

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年6月11日

NATURE:

新型コロナと嗅覚障害：メカニズム解明の兆し

## 【松崎雑感】

食べ物の味がわからない、香りと臭いがわからないという嗅覚味覚障害は、生活の質を大きく低下させます。新型コロナ後遺症としては、結構影響の大きい障害です。

メカニズムと治療法が、少しずつですが進んでいるという研究の紹介です。

嗅覚トレーニング、ステロイドホルモン投与などの抗炎症治療がある程度有効のようです。

## 新型コロナと嗅覚障害：メカニズム解明の兆し

Marshall M. **COVID and smell loss: answers begin to emerge** [published online ahead of print, 2022 Jun 9]. **Nature**. 2022;10.1038/d41586-022-01589-z. doi:10.1038/d41586-022-01589-z

新型コロナ感染による嗅覚障害のメカニズムと治療法（ステロイド、血漿療法など）が徐々に明らかになっている。

当初新型コロナ感染の目印だった嗅覚障害は、ウイルスの変異に伴って発生率が減少している。専門家の一人モネルケミカルセンスセンターのバレンチナ・パルマ氏は、「以前ほど切羽詰まった相談メールが来なくなった」と語る。

米国で61万人を対象とした調査結果が先週報告された[1]。それによると、嗅覚味覚障害の出現率は、初期の野生株を100として、アルファ株で50、デルタ株で44、オミクロン株で17に低下していた。

しかし、パンデミックの初期に嗅覚味覚障害を発症した人々の多くが依然として、その障害を抱えていることが憂慮されている。2021年の調査[2]では、新型コロナ軽症感染者100名と、非感染者100名を追跡した結果、感染者の46%が1年後も嗅覚障害を訴えていた。一方未感染者の10%は別の原因による嗅覚障害を訴えていた。

さらに、感染者の7%は完全に嗅覚を失ったままだった。世界全体の感染者を5億人とすると、数千万人が嗅覚障害に悩まされていることになる。

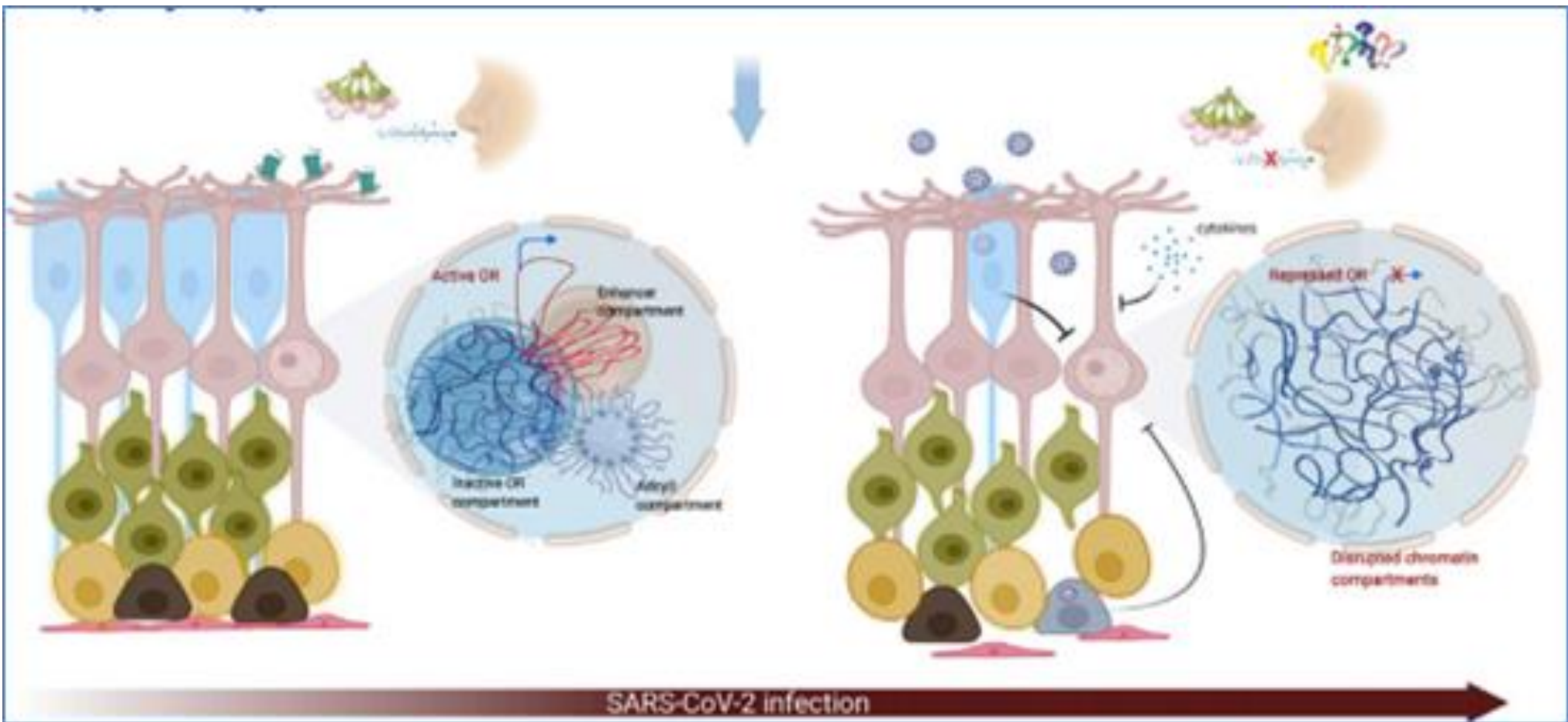
これ等の人々がまったく物の味や花のにおいを感じられないという事は大きな精神的ストレスであるとパルマ氏は述べた。

## 細胞核の異常

新型コロナウイルスは、嗅覚神経に栄養を与えて保護する鼻粘膜の支持細胞に感染することが明らかにされている[3]。

コロンビア大学の生化学者スタブロス・ロンバルダス氏は、感染により死亡した患者を調査し、嗅覚神経ニューロンには障害が見られなかったが、粘膜に分布する嗅覚受容体の数が減っていることを見つけた[4]。

そして、嗅覚神経細胞の核が破壊されていた。これが嗅覚障害の原因であると考えられた。通常、嗅細胞の核の染色体は、二つの部分に分かれている（次スライド図左）が、ウイルス感染嗅細胞の核の染色体は崩壊した状態となっていた。（同右）



一部の人々だけに嗅覚味覚障害が長く続く理由について、特定の遺伝子変異が関係しているという知見が1月に発表された[5]。UGT2A1とUGT2A2という遺伝子にごくわずかな変異があるという。

この二つの遺伝子は嗅細胞が検出した臭い分子を鼻腔から排除する機能を持つタンパク質を合成する役割を持っている。ただし、新型コロナウイルス感染がなぜこれらの遺伝子変異をもたらすかはわかっていない。

嗅覚障害を持つ人々では脳に長期的な変化が起きていることも明らかにされている。

イギリスで、脳画像診断を二回受けた785名を対象として、1回目診断の後に新型コロナに感染した400名と、未感染の人々の画像の変化を調査した論文が3月に報告された[6]。

それによると、感染者では嗅覚中枢の障害が見られたという。なぜこのような変化が起きるか十分に明らかになってはいないが、ひとつの可能性として、嗅覚刺激が届かなくなることで、嗅覚中枢が委縮するのではないかと考えられている。

## 治験中の治療法

一方、治療法については、規模は小さいながら多くの臨床トライアルが行われている。今のところ研究は嚙矢についたばかりだが、嗅覚訓練にある程度効果があると思える研究者が多い[7]。

患者に強い臭いをかがせ、何の臭いかを判定させるテストを繰り返すことにより、嗅覚神経に対する刺激を行い、嗅覚中枢の活性化を図るという手法である。

しかし、この方法は完全に嗅覚が障害された人々には無効である。嗅覚障害を持つ人々の3分の1に有効と言われる。

炎症を抑えるステロイドホルモン投与が多くの人々に効果があるのではないかとして研究されている。

新型コロナウイルス感染症は嗅覚神経も含む身体の様々な部位に過剰な炎症を引き起こす疾患であるため、理論的にはステロイド投与が有効と考えられるが、実臨床の場では、必ずしも期待通りの成績が得られていない。

嗅覚訓練中の100名の半数にmometasone furoateというステロイドホルモンを投与したが、未投与群との間に嗅覚回復の有意な差は見られなかった[8]。

血小板を多く含む感染者血漿投与療法も試みられている。感染者の血漿には炎症治癒作用の高い物質がたくさん含まれているはずだという仮説に基づいたものである。

2020年にパイロット調査結果[9]が報告された。鼻腔内に血小板を多く含む血漿を投与された7名中5名に3か月後嗅覚の改善が見られたという。

今年の2月には、同様の治療を受けた56名で、嗅覚の改善が見られたというプレプリント論文が発表された[10]。ただしこれらは少数例のトライアルなので、大規模調査による確認が予定されている。

政府の多大な投資のもとに猛スピードで開発された新型コロナワクチンと違い、嗅覚障害に対する治療法は遅々として進んでいない。

フィルポット氏は、一般の嗅覚障害改善に効果があると言われるビタミンAを用いた小規模トライアルを始めた。

彼は、このトライアルである程度の効果が示されたなら、大規模トライアルを行う必要があるだろう、しかしそれは来年か再来年となり、研究資金の手配もやらなければならない、と述べた。

1. Coelho, D. H., Reiter, E. R., French, E. & Costanzo, R. M. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* <https://doi.org/10.1177/01945998221097656> (2022).
2. Boscolo-Rizzo, P. *et al. Rhinology* **59**, 517–527 (2021).
3. Brann, D. H. *et al. Sci. Adv.* **6**, eabc5801 (2020).
4. Zazhytska, M. *et al. Cell* **185**, 1052–1064.e12 (2022).
5. Shelton, J. F. *et al. Nature Genet.* **54**, 121–124 (2022).
6. Douaud, G. *et al. Nature* **604**, 697–707 (2022).
7. Addison, A. B. *et al. J. Allergy Clin. Immunol.* **147**, 1704–1719 (2021).
8. Abdelalim, A. A. *et al. Amer. J. Otolaryngol.* **42**, 102884 (2021).
9. Yan, C. H., Mundy D. C. & Patel, Z. M. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* **5**, 187–193 (2020).
10. Steffens, Y. *et al.* Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.02.14.22270109> (2022).