩板孔の線維化、加齢による粘膜繊毛運動障害といった、嗅覚に影響する数多くの生理的変化が起こりうる。さらに、加齢による嗅上皮、嗅球および嗅覚中枢の変化も起こる¹⁵⁵⁾。嗅上皮および嗅球の変化は、OSNの再生能の低下が一因と考えられる⁹⁶⁾。有効なOSNの再生が欠如している場合、過去の損傷（上気道感染や毒素への曝露等）が蓄積して恒久的な障害を生じうる。加齢による嗅球体積の減少には、OSNの傷害による求心性入力（およびその結果の嗅球の栄養効果）の低下が部分的に関わっている可能性がある^{82, 156, 157)}。

Other Disorders Associated with Olfactory Dysfunction [嗅覚障害を伴う他の疾患]

嗅覚障害を伴う他の疾患には、鼻腔内や頭蓋内の新生物、鼻内手術（鼻中隔矯正術など¹⁵⁸⁾、内分泌疾患（Addison病、Turner症候群、甲状腺機能低下症等）、糖尿病等の代謝疾患、高血圧症、ビタミンB12欠乏症、手術の合併症による障害（前頭蓋底手術等）^{16, 159, 160)}、手術に起因する嗅裂の気流減少¹⁶¹⁾等がある。精神疾患^{162, 163)}や片頭痛^{13, 164)}も嗅覚障害との関連性があり、放射線治療¹⁶⁵⁾やアルコール依存症^{166~168)}も同様である。

喫煙/ニコチンの嗅覚脱失への影響は結論が出ていない。これまでのいくつかの研究では、喫煙が嗅覚機能に対し、用量依存性に負の影響を及ぼすことが示されている^{29, 169, 170)}。この脱失の病態生理は、OSNのアポトーシスの促進¹⁷¹⁾および/または嗅上皮の扁平上皮化生にあることが示唆された¹⁷²⁾。しかしながら、他の研究によれば嗅覚に対する喫煙の影響はごくわずかで¹⁷³⁾、むしろ保護効果を示すとの報告もある³⁴⁾。ラットを用いた研究では、ニコチンアゴニストによる治療後の嗅覚記憶が増加しており¹⁷⁴⁾、これが前述の保護効果に寄与していると考えられた³⁴⁾。喫煙は鼻の炎症も引き起こし、嗅覚障害を生じる別のメカニズムとなる可能性がある。従って、喫煙は特定の症例では嗅覚障害を引き起こすことが明らかであるが、少なくともいくつかの点で更なる研究が必要である。

Idiopathic Olfactory Dysfunction [特発性嗅覚障害]

詳細な評価によっても明らかな原因が不明な場合、特発性嗅覚障害に分類される。いくつかの研究により、嗅覚・味覚外来施設でスクリーニングされた患者の最大16%がこれに分類されることが示されている¹⁷⁵⁾。しかし、無症候性上気道感染症や、高齢者については神経変性疾患の初期症状の可能性もあり、診断の際には注意が必要である。後者の場合は集学的なアプローチを考慮すべきであり¹⁷⁶⁾、この分野は更なる研究が必要である。

Clinical Assessment 臨床診断

嗅覚障害患者は初期の診断が極めて重要であり、通常は病歴のみからでも診断を行うことができる。治療方針だけでなく、予後の情報のためにも正確な診断が必要である。これは客観的診断を要する症例において特に重要である。

化学感覚障害の患者を診察する場合、嗅覚と味覚には密接な関係があることに留意しなくてはならない¹⁷⁷⁾。患者が味覚の低下や障害を訴えた場合、実際には嗅覚障害が風味の認知能に影響している場合が多い⁹⁵⁾。例を挙げると、後鼻孔経由の嗅覚障害を訴える患者が、前鼻孔経由の障害を併発していることに気付いていない場合がある。

History [病歴の聴取]

病歴の聴取には、以下の内容を含めるべきである：

具体的障害の聴取

患者が訴えているのは嗅覚の問題なのか、風味に関する味覚の問題なのか、あるいは基本味（甘味・塩味・苦味・酸味・旨味）に関する味覚の問題なのかを確認する。また障害は定量的、定性的またはその両方であるかを確認する。定性的障害の場合、刺激性異嗅症（におい存在下；鼻孔閉鎖時は症状が消失）、自発性異嗅症（におい非存在下）または、実際は副鼻腔など内部からの刺激によるものなのかを聴取する。定量的障害の場合、全てのおいに影響しているのか、特定のにおいのみであるのかを聴取する。そして頻度（毎日かそれ未満か）や程度（機能的嗅覚脱失か嗅覚低下か）の重症度や今まで受けた治療はどのようなもので、それは効果があったかを確認する。

発 症

感冒後嗅覚障害や外傷性嗅覚障害では突然の発症が一般的であるが、外傷後嗅覚障害の場合は受傷から症状自覚まで数日から数週間の間隔があることが多い。鼻副鼻腔炎、神経変性要因や加齢によるもの場合は、緩徐に発症することがより一般的である。

期 間

小児期からの障害は、先天性嗅覚脱失の可能性がある（他の症候性の徴候に関する質問も考慮する必要がある）。障害の期間が長ければ予後も悪いことが多く、特に慢性副鼻腔炎や外傷性嗅覚障害の症例で見られる。

変 動

炎症性疾患（慢性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎）による症例では、嗅覚機能が著しく変動する。

その他の鼻症状

鼻閉，鼻漏，後鼻漏，顔面痛，くしゃみや痒み等，一般的な鼻副鼻腔疾患（慢性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎など）の症状を確認する必要がある。

障害例とQOL

患者は嗅覚を必要とする職業（シェフやソムリエなど）であるかを確認する。障害で対人関係に問題が生じているか（母親の場合特に注意），あるいは栄養上の問題が生じているか（体重の増減等），障害による不安やうつを訴えているかを確認する。著しい精神的影響による苦痛が患者にある場合，適切な診察と処置が行われるよう専門機関への紹介を考慮すべきである。また患者が一人暮らしの場合，火災やガス漏れといった家庭内での事故を経験していないかを確認し，煙やガス警報機の使用や，食品の賞味期限を守ることの指導を行う。

既往歴

問診では，頭部外傷の既往，上気道感染，鼻や脳の手術，嗅覚に影響の可能性のあるその他の慢性疾患について聴取する。高齢患者で臨床的に未診断の神経変性疾患が疑われる場合，特にその症状についての聴取を行い，そのような患者は脳神経科へ適切に紹介する¹⁷⁸⁾。

投薬歴

過去から現在までの投薬歴（化学療法を含む）およびそのコンプライアンスに関する情報を把握する。特に後者は，慢性疾患のコントロールのため投薬が必要な場合に重要である（甲状腺機能低下症のL-チロキシンなど）。以前に副腎皮質ステロイドの投与による嗅覚改善がみられていた場合には，その患者は鼻副鼻腔疾患を患っている可能性が高い。

アレルギー歴

薬剤アレルギー，季節性・通年性アレルギーおよび職場環境のアレルゲンを調査する。また，それらに対して用いられている治療内容についても同様に調査する。

喫煙および飲酒歴

現在喫煙や飲酒の習慣がある場合，嗅覚と味覚の減退双方に影響を与えている可能性がある。

毒素及び職業曝露歴

嗅覚障害を引き起こすことが知られている毒素への曝露歴を調査すべきであり，発がん性物質への曝露も考慮する（針葉樹・広葉樹の木粉及び鼻副鼻腔・鼻咽頭癌など）。

家族歴

嗅覚障害に関する家族歴は，先天性嗅覚障害を診断する一助となる。高齢患者の場合，神経変性疾患（パーキンソン病やアルツハイマー病を含む）の家族歴も聴取する。

推奨事項：

- ・全ての患者について、既往歴の詳細な聴取を行う。

Clinical Examination [診 察]

診察ではすべての耳鼻咽喉科検査を行う。前鼻鏡に加えて鼻腔内視鏡の使用が望ましく、0度のホプキンスロッドレンズ内視鏡（直径4 mm以下）を使用できるのが理想的である。続いて、鼻腔上方の、外側は上・中鼻甲介、内側は鼻中隔上方に囲まれた嗅裂を観察する。30度の内視鏡を使用すると容易になる⁴⁷⁾。鼻の血管収縮剤¹⁷⁹⁾や局所麻酔は一時的な嗅覚障害を引き起こすため¹⁸⁰⁾、嗅覚検査を行うまで控える。

注意すべき内視鏡所見：

- ・上・中・下鼻道を含む、鼻全般の生体構造。
- ・嗅裂の可視性、開通性や異常の有無。鼻漏、ポリープ、浮腫、痂皮、瘢痕については、近年示された嗅裂内視鏡スケール（OCES）¹⁸¹⁾により記録する。観察には、鼻の血管収縮剤を使用するとよい。
- ・急性または慢性副鼻腔炎の所見（浮腫（粘性または漿液性）、鼻漏、鼻腔ポリープ、痂皮、瘢痕など）。CRSで副鼻腔に対する従来の内視鏡ステージングは、Lund-Kennedy scoring system¹⁸²⁾により実施できる（CRS患者の嗅裂に特化した新しい内視鏡ステージングが開発され、嗅覚機能にも関連している¹⁸³⁾）。
- ・良性・悪性新生物など、その他の鼻副鼻腔の異常。悪性が疑われる場合、口腔咽頭を含めた頭頸部領域における粘膜病変の有無の精査を要し、口腔と咽喉頭の詳細な検査が必要になる。

神経学的病因が疑われる場合、あらゆる脳神経と末梢神経系の検査を行うべきである。記憶と認知については神経系の専門家による適切な検査を待つべきであるが¹⁸⁴⁾、適切なスクリーニング検査が可能であれば実施する。

術前（前頭蓋底など¹⁶⁰⁾）等、無症状の患者について客観的診断を要する場合、神経学的検査は適宜省略してよいが、鼻腔内視鏡を含む詳細な頭頸部検査は実施したほうがよい。

推奨事項：

- ・嗅覚障害が疑われる患者には、細径の硬性鼻腔内視鏡検査を含む詳細な頭頸部検査を行う。
- ・客観的診断を要する無症候性の患者についても、内視鏡による詳細な頭頸部検査を行う。
- ・神経学的病因が疑われる場合、基本的な神経学的検査を行うべきであるが、正式かつ詳細な神経認知的検査は専門家に任せるのがよい。

Olfactory Testing [嗅覚検査]

嗅覚機能および嗅覚障害の検査方法は、確定診断、結果説明および嗅覚機能の経過追跡のため、極めて重要である。文献によって評価方法が統一されていないため、障害と改善の定義が統一できていないことに制約がある。上述の疫学のセクションで強調したとおり、これによって例えば推定有病率に大きなばらつきが生じ、特に、標準化されていない信頼性の低い検査方法を用いた場合には、結果の普遍性に大きく影響するおそれがある。

一般に、嗅覚検査は異なる3つの方法により行う：

1. 患者の主観申告による検査
2. 心理物理学的検査
3. 電気生理学的検査またはMRIによる検査

Subjective Assessment [主観による評価]

主観による評価は、visual analogue scalesやLikert questionnairesの使用、または他のアウトカム評価にあわせて行われる。例として、一般的に行われるSino-Nasal Outcome Test (SNOT-22)は、CRSで患者申告のアウトカムを評価する検証された方法で、総疾病負荷の評価を行う。しかしながら、これには嗅覚障害についての質問が1項目しか含まれていない¹⁸⁵⁾。Questionnaire of Olfactory Disorders(QOD)のような嗅覚に特化した患者の申告によるアウトカムの評価方法は、嗅覚正常患者と嗅覚低下患者を区別する上で、SNOT-22やRhinosinusitis Disability Indexなどの副鼻腔に特化した質問票の分析による単純なLikert questionnairesよりも優れた手法と思われる¹⁸⁶⁾。

一方で、先に論じたように、嗅覚の自己診断は信頼性に欠ける傾向があり、心理物理学的検査に比べて良好な評価が難しいことが示されている^{27, 73, 187~191)}。健常者の集団を対象に、主観的自己申告による嗅覚能と心理物理学検査による複合検査スコアとの間の相関性の評価が2003年に行われた²⁷⁾。この研究によると、主観的評価が(‘Sniffin Sticks’—以下を参照—を用いた)心理物理学的検査に先行して行われた場合、両者の間に明らかな相関は認められないことが示された。

また、患者集団の自己評価能力が十分でないことも示されている。Delankらによる初期の研究によると、嗅覚機能障害を持つCRS患者の30-40%が、障害はないと自己評価した¹⁸⁸⁾。鼻科診療所で申告を行った80人の患者を対象にした英国の研究によると、自己の嗅覚について正確な評価ができたのは27.5%に過ぎなかった¹⁸⁷⁾。

主観による評価が「minimal clinically important change (臨床的に有意な最小限の変化)」¹⁹²⁾等、治療効果を評価するのに有用であるとしても、上述の問題があるため、それのみで行うべきではない。むしろ、嗅覚障害の診断もしくは治療効果の評価において、患者の申告による結果は、以下に概要を示す客観的評価法と併用すべきである。

推奨事項：

- ・機能障害を訴える患者の嗅覚検査は、疾患の重症度と治療効果を完全に評価するために行うべきである。
- ・可能であれば、検証された質問票を使用する。それができない場合、visual analogue scalesのように広く認知された、できる限り定量的かつ定着した様式を用いるのがよい。
- ・主観による嗅覚評価は、十分に正確とは言えないため単独で行うべきではない。

Psychophysical Testing [心理物理学的検査]

心理物理学的検査は、主観による検査よりも嗅覚機能評価の信頼性が高い。オーディオグラム同様、検査では嗅覚の刺激を与え、患者の反応から検査結果を得る。従って、心理物理学的検査では、患者は指示を理解してそれに従い、選択内容を検者に伝えることのできる協力的な被検者である必要がある。

前鼻孔経由の心理物理学的手法

心理物理学的検査の形式を変えることで、嗅覚の異なる機能を定量的に評価することができる。広義には、閾値と、閾値上の嗅覚機能に分けることができる。

嗅覚閾値とは、被検者の50%が感知でき、50%は感知できないにおい物質の濃度である。閾値は、そのにおい刺激自体が何であるかを特定する必要はなく、無臭と比較して「何か」を感知できればよい。におい物質と無臭とを比較する際には、短期の作業記憶がある程度必要であるが、閾値検査ではエピソード記憶や意味記憶¹⁹³⁾は使用しないため、比較的容易である。

閾値上の検査では、障害のない被検者が感知できる十分な濃度（すなわち閾値を超えた）のにおい刺激を与える。与えるにおいを変えることにより、嗅覚識別能及び同定能を評価することができる。嗅覚識別能とは、異なるにおいを区別する、言語以外の能力である。においの同定能には、刺激を認識する能力と正しい識別情報を伝達する能力（すなわち、におい名を表出する能力）の両方が含まれている。においの同定は自発的に行うことが困難なため¹⁹⁴⁾、多くの心理物理学的検査では視覚または選択肢による手がかりが与えられている¹⁹⁵⁾。嗅覚閾値能と異なり、識別能と同定能の結果は、被検者の実行能力や意味記憶との強い相関性がある¹⁹³⁾。更に、においの識別検査では過去にそのにおい刺激を受けた経験が必要のため、文化によって左右される（例えば、アメリカで広く知られているヒメコウジのにおいは、ドイツではほとんど知られていない）。嗅覚検査を小児に適合させる必要があるという考え方もこれに当てはまる。このため、こうした検査は実用に先立って、地域の人口集団において収集されたデータによる正常値の検証が行われるべきである。

においの快不快度および強度も閾値検査の一形態と考えることができる。においの快不快評価において認知や識別は必要ではないが、判断には感情が大きく影響するため、嗅覚の他の要素に比べエピソード記憶がより重要である。強度は閾値検査の一形態と考えることができる。においの検知閾値を、認知や同定に必要なにおい濃度である認知閾値と混同してはならない。この検査はにおいの同定を伴うため、閾値上の課題と閾値の課題の両要素を組み合わせている。快不快度、強度の評価およびにおいの認知閾値は、臨床診断やアウトカム評価においてあまり使われることはない。

これに加え、嗅覚刺激に対する呼吸行動の変化による検査もあり、例えばSniff Magnitude Test¹⁹⁶⁾や嗅覚検査刺激に対する呼吸パターン記録¹⁹⁷⁾がそうである。Alcohol Sniff Test¹⁹⁸⁾では、においの元と鼻孔との距離を嗅覚機能の尺度に用いる。被検者は目を閉じ、開封したアルコールパッドを鼻から30 cm下方に置く。患者がアルコールのにおいを感じるまで、一呼吸ごとに1 cmずつにおいの元を近づけていく。

嗅覚障害を評価する際、複数の心理物理学的要素（閾値、識別能、同定能など）を検査することの有用性について議論されている。Dotyは、異なる心理物理学的検査はバリエーションの共通原因を評価していると示唆した。これは例えば同定能検査のみでも嗅覚障害やその改善は有効に評価できるということである¹⁹⁹⁾。しかし、この仮説と矛盾する他の研究もある。1988年にJones-GotmanとZatorreは、選択的大脳切除後の嗅覚の同定障害について述べているが、閾値障害については述べていない²⁰⁰⁾。同様に、HIV関連認知症によって嗅覚の同定能は影響を受けるのに対し、閾値は変化しない²⁰¹⁾。Whitcroftらの研究では、各種原因の嗅覚障害を持つ1,226人の被検者から得られた心理物理学的検査のスコアのパターンが、障害の原因疾患を反映していることを示した²⁰²⁾。この研究では、副鼻腔疾患による嗅覚障害患者は嗅覚の閾値が特に低下していたのに対し、パーキンソン病患者で閾値上検査の項目（識別能と同定能）が主に低下していた。これらの研究結果を総合すると閾値検査は気導性嗅覚障害（副鼻腔疾患にともなうもの等）を主に評価するのにに対し、識別能および同定能の閾値上検査は中枢性嗅覚障害や認知症による要因を重点に検査することを示している。すなわち、嗅覚閾値と閾値上検査の双方を評価することで、心

理物理学的手法による診断の価値が高まることになる。

さらに、複合スコアの使用により心理物理学的手法の精度が向上することが示されている。異なる嗅覚能力が混在する2,178人の参加者を対象とした研究では、閾値 (T: Threshold), 識別能 (D: Discrimination), 同定能 (I: Identification) の個別検査の診断感度は、複合‘TDI’のスコアに対してそれぞれ64%, 56%, 47%であった²⁰³⁾。これらの感度は、検査をペアで行った場合にスコアが向上したが、完全な複合‘TDI’のスコアの診断感度には及ばなかった。本研究では、閾値を用いた方が、識別能あるいは同定能を用いるよりも診断感度が上昇することが主成分分析を用いることにより明らかとなった。

ただし、これらの検査には追加の手間と導入に時間を要するため、実施に制約が生じる場合がある。

臨床および研究目的で、多様な前鼻孔経由の心理物理学的嗅覚検査が開発された。これらの検査の中には、嗅覚の一面のみを評価するものと、複数の要素を評価するものがある^{204, 205)}。例えば、よく知られた「University of Pennsylvania Smell Identification Test」(UPSIT) は、信頼性が高く標準化された、

嗅素をマイクロカプセル化した検査であり、小児用を含め、多くの国で使用の適応と検証がなされている^{206~209)}。UPSITは臨床医の監視が不要なため非常に便利であり、臨床現場や研究で頻繁に用いられている^{210~212)}。「Sniffin’ Sticks」もしばしば用いられる心理物理学的検査手法で、古典的バージョンでは同定能 (I) に加え、閾値 (T) および識別能 (D) を検査する²¹⁴⁾。この手法では、検査者が再利用可能なおい付の「ペン」を被検者に示す。閾値および識別能を調べるには3つの選択肢から選ばせる方法、同定能では文字や視覚の手がかりによる4つの選択肢から選ばせる方法が用いられる。個々の検査で得られた複合‘TDI’スコアは診断に用いられ、スコアが高いほど嗅覚機能が良好なことを示す。この評価手法も信頼性が高く、他の国々でも検証されており、小児の標準データも得られている^{215~218)}。このため、「Sniffin’ Sticks」は研究で幅広く使用されている^{128, 219, 220)}。他の嗅覚検査では一部の要素についてのみ評価可能で、嗅覚の全ての要素は評価できない。例えば、Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Testでは、閾値および同定能についての検査を行う²²¹⁾。

前述したとおり、同定能検査には文化固有性がある。検査が開発された国以外の人には、その検査で用いられる特定のにおいに馴染みがないことがある。このため、標準データが地域の人口集団から収集^{例:213)}されるのが理想であるが、地域版が開発されるべきである^{例:206, 207)}。

表4は、研究および/または臨床現場で用いられてきた心理物理学的嗅覚検査の一覧である。上述したような嗅覚の複数要素評価の診断的有用性と閾値検査自体の明らかな価値を考慮すれば、嗅覚の総合的検査に用いる心理物理学的手法は、同定能検査のような閾値上機能の検査を閾値検査に加えるのが理想的と思われる。

推奨事項：

- ・臨床および研究現場で用いる心理物理学的評価手法には、閾値及び/または同定能と識別能のいずれか一つの検査を含めるべきである。これらの二つまたは三つを含められるのが理想的である。
- ・心理物理学的評価手法は高い信頼性を必要とし、対象集団に関して検証されたものとする。

小児の嗅覚検査

小児の嗅覚能力測定は、集中力の持続が限られることおよびにおいと名前を対応させることが年齢や地域に依存するため、容易ではない場合がある¹²²⁾。しかし、嗅覚検査は5歳の小児にも有効に実施されており、年齢の上昇とともに検査完遂率は向上する。幼児全般や検査に従順でない小児については、Smell

表4 各種の心理物理学的検査

検査名	嗅覚の評価要素
Sniffin' Sticks (original version)	閾値, 識別, 同定
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test	閾値, 同定
T&T Olfactometer	閾値, 同定
University of Pennsylvania Smell Identification Test	同定
Smell Diskettes Test	同定
Cross-Cultural Smell Identification Test	同定
Pocket Smell Test	同定
San Diego Odor Identification Test	同定
Scandinavian Odour Identification Test	同定
Smell Threshold Test	閾値
Olfactory Perception Threshold Test	閾値
Barcelona Smell Test (BAST-24)	検知, 同定, 記憶
Odourized Marker Test	同定
Snap & Sniff Olfactory Test System	閾値
Open Essence	同定

Wheelを代わりに用いることができ、4歳の小児にも有効に実施されている²²³⁾。Smell Wheelは、11種類のおいを単語や絵により同定するゲーム感覚の嗅覚検査である。小児用のSniffin' Sticks (14種のおい同定検査) も存在する²²⁴⁾。

推奨事項：

- ・小児の嗅覚検査は、その小児の年齢や文化に適合したもので行う。

嗅覚障害診断のための心理物理学的手法の使用

心理物理学的手法によって嗅覚障害や改善を定義する場合、検査のために収集した標準データを基準に行うことが重要である。嗅覚低下は、若年の健常者集団から収集した正常な検査スコアの10パーセントで正常嗅覚から分離できる^{209, 214)}。一般に若年健常者は正常嗅覚である。対照的に、機能的嗅覚脱失は嗅覚脱失者から得られた結果を基に定められている^{215, 225)}。

臨床現場での心理物理学的検査は両側の鼻孔について行うことが最も一般的であり、左右の結果のいずれか良い方を用いる^{27, 226)}。しかしながら、診断と予後評価のいずれにおいても、片側ごとの嗅覚検査が有用であることを示すエビデンスが多く得られるようになっている。

2007年にGudziolらは、479人の健常対照群、765人のCRS患者群および53人の鼻副鼻腔または鼻副鼻腔腫瘍患者群に対する、一側鼻腔による嗅覚検査の結果を報告した²²⁷⁾。Sniffin' Sticksの12項目スクリーニング版を使用してにおい同定検査をしたところ、健常対照群の15%、CRS患者群の26%、腫瘍患者群の32%で3ポイント以上の嗅覚機能の左右差を認めた。2010年にWelge-Lussenらは、518人の各種原因による嗅覚障害患者に対して同様の研究を行った²²⁸⁾。完全版のSniffin' Sticks検査を使用したところ、原因に応じて12.5%から57.1%の有意な左右差が示され、最も差が大きかったのは腫瘍患者群であった。この研究は、閾値の左右差が識別能、同定能および複合TDIスコアの左右差と有意な相関関

係があることも示した。Huartらの研究は、Sniffin' Sticksを用いた検査によって軽度の認知障害を有する患者に嗅覚機能の非対称性があることを明らかにし、それによってこれらの患者を感冒後の嗅覚障害や年齢適合健常対照群と効率的に区別できることを示した²²⁹⁾。さらに画像研究では、一側鼻腔での嗅覚検査の結果と同側の嗅球体積との間に相関性があることを示した²³⁰⁾。予後に関して、Gudziolらの追跡研究によると、左右差のある嗅覚障害患者は左右差がない患者と比較して両側性嗅覚障害に進行する可能性が高いことを示した²³¹⁾。

時間に制約のある臨床現場において片側ごとの嗅覚検査は検討されるべきであり、心理物理学的検査は一側の閾値検査から始める。閾値に左右差がない（Sniffin' Sticksの場合2.5ポイント未満）場合には、検査は両側にして続けて差し支えないが、左右差が存在する場合は片側ずつの詳細な検査を行う。

推奨事項：

- ・嗅覚障害の定義は、使用した心理物理学的検査の基準値を基に行う必要がある。
- ・心理物理学的検査は、可能な場合一側鼻腔の検査から始める。左右のスコアに明らかな差がない場合、検査は両側鼻腔で続けて差し支えない。

臨床的に有意な嗅覚機能の変化を特定するための心理物理学的検査手法の使用

嗅覚機能を評価するため心理物理学的検査を行う際、最後に考慮すべきは、臨床的な改善または悪化を示すために必要なスコアの最小変化値である。これは、縦断的予後研究の結果報告や処置の評価を行う際特に重要である。ある種の治療後の嗅覚検査スコアに統計的に有意な改善があっても、その変化の大きさが臨床的に有意ではない（つまり臨床的に意味のある最小変化値に満たない）限り、必ずしも患者の自覚症状の改善を反映しているとは言えない^{117, 232)}。

推奨事項：

- ・心理物理学的検査スコアの変化を報告する場合、嗅覚機能の改善または悪化は、その検査に関して明らかになっている臨床経過との関連に基づいて評価する。

スクリーニングに用いる心理物理学的検査

臨床では、無症状患者の潜在的障害を特定するため、嗅覚スクリーニング検査が必要となることがしばしばある（客観的診断を要する術前評価など）。スクリーニングが必要な場合、12項目のCross-Cultural Smell Identification Test²³³⁾やSniffin' Sticksの12項目による同定改変検査²³⁴⁾等、正常嗅覚と嗅覚機能障害の速やかな判別を可能にする手法が開発されている。スクリーニングによって異常が特定された場合、患者は詳細な嗅覚検査を受けるべきである。自己報告形式の症状アンケートは、特に軽度の嗅覚障害に対しては、におい同定スクリーニング検査ほど精度が高くない²³⁵⁾。このため、主観的評価のみよりも、専用の心理物理学的手法による嗅覚スクリーニングが適切と考えられている。

推奨事項：

- ・無症状患者の嗅覚機能異常のスクリーニング検査は、検証された心理物理学的手法により行う。
- ・スクリーニング結果に異常のある患者には、十分な嗅覚検査を行う。

味覚検査

味覚障害は嗅覚障害よりも発生頻度は低い。食物の味の微妙な違いを弁別する能力は、ヒト特有の中咽頭と吸気流の機能といった後鼻孔経由の嗅覚に大きく依存している²³⁶⁾。従って、患者が「味覚異常」を訴える場合、後鼻孔経由の嗅覚障害が生じていることが多い⁹⁵⁾。後鼻孔経由の嗅覚は、風味のついた粉末を患者に同定させることにより評価できる。こうした検査は診断結果が不確実な場合に有用である。例えば、外傷後脱失のような突発的な嗅覚障害では、前鼻孔経由の機能と後鼻孔経由の機能が同時に低下することが明らかになっている。しかし、鼻副鼻腔疾患で見られるような進行性の障害では後鼻孔経由の嗅覚は影響されずに前鼻孔経由の嗅覚が先行して障害されることがある^{237, 238)}。

嗅覚検査の一環として、味覚機能のスクリーニングを行うべきである。スクリーニングは甘味、塩味、酸味、苦味の液体を舌に塗布することにより行う（旨味は認識が難しく、通常スクリーニングには用いない）²³⁹⁾。何らかの異常が認められた場合、標準データのある確立された検査による、十分な味覚検査を実施する^{240~246)}。

推奨事項：

- ・総合的な味覚・嗅覚検査では、甘味、塩味、酸味、苦味の味覚スクリーニングを行う。
- ・スクリーニングで異常が認められた場合、後鼻孔経由の嗅覚（風味）異常と味覚（味）異常との弁別検査を含めた十分な検査を行う。

Electrophysiology and Functional Imaging [電気生理学検査および機能的画像検査]

ほとんどの臨床および研究ベースの試験では主観的手法と心理物理学的手法で十分であるが、一方で嗅覚は電気生理学および画像検査を用いることで、より客観的な評価も可能である。

電気生理学的検査には脳波検査（EEG）と電気嗅覚検査（EOG: electro-olfactography-嗅覚神経上皮に接する電極を通じた起動電位の記録）が含まれる^{247~251)}。EEGとEOGはいずれも事象関連であり、既知の濃度のおい物質の送達が嗅覚計で正確に制御される必要があるため、臨床目的での使用は限定的である²⁵²⁾。その代わりにEEGは法医学的評価や、心理物理学検査に対応できないであろう患者に対しても有用である。EOG検査は研究現場でのみ行われる。

機能的画像検査は、におい刺激に応答する脳活動の同定を可能にし、検査は陽電子放射断層法（PET）および機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を含む²⁵³⁾。いずれの手法も脳血流の変化を利用し、刺激に応答する脳活動変化の部位をマッピングする²⁵⁴⁾。しかし、放射性同位体を使用するPETは敬遠されがちで、fMRIが一般的になってきている。嗅覚の機能的画像検査も、通常は研究現場に限定されている。

推奨事項：

- ・電気生理学および機能的画像検査は研究目的に限定して行われることが多いが、EEGによる嗅覚検査は法医学的目的で有用な場合がある。

Other Investigations [その他の検査]

嗅覚障害が認められるが原因が特定されていない、または原因を特定するため更に情報が必要な場合、MRI撮影が有用なことがある（文献^{255, 256)}のような結論に至っていない議論はあるが）。MRIにより嗅覚器官（嗅上皮、嗅球および高次経路）の検査が可能で、頭蓋内腫瘍（良性または悪性）の除外、鼻腔ま

たは副鼻腔の未発見の腫瘍や無症候性の副鼻腔慢性炎症の除外および外傷性脳損傷の把握ができる。頭部外傷の場合、脳障害パターンから嗅覚障害の程度を予測できることにも留意すべきである⁸⁴⁾。

加えて、MRI撮影では嗅球体積と嗅溝の深さを計算できる。これらの構造は、感冒後嗅覚障害、神経変性疾患、毒素への曝露、先天的嗅覚障害といった様々な症状により影響を受ける^{145, 149)}。

年齢と性別に応じて嗅球体積は正常、低形成または無形成と判断できる。嗅球体積を分布の10パーセントイルでとった場合、45歳未満の男性では58 mm³未満、45歳以上の男性では46 mm³未満で異常と判定できる。多くの研究が、種々の疾患において嗅球体積と嗅覚低下の間に相関性があることを示している(文献²⁵⁷⁾を参照)。

CRS患者において、副鼻腔を対象とした従来のCTステージングと嗅覚機能との相関性は弱いですが、特定の患者集団においては、嗅裂の占拠病変を評価する体積測定法により、嗅覚機能に関する追加情報を得られることがある¹⁸³⁾。

Treatment of Olfactory Dysfunction [嗅覚障害の治療]

嗅覚障害の効果的な治療方法は、臨床や研究によるさまざまな取り組みがなされているにも関わらず、未だ見つかっていない。現在可能なより一般的で効果的な処置と、その基礎となるエビデンスについて概説する。

Medications [薬物療法]

現在、嗅覚障害の治療の主体は薬物療法であり、前述のヨーロッパの調査では臨床医の89%が、病因にかかわらず局所ステロイドを選択している⁹²⁾(表5)。

Corticosteroids [副腎皮質ステロイド]

慢性鼻副鼻腔炎(および鼻茸)に続発する嗅覚障害については、局所ステロイド投与と全身ステロイド投与をいずれも適当とするエビデンスが存在する^{220, 258~262)}。実際、慢性副鼻腔炎に関する処置のガイドラインの多くは、初期治療として副腎皮質ステロイドの投与を推奨している^{86, 87, 263~269)}。こうした患者の治療においては、ガイドラインの参照が適切である。慢性副鼻腔炎に起因しない嗅覚障害患者に対するステロイドの効能については基礎となる文献が十分ではなく、そうした患者について確実な結論を導くことは困難である。

2012年にSchrieverらは、14日間の全身メチルプレドニゾン治療の前後での、心理物理学的嗅覚スコアの変化の後ろ向き分析による結果を発表した。調査では任意の原因による嗅覚障害患者を対象としていたが、大半の患者(52%)は慢性副鼻腔炎に続発する嗅覚障害を有していた。全体として、26.6%の患者がTDI検査で6ポイント以上改善した(臨床有意な最小差)。しかしながら、この研究では対照群を含んでいないため、結果の妥当性は前向きの対照研究によって確認する必要がある²⁷⁰⁾。

Jiangらは、外傷後嗅覚障害患者への高用量全身プレドニゾン投与後の閾値スコアを調査した²⁷¹⁾。調査対象の16.4%に嗅覚の改善が見られたが、調査に対照群が含まれていないため、この若干程度の改善結果は解釈が難しい。

全身ステロイドは、亜鉛、ビタミンB、イチョウ葉エキス等の他の薬剤とも併投与されている^{272~274)}。こうした研究では、前二者については併投与の有効性を示す結果があるものの、イチョウ葉エキスについては統計学的有意差が得られていない。

表5 嗅覚障害の薬物療法に関する現在の臨床および実験によるエビデンスの概要 (出典：参考文献²⁹⁰⁾)

著者	年	研究方法	治療方法	研究対象；N	結果
Whitcroftら ²⁸⁹⁾	2016	前向き、 対照	鼻腔内クエン酸 ナトリウム	感冒後嗅覚障害患者； n = 49	治療後の複合閾値と同定スコアがプラセボと比較し有意に改善
Whitcroftら ²⁸⁸⁾	2016	前向き、 対照	鼻腔内クエン酸 ナトリウム	原因混在の嗅覚障害患者； n = 57	感冒後嗅覚障害患者の同定スコアがプラセボと比較し有意に改善
Jiangら ²⁷²⁾	2015	前向き、 対照	亜鉛・ステロイド	外傷後嗅覚脱失； n = 145	亜鉛とステロイド投与が「無治療」と比較し有意に改善；亜鉛とステロイドの間に有効性の差は認められない
Tianら ²⁷⁵⁾	2015	実験的	デキサメサゾン注射	実験マウス	嗅粘膜の遺伝子発現に対する糖質コルチコイドの好影響
Haehnerら ²⁹¹⁾	2015	横断的、 対照	ラサギリン療法	パーキンソン病患者； n = 224	パーキンソン病の罹病期間が8年未満の場合、ラサギリン治療患者のにおい識別能が有意に高い
Schöpfら ²⁹²⁾	2015	前向き、 対照	鼻腔内インスリン	感冒後嗅覚障害患者； n = 10	10例中2例で嗅覚が中等度に（短期）改善
Haehnerら ²⁹³⁾	2013	前向き、 対照	ラサギリン療法	パーキンソン病患者； n = 34	有意な改善はないが、研究はエンドポイントに未達
Schrieverら ²⁷⁰⁾	2012	後ろ向き	全身メチル プレドニゾロン	全ての原因の嗅覚障害患者； n = 425	副鼻腔疾患患者で最良の改善がみられたが、その他の病因でも改善あり
Lyckholmら ²⁹⁴⁾	2012	前向き、 対照	経口亜鉛	化学療法関連嗅覚障害； n = 58	嗅覚障害の改善なし
Redenら ²⁹⁵⁾	2012	前向き、 対照	ビタミンA治療	感冒後と外傷性嗅覚障害患者； n = 52	有意な効果なし
Henkinら ²⁹⁶⁾	2012	前向き	局所と全身テオ フィリン投与	ウイルス疾患・アレルギー性鼻炎・頭部外傷・先天性嗅覚低下・その他慢性疾患患者； n = 10	経口テオフィリン治療により10例中6例で味覚と嗅覚が2-12か月後に改善、鼻腔内テオフィリン治療により10例中8例で味覚と嗅覚が4週後に改善
Redenら ²⁹⁷⁾	2011	前向き	嗅裂へのクエン酸 ナトリウム緩衝液	非特異的(5)・外傷性(1)・鼻内手術(7)・感冒後嗅覚障害患者(18)； n = 31	97%の患者で1時間以内に改善がみられ、74%に改善の自覚あり
Jiangら ²⁷¹⁾	2010	前向き	経口高用量ステロイド	外傷後嗅覚脱失； n = 116	患者の一部で改善あり、自然回復と思われる
Henkinら ²⁸⁰⁾	2009	前向き	テオフィリン全身投与を2-8か月かけて増量	嗅覚障害患者； n = 312	157例(50.3%)で主観的嗅覚障害の改善
Gudziol & Hummelら ²⁷⁹⁾	2009	前向き	経口または静注ペン キシフィリン	耳症状治療患者； n = 19	におい閾値が改善
Seoら ²⁷³⁾	2009	前向き、 対照	副腎皮質ステロイド とイチョウ葉エキスの併用	感冒後嗅覚障害患者； n = 71	副腎皮質ステロイド単独およびイチョウ葉エキスとの併用により両者とも同程度の改善
Hellmannら ²⁷⁴⁾	2004	前向き	経口プレドニゾロン； 局所副腎皮質ステロ イド；全身ビタミンB	嗅覚障害患者（様々な 病因）； n = 192	全身および局所投与の副腎皮質ステロイドによる改善あり、ビタミンB群の投与によっても6か月後に改善
Quintら ²⁹⁸⁾	2002	前向き、 対照	カロベリン塗布	非気導性嗅覚障害； n = 77	におい同定能の有意な改善
Hummelら ²⁹⁹⁾	2002	前向き	α-リボ酸の経口投与	呼吸器感染に続発する 嗅覚障害； n = 23	有意な改善、60歳未満の患者でより著明

副腎皮質ステロイドは抗炎症作用に加え、嗅覚遺伝子発現に変化が生じる可能性があることが動物実験で示されている²⁷⁵⁾。

全身ステロイド投与においては副作用の危険性を考慮する必要がある^{276~278)}。現在、全身ステロイド投与の許容頻度に関し、エビデンスに基づくガイドラインは存在しない。特に慢性副鼻腔炎ではない嗅覚障害の場合はステロイド投与を適当とするエビデンスが乏しく、投与には十分に慎重でなければならない。

推奨事項：

- ・慢性副鼻腔炎やその他の炎症性疾患に続発する嗅覚障害患者に対しては、既存のガイドラインに沿って全身ステロイド薬や局所ステロイド薬を処方すべきである。
- ・その他の原因に起因する嗅覚障害患者については、ステロイド薬の投与を適当とするエビデンスは限られている。
- ・全身ステロイドを投与する場合は、潜在的な副作用の危険性を考慮する必要がある。

Phosphodiesterase Inhibitors [ホスホジエステラーゼ阻害薬]

ホスホジエステラーゼ阻害薬は、細胞内cAMPの分解の阻害により嗅覚機能を改善するとされている(嗅覚の生体構造と生理のセクションを参照)。ホスホジエステラーゼ阻害薬の投与によって嗅覚機能に改善がみられたことが、2009年に2件の研究で報告された。一つ目は、(耳症状のため投与されていた)ペントキシフィリン投与前後のSniffin' Sticksスコアを評価する前向き研究であった²⁷⁹⁾。著者らは、ペントキシフィリンによる末梢嗅覚機能改善に沿って、嗅覚閾値レベルが有意に改善したことを示した。しかしながら、この研究では嗅覚正常患者と嗅覚低下患者が混在しており、ペントキシフィリンの投与経路も統一されていなかった。Henkinらによる二つ目の研究では、鼻/唾液のcAMP/cGMP値が低下した嗅覚低下患者に対する経口テオフィリンの効果も、無盲検対照試験デザインによって評価した²⁸⁰⁾。この研究でも治療による嗅覚機能の改善がみられたが、患者集団(cAMP/cGMP値が低い)および研究デザイン(反応が不十分と思われる場合にテオフィリンを増量投与したことで自発的回復が見逃された可能性がある)から、結果を普遍的なものとするには限界がある。シルデナフィル(cGMP型5ホスホジエステラーゼ阻害薬)とカフェインの二重盲検投与の結果は芳しくなかった^{282, 283)}。超生体マウス嗅上皮への局所テオフィリンの投与による嗅電図記録の電位上昇は見られなかった²⁸⁴⁾。

推奨事項：

- ・現在、嗅覚障害の治療でホスホジエステラーゼ阻害薬の使用を適当とするエビデンスは不十分である。

Intranasal Calcium Buffers [鼻腔内カルシウム緩衝液]

鼻粘液層内の遊離カルシウムにより、細胞内嗅覚シグナル伝達カスケードのネガティブフィードバック阻害が生じる^{285, 286)}。このため、クエン酸ナトリウム等の緩衝液で遊離カルシウムを抑制することで嗅覚シグナルが増幅され、嗅覚機能の改善につながる可能性があるとして示されている。

2005年にPanagiotopoulosらは、嗅覚低下患者のにおい識別スコアが、鼻腔内クエン酸ナトリウム治療により改善したことを報告した²⁸⁷⁾。この研究では病因によるサブグループの分析は行われていないが、患者の大半が感冒後嗅覚障害であったことは注目に値する。Whitcroftらもプラセボ対照一重盲検研究デザインを用い、感冒後嗅覚障害患者のにおい識別スコアが鼻腔内クエン酸ナトリウムの投与後に改善し

たことを示した²⁸⁸⁾。さらに、感冒後嗅覚障害患者に対する前向き研究により、クエン酸ナトリウム治療後の複合閾値と同定スコアの有意な改善が示された²⁸⁹⁾。感冒後嗅覚障害に対する鼻腔内カルシウム抑制の効能について、さらに基礎研究と臨床研究の必要がある。

Olfactory Training [嗅覚トレーニング]

嗅覚トレーニングは、患者自身による各種のにおいへの日常反復的な曝露である。2009年にHummelらは、感冒後、外傷後または特発性の嗅覚障害患者に対する嗅覚トレーニングの効能を、前向き研究によって調査した³⁰⁰⁾。患者のうちの40人は、フェニルエチルアルコール（バラ）、ユーカリプトル（ユーカリ）、シトロネラ（レモン）、オイゲノール（クローブ）の4種類のおいによる、1日2回の嗅覚トレーニングを行った。基準となる心理物理学的嗅覚検査のスコア（Sniffin' Sticksによる）と比較したところ、トレーニング群では12週間で有意に改善がみられたが、非トレーニング群に有意な改善は見られなかった。この研究は、Haehnerらにより70人のパーキンソン病患者に対しても追試された³⁰¹⁾。結果は同じく、トレーニング群（n=35）についてのみ心理物理学的検査スコアの有意な改善がみられた。

Geißlerらによる最近の研究³⁰²⁾では、長期トレーニング（32週間）の後に心理物理学的検査スコアの改善がみられたが、比較対照群がないためこの結果には制約がある。Dammらが行った144人の患者に対するランダム多施設共同比較研究においても、高濃度のおいによる嗅覚トレーニングによって低濃度のトレーニングよりも優れた改善がみられたことを示した³⁰³⁾。これは、嗅覚トレーニングが嗅ぐ行為による効果ではなく嗅覚刺激による効果であることを示しており、嗅覚トレーニングの有効性を示す最初の「疑似プラセボ」対照研究でもあった。Altundagらは、3ヶ月ごとに4種の異なるにおいを使用して9ヶ月のトレーニングを行った結果、嗅覚機能に改善がみられ、訓練期間が長くなるほど改善効果が大きいことを示した³⁰⁴⁾。後半3つの研究はいずれも感冒後嗅覚障害患者を対象としたものであるが、Konstantinidisらは外傷性嗅覚障害患者に対する嗅覚トレーニングで良好な結果を示した³⁰⁵⁾。しかしながら、鼻副鼻腔疾患患者に対する嗅覚トレーニング効果についての研究はほとんどない³⁰⁶⁾（研究のリストは表6を参照；嗅覚トレーニングの研究のメタ分析は参考文献²⁸¹⁾を参照）。

嗅覚トレーニングによる嗅覚改善の詳細な病態生理学的メカニズムは明らかでないが、反復曝露の結果により嗅覚ニューロンの再生能が改善しているとの仮説が成り立つ³⁰⁷⁾。

嗅覚トレーニングは低コストで安全性が高いことから、比較的無難に実施できる魅力的な治療法である。

推奨事項：

- ・嗅覚トレーニングは、病因によっては嗅覚障害患者に推奨できる（鼻副鼻腔疾患の患者についてはさらなる評価が必要である）。

Surgery [手術]

手術による処置は、主に慢性副鼻腔炎（および鼻茸）患者の治療手段となっている。また、ステロイド治療と同様、慢性副鼻腔炎患者に対する手術治療についての多くのガイドラインが存在する。さらに、こうした患者に対する手術の効能が、近年コクランレビューにより2編発表されているが、嗅覚がアウトカムとして詳細に述べられているわけではない^{313,314)}。1991年以降に出版された20の研究レビューは、機能的内視鏡下鼻副鼻腔手術後に嗅覚全般の改善が見られることを示している^{73, 188, 210, 219, 220, 258, 260, 315~327)}。しかしながら、これらの研究には用いられた手法に顕著なばらつきが存在するため、比較には若干の困難が

表6 嗅覚トレーニングに関する現在のエビデンスの概要 (出典: 参考文献²⁹⁰⁾)

著者	年	研究方法	研究対象; N	結果
Konstantinidisら ³⁰⁸⁾	2016	前向き, 対照	感冒後嗅覚障害; n = 111	対照群と比較し, 短期 (16週) と長期 (56週) トレーニング双方で有意な嗅覚機能の改善がみられ, 長期は短期と比較し有意に改善
Negoiasら ³⁰⁹⁾	2016	前向き, 対照	健常参加者; n = 97	一側の嗅覚トレーニングにより両側の嗅球体積が有意に増加
Polettiら ³¹⁰⁾	2016	前向き, 対照	感冒後および外傷性嗅覚障害; n = 96	低分子量分子を用いたトレーニングは高分子量分子と比較してPEA (フェニルエチルアルコール) の閾値が有意に改善
Kollndorferら ³¹¹⁾	2014	前向き, 対照	感冒後嗅覚脱失; n = 7	嗅覚トレーニングによる機能的結合 (fMRIにより確認) の誘導
Altundagら ³⁰⁴⁾	2015	前向き, 対照	感冒後嗅覚障害; n = 85	においの入れ替えを伴う長期の嗅覚トレーニングは, におい識別と同定に有効
Moriら ³¹²⁾	2015	前向き, 対照	健常小児 (9-15歳); n = 72	非トレーニング群と比較し, トレーニング群では閾値と同定能が改善
Dammら ³⁰³⁾	2014	前向き, 対照	感冒後嗅覚障害; n = 144	12カ月未満の障害に対してや, 高濃度のにおいによる嗅覚トレーニングは, 有意に効果的
Geißlerら ³⁰²⁾	2014	前向き	感冒後嗅覚障害; n = 39	長期 (32週以上) のトレーニングが有効性をさらに増加
Konstantinidisら ³⁰⁵⁾	2013	前向き, 対照	外傷後および感冒後嗅覚障害; n = 119	両群にて有意に改善
Haehnerら ³⁰¹⁾	2013	前向き, 対照	パーキンソン病患者; n = 70	嗅覚機能が有意に改善
Fleinerら ³⁰⁶⁾	2012	後ろ向き	各種病因による嗅覚障害; n = 46	嗅覚が改善
Hummelら ³⁰⁰⁾	2009	前向き, 対照	副鼻腔疾患以外の嗅覚障害患者; n = 56	嗅覚感度が改善
Wangら ³⁰⁷⁾	2004	前向き, 対照	アンドロステノンに対して嗅覚脱失の患者; n = 33	反復刺激による感度の増大

伴う。例を挙げると, 5つの研究では嗅覚機能の主観的尺度のみ, 4つではにおい識別能のみ, 7つではにおいの閾値検査のみを使用していた。慢性副鼻腔炎手術後の嗅覚アウトカムを調べた最近の研究ではQOD-NS質問票と40項目のSITが用いられ, CT撮影による術前病変が最も強かった患者の改善が最も顕著であったことを示した¹⁸⁶⁾。

慢性副鼻腔炎以外の病因による嗅覚障害に対する手術の効能は, 慢性副鼻腔炎ほどは確立されていない。Schrieverらは追跡研究により, 鼻中隔矯正術の術後1年の時点では嗅覚に改善がみられない (他の研究では効果が示されているが¹⁸⁷⁾) ことを示した³²⁶⁾。鼻中隔外鼻形成術の嗅覚に対する効果はまだ十分に示されていないが, 機能の改善に繋がることを示す報告もある^{328, 329)}。また, 胃バイパス等の鼻手術以外の手術では嗅覚機能の改善はみられないようであるが³³⁰⁾, 文献上では異論もある³³¹⁾。

前述のように, 自発性異嗅症患者は明確なおいがない場合, しばしば「腐った肉」「化学的」「焼けた」と表現されるような, 非常に不快なおいを訴える (発作や片頭痛に先行, または終日生じることもある)。神経疾患を有する患者の多くは治療によって症状が緩和されるが, 明らかな併存疾患のない

患者に普遍的な治療法はない^{14, 332)}。嗅上皮の外科的除去が少数の患者で試行されているが、この手順は検証されておらずリスクも高いため、治療の最終手段として、経験豊富な医療施設でのみ試みるべきである。塩酸コカインの局所投与により一時的な軽快をもたらすことができる³³³⁾。一部の患者では、自発性異嗅症は経時的に自然軽快する。

推奨事項：

- ・慢性副鼻腔炎疾患群に起因する嗅覚障害に対する機能的内視鏡手術は、既存のガイドラインに沿って行うべきである⁸⁶⁾。
- ・嗅覚障害に対して他の手術療法が適当とするエビデンスは現在不十分であるが、機能的鼻中隔外鼻形成術の効果の更なる評価が必要である。

Conclusions [結語]

ここまで、嗅覚障害の定義、調査および処置に関する現在のエビデンスならびに推奨事項の概要を提示した。これらのガイドラインによって臨床医と研究者が共通の用語を採用し、それによってこの分野における方法論の質と一貫性が向上し、普遍性が増すことを期待する。

表7 嗅覚障害の手術の効能に関する現在のエビデンスの概要（出典：参考文献²⁹⁰⁾）
CRSに対する手術療法に対するエビデンスは他に詳記されている⁽⁸⁶⁾など）ためここには含まない。

著者	年	研究方法	治療方法	研究対象；N	結果
Morrisseyら ³³⁴⁾	2016	後ろ向き	嗅神経上皮の外科的切除	末梢自発性異嗅症患者； n = 3	自発性異嗅症の消失
Altunら ³³¹⁾	2016	前向き	腹腔鏡下スリーブ状胃切除術	嗅覚疾患を持つ病的肥満患者； n = 54	手術による嗅覚の改善
Randhawaら ³²⁹⁾	2016	前向き	機能的鼻中隔外鼻形成術	機能的鼻中隔外鼻形成術予定の全患者； n = 43	スクリーニングにおいて同定スコアに有意な改善がみられるが、明らかな臨床利益なし
Altunら ³³⁵⁾	2015	前向き	鼻中隔穿孔修復	鼻中隔穿孔と嗅覚疾患を持つ患者； n = 42	穿孔閉鎖例での嗅覚改善、閉鎖成功率は92.8%
Razmpaら ²¹²⁾	2013	前向き	美容的鼻中隔外鼻形成術	鼻機能異常がなく正常嗅覚の患者； n = 102	手術後のにおい同定スコアに有意な変化なし
Schrieverら ³²⁶⁾	2013	前向き	鼻中隔矯正術±鼻甲介切除術	鼻中隔矯正術/鼻甲介切除術予定の全患者； n = 44	3.5か月時点で嗅覚機能に有意な改善なし
Richardsonら ³³⁰⁾	2012	前向き	胃バイパス手術	病的肥満患者； n = 55	胃バイパス患者は対照群と比較し術前に嗅覚障害を持つ可能性が高かったものの、手術による嗅覚への影響なし
Padeら ⁷³⁾	2008	前向き	鼻手術	鼻手術患者（各種病因）； n = 80	鼻中隔矯正術群において最も顕著な改善
Philpottら ¹⁸⁷⁾	2008	前向き	鼻手術	鼻手術患者（各種病因）； n = 80	鼻中隔矯正術群において最も顕著な改善
Leopold ³³⁶⁾	2002	総説論文	嗅上皮の鼻内除去	自発性異嗅症患者； n = 18	1例を除いて全例で自発性異嗅症が消失
Leopoldら ³³²⁾	1991	前向き	嗅上皮の鼻内除去	一側性自発性異嗅症患者； n = 1	自発性異嗅症の消失と嗅覚機能が回復
Stevensら ³³⁷⁾	1985	前向き	鼻手術	鼻手術患者（各種病因）； n = 100	嗅覚改善と嗅覚不変が同数程度

References [参考文献]

- 1) McNeill E, Ramakrishnan Y, Carrie S: Diagnosis and management of olfactory disorders: Survey of UK-based consultants and literature review. *J Laryngol Otol* 2007; 121(8): 713–720. doi:10.1017/S0022215107006615.
- 2) Croy I, Hummel T: Olfaction as a marker for depression. *J Neurol* 2016; Epub ahead. doi:10.1007/s00415-016-8227-8.
- 3) Croy I, Nordin S, Hummel T: Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses* 2014; 39(3): 185–194. doi:10.1093/chemse/bjt072.
- 4) Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ: The association between olfaction and depression: A systematic review. *Chem Senses* 2016; 41: 479–486. doi:10.1093/chemse/bjw061.
- 5) Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER: Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(5): 497–503. doi:10.1001/archotol.127.5.497.
- 6) Philpott CM, Boak D: The impact of olfactory disorders in the United Kingdom. *Chem Senses* 2014; 39(8): 711–718. doi:10.1093/chemse/bju043.
- 7) Ahn S, Shin HW, Mahmood U, et al: Chronic anosmia induces depressive behavior and reduced anxiety via dysregulation of glucocorticoid receptor and corticotropin-releasing hormone in a mouse model. *Rhinology* 2016; 54(1): 80–87. doi:10.4193/Rhin15.209.
- 8) Schubert CR, Fischer ME, Pinto AA, et al: Sensory impairments and risk of mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 0(0): 1–6. doi:10.1093/gerona/glw036.
- 9) Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al: Carotid intima media thickness, atherosclerosis, and 5-year decline in odor identification: The beaver dam offspring study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2014; 70(7): 879–884. doi:10.1093/gerona/glu158.
- 10) Bohm N, Marshall M, Fulop N, Lund V, Schilder A: The Research Agenda for ENT, Hearing and Balance Care A UK Partnership of Patients, Professionals and the Public. ENT-UK. <https://www.entuk.org/generate>. Published 2015.
- 11) Health NI of National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD). US Department of Health and Human Services. <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-institute-deafness-other-communication-disorders-nidcd>. Published 2016.
- 12) Croy I, Olgun S, Mueller L, et al: Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex* 2015; 73: 180–187. doi:10.1016/j.cortex.2015.08.018.
- 13) Blau JN, Solomon F: Smell and other sensory disturbances in migraine. *J Neurol* 1985; 232(5): 275–276. doi:10.1007/BF00313864.
- 14) Leopold D: Distortion of olfactory perception: Diagnosis and treatment. *Chem Senses* 2002; 27(7): 611–615. doi:10.1093/chemse/27.7.611.
- 15) Hong S-C, Holbrook EH, Leopold DA, Hummel T: Distorted olfactory perception: A systematic review. *Acta Otolaryngol* 2012; 132(S1): S27–S31. doi:10.3109/00016489.2012.659759.
- 16) Murphy C, Doty RL, Duncan HJ: Clinical disorders of olfaction. In: Doty RL (ed). *Handbook of*

- olfaction and gustation. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2003: pp. 461–478.
- 17) Landis BN, Frasnelli J, Hummel T: Euosmia: A rare form of parosmia. *Acta Otolaryngol* 2006; 126(1): 101–103. doi:10.1080/00016480510043954.
 - 18) Bornschein S, Hausteiner C, Römmelt H, Nowak D, Förstl H, Zilker T: Double-blind placebo-controlled provocation study in patients with subjective Multiple Chemical Sensitivity (MCS) and matched control subjects. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46(5): 443–449. doi:10.1080/15563650701742438.
 - 19) Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S: Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(6): 1257–1264. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.046.
 - 20) Yang J, Pinto JM: The epidemiology of olfactory disorders. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2016; 4(2): 130–141. doi:10.1007/s40136-016-0120-6.
 - 21) Hoffman HJ, Ishii EK, MacTurk RH: Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855: 716–722. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb10650.x.
 - 22) Lee WH, Wee JH, Kim D-K, et al: Prevalence of subjective olfactory dysfunction and its risk factors: Korean national health and nutrition examination survey. *PLoS One* 2013; 8(5): e62725. doi:10.1371/journal.pone.0062725.
 - 23) Bhattacharyya N, Kepnes LJ: Contemporary assessment of the prevalence of smell and taste problems in adults. *Laryngoscope* 2015; 125(5): 1102–1106. doi:10.1002/lary.24999.
 - 24) Rawal S, Hoffman HJ, Bainbridge KE, Huedomedina TB, Duffy VB: Prevalence and risk factors of self-reported smell and taste alterations: Results from the 2011–2012 U.S. National Health and Nutritious Survey (NHANES). *Chem Senses* 2016; 41(1): 69–72. doi:10.1093/chemse/bjv057.
 - 25) Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al: Chronic rhinosinusitis in Europe - An under-estimated disease. A GA 2LEN study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2011; 66(9): 1216–1223. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
 - 26) Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al: Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2016; (2). doi:10.1111/all.13042.
 - 27) Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS: Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 2003; 28(8): 691–694. doi:10.1093/chemse/bjg061.
 - 28) Landis BN, Konnerth CG, Hummel T: A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004; 114(10): 1764–1769. doi:10.1097/00005537-200410000-00017.
 - 29) Vennemann MM, Hummel T, Berger K: The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* 2008; 255(8): 1121–1126. doi:10.1007/s00415-008-0807-9.
 - 30) Nordin S, Brämerson A, Bende M: Prevalence of self-reported poor odor detection sensitivity: The skövde population-based study. *Acta Otolaryngol* 2004; 124(10): 1171–1173. doi:10.1080/00016480410017468.
 - 31) Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M: Prevalence of olfactory dysfunction: The skövde population-based study. *Laryngoscope* 2004; 114(4): 733–737. doi:10.1097/00005537-200404000-00026.

- 32) Nordin S, Brämerson A, Millqvist E, Bende M: Prevalence of parosmia: The Skövde population-based studies. *Rhinology* 2007; 45(1): 50–53.
- 33) Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S: Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: Evidence from a population-based study. *Chem Senses* 2004; 29(6): 547–554. doi:10.1093/chemse/bjh059.
- 34) Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, et al: Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: A population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012; 2: e001256. doi:10.1136/bmjopen-2012-001256.
- 35) Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM: Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288(18): 2307–2312. doi:10.1001/jama.288.18.2307.
- 36) Boesveldt S, Tessler Lindau S, McClintock M, Hummel T, Lundström JN: Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: A national probability study. *Rhinology* 2011; 49(3): 324–330.
- 37) Kern DW, Wroblewski KE, Schumm LP, Pinto JM, Chen RC, McClintock MK: Olfactory function in wave 2 of the national social life, health, and aging project. *Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci* 2014; 69(Suppl 2): S134–S143. doi:10.1093/geronb/gbu093.
- 38) Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al: Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 63(2): 167–173. doi:10.1002/ana.21291.
- 39) Wilson RS, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA: Odor identification and decline in different cognitive domains in old age. *Neuroepidemiology* 2006; 26(2): 61–67. doi:10.1159/000090250.
- 40) Devanand DP, Lee S, Manly J, et al: Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann Neurol* 2015; 78(3): 401–411. doi:10.1002/ana.24447.
- 41) Karpa MJ, Gopinath B, Rochtchina E, et al: Prevalence and neurodegenerative or other associations with olfactory impairment in an older community. *J Aging Health* 2010; 22(2): 154–168. doi:10.1177/0898264309353066.
- 42) Jafek BW: Ultrastructure of human nasal mucosa. *Laryngoscope* 1983; 93(12): 1576–1599. doi:10.1288/00005537-198312000-00011.
- 43) Holbrook EH, Wu E, Curry WT, Lin DT, Schwob JE: Immunohistochemical characterization of human olfactory tissue. *Laryngoscope* 2011; 121(8): 1687–1701. doi:10.1002/lary.21856.
- 44) von Brunn A: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie menschlichen Nasenhöhle. *Arch Mikr Anat* 1892; 39: 632–651.
- 45) Read EA: A contribution to the knowledge of the olfactory apparatus in dog, cat and man. *Am J Anat* 1908; 8(1): 17–47. doi:10.1002/aja.1000080103.
- 46) Lang J: Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses (3rd ed). In: New York: Thieme Medical Publishers; 1989.
- 47) Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G: Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 2000; 110(3 Pt 1): 417–421. doi:10.1097/00005537-200003000-00016.
- 48) Feron F, Perry C, McGrath J, Mackay-Sim A: New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 124: 861–866.
- 49) Brann JH, Firestein SJ: A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci* 2014;

- 8(8 JUN): 1–11. doi:10.3389/fnins.2014.00182.
- 50) Kachramanoglou C, Li D, Andrews P, et al: Novel strategies in brachial plexus repair after traumatic avulsion. *Br J Neurosurg* 2011; 25(September 2010): 16–27. doi:10.3109/02688697.2010.522744.
- 51) Chen CR, Kachramanoglou C, Li D, Andrews P, Choi D: Anatomy and cellular constituents of the human olfactory mucosa: A review. *J Neurol Surg B Skull Base* 2014; 75(5): 293–300. doi:10.1055/s-0033-1361837.
- 52) Andrews P, Poirrier A, Lund V, Choi D: Safety of human olfactory mucosal biopsy for the purpose of olfactory ensheathing cell harvest and nerve repair: A prospective controlled study in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2016; 54(2): 183–191. doi:10.4193/Rhin15.365.
- 53) Kachramanoglou C, Law S, Andrews P, Li D, Choi D: Culture of olfactory ensheathing cells for central nerve repair: The limitations and potential of endoscopic olfactory mucosal biopsy. *Neurosurgery* 2013; 72(2): 170–178. doi:10.1227/NEU.0b013e31827b99be.
- 54) Hummel T, Welge-Lüssen A: Taste and smell: An update. Vol 53; 2006. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
- 55) Buck L, Axel R: A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65(1): 175–187. doi:10.1016/0092-8674(91)90418-X.
- 56) Gilad Y, Lancet D: Population differences in the human functional olfactory repertoire. *Mol Biol Evol* 2003; 20(3): 307–314. doi:10.1093/molbev/msg013.
- 57) Verbeurgt C, Wilkin F, Tarabichi M, Gregoire F, Dumont JE, Chatelain P: Profiling of olfactory receptor gene expression in whole human olfactory mucosa. *PLoS One* 2014; 9(5): 21–26. doi:10.1371/journal.pone.0096333.
- 58) Dunkel A, Steinhaus M, Kotthoff M, et al: Nature's chemical signatures in human olfaction: A foodborne perspective for future biotechnology. *Angew Chemie - Int Ed.* 2014; 53(28): 7124–7143. doi:10.1002/anie.201309508.
- 59) Firestein S: How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 2001; 413(6852): 211–218. doi:10.1038/35093026.
- 60) Axel R: The molecular logic of smell. *Sci Am* 1995; 273(4): 154–159. doi:10.1038/scientificamerican1095-154.
- 61) Holley A, Duchamp A, Revial MF, Juge A: Qualitative and quantitative discrimination in the frog olfactory receptors: Analysis from electrophysiological data. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 237: 102–114. doi:10.1111/j.1749-6632.1974.tb49847.x.
- 62) Horowitz LF, Saraiva LR, Kuang D, Yoon K, Buck LB: Olfactory receptor patterning in a higher primate. *J Neurosci* 2014; 34(37): 12241–12252. doi:10.1523/JNEUROSCI.1779-14.2014.
- 63) Liberles SD, Buck LB: A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature* 2006; 442(7103): 645–650. doi:10.1038/nature05066.
- 64) Wallrabenstein I, Kuklan J, Weber L, et al: Human trace amine-associated receptor TAAR5 can be activated by trimethylamine. *PLoS One* 2013; 8(2). doi:10.1371/journal.pone.0054950.
- 65) Hummel T, Kaehling C, Grosse F: Automated assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology* 2016; 54(1): 27–31.

- 66) Hummel T, Iannilli E, Frasnelli J, Boyle J, Gerber J: Central processing of trigeminal activation in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1170: 190–195. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.03910.x.
- 67) Daiber P, Genovese F, Schriever VA, Hummel T, Mohrlen F, Frings S: Neuropeptide receptors provide a signaling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *Eur J Neurosci* 2013; 37(4): 572–582. doi:10.1111/ejn.12066.
- 68) Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD: Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav* 1978; 20(2): 175–185. doi:10.1016/0031-9384(78)90070-7.
- 69) Mihara S, Shibamoto T: The role of flavor and fragrance chemicals in TRPA1 (transient receptor potential cation channel, member A1) activity associated with allergies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11(1): 11. doi:10.1186/s13223-015-0074-0.
- 70) Scheibe M, Schulze S, Mueller CA, Schuster B, Hummel T: Intranasal trigeminal sensitivity: Measurements before and after nasal surgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2014; 271(1): 87–92. doi:10.1007/s00405-013-2466-4.
- 71) Alobid I, Benitez P, Cardelus S, et al: Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sinonasal polyposis. *Laryngoscope* 2014; 124(1): 50–56. doi:10.1002/lary.24330.
- 72) Vandenhende-Szymanski C, Hochet B, Chevalier D, Mortuaire G: Olfactory cleft opacity and ct score are predictive factors of smell recovery after surgery in nasal polyposis. *Rhinology* 2015; 53(1): 29–34. doi:10.4193/Rhino14.160.
- 73) Pade J, Hummel T: Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 2008; 118(7): 1260–1264. doi:10.1097/MLG.0b013e318170b5cb.
- 74) Klimek L, Eggers G: Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 159–164.
- 75) Soler ZM, Sauer DA, Mace J, Smith TL: Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg* 2009; 141(4): 454–461. doi:10.1016/j.otohns.2009.06.085.
- 76) Oka H, Tsuzuki K, Takebayashi H, Kojima Y, Daimon T, Sakagami M: Olfactory changes after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40(5): 452–457. doi:10.1016/j.anl.2012.12.001.
- 77) Pozharskaya T, Liang J, Lane AP: Regulation of inflammation-associated olfactory neuronal death and regeneration by the type II tumor necrosis factor receptor. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3(9): 740–747. doi:10.1002/alr.21187.
- 78) Lane AP, Turner J, May L, Reed R: A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci* 2010; 30(6): 2324–2329. doi:10.1523/JNEUROSCI.4507-09.2010.
- 79) Doty RL, Mishra A: Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001; 111(3): 409–423. doi:10.1097/00005537-200103000-00008.
- 80) Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M: Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses* 2002; 27(7): 623–628. doi:10.1093/chemse/27.7.623.

- 81) Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T: Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol* 2008; 22(6): 598–601. doi:10.2500/ajr.2008.22.3237.
- 82) Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T: Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—a longitudinal study. *Brain* 2009; 132(11): 3096–3101. doi:10.1093/brain/awp243.
- 83) Delank KW, Fechner G: Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörungen. *Laryngol Rhinol Otol* 1996; 75: 154–159.
- 84) Lotsch J, Reither N, Bogdanov V, et al: A brain-lesion pattern-based algorithm for the diagnosis of posttraumatic olfactory loss. *Rhinology* 2015; 53(4): 365–370. doi:10.4193/Rhino15.010.
- 85) Rombaux P, Huart C, Levie P, Cingi C, Hummel T: Olfaction in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(5): 41. doi:10.1007/s11882-016-0617-6.
- 86) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 50(23): 1–298. http://www.rhinology-journal.com/Documents/Supplements/supplement_23.pdf.
- 87) Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al: Clinical practice guideline (Update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(2 suppl): S1–S39. doi:10.1177/0194599815572097.
- 88) Enriquez K, Lehrer E, Mullol J: The optimal evaluation and management of patients with a gradual onset of olfactory loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22(1): 34–41. doi:10.1097/MOO.0000000000000013.
- 89) Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T: Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. 2016; 0: 1–5. doi:10.1002/lary.26229.
- 90) Seiden A: Olfactory loss secondary to nasal and sinus pathology. In: Taste and smell disorders. In: Seiden A (ed). *Taste and smell disorders*. Thieme Medical Publishers; 1997: pp. 52–71.
- 91) Jafek B, Moran D, Eller P, Rowley J, Jafek T: Steroid-dependent anosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 547–549.
- 92) Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, et al: Riechstörungen: Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 2004; 52(2): 112–120. doi:10.1007/s00106-003-0877-z.
- 93) Philpott C: Smell and taste disorders in the UK: First experience with a specialized smell and taste outpatient clinic. *Ann R Coll Surg Engl* 2014; 96: 156–159. doi:http://dx.doi.org/10.1308/rcsbull.2014.96.5.156.
- 94) Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T: Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(6): 635–641. doi:10.1001/archotol.128.6.635 [pii].
- 95) Deems D, Doty R, Settle R: Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(5): 519–521.
- 96) Loo AT, Youngentob SL, Kent PF, Schwob JE: The aging olfactory epithelium: Neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity. *Int J Dev Neurosci* 1996; 14(7-8): 881–900. doi:10.1016/S0736-5748(96)00046-9.
- 97) Reden J, Mueller A, Mueller C, et al: Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* 2006; 132(3): 265–

269.

- 98) Hendricks A: Olfactory dysfunction. *Rhinology* 1988; 26(4): 229-251.
- 99) Mori J, Aiba T, Sugiura M, et al: Clinical study of olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol* 1998; 583: 197-201.
- 100) Duncan H, Seiden A: Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1183-1187.
- 101) Philpott C, De Vere R: Post-infectious and post-traumatic olfactory disorders. In: Welge-Lüssen A, Hummel T (eds). *Management of smell and taste disorders: A practical guide for clinicians*. Thieme Medical Publishers; 2013: pp. 91-105.
- 102) Suzuki M, Saito K, Min W-P, et al: Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007; 117(2): 272-277. doi:10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e\r00005537-200702000-00016 [pii].
- 103) Baker H, Genter M: The olfactory system and the nasal mucosa as portals of entry of viruses, drugs, and other exogenous agents into the brain. In: Doty RL (ed). *Handbook of olfaction and gustation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2003: pp. 549-574.
- 104) Youngentob SL, Schwob JE, Saha S, Manglapus G, Jubelt B: Functional consequences following infection of the olfactory system by intranasal infusion of the olfactory bulb line variant (OBLV) of mouse hepatitis strain JHM. *Chem Senses* 2001; 26(8): 953-963. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595672>.
- 105) Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H: Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994; 32(3): 113-118.
- 106) Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T: Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 2005; 16(5): 475-478. doi:00001756-200504040-00011 [pii].
- 107) Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, et al: Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* 2008; 42(2): 498-502. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.004.
- 108) Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER: Head injury and olfaction. In: Doty RL (ed). *Handbook of olfaction and gustation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2003: pp. 629-638.
- 109) Jafek BW: Post-traumatic anosmia. *Arch Neurol* 1989; 46(3): 300. doi:10.1001/archneur.1989.00520390066018.
- 110) Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE: Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2005; 115(12): 2144-2154. doi:10.1097/01.MLG.0000181493.83661.CE.
- 111) Schofield PW, Moore TM, Gardner A: Traumatic brain injury and olfaction: A systematic review. *Front Neurol* 2014; 5: 1-22. doi:10.3389/fneur.2014.00005.
- 112) Costanzo RM, Zasler ND: Epidemiology and pathophysiology of olfactory and gustatory dysfunction in head trauma. *J Head Trauma Rehabil* 1992; 15-24. doi:10.1097/00001199-199203000-00005.
- 113) Yee KK, Costanzo RM: Changes in odor quality discrimination following recovery from olfactory nerve transection. *Chem Senses* 1998; 23(5): 513-519. doi:10.1093/chemse/23.5.513.

- 114) Christensen MD, Holbrook EH, Costanzo RM, Schwob JE: Rhinotomy is disrupted during the re-innervation of the olfactory bulb that follows transection of the olfactory nerve. *Chem Senses* 2001; 26(4): 359–369.
- 115) Fan LY, Kuo CL, Lirng JF, Shu CH: Investigation of prognostic factors for post-traumatic olfactory dysfunction. *J Chinese Med Assoc* 2015; 78(5): 299–303. doi:10.1016/j.jcma.2014.11.009.
- 116) Sumner D: Post-traumatic anosmia. *Brain* 1964; (87): 107–120.
- 117) Doty R, Yousem D, Pham L, Kreshak A, Geckle R, Lee W: Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 1997; 54: 1131–1140.
- 118) Mueller CA, Hummel T: Recovery of olfactory function after nine years of post-traumatic anosmia: A case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 9283. doi:10.4076/1752-1947-3-9283.
- 119) Desai M, Agadi JB, Karthik N, Praveenkumar S, Netto AB: Olfactory abnormalities in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci* 2015; 22(10): 1614–1618. doi:10.1016/j.jocn.2015.03.035.
- 120) Hummel T, Henkel S, Negoias S, et al: Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2013; 260(4): 1004–1008. doi:10.1007/s00415-012-6741-x.
- 121) Leon-Sarmiento F, Leon-Ariza D, Doty R: Dysfunctional chemosensation in myasthenia gravis: A systematic review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 15: 1–6.
- 122) Wehling E, Naess H, Wollschlaeger D, et al: Olfactory dysfunction in chronic stroke patients. *BMC Neurol* 2015; 15: 199. doi:10.1186/s12883-015-0463-5.
- 123) Attems J, Walker L, Jellinger KA: Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* 2014; 127(4): 459–475. doi:10.1007/s00401-014-1261-7.
- 124) Bahuleyan B, Singh S: Olfactory memory impairment in neurodegenerative diseases. *J Clin Diagnostic Res* 2012; 6(8): 1437–1441. doi:10.7860/JCDR/2012/3408.2382.
- 125) Doty RL: Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis* 2012; 46(3): 527–552. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.026.
- 126) Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP: Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255(SUPPL. 5): 18–32. doi:10.1007/s00415-008-5004-3.
- 127) Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW: Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56(2): 173–181. doi:10.1002/ana.20160.
- 128) Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al: Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Park Relat Disord* 2009; 15(7): 490–494. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.12.005.
- 129) Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, et al: Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(1): 19–24. doi:10.1136/jnnp.2006.113860.
- 130) Duda JE: Olfactory system pathology as a model of Lewy neurodegenerative disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(1-2): 49–54. doi:10.1016/j.jns.2009.08.042.
- 131) Witt M, Bormann K, Gudziol V, et al: Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(6): 906–914. doi:10.1002/mds.22464.
- 132) Duda JE, Shah U, Arnold SE, Lee VM, Trojanowski JQ: The expression of alpha-, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative

- diseases. *Exp Neurol* 1999; 160(2): 515–522. doi:10.1006/exnr.1999.7228.
- 133) Huisman E, Uylings HBM, Hoogland PV: A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19(6): 687–692. doi:10.1002/mds.10713.
- 134) Huisman E, Uylings HBM, Hoogland PV: Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2008; 23(10): 1407–1413. doi:10.1002/mds.22009.
- 135) Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI: Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(2): 138–142. doi:10.1136/jnnp.55.2.138.
- 136) Lötsch J, Daiker H, Hähner A, Ultsch A, Hummel T: Drug-target based cross-sectional analysis of olfactory drug effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(4): 461–471. doi:10.1007/s00228-015-1814-2.
- 137) Lim JH, Davis GE, Wang Z, et al: Zicam-induced damage to mouse and human nasal tissue. *PLoS One* 2009; 4(10): 1–10. doi:10.1371/journal.pone.0007647.
- 138) Nakamura H, Nonomura N, Fujiwara M, Nakano Y: Olfactory disturbances caused by the anti-cancer drug tegafur. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 48–52.
- 139) Upadhyay U, Holbrook E: Olfactory loss as a result of toxic exposure. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(6): 1185–1207.
- 140) Ackerman BH, Kasbekar N: Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 1996; 17(3): 482–496. doi:10.1002/j.1875-9114.1997.tb03058.x.
- 141) Henkin RI: Drug effects on smell and taste. In: Pradhan S, Maickel R (eds). *Pharmacology in medicine: Principles and practice*. Bethesda: SP Press Int; 1986: pp. 748–753.
- 142) Doty RL, Bromley SM: Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(6 SPEC.ISS.): 1229–1254. doi:10.1016/j.otc.2004.05.002.
- 143) Hastings L, Miller M: Olfactory loss to toxic exposure. In: Seiden A (ed). *Taste and smell disorders*. New York: Thieme Medical Publishers; 1997: pp. 88–106.
- 144) Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, et al: Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(9): 547–564. doi:10.1038/nrendo.2015.112.
- 145) Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL: MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166(2): 439–443. doi:10.2214/ajr.166.2.8553963.
- 146) Ottaviano G, Cantone E, D'Errico A, et al: Sniffin' Sticks and olfactory system imaging in patients with Kallmann syndrome. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5(9): 855–861. doi:10.1002/alr.21550.
- 147) Ros C, Alobid I, Centellas S, Balasch J, Mullol J, Castelo-Branco C: Loss of smell but not taste in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Maturitas* 2012; 73(3): 244–250. doi:10.1016/j.maturitas.2012.07.012.
- 148) Iannaccone A, Mykytyn K, Persico AM, et al: Clinical evidence of decreased olfaction in Bardet-Biedl syndrome caused by a deletion in the BBS4 gene. *Am J Med Genet* 2005; 132 A(4): 343–346. doi:10.1002/ajmg.a.30512.

- 149) Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Huttenbrink K-B, Hummel T: MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 157–164. <http://www.ajnr.org/content/23/1/157.full>.
- 150) Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T: The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *Am J Neuroradiol* 2011; 32(10): 1911–1914. doi:10.3174/ajnr.A2632.
- 151) Karstensen HG, Mang Y, Fark T, Hummel T, Tommerup N: The first mutation in CNGA2 in two brothers with anosmia. *Clin Genet* 2014; 2(607123): 293–296. doi:10.1111/cge.12491.
- 152) Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK: Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One* 2014; 9(10): 1–9. doi:10.1371/journal.pone.0107541.
- 153) Gopinath B, Sue CM, Kifley A, Mitchell P: The association between olfactory impairment and total mortality in older adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2012; 67 A(2): 204–209. doi:10.1093/gerona/qlr165.
- 154) Konstantinidis I, Hummel T, Larsson M: Identification of unpleasant odors is independent of age. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21(7): 615–621. doi:10.1016/j.acn.2006.05.006.
- 155) Attems J, Walker L, Jellinger KA: Olfaction and aging: A mini-review. *Gerontology* 2015; 61(6): 485–490. doi:10.1159/000381619.
- 156) Korol DL, Brunjes PC: Unilateral naris closure and vascular development in the rat olfactory bulb. *Neuroscience* 1992; 46(3): 631–641. doi:10.1016/0306-4522(92)90150-Z.
- 157) von Gudden B: Experimentalluntersuchungen ueber das periphere und zentrale Nervensystem. *Arch f Psychiatr u Nervenkrankheiten* 1870: 693–723.
- 158) Pfaar O, Hüttenbrink KB, Hummel T: Assessment of olfactory function after septoplasty: A longitudinal study. *Rhinology* 2004; 42(4): 195–199.
- 159) Gouveri E, Katotomichelakis M, Gouveris H, Danielides V, Maltezos E, Papanas N: Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: An additional manifestation of microvascular disease? *Angiology* 2014; 65(10): 869–876. doi:10.1177/0003319714520956.
- 160) Alobid I, Enseñat J, Mariño-Sánchez F, et al: Impairment of olfaction and mucociliary clearance after expanded endonasal approach using vascularised septal flap reconstruction for skull base tumors. *Neurosurgery* 2012; 72(4): 540–546. doi:10.1227/NEU.0b013e318282a535.
- 161) Risberg-Berlin B, Moller RY, Finizia C: Effectiveness of olfactory rehabilitation with the nasal airflow-inducing maneuver after total laryngectomy: One-year follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(7): 650–654. doi:10.1001/archotol.133.7.650.
- 162) Atanasova B, Graux J, El Hage W, Hommet C, Camus V, Belzung C: Olfaction: A potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(7): 1315–1325. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.003.
- 163) Kayser J, Tenke CE, Kroppmann CJ, et al: Olfaction in the psychosis prodrome: Electrophysiological and behavioral measures of odor detection. *Int J Psychophysiol* 2013; 90(2): 190–206. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.07.003.
- 164) Snyder RD, Drummond PD: Olfaction in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17(7): 729–732. doi:10.1046/

j.1468-2982.1997.1707729.x.

- 165) Holscher T, Seibt A, Appold S, et al: Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005; 77(2): 157–163. doi:10.1016/j.radonc.2005.09.015.
- 166) Rupp CI, Kurz M, Kemmler G, et al: Reduced olfactory sensitivity, discrimination, and identification in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(3): 432–439. doi:10.1097/01.ALC.0000057945.57330.2C.
- 167) Maurage P, Callot C, Chang B, Philippot P, Rombaux P, de Timary P: Olfactory impairment is correlated with confabulation in alcoholism: Towards a multimodal testing of orbitofrontal cortex. *PLoS One* 2011; 6(8): 2–8. doi:10.1371/journal.pone.0023190.
- 168) Maurage P, Callot C, Philippot P, Rombaux P, de Timary P: Chemosensory event-related potentials in alcoholism: A specific impairment for olfactory function. *Biol Psychol* 2011; 88(1): 28–36. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.06.004.
- 169) Frye RE, Schwartz BS, Doty RL: Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 1990; 263(9): 1233–1236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/2304239>.
- 170) Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, et al: The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology* 2007; 45(4): 273–280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085020>.
- 171) Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ, et al: Pathology of the olfactory epithelium: Smoking and ethanol exposure. *Laryngoscope* 2004; 114(8): 1383–1388. doi:10.1097/00005537-200408000-00012.
- 172) Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, et al: Smoking-associated squamous metaplasia in olfactory mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 594–598. doi:10.1177/0192623309338055.
- 173) Venstrom D, Amoore JE: Olfactory threshold, in relation to age, sex or smoking. *J Food Sci* 1968; 33(3): 264–265. doi:10.1111/j.1365-2621.1968.tb01364.x.
- 174) Rushforth SL, Allison C, Wonnacott S, Shoab M: Subtype-selective nicotinic agonists enhance olfactory working memory in normal rats: A novel use of the odour span task. *Neurosci Lett* 2010; 471(2): 114–118. doi:10.1016/j.neulet.2010.01.022.
- 175) Fonteyn S, Huart C, Deggouj N, Collet S, Eloy P, Rombaux P: Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131(2): 87–91. doi:10.1016/j.anorl.2013.03.006.
- 176) Sendon A: Olfato, psicología y psicoanálisis. In: Soler G (ed). *Olfato Y Gusto. Enfoque Multidisciplinario*. Buenos Aires: Acadia Editorial; 2013: pp. 223–230.
- 177) Pereira LJ, van der Bilt A: The influence of oral processing, food perception and social aspects on food consumption: A review. *J Oral Rehabil* 2016. doi:10.1111/joor.12395.
- 178) Ottaviano G, Frasson G, Nardello E, Martini A: Olfaction deterioration in cognitive disorders in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28(1): 37–45. doi:10.1007/s40520-015-0380-x.
- 179) Hummel T, Rothbauer C, Pauli E, Kobal G: Effects of the nasal decongestant oxymetazoline on human olfactory and intranasal trigeminal function in acute rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(7): 521–528. doi:10.1007/s002280050507.
- 180) Welge-Lüssen A, Wille C, Renner B, Kobal G: Anesthesia affects olfaction and chemosensory

- event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(6): 1384–1391. doi:10.1016/j.clinph.2003.12.028.
- 181) Soler ZM, Hyer JM, Karnezis TT, Schlosser RJ: The olfactory cleft endoscopy scale correlates with olfactory metrics in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(3): 293–298. doi:10.1002/alr.21655.
- 182) Lund VJ, Kennedy DW: Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 167: 17–21.
- 183) Soler ZM, Pallanch JF, Sansoni ER, et al: Volumetric computed tomography analysis of the olfactory cleft in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5(9): 846–854. doi:10.1002/alr.21552.
- 184) Soler G: Evaluación clínica del sentido del olfato: conceptos clínicos básicos y explicación del CCCRC o Test de Connecticut. In: Soler G (ed). *Olfato Y Gusto. Enfoque Multidisciplinario*. Buenos Aires: Acadia Editorial; 2013: pp.65–76.
- 185) Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP: Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009; 34(5): 447–454. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.
- 186) Soler ZM, Smith TL, Alt JA, Ramakrishnan VR, Mace JC, Schlosser RJ: Olfactory-specific quality of life outcomes after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(4): 407–413. doi:10.1002/alr.21679.
- 187) Philpott CM, Rimal D, Tassone P, Prinsley PR, Premachandra DJ: A study of olfactory testing in patients with rhinological pathology in the ENT clinic. *Rhinology* 2008; 46(1): 34–39.
- 188) Delank KW, Stoll W: Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998; 36: 15–19.
- 189) Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P: A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses* 2005; 20(6): 645–656. doi:10.1093/chemse/20.6.645.
- 190) Philpott CM, Wolstenholme CR, Goodenough PC, Clark A, Murty GE: Comparison of subjective perception with objective measurement of olfaction. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2006; 134(3): 488–490. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.041.
- 191) Wehling E, Lundervold AJ, Espeset T, Reinvang I, Brämerson A, Nordin S: Even cognitively well-functioning adults are unaware of their olfactory dysfunction: Implications for ENT clinicians and researchers. *Rhinology* 2015; 53(1): 89–94. doi:10.4193/Rhino14.081.
- 192) Cook CE: Clinimetrics corner: The minimal clinically important change score (MCID): A necessary pretense. *J Man Manip Ther* 2008; 16(4): E82–E83. doi:10.1179/jmt.2008.16.4.82E.
- 193) Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T: Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32(10): 1062–1067. doi:10.1080/13803391003683070.
- 194) Cain WS: To know with the nose: Keys to odor identification. *Science* 1979; 203(4379): 467–470. doi:10.1126/science.760202.
- 195) Sorokowska A, Albrecht E, Hummel T: Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Attention, Perception, Psychophys* 2014; (April 2016): 731–736. doi:10.3758/s13414-014-0811-3.
- 196) Frank RA, Gesteland RC, Bailie J, et al: Characterization of the sniff magnitude test. *Arch*

- Otolaryngol Neck Surg 2006; 132(5): 532. doi:10.1001/archotol.132.5.532.
- 197) Gudziol H, Wächter R: Gibt es olfaktorisch evozierte Atemänderungen? Laryngo-Rhino-Otologie 2004; 83(6): 367–373. doi:10.1055/s-2004-814369.
- 198) Davidson TM, Murphy C: Rapid clinical evaluation of anosmia: The alcohol sniff test. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg 1997; 123(6): 591–594. doi:10.1001/archotol.1997.01900060033005.
- 199) Doty RL, Smith R, McKeown DA, Raj J: Tests of human olfactory function: Principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. Percept Psychophys 1994; 56(6): 701–707. doi:10.3758/BF03208363.
- 200) Jones-Gotman M, Zatorre RJ: Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. Neuropsychologia 1988; 26(3): 387–400. doi:10.1016/0028-3932(88)90093-0.
- 201) Hornung DE, Kurtz DB, Bradshaw CB, et al: The olfactory loss that accompanies an HIV infection. Physiol Behav 1998; 64(4): 549–556. doi:10.1016/S0031-9384(98)00112-7.
- 202) Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T: Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. Laryngoscope 2016; Epub ahead. doi:10.1002/lary.26229.
- 203) Lötsch J, Reichmann H, Hummel T: Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. Chem Senses 2008; 33(1): 17–21. doi:10.1093/chemse/bjm058.
- 204) Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M: Modern psychophysical tests to assess olfactory function. Neurol Sci 2005; 26(3): 147–155. doi:10.1007/s10072-005-0452-3.
- 205) Scadding G, Hellings P, Alobid I, et al: Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. Clin Transl Allergy 2011; 1(1): 2. doi:10.1186/2045-7022-1-2.
- 206) Picillo M, Iavarone A, Pellecchia MT, et al: Validation of an Italian version of the 40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test that is physician administered: Our experience on one hundred and thirty-eight healthy subjects. Clin Otolaryngol 2014; 39(1): 53–57. doi:10.1111/coa.12212.
- 207) Taherkhani S, Moztarzadeh F, Mehdizadeh Seraj J, et al: Iran Smell Identification Test (Iran-SIT): A modified version of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) for Iranian Population. Chemosens Percept 2015; 8(4): 183–191. doi:10.1007/s12078-015-9192-9.
- 208) Thamboo A, Santos RCD, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK: Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist. JAMA Otolaryngol Neck Surg 2014; 140(10): 934. doi:10.1001/jamao-to.2014.1650.
- 209) Doty RL, Shaman P, Dann M: Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol Behav 1984; 32(3): 489–502. doi:10.1016/0031-9384(84)90269-5.
- 210) Saedi B, Sadeghi M, Yazdani N, Afshari A: Effectiveness of FESS in smell improvement of sinusitis patients. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 65(SUPPL2): 283–287. doi:10.1007/s12070-011-0439-8.
- 211) Shemshadi H, Azimian M, Onsori MA, Azizabadi Farahani M: Olfactory function following open rhinoplasty: A 6-month follow-up study. BMC Ear Nose Throat Disord 2008; 8: 6. doi:10.1186/1472-6815-8-6.

- 212) Razmpa E, Saedi B, Safavi A, Mohammadi S: Olfactory function after nasal plastic surgery. *B-ENT* 2013; 9: 269–275.
- 213) Muirhead N, Benjamin E, Saleh H: Is the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) valid for the UK population? *Otorhinolaryngologist* 2013; 6(2): 99–103.
- 214) Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G, Hummel T: “Sniffin’ Sticks’: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22(1): 39–52.
- 215) Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A: Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2007; 264(3): 237–243. doi:10.1007/s00405-006-0173-0.
- 216) Neumann C, Tsioulos K, Merkonidis C, Salam M, Clark A, Philpott C: Validation study of the “Sniffin’ Sticks” olfactory test in a British population: A preliminary communication. *Clin Otolaryngol* 2012; 37(1): 23–27. doi:10.1111/j.1749-4486.2012.02431.x.
- 217) Konstantinidis I, Printza A, Genetzaki S, Mamali K, Kekes G, Constantinidis J: Cultural adaptation of an olfactory identification test: The Greek version of Sniffin’ Sticks. *Rhinology* 2008; 46(4): 292–296.
- 218) van Spronsen E, Ebbens F, Fokkens W: Olfactory function in healthy children: Normative data for odor identification. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27(3): 197–201. doi:nichtverfügbar?
- 219) Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, et al: Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by Endoscopic Sinus Surgery. *Rhinology* 2009; 47(2): 172–180. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-68149084758&partnerID=40&md5=7303a5832d93c853cc5ebbc1a8aea3e1>.
- 220) Federspil P, Wilhelm-Schwenk R, Constantinidis J: Kinetics of olfactory function following endonasal sinus surgery for nasal polyposis. *Rhinology* 2008; 46: 184–187.
- 221) Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G: Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope* 1988; 98(1): 83–88. doi:10.1288/00005537-198801000-00017.
- 222) Hugh SC, Siu J, Hummel T, et al: Olfactory testing in children using objective tools: Comparison of Sniffin’ Sticks and University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 44(1): 10. doi:10.1186/s40463-015-0061-y.
- 223) Cameron EL, Doty RL: Odor identification testing in children and young adults using the smell wheel. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77(3): 346–350. doi:10.1016/j.ijporl.2012.11.022.
- 224) Schriever VA, Mori E, Petters W, et al: The “Sniffin’ Kids” Test - A 14-Item Odor Identification Test for Children. Louis M (ed). *PLoS One* 2014; 9(6): e101086. doi:10.1371/journal.pone.0101086.
- 225) Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, et al: Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2000; 257(4): 205–211. doi:10.1007/s004050050223.
- 226) Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ: Lateralized and bilateral olfactory function in

- patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 1998; 108(1 Pt 1): 111–114.
- 227) Gudziol V, Hummel C, Negoias S, Ishimaru T, Hummel T: Lateralized differences in olfactory function. *Laryngoscope* 2007; 117(5): 808–811. doi:10.1097/MLG.0b013e3180330092.
- 228) Welge-Lüssen A, Gudziol V, Wolfensberger M, Hummel T: Olfactory testing in clinical settings - is there additional benefit from unilateral testing? *Rhinology* 2010; 48(2): 156–159. doi:10.4193/Rhin09.156.
- 229) Huart C, Rombaux P, Gérard T, et al: Unirhinal Olfactory Testing for the diagnostic workup of mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* 2015; 47(1): 253–270. doi:10.3233/JAD-141494.
- 230) Hummel T, Haehner A, Hummel C, Croy I, Iannilli E: Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience* 2013; 237: 51–55. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.01.044.
- 231) Gudziol V, Paech I, Hummel T: Unilateral reduced sense of smell is an early indicator for global olfactory loss. *J Neurol* 2010; 257(6): 959–963. doi:10.1007/s00415-009-5445-3.
- 232) Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T: Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 2006; 116(10): 1858–1863. doi:10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb.
- 233) Doty RL, Marcus A, William Lee W: Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test(CC- SIT). *Laryngoscope* 1996; 106(3): 353–356. doi:10.1097/00005537-199603000-00021.
- 234) Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G: Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: Reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110(10): 976–981. doi:10.1177/000348940111001015.
- 235) Rawal S, Hoffman HJ, Chapo AK, Duffy VB: Sensitivity and specificity of self-reported olfactory function in a home-based study of independent-living, healthy older women. *Chemosens Percept* 2014; 7(3-4): 108–116. doi:10.1007/s12078-014-9170-7.
- 236) Ni R, Michalski MH, Brown E, et al: Optimal directional volatile transport in retronasal olfaction. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112(47): 14700–14704. doi:10.1073/pnas.1511495112.
- 237) Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T: Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(4): 414–418. doi:10.1007/00006879 [pii].
- 238) Renner B, Mueller CA, Dreier J, Faulhaber S, Rascher W, Kobal G: The candy smell test: A new test for retronasal olfactory performance. *Laryngoscope* 2009; 119(3): 487–495. doi:10.1002/lary.20123.
- 239) Hummel T, Landis B, Huttenbrink K-B: Smell and taste disorders. *Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2011; 10: 1–15. doi:10.1016/j.fsc.2011.10.011.
- 240) Wolf A, Illini O, Uy D, Renner B, Mueller CA: A new extension to the Taste Strips test. *Rhinology* 2016; 54(1): 45–50. doi:10.4193/Rhin14.266.
- 241) Landis BN, Welge-Luessen A, Bramerson A, et al: “Taste Strips” - A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol* 2009; 256(2): 242–248. doi:10.1007/s00415-009-0088-y.
- 242) Mueller C, Kallert S, Renner B, et al: Quantitative assessment of gustatory function in a clinical

- context using impregnated “taste strips.” *Rhinology* 2003; 41(1): 2–6.
- 243) Walliczek U, Negoias S, Hähner A, Hummel T: Assessment of chemosensory function using “Sniffin’ Sticks”, taste strips, taste sprays, and retronasal olfactory tests. *Curr Pharm Des* 2016; pp. 1–8.
- 244) Pavlidis P, Gouveris H, Gorgulla H, Hast H-J, Maurer J: Electrogustometry and contact endoscopy findings in patients with head and neck malignancies treated with chemotherapy, radiotherapy, or radiochemotherapy. *Chem Senses* 2015; 40(3): 165–171. doi:10.1093/chemse/bju060.
- 245) Moura RGF, Cunha DA, Caldas ASC, da Silva HJ: Quantitative evaluation of taste in childhood populations: A systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015; 81(1): 97–106. doi:10.1016/j.bjorl.2014.04.002.
- 246) Sipiora M, Murtaugh M, Gregoire M, Duffy V: Bitter taste perception and severe vomiting in pregnancy. *Physiol Behav* 2000; 69(3): 259–267. doi:10.1016/S0031-9384(00)00223-7.
- 247) Rombaux P, Huart C, Mouraux A: Assessment of chemosensory function using electroencephalographic techniques. *Rhinology* 2012; 50(1): 13–21. doi:10.4193/Rhino11.126.
- 248) Kobal G, Hummel C: Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* 1988; 71(4): 241–250. doi:10.1016/0168-5597(88)90023-8.
- 249) Hummel T, Knecht M, Kobal G: Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: Electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res* 1996; 717(1-2): 160–164. doi:10.1016/0006-8993(96)00094-7.
- 250) Knecht M, Hummel T: Recording of the human electro-olfactogram. *Physiol Behav* 2004; 83(1 SPEC. ISS.): 13–19. doi:10.1016/j.physbeh.2004.07.024.
- 251) Gottschlich M, Hummel T: Effects of handedness on olfactory event-related potentials in a simple olfactory task. *Rhinology* 2015; 53: 149–153. doi:10.4193/Rhino14.204.
- 252) Lundström JN, Gordon AR, Alden EC, Boesveldt S, Albrecht J: Methods for building an inexpensive computer-controlled olfactometer for temporally-precise experiments. *Int J Psychophysiol* 2010; 78(2): 179–189. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.07.007.
- 253) Savic I: Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12(4): 455–461. doi:10.1016/S0959-4388(02)00346-X.
- 254) Lundstrom JN, Boesveldt S, Albrecht J: Central processing of the chemical senses: An overview. *ACS Chem Neurosci* 2011; 2(1): 5–16. doi:10.1021/cn1000843.
- 255) Decker JR, Meen EK, Kern RC, Chandra RK: Cost effectiveness of magnetic resonance imaging in the workup of the dysosmia patient. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3(1): 56–61. doi:10.1002/alr.21066.
- 256) Higgins TS, Lane AP: What is the best imaging modality to investigate olfactory dysfunction in the setting of normal endoscopy? *Laryngoscope* 2014; 124(1): 4–5. doi:10.1002/lary.23892.
- 257) Huart C, Rombaux P, Hummel T: Plasticity of the human olfactory system: The olfactory bulb. *Molecules* 2013; 18(9): 11586–11600. doi:10.3390/molecules180911586.
- 258) Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, et al: Functional endoscopic sinus surgery improved asthma

- symptoms as well as PEFR and olfaction in patients with nasal polyposis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009; 64(5): 762–769. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01870.x.
- 259) Golding-Wood DG, Holmstrom M, Darby Y, Scadding GK, Lund VJ: The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol* 1996; 110(February): 132–135.
- 260) Jankowski R, Bodino C: Olfaction in patients with nasal polyposis: Effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalisation). *Rhinology* 2003; 41(4): 220–230.
- 261) Alobid I, Benitez P, Cardelus S, et al: Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sinonasal polyposis. *Laryngoscope* 2014; 124(1): 50–56. doi:10.1002/lary.24330.
- 262) Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ: Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4(12): 986–994. doi:10.1002/alr.21373.
- 263) Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al: International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 Suppl 1: S22–209. doi:10.1002/alr.21695.
- 264) Hopkins C, Philpott C, Crowe S, et al: Identifying the most important outcomes for systematic reviews of interventions for rhinosinusitis in adults: Working with patients, public and practitioners. *Rhinology* 2016; 54(1): 20–26. doi:10.4193/Rhino15.199.
- 265) Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ: Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(4). doi:10.1002/14651858.CD011996.pub2.
- 266) Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM: Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(4). doi:10.1002/14651858.CD011993.pub2.
- 267) Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ: Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(4). doi:10.1002/14651858.CD011992.pub2.
- 268) Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM: Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(4). doi:10.1002/14651858.CD011991.pub2.
- 269) Joanne R, Wytke F, Yee CL, Claire H: Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12). doi:10.1002/14651858.CD006991.pub2.
- 270) Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T: Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology* 2012; 50(3): 284–289. doi:10.4193/Rhino.11.207.
- 271) Jiang R-S, Wu S-H, Liang K-L, Shiao J-Y, Hsin C-H, Su M-C: Steroid treatment of posttraumatic anosmia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(10): 1563–1567. doi:10.1007/s00405-010-1240-0.
- 272) Jiang RS, Twu CW, Liang KL: Medical treatment of traumatic anosmia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(5): 954–958. doi:10.1177/0194599815571272.

- 273) Seo BS, Lee HJ, Mo J-H, Lee CH, Rhee C-S, Kim J-W: Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(10): 1000–1004.
- 274) Heilmann S, Just T, Göktas O, Hauswald B, Hüttenbrink K-B, Hummel T: Effects of systemic or topical administration of corticosteroids and vitamin B in patients with olfactory loss. *Laryngorhinootologie* 2004; 83(11): 729–734. doi:10.1055/s-2004-825676.
- 275) Tian J, Pinto JM, Xin Y, et al: Dexamethasone affects mouse olfactory mucosa gene expression and attenuates genes related to neurite outgrowth. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5(10): 907–918. doi:10.1002/alr.21586.
- 276) Guo KJ, Zhao FC, Guo Y, Li FL, Zhu L, Zheng W: The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: A retrospective study. *Bone Joint J* 2014; 96-B(2): 259–262. doi:10.1302/0301-620X.96B2.31935.
- 277) Gong LL, Fang LH, Wang HY, et al: Genetic risk factors for glucocorticoid-induced osteonecrosis: A meta-analysis. *Steroids* 2013; 78(4): 401–408. doi:10.1016/j.steroids.2013.01.004.
- 278) Dilisio MF: Osteonecrosis following short-term, low-dose oral corticosteroids: A population-based study of 24 million patients. *Orthopedics* 2014; 37(7): e631–e636. doi:10.3928/01477447-20140626-54.
- 279) Gudziol V, Hummel T: Effects of pentoxifylline on olfactory sensitivity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(3): 291–295. doi:10.1097/00006534-198006000-00008.
- 280) Henkin RI, Velicu I, Schmidt L: An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *Am J Med Sci* 2009; 337(6): 396–406. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181914a97.
- 281) Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T: Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology* 2016; (in press)
- 282) Meusel T, Albinus J, Welge-Luessen A, Hähner A, Hummel T: Short-term effect of caffeine on olfactory function in hyposmic patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2016. doi:10.1007/s00405-015-3879-z.
- 283) Gudziol V, Muck-Weymann M, Seizinger O, Rauh R, Siffert W, Hummel T: Sildenafil affects olfactory function. *J Urol* 2007; 177(1): 258–261. doi:10.1016/j.juro.2006.08.060.
- 284) Gudziol V, Pietsch J, Witt M, Hummel T: Theophylline induces changes in the electro-olfactogram of the mouse. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2010; 267(2): 239–243. doi:10.1007/s00405-009-1076-7.
- 285) Kurahashi T, Shibuya T: Ca²⁺-dependent adaptive properties in the solitary olfactory receptor cell of the newt. *Brain Res* 1990; 515(1-2): 261–268. doi:10.1016/0006-8993(90)90605-B.
- 286) Zufall F, Shepherd GM, Firestein S: Inhibition of the olfactory cyclic-nucleotide gated ion channel by intracellular calcium. *Proc R Soc L B Biol Sci* 1991; 246(1317): 225–230. isi:A1991GX98500005.
- 287) Panagiotopoulos G, Naxakis S, Papavasiliou A, Filipakis K, Papatheodorou G, Goumas P: Decreasing nasal mucus Ca⁺⁺ improves hyposmia. *Rhinology* 2005; 43(2): 130–134.
- 288) Whitcroft KL, Merkonidis C, Cuevas M, Haehner A, Philpott CM, Hummel T: Intranasal sodium citrate improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology* 2016; 54: 1–6. doi:10.4193/Rhino16.054.

- 289) Whitcroft KL, Ezzat M, Cuevas M, Andrews P, Hummel T: The effect of intranasal sodium citrate on olfaction in post-infectious loss: Results from a prospective, placebo-controlled trial in 49 patients. *Clin Otolaryngol* 2016; 1–7. doi:10.1111/COA.12789.
- 290) Drews T, Hummel T: Treatment strategies for smell loss. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2016; 4(2): 122–129. doi:10.1007/s40136-016-0115-3.
- 291) Haehner A, Habersack A, Wienecke M, Storch A, Reichmann H, Hummel T: Early Parkinson's disease patients on rasagiline present with better odor discrimination. *J Neural Transm* 2015; 122(11): 1541–1546. doi:10.1007/s00702-015-1433-1.
- 292) Schopf V, Kollndorfer K, Pollak M, Mueller CA, Freiherr J: Intranasal insulin influences the olfactory performance of patients with smell loss, dependent on the body mass index: A pilot study. *Rhinology* 2015; 53(4): 371–378. doi:10.4193/Rhino15.065.
- 293) Haehner A, Hummel T, Wolz M, et al: Effects of rasagiline on olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28(14): 2023–2027. doi:10.1002/mds.25661.
- 294) Lyckholm L, Hedding S, Parker G, et al: A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012; 26(2): 111–114. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2011600753&site=ehost-live>.
- 295) Reden J, Lill K, Zahnert T, Haehner A, Hummel T: Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope* 2012; 122(9): 1906–1909. doi:10.1002/lary.23405.
- 296) Henkin RI, Schultz M, Minnick-Poppe L: Intranasal theophylline treatment of hyposmia and hypogeusia: A pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138(11): 1064–1070. doi:1392510 [pii] \ r10.1001/2013.jamaoto.342.
- 297) Reden J, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T: Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: A double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2011; 121(3): 679–682. doi:10.1002/lary.21401.
- 298) Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K: The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: A proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(8): 877–881. doi:10.1080/003655402/000028054.
- 299) Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk K-B: Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002; 112(11): 2076–2080. doi:10.1097/00005537-200211000-00031.
- 300) Hummel T, Reden KRJ, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB: Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009; 119(3): 496–499. doi:10.1002/lary.20101.
- 301) Haehner A, Tosch C, Wolz M, et al: Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8(4): 1–7. doi:10.1371/journal.pone.0061680.
- 302) Geissler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O: Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*

- 2014; 271(6): 1557–1562. doi:10.1007/s00405-013-2747-y.
- 303) Damm M, Pikart LK, Reimann H, et al: Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014; 124(4): 826–831. doi:10.1002/lary.24340.
- 304) Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, et al: Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015; 125(8): 1763–1766. doi:10.1002/lary.25245.
- 305) Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J: Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013; 123(12): 85–90. doi:10.1002/lary.24390.
- 306) Fleiner F, Lau L, Goktas O: Active olfactory training for the treatment of smell disorders. *Ear Nose Throat J* 2012; 91(5): 198–203.
- 307) Wang L, Chen L, Jacob T: Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J Physiol* 2004; 554(Pt 1): 236–244. doi:10.1113/jphysiol.2003.054726.
- 308) Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J: Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology* 2016; 54(2): 170–175. doi:10.4193/Rhino15.264.
- 309) Negoias S, Pietsch K, Hummel T: Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav* 2016: 1–8. doi:10.1007/s11682-016-9567-9.
- 310) Poletti SC, Michel E, Hummel T: Olfactory Training Using Heavy and Light Weight Molecule Odors. *Perception* 2016. doi:10.1177/0301006616672881.
- 311) Kollndorfer K, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, et al: Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage Clin* 2015; 9: 401–410. doi:10.1016/j.nicl.2015.09.004.
- 312) Mori E, Petters W, Schriever VA, Valder C, Hummel T: Exposure to odours improves olfactory function in healthy children. *Rhinology* 2015; 53(3): 221–226. doi:10.4193/Rhin14.192.
- 313) Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C: Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD006990. doi:10.1002/14651858.CD006991.pub2.
- 314) Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C: Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12(12): CD006991. doi:10.1002/14651858.CD006991.pub2.www.cochranelibrary.com.
- 315) Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK: Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991; 105(10): 832–835.
- 316) Lund VJ, MacKay IS: Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med* 1994; 87(2): 70–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357704>.
- 317) Blomqvist EH, Lundblad L, Anggård A, Haraldsson PO, Stjärne P: A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): 224–228. doi:10.1067/mai.2001.112124.
- 318) Perry BF, Kountakis SE: Subjective improvement of olfactory function after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 2003; 24(6): 366–369. doi:10.1053/S0196-

0709(03)00067-X.

- 319) Ragab SM, Lund VJ, Scadding G: Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: A prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope* 2004; 114(5): 923–930. doi:10.1097/00005537-200405000-00027.
- 320) Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS: Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2005; 43(1): 2–10.
- 321) Bonfils P: Evaluation of the combined medical and surgical treatment in nasal polyposis. I: functional results. *Acta Otolaryngol* 2007; 127(4): 436–446. doi:10.1080/00016480600895078.
- 322) Minovi A, Hummel T, Ural A, Draf W, Bockmuhl U: Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2008; 265(1): 57–61. doi:10.1007/s00405-007-0409-7.
- 323) Litvack JR, Mace J, Smith TL: Does olfactory function improve after endoscopic sinus surgery? *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2009; 140(3): 312–319. doi:10.1016/j.otohns.2008.12.006.
- 324) Olsson P, Stjärne P: Endoscopic sinus surgery improves olfaction in nasal polyposis, a multi-center study. *Rhinology* 2010; 48(2): 150–155. doi:10.4193/Rhin09.097.
- 325) Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck K-G, Skedinger M, Stjarne P: One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: Asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. *Otolaryngol -- Head Neck Surg* 2012; 146(5): 834–841. doi:10.1177/0194599811435638.
- 326) Schriever VA, Gupta N, Pade J, Szewczynska M, Hummel T: Olfactory function following nasal surgery: A 1-year follow-up. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2013; 270(1): 107–111. doi:10.1007/s00405-012-1972-0.
- 327) Baradaranfar MH, Ahmadi ZS, Dadgarnia MH, et al: Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2013; 271(2): 311–316. doi:10.1007/s00405-013-2553-6.
- 328) Poirrier AL, Ahluwalia S, Goodson A, Ellis M, Bentley M, Andrews P: Is the Sino-Nasal Outcome Test-22 a suitable evaluation for septorhinoplasty? *Laryngoscope* 2013; 123(1): 76–81. doi:10.1002/lary.23615.
- 329) Randhawa PS, Watson N, Lechner M, Ritchie L, Choudhury N, Andrews PJ: The outcome of septorhinoplasty surgery on olfactory function. *Clin Otolaryngol* 2016; 41(1): 15–20. doi:10.1111/coa.12463.
- 330) Richardson BE, Vanderwoude EA, Sudan R, Leopold DA, Thompson JS: Gastric bypass does not influence olfactory function in obese patients. *Obes Surg* 2012; 22(2): 283–286. doi:10.1007/s11695-011-0487-x.
- 331) Altun H, Hanci D, Altun H, et al: Improved gustatory sensitivity in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 558–562. doi:10.1177/0003489416629162.
- 332) Leopold DA, Schwob JE, Youngentob SL, et al: Successful treatment of phantosmia with preservation of olfaction. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* 1991; 117(12): 1402–1406.

doi:10.1001/archotol.1991.01870240094016.

- 333) Leopold DA, Hornung DE: Olfactory cocainization is not an effective long-term treatment for phantosmia. *Chem Senses* 2013; 38(9): 803–806. doi:10.1093/chemse/bjt047.
- 334) Morrissey DK, Pratap U, Brown C, Wormald P-J: The role of surgery in the management of phantosmia. *Laryngoscope* 2016; 126(3): 575–578. doi:10.1002/lary.25647.
- 335) Altun H, Hanci D: Olfaction improvement after nasal septal perforation repair with the “cross-stealing” technique. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29(5): e142–e145. doi:10.2500/ajra.2015.29.4208.
- 336) Leopold D: Distortion of olfactory perception: Diagnosis and treatment. *Chem Senses* 2002; 27(7): 611–615. doi:10.1093/chemse/27.7.611.
- 337) Stevens CN, Stevens MH: Quantitative effects of nasal surgery on olfaction. *Am J Otolaryngol* 1985; 6(4): 264–267. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4037228.