

## I. 長寿医療研究開発費 2022年度 総括研究報告

### 加齢と認知機能低下に伴う嗅覚と味覚の障害の実態把握と予防手法の開発に関する研究 (22-16)

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。当センターでは原因が不明の嗅覚障害の患者は1/3以上あり、多くは加齢性の嗅覚障害の可能性を考えている。これらは将来、ADやPDなどの中枢性病変が発症しないか経過観察が必要である。これまでの研究から、認知機能が低下したグループは嗅覚低下に気づかないか、気にしていないことが多く、嗅覚検査に加えて、自覚的評価である日常のにおいアンケートも行うことで、認知機能低下もスクリーニングできる可能性を我々は提唱している。また嗅覚障害に対して現在、嗅覚刺激療法を9ヶ月行う高知大学の研究に参加しており、高齢者においても嗅覚刺激療法の効果があるかデータを収集している。今後は味覚についてもさらに評価し、認知機能との関連を調べる予定である。味覚は嗅覚に比べ、加齢や認知機能が低下しても保たれやすいと予想されるがまだよくわかっていない。

#### 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 健康科学部健康栄養学科 (教授)

中島 務 一宮医療療育センター (総長)

寺西 正明 名古屋医療センター 耳鼻咽喉科 (医長)

杉浦 彩子 豊田浄水こころのクリニック (副院長)

#### A. 研究目的

本研究の目的は高齢者の嗅覚味覚の障害が高齢者に及ぼす影響について明らかにすること、また認知症の初期症状としての嗅覚障害とそうではない嗅覚障害についての鑑別を行

う事が可能かどうか、可能だとしたらどのような方法ができるのか、嗅覚と認知機能の相関の程度やそのメカニズムといったことについて明らかにすることである。嗅覚障害は高齢者の QOL を損ない、ガス漏れや腐敗に気づかないといったリスクもある。また認知症の初期症状としても知られているが、特に日本においてはその評価方法や診断が確立されているとはいいがたく、高齢者における基礎データの確立、認知機能との関連について明らかにすることは重要である。また嗅覚と味覚の関連も調べる。

当院には物忘れ外来、高齢総合、神経内科に通院している多数の高齢者がおり、その中には嗅覚障害がある者も潜在的に多い可能性があり、嗅覚と認知機能について検討するには多施設と比べて有利であるという特色がある。

## B. 研究方法

### 1) 高齢者の嗅覚障害のデータ収集と解析、嗅覚味覚障害の原因別の実態把握

#### i. 鼻腔内視鏡、副鼻腔 CT、脳 MRI による嗅覚味覚障害の器質的病変の評価

嗅覚味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。この段階で嗅覚味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. 高齢者の味覚障害の実態把握

味覚障害の可能性のある患者、味覚障害を訴える患者に対して、テストディスク、電機味覚検査も行い、味覚障害の程度を把握し、嗅覚との関連も調べる。テストディスクは甘塩苦酸の四味の閾値が 4 以上は味覚障害とする。電機味覚では鼓索神経領域で 8 dB 以下、舌咽神経領域で 14dB 以下、大錐体神経領域では 22dB 以下を正常とする

#### v. 高齢者の認知機能と嗅覚味覚障害の関連の評価。

認知機能の経年変化に、嗅覚味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、テーストディスク、電機味覚検査で評価する。認知機能については MMSE を使用する。嗅覚味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。  
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

**Table.**

Table. Patient characteristics.

	Dementia ( <i>n</i> = 9)	MCI ( <i>n</i> = 26)	NC ( <i>n</i> = 12)	<i>p</i> -value
Male, <i>n</i> (%)	6 (66.7)	18 (69.2)	8 (66.7)	0.142
Age, mean ± SD (range)	78.4 ± 2.8 (75–83)	77.4 ± 5.0 (65–83)	73.1 ± 6.7 (59–82)	0.051
Education, mean ± SD (range)	11.0 ± 1.7 (9–13)	12.4 ± 3.5 (9–22)	12.3 ± 3.5 (7–18)	0.768
MMSE, mean ± SD	18.9 ± 2.5	26.9 ± 1.9	28.8 ± 1.0	< 0.001
CDR global score				
0, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	12 (100)	< 0.001
0.5, <i>n</i> (%)	4 (44.4)	26 (100)	0 (0)	
1, <i>n</i> (%)	5 (55.6)	0 (0)	0 (0)	
OE score, mean ± SD	2.0 ± 2.0	4.9 ± 2.0	7.5 ± 2.2	< 0.001
SAOQ score, mean ± SD	80.9 ± 18.1	89.2 ± 23.8	94.9 ± 8.3	0.092

Values are expressed as means ± standard deviation.

We used the Cochran–Armitage trend test (sex) and Kruskal–Wallis test (age, MMSE, OE, and SAOQ scores) for analyses.

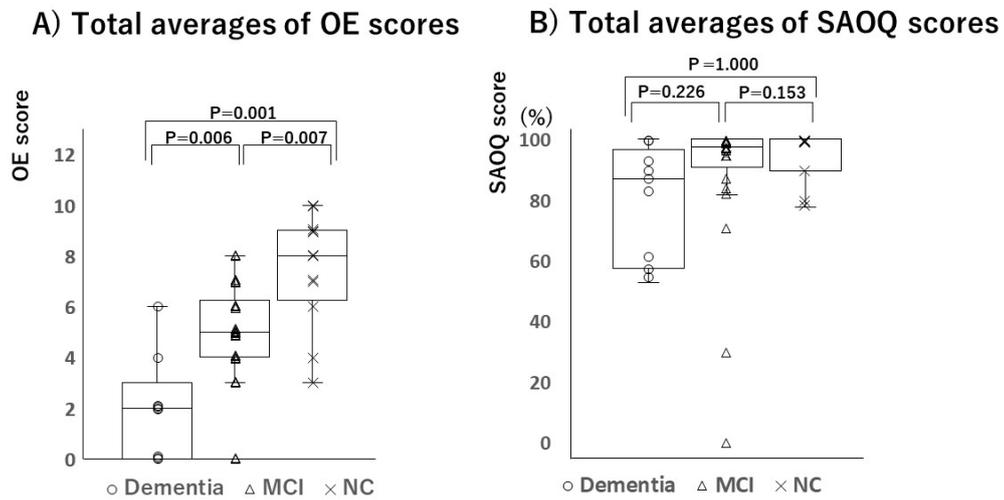
Abbreviations: MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini-Mental State Examination; NC, normal cognition; OE, Open Essence test; SAOQ, Self-administered odor questionnaire.

エスカルゴスタディから参加した 47 名の被験者が嗅覚検査を行った。

認知症 (9 名)、MCI (26 名)、認知機能正常:NC (12 名)

男女比や教育年数に 3 群間で有意差は認められなかった。認知症群の平均年齢は他の群よりも高くなる傾向があった

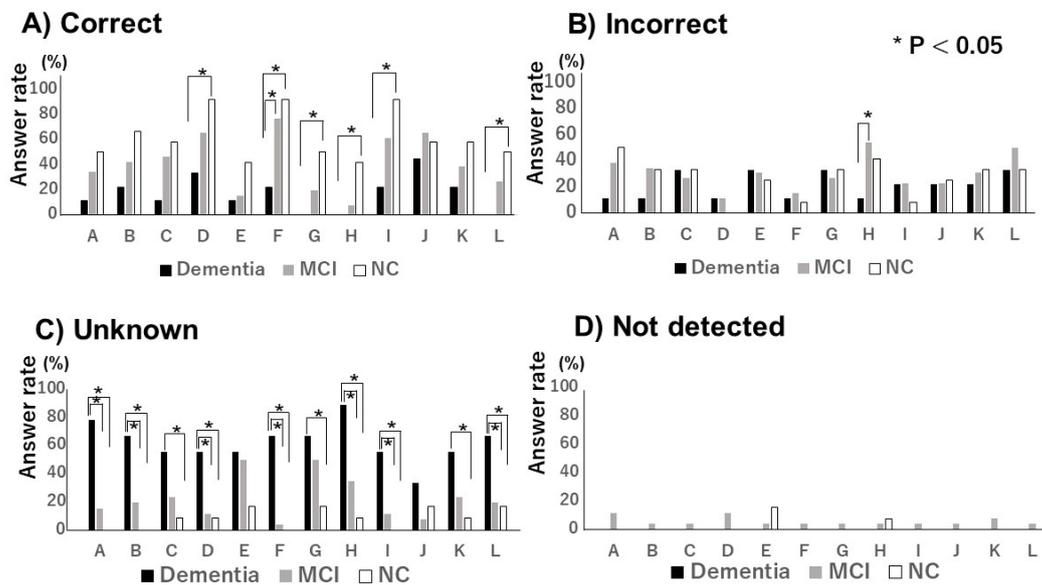
Fig1



認知症群、MCI群、NC群の平均OEスコアはそれぞれ2.0、4.9、7.5であった。MCI群およびNC群と比較して、認知症群はOEスコアであり、MCI群はNC群よりも有意に低いOEスコアであった。(FIG-1A)

認知症、MCI、NC群の間で平均SAOQスコアに統計的に有意な差はみられなかった。認知症の参加者のほとんどは、OEスコアが低いにもかかわらず、SAOQで比較的高得点を記入した。SAOQスコアが高く、OEスコアが低いNCの参加者はいなかった。(FIG-1B)

Fig2



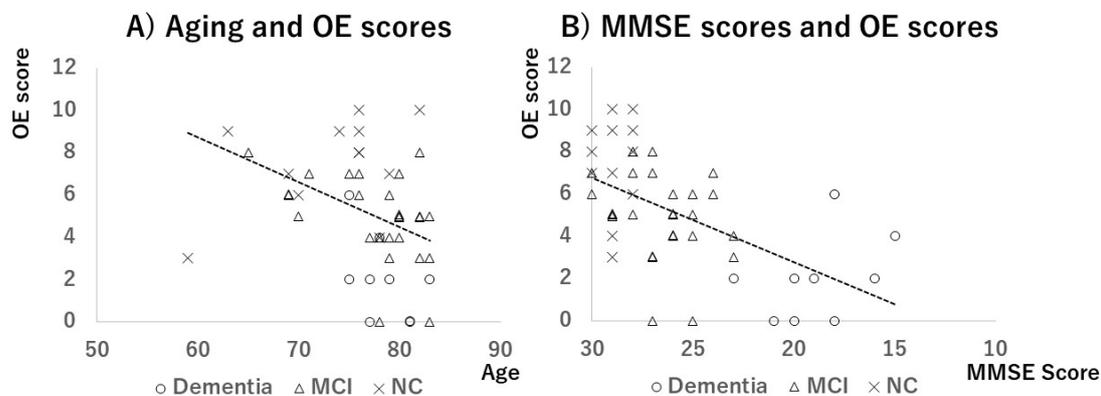
また、認知症群は3群中、全てのにおいにおいて、OE正答率が最も低かった。

特にメントール、カレー、ガス漏れ、ばら、ひのき、炒めたにんにくは認知症群の正答率がNC群に比べて有意に低かった。またカレーはMCI群の正答率がNC群に比べて有意に低かった。(FIG-2A)

不正解率についてはばら以外は3群間に有意差がみられなかった。(FIG-2B)

「わからない」を選択する率は墨汁、木材、香水、メントール、カレー、ガス漏れ、ばら、ひのき、練乳、炒めたにんにくは、認知症群が他群と比べて多かった。(FIG-2C) どの群も「におわない」はほとんど選択しなかった。

Fig3



年齢が高いほど OE スコアが有意に低くなる相関がみられた。(FIG-3A)

MMSE スコアの低下は、年齢、性別、および教育年を調整した後の OE スコアの低下と有意に相関がみられた。(FIG-3B)

#### D. 考察と結論

高齢者の客観的嗅覚と主観的嗅覚の両方を評価する簡単で正確な検査法は、日本では確立されていない。本研究は日本人の認知症、MCI、NC の高齢者を対象に、OE スコアと認知機能との関係を明らかにした初めての研究であり、OE と SAOQ の併用は、嗅覚障害と認知障害の両方を持つ高齢者をスクリーニングするのに有用である。

本研究の主な発見は、認知症群の OE スコアが MCI および NC 群の OE スコアよりも有意に低く、また認知症群は、MCI 群、NC 群と比較して、全 12 臭の OE 正答率が最も低かったことである。さらに、認知症の参加者は、SAOQ スコアが示すように、嗅覚障害に気づく可能性が低かった。認知症の参加者では、客観的嗅覚機能(OE)と主観的嗅覚機能(SAOQ)の間に大きな差がみられた。さらに認知症の参加者は、OE で不正解よりも「わからない」を選択する傾向があった。これは認知症の参加者は、特定の匂いに反応できたとしても、匂いの特徴を特定の匂いの名前と正確に関連付けることができなかったと考えられる。メントール、カレー、ガス漏れ、ばら、ひのき、炒めたにんにくで正解できなくなると認知機能低下の存在を反映する可能性がある。これらの匂いは、独特であるため、NC の人には簡単に認識できた可能性がある。しかし、認知症の人が日常生活ではあまり経験していないと、これらの匂いを忘れていた可能性がある。嗅内皮質、扁桃体、海馬な

どの内側側頭葉の領域は、嗅覚経路に関連しており、エピソード記憶とより強く関連する匂いの識別は、認知症の人ではより損なわれる可能性がある。

本研究のもう一つの注目すべき結果は、認知症の参加者は、OE スコアが低いにもかかわらず、SAOQ の嗅覚の自己評価が高い傾向があることであった。ほぼ 100% の SAOQ スコアを記入した認知症の参加者は、おそらく嗅覚障害に気づいていない。認知症の他の参加者も、おそらく嗅覚低下を認識していたが、それを完全には理解していなかった可能性がある。同様に本研究の MCI を有する多くの被験者も、高い自己評価 SAOQ スコアを得たが、NC 群と比較して有意に低い OE スコアを有していた。このことから認知症や MCI で何かにおいを検出することはできるが何のにおいか識別することができなくなっているが、本人はそれに気づいていないと考えられる。

このことから OE で特定のにおいの正解率の低下や、「わからない」を多く選択することは認知症をスクリーニングする可能性がある。また SAOQ スコアが高く、OE スコアが低い場合も認知機能低下を疑う必要がある。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Cognitive impairment is correlated with olfactory identification deficits in older Japanese adults: a cross-sectional study using objective and subjective olfactory measures. Hirokazu Suzuki, Saiko Sugiura, Tsutomu Nakashima, Masaaki Teranishi, Mariko Shimono, Kenta Murotani, Takashi Sakurai, Yasue Uchida, Naoki Saji. *Geriatr Gerontol Int.* 2022 Nov;22(11):924-929.

##### 2. 学会発表

認知症による嗅覚障害に関するトピック、鈴木宏和、第 56 回日本味と匂学会  
2022 年 8 月 24 日、仙台

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

分担研究者 片山直美 名古屋女子大学

E. 研究発表

1. 論文発表

Naomi Katayama & Shoko Kondo

Comparison of Subjective Feeling of Dizziness and Simple  
Taste/Olfactory Test Results in Elderly People (Over 60 Years Old)

Global Journal of Medical Research: L

Nutrition & Food Science

Volume 22 Issue 2 Version 1.0 Year 2022

1-9

Naomi Katayama

Comparison of Taste and Smell Test Results Before and After COVID-  
19 in Yakumo Residents Health Checkup Comparison between 2019  
and 2022

Global Journal of Medical Research: L

Nutrition & Food Science

Volume 22 Issue 2 Version 1.0 Year 2022

21-29

Naomi Katayama

Questionnaire Survey Results on Lifestyle Habits (Drinking,  
Smoking, Suppliment Intake, Exercise Habits, Sleep Time) of 20  
Elderly People

Global Journal of Medical Research: L

Nutrition & Food Science

Volume 22 Issue 3 Version 1.0 Year 2022

9-11

2. 学会発表

Importance of taste and smell in Space Food

Naomi Katayama

COSPAR2022 ギリシャ 2022年7月16日—24日 口頭発表

F4.5 Space food and Nutrition

Questionnaire survey results on chewing and swallowing of 90 people who participated in the health class.

Naomi Katayama

ICD パシフィコ横浜 2022年8月20日 ポスター発表

PS-12-4 16:00-17:00 Poster Session: Community Nutrition

N市M区における健康教室に参加した21名の高齢者の味覚・嗅覚・咀嚼力検査結果  
片山直美

第69回 日本栄養改善学会 川崎医療福祉大学 2022年9月16-19日

2022年9月18日 栄養教育・食育 7

D-8-1 口頭発表

宇宙で生きる 味覚・嗅覚・咀嚼・嚥下の重要性 -昆虫食を含めて-  
片山直美

宇宙科学技術連合大会 熊本大会 2022年11月2日-4日

2022年11月3日

3J16 口頭発表

北海道Y町と愛知県N市の高齢者（60歳以上）における自覚的なめまい感と簡易味覚・嗅覚検査結果の比較

片山直美

第81回 日本めまい平衡医学会学術総会 2022年11月16日-18日 奈良県コンベンションセンター（奈良市）

一般演題（ポスター） P25群「臨床統計③」 2022年11月18日 13:55~14:37

演題番号：P25-06