

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16897

研究課題名（和文）一側性嗅覚検査によるアルツハイマー病早期診断法の確立

研究課題名（英文）Early Diagnosis Method for Alzheimer's Disease by Unilateral Olfaction Test

研究代表者

佐々木 崇暢（Sasaki, Takanobu）

新潟大学・医歯学総合病院・専任助教

研究者番号：30793070

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病（AD）の患者さんに行なった片鼻ずつのにおいの検査と、頭部MRI検査からADの早期画像診断支援ソフトであるVSRADを用いた嗅覚に関連する脳の萎縮を比較したところ、嗅覚に関連する脳の萎縮には左右差が認められたが、においの障害に左右差は見られなかった。また、健康な高齢者456人のにおいの感覚（嗅覚）と認知機能を比較したところ、加齢によって嗅覚は低下すること分かった。また、ある種のおい（墨汁、材木、メントール、練乳）は、認知機能低下の程度と関連が深く、嗅覚検査に用いるにおいの種類の組み合わせにより、嗅覚検査による簡便な認知症のスクリーニングができる可能性があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会の日本において、健康寿命を伸ばすためにアルツハイマー病（AD）を主とした認知症の予防および早期発見が重要となっている。ADの脳萎縮は、においに関連した部位を含む内側側頭葉から始まるとされ、以前からADでは病初期からにおいの障害（嗅覚障害）を伴うことが知られており、またADの脳萎縮には左右差があると報告されていた。本研究では、一側性の嗅覚検査によるADの早期診断法の確立を目指していた。現時点で嗅覚検査からADを診断することは困難であるが、認知機能の低下を鋭敏に反映するにおいが存在することが示唆され、将来的に嗅覚検査を用いた認知症のスクリーニング法が確立可能性がある。

研究成果の概要（英文）：A comparison of smell tests performed on patients with Alzheimer's disease (AD) using one nostril at a time and brain atrophy related to the sense of smell using VSRAD, a software program that assists in the early diagnosis of AD based on head MRI scans, showed that there were differences in brain atrophy related to the sense of smell between the left and right sides of the brain, but no differences in smell impairment between the left and right sides. The study also compared the sense of smell and cognitive function of 456 healthy elderly people and found that the sense of smell declines with age. In addition, certain odors (ink, lumber, menthol, condensed milk) were closely related to the degree of cognitive decline, suggesting that a combination of odor types used in the olfactory test could provide a simple screening method for dementia.

研究分野：医歯薬学

キーワード：一側性嗅覚検査 アルツハイマー病 認知症 嗅覚障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知症の問題点：本邦では **2013** 年に **65** 歳以上の高齢者人口が初めて総人口の 4 分の 1 を超えた。認知症の有病率や罹患率は加齢と共に著しく上昇し、本邦における老年期の認知症有病率は **10%** を超えるとされている（厚労省）。認知症の中でも脳血管性認知症の有病率や罹患率は予防法の進歩に伴い年々減少する傾向にあるが、**AD** による認知症は増加の一途をたどる。また、現在世界全体で認知症患者は **2400** 万人存在し、そのうちの **40-60%** は **AD** によると推定されている。このように **AD** を主とした認知症は患者本人の生活の質を悪化させるのみならず、医療経済、社会経済上も大きな負担であり、今後の喫緊の課題である。

(2) 嗅細胞と変性疾患：嗅細胞は神経細胞の中でも特殊な位置を占めている。自然状態でも約 **4** 週間で **turn over** し、障害を受けてもすみやかに再生するという特異な性質を持つ。他の脳神経細胞が長期間かけて行う分化、変性という過程を短期間に終了するため、嗅細胞は **AD** などの変性疾患の影響を受け易いと考えられている。

(3) **AD** の病期と診断：**AD** は不可逆性、進行性の認知症であり、**AD** の早期診断を目的として **2011** 年に **National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA/AA)** による新たな病区分類と診断基準の提案がなされた。**AD** の病期は **AD** の発症前段階 (**preclinical stages of AD**)、**AD** を背景にした軽度認知障害 (**mild cognitive impairment due to AD : MCI due to AD**)、**AD** による認知症 (**AD dementia**) の 3 つに分類され、診断基準には従来の臨床症状を主体とした項目に加え、**MRI**、**PET**、アミロイドイメージングを含む神経画像解析や脳脊髄液マーカー、**AD** 関連遺伝子検査などのバイオマーカーを用いた診断法が盛り込まれた (1)。これらの新たな診断法により、発症初期の段階で **AD** を診断し早期治療介入を行うことが推奨されているが、これらの診断法は **AD** のスクリーニングとしては高額な費用や高度な設備を要する点が課題となっている。

(4) **AD** における嗅覚障害；**AD** の症状の一つに嗅覚障害があることは比較的良好に知られている。**Braak** らは、**AD** 初期から萎縮が始まる内側側頭葉 (**Medial Temporal Lobe : MTL**) における嗅内皮質 (1 次嗅覚野) の神経原線維変化により嗅覚障害が生じると報告している (2)。一方、**Moon** らは嗅粘膜生検により、**AD** の脳内で増殖がみられる **brain derived neurotrophic factor (BDNF)** である **microRNA-206** が、**AD** のみならず、**MCI** でも増加していることを報告している (3)。**AD** における嗅覚障害の原因に関しては中枢性あるいは嗅上皮性なのかは両論が存在するが、いずれにせよ認知機能低下よりも嗅覚障害が先行している可能性が考えられる。また **Stamps** らは、**AD** の病初期に左側の嗅覚障害が生じることを報告しており (4)、**AD** の嗅覚障害には左右差が見られる可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

高齢化が進む本邦において、健康寿命を延ばすためには認知症、とくに **AD** の早期診断、治療介入が重要である。**AD** などの変性疾患では早期から嗅覚障害が生じる可能性があるが、**AD** の各病期における左右別の嗅覚障害の程度、脳萎縮との関連に関する詳細な報告はない。また、嗅覚障害は我々耳鼻咽喉科医が主体性を持って診療すべき疾患であり、**AD** の初発症状としての嗅覚障害を我々が診察している可能性がある。そこで本研究では **AD** の各段階における左右別の嗅覚障害と、**Voxel-Based Specific Regional Analysis System For Alzheimer's Disease (VSRAD)** を用いた 1 次嗅覚野を含む **MTL** 萎縮との相関を検討し、最終的には嗅覚検査、特に一側性嗅覚検査による **AD** のスクリーニング法の開発と早期治療介入における認知症進行の阻止を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 嗅覚障害患者に対し、鼻科的精査により末梢性嗅覚障害を否定したうえで、一側性嗅覚検査、**VSRAD**、**MMSE** を行う。**MMSE** で一定の認知機能低下がみられた患者に神経内科医による認知症診断を行い、嗅覚障害における認知症の割合を調査するとともに、**MMSE** と一側性嗅覚障害、**VSRAD** の相関をみる。

(2) 神経内科認知症外来の **AD dementia** 群、**MCI due to AD** 群に対し、一側性嗅覚検査および **VSRAD** を行い、**AD** の各病期における左右別の嗅覚と **MTL** 萎縮の左右差の相関を検証する。

(3) 高齢者を対象とした疫学調査において、高齢者の嗅覚と認知機能の相関を検証する。**AD** 発症群、非発症群の嗅覚低下の経過を比較し、**Preclinical stages of AD** の鑑別が可能か検証する。

4. 研究成果

(1) **AD dementia** と診断された **11** 症例に対し、嗅覚検査、**VSRAD**、認知機能評価を行っている。その結果、**AD** 群では認知機能低下に比べ、嗅覚障害 (両側性) は重度であることが示された。このことから、**AD** のより初期、すなわち **MCI due to AD** や **Preclinical stages of AD** の段階から嗅覚障害は始まると推察している。また、**AD** の **MTL** 萎縮には有意な左右差を認め (**P<0.01**)、嗅覚障害には左右差がある傾向がみられた。嗅覚障害の左右差が有意とならない理由として、左右差の検討が不可能な嗅覚脱失となっている症例が **11** 例中 **4** 例にみられたためと考えている。

(2) 新潟県十日町市において実施された、健常高齢者を対象とした疫学調査において、カード型嗅覚同定能力測定用カードキット (**Open Essence : OE**) を用いた嗅覚検査と **MMSE-J** による認知機能検査を行ない、**456** 例の嗅覚と認知機能を解析した。結果、諸家らの報告の通り、加齢に伴い嗅覚は低下すること、女性は男性に比べ嗅覚が保たれていること、高齢者では嗅覚の主観的評価と客観的評価に乖離がみられる傾向が示された (図 1)。

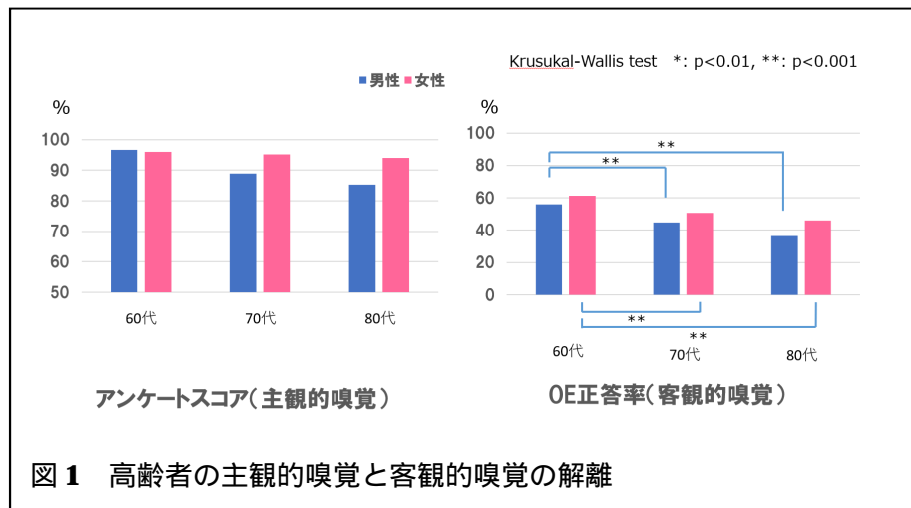


図 1 高齢者の主観的嗅覚と客観的嗅覚の解離

(3) **OE** は **12** 種の嗅素を用いた嗅覚検査であるが、嗅素別の検討では墨汁、材木、メントール、練乳の **4** 嗅素が認知機能の程度を比較的鋭敏に表しており (図 2)、嗅覚検査による認知症スクリーニングの可能性が示唆された。

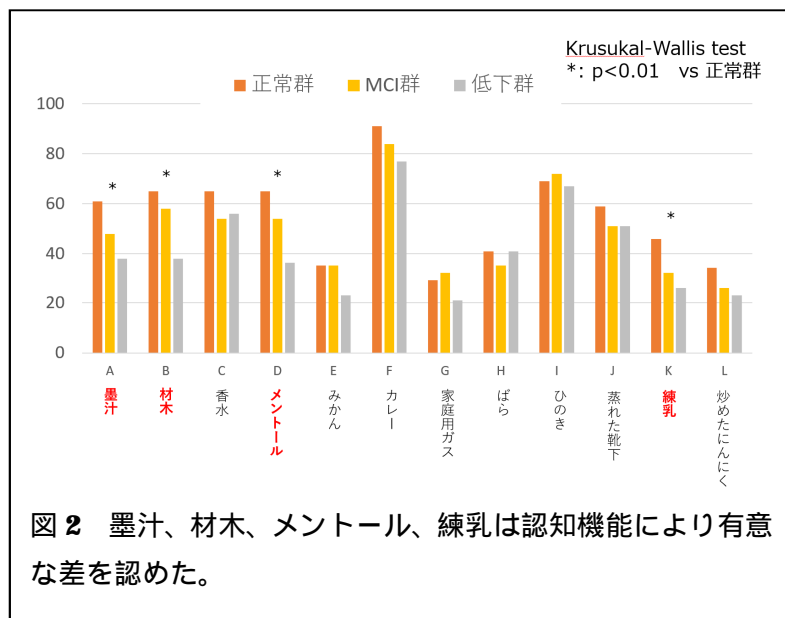


図 2 墨汁、材木、メントール、練乳は認知機能により有意な差を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐々木崇暢、新堀香織、若杉亮、池田正直、堀井新
2. 発表標題 Open Essenceによる嗅覚検査と認知機能との関連～十日町いきいき健康調査の解析～
3. 学会等名 日本鼻科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木崇暢、新堀香織、池田良、池田正直、本田耕平、堀井新
2. 発表標題 高齢者の嗅覚と認知機能の関連～十日町いきいき健康調査の解析～
3. 学会等名 日本鼻科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

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