

## ■原著

## 失語症に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果と回復過程における基底核の役割について

井上雄吉\* 荒木一富\*\* 西田勇人\*\* 藤田明美\*\*  
藤本万理\*\* 青山麗子\*\*

**要旨**：表出障害が主体の失語症に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果について検討した。対象は左大脳半球の主に慢性期脳血管障害20例 (梗塞12例, 出血8例, 全例右利き) で、発症からrTMS開始までが68~2793日 (平均591.6日) であった。rTMSは健側右半球のBroca野相同部位のBrodmann 45野に、運動閾値の90%の強度で、1Hz, 900発刺激を計10セッション行った。評価は表出面を中心に、40個の絵の呼称や短縮版WAB, 標準失語症検査 (SLTA) で行い、rTMS前後の局所脳血流量 (rCBF) も調べた。結果は、絵の呼称では脳梗塞例全体でrTMS施行2週間後から有意の改善を認め、効果は終了4週間も持続し、SLTAでも有意の改善を認めた。脳出血例では有意の変化はなかった。脳梗塞例ではrTMS後に左基底核rCBFの有意の増加を認めた。健側半球の低頻度rTMSは、特に左基底核が保たれた慢性期脳梗塞に有効であり、失語症の改善に左基底核の関与が示唆された。  
(高次脳機能研究 30 (4) : 496~509, 2010)

**Key Words** : 失語症, 反復経頭蓋磁気刺激, 局所脳血流量, 回復, 基底核  
aphasia, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS),  
regional cerebral blood flow (rCBF), recovery, basal ganglia

## はじめに

失語症はしばしば急性期脳血管障害に認められ、さまざまな治療が行われているが、現在も依然として回復不良例が多く、社会復帰の大きな障害因子の一つであり、そのより効果的な治療法の開発が望まれている。また、失語症の回復機序の解明は、有効な治療法を考える上で重要である (Rijntjes 2006)。近年、functional magnetic resonance imaging (fMRI) や positron emission tomography (PET) などの機能画像や神経生理学的な手法の進歩により、回復過程や機序が少しずつ明らかになってきているが、健側半球の役割など、まだ詳細は不明な点が多い (Crosson ら 2007)。

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) は経頭蓋磁気刺激 (TMS)

を反復して行うものであり、刺激頻度が1Hz以下の低頻度rTMSと5Hz以上の高頻度rTMSに大別される (1~5Hzの間の効果は一定しない) (Williams ら 2009)。前者は刺激直下の脳組織の機能を抑制し、後者は逆に促進する。この作用を利用して、rTMSは仮想病変 (virtual lesion) などを作成して、言語や視空間認知などの認知機能の脳内機構や脳の可塑性などの研究に利用されている (Pascual-Leone ら 1999)。また、rTMSは、パーキンソン病や片麻痺、ジストニアなどの不随意運動、うつ病、治療抵抗性の疼痛、耳鳴などの治療や、半側空間無視や記憶障害、遂行機能障害などの高次脳機能障害の治療やリハビリテーションへの利用も試みられている (Rossi ら 2004, Ridding ら 2007, 井上 2005, 2007)。

最近、失語症の治療にもrTMSが試みられてい

\*富山県高志リハビリテーション病院 神経内科 〒931-8517 富山県富山市下飯野36番地

\*\*同 言語聴覚科

受稿日 2010年5月12日

受理日 2010年9月14日

る。Naeserら (Martinら 2004, Naeserら 2005a) は、運動性失語症を呈した慢性期の左脳梗塞患者に対して健側右半球に1Hzの低頻度rTMSを行い、失語症の改善を認めたと報告している。一方、Winhuisenら (2005, 2007) は、対象や刺激条件が異なるが、逆にrTMSは失語症を増悪する報告をしており、失語症に対するrTMSの効果は一定しておらず、まだ不明の点がある。

今回われわれは、慢性期の運動優位の失語症に対して健側半球に1 Hzの低頻度rTMSを行い、失語症に対する効果や回復過程における脳内機構について検討したので報告する。

### I. 対象と方法

対象は、2007年4月～2009年12月までの期間に当院に入院し、表出障害が著明な失語症を呈し、rTMS治療に同意が得られた主に慢性期の脳血管障害20例 (男性14例, 女性6例) で、年齢は37～78歳 (平均61.4歳), 全例右利きで左大脳半球の中大脳動脈 (MCA) 領域に病変を認めた。病型の内訳は、脳梗塞12例 (病巣は左中大脳動脈領域の皮質～皮質下領域に存在), 脳出血8例 (左被殻出血7例, 脳室穿破を伴った左尾状核出血1例) であった。発症からrTMS施行までの日数は、68

～2793日 (平均591.6日, 中央値191日) で、発症から3ヵ月以内に施行した症例が5例 (68～85日, 平均74.4日) 含まれるが、残りの15例では発症から3ヵ月以降 (97～2793日, 平均782.1日) の慢性期の患者であった。なお、本研究は病院倫理委員会で承認され、全例において患者や家族から文書による同意を得て行った。

方法 (図1) は、健側左手の短母指外転筋 (abductor pollicis brevis, APB) から導出される安静時の運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) の閾値 (motor threshold, MT) の90%の刺激強度で、健側右大脳半球の前頭部下野 (inferior frontal gyrus, IFG) の Brodmann 45野 (BA 45) に相当する部位を8の字コイルを用いて刺激し、1 Hz, 900発を1セッションとして、1週間に5日連続、2週間で計10セッションの低頻度rTMSを行った。うち2例 (患者1と17) では、約8ヵ月の間隔をおいて計2クール施行した。rTMSは、これまでの報告 (井上 2005, 2007) と同様に、Dantec社製双極性磁気刺激装置 MacLite を用いて行い、8の字コイルは図1のようにコイル部を前方、ハンドル部を後方にして矢状面に平行において刺激した。MEPは、両側の脳運動野それぞれをMTの150%の刺激により対側APBから導出した。

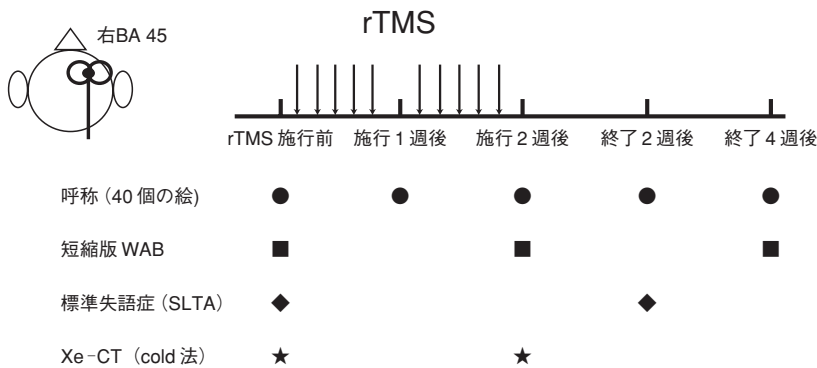


図1 rTMSの刺激条件と失語症の評価法

rTMSは、健側 (右) 半球の下前頭部 (inferior frontal gyrus, IFG) の Broca野 相同部位の Brodmann 45野 (BA 45, 三角部) を8の字コイルを用いて安静時運動閾値 (motor threshold, MT) の90%の強度で、1 Hz, 900発刺激を1セッションとして、2週間で合計10セッション施行した。刺激期間中は、通常の言語訓練 (ST訓練) は中止した。

40個の絵の呼称検査は藤田らの論文 (2000), 短縮版WAB検査は小俣らの論文 (1989) より引用。

100%の最大刺激でも導出できない場合は導出不能とした。rTMS施行前から施行終了4週間までは基本的に失語症に対するリハ訓練や、脳機能に影響を与える可能性のある薬剤の変更は中止した。

刺激部位の右半球のBA 45に相当する部位の位置決めは重要である。Naeserら(2005a)によれば、運動性失語症に対する右半球のBroca野相同部位(BA 44とBA 45)への低頻度rTMSの効果は、BA 45では改善するが、BA 44では逆に増悪するとし、BA 45の限局した刺激が重要であると述べている。彼女らは、赤外線カメラを用いた3次元MRIナビゲーション装置によりBA 45を同定しているが、われわれの施設では本装置を利用することができないため、1円アルミ硬貨を頭皮上に貼付けて4 mm厚のスライスに切ったCT水平断面で、Damasioら(1989)の図譜を参考にBA 45上に1円硬貨の中心がくるように頭皮上を移動させて、その部位を同定した。この刺激部位については、全例において頭皮上にマークをしたり、写真や図で記録したりして、毎回の刺激時にその位置を注意深く確認して行った。

失語症の評価は、主に呼称を中心にrTMSの前夜で図1のようなスケジュールで行った。呼称では、高頻度語20個、低頻度語20個の計40個の絵の呼称からなる名詞表出検査(藤田ら2000)を用いて、rTMS施行前、施行1週間と2週間、終了2週間と4週後に評価した。また、小俣ら(1989)の報告した短縮版WAB失語症検査や、標準失語症検査(SLTA)についても、それぞれrTMS前と施行2週間後、rTMS前と終了2週後に評価を行った。なお、以上の言語機能検査を行う上では、毎回の検査時にはヒントや正答を与えたりしないようにして、学習効果が入らないように工夫した。また、rTMS前後での脳機能の状態を評価するため、cold法キセノンCT(Xe-CT)(安西メディカル社製、Xenon-CT/CBF装置)を用いて、rTMS施行前と施行2週間後に局所脳血流量(rCBF)の測定を行った。rTMS前後で脳波検査も行い、発作波の有無や基礎律動の変化についても調べた。

対象患者20例の臨床像を表1に示す。いずれも左大脳半球のMCA領域の皮質や皮質下に病変が存在した。失語症は、全失語が2例含まれ、症例

により錯語とアナトリーの有無や程度、復唱障害の程度に違いを認めたが、総じて自発話は非流暢で、喚語・呼称障害など表出面に障害を有する失語症を呈し、脳出血例よりも脳梗塞例で失語症の程度はより重度であった。脳梗塞12例では、MCA領域全体にわたる広範囲病変3例では2例が全失語、1例が重度のBroca失語と失語症は重度であった。MCA領域の前方病変5例は全例Broca失語を呈し、MCA領域の後方病変2例では軽度の喚語障害が1例、伝導失語が1例で、前頭葉皮質下白質～島病変の1例ではBroca失語を認めた。また、レンズ核線条体動脈領域(線条体に主病巣)の1例(症例18)では喚語障害や音韻性錯語を認めたが、復唱が自発話よりも良好な皮質下性失語を呈した。一方、脳出血8例では、左基底核(被殻)に主病巣が存在する7例では、自発話が非流暢で、錯語や軽度の聴理解の障害を認め、自発話よりも復唱が良好な運動優位の皮質下性失語症を呈していた。残り1例(症例10)は脳室穿破を伴う左尾状核出血例で、失名辞失語を認めた。

20例全例で、健側左手APBのMEPは正常に導出され、それぞれのMTの90%(0.9MT)は32~60%(平均44.3%)であり、この刺激強度で健側右半球のBA 45に相当する部位にrTMSを行った。

統計処理は、one-factor analysis of variance(ANOVA)やpaired t test(t検定)などを用いて行い、危険率(P)5%未満( $P < 0.05$ )を有意差ありとした。

## II. 結 果

### 1. 40個の絵の呼称検査

対象20例の絵の呼称検査の経時的変化では、脳梗塞例では全失語や重度のBroca失語が含まれ、脳出血例よりも障害が重度であり、重症例ではrTMSの効果が乏しかった。患者5(左被殻出血)では、施行2週間までは呼称数の増加を示したが、その後は減少し、rTMS前よりもやや減少したが、残り19例では呼称数が増加あるいは不変という結果を示した。

絵の呼称検査の20例全体の平均呼称数では、rTMS前では16.9であったが、施行2週間には19.3と有意に改善し、終了4週間も19.4と改善が

表1 患者20例の臨床像

患者	年齢/性	臨床診断	主な病変部位	発症～rTMS 開始(日数)	失語症のタイプ	刺激強度 (0.9MT)
患者1*	50歳/男	脳梗塞	左MCA前方	68日	Broca失語	50%
患者2	70歳/男	脳出血	左被殻	124日	皮質下性失語	60%
患者3	61歳/男	脳梗塞	左MCA全体	1338日	Broca失語	54%
患者4	66歳/男	脳梗塞	左MCA前方	1180日	Broca失語	55%
患者5	68歳/女	脳出血	左被殻	76日	皮質下性失語	40%
患者6	74歳/男	脳梗塞	左MCA後方	479日	軽度喚語困難	32%
患者7	55歳/男	脳出血	左被殻	2793日	皮質下性失語	32%
患者8	49歳/女	脳梗塞	左MCA前方	1912日	Broca失語	45%
患者9	59歳/男	脳出血	左被殻	103日	皮質下性失語	40%
患者10	60歳/女	脳出血	左尾状核	69日	失名辞	45%
患者11	65歳/男	脳梗塞	左MCA全体	85日	全失語	45%
患者12	65歳/男	脳出血	左被殻	329日	軽度喚語困難	32%
患者13	59歳/男	脳梗塞	左MCA前方	1314日	Broca失語	50%
患者14	63歳/男	脳出血	左被殻	1474日	皮質下性失語	45%
患者15	74歳/男	脳梗塞	左MCA全体	149日	全失語	40%
患者16	37歳/女	脳梗塞	左MCA前方	74日	Broca失語	45%
患者17*	78歳/男	脳梗塞	左前頭葉白質～島～基底核	97日	Broca失語	50%
患者18	61歳/女	脳梗塞	左基底核	233日	皮質下性失語	40%
患者19	65歳/男	脳梗塞	左MCA後方	105日	伝導失語	40%
患者20	56歳/女	脳出血	左被殻	102日	皮質下性失語	45%

\*は2クール施行例を示す。MT；motor threshold (運動閾値)。

続いていた (ANOVA  $F = 5.705$ ,  $P = 0.00043$ )。

また、呼称検査を脳梗塞例と脳出血例に分けて分析を行った。脳梗塞例 (12例) (図2) では、平均呼称数はrTMS前が13.8であったが、施行2週後には16.0と有意に増加し、終了2週後も16.5、終了4週後が16.9と有意の増加を認めた (ANOVA  $F = 8.913$ ,  $P < 0.001$ )。一方、脳出血例 (8例) では有意の変化は認めなかった。

## 2. 短縮版WAB失語症検査

短縮版WAB失語症検査 (小俣ら 1989) の中から、発語が関係すると思われる自発語、復唱、呼

称、読解 (漢字・かな)、音読 (漢字)、音読 (かな)、語想起の7項目について検討したが、いずれの項目でもrTMS前後で有意の変化は認めなかった (ANOVA  $F = -0.249 \sim -0.002$ )。

## 3. 標準失語症検査 (SLTA)

SLTA検査のrTMS前後の結果を図3に示す。rTMS施行前と終了2週後に評価を行い、長谷川ら (1984) やMimuraら (1998) の報告を参考にして、下位検査全体の合計点数を算出して比較を行った。20例全体の平均ではrTMS後に有意の改善を認め ( $P < 0.01$ )、また、特に脳梗塞例で改善

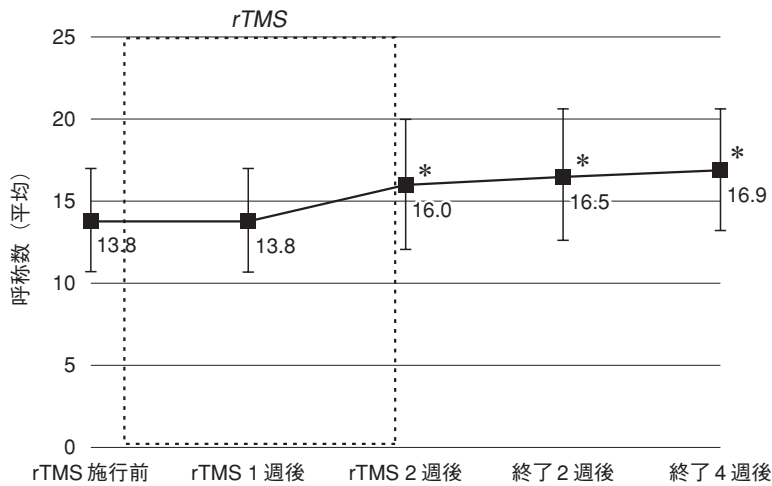


図2 脳梗塞12例の絵の呼称検査 (平均呼称数の経時的変化)  
TMS 施行2 週後から有意の改善を認め、その改善は rTMS 終了4 週後も持続した (\*ANOVA  $F = 8.913$ ,  $P < 0.001$ )。なお、脳出血例 (8 例) 全体では有意の変化は認めなかった (ANOVA  $F = 0.875$ ,  $P = 0.491$ )。Bar は  $\pm 1SE$  (標準誤差) を示す。

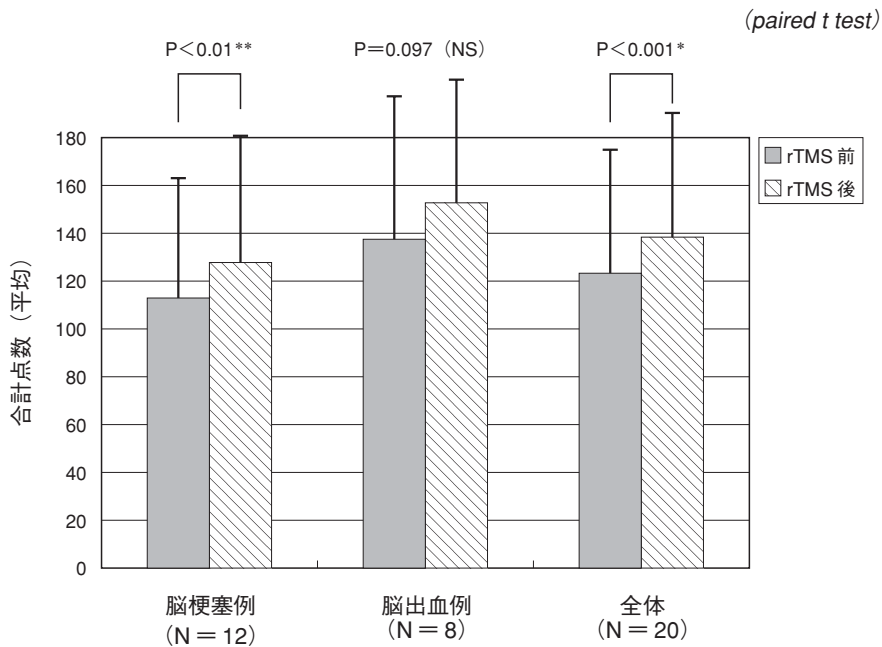


図3 rTMS 前後の標準失語症検査 (SLTA) の変化  
20 例全体および脳梗塞例全体 (12 例) で rTMS 後に有意の改善を認めた (それぞれ  $*P < 0.001$ ,  $**P < 0.01$ , paired t test)。脳出血例全体 (8 例) では有意の改善は認めなかった ( $P = 0.097$ )。Bar は  $\pm 1SD$  (標準偏差) を示す。また、下位検査項目では、特に書き命令や呼称、かな書き取りで有意の改善を認めた。

が明らかであったが ( $P < 0.01$ )、脳出血例では有意の改善は認めなかった ( $P = 0.097$ )。下位検査項目の中では、特に書字命令 ( $P < 0.01$ )、呼称とかな書き取り ( $P < 0.05$ ) で rTMS 後に有意の改善を認めた。

#### 4. Xe-CT (cold 法) による rTMS 前後の局所脳血流量 (rCBF) の変化

脳梗塞と脳出血に分けて検討を行った。脳梗塞12例の平均 rCBF (図4) は、rTMS 施行前では左優位に両側大脳半球で低下を認め、特に左 MCA 領域や視床、基底核、IFG、右小脳半球 (これは crossed cerebellar diaschisis による) などで低下が著明であったが、rTMS 施行後では左 MCA 領域と左 IFG で増加傾向を認めたが有意差はなく、左基底核でのみ有意の増加を認めた ( $P = 0.039$ , paired

t test)。全失語 (2例) や重度の Broca 失語 (1例) では、基底核を含め病変が広範囲で、rTMS 後の左基底核の rCBF の増加は認めなかった。一方、脳出血8例では rTMS 前後で rCBF の有意の変化は認めなかった。

なお、今回の研究では全例において、てんかん発作や脳波異常、頭痛などの rTMS による有害事象は認めなかった。

### III. 症例呈示 (図5)

【患者17】79歳、男性。脳梗塞。

2008年4月脳梗塞発症。自発話の減少や喚語困難、復唱困難、音韻性錯語、アナトリー、軽度の聴理解障害などの Broca 失語症を認めた。病巣は、左前頭葉白質、島、基底核前部に認めた。

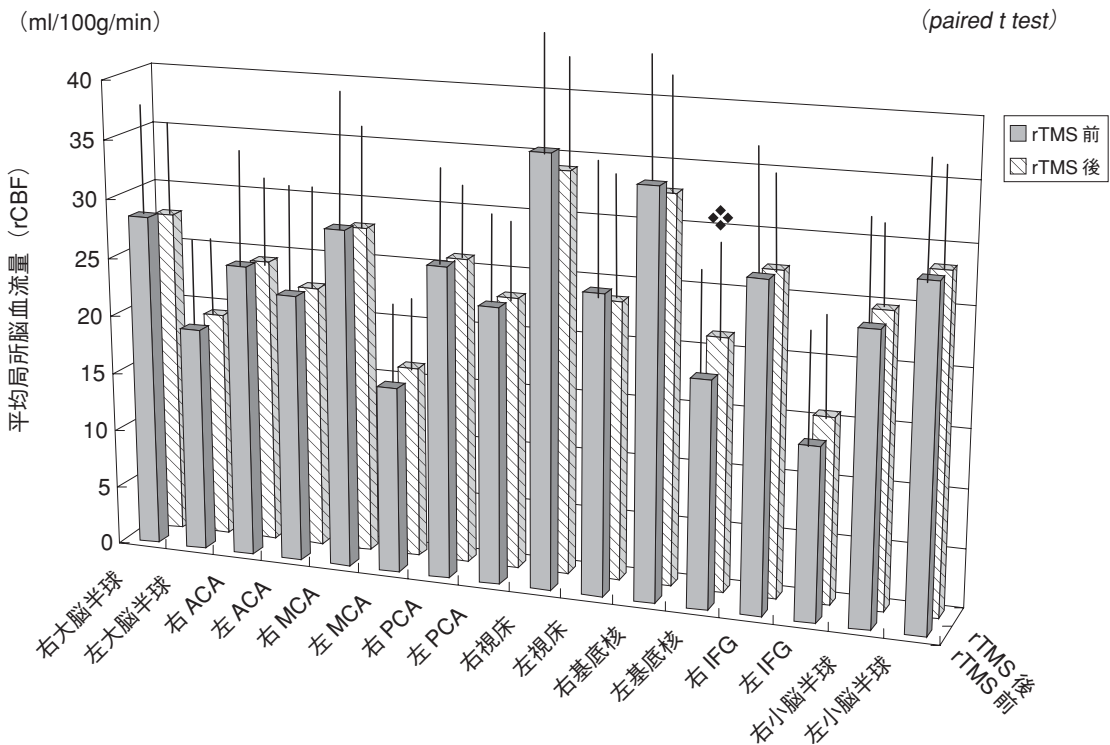


図4 脳梗塞例 (12例) における rTMS 前後の rCBF の変化

rTMS 前では平均脳局所血流量 (rCBF) は左側優位に両側大脳半球で rCBF の低下を認める (特に、MCA 領域や視床、基底核、IFG で左右差が著明である)。左基底核 rCBF が rTMS 前後で 19.1ml/100g/min から 21.4 ml/100g/min と有意の増加を認めた (❖ $P = 0.039$ , paired t test)。その他の部位の rCBF には有意の変化は認めなかった。Bar は +1SD (標準偏差) を示す。脳出血例 (8例) では、rTMS 前後で rCBF の有意の変化は認めなかった。

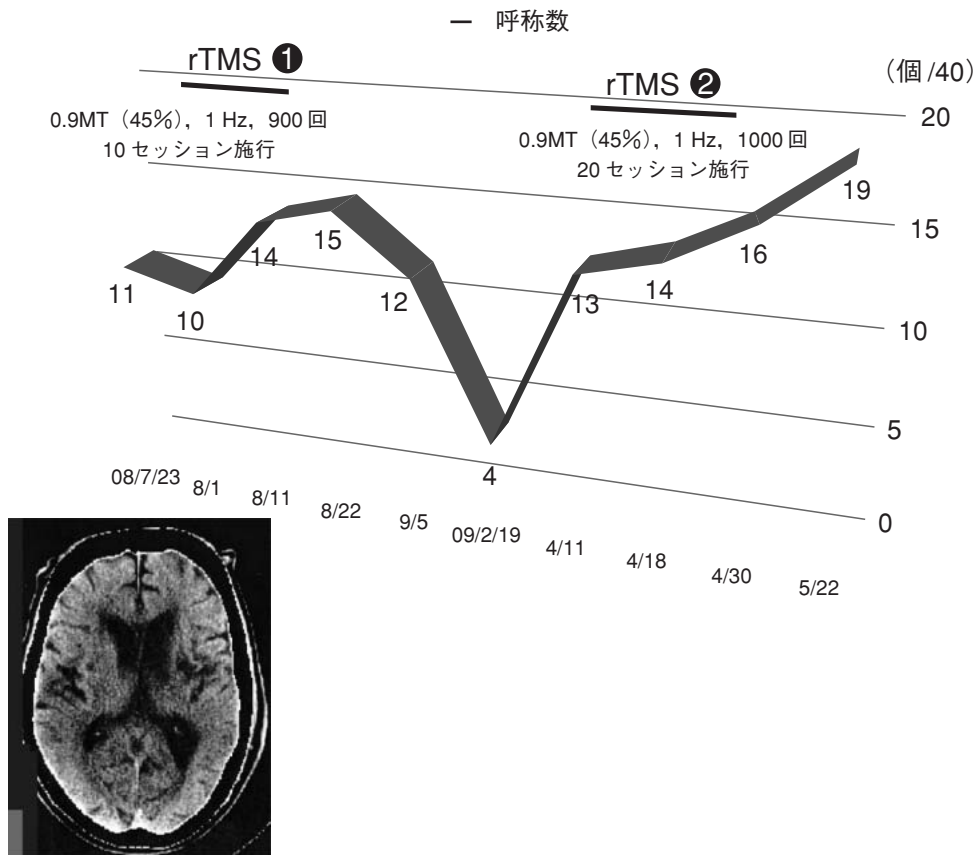


図5 患者17の絵の呼称検査の経時的変化

79歳，男性。脳梗塞。2008年4月23日発症。自発話の減少，喚語困難が著明で，復唱困難，音韻性錯語やアナルトリー，軽度の聴理解障害などのBroca失語症を認めた。T字杖使用で歩行自立，ADLはほぼ自立レベルであった。rTMS施行中言語訓練は行わなかった。主病巣は左前頭葉白質，島，基底核前部に認めた。rTMSは，1クール目が発症3ヵ月後に1Hz，900発を1セッションとして計10セッション施行，2クール目は発症12ヵ月後に1Hz，1000発を1セッションとして刺激回数が約2倍の計20セッション施行した。いずれのrTMSでも呼称数の増加を認めたが，特に刺激回数の多い2クール目でより増加が著明であった。

rTMSは2クール施行し，発症3ヵ月後では通常通りの1Hz，900発を計10セッション，発症12ヵ月後では1Hz，1000発を1日2回，計20セッションと刺激回数を約2倍に増やして行った。呼称数はいずれの刺激でも改善を示したが，刺激回数の多い2クール目でより著明であった。SLTAでも下位検査の合計点数がrTMS前後で81から101と改善を認めた。失語症状では，喚語障害の改善や発語の増加を認めたが，音韻性錯語やアナルトリーには著変がなかった。また，同じく2クール施行し

た患者1（重度Broca失語症）でも呼称で軽度改善を認めた。なお，刺激回数の増加による有害事象は認めなかった。

#### IV. 考 察

今回の慢性期脳血管障害20例の運動優位の失語症に対する，健側右半球のBroca野相同部位のBA45への1Hz低頻度rTMSの結果は，以下のようにとまとめることができる。

①40個の絵の呼称では，特に脳梗塞例で施行2

週後から有意の改善を認め、終了4週後も改善は持続していた。脳出血例では有意の改善は認めなかった。また、全失語のように呼称障害の重症例では、効果は乏しかった。

② SLTA では、特に脳梗塞例において rTMS 後に有意の改善を認めた。短縮版 WAB 検査では有意の変化は認めなかった。

③ rTMS 前後での脳部位別の平均 rCBF の検討では、特に脳梗塞例において rTMS 後に左基底核で有意の増加を認めた。

④ まだ症例数は少なく今後の検討が必要であるが、刺激回数が多いほど rTMS の効果が良好なように思われた。

以上の結果から、運動優位の失語症に対する健側右半球の BA 45 への低頻度 rTMS 治療は、特に脳梗塞例で有効と考えられた。また、慢性期脳血管障害の一部では、すでに報告 (Belin ら 1996, Rosen ら 2000, Perani ら 2003, Martin ら 2004, Naeser ら 2005a) されているように、健側半球は

失語症の回復に阻害的 (maladaptive) に働く場合があり、脳の可塑性 (plasticity) は必ずしも機能回復に有利に作用するとは限らないことを示唆している (Pascual-Leone 2006)。rTMS は刺激部位や刺激条件により脳の可塑性に修飾を加えて、機能回復を促進することが考えられた。

現在までの運動優位の失語症に対する rTMS の報告を表 2 に示す。Naeser ら (Martin ら 2004, Naeser ら 2005a) は、発症から 5～11 年経過した左 MCA 領域の慢性期脳梗塞で運動性失語症を呈した 4 例に、右 BA 45 に 0.9MT の刺激強度で 1Hz、1200 発を 1 セッションとして、2 週間で計 10 セッションの低頻度 rTMS を施行したところ、4 例全例で施行 2 ヶ月後に絵の呼称数や反応時間の有意の改善を認め、うち 3 例では施行 8 ヶ月後も改善が持続し、rTMS の有効性を報告している。この研究の背景として、Naeser ら (2004) は運動性失語症を呈した慢性期の左 MCA 領域脳梗塞 4 例において、fMRI で右半球の感覚運動野の口の領域や

表 2 失語症に対する rTMS の文献報告

	患者/ 病変部位	発症後の 経過日数	刺激条件/ 刺激部位	プロトコル	評価法	結果
Naeser ら (2005)	4 例/ 左 MCA 領域 脳梗塞	5～11 年 (慢性期)	1Hz rTMS (0.9MT, 20 分) /右 Broca 野	1 セッション /日, 10 日間 2 ヶ月後と 8 ヶ月後に評価	絵の呼称, 反応時間 (BNT, BDAE)	<u>改善</u> (3 例では 8 ヶ月後も持続)
Winhuisen ら (2005, 2007)	11 例/ 左 MCA 領域 脳梗塞	2～3 週 (急性期) うち 9 例では 8 週後も施行	4Hz rTMS 0.2MT /右, 左 Broca 野	1 セッションのみ 前後で評価	意味課題, 流暢性	<u>増悪</u>
Kakuda ら (2009)	2 例/ 左 MCA 領域 脳梗塞	6 ヶ月, 16 ヶ月 (慢性期)	1Hz rTMS (0.9MT, 20 分) /fMRI の 賦活部位の対側	2 セッション /日, 合計 10 セッション	呼称, 書き取り (SLTA, WAB)	<u>改善</u> (rTMS4 週後も持続)
本報告	12 例/ 左 MCA 領域 脳梗塞 8 例/出血	3 ヶ月～8 年 (慢性期)	1Hz rTMS (0.9MT, 900 発) /右 Broca 野	1 セッション /日, 10 日間 終了 4 週後まで 評価	絵の呼称, SLTA, WAB	<u>脳梗塞例で改善</u> (rTMS4 週後も持続)

BNT ; Boston Naming Test, BDAE ; Boston Diagnostic Aphasia Exams, WAB ; Western Aphasia Battery, SLTA ; 標準失語症検査, MT ; 運動閾値, MCA ; 中大脳動脈



シルヴィウス裂周囲の言語野相同部位, 補足運動野 (SMA) などで賦活を認めたが, これらでは失語症の回復は不良であった。この結果から, Naeser らは運動性失語症の回復不良の原因として, maladaptive な可塑性による右半球の過活動が影響している可能性を考え, 低頻度 rTMS で右半球の抑制を試み, 前述のように効果を認めた。さらに, Naeser ら (2005b) は全失語を呈した発症 6 年半後の左基底核出血 1 例でも同様に改善を認め, 効果は終了 8 ヶ月後まで持続したと報告している。今回の研究では, 脳出血例全体では Naeser ら (2005b) とは異なり rTMS の有意の効果は認めなかったが, 脳梗塞 12 例全体では低頻度 rTMS の効果を認め, その効果が少なくとも終了 4 週後も持続した点は, Naeser ら (2005a) の報告と一致している。また, rTMS の効果が刺激終了 2 週間からとやや遅れて現れている点も類似しており興味深い。最近, Kakuda ら (2009) も, 刺激部位が fMRI の賦活部位の対側という違いがあるが, 運動性失語を呈した慢性期脳梗塞 2 例で 1Hz, 20 分の低頻度 rTMS を 1 日 2 回, 計 10 セッション行い, 同様に呼称や書き取りの改善を認めている。また, 今回の検討では全失語症のように呼称障害の重症例では rTMS の効果は乏しかった。この点は Naeser らの報告 (Naeser ら 2005a, Martin ら 2009) でも同様であり, 彼女らは rTMS の効果が得られるには絵の呼称が 20 項目中少なくとも 3 個以上可能なことが必要としており, rTMS の適応を考える上で重要な点と思われる。一方, 治療への応用ではないが, Winhuisen ら (2005, 2007) は, 発症後 2 週以内の左 MCA 領域の急性期脳梗塞 11 例で, 最大出力の 20% の刺激強度で 4Hz, 10 秒間の rTMS (抑制的に作用) を, 左右半球のいずれか一方の前頭葉下部に 1 セッションのみ施行し, 右刺激で発語の流暢性の低下を認め, 右半球 Broca 野相同部位は代償的に働いていると述べている。この Winhuisen らと, 本報告や Naeser らの結果の違いは, 刺激条件や対象患者の発症からの時期の違いが影響している可能性が考えられる。本報告や Naeser らでは, 1 セッションが 1Hz で 900 ~ 1200 発の低頻度 rTMS を計 10 セッションと合計の刺激回数が多く, また対象は慢性期の患者

であるが, Winhuisen らは 4Hz と刺激頻度は多いが, 10 秒間で計 40 発と合計の刺激回数が少なく, 急性期の患者を対象としている点が異なる。失語症では時間とともに fMRI の賦活部位が変化することが知られており (Saur ら 2006), このような点が rTMS の結果の違いに影響した可能性が考えられた。

本研究や Naeser ら, Kakuda らの報告では, rTMS 終了後も効果が長く持続している点 (after-effect) が共通している。この現象は, すでに半側空間無視などでも報告されているが (井上 2007), いずれの報告でも低頻度 rTMS は少なくとも 5 セッション以上施行されている。rTMS の刺激量と効果の関係については, 刺激回数が多いほどその効果が長く持続するとする報告 (Maeda ら 2000, Touge ら 2001) や, 刺激を反復すると効果が累積してシナプスの可塑性が増強されるとする報告がある (Bäumer ら 2003)。一方, Ridding ら (2007) は, 単に刺激量の多さのみでは効果の持続を説明することは難しく, rTMS は残存する脳組織の再構築 (reorganization) を促進して, 脳自体の傷害への順応性を高める可能性を推測している。rTMS の刺激量と効果の関係は, まだ十分にはわかっていないが, より効果的な刺激条件の点からも今後解明すべき重要な課題である。患者 17 では刺激回数の増加により呼称の一層の改善を認めたことから, 現在刺激量増加の効果についてさらに検討を進めている。

今回の rTMS が運動性失語症を改善した機序としては, これまでの報告と同様に, 左右の大脳半球間の不均衡状態の改善が考えられる。すなわち, 左半球病変により右半球が脱抑制で過活動状態となり, 病側左半球の機能がさらに過剰に抑制される。低頻度 rTMS は, 過活動状態の右半球機能を抑制して, 右半球から左半球への抑制を抑えて不均衡状態を改善すると推測され, paradoxical functional facilitation (Kapur 1996) の一つと考えられる。これは傷害された半球の機能が対側の半球の傷害により改善する現象で, さまざまの脳障害で観察されており, 半球間の拮抗した均衡状態が脳機能に重要であることを示している。

失語症の回復機序の解明は, 有効な治療法を考

える上で重要である。失語症の回復過程については現在まで多数の報告があるが、まだ不明の点も多い (Crossonら 2007)。失語症の回復には、脳のどの部位がもっとも関与しているのか、また健側半球 (大部分は右半球) が失語症の回復に傷害された言語優位半球 (大部分は左半球) に代償性に働くのか、逆に maladaptive に働くのかなど議論があり、見解は一定していない。Heissら (2006) は、失語症の回復過程には階層 (hierarchy) があり、①損傷された優位半球の言語 network の元の状態への回復、②損傷周囲組織の賦活 (collateral inhibition の低下による)、③対側半球の相同部位の賦活 (transcallosal inhibition の低下による) の順に重要であり、対側半球は必ずしも代償的に働くとは限らず、maladaptive に働くこともあると述べている。Saurら (2006) は fMRI の研究から、傷害後の賦活部位は発症から時間とともに変化し、急性期は左大脳半球の非梗塞部位が軽度賦活し、亜急性期では両側半球の言語関連領域、特に右半球の Broca 野相同部位や SMA の賦活が増大し、また慢性期では賦活の中心が左半球の言語関連領域に再び戻り、失語が一層改善すると述べている。さらに、rTMS 研究でも、Martin や Naeser ら (2007, 2009) は慢性期脳梗塞例の検討で、rTMS 無効例では賦活部位が右半球に留まったままなのに対して、有効例では賦活部位が右半球から左半球 (特に BA 45, SMA, 感覚運動野) にシフトすると述べている。このように、脳血管障害後の失語症の回復過程では脳の再構築が生じ、時間とともに賦活部位が移動し、優位半球の言語関連領域の再活性化が失語症の回復にはもっとも重要と考えられる。

今回のわれわれの Xe-CT による rCBF の検討では、rTMS 有効の脳梗塞例 (基底核にも広がる MCA 領域広範囲梗塞例は除く) では rTMS 後に左基底核の rCBF の有意の増加がみられ、一方 rTMS 無効の脳出血例 (主に左被殻出血) では有意の変化を認めなかった。このように、本報告でもこれまでの報告と同様に、rTMS により左優位半球に活性化が生じており、特に脳梗塞例の失語症の改善に左基底核が関与している可能性が示唆された。脳出血例や、全失語など重度の失語症を呈した

MCA 領域の広範囲脳梗塞例で rTMS の効果を認めなかったのは、左基底核に重度の病変が存在したためと考えることもできる。rTMS 後に優位半球の基底核の rCBF の増加を認めた報告は、調べた範囲では本報告が最初と思われる。近年、基底核 (特に言語優位半球の線条体) は、運動機能のみでなく、記憶や言語などの認知機能とも深い関係があることが報告されている (Middletonら 2000)。線条体病変によって失語症 (皮質下失語症) が生じる機序については、線条体病変の直接的影響、皮質言語野との離断、diaschisis による皮質機能の低下、主幹動脈の狭窄や閉塞による皮質の虚血性病変の合併などが推測されているが、詳細はまだ明らかではない (Choiら 2007)。線条体病変と失語症の関係を考える場合、臨床例では通常線条体のみでなく、その周囲組織も傷害されており、失語症発症に対する線条体病変のみの影響を判断することが難しい場合が多い。この点で、Roblesら (2005) の報告は興味深い。彼らは、脳腫瘍摘出術中に覚醒下で線条体を電気刺激し、優位半球の被殻刺激時には構音障害や失構音 (anarthria) が生じ、尾状核の刺激時には保続 (言葉の抑制の障害) が生じたことから、Middletonらと同様に、優位半球の被殻は言語の運動面 (構音器官の協調など)、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。発語や言葉の選択には行動の開始や選択の基盤にある意図 (intention) システムが働き、この系は優位半球の前補足運動野 (pre-SMA) -基底核-視床の神経回路で構成され、左右の前頭葉の機能を調節している。言語優位半球の pre-SMA は両側の基底核に投射し、同側の優位半球の基底核を介して同側の前頭葉には促通性に、対側の基底核を介して対側の前頭葉には抑制性に働く (Crossonら 2003, 2005)。このような基底核の働きにより、発語時に非優位半球の前頭葉活動は抑制され、優位半球の前頭葉活動がより一層高まり、スムーズな発語が可能となる。さらに、基底核は失語症の回復とも関係している。Brunnerら (1982) は左基底核に傷害がある症例では失語症の回復は不良であるとし、また Crossonら (2005, 2007) も左基底核は発語機能の再構築に関与しており、この部位の傷害では失

語症の回復は不良と述べている。このように基底核は言語機能と密接な関係があると考えられる。右BA 45への低頻度rTMSが、対側の左基底核のrCBFを増加させた詳細な機序は不明であるが、一つの可能性として神経回路(neural circuits)を介しての遠隔効果が推測される。rTMSは刺激直下の頭蓋骨表面から2~3 cm下までの脳の浅い部位(皮質と皮質下白質)を刺激するが、それとともに刺激部位と線維結合のある脳組織の活動性にも影響することが知られており(遠隔効果)、前頭葉皮質の刺激が深部の基底核の活動性にも影響することが報告されている(Strafellaら 2001, 2003, Epsteinら 2003)。本研究では、右BA 45の抑制により対側のBA 45を含むIFG(あるいはpre-SMAを含む意図システム系など)の興奮性を高め、これがcortico-striate pathwayなどの神経路を介して同側の左基底核の興奮性を高めた可能性が推測されるが、この点はまだ不明であり、今後の解明すべき課題である。いずれにしても、rTMSは大脳皮質や基底核などの皮質下構造を含む言語関連networkの再構築(特に左半球への賦活部位のシフト)を促進して、失語症の回復に寄与することが推測される。基底核と失語症の回復との関係や、 $\theta$  burst stimulationなどのより効果的な刺激条件の応用(Riddingら 2007)、無作為対照試験など、今後さらに検討していく必要があると考える。

稿を終えるにあたり、本研究では当院の諸先生や放射線技術科岩井正英副科長、元言語聴覚科松島大介言語聴覚士から多大のご援助を賜った。ここに深く感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Bäumer, T., Lange, R., Liepert, J., et al. : Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *NeuroImage*, 20 : 550-560, 2003.
- 2) Belin, P., Van Eeckhout, P., Zilbovicious, M., et al. : Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy ; A PET study. *Neurology*, 47 : 1504-1511, 1996.
- 3) Brunner, R. J., Kornhuber, H. H., Seemuller, E., et al. : Basal ganglia participation in language pathology. *Brain Lang.*, 16 : 281-299, 1982.
- 4) Choi, J. Y., Lee, K. H., Na, D. L., et al. : Subcortical aphasia after striatocapsular infarction ; Quantitative analysis of brain perfusion SPECT using statistical parametric mapping and a statistical probabilistic anatomic map. *J. Nucl. Med.*, 48 : 194-200, 2007.
- 5) Crosson, B., Benefield, H., Cato, M.A., et al. : Left and right basal ganglia and frontal activity during language generation ; Contributions to lexical, semantic, and phonological processes. *J. Internat. Neuropsychol. Soc.*, 9 : 1061-1077, 2003.
- 6) Crosson, B., Moore, A. B., Gopinath, K., et al. : Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *J. Cogn. Neurosci.*, 17 : 392-406, 2005.
- 7) Crosson, B., McGregor, K., Gopinath, K. S., et al. : Functional MRI of language in aphasia ; A review of the literature and methodological challenges. *Neuropsychol. Rev.*, 17 : 157-177, 2007.
- 8) Damasio, H. & Damasio, A. R. : Road maps to neuroanatomy. In : *Lesion Analysis in Neuropsychology*. Oxford University Press, New York, 1989, pp. 141-181.
- 9) Epstein, C. M. & Rothwell, J. C. : Therapeutic uses of rTMS. In : *Plasticity in the Human Nervous System ; Investigation with transcranial magnetic stimulation* (eds Boniface, S. & Ziemann, U.). Cambridge University Press, Cambridge, 2003, pp. 246-263.
- 10) 藤田郁代, 物井寿子, 奥平奈保子, ほか : 「失語症語彙検査」の開発. *音声言語医学*, 42 : 179-202, 2000.
- 11) 長谷川恒雄, 岸 久博, 重野幸次, ほか : 失語症評価尺度の研究 ; 標準失語症検査 (SLTA) の総合評価法. *失語症研究*, 4 : 638-646, 1984.

- 12) Heiss, W. D. & Thiel, A. : A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain Lang.*, 98 : 118-123, 2006.
- 13) 井上雄吉 : 半側空間無視に対する反復経頭蓋磁気刺激療法の試み. *神経治療学*, 22 : 645-653, 2005.
- 14) 井上雄吉 : 半側空間無視に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果と局所脳血流量 (rCBF) の変化について. *Jpn. J. Rehabil. Med.*, 44 : 542-553, 2007.
- 15) Kakuda, W., Abo, M., Kaito, N., et al. : Repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation plus speech therapy over a six-month period improved naming and writing. *Jikeikai Med. J.*, 56 : 31-36, 2009.
- 16) Kapur, N. : Paradoxical functional facilitation in brain behavioural research ; A critical review. *Brain*, 119 : 1775-1790, 1996.
- 17) 小俣文子, 杉下守弘, 牧下英夫, ほか : 短縮版 WAB 失語症検査. *神経内科*, 30 : 164-173, 1989.
- 18) Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., et al. : Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.*, 111 : 800-805, 2000.
- 19) Martin, P. I., Naeser, M. A., Theoret, H., et al. : Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin. Speech Lang.*, 25 : 181-191, 2004.
- 20) Martin, P. I., Naeser, M. A., Ho, M., et al. : Overt naming fMRI pre- and post-TMS ; Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang.*, 103 : 248-249, 2007.
- 21) Martin, P. I., Naeser, M. A., Ho, M., et al. : Overt naming fMRI pre- and post-TMS ; Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang.*, 111 : 20-35, 2009.
- 22) Middleton, F. A. & Strick, P. L. : Basal ganglia output and cognition ; Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn.*, 42 : 183-200, 2000.
- 23) Mimura, M., Kato, M., Kato, M., et al. : Prospective and retrospective studies of recovery in aphasia ; Changes in cerebral blood flow and language functions. *Brain*, 121 : 2083-2094, 1998.
- 24) Naeser, M. A., Martin, P. I., Baker, E. H., et al. : Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method. *NeuroImage*, 22 : 29-41, 2004.
- 25) Naeser, M. A., Martin, P. I., 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.*, 93 : 95-105, 2005a.
- 26) Naeser, M. A., Martin, P. I., Nicholas, M., et al. : Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient-case report. *Neurocase*, 11 : 182-193, 2005b.
- 27) Pascual-Leone, A., Bartres-Faz, D. & Keenan, J. P. : Transcranial magnetic stimulation ; Studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.*, 354 : 1229-1238, 1999.
- 28) Pascual-Leone, A. : Disrupting the brain to guide plasticity and improve behavior. *Prog. Brain Res.*, 157 : 315-329, 2006.
- 29) Perani, D., Cappa, S. F., Tettamanti, M., et al. : A fMRI study of word retrieval in aphasia. *Brain Lang.*, 85 : 357-368, 2003.
- 30) Ridding, M. C. & Rothwell, J. C. : Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Neurosci*, 8 : 559-567, 2007.
- 31) Rijntjes, M. : Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia ; New insights, old questions and meaning of therapies. *Curr. Opin. Neurol.*, 19 : 76-83, 2006.
- 32) Robles, S. G., Gatignol, P., Capelle, L., et al. : The

- role of dominant striatum in language ; A study using intraoperative electrical stimulations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76 : 940-946, 2005.
- 33) Rosen, H. J., Petersen, S. E., Lineweber, M. R., et al. : Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*, 55 : 1883-1894, 2000.
- 34) Rossi, S. & Rossini, P. M. : TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. *Trends Cogn. Sci.*, 8 : 273-279, 2004.
- 35) Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., et al. : Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, 129 : 1371-1384, 2006.
- 36) Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., et al. : Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.*, 21 : RC157, 2001.
- 37) Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M., et al. : Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 126 : 2609-2615, 2003.
- 38) Touge, T., Gerschlagler, W., Brown, P., et al. : Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in efficacy of cortical synapses. *Clin. Neurophysiol.*, 112 : 2138-2145, 2001.
- 39) Williams, J. A., Imamura, M. & Fregni, F. : Update on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J. Rehabil. Med.*, 41 : 305-311, 2009.
- 40) Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., et al. : Role of contralesional inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia ; A combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*, 36 : 1759-1763, 2005.
- 41) Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., et al. : The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia ; A follow-up investigation. *Stroke*, 38 : 1286-1292, 2007.

**Abstract**

---

## The Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Aphasia and the Role of Basal Ganglia in the Recovery Process

Yukichi Inoue\* Kazutomi Araki\*\* Hayato Nishida\*\* Akemi Fujita\*\*  
Mari Fujimoto\*\* Reiko Aoyama\*\*

**Objectives** : To describe the effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the unaffected hemisphere for speech output in mainly non-fluent aphasia as well as the neural mechanism in recovery. **Methods** : We performed 1-Hz rTMS in 20 right-handed, mostly chronic stroke patients (infarction 12/hemorrhage 8), aged 37 to 78 years with mainly non-fluent aphasia, the lesions of which involved the cortical or subcortical regions in the left middle cerebral artery territory. The time from onset to the initiation of rTMS was 68 to 2,793 days (mean : 591.6 days). 1-Hz rTMS with figure-8-shaped coil was applied to Brodmann area 45 (BA45) of Broca's homologue in the unaffected right hemisphere at 900 pulses of intensity of 90 % of motor threshold per session, 5 sessions a week for 2 weeks (total 10 sessions). Assessment, focused on speech output, was made using 40-figure naming, the shortened version of the Western Aphasia Battery (WAB) and the Standard Language Test of Aphasia (SLTA), as well as regional cerebral blood flow (rCBF) with cold-xenon CT (Xe-CT) pre- and post-rTMS. **Results** : The correct numbers of figure naming and the overall subscores of SLTA in patients with cerebral infarction improved significantly at the 2-week rTMS and lasted at least 4 weeks post-rTMS, except in cerebral hemorrhage patients. Also, Xe-CT in patients with cerebral infarction, particularly without involvement of the left basal ganglia, showed a significant increase in rCBF in the left basal ganglia post-rTMS. **Conclusions** : It is conceivable that low-frequency rTMS may be a useful and promising therapeutic tool for non-fluent aphasia in chronic stroke, particularly in some patients with cerebral infarction, probably without impairment of the dominant basal ganglia. This prospective study also suggests the unaffected hemisphere may provide maladaptive neuroplastic effect in some aphasics, and the dominant (left-side) basal ganglia may play an important role in aphasia recovery.

---

\*Department of Neurology, Toyama Koshi Rehabilitation Hospital. Shimo-Iino 36, Toyama 931-8517, Japan

\*\*Department of Speech Therapy, Toyama Koshi Rehabilitation Hospital