

長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告

高齢者の感覚器機能障害の実態把握と治療・介入方法の開発に関する研究

(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。高齢者においても嗅覚トレーニングの効果があるかデータを収集している。また認知機能低下のある嗅覚障害については、においのイメージができていないのか、においの対象の言葉が思い浮かばないのかを調べるために、言葉の検査（失語症検査）も追加するようにした。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。

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 刈谷きこえのクリニック (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

2023年度は嗅覚検査参加者の中より、鼻副鼻腔炎、感冒後嗅覚障害、外傷など原因がわかっている者を除いた、認知機能低下を伴う嗅覚障害、および原因不明で加齢性嗅覚低下を疑う参加者のオープンエッセンス（OE）の正解数を年代別に比較検討した。80歳以上の98名、70歳台130名、60歳台37名、50歳台16名。ほとんどの嗅素において年代が上昇するにつれて嗅素の正解率が低下した。特に、「ばら、汗臭い、炒めたニンニク」が年代別で50歳台から有意に正解率が低下し、続いて、「みかん、ガス漏れ、汗臭い、練乳」も60歳台以上で正解率が大きく減少した。一方高齢でも比較的正確しやすいには「メントール、カレー、ひのき」だった。80歳以上の群では、誤答や「におわない」よりも「わからない」を選択するが多かった。香水はどの年代も線香と勘違いしやすい傾向がみられた。

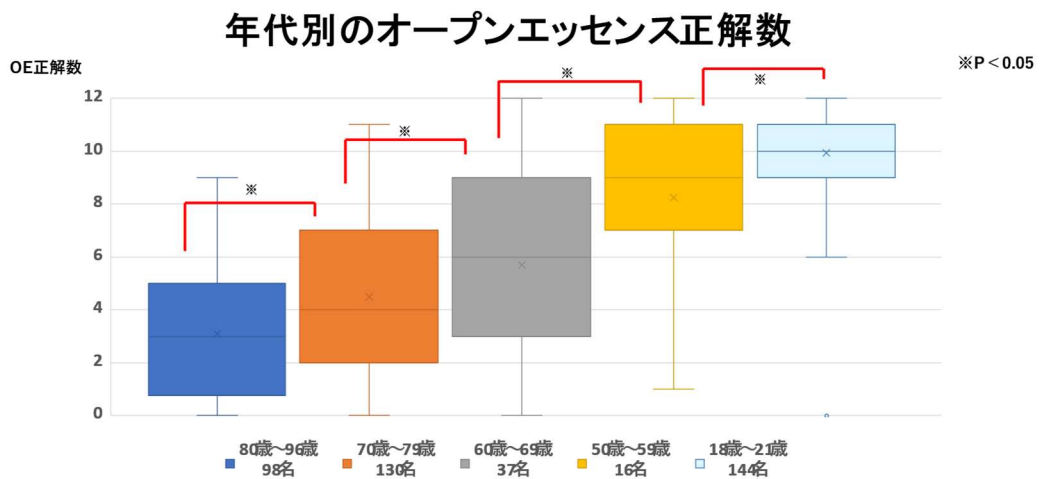
Table.

	80歳～96歳 98名	70歳～79歳 130名	60歳～69歳 37名	50歳～59歳 16名	(参考値) 18歳～21歳 144名
平均年齢、 標準偏差（歳）	84.1±3.6	75.1±2.8	66.5±2.1	56.0±2.8	19.7±0.5
男性割合 人（%）	49（50.0）	69（53.1）	19（51.4）	5（31.3）	16（11.1）
認知機能低下あり 人（%）	70（71.4）	56（43.1）	12（32.4）	0（0.0）	0（0.0）
嗅覚低下で直接受診 人（%）	45（43.9）	48（36.9）	21（59.5）	8（50.0）	0（0.0）
もの忘れ外来紹介 人（%）	27（27.6）	41（31.5）	5（13.5）	1（6.3）	0（0.0）

感覚器外来 スクリーニング 人 (%)	28 (28.6)	38 (29.2)	8 (21.6)	2 (12.5)	0 (0.0)
ボランティア 人 (%)	0 (0.0)	3 (2.3)	2 (5.4)	5 (31.3)	144 (100.0)

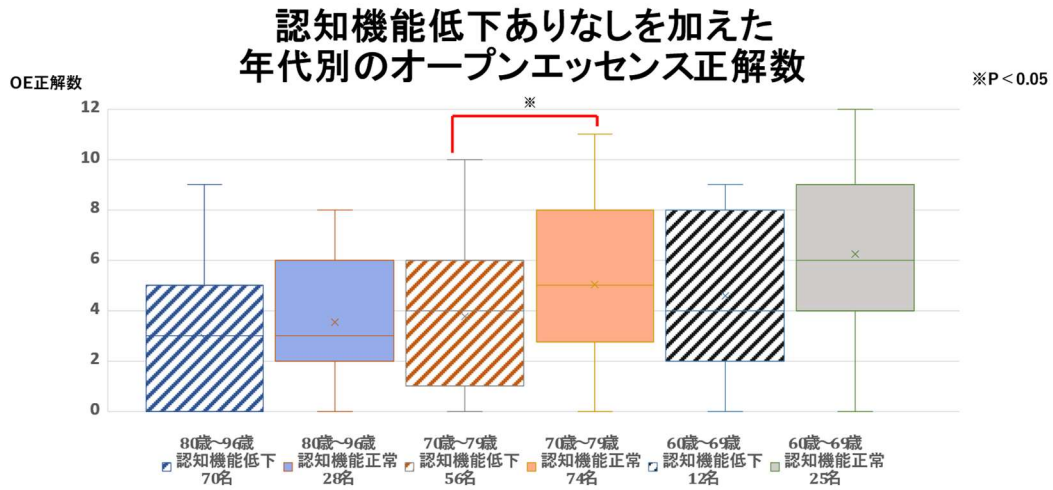
性別は若い世代で男性が少なくなった。認知機能低下の割合は高齢になるほど高くなった。受診理由の内訳では約 40%が嗅覚低下で受診した患者で、20%がもの忘れ外来からの紹介、20%が感覚器スクリーニングの参加者だった。

Fig1



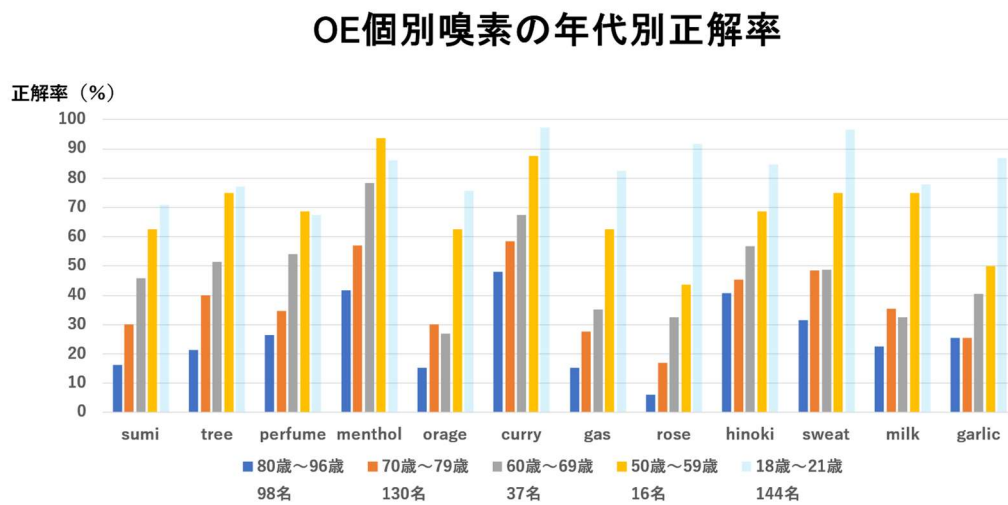
年代が上昇すると OE スコアが低下した。

Fig2



80歳以上、70歳台、60歳台のそれぞれ同年代の認知機能低下有り無しでは70歳台のみ有意差があり、認知機能低下群のほうが嗅素の正解数が低かった。

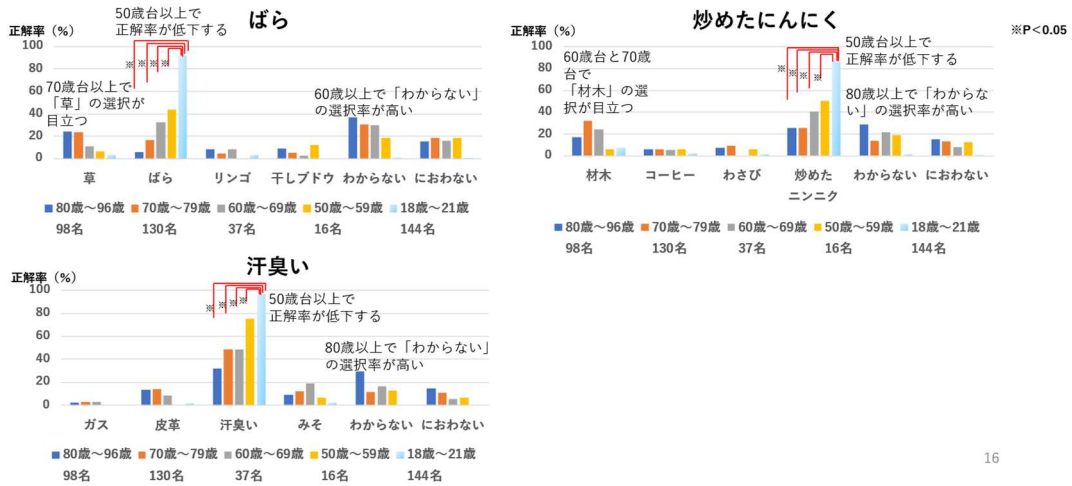
Fig3



ほとんどの嗅素で年代が上昇すると、嗅素の正解率が低下した。

Fig4

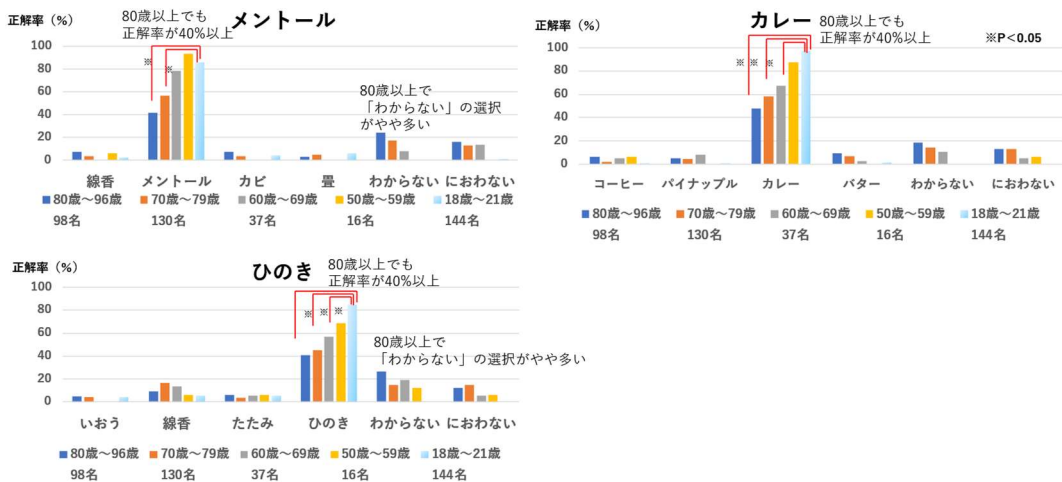
50歳台以上で正解率が低下した嗅素



「ばら、炒めたにんにく、汗臭い」の3嗅素は50歳台からの正解率が特に目立った。個別では「ばら」は「草」、「炒めたにんにく」は「材木」の誤答が目立った。3嗅素とも「わからない」を選んでいる割合が高くなった。

Fig5

80歳以上でも正解率が保たれた嗅素



「メントール、カレー、ひのき」は 80 歳以上でも正解率が 40%以上あり、正解率が保たれていた。

D. 考察と結論

OE の嗅素は 50 歳台から正解率が低下するにおいや、80 歳以上になっても正解率が保たれているにおいが有り、嗅素によっては年代差のつきやすいものや、年代差のつきにくいものがある。

年代によって嗅素に正解率の違いが出る理由について

- ① 年代が上昇すると、普段嗅ぐ頻度が少ないにおいがわかりにくくなりやすい。
- ② 年代が上昇すると、OE のような希釈したにおいは実物のイメージと乖離して難しくなる（特に「ばら」）
- ③ 年代によって元々経験値の低いにおいは正解しにくい（若い世代の「墨汁」）などが考えられる。

「メントール、カレー、ひのき」は 80 歳以上でも正解率が 40%以上であった。この 3 嗅素は、この年代の嗅覚低下のスクリーニングに有用である可能性がある。

「ばら、炒めたにんにく、汗臭い」は 50 歳台の早期から正解率が低下するため、これらは 50 歳台あたりの嗅覚低下のスクリーニングに有用である可能性がある。そして、これらの嗅素を組み合わせることで、高齢者むけの、より簡便なスクリーニング検査が可能となることが考えられる。

また 60 歳台、70 歳台の認知機能低下群は多くの嗅素で「わからない」を選択する率が高かった。60 歳台、70 歳台で「わからない」の選択が増えると認知機能低下のリスクがある。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 高齢者における年代別のカード型嗅覚同定検査の傾向 **鈴木宏和** 杉浦彩子 寺西正明 片山直美 曾根三千彦 第 62 回日本鼻科学会総会 2023 年 9 月 28 日 三重

3. Web 配信

- 嗅覚障害は認知症の前兆？ においがわからなくなる影響と対策を紹介 **鈴木宏和** なかまある 朝日新聞社 2023 年 8 月 5 日

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