

新型コロナウイルス感染症 *Up-to-date* 19

COVID-19と嗅覚、味覚障害

Olfactory and taste dysfunctions caused by COVID-19

み わ たか き
三 輪 高 喜
Takaki MIWA

はじめに

嗅覚、味覚障害は、COVID-19の症状のひとつとして、2020年の流行開始以来、注目を集め、突然に出現する嗅覚、味覚障害はCOVID-19感染を疑う症状として位置づけられた。その後、変異株の出現とともにその発生頻度は減少し、注目度も減少した感がある。しかし、COVID-19発症後、数か月経過しても嗅覚、味覚障害が持続する患者は現在も医療機関を訪れており、その対応に苦慮することも少なくない。本稿では、COVID-19に伴う嗅覚、味覚障害の特徴を述べるとともに、後遺症として症状が継続する患者とその対応について述べる。

I. 嗅覚、味覚障害の発生頻度

2020年初頭、ヨーロッパからの報告では、COVID-19における嗅覚、味覚障害の発生頻度はそれぞれ86%、88%と極めて高いものであった¹⁾。また、通常、嗅覚障害は上気道炎症状に伴うことが多いが、COVID-19による嗅覚障害では、上気道炎症状を伴う例が少なく、まったく前触れなく突然に嗅覚が消失するということが特徴的であった。その後、野生株が流行した2020年の世界各国からの報告をまとめたシステムティックレビューとメタアナリシスでは、嗅覚、味覚障害の発生率はそれぞれ58%、44%と報告された²⁾。わが国では、筆者らがアルファ変異株が流行した2021年に厚生労働特別研究により行った調査では、嗅覚、味覚障害の発生率はそれぞれ58%、40%と、前述のシステムティックレビュー

とほぼ同等の発生率であった³⁾。その後のデルタ株の流行期にもほぼ同程度の発生率を示したが、2022年に流行したオミクロン株の流行では、嗅覚、味覚障害ともに発生率が約3分の1に減少した。英国のZOE COVID studyによると、嗅覚障害の発生率はデルタ株流行期では53%であったものが、オミクロンBA.1流行期には17%と減少した⁴⁾。その後、同年のBA.5流行期に行われたフランス公衆衛生局からの報告では、BA.1流行期と比較して嗅覚、味覚障害ともに2倍に増加したとされている⁵⁾。米国のReiterら⁶⁾は、National COVID Cohort Collaborative databaseから抽出したデータにより、2020年の野生株流行期における嗅覚、味覚障害発生率を1とした場合、その後の変異株流行期での発生危険率は、アルファ株0.744、デルタ株0.637、オミクロン株0.061～0.139であると報告した。このように、嗅覚、味覚障害の発生率はウイルス株の変化に伴い変化し、オミクロン株では大きく減少した。しかし、わが国におけるCOVID-19感染者数を振り返ると、2022年から2023年にかけての第7波、第8波流行期ではいずれも1,000万人を超えており、2020年の第1波から第3波までの合計感染者数(約23万人)と比較して40倍以上増加していることを考えると、嗅覚、味覚障害の発生率は減少したものの、発生者数は増加していることが推測される。

II. COVID-19による嗅覚、味覚障害の特徴

嗅覚障害にはこれまでの障害に見られなかった特徴がいくつかある。ひとつは、嗅覚障害の発生時には障害程度が極めて高度あるいは脱失であるにもか

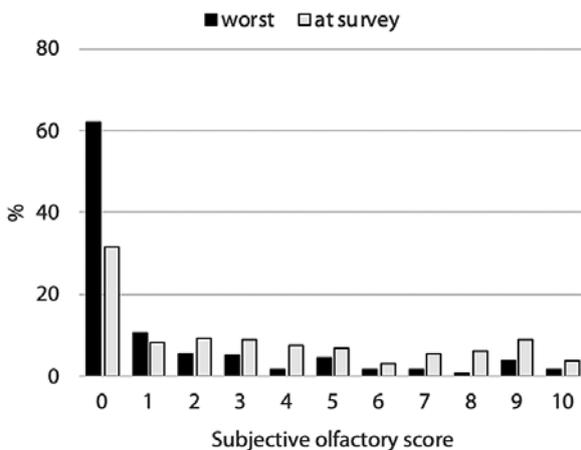
かわらず、大多数は早期に回復するという点である。Hopkins ら⁷⁾によると、嗅覚障害患者の86%が発症時には嗅覚脱失を、12%が重度の嗅覚低下を示したのに対し、1週間後の調査では脱失と答えたのは5分の1の17%まで減少、すなわち80%が何らかの改善を示し、12%の症例は嗅覚障害なしと回答した。筆者らの厚生労働特別研究においても、発症時には62%が嗅覚脱失を示したのに対し、調査時（発症から平均8.9日）では脱失例は30%まで減少した（図1）³⁾。味覚障害も嗅覚障害と同様、多くの症例で速やかな回復を示した。嗅覚が早期に回復する機序を裏付けるものとして、Elizer ら⁸⁾はMRIを用いた研究で、発症時には殆どの症例で鼻腔内の嗅神経細胞が存在する嗅裂が粘膜腫脹あるいは分泌物により閉鎖するのに対し、1か月後に同一患者に行ったMRIでは大部分の症例で嗅裂は開放していたと報告している。すなわち、急性期の嗅覚障害は、嗅粘膜のあるいは嗅裂の炎症性病変によるものであることが推測され、ステロイドの局所投与や鼻洗浄が治療として有効性を示す可能性が考えられる。

嗅覚障害の発生機序として、SARS-CoV-2 ウイルスのスパイクタンパク質（Sタンパク）の関与が動物あるいは人の研究で証明されている。Sタンパクは生体のアンギオテンシン変換酵素2（ACE2）と結合して細胞に接着し、その後、タンパク質分解酵素であるTMPRSS2の作用により細胞内に取り込まれ

る。ACE2ならびにTMPRSS2の両者が嗅上皮の嗅細胞を取り囲む支持細胞と、粘液を産生するボウマン腺細胞に多く発現していることが実験で証明されたのである。したがって、鼻腔に吸入されたウイルスは、嗅上皮まで到達後、支持細胞に取り込まれ炎症を惹起し、狭い嗅粘膜を狭小化するとともに、鼻粘液の分泌を亢進させ嗅覚低下を引き起こすことが推測される⁹⁻¹¹⁾。

一方、嗅覚障害と異なり、味覚障害に関しては臨床像および病態は十分に解明されていない。筆者らの厚生労働特別研究において、味覚障害の発生率は40%であったが、その9割が嗅覚障害と合わせて発症するものであり、味覚障害単独で発症した例は4%であった。嗅覚障害を発生した58%のうち、嗅覚障害単独例が20%（約3分の1）存在したものは様相が異なっていた。また、この研究では対象者に嗅覚検査、味覚検査を同時に行った。その結果、嗅覚障害を自覚する患者の大部分が嗅覚検査でも低値を示したのに対し、味覚障害を自覚する患者で味覚検査でも異常値を示したのは27%であった。また、嗅上皮においてACE2ならびにTMPRSS2が発現するのに対し、味細胞の存在する味蕾での発現は定かではなく、これらの結果から、COVID-19における味覚障害の多くは、嗅覚障害にともなう風味障害によるものと考えられる。しかし、筆者の嗅覚、味覚外来を訪れる味覚障害患者の中には、嗅覚障害

A. Olfactory dysfunction



B. Taste dysfunction

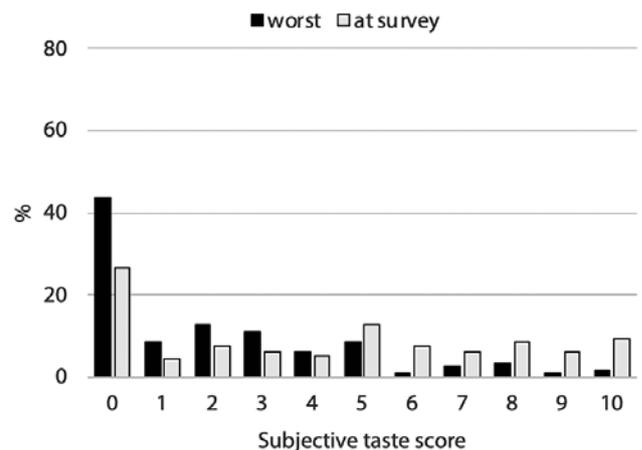


図1 発症後最も障害が強い時点での嗅覚、味覚スコアと調査時のスコア

自覚に基づく嗅覚、味覚の程度評価。10点満点で示す。worstは発症後、最も障害が強かった時点での点数。At surveyは調査実施時の点数である。発症から調査実施までの期間は、平均8.9日であった。

A: 嗅覚障害 B: 味覚障害

(文献3)より転載)

を伴わず、味覚検査で異常を示す患者も少なからず存在するため、真に味覚障害をきたしている患者もいるものと思われる。

Ⅲ. COVID-19の後遺症としての嗅覚、味覚障害

WHO は COVID-19 感染後の状態「post COVID-19 condition」を次のように定義している。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 後の症状は、新型コロナウイルスに罹患した人にみられ、少なくとも 2 か月以上持続し、また他の疾患による症状として説明がつかないものである。通常は COVID-19 の発症から 3 か月経った時点にもみられる。国内における定義は現時点で定まっておらず、厚生労働省が発出する診療の手引では、「罹患後症状」としている¹²⁾。

前述の通り、COVID-19 による嗅覚、味覚障害の多くは速やかに改善するが、長期にわたり障害が持続する症例もある。厚生労働特別研究対象患者を対象として引き続き行った調査では、嗅覚障害の残存率は 6 か月後、12 か月後でそれぞれ 12%、6% であり、味覚障害の残存率はそれぞれ 6%、4% であった。嗅覚障害が長期間残存する患者の特徴として、異嗅症の存在が挙げられる。異嗅症とは嗅覚の質的障害に含まれており、刺激性異嗅症と自発性異嗅症とに分けられる。刺激性異嗅症とは、においを嗅いだときに本来のにおいと違って感じる、あるいは種類の違う何のにおいを嗅いでも同じにおいを感じるものであり、自発性異嗅症とは、においを嗅いでいないときにも常ににおいを感じる、あるいは突然においを感じる状態を指す。異嗅症として感じるにおいは、多くが患者にとって不快なおいであることが多いため、患者は異嗅症により強い苦痛を訴える。例えば、食事をとろうとしたときに、食べ物のおいが常に嫌なおいとして感じると食欲は低下し、体重減少にも繋がる。また、他人との会食も苦痛となり、孤独を感じるという患者も少なくない。

Ⅳ. 嗅覚外来を受診する COVID-19 後嗅覚障害患者の特徴

耳鼻咽喉科の嗅覚専門外来を受診する嗅覚障害患者の原因として、最も多いのは、慢性鼻副鼻腔炎に

よるものであり、施設により多少の違いはあれ約半数を占める。次に多いのが感冒後嗅覚障害 (PVOD) であり、インフルエンザなどウイルス性の上気道炎による嗅覚障害が長期間にわたり持続するものであったが、COVID-19 の流行後、PVOD の患者は激減した。一方、同じくウイルス性の嗅覚障害である COVID-19 罹患後の嗅覚障害 (PCOD) 患者が増加している。両者ともウイルス性嗅覚障害であるが、筆者の嗅覚外来を受診する患者は臨床的に異なる特徴を有していることがわかった。

2020 年から 2022 年までの 3 年間に来院した PCOD 患者と、2017 年から 2019 年までの 3 年間に来院した PVOD 患者を比較したものを表 1 に示す。PVOD は中高年の女性に多く発症することが知られており、男女比は 1:2.7 であったが、PCOD では女性が男性よりも多いものの、性比は 1:2.1 と若干女性の比率が減少したが、両疾患に有意差は認めなかった。味覚障害の合併頻度、すなわち風味障害の発生率は両者とも 60% 台とおよそ 3 分の 2 に認め差はなかった。大きく異なつたのは異嗅症の発生頻度であり、PVOD が 28% であったのに対し、PCOD では倍の 52% に異嗅症を認めた。ちなみに、原因として最も多い慢性鼻副鼻腔炎では、異嗅症の合併頻度は 10% 程度であり、嗅神経性嗅覚障害ではその発生頻度は高い傾向がある。また、嗅覚障害の程度は施行したすべての検査、評価において PCOD は PVOD に比して有意に軽度であった。基準嗅力検査 (T&T オルファクトメーター) の平均認知域値による障害の 5 段階評価では、PVOD では重度障害が最頻値を示したのに対して、PCOD では大多数が正

表 1 感冒後嗅覚障害と COVID-19 後嗅覚障害の比較 (金沢医科大学病院嗅覚外来データ)

	PCOD (49)	PVOD (120)	p-value
性別 (女性/男性)	2.1	2.7	0.552
年齢	41.5	58.2	<0.01
受診までの月数	3.4	3.9	0.869
味覚障害合併率	65%	63%	1
異嗅症合併率	52%	28%	0.027
Visual analogue scale	52.9	20.8	<0.01
日常のにおいアンケート	46.5	21.4	<0.01
平均検知域値	1.37	2.63	<0.01
平均認知域値	2.04	3.62	<0.01
Open Essence 平均点数	7.4	4.6	<0.01

PCOD: COVID-19 後嗅覚障害 PVOD: 感冒後嗅覚障害
Visual analogue scale: 0-100、日常のにおいアンケート: 0-100、
平均認知域値、平均検知域値: -2-5.8、Open Essence: 0-12

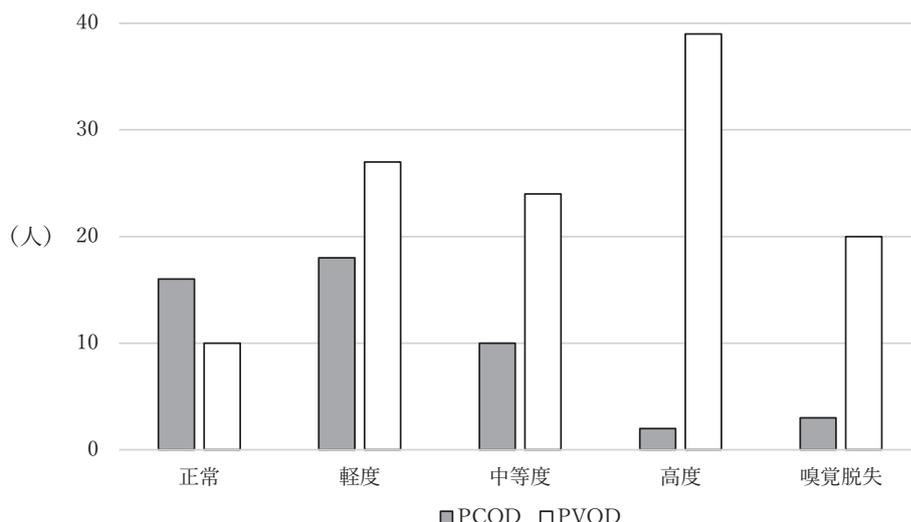


図2 PCODとPVODの嗅覚障害重症度

T&Tオルファクトメーターの平均認知域値による嗅覚障害の程度の分布。
PCOD: COVID-19後嗅覚障害、PVOD: 感冒後嗅覚障害

常から中等度までであった(図2)。これらのことから、PCODが持続する患者では、嗅覚障害の程度は軽度であるものの、異嗅症の存在が患者を悩ませ、生活の質の低下を招いていることが推察される。

おわりに

嗅覚障害、味覚障害ともに短期間で改善するものの、症状が月の単位で持続する症例に対する治療に関して、エビデンスを有する治療法はまだない。PVODなどの嗅神経性嗅覚障害に対する治療として、嗅覚刺激療法が有効とされているが¹³⁻¹⁶⁾、PCODに対してはその有効性は十分に示されていない。濃厚血小板血漿の鼻腔内注射が有効とする報告が見られているが、嗅覚刺激療法同様、エビデンスレベルは不十分であり、今後の検討が必要とされている。

文 献

- 1) Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al.: Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; **277**: 2251-2261.
- 2) Tong JY, Wong A, Zhu D, et al.: The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; **163**: 3-11.
- 3) Miwa T, Mori E, Sekine R, et al.: Olfactory and taste dysfunctions caused by COVID-19: a nationwide study. *Rhinology* 2023; online ahead of print.
- 4) Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al.: Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022; **399**: 1618-1624.
- 5) フランス公衆衛生局報告: analyse_risque_variants_20220615.pdf
- 6) Reiter ER, Coelho DH, French E, et al.: COVID-19-Associated Chemosensory Loss Continues to Decline. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; **169**:1386-1389.
- 7) Hopkins C, Surda P, Whitehead E, et al.: Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; **49**: 26.
- 8) Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, et al.: Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology.* 2020; **95**: e3145-3152.
- 9) Ueha R, Kondo K, Kagoya R, et al.: ACE2, TMPRSS2 and Furin expression in the nose and olfactory bulb in mice and humans. *Rhinology.* 2021; **59**: 105-109.
- 10) Klingenstein M, Neckel PH, Neckel PH, et al.: Evidence of SARS-CoV2 Entry Protein ACE2 in the Human Nose and Olfactory Bulb. *Cell Tissues Organs.* 2020; **209**: 155-164.
- 11) Bilinska K, Butowt R.: Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 2020; **11**: 2152-2155.
- 12) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 罹

患後症状のマネジメント 第 3.0 版 2023/10/20

- 13) Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, et al.: Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2009; **119**: 496-499.
- 14) Pekala K, Chandra RK, Turner JH.: Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; **6**: 299-307.
- 15) Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T.: Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 2017; **55**: 17-26.
- 16) AlRajhi B, Alrodiman OA, Alhuzali AF, et al.: Platelet-rich plasma for the treatment of COVID-19 related olfactory dysfunction: a systematic review. *Rhinology*. 2023; online ahead of print.