

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19283

研究課題名(和文)アルツハイマー病患者における意味記憶障害の神経ネットワークに関する研究

研究課題名(英文) Study on neural network of semantic memory impairment in patients with Alzheimer's disease

研究代表者

大内田 博文(Ouchida, Hirofumi)

国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・准教授

研究者番号：50806338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease:AD)は、動物の名前を多く発話するという語の流暢性課題において、意味記憶障害が重篤なほど語想起が困難であった。また、ADは意味的に関連する語を連続して想起することが少ないことから、意味ネットワークの賦活が弱いと考えられた。その場合、ADは意味概念に基づくヒントを提示すると語の想起が促進されると考えることができ、研究をおこなった結果、意味記憶障害が軽微な軽度ADはヒントにより語の想起が促進されたが、中等度ADにはそのような傾向は認められなかった。このことから、ADの語想起障害に意味記憶障害が関係することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

語想起障害は、語が想起されず会話が続かない、発話量が減少するという症状と関連する。ADの語想起障害について検討することは、適切なコミュニケーション支援を検討するうえで重要である。

本研究の成果は、病態別の特徴を明らかにし、ADの重症度に合わせた関わり方を行うことを示した。軽度AD患者との会話では、語が想起できない場合に、聴き手が文脈や状況から考えられる語や関連する意味情報を提示し、語の想起を促進する等の配慮を行うことが重要と考えられる。中等度AD患者は語の意味記憶の低下顕著であることから、言語情報に限らず、他のモダリティ、例えば視覚情報を活用し、会話を促進する等の配慮が重要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In Alzheimer's disease (AD), it is difficult to word retrieval in tasks such as word fluency, where patients are asked to produce many animal names, especially when the semantic memory impairment is severe. This is because the activation of the semantic network is weak, leading to a lower frequency of semantically related words being retrieved consecutively. However, providing hints based on semantic concepts may improve word retrieval in AD. This study showed that mild AD patients with mild semantic memory impairment benefited from semantic hints, but this trend was not observed in moderate AD. Therefore, it has been clarified that semantic memory impairment is related to word retrieval impairment in AD.

研究分野：認知症患者のコミュニケーション

キーワード：アルツハイマー型認知症 語想起 意味記憶障害 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

2012年の厚生労働省研究班の報告で認知症者の人数は462万人と推計され、今後も高齢者人口増加に伴い認知症患者は急増する。認知症のタイプで最も多いADはコミュニケーションの問題として、語彙が乏しく適切な語が喚起されないといった語の想起障害を認める。語の想起障害は介護者との意思疎通を困難なものとし、孤立やネグレクトといった個人の尊厳に関わる問題や介護負担の増加を引き起こす。ADの語の想起障害について検討することは、AD患者への適切なコミュニケーション支援を検討するうえで非常に重要である。

これまでに研究代表者は、AD患者の語の想起障害に抑制機能の低下が関与することを明らかにした(大内田ら 2017)。この他、中等度AD患者は語の想起間隔時間が延長し(大内田ら 2018)、カテゴリ特異性を示すことから、語の想起障害の基底に意味記憶障害が存在することを示唆した(大内田ら 2018)。意味記憶とは語の意味や一般的知識などであり、長期にわたり保存される記憶である(Tulving 1972)。Patterson (2007)は語の意味記憶についてsemantic Hub仮説を提唱した。これは抽象化、一般化された概念としての意味記憶の成立には、知覚、運動、言語

の異なる様式からなる意味素性が直接的で異なる神経解剖学的経路にそって出力されるだけでなく、全ての様式による表象が間接的に相互に活性化される共通のハブ構造が必要であるとする仮説である(図1)。脳内に語が一語ずつ保存されている、あるいは意味領域がきれいに分割されているというよりは、意味素性がそれぞれネットワークを形成し、ある中継地点でそれを統合すると考えられる。語を想起するにはこのネットワークが強固であることが求められる。側頭-頭頂領域の萎縮を来たすADは病態の進行とともに語の意味に関する素性やネットワークが障害される可能性があるが、それに着目した研究は見当たらない。

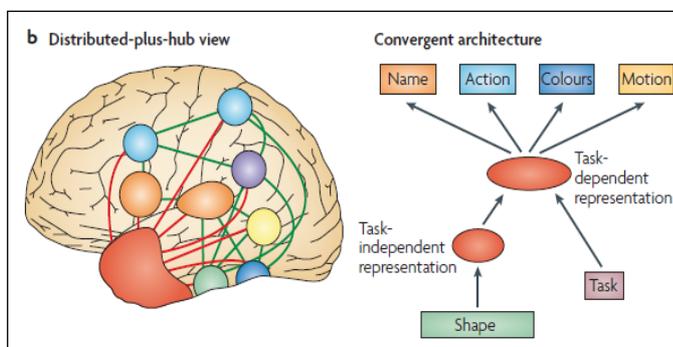


図1 Semantic Hub 仮説

異なる様式からなる意味素性が直接的で異なる神経解剖学的経路にそって出力されるだけでなく、全ての様式による表象が間接的に相互に活性化される共通のハブ構造が必要であるとする仮説である(図1)。脳内に語が一語ずつ保存されている、あるいは意味領域がきれいに分割されているというよりは、意味素性がそれぞれネットワークを形成し、ある中継地点でそれを統合すると考えられる。語を想起するにはこのネットワークが強固であることが求められる。側頭-頭頂領域の萎縮を来たすADは病態の進行とともに語の意味に関する素性やネットワークが障害される可能性があるが、それに着目した研究は見当たらない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ADの意味記憶障害に関する神経ネットワークを可視化し重症度を定量的に評価することである。この目的を達成するために、まず、ADにおける語流暢性課題の特徴と意味記憶障害との関連について検討を行う。また意味記憶障害の重症度別に語の想起方法について新たなリハビリテーション手技の開発のための知見を得ることである。

3. 研究の方法

研究①：ADの語想起過程の特性について、語の意味的関連性によるクラスター形成の観点から検討し、語の意味記憶との関連性を解明する。またADの想起語数が変化するかについて検討した。

対象：医師によりADの診断を受けた34名。ADの重症度はMMSEとCDRにより評価した(軽度：MMSE 21~25点、CDR0.5~1点、中等度：MMSE 12~20点、CDR 2)。軽度AD群は15名(84.1歳SD4.2)、中等度AD群は19名(85.7歳SD3.4)であった。対照群は知的機能低下のない

健常高齢者 15 名 (83.6 歳 SD3.8) で、全員が MMSE27 点以上であった。

方法：語の意味記憶課題：①語の流暢性課題 (スポーツ、果物、乗物、洋服、文房具、料理)、
②意味連合判断検査 (Pyramids and Palm trees Test : PPT)、③語と絵のマッチング課題
意味カテゴリー流暢性課題は意味的関連性によるクラスター形成を行なった。

評価：語の流暢性課題の想起語数、カテゴリー間の想起語数、意味連合判断課題

分析：各群のカテゴリー間の想起語数の差の検定、語の意味記憶課題成績とカテゴリー間の想起語数との相関

研究②：中等度 AD は語の意味記憶障害により語想起が困難となる。一方、軽度 AD は語の意味記憶障害が軽微であり意味的に関連する語のまとまりを促進すると想起語数が増加する可能性がある。本研究の目的は AD の語想起過程の特性を語の意味的関連性の観点から検討し、AD の想起語数が変化するかを明らかにすることである。

対象：研究①と同様

方法：意味カテゴリーによる語流暢性課題 (ヒントなし課題) と意味的関連性を示す語句を与える語流暢性課題 (ヒントあり課題) を作成し実施した。カテゴリーは「スポーツ」「果物」「乗物」「洋服」「文房具」「料理」とした。各カテゴリーで与える意味情報は以下の通りである。

「スポーツ」：オリンピック、対決、ボール

「果物」：デザート、ジュース、丸い

「乗物」：長い移動、タイヤ、役割

「洋服」：寒い、動きやすい、ボタン

「文房具」：勉強、色、切り貼り

「料理」：お店、麺、温かい

語の発話間のポーズが 5 秒以上となった時点でヒントを 3 個まで与えた。制限時間はそれぞれ 1 分間とし想起語数を算出した。語の意味機能の指標として意味類似性判断課題を行った。

評価：ヒントなし課題の想起語数、ヒントあり課題の想起語数

分析：ヒントあり課題とヒントなし課題の比較検討

4. 研究成果

AD における語流暢性課題の特徴と意味記憶障害との関連について検討を行なった。その結果、中等度 AD は語流暢性課題においてスポーツ・果物・乗物より、洋服・文房具・料理といったカテゴリーの想起語数が有意に少なく、カテゴリー特異性を認めた (表 1)。語の想起や単語の理解の障害が意味カテゴリーによって異なることは、意味記憶障害を示すものとされる (Warrington ら 1984)。また、AD 群は意味的に関連する語を連続して想起すること (意味的クラスター) が少なかった (表 2)。このことから、意味ネットワークの賦活が弱い可能性があると考えた。研究の結果より、AD の語想起障害の基底に意味記憶障害が関与し、障害パターンは AD の病態進行に伴い変化すると考えた。その成果は、日本高次脳機能障害学会に論文投稿し、学会誌高次脳機能研究第 41 号 4 巻に掲載された。また、この論文の成果が評価され、日本高次脳機能障害学会において第 25 回長谷川賞を受賞した。

表1 カテゴリー別の想起語数の中央値（四分位偏差）

| | スポーツ | 果物 | 乗物 | 洋服 | 文房具 | 料理 | df | χ^2 値 |
|------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|----|------------|
| 中等度 AD群 | 3.0 (1.4) | 4.5 (1.35) | 5.0 (1.4) | 2.0 (1.0) | 2.5 (1.5) | 2.0 (1.4) | 5 | 24.4** |
| 軽度 AD群 | 5.0 (0.75) | 5.5 (1.75) | 6.0 (0.65) | 5.0 (1.5) | 5.0 (1.5) | 5.0 (1.6) | 5 | 5.55 |
| 健常 高齢群 | 9.5 (2.0) | 8.5 (1.0) | 9.0 (1.5) | 7.0 (2.5) | 8.0 (2.5) | 8.0 (1.5) | 5 | 3.57 |

注) Kruskal-Wallis 検定 **: $p<0.01$

表2 クラスター数・クラスターサイズの中央値（四分位偏差）

| | 中等度AD群 | 軽度AD群 | 健常高齢群 | df | χ^2 値 |
|------------------------|-----------|-----------|------------|----|------------|
| クラスター数 6 カテゴリーの合計 | 4.0(2.75) | 8.0(2.75) | 13.0(2.25) | 2 | 27.7** |
| クラスターサイズ 6 カテゴリーの合計 | 2.3(0.2) | 2.5(0.25) | 2.5(0.35) | 2 | 11.4** |

注) χ^2 検定 **: $p<0.01$

さらに、AD群において、意味ネットワークの賦活の弱さが語想起障害と関連するのであれば、意味概念に基づくヒントを提示すると語の検索が促進される可能性があることに着目し研究を行った。その結果、意味記憶障害が軽微な軽度ADは、意味概念に基づくヒントにより語の想起が促進されたが、中等度ADにはそのような傾向は認められなかった（表3）。提示したヒントは意味概念による語のまとまりを示すものである。ヒントを与えることによって意味概念に基づき語を検索することが促される。一方で、ヒントは意味的概念に基づき語を想起することに負荷をかけるため、意味的に関連する語の検索力が保たれていなければ、ヒントを与えても想起語は増加しない。軽度ADは意味的に関連する語の検索力が保たれており、意味的関連性を示す語句を提示すると想起語数が増加したと考えた。一方、中等度ADは語の意味記憶障害により想起語数に変化がなかったと考えた。このことから、軽度AD患者との会話では、聞き手が文脈や状況に関連する単語と関連する意味情報を提示して、語の検索を促進することが重要であると考えた。中等度AD患者には、言語情報だけではなく視覚情報などを用いて会話を促進するための配慮が必要であることが示唆された。

この研究成果を英論文としてまとめ、海外の学術誌へ投稿をし、審査を受けている。

表 3. Difference in number of words retrieved with and without hints in each group

| Median (interquartile range) | | | |
|------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| | With hints | Without hints | U |
| Moderate AD group | 16.0 (10.0–22.5) | 13.0 (6.5–20.5) | 34.5 |
| Mild AD group | 36.0 (33.0–41.0) | 30.0 (26.0–35.0) | 8.5 ** |
| Healthy older adults group | 51.0 (37.0–55.0) | 46.0 (38.0–56.5) | 111.5 |

Note) Mann–Whitney U test **: $p < 0.01$

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 大内田博文、藤田郁代、福井恵子 | 4. 巻 41 (4) |
| 2. 論文標題 アルツハイマー型認知症における語想起障害－意味的クラスター形成からの検討－ | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 高次脳機能研究 | 6. 最初と最後の頁 397-405 |
| 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 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|