

嗅覚トレーニングによる高齢者の 認知機能維持に関する検討

(研究助成金 50万円)

東京薬科大学 助教 田中祥子

[2000年 東京薬科大学大学院卒業]

(助成応募書)

研究目的

【背景】 高齢化率が25%を超えた我が国では、急増する認知症高齢者が大きな医療・社会問題となっている。軽度認知障害 (MCI) では、部分的な記憶障害が現れるが、日常生活には支障がない。MCIから認知症へ移行する背景には、言語性記憶能力低下、海馬の体積低下の他に嗅覚同定機能の低下との関連が示唆されている。認知症のリスクがある被験者を対象に行われた大規模試験の結果から、脳のトレーニングに食事指導や運動指導を取り入れることで2年後に処理速度や実行機能が顕著に改善されたという報告がある。しかしながら、記憶機能の有意な亢進はみられていない。したがって、記憶機能を維持するための有効な海馬の刺激方法を確立する必要がある。

【研究の意図と創意】 外側嗅内野は海馬へと直接投射され、海馬・嗅内野間の情報交換を促し、記憶が形成される。すなわち嗅覚刺激により海馬が活性化すると、記憶機能が改善される可能性が考えられる。申請者らは、健常高齢者86名を対象に記憶、注意、思考力などの認知機能解析が可能であるファイブコグおよび嗅覚同定能力測定キット OSIT-Jを用いた嗅覚検査を実施した。この結果、嗅覚機能の低下がみられた群では、嗅覚機能が維持されている群に比べて、記憶に関する機能が低下していることを明らかとしている。したがって認知症を発症していなくても、嗅覚機能の低下が記憶機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。本研究では、嗅覚刺激を与えることにより、認知機能特に記憶機能に及ぼす影響を明らかとすることを目的とする。嗅覚トレーニングに汎用されている80種類のおい液を用いて、嗅覚刺激を6ヶ月間行い、嗅覚同定能力の変化をOSIT-Jで判定する。ファイブコグに加えてCognitrax (CNS_VS) を用いて、情報処理速度やワーキングメモリーを評価

する。このように嗅覚刺激による認知症発症予防を試みることを目的とする。効果的な嗅覚トレーニングの方法について明確としたい。本研究成果により、認知機能の低下の兆候を早期に発見することが可能であることが明らかとなれば、認知症発症予防にも活用できると思われる。

研究実施計画の概要

高齢者100名のうち、事前に調査協力の承諾を文書にて得られた60歳から90歳までの86名を対象に、認知機能検査および嗅覚検査を実施した。なお本研究は、東京薬科大学ヒト組織等を研究活用するための倫理審査委員会で承認を得ており（承認番号17-08）、2020年3月までの間、年に一回、認知機能検査と嗅覚検査を実施し、縦断的な調査を行う。ファイブコグ検査とCNS_VSの互換性を検証するとともに、CNS_VSにより、トレーニング前後の認知機能の変化を比較する。検査結果に基づき、トレーニングプログラムの最適化を図る。

認知機能検査1：ファイブコグ（45分間）DVDを用いて、記憶、注意、言語、思考、視空間認知の機能を測定する。年齢および教育年数による補正を行う。

認知機能検査2：CNS_VS（30分間）コンピューターを用いてウェブ上で検査を実施する。情報処理速度とワーキングメモリー機能の評価を行う。

嗅覚同定能力検査：OSIT-J（10分間）12種類のにおいの異なるカードを用いて、何のにおいかを選択肢の中から選び、正答数をスコア化する。

初年度の検査（ベースライン調査）：2017年10月～2018年2月 対象人数：100名

2年目の検査：2018年10月～2019年2月 新規に50名を追加する予定である。

3年目の検査：2019年10月～2020年2月 対象人数：150名

【トレーニングの実施】6ヶ月間に嗅覚トレーニングを実施する。被験者を嗅覚トレーニングを行う群およびコントロール群にランダム割り付けを行う（各30～40名）。2019年12月までに群間の年齢、性別、認知機能および嗅覚機能に差がないことを確認する。嗅覚トレーニング：嗅覚トレーニングキット（第一薬品産業株式会社）を用いる。80種類の中から、まずは同定可能な匂いを用いて、週1回のトレーニングを行う。さらに種類や濃度を変えることで、嗅覚の強化を試みる。なお嗅覚同定能力測定キットOSIT-Jによる3年間の縦断的観察結果に応じて、トレーニング方法を検討する。

I 緒言

高齢化率が25%を超えた我が国では、急増する認知症高齢者が大きな医療・社会問題となっている。認知症のリスクがある被験者を対象に行われた大規模試験の結果から、脳のトレーニングに食事指導や運動指導を取り入れることで2年後に処理速度や実行機能が顕著に改善されたという報告がある¹⁾。しかしながら、記憶機能の有意な亢進はみられていない。

脳の神経細胞は加齢とともに減少し、脳は徐々に萎縮する。一方、脳の血流や代謝は高齢者において

個人差が明らかとされている。行動に現れる認知加齢の特徴としては、記憶や実行機能、処理速度など流動性知能の低下があげられる。

軽度認知障害（MCI）は認知症の前段階とする概念であり、小分類として記憶障害を主体とする健忘型軽度認知機能障害とそれ以外の遂行、注意、言語、視空間認知といった部分の機能障害を想定する非健忘型軽度認知機能障害が定義されている。健忘型軽度認知機能障害においては部分的な記憶障害が現れるが、日常生活には支障がない。

一方、加齢に伴う物忘れ（aging-associated cognitive decline; AACD）は国際老年精神医学会によって定義された概念であり、記憶以外に、言語、注意、視空間機能および論理に注目している²⁾。65歳以上の一般高齢者の25%程度がAACDに該当し、その3割が3年以内に認知症へと進行すると考えられている。AACDやMCIから認知症へ移行する背景には、言語性記憶能力低下や空間学習能力に関わる脳の器官である海馬の体積低下との関連が示唆されている。

アルツハイマー病患者では、においを検知する閾値は低下しないが、においの種類を同定する能力が低下することが示されている。鼻腔深部後上部に存在する嗅上皮の面積は加齢とともに減少し、嗅上皮に存在する嗅覚受容体の減少が認められる。このため60歳代以降では、加齢による嗅覚低下が起こり、特に男性でその変化が強く見られる。においの情報は嗅内野を経て海馬へと直接投射され、海馬・嗅内野間の情報交換を促し、記憶が形成される。嗅覚刺激により海馬を活性化することで、記憶機能が改善される可能性が考えられる。本研究では嗅覚刺激を与えることにより、認知機能特に記憶機能に及ぼす影響を明らかとするためのエビデンスを示すことを目的とした。

まず【テーマⅠ】として、加齢に伴う認知機能低下と嗅覚障害との関連を明らかとするため、縦断的観察による分析を行った。さらに【テーマⅡ】として、嗅覚トレーニングの有用性を明らかとするための介入試験実施に向けた対象者の選別および割付を行った。

Ⅱ 研究方法

【テーマⅠ】 加齢に伴う認知機能低下と嗅覚障害との関連

1. 対象・研究デザイン

本研究は、2017年から東京都日野市平山地区にて、認知症の予防因子および危険因子の探索を目的とした疫学研究において2017年～2019年にベースライン調査として実施した。本研究では、ベースライン調査に参加した172名のうち、3年間の追跡調査に参加した60歳～90歳の男女74名を対象とした。本研究は東京薬科大学人を対象とする医学・薬学ならびに生命科学系研究倫理審査委員会（17-08, 2017年7月14日承認）の承認を得て行った。また参加者には文書ならびに口頭による研究説明を行い、文書による同意を得て実施した。

2. 認知機能および嗅覚機能の測定

1) 認知機能評価

高齢者用集団版認知機能検査ファイブ・コグは、Levyが提唱した加齢関連認知的低下（aging-associated cognitive decline；AACD）の診断基準のひとつである軽度認知機能低下（検査成績が年齢標準より1SD低い）を検出することを目的に作成された高齢者用認知機能検査である³⁾。ファイブ・コグは、高齢者の認知機能を集団で評価し、注意、記憶・学習、視空間認知、言語、思考を測定することが可能である。検査の内容は、①15秒間でできるかぎり数字を○で囲む課題で、手先の運動スピードを測る「運動課題」②「上」「中」「下」の文字と、文字が書かれた位置が一致するものに○をつけ、同時に順番に番号を振っていく並行作業で注意分割機能を測る「文字位置照合課題」、③手がかりとなるカテゴリーと一緒に32単語を記憶し、カテゴリーをヒントに覚えた単語を思い出す言語的エピソード記憶を測る「手がかり再生課題」、④時計の文字盤を描き11時10分を指すように針を書き込むことで視空間認知機能を測る「時計描画課題」、⑤2分間にできるだけ多くの動物名を書き出す言語流暢性を測る「動物名想起課題（以下、言語流暢性課題）」、⑥たとえば「ルビー」「ダイヤモンド」という2つの単語から「宝石」という上位の概念を抽出する抽象的思考能力を測る課題を3分間で16問回答する「類似課題」の全6課題で構成されている。

2) 嗅覚同定能力検査（OSIT-J）

日本人に馴染みの深い12嗅素で構成された嗅覚同定能力研究用カードキットであるオープンエッセンス（富士フィルム社）を用いた。二つ折のカードで中をひらくとカードの左側のマイクロカプセルがはじけてにおいが生じる。右側の4つの嗅素と分からない、無臭の合計6つの選択肢の中から選び、その正答数を求める。

3. 統計解析

ベースライン調査時と1年後追跡調査時および2年後追跡調査時との検査結果の平均値の比較には、Dunnnett検定を用いた。3群以上の群間比較はTukeyの多重比較法にて、各検査間の相関はSpearmanの順位相関係数にて検定し、p値0.05未満を有意差ありとした。嗅覚検査のカットオフ値は、Receiver Operating Characteristic（ROC）曲線より算出した。有意水準は両側検定で5%未満とし、統計解析にはJMP® Pro 14を使用した。

Ⅲ 研究結果

【テーマⅠ】加齢に伴う認知機能低下と嗅覚障害との関連

1. ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時における認知機能と嗅覚機能の比較

加齢に伴う認知機能低下と嗅覚障害との関連を明らかとするため、縦断的観察による分析を行った。ファイブ・コグを用いて、高齢者集団を対象とした認知機能検査を3年間実施した。対象者の性別お

よび年齢は、以下のとおりである。ベースライン調査時は、男性が38名および女性が36名で、平均年齢は各々75.8±5.4歳および72.7±5.6歳で、男性が有意に高かった ($p=0.019$)。1年後追跡調査時は、男性が32名および女性が29名で、平均年齢は各々76.2±5.0歳および73.6±6.0歳で、群間に有意な差はなかった。2年後追跡調査時は、男性が31名、女性が25名で、平均年齢は各々76.7±5.0歳および74.8±6.3歳で、群間に有意な差はなかった。

嗅覚同定能力研究用カードキットであるオープンエッセンスを用いた12嗅素の嗅覚検査を実施し、ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時における正答数の比較を行った。ベースライン調査時の平均正答数は、男性が5.4±3.2点および女性が8.2±2.7点で、男性が有意に低値を示した ($p=0.0001$)。1年後追跡調査時の平均正答数は、男性が7.2±2.2点および女性が8.9±2.8点で、男性が有意に低値を示した ($p=0.0007$)。2年後追跡調査時の平均正答数は、男性が7.0±2.6点および女性が9.3±2.6点で、男性が有意に低値を示した ($p=0.002$)。

次に、ファイブコグにおける各課題の結果（以下、素点）を年齢、教育年数、性別で補正した標準化得点である偏差値を得点として算出した。運動課題を除いた5つの課題の得点から総合ランクを算出した。総合ランクは、得点が40点以上であれば、3点、35点以上40点未満であれば、2点、35点未満であれば1点とし、その合計点を総合的認知機能としてランク付けした。さらに、総合ランクが14点以下をAACD群に、15点を機能低下の認められない群（NL）に群分けした。ベースライン調査時に比べて、1年後追跡調査時では13名、2年後追跡調査時では5名の脱落が認められた。ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時のAACD群は、各々18名、15名および7名であった。同様にNL群は、各々56名、46名および49名であった。ベースライン調査時にAACD群であった18名のうち、1年後追跡調査時には3名が、2年後追跡調査時には7名がNL群となった。一方、ベースライン調査時にNL群であった56名のうち、1年後追跡調査時には2名が、2年後追跡調査時には1名がAACD群となった。群間の嗅覚正答数および認知機能検査の得点数をTable 1に示した。嗅覚正答数は、ベースライン調査時と比べて、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時で有意に高値を示した（各々 $p=0.044$ および $p=0.024$ ）。ファイブコグにおける運動課題は、ベースライン調査時と比べて、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時で有意に高値を示した（各々 $p=0.001$ および $p=0.0001$ ）。ファイブコグにおける文字位置照合課題は、ベースライン調査時と比べて、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時で有意に高値を示した（各々 $p=0.0496$ および $p=0.0020$ ）。ファイブコグにおける手がかり再生課題は、ベースライン調査時と比べて、2年後追跡調査時のみ有意に高値を示した ($p<0.0001$)。ファイブコグにおける時計描画課題は、群間で有意な差はなかった。ファイブコグにおける言語流暢性課題は、ベースライン調査時と比べて、2年後追跡調査時のみ有意に高値を示した ($p=0.039$)。ファイブコグにおける類似課題は、ベースライン調査時と比べて、2年後追跡調査時のみ有意に高値を示した ($p=0.021$)。

なおAACD群においては、嗅覚正答数およびファイブコグのいずれの課題においてもベースライン調査時と比べて、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時との間に有意な差はなかった。

2. ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時における認知機能と嗅覚機能との関連

次に、ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時それぞれにおける認知機能と嗅覚機能との関連を分析した。なお嗅覚機能と年齢との間には、ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時に各々有意に負の相関を示した ($p < 0.001$, $p = 0.0003$ および $p < 0.0001$)。ファイブコグの各課題の結果 (素点) を年齢、教育年数、性別で補正した標準化得点である偏差値 (得点) と嗅覚機能との間に有意な相関はみられなかった (data not shown)。そこで、各課題の素点と、嗅覚検査の正答数との関連について同様の検討を行った。Table 2 に示したように、ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時いずれにおいても、ファイブコグにおける運動課題、文字位置照合課題および手がかり再生課題との間に、有意な正の相関が認められ、認知機能における注意機能あるいは記憶機能と嗅覚機能との関連が明らかとなった。

3. 1年後追跡調査時における嗅覚機能による認知機能の比較

そこでAACD群検出の嗅覚正答数のカットオフ値を検討するため、ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時におけるROC曲線を作成した。ベースライン調査時は、 $AUC = 0.54$ 、カットオフ値は正答数7点で感度 61.1%、特異度 51.8%であった (Fig. 1A)。1年後追跡調査時は $AUC = 0.60$ 、カットオフ値は正答数5点で感度 40%、特異度 84.8%であった (Fig. 1B)。一方、2年後追跡調査時は $AUC = 0.56$ 、カットオフ値は正答数7点で感度 57.1%、特異度 67.4%であった (Fig. 1C)。

さらに、ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時におけるカットオフ値で嗅覚正答数の高い群 (H群) と低い群 (L群) の2群に分け、認知機能の群間比較を行った。ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時におけるH群の人数は、各々44名、54名および41名であった。同様に、L群の人数は各々30名、7名および15名であった。

ベースライン調査時および2年後追跡調査時には、いずれの課題においても群間に有意な差はなかった (data not shown)。一方、1年後追跡調査時では、文字位置照合課題 ($p = 0.015$) (Fig. 2B)、手がかり再生課題 ($p = 0.014$) (Fig. 2C)、時計描画課題 ($p < 0.0001$) (Fig. 2D)、および類似課題 ($p = 0.048$) (Fig. 2F) において、H群ではL群に比べて有意に高値を示した。

4. ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時における認知機能と各嗅素別正答率の比較

嗅覚同定能力研究用カードキットであるオープンエッセンス12嗅素別にAACD群およびNL群間で正答率の比較を行った。ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時における各嗅素別正答率を Table 3 に示した。ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時において、AACD群およびNL群ともに最も正答率が高い嗅素はカレーであった。一方、AACD群およびNL群ともに最も正答率が低い嗅素はベースライン調査時がコンデンスミルク (33.9%および27.8%)、1年後追跡調査時が、ばら (52.2%および40%) であった。2年後追跡調査時においては、最も正答率が低い嗅素はNL群ではみかん (51%) であったのに対し、AACD群では香水 (28.6%) であった。

5. ベースライン調査時、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時における各嗅素別3分位間における記憶機能の比較

最後に、記憶機能との関連が示唆される嗅素を明らかとするために、正解群をコントロール群とし、不正解群、および回答なし群に分け、嗅素ごとに手がかり再生課題の得点を比較した。ベースライン調査時に有意な差がみられる嗅素はなかった。1年後追跡調査時および2年後追跡調査時において香水の正解群に比べて、不正解群の手がかり再生課題の得点が低値を示した(各々 $p=0.041$ および $p=0.011$) (Fig.3)。一方、2年後追跡調査時においてガスとばらは、正解群に比べて、回答なし群の手がかり再生課題の得点が低値を示した(各々 $p=0.033$ および $p=0.031$) (data not shown)。以上の結果から、香水以外の嗅素では記憶機能との関連が見られなかった。

【テーマⅡ】嗅覚トレーニングの有用性に関する調査および実施

1. 対象・研究デザイン

本研究は、2017年から東京都多摩地区(日野市, 多摩市, 八王子市)にて、認知症の予防因子および危険因子の探索を目的とした疫学研究において2017年~2019年のベースライン調査に参加した60歳~90歳の男女172名のうち、2019年度に実施した第3回評価において、1. 嗅覚同定能力研究用カードキットであるオープンエッセンス12嗅素の正答数が6点以下あるいは、2. 高齢者用集団版認知機能検査ファイブ・コグの総合ランクが14点以下の方を嗅覚トレーニングの対象とする。

本研究は東京薬科大学人を対象とする医学・薬学ならびに生命科学系研究倫理審査委員会(人医一2019-027, 2020年1月21日承認)の承認を得て行った。また本研究はUMIN臨床試験登録システムに登録している(嗅覚トレーニングによる高齢者の認知機能維持に関する研究, UMIN試験番号: UMIN000039796)。参加者には文書ならびに口頭による研究説明を行い、文書による同意を得て実施する。

2. 認知機能および嗅覚機能の測定

テーマⅠに準じる。さらに認知機能検査として、コンピューターを用いる神経認知機能検査であるCNS Vital Signs (CNS_VS) を実施する⁴⁾。AACDやMCIとの関連が示唆される言語記憶、視覚記憶、認知機能速度、処理速度、注意力、実行機能を測定する。ファイブコグと同様に年齢標準値との比較が可能である。

3. 嗅覚トレーニング対象者の選別および実施

嗅覚同定能力および認知機能検査を実施し、事前に調査協力の承諾を文書にて得られた高齢者を層別法により嗅覚トレーニングを行わない対照群および介入群Aあるいは介入群Bの3群にランダムに割り付け、非盲検比較対照研究を行う。有意水準5%、検出力80%にて有意であることを示すために、対照群、介入群ともに各12例以上が必要である。介入群は、4種類のアロマオイルを用いた嗅覚トレーニングを24週間実施する。終了後、さらに後観察期間として4週間を経て経過観察を行い、終了とす

る。後観察期間内に、嗅覚同定能力および認知機能の変化を判定し、介入群と対照群間の比較を行う。認知機能検査としてファイブコグおよびCNS_VSを実施する。併せて嗅覚同定能力検査（OSIT-J）を用いて、嗅覚機能の評価を行う。

A群では、ローズ、レモン、ユーカリおよびサンショウを使用する。レモンおよびサンショウを朝、ローズおよびユーカリを就寝前に使用する。一方、B群では外傷時の嗅覚機能を改善させることが明らかとされているローズ、レモン、ユーカリおよびクローブを嗅覚トレーニングに用いる⁵⁾。レモンおよびクローブを朝、ローズおよびユーカリを就寝前に使用する。1日に2回、1種類あたり20秒間の嗅覚刺激を24週間継続していただく。

【除外基準】

認知症あるいは慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎の診断を受け、鉄あるいは亜鉛欠乏症の治療を行っている症例は除外する。嗅覚障害を引き起こす可能性のある抗癌薬、抗菌薬、抗真菌薬あるいは抗甲状腺薬を服用している症例についても除外する。

【実施期間】

研究に使用するアロマオイルの組み合わせにより、介入群を2群に分け、認知機能および嗅覚機能のトレーニング前後での比較する。さらに嗅覚トレーニングを行わない対照群と介入群との比較も行う。トレーニング開始時に群間において年齢、性別、嗅覚同定能力に差が生じないように割り付ける。Table 4 に研究参加者の特徴を示した。

Table 1 ベースライン調査時 (T1), 1年後追跡調査時 (T2) および2年後追跡調査時 (T3) における認知機能2分位別対象特性

	T1			T2			T3		
	NL	AACD	All	NL	AACD	All	NL	AACD	All
N	56	18	74	46	15	61	49	7	56
性別 (男性:女性)	30/26	8/10	38/36	26/20	6/9	32/29	27/22	4/3	31/25
年齢									
mean (SD)	73.8(5.5)	75.7(6.3)	74.3(5.7)	74.4(5.7)	76.7(5.1)	74.9(5.6)	75.5(5.5)	78.3(6.3)	74.3(5.7)
median	75	75.5	75	76	76	76	77	76	75
嗅覚正答数									
mean (SD)	6.8(3.3)	6.4(3.3)	6.7(3.3)	8.2(2.5)	6.4(3.3)	7.9(2.7)	8.1(2.8)	7.4(3.2)	8.1(2.8)
median	8	7	7	8.5	7	8	9	6	9
ファイブコグ (得点)									
運動課題									
mean (SD)	48.2(9.0)	46.7(6.9)	47.8(8.5)	53.0(7.9)	51.9(9.1)	52.7(8.1)	54.2(7.3)	50.4(6.6)	53.8(7.3)
median	47.5	49	48	51.5	51	51	55	52	54
文字位置照合課題 (注意)									
mean (SD)	55.4(8.8)	42.3(12.7)	52.2(11.3)	59.2(8.5)	47.7(10.8)	56.4(10.3)	58.6(9.0)	47.1(13.8)	57.2(10.3)
median	54	43.5	53	57.5	51	55	57	47	56.5
手がかり再生課題 (記憶)									
mean (SD)	56.9(9.3)	49.6(11.5)	55.1(10.3)	62.8(8.9)	46.9(12.1)	58.9(11.9)	66.5(10.8)	56.3(13.7)	65.2(11.6)
median	55	50.5	54	62.5	47	60	67	60	66
時計描画課題 (視空間認知)									
mean (SD)	53.5(3.1)	57.2(5.7)	53.2(3.9)	53.7(2.5)	51.7(5.4)	53.2(3.5)	54.0(2.0)	50.4(5.6)	53.6(2.9)
median	54	54	54	54	54	54	54	54	54
動物名想起課題 (言語流暢性課題)									
mean (SD)	55.3(9.0)	44.1(10.7)	52.6(10.5)	57.7(8.4)	47.4(13.3)	55.2(10.7)	59.1(8.5)	41.9(10.5)	56.9(10.4)
median	54	43.5	54	59	51	58	58	41	57.5
類似課題 (思考)									
mean (SD)	55.1(9.4)	45.2(10.9)	52.7(10.6)	56.7(9.1)	47.1(12.3)	54.3(10.7)	59.3(6.9)	44.3(16.1)	57.4(9.7)
median	57	43	53	57	46	55	60	35	59

Table 2 ベースライン調査時 (T1), 1年後追跡調査時 (T2) および2年後追跡調査時 (T3) における認知機能と嗅覚機能との関連

	T1	T2	T3
年齢			
相関係数	-0.45	-0.45	-0.51
p値	p<0.001	0.0003	p<0.0001
ファイブコグ (素点)			
運動課題			
相関係数	0.35	0.39	0.48
p値	0.002	0.0019	0.0002
文字位置照合課題 (注意)			
相関係数	0.39	0.37	0.33
p値	0.0006	0.0032	0.00118
手がかり再生課題 (記憶)			
相関係数	0.28	0.42	0.38
p値	0.0169	0.0007	0.0043
時計描画課題 (視空間認知)			
相関係数	0.12	0.34	-0.11
p値	0.3148	0.0068	0.4310
動物名想起課題 (言語流暢性課題)			
相関係数	0.14	0.23	0.35
p値	0.2199	0.00685	0.0086
類似課題 (思考)			
相関係数	0.20	0.22	0.10
p値	0.0922	0.0862	0.4434

Table 3 ベースライン調査時 (T1), 1年後追跡調査時 (T2) および2年後追跡調査時 (T3) における各嗅素別正答率と群間の比較

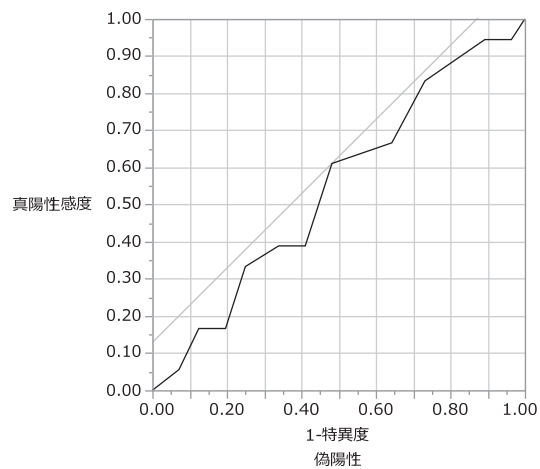
	正答率 (T1)			正答率 (T2)			正答率 (T3)		
	NL	AACD	All	NL	AACD	All	NL	AACD	All
N	56	18	74	46	15	61	49	7	56
墨汁	57.1	44.4	54.1	69.6	46.7	63.9	67.3	71.4	67.9
材木	62.5	61.1	62.1	65.2	60	63.9	59.2	57.1	58.9
香水	51.8	38.9	48.6	65.2	40	59	77.6	28.6	71.4
メントール	58.9	72.2	62.2	82.6	80	82	79.6	57.1	76.8
みかん	57.1	66.7	59.5	65.2	60	63.9	51	42.9	50
カレー	85.7	77.8	83.8	95.7	93.3	95	93.9	85.7	92.9
ガス	42.9	33.3	40.5	58.7	60	59	61.2	42.9	58.9
ばら	50	50	50	52.2	40	49.1	53.1	42.9	51.8
ひのき	60.7	72.2	63.5	76	66.7	73.8	69.3	85.7	71.4
蒸れた靴下	67.9	50	63.5	54.3	46.7	52.5	67.3	71.4	67.9
コンデンスミルク	33.9	27.8	32.4	63	66.7	63.9	67.3	85.7	69.6
炒めたニンニク	44.6	50	45.9	65.2	46.7	60.7	75.5	85.7	76.8

Table 4 嗅覚トレーニング研究における参加者の特徴

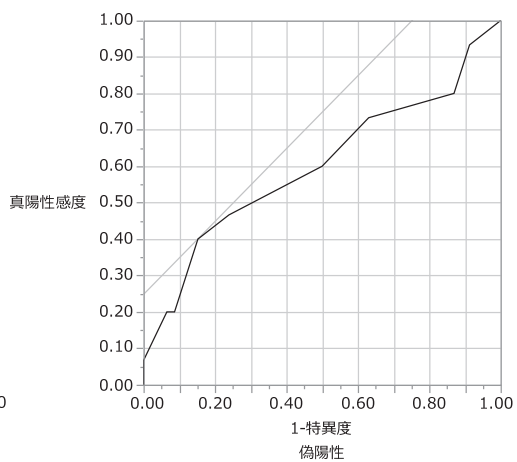
	対照群	介入群A	介入群B
N	13	15	15
性別（男性：女性）	8/5	8/7	8/7
年齢			
mean (SD)	74.5(5.2)	76.9(5.1)	77.3(6.9)
median	77	78	78
嗅覚正答数			
mean (SD)	8.1(2.6)	6.5(2.8)	6.1(2.2)
median	8	5	6
ファイブコグ（得点）			
運動課題			
mean (SD)	54.4(7.1)	51.4(7.2)	51.4(8.8)
median	55	51	53
文字位置照合課題（注意）			
mean (SD)	58.0(11.3)	51.1(12.5)	51.7(12.4)
median	61	55	51
手がかり再生課題（記憶）			
mean (SD)	64.4(11.5)	62.9(11.6)	52.1(17.3)
median	63	63	52
時計描画課題（視空間認知）			
mean (SD)	54.2(0.4)	53.8(3.1)	52.8(4.1)
median	54	54	54
動物名想起課題（言語流暢性課題）			
mean (SD)	61.8(10.0)	52.8(9.6)	50.5(13.1)
median	61	53	47
類似課題（思考）			
mean (SD)	59(7.1)	54.8(12.3)	51.8(13.5)
median	58	59	55

Fig. 1. ベースライン調査時 (T1), 1年後追跡調査時 (T2) および2年後追跡調査時 (T3) における嗅覚機能検査のROC曲線

A ベースライン調査時 (T1)



B 1年後追跡調査時 (T2)



C 2年後追跡調査時 (T3)

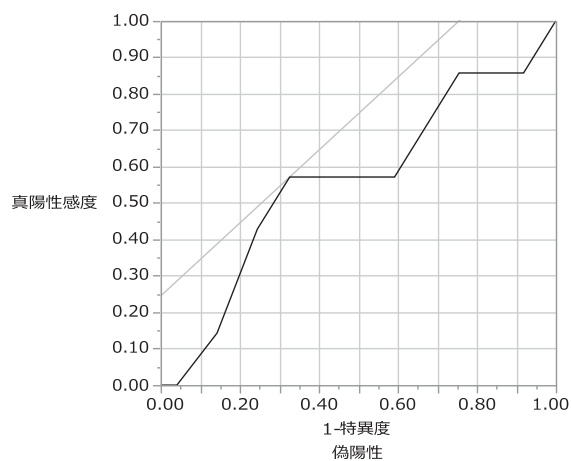
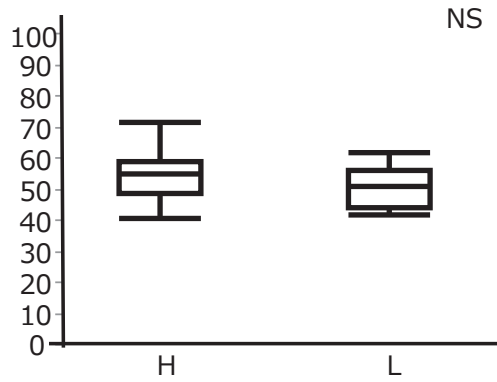
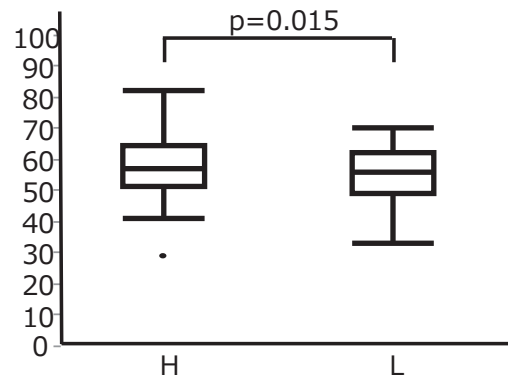


Fig. 2. 1年後追跡調査時 (T2) における嗅覚機能2分位間の認知機能の比較

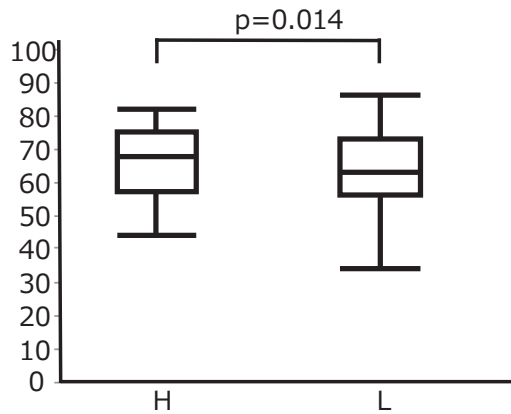
A 運動課題



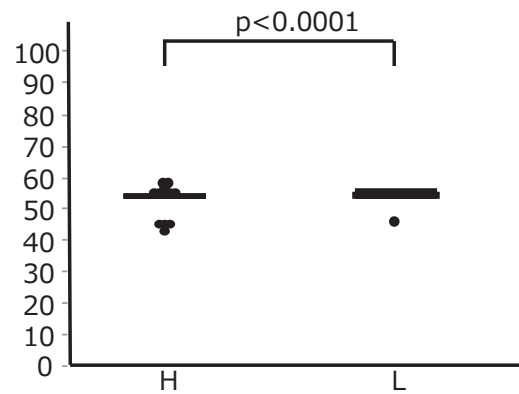
B 文字位置照合課題



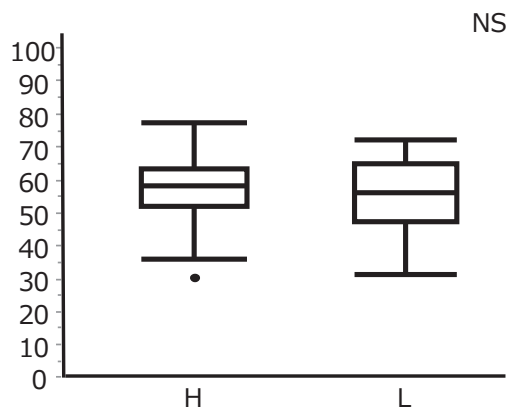
C 手がかり再生課題



D 時計描画課題



E 言語流暢性課題



F 類似課題

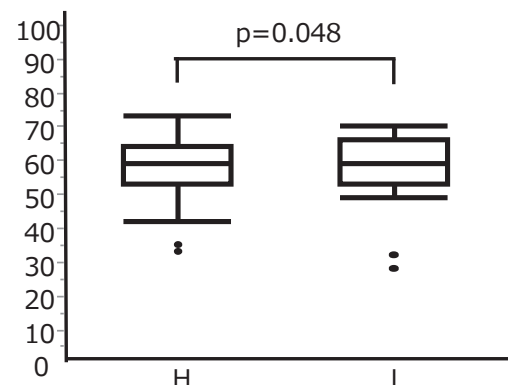
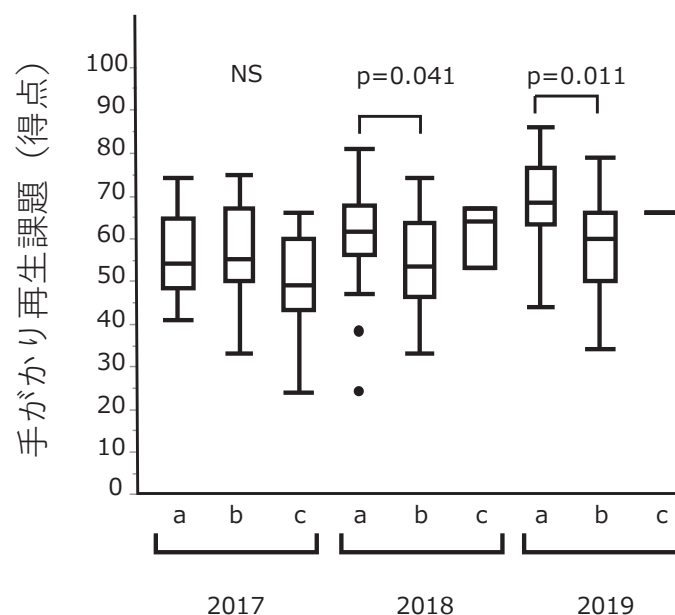


Fig. 3. ベースライン調査時 (T1), 1年後追跡調査時 (T2) および2年後追跡調査時 (T3) における香水の3分位間における記憶機能の比較



IV 考 察

本研究において1年後追跡調査時には13名が、2年後追跡調査時には5名が、本人の都合により脱落となり、追跡率は75.7%であった。なお死亡による脱落はなかった。ベースライン調査時にAACD群であった18名のうち、1年後追跡調査時には3名が、2年後追跡調査時には7名がNL群となった。一方、ベースライン調査時にNL群であった56名のうち、1年後追跡調査時には2名が、2年後追跡調査時には1名がAACD群となった。AACDの3割が3年以内に認知症へと進行すると考えられているが、65歳以上の一般高齢者の25%程度がAACDと言われている。本研究においてもAACD群の割合は、ベースライン調査時に25%であったのに対し、1年後追跡調査時および2年後追跡調査時では、各々24.8%および12.5%と低下する傾向が見られた。MCIの16~50%がその後の3~10年の経過で正常に回復するという報告もある。

嗅覚正答数および視空間認知機能を除く認知機能は、いずれもベースライン調査時に比べて2年後追跡調査時ではスコアが有意に増加したが (Table 1), AACD群では差がなかった。個人内の変化を分析する統計手法として、階層的線形モデルを用いたマルチレベル分析や潜在成長曲線モデルなどの活用が有用である。

嗅覚機能を評価する方法として、アリナミン静脈注射による嗅覚脱失の判定や、嗅覚閾値を評価するための基準嗅覚検査が実施される。アルツハイマー病患者では、においを検知する閾値は低下しないが、においの種類を同定する能力が低下することが明らかとされている。そこで本研究では、12嗅素で構成されるオープンエッセンスを用いた嗅覚同定能力による嗅覚機能評価を実施した。

嗅覚トレーニングの対象者の基準値を設定するため、嗅覚正答数のカットオフ値の算出において、横断的にROC解析を実施した。1年後追跡調査時の5点をカットオフ値とした場合に、AUCが最大であっ

たが0.7未満であり、2年後追跡調査時7点をカットオフ値とした場合に比べて感度が低かったことから十分ではない可能性が示された。本研究において2年後追跡調査時のAACD群における中央値6点以下を、嗅覚トレーニングの対象者の基準値とした。香水においてのみ、同定能力と記憶機能との関連が認められたことから、香りによる嗅覚刺激が有用である可能性が示唆された。外傷性嗅覚障害は、嗅神経の裂傷や脳挫傷あるいは脳出血が発症機序であるため、嗅覚中枢である前嗅核に病変が生じるアルツハイマー型認知症と比べても嗅覚障害の程度が重度である。研究協力者43名をトレーニング開始時に群間において年齢、性別、嗅覚同定能力に差が生じないように3群に割り付けた。ファイブコグにおける手がかり再生課題および言語流暢性課題の得点は、対照群と介入群Bとの間に有意な差が認められた(各々 $p=0.045$ および $p=0.019$)。そこで介入群Bには、外傷性嗅覚障害の改善作用がすでに報告されている4種類のアロマオイルを嗅覚トレーニングに使用する⁵⁾。アロマオイルを用いた嗅覚トレーニングの加齢性変化に伴う嗅覚機能の低下に対する効果が期待される。

V 結 語

本研究結果から、加齢に伴う嗅覚機能の低下は、一般高齢者においても注意や記憶などの認知機能に影響を及ぼすことが明らかとなった。さらに、アロマオイルを用いた嗅覚トレーニングが、加齢に伴う嗅覚機能の低下のみならず記憶機能を維持あるいは向上させる可能性が考えられた。

VI 謝 辞

本研究の遂行にあたり、助成を賜りました公益財団法人総合健康推進財団に深く感謝申し上げます。研究にご協力いただきました日野市平山台交流の会、同自治会、平山台文化スポーツクラブおよび平山台健康市民・支援センターの皆様方に深甚なる感謝の意を表します。

【参考文献】

- 1) Ngandu T, et al., (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 385: 2255-2263.
- 2) Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*. 1994: 63-68.
- 3) 矢富ら, 軽度認知症をスクリーニングするための神経心理学的検査 集団認知検査ファイブコグ. *老年精神医学雑誌*. 2010; 21: 215-220
- 4) Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006; 21: 623-643.
- 5) Pellegrino R, Han P, Reither N, Hummel T. Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*. 2019; 129: 1737-1743.