

Impacts of age-related changes of olfactory function on human life

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-09-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Miwa, Takaki メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00063891

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

嗅覚の加齢変化と生活、生命への影響

三輪 高喜

金沢医科大学医学部耳鼻咽喉科学

Impacts of age-related changes of olfactory function on human life

Takaki Miwa

はじめに

毎年1回、金沢大学医学部の学生に嗅覚障害の講義をする機会をいただいている。講義の冒頭で学生に尋ねるのは、「五感の中で一番失いたくないのはどれか？」である。9割以上の学生が挙手するのは視覚であり、聴覚と答える学生がちらほらと数名程度。味覚と答える学生も例年1, 2名あり、見た目からグルメ愛好家と思われる。ところが嗅覚が最も大切であると答える学生は、数年に一人と極端に少ない。その理由を聞きたいところではあるが、100余名の学生の前では聞きづらいものがある。このように視覚や聴覚と比較して、嗅覚は軽視されがちな感覚であるが、嗅覚低下や嗅覚障害が生活や人体に及ぼす影響が少なくないことが知られるようになってきた。本稿では、加齢に伴う嗅覚の変化と認知症、フレイルなどにおよぼす影響について、近年の知見をもとに解説する。

嗅覚の加齢変化とリスクファクター

嗅覚も視覚や聴覚と同様、加齢に伴い低下する。しかし、視覚や聴覚の変化は読書や会話などの日常生活の中で自覚し医療機関を受診する機会を得るのに対し、嗅覚の場合、自身の低下に気づくことは稀である。においが生活空間に満ちているにもかかわらず、それを意識して知覚する、すなわち嗅ぐことが少なく、逆に無意識の状態では順応により認識しなくなるという特性を有するためである。また、急性に嗅覚障害が出現する頭部外傷や新型コロナウイルス感染症などとは異なり、加齢に伴う嗅覚低下は徐々に進行することも、低下に気づきにくくしている一因である。

米国のDotyらは、自身が開発した嗅覚同定検査(University of Pennsylvania Smell Identification Test)を用い、嗅覚機能が男性では60歳代から、女性では70

歳代から低下することを報告した¹⁾(図1)。この報告では、すべての年代において、男性よりも女性の方が嗅覚が優れていることも報告した。わが国ではそのような大規模な調査は行われていないが、Saitoらによるスティック型嗅覚同定器具を用いた調査では、男女とも50歳代から嗅覚が低下していると報告した²⁾。

世界各国で嗅覚低下に関する大規模疫学調査がなされており、いずれも加齢により嗅覚が低下するとし、加齢と男性が嗅覚低下のリスクファクターとしている³⁻⁷⁾(表1)。これらの調査を比較すると、問診による調査では嗅覚低下の発生率が数%であるのに対して、嗅覚検査を用いた調査では10%を優に超えており、このことから加齢に伴う嗅覚低下が気づきにくいことがわかる。筆者らが地域の高齢者を対象として行った調査でも、対面で行った嗅覚同定検査では67%に嗅覚低下を認めたのに対し、事前に行った自記式アンケートでは90%以上が自分自身の嗅覚は正常であると答えていた。

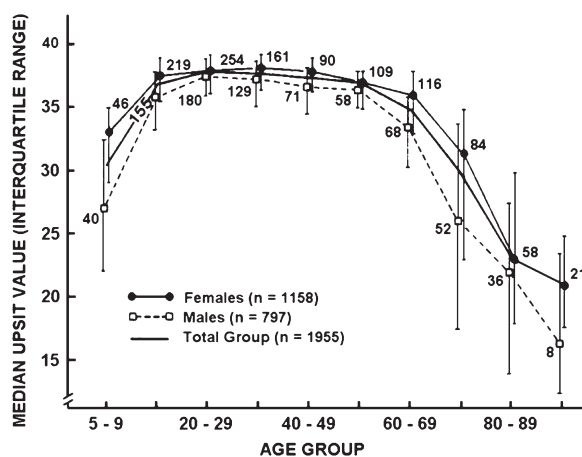


図1. 嗅覚同定能の年代別、男女別変化(文献1より)

表1. 嗅覚障害の発生率とリスクファクター

調査名	調査年	国	対象数	評価法	発生率	リスクファクター
NHIS ³⁾	1993	米国	約8万人	問診	1.4%	
OLFACAT ⁴⁾	2003	スペイン	9,348	4臭テスト	検知障害 19.4% 認知障害 48.8%	加齢 男性 低学歴 嗅覚障害の既往
SPBS ⁵⁾	2001	スウェーデン	1,387	SOIT	19.1%	加齢 男性 鼻茸 糖尿病
BDOS ⁶⁾	2005-2008	米国	2,838	SDOIT	3.8% 男性 5.6% 女性 2.4% < 35歳 0.6% > 65歳 13.9%	加齢 男性 鼻茸 鼻中隔湾曲症 動脈硬化
KNHANES ⁷⁾	2009	韓国	7,306	問診	4.50% 男性 4.7% 女性 4.2%	喫煙(女性) 加齢 男性 鼻副鼻腔炎 B型肝炎 低収入 空気汚染

NHIS; National Health Interview Survey
 OLFACAT; Olfaction in Catalonia survey
 SPBS; the Skövde population-based study
 BDOS; Beaver Dam Offspring Study
 SOIT; Scandinavian Odor Identification Test
 SDOIT; San Diego Olfactory Identification Test
 KNHANES; Korean National Health & Nutrition Examination Survey

嗅覚低下による生活の質の変化と生活の支障

嗅覚障害により生活の質 (QOL) が低下することも数多く報告されている。しかし、これらの報告はいずれも嗅覚障害患者すなわち嗅覚障害を自覚している患者を対象としたものであり、嗅覚低下を自覚していない高齢者において、嗅覚の低下に基づくQOLの変化に関する報告はない。一方、日常生活における支障に関して、筆者らの調査では、最も頻度の高い支障として、食品の腐敗に気づかない (73%) が挙げられ、以下、ガス漏れに気づかない (56%)、食事がおいしく食べられない (50%)、料理の味付けに支障をきたす (46%)、煙に気づかない (40%) と続いた⁸⁾。この調査も嗅覚障害患者を対象としたものであり、自覚のない嗅覚低下例には当てはまらないが、これらは日常生活で起こりうることであり、嗅覚低下をきたす高齢者は、気づかぬうちにこれらの危険に近づいているとともに、間接的にQOLの低下につながっている可能性がある。また、食欲の低下や調理の支障は、糖や塩分の摂取にも影響が出るため、過剰摂取、過小摂取に繋がり、生活習慣病の発生と悪化を招く可能性がある。

嗅覚低下と認知症

アルツハイマー病 (AD) やレビー小体型認知症ならびに認知症を伴うパーキンソン病では、高頻度に嗅覚低下を合併することが報告されている。さらにこれらの疾患では、認知症が現れる前の段階あるいは軽度の認知障害の段階で嗅覚低下が出現することも知られるようになった。日本鼻科学会発行の嗅覚障害診療ガイドライン⁹⁾においても、「嗅覚障害の診断は神経変性疾患の早期発見に有用か?」とのクリニカルクエストが設けられており、強いエビデンスレベルで有用であるとされている。

ADとその前段階である軽度認知障害 (MCI) では、一次嗅覚野である嗅内野皮質から神経原線維変化が生じるため早期に嗅覚障害が発生する¹⁰⁾¹¹⁾。Wilsonら¹²⁾による認知機能低下のない高齢者に対する前向きコホート研究では、嗅覚同定能が平均以下の高齢者では、平均値以上の嗅覚機能を有する高齢者と比較して、5年後にMCIとなる確率が50%増加すると報告されている。さらに、Devanandら¹³⁾は、MCI患者を対象とした研究により、以下の5つの指標の組み合わせによりMCIからADへの移行が高い確率で推測できると報告した。5つの指標とは、①嗅覚同定能、②言語

性記憶, ③髄液アミロイドβ42, ④MRIによる海馬と⑤嗅内野皮質の容積である. 中でも嗅覚同定能に関しては, 健常対象者ならびにMCIでもADに移行しなかった対象では, 事前の嗅覚同定能は正常であったのに対し, ADに移行したMCI患者では, 事前の嗅覚同定能が低値であったと報告した. すなわち, 嗅覚低下はMCIやADを早期に発見できる指標であり, MCIの時点で発見することにより, ADへの進行を予防し, 適切な介入により要介護への進行を防ぎ, 健康な状態に戻すことが可能となる. しかし, 先述のごとく高齢者の多くは嗅覚低下を有しており, その中からMCI, ADへと進行を示す高齢者を簡便に見つけ出すことが重要となる. われわれの研究において, 日本人に馴染みの深い12種類のにおいを含む嗅覚同定検査 (Open Essence) を用いた検討では, 健常高齢者, MCI患者, AD患者と進むに連れて嗅覚同定能は低下し, 中でもカレー, メントールのにおいが三者の間に有意な差を認め正解率が低下した. すなわち, カレーのにおいがわからなくなったら, 認知症を疑う必要がある. また, 本邦において, MRI画像から早期ADに特徴的にみられる海馬, 扁桃, 嗅内野皮質の萎縮度を計測するための画像処理ソフトウェアVSRADが開発されており, MCI, ADの早期発見に一役買えるものと思われる¹⁴⁾.

嗅覚低下とサルコペニア・フレイル

フレイルとは, 加齢とともに心身の活力が低下し, 生活機能が障害され, 心身の脆弱化が出現した状態と定義される. フレイルは身体面, 社会面, 精神面と多次元の領域にわたり, それらが悪循環を繰り返し, 健康な状態から認知症, 誤嚥性肺炎, 関節障害などを招いた結果, 寝たきりとなり, 介護度を上げる要素となっている. 一方で, フレイルはMCIと同様, 適切な介入により健康な状態に戻すことができ, 要介護を防

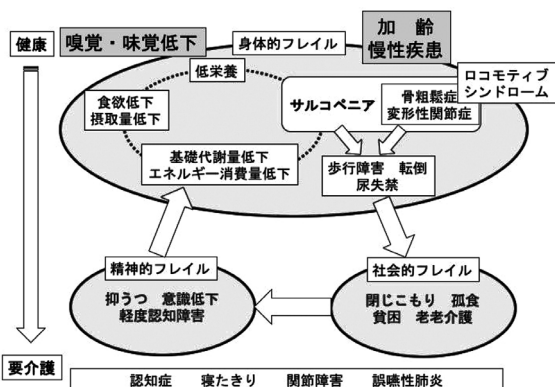


図2. フレイルサイクル (文献15をもとに改編, 作図)

ぐことが可能になるとされている. 図2にフレイルサイクルを示すが, 身体的フレイルはその中にさらにサイクルを有し, 食欲低下, 摂取量の低下から低栄養状態を招き, そこにサルコペニアが加わることで歩行障害や転倒が生じ, そこから社会的フレイルがもたらされる. 社会的フレイルには閉じこもりや孤食, 貧困, 老老介護が含まれ, そこから精神的フレイルすなわち抑うつ, 意識低下, MCIの状態となり身体的フレイルを招くという悪循環を描いている¹⁵⁾.

筆者の教室では, 嗅覚低下, 味覚低下とフレイルとの関係に着目し, 近隣住民を対象とした調査を行った. 嗅覚, 味覚測定のほか, 体力測定, 食品摂取頻度, 味わいに関する調査, 日常動作の調査などを行ったが, その結果, 65歳以上の141名中, 67%に嗅覚低下を, 45%に味覚低下を有し, 嗅覚, 味覚の両方の低下を示す高齢者が31%存在した. 一方, 両障害とも認めない高齢者は19%であった. また, 141名中, 38%がサルコペニア, プレサルコペニアを示し, 48%がフレイル, プレフレイルを示した. サルコペニアの有無により嗅覚低下の発生頻度が異なり, サルコペニアのない高齢者ではその57%に嗅覚低下を認めたのに対し, サルコペニア, プレサルコペニアではそれぞれ92%, 78%と高頻度で嗅覚障害が存在していた. フレイル, プレフレイルも同様であり, それぞれ89%, 72%に嗅覚低下が存在していた. また, 体組成測定値と嗅覚低下との関連では, 女性において嗅覚低下者では体脂肪が多く, 体タンパク質量が少ないとの結果であった¹⁶⁾. さらに共分散構造分析を用い, 嗅覚低下, 味覚低下からサルコペニアにつながるモデル構築を検討したところ, 嗅覚低下は味覚低下よりもより有意に「味わい力」の低下をもたらし, 「食欲」, 「おいしく食べる」, 「食べ物の味を感じる」, 「健康に向かう力」の低下により, 「食に対する関心」の低下をきたし, 「スポーツ」, 「散歩」, 「近所の人との会話」など「活動性」の低下をきた

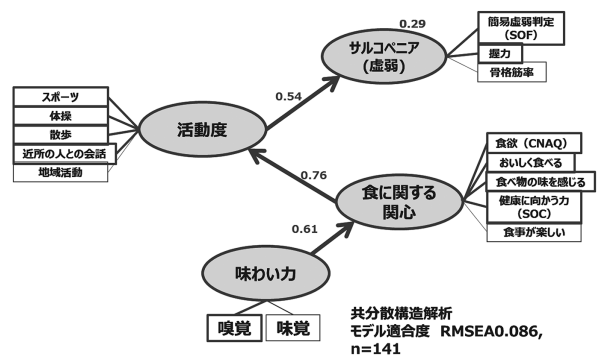


図3. 嗅覚低下とサルコペニアの関連性

し、その結果、「フレイル指数」、「握力」の低下をきたしてサルコペニアにつながる事が判明した(図3)。したがって、嗅覚の低下がフレイル、サルコペニアを招く一因であると結論した。

それでは嗅覚低下によるフレイル、サルコペニアを回避する手段はあるのであろうか。仮に嗅覚低下があったとしても、サルコペニアにつながる因子を回避することによりサルコペニアが回避できる可能性がある。そのためには、食に関する関心や日常生活の活動度を高める工夫を凝らすことが有用である。食べ物のおいしさを構成する要素の根本は、甘味、酸味などの基本味であるが、それに香りやコク、広がり、厚みが加わって「風味」が形成される。そこに食品の温度、硬さ、粘り、形状、色や光沢、さらに噛んだときの音が変わり「食味」が形成され、更に環境要素すなわち、雰囲気や湿度などの環境、食習慣や文化などの食環境、健康状態や心理状態などの生体環境が加わるによりおいしさが形成される。したがって嗅覚や味覚の低下があったとしても、ここに示した他の要素を加えることによっておいしく食べることが可能である。また、活動度の低下予防には、適度な運動習慣が重要とされている。週に3回以上の汗をかく程度の運動が嗅覚低下を予防するとの報告もあり¹⁷⁾、運動は嗅覚低下、フレイル、認知症すべてにおいて予防効果があるといえる。

嗅覚低下は寿命を縮めるのか？

2012年、オーストラリアのGopinathら¹⁸⁾は、嗅覚障害、嗅覚低下が死亡リスクを高めるというショッキングな報告を行った。60歳以上の1,636名を対象としたコホートスタディにより、嗅覚正常な対象では5年後の死亡率が8.3%であったのに対し、嗅覚低下者では21.8%と高く、死亡率が嗅覚障害の程度と相関したとの報告である。また、米国のPintら¹⁹⁾は、57歳以上の約3,000名のコホート調査により、嗅覚脱失者は正常者と比較して5年後の死亡率が4倍高くなると報告した。そして嗅覚脱失を有することによる死亡の危険度は、心不全、糖尿病、脳卒中、癌、慢性閉塞性肺疾患を有する対象よりも高いと報告した。また、米国のSchubertら²⁰⁾は、聴覚、視覚、嗅覚のうち、1つの感覚障害があると全く障害のない対象と比較して15年後の生存率が低下し、2つあるいは3つの感覚障害があると更に生存率が低下すると報告した。この論文では、視覚や聴覚と比較して、嗅覚が唯一、生存率低下の危険度を増しているとしている。さらにイタリアのLaudisioら²¹⁾は、嗅覚障害によるフレイルの増加と

生存率の低下に関連し、それらがIL-6の増加と関連していることから、嗅覚障害によるフレイルと死亡率増加に炎症が関与していることを示唆した。この研究報告では、高齢者の52%がフレイル、プレフレイルを有しているとしており、筆者らの研究とほぼ同様の結果を示した。

嗅覚低下の予防

嗅覚低下が認知症と関連するとともにフレイルとも関連することを述べた。また、フレイルと認知症が相互に関連することも周知の事実である。嗅覚障害が死亡のリスクを高めるのは、認知症やフレイルを介しているのかもしれない。認知症やフレイルの予防に関しては、数多くの論文、著書が出されている。それでは嗅覚低下を予防する手段はないのかを考察した。

嗅覚低下の予防策として最初に考えられるのは、嗅覚低下に対するリスクファクターの回避である(表1)。最大のリスクファクターである加齢と男性であることは避けようもないが、それ以外のリスクファクター、すなわち鼻副鼻腔疾患、動脈硬化や糖尿病などの生活習慣病に関しては適切な治療と予防により回避する手段がある。また、喫煙も嗅覚低下のリスクファクターの一つであるが、禁煙活動の啓発が有用であろう。さらなる積極的な嗅覚低下の予防策として、前述の習慣的な運動が挙げられる。週に3回以上、汗をかく程度の運動をすることにより、10年後の嗅覚低下の危険率が0.73と減少するのに対し、鼻副鼻腔疾患の有病者では1.47、過去5年以内の喫煙者の危険率が1.82といずれも有意に上昇したことが報告されている¹⁷⁾。さらに、欧州を中心に嗅神経性嗅覚障害の治療として嗅覚トレーニングが用いられている。1日2回、バラ、ユーカリ、クローブ、レモンのおいをそれぞれ10～15秒ずつ嗅ぐという方法である²²⁾。この方法を高齢者に4か月間行うことにより、嗅覚低下が予防されたとのletterが報告されている²³⁾。嗅覚の中樞経路として、海馬、扁桃が含まれており、においの刺激はこれらの部位も刺激している。したがって、恒常的なにおい刺激が、嗅覚低下を防止するとともに、認知機能の低下防止さらには認知症の治療にも効果を発揮するのではないかと想像を膨らませている。

おわりに

においは目で見ることができない。嗅覚障害は他者から気づかれにくい感覚障害である。ましてや加齢に伴う嗅覚低下は、ほとんどの高齢者自身が気づい

ていない。嗅覚低下が認知症やフレイルと深く関わることが知られるようになったのは近年のことである。嗅覚低下の予防が認知症やフレイルの予防につながるのか否か、今後の研究の展開に期待される場所である。

余談ではあるが、学生に嗅覚の重要性について講義をした後に、改めて五感の中で最も大切にしたい感覚について尋ねることがあるが、それでも嗅覚と答える学生が増えたことはこれまで経験していない。

参 考 文 献

- 1) Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, et al. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226(4681): 1441-1443, 1984
- 2) Saito S, Ayabe-Kanamura S, Takashima Y, et al. Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit. *Chem Senses* 31(4): 379-391, 2006
- 3) Hoffman HJ, Ishii EK, MacTurk RH. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci* 855: 716-722, 1998
- 4) Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2: 2012; (6). pii: e001256. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001256
- 5) Brämerson A, Johansson L, Ek L, et al. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope* 114(4): 733-737, 2004
- 6) Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chem Senses* 37(4): 325-334, 2012
- 7) Lee WH, Wee JH, Kim DK, et al. Prevalence of subjective olfactory dysfunction and its risk factors : korean national health and nutrition examination survey. *PLoS One*. May 9; 8(5):e62725, 2013 doi: 10.1371/journal.pone.0062725
- 8) Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, et al. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127(5): 497-503, 2001
- 9) 日本鼻科学会嗅覚障害診療ガイドライン作成委員会：嗅覚障害診療ガイドライン。日鼻誌 56: 487-556, 2017
- 10) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82(4): 239-259, 1991
- 11) Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 55(1): 84-90, 1998
- 12) Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry* 64(7): 802-808, 2007
- 13) Devanand DP, Liu X, Tabert MH, et al. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 64(10): 871-879, 2008
- 14) 松田博史. アルツハイマー病の画像診断. 日老医誌 49: 425-430, 2012
- 15) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(3): 146-156, 2001
- 16) Harita M, Miwa T, Shiga H, et al. Association of olfactory impairment with indexes of sarcopenia and frailty in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 19(5): 384-391, 2019
- 17) Schubert CR, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, et al. Association of exercise with lower long-term risk of olfactory impairment in older adults. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139(10): 1061-1066, 2013
- 18) Gopinath B, Sue CM, Kifley A, et al. The association between olfactory impairment and total mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67(2): 204-209, 2012
- 19) Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, et al. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One* 9(10): e107541, 2014
- 20) Schubert CR, Fischer ME, Pinto AA, et al. Sensory Impairments and Risk of Mortality in Older Adults. *J Gerontol A Biol Med Sci* 72(5): 710-715, 2017
- 21) Laudisio A, Navarini L, Margiotta DPE, et al. The Association of Olfactory Dysfunction, Frailty, and Mortality Is Mediated by Inflammation: Results from the InCHIANTI Study. *J Immunol Res* 2019: 3128231
- 22) Hummel T, Rissom K, Reden J, et al. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 119(3): 496-499, 2009
- 23) Schriever VA, Lehmann S, Prange J, et al. Preventing olfactory deterioration: olfactory training may be of help in older people. *J Am Geriatr Soc* 62(2): 384-386, 2014