

重度嗅覚障害はパーキンソン病認知症の前駆徴候である

武田 篤^{1)*}

要旨：われわれは最近、嗅覚障害がパーキンソン病 (PD) 認知症の併発を予測する徴候であることを報告した。重度嗅覚障害を示す PD 群は認知機能低下と関連して報告されて来た脳代謝低下分布を示した。また volumetric MRI による検討から、嗅覚障害は扁桃体や他の辺縁系をふくむ局所脳萎縮と関連していることが明らかとなった。ドパミン補充療法の発達、そして高齢発症例の増加により、現在 PD の予後をもっとも大きく悪化させるのは随伴する認知症の存在であることが知られている。しかしながらその発症を早期に的確に予測できる方法論は未だ確立していない。嗅覚テストは今後、進行期 PD の治療において重要な役割を果たして行くと考えられる。

(臨床神経 2013;53:91-97)

Key words：嗅覚低下、パーキンソン病認知症、OSIT-J、PET、MRI

はじめに

周知の通り James Parkinson が最初にパーキンソン病 (PD) を記載した際には「知性と感覚は保たれる」とされていた¹⁾。しかしながら現在、病初期より PD には特有の認知機能障害がきわめて高率にみられること²⁾、そして進行とともにしだいにそれらは増悪し、最終的には 80% 程度の例で認知症にまでいたる可能性があることが知られて来ている^{3)~5)}。更に、PD にもなう認知症 (PDD) は PD の予後を左右するもっとも大きな障害因子の一つであることもまた明らかとなり⁶⁾、そのマネジメントの重要性が広く認識されるにいたっている。こうした変化の背景として、ドパミン補充療法を中心とした治療法により運動機能障害を軽減することが長期にわたって可能となって来たこと、また人口の高齢化にともない高齢発症の PD 例が多くなっていることが挙げられるであろう。

われわれは PD の代表的な非運動症状の一つである嗅覚障害が認知機能障害と密接に関連していること⁷⁾、そして重度嗅覚障害を示す症例は 3 年以内に 40% 程度の確率で PDD に以降すること⁸⁾を報告した。本総説では PDD の概念、PD における嗅覚障害の特徴、そして嗅覚障害と認知機能障害の関連、その病態基盤について解説をし、最後に今後の展望について述べてみたい。

PD と認知症

振戦・筋強剛・無動といった運動症候の他に、ほとんどの PD 症例でそれ以外の症状、すなわち非運動症状がみられる。その中には、古くから知られる自律神経障害の他、抑うつ、

不安障害などの精神症状がふくまれ、近年とくに注目されて来ている⁹⁾。そして多くの症例で病初期から特有の認知機能障害がみられることもしだいに明らかとなって来た¹⁰⁾。中でも遂行機能障害や注意障害そして視空間認知障害は非常に多くの症例でみられることがわかっている¹¹⁾。これらは PD の進行とともにしだいに増悪し、更に病期が進むと病初期には比較的保たれている記憶や言語機能の障害がこれらにしばしば加わる。こうした障害が日常生活に支障をきたすレベルにまで達した状態を Movement Disorder Society (MDS) の専門委員会では PDD と定義している¹²⁾。これによれば、認知機能障害を示す他疾患を慎重に除外した上で、「PD の発症・診断確定後に出現、進行増悪した日常生活に障害をきたすレベルの認知障害を示すもので、変動する注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害、自由想起障害による記憶障害の四つの中核的な認知機能障害の内少なくとも二つの障害をとまなうもの」を probable PDD と定義している (Table 1)¹²⁾。また MDS の専門委員会は PDD 診断のアルゴリズムも推奨・提案している。これは日常診療にもちいることのできる簡便なアルゴリズムとしてのレベル 1 のアルゴリズムと、専門医療機関において主に研究を目的として使用するためのレベル 2 のアルゴリズムからなっている¹³⁾。

これまでに PDD へと進展する PD 症例のリスク因子として、年齢が高い、運動機能の重症度が高い (とくに筋強剛、姿勢反射障害、歩行障害が顕著な症例) などが一貫して挙げられて来ている。また姿勢反射障害が顕著な臨床型 (postural instability gait difficulty; PIGD type)¹⁴⁾、注意機能障害が早期からめだつ例¹⁵⁾、レム睡眠行動障害の合併例¹⁶⁾は、認知機能障害の合併頻度がより高いとする報告もある。これまで報告されて来た横断研究では PD 全体の中で 20~40% 程度の

*Corresponding author: 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 [〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1]

¹⁾東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

(受付日：2012 年 10 月 31 日)

Table 1 Diagnostic criteria for PDD proposed by the Movement Disorder Society (modified from reference 12).

I	中核的な特徴
1.	Queen Square Brain Bank Criteria による PD の診断
2.	PD の診断が確定した後に、いつの間にか出現し、緩徐に進行増悪する認知障害であり、病歴・臨床・心理検査の上から以下の特徴を有する <ul style="list-style-type: none"> ・一つ以上の認知要素の障害を示すこと ・発症前のレベルよりも増悪がみられること ・運動機能障害や自律神経機能障害とは独立して、(社会的に、職業面で、介護の上で)日常生活上の支障を生じていること
II	随伴する臨床的特徴
1.	認知面での特徴 <ul style="list-style-type: none"> ・注意障害：障害はいつとはなしに出現し、注意を要する作業を上手くできない。症状は一日の中で、あるいは一日ごとに変動するばあいがある。 ・遂行機能障害：開始・計画・手順の構築・ルールの気付き、概念の転換や維持を要する作業の障害。思考の速度低下 (bradyphrenia) ・視空間認知障害：視空間の認識、構築を要する作業の障害 ・記憶障害：最近の出来事に関する自由な想起の障害、あるいは新しい材料を学習する必要のある作業の障害。通常、記憶障害はヒント (Cue) があると改善する。再認記憶は通常自由想起記憶よりも保たれる。 ・言語障害：中心となる言語機能は概ね保たれる。単語の想起障害や複雑な文章の総合的な理解が損なわれるかもしれない
2.	行動面での特徴 <ul style="list-style-type: none"> ・アパシー：自発性の低下。モチベーション、興味、努力を要する行動の欠如 ・抑うつや不安をふくむ性格や気分の変調 ・幻覚：多くは幻視、通常は複合的に構成された人間や動物、物体の像が見える ・妄想：通常、被害妄想的、たとえば不貞の疑惑など、あるいは幻影の同居人 (家の中に招かれざる客がいる) の妄想 ・日中の過剰な眠気
III	PDD を除外するものではないが、診断を不確かにする特徴 <ul style="list-style-type: none"> ・認知機能障害を生じる可能性があるが認知症の原因ではないと考えられる他の異常の存在、たとえば、脳画像における血管障害の存在など ・運動機能障害と認知機能障害の発症時期が不明確であるばあい
IV	他の状態または疾患による認知機能障害が示唆され、PDD の診断を信頼をもってすることを不可能とする特徴 <ul style="list-style-type: none"> ・他の原因によってのみ生じたと考えられる認知・行動障害、たとえば <ul style="list-style-type: none"> 以下の原因による急性の意識障害 <ul style="list-style-type: none"> a. 全身性の疾患や病態 b. 薬物による中毒 DSM-IV によって診断された大うつ病 ・MINDS-AIREN 準拠した“Probable Vascular dementia”の診断に合致するもの
	Probable PDD
A.	上記 I の中核的な特徴をともに有する
B.	上記 II の随伴する臨床的特徴の内以下を有する <ul style="list-style-type: none"> ・四つの中核的な認知領域 (変動する可能性のある注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害、ヒントによって通常改善される自由想起記憶の障害) の内の少なくとも二つが障害される典型的な認知機能障害プロフィールを示す ・行動面での特徴 (アパシー、抑うつ・不安障害、幻覚、妄想、日中の過度の傾眠) の内の少なくとも一つがみられることは probable PDD の診断を支持するものの、必須ではない
C.	上記 III の特徴はいずれも有さない
D.	上記 IV の特徴はいずれも有さない
	Possible PDD
A.	上記 I の中核的な特徴をともに有する
B.	上記 II の随伴する臨床的特徴の内以下を有する <ul style="list-style-type: none"> ・一つまたはそれ以上の非典型的な認知機能障害プロフィール、たとえば、顕著なあるいは感覚性 (流暢性) 失語、あるいは注意障害をともなわない純粋な記憶保持の障害 (記憶障害はヒントや、あるいは再認課題によって改善されない) ・行動面での特徴はともなってもともなわなくても良い
	あるいは
C.	上記 III の特徴が一つまたはそれ以上みられる
D.	上記 IV の特徴はいずれも有さない

症例がPDDであるとされる⁵⁾が、報告によりPDDの割合が多少ことなるのはおそらく背景となるPD患者集団の年齢構成の違いを反映していると思われる。実際、幾つかの縦断研究によりPDからPDDへの進展は平均10年程度でおり、20年程度の調査期間においておよそ8割がPDDに移行すると報告されている³⁾⁵⁾。DLBと比較したとき、PDDの有病率はおよそ10分の1であるとされている⁵⁾。これらを総合すると、仮に本邦におけるPD症例を10~15万人とすると、およそ2~6万人のPDD症例が存在すると考えられ、DLB症例はその10倍程度、すなわち20~60万人程度であると推定される。

パーキンソン病における嗅覚障害

前述のごとくパーキンソン病では中脳黒質のドパミン神経の変性・脱落に起因する振戦・固縮・無動および姿勢反射障害といった特徴的な運動症状の他、嗅覚障害・自律神経障害(便秘・排尿障害・陰萎・起立性低血圧・発汗異常)・睡眠障害・高次脳機能障害および精神症状など多彩な非運動症状を高率にともなうことが明らかになっている⁹⁾。中でも嗅覚障害は運動症状の発症前(pre-motor phase)からすでにみとめられる代表的な症状であるため、PDの早期診断への応用に向けた研究が数多くなされてきた¹⁷⁾。これまでの報告によると、PD患者の約75%に嗅覚検知閾値の上昇を、約90%に匂い識別覚の障害をみとめるとされている。すなわち嗅覚障害は4主徴の一つである振戦よりも高頻度にとめられる所見である。また嗅覚障害の程度が運動障害・認知機能障害の重症度や治療内容とはあまり関連せず経過を通してほぼ一定であることや、PDの診断時には嗅覚障害はすでに両側性に出現していることなども以前から報告されており、これらの特徴からは嗅覚障害がPDの運動症状出現以前にすでに大部分完成していることが推察される。このように嗅覚障害はPDにおけるきわめて一般的な初期徴候と考えられるが、興味深いことに患者は自分自身の嗅覚障害をしばしば認識しておらず、嗅覚検査をおこなわないかぎり日常診療の場では見過ごされてしまうことから注意が必要である。その他、PDの嗅覚障害の特徴としては、完全な嗅覚脱失は少ない、男性よりも女性の方が軽い傾向がある、ドパミン補充療法など抗パーキンソン病薬では改善しないことが知られている¹⁸⁾。

そもそもPDの嗅覚障害については1975年にAnsariとJohnsonによって最初に記載され¹⁹⁾、後にペンシルバニア大学のDotyらを中心に詳細な検討がなされてきたが¹⁸⁾²⁰⁾、これまではPDの嗅覚障害の有無は認知機能障害をふくめて他の臨床症候とは関連しないというのが定説であった。しかし近年の病理および脳画像研究の進歩によって、PDでは扁桃体や海馬・眼窩前頭野といった嗅覚伝導路の中核側にも病初期からレビー小体の出現などの神経変性病理が出現しえること²¹⁾²²⁾、早期PD患者においてこれらの部位の萎縮の程度が嗅覚障害の重症度と相関することなどが明らかにされ²³⁾、臨床研究からも重度嗅覚障害をともなうPD患者では早期から

記憶障害や視空間認知機能障害といったPD特有の認知機能障害をともしやすいことが示されてきている⁷⁾²⁴⁾。これらの結果を受けて近年、少なくとも重度の嗅覚障害は認知機能障害と密接に関係しているものと推察されるにいたった²⁵⁾。

重度嗅覚障害はパーキンソン病認知症の前駆症状である

前述の通り、現状ではPDDの発症を事前に早期から正確に予測することは困難である²⁶⁾。そこでわれわれはPDD発症のリスク因子を解析する目的で、東北大学病院神経内科学外来通院中の認知症の無いパーキンソン病患者82名を対象に3年間の縦断研究をおこなった。研究参加基準は、①発症年齢40歳以上、②研究参加時の年齢が55~75歳、③Hoehn-Yahr重症度が1~3度。除外基準は、①他の精神・神経疾患の既往、②頭部MRIでの異常所見、③MMSE24点以下、④認知症の重症度分類Clinical Dementia Rating(CDR)で1以上、を挙げた。エントリー時には更に、OSIT-Jによる嗅覚検査をおこなった。OSIT-Jは日本人向けに開発された匂い識別覚の検査法で、12種類の嗅素をマイクロカプセルに封入しスティック状のパラフィンに混ぜ込んだもので構成されている²⁷⁾。検査に際しては、パラフィン紙に塗付した後に擦り合わせることでマイクロカプセルを潰して匂いを発生させ、それが何の匂いかを被検者に判定させる。この方法は従来の嗅覚検査法と比較して操作が簡便で保存中の匂い物質の劣化も少ないという利点がある。

3年間の観察期間の前後で臨床評価に加えてFDG-PET検査および脳MRI検査などを完了した患者47名が最終的に主な解析の対象となった。OSIT-Jスコアが5点以上の嗅覚正常または軽度障害群と比較して、OSIT-Jが4点以下の重度嗅覚障害群はエントリー時点から前頭葉と後頭葉を中心とする脳部位に代謝低下をみとめていた(Fig.1)⁸⁾。3年後のフォローアップ時にはこの差異は更に大きくなり、重度嗅覚障害群は、前頭葉・後頭葉の広範な代謝低下のみならず、帯状回を中心とした脳半球内側面の顕著な脳代謝低下を示した。またvolumetric MRIでも重度嗅覚障害群は、エントリー時より帯状回、前頭葉眼窩面などを中心に脳萎縮を呈していた。非常に興味深いことに3年間のフォローアップ期間において、重度嗅覚障害群は脳代謝の顕著な低下傾向を示したにもかかわらず、脳萎縮については有意の進行増悪を示さなかった(Fig.1,2)⁸⁾。臨床的にも重度嗅覚障害群は、認知機能の低下傾向に加えて、運動機能も顕著に進行増悪傾向を示し、予後不良群に分類された⁸⁾。実際、3年間のフォローアップ期間中に、47例中10例がPDDに移行した。Table2にPDD移行例の臨床的特徴を示すが、共通してOSIT-Jが4点以下であったが、その他の認知・運動機能については共通した特徴を示さなかった。逆にいえば、OSIT-Jが5点以上であった症例からは1例もPDDへの移行例をみなかった。実際、多変量ロジスティック回帰分析(ステップワイズ法)による解析でも重度嗅覚検査が認知症発症予測にもっとも有用であることが確認され、OSIT-Jのスコアが1SD(2.8点)低下する毎に

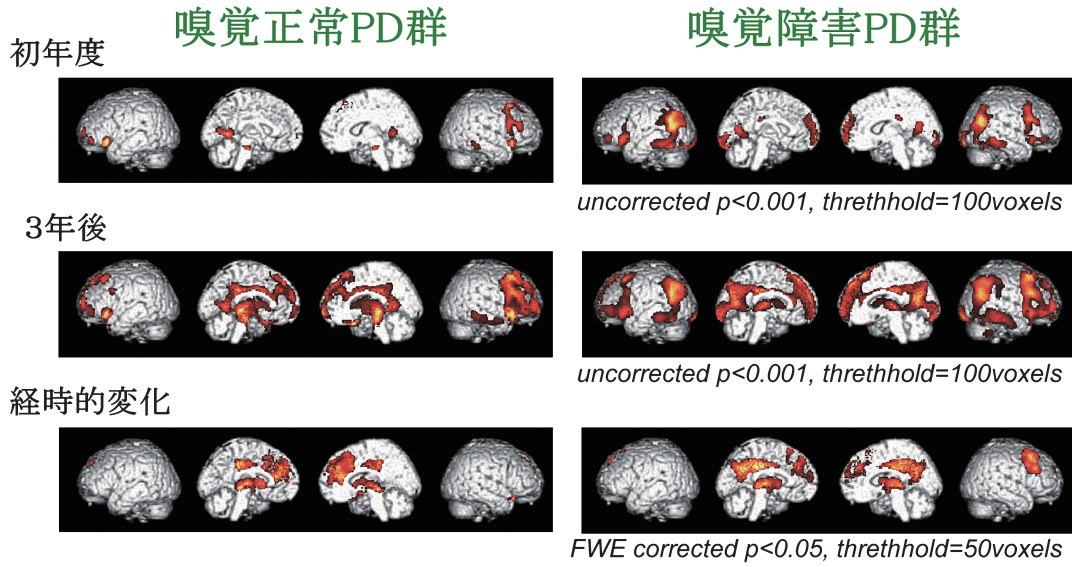


Fig. 1 Changes in brain metabolism measured by FDG-PET.

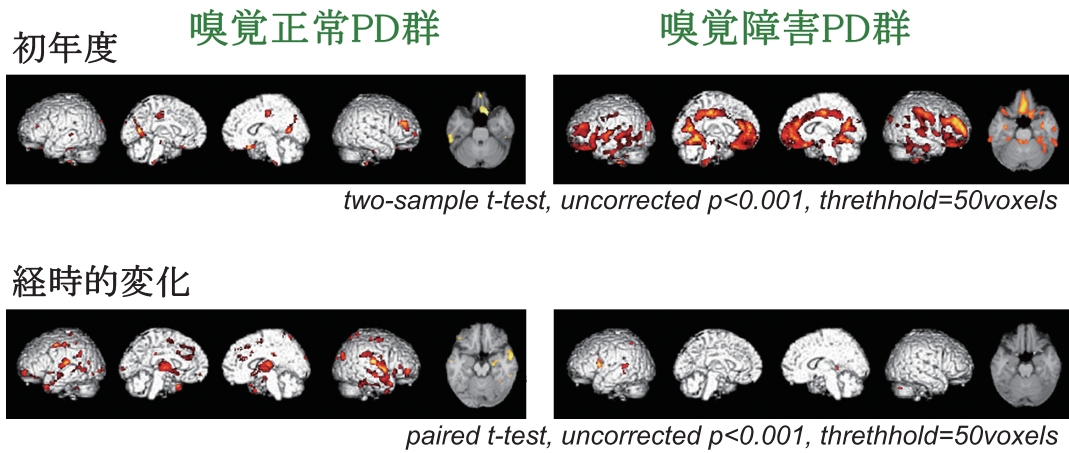


Fig. 2 Changes in brain atrophy measured by volumetric MRI.

Table 2 Clinical features of cases developed dementia.

症例	年齢	性別	発症年齢	Hoehn-Yahr重症度	レボドパ換算内服量	MMSE	CDR	UPDRS3	運動病型	初発症状	OSIT-J
1	61歳	男性	51歳	3度	1,025 mg	29	0.5	29	無動固縮型	振戦	1
2	62歳	男性	55歳	3度	450 mg	26	0.5	16	無動固縮型	固縮	4
3	73歳	男性	71歳	2.5度	500 mg	30	0	9	無動固縮型	振戦	0
4	63歳	男性	59歳	3度	300 mg	25	0	27	振戦優位型	振戦	4
5	59歳	男性	55歳	2.5度	500 mg	25	0.5	18	無動固縮型	固縮・無動	3
6	72歳	男性	70歳	2.5度	150 mg	25	0.5	16	無動固縮型	固縮・無動	2
7	70歳	男性	69歳	2度	225 mg	30	0	18	無動固縮型	振戦	2
8	72歳	女性	70歳	2度	200 mg	25	0	14	振戦優位型	振戦	2
9	68歳	女性	61歳	3度	450 mg	27	0	17	無動固縮型	振戦	1
10	72歳	男性	59歳	3度	650 mg	26	0.5	25	無動固縮型	振戦	0

認知症発症のオッズ比が18.7倍上昇するという結果をえている⁸⁾。

PDにおけるアセチルコリン神経系の異常をしらべた最近の研究では扁桃体および海馬におけるアセチルコリン神経系の機能低下が嗅覚障害と相関することが示されているが²⁸⁾、複数の画像研究などによりPDの嗅覚障害が辺縁系の障害と密接に関係しているとの結果が報告されている⁷⁾²³⁾²⁹⁾³⁰⁾。辺縁系の障害と認知症の関連は以前から知られているが、嗅覚検査はこのような病変の検出にとくに有用であるものと期待される。つまりPDにおける嗅覚障害は辺縁系を中心とした高次嗅覚野への病理進展を反映したものである可能性が非常に高く、嗅覚検査によって嗅覚障害の程度を定量的に評価することにより、辺縁系への病理進展の程度が推定でき、さらには将来の認知症発症の予測が可能となりえることが示唆される。

おわりに：今後の展望

PDDではアセチルコリン神経系が低下しており、その程度はむしろアルツハイマー病よりも重度であること³¹⁾、そしてコリンエステラーゼ阻害剤がPDDの認知機能障害に対してある程度の有効性を示すことが知られている³²⁾。しかしながらPDD発症後の平均余命が3年程度であるとの報告³³⁾からも明らかな通り、認知症を発症してからの治療介入では遅すぎ、その効果には限界があることが自ずから明らかである。加えて随伴する幻覚・妄想などの精神症状のため、運動機能を犠牲にしてドパミン補充療法を制限せざるをえないばあひもしばしばあり、これがPDD発症後の予後をさらに厳しいものとしている。しかし前述のように、PDD発症を早期に的確に予測できるバイオマーカーはこれまでになく、適切な治療介入のタイミングは確立されていない¹¹⁾。一方、抗コリン剤がパーキンソン病の運動症状改善にもちいられてきた経緯から、パーキンソン病に対するコリンエステラーゼ阻害剤の使用については慎重を期すべきであるとの意見も強かったが、実際のPDDやあるいは類縁疾患であるDLBに対するコリンエステラーゼ阻害剤による治療介入の結果からは、多少の振戦の増悪以外は、少なくとも大きな運動機能障害の増悪傾向は示されていない³⁴⁾³⁵⁾。のみならず最近のコリンエステラーゼ阻害剤による転倒の軽減効果の報告³⁶⁾や、認知症を発症していない早期PDにおけるアセチルコリン神経系の活動性低下と歩行スピード低下との正の相関関係の報告³⁷⁾などから、アセチルコリン神経系の賦活が潜在的にパーキンソン病の運動機能を改善する可能性さえ示唆されて来ている。

以上の結果から、PDDの臨床像が完成する前に、重度嗅覚障害をマーカーとしてコリンエステラーゼ阻害剤による治療介入をすることにより、予後改善ができるのではないかと考えるにいたった。そこで今後、重度嗅覚障害を示したPD群に対して、コリンエステラーゼ阻害剤による治療介入試験を実施予定である。具体的にはOSIT-Jのスコアが4点以下のPD群を対象として、ドネペジル5mgのランダム化二重盲検試験を企画している。本臨床試験により、現在認知機能

低下によって制限されているPDの予後を大きく改善できる治療介入方法が確立できることを期待している。

謝辞：本研究の成果は多くの共同研究者の協力によりえられた。中でも東北大学パーキンソン病研究グループの先生方の御協力に深く感謝したい。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体講演料：ノバルティス社、グラクソ・スミスクライン社、日本ペーリンガーインゲルハイム社、エフビー社

文 献

- 1) Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:223-236; discussion 222.
- 2) Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: The quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011;26:1022-1031.
- 3) Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, et al. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *Int J Clin Pract* 2008;62:1581-1587.
- 4) Burn DJ. The treatment of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2010;20:672-678.
- 5) Johansen KK, White LR, Sando SB, et al. Biomarkers: Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:307-315.
- 6) Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010;75:1270-1276.
- 7) Baba T, Takeda A, Kikuchi A, et al. Association of olfactory dysfunction and brain. *Metabolism in Parkinson's disease. Mov Disord* 2011;26:621-628.
- 8) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012;135:161-169.
- 9) Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591-596.
- 10) Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011;26:1814-1824.
- 11) 武田 篤. Parkinson's disease dementia (PDD). *日臨増刊号認知症学 (下)* 2012;1012:350-355.
- 12) Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-1707.
- 13) Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22:2314-2324.
- 14) Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:585-589.
- 15) Taylor JP, Rowan EN, Lett D, et al. Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented Parkinson's disease independent of motor phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1318-1323.

- 16) Vendette M, Gagnon JF, Decary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007;69:1843-1849.
- 17) 武田 篤, 菊池昭夫. パーキンソン病と嗅覚. *Clin Neurosci* 2007;25:46-47.
- 18) Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13 Suppl 3:S225-228.
- 19) Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1975;28:493-497.
- 20) Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988;38:1237-1244.
- 21) Hubbard PS, Esiri MM, Reading M, et al. Alpha-synuclein pathology in the olfactory pathways of dementia patients. *J Anat* 2007;211:117-124.
- 22) Silveira-Moriyama L, Holton JL, Kingsbury A, et al. Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex. *Neurosci Lett* 2009;453:77-80.
- 23) Wattendorf E, Welge-Lussen A, Fiedler K, et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2009;29:15410-15413.
- 24) Morley JF, Weintraub D, Mamikonyan E, et al. Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:2051-2057.
- 25) Parekh V. Parkinson disease: sniffing out dementia. *Nat Rev Neurol* 2011;7:358.
- 26) Docherty MJ, Burn DJ. Parkinson's disease dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:292-298.
- 27) 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* 2006;31:379-391.
- 28) Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:1747-1754.
- 29) Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, et al. Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:19-24.
- 30) Takeda A, Saito N, Baba T, et al. Functional imaging studies of hyposmia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289:36-39.
- 31) Hirano S, Shinotoh H, Eidelberg D. Functional brain imaging of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:963-969.
- 32) Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD006504.
- 33) Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010;133:1755-1762.
- 34) Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: A randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2010;27:1230-1238.
- 35) Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012;72:41-52.
- 36) Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, et al. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1263-1269.
- 37) Rochester L, Yarnall AJ, Baker MR, et al. Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease. *Brain* 2012;135:2779-2788.

Abstract**Severe olfactory dysfunction is a predictor of dementia with Parkinson's disease**Atsushi Takeda, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Division of Neurology, Department of Neuroscience and Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine

Recently, we identified that hyposmia, one of the most typical non-motor features in Parkinson's disease (PD), was a predictive feature of PDD (Parkinson's disease dementia). The multivariate logistic analysis identified severe hyposmia and visuoperceptual impairment as independent risk factors for subsequent dementia within 3 years. The patients with severe hyposmia had an 18.7-fold increase in their risk of dementia for each 1 SD (2.8) decrease in the score of odor stick identification test for Japanese (OSIT-J). We also found an association between severe hyposmia and a characteristic distribution of cerebral metabolic decline, which was identical to the findings observed in PDD. Furthermore, volumetric magnetic resonance imaging analyses demonstrated close relationships between olfactory dysfunction and the atrophy of focal brain structures, including the amygdala and other limbic structures. Dementia is one of the most debilitating symptoms of PD. Despite its clinical importance, the development of dementia is still difficult to predict at early stages. As cognitive impairments are known to be associated with poor prognoses in PD, olfactory tests may be a useful tool for the management of PD cases especially in advanced stages.

(Clin Neurol 2013;53:91-97)

Key words: hyposmia, Parkinson's disease dementia, OSIT-J, PET, MRI
