

加齢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 (28-3)

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 (役職名)

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。

嗅覚障害の治療としてはステロイド点鼻に加え、循環改善薬やビタミン剤の使用が一般的であったが、近年は当帰芍薬散の嗅覚障害への効果が注目されている。当帰芍薬散は、血中エストロゲン濃度を高めるとともに、中枢での神経成長因子の活性も高めることが報告されており、本研究においては高齢者の嗅覚障害における当帰芍薬散とステロイド点鼻薬による治療効果判定も検討している。

また共同研究者は嗅覚・味覚の研究に長年携わっているが、北海道八雲町にて行われている一般地域住民の検診コホートスタディに嗅覚・味覚検査担当として参加しており、当院の嗅覚障害患者のデータ解析に際して一般地域住民のコントロールデータを提供し、学術的助言を行う。

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

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 (

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。

ステロイド点鼻と当帰芍薬散の治療で嗅覚障害がどれくらい改善するかを明らかにする。

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(耳鼻咽喉科 鈴木宏和、杉浦彩子担当)

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 (放射線科 伊藤健吾、加藤隆司担当)

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、基準嗅覚検査による嗅覚障害の機能的病変の評価(耳鼻咽喉科 鈴木宏和、杉浦彩子担当)

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。(耳鼻咽喉科 鈴木宏和、杉浦彩子担当)
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。

2) 嗅覚障害患者に対する嗅覚改善のための治療の導入(耳鼻咽喉科 鈴木宏和、杉浦彩子担当)

嗅覚障害を主訴とした患者の治療には、ステロイド点鼻薬、漢方薬(当帰芍薬散)を 6 か月間行う。

3) 治療効果の判定 (耳鼻咽喉科 鈴木宏和、杉浦彩子担当)

治療効果の判定もアリナミンテスト、オープンエッセンス、基準嗅覚検査で評価する。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。

(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。
嗅覚の著しい改善がみられた場合にはMRI画像検査を追加するが、被験者に負担増になる
ことを説明し、同意が得られるときのみ施行する。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

当センター耳鼻科では、2016年度に基準嗅覚検査、オープンエッセンス、脱臭装置を購
入し、8月より嗅覚味覚外来を開設、嗅覚生理検査を外来でおこなえるようになった。これ
により28症例の基準嗅覚検査を施行した。オープンエッセンスは44症例。参加者の年齢
は46歳から82歳までの平均年齢68.8歳であった。倫理・利益相反委員会に2016年8月
末に承認されたプロトコルに沿って、認知機能検査もおこなった治療中の嗅覚障害の患者
は現在7名で、まだ6か月間を経過しておらず、経過の評価はできていない。

また放射線科と連携し、嗅球の萎縮の有無を評価するためのMRI撮影条件を設定、オーダ
ーが可能になった。このうち10名が嗅球の萎縮を指摘された。1名はパーキンソン病、1
名は副鼻腔炎、3名は原因不明であった。嗅球の萎縮を指摘された患者は、発症4か月の1
人を除いて3年以上、長期間経過しており、またいずれも基準嗅覚検査で認知閾値が高度

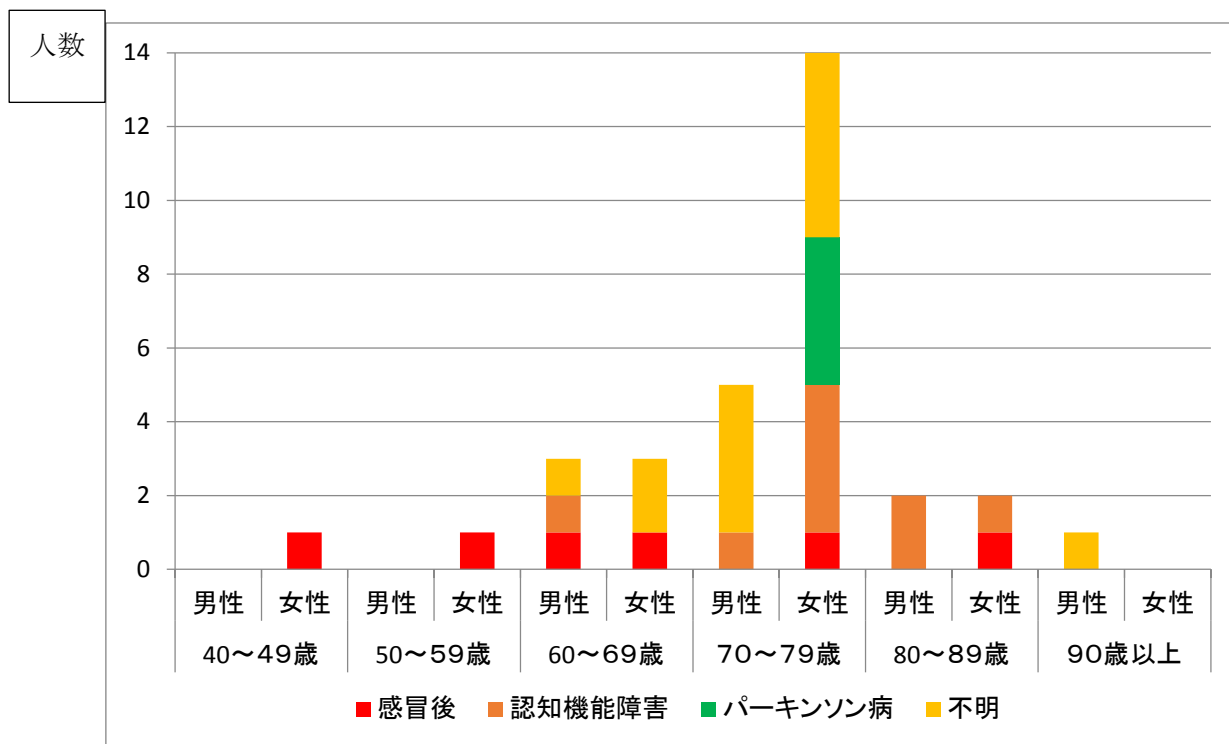
に悪化していた。

原因別では感冒後嗅覚障害が 6 名、中枢性嗅覚障害（パーキンソン病）4 名、副鼻腔炎による気導性嗅覚障害 1 名、原因不明（加齢性変化をここに含める）26 名であった。

感冒後嗅覚障害は、初診治療開始までの期間が早く（0～4 か月以内）当帰芍薬散とリンデロン点鼻を施行したところ、4 名で改善があり、1 名は治療が終了した。

パーキンソン病がある 4 名は神経内科で半年以内に診断されているが、嗅覚の低下は 1 年以上前から自覚していた。基準嗅覚検査で検知閾値は正常であるが、認知閾値が高度低副鼻腔炎も伴う嗅覚障害は、両側篩骨洞を中心とした陰影があり、さらに嗅球も扁平化、萎縮が指摘された。

原因不明の嗅覚障害には、物忘れ外来通院歴が 5 名、抗がん剤治療を行っている 2 名が含まれる。このうち 3 名が嗅球の萎縮を指摘された。



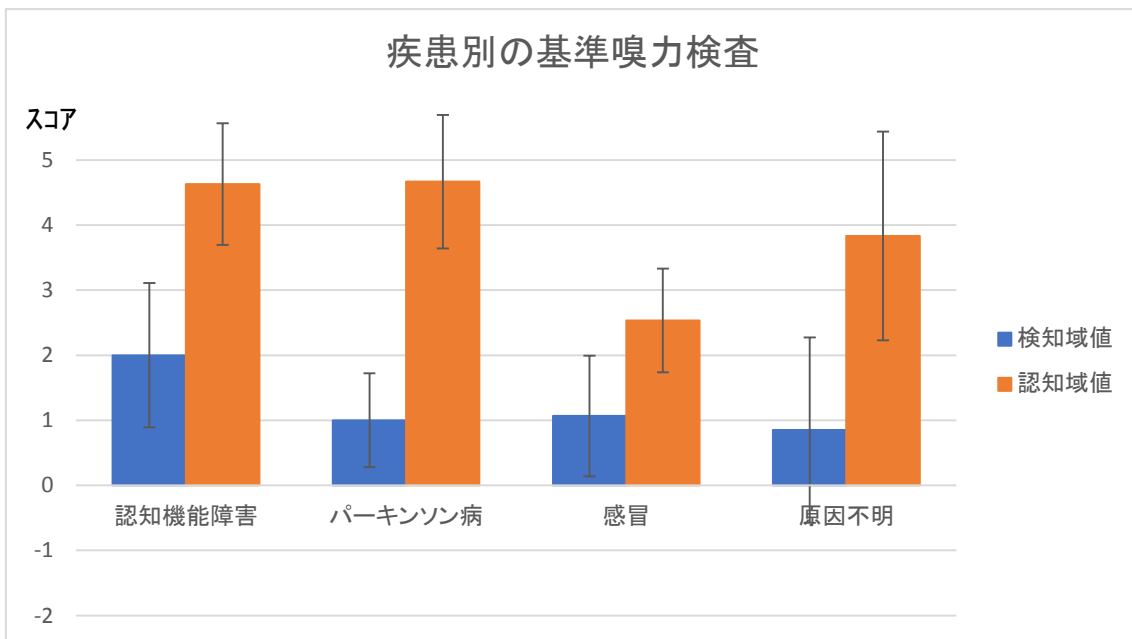
70 歳以上の女性の受診が多かった。感冒後の嗅覚障害は年齢に関連がない。60 歳以上は認知障害も増える。約 60%の患者ははっきりした原因がない→高齢化が原因？

	人数	平均年齢(歳)	オープンスコア得点 (12点満点)	半分以上正解した率 (%)
control	66	53.2	8.3±1.7	73
認知機能障害	8	73.3	4.8±4.5	25
パーキンソン病	4	74.2	4.5±1.0	0
感冒	6	66.6	7.5±2.3	50
その他原因不明	26	70.5	4.6±3.0	31
p<0.05 (T検定)				

オープンエッセンス 8 点以下は嗅覚低下とされている。感冒以外のグループは コントロールと比較して有意差をもって点数が低下した

	人数	半分以上正解率 (%)	ばら正解率 (%)	ひのき正解率 (%)	香水正解率 (%)	コントロール正解率 (%)	庭のガス正解率 (%)	靴下、汗正解率 (%)	カレー正解率 (%)	検乳正解率 (%)	墨汁正解率 (%)	材木正解率 (%)	にんにく正解率 (%)	みかん正解率 (%)
control	15	73	60	47	87	40	80	53	87	53	60	73	73	53
認知機能障害	8	25	38	38	13	88	38	50	63	13	75	13	0	50
パーキンソン病	4	0	25	75	50	25	0	25	50	0	50	75	50	25
感冒	6	50	50	67	33	83	67	83	67	33	83	50	50	83
その他	26	31	12	46	19	62	27	38	62	35	46	42	19	54
		p<0.05												
		p<0.1												

香水や家庭のガスのにおいては コントロールと差が付きやすい。
逆にカレーにおいては どのグループでも成績が良かった。



感冒以外のグループは認知域値の大幅な悪化が見られた。
また検知と認知のかい離が見られた。何かにおうが 何のにおいか わからない状態。

D. 考察と結論

嗅覚検査では 感冒後は比較的良好な結果になったのに対し、認知症やパーキンソン病では大幅に低下がみられた。感冒後の嗅覚障害は初診が 2~3 か月以内に治療開始が比較的中

いのに対し、それ以外のグループでは、他人に指摘されて初めて気づいたり、いつから嗅覚低下があるのかはっきりしない場合が多い。嗅覚障害の患者は原因がわからない場合が多い。その場合、加齢性の嗅覚低下が含まれる可能性がある。

加齢性の嗅覚低下は認知症等の神経疾患のリスクになる可能性があり、今後も検討が必要と考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

学会発表

- 1) 1. 国立長寿医療研究センター 嗅覚味覚外来のとりくみ
鈴木宏和、杉浦彩子 嗅覚冬のセミナー 2017.1.8

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし