

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10571

研究課題名(和文)もの忘れ予防地域検診におけるポケット版嗅覚識別検査を用いた認知症早期発見の試み

研究課題名(英文) Attempt to detect dementia at an early stage using a pocket version of the sense of smell identification test in a forgetfulness prevention area examination

研究代表者

柳本 寛子 (Yanagimoto, Hiroko)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：00441676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：認知症の早期発見、早期対応を目的に、65歳以上のもの忘れ予防検診受診者(300名)及び久留米大学病院もの忘れ外来受診者(300名)を対象に、従来のポケット嗅覚識別検査(UPSIT-J)の8項目に加え、新たに家庭用ガス、シップ薬、ベビーパウダー、線香等新たに8種類を加えた16種類のUPSIT-Jを施行し、HDS-R、MMSE、CDRや、頭部MRIによる脳統計画像解析を用いて解析した。現在までに蓄積されたデータ解析を進め、HDS-R、MMSE、CDRから健常者、認知症者、中間群(低スコア群、高スコア群)に分け、また認知症の各診断基準に基づき、各疾患ごとに分けて解析し、論文や一部学会で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症対策は、生活習慣病等の予防や早期発見、早期対応及び重症化予防が重要であり、喫緊の課題である。しかしながら、認知症疾患は様々な理由から発見が遅れることも少なくない。現在アルツハイマー病においては、その病理であるA β やタウタンパクへのイメージングや髄液検査による診断技術の向上は図られているが、検査が高価であったり特別な装置を必要としたり、患者への侵襲度もあり、より簡便に行える検査の有用性について検証を行う必要がある。嗅覚識別能は年齢とともに低下するが、認知症の発症前に低下することが示唆されており、今回の研究は早期発見、早期対応に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of early detection and early response to dementia, the conventional pocket smell identification test were carried out in subjects aged 65 and over who have undergone a preventive examination for dementia (300 people), and dementing outpatients in Kurume University Hospital (300 people). In addition to the 8 items of UPSIT-J, 16 types of UPSIT-J, including 8 new types such as gas, poultice medicine, baby powder, and incense were performed and analyzed using HDS-R, MMSE, CDR and brain statistical image analysis of head MRI. We will proceed with the analysis of the data accumulated so far, and we divided into healthy people, dementia people, and intermediate groups (low score group, high score group) based on the HDS-R, MMSE, and classified according to each diagnostic criteria of dementia. We analyzed each disease separately and reported it at some academic meetings.

研究分野：精神神経医学

キーワード：認知症 もの忘れ予防検診 ポケット嗅覚識別検査(UPSIT-J) 軽度認知障害 早期診断 頭部MRI 脳統計画像解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会であるわが国では、認知症高齢者も増加している。認知症の疾患修飾薬が待たれる中で、認知症は予防や早期発見、早期介入が重要であり、喫緊の課題である。認知症はしばしば本人の自覚が乏しく、また家族介護者等の発見が遅れることも少なくない。またスクリーニング検査として、一般的に用いられる Mini-Mental State Examination (MMSE)、改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、Montreal Cognitive Assessment (MoCA) 等、有用なツールであるが、認知症の早期 (軽度) では検査の感度は低下すると報告もある。さらにアルツハイマー病においては、その病理であるアミロイド や、タウタンパクに対するイメージングや、髄液検査等により、より早期の診断は可能となってきたが、特別な装置を必要としたり、検査も高価であり、被検者への侵襲度の問題もある。

我々は認知症の早期発見、早期対応を目的に、平成 17 年度より、地域包括支援センターや久留米市と協働で、地域に出向いた『もの忘れ予防検診』を行い、大学病院等の専門医療機関への受診誘導などを行ってきた (小路ら、臨床と研究 2017)。その取り組みの 1 つとしてもの忘れ予防検診において、探索眼球運動計測装置 (Nakashima Y ら、2010)¹⁾ や NIRS (Kato et al, 2017)²⁾ を導入し、その有用性についても報告してきた。

近年認知症の前駆症状、初期症状の一つに、嗅覚障害が知られている。嗅覚は、加齢により低下するが、自覚症状が乏しいとされている。また嗅覚障害は視覚障害、聴覚障害と比較して、日常診療において見過ごされることが少なくないが、嗅覚障害により、食品腐敗やガス漏れに気づかない、食事がおいしくないなど、安全面、衛生面、味覚や食欲の低下など、日常生活に与える影響は決して軽視できるものではない。AD や DLB による認知症では、記憶障害に先行して、嗅覚機能低下が報告され^{3),4),5),6),7),8)}、早期診断や認知症発症予測のバイオマーカーとして注目されている。嗅覚障害診療ガイドラインにおいても、「嗅覚障害の診断は神経変性疾患の早期診断に有用」とのエビデンスも出されている (日鼻誌 56 (4): 1-70, 2017)。しかしながら、その頻度、認知症発症までの時間的關係、どのようなおいがわかりにくくなるのかなど、検討すべき課題はいまだ多い。また認知症の予防として、アロマセラピーの有効性の報告もあり、嗅覚と認知機能の関連には更なる研究が期待される。

2. 研究の目的

今回我々は、もの忘れ予防検診や久留米大学病院もの忘れ外来を受診された高齢者に対して University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) の中で日本人用に選択された「ポケット嗅覚識別検査日本語版 (UPSIT-J)」を実施し、HDS-R、MMSE、Clinical Dementia Rating (CDR) との関連性や、認知機能低下及び認知症の疑いの方、中枢性嗅覚障害が示唆される方を、当院もの忘れ外来において精査し、嗅覚機能低下と認知機能との関連性について、また経年的な調査で、認知症移行群と非移行群の特徴を明らかにし、どのような高齢者に早期介入が必要かを検討することが目的である。

3. 研究の方法

本研究の趣旨を文章および口頭にて説明を行い、同意を得た方を対象にする。本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得て行った (研究番号 17002)。

被験者の年齢、性別、既往疾患、併存疾患、喫煙やアルコール等の嗜好品などを事前に聴取する。嗅覚識別検査は、UPSIT-J を用いた。もの忘れ予防検診受診後に、認知機能低下の方や認知症疑いの方、あるいは中枢性嗅覚障害が示唆される方に対し、後日久留米大学もの忘

れ外来にてスクリーニング検査に加え、補助検査として、採血や検尿、前頭葉機能検査として、Trail Making Test (TMT-A, TMT-B)、 Frontal Assessment Battery (FAB)、記憶検査として、Wechsler Memory Scale-Revised (WMSR)など、さらに神経学的所見また脳画像検査として、3 T 頭部 MRI (Discovery, GE ヘルスケア社) による脳統計画像解析 Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD advance 2) 及び voxel based Stereotactic Extracation Estimation (vbSEE)を行った。これら嗅覚識別検査と神経心理学的検査及び、脳統計画像解析や脳機能画像解析を用いて認知症と嗅覚機能障害との関連性を明らかにし、認知症早期発見、補助診断としての有効性を明らかにする。すべての被験者は右利きで、脳梗塞、脳出血等の既往がなく、運動機能・言語機能・聴覚機能にも障害はなかった。また耳鼻咽喉科においてすでに加療されている被験者(アレルギー性鼻炎、嗅覚欠損)および CDR が 3 の重度認知症者は除いた。

4. 研究成果

(研究1) 日本版ポケット嗅覚識別テストを用いたアルツハイマー型認知症の早期発見 / 早期診断の試み (柳本寛子ら, 老年精神医学雑誌 2019(4))

【対象】外来および検診の受診者 383 人 (75.1±8.7 歳, 男性 134 人, 女性 249 人) を対象とした。2011 年に National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) が作成した AD の診断基準を満たした AD 群 (92 人: HDS-R 20 点, MMSE 23 点のどちらか 1 つの条件を満たす者で、さらに頭部 MRI 検査の VSRAD Advance 2 の解析で Z スコア 2.0, CDR 1 の者) 健常群 (102 人: HDS-R および MMSE 28 点の両条件を満たす者で CDR = 0 であった者) そして中間群 (189 人: HDS-R 21 ~ 27 点, MMSE 24 ~ 27 点の条件を満たす者) の 3 群に分類した。嗅覚識別検査は、UPSIT-J 8-item を用いた。

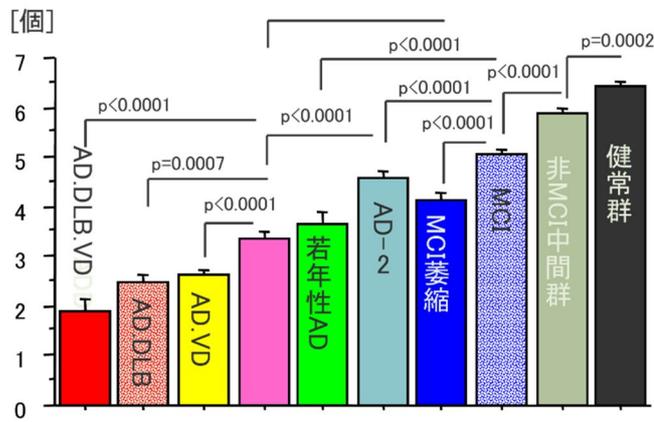
【結果】UPSIT - J の正解した数を正答数として解析の指標とし、正答数は AD 群が中間群より ($P < 0.0001$)、中間群が健常群より ($P < 0.0001$) 有意に少なかった。正答数の 4/5 個をカットオフ・ポイントとし、5 個以上の正答率は、AD 群 14.3%、中間群 70.4%、健常群 89.1% であった。正答数と HDS-R、MMSE の点数とに有意な正の相関 (HDS-R : $\gamma = 0.628$, $P < 0.0001$; MMSE : $\gamma = 0.630$, $p < 0.0001$) が、正答数と CDR ($\gamma = -0.638$, $p < 0.0001$) および VSRADR の Z スコア ($\gamma = -0.571$, $p < 0.0001$) に有意な負の相関が観察された。

【考察】以上より、UPSIT-J による嗅覚識別検査は、AD の早期発見と補助診断に有用な精神生理学的指標となると考えられた。

(研究2) 日本版嗅覚識別テスト (UPSIT-J) を用いた認知症鑑別診断の試み (小路純央ら, 2020 年 第 36 回日本老年精神医学会)

【対象及び方法】被験者 1,125 名 (F : 733 名, M : 392 名) を対象とした。健常群 (200 名)、中間群 (457)、AD 群 (450 名) を選択して検討した。AD 群は、65 歳未満発症の若年性 AD 群 (F00.0) (32 名) と、65 歳以上発症の遅発性 AD-2 群 (F00.1) (162 名) とした。今回 1.67 Zscore < 2.0 ($p < 0.05$) の群を、AD-1 群 (66 名) とした。さらに、血管病変を伴う群 (血管混合型群: ADVD、DLB 症状 (Probable DLB) を伴う群 AD.DLB 群) に分け、さらに DLB 及び VD を伴う AD.DLB.VD 群とした。非認知症群は、CDR : 0.5 である MCI 群と、CDR が 0 である非 MCI 中間群 (191 名) および健常群 (192 名) に分けた。MCI 群を Z スコア 2.0 の MCI 萎縮群 (119 名) と、Z スコア < 2.0 の MCI 群 (184 名) とした。

【結果】



正答数は、両混合型群が、AD-1 群、若年 AD 群及び AD-2 群より有意に少なかった。AD-1 群の正答数は、AD-2 群、萎縮 MCI 群より有意に少なかった。MCI 萎縮群の正答数が MCI 群、中間群及び健常群より有意に少なかった。MCI 群の正答数は、中間群及び健常群より有意に少なかった。

5 個以上の正答率は、AD.DLB.VaD (0%)、AD.DLB 群(2.6 %)、AD.VaD 群 (7.6%) であり、AD-1 群 (21.5%)、若年性 AD 群 (15.6%)、AD-2 群(39.4%)、MCI 萎縮群 (36.1%)、MCI 群 (61.4%)、中間群(87.4%)、健常群(91.6%)だった。VersionA の中で、イチゴが正当の検査について各群で比較を行ったところ、健常群や中間群に比較して、DLB を合併した群ではコショウと回答する割合が高かった。また VersionB の中で、ブドウが正当の検査について、DLB を合併した群ではガソリンと回答する割合が高かった。認知症の嗅覚低下には、検知閾値の低下、識別(嗅覚同定)の問題があり、DLB は、 の両者の問題が初期から指摘されており (Doty RL et al, 1992) 9)、さらなる検討が必要であるが、これを反映した結果かもしれない。UPSIT-J の正答数と HDS-R ($r=0.615$ $p<0.0001$)、MMSE ($r=0.615$ $p<0.0001$)、CDR に有意な正の相関が、VSRAD の Z スコアに有意な負の相関 ($r=-0.621$ $p<0.0001$) が観察された。

(研究3) 高齢者に対する日本版ポケット嗅覚識別テスト(UPSIT-J)の2年間の結果(佐藤守ら 2021年 第37回日本老年精神医学会)

【対象及び方法】久留米大学病院もの忘れ外来及び相和会中村病院に通院中の合計 70 名 (女性 38 名、男性 32 名) 平均年齢は 75.6 ± 10.1 歳であった。UPSIT-J VersionA & B(Test1)と日本文化を考慮した Version C & D(Test2)を、初回と 1、2 年後に施行し比較検討した。

【結果】2 年後に MCI に移行した者は 6 名、認知症へは 4 名が移行した。Test1 (version A & B) と日本文化に馴染みの深い Test2 (version C & D) の感度と特異度を検討したが、両群に有意な差はなかった。これは症例数の少なさや、日本に馴染みのある物以外の混在の影響が考えられた。正答数は認知症群において、2 年間では経過および群間に有意差はなかった。Test2 で MCI 群において初回と 2 年後に有意な差が観察された。

【考察】今回対象症例数が少なく、さらなる検討が必要であるが、軽度認知障害からアルツハイマー病などへの移行リスクへのバイオマーカーとなる可能性も示唆された。

5. 総括

UPSIT-J を用いてアルツハイマー病を含む認知症の早期発見及び鑑別診断としての補助検査としての有用性について検討を行った。その結果 UPSIT-J は、簡便で、被検者に非侵襲的で、安価に行える有用な精神生理学的検査となると考えられた。今回 2 年間の経過を追ったが、症例数が少なく、さらなる検討が必要であるが、軽度認知障害から認知症に移行する (Converter 群) の鑑別においても活用できることも示唆された。さらに、いくつかの香りにおいて、アルツハイマー病とレビー小体型認知症などに識別に差が生じたが、今後より詳細な脳統計画像解析を経年的に行うことなど、他の検査と組み合わせることで明らかになればと考えている。今後さらなる検討を行う予定である。

- 1) Nakashima Y, Morita K, Ishii Y, Shouji Y, Uchimura N. Characteristics of exploratory eye movements in elderly people: possibility of early diagnosis of dementia. *Psychogeriatrics*. 2010 Sep;10(3):124-30.
- 2) Kato Y, Shoji Y, Morita K, Inoue M, Ishii Y, Sato M, Yamashita Y, Okawa J, Uchimura N. Evaluation of changes in oxyhemoglobin during Shiritori task in elderly subjects including those with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2017 Jul;17(4):238-246.
- 3) Doty RL : Odor perception and neuropathology in neuro-degenerative diseases and schizophrenia. *Handbook of Olfaction and Gustation (3rd edition)* . Doty RL (eds) . John Wiley & Sons, Inc. ; 2015 : pp 403—452.
- 4) Nordin S, Almkvist O, Berglund B, et al : Olfactory dysfunction for pyridine and dementia progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997 ; 54 : 993—998.
- 5) Kishikawa M, Iseki M, Nishimura M, et al : A histopathological study on senile changes in the human olfactory bulb. *Acta Pathol Jpn* 1990 ; 40 : 255—260.
- 6) Ansari KA, Johnson A : Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1975 ; 28 : 493— 497.
- 7) Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al : Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008 ; 63 : 167—173.
- 8) Wilson RS, Yu L, Schneider JA, et al : Lewy bodies and olfactory dysfunction in old age. *Chem Senses* 2011 ; 36 : 367—373.
- 9) Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Feb;55(2):138-42.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 柳本寛子、森田喜一郎、小路純央、中島洋子、霧久裕貴、吉本幸治、加藤雄輔、山下裕之、大川順司、内村直尚	4. 巻 30(4)
2. 論文標題 日本版ポケット嗅覚識別テストを用いたアルツハイマー型認知症の早期発見/早期診断の試み	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 413-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 柳本寛子、森田喜一郎、児玉英也、佐藤、守、吉本幸治、加藤雄輔、山下裕之、大川順司、小路純央、内村直尚	4. 巻 23(8)
2. 論文標題 嗅覚識別テストによる認知症の早期発見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 老年期認知症研究会	6. 最初と最後の頁 43-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小路純央、森田喜一郎、柳本寛子、山下裕之、加藤雄輔、吉本幸治、佐藤 守、内村直尚
2. 発表標題 認知症補助診断としての日本語版嗅覚識別テスト(UPSIT-J)の有用性の検討
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小路純央、森田喜一郎、柳本寛子、山下裕之、加藤雄輔、吉本幸治、大川順司、児玉英也、内村直尚
2. 発表標題 嗅覚識別テスト(UPSIT-J)を用いた認知症の早期診断の試み
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森田喜一郎、森 圭一郎、山下裕之、加藤雄輔、吉本幸治、柳本寛子、小路純央
2. 発表標題 日本版ポケット嗅覚識別テスト(UPSIT-J)の初回と1年後の比較検討
3. 学会等名 第35回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小路純央、森田喜一郎、柳本寛子、山下裕之、加藤雄輔、吉本幸治、佐藤 守、内村直尚
2. 発表標題 ポケット嗅覚識別テスト日本語版(UPSIT-J) 12itemの有用について
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小路純央、森田喜一郎、山下裕之、加藤雄輔、吉本幸治、佐藤 守、柳本寛子、内村直尚
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症における嗅覚識別テストの特性
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳本寛子、小路純央、山下裕之、加藤雄輔、吉本幸治、佐藤 守、靄久裕貴、内村直尚、森田喜一郎
2. 発表標題 認知症補助診断としてのポケット嗅覚識別テストの有用性の検討：その2
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小路純央、柳本寛子、森田喜一郎、吉本幸治、山下裕之、加藤雄輔、佐藤 守、大川順司、内村直尚
2. 発表標題 嗅覚識別検査による認知症の特徴
3. 学会等名 第38回日本認知症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小路純央、大川順司、山下裕之、吉本幸治、児玉英也、柳本寛子、佐藤 守、森田喜一郎
2. 発表標題 日本版嗅覚識別テスト(UPSIT-J)を用いた認知症鑑別診断の試み
3. 学会等名 第30回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 守、森田喜一郎、森 圭一郎、山下裕之、児玉英也、吉本幸治、小路純央
2. 発表標題 高齢者に対する日本版ポケット嗅覚識別テスト(UPSIT-J)の2年間の結果
3. 学会等名 第30回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳本寛子、森田喜一郎、児玉英也、佐藤、守、吉本幸治、加藤雄輔、山下裕之、大川順司、小路純央、内村直尚
2. 発表標題 嗅覚識別テストによる認知症の早期発見
3. 学会等名 第23回九州老年期認知症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳本寛子、森田喜一郎、森 圭一郎、山下裕之、児玉英也、吉本幸治、小路純央
2. 発表標題 日本版嗅覚識別テスト(UPSIT-J)の認知症早期発見・補助診断における有用性
3. 学会等名 第40回日本認知症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 児玉英也、森田喜一郎、森 圭一郎、佐藤 守、山下裕之、吉本幸治、小路純央
2. 発表標題 日本版ポケット嗅覚テスト(UPSIT-J)の初回と1,2年後との比較検討
3. 学会等名 第40回日本認知症学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	内村 直尚 (Uchimura Naohisa) (10248411)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	森田 喜一郎 (Morita kiichiro) (20140642)	久留米大学・付置研究所・客員教授 (37104)	
研究分担者	小路 純央 (Shoji Yoshihisa) (50343695)	久留米大学・付置研究所・教授 (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------