



Title	社会不安障害の認知機能に関する研究
Author(s)	藤井, 泰
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第10328号
Issue Date	2012-03-22
DOI	10.14943/doctoral.k10328
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/53081">http://hdl.handle.net/2115/53081</a>
Type	theses (doctoral)
File Information	doctoral_dissertation_title26text.pdf



[Instructions for use](#)

# 学位論文

## 社交不安障害の認知機能に関する研究

2012年3月

北海道大学

藤井 泰



# 目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	4 頁
1 社交不安障害の神経認知機能	
1.1 緒言	5 頁
1.2 方法	5 頁
1.3 結果	8 頁
1.4 考察	12 頁
2 社交不安障害の表情認知	
2.1 緒言	15 頁
2.2 予備調査	16 頁
2.2.1 方法	16 頁
2.2.2 結果	18 頁
2.2.3 考察	20 頁
2.3 表情識別課題中の機能画像	21 頁

2.3.1 方法	21 頁
2.3.2 結果	24 頁
2.3.3 考察	28 頁
3 総括および結論	31 頁
謝辞	32 頁
引用文献	33 頁

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Yutaka Fujii, Nobuki Kitagawa, Yusuke Shimizu, Nobuyuki Mitsui, Yuki Kako, Teruaki Tanaka, Satoshi Asakura, Ichiro Kusumi and Tsukasa Koyama.  
Severity of generalized social anxiety disorder correlates with impairment of executive function  
Journal of Anxiety Disorders (submitted)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 藤井 泰、北川信樹、賀古勇輝、小山 司  
社会不安障害の認知機能-予備的研究-  
第1回日本不安障害学会学術大会 2009年3月28日 東京
2. 藤井 泰、北川信樹、清水祐輔、三井信幸、賀古勇輝、朝倉聡、小山 司  
社交不安障害の認知機能-予備的研究(2)  
第2回日本不安障害学会学術大会 2010年3月7日 大阪
3. 藤井 泰、北川信樹、清水祐輔、三井信幸、賀古勇輝、田中輝明、朝倉 聡、小山 司  
全般性社交不安障害の顔表情課題遂行時の機能画像に関する研究  
第107回日本精神神経学会学術総会 2011年10月26日 東京

## 緒言

社交不安障害 (Social anxiety disorder; SAD) は、他人から悪い評価を受けることや、人目を浴びる行動への強い不安を抱き苦痛を感じたり、身体症状が現れ、次第にそうした場面を避けたりするようになり、日常生活に支障をきたす疾患である。SADは、有病率の高い障害であり、米国精神医学会作成の精神疾患の分類と診断の手引第4版 (DSM-IV) の診断基準を満たす生涯有病率は一般人口の1.4～12.1%と報告されている (Alonso et al., 2004; Kawakami et al., 2005; Kessler et al., 2005; Medina-Mora et al., 2007; Oakley Browne et al., 2006)。また、高い有病率だけではなく、SADは慢性的な経過をたどりやすく (Dingemans et al., 2001; Reich et al., 1994)、就学や就労、婚姻の障害となっている (Wittchen et al., 2000)。

精神疾患の社会機能障害の背景に、実行機能、注意、記憶などの神経認知機能や、社会的・対人的状況で発揮されるような社会認知機能の障害が存在していることが、近年、明らかとなってきている。特に研究が進んでいるのは、統合失調症についてであり、神経認知機能の障害される領域、障害の程度、障害と機能的な予後の関わりなどは概ね確立され (Nuechterlein et al., 2008)、現在は、課題実行中の前頭葉の血流や代謝の低下、前頭前野のD1受容体の減少などの観点から、近年の非定型抗精神病薬がそのような機能低下を改善あるいは防止できるのか検討され始めている (Hagan and Jones, 2005; Harvey and Keefe, 2001)。一方で多くの研究において統合失調症の神経認知機能障害が説明する社会機能障害の分散は全体の20～40%であり、神経認知機能障害で説明されない要因の候補として社会認知機能の障害に注目が集まるようになってきている (Couture et al., 2006)。社会認知に関連しては表情認知の研究が多くなされており、恐怖、悲しみ、怒りなどのネガティブ情動の識別に障害が報告されており (Mandal et al., 1998)、扁桃体を含め神経回路の異常が指摘されている (Aleman and Kahn, 2005)。また、大うつ病性障害の神経認知においても、注意や実行機能、言語記憶、視覚記憶、精神運動速度といった多彩な領域の神経認知機能に低下が認められ (Austin et al., 2001; Castaneda et al., 2008)、障害は寛解期にも残存し (Hasselbalch et al., 2011)、前頭前野の機能異常と関連付けて論じられている (Steele et al., 2007)。表情認知についても、大うつ病性障害では、ポジティブな刺激をネガティブな方向へ評価するネガティブバイアスや、表情認知に関連する脳部位のポジティブ表情に対する賦活の減少と、ネガティブ表情に対する賦活の増加が指摘されている (Joormann and Gotlib, 2007; Leppanen, 2006; Raes et al., 2006)。

SADの社会機能の障害の背景に、統合失調症や大うつ病性障害のような他の精神疾患と同様、認知機能障害が存在していると考えられるが、その有病率および社会的障害に関わらず、SADの認知機能の研究はまだ充分には行われていないのが現状である。

SADの神経認知機能についての研究は非常に少なく、研究結果は必ずしも一致していない。SADには、44～70%と高率に大うつ病性障害が併存しており (Brown et al., 2001; Lecrubier and Weiller, 1997; Perugi et al., 2001)、前述のように大うつ病性障害では多彩な領域に神経認知機能障害を認めるため、併存するうつ症状が結果に影響を与えている可能性が高い。にもかかわらず、厳密にうつ症状を除外した研究はこれまでには行われていない。うつ症状を考慮したとしてもSADの神経認知機能に障害を認めるのか、障害を認めるとすれば、SADの症状と認知機能の障害にはどのような関連がみられるのかを検討した。

また、SAD患者は顔表情に感受性が高く結果として恐怖症状の情報源となりやすい (Ohman, 1986) と考えられるため、社会認知のなかでも表情認知の研究が比較的多く行われている。中立的な顔をネガティブに評価するネガティブバイアス (Winton et al., 1995) や、扁桃体、島など情動認知に関連する脳領域の過活動が報告されている (Etkin and Wager, 2007) が、情動認知以外の表情認知に異常を認めるのかについては、まだはっきりとした結論は出ていない。表情認知の機能画像研究を行い、情動認知以外の表情認知過程にSADでも障害を認めるのか検討した。



## 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

AVLT	Audio Verbal Learning Test
BDI-II	Beck Depression Inventory 2nd
CPT	Continuous Performance Test
DSM-IV	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
JART	Japanese Adult Reading Test,
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale
MNI	Montreal Neurological Institute
SAD	Social Anxiety Disorder
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TMT	Trail Making Test
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WFT	Word Fluency Test

# 1. 社交不安障害の神経認知機能

## 1.1. 緒言

社交不安障害 (Social Anxiety Disorder; SAD) は有病率の高い障害であるが、SAD 患者の神経認知機能障害についての報告は非常に少ない。数少ない研究の中では、健常者と比較して、言語記憶、実行機能、視覚記憶などに障害を認めることが示されている (Asmundson et al., 1994; Cohen et al., 1996) が、必ずしも結果は一致していない。結果の一致しないことの一因として併存症、なかでも大うつ病性障害の併存の影響が考えられる。

大うつ病性障害では、前述したように、注意や実行機能、言語記憶、視覚記憶、精神運動速度といった多彩な領域の神経認知機能に低下が指摘されている。SAD に大うつ病性障害が併存する率は44～70%と非常に高率であり、当然、SAD 患者に併存するうつ症状が神経認知機能に影響を及ぼしていることが推測され、実際、併存症のないSADとうつ病を併存したSADでは、ストレス下で、神経心理学的検査での成績に差があるとする報告もある (Graver and White, 2007)。しかし、SAD 患者の神経心理学的検査の成績について、併存するうつ症状を考慮に入れた研究はほとんどなく、明確に大うつ病性障害を併存しないSAD 患者の臨床症状と認知機能の関連を評価した研究はこれまでにない。

大うつ病性障害を併存せず、さらに診断には該当しないような自覚的うつ症状を考慮に入れたとしても、SAD で神経認知に障害を認めるのか、また、臨床症状と認知機能障害に関連を認めるのか、検討することを目的として研究を行った。

## 1.2. 方法

**被験者** 北海道大学病院精神科神経科通院中の SAD 患者を対象とした。患者は、M. I. N. I. 一精神疾患簡易構造化面接法 (Sheehan et al., 1998) にてスクリーニングを行った上で、10年以上の臨床経験をもつ精神科医により全ての患者が DSM-IV の診断基準により全般性 SAD の診断を受けた。除外基準として、①DSM-IV における1軸の併存疾患をもっている、②脳器質的疾患をもっている、③ハミルトンうつ病スケール (Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Hamilton, 1960)) で8点以上、④16歳未満あるいは60歳以上、⑤神経心理学的検査を受けたことがある、⑥セロトニン再取り込み阻害薬以外の向精神薬の処方を受けている、の6項目を設け、いずれかの基準を満たした場合には、研究の対象から除外した。以上の基準により、28名の SAD 患者 (女性:男性=9名:19名、平均年齢23.9歳 (S. D. = 6.9)) が研究に参加

した。

健常群として、M. I. N. I. —精神疾患簡易構造化面接法によりスクリーニングを行い、精神科医により1軸の精神疾患をもたないことが確かめられたボランティアをリクルートした。患者群と、性別がマッチし、年齢、教育年数、知的機能の簡易評価（Japanese Adult Reading Test; JART (Matsuoka et al., 2006)）による全IQを可能な範囲でマッチさせた28名（女性:男性=9名:19名、平均年齢25.4歳（S. D. = 5.9））を対象とした。

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認の下、参加者には検査の前に書面にて実験の目的について説明を行い、文書による同意を得て行われた。

## 材料

**神経心理学的検査** 北海道大学病院精神科神経科における認知機能検査バッテリーのうち以下の5項目を用いた(Toyomaki et al., 2008)。

1) Wisconsin Card Sorting Test (WCST): 慶応大学版のコンピュータ版WCSTを用いた。手続き上の曖昧さを除去するために、正答がいくつか続いた後、分類ルールが変更になる可能性を検査施行前に伝えるという修正を原法に加えた。達成カテゴリー数および持続誤答数を実行機能の指標とした。

2) Continuous Performance Test (CPT): コンピュータのディスプレイ上に中央に様々な英大文字が呈示され、「A」のすぐ後に「X」が出た時に速やかにマウスボタンをクリックすることを被験者は求められる。それぞれの英字の呈示時間は100ミリ秒であり、刺激間隔は1500ミリ秒から2000ミリ秒でランダムとし、キーを押すことを求められる回数「A-Xの順での呈示」は70回とし、全所要時間は約7分であった。省略（見逃し）誤答の頻度は非常に希であるため、お手つき誤答の数と合計し誤答数とした。反応時間を精神運動速度、誤答数を持続的注意の指標とした。

3) Trail Making Test (TMT): A3版の紙面にランダムに書かれた数字や仮名を、順に鉛筆を用いて一筆書きで結ぶ課題である。数字のみ1から25まで結ぶPart Aと、「1-あ-2-い-3-う...し-13」というように数字と仮名を交互に結ぶPart Bからなり、ともに課題達成時間を計測する。Part Aは精神運動速度および視覚的探索能力を主として必要とするのに対し、Part Bはさらに、思考の柔軟性や注意の転換など実行機能を必要とする。Part Aの達成時間を精神運動速度、Part Bの達成時間を実行機能の指標とした。

4) 語流暢性テスト (Word Fluency Test (WFT): 「し」、「い」、「れ」の語音で始まる単語を60秒のうちに出来るだけたくさん産生すること被験者は求められる。総産生語数を語流暢性の指標とした。

5) Auditory Verbal Learning Test (AVLT): R-bans 日本語版(Yamashita et al., 2002)のAVLTを修正し用いた。被験者は10語からなる単語リストを聴覚的に呈示され記憶する試行を4回行い、1回目の再生語数を即時再生の指標とした。約30分後に、単語

リストの再生を行い、再生単語数を遅延再生の指標とした。

**臨床検査** 神経心理学的検査の施行前に、被験者の年齢、性別、教育歴およびSAD群には罹病期間、抗うつ薬のイミプラミン等価換算量(Bollini et al., 1999)を記録した。さらに、神経心理学的検査の施行後、以下の自記式症状評価スケールに記載を求めた。自記式リーボビッツ社交不安尺度 (Self Report version of Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) (Liebowitz, 1987))、状態・特性不安検査 (State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1970) )、ベックうつ病評価尺度第2版 (Beck Depression Inventory - Second Edition (BDI-II) (Beck et al., 1996))。

**手続き** 被験者は、北海道大学病院精神科神経科内の静かな環境の検査室で検査を受けた。検査の同意書を取得後、診断について知らされていない熟練した検査者が神経心理学的検査を施行した。5つの検査は、全ての被験者に、CPT、AVLTの即時再生、WCST、TMT、WFT、AVLTの遅延再生の順で施行された。検査および質問紙の施行時間は合計で約60分であった。

**分析** まず、初めにSAD群と健常群の神経心理学的検査の成績を対応のない両側t検定で比較した。続いて、SAD群と健常群で成績に有意差を認めた検査について、臨床背景と認知機能の関連を見るために、神経心理学的検査の成績と臨床背景(罹病期間、LSASのスコア、STAIのスコア、BDI-IIのスコア、抗うつ薬用量)の間で、ピアソンの相関係数を算出した。さらに、神経心理学的検査の成績を従属変数、罹病期間、LSASのスコア、BDI-IIのスコア、抗うつ薬用量を独立変数とする重回帰分析を行った。独立変数の選択は、多重共線性に留意し、互いの相関の絶対値が0.5以下の変数を選択した。従属変数はSAD群と健常群で神経心理学的検査の成績に有意差を認めた検査項目とした。

分析には、IBM SPSS Statistics ver. 18.0 for Mac OSを使用し、有意水準を5%とした。

### 1. 3. 結果

1. 3. 1. 臨床背景 被験者数、男女比は同一であり、年齢 ( $t(54) = .386, p = .701$ )、JART の推定 IQ ( $t(54) = .142, p = .887$ )、教育年数 ( $t(54) = .594, p = .555$ ) に有意差を認めなかった。LSAS の恐怖感/不安感 ( $t(54) = 4.80, p < .001$ )、回避 ( $t(54) = 5.00, p < .001$ ) および合計スコア ( $t(54) = 5.14, p < .001$ ) に有意差を認め、健常群より SAD 群で有意に LSAS のスコアが高かった。また、STAI の状態不安 ( $t(54) = 5.27, p < .001$ )、特性不安 ( $t(54) = 6.41, p < .001$ )、BDI-II のスコア ( $t(54) = 4.64, p < .001$ ) でも、健常群より SAD 群のスコアが高かった。(表 1. 3. 1 参照。)

表 1. 3. 1. SAD 患者と健常者の臨床背景.

	SAD	健常者	P 値 <sup>*2</sup>
N (女性:男性)	28 (9:19)	28 (9:19)	-
	平均 (S. D.)	平均 (S. D.)	
年齢 (年)	23.9 (6.9)	25.4 (5.9)	.701
教育歴 (年)	14.5 (2.2)	14.3 (1.4)	.555
JART 全 IQ	106 (8.4)	105 (5.8)	.887
罹病期間 (年)	9.3 (7.2)	-	-
LSAS 恐怖感/不安感スコア	33.4 (12.1)	18.4 (11.4)	< .001
LSAS 回避スコア	28.4 (12.9)	12.8 (11.0)	< .001
LSAS 合計スコア	61.8 (24.2)	31.2 (21.0)	< .001
STAI 状態不安 スコア	49.7 (9.1)	39.4 (5.0)	< .001
STAI 特性不安 スコア	56.3 (7.9)	43.4 (7.0)	< .001
BDI-II スコア	17.0 (10.6)	6.4 (5.6)	< .001
HAM-D スコア	3.6 (2.0)	-	-
抗うつ薬用量 (mg/day) <sup>*1</sup>	46.4 (71.2)	0.0(0.0)	< .001

略語. JART; Japanese Adult Reading Test, LSAS; Liebowitz Social Anxiety Scale, STAI; State-Trait Anxiety Inventory, BDI-II; Beck Depression inventory 2nd, HAM-D; Hamilton Rating Scale for Depression.

\*1 イミプラミン等価換算量, \*2 対応のない両側  $t$  検定.

1.3.2. 神経心理学的検査の結果 SAD 群は、健常群と比較して WCST の達成カテゴリー一数 ( $t(54) = 2.47, p = .017$ )、保続誤答数 ( $t(54) = 2.10, p = .040$ )、TMT part A ( $t(54) = 2.32, p = .024$ )、TMT part B ( $t(54) = 2.18, p = .034$ ) で有意に成績が低かった。(表 1.3.2. 参照)

表 1.3.2. 神経心理学的検査の結果.

	SAD (N=28)	健常者 (N=28)	Cohen's d <sup>*1</sup>	P 値 <sup>*2</sup>
	平均 (S. D.)	平均 (S. D.)		
WCST 達成カテゴリー一数	5.1 (1.3)	5.7 (0.5)	.64	.017
WCST 保続誤答数	1.7 (2.7)	0.7 (0.9)	.51	.040
CPT 反応時間 (ミリ秒)	367 (74.1)	353 (46.0)	.23	.298
CPT 誤答数	2.3 (2.6)	1.5 (1.2)	.39	.216
TMT part A (秒)	67.5 (20.2)	57.8 (8.9)	.62	.024
TMT part B (秒)	75.0 (22.5)	64.2 (14.3)	.58	.034
WFT	29.7 (10.0)	31.9 (8.3)	.24	.553
AVLT 即時再生	6.0 (1.3)	6.0 (1.2)	.00	.914
AVLT 遅延再生	8.2 (2.0)	8.0 (1.4)	.15	.530

略語. WCST; Wisconsin Card Sorting Test, CPT; Continuous Performance Test, TMT; Trail Making Test, WFT; Word Fluency Test, AVLT; Audio Verbal Learning Test.  
\*1グループごとの平均値の差を標準化した効果量, \*2 対応のない両側  $t$  検定.

1.3.3. SAD 群の臨床評価と WCST, TMT の相関 表 1.3.3. に WCST の達成カテゴリー一  
 数と保続誤答数、TMT part A と TMT part B と臨床評価間の相関係数を示す。LSAS  
 の各スコアは WCST の保続誤答数と有意な相関(恐怖感/不安感スコア,  $r = .510$ ,  $p$   
 $= .006$ ; 回避スコア,  $r = .538$ ,  $p = .003$ ; 合計スコア,  $r = .541$ ,  $p = .003$ )を示し  
 た。罹病期間、STAI の状態不安、特性不安、BDI-II、抗うつ薬の使用量と WCST、TMT  
 の間には有意な相関を認めなかった。

また、健常群と成績に有意差を認めなかった CPT の反応時間、誤答数、WFT、AVLT  
 の即時再生、遅延再生についても、罹病期間、STAI の状態不安、特性不安、BDI-II、  
 抗うつ薬の使用量の間には有意な相関を認めなかった。

表 1.3.3. SAD 群の臨床評価と WCST, TMT の相関.

	WCST		TMT	
	達成カテゴリー一	保続誤答	Part A	Part B
罹病期間	-.194	.075	-.148	.068
LSAS 恐怖感/不安感スコア	-.335	.510*	-.041	-.180
LSAS 回避スコア	-.234	.538*	-.093	-.280
LSAS 合計 スコア	-.292	.541*	-.070	-.239
STAI 状態不安 スコア	.244	-.068	-.095	-.153
SATI 特性不安 スコア	.100	.012	-.255	-.003
BDI-II スコア	.165	-.016	-.087	-.077
抗うつ薬用量†	-.313	.071	.087	.166

略語. LSAS; Liebowitz Social Anxiety Scale, STAI; State-Trait Anxiety Inventory, BDI-II; Beck Depression inventory 2nd, WCST; Wisconsin Card Sorting Test, TMT; Trail Making Test.

†イミプラミン等価換算量, \*  $p < .05$ .

1.3.4. 重回帰分析の結果 LSAS の合計スコアが WCST の保続誤答数に独立して有意な影響を与えていた。このモデルは WCST の保続誤答の分散の 25.9% を説明した (修正済み  $R^2 = .259$ ,  $F = 4.256$ ,  $df = 4, 23$ ,  $p = .026$ )。他の臨床評価 (罹病期間、BDI-II、抗うつ薬用量) は WCST の達成カテゴリー数、TMT part A、TMT part B の成績に有意な影響を与えなかった。(表 1.3.4. 参照)

表 1.3.4. SAD 群の重回帰分析の結果.

	WCST 達成カテゴリー		WCST 保続誤答	
	修正済み $R^2$	P 値	修正済み $R^2$	P 値
	$\beta$	P 値	$\beta$	P 値
罹病期間	-.093	.655	.115	.549
LSAS 合計 スコア	-.420	.045	.659	.001
BDI II スコア	.245	.247	-.262	.181
抗うつ薬用量†	-.227	.299	-.012	.952
	TMT part A		TMT part B	
	修正済み $R^2$	P 値	修正済み $R^2$	P 値
	$\beta$	P 値	$\beta$	P 値
罹病期間	-.100	.815	-.074	.713
LSAS 合計 スコア	-.256	.279	-.040	.862
BDI II スコア	-.068	.762	-.260	.247
抗うつ薬用量†	-.049	.835	.077	.738
抗うつ薬用量†	.189	.437	.188	.432

略語. LSAS; Liebowitz Social Anxiety Scale, BDI-II; Beck Depression inventory 2nd, WCST; Wisconsin Card Sorting Test, TMT; Trail Making Test.

†イミプラミン等価換算量.



## 1. 4. 考察

本研究から得られた結果は、WCSTの達成カテゴリー数および保続誤答数、TMTのpart Aおよびpart Bで、健常者と比較して、SAD患者に成績低下を認めることを示している。さらには、WCSTの保続誤答数は、SADの重症度と相関していた。

SAD患者では、TMT part Aの達成時間が長かったが、単純な運動速度を反映しているCPTの反応時間は健常者と同等であった。TMT part Aの達成時間は、精神運動速度および視覚的探索能力の指標であるが、成績の低下は、精神運動速度ではなく、視覚的探索能力の低さを反映していると考えられる。

SADで低下を認めた他の検査項目はいずれも実行機能の指標であり、実行機能の低下は先行研究の結果と概ね一致している(Asmundson et al., 1994; Cohen et al., 1996; Graver and White, 2007; Topcuoglu et al., 2009)。しかし、これらの研究は、厳密には、うつ症状を除外していない。SADは高頻度とうつ病を併存するため、認知機能障害がうつ症状により影響を受けている可能性がある。不安障害の患者の認知機能障害を研究する際、併存するうつ症状を考慮する重要性が指摘されており(Kaplan et al., 2006)、本研究では、併存症をもたず、一般的な大うつ病性障害の寛解基準(Frank et al., 1991)であるHAM-D 7点以下のSAD患者のみを対象とした。さらに、自覚的うつ症状の尺度であるBDI-IIのスコアと神経心理学的検査の成績には有意な相関を認めなかった。したがって、WCSTとTMTの成績の低さは、うつ症状に関連した二次的なものではなく、SAD患者の実際の認知機能を反映していると考えられる。さらには、重回帰分析では罹病期間やBDI-IIによるうつ症状、抗うつ薬用量は実行機能を反映する指標に対して有意な影響を与えなかった。これらにより、罹病期間やうつ症状、抗うつ薬の影響を考慮しても、SADでは実行機能の低下を認めることが示唆された。

SADにおける言語記憶の低下を指摘した研究がある(Asmundson et al., 1994)が、本研究の被験者では言語記憶の低下を認めなかった。Asmundsonらの研究では、言語記憶の障害とBDIのスコアが有意に相関していたため、言語記憶の障害はうつ症状による二次的な障害であった可能性があると考えられる。我々の研究でSAD患者に言語記憶の障害を認めなかったのは、うつ症状をほとんど認めない被験者を対象にしたからであると考えられる。

様々な神経心理学的検査の中で、WCSTの保続誤答のみがLSASのスコアと有意に相関していた。重回帰分析においても保続誤答にLSASのスコアが独立して説明変数となっていた。この結果は、他の臨床症状を考慮に入れたとしてもSADの重症度とWCSTの保続誤答が関連していることを示している。実行機能の障害とSADの重症度の関連を指摘したのは本研究が初めてである。

実行機能の障害と SAD 症状の関係として、①実行機能の障害が SAD 症状の増悪と並行している②実行機能の障害が SAD の素因として存在し SAD の発症因子となっている③実行機能の障害が SAD の慢性的な経過で進行する、などが考えられる。実行機能と SAD の重症度が相関していることは、実行機能障害が症状と並行して存在していることを支持していると考えられるが、SAD 症状の結果として実行機能障害が増悪するのか、実行機能障害の結果として SAD 症状が悪化するのかについては縦断的な検討が必要である。

WCST の保続誤答は認知的な構えが変化したにも関わらず、前の構えにこだわる傾向を示している。Clark と Wells による SAD の認知モデルによれば、SAD の患者は、自己の思考や感情や感覚から、他者にどう見えているかというネガティブな自己像を形成し、他者の視線からその自己像に注目する「他者視線の自己注目」が指摘されており、SAD の認知理論における中核的な特徴とされている (Clark and McManus, 2002; Clark and Wells, 1995)。SAD の重症度と「構え」の変換の障害が関連していることは、このモデルにおける、視点の変換の困難さと関連しているのかもしれない。

健常者における実行機能の神経基盤は、背外側前頭前野が想定されており (Cummings, 1993)、SAD においても、背外側前頭前野の機能低下が推測されるが、同部位に着目した脳機能画像研究はこれまでに行われていない。今後は SAD の神経基盤として前頭葉に着目する必要があると思われる。

二つの先行研究では、他の不安障害と SAD の神経認知機能障害を比較している。しかしながら、SAD に特異的な神経認知機能障害が見られるかについては一致した見解は得られていない。Asmundson らはパニック障害と SAD を比較して特異的な異常は認めないとしている (Asmundson et al., 1994)。一方で Cohen らは、強迫性障害と SAD を比較し、SAD では強迫性障害よりも実行機能の障害が強いとしている (Cohen et al., 1996)。さらなる研究が必要ではあるが、本研究では、実行機能障害と SAD の重症度の関連が示唆されており、SAD では他の不安障害と比較して特異的に実行機能に障害を認める可能性が考えられる。

本研究の限界として、まず、SAD 患者の 36%が中等量の抗うつ薬を内服していたことがあげられる。抗うつ薬は認知機能に影響を与える可能性があることが指摘されている (Hindmarch, 2009) が、本研究では抗うつ薬の投与量は認知機能障害と有意な相関を認めなかった。さらに、薬物加療中の患者の内服薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬のみであり、同薬剤はほとんど認知機能に影響をあたえないことが示されている (Hindmarch, 2009)。以上から、少なくとも本研究の対象とした SAD 患者については、抗うつ薬の認知機能に与える影響はわずかであったと考えられる。

続いて、検査環境そのものが SAD 患者にとってストレスとなり、神経心理学的検査

の成績に影響を与えていた可能性がある。実際、ストレスのない環境では、SAD患者と健常者の間で神経心理学的検査の成績に差がないという報告もある(Graver and White, 2007)。GraverとWhiteの研究は、被験者数が少なく、対象とされた患者は経験を積んだ臨床家による診断を受けていないため、障害を検出できなかった可能性が考えられる。本研究の被験者全員が、経験を積んだ精神科医により診断を受けており、検査中に苦痛を述べた被験者はいなかった。また、検査後行ったSTAIの状態不安のスコアと、WCST、TMTのスコアはいずれも相関していなかったため、検査環境のストレスのみで障害を説明するのは困難と考えられる。

他にも、本研究で計測しなかった被験者の覚醒度など生理学的要因が、検査成績に影響を与えた可能性があるが、この点に関しては今後の検討が必要と考えられた。

神経心理学的検査の結果から示唆される点は、

- SAD患者は実行機能に障害を認めており、実行機能の障害はうつ症状による二次的な障害では説明できない。
- 罹病期間、うつ症状、処方薬を考慮に入れたとしても、SADの重症度と実行機能障害に相関を認める。

ということであった。

## 2. 社交不安障害の表情認知

### 2.1. 緒言

SADの主要な症状の一つとして、他人の視線や表情に対する恐怖がある。顔表情は社会的信号のなかでもおそらく最も重要なものであり(Haxby et al., 2002)、SADは、特に、顔表情に感受性が高く、結果として恐怖症状の情報源となりやすいと考えられている(Ohman, 1986)。

表情は無数に近いパターンをもつが、喜び、驚き、恐怖、怒り、嫌悪、悲しみなどの少数の情動を表す表情については文化によらない普遍性があるとされている(Ekman et al., 1969)。こうした文化普遍的な表情をもつ情動を基本情動と呼び、表情認知の研究の多くはこの基本情動の表情認知に関して行われている。SAD患者では、ネガティブな情動に注意が向きやすかったり(Bogels and Mansell, 2004)、ネガティブな顔の方がポジティブな顔よりも記憶に残りやすかったり(Lundh and Ost, 1996)、中立的な顔をネガティブに判断したりする(Winton et al., 1995)ネガティブバイアスが指摘されている。一方で、基本情動を識別する場合には、情動自体の判断は、健常者とかわりがないとされている(Philippot and Douilliez, 2005)。

SAD患者を対象とした表情認知のfunctional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)研究では、一貫して扁桃体および島の賦活化が報告されている(Etkin and Wager, 2007; Freitas-Ferrari et al., 2010)。両側扁桃体損傷の患者では恐怖情動のみ識別できなくなることが報告されており(Adolphs et al., 1994)、扁桃体は恐怖情動の処理に関与していると考えられている。また、島は嫌悪表情の認識および嫌悪感情の経験に関与すると言われている(Paulus and Stein, 2006)。表情認知に関わる神経機構のモデルとしてHaxbyらにより、下後頭回から上側頭溝あるいは紡錘状回にいたる顔情報の視覚的処理を行うコアシステムと、情動的な処理を行う扁桃体、島、辺縁系や、空間的注意処理を行う頭頂間溝、発話を知覚する聴覚皮質、相貌や名前、伝記的情報を処理する前部側頭葉からなる拡張システムが提唱されている(Haxby et al., 2002)。また、Haxbyのモデルに加えて、前頭眼窩野および前頭前野内側面も表情認知に関与していると考えられている(Allison et al., 2000)。SADにおいて、扁桃体や島といった表情の情動処理に関連する部位に賦活が見られることは、情動的な顔表情に対する過覚醒によると考えられている(Gentili et al., 2008)。恐怖、嫌悪などの情動賦活の強い顔刺激に対して、情動処理を行う脳領域の賦活化を認めることがSADでは報告されているが、情動処理以外の脳機能部位の異常については一定の見解が得られていない(Freitas-Ferrari et al., 2010)。情動賦活の強い顔刺激を用いることにより、情動処理以外の表情認知過程がマスクされている可能性があり、恐怖、嫌悪以外

の、比較的情動賦活の弱い顔刺激を用いることにより、情動処理以外にも、表情認知処理を担う脳部位に異常を認めるか検討することとした。

本研究における神経心理学的検査を用いた研究では、SAD の実行機能に障害を認めることが示唆された。実行機能の神経基盤である背外側前頭前野(Cummings, 1993)は、腹内側前頭前野を介して扁桃体を抑制的に調整しており(Hartley and Phelps, 2010)、背外側前頭前野の機能低下により、一連の研究で指摘されているような扁桃体の過活動が生じている可能性が考えられる。表情認知においても、実行機能の障害が影響を与えている可能性が考えられ、背外側前頭前野についても合わせて検討することとした

## 2.2. 予備調査

文化比較において西洋人の顔写真を用い日本人を被験者とした報告では、恐怖、嫌悪、怒りについて日本人被験者の正答率が低いことが報告されており(Russell, 1994)、また、刺激が同一人種であっても違う人種であっても、欧米人と比べて東洋人はネガティブ情動で正答率が低いと言われている(Elfenbein and Ambady, 2002)。情動賦活の強いと考えられる、恐怖、嫌悪以外の情動顔写真を用いて機能画像研究を行うことを計画したが、ある種の情動を示す顔写真では、意図した情動の顔表情として知覚されていない可能性があり、準備した顔写真が正確に意図した情動として認識されるのか検討するために、以下の調査を行った。

### 2.2.1. 方法

**被験者** 34名の全般性SAD患者(女性:男性=12名:22名、平均年齢26.3歳

(S.D.=10.1))と性別、年齢を可能な限りマッチさせた62名の健常者(女性:男性=18名:44名、平均年齢28.3歳(S.D.=10.7))が参加した。患者群と健常群の年齢( $t(94) = .913, p=.364$ )、男女比( $\chi^2(1) = 0.400, p=.527$ )に有意差を認めなかった。全ての被験者は、M. I. N. I. 精神疾患簡易構造化面接法(Sheehan et al., 1998)によってスクリーニングを行い、臨床経験10年以上の精神科医がDSM-IVに基づいて診断をおこなった。除外基準は、①DSM-IVにおける1軸の併存疾患をもっている、②脳器質的疾患を併存している、③年齢が16歳未満あるいは60歳以上、とした。

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認の下、参加者には検査の前に書面にて実験の目的について説明を行い、文書による同意を得て行われた。

**刺激** 視覚刺激はATR((株)国際電気通信基礎技術研究所)作成の女性6名男性4

名の俳優の顔写真リストのうち、中立、悲しみ、恐怖、怒り、嫌悪、喜び、驚きのいずれかの情動を示すとされる典型的な顔写真男女2枚ずつ計14枚を刺激とした。

**手続き** 被験者は、コンピュータディスプレイ上に呈示された刺激写真について、喜び、悲しみ、驚き、怒り、嫌悪、恐れ of 6つの情動がそれぞれの程度強く表れているか、全く表れていないから強く表れているまでの無段階にディスプレイ上のバーをマウスで移動させることにより答えることを求められた（ディスプレイ上の計測上実際は21段階で計測した）。バーの左端が0%、中央が50%、右端が100%というように教示され、スケールの中央部にはラインで目印が示された。この作業を14刺激について行った。教示を理解しているかどうか、検査者が例を示し、確認した上で試行を行った。刺激の呈示順は擬似ランダム順であり、全ての被験者は同じ刺激セット、同じ呈示順で評定を行った。評定時間には制限を設けなかった。（図2.2.1.1.参照）。



図 2.2.1.1. 表情識別課題の呈示例.

**分析** 各刺激顔の21段階の評定データ得点（全く表れていない1～強く表れている21）を0から1に変換「 $(\text{評定値} - 1) \div 20$ 」し、さらに被験者と顔刺激の性別の要因を相殺するため、7つの刺激情動（中立、悲しみ、恐れ、怒り、嫌悪、喜び、驚き）の各2枚の男女の刺激写真に対する得点を平均し、分析対象とした。

各刺激顔に対して被験者の評定の最も高い情動の頻度を算出した。ターゲットとしている情動（喜び、恐れ、怒り、嫌悪、喜び、驚き）と被験者の評定の最も高い情動が一致した場合を正答とし、正答数を被験者数で割った値を正答率とした。また正答

率が100%ではなかった恐怖顔、嫌悪顔、怒り顔については、最も高く評価された情動の頻度を比較した。群間比較には $\chi^2$ 検定を行った。

中立顔については、ターゲット情動を認めないため、各情動に対する評定得点の違いについて対応のない両側  $t$  検定を行った。

分析には、IBM SPSS Statistics ver. 18.0 for Mac OSを使用し、有意水準を5%とした。

## 2.2.2. 結果

**2.2.2.1. 情動識別率** 悲しみ顔、喜び顔、驚き顔に関してはSAD群、健常群ともに100%の正答率であったが、怒り顔、SAD群88%、健常群94%、嫌悪顔、SAD群32%、健常群60%、恐れ顔、SAD群27%、健常群39%であり、嫌悪顔に関してはSAD群の正答率が健常群と比較して有意に低かった ( $\chi^2(1) = 6.558, p = .010$ )。(表2.2.2.1. 参照)

表 2.2.2.1. 刺激顔毎のターゲット情動識別率.

ターゲット情動	SAD	健常者	P 値*
悲しみ	100%	100%	-
恐れ	26%	39%	0.227
怒り	88%	94%	0.381
嫌悪	32%	60%	0.010
喜び	100%	100%	-
驚き	100%	100%	-

\*  $\chi^2$ 検定.

**2.2.2.2. 刺激顔毎の識別情動の比較** 嫌悪顔ではグループ間に有意差が見られ ( $\chi^2(2) = 6.571, p = .037$ )、残差分析では、SADでは嫌悪顔が「怒り」と識別されることが多い (SAD群:健常群 = 59%:36%) のに対して、健常群では、ターゲット情動である「嫌悪」と識別されることが有意に多かった (SAD群:健常群 = 32%:60%)。

恐れ顔については、グループ間では差が見られず ( $\chi^2(4) = 3.835, p = .429$ )、「恐れ」と同様に「驚き」と識別されることが多く、次いで「嫌悪」、「怒り」であった。

怒り顔が「嫌悪」と識別されることはあったが、頻度は小さく (SAD群:健常群 = 12%:5%) グループ間で有意差を認めなかった ( $\chi^2(2) = 2.061, p = .271$ )。(表2.2.2.2. 参照)

表 2. 2. 2. 2. 刺激顔毎の識別情動.

ターゲット情動		恐れ	驚き	怒り	嫌悪	他 <sup>†</sup>	P 値*
嫌悪	SAD	-	-	59%	32%	9%	.037
	健常者	-	-	36%	60%	4%	
恐れ	SAD	26%	35%	12%	21%	6%	.429
	健常者	39%	37%	10%	8%	6%	
怒り	SAD	-	-	88%	12%	-	.271
	健常者	-	-	94%	5%	2%	

\* $\chi^2$  二乗検定, <sup>†</sup>他、は2つ以上の情動で同じ強さで評定されたものを示す.

**2. 2. 2. 3. 中立顔に対する評価** 中立顔については、いずれの情動の評価値も平均 0.04~0.21と低かったものの、「悲しみ」(SAD群(平均 0.21 (S.D. = .22), 健常群(平均 0.12 (S.D. = .18),  $t(94) = 2.96, p = .042$ ), 「怒り」(SAD群(平均 0.14 (S.D. = .18), 健常群(平均 0.07 (S.D. = 0.13), ( $t(94) = 2.32, p = .023$ )) 「嫌悪」(SAD群(平均 0.15 (S.D. = .19), 健常群(平均 0.07 (S.D. = .14), ( $t(94) = 2.46, p = .016$ )), 「恐れ」(SAD群(平均 0.17 (S.D. = .20), 健常群(平均 0.08 (S.D. = .16), ( $t(94) = 2.38, p = .020$ ), それぞれの情動でSAD群の評価値が健常群よりも有意に高かった。(図2. 2. 2. 3. 参照)

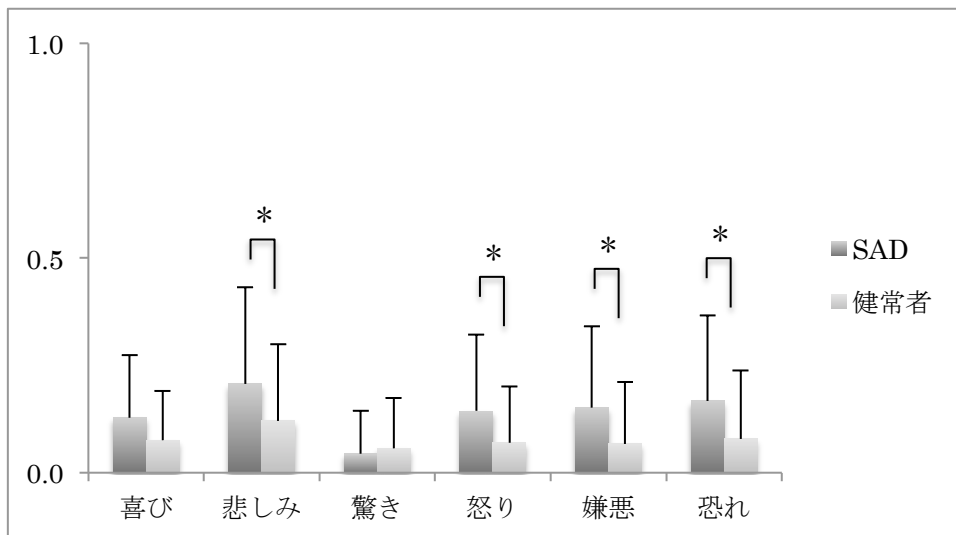


図2. 2. 2. 3. 中立顔に対する各情動の評価値 (対応のない両側 t 検定, \*  $p < .05$ ) .



### 2.2.3. 考察

海外の報告では、SAD 患者においては、情動の程度は違うにしても、表情自体は正確に判断できると報告されている (Philippot and Douilliez, 2005) が、本研究の結果では、SAD 患者は嫌悪情動をしめす表情写真を明らかに怒り情動と混同していた。

恐怖および嫌悪情動については、SAD、健常者ともに識別率が低かった。文化比較において、西洋人、東洋人いずれの顔写真を用いても、東洋人ではネガティブ情動の正答率が低いと言われており (Elfenbein and Ambady, 2002; Russell, 1994)、識別率の低さは過去の研究の結果と概ね一致している。この東洋人における識別率の低さは、西洋人が一般的に顔全体に注意を向けるのに対し、東洋人は目の周囲に注意を向けがちな点が理由としてあげられている (Jack et al., 2009)。SAD では顔写真を用いた表情認知の際に健常者と比較し、目を避ける傾向があることが指摘されており (Horley et al., 2004)、そもそも東洋人が表情の情報源としている目を避けることによって、さらに情動の識別能力が低下し、嫌悪情動における健常者との差となって観察されたと考えられる。

中立顔に対して、ネガティブ情動 (悲しみ, 怒り, 嫌悪, 恐れ) に対する評価が SAD で高かったことは、SAD のネガティブバイアスを示しており、過去の研究 (Winton et al., 1995) とも一致した結果であった。

健常者、SAD ともに、嫌悪、恐怖以外の識別率は高く、ターゲットとされる情動を正確に認識できることが確認された。

## 2.3. 表情識別課題中の機能画像

一連の先行研究では、恐怖、嫌悪などの情動賦活の強い顔刺激に対して、SADでは表情認知における情動処理を担う脳領域の賦活化を認めることが報告されているが、情動処理以外の脳機能部位の異常については一定の見解は得られていない (Freitas-Ferrari et al., 2010)。情動賦活の強い顔刺激を用いることにより、情動処理以外の表情認知がマスクされている可能性があり、恐怖、嫌悪以外の、比較的情動賦活の小さい顔刺激を用いることにより、情動処理以外にも、表情認知を担う脳部位に異常を認めるか検討することとした。

本研究の神経認知に関する研究では実行機能の障害を確認しているが、実行機能の神経基盤である背外側前頭前野に着目した研究はこれまでにない。fMRIの一般的な実験パラダイムのなかで、実行機能の神経基盤とされている背外側前頭前野を賦活することが広く認められている one-back 課題を採用し (Owen et al., 2005)、実行機能の神経基盤である背外側前頭前野に障害を認めるかもあわせて検討することとした。

また、SADでは、ネガティブ情動を示す顔刺激に注意が向きやすいネガティブバイアスが指摘されており、ネガティブバイアスは刺激呈示時間が500ミリ秒以下の場合に顕著であり、その後バイアスが減衰することが報告されている (Gamble and Rapee, 2010; Mogg et al., 2004)。どの情動顔に対しても同様に注意を向けることが可能な呈示時間を考慮し、刺激の呈示時間は1000ミリ秒とした。

ネガティブ情動を強く喚起する恐怖、嫌悪を刺激として用いないことにより、扁桃体、あるいは島の賦活は減少すること、さらに情動賦活が比較的小さい刺激を用い、SADの注意のネガティブバイアスをある程度制御することにより、情動処理以外の表情認知の障害が検知されることを仮定して以下の研究を行った。

### 2.3.1. 方法

**被験者** 12名の北海道大学病院通院中の全般性SAD患者（女性:男性 = 3名:9名、平均年齢22.4歳 (S.D. = 2.9)）と性別、年齢をできるだけマッチさせた12名の健常者（女性:男性 = 5名:7名、平均年齢23.8歳 (S.D. = 4.9)）が参加した。全ての被験者は、M. I. N. I. 精神疾患簡易構造化面接法 (Sheehan et al., 1998) によってスクリーニングを行い、臨床経験10年以上の精神科医がDSM-IVに基づいて診断をおこなった。除外基準は、①他の精神疾患の併存をもつ、②脳器質的疾患を併存している、③向精神薬を内服している、④ハミルトンうつ病スケール (HAM-D) (Hamilton, 1960) で8点以上、⑤年齢が18歳未満あるいは40歳以上、とした。

全ての被験者が、正常視力あるいは矯正視力正常であり、利き手は右手であった。

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認の下、参加者には検査の前に書面にて実験の目的について説明を行い、文書による同意を得て行われた。

**刺激** 視覚刺激はATR（(株)国際電気通信基礎技術研究所）作成の女性6名男性4名の俳優の61枚の顔写真リストのうち、事前調査で70%以上の健常者が正確に情動を判断した写真を選んだ。それぞれの写真は、中立、喜び、悲しみ、怒りのいずれかの情動を示す顔写真であり、被験者の足下に設置されたスクリーン上にパーソナルコンピュータを用いて、視角縦4°×横3°で呈示した。被験者はMRI装置内のヘッドコイルに装着されたミラーを通して、刺激を観察した。

**手続き** 1試行につき4つの情動のうち1つの情動を示す刺激顔を1秒呈示し、刺激呈示間隔を14秒とし、14秒間凝視点を呈示した。1セッションは20試行からなり、1セッションは300秒で終了した。4セッションを行い、計80の刺激顔を呈示した。呈示順は各セッション毎に、擬似ランダム化し、10%（1セッション20試行中2回、計8回）は異なった人物の同じ情動をあらわす写真が連続して呈示された。被験者はスクリーンに呈示された刺激を注意深く観察することを求められ、行動課題として、同じ情動が連続した場合にはボタンを押すことが求められた。練習課題を行い、全ての被験者が課題を理解していることを確認した（図2.3.1.参照）。刺激の呈示および反応の記録にはE-Prime（Psychological Software Tools, Sharpsburg, PA, USA）を用いた。全ての試行は約60分で終了した。

**撮像方法** 全ての画像は北海道大学大学院医学研究科に設置されたGeneral Electric社製のSigna Echo-Speed 1.5 T systemのMRI装置を用いて撮像した。解剖学的位置の確認のため頭部のT1画像（spin echo, TR = 500 ms, TE = 14 ms, flip angle = 90° , field of view = 24 cm x 24 cm, matrix size = 256 x 256, slice thickness = 4 mm, interslice gap = 1 mm, 22 axial slices）を撮像し、機能画像としてT2画像（gradient echo EPI, TR = 2980 ms, TE = 40 ms, flip angle = 90° , field of view = 24 cm x 24 cm, matrix size = 64 x 64, slice thickness = 4 mm, interslice gap = 1 mm, 22 axial slices, 100 volumes per session）を撮像した。1試行毎に5 volumeを撮像し、計400 volumeの画像を得た。スライス位置は後頭極および側頭葉の腹側面をカバーし、全脳をカバーするよう選択した。最初の4 volumeは画像の安定化のため、分析の対象から除外した。

**データの分析** 分析には、MATLAB（Mathworks, Natick, MA, USA）のツールであるStatistical Parametric Mapping 8 software（SPM8; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK）を用いた。被験者毎の前処理として、EPI画像を、最初のスキュン参照にして動きを補正（realignment）し、SPM8内のテンプレートを用いて標準脳に変換（normalize）した後に、半値幅8 mmのガウスフィルターを用いて平滑化

を行った。低周波数ノイズはハイパスフィルター（カットオフ値 128 秒）を用いて除去した。各被験者の信号値は、血行動態関数を含む線形結合と残差項でモデル化した。ボクセル毎に  $t$  値を算出し、統計学的なパラメーターマップを作成した。はじめに、健常群について、顔表情写真の提示の効果を確認するために、中立、喜び、悲しみ、怒りの各表情に対する賦活を加算した画像を作成した。この操作により、課題における顔表情の処理に関わる神経ネットワークをあらかじめ特定した。次いで、得られた健常群の賦活画像によってマスクをかけて、診断(SAD、健常者)を被験者間要因、刺激表情（中立、喜び、悲しみ、怒り）を被験者内要因とする 2 要因分散分析を行い、有意であった要因については  $t$  検定を行った。有意水準を 5% (familywise error corrected ; FWE) とし、連続ボクセル数 10 ボクセル以上とした。

行動課題の正答数、誤答数については、Mann-Whitney の  $U$  検定を行い、有意水準を 5% とした。行動課題の解析には、IBM SPSS Statistics ver. 18.0 for Mac OS を用いた。

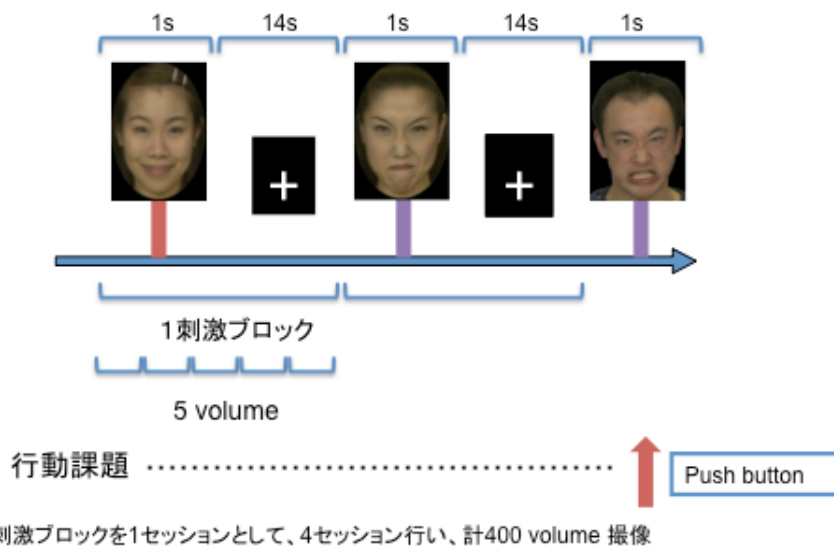


図 2. 3. 1. 刺激の呈示方法.

## 2.3.2. 結果

**2.3.2.1 臨床背景** 表2.3.2.1に被験者の背景データを示す。男女比、年齢に有意差を認めなかった。SAD群の罹病期間は平均8.2年 (S. D. = 4.3) であり、発症年齢は14歳頃であり思春期～青年期発症の典型例が多かった。LSAS-Jの平均は61.8 (S. D. = 23.2) であり、概ね中等症の患者群であった。

表 2.3.2.1. SAD 患者と健常者の臨床背景.

	SAD	健常者	P 値
N (女性:男性)	12 (3:9)	12 (5:7)	.333 #
	平均(S. D.)	平均(S. D.)	
年齢 (歳)	22.4 (2.9)	23.8 (4.9)	.390 ##
服薬	(-)	(-)	-
併存症	(-)	(-)	-
罹病期間 (年)	8.2 (4.3)	-	-
LSAS-J	61.8 (23.2)	-	-
HAM-D	4.3 (1.4)	-	-
STAI 状態不安	54.8 (7.0)	-	-
STAI 特性不安	60.2 (6.7)	-	-

略語. LSAS-J; Liebowitz Social Anxiety Scale Japanese version, HAM-D; Hamilton Rating Scale for Depression, STAI; State-Trait Anxiety Inventory.

# フィッシャーの正確確率検定, ## 対応のない両側 *t* 検定.

**2.3.2.2 行動課題の成績** 行動課題の成績を表2.3.2.2.に示す。SAD群では正答数の平均は4.8（全正答8）であり、健常群の正答数の平均7.6よりも有意に少なかった（ $Z = 3.783, p < .001$ ）。誤答数はSAD群（平均2.8）、健常群（平均1.3）であり、有意差を認めなかった（ $Z = 1.642, p = .101$ ）。また、合計回答数（SAD群（平均7.5）、健常群（平均8.8））には有意差を認めなかった（ $Z = 1.462, p = .144$ ）。

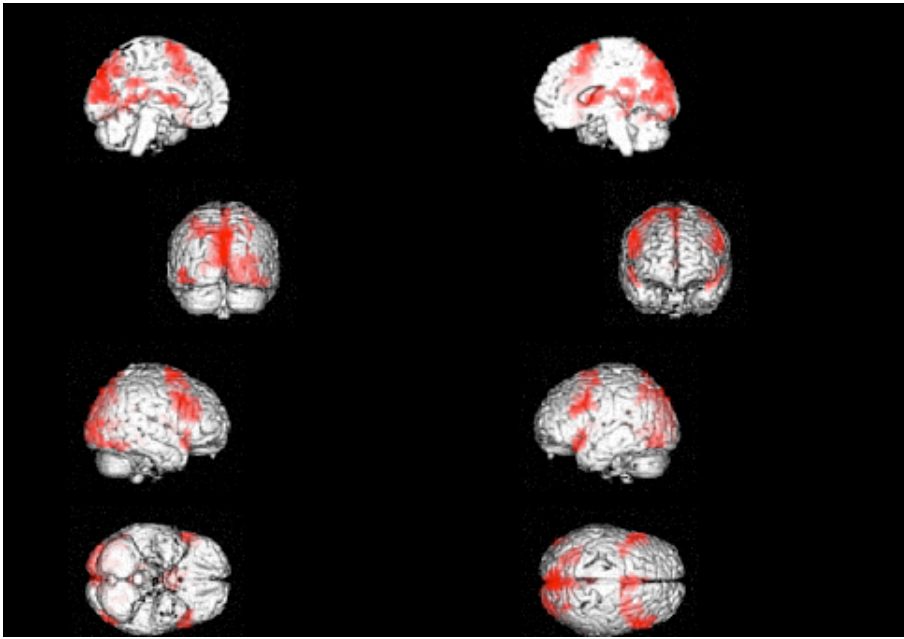
表 2.3.2.2. 行動課題の回答数（平均）。

	SAD	健常者	P 値*
正答数	4.8	7.6	< .001
誤答数	2.8	1.3	.101
回答数	7.5	8.8	.144

\* Mann-Whitney の U 検定.

**2.3.2.3. 課題遂行中の賦活部位** 中立、喜び、悲しみ、怒りの各表情に対する賦活を加算した画像による健常群の賦活部位を、図 2.3.2.3. に示す。課題遂行中、主として賦活を認めた部位は、二次視覚野から視覚連合野、紡錘状回および上側頭回、背外側前頭前野、後部帯状回であった。扁桃核、島には賦活を認めなかった。

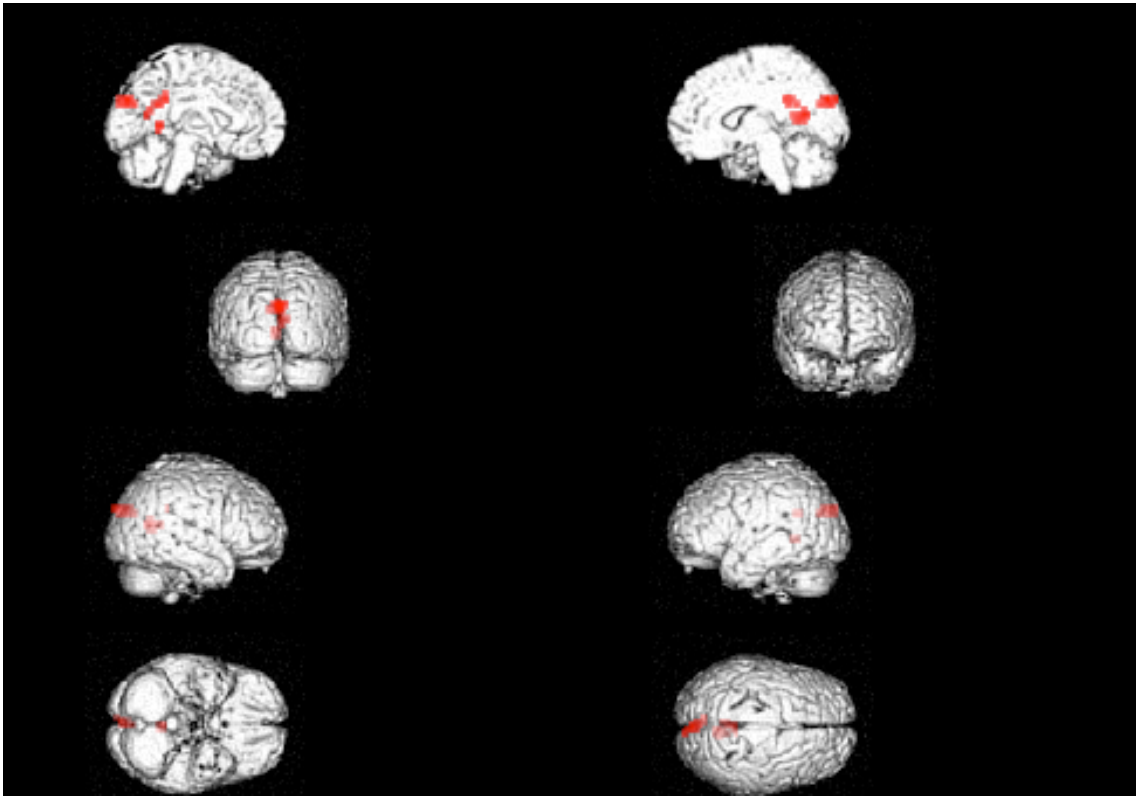
**2.3.2.4. 課題遂行中の賦活部位の差** 診断(SAD、健常者)を被験者間要因、刺激表情（中立、喜び、悲しみ、怒り）を被験者内要因とする2要因分散分析を行ったところ、診断の主効果のみ有意であり、刺激表情の主効果および診断と刺激表情の交互作用は有意ではなかった。SAD 群と健常群の間で、全課題の賦活部位の差で有意差を認めた部位を解析した。図 2.3.2.4. に課題遂行中の賦活部位で健常群から SAD 群の差分で有意差を認めた部位を示す。SAD 群では、健常群と比較して、右の楔部および左右の後部帯状回の賦活が有意に小さかった。SAD 群から健常群を引いた差分では有意差を認めた部位はなかった。



部位	ブロードマン野	左右	MNI座標 (mm)			T 値	
			x	y	z		
前頭葉	上前頭回	右	1	8	70	9.3	
		右	27	0	70	8.2	
		右	8	0	75	9.3	
	中前頭回	左	-37	0	60	6.4	
		右	53	16	40	10.3	
		左	-48	8	35	9.7	
	下前頭回	左	-48	23	25	8.2	
		右	46	12	30	9.6	
		右	53	19	20	8.4	
側頭葉	中心前回	左	-56	19	-5	6.9	
	上側頭回	左	-37	0	30	8.2	
		右	-44	19	-15	6.7	
頭頂葉	紡錘状回	右	38	19	-15	9.3	
	上頭頂小葉	左	19	-52	-67	6.5	
	楔前部	右	7	34	-71	50	6.5
		右	19	8	-86	40	10.3
後頭葉	中後頭回	右	19	34	-67	40	6.0
		左	18	-48	-78	-10	8.5
	楔部	左	18	1	-90	20	9.8
		右	19	4	-82	30	11.1
辺縁葉	舌状回	左	-33	-78	-15	5.3	
	後部帯状回	右	23	4	-44	25	10.3
尾状核		左	29	-3	-44	5	8.6
		左	-7	4	5	8.9	

略語. MNI; Montreal Neurological Institute.

図表 2.3.2.3. 健常群の課題遂行中の賦活部位.



部位	ブロードマン野	左右	MNI座標 (mm)			T 値
			x	y	z	
後頭葉 楔部	19	右	4	-82	30	6.6
辺縁葉 後部帯状回	30	右	8	-60	15	6.2
	30	左	-3	-52	5	5.9
	31	右	1	-44	30	5.8
	31	左	-3	-52	25	5.4

略語: MNI; Montreal Neurological Institute.

図表 2.3.2.4. 課題遂行中に賦活の差があった部位 (健常群から SAD 群の差分) .



### 2.3.3. 考察

本研究の結果で、最も注目すべき点は、刺激表情間では差を認めなかったものの、SAD では健常者と比較して課題遂行中に楔部および後部帯状回で賦活に低下を認めた点である。

後部帯状回は表情認知において、親近性を問うような課題の場合に賦活が認められる部位である(Gobbini and Haxby, 2006; Gobbini et al., 2004; Leibenluft et al., 2004)。課題遂行中の同部位の賦活が健常者と比較して小さいことは、SAD における親近性の処理の障害を示していると考えられる。また、後部帯状回は、傍帯状回、上側頭回を含め個人の属性や他人の精神状態を表象する“心の理論”に関係する部位とされており(Frith and Frith, 1999; Gallagher et al., 2000; Mitchell et al., 2002)、後部帯状回の賦活低下は、心の理論のような他者の内的状態を認識することに関連する脳部位の SAD における機能低下を反映していると考えられる。SAD の表情認知研究で同部位の障害を言及した報告は過去に一つあるが、安静状態と課題中の賦活の差分で、健常者とくらべて後部帯状回の血流減少が少ないことを指摘し、同部位の機能異常を指摘している(Gentili et al., 2009)。安静時の機能画像を撮像していないため、Gentili らと比較するのは不可能であるが、本研究は、課題遂行中においても SAD では後部帯状回の賦活に障害を認めることを示した初の研究である。

本研究の結果は、表情認知において SAD では、情動処理以外のシステム、おそらくは親近性のような社会的文脈理解に関係するシステムにも障害を認めることを示していると考えられる。SAD の fMRI 研究は扁桃核、島といった情動認知に関連する領域に集中しているが、社会的な状況に対する極度の不安感を特徴とする SAD は、社会的文脈理解における障害が症状に直結することが予測され、今後、“心の理論”課題のようなより社会的文脈の理解が必要な課題を行い、検討することが必要と考えられる。

楔部は、背側皮質視覚路に位置し、視空間的注意に関連した処理を行っている。健常者を対象として、顔に向ける視線をコントロールした機能画像研究では、紡錘状回、頭頂間溝、両側の前頭眼野および楔部に賦活の違いを認めることが指摘されている(Morris et al., 2006)。また、SAD では表情認知の際に健常者と比較し、目を避ける傾向があることが指摘されており(Horley et al., 2004)、視線の方向の違いが賦活の差となって表れた可能性が考えられる。顔刺激のなかのどこに視線を向けているのかについては検討していないが、顔のなかのどこを見るのかが情動判断の正確さを規定していると考えられ(Jack et al., 2009)、本研究の行動課題では SAD の成績が低かったことと関連している可能性があると思われる。

行動課題の結果は、予測に反して SAD 群で正答数が低下していた。fMRI 撮像中の反

応数（キーをおした回数）には差がなく、また、撮像中注意深く被験者の様子をモニターしていたが、キー押しが滞ったり呼びかけに反応しなかったりという事は観察されなかった。これらの点から、SADの被験者の覚醒度が低く注意力が低下していたという可能性は否定的と考えられる。また、紡錘状回の賦活には健常群と差がなく、「顔」の処理自体は行われていたと考えられる。実行機能の低下が反映されたという解釈も可能であるが、画像所見上は、背外側前頭前野の賦活には、SAD群、健常群で差を認めなかった。また、予備調査では、時間を制限しない状況では、SAD患者も、怒り、喜び、悲しみについては正確に認識できており、SAD患者が刺激情動を正確に判断する能力をもっていなかった可能性も否定的と考えられる。以上の点から、行動課題の成績の低さは、実際に顔刺激は処理されており、顔表情から情動を把握できる能力があるにも関わらず、SAD患者が情動判断を誤ったことを示していると考えられる。楔部の賦活低下と考え合わせると、1秒間程度の時間が限定された呈示では、おそらく顔に対する視線の向け方の違いが顔情報の入力過程の障害となり情動の誤認識の要因となっていたと推測される。

従来の多くの表情認知研究で言われているような、扁桃体の賦活や、島の賦活は認めなかった。扁桃体を賦活すると考えられる恐怖情動や、島を賦活すると考えられる嫌悪情動をターゲットとする顔刺激を用いていないことが、賦活を認めなかった理由と考えられる。扁桃体の賦活は情動的な刺激強度に左右される(Winston et al., 2002)と言われており、本研究で用いた刺激表情の刺激強度はさほど強くなかったと思われる。

fMRIの時間解像度は数秒程度であり、神経活動から数秒から10秒程度後までの血液動態を反映している(Uludag et al., 2006)ので、撮像中の血流変化は刺激呈示中だけでなく課題遂行全般の血流変化を捉えていると考えられる。本課題では、顔写真の情動を判断するだけでなく、記憶していた情動と同じ情動か判断し、識別した情動の記憶を保持するという一連の過程の神経活動による血流変化をとらえていると考えられる。課題には記憶と照合したり、記憶を保持したりする過程が含まれていたため、SAD群、健常群ともに、背外側前頭前野の賦活を認めたと考えられるが、SAD群と健常群間では賦活に差を認めなかった。群間に差を認めなかった要因として、神経認知機能障害が比較的軽度な患者群だった可能性があるが、患者群、健常群ともに神経認知機能を調べていないため、確認は不可能である。実行機能の神経基盤である背外側前頭前野の機能障害を確認するためには、より実行機能を必要とする課題の設定が必要であろう。

本研究の限界として、被験者数が比較的少ないことがあげられる。また、情動の違いを判断するという課題を設定したため、対照条件として、ランダム化した顔刺激など

が使用できなかった。賦活部位が単に視覚刺激により賦活しているのか、真に顔刺激により賦活しているのかについては差分をとれないため判断は困難と考えられる。

表情課題中の fMRI 研究から示唆された点は、

- SAD では表情認知において情動処理以外に、親近性に関連すると考えられる脳部位にも機能低下を認める。
- 情動識別が容易な情動であっても、時間が限定される場合には、おそらくは入力過程の障害により SAD では情動識別に障害を認める。

ということであった。

### 3. 総括および結論

本研究は、SAD 患者ではどのような認知機能に障害を認めるのか探索することを目的とした。

神経心理学的検査で得られた知見は、

- SAD 患者は実行機能に障害を認めており、実行機能の障害はうつ症状による二次的な障害では説明できない。
- 罹病期間、うつ症状、処方薬を考慮に入れたとしても、SAD の重症度と実行機能障害に相関を認める。

ということである。SAD 患者の神経認知機能障害の報告が少なく、また、大うつ病性障害の高い併存率から、SAD には真に神経認知機能障害が存在するのか、明らかではなかった。厳密に大うつ病性障害を除外し、さらに診断には該当しないような自覚的うつ症状を考慮したとしても、SAD の実行機能に障害を認めることを示した初めての研究である。SAD の実行機能障害と臨床予後の関連や、SAD の治療が実行機能障害にあたる影響を縦断的に検討することが今後の課題と考えられる。SAD の治療は、セロトニン再取り込み阻害薬に代表される薬物療法および認知行動療法が主体ではあるが、実行機能障害と SAD の重症度の相関からは、実行機能に対する介入（認知リハビリテーションなど）も SAD の治療に有望であると考えられた。

また、表情認知に関する機能画像研究で得られた知見は、

- SAD では表情認知において情動処理以外に、親近性に関連すると考えられる脳部位にも機能低下を認める。
- 識別が容易な情動であっても、時間が限定される場合には、おそらくは入力過程の障害により SAD では情動識別に障害を認める。

ということである。残念ながら神経認知機能と社会認知機能との関連を見いだすことは出来なかったが、情動処理過程以外にも社会認知に関連する脳部位に障害を認める可能性を指摘できた。また、嫌悪など特定の情動の識別には問題を認めるものの、他の情動の識別能力に関しては明らかな障害を認めておらず、情動の誤認識は、顔表情に対する視線の向け方などに問題があると考えられた。今後は顔表情に対する視線の向け方を考慮にいれた検討が必要であろう。さらには、視線のトレーニングを行うことにより情動認知の障害が改善する可能性があり、認知行動療法における注意転換トレーニングを実施し、その前後で脳機能を測定するなど、今後も治療的介入と研究を発展させていく予定である。

## 謝辞

小山司先生には、大変興味深く、また臨地的にも意義深い研究テーマを与えていただき、大学院での勉強や研究を支えていただきました

北川信樹先生には、論文のみならず研究方法、発表方法など多岐にわたり御指導頂きました。

久住一郎先生、朝倉聡先生、田中輝明先生、賀古勇輝先生、橋本直樹先生、豊巻敦人先生には、研究の進め方など折々に的確な御助言を頂きました。

機能画像の撮影は、宮本環先生の御協力、御指導により実施することが出来ました。

同僚である三井信幸先生、清水祐輔先生、河合剛多先生には、研究施行にあたり御協力頂きました。

ここに記して謝意を表します。

研究に参加頂きました被験者の方々、テスターとして検査を施行して頂いた片山千賀子さん、高橋由伊さん、宮崎茜さん、宮島真貴さんには、改めてここに謝意を表します。

## 引用文献

- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372, 669-672.
- Aleman, A., and Kahn, R.S. (2005). Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Prog Neurobiol* 77, 283-298.
- Allison, T., Puce, A., and McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci* 4, 267-278.
- Alonso, J., Angermeyer, M.C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T.S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., *et al.* (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 21-27.
- Asmundson, G.J., Stein, M.B., Larsen, D.K., and Walker, J.R. (1994). Neurocognitive function in panic disorder and social phobia patients. *Anxiety* 1, 201-207.
- Austin, M.P., Mitchell, P., and Goodwin, G.M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 178, 200-206.
- Beck, A.T., Steer, R.A., and Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory—Second Edition* (San Antonio, TX, Psychological Cooperation).
- Bogels, S.M., and Mansell, W. (2004). Attention processes in the maintenance and treatment of social phobia: hypervigilance, avoidance and self-focused attention. *Clin Psychol Rev* 24, 827-856.
- Bollini, P., Pampallona, S., Tibaldi, G., Kupelnick, B., and Munizza, C. (1999). Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry* 174, 297-303.
- Brown, T.A., Di Nardo, P.A., Lehman, C.L., and Campbell, L.A. (2001). Reliability

of DSM-IV anxiety and mood disorders: implications for the classification of emotional disorders. *J Abnorm Psychol* 110, 49-58.

Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., and Lonnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord* 106, 1-27.

Clark, D.M., and McManus, F. (2002). Information processing in social phobia. *Biological psychiatry* 51, 92-100.

Clark, D.M., and Wells, A. (1995). Cognitive Model of Social Phobia. In *Social Phobia, Diagnosis, Assessment and Treatment*, R. Heimberg, M. Liebowitz, D. Hope, and F. Schneier, eds. (New York, Guilford Press), pp. 69-93.

Cohen, L.J., Hollander, E., DeCaria, C.M., Stein, D.J., Simeon, D., Liebowitz, M.R., and Aronowitz, B.R. (1996). Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8, 82-85.

Couture, S.M., Penn, D.L., and Roberts, D.L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 32 *Suppl* 1, S44-63.

Cummings, J.L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50, 873-880.

Dingemans, A.E., van Vliet, I.M., Couvee, J., and Westenberg, H.G. (2001). Characteristics of patients with social phobia and their treatment in specialized clinics for anxiety disorders in the Netherlands. *Journal of affective disorders* 65, 123-129.

Ekman, P., Sorenson, E.R., and Friesen, W.V. (1969). Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science* 164, 86-88.

Elfenbein, H.A., and Ambady, N. (2002). On the universality and cultural specificity of emotion recognition: a meta-analysis. *Psychol Bull* 128, 203-235.

Etkin, A., and Wager, T.D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 164, 1476-1488.

Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., Keller, M.B., Kupfer, D.J., Lavori, P.W., Rush, A.J., and Weissman, M.M. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of general psychiatry* 48, 851-855.

Freitas-Ferrari, M.C., Hallak, J.E., Trzesniak, C., Filho, A.S., Machado-de-Sousa, J.P., Chagas, M.H., Nardi, A.E., and Crippa, J.A. (2010). Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34, 565-580.

Frith, C.D., and Frith, U. (1999). Interacting minds--a biological basis. *Science* 286, 1692-1695.

Gallagher, H.L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., and Frith, C.D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 38, 11-21.

Gamble, A.L., and Rapee, R.M. (2010). The time-course of attention to emotional faces in social phobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 41, 39-44.

Gentili, C., Gobbini, M.I., Ricciardi, E., Vanello, N., Pietrini, P., Haxby, J.V., and Guazzelli, M. (2008). Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with Social Phobia and healthy subjects. *Brain Res Bull*.

Gentili, C., Ricciardi, E., Gobbini, M.I., Santarelli, M.F., Haxby, J.V., Pietrini, P., and Guazzelli, M. (2009). Beyond amygdala: Default Mode Network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain Res Bull* 79, 409-413.

Gobbini, M.I., and Haxby, J.V. (2006). Neural response to the visual familiarity of faces. *Brain Res Bull* 71, 76-82.

Gobbini, M.I., Leibenluft, E., Santiago, N., and Haxby, J.V. (2004). Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *Neuroimage* 22, 1628-1635.

Graver, C.J., and White, P.M. (2007). Neuropsychological effects of stress on social phobia with and without comorbid depression. *Behav Res Ther* 45, 1193-1206.



- Hagan, J.J., and Jones, D.N. (2005). Predicting drug efficacy for cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 31, 830-853.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62.
- Hartley, C.A., and Phelps, E.A. (2010). Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology* 35, 136-146.
- Harvey, P.D., and Keefe, R.S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 158, 176-184.
- Hasselbalch, B.J., Knorr, U., and Kessing, L.V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders* 134, 20-31.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., and Gobbini, M.I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological psychiatry* 51, 59-67.
- Hindmarch, I. (2009). Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorder. *Int J Clin Pract* 63, 1085-1094.
- Horley, K., Williams, L.M., Gonsalvez, C., and Gordon, E. (2004). Face to face: visual scanpath evidence for abnormal processing of facial expressions in social phobia. *Psychiatry Res* 127, 43-53.
- Jack, R.E., Blais, C., Scheepers, C., Schyns, P.G., and Caldara, R. (2009). Cultural confusions show that facial expressions are not universal. *Curr Biol* 19, 1543-1548.
- Joormann, J., and Gotlib, I.H. (2007). Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *J Abnorm Psychol* 116, 80-85.
- Kaplan, J.S., Erickson, K., Luckenbaugh, D.A., Weiland-Fiedler, P., Geraci, M., Sahakian, B.J., Charney, D., Drevets, W.C., and Neumeister, A. (2006). Differential performance on tasks of affective processing and decision-making in patients with Panic Disorder and Panic Disorder with comorbid Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 95, 165-171.
- Kawakami, N., Takeshima, T., Ono, Y., Uda, H., Hata, Y., Nakane, Y., Nakane, H.,

- Iwata, N., Furukawa, T.A., and Kikkawa, T. (2005). Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: preliminary finding from the World Mental Health Japan Survey 2002-2003. *Psychiatry Clin Neurosci* 59, 441-452.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., and Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62, 593-602.
- Lecrubier, Y., and Weiller, E. (1997). Comorbidities in social phobia. *Int Clin Psychopharmacol* 12 Suppl 6, S17-21.
- Leibenluft, E., Gobbini, M.I., Harrison, T., and Haxby, J.V. (2004). Mothers' neural activation in response to pictures of their children and other children. *Biological psychiatry* 56, 225-232.
- Leppanen, J.M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* 19, 34-39.
- Liebowitz, M.R. (1987). Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 22, 141-173.
- Lundh, L.G., and Ost, L.G. (1996). Recognition bias for critical faces in social phobics. *Behav Res Ther* 34, 787-794.
- Mandal, M.K., Pandey, R., and Prasad, A.B. (1998). Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 24, 399-412.
- Matsuoka, K., Uno, M., Kasai, K., Koyama, K., and Kim, Y. (2006). Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin Neurosci* 60, 332-339.
- Medina-Mora, M.E., Borges, G., Benjet, C., Lara, C., and Berglund, P. (2007). Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry* 190, 521-528.
- Mitchell, J.P., Heatherton, T.F., and Macrae, C.N. (2002). Distinct neural systems subserved person and object knowledge. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 15238-15243.

- Mogg, K., Philippot, P., and Bradley, B.P. (2004). Selective attention to angry faces in clinical social phobia. *J Abnorm Psychol* *113*, 160-165.
- Morris, J.P., Pelphrey, K.A., and McCarthy, G. (2006). Controlled scanpath variation alters fusiform face activation. *Soc Cogn Affect Neurosci* *2*, 31-38.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F.J., 3rd, Gold, J.M., *et al.* (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* *165*, 203-213.
- Oakley Browne, M.A., Wells, J.E., Scott, K.M., and McGee, M.A. (2006). Lifetime prevalence and projected lifetime risk of DSM-IV disorders in Te Rau Hinengaro: the New Zealand Mental Health Survey. *Aust N Z J Psychiatry* *40*, 865-874.
- Ohman, A. (1986). Face the beast and fear the face: animal and social fears as prototypes for evolutionary analyses of emotion. *Psychophysiology* *23*, 123-145.
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., and Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* *25*, 46-59.
- Paulus, M.P., and Stein, M.B. (2006). An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* *60*, 383-387.
- Perugi, G., Frare, F., Toni, C., Mata, B., and Akiskal, H.S. (2001). Bipolar II and unipolar comorbidity in 153 outpatients with social phobia. *Compr Psychiatry* *42*, 375-381.
- Philippot, P., and Douilliez, C. (2005). Social phobics do not misinterpret facial expression of emotion. *Behav Res Ther* *43*, 639-652.
- Raes, F., Hermans, D., and Williams, J.M. (2006). Negative bias in the perception of others' facial emotional expressions in major depression: the role of depressive rumination. *The Journal of nervous and mental disease* *194*, 796-799.
- Reich, J., Goldenberg, I., Vasile, R., Goisman, R., and Keller, M. (1994). A prospective follow-along study of the course of social phobia. *Psychiatry Res* *54*, 249-258.

- Russell, J.A. (1994). Is there universal recognition of emotion from facial expression? A review of the cross-cultural studies. *Psychol Bull* *115*, 102-141.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., and Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry* *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R., and Lushene, R. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory* (Palo Alto CA, Consulting Psychologist Press).
- Steele, J.D., Currie, J., Lawrie, S.M., and Reid, I. (2007). Prefrontal cortical functional abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *Journal of affective disorders* *101*, 1-11.
- Topcuoglu, V., Fistikci, N., Ekinici, O., Gimzal Gonentur, A., and Comert Agouridas, B. (2009). Assessment of executive functions in social phobia patients using the Wisconsin Card Sorting Test. *Turk Psikiyatri Derg* *20*, 322-331.
- Toyomaki, A., Kusumi, I., Matsuyama, T., Kako, Y., Ito, K., and Koyama, T. (2008). Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* *32*, 95-99.
- Uludag, K., Dubowitz, D.J., and Buxton, R.B. (2006). Basic principles of functional MRI. In *Clinical magnetic resonance imaging*, R.R. Edelman, J.R. Hesselink, M.B. Zlatkin, and J.V. Crues, eds. (Philadelphia, Elsevier Saunders ), pp. 249-287.
- Winston, J.S., Strange, B.A., O'Doherty, J., and Dolan, R.J. (2002). Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nat Neurosci* *5*, 277-283.
- Winton, E.C., Clark, D.M., and Edelman, R.J. (1995). Social anxiety, fear of negative evaluation and the detection of negative emotion in others. *Behav Res Ther* *33*, 193-196.
- Wittchen, H.U., Fuetsch, M., Sonntag, H., Muller, N., and Liebowitz, M. (2000). Disability and quality of life in pure and comorbid social phobia. Findings from a controlled study. *Eur Psychiatry* *15*, 46-58.

Yamashita, T., Yoshida, M., Kumahashi, K., Matsui, M., Koshino, Y., and Higashima, M. (2002). The Japanese version of RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status). *No to Shinkei* 54, 463-471.