

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

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、リーボヴ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

<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

\*責任著者

〔受付：2020年11月13日、受理：2020年12月18日〕

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關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が大きいた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相関している<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、われわれの知る限り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は葛藤を起こ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。われわれは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 Statisti-

cal 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の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、さまざま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1.4 mm, TR, 25 ms, TE, 9.2 ms, 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回の繰り返しの後、データに対する灰白質の事前情報画像のワーブの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、12 mm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行うため、全脳にわたってボクセルベースで2標本のt検定を行った。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的、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標本検定を行った。年齢を補正して比較したところ, クラスタ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

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-III VIQ, WAIS-III 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。

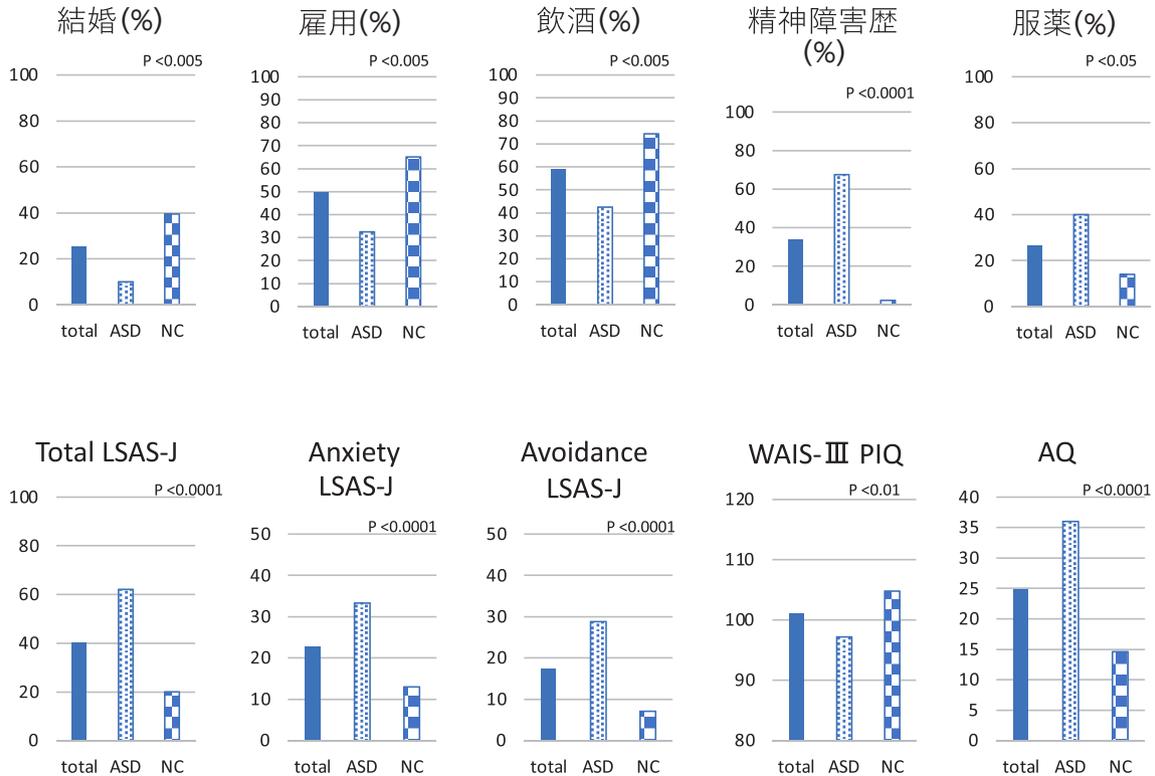


図1 対象者背景

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.

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

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

ASDにおける社交不安の神経解剖学的相関

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<) N = 33	Low (30>) 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-III VIQ, WAIS-III 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<) N = 9	Low (30>) 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

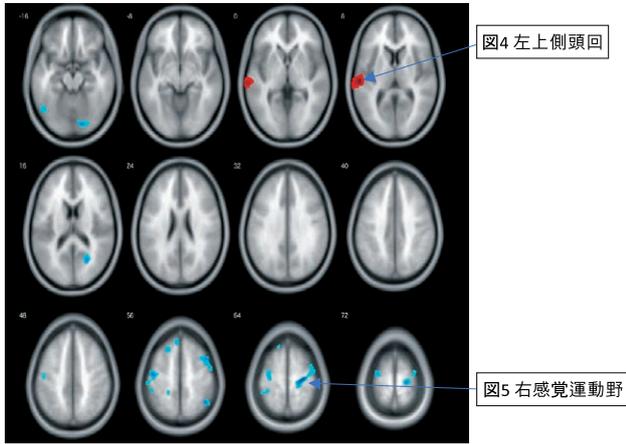
VIQ : Verbal Intelligence Quotient

PIQ : Performance Intelligence Quotient

WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition

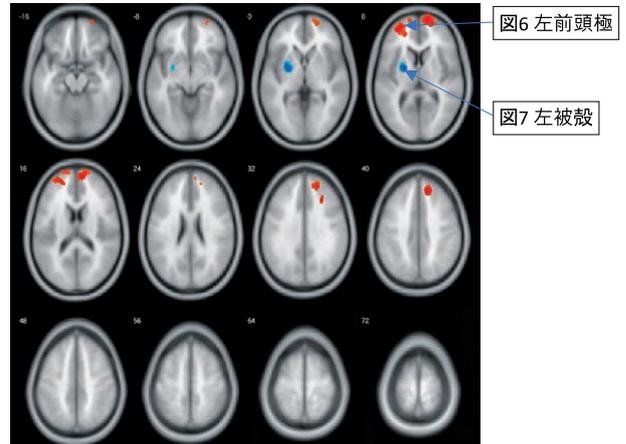
AQ : Autism-Spectrum Quotient

※年齢, WAIS-III FIQ, WAIS-III VIQ, WAIS-III 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.



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

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 mm<sup>3</sup> 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。



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

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 mm<sup>3</sup> 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。

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	1,052 mm <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。

ASDにおける社交不安の神経解剖学的相関

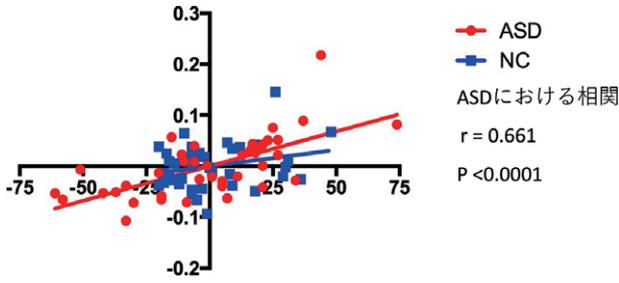


図4 左上側頭回におけるLSAS-JとGray matter densityの関係

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）。

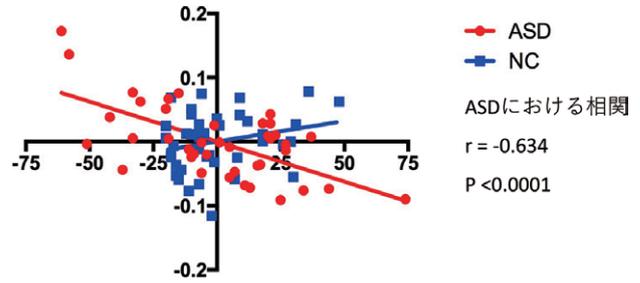


図5 右感覚運動野におけるLSAS-JとGray matter densityの関係

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）。

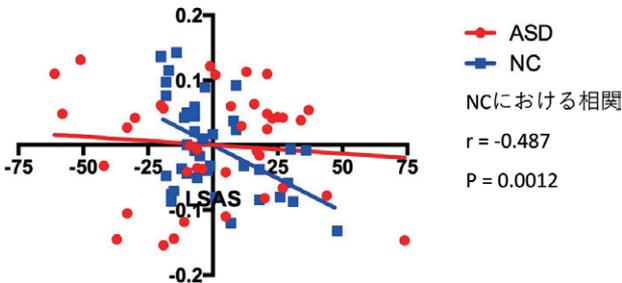


図6 左被殻におけるLSAS-JとGray matter densityの関係

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）。

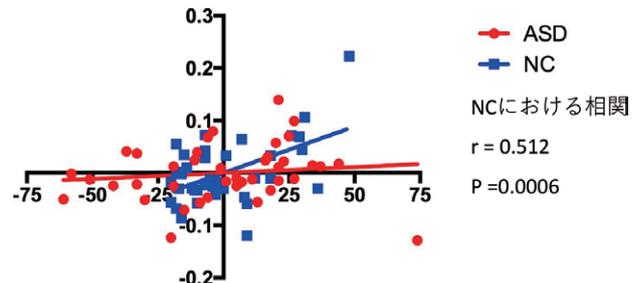


図7 左前頭極におけるLSAS-JとGray matter densityの関係

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

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われわれの仮説を支持した。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、ある時点でさまざま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、機能的な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の強さが、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変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、この領域のさまざまな障害により、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。その代わりにわれわれの研究の結果から、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、われわれ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られる。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）の支援を受けて行われた。他に開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association 編. 日本精神神経学会監修. DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 原著第5版. 東京: 医学書院; 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. 今日精神疾患治療指針. 第2版. 東京: 医学書院; 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;19:68. (accessed 2020 Oct 28) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602183/pdf/1471-244X-13-68.pdf>
- 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 struc-

- tural alterations in social anxiety disorder: a voxel-based meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2018;9:449. (accessed 2020 Oct 28) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160565/pdf/fpsyrt-09-00449.pdf>
- 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;69:195-209.
  - 12) Urbain CM, Pang EW, Taylor MJ. Atypical spatiotemporal signatures of working memory brain processes in autism. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e617. (accessed 2020 Oct 28) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564562/pdf/tp2015107a.pdf>
  - 13) Lai CH, Wu YT. 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 編. 高橋三郎. 大野 裕. 染矢俊幸訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 原著第4版. 東京: 医学書院; 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) NIASA. National autism plan for children (NAPC): plan for the identification, assessment, diagnosis and access to early interventions for pre-school and primary school aged children with autism spectrum disorders (ASD). London: The National Autistic Society; 2003.
  - 17) Wechsler D. 日本版 WAIS-III 刊行委員会訳編. WAIS-III 成人知能検査法: 日本版. 原著第3版. 東京: 日本文化科学社; 2006.
  - 18) Wakabayashi A, Tojo K, Baron-Cohen S, *et al*. The Autism-Spectrum Quotient (AQ) Japanese version: evidence from high-functioning clinical group and normal adults. *Jpn J Psychol*. 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 Scale (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(Pt 3):863-878.
  - 22) Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, *et al*. 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) Baez-Mendoza R, Schultz W. The role of the striatum in social behavior. *Front Neurosci*. 2013;7:233. (accessed 2020 Oct 28) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857563/pdf/fnins-07-00233.pdf>
  - 26) Bas-Hoogendam JM, van Steenbergen H, Pannekoek JN, *et al*. 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*. 2017;11:395. (accessed 2020 Oct 12) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543091/pdf/fnhum-11-00395.pdf>
  - 29) Yang YJD, Allen T, Abdullahi SM, *et al*. Neural mechanisms of behavioral change in young 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>

**Abstract** — Social anxiety is a major co-occurring condition in individuals with autism spectrum disorder (ASD); however, its neuroanatomical basis remains understudied. We examined the neuroanatomical correlates of social anxiety in adults with ASD and compared them in adults with neurotypical control (NC). The subjects were 40 men with a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision diagnosis of ASD who were recruited from among the outpatients at Showa University Karasuyama Hospital and 43 neurotypical men without any mental disorders. The subjects' sociodemographic and clinical characteristics were collected, and the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS-J), Autism Spectrum Quotient, and Wechsler Adult Intelligence Scale (Third Edition) were administered to assess the severity of social anxiety, ASD symptoms, and intellectual profiles, respectively. Whole brain 1.5 T magnetic resonance imaging scans were performed. Voxel-based morphometry analysis was used to examine the neuroanatomical correlates of the LSAS-J scores. While the LSAS-J scores were negatively and positively correlated with the gray matter density (GMD) in the sensorimotor cortex and the left superior temporal gyrus in the ASD group, respectively, it had a negative and positive correlation with GMD in the left putamen and bilateral frontal pole, respectively, in the NC group. Adults with ASD have distinctive neuroanatomical correlates of social anxiety compared with their neurotypical counterparts, possibly because of different compensatory mechanisms for heightened social anxiety. These findings shed light on the unique nature of social anxiety in ASD; however, further studies with larger samples that perform a direct comparison between subjects with ASD and NC are warranted.

**Key words:** autism spectrum disorder, social anxiety, voxel-based morphometry, magnetic resonance imaging

[Received November 13, 2020 : Accepted December 18, 2020]

---

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

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

\*To whom corresponding should be addressed