

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

中島 務 一宮医療療育センター 総長

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ぐ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  
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、基準嗅覚検査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。

### 2) 嗅覚障害患者に対する嗅覚改善のための治療の導入

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

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。

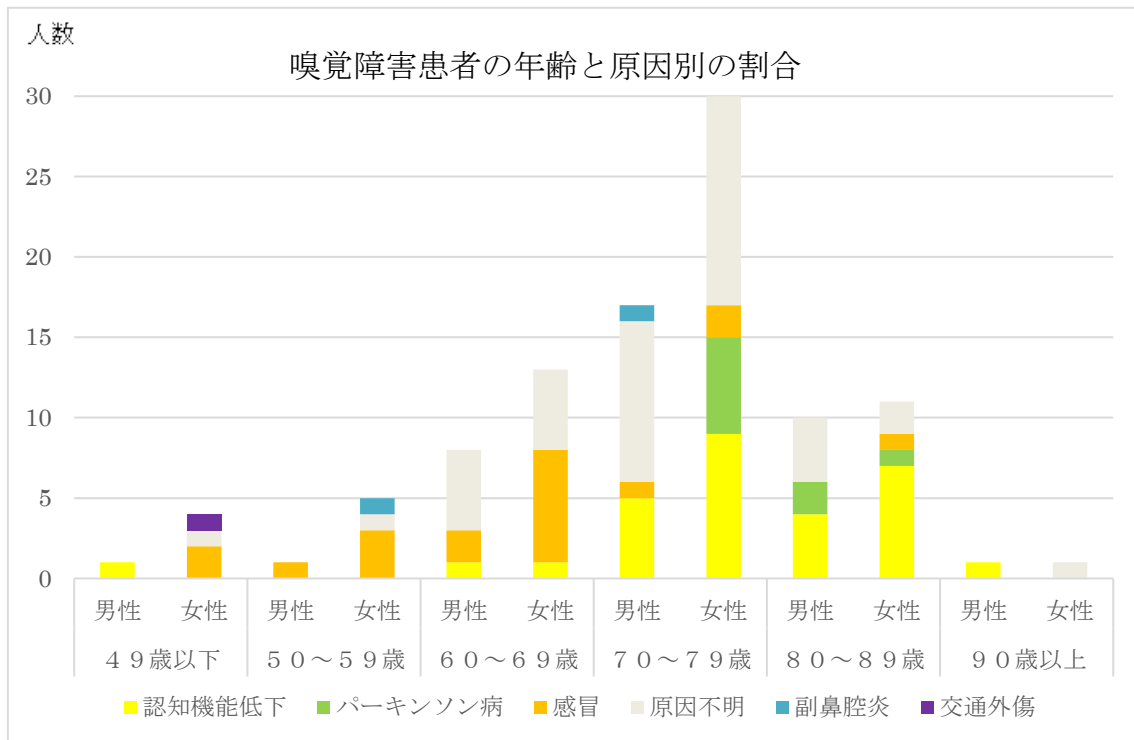
#### (3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

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。

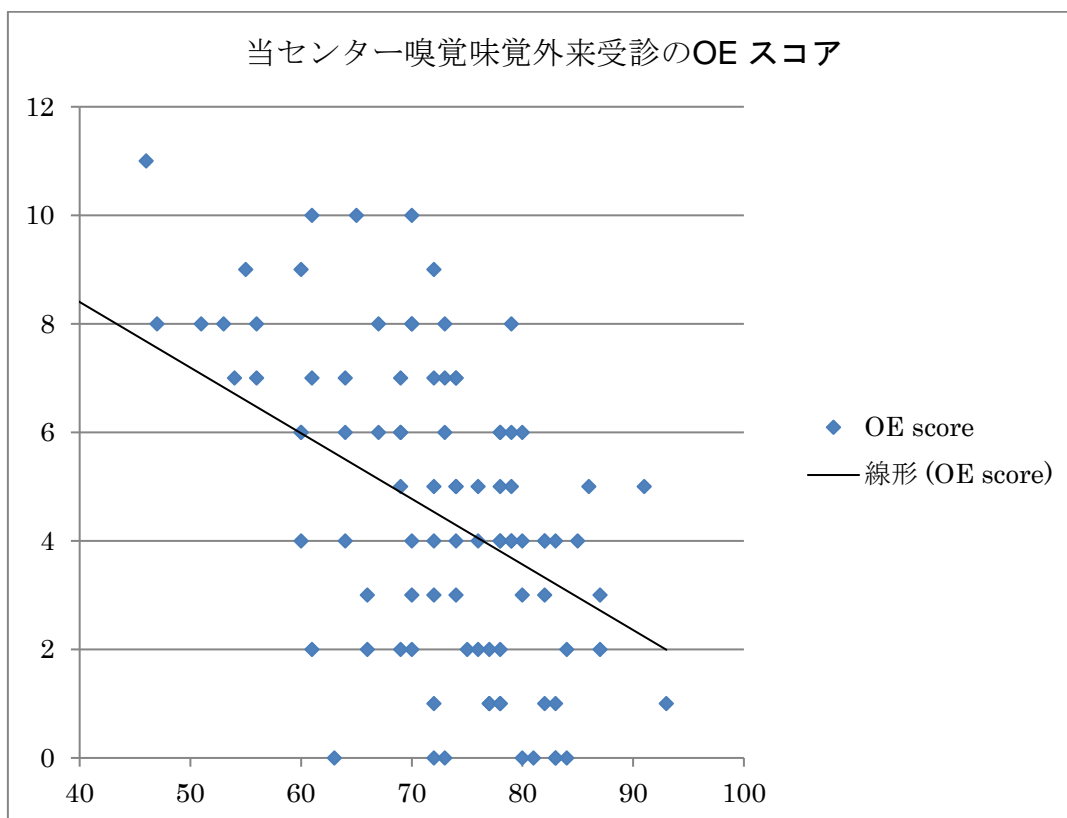
### C. 研究結果

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、2016年8月より嗅覚味覚外来を開設した。現在、嗅覚障害の検査としてアリナミンテスト、オープンエッセンス(OE)、T&Tオルファクトメトリ(T&T)を行い、鼻科学会が作成した、においのアンケート、visual analog scale(VAS)、MMSE、嗅球MRIも行っている。2018年2月に新外来棟に移転してからは、T&Tを1日3件まで対応できるようになった。2016年8月より2018年4月までに84名の新規患者が受診し嗅覚味覚検査を行った。

OEは112件、T&Tは117件施行した。



外来受診のうち 39 名が原因不明で最も多く 50%をしめる。つづいて認知機能低下 15 名、感冒後 12 名、パーキンソン病 6 名、副鼻腔炎後 2 名、頭部外傷 1 名であった。年齢別には 70 歳台の女性が一番多かった。



一般線形モデルで検討

目的変数：OE スコア

説明変数：年齢

p 値<0.01 で OE スコアは年齢と関連がみられ、年齢が上昇すると、OE スコアの低下がみられた。60 歳未満の患者は感冒後の嗅覚障害が多く、OE のスコアが高くなる傾向がみられる。

疾患別の OE スコア比較

	人数	平均年齢 (歳)	OE スコア (12 点満点)	半分以上正解した率 (%)	Fisher の正確 検定
control	66	53.2	8.3±1.7	87.9	
認知機能低下	12	74.8	4.1±2.4	16.7	p<0.01
パーキンソン 病	4	74.2	4.5±1.0	0	p<0.01
感冒	7	64.7	7.6±2.1	57.1	p=0.06
脳性まひ	14	54.6	3.7 ± 2.9	28.6	p<0.01
原因不明	33	72.3	4.2±2.9	27.3	p<0.01

OE スコア 12 点満点中、8 点以下は嗅覚障害とされる。感冒群以外はすべてコントロール

に比べて有意差をもってスコアの低下がみられた。特に認知機能低下、パーキンソン病、原因不明、脳性まひの群は OE を半分以上正解する率が顕著に低くなる。

コントロールデータは名古屋女子大学 片山直美先生提供

脳性まひデータは一宮医療療育センター 中島務先生提供

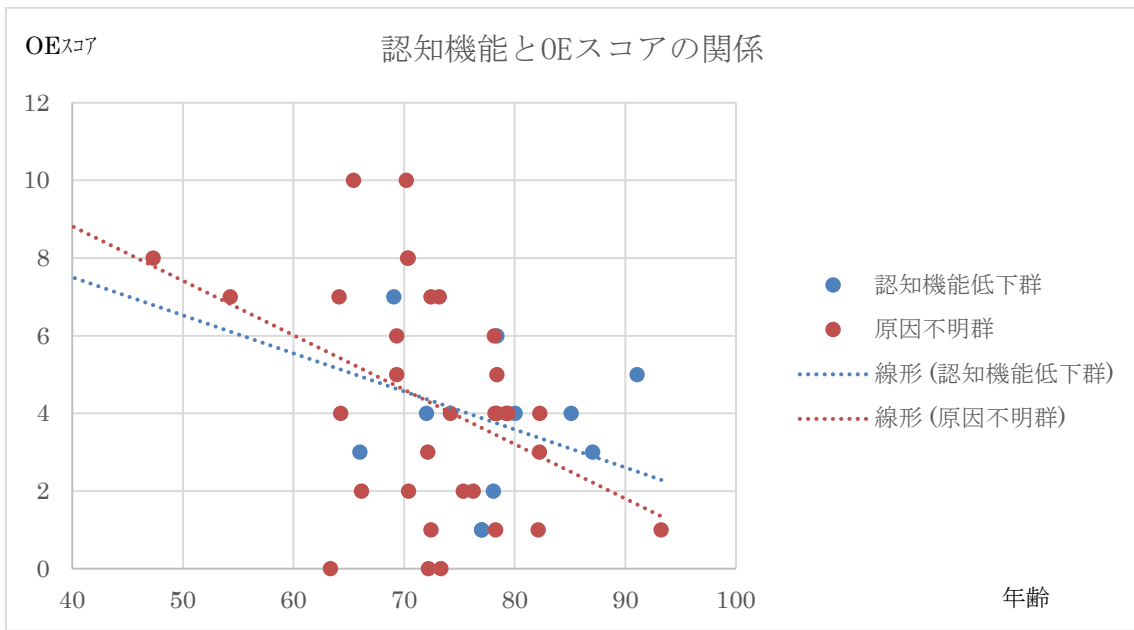
OE の臭素別の正解率

	人数 (人)	ばら (%)	ひの き (%)	香水 (%)	メン トール (%)	家庭 のガス (%)	靴 下 (%)	カ レ ー (%)	練 乳 (%)	墨 汁 (%)	材 木 (%)	に ん に く (%)	み か ん (%)
control	15	60	47	87	40	80	53	87	53	60	73	73	53
認知 機能 障害	12	25	42	17	75	25	42	58	8	58	25	0	33
パー キン ソン 病	4	25	75	50	25	0	25	50	0	50	75	25	25
感冒	7	57	71	43	71	57	86	71	29	86	57	43	86
その 他	33	12	45	21	61	27	33	58	33	36	36	15	45

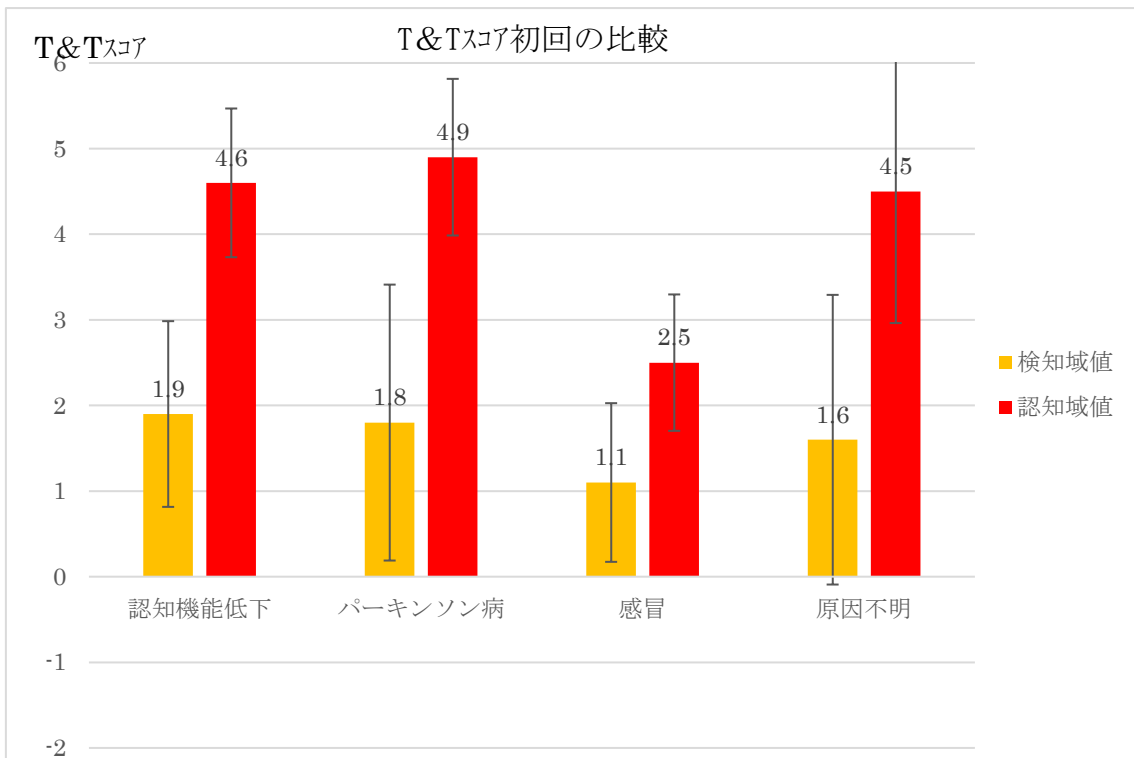
p<0.05

p<0.1

香水、家庭用のガス、材木、にんにくの臭素は疾患群とコントロールで差が付きやすい。



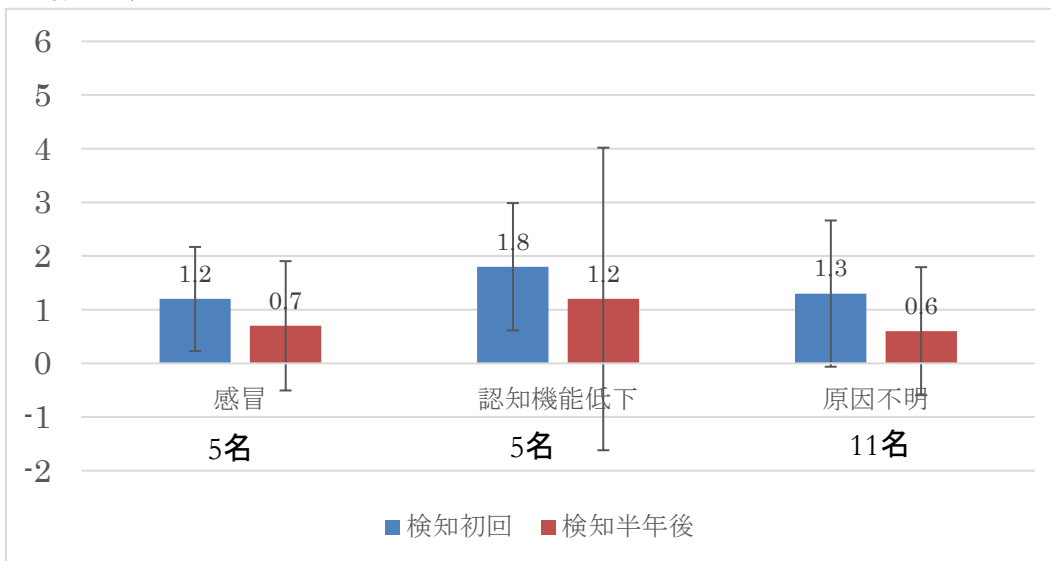
認知機能低下群と原因不明群のあいだに OE スコアの有意差はみられなかった。



感冒群以外の群では認知閾値の著明な悪化があり、検知域値と認知域値の間に 2.5 以上の乖離がみられた。認知機能低下群と原因不明群の間に差はみられなかった。

T&T スコア

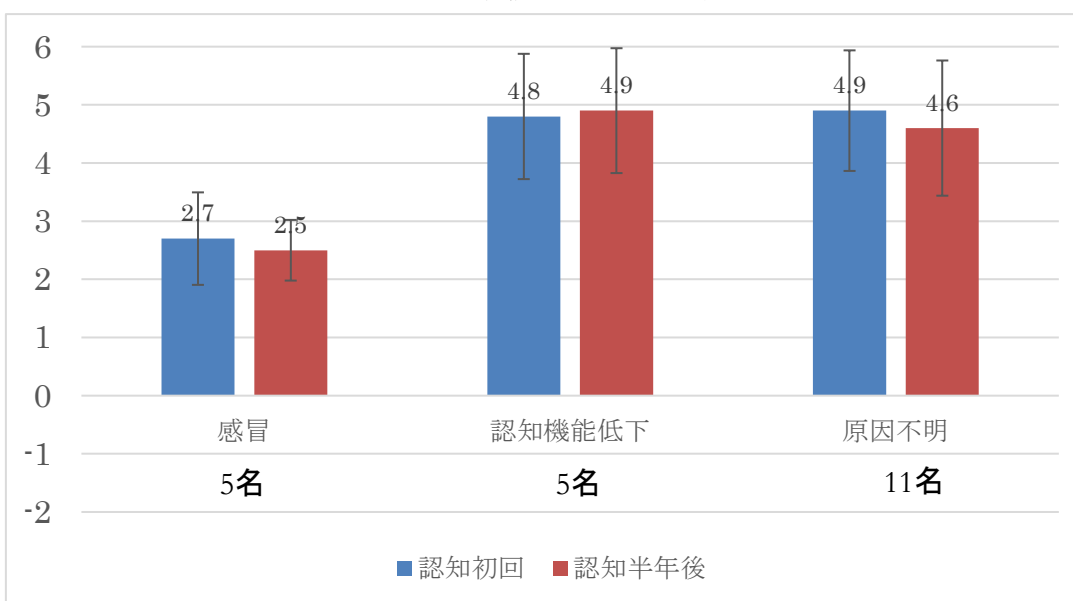
検知域値 半年の推移



検知の推移についてはとくに群間の差はみられなかった

T&T スコア

認知域値 半年の推移



感冒群の治療半年後の予後は良好であった。認知機能低下はアルツハイマー、MCI、レビー小体型、脳出血後など。半年経過後の認知域値改善は乏しく 治療中断率も高かった。(5名継続、3名中断) 原因不明群も、半年後の改善が難しい症例が多いが若干改善する例もある。



#### D. 考察と結論

60歳未満の嗅覚障害の患者は大半が感冒後の嗅覚障害である。感冒後の嗅覚低下はオンセットがはっきりしており、治療開始までの期間が短い。直接受診する患者のほかに、他院耳鼻科でステロイド点鼻を数か月おこなったが改善しないため紹介されるケースが多い。一方60歳以上では、物忘れ患者など認知機能低下がふえ、原因がわからない割合も多くなる。原因不明群には加齢性変化の要素が含まれると考えられる。しかし中にはアルツハイマー病やパーキンソン病などの初期症状の可能性もあるため、経時的なにおい検査や認知機能検査が必要であると考えられる。高齢者の嗅覚障害の治療は長期間のフォローが必要であるが、認知機能低下群や一人通院者は中断が多い。理由として他病院に入院したり、改善の自覚がないことがあげられる。できれば家族同伴で情報の共有が望ましい。認知機能低下のある嗅覚障害では、検査中に集中力がきれたり、においを表現する語彙が乏しく、嗅覚障害と認知機能の問題の境界がはっきりしない課題があげられる。今回、OE、T&Tともに感冒群はスコアがコントロールと比べて軽度の低下であるのに対し、認知機能低下群、原因不明群ではスコアが顕著に低下した。また半年間の治療で感冒群、原因不明群ではT&Tで認知閾値がわずかに改善傾向にあったが、認知機能低下群では悪化傾向を認めた。現在、認知機能低下群と原因不明群の間にスコアの有意差はみられないが、今後も症例を蓄積して検討する。

現在、嗅覚障害の治療として、当帰芍薬散の内服とにおいトレーニングの指導をしている。においトレーニングは 毎日朝夕10秒ずつ自分が選択した、アロマや食物のかおりを確認する方法であるが、これは治療継続意欲のきっかけにもなるので あったほうがよい。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

学会発表

1

多様な嗅覚障害におけるカード型嗅覚同定検査結果の検討

第56回 日本鼻科学会 総会・学術講演会 2017.9.18

鈴木宏和 中田隆文 杉浦彩子 片山直美 寺西正明 曾根三千彦

2

国立長寿医療研究センター 感覚器センター開設にむけて

鈴木宏和、 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