

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07849

研究課題名(和文) 認知症早期診断のスクリーニング検査としての嗅覚検査に関する研究

研究課題名(英文) Study on the assessment of odor identification as the screening test for early diagnosis of dementia

研究代表者

櫻林 哲雄 (Kashibayashi, Tetsuo)

高知大学・医学部・客員講師

研究者番号：90403823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型認知症(AD)では病初期から嗅覚障害が起こることが示されている。ADの前駆状態である軽度認知障害(MCI)は、長期間MCIにとどまる症例や正常に回復する症例もあり、AD以外の疾患が含まれている可能性がある。我々はMCIにおける嗅覚低下が、AD発症の非侵襲的なバイオマーカーとなる可能性が高いと考え、MCIから初期ADの嗅覚障害の神経基盤解明及びMCIからADへの移行と嗅覚障害に関する研究を行った。統計画像解析により、嗅覚障害の検知域、認知域それぞれの相関部位が明らかとなり、MCIの段階では検知域が保たれ、認知域が傷害されている場合、高頻度にADに移行することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症に対する早期に治療介入、予防という観点から、MCIからADへの移行を予測できる因子の開発は重要である。MCIから初期ADにおける嗅覚低下の神経基盤を解明し、MCI段階での嗅覚障害パターンを明らかにすることで、嗅覚検査がAD移行への非侵襲的バイオマーカーとして活用される展望が与えられる。我々の研究では、神経基盤に加え、嗅覚障害の程度による2年間のADへの移行率を示すことができ、学術的、社会的に有意義な研究であった。

研究成果の概要(英文)：Alzheimer's disease (AD) has been shown to cause olfactory impairment from the early stages of the disease.

Mild cognitive impairment (MCI), which has been proposed as a precursor condition to AD, may include diseases other than AD, as some cases remain in MCI for a long time or recover normally. We hypothesized that the presence of olfactory impairment in MCI is a potential non-invasive biomarker for the development of AD. We investigated the neural basis of olfactory dysfunction in MCI to early AD and the transition from MCI to AD and olfactory dysfunction in MCI to AD. Statistical imaging analysis revealed that the olfactory detection and identification are correlated in MCI and AD, respectively, and that the detection zone is preserved in MCI, whereas the cognitive zone is injured, resulting in a high frequency of AD.

研究分野：老年精神医学

キーワード：アルツハイマー型認知症 軽度認知障害 嗅覚障害 統計画像解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ADの脳病理変化である神経原線維変化は、初期から、嗅内野皮質、扁桃体などの嗅覚経路で出現する。一方、匂いの刺激は嗅球、梨状皮質、扁桃体、嗅内野皮質などの嗅覚皮質が関与するなどADの障害部位は嗅覚経路の多くの部位と共通している。このためADでは病初期から嗅覚障害が起こる。

MCIは、ADへと移行する前駆状態として提唱されたが、その後の研究では、MCIからADに移行する症例の他、長期間MCIにとどまる症例、あるいは正常に回復する症例があり、AD以外の疾患が含まれている可能性がある。

MCIにおける嗅覚低下の有無が、AD発症の非侵襲的なバイオマーカーとなる可能性は高いと思われるが、現段階では認知症診療において利用されていない。その理由としては、ADの前段階のMCIにおける嗅覚障害の神経基盤が明らかにされていないことやどのような嗅覚障害パターンを示すのかが明らかになっていないことが挙げられる。MCIやADと嗅覚障害に関するこれらの点を明らかにすることによって、認知症の早期診断のスクリーニング検査として嗅覚検査を活用する展望が与えられる。

2. 研究の目的

AD、MCI群の嗅覚検査結果と脳容積(研究1)、脳血流(研究2)の相関部位を明らかにする。MCIとADによるMCIの初回嗅覚検査結果とADへのコンバートの関係(研究3)を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象

研究1: Clinical Dementia Rating(CDR)0.5かつMCI、初期ADと診断した70例

研究2: CDR0.5かつMCI、初期ADと診断した218例

研究3: ADNI基準における「健常」23例、「MCI」49例、「初期AD」46例

(2) 方法

研究1: SPMを用いて、嗅覚検査とMRI脳容積の相関解析を行う

研究2: SPMを用いて、嗅覚検査とIMP_SPECTの相関解析を行う

研究3: 「健常」、「MCI」、「初期AD」各群の嗅覚検知域、感知域を比較する

(検知域は匂いを感知できる最少濃度、認知域はそれが何の匂いかわかる最少濃度)

「MCI」49例を2年間follow upして嗅覚健常～中等度障害群と高度障害群でコンバート率を比較する。

図1_ (脳容積と嗅覚検査の相関部位)

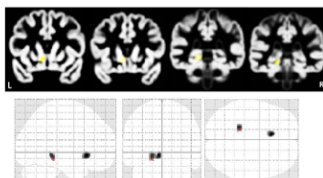
4. 研究成果

研究1: 脳容積と嗅覚の相関

検知と相関を認めた神経心理項目はなかったが、感知と記憶の相関を認めた。嗅覚検知、感知それぞれと脳容積の相関部位を図1に示す。検知は左

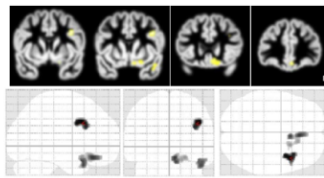
神経心理検査とidentification: 記憶の相関を認めた

<検知域との相関部位>



左側坐核、左海馬傍回

<感知域との相関部位>



右前側頭葉、右前頭皮質、眼窩前頭皮質

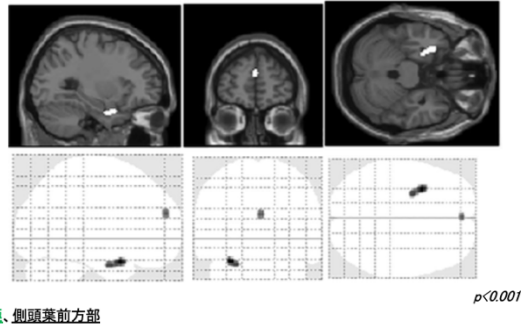
p<0.001

側坐核、左海馬傍回との相関を認めた。感知は右前側頭葉、右前頭皮質、眼窩前頭皮質との相関を認めた。

図2 脳血流と嗅覚感知の相関部位

研究2：脳血流と嗅覚の相関

検知と記憶、感知と記憶、見当識の相関を認めた。嗅覚検知、感知それぞれと脳血流の相関部位を図2に示す。検知と脳血流の相関は認めなかった。感知と前頭極、側頭葉前方部の相関を認めた。



研究3：「健常」、「MCI」、「初期AD」各群の嗅覚検知域、感知域を比較、MCI49例の検知域別の年間ADコンバート率

「健常」、「MCI」、「初期AD」の比較では、検知域では有意差は認めず、初期ADでも低下がないことが明らかとなった。認知域では

「健常」と「MCI」、「健常」と「AD」の有意差を認め、嗅覚検知はMCIの段階から障害が起こることが明らかとなった。「MCI」49例を嗅覚感知に着目して2年間追跡した結果、感知域高度障害群では1年間で約50%、2年間で約70%がADにコンバートする事、特に感知脱失群では2年間で90%がADにコンバートした。この結果から、認知症の早期診断のスクリーニングとしての嗅覚検査は検知が保たれ、感知の障害が起こる段階がMCIの診断補助となること、さらに感知域の脱失を呈しているMCIはADに進行する可能性が特に高いと考えられる。

図3 SCI、MCI、ADの検知域および感知域の比較 (ANOVA+post hoc検定)

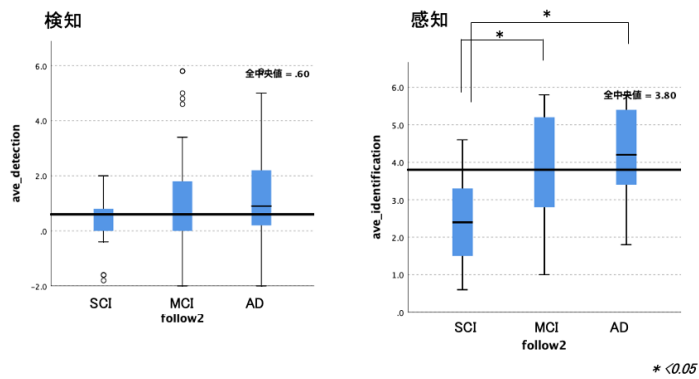


表1 MCI49例の検知域別の年間ADコンバート率(2年間)

	n	1y after		2y after	
		AD convert_n	convert_%	AD convert_n	convert_%
-2~3.9 (normal~moderate)	26	6	23.1	13	50.0
4~6 (severe~loss)	23	12	52.2	16	69.6
-2~5.5 (normal~moderate)	39	13	33.3	20	51.3
5.6~6 (loss only)	10	5	50.0	9	90.0

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kashibayashi Tetsuo, Takahashi Ryuichi, Fujita Jun, Fujito Ryoko, Kamimura Naoto, Okutani Fumino, Kazui Hiroaki	4. 巻 36
2. 論文標題 Correlation between cerebral blood flow and olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Geriatric Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1103-1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gps.5527	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 Hozumi Asami, Tagai Kenji, Shinagawa Shunichiro, Kamimura Naoto, Shigenobu Kazue, Kashibayashi Tetsuo, Azuma Shingo, Yoshiyama Kenji, Hashimoto Mamoru, Ikeda Manabu, Shigeta Masahiro, Kazui Hiroaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical profiles of people with dementia exhibiting with neuropsychiatric symptoms admitted to mental hospitals: A multicenter prospective survey in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 825 ~ 829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14248	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 Takahashi Ryuichi, Ishii Kazunari, Sousa Kaoru, Marumoto Kohei, Kashibayashi Tetsuo, Fujita Jun, Yokoyama Kazumasa	4. 巻 423
2. 論文標題 Distinctive regional asymmetry in dopaminergic and serotonergic dysfunction in degenerative Parkinsonisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 117363 ~ 117363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2021.117363	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 Iritani Osamu, Okuno Tazuo, Miwa Takaki, Makizako Hyuma, Okutani Fumino, Kashibayashi Tetsuo, Suzuki Kumiko, Hara Hideo, Mori Eri, Omoto Shusaku, Suzuki Hirokazu, Shibata Minoru, Adachi Hiroaki, Kondo Kenji, Umeda Kameyama Yumi, Kodera Kumie, Morimoto Shigeto	4. 巻 21
2. 論文標題 Olfactory cognitive index distinguishes involvement of frontal lobe shrinkage, as in sarcopenia from shrinkage of medial temporal areas, and global brain, as in Kihon Checklist frailty/dependence, in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 291 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14128	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Chadani Yoshihiro, Kashibayashi Tetsuo, Yamamoto Takahiro, Tsuda Atsushi, Fujito Ryoko, Akamatsu Masanori, Kamimura Naoto, Takahashi Ryuichi, Yamagami Takuji, Furuya Hirokazu, Ueba Tetsuya, Saito Motoaki, Inoue Keiji, Kazui Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of right precuneus compression with apathy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pilot study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-23800-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 櫻林哲雄、高橋竜一、數井裕光
2. 発表標題 嗅覚障害と認知症 アルツハイマー型認知症の嗅覚障害
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茶谷佳宏、櫻林哲雄、津田敦、赤松正規、高橋竜一、數井裕光
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症患者におけるアパシーと局所脳容積および局所脳血流の相関
3. 学会等名 第22回日本正常圧水頭症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原維斗彦、赤松正規、津田敦、櫻林哲雄、數井裕光
2. 発表標題 V-Pシャント術後に軽躁状態が再燃した特発性正常圧水頭症の一例
3. 学会等名 第22回日本正常圧水頭症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本貴裕、櫻林哲雄、永倉和希、津田敦、赤松正規、細田里南、高谷将吾、永野靖典、池内昌彦、數井裕光
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症に対する複数回歩行検査における時間変動率と歩行の特徴との関係
3. 学会等名 第22回日本正常圧水頭症学会
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	奥谷 文乃 (Fumino Okutani) (10194490)	高知大学・教育研究部医療学系看護学部門・教授 (16401)	
研究分担者	上村 直人 (Naoto Kamimura) (10315004)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授 (16401)	
研究分担者	米田 哲也 (Tetsuya Yoneda) (20305022)	熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・准教授 (17401)	
研究分担者	数井 裕光 (Hiroaki kazui) (30346217)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401)	

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
---------	---------