

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：34309

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01483

研究課題名(和文) 軽度認知障害者および早期アルツハイマー病患者の生活関連動作障害メカニズムの解明

研究課題名(英文) Underpinning mechanisms of functional disability of patients with mild cognitive decline

研究代表者

小田桐 匡 (Odagiri, Masashi)

京都橘大学・健康科学部・准教授

研究者番号：30388904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：生活機能変化をもたらす認知メカニズムを明らかにするため、早期アルツハイマー病患者や軽度認知障害者を対象に、IADL遂行時の眼球運動やエラーの行動学的分析、脳イメージングデータの解析、記憶や遂行機能などの神経心理学的検査を用いて研究を行った。エラー分析によりアルツハイマー病患者同様、軽度認知障害者でもわずかな生活機能障害の存在が明らかとなった。軽度認知障害者の運動計画を反映するとされる超短時間注視は、比較対照群よりも有意に増加した。生活機能障害初期に認められた運動計画の増加は、自動化された行為の潜在的な障害に対する代償作用に相当するのかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症とその介護者のQOLに最も影響する問題の1つは生活機能の自立である。しかし科学的妥当性を持った早期介入方法は未だ確立されていない。軽度認知障害者や早期アルツハイマー病患者の生活機能障害の認知メカニズムの解明により、早期介入方法確立に向けた貢献が期待できる。高次認知機能である遂行機能の下位機能である運動計画等がIADL遂行過程に与える影響について検討した。簡易なIADLであっても軽度認知障害者は運動計画を反映する眼球運動指標が高いことから、学習し自動化された運動であっても、より意識的努力によって遂行していることが考えられた。遂行機能の別の下位機能の検討が今後さらに必要である。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the cognitive mechanisms that cause functional disability in patients with mild cognitive impairment (MCI) and early-onset Alzheimer's disease (eAD), we analyzed behavioral, neurobiological, and neuropsychological data using the number of fixation and action errors during instrumental activities of daily living tasks; brain imaging data by voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, and so on; and the scores of neuropsychological test such as memory, executive function, and so on. The analysis of action errors revealed that a subtle decline in functional ability was observed not only in eADs but also in MCIs. A very short fixation of MCIs, which was considered an indicator of action planning, was significantly higher in the experimental group compared to controls. Action planning increased during the early phase of functional disability correspond to a compensatory operation for the implicit disorder of automated action.

研究分野：神経心理学 認知行動科学

キーワード：軽度認知障害 アルツハイマー病 生活機能 IADL アイトラッキング 注視 エラー 失行

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我が国における認知症患者は現在 400 万人以上とされ、MCI を含めると 1000 万人に迫る状況である。認知症患者およびその介護者にとって、QOL に最も深刻な影響を与える問題の 1 つは日常生活の障害(生活機能障害)である。そのため障害特性に応じた科学的な介入方法と、予防的介入方法の確立が求められる。しかしながら生活機能障害に対する介入は、経験と直観に依拠しており、一刻も早い発症早期の行動変化の特徴と障害メカニズムの解明が求められている。障害メカニズムの解明において、その認知基盤を探るべく各種の神経心理学的検査が開発され実施されてきたが、机上検査の成績が必ずしも実際の生活機能を反映しないという問題が指摘されてきた。そこで生活動作のエラー分析など、客観的な行動分析方法が開発されてきたが、異なる認知機能障害であっても同様のエラーに陥る可能性も指摘され、エラー分析のみならずエラーに至るプロセスと認知機能との関連性の検討が必要と認識されてきた。そこで特定の認知機能を反映すると考えられる幾つかの視線行動指標を用いて生活動作を直接分析することで、特定の認知機能が実際の生活機能にどのように影響するのかといった、従来とは異なる視点からの障害メカニズム研究の可能性が提唱されるようになった。本研究では生活動作遂行時におけるエラー分析並びに視線行動分析、生活機能に関わる認知機能検査、脳撮像を実施し、生活機能障害の認知的、神経生物学的基盤とともにその障害メカニズムの解明を試みた。

### 2. 研究の目的

脳損傷による生活関連動作の障害に対し、注視行動分析をはじめとした詳細な障害メカニズムの研究から、生活関連動作の成立メカニズムを解明する。とくに軽度認知障害者(Mild Cognitive Impairment: MCI)及び早期アルツハイマー病患者(Early-Onset Alzheimer Disease: 早期 AD)を対象として、(1)神経心理学的検査を行い、解明された症候学的特徴を説明するための認知的基盤を明らかにする。(2)構造・機能 MRI 画像を用いて、障害の神経基盤を明らかにする。(3)視線行動分析を通して生活関連動作障害における認知機能障害(遂行機能障害)の影響を明らかにする。

### 3. 研究の方法

対象：京都大学医学部附属病院もの忘れ外来に通院する MCI、早期 AD 患者、年齢教育歴を一致させた健康高齢者、各 20 名を対象とした。

方法：対象者は以下 3 つのセクションに参加した。

(1)神経心理学的検査：生活機能に関連があるとされる神経心理機能検査(全般的認知機能検査、記憶検査、注意検査、遂行機能検査、意味記憶検査、高次視知覚検査など)を実施した。

(2)脳撮像：脳部位体積や大脳皮質間を結ぶ白質線維の機能状態を評価した。

(3)IADL 課題：頭部装着型視線計測装置装着下にて、机上で実施可能な四種類の手段的日常生活動作(Instrumental Activity of Daily Living: IADL)課題を実施した。道具の空間配置を 3 パターン設定し、各課題 3 試行、計 12 試行実施した後、以下の 2 つの視点から分析した。

課題遂行能力：課題遂行中に生じたエラーの回数、エラーには至らない動作上の戸惑いや停止などを含むマイクロスリップの回数、課題遂行時間、課題完遂までに要した細目行為(後述する一連の IADL 遂行過程を細分化したもので、道具や客体への単一操作に相当)の数、全細目行為に占める空間細目行為(急須を移動、スプーンを移動など道具や客体の空間移動を特徴とする細目行為)や質的細目行為(マッチに火をつける、湯を注ぐなど道具や客体の質的变化を特徴とする細目行為)の割合。

IADL 課題遂行時の視線行動：遂行機能の 1 つである運動計画を反映すると考えられている超短時間注視(停留時間が約 0.7~1.3 秒の注視)の割合、視空間的作業記憶を反映すると考えられる先行注視(当座の道具操作には直接関与しないが後々の道具操作に関わる対象への事前注視)の数、比較対照データとして、課題遂行時の全注視回数、視線移動距離などを求めた。

また基本的な眼球運動機能を検査する目的でパソコンモニタ上で行う単一サッカー課題を実施した。本課題では単一サッカーの距離を求めた。

統計データ：(1)各種神経心理検査の成績、(2)脳部位体積や大脳白質線維の変性評価値など、(3)IADL 課題の遂行成績(エラー数)、課題遂行時の超短時間注視の割合、先行注視数など。

### 4. 研究成果

目標人数には未だ到達していない。現段階までには得られた対象者データの分析結果を示す。

(1)神経心理学的検査の結果(表 1)

(2)脳撮像データの分析

今回の研究では脳撮像分析を実施可能とするための対象者数を十分確保出来なかった。そのため引き続き研究で継続してリクルートし分析を完了したい。

表 1. 神経心理学的検査・手段的日常生活動作尺度の成績

	H	p	Control (n=26)	MCI (n=8)	早期AD (n=4)
HDS-R	17.79	0.00	28.40±1.68*	24.80±3.28*	19.30±3.50*
MMSE	18.43	0.00	28.40±1.39**	25.60±2.20*	22.30±2.63*
ADAS-Jcog	17.24	0.00	4.93±1.39**	10.70±7.24*	17.50±5.42*
手段的日常生活活動尺度*	10.14	0.01	96.20±8.04*	92.50±10.4	77.80±10.50*
道具の使用目的検査**	6.79	0.03	19.30±0.60*	19.00±0.00	17.30±2.87*
ストループ課題3	15.67	0.03	30.20±6.74*	26.10±7.16	19.50±6.19*
語流暢性検査(総)	0.45	0.80	24.30±8.71	24.10±5.06	21.50±9.75
TMT-B	5.16	0.08	117.80±39.60	160.90±120.80	249.60±124.60
視覚性スパン(順)	3.23	0.20	5.54±0.86	5.38±0.74	4.75±0.50
視覚性スパン(逆)	0.14	0.93	4.96±1.34	4.75±1.04	5.00±0.82
高次視知覚検査 <sup>§</sup>	4.22	0.12	12.70±0.75	12.60±1.06	12.30±0.50
Beck抑うつ質問票	2.84	0.24	7.73±4.29	6.13±4.52	12.80±7.27

# : Lawton et al, 1969; \*\* & § : それぞれ Hodges et al, 2000; Fujimori et al, 2000 を基に作成 \* : p < .05, \*\* : p < .005

(3) - エラー分析の結果 (図1)

わずかではあるが、早期 AD 同様 MCI においても有意なエラー数の増加を認めた。MCI における生活機能障害の有無に関しては十分な一致が得られていないが、今回のような詳細な検討によって微細な障害の存在を実証したことになる。他方、マイクロスリップの成績においては有意な差を認めなかった。マイクロスリップは主として道具への到達把持運動時に認める動作上の変化が主であり、道具の実使用時に生じるエラーとは神経基盤が異なるのかもしれない。課題遂行時間や細目行為の数いずれにおいても差を認めなかった。

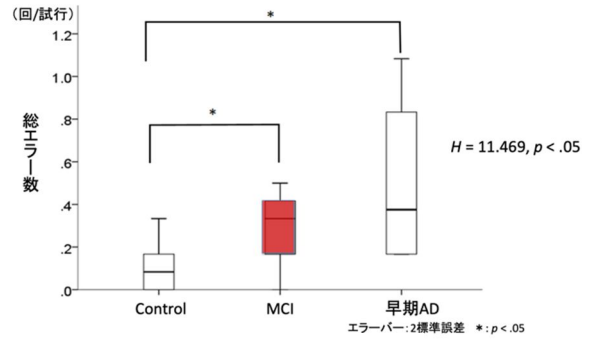


図1. IADL 課題時のエラー数

(3) - : 視線行動の分析結果

IADL 課題中の視線移動距離では群間主効果を認めた (図2). 多重比較では差を認めなかったものの、認知障害の進行に伴い、視覚探索効率が次第に低下することが示唆された。

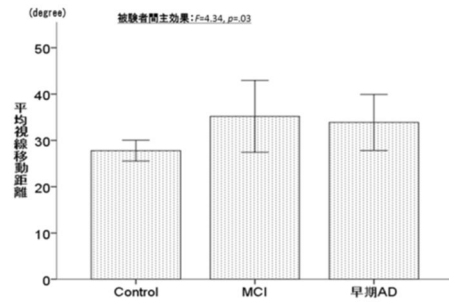
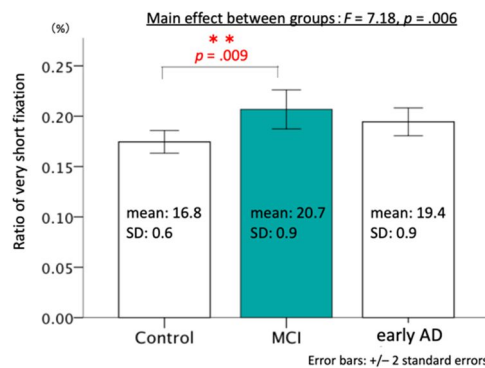


図2. IADL 課題時の視線移動距離の比較

注視回数においては群間主効果を認めなかった。しかしながら、超短時間注視の割合では群間主効果を示し、MCI は健常群よりも有意に増加していた (図3). MCI のわずかな IADL 障害と合わせて考えると、本来であれば経験と学習によって半ば自動化されている生活動作に



において、認知障害の結果わずかなほころびが生じ、それに対する代償作用として運動計画のような認知過程が一時的に過剰に活動し、超短時間注視率の増加に至ったのかもしれない。また超短時間注視率と神経心理学的検査成績との相関を分析したところ、記憶成績と高い負の相関を示すことがわかった (図4). 対象者数が極めて少ないため断定的に述べる事はできないものの、超短時間注視計測の臨床的意義を示すものなのかもしれない。

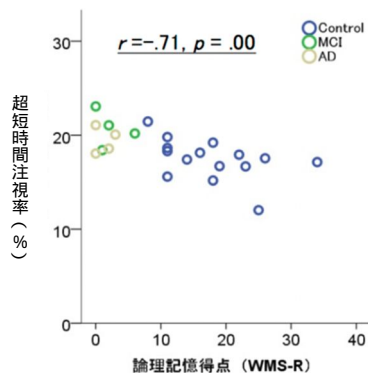


図4. 超短時間注視率と記憶検査との相関

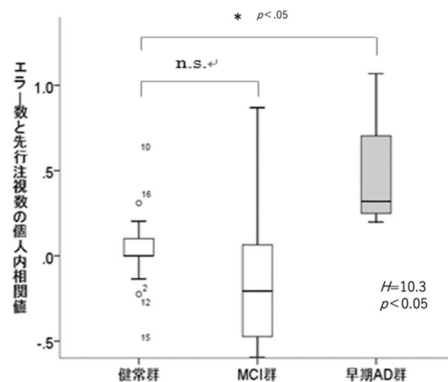


図5. 先行注視数とエラーとの個人内相関の比較

先行注視数においては、本研究では群間主効果を認めなかった。加えて、全ての群に共通して、先行注視数と空間的細目行為との間には高い正の相関を示した。先行注視と空間的細目行為との相関関係は、我々の先行研究とも一致した結果である。先行注視が視空間的作業記憶の作動を反映すると考えるなら、本注視が道具の空間移動を行うような視空間的な細目行為の組織化過程に関与していることを示唆するものであり、患者群においても今回の IADL 課題遂行時には同等の作業記憶を發揮したものと考えられるかもしれない。しかしながら、先行注視数とエラー数との間で個人内相関係数を求め群間比較を行ったところ、有意な群間主効果を示し、早期 AD 群は有意に健常群よりも高い値を示した (図5). この結果は、先行注視が認知障害の進行に伴い、質的に変化しエラーの生起に関与していることを示唆するものである。先行注視は、他の注視行動 (当座の道具使用や客体操作に関わった注視行動) と同様に、対象選択の処理を必要とする。すなわち、今現在もしくは将来の道具使用のために必要な道具は何か、不要な道具は何かといった意味的処理を必要とする。先行注視のみではこのような意味的処理を評価することが不可能である。そのため、患者群の意味的処理を反映する視線行動の評価が更に必要である。具体的には、情報の選択と抑制過程を反映する視線行動の分析が必要で、目下実施中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 小田桐匡, 葛谷聡, 麻生俊彦, 上田敬太, 並木千尋, 武地一	4. 巻 19 (9)
2. 論文標題 手段的日常生活動作障害の認知メカニズム研究: 認知症患者の視線行動分析を通して	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 47 - 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小田桐匡, 武地一, 麻生俊彦, 並木千尋, 上田敬太	4. 巻 30
2. 論文標題 生活行為を導き, 動かす認知機能の役割の解明: 遂行機能の何が, どのように生活行為を実現させるのか	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 大阪ガスグループ福祉剤団, 調査・研究報告集	6. 最初と最後の頁 63 - 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 中地佑果, 柴田真明, 小田桐匡
2. 発表標題 脳疾患既往者の路上運転時の眼球運動特性
3. 学会等名 日本安全運転医療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芳尾拓樹, 源田早希, 小田桐匡, 麻生俊彦, 葛谷聡, 上田敬太, 武地一
2. 発表標題 軽度認知障害者のIADL障害の分析-エラーとマイクロスリップの視点から-
3. 学会等名 日本高次脳機能障害学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田桐匡
2. 発表標題 両手間転移とQuiet Eye Durationーけん玉ふりけん動作の利き手・非利き手試行の検討からー
3. 学会等名 日本スポーツ心理学会第46回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田桐匡
2. 発表標題 弓道射法八節の足踏みにおける運動計画能力の意義 - 射技技能と超短時間注視の関連性から -
3. 学会等名 日本スポーツ心理学会第45回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masashi Odagiri, Keita Ueda, Toshihiko Aso, Satoshi Kuzuya
2. 発表標題 The effect of mechanical knowledge of tools on the functional disability of elderly people with dementia
3. 学会等名 International Neuropsychological Society 2018 Mid-Year Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masashi Odagiri, Tomomi Iwasaka, Souta Yukimoto, Mayu Yoshifuji, Keita Ueda
2. 発表標題 The effect of mechanical knowledge of tools on the functional disability of elderly people with dementia
3. 学会等名 International Neuropsychological Society 2018 mid-year meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Odagiri, H, Takechi, T Aso, C, Namiki, K Ueda
2. 発表標題 Subtle changes of functional ability in patients with mild cognitive impairment: quantitative analysis using an eye-tracking system
3. 学会等名 International Neuropsychological Society, mid-year meeting
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	麻生 俊彦  (Aso Toshihiko)  (50397543)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター 脳コネクティブイメージング研究チーム・副チームリーダー  (82401)	
研究分担者	上田 敬太  (Ueda Keita)  (60573079)	京都大学・医学研究科・講師  (14301)	
研究分担者	葛谷 聡  (Kuzuya Satoshi)  (30422950)	京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授  (14301)	