

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2016～2019  
課題番号：16K01452  
研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害の神経基盤への反復性経頭蓋磁気刺激法の有用性に関する研究  
  
研究課題名(英文) Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the neural basis of autism spectrum disorder  
  
研究代表者  
花家 竜三 (Hanaie, Ryuzo)  
  
大阪大学・連合小児発達学研究所・招へい教員  
  
研究者番号：10740194  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、反復性経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation:rTMS)を用いることにより、自閉スペクトラム障害(autism spectrum disorder; ASD)児の運動障害やコミュニケーション障害等の改善が認められるかどうかを検証することを目的とした。また、小児に対するrTMSの安全性を検証した。対象者の人数が少なかったこともあり、明確に効果があるとは結論できない結果であった。安全面については、対象者は協力的で、心配された頭痛などの副作用も認められなかった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

ASDに対するrTMSの臨床的な効果を明確に認めることはできなかったが、その安全性については認められた。また、rTMSの回数や刺激の方向性、刺激部位などについては有用な知見を得ることができた。これらの知見は、今後のASDを対象としたrTMS研究や、ASDの治療やリハビリテーションプログラム開発の一助になるものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for improving motor and communication deficits in children with autism spectrum disorder (ASD). Due to the small number of subjects, we could not find evidence for efficacy of rTMS. However, in terms of safety, the subjects were cooperative and there were no side effects such as headaches.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：rTMS ASD 自閉スペクトラム障害

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム障害 (autism spectrum disorder; ASD) は、社会的コミュニケーション・相互作用における障害と限局された興味や反復行動に特徴づけられる神経発達障害であるが、これらの中核的症候以外にも、多くの ASD 児が運動障害 (Hanaie et al. 2013) や感覚の異常 (Matsuzaki et al. 2014)、実行機能の障害 (Ozonoff et al. 2004) を持っていることが明らかにされている。近年の安静時機能的磁気共鳴画像法 (resting-state functional magnetic resonance imaging: rs-fMRI) の研究から、ASD の原因の一つとして、脳領域間の結合の異常が示唆されている。 (Rane et al. 2015)。単一の脳領域に注目すると、ASD において、病理学的な異常が最も多く指摘されている脳領域の一つに「小脳」がある。また、ASD の研究において焦点が当てられている脳領域として、「前頭前野」が挙げられる。近年、神経リハビリテーションの方法の一つとして、反復性経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) が注目されており、脳活動の興奮性および抑制性を変化させることが可能であることが認められている。小児における使用経験はほとんどなかったが、ここ数年で小児においても安全であることがいくつかの研究により、報告されている (Rajapakse et al. 2013; Oberman et al. 2014)。しかしながら、ASD を対象とした使用は数例であり、小脳を対象とした rTMS は行われていない。また、わが国において ASD 児に対する rTMS 治療の報告は未だない。rTMS により、実際に脳の結合状態に変化を起こさせ、見に見える形で症状を改善することが可能になれば、rTMS は ASD 児の治療およびリハビリテーションプログラムの強力な一つのツールに成り得る。

### 2. 研究の目的

rTMS を用いることにより、ASD 児の小脳と他の脳領域間、また、前頭前野と他の脳領域間の機能的結合に変化が認められるか、さらに社会的対人能力や、感覚への異常な反応、運動障害、実行機能障害等の改善が認められるかどうかを検証することを目的とする。また、小児に対する rTMS の安全性を検証する。

### 3. 研究の方法

当初の研究計画では、ASD 児 45 名を対象とし、背外側前頭前野と小脳に対して、rTMS を 12 週にわたり、週 1 回、計 12 回行い、その前後に脳の結合状態の変化を評価するために MRI の撮像と行動評価を行う予定であった。しかしながら、対象者への負担が大きく、またリクルートが困難であることが予想されたため、計画を大幅に変更した。対象者は 20 名、また刺激部位を右一次運動野、右背側運動前野、右腹側運動前野、右小脳半球、右一次運動野 (シャム刺激) の 5 か所とし、それぞれの部位を 1 回のみの低頻度の刺激とした (計 5 回)。また行動評価を刺激前後に行い、MRI 撮像は行わないこととした。

#### (1) 対象者

大阪大学附属病院小児科発達障害外来において ASD の診断を受けた 10 歳から 15 歳の男児 20 名。

#### (2) rTMS のプロトコール

シャム刺激 (偽刺激) を使用したシングルブラインド前後比較試験を行った。磁気刺激装置 (マグスティムラピッドスクエア) により、以下に示すそれぞれの脳部位に対し、13 日以上の間隔を置いて 1 トレインずつ刺激した。刺激条件は、下記のとおりである。右小脳半球への刺激強度については、安静時運動誘発閾値 (RMT) の 90% の刺激強度では、頸部周辺に軽度の不快感を引き起こすため、磁気刺激装置の最大出力強度の 55% の刺激強度で施行した (Lesage et al. 2012)。刺激時間は約 15 分であった。

条件	刺激部位	刺激頻度	刺激強度	トレイン数	総パルス数
1	右一次運動野	1 Hz	90% RMT	1	900 パルス
2	右背側運動前野	1 Hz	90% RMT	1	900 パルス
3	右腹側運動前野	1 Hz	90% RMT	1	900 パルス
4	右小脳半球	1 Hz	55% 磁気刺激装置の最大出力強度	1	900 パルス
5 (シャム刺激)	右一次運動野 (シャムコイル設置部位)	1 Hz	90% RMT	1	900 パルス

刺激部位は磁気刺激ナビゲーションシステムにより特定した。右小脳半球については、施行の際の対象者の姿勢により、ナビゲーションシステムを用いて刺激部位を特定することが困難なため、既報に従い、目視により特定した (Koch et al. 2007; Theoret et al. 2001)。刺激頻度

は、万が一にもけいれん発作を誘発しないように、低頻度(1Hz)とした。rTMS 実施中には、頭部の動きを抑えるため、アニメーションなどの動画を見せた。

### (3) 評価方法

Movement assessment battery for children 2 (M-ABC 2)、上肢機能協調性評価機器 (Trace Coder) による運動機能評価を rTMS の前後に毎回実施する。

運動誘発電位 (Motor-evoked potential: MEP) を rTMS の前後に毎回測定する。

社会性発達評価装置 (Gazefinder) による社会性評価を rTMS の前後に毎回実施する。

有害事象の発生とその程度を rTMS 後に毎回評価する。また、5 回の rTMS 終了約 2 週間後の有害事象発生とその程度も評価する。

## 4. 研究成果

当初の予想通り、リクルートが困難であり、結果として、rTMS を全回数を実施し、行動評価もすべて実施できたのは 3 名のみであった。この原因としては、対象者の選択基準として、安全を期するため、1 年以内に MRI および脳波検査で異常が認められていないことを挙げていたが、この基準に合致する者が極めて少数であったことが考えられる。この 3 名の rTMS の効果であるが、運動面や社会面の行動評価の結果を rTMS の前後で比較すると、よい方向に変化している領域もあるが、シャム刺激の前後でも変化しているところがあり、明確に効果があるとは結論できない結果であった。また、人数が少ないため、統計解析を行うことができなかった。安全面については、対象者は協力的で、心配された頭痛などの副作用も認められなかった。今後、ASD 児を対象とした rTMS 研究を行う場合であるが、以下のことが検討課題として挙げられる。まずは刺激の方向性である。今回は、万が一にもてんかん発作を起こさないように、低頻度で抑制方向の刺激としたが、高頻度の促進方向の刺激であれば、また異なる結果が得られた可能性がある。2 つ目は rTMS の回数である。今回は、対象者の負担を減じるため、5 力所の刺激部位につき、1 回だけの刺激であった。対象者の協力が得られるのであれば、より多い回数で刺激をする方が良い結果が得られるのかもしれない。3 つ目は、刺激部位の選定である。今回の刺激部位は、過去の ASD を対象とした rTMS 研究を参考に選定し、刺激する半球も右半球としたが、今回とは異なる部位および左半球を刺激するという方法も想定される。ただし、小脳に関しては、大阪大学およびオープンデータベースである Autism Brain Imaging Data Exchange II (ABIDE II) の rs-fMRI データを解析したところ、小脳と大脳との結合状態について、定型発達児と比較すると、ASD 児で異常な結合状態を確認することができたので、rTMS のターゲットとしては適切であったと考えられる (図 1)。

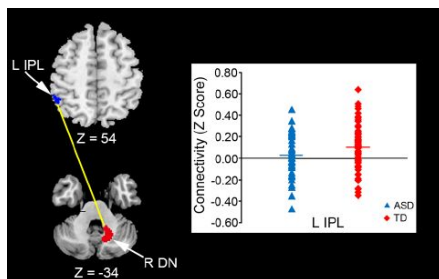


図 1. 右歯状核と左下頭頂小葉間の結合状態の比較

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 Ryuzo Hanaie, Ikuko Mohri, Kuriko Kagitani-Shimono, Masaya Tachibana, Junko Matsuzaki, Ikuko Hirata, Fumiyo Nagatani, Yoshiyuki Watanabe, Taiichi Katayama, Masako Taniike	4. 巻 12
2. 論文標題 Aberrant Cerebellar-Cerebral Functional Connectivity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2018.00454	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ryuzo Hanaie, Ikuko Mohri, Kuriko Kagitani-Shimono, Masaya Tachibana, Fumiyo Nagatani, Yoshiyuki Watanabe, Masako Taniike
2. 発表標題 Aberrant cerebellar-cerebro functional connectivity in children and adolescents with autism spectrum disorder
3. 学会等名 International Society for Autism Research 2018 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔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
研究分担者	毛利 育子  (Mohri Ikuko)  (70399351)	大阪大学・連合小児発達学研究所・准教授   (14401)	
研究分担者	下野 九理子  (Shimono Kuriko)  (60403185)	大阪大学・連合小児発達学研究所・講師   (14401)	
研究分担者	渡邊 嘉之  (Watanabe Yoshiyuki)  (20362733)	大阪大学・医学系研究所・准教授   (14401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松崎 順子 (Matsuzaki Junko)  (00634172)	大阪大学・連合小児発達学研究所・特任講師  (14401)	
研究分担者	永谷 文代 (Nagatani Fumiyo)  (50773206)	大阪大学・連合小児発達学研究所・特任助教  (14401)	