

認知症患者における内側側頭部構造と認知機能および嗅覚機能との関連

大 嶋 一 彰

要 約 : (目的) 認知症の随伴症状として嗅覚障害が注目されているが, 内側側頭部構造の萎縮と嗅覚機能との関連性を報告した例は少ない。(方法) 認知症患者24名と精神疾患のある高齢患者9名を対象とした。全例に1.5テスラの頭部 magnetic resonance imaging (MRI), Hasegawa's dementia scale-Revised (HDS-R) および嗅覚検査を施行した。そのうち認知症群11例と精神疾患群7例に対しウェクスラー成人知能検査 (WAIS-III) を施行した。全てのMRI データはvoxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) を用いて評価した。関心領域は嗅内皮質, 海馬, 扁桃体とした。内側側頭部構造の萎縮程度は, 関心領域のZスコアであり, 高値であるほど内側側頭部構造の萎縮を示す。認知機能の評価にはWAIS-IIIとHDS-Rを用いた。嗅覚機能の評価にはOpen Essence (OE) を使用した。(結果) 認知症群では, Zスコアと嗅覚検査, HDS-Rのいずれの間においても有意な相関が認められた。精神疾患群ではZスコアと嗅覚検査, HDS-Rのいずれの間においても有意な相関は認められなかった。ZスコアとWAIS-IIIの全ての項目の間で両群ともに有意な相関は認められなかった。(結論) 認知症群において, HDS-Rおよび嗅覚検査が内側側頭部構造の萎縮に有意な相関が認められたことから, HDS-Rに加え嗅覚検査が, 内側側頭部構造の萎縮を早期に推測できる可能性が示された。

キーワード : 認知症, 内側側頭部構造, 嗅覚障害, voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD), Hasegawa's dementia scale-Revised (HDS-R)

緒 言

近年, 人口の高齢化に伴い認知症は増加の一途を辿っており, 初期診断, 初期治療が重要性を増してきている。高齢者ではアパシーや集中力の低下を伴う仮性認知症や, 身体的な訴えが前景である仮面うつ病もしばしばみられる。また, うつ病が認知症の危険因子となること (1) や, 認知症の前駆症状としてうつ病が出現すること (2) も報告されている。そのため両者の鑑別に苦慮するケースが多い。認知症と精神疾患では, 治療やケアの方法, 臨床経過や予後も大きく異なり, 早期の診断と治療が重要となってくる。

脳形態の評価に正常データベースを対照とした統計解析法が広く用いられるようになってきている。本邦ではAlzheimer's disease (AD) において, magnetic resonance imaging (MRI) データを用いて, 早期から萎縮がみられる関心領域 (内側側頭部構造である海馬, 扁桃, 嗅内野) のZスコアを用いたvoxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) が開発され (3), ADの診断支援目的で臨床応用されて

いる (4-6)。また, うつ病患者においてZスコアが高値となる, うつ病性仮性認知症ではZスコアが低値となるなど, 高齢者精神疾患においてもその関連が報告されている (7, 8)。

近年, ADやパーキンソン病などの初期症状として嗅覚障害を呈することが報告されている (9-12)。また, 老化に伴い, 嗅覚障害が進行することや, 長期記憶障害と嗅覚障害が関連するという報告がされている (13)。嗅覚障害は病変の存在部位により呼吸性嗅覚障害, 嗅粘膜性嗅覚障害, 末梢神経性嗅覚障害, 中枢性嗅覚障害に分類される (14)。この中で, 中枢性嗅覚障害は嗅球を含めた嗅覚中枢の異常による嗅覚障害である。原因としてADやパーキンソン病などが挙げられ, においの同定能低下が生じていることが特徴である (14)。近年では嗅覚検査において, スティックやカードなどを使用するなど簡便な検査法が開発されており, その有用性が報告されている (15-17)。

そこで, 本研究では, 認知症患者の内側側頭部構造と嗅覚検査, 認知機能検査との関連性を検討した。内側側頭部構造の萎縮はVSRADのZスコアを用いて評価した。さらに, 高齢精神疾患患者においても同様の検討を行い, 認知症患者との比較を行った。内側側頭部構造と嗅覚検査との関連性が示されれば, 内側側頭部構造の萎縮を早期に見極められる可能性につながり, ひいては認知症の早期発見, 早期治療につながるものと考えられる。

方 法

1. 対象

2014年4月から2016年9月までに金沢医科大学病院神経科精神科を受診した、認知症患者24名(男12名,女12名,以下認知症群)と精神疾患のある高齢患者9名(男3名,女6名,以下精神疾患群)を対象とした。平均年齢は認知症群で 74.2 ± 8.4 歳,精神疾患群で 75.5 ± 3.3 歳であった。また,両群の平均年齢と平均教育年数に差はなかった。

認知症群の内訳はAD 20名, Vascular dementia (VaD) 3名, dementia with Lewy bodies (DLB) 1名であった。

診断はInternational Statistical Classification of Diseases (ICD-10)に基づいて行った。ADはNational Institute of Neurological and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (18)のProbable ADの臨床診断基準も満たしていた。dementia with Lewy bodies (DLB)の診断についてはDLB臨床診断基準改訂版に基づいて行った(19)。なお全例にSPECTを施行した。AD群では頭頂葉, 楔前部, 後部帯状回の血流低下が知られており(20), DLBでは後頭葉の血流低下が知られている(21)。本研究においてAD群では8例に特異的な血流低下を示しており, DLBで1例でも特異的な血流低下が示されており, 診断の参考とした。

精神疾患群の内訳はうつ病5名, 不安障害2名, 妄想性障害1名, パニック障害1名であり, ICD-10に基づいて診断を行った。

症状精神病, 甲状腺疾患, 薬物乱用の既往のあるもの, 血液検査でビタミンB₁₂や葉酸異常のあるもの, MRIで鼻副鼻腔疾患が明らかなもの, 過去に鼻副鼻腔の手術をしたものは除外した。認知症群ですでに抗認知症薬を内服していたものは7名(塩酸ドネペジル4名, ガランタミン3名)であった。本研究は金沢医科大学内の倫理審査委員会の承認を受けた。実施に際しては, 被験者に研究の主旨を十分説明した上で文書による同意を得た。被験者の人権とプライバシーの擁護に配慮し, 倫理的側面に十分配慮して行った。

2. MRI

全ての対象者は, 金沢医科大学病院放射線部において頭部MRIを施行した。MRIは1.5テスラのSiemens社製Magnetom Avantを用い, 水平断, 冠状断, および矢状断画像による全脳撮像を行った。このうちVSRADで用いる矢状断の撮影条件は, エコー時間(TE)4ミリ秒, flip angle (FA) 15度, field of view (FOV) 230 mm × 230 mm, Matrix 256 × 256とし, スライス厚1.2 mmで撮影した。3次元T1強調画像(TE=4.0 mm, FA=15, field of View = 256 mm)を撮像した。MRI画像のデータはVSRAD advanceを用いて解析を行い, 画像処理によって大きさや形状の標準化を行い, 健常者と比較することで算出された関心領域(海馬, 扁桃, 嗅内野)の萎縮程度を表すZスコアを算出した。VSRAD advanceでは以下の4つのプロセスが実行されている(22)。1) 被験者の脳MRI画像からStatistical Parametric Mapping (SPM8)

のアルゴリズムを実行し, 画像を2 mm³の等方性ボクセル変換を行い, 組織分割処理(灰白質・白質・脳脊髄液の3組織に分割する)により灰白質を抽出する。2) 脳の大きさ・形状をあわせる解剖学的標準化処理を行う。3) 健常者データベースと比較し, 萎縮部位を抽出する。4) 萎縮部位を抽出した画像に, 関心領域を重ね, 関心領域の萎縮程度を表すZスコアを算出される。Zスコアは0~1は関心領域の萎縮がほとんどみられない, 1~2は関心領域の萎縮がややみられる, 2~3は関心領域の萎縮がかなりみられる, 3以上は関心領域の萎縮が強いと判断される(23)。さらにZスコア2以上は平均値から標準偏差の2倍を超えたものということになり, 危険率5%で統計学的有意差があると評価できるため, 萎縮が強いという目安となる(24)。

3. 認知機能評価

HDS-Rは(年齢・日時・場所といった見当識, 言葉の記銘, 計算, 逆唱, 遅延再生, 物品再生, 言語流暢性)の下位項目から構成されている(25)。得点範囲は0~30点となる。認知症群と非認知症群のcut off値は20/21点が妥当とされている。得点による認知症の重症度別平均得点は, 非認知症 24.27 ± 3.91 , 軽度 19.1 ± 5.04 , 中等度 15.43 ± 3.68 , やや高度 10.73 ± 5.4 , 非常に高度 4.04 ± 2.62 となっている(25)。

ウェクスラー成人知能検査(WAIS-III)は知能(IQ)を測るための心理検査であり, Full Intelligence Quotient (FIQ)は, 言語性検査と動作性検査から構成されており, さらに7つの言語性検査と7つの動作性検査の, 計14の下位検査から成っている。言語性検査である知識・理解・算数・類似・単語・数唱・語音整列の下位項目からVerbal Intelligence Quotient (VIQ)を求め, 動作性検査である絵画完成・符号・積木模様・行列推理・絵画配列・記号探し・組合せの下位項目からPerformance Intelligence Quotient (PIQ)を求める(26)。

4. 嗅覚検査

ADでは同定能力が早期から障害され, 認知機能の障害とともに低下することが知られている(27)。また, Parkinson病発症の4年も前から中枢性嗅覚障害があることが最近知られている(28)。中枢性嗅覚障害では, においに対する同定能力の低下が生じていることも特徴である(14)。そのため本研究では嗅覚同定検査を使用した。

嗅覚の同定能検査として臨床的有用性が確認されているものとしてOdor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J)(15)があるが, 操作の煩雑さや, 冷蔵保存の必要性, 施行時の手指汚染などの問題点が指摘されていた。そこでOSIT-Jより簡便化され効果も期待されているカード型嗅覚同定検査; Open Essence (OE)を使用した(17)。嗅素の内訳は香水, パラ, 練乳, みかん, カレー, 炒めたニンニク, 蒸れた靴下, 家庭用のガス, メントール, 墨汁, 材木, ヒノキの計12種類の嗅素を使用して構成されている。OEは名刺サイズの二つ折りのカードの内側に, 嗅素が封入されており, カードを開くとにおいが放散される仕組みである。認識したにおい名を選択回答する。回答は正解を含む

内側側頭部構造と嗅覚機能との関連

4個のにおい名と「分からない」、「無臭」から選びマーク式解答用紙に記入する。

5. 統計処理

統計学的検討は、内側側頭部構造の萎縮が強い群、弱い群として、Zスコアが2以上と2未満の2群に分け、認知症群において性別、検査時年齢、発症時年齢、罹患歴、教育年数、HDS-R総得点、WAIS-III、嗅覚得点をマン・ホイットニのU検定を用いて比較した。さらに認知症群においては精神疾患群を加えて3群比較も行った。3群比較にはKruskal Wallis検定を用いた。

さらにZスコアとHDS-R、嗅覚およびWAIS-IIIとの関連については、認知症群、精神疾患群においてスピアマンの順位相関係数検定および重回帰分析を行った。得られた結果は認知症群、精神疾患群でVSRADにより解析され求められたZスコアおよびWAIS-IIIの下位項目、HDS-Rの総得点と下位項目、嗅覚検査の得点において比較した。いずれの検定においても、 $p < 0.05$ を有

表1. 認知症群、精神疾患群の背景

	認知症 (n=24)	精神疾患 (n=9)
検査時年齢 (歳)	74.2±8.4	75.5±3.3
発症時年齢 (歳)	71.9±9.0	75.1±3.3
罹患歴 (年)	2.50±2.8	0.8±0.3
教育年数 (年)	10.5±2.5	10.1±2.1
HDS-R得点	18.7±6.9	25.3±4.4
Z-score	2.20±1.2	1.0±0.4
WAIS-III (FIQ)	86.0±16.8	85.0±12.8
ドネペジル内服	(5/24)	
ガランタミン内服	(3/24)	

HDS-R: Revised Hasegawa Dementia Scale, WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, FIQ: Full Intelligence Quotient
 ※WAIS-IIIは認知症群11名、精神疾患群7名に施行した。

意水準とした。なお精神疾患群で2名、認知症群において13名はWAIS-IIIが施行できなかったため、WAIS-IIIは、それらを除いた精神疾患群7名、認知症群11名で統計処理を行った。

結 果

1. 認知症群と精神疾患群の背景および比較

認知症群、精神疾患群の背景を表1に示す。HDS-Rのスコアにおいて、認知症群と非認知症群のcut off値は20/21点とされている (25) が、本研究ではADの内HDS-Rスコア21点以上が10例含まれていた。これらの症例に関しても、進行性の記憶障害、日常生活動作の障害および行動様式の変化などを認めており、NINCDS-ADRDAのProbable ADの臨床診断基準を満たしていることからADと診断した (18)。認知症群をZスコア<2、Zスコア>2群に分け、精神疾患群とで3群比較を行った。比較は性別、検査時年齢、発症時年齢、罹患歴、教育年数、HDS-R総得点、WAIS-III、嗅覚得点において行った。その結果、Zスコア>2群と精神疾患群においてZスコア ($p < 0.001$)、HDS-R総得点 ($p = 0.002$) と嗅覚得点 ($p = 0.003$) で有意な差がみられた (表2)。Zスコア<2群と精神疾患群においてはどの項目についても有意な差は認めなかった。

2. 認知症群におけるZスコア<2とZスコア>2の比較

性別、検査時年齢、発症時年齢、罹患歴、教育年数、HDS-R総得点、WAIS-III、嗅覚得点において比較を行った。その結果、認知症群ではZスコア<2、Zスコア>2群において、HDS-R総得点 ($p = 0.004$) と嗅覚得点 ($p = 0.002$) で有意な差がみられた。

3. 認知症群におけるZスコアと認知機能検査、嗅覚障害との相関

認知症群ではHDS-Rの総得点 ($p = 0.001$) および下位項目 (見当識: $p = 0.001$, 計算: $p = 0.033$, 逆唱: $p = 0.004$, 遅延再生: $p = 0.020$, 物品再生: $p < 0.001$)、嗅覚検査 ($p = 0.006$) と負の相関を示したが、Zスコアと全検査IQ、言語性IQ、動作性IQおよび各

表2. 認知症群でのZスコア>2群、Zスコア<2群および精神疾患群との比較

	Z>2群 (n=11, Mean±SD)	Z<2群 (n=13, Mean±SD)	精神疾患群 (n=9, Mean±SD)	p value
性別	男性5名 女性6名	男性7名 女性6名	男性3名 女性6名	
検査時年齢 (歳)	76.0±7.2	72.6±9.4	75.5±3.3	0.693
発症時年齢 (歳)	73.2±9.3	70.8±9.0	75.1±3.3	0.631
罹患歴 (年)	3.1±3.8	1.9±1.5	0.8±0.3	0.388
教育年数 (年)	9.9±2.9	10.9±2.1	10.1±2.1	0.735
WAIS-III (FIQ)	82.8±19.8	89.8±13.6	85.0±12.8	0.497
HDS-R得点 (点)	14.7±5.5 ^{ab}	22.0±6.4	25.3±4.4	0.002 **
Z score	3.2±0.8	1.3±0.4	1.0±0.4	0.000 **
嗅覚	1.7±1.8 ^{ab}	4.8±2.1	5.1±3.1	0.003 **

a: Z<2群とZ>2群の比較で $p < 0.01$

b: Z>2群と精神疾患群の比較で $p < 0.01$

* *: $p < 0.01$

表3. 認知症群におけるZスコアと各項目との相関

		相関係数	p value
年齢		0.229	0.281
性別		0.018	0.933
HDS-R			
	総得点	-0.651	0.001 **
	見当識	-0.644	0.001 **
	言葉の記銘	0.015	0.944
	計算	-0.437	0.033 *
	逆唱	-0.563	0.004 **
	遅延再生	-0.471	0.020 *
	物品再生	-0.748	0.000 **
	言語流暢性	-0.251	0.237
WAIS-III			
	FIQ	-0.264	0.433
	VIQ	-0.009	0.979
	PIQ	-0.282	0.401
嗅覚			
	総得点	-0.546	0.006 **

*: p<0.05, **: p<0.01

下位項目は相関関係を認めなかった(表3)。ZスコアとHDS-Rおよび嗅覚検査との相関図を図1に示す。

精神疾患群ではいずれの項目においても有意な相関関係は認められなかった。

4. 内側側頭部構造の萎縮とHDS-R, 嗅覚検査との関連性

認知症群, 精神疾患群においてZスコアを従属変数, HDS-R総得点, 嗅覚を独立変数にし, 重回帰分析を行った。

認知症群 ($F=10.24$, $R^2=0.494$) ではHDS-R ($\beta = -0.491$, $p=0.006$) と嗅覚 ($\beta = -0.410$, $p=0.017$) がZスコアと有意な関連性が認められた。

精神疾患群ではZスコアとHDS-R, 嗅覚との関連性は認めなかった。

5. 結果のまとめ

本研究では以下のことが明らかとなった。①Zスコア>2の認知症群と精神疾患群では内側側頭部構造の萎縮, HDS-R得点, 嗅覚得点に差がみられた。Zスコア<2の認知症群と精神疾患群との比較では有意な差がみられなかった。②認知症群においてZスコアとHDS-Rの総得点, 嗅覚得点が負の相関を示した。精神疾患群ではZスコアと相関する項目は認めなかった。③認知症群でHDS-Rと嗅覚がZスコアの予測因子になることが示された。精神疾患群ではその傾向は認められなかった。④認知症群においてZスコアとWAIS-IIIは相関を示さなかった。

考 察

1. 認知症群 (Zスコア<2, Zスコア>2) と精神疾患群との比較

精神疾患群との比較を行ったところ, Zスコア>2群と精神疾患群ではHDS-R得点と嗅覚検査に差がみられた。Zスコア<2群

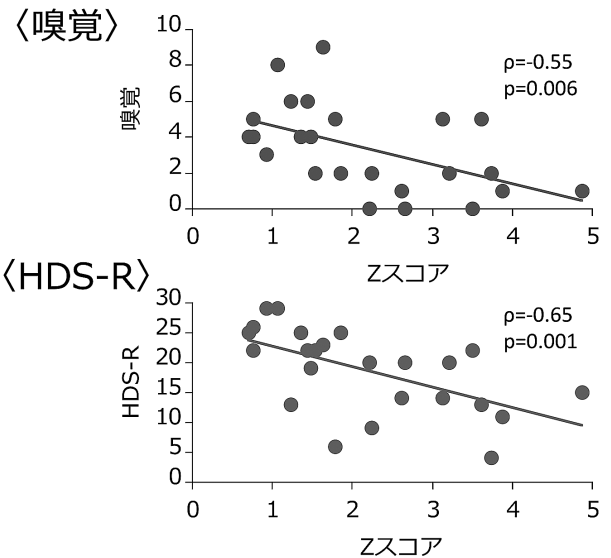


図1. 認知症群におけるZスコアとHDS-Rおよび嗅覚検査との相関

と精神疾患群との比較では有意な差は認められないが, Zスコア<2群が精神疾患群に比べ低値を示していることから, 認知症の発症によって嗅覚機能が低下する可能性が示唆された。しかしながら, Zスコア<2群と, 精神疾患群において有意差がみられなかった一つの原因として, うつ病だけでも, 嗅覚低下が示されるといった報告もあることが挙げられる (29, 30)。また, Z<2群と精神疾患群ではHDS-Rも有意な差を認めなかった。このことから, 今後は軽度認知症や精神疾患と嗅覚障害の関連性のさらなる検討が必要である。

認知症群においてZスコア>2群とZスコア<2群を比較したところ, HDS-R得点と嗅覚得点に有意な差がみられた。ADに限らず, 認知症においてはその進行とともに内側側頭部構造の萎縮が強くなるという報告がある (31)。今回の結果からも, 内側側頭部構造の萎縮が進行するほど, 認知機能に大きく影響を与える可能性が示唆される。

2. 内側側頭部構造の萎縮と認知機能低下について

認知症群において, ZスコアとHDS-Rが負の相関を認めた。この結果は過去の報告に一致する (32-35)。海馬領域を含む内側側頭葉の損傷でエピソード記憶が障害される (36) という報告や, 記憶機能は嗅内野皮質容積の減少と海馬容積の減少と関連するとされる (37) 報告もあり, 記憶に関する項目を多く含むHDS-Rと相関が得られたものと考えられた。今回はZスコアとWAIS-IIIとは認知症群, 両群ともに相関しなかった。このことは, 内側側頭部構造は記憶との結びつきが強い事と関係しているものと考えられる (38)。つまり, WAIS-IIIは, さまざまな認知領域の総体としての知能を算出する検査であり, 概ね中心溝より後方の側頭葉・頭頂葉・後頭葉の皮質機能を反映するとされ

内側側頭部構造と嗅覚機能との関連

ている (33)。そのため、今回ZスコアとWAIS-IIIとは相関しなかったと考えられた。

3. 内側側頭部構造の萎縮と嗅覚障害

脳内嗅覚経路は、においが嗅上皮、嗅粘膜で受容されると、嗅神経が脱分極し、軸索を介して頭蓋内の嗅球まで伝導され、ここでシナプスを形成しさらに高次中枢へと伝達される。嗅球の次に投射されるのは梨状皮質であり、そこからの経路は多岐にわたる。①梨状皮質→傍梨状核→視床背内側核→大脳皮質、②梨状皮質→大脳皮質、③梨状皮質→海馬・扁桃体→視床背内側核→大脳皮質、④梨状皮質→内嗅皮質→大脳皮質などであり、最終的には前頭葉下面の眼窩前頭皮質に投射される。今回用いたVSRADによるZスコアは海馬と扁桃体と嗅内野の大部分について萎縮を評価している。したがって、大脳辺縁系である海馬と扁桃体の萎縮により嗅覚機能が低下、すなわち認知症群においてZスコアと嗅覚検査の総得点が負の相関を示したと考えられた。

一方、嗅覚検査に正しく答えるには、においが心地よいものか不快なものかを情動的に判断する必要があり、扁桃体の働きが関与している (39)。また、過去の記憶から対象のにおいが何であるかを同定するには長期記憶や呼称、意味記憶、読解力、手続き記憶などが必要であり、海馬の働きが関与してくる (13)。機能的側面からも脳内嗅覚経路のうち、扁桃体・海馬が関わっていることが示唆される。

ところで、認知機能障害をきたさずに、嗅上皮の変化がみられ、嗅覚障害をきたしたという報告 (40) や、加齢で嗅球に神経原性変化を起し、嗅覚低下につながるという報告 (41) もある。今回の結果では認知症群では嗅覚障害と相関したものの、精神疾患群では相関が得られなかった。これは、認知症群と精神疾患群間に年齢の有意な差はないことから、加齢による嗅上皮や嗅球の変化によるものでなく、より中枢レベル、すなわち内側側頭部構造の萎縮が影響したものと考えられた。

今回Zスコアが認知機能、嗅覚機能とそれぞれ負の相関を示したことから認知症群において、Zスコアと、HDS-R・嗅覚での重回帰分析を行ったところ、認知症群においてHDS-Rと嗅覚がZスコアと関連する結果が得られた。HDS-Rの総得点とZスコアが独立して関連するという報告 (32) があるが、今回の結果からHDS-Rに加え嗅覚検査でも、内側側頭部構造の萎縮を推測できる可能性が示された。

4. 嗅覚検査と認知機能検査について

嗅覚検査と認知機能検査の間にはHDS-R、WAIS-IIIとの有意な相関は得られなかった。MMSEと嗅覚との関連性 (42) やウェクスラー記憶検査 (WMS-R) と嗅覚機能との関連性 (43) がわずかに報告されている程度であり、本研究のようにHDS-Rと嗅覚検査の関連性を調べた報告はない。Sankeらの報告 (42) では、MMSEの点数は嗅覚検査の点数と有意に関連するが、対照群はMMSE得点18-23点であり、本研究と比べより重症な患者が対象となっている。本研究では認知機能障害が比較的軽度の患者が

多かったことから、認知機能障害が軽度の場合、認知機能検査 (HDS-R) と嗅覚検査 (OE) の間では関連性は見出せなかったかもしれない。また、Schiffmanらの報告 (43) ではWMS-Rの論理的記憶Iの得点と嗅覚得点が相関するという結果であった。論理的記憶Iは長文の物語を記憶し再生を行う。粗点は50点で幅が広いので、点数範囲が大きい。本研究で施行したHDS-Rは記憶に関する項目も多いが、WMS-Rと比べると得点範囲も小さく、全てが記憶に関連した項目ではない。そのため、今回はHDS-Rと嗅覚検査の間に相関は得られなかったものと考えられた。

5. 本研究における制約について

本研究には方法論的な制約がいくつかある。第1に本研究の認知症患者は数例において抗認知症薬を内服していた。そのため、抗認知症薬の影響がどのように認知機能や内側側頭部構造の萎縮に関連していたかははっきりとしない。第2にサンプルサイズの問題である。本研究では24例という比較的少数例の検討である。今後サンプルサイズを増加させ、さらに研究を深めていきたい。

結 語

本研究では、VSRADを用い、認知症患者と高齢精神疾患患者について内側側頭部構造の萎縮をZスコアとして算出し、認知機能検査、嗅覚検査における相関を検討した。その結果、認知症の内側側頭部構造萎縮の予測にHDS-Rに加え嗅覚検査が有用であった。

利益相反の開示

本論文に関する著者の利益相反はない。

稿を終えるにあたり、御指導および御校閲いただきました本学精神神経科学教室の川崎康弘教授に深謝いたします。また、研究の遂行および論文作成に際して御指導をいただきました精神神経科学教室の上原隆准教授、渡辺健一郎講師に御礼申し上げます。最後に本研究に御協力いただきました精神神経科学教室員各位、本研究に協力して下さった被験者の皆様にも心より御礼申し上げます。本研究の一部は公益信託 松原三郎記念精神医学育成基金の援助を受けましたものです。

文 献

1. Devanand DP, Sano M, Tang MX et al: Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. Arch Gen Psychiatry 1996; **53**: 175-82.
2. Chen P, Ganguli M, Mulsant BH et al: The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. Arch Gen Psychiatry 1999; **56**: 261-6.
3. 小野徹太郎, 近藤純一, 松田博史: 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム VSRAD の開発. 細胞 2008; **40**: 207-10.
4. 中村理宣, 池田進弘, 坪子敏和ほか: 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム VSRAD の臨床応用. 未病と抗老化 2007; **16**: 128-35.
5. 松田博史: アルツハイマー病の画像診断. 日老医誌 2012; **49**: 425-9.
6. 松田博史: Alzheimer 病を中心とした認知症の画像診断. 日医大医会誌 2012; **8**: 280-4.

7. 下田健吾, 横田雅実, 木村真人: VSRAD 解析における Zスコア高値とうつ病の関連について. 老年精医誌 2013; **24**: 221.
8. 横田雅実, 下田健吾, 池森紀夫ほか: 高齢者の MCI とうつに対する VSRAD による検討. 老年精医誌 2012; **23**: 241.
9. 山岸益夫: 特殊な嗅覚障害. 加齢と嗅覚障害 - Alzheimer 病 -. 阪上雅史 (編), 耳鼻咽喉科診療プラクティス 12 巻 嗅覚・味覚障害の臨床最前線, 東京, 文光堂, 2003; 78-81.
10. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD et al: Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; **63**: 167-73.
11. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K et al: Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008; **29**: 693-706.
12. 三輪高喜: 嗅覚障害. 医と薬学 2015; **72**: 1973-8.
13. Olofsson JK, Josefsson M, Ekström I et al: Long-term episodic memory decline is associated with olfactory deficits only in carriers of ApoE-ε4. *Neuropsychologia* 2016; **85**: 1-9.
14. 三輪高喜: 嗅覚異常の臨床的特徴とその対応. 医のあゆみ 2015; **253**: 509-13.
15. 斉藤幸子, 土谷直美, 三瀬美也子ほか: 日本人のための嗅覚変化計測法: スティック型試料の検討. 日味と匂会誌 1998; **5**: 323-6.
16. 三輪高喜: 嗅覚検査の現状と今後の展望. 耳展 2011; **54**: 70-9.
17. 西田幸平, 小林正佳, 萩原仁美ほか: カード型嗅覚同定検査「Open Essence」の有用性. 日耳鼻 2010; **113**: 751-7.
18. Mckhann G, Drachman D, Folstein M et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; **34**: 939-44.
19. Mckeith IG, Dickson DW, Lowe J et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; **65**: 1863-72.
20. Minoshima S, Giordani B, Berent S et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; **42**: 85-94.
21. 小林清樹, 館農勝, 古川美盛ほか: MIBG シンチグラフィと脳血流 SPECT を用いたレビー小体型認知症の診断精度向上の試み. 精神誌 2008; **110**: 285-91.
22. 松田博史: アルツハイマー病の画像診断 MRI-VBM の臨床応用. *Pharma Medica* 2014; **32**: 19-22.
23. 藤岡和美, 矢野希世志, 大石実: VSRAD を用いた脳萎縮マップ. 日大医誌 2008; **67**: 329-31.
24. 児玉直樹, 中村賢治, 竹内裕之ほか: ニューラルネットワークによるアルツハイマー型認知症への進行予測. 第3回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム論文集 2011; D7-4.
25. 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志ほか: 改定長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. 老年精医誌 1991; **2**: 1339-47.
26. Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd ed), San Antonio, TX, The Psychological Corporation, 1997.
27. 萩野裕: 嗅覚障害と神経変性疾患. 脳 21 2011; **14**: 355-60.
28. 大泉英樹, 武田篤: 神経変性疾患の発症前診断. 日内会誌 2015; **104**: 323-9.
29. Khil L, Rahe C, Wellmann J et al: Association between major depressive disorder and odor identification impairment. *J Affect Disord* 2016; **203**: 332-8.
30. Croy I, Hummel T: Olfaction as a marker for depression. *J Neurol*. 2016 Jul 8. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00415-016-8227-8
31. 尾籠晃司, 縄田秀幸, 矢野里佳ほか: アルツハイマー型認知症における VSRAD を用いた MRI 縦断的研究. 老年期認知症研究会誌 2011; **17**: 50-2.
32. Tagawa R, Hashimoto H, Nakanishi A et al: The Relationship between medial temporal lobe atrophy and cognitive impairment in patients with dementia with lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2015; **28**: 249-54.
33. Li X, Jiao J, Shimizu S et al: Correlations between atrophy of the entorhinal cortex and cognitive function in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; **66**: 587-93.
34. Okada K, Umegae N, Yamaguchi T et al: The effects of donepezil on hippocampal atrophy assessed by new MRI software in Alzheimer's disease. The 6th Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology: 123.
35. 杉山恒之, 柳田浩, 山口登ほか: アルツハイマー型認知症早期診断における VSRAD の臨床的有用性の検討. 老年精医誌 2006; **17 Suppl-1**: 201.
36. Squire LR, Zola SM: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; **93**: 13515-22.
37. Rodrigue KM, Raz N: Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. *J Neurosci* 2004; **24**: 956-63.
38. Tulving E, Markowitsch HJ: Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus* 1998; **8**: 198-204.
39. 馬場徹: 嗅覚障害. 老年精医誌 2015; **26**: 99-104.
40. Smutzer G, Doty RL, Arnold SE et al: Olfactory system neuropathology in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia. In Doty RL (Ed), *Handbook of Olfaction and Gustation* (2nd ed), New York, Marcel Dekker, 2003; 503-23.
41. Reyes PF, Deems DA, Suarez MG: Olfactory-related changes in Alzheimer's disease: a quantitative neuropathologic study. *Brain Res Bull* 1993; **32**: 1-5.
42. Sanke H, Mita T, Yoshii H et al: Relationship between olfactory dysfunction and cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; **106**: 465-73.
43. Schiffman SS, Graham BG, Sattely-Miller EA et al: Taste, smell and neuropsychological performance of individuals at familial risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; **23**: 397-404.

Relationship between the Volume of the Medial Temporal Lobe and both the Cognitive and Olfactory Functions in Patients with Dementia

Kazuaki Oshima

*Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University Graduate School of Medical Science,
Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan*

Objective: Olfactory dysfunction is attracting increased attention as an accompanying symptom in dementia patients, but there have so far been few studies describing the association between medial temporal lobe atrophy and olfactory impairment.

Methods: The subjects of this study comprised 24 patients with dementia and 9 patients with mental disease. All patients were scanned with a 1.5 Tesla MRI scanner, and were evaluated with Hasegawa's dementia scale-Revised (HDS-R) and the olfaction test. Eleven patients with dementia and 7 with mental disease were evaluated with the Wechsler adult Intelligence scale-third test (WAIS-III). All MRI data were analyzed using the voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) advance. The target volume of interest included the entire region of the entorhinal

cortex, hippocampus, and amygdala. The degree of medial temporal lobe atrophy was obtained based on the positive Z-score on the target volume of interest, with higher scores indicating more severe medial temporal lobe atrophy. WAIS-III and HDS-R were used to assess the presence of cognitive impairment. We used the Open Essence (OE) test to evaluate olfaction.

Results: In the dementia group, there was a significant correlation between Z-scores and the results of the olfaction test as well as the HDS-R test. No correlation was found in the mental disease group. There was no correlation between Z-scores and any items on WAIS-III in either group.

Conclusion: The results of our study demonstrated that the olfaction test as well as the HDS-R test can be used to predict medial temporal lobe atrophy.

Key Words: dementia, medial temporal lobe, olfactory impairment, voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD), Hasegawa's dementia scale-Revised (HDS-R)