

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合科学領域耳鼻咽喉・頭頸部外科学教育研究分野 氏名 工藤玲子
<p>(論文題目)</p> <p>Predicting future cognitive decline by olfactory testing: A longitudinal study in the Iwaki Health Promotion Project 2016–2017</p> <p>(嗅覚検査による認知機能低下の予測：岩木健康増進プロジェクト 2016-2017 における縦断研究)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>目的：日本を含む先進国では認知症患者数の増加が社会問題となっている。進行した認知症に対する有効な治療法がないため、早期発見と早期治療が重要とされている。既に、嗅覚障害が認知機能障害と強い相関があることは広く認識されている。われわれも 2016 年の「岩木健康増進プロジェクト健診」のデータを用いて嗅覚検査と認知機能検査の関連について横断的な研究を行い報告してきた。本研究では認知機能が正常な地域住民を対象とした短期的な縦断研究のデータにより、嗅覚検査が早期の認知機能障害の進行を予測するできるかどうかを調査した。</p> <p>対象と方法：弘前市では、弘前大学医学部社会医学講座が中心となり、平均寿命の改善を目的としたコミュニティベースの「岩木健康増進プロジェクト」を推進している。その一環として行われているプロジェクト健診に、2016 年に参加した 1,148 名のうち、2017 年の健診にも参加した 827 名を対象とした。データ欠損者 34 名と、以下の除外基準に該当する被検者 345 名（除外基準：(1) 悪性腫瘍の既往、(2) 心血管疾患の既往、(3) 頭蓋内疾患の既往、(4) 糖尿病、(5) 鼻副鼻腔疾患。）を除外した 448 名のうち、40 歳以上の 355 名（男性 141 名、女性 214 名）が対象となった。</p> <p>被験者全員に嗅覚検査として 4 嗅素からなる modified Pocket Smell Test (mPST) を、ならびに認知機能検査として Mini-Mental State Examination (MMSE) を施行した。このうち 2016 年の MMSE スコアが 28 点以上の被験者を対象として、1 年後の MMSE スコアの変化と 2016 年の mPST による嗅覚の識別能力の関係を年齢層別に分析した。</p> <p>結果：対象者の特徴は、年齢や教育年数については男女差はみられなかったが、喫煙や飲酒をしている割合に関しては男性の方が有意に高いという結果だった。この時点で 80 歳以上の対象者が非常に少なかったため、80 歳以上は解析には含めなかった。2016 年の MMSE スコアと mPST スコアは、両者とも年齢とともにスコアが有意に低下していた。MMSE スコアが 28 点以上の 329 名（男性 128 名、女性 201 名）について、mPST スコアは有意に男女差がみられたが、MMSE スコアと、1 年後の MMSE スコアの変化量（MMSE 変化量）については男女差はみられなかった。また、1 年後の MMSE スコアの低下を予測する目的で ROC 曲線を作成したところ、mPST スコアが 3.5 点をカットオフ値としたときが感度・特異度の組み合わせが最適であることから、本研究では 4 点を正常嗅覚、3 点以下を嗅覚低下群と定めた。正常嗅覚群と嗅覚低下群に分け、1 年後の MMSE 変化量との関係を年齢層別に分析すると、60～70 代の高齢者では、正常嗅覚群に比し嗅覚低下群で 1 年後（2017 年）の MMSE スコアが有意に低下していた。一方、40～50 代では嗅覚機能と MMSE 変化量に有意な関連はみられなかった。</p> <p>考察：嗅球からの匂い情報は嗅索を介して一次嗅皮質領域と、記憶および認知機能に関与する海馬や眼窩前頭皮質などの二次嗅覚領域に伝達される。これらの相互に関連する</p>	

解剖学的機能のため、嗅覚障害と認知障害を同時に発症する可能性があるということが報告されている。また、嗅覚検査がアルツハイマー病 (AD) およびパーキンソン病 (PD) の早期の診断マーカーになり得ることが明らかにされており、PD では嗅覚機能障害は健常人よりも進行が早く、AD では嗅内皮質の損傷は、認知症の発症前の軽度認知機能低下 (MCI) の時期に生じると報告されている。さらに、認知機能障害のない高齢者を対象とした前向き研究では、嗅覚識別スコアが低い人は嗅覚識別スコアが高い人と比較して 5 年後に MCI を発症するリスクが 50% 高いという結果を報告している。これらは、嗅覚検査が将来の認知機能低下を予測するのに有用であることを示唆している。

また、アルツハイマー病の罹患者の推定数は時間とともに指数関数的に増加することから、認知機能の低下は 60 歳以上ではより急速に進行すると考えられる。本研究でも 60~70 代の嗅覚低下群でのみ、嗅覚正常群と比較して翌年の MMSE スコアの低下がみられた。このことから、高齢者では 1 年という短期間でも認知機能低下の予測が可能であることが示唆される。さらに、臨床的にはモントリオール認知評価 (MoCA) や MMSE などのアンケート法、行動観察法 (DASC-21)、血液検査などが MCI スクリーニング検査として用いられているが、これらは MCI の発症後にのみ診断が可能な検査である。一方で、AD では MMSE が正常の患者でさえアミロイド β 沈着と脳萎縮が観察されることや、重度の嗅覚障害者では特に前頭葉と後頭葉で脳の代謝の低下を示すことも明らかになっている。

したがって、今回の検討でも示唆されたように、高齢者を対象とした認知機能スクリーニング検査として嗅覚機能検査を取り入れることにより、MCI 発症前の認知機能障害進行を予測できる可能性があると考えられた。

結論：嗅覚検査は、高齢者の認知機能低下の発症を早期に発見するための手がかりとなる可能性が示唆された。