

原著

自閉症スペクトラム障害における社交不安の神経解剖学的相関  
：Voxel-Based Morphometry を用いた予備的研究

<sup>1)</sup>昭和大学医学部精神医学講座

<sup>2)</sup>昭和大学発達障害研究所

澤登 洋輔<sup>\*1)</sup> 高塩 理<sup>1)</sup> 橋本龍一郎<sup>2)</sup>

林 若穂<sup>1)</sup> 小島 睦<sup>1)</sup> 小野英里子<sup>1)</sup>

西尾 崇志<sup>1)</sup> 青柳 啓介<sup>1)</sup> 太田 晴久<sup>1,2)</sup>

板橋 貴史<sup>2)</sup> 岩波 明<sup>1)</sup>

抄録

社交不安は自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder, 以下 ASD) の主要な併存症状の一つであるが、その神経解剖学的基盤は未だに十分に研究されていない。本研究では、成人 ASD の社交不安の神経解剖学的相関を神経学的定型群 (Neurotypical Control, 以下 NC) と比較して検討した。対象は、昭和大学附属烏山病院の外来患者の内、精神障害者の診断と統計マニュアル第4版改訂版で ASD と診断された40名の男性と、健常者43名の NC 男性であった。社会統計学および臨床的特徴を収集し、リーボウィッツ社交不安尺度日本語版 (Liebowitz Social Anxiety Scale, 以下 LSAS-J)、自閉症スペクトラム指数、ウェクスラー知能検査第3版 (Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition, 以下 WAIS-III) を用いて、それぞれ社交不安の重症度、ASD 症状、知的プロフィールを評価した。全脳 1.5T 磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging, 以下 MRI) スキャンを実施した。LSAS-J スコアの神経解剖学的相関を調べるために、Voxel-based morphometry (以下 VBM) 解析を行った。ASD 群では LSAS-J スコアが左上側頭回および右感覚運動野の灰白質密度 (Gray Matter Density, 以下 GMD) とそれぞれ正と負の相関を示した。一方、NC 群では LSAS-J スコアが両側前頭極および左被殻の GMD とそれぞれ正と負の相関を示した。関心領域解析を行った結果、上記4領域のうち、左上側頭回以外の右感覚運動野、左前頭極および左被殻における平均 GMD は LSAS-J と群要因の交互作用を認めた。ASD 群は、NC 群と比較して、社交不安の神経解剖学的相関に特徴があり、おそらく社交不安の高まりに対する代償メカニズムが異なるためであろうと考えられる。このことは、ASD における社交不安の特徴を示唆している。

キーワード：自閉症スペクトラム障害、社交不安、VBM、MRI

## 緒言

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder, 以下 ASD) は、社会的なコミュニケーションが著しく阻害され、反復的な行動、限局的な興味を有することを特徴とし、世界の成人の有病率は約 1% とされている<sup>1)</sup>。近年、書籍やテレビ番組、臨床家の講演などで認知度が高まり、仕事や家庭などの社会機能障害を契機にして専門医療機関を受診し、成人期に ASD 診断を受ける人が増えている<sup>2)</sup>。本研究で注目する社交不安は、ASD によくみられる併存症状のひとつである<sup>3)</sup>。社会的コミュニケーション能力の低さや、仲間からの拒絶や排除を繰り返された経験<sup>4)</sup>が、ASD の社交不安や社会的回避の一因となることがあるとされている。また、社交不安症 (Social Anxiety Disorder, 以下 SAD) は他人に注視されたり、否定的に評価されたりすることへの強い恐怖と、社会的交流を過度に避けることによって定義されており<sup>1)</sup>、ASD においても数多くが SAD と併存診断されている。しかし ASD の社交不安症状は SAD の併存によるものか、ASD に特有の社交不安なのかは不明確である。その理由として、精神疾患の診断は症状や社会機能などの診断基準が主であり疾患同一性の乏しさが挙げられる。この課題を解決するために精神疾患の診断に生物学的証拠が求められている。

現在の精神科診断の課題の一つは併存診断である。ASD と対比して、発達に問題がない健常者を識別するため健常者は神経学的定型群 (Neurotypical Control, 以下 NC) と称される。まず NC と ASD における SAD の併存診断の違いについて述べる。ASD は神経発達障害群に含まれており、幼少期から成人期まで続く生来の疾患と考えられている。診断学的には、NC に相当する健常者がうつ病やパニック症 (Panic disorder, 以下 PD) と診断された場合は、そのままうつ病や PD と診断される。一方、幼少期から思春期に ASD と診断され成人してうつ病や PD と追加で診断された場合は、ASD とうつ病、または ASD と PD、と診断されることになる。このように診断する根拠として、脳の発達について ASD では成熟過程が NC とは異なり、最終的に成人になっても脳機能が異なる可能性が前提にある。多くの研究では生来の神経発達障害を識別するため、NC に対して ASD や注意欠如多動性障害の評価尺度を用いて隠れた ASD を含む神経発達障害を除外することが標準的に実施されている。次に SAD を例に閾値下診断の課題について述べる。SAD と診断するには社交不安の程度が重症化していて社会機能障害を来す必要があるが、診断基準を満たさない場合は診断閾値下の社交不安を持つ健

常者として扱われる。そして閾値下の社交不安を持つ SAD 前段階者や SAD が治療されて寛解している患者は、厳密には SAD の診断を満たさない。正常から神経症までを一括りに見立て診断していたように、健常者から SAD まで社交不安症状の重症度スペクトラムで捉えられていた古典的診断に替わって、診断基準を元にカテゴリカルで捉える現在の診断に変わったことが原因であり、診断方法の課題と言われている。社交不安を持つ NC が重症化すれば SAD として診断されるように、SAD の生物学的背景は社交不安を持つ NC と共通している可能性が推察されることから、精神科診断に生物学的根拠が求められている。

前述したような課題があるものの診断基準を用いたカテゴリカル診断に基づく本稿に関係する研究を概観すると、ASD と SAD の併存率は 29% と高く、社交不安や SAD の併存は ASD の社会的機能の低下に影響を及ぼすことが報告されている<sup>5)</sup>。一般的に使用されている ASD と SAD の症状評価尺度は正の相関関係を示しており<sup>6)</sup>、症状の重複と併存症を見分けることができない。さらに、ASD では社交不安のレベルが高いことが多くの研究で示されており<sup>6)</sup>、ASD と ASD 以外の患者では、社交不安は質的に異なる可能性がある。例えば、NC や SAD の社交不安は、社会的相互作用が関与するのに対し、ASD では必ずしも社会的相互作用の関与がない場合がある。また ASD と SAD も他の疾患と同じように、近年、神経画像研究が盛んに行われている。方法論の相違による矛盾が存在するものの、いくつかの神経解剖学のおよび機能的変化が ASD と SAD の両方で報告されている。一般的に SAD では、前頭前皮質、頭頂部、楔前部に加え、扁桃体、海馬、被殻などの皮質下構造にも体積変化が認められている<sup>7,8)</sup>。例えば、Wang ら<sup>9)</sup>による SAD を対象としたメタ解析では、健常対照者と比較して、左視床の灰白質体積 (Gray Matter Volume, 以下 GMV) が小さく、左前楔前部、右上前頭回、角回、中側頭回、右中後頭回、補助運動野の GMV が大きいことが報告されている。NC と比較した ASD 研究では、形態学的、機能的変化が前頭前皮質、前側頭部だけでなく、前帯状皮質、扁桃体や海馬などの皮質下構造においても観察され、特定の ASD 症状に関連していることが多いとされている<sup>10)</sup>。例えば、背外側前頭前野の GMV の増加は、反復行動や制限行動の重症度に関与していることが知られており<sup>11)</sup>、前帯状皮質の低活性化は、ASD における社会的コミュニケーション障害の増加と関連している<sup>12)</sup>。しかし、ASD と SAD の神経相関を調べる研究が増えているにも関わらず、我々の知る限り ASD の社交不安に着目した脳構造画像研究はない。

ASD と NC の併存する社交不安症状の違いを明らかにするため、SAD の近縁の PD の脳構造画像研究は参考になると考えている。PD と SAD は葛藤を起す不安症群に

含まれているが、この研究<sup>13)</sup>では PD の治療前後で微細な脳の変化を捉えている。改善した前後で違いのあった領域を状態マーカー、変化のなかった領域を特性マーカーとして捉えている。つまり後者に相当する部位に PD を引き起こす脳基盤領域があり、前者に相当する部位でそれを補うような領域が機能している時に症状は改善し、機能しない時は悪化するということになる。この研究では大脳基底核の領域が元来の病因で、前頭葉の補償反応と呼ばれる体積増加という形で補うことが示されている。これは PD では前頭葉が正常に働いている状態では発症は抑制されているが、前頭葉機能が低下すると発症することを意味し、PD が安定期と不安定期を繰り返すことを説明する有益な生物学的証拠である。また PD で見られる不安を感じ葛藤するという人間らしさを象徴する心理学的な機序を前頭葉機能が司っていることを示した証拠でもある。

以上の課題や先行研究をもとに、本研究では健常者である NC の社交不安を ASD のそれと対照とした。我々は ASD と NC では社交不安への対処方法が異なることを仮説として立てた。すなわち NC の社交不安が重症化して SAD として発症する場合、葛藤という心理学的機序があり前頭葉機能が主に司っている。一方、ASD は前頭葉機能の低下があることから NC のような葛藤はできないのではないかと考えている。総括すると、診断基準を用い SAD などの併存症のない ASD と NC を対象として、先行研究に倣い社交不安の処理において NC では前頭葉が、ASD では別部位が機能し両群に違いがある、特に灰白質密度 (Gray Matter Density, 以下 GMD) の違いは補償反応という表現形で社交不安症状の対処の違いを示す、という仮説を基に、MRI による脳構造画像を用いて検討した。

## 研究方法

### 1. 対象

ASD 群は、2010 年 9 月から 2012 年 12 月の期間における昭和大学附属烏山病院精神神経科の外来患者を対象とした。参加者は男性のみであり、18 歳から 55 歳までの年齢で、精神障害者の診断と統計マニュアル第 4 版改訂版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision, 以下 DSM-IV-TR)<sup>14)</sup> において ASD の診断基準を満たしていた。ASD の診断は、2 人の精神科医の総意に基づいて行われ、それぞれが面接を行い、少なくとも 1 人の親または兄弟が同席して、詳細な発達歴および臨床歴を尋ねた。関与した精神科医はいずれも成人期 ASD の専門医であった。自閉症スペクトラム評価のための半構造化観察検査第 2 版 (Autism Diagnostic Observation Schedule, 以下 ADOS-2)<sup>15)</sup> および自閉症診断面接改訂版 (Autism

Diagnostic Interview-Revised, 以下 ADI-R)<sup>16)</sup>は、当時日本では入手できなかったため、使用しなかった。NC は、病院の医療従事者の親族または知人から募集した。除外基準は、ASD 群は DSM-IV-TR に基づく SAD を含む他の精神障害の診断を受けた者、両群ともウェクスラー知能検査第 3 版 (Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition, 以下 WAIS-III)<sup>17)</sup>による全知能指数 (Full Intelligence Quotient, 以下 FIQ)が 70 未満の者、NC 群は神経発達障害の家族歴を有する者とした。最終的なサンプルは、ASD 群の男性 40 人 (平均年齢 31.1 歳、標準偏差 7.9 歳) と NC 群の男性 43 人 (平均年齢 31.4 歳、標準偏差 7.2 歳) であった。

## 2. 方法

評価面接の際に、参加者は、婚姻状況 (既婚/未婚)、雇用状況 (雇用/無職)、現在の喫煙習慣 (あり/なし)、現在の飲酒習慣 (あり/なし)、精神障害の過去の病歴、および現在使用している場合は現在の薬を含む社会統計学および臨床的データを質問した。NC 群の参加者からも同様の情報を面接により収集した。これらのデータを収集した上で、知能指数 (Intelligence Quotient, 以下 IQ) を評価するための WAIS-III、ASD 症状や自閉症の特徴を評価するための自閉症スペクトラム指数 (Autism Spectrum Quotient, 以下 AQ)<sup>18)</sup>、社交不安の重症度を評価するためのリーボヴィッツ社交不安尺度日本語版 (Liebowitz Social Anxiety Scale, 以下 LSAS-J)<sup>19)</sup>を実施した。WAIS-III により算出された全検査知能指数 (Full scale Intelligence Quotient, 以下 FIQ) は一般的知的水準、また、FIQ を構成する言語性知能指数 (Verbal scale Intelligence Quotient, 以下 VIQ) は言語処理能力、動作性知能指数 (Performance scale Intelligence Quotient, 以下 PIQ) は視覚情報処理能力を意味する。IQ は 90~109 が平均とされ、70~79 が境界、80~89 が平均の下、110~119 が平均の上、120 以上は高いとされている。LSAS-J は SAD 患者が症状を呈することが多い行為状況 (13 項目)、社交状況 (11 項目) の 24 項目からなり、それぞれの項目に対して恐怖感/不安感 (anxiety score) と回避行動の程度 (avoidance score) を 0~3 の 4 段階で評価する。その合計得点として、30 点を一つの基準とした自己報告式の質問紙で、様々な場面での社交不安を評価するものであり、日本を含み世界的に普及している<sup>20)</sup>。

## MRI データ収集

8 チャンネルフェーズドアレイヘッドコイル (Signa Horizon; General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) を搭載した 1.5T スキャナーを使用した。面内

分解能  $0.9375 \times 0.9375$ mm、スライス厚さ 1.4mm、TR、25ms、TE、9.2ms、マトリックスサイズ  $256 \times 256$ 、サジタルスライス 128 枚のパラメータを用いて、各参加者から高分解能 T1 強調 spoiled gradient recalled (SPGR) 3D MRI 画像を収集した。

#### Voxel-based morphometry (以下 VBM) 解析

VBM 解析には先行研究と同じ手順を採用した<sup>21)</sup>。簡潔に言えば、構造的MRIデータは、MATLABバージョン7.9で動作する統計的パラメトリックマッピングソフトウェア (SPM5) (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて処理された<sup>22)</sup>。The Mathworks, Inc. さらに、「VBM5」ツールボックス (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/vbm5-for-spm5>) を用いて、最適化された VBM 解析を行った。解析には、画像登録、組織分類、バイアス補正を行う「統一セグメンテーション」のフレームワークを採用している<sup>23)</sup>。このフレームワークでは、最初のセグメンテーション推定の最初の 40 回の繰り返しの後に、バイアスフィールド補正の 40 回の繰り返しと、データに対する灰白質の事前情報画像のワープの 20 回の繰り返しがそれぞれ行われた。この繰り返しは、有意な変化が検出されなくなるまで繰り返された。

解剖学的標準化には、脳マッピングのための標準国際コンソーシアムによって提供された灰白質/白質テンプレートをを使用した。この標準化処理により、脳形態の個人差を解消し、脳体積の増大および減少をボクセル密度(GMD)として表現することができる。すべての画像は、非線形歪曲効果を補正することで変調され、その後、12mmの全幅半最大平滑化カーネルで平滑化された。

ASD と NC の GMD について群間比較をおこなうため、全脳にわたってボクセルベースで2標本のt検定をおこなった。ボクセルベースの統計的閾値を  $P=0.001$  に設定し、クラスターサイズの閾値は 100 ボクセル( $100\text{mm}^3$ )以上とした。

社会不安変数の灰白質への影響を調べるために、LSAS-J を用いて全脳にわたってボクセルベースの単回帰分析を行った。GMD に対する加齢の影響を除外するために、非関心の共変量として年齢を含めた。GMD が社交不安のレベルと関連している領域を特定するために、各群に分けて回帰分析を行った。ボクセルベースの統計的閾値を  $P=0.001$  に設定し、正の効果と負の効果の両方を検討した。クラスターサイズの閾値は 100 ボクセル( $100\text{mm}^3$ )以上とした。ただし、体動による画質が低い NC 男性 2 名は除外して VBM 解析を行った。

## 統計解析

すべての人口統計学および臨床的変数を、連続変数およびカテゴリカル変数について、それぞれ独立標本の t 検定およびカイ二乗検定を用いて ASD 群と NC 群の間で比較した。これらの従属変数に対する診断の独立した効果を評価するために、婚姻状況、雇用、飲酒、投薬、過去の病歴、AQ、LSAS-J、および WAIS-III PIQ についてロジスティック回帰分析を行った。その他の変数は、単変量解析で統計的に有意な項目から選択した。社交不安と人口統計学、臨床的特徴とのグループ内関係を調べるために、ASD 群および NC 群の各群を LSAS-J のカットオフ値 30 で高不安群と低不安群の二項対立群に分けた。そして、高不安群と低不安群の比較はカイ二乗検定と独立標本 t 検定で行った。有意水準は  $p < 0.05$  とし、すべての検定は両側検定とした。SPSS ver. 20.0 (IBM, Chicago, IL, USA) を使用した。

## 倫理

本研究は、昭和大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている（許可番号：893）。個人情報保護には特に注意を払い、本研究に参加したすべての被験者に口頭および書面にて説明を行い、同意に関する署名を得ている。

## 結果

### 社会人口統計学および臨床的変数

ASD 群と NC 群の違いを表 1、図 1 に示した。NC 群と比較して、ASD 群では AQ だけでなく、精神疾患歴、服薬歴、また、全体、不安・回避の両サブスケールの LSAS-J が有意に高かった。一方、NC 群では、結婚、雇用、飲酒習慣、WAIS-III PIQ の得点が有意に高かった。しかし、ロジスティック回帰分析の結果、これらの社会的・臨床的尺度が及ぼす影響は認められなかった。

社交不安のレベルに関連した群内差について、年齢、結婚、雇用、喫煙、飲酒、精神障害歴、服薬、WAIS-III FIQ、WAIS-III VIQ、WAIS-III PIQ、AQ を項目として、ASD 群および NC 群における LSAS-J 高不安群、低不安群に分けて検討した。その結果、ASD 群および NC 群ともに、LSAS-J のカットオフ値 30 では、高不安群 (30<) と低不安群 (30>) の間で、社会行動学的変数や臨床的変数に有意な差は認められなかった (表 2、表 3)。

### 両群の GMD の直接比較

両群の GMD について、ボクセルベースで 2 標本検定をおこなった。年齢を補正して比較したところ、クラスターサイズの閾値を超える統計的に有意な群間差を示すクラスターは観察されなかった。

#### 神経解剖学的相関

ASD 群、NC 群の各群において、LSAS-J のスコアを用いた VBM 単回帰分析を行なった (ASD: 図 2、NC: 図 3)。ASD 群と NC 群では、LSAS-J スコアとの関係で GMD の変化のパターンが異なっていた。ASD 群と NC 群における LSAS-J の単回帰分析の結果同定された、有意なクラスターの標準脳座標、t 値、クラスターサイズを示した (表 4)。ASD 群では、LSAS-J スコアは左上側頭回および右小脳の GMD と正の相関を示した (図 2)。一方、右半球の感覚運動野、頭頂皮質側部は、負の相関を示した。NC 群では、LSAS-J スコアは両側前頭極、左側頭極の GMD と正の相関を示したが、左被殻の GMD とは負の相関を示した (図 3)。

#### 関心領域解析

ASD 群における関心領域として増加領域である左上側頭回 (図 2、4)、減少領域である右感覚運動野 (図 2、5)、また、NC における関心領域として増加領域である左被殻 (図 3、6)、減少領域である左前頭極 (図 3、7) を選択し、これらのクラスターから、各被験者の平均 GMD を算出した。LSAS-J を x 軸、GMD を年齢で回帰した残差を y 軸としてグラフ化した (図 4、5、6、7)。GMD を従属変数とし、群要因と LSAS-J を独立変数とした回帰分析を行なった結果、左上側頭回において有意な交互作用がみられなかったが (図 4、表 5)、右感覚運動野 (図 5、表 5)、左被殻 (図 6、表 5)、左前頭極 (図 7、表 5) において有意な交互作用を認めた。

#### 考察

本研究では、成人 ASD 群と NC 群の社交不安と神経解剖学的相関関係の違いについて VBM 分析を用いて検討した。両群を直接比較したところ、GMD の違いを認めなかった。次に各群別に LSAS-J スコアと GMD の相関について解析したところ、ASD 群では LSAS-J スコアが左上側頭回および右感覚運動野の GMD とそれぞれ正と負の相関を示した。一方、NC 群では LSAS-J スコアが両側前頭極および左被殻の GMD とそれぞれ正と負の相関を示した。上記の 4 つの関心領域において多重解析を行った結果、ASD 群の左上側頭回は LSAS-J スコアによる交互作用は認めなかった。一方 ASD 群の



右感覚運動野、NC 群の両側前頭極および左被殻は交互作用を認めた。その結果、LSAS-J スコアの GMD 相関が両群で異なるという我々の仮説を支持した。これらの結果は、ASD 群では NC 群と比較して社交不安における脳機能の対処の仕方が異なる可能性を示唆している。

両群の GMD を直接比較したところ有意な違いは認めなかった。表出する精神症状は大きく異なる両群で差がないことは脳構造画像を用いて精神科診断をする難しさを反映している結果となった。しかし LSAS-J スコアで抽出した社交不安の程度と脳内の関心領域の関係を検討する解析を実施し、両群で異なる結果となったことは、両群において微細な脳構造の違いを示唆していた。さらに多重解析により社交不安の重症度が GMD の違いに影響している可能性が示されたことは、特徴的な精神症状に焦点づけて脳構造画像を用いると精神疾患を識別できる可能性を示した。PD の先行研究では薬物療法による介入前後での構造画像の変化を調査し、薬物療法による神経新生が微細な体積変化を引き起こしていることに言及している<sup>13)</sup>。本結果は同一者の社交不安の変化と体積の相関を調査した縦断的研究ではなく、ある時点で様々な重症度の社交不安を持つ ASD 群と NC 群を対象とした横断的研究であることから、予備的研究として位置付けて研究を実施した。その結果、縦断的研究と同様の結果が得られたことは、両群の社交不安を処理する機序に違いがあることを示した有用な研究であると考えている。

社交不安を持つ NC 群では、スペクトラム診断であれば同一の機序を持つと考えられる SAD を対象とした過去の神経解剖学的、機能的研究と概ね一致した結果が得られた。前頭前皮質の最も前方内側に位置する前頭極は、感情の調節に非常に重要な関与をしているとされている<sup>24)</sup>。本研究では、前頭極と扁桃体の繋がりや強さが、感情コントロールや感情に基づく行動の能力を決定することが示唆されており、それによって社会的状況における適切な社会的相互作用やパフォーマンスが決定されることが示唆されている<sup>24)</sup>。扁桃体については、その解剖学的、連結性の変化が社会的孤立や損失に関与していることが示唆されている<sup>25)</sup>。また、いくつかの画像研究では、SAD や社交不安に被殻が関与していることが示唆されており<sup>26)</sup>、本研究の結果を強く支持するものであろう。

一方、社交不安を持つ ASD 群では、NC 群で見られた領域の正負の相関は認められなかった。この結果は、ASD の前頭前野領域全体に見られる機能的および神経解剖学

的变化と関連している可能性がある<sup>27)</sup>。例えば、ASD では、背内側前頭皮質の GMV の低下<sup>27)</sup>、下前頭回と背内側前頭前皮質の顔面刺激に対する活動性の低下<sup>28)</sup>、反復行動や制限行動の重症度に関連した背外側前頭皮質の GMV の増加<sup>11)</sup>などが報告されている。NC は、社交不安の高まりをコントロールするために、前頭極を含む前頭前野領域の変化した GMV や機能で補償しているが、この領域の様々な障害により、ASD は同じような補償反応を行うことが出来ないと考えられる。その代わりに我々の研究の結果から、ASD 群においては、社交不安の正の相関関係にある左上側頭回が補償プロセスに関与している可能性があると考えられる。左上側頭回を含むこの領域は、社会的認知や心の理論において重要な役割を果たしていることが明らかにされている<sup>29)</sup>。大脳皮質ハブと呼ばれるように複数の感覚を統合し、他者の行動を予測する役割を担っている<sup>30)</sup>。ASD は、この「ハブ」によって、恐怖刺激を知覚し、統合する方法を変えることによって、社交不安の高まりに反応しているかもしれない。また、正の相関関係は、より良い視点や心の理論を持つことで、ASD が社交不安を生じやすくなることを示している可能性もある。心の理論と社交不安との関係についての報告は多くないが、Bellini<sup>3)</sup>によると青年 ASD を対象とした研究で、他者が自分をどのように認識しているかに対する無関心や無自覚が、社交不安の発症を予防する効果があることが示唆されている。また、NC では社交不安が社会的孤立感を誘発するのに対し、ASD では必ずしもそうではない可能性があり、その結果、ASD 群において被殻の GMD と LSAS-J の負の相関がないことが考えられる。本研究において ASD では前頭葉機能の弱さを側頭葉機能で代償していることが示唆された。社会的、臨床的特徴に ASD-NC 間および NC 内（高不安-低不安）群間の差がないにも関わらず、本研究で見出された神経解剖学的相関の特徴的なパターンは、ASD と NC における社交不安の質的な違いを示唆しており、おそらく社交不安に対する神経補償メカニズムの違いによるものと考えられる。今後、ASD や SAD の神経機能的、解剖学的変化の解明にはさらなる研究が必要であるが、これらの特徴的なパターンは、ASD の社交不安や SAD をより正確に評価・診断するための一助となる可能性がある。

LSAS-J スコアは社交不安を持つ ASD 群の右感覚運動野の GMD と負の相関を示した。本研究結果とは反対であるが、ASD を対象とした先行研究<sup>11)</sup>でも同領域の体積増加が報告されている。右感覚運動野は感覚過敏や運動が苦手を特徴とする ASD に関係している領域かもしれないことから、本研究結果は ASD の特徴を示しているかもしれない。一方で緊張を感じて赤面や発汗や手の震えなどの身体変化を起こす社交不安症状

は感覚神経や運動神経が関係する可能性は十分にあり得る。社交不安を持つ NC より ASD の方が感覚運動野に強く関連していることを示す証拠かもしれないが、本研究では因果関係を明らかにすることは出来なかったため更なる研究が待たれる。

この研究にはいくつかの限界点がある。第一に、我々のサンプルは小さく、東京都心部の男性のみを調査対象としているため、全ての ASD を代表するものではないかもしれない。より大きなサンプルを用いた男女混合や多施設共同研究が必要である。第二に、症状の評価には自己報告尺度のみを用いた。将来的には ADOS-2 や ADI-R の使用が望ましい。しかし、DSM-IV-TR に基づいて各患者の症状を診断、評価するための詳細な評価、面接を実施したので、結果に大きな影響を与えることはないと考える。第三に、VBM 解析では年齢以外の要因をコントロールしておらず、ASD に関連した変化や、投薬や飲酒などの他の要因を単に示している可能性がある。しかし、社会統計学的変数や臨床的変数に群間、群内差がないことから、この問題の影響は最小限であることが考えられる。最後に、本研究は ASD 群と NC 群を対象とした横断的研究であることから、今後、縦断的研究を行うことを計画している。ASD と NC において併存する社交不安症とは診断されない閾値下の社交不安症状の処理の仕方の違いを示唆した研究は他にはなく、予備的研究としての成果は大きいと考える。

## 結論

ASD 群と NC 群の社交不安の神経解剖学的相関について VBM 解析を用いて調べた。その結果、両群には特徴的な神経相関が認められ、社交不安の質的な違いが示唆された。今後のさらなる研究により、ASD 患者の社交不安の正確な評価や、ASD と SAD の鑑別診断がより正確に行える可能性がある。

## 利益相反

この研究は戦略的創造研究推進事業 CREST（研究領域「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」、研究代表者：加藤進昌、平成 20-26 年）の支援を受けておこなわれた。他に開示すべき利益相反はない。

## 文献

1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup>

- ed.(DSM-5). American Psychiatric Publishing, Arlington,2013. (日本精神神経学会日本語監修、高橋三郎、大野裕監訳：DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 東京, 2014)
- 2) 太田晴久, 加藤進昌. 成人の自閉スペクトラム症. 樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信ほか編. 今日の精神疾患治療指針第2版. 東京: 2016. pp936-940.
  - 3) Bellini S. Social skill deficits and anxiety in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders. *Focus Autism Other Dev Disabi.* 2004;19:78-86.
  - 4) Bejerot S, Humble MB. Childhood clumsiness and peer victimization: a case-control study of psychiatric patients. *BMC Psychiatry.* 2013;19:78-86.
  - 5) Brenna BM, Susan WW. Comorbid Social Anxiety Disorder in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2015;45:3949-3960.
  - 6) Bejerot S, Eriksson JM, Mortberg E. Social anxiety in adult autism spectrum disorder. *Psychiatry Res.* 2014;220:705-707.
  - 7) Bruhl AB, Hanggi J, Baur V, et al. Increased cortical thickness in a frontoparietal network in social anxiety disorder. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:2966-2977.
  - 8) Tukul R, Aydin K, Yuksel C, et al. Gray matter abnormalities in patients with social anxiety disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res.* 2015;234:106-112.
  - 9) Wang X, Cheng B, Luo Q, et al. Gray Matter Structural Alterations in Social Anxiety Disorder: A Voxel-Based Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2018;9:449.
  - 10) Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci.* 2008; 31:137-145.
  - 11) Ecker C, Suckling J, Deoni SC, et al. Brain Anatomy and Its Relationship to Behavior in Adults With Autism Spectrum Disorder: A Multicenter Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(2):195-209.
  - 12) Urbain CM, Pang EW, Taylor MJ. Atypical spatiotemporal signatures of working memory brain processes in autism. *Transl Psychiatry.* 2015;5:e617.
  - 13) Chien-Han Lai, Yu-Te Wu. Changes in gray matter volume of remitted first-episode, drug-naïve, panic disorder patients after 6-week antidepressant therapy. *J Psychiatr Res.* 2013;47:122-127.
  - 14) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed., Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Publishing, Washinrton, D.C., 2000. (高橋三郎, 大野裕、染矢俊幸ほか訳：DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2002)
  - 15) Lord C, Rutter M, DiLavore PC, et al. Autism Diagnostic Observation Schedule, Second

- Edition (ADOS-2) Manual (Part I ): Modules 1-4. Torrance, CA: Western Psychological Services; 2012.
- 16) Le Couteur AS. The National Autism Plan for Children. London: National Autistic Society, Royal College of Psychiatrists, Royal College of Paediatrics and Child Health, and the All Party Parliamentary Group on Autism.; 2003.
- 17) Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3rd ed. Minneapolis: NCS Pearson, Inc.; 1997. (Publication Committee of WAIS-III, Fujita K, Maekawa H, et al. *Japanese WAIS-III Theory and Interpretation Manual*. Tokyo: Nihon Bunka Kagaku Sha Co., Ltd.; 2006.)
- 18) Wakabayashi A, Tojo K, Baron-Cohen S, et al. Standardization of the Japanese version of the Autism Spectrum Index (AQ): a study of a high-functioning clinical group and healthy adults. *Psychological Res*. 2004;75:78-84
- 19) Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1987;22:141-173.
- 20) 朝倉聡,井上誠士郎,佐々木史,ほか. Liebowitz Social Anxiety Sccale (LSAS) 日本語版の信頼性および妥当性の検討. *精神医*. 2002;44:1077-1084.
- 21) Hashimoto R, Javan AK, Tassone F, et al. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Brain*. 2011;134:863-878.
- 22) Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14:21-36.
- 23) Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26:839-851.
- 24) Bramson B, Folloni D, Verhagen L, et al. Human lateral Frontal Pole contributes to control over emotional approach-avoidance actions. *J Neurosci*. 2020;40:2925-2934.
- 25) Báez-Mendoza R, Schultz W. The role of the striatum in social behavior. *Front Neurosci*. 2013;7:233.
- 26) Bas-Hoogendam JM, van Steenbergen H, Pannekoek JN. Voxel-based morphometry multi-center mega-analysis of brain structure in social anxiety disorder. *Neuroimage Clin*. 2017;16:678-688.
- 27) Abell F, Krams M, Ashburner J, et al. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*. 1999;10:1647-1651.
- 28) Sato W, Kochiyama T, Uono S, et al. Reduced Gray Matter Volume in the Social Brain Network in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Front Syst Neurosci* (Internet). 2017;11:395. (accessed 2020 Oct 12) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543091/>
- 29) Yang YJD, Allen T, Abdullahi AM, et al. Neural Mechanisms Of Behavioral Change In

Adults With High-Functioning Autism Receiving Virtual Reality Social Cognition Training: A Pilot Study. *Autism Res.* 2018;11:713-725

30) Pelphrey KA, Morris JP. Brain mechanisms for interpreting the actions of others from biological-motion cues. *Curr Dir in Psychol Sci.* 2006;15:136-140.

## **Neuroanatomical correlates of social anxiety in autism spectrum disorder: a preliminary study with voxel-based morphometry analysis**

Yosuke SAWANOBORI<sup>1</sup> Osamu TAKASHIO<sup>1</sup> Ryuichiro HASHIMOTO<sup>2</sup>

Wakaho HAYASHI<sup>1</sup> Mutsumi KOJIMA<sup>1</sup> Eriko ONO<sup>1</sup>

Takashi NISHIO<sup>1</sup> Keisuke AOYAGI<sup>1</sup> Haruhisa OTA<sup>1,2</sup>

Takashi ITAHASHI<sup>2</sup> and Akira IWANAMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Showa University School of Medicine

<sup>2</sup> Medical Institute of Developmental Disabilities Research, Showa University

### **Abstract :**

While social anxiety is one of the major co-occurring conditions in individuals with autism spectrum disorder (ASD), its neuroanatomical basis remains understudied. We examined the neuroanatomical correlates of social anxiety in adults with ASD in comparison with neurotypical control (NC). The subjects were 40 males with Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR) diagnosis of ASD who were recruited from the outpatients at Showa University Karasuyama Hospital and 43 neurotypical males without any mental disorders recruited from healthy volunteers. Sociodemographic and clinical characteristics were collected and the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS-J), Autism Spectrum Quotient (AQ), and Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III) were administered to assess the severity of social anxiety, ASD symptoms, and the intellectual profile, respectively. The whole brain 1.5 T magnetic resonance imaging (MRI) scans were performed. The voxel-based morphometry (VBM) analysis was used to examine the neuroanatomical correlates of the LSAS-J scores. While the LSAS-J score was negatively and positively correlated with the gray matter density (GMD) in the sensorimotor cortex and the left superior temporal gyrus in the ASD group, it had a negative and positive correlation with the GMD in the left putamen and bilateral frontal pole, respectively in the NC group. Adults with ASD have distinctive neuroanatomical correlates of social anxiety when compared with neurotypical counterparts, possibly due to different compensatory

mechanisms for heightened social anxiety. It sheds light to the unique nature of social anxiety in ASD and further studies with larger samples, directly comparing ASD and NC are warranted.

Key words: Autism Spectrum Disorder, Social Anxiety, Voxel Based Morphometry,  
Magnetic resonance imaging



図1 表1対象者背景においてASD、NC間で有意差（ $p < 0.05$ ）を認めた項目の比較

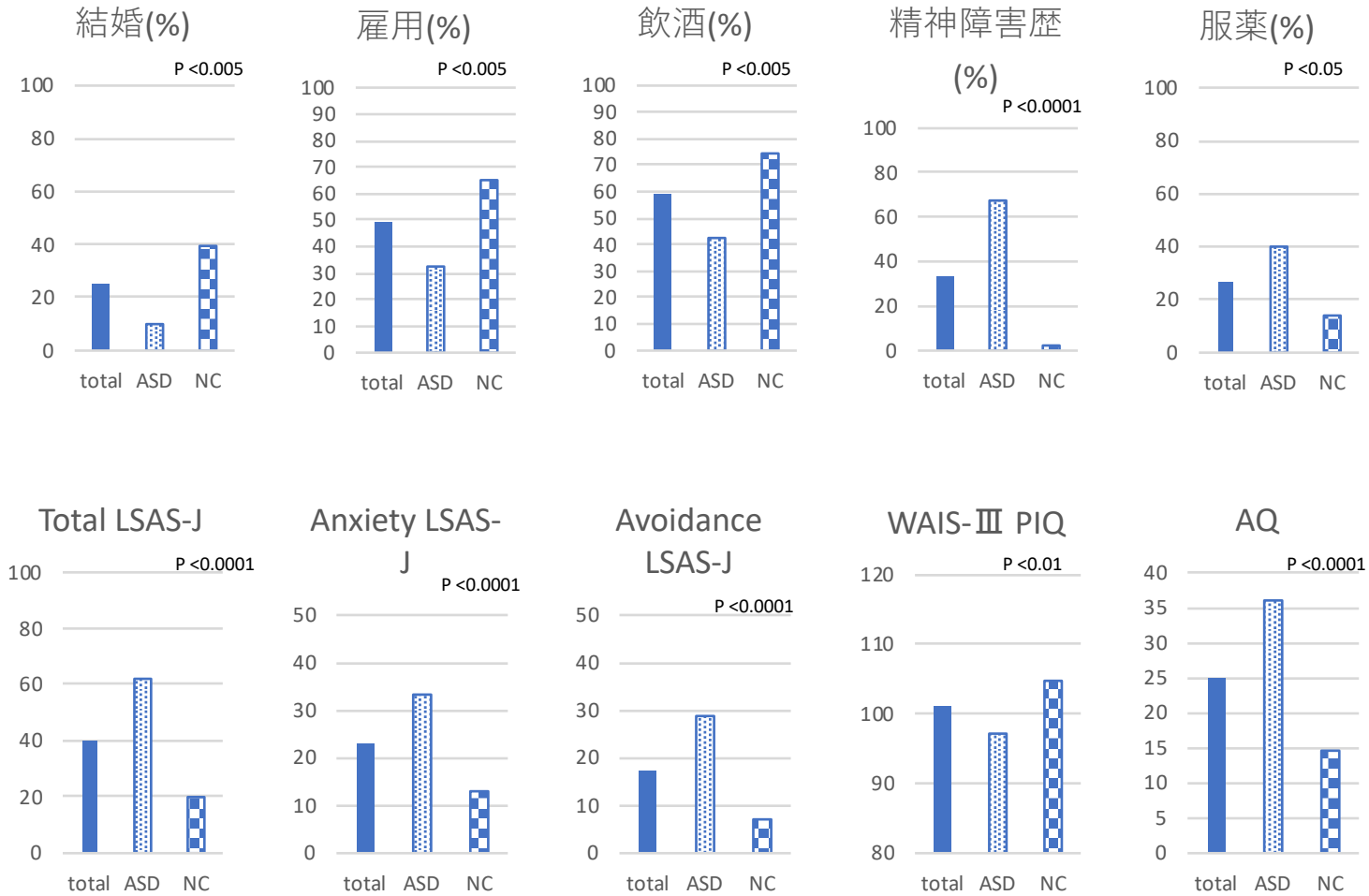
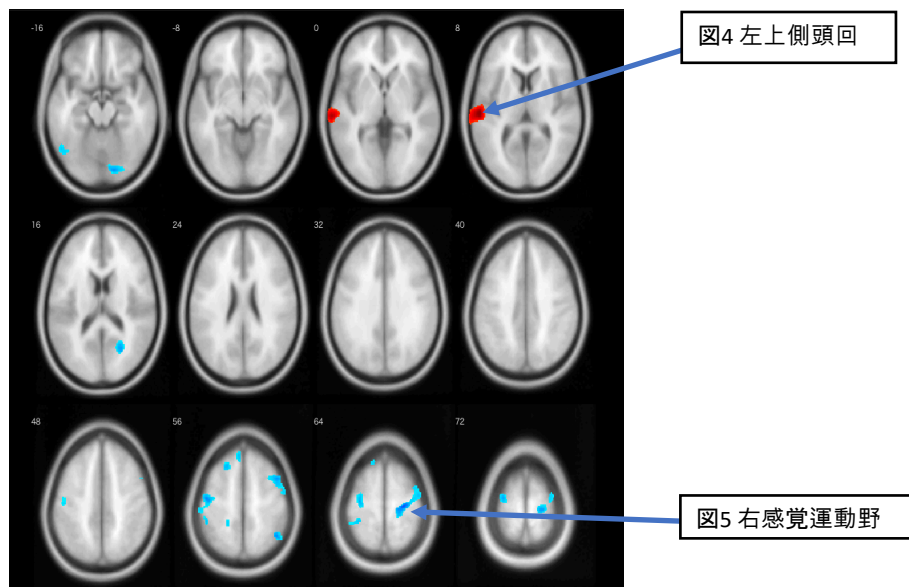
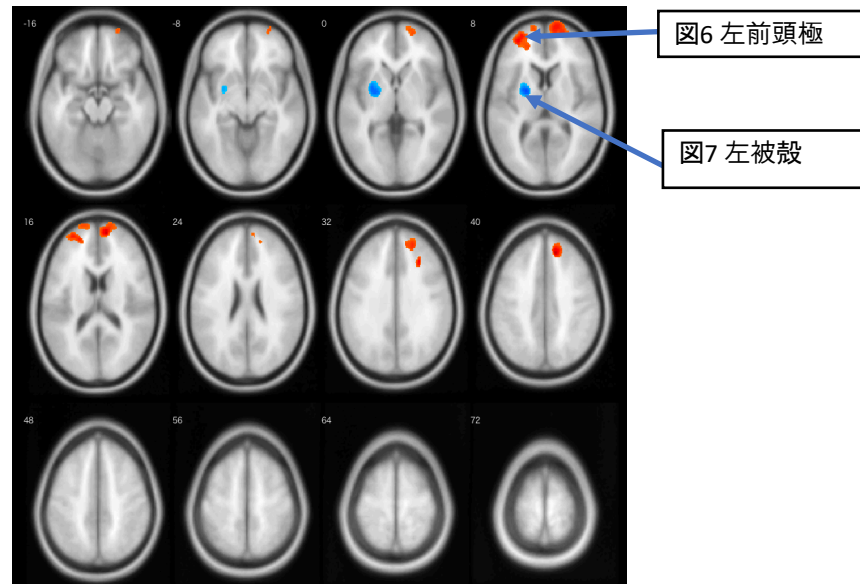


図2 LSAS-Jに着目したASD群のVBM



LSAS-J : Liebowitz Social Anxiety Scale  
ASD : Autism Spectrum Disorders  
VBM : Voxel-Based morphometry

図3 LSAS-Jに着目としたNC群のVBM



LSAS-J : Liebowitz Social Anxiety Scale  
NC : Neurotypical control  
VBM : Voxel-Based morphometry

図4 左上側頭回におけるLSAS-JとGray matter densityの関係

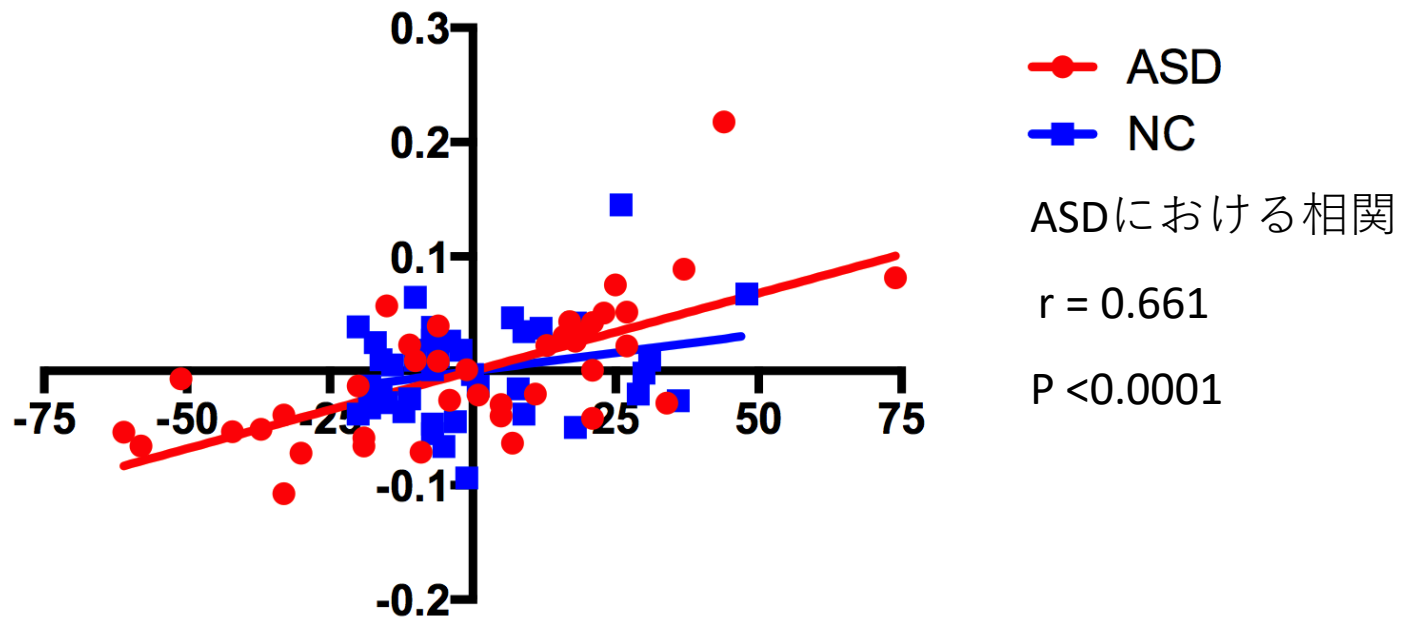


図5 右感覚運動野におけるLSAS-JとGray matter densityの関係

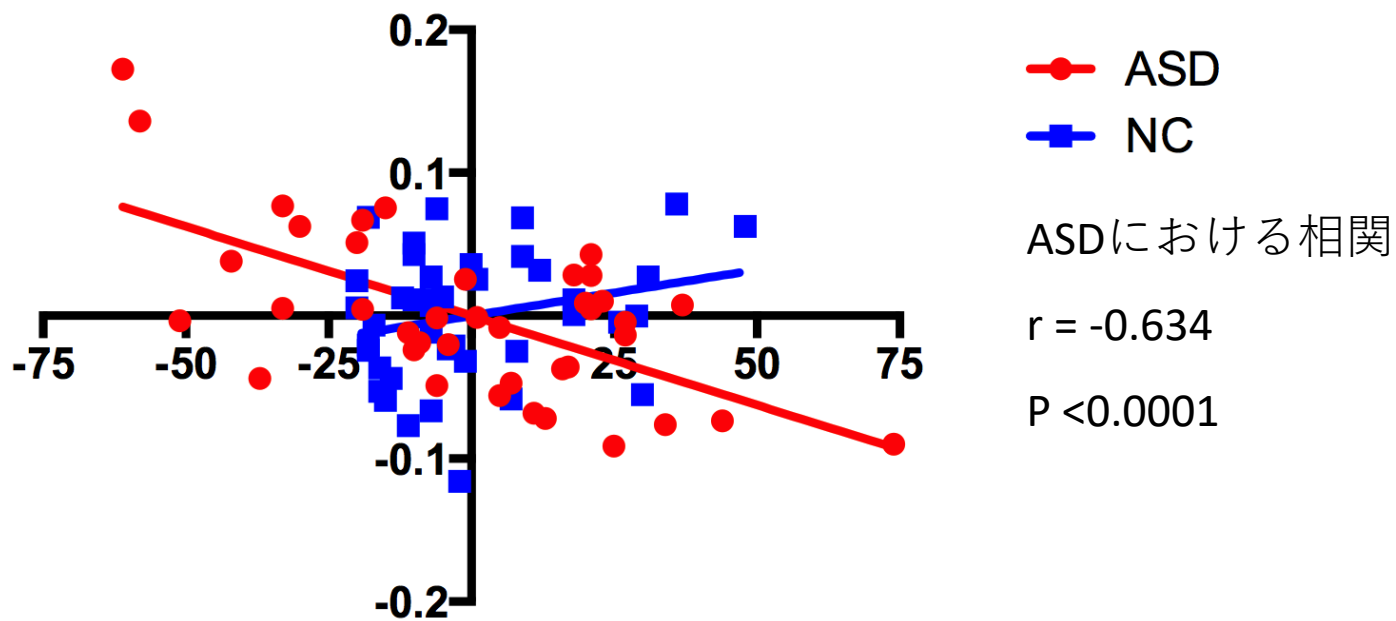


図6 左被殻におけるLSAS-JとGray matter densityの関係

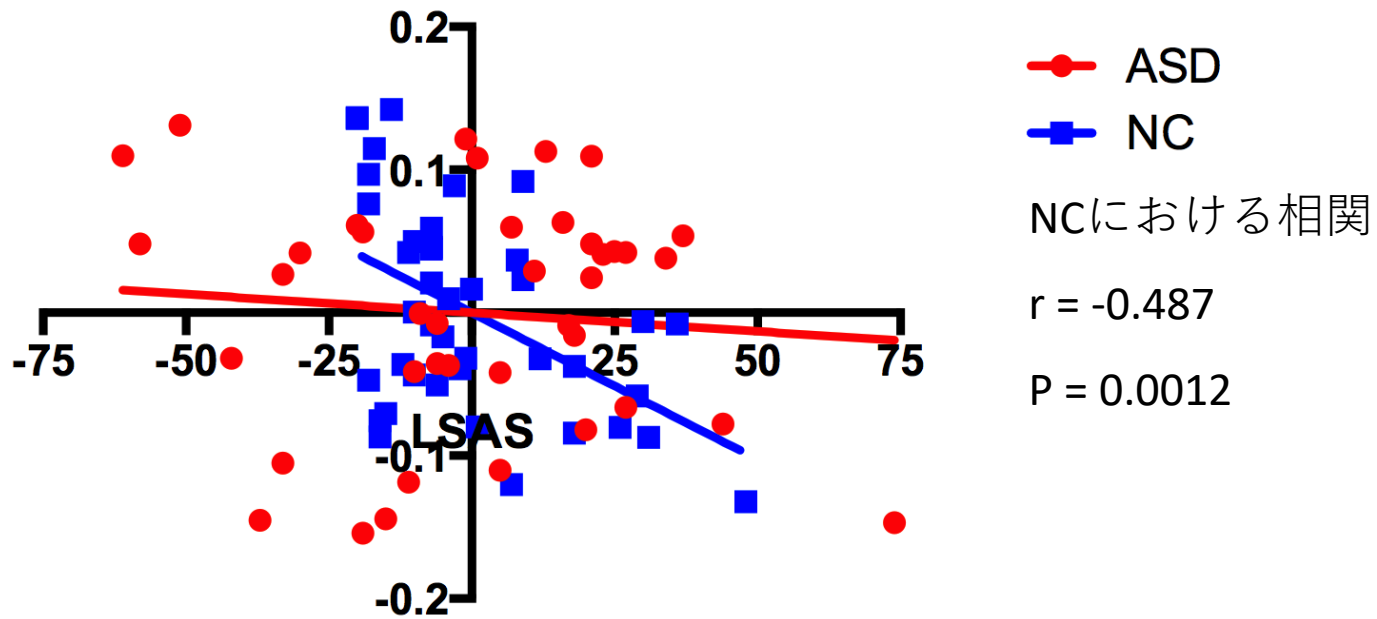
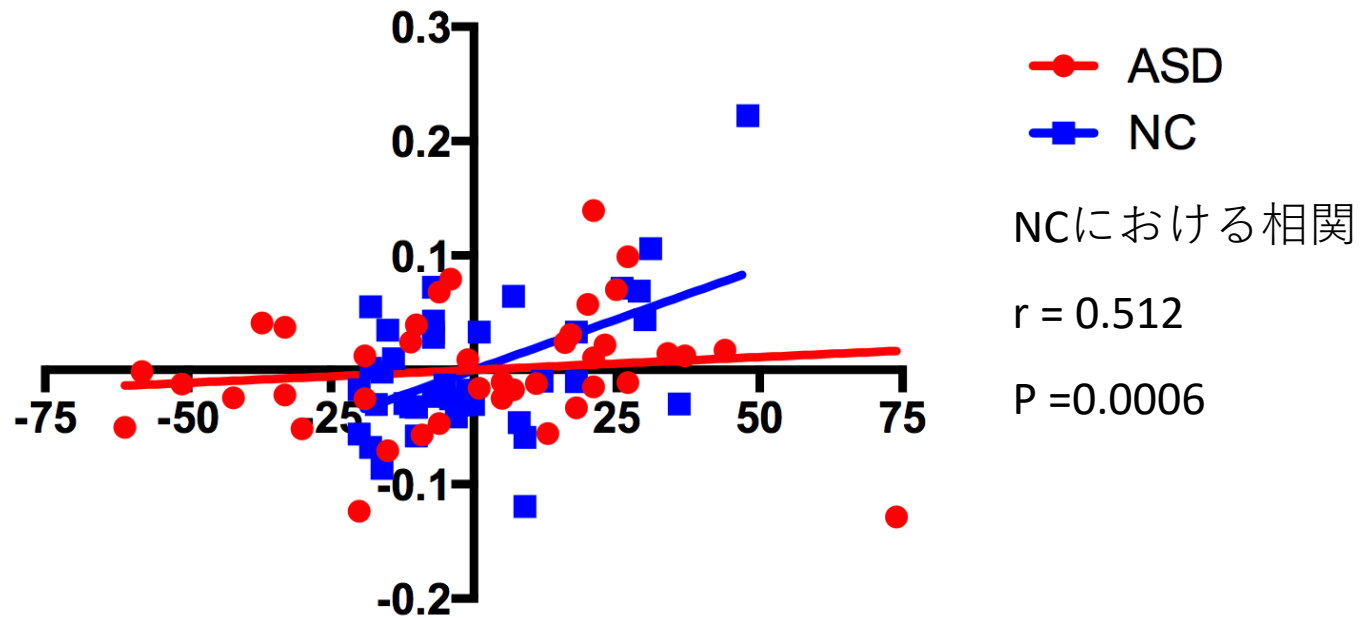


図7 左前頭極におけるLSAS-JとGray matter densityの関係



## 図の説明

### 図1 対象者背景

年齢、結婚、雇用、喫煙、飲酒、精神障害歴、服薬、Total LSAS-J、Anxiety LSAS-J、Avoidance-LSAS-J、WAIS-III FIQ、WAIS-III VIQ、WAIS-III PIQ、AQ を項目として、全体、ASD 群、NC 群に分けた表 1 をグラフ化した。NC 群と比較して、ASD 群では AQ だけでなく、精神疾患歴、服薬歴、また、全体、不安・回避の両サブスケールの LSAS-J が有意に高かった。一方、NC 群では、結婚、雇用、WAIS-PIQ の得点が有意に高かった。しかし、ロジスティック回帰分析の結果、これらの社会的・臨床的尺度が及ぼす影響は認められなかった。

### 図2 LSAS-J を用いた VBM 単回帰分析の結果: ASD 群

ASD40 名のグループ解析の t-map を標準脳のテンプレートに重ね、 $30\text{mm}^3$  以上のクラスターを表示した。

VBM の増加領域を赤で示した。VBM の減少領域を青で示した。

ASD 群では、LSAS-J スコアは左上側頭回の GMD と正の相関を示したが、右感覚運動野とは負の相関を示した。

### 図3 LSAS-J を用いた VBM 単回帰分析の結果: NC 群

NC41 名のグループ解析の t-map を標準脳のテンプレートに重ね、 $30\text{mm}^3$  以上のクラスターを表示した。

VBM の増加領域を赤で示した。VBM の減少領域を青で示した。

NC 群では、LSAS-J スコアは両側前頭極の GMD と正の相関を示したが、左被殻の GMD とは負の相関を示した。

### 図4 左上側頭回における LSAS-J と Gray matter density の関係

ASD 群を赤で示した。NC 群を青で示した。

X 軸：LSAS-J の総得点 (平均値=0)

Y 軸：Gray matter density を年齢の効果で回帰した残差

LSAS-J のスコアの効果に関して、ASD 群と NC 群では左上側頭回において有意な交互作用がみられなかった (表 5)。



図5 右感覚運動野における LSAS-J と Gray matter density の関係

ASD 群を赤で示した。NC 群を青で示した。

X 軸：LSAS-J (平均値=0)

Y 軸：Gray matter density を年齢の効果で回帰した残差

LSAS-J のスコアの効果に関して、ASD 群と NC 群では右感覚運動野において有意な交互作用がみられた (表 5)。

図6 左被殻における LSAS-J と Gray matter density の関係

ASD 群を赤で示した。NC 群を青で示した。

X 軸：LSAS-J (平均値=0)

Y 軸：Gray matter density を年齢の効果で回帰した残差

LSAS-J のスコアの効果に関して、ASD 群と NC 群では左被殻に有意な交互作用がみられた (表 5)。

図7 左前頭極における LSAS-J と Gray matter density の関係

ASD 群を赤で示した。NC 群を青で示した。

X 軸：LSAS-J (平均値=0)

Y 軸：Gray matter density を年齢の効果で回帰した残差

LSAS-J のスコアの効果に関して、ASD 群と NC 群では左前頭極に有意な交互作用がみられた (表 5)。

表 1 対象者背景

	Total N=83	ASD N=40	NC N=43	P value
年齢(歳)	31.3( 7.5)	31.1 (7.9)	31.4 (7.2)	0.88
結婚 (既婚/未婚)	21 (25.3%)	4 (10.0%)	17 (39.5%)	<0.005
雇用 (雇用/無職)	41 (49.4%)	13 (32.5%)	28 (65.1%)	<0.005
現在の喫煙習慣	23 (27.7%)	7 (17.5%)	16 (37.2%)	0.053
現在の飲酒習慣	49 (59.0%)	17 (42.5%)	32 (74.4%)	<0.005
過去の精神障害歴	28 (33.7%)	27 (67.5%)	1 (2.3%)	<0.0001
現在の服薬	22 (26.5%)	16 (40.0%)	6 (14.0%)	<0.05
Total LSAS-J	40.3 (31.6)	62.1 (29.2)	20.0 (16.9)	<0.0001
Anxiety LSAS-J	22.8 (16.0)	33.3 (14.6)	13.0 (9.8)	<0.0001
Avoidance LSAS-J	17.5 (16.5)	28.8 (15.8)	7.1 (8.0)	<0.0001
WAIS-III FIQ	105.7 (11.3)	104.0 (15.1)	107.2 (5.7)	0.193
WAIS-III VIQ	109.0 (11.8)	108.9 (16.0)	109.0 (5.9)	0.978
WAIS-III PIQ	101.1 (12.5)	97.2 (16.0)	104.8 (6.3)	<0.01
AQ	24.9 (12.3)	36.0 (5.5)	14.6 (6.5)	<0.0001

ASD: Autism Spectrum Disorder

NC: Neurotypical Control

LSAS-J: Liebowitz Social Anxiety Scale

FIQ: Full scale Intelligence Quotient

VIQ: Verbal Intelligence Quotient

PIQ: Performance Intelligence Quotient

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition

AQ: Autism-Spectrum Quotient

※ 年齢、Total LSAS-J、Anxiety LSAS-J、Avoidance LSAS-J、WAIS-III FIQ、WAIS-VIQ、WAIS-PIQ、AQ は平均値 (標準偏差) を表示。結婚、雇用、現在の喫煙習慣、現在の飲酒習慣、過去の精神障害歴、現在の服薬は (%) を表示。

表 2 ASD 群における LSAS-J 高不安群と低不安群の比較

	LSAS 30		P value
	High(30<)	Low(30>)	
	N=33	N=7	
年齢 (歳)	30.1 (7.5)	33.3 (9.7)	0.432
結婚 (既婚/未婚)	2 (6.1%)	2 (28.6%)	0.134
雇用 (雇用/無職)	9 (27.3%)	4 (57.1%)	0.187
現在の喫煙習慣	5 (15.2%)	2 (28.6%)	0.584
現在の飲酒習慣	15 (45.5%)	2 (28.6%)	0.677
過去の精神障害歴	21 (63.6%)	6 (85.7%)	0.393
現在の服薬	14 (42.4%)	2 (28.6%)	0.681
WAIS-III FIQ	104.0 (15.3)	104.0 (15.2)	1.000
WAIS-III VIQ	109.2 (17.2)	107.6 (9.1)	0.809
WAIS-III PIQ	96.8 (14.9)	98.9 (21.8)	0.761
AQ	36.1 (5.7)	35.4 (4.5)	0.785

ASD: Autism Spectrum Disorder

LSAS-J: Liebowitz Social Anxiety Scale

FIQ: Full scale Intelligence Quotient

VIQ: Verbal Intelligence Quotient

PIQ: Performance Intelligence Quotient

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition

AQ: Autism-Spectrum Quotient

※ 年齢、WAIS-III FIQ、WAIS-VIQ、WAIS-PIQ、AQ は平均値 (標準偏差) を表示。結婚、雇用、現在の喫煙習慣、現在の飲酒習慣、過去の精神障害歴、現在の服薬は (%) を表示。

表 3 NC 群における LSAS-J 高不安群と低不安群の比較

	LSAS 30		P value
	High(30<)	Low(30>)	
	N=9	N=34	
年齢 (歳)	27.7 (5.7)	32.3(7.3)	0.081
結婚 (既婚/未婚)	2 (22.2%)	15 (44.1%)	0.281
雇用 (雇用/無職)	5 (55.6%)	23 (67.6%)	0.187
現在の喫煙習慣	2 (22.2%)	14 (41.2%)	0.446
現在の飲酒習慣	5 (55.6%)	27 (79.4%)	0.201
過去の精神障害歴	0 (0%)	1 (2.9%)	1.000
現在の服薬	1 (11.1%)	5 (14.7%)	1.000
WAIS-III FIQ	108.3 (10.5)	106.9 (3.7)	0.706
WAIS-III VIQ	110.1 (10.0)	108.5 (4.4)	0.504
WAIS-III PIQ	103.7 (13.2)	105.1 (2.7)	0.751
AQ	18.0 (4.1)	13.7 (6.7)	0.075

NC: Neurotypical Control

LSAS-J: Liebowitz Social Anxiety Scale

FIQ: Full scale Intelligence Quotient

VIQ: Verbal Intelligence Quotient

PIQ: Performance Intelligence Quotient

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition

AQ: Autism-Spectrum Quotient

※ 年齢、WAIS-III FIQ、WAIS-VIQ、WAIS-PIQ、AQ は平均値 (標準偏差) を表示。結婚、雇用、現在の喫煙習慣、現在の飲酒習慣、過去の精神障害歴、現在の服薬は (%) を表示。

表 4 ASD, NC 各群における LSAS-J の単回帰分析

	クラスター体積	t	x	y	z
ASD 正の効果					
左上側頭回	1052mm <sup>3</sup>	5.66	-60	-25	6
右小脳	264 mm <sup>3</sup>	4.94	28	-64	-42
ASD 負の効果					
右感覚運動野	411 mm <sup>3</sup>	4.93	27	-21	66
右上頭頂皮質側部	105 mm <sup>3</sup>	4.25	44	-55	57
NC 正の効果					
左前頭極	145 mm <sup>3</sup>	4.62	10	60	12
左側頭極	185 mm <sup>3</sup>	4.27	-51	14	-26
NC 負の効果					
左被殻	485 mm <sup>3</sup>	4.08	-24	-3	3

NC: Neurotypical Control

ASD: Autism Spectrum Disorder

LSAS-J: Liebowitz Social Anxiety Scale

各クラスターの t 値は、ピーク画素において、LSAS-J の得点を説明項とした回帰係数値について、0 を帰無仮説とした t 検定の結果を表す。x, y, z は、各クラスターの最大 t 値の画素の位置に関して、MNI(Montreal Neurological Institute)標準脳座標における x 座標、y 座標、z 座標を表す。

表 5 Gray matter density を従属変数、群要因 (ASD・NC) と LSAS-J を説明変数とした回帰分析における交互作用項の効果 (図 4, 5, 6, 7 について)

領域	推定値	標準誤差	t 値	P 値	図
左上側頭回	7.184e-04	4.673e-04	-1.538	0.13	図 4
右感覚運動野	1.891e-03	4.744e-04	3.985	< 0.001*	図 5
左被殻	-1.790e-03	7.887e-04	-2.270	0.026*	図 6
左前頭極	1.545e-03	5.640e-04	2.739	0.008*	図 7

\* 交互作用あり

t 値は、交互作用項の回帰係数値に関して、0 を帰無仮説としたときの t 検定の結果をあらわす。

LSAS-J: Liebowitz Social Anxiety Scale

ASD: Autism Spectrum Disorder

NC: Neurotypical Control