

長寿医療研究開発費 平成 30 年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

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（鈴木宏和）

研究要旨

3 年間全体について

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。

平成 30 年度について

2018 年 4 月から 3 月までに 50 人の新規嗅覚障害患者が受診し、2018 年度末までに総計 130 人に達した。2018 年 9 月、日本鼻科学会のシンポジウム「嗅覚検査 up to date: 中枢神経疾患・認知症のスクリーニング・早期診断への応用」の中で「嗅覚中枢路とアルツハイマー病との関連」で発表を行った。

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 平成 28 年 8 月 9 日～平成 31 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 平成 28 年 8 月 9 日～平成 31 年 3 月 31 日

中島 務 一宮医療療育センター（総長）

研究期間 平成 29 年 11 月 1 日～平成 31 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 平成 30 年 4 月 30 日～平成 31 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。

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。

平成 30 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。

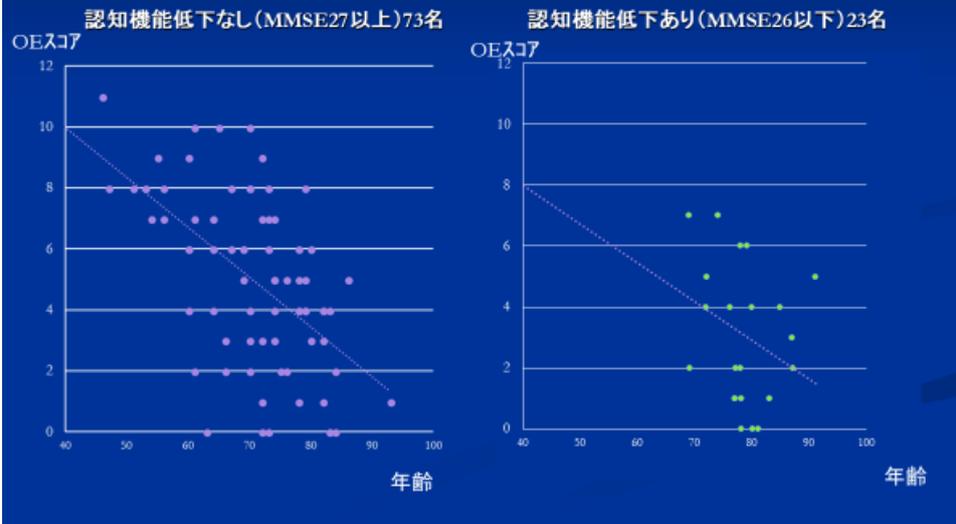
C. 研究結果

3年間全体について

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 名を含めた認知機能低下 28 名、パーキンソン病 8 名、
感冒後嗅覚障害 26 名、原因不明 59 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治療
を受けている患者や MMSE で 26 点以下だった者を認知機能低下群とした。また嗅覚障害
のない一般地域住民 66 名の OE のデータをコントロールとして利用した。

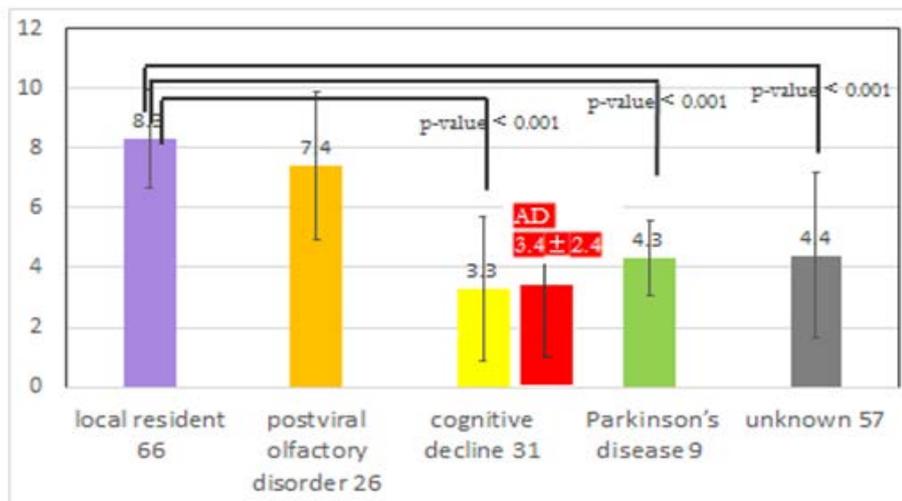
認知機能正常群、認知機能低下群共に年齢上昇につれて OE スコアの低下を認めた。

OEと認知機能低下有無の関係



疾患別の OE 平均スコアは、コントロールに比べ感冒後嗅覚障害は有意差がなかったが、認知機能低下群、パーキンソン病群、原因不明群は著明な低下をみとめた。アルツハイマー一病単独と認知機能低下群全体のスコアには有意差は見られなかった。

OE score



認知機能低下群の OE 正解率はコントロールと比べて多くの嗅素で正解率低下が起きており、感冒後嗅覚障害の傾向とは大きく異なり、原因不明群とやや傾向が似ていた。特に香水、カレー、ニンニク、家庭用のガス、材木はコントロールと認知機能低下がある群では

正解率に大きな差を認めた。

疾患別のOE比較

	人数 (名)	平均年齢(歳)	OE得点 (12点満点)	半分以上正解した率(%)
control	66	53.2±10.0	8.3±1.7	87.9
認知機能低下	27	77.0±9.8	3.2±2.5	11.1*
パーキンソン病	7	76.0±4.2	4.5±1.2	0*
感冒	20	61.6±11.0	7.5±2.3	70.0*
脳性麻痺 (一宮医療療育センター)	13	54.6 ± 9.9	3.7 ± 2.9	28.6*
原因不明	44	72.0±10.0	4.2±2.9	24.0*

OE8点以下は嗅覚低下とされる。
感冒以外のグループは コントロールに
比べ有意差をもってスコアが低下した。

平均±標準偏差
カテゴリ変数: χ^2 検定
※Fisherの正確確率検定
連続変数: t検定

p<0.01
p<0.1

個別臭素の正解率

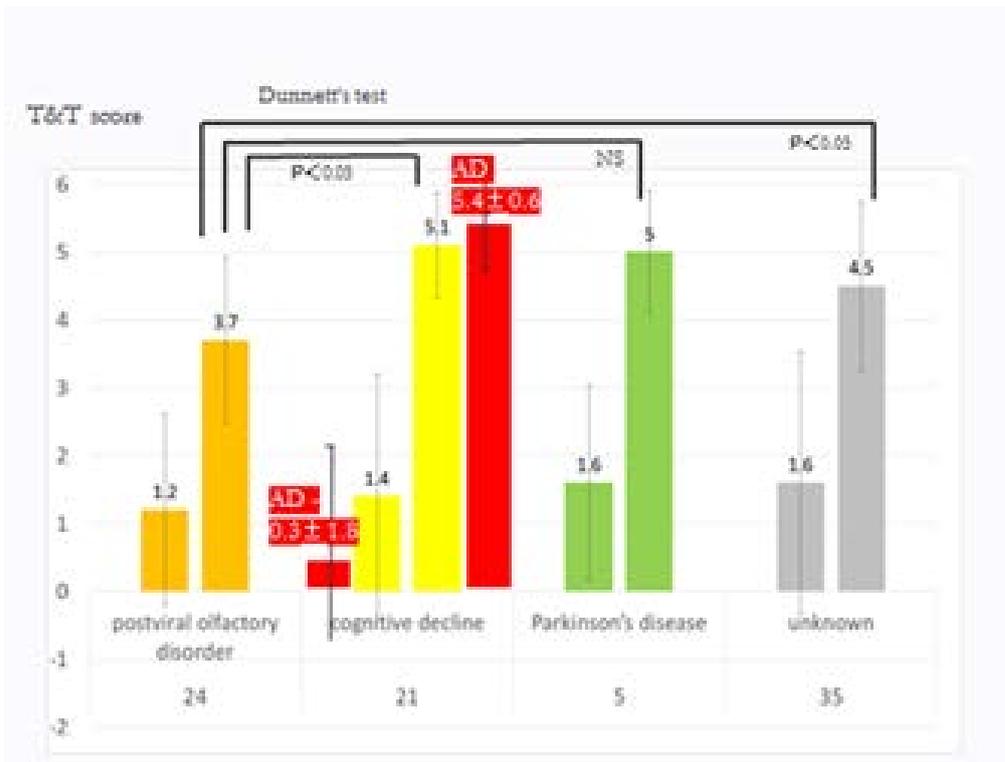
	人数 (名)	ばら (%)	ひのき (%)	香水 (%)	メントール (%)	家庭のガス (%)	郡下 (%)	カレー (%)	練乳 (%)	果汁 (%)	材木 (%)	炒めたにんにく (%)	みかん (%)
control	15	60	47	87	40	80	53	87	53	60	73	73	53
脳性麻痺	13	31	33	27	58	31	42	57	25	17	50	50	15
認知機能低下	27	28	36	24	52	12	36	44	12	28	20	8	24
パーキンソン病	7	29	71	57	14	29	29	43	0	29	71	14	29
感冒	20	55	76	40	80	50	60	85	40	75	70	50	65
原因不明	44	14	41	25	57	25	36	55	30	34	36	16	48

香水、家庭のガス、カレー、材木、炒めたにんにくはコントロールと差が大きい。認知機能低下と原因不明は正解率の傾向がやや似ている。

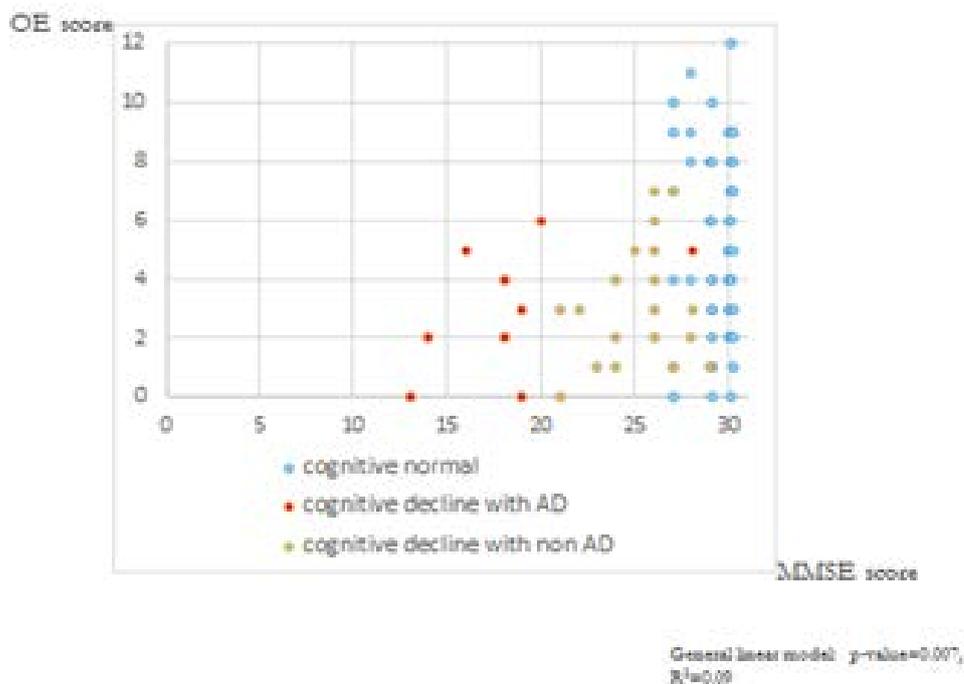
カテゴリ変数:
Fisherの正確確率検定

p<0.05
p<0.1

T&Tでは感冒後嗅覚障害と比べて、認知機能低下群、パーキンソン病群、原因不明群は認知域値の悪化を認め、検知域値と認知域値に3以上の乖離がみられた。アルツハイマー病はさらに域値乖離の拡大が見られた。

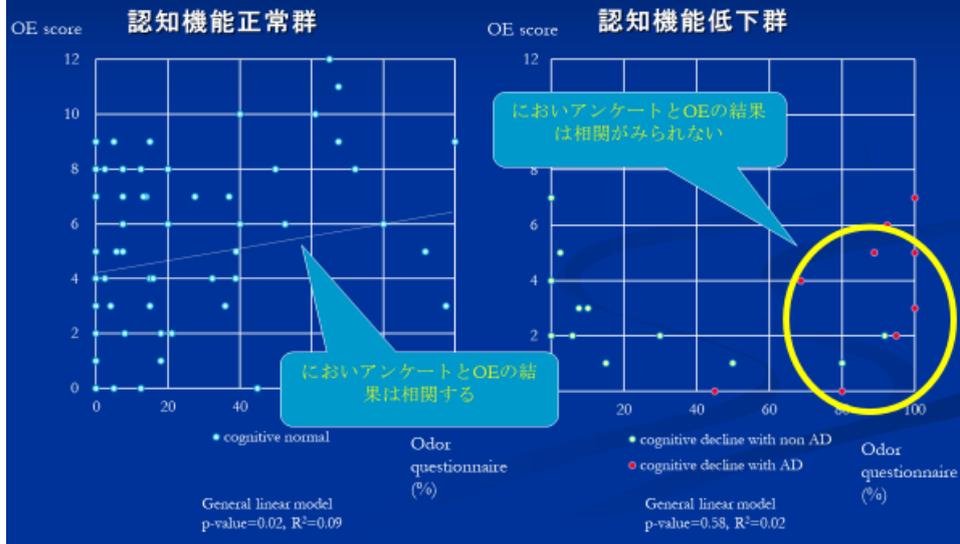


MMSE スコアが低下すると OE スコアも低下する傾向がみられた。



認知機能正常群では、においのアンケートのスコアと OE スコアに相関がみられるのに対し、アルツハイマー病では OE スコアが低くても、においのアンケートで高得点を記入する例が多くみられた。

オープンエッセンスと においアンケートの関係



平成 30 年度について

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した。比較的短時間で出来る、においのアンケート、OE は午前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。

2018 年 4 月より 2019 年 3 月までに 50 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。

D. 考察と結論

3 年間全体について

認知機能低下群は他の疾患と比べて、嗅覚検査の成績が最も悪かった。アルツハイマー病では、認知機能低下群全体と比べて OE スコアに有意差はなかったが、T&T の認知域値では嗅覚脱失相当が多く、それなのに、においアンケートでは自己評価を高得点記入する傾向があった。これらの場合、嗅覚低下を自己認識しておらず、選択式問題では、「におわない」「わからない」を選ばなかったと思われる。このように OE、T&T、においのアンケートなど複数の検査の組み合わせることにより、アルツハイマーなどの認知機能低下の疾患は答案のパターンからスクリーニングできる可能性がある。アルツハイマー病は軽度認

知障害よりも、T&Tで差がつきやすく、さらにアルツハイマー病は嗅覚低下の自覚が欠如している場合が多いため、嗅覚検査では重度の嗅覚低下があっても、においのアンケートでは高得点を記入する傾向があると考えられる。また味覚は認知機能低下があっても、嗅覚よりも保たれやすいのではと推測している。また、オープンエッセンスでは文字をみて解答を選ぶため、認知機能低下群では純粋に嗅覚だけが悪いのか、言語理解も悪いのか境界がはっきりしない可能性があり、その対策として、解答案に漫画をつけて、視覚的に答えを選択させることで得点が加算されるかどうかとも将来検討を行う必要がある。

また原因不明群には多くの加齢性嗅覚障害が含まれると考えられるが、原因不明群のOEの正解率は認知機能低下群の正解率傾向とよく似ていた。原因不明群のうち、特にスコアの低い集団が将来、認知機能低下をおこさないか継続的な観察が必要であると考えられる。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2群間比較、あるいは軽度認知機能低下とアルツハイマー病の2群間比較を行い、最終的には検査の組み合わせとカットオフ値の設定で、疾患別診断ができるかを計測する。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

平成 28 年度

1) 国立長寿医療研究センター嗅覚味覚外来のとりくみ

嗅覚冬のセミナー 2017.1.8

平成 29 年度

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

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

嗅覚冬のセミナー 2018.1.7

平成 30 年度

1) 「嗅覚中枢路とアルツハイマー病との関連 (シンポジウム嗅覚検査 up to date: 中枢神経疾患・認知症のスクリーニング・早期診断への応用)」

第 57 回 日本鼻科学会 総会・学術講演会 2018.9.29

2) 感覚器センター開設にあたり 耳鼻咽喉科のとりくみ

市民公開講座 2018.12.2

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