

学位番号乙第 2651 号

学位申請者 : かわ せ ゆう じ
川 瀬 裕 士

主 論 文 : Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: Benefits
of quantitative odorant examination

(パーキンソン病における嗅覚障害: 定量的臭気物質検査の有益性)

著 者 : Yuji Kawase, Kazuko Hasegawa, Noriko Kawashima, Emiko Horiuchi,
Ken Ikeda

公 表 誌 : International Journal of General Medicine 3 : 181-185, 2010

論文内容の要旨 :

背景・目的 : パーキンソン病患者における嗅覚障害は周知の如くである。本研究の第一の目的はパーキンソン病患者の嗅覚機能を異なる濃度の臭気物質を用いて定量的に調べることである。第二に、ある特定の臭いに対する嗅覚障害がパーキンソン病患者の重症度や罹病期間と関連があるかを明らかにすることを目的とした。

方法 : パーキンソン病はthe UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteriaに準じて診断した。89人のパーキンソン病患者と20人の年齢を適合した健常対照群が本研究に参加した。平均年齢(SD)はパーキンソン病群で69.1 (7.1)歳、コントロール群68.3 (8.2)歳であった。平均罹病期間(SD)は5.6 (4.6)年であった。Hoehn and Yahrの重症度ステージ (HY) の平均(SD)は2.5 (0.9)で、各重症度ステージの内訳はI度(n=12)、II度(n=24)、III度(n=43)、IV度(n=10)であった。認知機能の評価としてMini-mental state examination (MMSE) を行い合計21点以下の患者と、慢性副鼻腔炎や腫瘍など耳鼻科的疾患のある患者は除外した。嗅覚検査はT&Tオルファクトメーターを用いて施行した。このテストは5種類の異なる臭気物質毎にそれぞれ数種類の濃度が設定されている定量的嗅覚検査である。検査は無臭室で行い、室温は23℃に設定した。T&TオルファクトメーターはA 薔薇(β -phenylethyl alcohol)、B カラメル(methyl cyclopentenolone)、C 腐敗臭(isovaleric acid)、D 桃(γ -undecalacone)、E 糞便臭(skaton)の5種の臭気物質を使用し、個々の臭気物質毎に7ないし8種類の濃度が用

意されている。濃度によって順次-2から5までのスコアが与えられている。患者は臭気物質の付着した紙片を嗅がされ、感じた臭いの性質を答えるように指示される。どの臭気物質も最も低い濃度から始め、順次より高い濃度での検査を行なった。認知閾値は患者が正しく臭いの性質を答えられた最も低い濃度でのスコアである。検査はAからEまで順次行われた。患者が最も高い濃度でも正答できなかった場合は、認知閾値スコアはその濃度に1を加えたスコアとした。平均認知閾値スコアは5種類の認知閾値スコアの合計を5で割った平均値とした。認知閾値スコアがより高いほどより重度の嗅覚障害を示す。パーキンソン病群とコントロール群の全例に5種類全ての臭気物質に対する平均認知閾値スコアとそれぞれ個々の臭気物質に対する認知閾値スコアを測定した。パーキンソン病の4亜群とコントロール群の計5群間の統計学的比較は、一元配置分散分析とRyan法を用いた。

結果：1) 平均認知閾値スコアは、コントロール群とパーキンソン病 HY-I 度の患者に比べ HY-II 度、HY-III 度、HY-IV 度の患者において有意に高値を示した。HY-I 度のパーキンソン病患者とコントロール群の間には統計学的な有意差はなかった。しかし、HY-I のパーキンソン病のうち3人(25%)の平均認知閾値スコアはコントロール群の+2標準偏差を超えて高値であった。

2) 個々の臭気物質検査においては、methyl cyclopentenoloneとskatolの認知閾値スコアが HY-II 度、III 度、IV 度の患者はHY-I 度とコントロール群に比べて有意に高値であった。残りの3種類の臭気物質では、パーキンソン病患者の各重症度の患者とコントロール群の間に統計学的な差はなかった。

考察・結語：嗅覚障害の程度とパーキンソン病の進行との関連性についてはこれまでの研究では一定の見解が得られていない。嗅覚障害が重症度や罹病期間と関係がないとする研究もあるが、より重度のパーキンソン病においてより強い嗅覚障害があるとする報告もある。今回我々が使用した T&T オルファクトメーターがこれまで欧米の研究で一般的に使用されていた the University of Pennsylvania Smell Identification Test や Sniffin Stick test 等の検査と最も異なる違いは、それらが一つの臭気物質に対して一種類の濃度のみの設定であったのに対し、今回我々が使用した検査は個々の臭気物質に対して複数の濃度の設定があることであり、その為定量的な評価が可能な点であった。本研究はパーキンソン病患者における嗅覚障害が HY-II 度以上から増加することを示した。臭気物質の methyl cyclopentenolone もしくは skatol はパーキンソン病患者の嗅覚障害の評価において有益性がある。我々の結果は HY-I 度のパーキンソン病患者において嗅覚障害が起こることも明らかにした。HY-I 度の嗅覚低下のある患者とない患者の間にパーキンソン病の臨床経過の違いが存在するかを証明するために、今後の前向き研究が必要である。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2651 号	氏 名	川 瀬 裕 士
論文審査担当者	主 査	藤 岡 俊 樹
	副 査	周 郷 延 雄
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	大 越 俊 夫
	副 査	枝 松 秀 雄
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>1. 申請者の発表の要旨</p> <p>安静時振戦，筋固縮，動作緩慢，姿勢反射異常によって特徴付けられるパーキンソン病には，これらの主症状が出現する以前から便秘，レム睡眠行動異常症，うつ状態，嗅覚消失などの非運動症状がみられる事が以前から知られてきた．パーキンソン病特有の病理学的所見が脳幹や嗅覚系の前嗅核から始まって中脳黒質や基底核に至り運動症状が出る事が定説となっているが，これは嗅覚の消失が運動症状発現前からみられる事があることに符合する．嗅覚障害の程度とパーキンソン病の進行との関連性について以前の研究では一定の見解が得られていなかった．これらは定性的嗅覚検査法での検討であった．著者らはこの点に着目し，パーキンソン病患者の嗅覚障害を定量的嗅覚検査である T&T オルファクトメーターを用いて検討し障害度や罹患期間等の臨床的パラメーターと比較する事を目的として本研究を行った．T&T オルファクトメーターは 8 段階の濃度のにおい物質をもちいて匂いを検知できる最小閾値を測定した．臭い物質は，β-phenylethyl alcohol (バラ)，methyl cyclopentenolone (カラメル)，isovalenic acid (腐敗臭)，γ-undecalatone (桃)，skatol (糞便)の 5 種で低い濃度から順次高い濃度をかがせ最小閾値を測定した．対象は国立病院機構相模原病院神経内科に通院中であった特発性パーキンソン病患者 89 名で対象は 20 名の健常者であった．患者の内訳は，パーキンソン病の重症度分類である Hoehn-Yahr (HY) 分類で HY-I: 12 名，HY-II: 24 名，HY-III: 43 名，HY-IV: 10 名である (Table 1)．</p> <p>5 種類の臭い物質の閾値の平均値を検討すると (Figure 1) HY-II 以上の患者は HY-I の患者または正常対照に比べて有意に閾値が上昇していた．HY-I 患者の 25% は対照群よりも閾値が上昇していた．臭い物質ごとにみると methyl cyclopentenolone (Figure 2B) と skatol (Figure 2E) でのみ HY-II 以上の患者は HY-I の患者または正常対照に比べて有意に閾値が上昇していた．また isovalenic acid (Figure 2C) では HY-II 以上の患者は HY-I の患者に比べて有意に閾値が増加していたが対照群とは有意差が無かった．本研究で，パーキンソン病の進行にともない嗅覚障害も進行する事が示され，定量的嗅覚検査で正確な評価が可能であると結論した．また，一部の患者は最も軽症のステージにおいても対照群よりも著しく強い障害がみられた事からパーキンソン病の多様性が窺われるが，この点については前向きに経時的な研究が必要であると結論づけている．</p> <p>2. 質疑応答</p>		

複数の審査委員から、「なぜカラメルと糞便の臭いのみがわかりにくくなるのか？」という質問が出された。これに対して、申請者は、「先行研究においても、また今回の研究においてもその理由は不明だが、どちらも不快な臭いとして認識されたのではないか（カラメルは焼けこげた臭いとして認識される事が多い）と考えている。そして同じように不快な臭いとして捉えられる腐敗臭も対照群と比べHY-II以上の患者群で障害されていたことから、パーキンソン病患者では不快臭に対する閾値が一般的に上昇している可能性がある。しかし、臭いの認識は（特に快不快の違いは）個人の生育環境や文化的背景で大きく異なるので正確な理由は不明である。」と回答した。また、「嗅覚の伝達物質はグルタミン酸だがパーキンソン病でドーパミン作動性ニューロンが障害されるならなぜ嗅覚が障害されるのか？」との問いには「剖検例の嗅球における検討ではドーパミン作動性ニューロンの数は増加している事が示されているがドーパミンは嗅球での伝達に抑制的に働く事が知られている。これが嗅覚障害に関与している事が考えられる」と回答した。他にも、以下のような質疑応答がなされた。

Q：発症年齢の違いや治療歴の違い（年代による治療薬の違い）による影響があるのではないかと？

A：今回の症例のプロフィールからは、その影響があった可能性がある。とくに治療薬の影響については今後も検討を要する。しかし MMSE で認知症合併例は除外しており、また年齢による嗅覚障害の増加の報告はみあたらない。

Q：HY-I 度から嗅覚障害が検出できるとするならばパーキンソン病早期診断の良い検査になりうるのではないかと？

A：その通りである。HY-I 度の患者の 25%が嗅覚障害を呈していたが、嗅覚障害を呈していなかった例との相違点や、経時的な変化を検討する価値がある。

Q：嗅覚機能検査は認知機能障害の影響を強く受けるのではないかと？

A：Sniffin Stick Test, The University of Pennsylvania Smell Identification Test, Odor Stick Identification Test の概要と実施方法を詳細に説明して、認知機能障害があると影響を受ける可能性が高い事を説明した。

Q：ドーパミン補充を主たるターゲットとする現在の薬物療法はパーキンソン病の運動機能障害の改善に有効だが、今回の対象症例のなかで治療によって嗅覚障害が改善した症例はどの程度あるかと？

A：今回の検討は縦断的研究ではなく結果は示せなかったが、治療によって嗅覚障害が改善した例はなかったと記憶している。

Q：嗅覚検査と認知機能障害を含む多彩な非運動症状との関連の報告が多いが、今回、あえて運動機能の程度と比較した理由は？

A：パーキンソン病の主症状で、患者にとって最も QOL を阻害する因子である運動症状の改善が現在のパーキンソン病の主たる治療目標である。このため、早期診断および発症前診断を嗅覚機能検査を用いてより高い精度で評価することに意義があると考えた。また Braak らの報告によりパーキンソン病の主たる病理変化である Lewy 小体が前嗅核から始まる事が知られており、パーキンソン病の病態をより早期に捉えるのに嗅覚機能の評価は有用であると考えた。

3. 審査結果

本研究は、検討した項目が臭いの閾値と HY ステージなどわずかな臨床データのみであり単純すぎるとの意見もあったが、現在に至るまで定量的嗅覚試験を比較的多くのパーキンソン病患者に施行した報告はなく先駆的な研究であると結論した。また申請者は公開審査会において多くの質問に的確に回答し、知識の豊富さ、正確さを示した。これらの点より東邦大学大学院医学研究科の学位授与に相当すると、審査委員全員の意見が一致した。