

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23530946

研究課題名(和文)アルツハイマー病における書字障害の発現機構と神経基盤の解明

研究課題名(英文)Writing impairments in Japanese patients with mild Alzheimer's disease

研究代表者

林 敦子(Hayashi, Atsuko)

神戸大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：20542286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：軽度認知機能障害(以下MCIとする)25名、軽症アルツハイマー病(以下ADとする)38名、健常者22名を対象とし、漢字・仮名单語の書取、漢字の写字、文章書字課題を行い、対象群間の比較を行った。その結果、仮名单語書取と写字において対象群間に有意差はなかったが、漢字単語書取において軽症ADが有意にMCI、健常者よりも書き誤りが多くみられた。文章書字に関しては、軽症AD、MCIが健常者よりも有意に成績が低下していた。課題によって対象群間の違いが明らかとなり、漢字単語の書取にみられる書字障害はADになってはじめて明瞭となり、文章の書字はMCIにおいても障害がみられる可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated writing abilities in patients with the amnesic type of mild cognitive impairment (aMCI) and mild Alzheimer's disease (AD). To examine the earliest changes in writing function, we used writing tests for both words and sentences with different types of Japanese characters. A total of 25 aMCI patients, 38 AD patients, and 22 healthy controls performed writing to dictation for Kana and Kanji words, copied Kanji words, and wrote in response to a picture story task. For the written Kanji words, the AD group performed worse than the aMCI group and the controls, but there was no difference between the aMCI group and the controls. For the picture story writing task, the mild AD and aMCI groups performed worse than the controls, but the difference between the AD and the aMCI groups was not significant. Our study suggests that narrative writing, which demands complex integration of multiple cognitive functions, can be used to detect the subtle writing deficits in aMCI patients.

研究分野：神経心理学

キーワード：アルツハイマー病 軽度認知障害 失書 神経心理学

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(以下、AD とする)では広範な脳の機能低下が起こり、さまざまな認知機能障害がみられる。失書に関しては、欧米語圏においていくつかの研究がみられ、比較的初期の段階から書字に障害がみられるとされており、横断的な研究からも音韻的に類似した綴りに間違える誤りが多いとされてきた(Hughes et al., 1997)。

本邦においてはAD患者群を対象とした書字障害についての研究が少ない。申請者らの研究では、症例検討から欧米語圏における語彙性失書でみられる音韻的に類似した誤りと類似した機序で出現する可能性が示唆された(林ら、2002)。軽症アルツハイマー病患者群を対象とした研究においては、漢字の書き取りに障害があることが見出され、書き誤りの特徴として無反応が多くみられた。書き誤りと局所脳血流との関連から、無反応は、左下頭頂小葉、左中・下側頭回後部、中前頭回の血流低下と相関が見られ、それらの部位における血流低下は漢字の字形想起、保持さらに書字につながる運動過程に負の効果を持つ可能性があり、書字に必要な神経ネットワークの機能不全と関連していることが示唆された(Hayashi et al., 2011)。

ADの書字障害は言語機能障害、視空間認知障害、全般的機能の低下などと随伴する場合が多いとされる。病状が進行すると、書字には音韻や語彙的側面といった言語的処理過程が影響していると考えられる誤りとともに、視空間的機能、運動パターンといった書字の出力処理過程の障害と考えられる誤りが増加すると示唆されている。

ADだけではなく健常高齢者と認知症の境界状態と考えられる軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment、以下MCIとする)を対象とした書字障害に関する研究も非常に少ない。MCIは正常な加齢に関連する認知機能の低下と、正常な加齢による低下の範囲を逸脱した明らかな異常状態との境界状態にあたる概念である(博野、2001)。横断的な書字障害における変化を調べるために、MCIと軽症AD、健常者について比較検討を行う。

2. 研究の目的

本研究では、軽症ADとMCI、健常者の3群を対象とする。各群に単語の書取・写字、文章書字を行い、それぞれの書字課題における成績の違い、漢字単語書取課題で見られた書き誤りの質的特徴について、3群間での違いを検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象

AD [CDR(Clinical Dementia Rating Scale)1以下]: 36人、MCI: 25人、健常者: 22人を対象とした。被験者群間の平均年齢・教育年数に有意差はなかった(AD: 77.2 ± 4.5歳、11.5 ± 2.2年、MCI: 75.6 ± 6.7歳、

12.0 ± 2.8年、健常者: 74.7 ± 4.7歳、12.6 ± 2.1年)。

MCIはCDR0.5。ADはCDR0.5か1で、NINCDS-ADRDAにおいてprobable ADの診断基準を満たす者。MCIとADの境界例はCDRで区別し、CDR記憶項目0.5かつその他のCDR下位項目のすべてが0.5以下であればMCIとし、CDR下位項目のいずれかが1以上であればADとする。

(2) 課題

以下の単語と文章についての課題を行い、それぞれ正答数について得点化した。

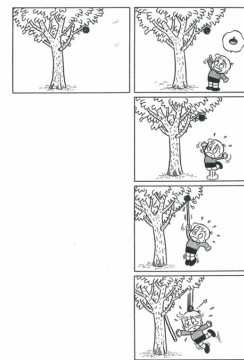
漢字2文字単語の書取

具体語/抽象語各25ずつ計50個(小川・稲村、1974から選択。学習容易性の高いもの)、単語頻度、単語表記頻度ができるだけ高いものを選び、具体性の条件間で有意差がでないようにした(天野・近藤、2000)。50点満点。

2文字漢字単語の写字(10個)。書き取りとの違いをみるために、上記刺激の一部を用いた。10点満点。

仮名書取(上記の刺激から平仮名/片仮名各10個、計20個)。文字種の違いをみた。それぞれ10点満点。

4コママンガの書字による説明[標準失語症検査補助テスト(以下SLTA)の「栗の木と子供」図1]を刺激として用い、書字による説明を求めた。文章書字には情景画説明や自由書字が用いられることが多いが、主題理解の程度を評価し、文章量を増やす目的で4コママンガを用いた。



ここに木があります

図1 4コママンガ「栗の木と子供」

(3) 漢字2文字単語書取の書き誤りの分析

漢字2文字単語の書取に関して、文字ごとに分析を行い、以下の6種類の書き誤りに分類した。

- a. 類音: 目標となる字と同音・類似音の實在字に置き換えられたもの。
- b. 字の置換: 目標となる字と非類似音の實在字に置き換えられたもの。
- c. 手掛り書字: 無反応あるいは1,2画書いて止まってしまう場合、字の一部の手掛り(主には偏や旁)を与えると目標となる字が表記可能。

- d. 想起不可：無反応あるいは1,2画書いて止まってしまう場合、字の一部の手掛りを与えても目標となる字が表記不可。
- e. 形態的誤り：形態的に崩れている非実在字を書いたもの。
- f. 点画の誤り：非実在字ではあるが目標となる字に近いもの。

(4) 4コママンガの書字説明の評価

・SLTAによる評価

SLTAの「マンガの説明」のための段階評価(1~6段階)に準じて基本語7語(「栗」、「取る」など)基本語に関連する語、文法的誤り・文字の誤りについて評価した(全体的評価)。主題の説明に関する評価について0~2点で分析し、情報量については、基本語7語が含まれているか分析した(0~7点)。

・語彙、文法的誤りについての評価

Tsuji-Akimoto et al.(2010)の分類を参考に以下のように評価した。

語彙的誤り：文字の置換、省略、かなの濁点の間違いなど漢字と仮名1文字につき1点とした。

文法的誤り：主語あるいは動詞が欠けている、動詞が主語と対応していない、助詞の置き換え、など1項目につき1点とした。

4. 研究成果

(1) 結果

各課題における得点、評価点について、AD、MCI、健常被験者3群に関して一要因分散分析を用いて分析した。AD、MCI、健常被験者各群における漢字2文字単語書取の誤りの個数、SLTAによる評価(全体、主題説明、情報量)語彙・文法的誤りの点数を図2、3、4に示す。

漢字2文字単語書取、漢字書取の各書き誤り、SLTAによる評価、語彙的誤りについて、被験者群の主効果が有意であり、多重比較(Tukey HSD)を行った。

漢字2文字書取では、ADがMCIと健常者よりも有意に誤りが多く、MCIと健常者間には有意差がなかった。書き誤りについては、類音、想起不可、形態的誤りはADがMCI、健常者よりも有意に多く、MCIと健常者には有意差はなかった。字の置換、手掛り書字についてはADと健常者間にのみ有意差がみられた。点画の誤りはADとMCIに有意差がなく、両者と健常者間に有意差がみられた。

SLTAの全体的評価ではADと健常者、MCIと健常者間に有意差があり、ADとMCIには有意差がみられなかった。情報量、主題説明についてはADと健常者間、語彙に関してはADと健常者、ADとMCI間に有意差がみられた。

漢字写字、仮名書取、文法的誤りについては被験者群間に有意差はなかった。

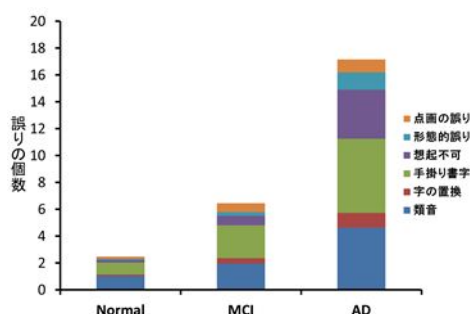


図2 被験者群間における漢字2文字単語書取の書き誤りの比較

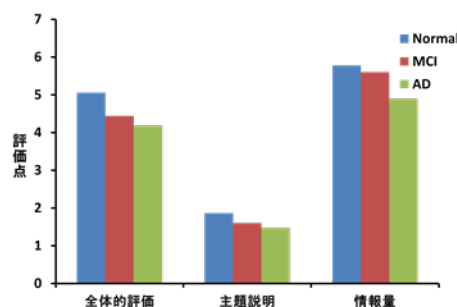


図3 4コママンガ書字説明のSLTAによる評価

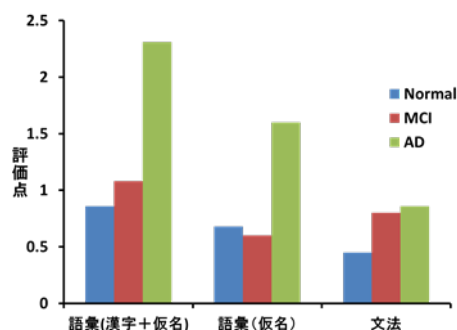


図4 4コママンガ書字説明における語彙・文法的誤りの評価

(2) 考察

仮名書取や写字課題では、軽症ADで障害がみられず、病初期には保たれることが示された。漢字単語の書取において、MCIで健常者に比べ有意な低下は見られず、このような課題で見られる書字障害はADになって初めて明らかになることが確認された。

漢字単語の書取にみられる書き誤りの分析において、軽症ADにみられる特徴は類音、想起不可、形態的誤りがMCIより多いことである。手掛り書字では軽症ADとMCIに有意差が見られないが、想起不可は軽症ADでMCIよりも有意に多く、手掛りがあっても正しい漢字の字形を想起できない場合が増大することが示唆された。このような誤りはADになって有意に増加すると考えられる。

4コママンガのSLTAの評価や語彙の誤りに関してはADと健常者の違いが有意であったが、MCIでは語彙の誤りや、文法、主題の理解といった項目分析において健常者と有

意差がみられなかった。AD においては単語課題での漢字の書字障害だけでなく、文章においても書字障害が明らかとなった。

MCI は 4 コママンガにおける全体的な評価が健常者より有意に低下しており、MCI において文章書字のレベルで書字障害がみられる可能性が示された。項目別の要素的な書字障害については健常者と有意差がないことから、書字障害以外の認知機能障害の影響もあると考えられる。文章書字課題は、単語レベルでの書字課題と比べてより多くの複合的な認知機能を必要とすると考えられ、MCI の軽度の認知機能障害の検出を可能にすると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Hayashi A., Nomura H., Mochizuki R., Ohnuma A., Kimpara T., Suzuki K., Mori E.: Writing Impairments in Japanese Patients with Mild Cognitive Impairment and with Mild Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* (査読有り), 5(3), 309-319, 2015.

Dos Santos Kawata KH., Hashimoto R., Nishio Y., Hayashi A., Ogawa N., Kanno S., Hiraoka K., Yokoi K., Iizuka O., Mori E.: A Validation Study of the Japanese Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* (査読有り), 2(1), 29-37, 2012.

[学会発表](計 11 件)

林 敦子、阪井一雄、松山賢一、山本泰司：LPA(Logopenic Progressive Aphasia)とSD(Semantic Dementia)の特徴を持つ進行性失語の一症例。第 20 回日本神経精神医学会 2015 年 12 月 11 日 石川県、石川県立音楽堂

林 敦子、阪井一雄、松山賢一、山本泰司：類音的錯書が認められた LPA (Logopenic Progressive Aphasia) の一症例 第 39 回日本高次脳機能障害学会学術集会 2015 年 12 月 10 日 東京都、ベルサール渋谷ファースト

林 敦子：軽度認知障害、軽症アルツハイマー病における漢字想起 心理学会第 79 回大会 2015 年 9 月 24 日 愛知県、名古屋国際会議場

Atsuko Hayashi, Hiroshi Nomura, Ruriko Mochizuki, Ayumu Ohnuma, Teiko

Kimpara, Kyoko Suzuki, and Etsuro Mori: Writing Kanji character recall in Japanese patients with mild cognitive impairments and mild Alzheimer's disease. International Neuropsychological Society 2015 Mid-year Meeting, 2015.7. 2. Sofitel Sydney Wentworth, Australia, Sydney

林 敦子、野村 宏、望月るり子、大沼 歩、金原禎子、鈴木匡子、森 悦朗：アルツハイマー病における漢字想起と局所脳血流との関連 第 38 回日本高次脳機能障害学会学術集会 2014 年 11 月 29 日 宮城、仙台国際センター

林 敦子、野村 宏、望月るり子、大沼 歩、金原禎子、鈴木匡子、森 悦朗：軽度認知障害、軽症アルツハイマー病の漢字想起の特徴 第 38 回日本神経心理学会総会 2014 年 9 月 6 日 山形、山形テルサ

林 敦子：軽度認知障害、アルツハイマー病における文章の書字障害 日本心理学会第 77 回大会 2013 年 9 月 21 日 北海道、札幌市産業振興センター

河田サントス ケルシ人美、馬場 徹、横井香代子、西尾慶之、橋本竜作、林 敦子、小川七世、菅野重範、平岡宏太良、飯塚 統、森 悦朗：レビー小体型認知症とアルツハイマー病の認知症患者を区別するためにアデンプルック認知機能検査(ACE-R)日本語版の有用性 第 17 回日本神経精神医学会 2012 年 12 月 8 日 東京、昭和大学

Atsuko Hayashi, Hiroshi Nomura, Ruriko Mochizuki, Ayumu Ohnuma, Teiko Kimpara, Kyoko Suzuki, and Etsuro Mori: Writing impairments in Japanese patients with mild cognitive impairments and with mild Alzheimer's disease. International Neuropsychological Society 2012 Mid-year Meeting. 2012. 6. 28 Radisson Blu Scandinavia Hotel, Oslo, Norway

Atsuko Hayashi, Teiko Kimpara, Ayumu Ohnuma, and Etsuro Mori: Pure agraphia for Kanji characters in a Japanese patient with probable Alzheimer's disease: A 2-year follow-up study. International Neuropsychological Society 40th Annual Meeting. 2012.2.18 Hilton Montréal Bonaventure, Montréal, Canada

林 敦子、金原禎子、大沼 歩、森 悦朗：純粹失書で始まったアルツハイマー病疑いの一症例 第 35 回日本神経心理学会総会 2011 年 9 月 15 日 栃木県、栃木県総合文化センター

6 . 研究組織

(1)研究代表者

林 敦子 ( HAYASHI ATSUKO )

神戸大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：20542286