

嗅覚を指標とした認知機能低下評価の有用性の探索

Exploring the Usefulness of Evaluating Cognitive Decline Using Olfaction as an Index

福本 高大¹⁾ 江崎 俊文¹⁾ 浦上 克哉²⁾

ABSTRACT

Objectives In this study, we reanalyzed the results of our previously reported paper to see if there were more useful odorant combinations that could test for cognitive decline.

Methods The resulting olfaction scores of 223 subjects were used for reanalysis, with changes in the number of odorant varieties and the allocation of each odorant component, to exploratory analysis of conditions for higher sensitivity and specificity.

Results Six odorants were selected: toothpaste, butter, India ink, apple, soap and *Hinoki*. When toothpaste was scored 2 points, butter 2 points, and India ink 3 points out of a total of 10 points, the sensitivity was 0.75, 0.85, 0.76, the specificity was 0.69, 0.99, 0.79, the AUC was 0.78, 0.97 and 0.84 for healthy control vs MCI groups, healthy control vs AD groups, and MCI vs AD groups, respectively.

Conclusions The combination of odorants found in this study may discriminate between healthy individuals and those with MCI or AD, thus facilitating early screening for cognitive decline among Japanese patients at high risk of cognitive decline and dementia.

(UMIN ID: UMIN000041794)

(Jpn Pharmacol Ther 2023 ; 51 : 225-33)

KEY WORDS Dementia, Mild cognitive impairment, Early diagnosis, Screening test, Biomarker

はじめに

認知症は本邦において2012年に約460万人、2060年には最大1100万人が罹患すると報告されている¹⁾。また認知症予備群と考えられている軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment, 以下 MCI) は2012年時点で400万人と推計されており、高齢者の

約4人に1人が認知症とその発症予備軍と考えられている²⁾。

認知症はアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease, 以下 AD), 脳血管障害等が原因となり複雑性注意, 遂行機能, 学習および記憶, 知覚-運動, 言語, 社会的認知の6領域のうち1領域以上が有意に低下する症候群である³⁾。また症状の進行は不可逆的である

¹⁾小林製薬株式会社 日用品事業部 ²⁾鳥取大学 医学部

Takahiro Fukumoto and Toshifumi Ezaki: Household Division, Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.; Katsuya Urakami: Faculty of Medicine, Tottori University

ため、早期介入により予防、発症の遅延が重要であると考えられている⁴⁾。そのため認知機能の低下を早期に検査できる手法の確立が喫緊の課題である。

認知症およびMCIは問診, Mini Mental State Examination(以下MMSE), Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (以下MoCA-J)等の神経心理検査により認知症の有無を包括的に検査した後に臨床症状, 画像・検査所見により鑑別を行うが, 近年認知機能の低下を早期に検査する手法が複数報告されている⁵⁾。

われわれは認知機能低下以前に嗅覚機能の低下が起きることに注目し, 3種類の香料の組み合わせにより認知機能の低下を早期に検査できることを報告した⁶⁾。本研究では臨床試験の結果を再解析し, 認知機能低下を検査できるより有用な香料の組み合わせがないか検討した。

I 対象と方法

1 倫理および試験実施

本試験は, たかはしクリニック倫理審査委員会において審査され, その承認(2020年9月15日承認)を得て実施した。試験実施に先立って, 当該試験の概要を公開データベースUMIN臨床試験登録システムに登録した(UMIN試験ID: UMIN000041794)。試験は, アルツククリニック東京, くどうちあき脳神経外科クリニック, ばんどうクリニック, かない内科の4医療施設において, 2020年9月から2021年4月までの期間に実施された。

試験実施にあたっては, ヘルシンキ宣言に則り, 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し, 対象者に対して試験実施前に同意説明文書を用いて説明を行い, 対象者本人の自由意思に基づいた同意を文書で得たうえで実施した。

2 対象者

年齢が40歳以上90歳未満で, 健常または, MCIの既往がある, またはADの診断を受けている日本人男女を対象にした。事前検査としてMMSEおよび認知症専門医による問診を行い, MMSEのスコアが28点以上の人を健常, 24点以上27点以下で過去にPetersenらの基準^{7,8)}に基づいて診断された者をMCI, MMSEスコアが23点以下であり, 過去に国

際疾病分類第10版(ICD-10), 精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)またはNIA-AA(米国立老化研究所・アルツハイマー病ワークグループ)基準のいずれかを用いて認知症専門の医師による診断を受けた者をADとした。また, ADに関して, 自覚症状や嗅覚のスコアを適切に表現できると医師が判断した者をAD対象者とした。さらに, AD対象者においては, 直接または法的に認められた代理人から書面で同意を得られる参加者のみを対象とした。その他, 除外基準に該当しない223名を最終的に研究対象者とした。

本試験の除外基準を以下に記載する。①過去に香料に対してなんらかのアレルギー反応を示したことがある者, ②妊娠中もしくは妊娠を希望する者, ③原因の明らかな嗅覚障害と診断されている者, ④てんかんを合併している, または既往歴がある者, ⑤うつ病等の精神疾患を合併している, または既往歴がある者, ⑥同意取得日の1ヵ月以内にMMSEやMoCA-Jを受けた者, ⑦嗅覚機能に著しい影響を与えることが予測される者(嗅覚試験当日に喫煙したことを申し出た者, 嗅覚試験当日に花粉症, 鼻炎, および慢性副鼻腔炎等の嗅覚機能低下の懸念があると申し出た者, 嗅覚試験当日に香水の使用を申し出た者, 嗅覚試験前日から当日までに香りの強い食べ物を摂取したことを申し出た者), ⑧寝たきりの状態や意識障害を有し重度のADと判断された者, ⑨現在喫煙している者, ⑩その他, 研究責任医師, または分担医師により本研究の対象として不適切であると判断された者。

3 試験方法

本試験は, 多施設共同単群非盲検非ランダム化試験である。研究手順を図1に示す。研究責任医師が各参加者の認知状態を評価し(MMSE⁹⁾, MoCA-J¹⁰⁾をそれぞれ使用), 健常者については事前に嗅覚スクリーニング検査を行った。医師は, Petersenらの基準, ICD-10, DSM-5, またはNIA-AAに基づいてMCI, ADと研究開始時点での研究対象者の認知状態を診断した。また, 背景情報(年齢, 性別, 既往歴および合併症, 薬剤使用状況, サプリメント摂取状況, その他認知症予防に関する介入の有無など)は研究開始時点に収集した。健常対象者は, 嗅覚障害を確認するため, 事前に嗅覚スクリーニング

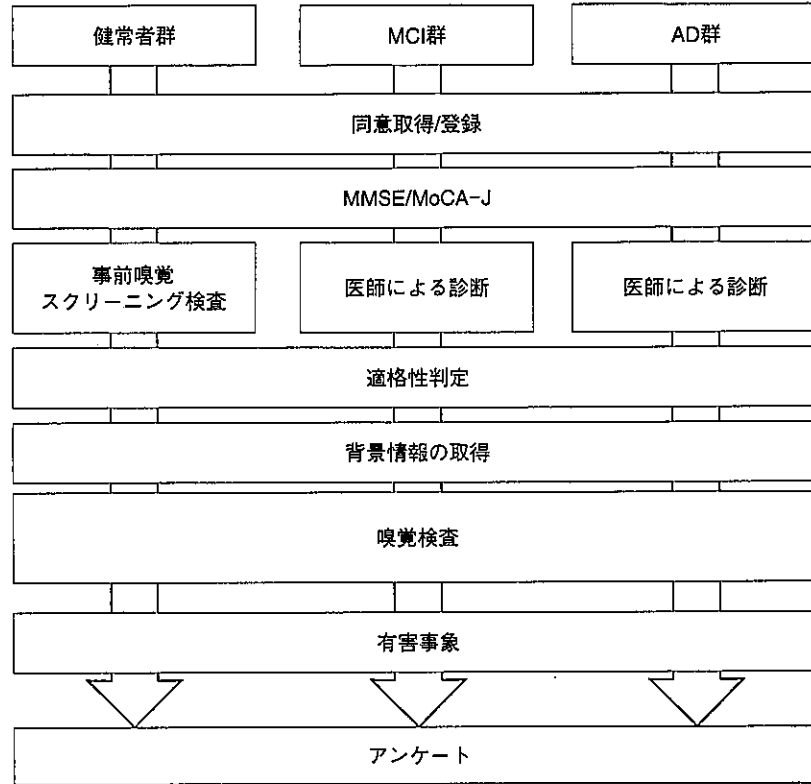


図 1 同意取得から嗅覚試験までの流れ

検査を受けた。計 5 枚の紙のうち、2 枚に同一の基準香り物質をつけ、においを嗅いでもらい、においのついた 2 枚を選択することができた健常対象者を嗅盲(当該試験における嗅覚機能に異常がある状態)ではないと判定し、研究対象者とした。基準香り物質として 5 種類の香りを用いて嗅覚スクリーニング検査を実施し、1 種類でも識別できない場合は、試験参加に不適格と判断した。健常対象者、MCI 対象者、AD 対象者には、小林製薬(株) (大阪市) が開発した 10 種の香り物質を用いて、研究責任医師による嗅覚検査を実施した。

嗅覚検査は、二つの異なる濃度 (弱い/強い) が用意された 10 種類の香り物質、合計 20 種類を用いて実施した。研究責任医師と研究協力者は、香りを嗅ぐ順番が異なる五つの香料セットからランダムに一つずつサンプルを選択し、研究参加者に試験した。これによって、研究参加者は香りを嗅ぐ順番が異なる五つのグループに分けられたことになる。嗅ぎ分けには紙コップを利用し、二つの異なる濃度のものを別々に試験し、各試験の間に数分間の休息時間を設けた (図 2)。香り物質が正しく識別されるごとに

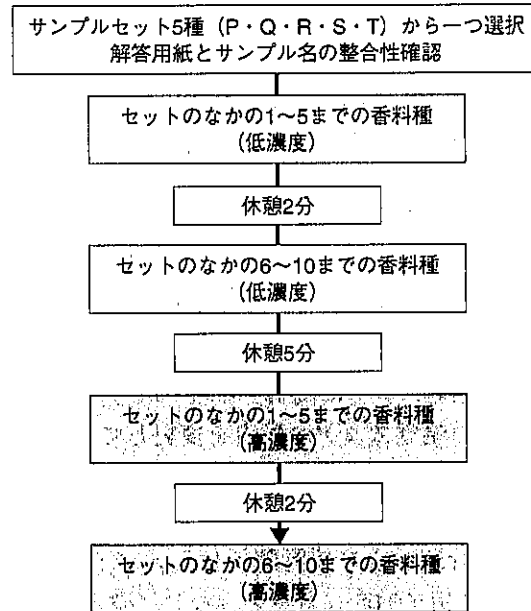


図 2 嗅覚試験概要

1 点が割り当てられ、正解数の合計を嗅覚スコアの総得点とした。

香りの種類は、みかん、歯磨き粉、バター、墨汁、りんご、石鹸、コーヒー、ひのぎ、バニラアイス、

蒸れた靴下の10種類であった。これら10種類の香り成分は、倫理的に不適切な香り成分(腐敗臭, 排泄物の臭い, 刺激物, 有害成分など)ではないこと, IFRA (International Fragrance Association: 国際化粧品香料協会) 11を満たしており安全性が確認されたことから選ばれたものである。

嗅覚試験中に発生した有害事象のデータは, 試験開始からアンケートの終了まで収集し記録した。

4 統計解析

本試験に登録し, 嗅覚テストを完了した参加者をFAS (full-analysis set) と定義した。プロトコール違反がなく, プロトコールを遵守していると判定された参加者をPPS (per-protocol analysis set) と定義した。登録後に重大なプロトコール違反があった参加者, または登録後に不適格と判断された参加者は除外された。解析対象集団は, 健常対象者100名(40~60代男女84名, 70~80代男女16名), MCI対象者61名(40~60代男女17名, 70~80代男女44名), AD対象者62名(40~60代男女12名, 70~80代男女50名)であった。

健常対象者の嗅覚スコアは, Kruskal-Wallis検定を用いてMCI群またはAD群と比較した(多重比較にはSteel-Dwass法を用いた)。嗅覚スコアと認知機能評価(MMSE, MoCA-Jスコア)の相関係数(スピアマンの順位相関係数)を算出した。

識別性を評価するため, 嗅覚スコアを用いて疾患レベル別にReceiver Operating Characteristic (ROC)分析を行い, 感度, 特異度, Area Under the Curve (AUC) および嗅覚スコアのカットオフ値を算出した。

また, 嗅覚スコアに使用する香り成分数および各香り成分の嗅覚スコアの配点を変更してROC解析を行い, それぞれの感度, 特異度を求める解析を探索的に実施した。

データ管理および統計解析は, メビックス(株)が行った。 P 値 <0.05 は有意とみなし, 検定はすべて両側とした。統計解析はSASソフトウェア, バージョン9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて実施した。

II 結 果

1 被験者背景

被験者の組入れから解析までのフローは図1に示す。本研究の被験者はインフォームドコンセントの時点で40歳以上, 90歳未満の認知機能の低下のない健常者(以下, 健常者), MCIまたはADの診断を受けている男女を対象とした。被験者を医師の診断とMMSEのスコアに基づいて健常(MMSEスコア28以上), MCI(MMSEスコア27以下, 24以上), AD(MMSEスコア23以下)と定義した。また嗅覚検査当日に嗅覚機能に変化があった者(喫煙者, 花粉症・鼻炎・慢性副鼻腔炎による嗅覚機能の低下, 嗅覚検査前日からの香水の使用, においの強い食品の摂取など), 寝たきり, 意識障害を伴う重度のADと判断された者, 現在喫煙者, その他医師により研究参加に不適切と判断された者は研究対象から除外した。

各群の平均年齢と人数は, 健常者100名, 平均年齢は 57.4 ± 11.7 歳, MCI61名, 平均年齢は 72.8 ± 10.6 歳, AD62名, 平均年齢は 76.3 ± 8.8 歳であった⁶⁾。

2 香料の組合わせと点数配分の検討

先行研究で認知機能検査に有用であることが見いだされた3種類の香料と本研究で嗅覚検査に使用したその他7種類の香料の組合わせによってより認知機能低下の検出精度が向上しないか検討した(Appendix 1, 2: 香料の組合わせ一覧)。

多くの香料を使用することで検査時間が長くなることも想定されるため, 比較的短時間で認知機能検査が可能となる香料個数, および香料の安定性の悪かったコーヒー, 蒸れた靴下を除き, 歯磨き粉, バター, 墨汁, りんご, 石鹸, ひのきの6種類の香料の組合わせを選抜した。またこの組合わせのなかで, 各香料が正解した際のスコアの配点を検討し, 歯磨き粉を2点, バターを2点, 墨汁を3点, 計10点満点の配点にしたところ, 健常者とMCIの判別は感度, 特異度, AUCはそれぞれ0.74, 0.69, 0.78, 健常者とADの判別では0.85, 0.99, 0.97となった(表1: 感度, 特異度テーブル, 図3: AUC)。また本組合わせによるカットオフ値をもとに, 健常者, MCI, ADの分布を求めたところ, 健常者は9~10

表 1 各群間の診断精度

| | 健常者と MCI | 健常者と AD | MCI と AD |
|--------|----------|---------|----------|
| スコア合計点 | 10 | | |
| カットオフ値 | 9 | 6 | 5 |
| 感度 | 0.74 | 0.85 | 0.76 |
| 特異度 | 0.69 | 0.99 | 0.79 |
| AUC | 0.78 | 0.97 | 0.84 |

点, MCI は 5~8 点, AD は 0~4 点の領域にそれぞれもっとも多く分布し, 0~4 点の範囲に該当する健常者は 1 名もいなかった (表 2, 図 4)。

3 本認知機能検査と MMSE, MoCA-J との相関解析

実際の臨床現場で認知機能検査として広く用いられている MMSE, MoCA-J と本研究で見いだされた 6 香料を用いて作成した認知機能検査との相関解析を行った。本認知機能検査と MMSE, MoCA-J との相関係数はともに 0.73 であった。

III 考 察

先行研究で報告した 3 種類の香料では感度, 特異度, AUC はそれぞれ健常者と MCI の判別では 0.74, 0.70, 0.76, MCI と AD の判別では 0.82, 0.98, 0.95 である。本研究で新たに見いだした 6 種類の香料の組み合わせは 3 種類のものと比較し, 健常者と MCI の判別では特異度が 0.01 低下しており, AUC が約 0.02 向上している。特異度は偽陽性が高いと低下する指標であり, AUC が検査精度の指標であるため, 香料 6 種類は既報の 3 種類と比較し, 偽陽性は増加するが測定精度は向上していると解釈できる。また実際の臨床現場で広く使用される MMSE, MoCA-J と比較し, 相関係数が高いことが確認された。6 種類の香料を嗅ぎ, そのにおいを回答するという, 比較的短時間で可能な検査でも, MMSE, MoCA-J との相関が高く, これら認知機能検査の代替品としてあるいはこれら認知機能検査よりも前に行う簡易的な事前スクリーニング検査として有用である可能性が示唆された。また嗅覚という従来の手法とは異なる角度での検査であるため, MMSE, MoCA-J との併用することで, MCI 群の判定の際に多角的な判断基準を提供しうる可能性が示唆される。

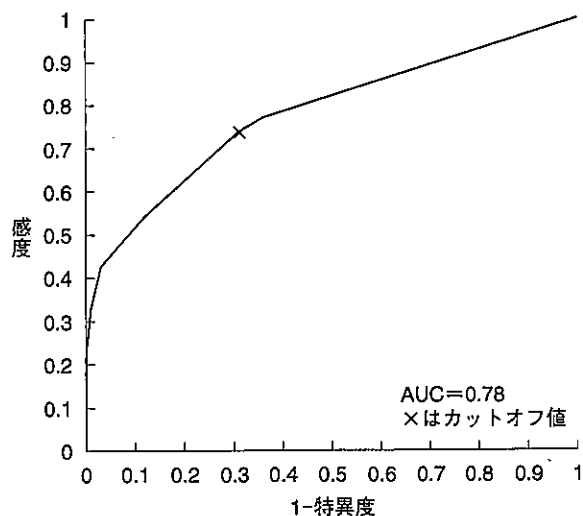


図 3a AUC 曲線 (健常者群-MCI 群間)

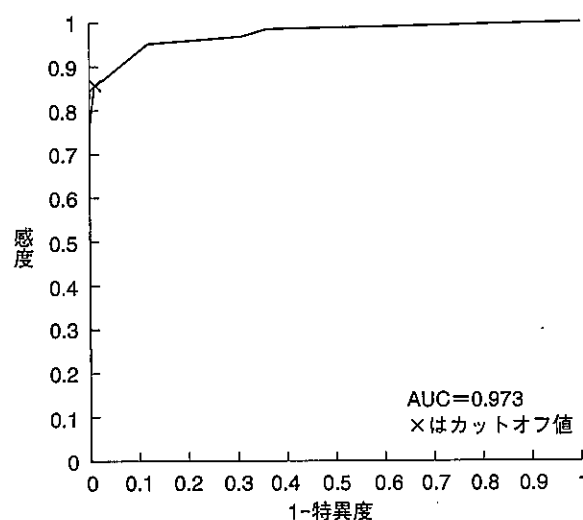


図 3b AUC 曲線 (健常者群-AD 群間)

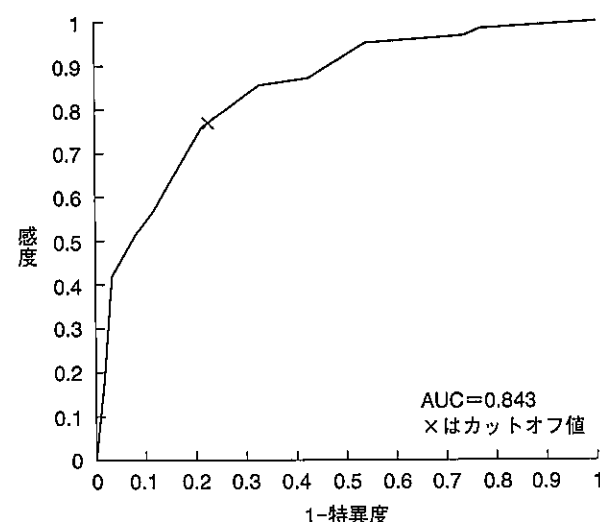


図 3c AUC 曲線 (MCI 群-AD 群間)

表 2 各群の嗅覚スコア分布

| 嗅覚スコア | 健常者 | | MCI | | AD | |
|-------|-----|------|-----|------|-----|------|
| | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % |
| 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.6 | 11 | 17.7 |
| 1 | 0 | 0.0 | 1 | 1.6 | 15 | 24.2 |
| 2 | 0 | 0.0 | 3 | 4.9 | 6 | 9.7 |
| 3 | 0 | 0.0 | 2 | 3.3 | 3 | 4.8 |
| 4 | 0 | 0.0 | 6 | 9.8 | 12 | 19.4 |
| 5 | 1 | 1.0 | 7 | 11.5 | 6 | 9.7 |
| 6 | 2 | 2.0 | 6 | 9.8 | 1 | 1.6 |
| 7 | 9 | 9.0 | 7 | 11.5 | 5 | 8.1 |
| 8 | 19 | 19.0 | 12 | 19.7 | 1 | 1.6 |
| 9 | 5 | 5.0 | 2 | 3.3 | 1 | 1.6 |
| 10 | 64 | 64.0 | 14 | 23.0 | 1 | 1.6 |
| 全症例数 | 100 | | 61 | | 62 | |
| 平均スコア | 9.2 | | 6.7 | | 2.9 | |

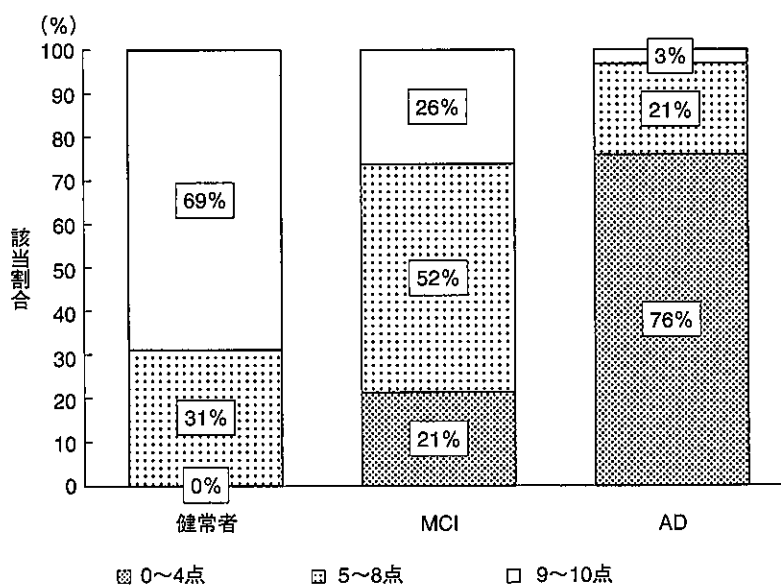


図 4 各群のカットオフ値を参照した該当者割合

結 論

本研究より、6種類の香料を用いた新たな嗅覚検査によって、健常者、MCI、ADを高精度に判別できる可能性が示唆された。また、比較的短時間で検査できるため簡易な事前スクリーニングとして活用できる可能性、他の認知機能検査との組み合わせによる多角的な判断基準を提供できる可能性が示唆された。嗅覚機能の低下を検出し認知機能の低下を早期

に把握することで、早期に予防介入し発症の遅延へとつながることを期待する。

【利益相反】 本研究の研究費および香料は小林製薬㈱から提供されたが、試験は第三者機関により適切に実施された。また共著者である浦上克哉は小林製薬㈱の寄附金による認知症予防学講座（寄附講座）の所属であるため、給与等は小林製薬㈱より支給されている。

【謝辞】 本研究を行うにあたりご指導いただきました、鳥取大学医学部保健学科認知症予防学講座（寄附講座）教授浦

上克哉先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 内閣府. 平成 29 年版高齢社会白書. 2017.
https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/zenbun/29pdf_index.html
- 2) 厚生労働省老健局. 認知症施策の総合的な推進について. 2019.
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_05144.html
- 3) 日本神経学会. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 2017.
- 4) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413-46.
- 5) Velayudhan L, Ryu S-H, Raczek M, Philpot M, Lindsay J, Critchfield M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int Psychogeriatr* 2014; 26 (8): 1247-62.
- 6) Fukumoto T, Ezaki T, Urakami K. Verification of the association between cognitive decline and olfactory dysfunction using a DEmentia Screening Kit in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and normal cognitive function (DESK Study): a multicenter, open-label, interventional study. *eNeurologicalSci* 2022; 29, 100439.
- 7) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58 (12): 1985-92.
- 8) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56 (3): 303-8.
- 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12 (3): 189-98.
- 10) Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, Sugiyama M, Ijuin M, Sakuma N, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10 (3): 225-32.

受理日 (2022-12-26), 採択日 (2023-1-24)

Appendix 1 各香料の組合わせとその診断精度

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| パターン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| みかん | | | | | | | ● | | | | | | ● | | | | | | | | | | |
| 歯磨き粉 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| バター | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 墨汁 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| りんご | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 石鹸 | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| コーヒー | | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ひのき | | | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バニラアイス | | | | | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 靴下 | | | | | | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | |
| 香料数 | 3種 | 4種 | 4種 | 4種 | 4種 | 4種 | 4種 | 4種 | 5種 | 5種 | 5種 | 5種 | 5種 | 5種 | 5種 | 5種 | 5種 | 5種 | 5種 | 6種 | 6種 | 6種 | 6種 |
| AUC | 0.953 | 0.957 | 0.96 | 0.954 | 0.964 | 0.958 | 0.96 | 0.959 | 0.959 | 0.957 | 0.967 | 0.961 | 0.964 | 0.957 | 0.971 | 0.963 | 0.965 | 0.971 | 0.968 | 0.969 | 0.967 | 0.968 | 0.973 |
| 健常 vs. AD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| カットオフ値 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 |
| 感度 | 0.82 | 0.87 | 0.87 | 0.84 | 0.87 | 0.85 | 0.85 | 0.87 | 0.87 | 0.87 | 0.9 | 0.89 | 0.89 | 0.87 | 0.9 | 0.87 | 0.87 | 0.89 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| 特異度 | 0.98 | 0.96 | 0.98 | 0.98 | 0.97 | 0.98 | 0.96 | 0.97 | 0.96 | 0.95 | 0.95 | 0.96 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.96 | 0.97 | 0.95 | 0.97 | 0.95 | 0.95 | 0.95 | 0.94 |
| AUC | 0.766 | 0.771 | 0.777 | 0.767 | 0.767 | 0.754 | 0.766 | 0.782 | 0.772 | 0.773 | 0.772 | 0.772 | 0.757 | 0.773 | 0.776 | 0.769 | 0.768 | 0.755 | 0.767 | 0.782 | 0.775 | 0.774 | 0.76 |
| 健常 vs. MCI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| カットオフ値 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 |
| 感度 | 0.74 | 0.74 | 0.75 | 0.74 | 0.75 | 0.74 | 0.74 | 0.74 | 0.48 | 0.74 | 0.49 | 0.46 | 0.46 | 0.48 | 0.44 | 0.46 | 0.44 | 0.46 | 0.44 | 0.51 | 0.52 | 0.51 | 0.51 |
| 特異度 | 0.7 | 0.69 | 0.69 | 0.69 | 0.65 | 0.69 | 0.66 | 0.69 | 0.96 | 0.69 | 0.95 | 0.96 | 0.95 | 0.96 | 0.97 | 0.96 | 0.97 | 0.95 | 0.97 | 0.95 | 0.95 | 0.95 | 0.94 |
| AUC | 0.81 | 0.811 | 0.819 | 0.825 | 0.82 | 0.826 | 0.851 | 0.818 | 0.821 | 0.826 | 0.827 | 0.823 | 0.85 | 0.819 | 0.832 | 0.834 | 0.829 | 0.854 | 0.828 | 0.834 | 0.838 | 0.834 | 0.857 |
| MCI vs. AD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| カットオフ値 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 |
| 感度 | 0.82 | 0.65 | 0.87 | 0.68 | 0.65 | 0.65 | 0.73 | 0.87 | 0.76 | 0.76 | 0.74 | 0.71 | 0.79 | 0.77 | 0.73 | 0.76 | 0.73 | 0.77 | 0.71 | 0.82 | 0.68 | 0.77 | 0.84 |
| 特異度 | 0.64 | 0.84 | 0.61 | 0.89 | 0.87 | 0.85 | 0.9 | 0.61 | 0.8 | 0.8 | 0.77 | 0.77 | 0.79 | 0.77 | 0.82 | 0.84 | 0.85 | 0.82 | 0.79 | 0.75 | 0.89 | 0.75 | 0.74 |

Appendix 1 (つづき)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| バター | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | |
| みかん | ● | | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 歯磨き粉 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| バター | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 墨汁 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| りんご | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 石鹸 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| コーヒー | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| ひのき | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| パニアアイス | ● | | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 靴下 | ● | | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 香料数 | 6種 | 7種 | 7種 | 7種 | 7種 | 8種 | 8種 | 8種 | 9種 | 9種 | 10種 | 3種 | 4種 | 4種 | 4種 | 4種 | 5種 | 5種 | 5種 | 6種 | 6種 | 6種 | 7種 |
| AUC | 0.967 | 0.968 | 0.969 | 0.975 | 0.967 | 0.967 | 0.968 | 0.973 | 0.968 | 0.973 | 0.973 | 0.883 | 0.912 | 0.909 | 0.906 | 0.898 | 0.926 | 0.908 | 0.914 | 0.937 | 0.917 | 0.945 | |
| 健常 vs. AD | カッタオフ値 | 5 | 6 | 6 | 5 | 6 | 7 | 7 | 6 | 8 | 7 | 8 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 | 7 |
| 感度 | 0.9 | 0.9 | 0.89 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.89 | 0.9 | 0.89 | 0.9 | 0.89 | 0.81 | 0.87 | 0.85 | 0.85 | 0.84 | 0.9 | 0.85 | 0.87 | 0.92 | 0.87 | 0.94 | |
| 特異度 | 0.95 | 0.95 | 0.95 | 0.97 | 0.95 | 0.95 | 0.95 | 0.97 | 0.95 | 0.96 | 0.96 | 0.92 | 0.87 | 0.91 | 0.91 | 0.9 | 0.86 | 0.89 | 0.9 | 0.85 | 0.89 | 0.85 | |
| AUC | 0.774 | 0.784 | 0.783 | 0.77 | 0.783 | 0.785 | 0.783 | 0.768 | 0.786 | 0.772 | 0.774 | 0.599 | 0.614 | 0.629 | 0.65 | 0.609 | 0.621 | 0.631 | 0.656 | 0.635 | 0.677 | 0.681 | |
| 健常 vs. MCI | カッタオフ値 | 5 | 6 | 6 | 6 | 7 | 7 | 7 | 8 | 8 | 9 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | |
| 感度 | 0.51 | 0.54 | 0.52 | 0.52 | 0.52 | 0.56 | 0.54 | 0.52 | 0.57 | 0.56 | 0.57 | 0.28 | 0.34 | 0.34 | 0.39 | 0.31 | 0.36 | 0.36 | 0.41 | 0.39 | 0.46 | 0.49 | |
| 特異度 | 0.95 | 0.95 | 0.95 | 0.94 | 0.95 | 0.95 | 0.95 | 0.94 | 0.95 | 0.94 | 0.93 | 0.92 | 0.87 | 0.91 | 0.91 | 0.9 | 0.86 | 0.89 | 0.9 | 0.85 | 0.89 | 0.85 | |
| AUC | 0.831 | 0.841 | 0.839 | 0.86 | 0.831 | 0.837 | 0.835 | 0.855 | 0.84 | 0.857 | 0.857 | 0.828 | 0.843 | 0.837 | 0.831 | 0.826 | 0.842 | 0.827 | 0.827 | 0.844 | 0.826 | 0.845 | |
| MCI vs. AD | カッタオフ値 | 4 | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 5 | 4 | 3 | 6 | 5 | 5 | |
| 感度 | 0.81 | 0.84 | 0.84 | 0.89 | 0.73 | 0.77 | 0.74 | 0.76 | 0.79 | 0.81 | 0.82 | 0.61 | 0.71 | 0.68 | 0.69 | 0.65 | 0.9 | 0.71 | 0.58 | 0.92 | 0.77 | 0.69 | |
| 特異度 | 0.72 | 0.74 | 0.74 | 0.72 | 0.85 | 0.84 | 0.82 | 0.82 | 0.8 | 0.82 | 0.79 | 0.93 | 0.82 | 0.9 | 0.87 | 0.89 | 0.64 | 0.85 | 0.93 | 0.61 | 0.8 | 0.85 | |