

長寿医療研究開発費 2019年度 研究報告書

加齢と認知機能低下に伴う嗅覚障害の実態把握と予防手法の開発に関する研究 (19-30)

主任研究者 鈴木宏和 国立長寿医療研究センター 耳鼻咽喉科  
寺西 正明 名古屋大学 耳鼻咽喉科

研究要旨

加齢に伴い嗅覚が低下することはよく知られている。近年、アルツハイマー病と嗅覚障害の関連について多数の論文が発表され、パーキンソン病も早期から嗅覚障害があらわれることが報告されており、認知障害と嗅覚障害は関連があることが示唆されているが、日本では高齢者の嗅覚障害についての体系だった調査などはほとんどされていない。

当センターの感覚器センターがオープンされるに向けて、耳鼻咽喉科も2016年8月に嗅覚味覚外来を開設した。鼻腔内視鏡や副鼻腔CTでの副鼻腔炎など器質的疾患の有無の評価、脳MRIでの脳梗塞や脳萎縮などの評価、アリナミン静脈注射で嗅覚脱失の有無を判定に加えて、基準嗅覚検査、オープンエッセンスなどが加わり、嗅覚脱失、嗅覚低下や異臭症など、より細かい嗅覚障害の実態を把握できるようになった。今回、嗅覚検査と簡易認知機能検査(MMSE)、日常のにおいアンケートから高齢者の嗅覚と認知機能の関連を調べた。

2019年度について

2019年4月から2020年3月までに80人の新規の嗅覚障害患者が受診し、2019年度末までに総計230人に達した。2019年10月、第58回日本鼻科学会で「認知機能低下がある嗅覚障害患者における嗅覚検査の傾向」の発表を行った。

主任研究者

鈴木 宏和 国立長寿医療研究センター 耳鼻咽喉科 (医長)

研究期間 2019年4月1日～2020年3月31日

分担研究者

片山 直美 名古屋女子大学 家政学部 食物栄養学科 (教授)

研究期間 2019年4月1日～2020年3月31日

中島 務 一宮医療療育センター (総長)

研究期間 2019年4月1日～2020年3月31日

寺西 正明 名古屋大学 耳鼻咽喉科 (准教授)

研究期間 2019年4月1日～2020年3月31日

## A. 研究目的

嗅覚障害の背景を明らかにする。

嗅覚障害はパーキンソン病やアルツハイマーなど認知障害と関連があるとする論文の報告もあり、本研究でも認知機能アンケートを加えて関連を調べる。また脳 MRI で脳全体の萎縮、嗅球の萎縮なども評価する。加齢性嗅覚障害、軽度認知機能低下を伴う嗅覚障害、認知症がある嗅覚障害について、嗅覚検査と認知機能検査（MMSE）を用いて比較、関連を調べる。

## B. 研究方法

1) 高齢者の嗅覚障害のデータ収集と解析、嗅覚障害の原因別の実態把握

i. 鼻腔内視鏡、副鼻腔 CT、脳 MRI による嗅覚障害の器質的病変の評価  
嗅覚障害を訴える患者に対し、鼻腔内視鏡で嗅裂部の鼻腔ポリープの有無を観察する。また副鼻腔 CT で鼻腔の形態や副鼻腔炎の有無の精査を行う。この段階で嗅覚障害となる器質的病変が見つかった場合は、研究対象から除外する。

ii. 脳 MRI の評価

脳 MRI では脳梗塞や脳萎縮の有無に加えて嗅球のボリューム、嗅裂の深さを評価する。嗅球の測定をした日耳鼻の論文等もあるが、まだ一般的ではない。当センターで嗅覚に関する脳 MRI 撮影方法および嗅球の体積測定方法を確立していく。

iii. 自覚的評価法アンケート、アリナミンテスト、オープンエッセンス（OE）、基準嗅力検査（T&T）による嗅覚障害の機能的病変の評価

におい自覚的評価法として、鼻科学会が採用している「日常のにおいのアンケート」、

「Visual Analogue Scale（VAS）」を使用する。また嗅覚脱失の有無をアリナミンテストで判定する。アリナミンテストでは静脈注射後、潜伏時間が 10 秒以上、持続時間が 1 分以内の場合を嗅覚障害、全く関知しない場合を嗅覚脱失とする。さらに嗅覚減退や異臭症などもオープンエッセンスや、基準嗅覚検査を用いて評価し、嗅覚障害の実態を把握する。基準嗅覚検査では認知閾値の平均嗅力が 2.6 以上 5.5 以下を嗅覚減退、5.6 以上を嗅覚脱失とする。

iv. 高齢者の認知機能と嗅覚障害の関連の評価。

認知機能の経年変化に、嗅覚の程度で差があるかどうかを縦断的解析手法で明らかにする。評価方法に Mini-Mental State Examination（MMSE）を使用する。治療効果の判定もアリナミンテスト、OE、T&T で評価する。認知機能については MMSE を使用する。嗅覚の著明な改善が認められた患者には再度脳 MRI も検討する。効果判定は治療開始 6 か月後に行う。

2019 年度について 研究方法は上記と同じである。

（倫理面への配慮）

### (1) 研究等の対象とする個人の人権擁護

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する。嗅覚障害の診断のために行うに  
おい画像検査、嗅覚生理検査については、患者のプライバシーを尊重し、結果については  
秘密を厳守し、いかなる情報も研究の目的以外に使用されることはない。データ解析を行  
う場合は連結可能匿名化された内容について行い、対応表は治験・臨床研究推進部にて施  
錠保管する。研究対象者の求めに応じ、他の研究対象者の個人情報などに支障のない範囲  
内で研究計画書および研究の方法について資料を入手閲覧できるようにする。また研究参  
加者より相談希望がある場合は、外来で相談対応する。

研究結果は専門の学会や科学雑誌に発表される場合があるが、被験者のプライバシーは守  
秘する。

### (2) 研究等の対象となる者（本人または家族）の理解と同意

研究等の対象となる者本人に対して文書による説明の上、文書による同意を得る。研究開  
始後でも中止の意思表示があれば、速やかに本研究からはずす。本人から同意を得られる  
場合にのみ参加とする。同意を撤回することによって、不利益な取り扱いを受けることは  
ない。

### (3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

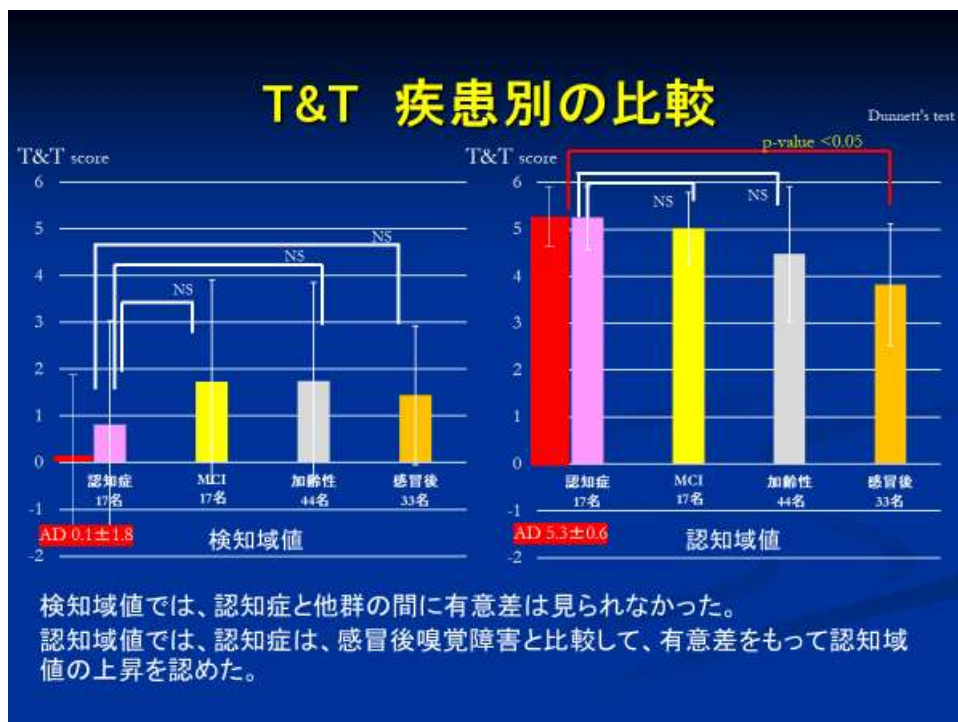
個人の結果は、研究以外に用いられることはなく、また個人が特定されるような情報が公  
開されることもなく、被験者が社会的不利益を被ることはない。CTやMRIなどの画像検  
査、嗅覚生理検査は身体の障害に対するリスクは低い。嗅覚の治療も通常嗅覚障害で行わ  
れる保険診療範囲内の治療を行う。万が一 治療薬による薬剤アレルギー、アリナミンテ  
ストによる血管炎などの健康被害が発生した場合は、保険診療範囲内で真摯に対応する。  
被験者に保険診療外の経済的負担はない。研究対象者等及びその関係者から本研究に対し  
て相談等があった場合には研究代表者が真摯に対応する。本研究により、嗅覚刺激治療の  
嗅覚障害への効果も見つつ認知症への効果についても研究を進めることができ患者にとっ  
ても有益な面も大きい。

## C. 研究結果

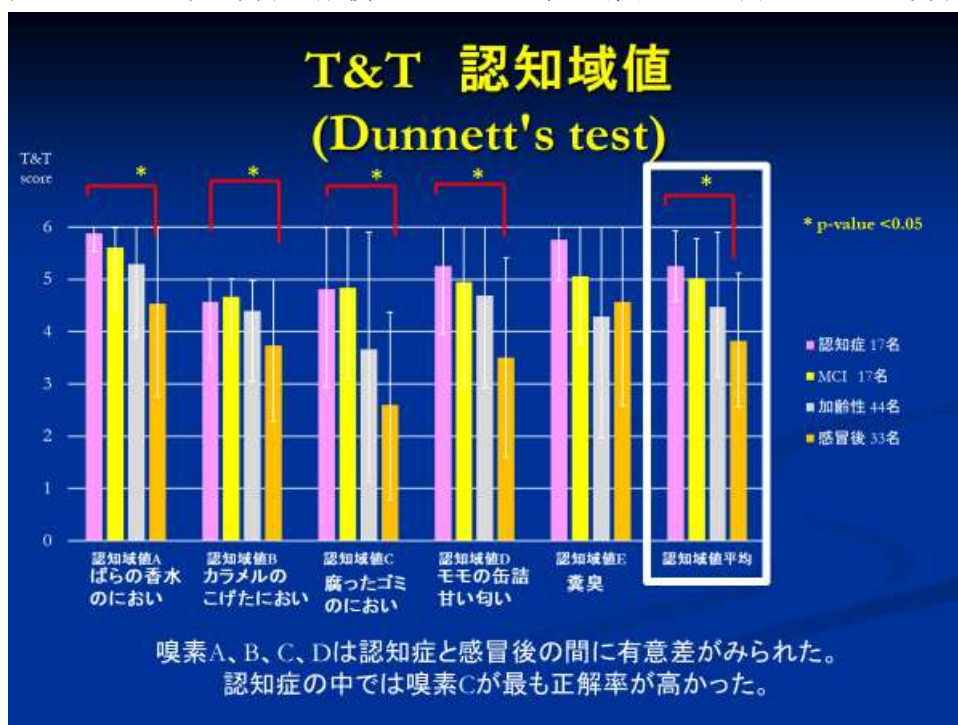
### 2019 年度

嗅覚低下があり、国立長寿医療研究センター耳鼻いんこう科を受診した副鼻腔炎所見のな  
い患者 121 名（アルツハイマー病 11 名を含めた認知症 17 名、MCI17 名、加齢性 43 名感冒  
後嗅覚障害 31 名、）に OE、T&T、においアンケート、VAS、MMSE を施行し、疾患  
別に比較した。すでに物忘れ外来、老年科、神経内科などで認知症の診断、治療を受けて  
いる患者や MMSE で 23 点以下だった者を認知症とし、もの忘れ外来などで MCI の診断  
を受けている者、あるいは MMSE27 点以下を MCI とした。原因が不明で認知機能低下が  
ない、60 歳以上を加齢性の嗅覚障害とした。また感冒後嗅覚障害 31 名も比較した。

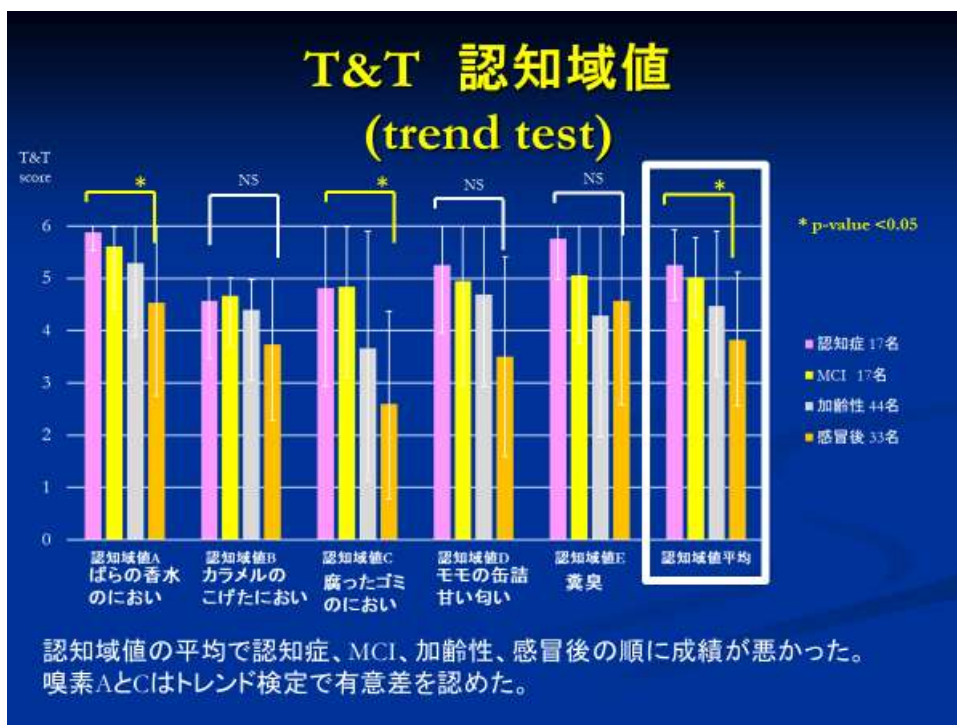
検知域値では認知症、MCI、加齢性、感冒後の間に有意差がみられなかった。  
 認知域値では認知症は、感冒後嗅覚障害と比較して域値の上昇を認めた。



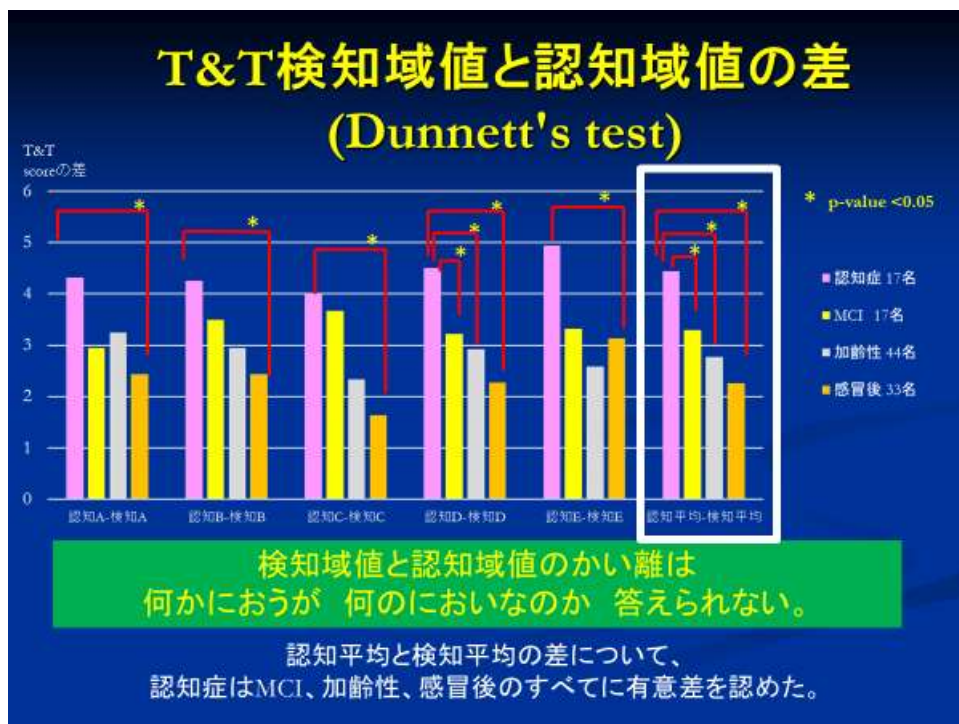
T&T 認知域値を嗅素ごとに 疾患別に、認知症と他群を個別に比較したダネット検定では  
 嗅素 A、B、C、D の項目では認知症と感冒後のあいだに有意差を認めた。  
 認知症では大半の嗅素で成績が悪かったが、正解率がまだ高かったのは嗅素 C だった。



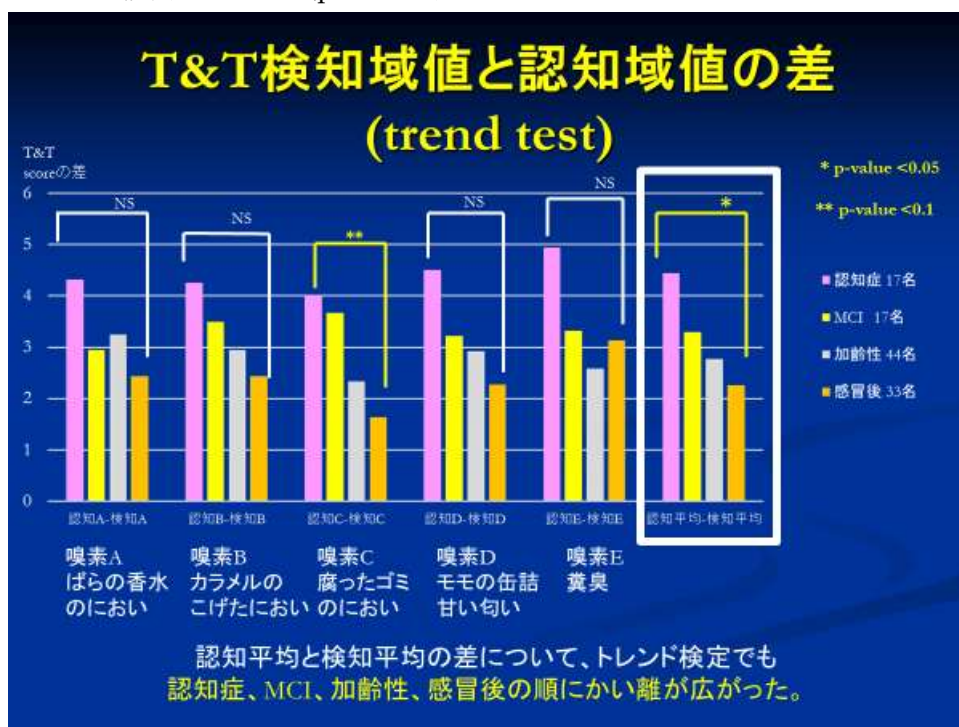
T&T 認知域値を嗅素ごとに疾患別でみたトレンド検定では、A～E までを総合した平均では 認知症、MCI、加齢性、感冒後の順に成績が悪かった (P=0.0386)。嗅素 A と C が差が付きやすかった。年齢調整したトレンド検定で認知症、MCI、加齢性、感冒後の順で有意差がでたのは嗅素 A (P=0.0212) 嗅素 C (P=0.022)



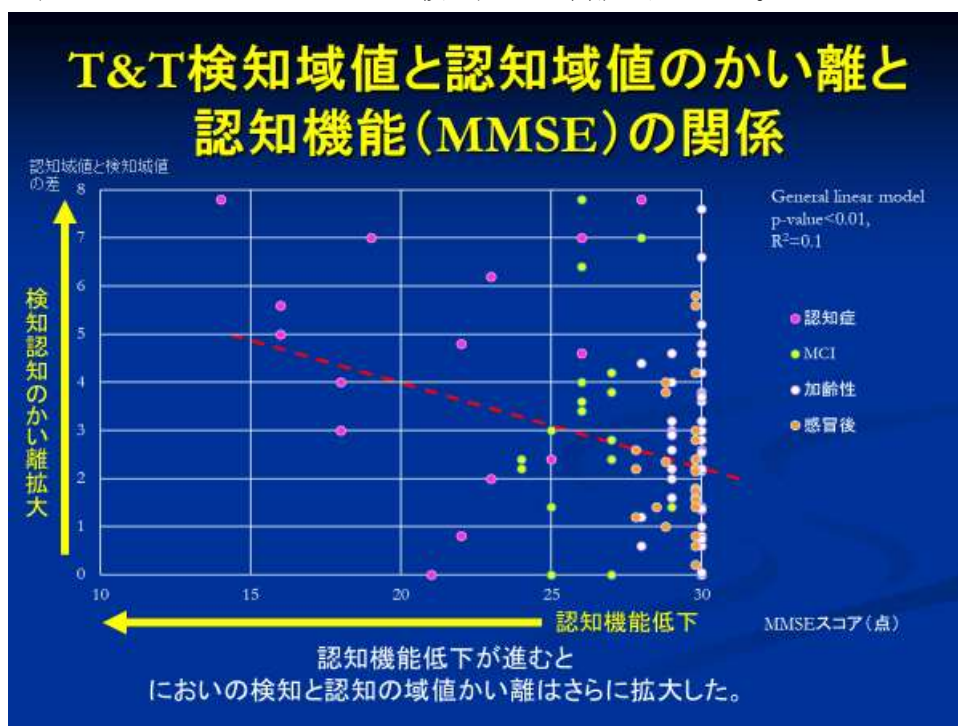
認知域値から検知域値を引き算した、検知と認知の域値乖離。認知症と他群を個別に比較したダネット検定でA～Eの平均では 認知症は、MCI、加齢性、感冒後すべてに有意差をみとめた。認知と検知の域値の乖離は何かにおうが何のにおいなのか答えられない。



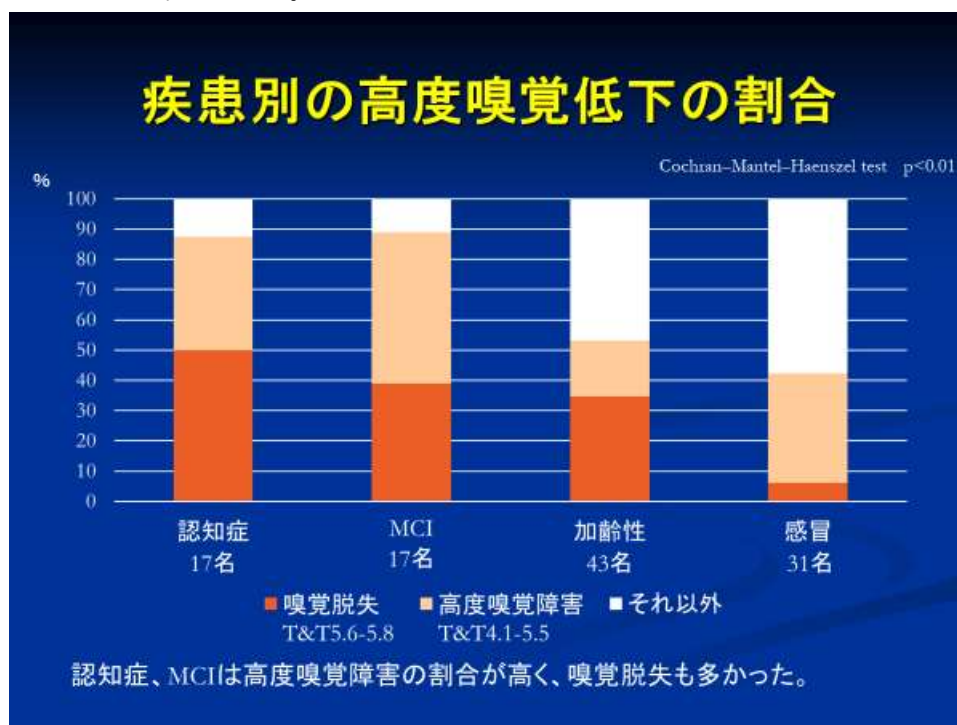
認知域値から検知域値を引き算した検知と認知の域値の乖離。年齢調整したトレンド検定でも認知症、MCI、加齢性、感冒後の順に、認知と検知の乖離がみられた (P=0.0386) またCは傾向があった (p=0.0555)



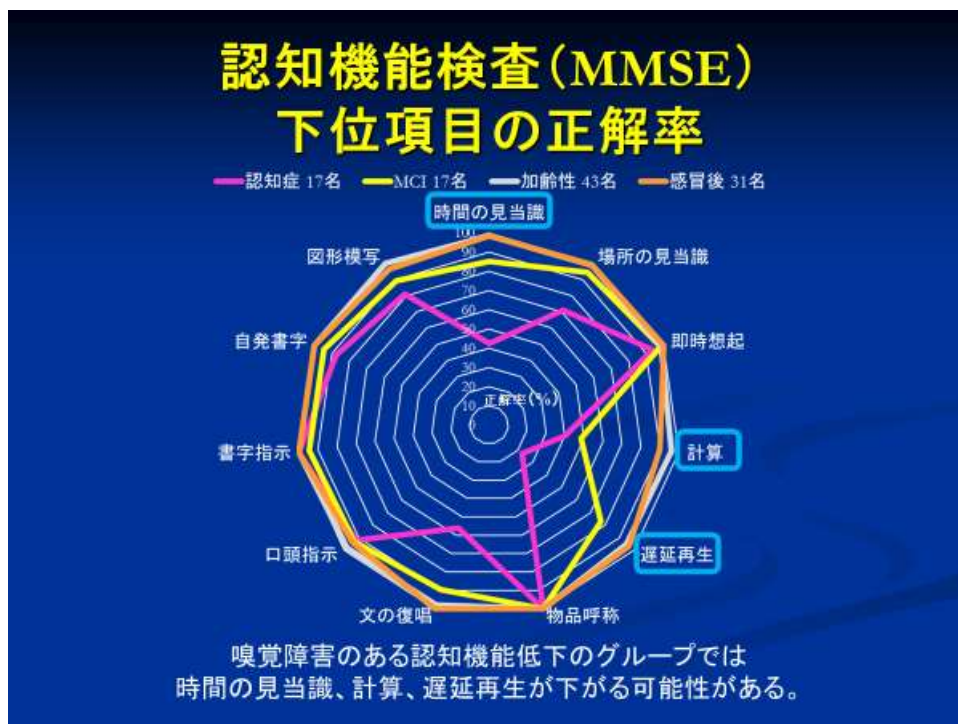
認知域値と検知域値の差と MMSE の得点の分布では感冒、加齢性の認知機能正常→MCI  
 →認知症に進むにつれて T&T の検知認知の乖離が拡大した。



疾患別に高度嗅覚障害の割合を見た場合、認知症、MCI では約 90%が高度嗅覚障害相当であった。さらに認知症では半分が嗅覚脱失であった。加齢性も高度嗅覚障害の割合は 50%超であるが、嗅覚脱失も 35%程度あり、これらは将来認知機能低下を起こすリスク群になりえると考えられる。



認知症と MCI の認知機能低下があるグループでは、MMSE のどの項目が落ちるかを調べたところ、MCI では、時間の見当識、計算などの注意力、遅延再生の成績が悪かった。日常の臨床で計算力や遅延再生は簡単に行えるスクリーニングとなる可能性がある。



#### 2019 年度について

T&T を 1 日 4 件まで対応できるようにした。(午前 1 件、午後 3 件)

比較的短時間で行える、においのアンケート、OE は午前の外来でも行っている。

初診の患者には可及的に、においのアンケート、OE、アリナミンテスト、鼻腔内視鏡検査、副鼻腔 CT を初日に施行し、次回嗅覚味覚外来で T&T、MMSE、嗅球 MRI を行う体制を構築した。また 2019 年度は感覚器の五感検査も始動し、嗅覚検査 (OE) で低下があったケースでは、次回嗅覚味覚外来で精査を勧めるようにしている。

#### D. 考察と結論

高齢の嗅覚障害の患者では原因がわからない場合が多く、加齢性の嗅覚低下が含まれる可能性がある。認知症、MCI、加齢性、感冒後のグループの中で、認知症群は他の疾患と比べて、T&T の成績が最も悪かった。AD を多く含む認知症群の嗅覚低下は特徴的な所見であり、加齢性の嗅覚低下や感冒後嗅覚障害に比べて、T&T で認知域値が大きく悪化し、嗅覚脱失相当が多いが、検知域値は他群と差がなく、検知域値と認知域値の乖離の拡大を認めた。これらは何かにおいては感じているが、においを忘れてしまったか、においを表現でき



ない可能性がある。検知域値と認知域値の乖離が見られる原因として、においを忘れてしまった嗅覚の失認と、言葉が出てこない語想起の障害の可能性があり、今後さらなる評価が必要である。

MMSE の検査項目では 認知症や MCI を伴う嗅覚障害の患者は、特に遅延再生や時間の見当識、計算能力で低下を認めた。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患では嗅覚中枢路が障害されることが知られているが、嗅球から海馬や扁桃体などの大脳辺縁系や前頭皮質嗅覚野の機能が低下することで、記憶力や注意力などの認知機能も低下することも、嗅覚低下と関連があると考えられた。

MCI は適切な治療や習慣で、認知機能が正常範囲に改善することも知られている。そのため認知機能が正常、あるいは MCI の段階で嗅覚障害が診断されることは、AD への進展に対する予防策のために意義があると考えられる。

来年度以降の目標として、認知機能低下のない嗅覚障害と軽度認知機能低下との経過観察中の嗅覚検査や認知機能検査の変化について比較検討をする。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 総説発表

- 鈴木宏和. 嗅覚シンポジウム 嗅覚中枢路とアルツハイマー病の関係. 日本鼻科学会誌 2019 年 58 巻 1 号 p.93-95. 査読無
- 鈴木宏和、杉浦彩子. 高齢者の嗅覚味覚異常の特徴. 日本老年医学会雑誌 2020 年 02 月号 Vol. 58 No. 2, 137-141. 査読無

##### 2. 学会発表

- 鈴木宏和、杉浦彩子、中田隆文、片山直美、寺西正明、曾根三千彦. 認知機能低下がある嗅覚障害患者における嗅覚検査の傾向. 第 58 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 2019 年 10 月 5 日、東京.
- 鈴木宏和. 認知機能低下がある嗅覚障害患者の嗅覚検査と認知機能検査の関係. 第 7 回日本鼻科学会嗅覚冬のセミナー. 2020 年 1 月 13 日、神奈川.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし