

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860657

研究課題名(和文)ニオイ記憶検査法による認知症発症予測精度の向上に向けた研究

研究課題名(英文)Odor memory test for diagnosing and predicting dementia.

研究代表者

馬場 徹 (Baba, Toru)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：90633743

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)：本研究ではニオイ記憶検査法によって、各種認知症疾患における嗅覚障害を高感度に検出しようとした。Open Essenceというニオイ識別各検査法を2回繰り返すことでニオイ記憶を評価しようとしたが、実際には1回目の検査結果にほぼ依存した結果となり、ニオイ記憶の評価法としては不適切であった。パーキンソン病患者を対象としたサブ解析において、他覚的嗅覚障害と自覚的嗅覚障害との差分で定義した嗅覚障害の無自覚度が軽度認知機能障害に特異的に生じることを明らかにし、国際英文誌に報告した。

研究成果の概要(英文)：We tried to develop odor memory test to evaluate olfactory dysfunction in dementia disorders. However, our method using the Open Essence was not suitable for this purpose. In the sub analysis, we found that loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. we published these results in a international peer-review journal.

研究分野：神経内科

キーワード：Olfaction

1. 研究開始当初の背景

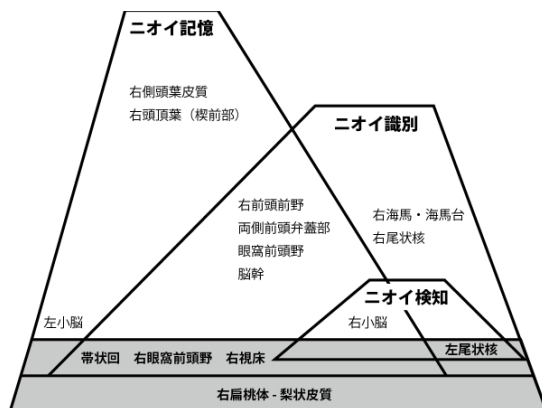
嗅覚検査を用いた認知症の発症予測に注目が集まっている。認知症疾患の多くの割合を占めるアルツハイマー病(以下、AD)やレビー小体型認知症(以下、DLB)では早期から嗅覚障害が生じることが知られている。申請者は、ADに次いで多いとされる神経変性疾患であるパーキンソン病(以下、PD)患者を対象とした前向き研究において、重度の嗅覚障害を呈するPD患者では3年以内の認知症発症リスクが極めて高いことを最近報告している(Baba et al., Brain, 2012)。さらに、健常高齢者を対象とした最近の研究でも、嗅覚障害があると3年以内の認知機能低下リスクが高まることが示されており(Sohrabi et al., Translational Psychiatry, 2012)。嗅覚障害は認知症疾患の単なる随伴症状ではなく前駆症状の一つであると考えられることができる。

嗅覚障害が認知症の発症に先行する理由としては、以下のようなものが挙げられる。

- (1) 認知症の原因となる神経変性疾患では嗅覚伝導路に病理変化を伴いやすい
- (2) 嗅覚伝導路の大部分は記憶に関連する脳領域そのものである
- (3) 嗅覚障害は他の認知機能障害と異なり代償されにくい(リハビリテーションが困難)

このような理由から、認知症疾患では早期から嗅覚障害が生じやすく、その後認知症を発症してくるものと推察され、嗅覚検査によって認知症の発症を予測することは非常に理にかなった診断戦略といえるだろう。

ニオイの認知にはニオイ検知・ニオイ識別・ニオイ記憶といった過程が存在し、それぞれ一部独立した脳領域を動員しながら情報処理が行われることが明らかにされている。(下図 1. Savic et al., Neuron, 2000 より改変)



本邦ではニオイ検知閾値およびニオイ識別覚を評価する標準化された嗅覚検査法が開発されており、なかでも、その簡便さから Odor Stick Identification Test for Japanese (以下、OSIT-J) や Open Essence というニオイ識別覚検査法が日常臨床や臨床研究に

おいて利用されることが多い。だが現在のところ、より認知症と関連が深いと考えられるニオイ記憶を評価する標準化された検査法が存在しないという問題がある。

2. 研究の目的

本研究ではニオイ記憶検査法を確立することで、従来の検査ではとらえきれなかった軽微な嗅覚障害を定量評価できるようにし、認知症の発症予測精度を向上させることを目標としている。研究期間内には以下のことを明らかにする。

- (1) ニオイ記憶の検査手法を確立する。
- (2) 健常対照群・軽度認知機能障害(以下、MCI)患者・認知症患者(AD・DLB・PDなど)を対象にニオイ記憶検査を行い、各群におけるニオイ記憶障害の違いを比較する。
- (3) 前向き研究により各群におけるニオイ記憶障害の経時的変化を明らかにする。
- (4) MRI 画像データをもとに健常対照群・MCI 患者・認知症患者におけるニオイ記憶障害の責任病巣を明らかにする。

3. 研究の方法

MCI もしくは認知症のために東北大学病院に通院中の患者および研究への同意取得を得られた健常対照群を対象とする。

平成 26 年度には健常対照群 20 名・MCI 群 20 名・認知症群 100 名(AD 30 名・DLB 30 名・PD 30 名・その他の神経変性疾患 10 名)の合計 140 名のエントリーを予定している。

エントリー時点での神経心理検査・ニオイ記憶検査による評価を行う。エントリー患者の一部に対して脳 MRI 検査(構造画像、拡散テンソル画像)を施行する。臨床所見・神経心理検査結果・ニオイ記憶検査結果および脳 MRI 画像データからなるデータベースを作成する。

本研究では Open Essence (和光純薬工業) というカード型のニオイ識別覚検査キット(Homma et al., Auris Nasus Larynx, 2013) を利用したニオイ記憶検査を計画している。

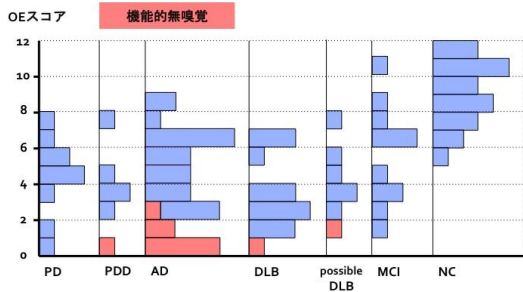
- (1) まず最初に通常の方法でニオイ識別覚を評価し、この際に提示したニオイについてそれが何のニオイかという正解をその都度教示し、ニオイ記憶の形成を促す。
- (2) この約 20 分後に同じ Open Essence を用いた再検を行い、ニオイ記憶が形成されたかを評価する。(2 回目の施行ではカードをシャッフルし、刺激の順番をランダム化させる。)

4. 研究成果

AD 患者 30 名・DLB 患者 15 名・PD 患者 10 名・PD 認知症患者 6 名および MCI 患者 11 名を対象にした検討では、Open Essence で嗅覚障害を評価した場合、無臭と答える患者が少なくなかった。疾患別に見ると特に AD 患者

で機能的無嗅覚を伴う割合が高かった。

図 2. 各疾患におけるニオイ識別覚障害と機能的無嗅覚との関係
アルツハイマー病では機能的無嗅覚を伴う割合が他疾患よりも高かった。



この影響もあってか、今回採用した Open Essence を 2 回繰り返すという手法では、1 回目の嗅覚検査成績と 2 回目の検査成績との相関が強く、適切にニオイ記憶の形成を評価することができなかった。また、Open Essence では正解を含む 4 つのニオイ名及び分からない・無臭の合計 6 つの選択肢から回答するが、被検者が 1 回目の段階でニオイではなく選択肢自体を覚えてしまう傾向も認められ、やはりニオイ記憶の評価にはつながらなかった。

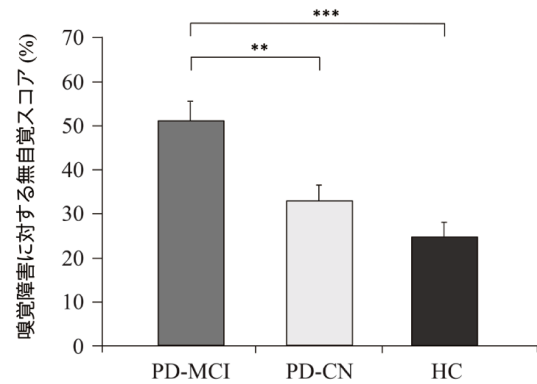
自己の嗅覚障害を自覚していない MCI 患者では認知症への移行率が高いということが先行研究によって報告されていたことから、今回の研究では同時に嗅覚障害への自覚の有無が各疾患や認知機能障害の重症度によって異なるのか定量評価を行った。

認知症を伴わない PD 患者 31 名と健常対照群 20 名を対象に行ったサブ解析では、日常のニオイアンケートと Open Essence の結果を比較して、自己の嗅覚機能を正しく自覚しているかどうかを軽度認知機能障害 PD 群、認知機能正常 PD 群、健常対照群の 3 群で比較した。その結果、軽度認知機能障害 PD 群では他の群に比して重度の嗅覚障害を呈することが明らかとなった。さらに軽度認知機能障害 PD 群は嗅覚障害が重度であるにもかかわらず日常のニオイアンケートにおいて PD-CN 群よりも嗅覚機能について自己評価が高い傾向を示した。主観的な嗅覚検査法である日常のニオイアンケートと客観的な嗅覚検査法である Open Essence の成績の差を嗅覚障害に対する無自覚スコアと定義して 3 群間での比較を行なった結果、認知機能正常 PD 群や健常対照群に比して軽度認知機能障害 PD 群では有意に嗅覚障害の自覚が欠如していることが明らかとなった。

図 3. 軽度認知機能障害 PD 群では認知機能正常 PD 群および健常対照群と比較して自己の嗅覚

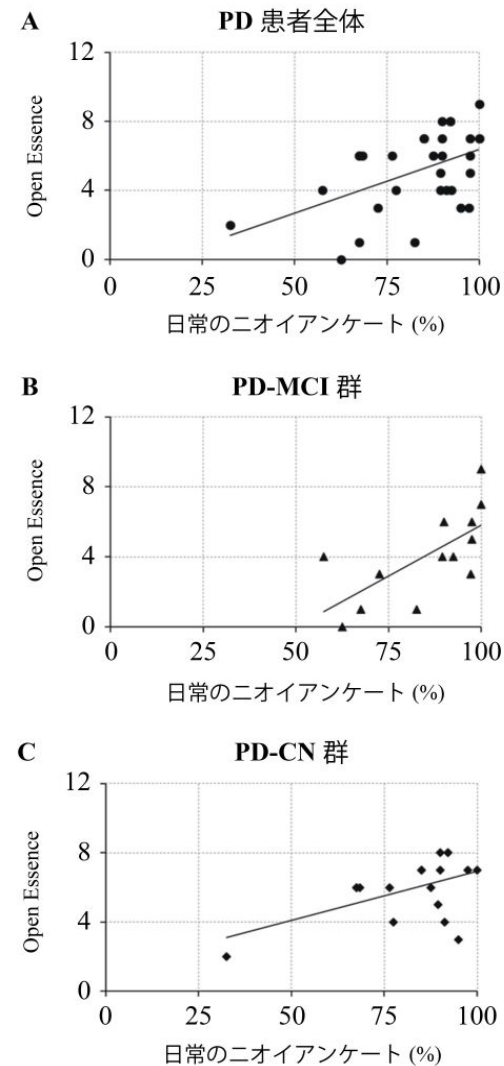
障害に対する自覚が優位に低かった。

** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$.



相関解析では、PD-MCI 群で自覚的嗅覚障害と他覚的嗅覚障害の重症度の相関が高い傾向も認められたが、これは PD-MCI 群で嗅覚脱失や重度嗅覚障害を呈する割合が高く、その一部の症例で嗅覚障害の自覚がやや高めであったことが影響しているものと推察された。

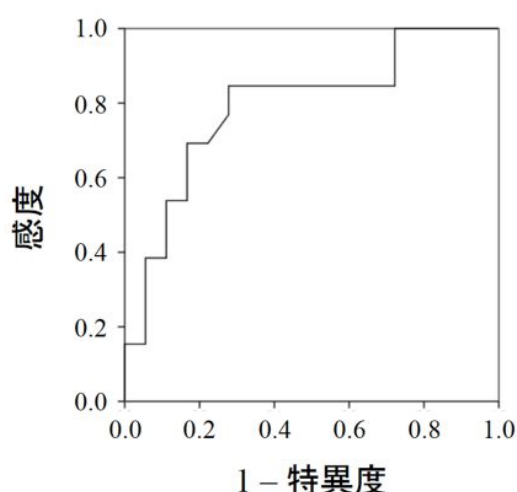
図 4. 日常のニオイアンケートと Open Essence の相関散布図



(A) PD 患者全体 ($r = 0.50, p = 0.0043$), (B) PD-MCI 群 ($r = 0.68, p = 0.010$), (C) PD-CN 群 ($r = 0.52, p = 0.026$). x 軸は日常のニオイアンケートのスコアを示し, y 軸は Open Essence のスコアを示す.

さらに, この嗅覚障害に対する無自覚スコアが軽度認知機能障害の診断にどれだけ有用かを ROC 解析で検討した結果 感度が 0.85, 特異度が 0.72 と高い診断能を持つ所見であることが明らかとなった.

図 5. PD における軽度認知機能障害の有無を嗅覚障害に対する無自覚症状で判別できるかを解析した ROC 解析の結果.



本研究結果から, 同じニオイ識別各検査法を 2 回繰り返すという方法ではニオイ記憶の形成を適切に評価することが難しく, 通常の 1 回法を超える効果はないことが明らかとなった. また, 今回の検討から認知症患者で機能的無嗅覚に至っている患者も少ないことが示され, 特に臨床的に AD と診断されている患者に多かったことから, 今後そのような患者の病理学的特徴を明らかにしていく必要があるものと考えられた.

今後, ニオイ記憶検査法を開発し認知症患者の診断に応用する上では, 機能的無嗅覚患者が少ないことも念頭に置いた検査手法をとる必要があると考えられた.

その他, 嗅覚障害への自覚度に着目したサブ解析では, 嗅覚障害に対する自覚の欠如が PD 患者における認知機能の低下と強く関係することおよび, この無自覚症状が PD における軽度認知機能障害の診断マーカーの一つとなりうることを示唆され下記の国際英文誌に報告を行なった.

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Kawasaki I, Baba T, Takeda A, Mori E. Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22:74-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.015. (査読有り)

[学会発表](計 1 件)

川崎伊織, 馬場徹, 森悦朗, 武田篤. パーキンソン病における嗅覚障害に対する自覚の欠如の神経基盤. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (京都, 京都ホテルオークラ)

[図書](計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬場 徹 (Baba, Toru)
東北大学・大学病院・講師

研究者番号: 90633743

(4) 研究協力者

川崎伊織 (Kawasaki, Iori)
東北大学高次機能障害学・大学院生
森悦朗 (Mori, Etsuro)
東北大学・大学病院・教授
武田篤 (Takeda, Atsushi)
仙台西多賀病院・院長