

■シンポジウム：失語の回復プロセス

発語の回復過程 —機能的 MRI を用いて—

三 村 將*

要旨：発語の回復過程に関与する脳内基盤を検討するため、健常者6名および非流暢型失語患者5名が語頭音による語想起課題を行っている間の機能的MRIを撮像した。失語患者のうち1例は2時点で評価を行った。健常者ではBroca野にもっとも強い賦活を認めたが、さらに周辺の左前頭前野・島回・前頭葉内側部・上側頭回などに有意な活動を認めた。一方、失語症例では共通して語想起中のBroca野や隣接する左前頭葉内の賦活が乏しかった。ことに経時的变化をみた症例では、発語の改善とともにBroca野とその周辺の賦活が顕在化しており、この領域の機能保持／機能回復が重要と推測された。この領域の機能保持／機能回復が不十分だと、右半球の言語野対応部位が賦活されてくる場合があるが、その代償機構は不完全であると思われた。失語の回復過程における機能的ネットワークの再構築は症例により異なっており、回復の差異に関与する要因を今後、経時的な機能画像で評価していくことが重要である。

(高次脳機能研究 24(4)：292～302, 2004)

Key Words : 機能的MRI (fMRI), 失語, 回復, Broca野, 語想起

functional MRI (fMRI), aphasia, recovery, Broca's area, word retrieval

はじめに

失語の回復には、患者の年齢・性、既往歴、病因、初期の失語の重症度や失語の臨床型、病巣の位置や大きさなど、複合的な要因が関与することはよく知られている (Kertesz 1984)。失語からの回復の脳内機序としては、古くから①左半球損傷部位周辺の部分的機能回復ないし再構築、②対側右半球内における言語領野対称部位の活性化、の2つが想定されている。この2つの仮説に関しては、いずれか一方が正しいというのではなく、おそらくは両者ともに関与している可能性が高い (Gainotti 1993, Selnes 1999)。

もともとと言語の神経基盤に関しては、脳損傷例の失語症状についての神経心理学的研究と、健常者に言語課題を负荷してPETや機能的MRIを用いて機能画像を撮像する賦活研究とが、たがい

に知見を補完してきた。1990年代半ばからはさらに、脳損傷例に実際に言語課題を施行する賦活機能画像研究が始まり、失語の回復過程における脳内基盤をより直接的に検討しようとする報告が登場してきている (PETについてはHeissら 1993, 1999, Tamasら 1993, 大山ら 1995, Belinら 1996, Bucknerら 1996, Ohyamaら 1996, Karbeら 1998, Warburtonら 1999, Rosenら 2000。機能的MRIについてはCaoら 1999, Miuraら 1999, Thulbornら 1999, Calvertら 2000, Goldら 2000, Rosenら 2000, Staudtら 2002, Peraniら 2003)。このような脳損傷例の賦活研究は、失語の回復過程における左右半球の役割についても重要な示唆を投げかけている。

たとえば、Heissら (1999) のPET研究では、失語の回復過程で言語に関連した機能的ネッ

*昭和大学医学部 精神医学教室 〒142 8666 東京都品川区旗の台1-5-8

受稿日 2004年12月8日

表 1 対象の非流暢型失語患者

症例	年齢 (歳)	性	利き手	病 巣	失語型	重症度	検査時期
1	51	女	右	左前頭葉～頭頂葉	非流暢	中等度	8 週
2	54	女	右	左基底核, 被殻	健忘	軽～中等度	14 週
3	67	男	右	左側頭葉, 中心前回	Broca	中等度	7 週
4	67	女	右	左被殻	Broca	軽度	15 週
5	45	男	右	左被殻～放線冠	Broca	軽度	5 週, 13 週

トワークのなかに階層構造があると考えられている。すなわち、言語機能の十分な回復が生じるのは、左上側頭回後部が左半球内の傍シルビウス裂の機能的言語ネットワークに再統合される場合のみであるとしている。一方、この左上側頭回後部が完全に破壊された場合には言語の機能的回復は困難であるが、この場合まず、左半球内の弁蓋部や補足運動野などが代償的に賦活され、さらに、後になって右の上側頭回が動員されてくると考えられる。彼らはこのような右半球内の賦活は最後に現れる代償機構で、また機能的にも十分な回復は見込めないとしている。

機能的 MRI と PET を用いた Rosen ら (2000) の賦活研究でも、左の下前頭回周囲に賦活を認めた 2 例が失語からの回復がもっとも良好であり、左半球内の損傷部位周辺の機能保持ないし回復が一次的に重要であると考えられている。一方、右半球内の対称領域の賦活は必ずしも言語機能の回復の程度とは関連しておらず、右下前頭回が言語活動の回復に関与する可能性についてはさらに経時的に検討する必要があるとしている。

これらの PET・機能的 MRI を用いた失語の回復過程に関する研究では、何らかの言語賦活課題を施行して、統制課題との差をみることになる。これまでもっとも多く施行されている課題は発語に関するものであり、課題としては語頭音や語幹完成、カテゴリーなどによる名詞生成、動詞生成、絵の呼称、復唱、短文作成などがあげられる。一方、言語の受容的側面に関する課題としては、短文読解、意味判断、韻判断、意味的関連の処理などがあげられる。

今回われわれは、臨床的な脳機能画像研究の立場から、発語の回復過程に関与する脳内基盤をさ

らに検討するため、失語患者が語想起（生成）課題を行っている間の機能的 MRI を撮像した。

I. 方 法

対象は表 1 に示した非流暢型失語患者 5 例（中等度 3 例，軽度 2 例），および年齢をあわせた右利き健常者 6 例。賦活課題としては，パネルに視覚提示されたかなで始まる単語をできるだけ思いついて，声に出さずに内言してもらう語頭音による語想起を行った。課題条件，統制条件（画面中央に提示された注視点+の固視）とも各 40 秒を 1 ブロックとし，それぞれ 4 ブロックずつ繰り返した。MRI は 1.5 T の GE SIGNA Horizon LX を用い，スライス幅 4.5 mm，ギャップ 1.0 mm，TE = 60.0 ms で，echo planar image を 5 秒間に 23 slice 撮像し，blood oxygenation level-dependent (BOLD) 信号を算出した。解析には Statistical Parametric Mapping (SPM) 99 を用いた ($p < .001$)。なお，対象例のうち 1 例（症例 5）は発症後 5 週目（1 回目）と 13 週目（2 回目）の 2 時点で機能的 MRI を撮像した。

II. 結 果

まず，健常群 6 例について，語想起課題条件と統制条件で比較して有意な BOLD 変化を認めた領域を Talairach ら (1988) のアトラスにて MRI T₁強調画像水平断に重ねた図を示す（図 1）。語想起課題条件では統制条件に比して，左下前頭回 Brodmann 44・45 野にもっとも強い賦活を認めたが，さらに周辺の 46・47 野，6 野，島回にも賦活を認めた。また，左上側頭回，左帯状回～傍帯状回，背側の内側前頭回にも有意な BOLD 信号の上昇を認めた。右半球では 47 野や

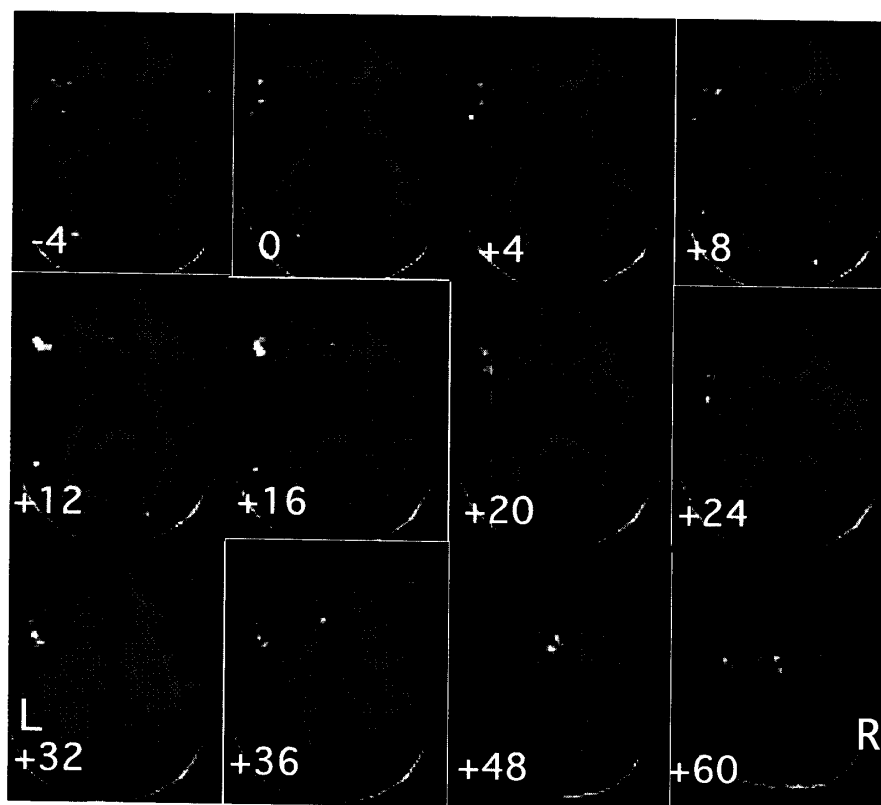


図1 健常者に語想起課題を負荷した際の機能的MRI画像所見

MRI T₂強調画像水平断を重ねて表示してある。語想起課題条件では統制条件に比して有意なBOLD変化を認めたのは以下の領域。(z=-4) 左44野, 左島回, 左18・19野, 右47野;(z=0) 左44・22野, 島回, 右47野;(z=4) 左45野, 右18野;(z=8) 左45・46野, 右18野;(z=12) 左44・45野, 左39野;(z=16) 左44・45野, 左39野;(z=20) 左44・45野, 右39野;(z=24) 左44・6野, 右39野;(z=32) 左6・32野;(z=36) 左6・32野;(z=48) 左6野, 内側前頭回;(z=60) 左6野, 内側前頭回。

39野の賦活を認めた。

一方, 失語症例では, 全般に言語野や左前頭葉内側部の賦活が乏しく, 前頭前野のさらに前方(10野)や, 後方の頭頂葉, 右前頭前野, 右前頭葉内側部などに賦活を認める例が多かった。以下, 各症例の臨床像と機能的MRIの賦活パターンとの関連を検討する。

まず, 症例1から症例3のSLTA成績を図2にまとめた。これら3例ではSLTAの下位項目の「語の列挙」成績がいずれも50%以下で, 語流暢性に障害がみられた。発症から8週の時点で部分的な回復を認めた症例1については, 左側の前頭葉腹側領域(44・45・47野), 背側領域(6野)に賦活を認めたが, 一方で右側には明らかな賦活を認めなかった(図3)。症例2は発症から

14週たった時点でSLTA成績は全般に良好であり, 障害全般の残存は比較的軽度であったが, 「口頭命令に従う」「呼称」「語の列挙」の3項目のみが50%以下で, 健忘失語の状態と言えた(図2)。しかしながら, この症例では, 左右いずれの半球にも語想起課題施行中に有意な賦活を認めなかった(図4)。症例3は発症から7週たった時点ではまだ十分な回復を認めていなかった。とくに「話す」の領域で成績不良が目立ち, 「語の列挙」成績も不良であった(図2)。この症例3では, 健常者と同様, 語想起課題施行中に左の44・45・46野や6野の賦活を認めたが, 賦活の程度は少なかった。一方, 健常者では有意な賦活を認めていない左右の10野や右9野・6野などにも賦活を認めた(図5)。

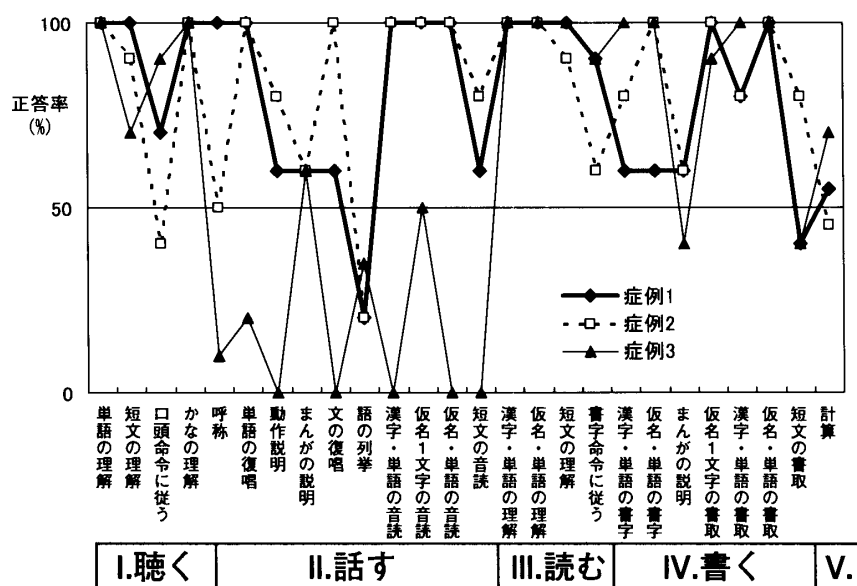


図2 「語の列挙」の成績が50%以下であった症例1,2,3のSLTAプロフィール

症例4は発症から15週の時点でSLTAの聴く・話す・読む・書く・計算の5領域で当初より50%以上の成績であり、軽度の障害であった。「語の列挙」の成績のみが50%と不良であり、発語の障害は残存していた(図6)。この症例4でも、症例3と同様に、健常者で賦活のみられた左の44・45・47野や内側前頭回に賦活を認めたが、それ以外にも健常者では有意な賦活を認めていない右9・10野、さらにBroca野の対称部位に相当する右44・45野にも賦活を認めていた(図7)。

症例5は唯一言語評価と機能的MRIとを2回施行した症例である。5週目のSLTAでも聴く・話す・読む・書く・計算の5領域で当初よりおおむね50%以上の成績であり、「語の列挙」の成績のみが50%以下と不良であった。13週目には全般に成績の改善が明らかで、「語の列挙」も100%となっている(図6)。この症例5の機能的MRI画像所見については5週の時点では左6・8野に賦活を認めたが、さらに13週の時点では左6・8野に加えて左45・46・10野にも賦活を認めた(図8)。

III. 考 察

今回行った語頭音による語想起課題では、健常者に関して左前頭葉Brodmann 44・45野の

Broca領域にもっとも強い賦活を認めており、語想起・発語に関してはやはりこの領域が重要であると考えられた。さらに、Broca領域より前方の46野、下方の47野といった前頭前野や、より上方の運動前野(6野)、島回といった隣接領域にも賦活を認めており、発語に関連した機能的言語ネットワークを反映していると思われる。また、18・19野や39野の賦活は視覚情報処理の流れを反映しており、左上側頭回や一部の後方領域の賦活は意味ネットワークの広がりを反映していると理解できる。また、帯状回～傍帯状回や背側の内側前頭回領域の賦活は発語や課題遂行に関する発話意図や注意と関連すると考えられた。健常者におけるこのような結果は先行研究とおおむね一致している。たとえば、同様の語想起課題を用いたPeraniら(2003)は左44・45・47・9・40野や視床・基底核の賦活、さらに右側では45・47野と視床の賦活を認めている。

このような健常者の所見に対し、今回対象とした非流暢型失語患者5例の検討では、課題による賦活パターンは症例ごとに大きく異なっていた。症例2のように、有意な賦活を確認できない例もあれば、症例4のように、健常者では明らかでない部位に賦活を認める例までさまざまであった。共通しているのは、語想起課題施行中の言語野や

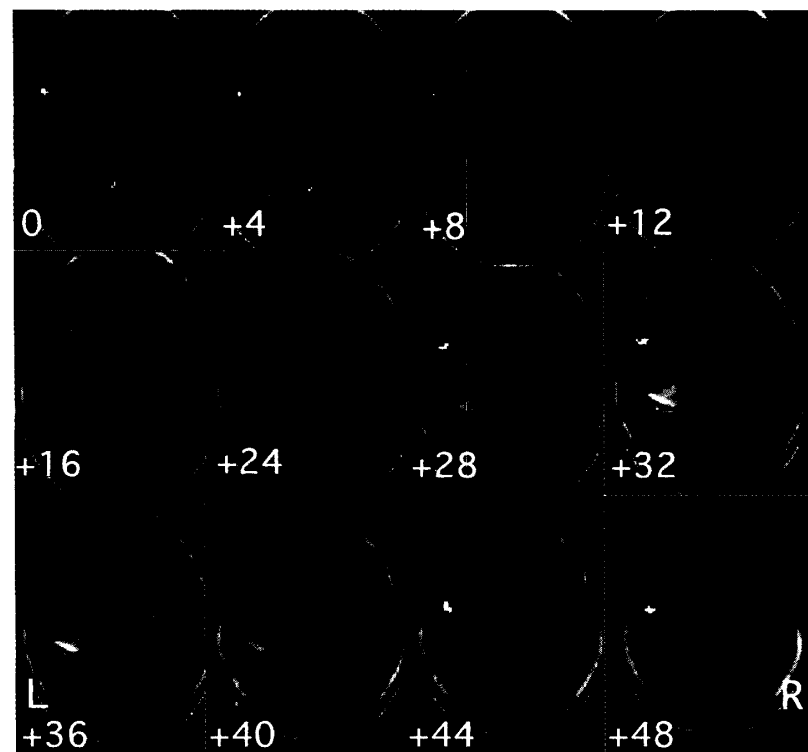


図3 MRI T₁強調画像水平断に重ねた症例1の機能的MRI画像所見

語想起課題施行中に有意なBOLD変化を認めたのは以下の領域。(z=0) 左47野；(z=4) 左45野；(z=28) 左44野；(z=32) 左44野；(z=44) 左6野；(z=48) 左6野。

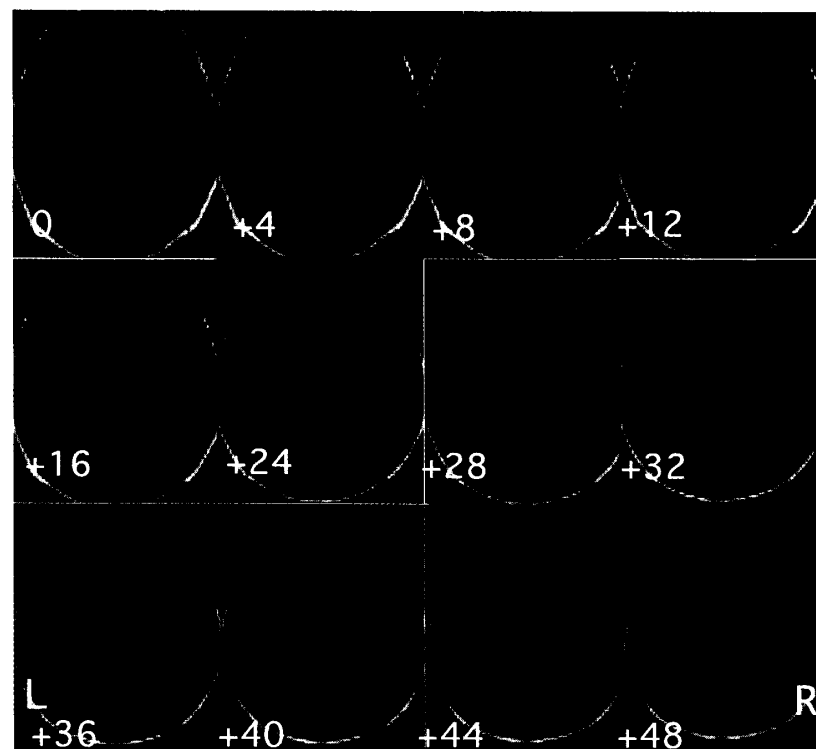


図4 MRI T₁強調画像水平断に重ねた症例2の機能的MRI画像所見

語想起課題施行中に有意なBOLD信号の変化は認めなかった。

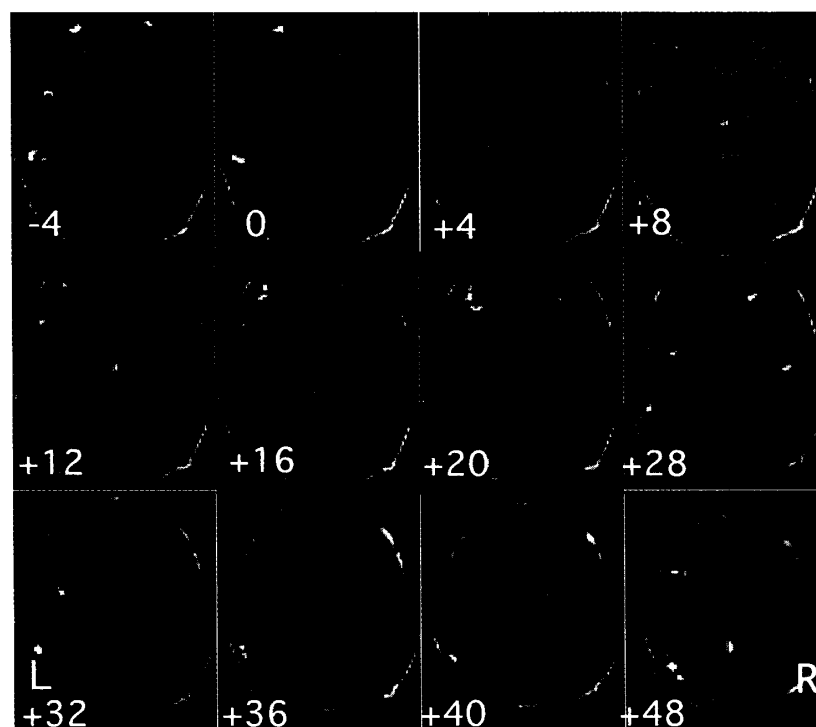


図5 MRI T₁強調画像水平断に重ねた症例3の機能的MRI画像所見

語想起課題施行中に有意なBOLD変化を認めたのは以下の領域。(z=-4) 左10・21野, 右10野; (z=0) 左10・21野; (z=8) 左10・45野; (z=12) 左44・46野; (z=16) 左44・46野; (z=20) 左46野; (z=28) 左6・40野, 右9・6野; (z=32) 左6・40野; (z=36) 左40野; (z=40) 左40野; (z=48) 左7・8野, 楔前部。

隣接する左前頭葉内の賦活が健常者よりは乏しかった点である。ことに2時点で経時的变化をみた症例5では, 発語機能の顕著な改善とともにBroca野とその周辺の賦活が顕在化しており, 発語の回復においては, 基本的に優位半球言語野周辺の機能保持/機能回復が重要であると推測される。Rosenら(2000)も左下前頭回損傷を有する慢性期失語例6例にPETおよび機能的MRIを用いて語幹完成課題による賦活実験を行っているが, 彼らも左の下前頭回周囲に賦活を認めた症例では失語からの回復が良好であり, 左半球内の損傷部位周辺の機能保持ないし回復が一次的に重要であると考えている。

症例3と症例4は失語症状の回復程度が大きく異なるにもかかわらず, 機能的MRI所見では, 共通して健常者では明らかな領域に賦活を認めている点で興味深い。しかしながら, 全般に良好な回復を示し, 語想起のみにある程度の障

害が残存していた症例4においては, 右半球内のBroca野の対側領域に賦活がみられた。このことから, Broca野の機能保持/機能回復が不十分であると, 非優位半球内の言語野対応部位やその周辺が失語の回復に動員されてくる可能性が示唆される。しかし, 前述のRosenら(2000)の検討では, 慢性期失語の6例全例で右の下前頭回の賦活を認めているが, この右下前頭回の賦活の程度が言語機能の回復の程度とは関連していなかったと報告している。彼らは右半球内の対称領域の賦活はむしろ左前頭部の損傷にともなう一種の抑制・調節障害を反映した異常反応なのではないかと想定している。いずれにせよ, 右半球内のBroca野の対側領域が言語の代償機構を示すとしても, 症例4の「語の列挙」課題の成績に示されるごとく, むしろ不完全なものにとどまる可能性が高い。Rosenら(2000)も述べているように, また以前, われわれも報告したように

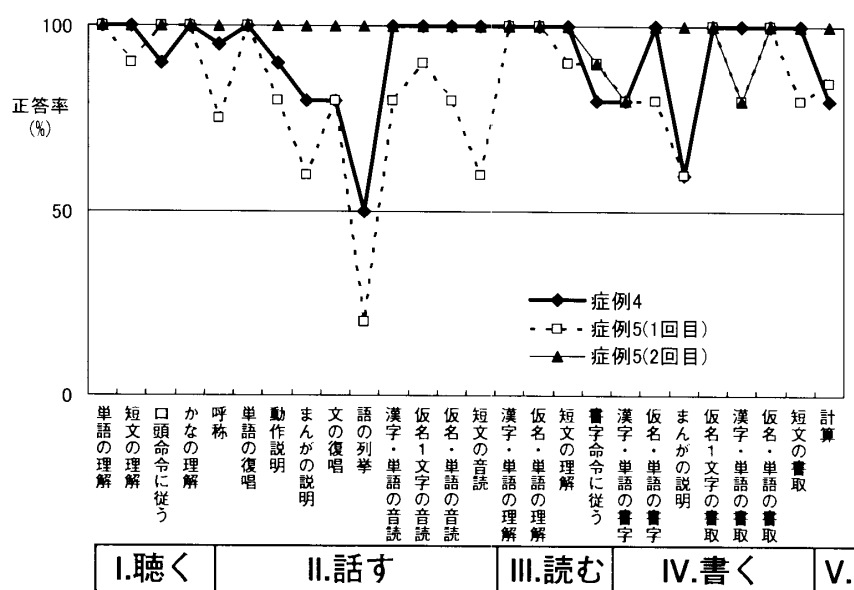


図6 「語の列挙」の成績が50%以上であった症例4, 5のSLTAプロフィール

症例5については発症から5週目と13週目の2時点における成績を示す。

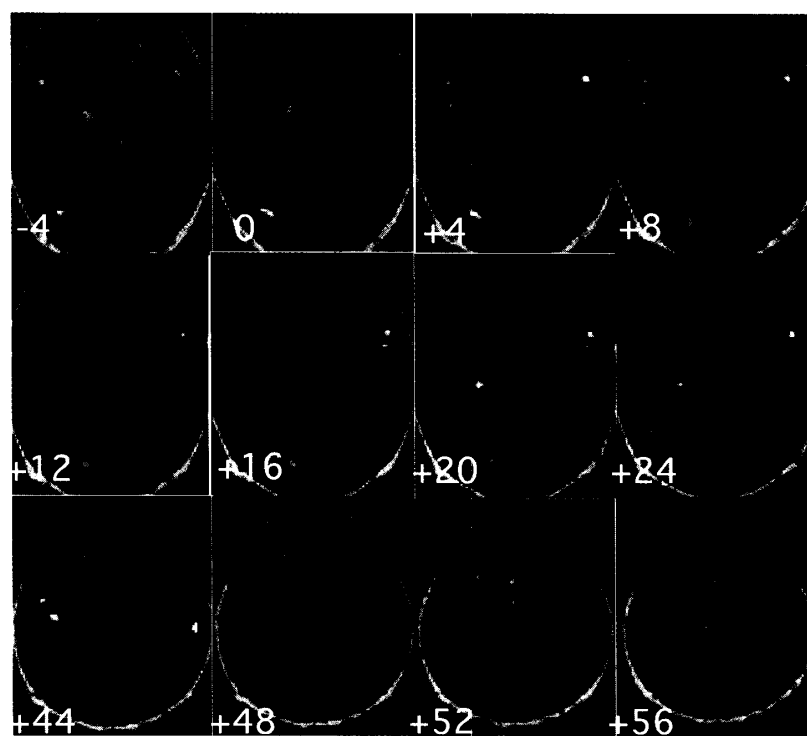


図7 MRI T₁強調画像水平断に重ねた症例4の機能的MRI画像所見

語想起課題施行中に有意なBOLD変化を認めたのは以下の領域。
 $(z = -4)$ 左10・47・19野, 右10・47・37野; $(z = 0)$ 左47・19野, 右10・47野; $(z = 4)$ 左45・19野, 右45野; $(z = 8)$ 左44・45・18野, 右45野; $(z = 12)$ 左18野, 右44・45・18野; $(z = 16)$ 左18野, 右44・45野; $(z = 20)$ 左18野, 右44・45野; $(z = 24)$ 左39野, 右9野; $(z = 44)$ 左4・8野, 右40野; $(z = 48)$ 左4・8野, 右40野; $(z = 52)$ 左6野, 内側前頭回; $(z = 56)$ 左6野, 内側前頭回。

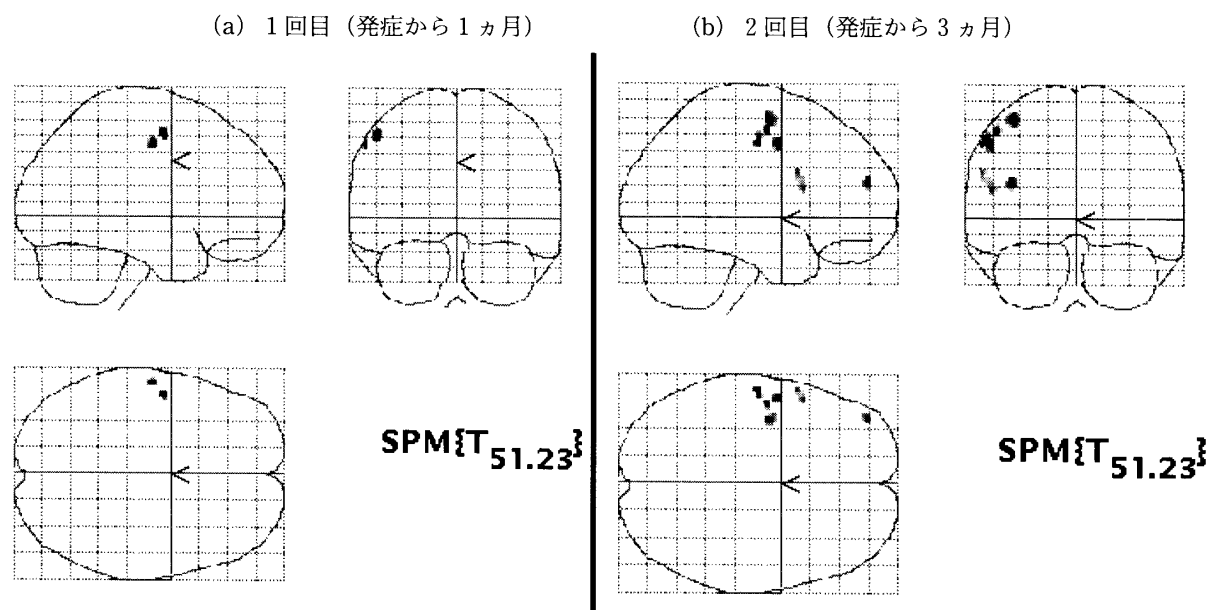


図 8 症例 5 の機能的 MRI 画像。語想起課題施行中に有意な BOLD 変化を認めた領域を glass brain にて示す。

5 週目の時点 (a) では左側の 6・8 野に賦活を認めているが、さらに 13 週目の時点 (b) では左側の 6・8 野に加えて左側 45・46・10 野にも賦活を認めている。

(Mimura ら 1998), 右下前頭回が言語活動に関与する可能性は検査時期により異なってくるという指摘もある。発症から 7 年たった失語症患者で右半球内の言語領野相当部位に賦活がシフトしていることを見出した最近の機能的 MRI 研究もあり (Gold ら 2000), 言語的回復と脳活動とをさらに経時的に検討することで, 右半球の言語機能への貢献を検討していく必要がある。

さらに, 語想起を含めた言語機能全般の成績が不良な症例 3 では, 右半球内の Broca 野の対側領域には賦活はみられず, 前頭前野の前方 (9・10・46 野) に健常者より顕著な賦活を認めている。このような健常者ではみられない前頭前野の賦活は症例 4 でもみられており, 課題に付随する何らかの負荷を反映しているのかもしれない。しかし, その意味づけは慎重に考える必要がある。

おわりに

以上, 失語患者における発語の回復について, 語想起課題を用いた機能的 MRI による検討を報告した。今回の検討はしかし, 予備的なものである。本来, 失語の回復を意味するのは発症後の 2

時点での経時的変化であるが, それを評価できたのは 1 例にとどまる。現在, われわれは複数回の機能的 MRI 検査による縦断的評価を行った症例を蓄積しつつあり, 個々の症例の経時的回復パターンと機能画像所見とを重ね合わせることで, 発語の回復に寄与する脳基盤をさらに明らかにできると考えている。また, 賦活課題に関しても, 今回検討した語頭音による語想起課題のみならず, カテゴリーや意味連想による語想起, あるいは呼称, 動詞産生, 音読など, さまざまな課題が考えられる。これらの課題間の相違も重要な知見をもたらすことと推測される。しかしながら, 今回のような健常者と失語患者を対象とした研究の場合, 両者に共通して施行しうる賦活課題を考案することがクリティカルな問題である。たとえば今回の検討にあたって, 予備的に行った線画の呼称課題については健常者ではほとんど有意な賦活を認めなかったが, これはおそらく課題が易しすぎたためと推測される。一方, 健常者で Broca 野の賦活が期待できる文法問題などは, 失語患者では一般に遂行が困難である (Sakai ら 2002)。日本人の失語患者に妥当な賦活課題を見出していくことは今後の検討課題であるといえよう。

謝辞：本研究は横浜市立脳血管医療センター 放射線科の那須政司，櫻田 晃，片桐公一，安楽摩美，今道静穂，神経内科の山本正博，畑 隆志，リハビリテーション科の横井 剛，鶴田 薫，浦野雅世，佐藤真紀，早川裕子，木島理恵子，東海大学の福崎務，慶應義塾大学医学部 精神神経科の加藤元一郎の諸先生との共同研究である。

文 献

- 1) Belin, P., Eeckhout, V., Zilbovicius, M., et al. : Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy : A PET study. *Neurology*, 47 : 1504-1511, 1996.
- 2) Buckner, R.L., Corbetta, M., Schatz, J., et al. : Preserved speech abilities and compensation following prefrontal damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93 : 1249-1253, 1996.
- 3) Calvert, G.A., Brammer, M.J., Morris, R.G., et al. : Using fMRI to study recovery from acquired dysphasia. *Brain Lang.*, 71 : 391-399, 2000.
- 4) Cao, Y., Vikingstad, E.M., George, K.P., et al. : Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke*, 30 : 2331-2340, 1999.
- 5) Gainotti, G. : The riddle of the right hemisphere's contribution to the recovery of language. *Eur. J. Disord. Commun.*, 28 : 227-246, 1993.
- 6) Gold, B.T. & Kertesz, A. : Right hemisphere semantic processing of visual words in an aphasic patient : An fMRI study. *Brain Lang.*, 73 : 456-465, 2000.
- 7) Heiss, W.D., Kessler, J., Karbe, H., et al. : Cerebral glucose metabolism as a predictor of recovery from aphasia in ischemic stroke. *Arch. Neurol.*, 50 : 958-964, 1993.
- 8) Heiss, W.D., Kessler, J., Thiel, A., et al. : Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann. Neurol.*, 45 : 430-438, 1999.
- 9) Karbe, H., Thiel, A., Weber-Luxenburger, G., et al. : Brain plasticity in poststroke aphasia : What is the contribution of the right hemisphere? *Brain Lang.*, 64 : 215-230, 1998.
- 10) Kertesz, A. : Neurobiological aspects of recovery from aphasia in stroke. *Int. Rehabil. Med.*, 6 : 122-127, 1984.
- 11) 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.
- 12) Miura, K., Nakamura, Y., Miura, F., et al. : Functional magnetic resonance imaging to word generation task in a patient with Broca's aphasia. *J. Neurol.*, 246 : 939-942, 1999.
- 13) 大山雅史, 千田道雄, 北村 伸, ほか : 失語症における発語課題中の非優位半球の局所血流の変化—PET activation study による検討—. *臨床神経*, 35 : 865-872, 1995.
- 14) Ohyama, M., Senda, M., Kitamura, S., et al. : Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in post-stroke aphasics : A PET activation study. *Stroke*, 27 : 897-903, 1996.
- 15) Perani, D., Cappa, S.F., Tettamanti, M., et al. : A fMRI study of word retrieval in aphasia. *Brain Lang.*, 85 : 357-368, 2003.
- 16) Rosen, H.J., Petersen, S.E., Linenweber, M.R., et al. : Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*, 55 : 1883-1894, 2000.
- 17) Sakai, K.L., Noguchi, Y., Takeuchi, T., et al. : Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimulation of Broca's area. *Neuron*, 35 : 1177-1182, 2002.
- 18) Selnes, O.A. : Recovery from aphasia : Activating the "right" hemisphere. *Ann. Neurol.*, 45 : 419-420, 1999.
- 19) Staudt, M., Lidzba, K., Grodd, W., et al. : Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions : Functional MRI topography. *Neuroimage*, 16 : 954-967, 2002.
- 20) Talairach, J. & Tournoux, P. : Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme Medical, New York, 1988.
- 21) Tamas, L.B., Shibasaki, T., Horikoshi, S., et

2004 年 12 月 31 日

(301) 11

- al. : General activation of cerebral metabolism with speech : A PET study. *Int. J. Psychophysiol.*, 14 : 199-208, 1993.
- 22) Thulborn, K.R., Carpenter, P. & Just, M.A. : Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke*, 30 : 749-754, 1999.
- 23) Warburton, E., Price, C.J., Swinburn, K., et al. : Mechanisms of recovery from aphasia : Evidence from positron emission tomography studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 66 : 155-161, 1999.

■ Abstract**A functional MRI study of word retrieval in aphasia****Masaru Mimura***

To explore the neural mechanisms underlying recovery of language output, we investigated, using functional MRI, the pattern of brain activity during explicit word retrieval to initial letter cues in five aphasic patients and six normal control subjects. The aphasic patients presented with mild to moderate degree of language impairment with word list generation < 50% as evidenced by the Standard Language Test of Aphasia. One of the patients was examined twice in the course of recovery. The cerebral activation of normal control subjects during word retrieval to letter cues was most prominently observed in Broca's area with additional activation in the surrounding areas including the left anterior prefrontal and medial frontal cortices, the insula and the superior temporal lobe. The modification of language-related brain function of each aphasic patient was evaluated and compared with the activation pattern of normal controls. Overall activation in Broca's area of the aphasic patients appeared less significant than normal controls. Good word retrieval was related to the relative functional spare/restoration of Broca's and adjacent areas. Insufficient functional recovery of Broca's and ipsilateral adjacent area may lead to functional activation of the right-sided homologous regions, which presumably is related to partial language recovery. The findings suggest that the functional restoration of language appeared variable in individual patients. Future studies using longitudinal functional neuroimaging evaluation are warranted to further clarify across-subject variability in aphasia recovery.

* Department of Neuropsychiatry, Showa University School of Medicine. 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan