

長寿医療研究開発費 2020 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。2020 年度について

2019 年 4 月から 2020 年 3 月までに 40 人の新規の嗅覚障害患者が受診し、2020 年度末までに総計 280 人に達した。2020 年 10 月、第 57 回日本鼻科学会で「高齢の嗅覚障害における半年後のオープンエッセンスの経過」「シンポジウム、嗅覚障害と認知症」の発表を行った。原著論文として「Relationship between cognitive impairment and olfactory function among older adults with olfactory impairment」が *Auris Nasus Larynx* に発表した。

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 2020 年 4 月 1 日～2021 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 2020 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日

中島 務 一宮医療療育センター (総長)

研究期間 2020 年 4 月 1 日～2021 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 2020 年 4 月 1 日～2021 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。

2020 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。

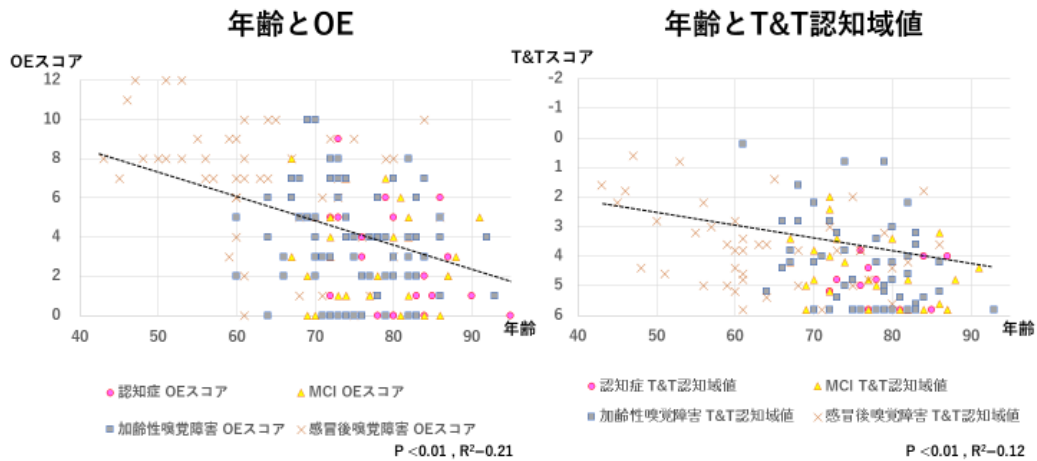
(3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

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

(図 1)

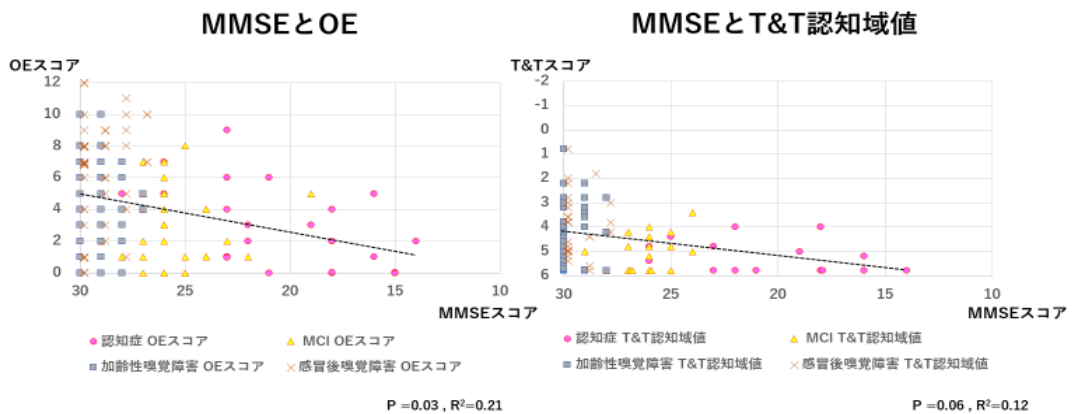
嗅覚検査と年齢の関係



患者全体では、年齢の上昇は、OE スコアの低下や、T&T 認知域値の上昇と関連を認めた (図 1)。

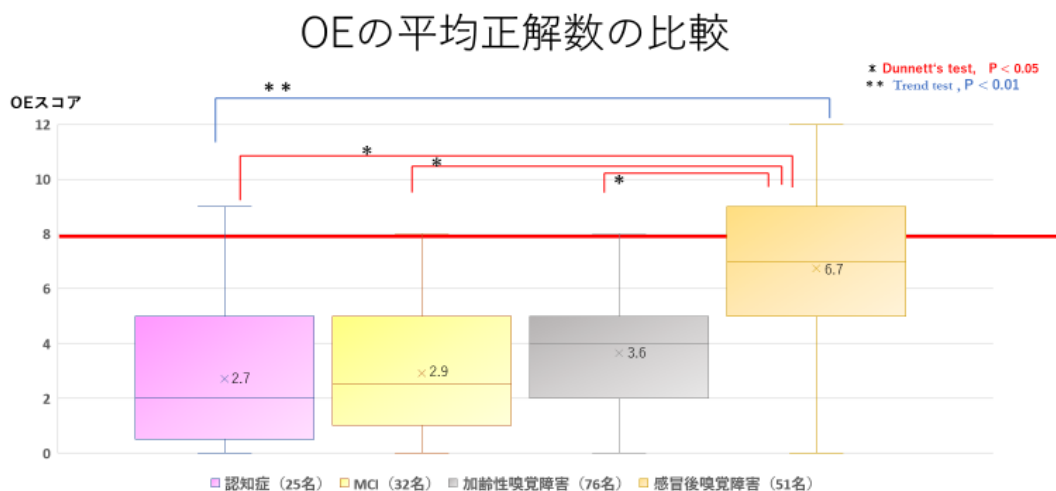
(図 2)

嗅覚検査と認知機能の関係



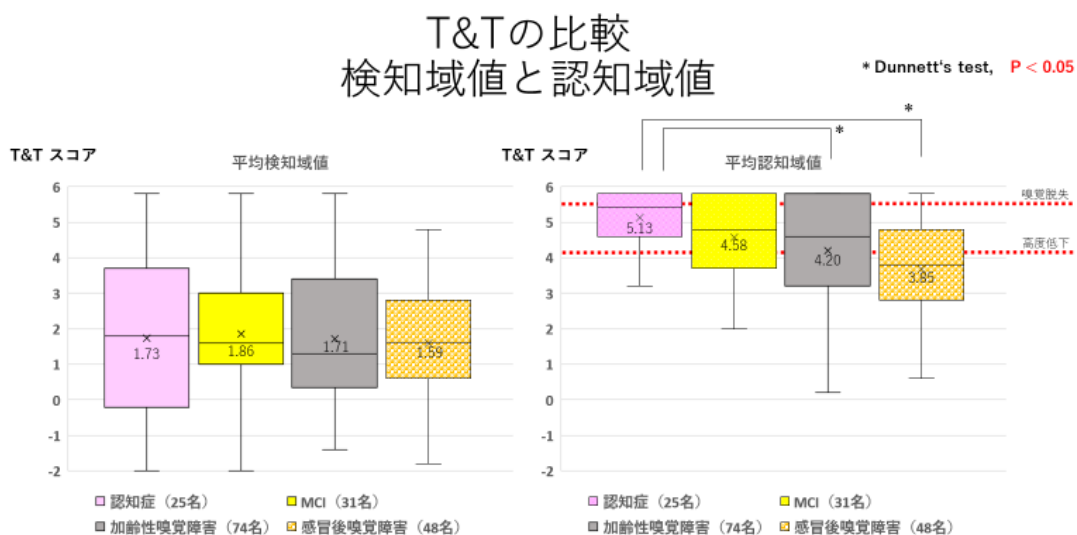
また MMSE の低下 (認知機能の低下) は、OE スコアの低下と関連があり、T&T の認知域値が上昇する傾向がみられた (図 2)。

(図 3)



OEの疾患別比較では、認知症群、MCI群、加齢群は感冒群に比べて大きくスコアが低下した(図3)。特に墨汁、材木、カレー、ガス、ひのき、にんにくの嗅素は認知機能が低いほど正解率が低かった。また認知症群の中でも、カレーが正解できない場合はMMSEが特に低かった。

(図 4)



T&Tの疾患別比較では、検知域値の平均値は認知症群、MCI群、加齢群、感冒群の間で差は認められなかったが、認知域値の平均値は認知症群が最も悪く、加齢群や感冒群と

有意差がみられた (図 4)。また認知域値と検知域値の差も認知症群が最も大きく、加齢群や感冒群と有意差を認めた。個別の嗅素について認知症群は嗅素 C (生ごみのにおい) をなんとか正解できるものの、他の嗅素はほとんど正解できなかった。特に嗅素 E (糞臭) が最大濃度でもほとんど正解できない点は他の群との違いがみられた。また日常のにおいアンケートと VAS について、認知症群は他の 3 群に比べて非常に高い自己評価を記入する割合が多く、認知症は嗅覚低下に気づいていないことが示唆された。

D. 考察と結論

OE は認知機能が低下すると不得手になるにおいが存在したが、それらのイメージを忘れてしまったか、においが弱いため、記憶が呼び起こされなかった可能性がある。においの学習や記憶化には個人の生活環境や文化的背景も関連があり、個人にとってなじみのあるにおいのほうが記憶に残りやすいのかもしれない。T&T では、何かにおいていても何のにおいが表現できない場合が多かった。T&T は、被検者がにおいを言葉で表現しなければならないので、記憶力や語彙力などの認知機能がより成績に反映される可能性がある。日常のにおいアンケート、VAS による自覚評価では、認知症では本人が嗅覚低下を気付いていないか、深刻だと認識していないことが多く、このような検査結果の乖離を利用して、アルツハイマー病などの認知機能低下をスクリーニングできる可能性がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirokazu Suzuki, Masaaki Teranishi, Naomi Katayama, Tsutomu Nakashima, Saiko Sugiura, Michihiko Sone. Relationship between cognitive impairment and olfactory function among older adults with olfactory impairment. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Dec 5; S0385-8146(20)30321-7. doi: 10.1016/j.anl.2020.11.020. 査読有

2) 鈴木宏和、杉浦彩子. 嗅覚障害と認知症. *ENTONI* (251): 49-58, 2020. 査読無

2. 学会発表

1) 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.
高齢の嗅覚障害における半年後のオープンエッセンスの経過.
第 59 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 2020 年 10 月 10 日、東京.

2) 鈴木宏和.

シンポジウム嗅覚障害と認知症.

第 59 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 2020 年 10 月 10 日、東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし