

軽度運動性失語症者への3度に渡るrTMSおよび集中的言語聴覚療法における治療効果の検討

河村 民平¹⁾⁴⁾ 高橋 宣弘¹⁾⁴⁾ 谷原 由華²⁾ 小林 康孝³⁾⁴⁾

要 旨：反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）は、低頻度刺激で一方の半球活動を抑制することで反対側の活動を促進させる。今回、左被殻出血により軽度運動性失語を呈した慢性期症例に対しrTMSと集中的言語聴覚療法（iST）を3度（発症から14ヵ月、29ヵ月、37ヶ月）実施した縦断的経過をまとめた。fMRIにて言語優位半球の同定後、事前及び事後評価として神経心理検査各種、Visual Analog Scale（VAS）による各言語様式の評価を施行した。治療は、右下前頭回三角部へのrTMS低頻度刺激（1Hz）とiSTを10日間行った。治療前後の比較では、神経心理検査の多くは天井効果を示したが、呼称と書称の反応時間は短縮し、まがの説明の間投詞数は減少していた。VASでは、治療回数を重ねるごとに治療前後差が減少した。しかし、各治療後の効果持続はなかった。

【Key words】 反復経頭蓋磁気刺激，集中的言語聴覚療法，慢性期失語症，間投詞，基底核損傷

序 論

反復経頭蓋磁気刺激法（repeat Transcranial Magnetic Stimulation：rTMS）によって脳卒中により運動機能に後遺症のある脳に磁気刺激を与えた後に運動療法を実施することで、適切な神経活動が促進され効率的な訓練効果が得られたという多数の報告があるなか、近年では失語症に対してもrTMSにより言語機能の改善を認めた報告も散見する。以下に代表的な既報を示す。

Naeser et al（2005）は慢性期失語症者4例に対して右半球の過活動を抑制する目的で低頻度rTMS治療を実施した¹⁾。刺激部位は右下前頭回三角部（右BA45）に運動閾値の90%の刺激強度で1Hz、1200発を1回として、計10回を施行した。その結果、全例で施行2ヵ月後に呼称や反応時間の有意な改善を認め、うち3例で施行8ヵ月後も改善の持続を認めている。Naeser et al（2004）は非流暢性失語症の回復不良の原因として、右半球のmaladaptiveな可塑性による過活動が影響しているとして²⁾。Heiss et al（2006）は失語症の回復過程の階

層構造を示しており、①損傷された優位半球言語領域の回復、②病巣周囲の活性化、③対側半球相同部位の活性化の順である。さらに対側相同部位は必ずしも有益に働くとは限らず、maladaptiveに働く可能性もあると述べている³⁾。これらについて、既報ではrTMSの効果は右Broca野相同部位の右BA45に領域特異的に認められ、その他の部位ではみられず、特に右下前頭回弁蓋部（BA44）では逆に抑制効果を認めている^{1),4)-6)}。Naeser et al（2010）は、左半球損傷により脱抑制となった右Broca野相同部位では、右BA44がU線維を介して右BA45より過剰抑制される。このため、右BA44は失語症の回復に促進的に働き、右BA45は阻害的に働くが、過活動状態の右BA45により、弓状束と上縦束（SLFⅢ）を介して連結している右BA44は共に抑制されて失語症の回復が阻害されることになる。よって、低頻度rTMSにより過活動状態の右BA45を選択的に抑制して、右BA44が右BA45の抑制から開放されて失語症の回復に繋がると述べている⁴⁾。このように運動性失語症に対するrTMS治療の刺激部位は右BA45への低頻度rTMSが有効であ

1) 福井医療短期大学 リハビリテーション学科 言語聴覚学専攻

2) 福井総合クリニック リハビリテーション課 言語聴覚療法室

3) 福井総合病院 リハビリテーション科

4) 福井県高次脳機能障害支援センター

（採択日 2017年9月）

るといえる。さらに Abo et al (2012) は、rTMS 後に集中的言語聴覚療法 (intensive Speech language of auditory therapy : iST) を試行することでより強固な治療効果を生み出すことができると報告している⁷⁾。

以上のように、rTMS と iST を施行することで一定の治療効果を生み出すことが可能であると推測できるが、長期に渡って効果が持続したという報告が見当たらない。現時点では、rTMS と集中的リハビリテーションが脳に与える影響については Hebb 則に従って神経シナプスの可塑性が誘導されて、シナプスの受容体などの構造的変化や神経伝達物質の濃度や放出などの機能的変化が生じてシナプス効率が変化し、促進性の長期増強 (LTP) や抑制性の長期抑圧 (LTD) が誘導されると考えられている^{8), 9)}。実際のところ rTMS と集中的リハビリテーションによる効果の持続についてのメカニズムは一樣の見解を得られていない。

今回、左被殻出血により軽度運動性失語症を呈した症例に対して発症から 14 ヶ月、29 ヶ月、37 ヶ月の 3 度に渡って rTMS および iST を施行する機会を得た。上記より、本症例の縦断的検討は失語症に対する rTMS 治療方法について示唆を与えると思われる。さらに、本症例の損傷部位でもある言語優位半球の基底核は言語との深い関係があり¹⁰⁾、臨床的にも左基底核損傷の失語症の回復は不良とする報告もあることから^{11), 12)}、本症例の縦断的検討にはさらに意義があると考えられる。

以上より、本報告では各治療前後の比較および長期にわたる失語症の回復過程について各側面から縦断的に検討することを目的とする。

方 法

1. 症例情報

本症例は左被殻出血 (図 1 : 左図) により軽度運動性失語症と発語失行を呈した右利きの 60 歳代女性である。なお、その他の高次認知機能および身体機能の低下は認められていない。1 回目の治療は発症 (X) から 14 ヶ月 (M) に施行した。その後、X+29M に 2 回目、X+37M に 3 回目を施行した。

2. 手続き

1) 治療前および治療後の評価

(1) 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)

言語優位半球の同定を行なうために治療前に施行した。パラメータの設定値は以下の通りとした。

Repetition Time (TR) 3000ms (1scan), Echo Time = 40ms, Axial Slice 32 枚, Flip angle (FA) 90°, Field of View (FOV) 256×256mm, Matrix=64×64, Slice thickness = 4mm, Slice gap = 0mm, 135 volumes/session

課題 30s, 安静 30s のブロックデザインを 6 ブロック (135scan) 施行した。課題条件として Shadowing Task (復唱), 統制条件として Motor Task (下顎開閉運動) の 2 条件を設定した。ヘッドフォン (Serene Sound : Resonance Technology 社製) にて測定前に聴取可能な音量を確認した。課題条件は、Interval 2s×15words とし、NTT データベースシリーズ日本語の語彙特性¹³⁾、「単語親密度」の 5.001~7.000 に含まれる計 27596 語より抽出された高頻度語を使用した。プロのナレーター (女声) により標準語にて録音された音声を提供した。統制条件は、毎秒間隔でデジタル音にて提示 (携帯アプリ : Metronome) された信号音に合わせて下顎の開閉運動の繰り返しを行った (1 回 [開閉] /2s)。また、ノイズ軽減のため臼歯が接触しないよう事前練習を行った。

解析は、fMRI 解析用ソフトである SPM8 を使用し、差分法によって検定した。各群内で T-test を行い、有意水準は 5% (corrected) とし、クラスターサイズが有意水準 5% となる賦活座標を採用した。さらに、損傷半球の言語関連領域での有意な賦活を認めた場合のみ本治療の対象とした。

結果、損傷部位周囲である左基底核 (x=-26, y=22, z=-10) および左背外側前頭前野 (x=-30, y=26, z=26) に有意な賦活 (基底核 ; t=7.16, 背外側前頭前野 ; t=5.88) が認められたため本治療 (以下) の対象とした (図 1 : 中央図, 右図)。

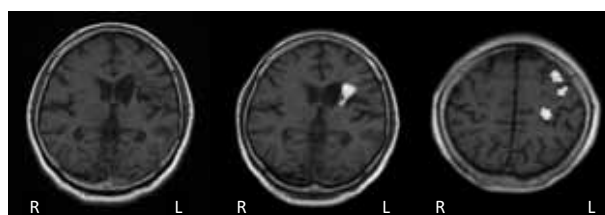


図 1. 症例 MRI T1 (左図) および fMRI 画像 (中央図, 右図)

左図 : 左被殻に出血巣を認める, 中央図 : 左基底核に有意な賦活を認める, 右図 : 左背外側前頭前野に有意な賦活を認める

(2) 神経心理学検査

標準失語症検査 (SLTA), WAB 失語症検査 (WAB), 失語症語彙検査 (TLPA), 標準失語症検査補助テスト (SLTA-ST) を施行した。

SLTA は全ての下位項目を実施した。WAB は表出面の下位項目である自発話, 復唱, 呼称, 書字を実施した。TLPA も同様に表出面の下位項目である名詞表出検査 (発話, 書字), 動詞表出検査 (発話, 書字) を実施した。SLTA-ST は, まんがの説明 (1~4) を施行した。

各検査結果の分析対象は以下の通りとした。SLTA, WAB および TLPA は正答率を算出した。また, TLPA の反応時間に対しては 1 元配置分散分析および多重比較検定 (Bonferroni test : 有意水準 5%) を施行した。さらに, SLTA-ST の発話記録から間投詞数を算出した。

(3) Visual Analogue Scale (VAS)

症例の各言語様式 (聴く, 読む, 話す, 書く) に対する主観的評価の変化の検討を目的に施行した。100mm の水平な直線上に各言語様式についての現時点での能力について印をつけてもらい, その長さを測って主観的評価を数値化した。なお, 得られた数値は%に変換して表記した。

2) rTMS および集中的リハビリテーションについて

(1) rTMS

使用機器は Magstim 社製 8 の字コイルにて低頻度刺激 (1Hz) を 1200 発×2 回×10 日間行った。刺激強

度は, 左手の短母指外転筋から導出される安静時運動誘発電位の閾値の 90% とした。刺激部位は, ナビゲーションシステムにより同定された右 BA45 とした。

(2) 集中的言語聴覚療法 (iST)

神経心理検査の結果をもとに立案された以下の言語聴覚療法を 60 分×2 回×10 日間施行した。施行した言語聴覚療法は, 表出面を中心に, ①発声持続訓練, ②オーラルディアドコキネシス, ③単語音読訓練, ④呼称訓練, ⑤短文音読と復唱, ⑥情景画の説明, ⑦3~4 単語の聴覚的把持訓練, ⑧語想起訓練などのプログラムを中心に適宜内容および難易度を変更しながら行った。

3. 倫理的配慮

機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) と本治療に対する説明と同意が得られたうえで施行した。また, 新田塚医療福祉センター倫理審査委員会の承認 (新倫 26-147) を得て実施した。

結 果

治療前後の SLTA (図 2), WAB および TLPA (図 3) の正答率では多くの下位検査項目で天井効果が認められた。

TLPA の反応時間の結果 (図 4) を以下に述べる。1 元配置分散分析において, 名詞発話 ($F(5,195)=5.72, p<0.01$), 名詞書字 ($F(5,195)=6.64, p<0.01$), 動詞発話

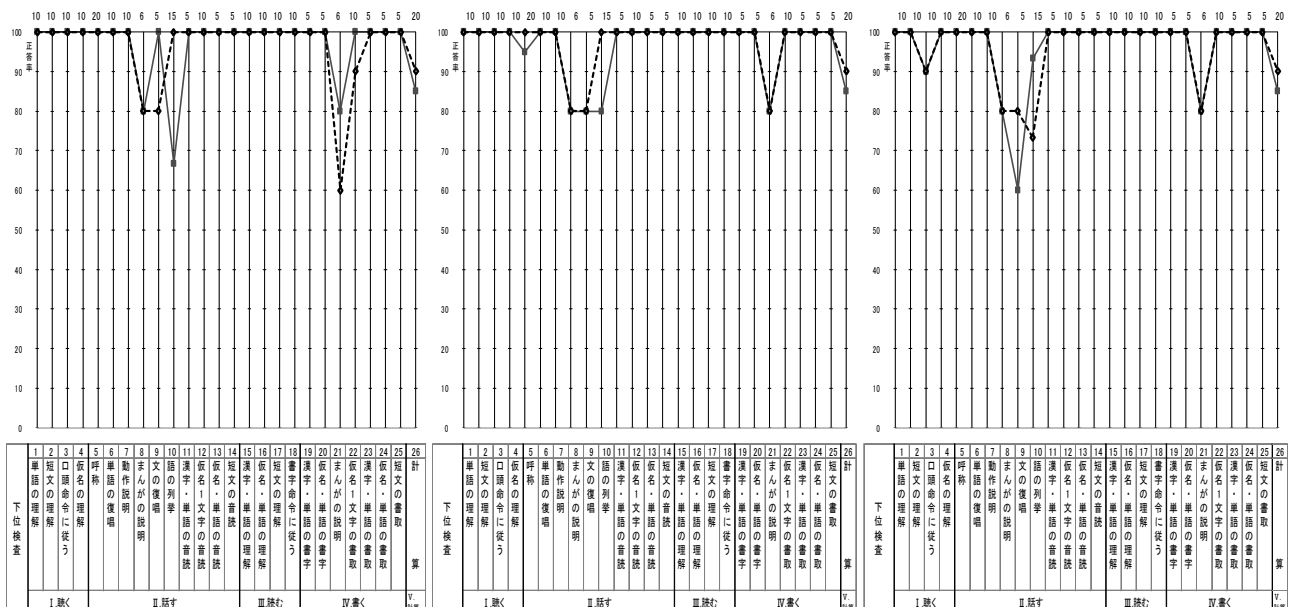


図 2. SLTA 正答率

左図 : 1 回目, 中央図 : 2 回目, 右図 : 3 回目

※実線は治療前, 破線は治療後

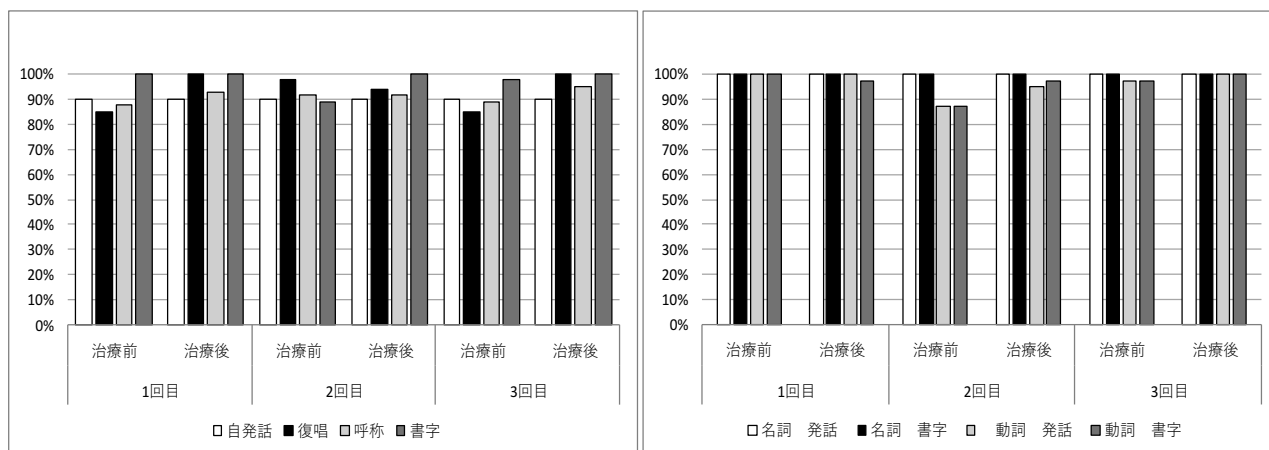


図 3. WAB(左図)および TLPA(右図) 正答率

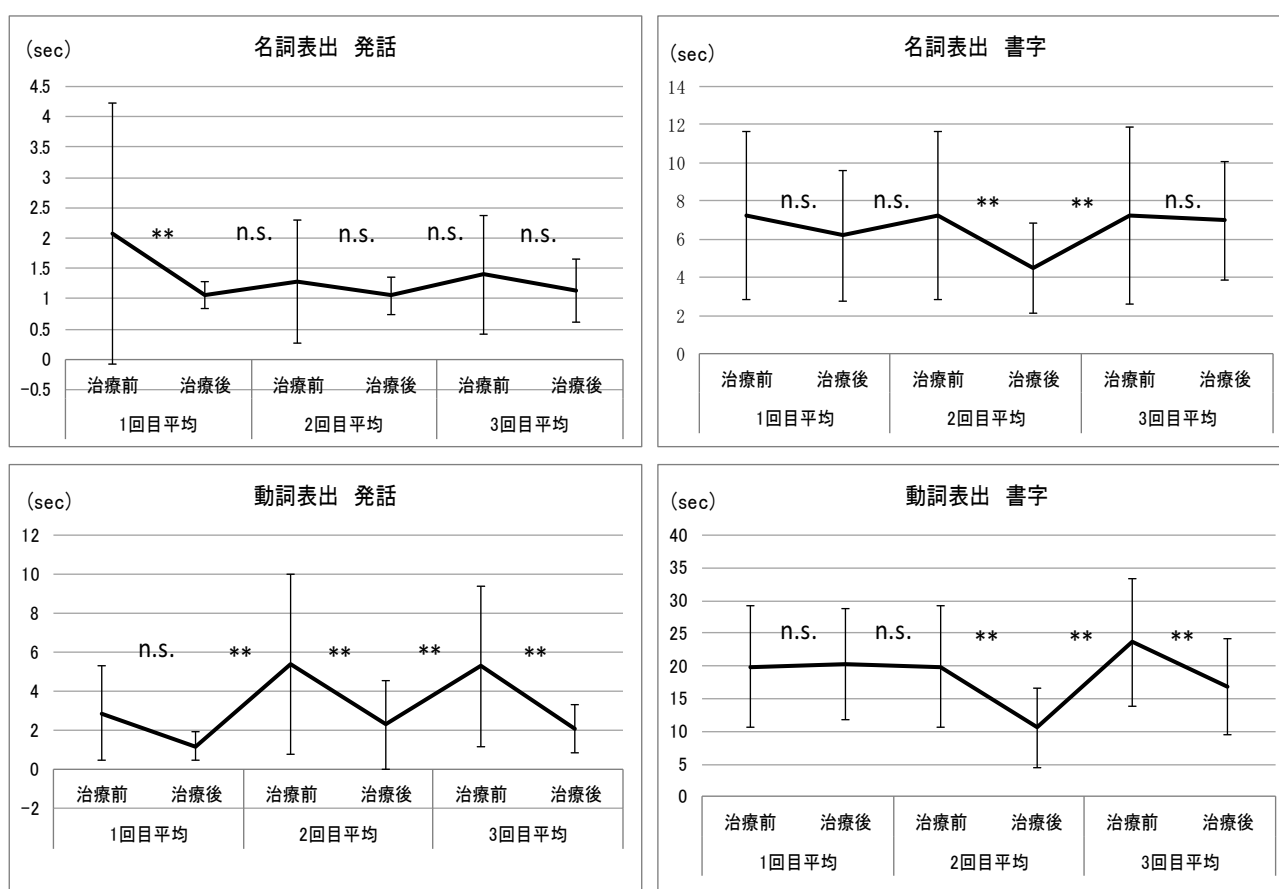


図 4. TLPA 反応時間

n.s.: no significant, **: p < 0.01

($F(5,195)=16.52$, $p<0.01$), 動詞書字 ($F(5,195)=14.76$, $p<0.05$) のすべてにおいて有意差を認めた. 事後検定の結果, 名詞発話では, 1回目治療前後で有意な短縮を認めた ($p<0.01$) がその後は全て有意な差を認めなかった. 名詞書字では, 2回目の治療前後に有意な短縮 ($p<0.01$), 2回目治療後と3回目治療前 ($p<0.01$) に有意な増加を認めた. 動詞発話では, 2および3回目治療前後で有意

な短縮 ($p<0.01$) を認めた. さらに, 1回目治療後と2回目の治療前 ($p<0.01$) に有意な増加, 2回目の治療後と3回目の治療前に有意な増加 ($p<0.01$) を認めた. 動詞書字では, 2および3回目の治療前後で有意な短縮 ($p<0.01$), 2回目治療後と3回目治療前に有意な増加を認めた ($p<0.01$).

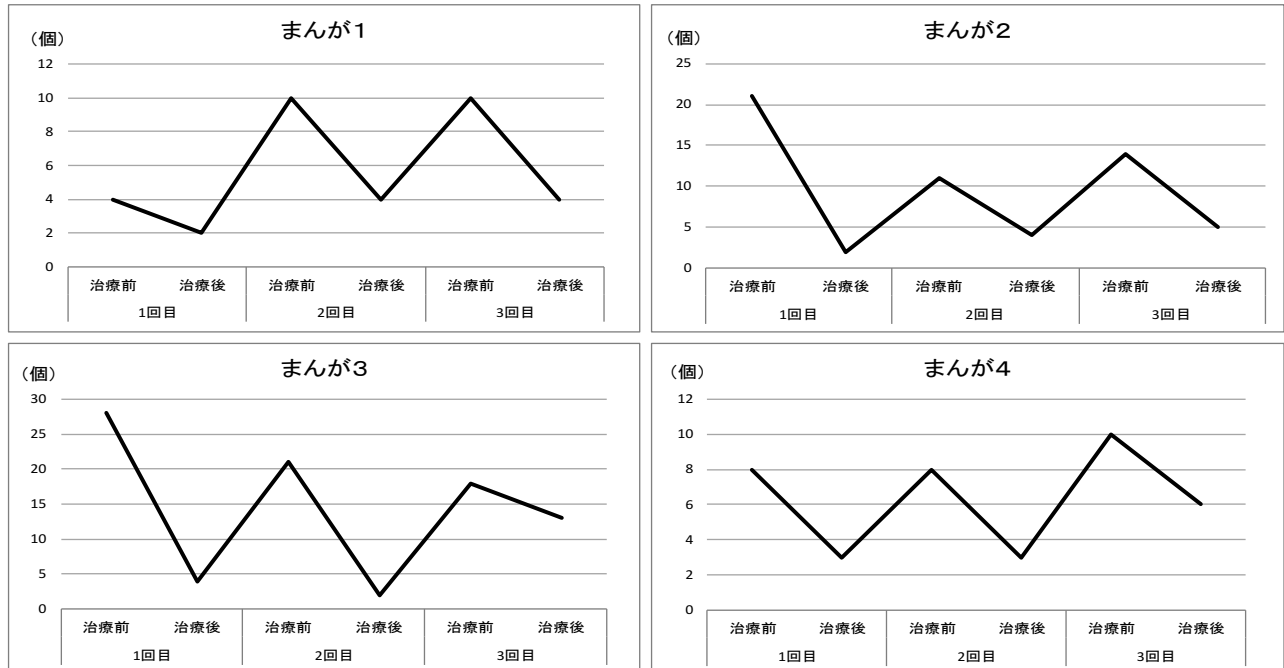


図5. SLTA-ST(まんがの説明1~4)間投詞数の推移

<p>【治療前】間投詞数 28</p> <p>ねこがいます。と、となりに、えっと、ネコとテーブルの上に、うんと、お魚がのっています。うんと、お魚をとうろうと思って、あの、一生懸命、とり、えっと、テーブルクロスを、うんと、自分のところにおいて、その、えっと、、、その、えっと、たかなが入っている、その、えっと、お皿ごともらおうと思っていたら、そこに白いネコが、えっと、ひょこっと、まどから、顔を出して、その、えっと、その皿の上の、あの、うと、えっと、こい、ささかなをとうろうとしています。てーうっと、あの、とってはったんかな、で、その一、うんとか、テーブル、テーブルクロスをえっと、え、えっと、やったら、やっと、自分のところに来たと思って、えっと、われた皿をみて、えっとーおかしいな、おさかなないしな、えっと、と、あの、えっと、黒いネコは、えっと、ふちにがってます。</p> <p>【治療後】間投詞数 4</p> <p>ネコがテーブルの上に、えと、お魚があるので、えーっと、なんとか取ろうとしています。下にテーブルクロスを、えと、きゅきゅとたぐりよせてきています。</p> <p>窓のそこそこ、えーっと、外に白いネコがいて、それを見えています。白いネコはひょいと魚をとってしまいます。黒いネコがやっとお皿をたぐりよせた時には、お皿は割れて、お皿の上ののっていた白いお魚も消えてなくなっています。お皿がわれてがっかりです。</p>

図6. SLTA-ST(まんがの説明)発話例(1回目治療前後) ※下線: 間投詞

表1. VAS

言語様式		1回目			2回目			3回目		
		治療前	治療後	前後差	治療前	治療後	前後差	治療前	治療後	前後差
理解	聴く	90%	100%	10%	90%	90%	0%	90%	100%	10%
	読む	60%	100%	40%	50%	70%	20%	90%	100%	10%
	平均	75%	100%	25%	70%	80%	10%	90%	100%	10%
表出	話す	10%	50%	40%	10%	30%	20%	10%	10%	0%
	書く	20%	50%	30%	10%	30%	20%	10%	15%	5%
	平均	15%	50%	35%	10%	30%	20%	10%	13%	3%

SLTA-ST(図5, 6)では、各治療前後で間投詞数の減少が認められたが、2回目および3回目の治療前の成績をみると前回の治療後の成績の持続は認められなかった。

VAS(表1)では、実施回数を重ねるごとに治療前後の差が減少した。特に表出面においては顕著な減少を認めた。

考 察

まず、rTMS および iST の治療効果とその効果持続について述べる。今回、症例が軽度失語症であったため SLTA, WAB および TLPA の正答率に顕著な変化を認めなかった。しかし、TLPA 反応時間と SLTA-ST の間投詞数では治療後に顕著な改善を認めている。これは、右 BA45 への rTMS による低頻度刺激が失語症の改善を促通するという過去の報告¹⁾を示唆するものである。特に表出制限のある軽度失語症者の発話能力の解析には、反応時間 (TLPA) や発話までの思考時間を表す間投詞数 (SLTA-ST) が 1 つの基準となる結果が今回示された。

各治療前後では治療効果が認められるものの、実際に 3 回の施行で効果の持続が認められたのは TLPA の「名詞発話」の反応時間のみである。この下位項目は 3 回目治療後まで有意な短縮は認めなかったものの当初の効果を保っていた。また、「名詞発話」は物品絵カードの呼称を求められるものであり、他の下位項目（「名詞書字」は物品絵カードの書称、「動詞発話」・「動詞書字」は動作絵カードの説明）の中でもっともシンプルな脳内言語処理過程といえる。実際の脳活動に関する報告でも、呼称と書称に動員する脳賦活部位の違い¹⁴⁾や動詞生成には言語領域の他に複数の部位の関与を示す報告^{15), 16)}がある。以上は、rTMS+iST の長期に渡る効果持続が望める言語様式と脳内言語処理過程における複雑性の関係を示唆するものであるといえる。また、本症例の損傷部位は基底核であり、臨床的には基底核損傷の失語症は回復が不良であるとの報告がある^{11), 12)}。基底核が言語操作に果たす役割については、Crosson et al (2005) が Intention System を提唱している¹¹⁾。このシステムは言語優位半球の前補足運動野・基底核・視床の神経回路が両側前頭葉の機能を調節している。言語優位半球の前補足運動野は両側基底核に投射し、同側基底核を介して同側前頭葉には促進性に、対側基底核を介して対側前頭葉には抑制的に働くことでスムーズな発話が実現していると述べている。Robles et al (2005) は、脳覚醒下手術中に線条体を電気刺激し、言語優位半球の被殻刺激時には構音障害や発話失行が生じ、尾状核刺激時には保続が生じたことから、言語優位半球の被殻は言語の運動面および運動プログラム面（構音器官の協調）、尾状核は言語の認知面（言葉の選択や抑制）と深く関係していると述べている¹⁷⁾。以上を踏まえると、発話失行も呈している本症例の間投詞数

(SLTA-ST) の明らかな減少は、rTMS によって一時的に Intention System が賦活したことに伴い、発話開始までの思考時間や発話開始時の努力性が緩和されてスムーズな発話が実現されたといえる。さらに、2 回目治療前および 3 回目治療前のいずれも間投詞数の顕著な増加を認めていることから、基底核損傷で発話失行を合併していると、その治療の長期的な効果持続の妨げになるのではないかと推測された。

最後に VAS の変動について述べる。神経心理検査では各治療後で一定の成績向上を示す項目が多いが、次回治療前にはその効果が持続している項目が少ない。これは VAS においても同様の傾向を示した。また、制限のある表出面において、1 回目治療前後では最大 40% の変化を認めたが 3 回目では主観的に変化をほぼ感じていない。以上のように、定期的に自己の各言語様式に対する自己分析評価を施行することで自らの詳細な変化に気づきを与え、主観的評価と客観的評価の差異の減少に繋がるのではないかと考える。

謝 辞

本データ収集に協力していただいた福井総合病院および福井総合クリニック言語聴覚士の皆様、福井総合クリニック放射線技師の皆様に深謝いたします。

著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Naeser MA, Martn PI, Nicholas M et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area ; An open protocol study. Brain Lang 2005 ; 93 : 95-105.
- 2) Naeser MA, Martin PI, Baker EH et al. Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI methods. NeuroImage 2004 ; 22 : 29-41.
- 3) Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. Brain Lang

- 2006 ; 98 : 118-123.
- 4) Naeser MA, Martin PI, Treglia E et al. Research with rTMS in the treatment of aphasia. *Restor. Neurol. Neurosci* 2010 ; 28 : 511-529.
- 5) Hamilton RH, Sanders L, Benson J et al. Stimulating conversation ; Enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation. *Brain Lang* 2010 ; 113 : 45-50.
- 6) Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang* 2011 ; 118 : 40-50.
- 7) Abo M, Kakuda W, Watanabe M et al. Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in poststroke patients with aphasia: a pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of aphasia. *Eur Neurol* 2012 ; 68 : 199-208.
- 8) Cheeran B, Koch G, Stagg CJ. Transcranial magnetic stimulation ; From neurophysiology to pharmacology, molecular biology and genomics. *Neuroscientist* 2010 ; 16 : 210-221.
- 9) Hoogendam JM, Ramakers GM, Lazzaro VD. Physiology of repetitive transcranial stimulation of the human brain. *Brain Stim* 2010 ; 3 : 95-70.
- 10) Middleton FA & Strick PL. Basal ganglia output and cognition ; Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000 ; 42 : 183-200.
- 11) Crosson B, Moore AB, Gopinath K et al. Role of the right and left hemispheres in recovery of function during of intention in aphasia. *J Cogn Neurosci* 2005 ; 17 : 392-406.
- 12) Crosson B, McGregor K, Gopinath KS et al. Functional MRI of language in aphasia ; A review of the literature and methodological challenges. *Neuropsychol Rev* 2007 ; 17 : 157-177.
- 13) 天野成昭, 笠原 要, 近藤公久. NTT データベースシリーズ「日本語の語彙特性 第4期 第9巻 単語親密度 増補」. 三省堂 ; 2008.
- 14) Sugihara G, Kaminaga T, Sugishita M. Interindividual uniformity and variety of the “Writing center”; functional MRI study. *NeuroImage* 2006 ; 32 : 1837-1849.
- 15) Demont JF, Wise R, Frackowiak R. Language function explored in normal subjects by positron emission tomography: A critical review. *Human Brain Mapping* 1993 ; 1 : 39-47.
- 16) James HK & Maouene. Auditory verb perception recruits motor systems in the developing brain: an fMRI investigation. *Developmental Science* 2009 ; 12 : 26-34.
- 17) Robles SG, Gatignol P, Capelle L et al. The role of dominant striatum in language ; A study using intraoperative electrical stimulations. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005 ; 76 : 940-946.