

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21830018

研究課題名（和文） アルツハイマー病における失書の特徴とその発現機序

研究課題名（英文） Neural substrates of Kanji writing impairment in Japanese patients with mild Alzheimer's disease

研究代表者

林 敦子 (HAYASHI ATSUKO)

東北大学・病院・教育研究支援者

研究者番号：20542286

研究成果の概要（和文）：軽症アルツハイマー病（以下、AD）患者において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、書き誤り総数は、左下頭頂小葉の血流低下と相関があり、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た。本研究において無反応と相関が見られた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る。

研究成果の概要（英文）：Mild AD had an impairment in Kanji writing with a large amount of non-response errors, which can be interpreted as deficits of retrieving and retaining morphological Kanji-character images. The non-response errors were correlated with hypoperfusion in the inferior parietal lobule, the posterior middle and inferior temporal gyri, and the posterior middle frontal gyrus in the left hemisphere. Damages to these regions may affect a series of the process from retrieving Kanji representation to activating kinesthetic memory for writing, causing dysfunction of neural network for processing Kanji-character form.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,070,000	321,000	1,391,000
2010年度	960,000	288,000	1,248,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,030,000	609,000	2,639,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：アルツハイマー病、失書

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病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が多いとされてきた(Hughes et al., 1997)。申請者の研究でも、高頻度に類音的錯書がみられたアルツハイマー病疑いの症例において、類音的錯書と意味理解との関連について検討し、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)。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处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。

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非常に少ない。申請者の軽症ADを対象とした横断的検討においては、漢字単語書取課題ではMCI (mild cognitive impairment：軽度認知機能障害)では、障害がはっきりしないものの、軽症であってもADであればみられるという結果が得られた。

## 2. 研究の目的

本邦においては、ADの書字障害についての研究が少なく、書字障害の特徴についてはわからないことも多い。本研究では、ADの失書症状にみられる質的特徴を把握するために、軽症ADと健常者群において、漢字単語の書き取り課題を行い、書き誤りにみられる特徴を調べる。さらに、ADの書字障害に関与する神経基盤について検討するために、分類された書き誤りとSPECT (single photon emission computed tomography) における血流低下部位との関連について検討を行なう。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

軽症AD：52名、健常者：22名を対象とした。ADはCDR(Clinical Dementia Rating Scale)0.5か1で、NINCDS-ADRDAにおいてprobable ADの診断基準を満たす者とした。

### (2) 課題

漢字2文字単語の書き取り(書き誤りの分類をする)具体/抽象語各25ずつ計50個計100文字(学習容易性の高いものを選択<sup>1)</sup>)。

(具体語の例：切手、新聞、道路など。抽象語の例：時代、友情、意味など)。単語頻度、単語表記頻度ができるだけ高いものを選び、具象性の条件間で有意差がないようにした<sup>2)</sup>。

漢字書き取りでみられた書き誤りを以下の3つに分類した。

- ①無反応(部分反応)：字を書かないか、あるいは少し書いて止まってしまう場合
- ②類音的錯書：目標語と同音・類似音の實在字に置換
- ③その他の書き誤り：字の置換、形態的誤りなど

### (3) 分析方法

3つの書き誤りにみられる特徴については、漢字書き取り課題でみられた誤り総数、分類した3つの書き誤りの各個数について、被験者群(軽症AD/健常者)間で比較するためにMann-Whitney U testを行なった。

書き誤り総数と、分類した3つの書き誤りとSPECTにおける局所脳血流との関連に関しては、軽症AD群において、誤り総数、分類した3つの誤答数と局所脳血流との関連を検討するために、N-isopropyl-p-<sup>123</sup>I-iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) SPECTを行った。SPECTデータはPRISM-IRIX triple head gamma camera (PICKER, Inc.)で収集し、IMP222MBq静注後20分より約30分のスキャンを行なった。収集後のデータについては、年齢、性別、教育年数、ADAS-Jcogの得点を交絡因子として、SPM5を用いて分析した[SPECT-templateを用いて標準脳に変換し、12mmのsmoothingを適用した。P<0.001 (uncorrected)、extent threshold of 100 voxels]。

## 4. 研究成果

### (1) 結果

被験者群間で平均年齢、教育年数、男女比に有意差はなかった(p>0.1)。MMSEの得点は軽症AD群が健常被験者群よりも有意に低かった(p<0.001)。

漢字書き取り課題でみられた書き誤りの結果を図1に示す。書き誤り総数については健常被験者群に比べて軽症AD群が有意に多かった(p<.001)。3つの書き誤り個数についても軽症AD群が有意に多かった(すべてp<.01)。

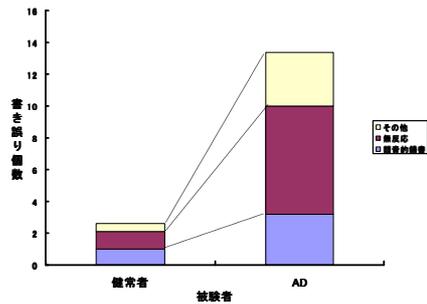


図1 各被験者における書き誤りの結果

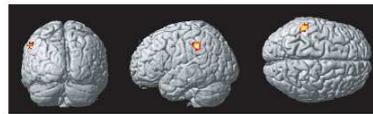
書き誤り総数と分類した 3 つの書き誤りと SPECT における局所脳血流との関連については、書き誤り総数では、左下頭頂小葉の局所脳血流と逆相関がみられ、無反応は、左中・下側頭回後部、下頭頂小葉、左中前頭回後部の局所血流と有意に逆相関していた。一方、類音的錯字、その他の誤りと有意に相関する部位はなかった。誤り総数と無反応と相関がみられた SPECT の血流低下部位を図 2 に示す。

## (2) 考察

軽症 AD 患者において漢字の書き取りに障害があることが見出された。書き誤りの特徴として、無反応が多く、全てのタイプの誤りが高齢健常者よりも AD で有意に多くみられた。書き誤りと局所脳血流との関連から、書き誤り総数は、左下頭頂小葉の血流低下と相関があり、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たが、それ以外の誤りと相関のある領域は見出せなかった。

軽症 AD の漢字の障害はいくつかの研究で報告されてきており、本研究でも漢字書取課題で無反応が多くみられた。漢字は形態として複雑であり、いくつかの音声表象とともに意味と関連しているという特性を持つ。その複雑さのためアルファベットや仮名とは異なって無反応が増大したと考えられる。局所性病変による純粋失書や失読失書においても漢字の失書の特徴として無反応が見られることが多い。軽症 AD における書字障害の特徴は病変の拡がりや反映して均質なものではないかもしれないが、局所脳病変のある患者に見られるのと類似したエラータイプを示している可能性がある。本研究で示された無反応と相関が見られた領域の局所性病変でみられる失書症状について以下で検討していく。

## A 書き誤り総数



## B 無反応

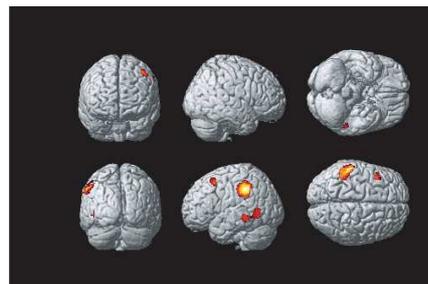


図2 書き誤り総数とSPECT局所脳血流との相関(A:書き誤り総数、B:無反応)

まず、左下頭頂小葉病変のある患者は漢字と仮名に失書を示す。このような患者によくみられる漢字のエラーには錯字、無反応、省略、文字の書き順の誤りなどが含まれ、失書患者はしばしば書こうとするが部分的にしか書けない。本研究の軽症 AD と頭頂下葉病変の患者においては、漢字の書き誤り、とくに無反応がみられるという点で類似していたが、仮名には障害がみられなかった。この領域は文字の想起や配列に関わっていると考えられ、軽症 AD の場合、左下頭頂小葉の血流低下との相関は、漢字という形態が複雑な文字を書くのに必要な情報を保持しておくことが難しいということを示している可能性がある。

次に、左側頭葉後下部に関して、この領域の病変では、主として選択的な漢字の失書が報告されてきており、左中側頭回後部でも漢字の失書が起こる。軽症 AD においても無反応とこの領域の血流量との負の相関がみられ、側頭葉後下部の局所性病変患者と類似した結果が得られた。この領域は単語の意味にしたがって正確な漢字形態を選択し、漢字字形の視覚的エングラムを想起するのに重要である。軽症 AD においても、左中側頭回後部、左側頭葉後下部といった領域の機能低下により、漢字書字に際して漢字字形の想起そのものが難しくなると考えられる。

三つ目に、左中前頭回後部の損傷による純

粹失書で、漢字失書がみとめられる場合、想起困難による無反応か、部分反応の特徴を持つとされ、局所性病変でみられる失書と類似した結果となった。ブロードマンの6野は書記素を特定の文字形あるいは文字特有の運動プログラムに変換するのに重要であると示唆されている。軽症ADの場合、左中前頭回後部の血流低下により、想起した漢字の字形を保持したうえで、書字運動につなげていく過程における障害を示す結果となったのかもしれない。

一方、局所性病変による失書症状だけでなく書字に関連する神経ネットワークについて考えると、脳機能画像研究において、健常者を対象とした漢字の心的想起課題で活性化された領域は、左中・下前頭回、上側頭回、縁上回、下側頭回後部であったとしている。我々の結果からも彼らと類似した領域における血流低下と無反応との間に相関が見られた。被験者や課題が異なるという点で、我々の結果を脳機能画像研究で得られた知見と直接に対応づけることはできないが、これらの領域の機能低下によって漢字の形態的な字形を想起し、それを保持し、書字運動へとつなげる系列的あるいは並列的な過程に障害がみられると考えられるであろう。本研究において無反応と相関が見られた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)

1. Atsuko Hayashi, Hiroshi Nomura, Ruriko Mochizuki, Ayumu Ohnuma, Teiko Kinpara, Kazumasa Ohtomo, Yoshiyuki Hosokai, Toshiyuki Ishioka, Kyoko Suzuki, and Etsuro Mori. Neural substrates for writing impairments in Japanese patients with mild Alzheimer's disease: a SPECT study, *Neuropsychologia*, 2011, 査読有、印刷中

2. 林 敦子, 野村 宏, 望月るり子, 大沼 歩, 金原禎子, 大友一匡, 細貝良行, 石岡俊之, 鈴木匡子, 森 悦朗. 軽症アルツハイマー病における書字障害と局所脳血流との関連—<sup>123</sup>I-IMP SPECTのSPM解析—, 東北脳循環カンファレンス, 査読無, 16, 2010年, 9-11

[学会発表] (計2件)

1. 林 敦子, アルツハイマー病にみられる書き誤りと局所脳血流との関連, 日本心理学会第74回大会, 2010年9月20日 大阪大学

2. Atsuko Hayashi, Neural bases of Kanji writing impairment in Japanese patients with mild Alzheimer's disease. International Neuropsychological Society 2010.7.3 Poland, Krakow

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

林 敦子 (HAYASHI ATSUKO)  
東北大学・病院・教育研究支援者  
研究者番号: 20542286

##### (2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号:

##### (3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号: