

厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業

発達障害者の病因論的考証及び疫学調査等に  
基づく実態把握のための調査研究  
(H18－特別－指定－028)

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田中 哲郎

平成19（2007）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 発達障害者の病因論的考証及び疫学調査等に基づく実態把握のための調査研究…………… 1  
主任研究者 田中 哲郎

## II. 分担研究報告

- 自閉症の疫学ならびに診断ツールに関する文献的研究…………… 3  
分担研究者 加我牧子

- 自閉症/PDD 児に対する早期療育の現状とその発展の方向性…………… 27  
分担研究者 神尾陽子

- PDD 児童青年の社会性を高める支援のあり方についての研究  
：学校場面での導入の可能性…………… 53  
分担研究者 神尾陽子

- 注意欠陥／多動性障害および学習障害の疫学診断・治療に関する文献的研究…………… 60  
分担研究者 奥山真紀子、宮尾益知

- 発達障害に関する発見・支援に関する文献精査のためのデータベースの構築…………… 357  
研究協力者 市古みどり

## 発達障害者の病因論的考証及び疫学調査等に基づく実態把握のための 調査研究

主任研究者 田中 哲郎（国立保健医療科学院生涯保健部長）

### 研究要旨

一般的に発達障害については、早期発見・早期支援が有効であると指摘されており、発達障害全般を見渡し、各疾患・障害について科学的見地から発見及び支援の方法に関する情報を共有し、制度として確立していくことが必要である。このため、本研究では、今後の施策の充実に資することを目的として、発達障害に関する科学的知見について、文献収集を中心として、現時点での科学的調査研究の状況把握及び、海外の支援の実態調査をおこない、その結果をデータベースにまとめた。これまで不十分であった領域に関する包括的なデータベースを作成することができたと同時に、今後の活用が不可欠である状況が明らかとなった。

### 分担研究者

西村 秋生（国立保健医療科学院研修企画部  
国際協力室 室長）

奥山眞紀子（国立成育医療センターこころの  
診療部 部長）

宮尾 益知（国立成育医療センターこころの  
診療部発達心理科 医長）

神尾 陽子（国立精神・神経センター精神保健  
研究所児童思春期精神保健部  
部長）

加我 牧子（国立精神・神経センター精神保健  
研究所知的障害部 部長）

### 研究協力者

市古みどり（慶應義塾大学信濃町メディアセ  
ンター 事務長）

制度の活用を含む早期発見手法、家族・専門  
スタッフによる支援の方法等について十分に  
確立した知見に乏しい現状にある。

一般的に発達障害については、早期発見・  
早期支援が有効であると指摘されており、発  
達障害全般を見渡し、各疾患・障害について  
科学的見地から発見及び支援の方法に関する  
情報を共有し、制度として確立していくこと  
が必要である。

このため、本研究では、今後の施策の充実に  
資することを目的として、発達障害に関す  
る科学的知見について、文献収集を中心とし  
て、現時点での科学的調査研究の状況把握及  
び、海外の支援の実態調査をおこなうことを  
目的とした。

### A. 研究目的

自閉症、アスペルガー症候群、学習障害、  
注意欠陥多動性障害等、発達障害については  
その概念に含まれる疾患・障害は、集団生活  
を経験する幼児期以降になってはじめて、そ  
の臨床的特徴が顕在化してくる。一方で、発  
達障害に含まれる疾患・障害が多岐にわたる  
ことから、個々の疾患・障害について、健診

### B. 研究方法

数回の研究班会議を通じてどのような方向  
性でまとめるかを議論しながら、各分担研究  
者に論文検索とそのとりまとめを実施して頂  
いた。同時に収集したデータの活用方法の検  
討に向けて、データベースの利用法に関する  
研究を分担研究者の一人に依頼した。

#### (倫理面への配慮)

文献調査を中心としており、情報公開の視点からも倫理的な問題はないと考えられた。

#### C. 研究結果

現状把握のための研究を進める過程で、①現段階では発生率（有病率）を正確に示すことは困難であること、②諸外国ではかなり緻密なデザインに基づいたメガスタディが実施されているが、日本においてはそのような研究はほとんど皆無であること、③ある程度の年齢に達した後であればその診断はある程度確立されているが、その段階ではすでに効果は低くなっているという考え方がある一方、低年齢での診断については十分な標準化は行われていない、等の状況が確認され、本研究において構築されたデータベースの今後の活用が不可欠である状況が明らかとなった。また、効率的なデータベースソフトの活用に関する有用性が示唆された。

#### D. 考察

発達障害については、従来から自閉症等の疾患・障害を中心に支援が行われてきたが、近年、その概念について、アスペルガー症候群、学習障害、注意欠陥多動性障害を含む多岐な疾患・障害をも含んだものとなってきている。これに併せ、各疾患・障害ごとにライフステージに応じた発見と支援のあり方に関する知見のニーズが高まっている。その中で、本研究のようなデータベースはぜひ積極的に活用すべきであると考えられる。

#### E. 結論

平成17年4月に発達障害者支援法が施行され、総合的な対策の推進が期待されているところであるが、その基礎となる、各疾患・障害の情報については、十分なデータ基盤が構築されていなかった。本調査結果は、発達障害分野の国レベルでの調査研究成果として大変貴重なものであるといえる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

発達障害者の病因論的考証及び疫学調査等に基づく実態把握のための調査研究  
分担研究報告書

自閉症の疫学ならびに診断ツールに関する文献的研究

分担研究者 加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部

研究要旨 自閉症の発生率並びに有病率について、疫学的研究について文献的に検討した。近年自閉症の有病率、発生率の増加が喧伝されており、当初は 10,000 名に数人という発生率が常識とされたが最近では 20 名ないしそれ以上の報告も出現している。しかし診断概念の拡大や診断基準の変化、専門家の間での認識の広がりや福祉サービスの充実、軽症例や高機能例の診断率の向上など有病率増加の要素を検討すると、実際に自閉症の発生率が増加している証拠はないという考え方が大勢であった。しかし個々の児の診断・治療・療育・支援のための資源を確保するためには本邦においても新たな疫学研究プロジェクトを立ち上げる必要があると思われた。早期診断のために用いられるツールについても紹介した。

A. 研究目的

近年、自閉症を含む広汎性発達障害の発生率、有病率の増加が疑われているが、実際に増加しているのか見かけの増加なのかについて意見が分かれている。正確な発生率、有病率を知ることが医療・福祉・教育のいずれの分野においても国民への対応・処遇を考える上で重要であるが、必ずしも正確な情報が明らかになっていないのが現状である。

そこで私たちは自閉症の疫学について文献的にレビューを行い、研究対象、研究地域、研究に用いられた自閉症の定義などを検討し、疫学研究の成果の現状を把握する。この結果を検討することで今後本邦における疫学を検討する際の方法論の参考にすることを目的とした。

さらに近年、自閉症の早期診断、早期介入の重要性がうたわれており、診断に使用されるツールについても調査を行うことにした。

B. 対象と方法

自閉症の疫学については大規模データベース(Medline, Science Direct, Scopus)を中心に使用可能な年代すべてについて文献検索を行った。検索用の key words は autism, autistic, disorders, autistic spectrum disorders, Asperger syndrome/disorders と incidence, prevalence, epidemiology とした。このほか、現在まで手元に収集し、保持している単行本、文献もできるだけ検索し、その中で引用されている文献についても適切と思われる論文は入手するようにつとめた。Appendixとして Volkmarら(2005)及び Williams(2006)を参考にして、これまでの代表的な疫学調査を表にまとめた(表1)。

## C. D. 結果ならびに考察

### (1) 自閉症の疫学について

#### 1. 最近の調査における自閉症の有病率および出現率

自閉症およびアスペルガー症候群の有病率は、Fombonne(2005)の最近のレビューによると、人口1万人あたり自閉症13人、アスペルガー症候群3人、広汎性発達障害全体では60人と推定されている。Williamsら(2006)の1966年から2004年までの疫学調査論文を対象とした37調査結果をもとにした推定値は人口1万人あたり自閉症7.1人(95%CI=1.6-30.6)、自閉症スペクトラム全体では20.0人(95%CI=4.9-82.1)であった。しかし近年の調査では自閉症有病率を人口1万人あたり20人程度もしくはそれ以上とする研究も少なくない(Bairdら、2006など)。

この推定についても、研究間で対象母集団数、ケース同定方法など調査方法が統一されておらず、調査結果間での中央値を一応の目安としている。

本邦においてはカナーの基準を使用したHoshinoら(1982)の調査を除き以前より高率の有病率が報告されており、過大評価ではないかとする批判もあった(Takei, 1996)。Hondaら(1996)の横浜市における調査では自閉症の有病率は人口1万人あたり21.1人とした(5歳までの累積出現率は16.2人)。この数値は同時期の欧米の研究に比して高率であった。Hondaらの研究において有病率が累積出現率を上回っているのは自閉症児の転入数が転出数を上回っているためである。さらにHondaら(2005)の横浜市の調査では5歳までの自閉症の累積出現率は人口1万人あたり27.2人、男女比は2.5:1、田中ビネーIQが70以上の児は25.3%とした。Chakrabartiら(2005)の構造化診断面接、心理検査、医学的精密検査による最近の疫学調査でも就学前の小児(4-6歳, N=10,903)につき自閉症の有病率を人口1万人あたり22.0人、広汎性発達障害が58.7人、その他が36.7人と報告している。またGillbergら(2006)のスウェーデンにおける調査では自閉症の登録数(有病率)は少なくとも人口一万人あたり20.5人、その他の自閉症スペクトラムは32.9人、うちアスペルガー症候群9.2人を含むとした。また7-12歳における登録数(有病率)は1.23%になる。

Rutter(2005)によると、欧米の疫学調査であってもサンプリング方法やサンプル数などの点で十分なものは決して多くなく、欧米の研究であってもサンプルサイズが小さい(95%信頼区間が広い)、悉皆的なスクリーニングを行っていないなど問題点のある研究も少なくない。Hondaら(1996)も自閉症のような稀な障害の疫学調査は大きな母集団を必要とするとしている。またRutter(2005)は信頼性のある疫学調査のためには診断に信頼性と妥当性がある時期を選ぶ必要もあるとした。

Van Naarden Braunら(2007)のNational Center on Birth Defects and Developmental Disabilitiesを中心としたAutism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Networkによる2000年6箇所(N=187,761)、2002年14箇所(N=407,578)における8歳児の全米調査においては、自閉症スペクトラム有病率(自閉症、広汎性発達障害、アスペルガー症候群、PDD-NOSを含む)を、人口一万人あたり67人(2000年)、66人(2002年)としている。この調査では、全米の複数個所で、学校、クリニック、病院、診断センター等での複数データ出所の記録をもとに統一的な基準で調査を行っているが、自閉症スペクトラム全体の有病率を算出することを主眼としているため、サブタイプの有病率は不明である。

有病率の調査に比して出現率の調査は少ない。その理由として発症時期の特定が困難であるこ

とが挙げられる (Honda ら, 1996)。Powell ら(2000)はイギリスにおける 5 歳以下の小児の出現率について、人口 1 万人あたり自閉症スペクトラム (ASD) 全体で 8.3 人、自閉症 3.5 人、その他の ASD で 4.8 人とした。Lauritsen ら (2004) のデンマークにおける 2001 年現在の調査結果では、10 歳以下の小児において、自閉症の出現率は人口 1 万人あたり 2.0 人、非定型自閉症は 0.7 人、アスペルガー症候群は 1.4 人、PDD - NOS は 3.0 人とした。Williams ら (2005) のオーストラリアにおける調査では、4 歳以下の小児において自閉症の出現率は 5 人程度とした。

アスペルガー症候群は 1944 年にアスペルガーにより記載されたが独立した診断概念としては ICD-10(WHO, 1992)および DSM-IV (APA, 1994) が最初である。そのため、自閉症や自閉症スペクトラムに比して疫学研究は相対的に少ない。有病率は 0~48.4 / 10,000 と研究により幅が広いが自閉症より少ない点では一致している。アスペルガー症候群は自閉症 1/5 程度と推定される (有病率 2 人前後 / 10,000)。また、アスペルガー症候群は年少児において過少評価されている可能性がある (Fombonne, 2001)。

## 2. 自閉症の有病率および出現率の増加について

自閉症の有病率および出現率ともに 1990 年ごろを境に年々増加傾向を示しているといえる。Merrick ら(2004)は 1985 年を境に研究報告における有病率が増加したとした。しかしこれは実質的な増加ではなく見かけ上の増加であるとする意見がほとんどである。有病率および出現率の見かけ上の増加を生じさせた原因としてはいくつか挙げられている。a. 診断概念の拡大や診断基準の変化、b. 専門家の間での認識の広がりや福祉サービスの充実、c. 軽症例や高機能例の診断が増加、などが挙げられている。またこれらの要因内での相乗効果も考えられる。過去においては MR や ADHD、LD と診断されていた児も多いと考えられる。

Kanner の基準を使用した初期の疫学調査は自閉症の有病率を人口 1 万人あたり 4 人程度としており、研究間でもほぼ一致していた。しかしその後の研究報告では自閉症の有病率が年々増え続けていることが示されている。自閉症の有病率について数値上の増加を指摘する研究は 1990 年ごろよりみられた (Gillberg ら, 1991 など)。自閉症の有病率の増加を指摘する研究の多くは、1990 年~1990 年中ごろにかけて自閉症の有病率の増加が始まり、年々増え続けていることを指摘している (Fombonne, 2003 など)。MMR ワクチンについては疫学的な因果関係は否定されている (Fombonne & Chakrabarti, 2001; Madsen ら, 2002; Fombonne ら, 2006; Taylor ら, 1999)。産年齢の高齢化 (Reichenberg ら, 2006) など指摘されるが、現在のところ自閉症増加の原因候補は見つかっていない。周産期リスク因子も従来より注目されているが (Mainburg & Vaeth, 2006; Glasson ら, 2004; Juul-Dam ら, 2001 など)、Steffenburg ら(1989)の北欧諸国における調査では自閉症の双生児一致例では周産期ストレスがより多く認められた。死産であった子どもが生存できるようになったこと (Ornitz, 1989) といった仮説や、年代の積み重ねにより遺伝素因が強まりより軽度で高機能の自閉症が増えた (Ciranello, 1995) といった仮説もある。

しかし、この増加については数値上の見かけ上の増加であるとし、実質的な増加ではないとする研究がほとんどである (例えば Fombonne, 2003; Rutter, 2005; Wing & Potter, 2002 など)。同一の調査方法を使用した研究では増加を報告していない。ケースの定義と同定が一定であった Fombonne ら(1997)の 1972 年~1985 年のフランスにおける疫学調査は、唯一有病率増加を認めていない。また、ADDM Network による 2000 年 6 箇所、2002 年 14 箇所における 8 歳児の全米

調査において、二回の調査間で比較可能であった6箇所での増加率は、4箇所が増加なし、Georgiaで17%、West Virginiaで39%の増加が認められた。

しかし、研究時期における診断基準の違い、研究間における地域、サンプリング方法の違いなど、研究間の比較を困難にしている。Williams(2006)らの疫学調査論文のレビューにおいては、診断基準の違い(ICD-10もしくはDSM-IVに対して、その他の診断基準を用いた場合)によって、自閉症有病率に有意に差がでている(odds ratio = 3.36; 95%CI= 2.07-5.46)と結論づけている。スクリーニングされた年齢、地域差によっても、自閉症有病率に有意に差がある(前者 odds ratio = 0.91 per year; 95%CI= 0.83-0.99、後者、日本と北米間では odds ratio = 3.60; 95%CI= 1.73-7.46)としている。そのため、自閉症の実質的増加については結論が出せないのが現状といえる。

Powellら(2000)はイギリスにおける出現率について1991年と1996年を比較し増加を認めている。Lauritsenら(2004)はデンマークにおける1971年から2000年の精神保健センターの自閉症登録データをもとに自閉症の有病率および出現率の推計を行い、有病率および出現率ともに増加を認めている。Barbaresiら(2005)はアメリカのミネソタにおける21歳以下の自閉症出現率について1976年から1997年までを検討し、1991年から1992年にかけて出現率の増加を認め、特に0から4歳、5から9歳といった年少児において増加を認めている。Gurneyら(2003)は、6-11歳の児童のミネソタ州の特殊教育データにより、1991-1992年と2001-2002年のコホートを比較した。その結果、人口一万人あたり3人から52人に増加したことが確認された。1991年から1992年の増加の一因を、連邦障害者教育法(Federal Individuals With Disabilities Education Act)が1990年に施行され、1991年より自閉症スペクトラムで特殊教育サービスを受けている子供の数を報告する義務が生じたためであると推測している。過去にはおそらく診断を受けずにいた自閉症も含まれていた可能性がある。また、Newshafferら(2005)は1975年から1995年に生まれた6から17歳の出生年コホートを調査し、自閉症スペクトラムの有病率が1987年生まれから1992年生まれのコホート間で最大の増加を認めると報告している。Newshafferら(2005)はその一因を1997年の法改正により1991年生まれの子供からその法改正の適用を受け、自閉症スペクトラムの対象範囲が広がったためであると推測している。

有病率および出現率の見かけ上の増加を生じさせたその他の原因としてはいくつか挙げられている。a. 診断概念の拡大や診断基準の変化、b. 専門家の間での認識の広がりや福祉サービスの充実、c. 軽症例や高機能例の診断率の向上、などが挙げられている。またこれらの要因内での相互作用も考えられる。これらの要因が自閉症の見かけ上の有病率を増加させたと考えられている。

#### a. 診断概念の拡大や診断基準の変化

DSM-III-Rを使用した疫学調査以降において有病率の増加が認められる。また、自閉症スペクトラムの軽症例や高機能例の発見が向上していると考えられる。

自閉症の診断概念は、KannerのInfantile autismからDSM-IIIの広汎性発達障害に拡大され、DSM-III-Rにおいて特異度を犠牲にして更に拡大され、DSM-IVにおいてアスペルガー症候群が記載された(Rutter, 2005)。診断定義が時間とともに拡大された(Wing, 1996; Gillberg & Wing, 1999)。発症年齢の規定についても、Kannerの基準では生後24ヶ月、DSM-IIIでは生後30ヶ月、DSM-IVでは生後36ヶ月と、次第に延長されている。とくにDSM-III-Rにおいては発症年齢の規定がなく、最も緩い診断基準であるとされる。このDSM-III-RはWing & Gould(1979)の障

害の三つ組みの考え方を取り入れている。Wing & Gould(1979)による有病率調査では Kanner の概念に当てはまる自閉症の有病率は 4.9/10,000 とした。Wing らは障害の三つ組みを提起し、相互的な対人関係に障害のある子どもの有病率は 21.2/1万 とした。DSM-III-R は診断概念が DSM-III や ICD-10 に比して広いとされる。そのため、自閉症でない児が自閉症と診断される可能性が高くなり (Hertzog ら, 1990)、偽陽性率 false positive が 40% 近く (Rutter & Schopler, 1992; Spitzer & Siegel, 1990)、過大診断 overdiagnosis が生じたと考えられる。

また Lingam ら (2003) はイギリスにおいて自閉症の有病率が 1979 年から 1992 年にかけて増加、1992 年から 1996 年にかけて安定期とした。有病率の安定期については、それ以前は自閉症と診断されたはずの児がアスペルガー症候群に診断されるようになったためと考えられた。Gillberg ら(2006)も自閉症有病率の増加傾向の安定期についてはアスペルガー症候群の診断を理由としてあげている。

前に述べたように、Williams(2006)らの疫学調査論文のレビューにおいて、診断基準の違い (ICD-10 もしくは DSM-IV に対して、その他の診断基準を用いた場合)によって、自閉症有病率に有意に差がでている (odds ratio = 3.36; 95%CI= 2.07-5.46) と結論づけている。研究者によっては、DSM-IV 等の詳細に判断基準が規定された診断基準であっても、生物学的な知見等を用いず行動観察のみにより判断することは主観的判断にならざるのではないか、という疑問を提示している (e.g. Laidler, 2005)。

#### b. 専門家の間での認識の広がりや福祉サービスの充実

専門家の間での自閉症スペクトラムに対する認識の広がりや福祉サービスの充実が、より早期の発見につながり、このことが自閉症の有病率および出現率の増加につながったと考えられる。このことには年代差および地域差が認められ、政策の変化や予算規模や情報量などが影響していると考えられる。

Smeeth ら(2004)はイギリスにおける自閉症の出現率の増加を自閉症の診断率を指標として検討した。1988 年から 2001 年にかけての比較を行い、診断率の増加に伴って出現率の増加が認められた。このことは特定の出生年および特定時期の診断とは関係なく、出現率には地域により異なった。児童精神科を専門とする医師の増加や小児科医が進んで自閉症の診断を行うようになったことを理由としてあげている。

また、Powell ら(2000)の結果を見ると、イギリスにおける自閉症出現率の増加について都市部 (South Birmingham) でも農村 (Tamworth) でも同様に増加傾向を示しているが、都市部の増加のタイミングが早く、農村部は都市部に遅れて増加していることが窺える。また、Williams(2006)らの疫学調査論文のレビューにおいても、都市部を対象とした調査結果と農村部および都市部と農村の両者を対象とした調査結果よりも、自閉症有病率が高い (odds ratio=1.90, 95%CI= 1.10-3.25) ことがわかっている。同様に地域により行政調査の有病率が異なることは他の調査でも報告されている (Mandell & Palmer, 2005)。ADDM Network による 2000 年 6 箇所、2002 年 14 箇所における 8 歳児の全米調査においても、人口一万人あたりの自閉症スペクトラム有病率が 2000 年の調査では、West Virginia で 45 人に対して、New Jersey では 99 人、2002 年の調査では、Alabama で 33 人に対して、New Jersey では 106 人とばらつきが見られた。二度の調査において、New Jersey は他の州よりも有意に有病率が高かったが、その理由を Van Naarden Braun

ら(2007)は、New Jersey では細かな診断が行われているためである可能性を示唆した。このように、自閉症の発見のされやすさが自閉症の有病率や出現率の増加を生じさせ、そのことが地域により異なることが考えられた。同様に Shattuck(2006)はアメリカの特殊教育データにおいて自閉症出現率の推移を検討し、出現率増加傾向に地域差があることを示している。Lauritsen ら(2004)はデンマークにおける 1971 年から 2000 年の精神保健センターの自閉症登録データをもとに自閉症の有病率および出現率の推計を行い、有病率および出現率ともに増加を認めている。この理由として報告件数や報告率の増加を挙げており、社会的認識の広がりが増加につながっていることが窺える。Fombonne(2003)も自閉症の有病率増加の理由として、自閉症の社会的認識の向上と自閉症児がより完全に紹介されるようになったことを挙げている。また、過去には知的障害と診断されていた可能性が挙げられる (Blaxill ら、2003 ; Croen & Grether, 2003)。

### c. 軽症例や高機能例の診断率の向上

また、自閉症スペクトラムの軽症例や高機能例の発見が向上していると考えられる。自閉症の各サブタイプとも有病率も出現率もともに増加を示しているが、PDD-NOS の増加が相対的に大きいとする研究が多い。また知的障害のない自閉症、アスペルガー症候群において増加が指摘される (Croen ら、2002)。

Taylor ら(1999)の結果では、イギリスの 16 歳以下の小児について 1979 年以降の調査で中核的な自閉症が非定型自閉症に比してより急速に増加していることが示されている。しかし Powell ら(2000)はイギリスにおいて 5 歳以下の小児における自閉症の出現率調査で 1991 年と 1996 年を比較し、自閉症が 18%の増加であるのに対しその他の ASD は 55%も増加しており、その他の自閉症スペクトラムの増加がより大きい。Croen ら(2002)はカリフォルニアにおける自閉症有病率について、自閉症と MR の診断の推移の比較し (Croen & Grether, 2003)、自閉症の診断率が上昇し MR の診断率が低下していることを示した。Jick & Kaye (2003) は 1990 年代に特定されない発達障害の診断率の低下していることを報告している。また、Yeargin-Allsopp ら(2003)は、Atlanta において障害者教育サービスをうけている全てのこどもに対して診断を行ったところ、ASD と診断された子供の 18%がそれまで ASD の診断を受けていなかったことを報告している。Shattuck(2006) はアメリカにおいて 6 ～ 11 歳児の 1984 から 2003 年の特殊教育データの推移を検討し、1994 年以降で自閉症の登録増加と MR および LD の登録減少が平行しているとした。Newschaffer ら(2005)の結果はアメリカの 1992 年から 2001 年にかけての 6 ～ 17 歳児の特殊教育データにおいて経年的な有病率の増加と低年齢化と同時に認められ左上がりの重ねがきグラフとなっている。Barbaresi ら(2005)もアメリカのミネソタにおける 21 歳以下の自閉症出現率について 1976 年から 1997 年までを検討し、1991 年から 1992 年にかけて出現率の増加を認め、特に 0 から 4 歳、5 から 9 歳といった年少児において増加を認めている。

Fombonne(1999)は 学齢期において自閉症有病率が高率であるのはケース発見が効果的であるためとしている。PDD-NOS や AS 児は診断が学齢期前あたりにまで遅れる傾向があり、調査対象とした年齢層により結果が異なると考えられる。また PDD-NOS や AS 児が正しく診断されていなかった場合もあることが考えられる。Fombonne(2001)も自閉症の診断概念の拡大と正常知能における自閉症スペクトラムの認識を指摘している。アスペルガー症候群は年少時において過小評価されるため、やや高めの年齢層 (8 - 12 歳) において調査することが重要であると思わ

れる (Fombonne, 2001)。

### 3. サブタイプにおける男女比と IQ 分布

全体として男児のほうが女児よりも多いとされるが、男女比は IQ スペクトラムやサブタイプで異なることが従来より指摘されてきた。男児に比して女児は分布に偏りがあり、より重度な例やアスペルガー症候群に分布が偏っているとされている。

男女比は疫学調査では 2~3:1 (Lotter, 1967; Wing, 1981) とされる。男女比において従来より指摘されてきたことは、男児は多様な重症度を示すのに対して、女児のほうが重症になりやすいことである (Lord ら 1982; Tsai & Beisler, 1983; Tsai ら 1981; Wing, 1981)。Ritvo ら (1989) の研究では自閉症全体の男女比は 3.7:1 であるが、IQ 70 以上の自閉症で比較すると 6.3:1 となり、IQ 50 以下では 2.7:1 となる。女児の方が知的に低いほうに分布しているとされた。

しかしアスペルガー症候群では男女比が接近していることが示されている。Ehlers & Gillberg(1993)のスウェーデンの調査によると Gillberg & Gillberg(1989)の診断基準に基づき 7-16 歳のアスペルガー症候群の有病率は人口 1 万人あたり 36 人で男女比は 4:1 とされたが、アスペルガー症候群サブタイプおよびアスペルガー症候群 possible 群を併せると全体で有病率は人口 1 万人あたり 71 人となり男女比は 2.3:1 に低下した。女児については AS と診断されない群が多く、その群については男女比がほぼ同数となることが示された。Volkmar ら (1993) は障害のある子どもが生まれた場合それ以上子どもを作ることを止めることが男女比を助長しているのではないかと指摘している。

Chakrabarti & Fombonne(2005) は ASD 全体では IQ70 以下の児は 30%であるが、自閉症児では 67%、PDD-NOS 児では 12%となり、サブタイプにより率が異なるとした。

### 4. 双生児一致率および同胞出現率

多くの研究において、一卵性双生児の一致率は二卵性に比して遥かに高率であることが示されている。また一卵性の不一致例でも、認知・社会的問題が認められることが多い。Kurita(2001)のレビューでは一卵性双生児一致率は 80%、二卵性双生児は 0~10%であり、発端者の同胞出現率は 3~5%で、一般人口の 30 から 100 倍の高率である。Steffenburg ら(2005)の北欧諸国における調査では双生児の自閉症一致率は一卵性 91%であるのに対し二卵性は 0%となったが、認知障害の一致率は一卵性 91%であるのに対して二卵性は 30%となり、双生児不一致例でも認知障害が認められた。また一致例では周産期ストレスがより多く認められた。

本邦における Sumi ら (2006) の名古屋市における最近の調査によれば、4 歳以下の小児を対象にして、PDD の同胞出現率は 10%で同一地域の有病率 2.1%に比して高率である。また有病率が男女それぞれ 3.3%および 0.82%であるのに対して発端者が男児の場合の同胞出現率は 7.7%であるが女児の場合は 20.0%と比率が逆転する。

Ritvo ら (1989) のアメリカにおける調査では子どもが 2 人の家族を対象にして、自閉症の同胞出現率は 8.6%であり一般人口の 215 倍であるとした。また発端者が男児である場合の同胞出現率は 7%であるが、女児の場合は 14.5%となった。Rimland (1964) は自閉症は第一子に多いことを報告した。同胞出現率の男女比については、女児に罹患例がある家族の遺伝負因が高いという理由の他に、障害のある子どもが生まれた場合それ以上子どもを作ることを止めることがこ

でも影響していることも考えられる。

## 5. 本邦における発生率

古くは Nakai(1971)の岐阜県における調査に遡る。Kanner の診断基準により有病率 2.22/10,000 とした Hosino ら(1982)を除き、診断基準によらず過去の研究より諸外国に比して高率を報告していた。Matsuishi ら(1987)の久留米市における調査、Tanoue ら (1988) の茨城県南部における調査、Sugiyama & Abe (1989)の名古屋市における調査について、いずれも DSM-III を診断基準としていたが、13~15/10,000 の有病率を報告した。同じ時期の DSM-III にもとづいた諸外国の調査では、有病率は 3~5/10,000 と報告されており、本邦における上記の調査はいずれも高い値を報告していたといえる。ICD-10 に基づく Honda ら (1996) の横浜市における調査では有病率 21.08/10,000 とした。これも同時期の諸外国における有病率が人口 1 万人あたり 10 人前後であったことに比して高率であるといえる。Takei(1996)は本邦の結果について過大評価の可能性を指摘し、その理由として療育サービスの地域格差があり調査地において自閉症児の家族の転出者は少なく転入者は多いこと、3 歳児の保育所入所児数は増加しており発見されやすいこと、集団の同調が期待される文化的背景などを挙げている。

本邦における自閉症の有病率が諸外国の結果と比して高率であったことの原因として、乳幼児健診制度により日本のケース同定率が高いため、標準化された手続きを使用していない研究が多く調査方法の厳密さが低いため等も考えられる。

### (2) 診断ツールについて

最近の疫学研究では臨床診断に加えて標準化された診断ツールを併用することが多く、診断ツールとして ADI-R( Autism Diagnostic Interview-Revised; Lord, Rutter, & Le Couteur, 1994 ) および ADOS( Autism Diagnostic Observation Schedule)を使用することが主流となっている。またスクリーニングとしては CARS(Childhood autism rating scale) もしくは CHAT(Checklist for Autism in Toddlers)がよく使用されるが後者の偽陰性率の高さも指摘されている。

### 1. スクリーニング

CHAT 適用年齢 18 ヶ月

M-CHAT (Robins ら、2001 Appendix) 適用年齢 24 ヶ月

### 2. 精査

DSM-IV-TR に記載されている診断のためには、ADI-R と ADOS-G (ADOS および PL-ADOS) ( Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic. DiLavore, Lord, & Rutter, 1995; Lord ら、2000)の組み合わせが最も適切な方法であるとされた (Bildt ら、2004)。ADOS-G-( Autism Diagnostic Observation Schedule Generic. DiLavore, Lord, & Rutter, 1995; Lord ら、2000)により現在の対象児の行動のデータを、ADI-R により成育歴や発達をみることができる。ADI-R の評価手順により自閉症と非自閉症を、ADOS-G の評価手順により自閉症、PDD-NOS、および非 PDD を鑑別する。ADOS-G の実施および採点には少なくとも 45 分かかり、ADI-R では 2.5 時間以上を要する。

1) ADI-R (Rutter, M, Le Couteur, A, & Lord, C 2003 ADI-R Autism Diagnostic Interview – Revised Manual. Los Angeles. WPS Edition)

半構造化面接。調査者ベース。両親および養育者を対象。ICD-10 および DSM-IV に準拠。93 項目の短縮版あり。11ヶ国語に翻訳されている。実施に2時間を要し、評価の信頼性を確立するため実施にはトレーニングが必要で、トレーニング用のビデオがある。

2) ADOS(Autism Observation Schedule; ADOS-G を1つにまとめた ; Lord ら 2000)

対象児の直接観察による。ADI-R の対として開発。実施 30～45 分。その場で採点。ビデオ録画も可。トレーニング必要。標準化された文脈の中での期待された社会-コミュニケーション行動を調べる。句レベルの言語があるかどうかで検査の下位モジュールを選択する。

・ PL-ADOS(Prelinguistic-Autism Observation Schedule; DiLavore ら、1995) 標準化された状況を設定し期待される反応が生じるかをみる。12の活動のなかで17項目の評定を行い31項目の総合評価。実施に30分必要であり、診察室や小プレイルームでの実施も可能である。原著論文には手続きの解説のみで具体的な内容は記載されていない。

ADOS の検査の特徴について表2にまとめた

### 3. 発症年齢と診断の精度

サブタイプにより発症年齢と診断年齢に差があることが示されている。自閉症が早い時期から発見されるのに対して PDD-NOD (pervasive developmental disorders, not otherwise specified) や Asperger syndrome (AS) は診断年齢が遅れる。自閉症の診断についても妥当性および信頼性のある診断は2歳以降で可能となる。3つのサブタイプのうち、コミュニケーションにおいてアスペルガー症候群および精神発達レベルの低い児を鑑別することは難しい。自閉症児では最初 mental retardation (MR) と診断される例もあり、PDD-NOS や AS では(言語)発達遅滞、全般的発達遅滞、正常と診断される例もある。コミュニケーション項目により低機能自閉症児と MR 児を鑑別することは感度が低い (Lord ら、1994)。

両親の報告によると自閉症の発症は16から20ヶ月 (Short & Schopler, 1988; Spitzer & Siegel, 1990; Volkmar ら、1988)、ビデオテープなどでは自閉症の症状は1歳前に認められるが、大部分の児は18ヶ月までは容易に同定可能な異常行動を示さない。多くのケースでは信頼性、妥当性のある診断のためには2歳以降となる (Rutter, Kim-Cohen, & Maughan, 2006; Rutter, M, Le Couteur, A, & Lord, C 2003)。感覚や運動の困難は自閉症に特異的ではない (Baranek, 2002)。

Baird ら (2000) CHAT(Checklist for Autism in Toddler)を使用した18ヶ月時のスクリーニングは特異度(ある疾病を持たない人のうち、その検査で陰性となる人の割合)が98%と高いが、感度(ある疾病を持つ人のうち、その検査で陽性となる人の割合)が38%と低かった。全般的な発達の遅れや言語発達遅滞との鑑別が難しいことが理由として挙げられる。改訂版である Modified-CHAT では、適用年齢が24ヶ月に引き上げられたものの感度および特異度ともに90%以上と高くなった (Robins ら、2001)。

Cox ら (1999) 20ヶ月と48ヶ月の診断の安定性を ADI-R により検討した。ADI-R は20ヶ月時に特異度は高いが感度が低い。このことは他の PDD およびアスペルガー症候群にもいえる。

一方 20 ヶ月時自閉症の臨床診断は感度が高いが、のちに PDD やアスペルガーの診断をうける児はこの時点では言語発達遅滞、全般的な発達遅滞、あるいは正常と診断されていた。Cox ら (1999) は臨床診断および ADI-R の対比を行い、20 ヶ月と 42 ヶ月の診断を比較した。20 ヶ月で自閉症の臨床診断は安定していて感度が高いが、PDD および AS の臨床診断は 20 ヶ月では感度が低かった。

2 歳時の診断は安定していることが示されている。診断の安定性については、2 歳時と 3 歳時の安定性は高い (Lord, 1995; Moore & Goodson, 2003; Stone ら, 1999; Gillberg ら, 1990)。Lord ら (2006) によると、2 歳時の診断と 9 歳時の診断の一致率は高く、2 歳時に PDD-NOS と診断された児は 9 歳時に自閉症と診断された。2 歳時に言語性 IQ の影響を除くと ADI-R の常同行動領域、ADOS の社会性および常同行動領域の得点が 9 歳時の自閉症の予測力が高い。

またサブタイプにより両親が気付く年齢、発症年齢および診断年齢が異なる (Baird ら 2000; Chakrabarti & Fombonne, 2005)。Howlin & Asgharian (1999) は両親の報告として自閉症は 18 ヶ月ころに気付かれるのに対して、アスペルガー症候群は 30 ヶ月ころになるとした。McConachie ら (2005) は ADI-R および ADOS によりアスペルガー症候群の早期診断について検討したが、信頼性のある診断は小学校入学後となるとした。

自閉症症状は年齢とともに変化することが知られている。2 歳時と 7 歳時では診断は安定しているが重症度は変化した (Charman ら, 2005)。Eaves & Ho (2004) 2 歳半と 4 歳半における自閉症の診断の一致率は 79% NOS に比して自閉症児のほうがよりはっきりと一致している。1/3 が IQ レベルが 20 ポイント以上上昇、1/3 が低下した。このことは介入のタイプによるものではない。高機能軽症自閉症児がもっとも改善を示した。

Mildenberger ら (2001) の後方視研究では、自閉症児と受容性言語障害児について調査時に全員が言語性 IQ 正常であったが、ADI-R の 4～5 歳時の項目のほうが調査時平均年齢 9 歳時の行動特徴よりもよりよく鑑別できた。Gilchrist ら (2001) は AS 青年 (11 歳から 19 歳) について現況は ADI-R および ADOS により、早期発達については後方視的による検討を行い、AS は HFA に比して早期の重度の行動異常を示すことが少なく、スピーチの異常は少なかったがコミュニケーション、社会性、常同行動など HFA と同様の異常を示した。青年期において AS は HFA と同様に異常が報告されたが、構造化された 1 対 1 の会話では HFA に比して良好であった。

5 歳時の診断と青年期後期の診断は安定している (McGovern & Sigman, 2005)。Starr ら (2003) 6～8 歳の自閉症児およびアスペルガー症候群児の 2 年間の発達的变化 社会性およびコミュニケーション領域で改善傾向が認められるが常同行動では認められず、そのことは IQ レベルは影響しない。

#### 4. 適切な疫学研究プロジェクト創生の重要性 本邦における自閉症の早期診断から早期療育へ

早期診断について研究的には上記の診断ツールを用いた前向き研究の意義が論じられるようになってきているが、本邦で時間のかかる上記診断ツールを使用する研究はまだ例外的である。そのわりには本邦における自閉症発生率、有病率がともに高い値で報告される背景には、本邦が世界に誇る乳幼児健診のシステムの存在があげられる。3 ヶ月、1 歳半、3 歳児の健診については心身両面からのスクリーニングの歴史があり、言語発達、対人関係の発達に問題あるいは気がか

りな点のある児は健診場面あるいは母子健康手帳の記載あるいは健診の場における問診などでスクリーニングされる確率が高い。また健診の歳にスクリーニングされた児については専門医への紹介、あるいは発達健診として医師の経過観察、保健師によるフォローアップなど児の状態に応じた対処法がシステムとしては整備されている。このため都市部あるいは自閉症など小児の精神神経発達の障害に関心の高い地域では療育機関への紹介は不十分とはいいながら比較的早い時期から始められる場合が多い。一方で発達障害に対する診断や治療に関心の低い地域、適切な療育機関が不足している地域では治療・療育が遅れがちになっていることは否めない。

乳幼児早期の自閉症の診断は療育に結びついて始めて定義のあるものであるが、現実的には育てにくいこども、気になる子どもたちの育児を支援する所からはじまる。今回の疫学研究の動向を基礎知識として自閉性障害児の適切な診断・治療・療育のための資源の確保に努める必要があるだけでなく、行政対応を考える上でも、同時に時代に即した、現時点での日本における自閉症児の発生率、有病率についての正確な疫学研究が重要である。

#### E. まとめ

1. 自閉症発症率について文献的に検討した。
2. 近年、自閉症の有病率の増加を示唆する報告が多く 1 万名あたり 20 名前後の報告が多い。
  - a. 診断概念の拡大や診断基準の変化、b. 専門家の間での認識の広がりや福祉サービスの充実、c. 軽症例や高機能例の診断率の向上が影響していると思われ見かけの増加である可能性が高い。
3. 乳幼児早期の診断に用いられる検査法について紹介した。

研究協力者 矢田部清美、稲垣真澄、藤田英樹

#### 参考文献

Arvidsson T, Danielsson, B., Forsberg, P., Gillberg C., Johansson, M., & Kjellgren, G. Autism in 3-6-year-old children in a suburb of Goteborg, Sweden. *Autism* 1997;2:163-173.

Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* 2007;56:12-28.

Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000. *MMWR Surveill Summ* 2007;56:1-11.

Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, et al. A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:694-702.

- Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006;368(9531):210-5.
- Baranek GT. Efficacy of sensory and motor interventions for children with autism. *J Autism Dev Disord* 2002;32(5):397-422.
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. The incidence of autism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1997: results from a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:37-44.
- Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* 2001;108:1155-61.
- Blaxill MF. What's going on? The question of time trends in autism. *Public Health Rep* 2004;119:536-51.
- Bohman M, Bohman IL, Björck PO, Sjöholm E. Childhood psychosis in a Northern Swedish county: some preliminary findings from an epidemiological survey. In: Schmidt MH, Renschmidt MH, editors. *Epidemiological Approaches in child psychiatry*. New York: George Thieme Verlag; 1983. p. 164-173.
- Brask BH. A prevalence investigation of childhood psychoses. In: *Nordic Symposium on the Care of Psychotic Children*. Oslo: Barnepsychiatrist Forening; 1972.
- Bryson SE, Clark BS, Smith IM. First report of a Canadian epidemiological study of autistic syndromes. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29(4):433-45.
- Burd L, Fisher W, Kerbeshian J. A prevalence study of pervasive developmental disorders in North Dakota. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:700-3.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mental health in the United States: parental report of diagnosed autism in children aged 4-17 years--United States, 2003-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:481-6
- Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *Jama* 2001;285:3093-9.
- Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 2005;162:1133-41.
- Charman T, Taylor E, Drew A, Cockerill H, Brown JA, Baird G. Outcome at 7 years of children diagnosed with autism at age 2: predictive validity of assessments conducted at 2 and 3 years of age and pattern of symptom change over time. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:500-13.
- Cialdella P, Mamelle N. An epidemiological study of infantile autism in a French department (Rhône): a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30(1):165-75.
- Ciaranello AL, Ciaranello RD. The neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neurosci* 1995;18:101-28.
- Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, et al. Autism spectrum

- disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40:719-32.
- Croen LA, Grether JK. Response: a response to Blaxill, Baskin, and Spitzer of Croen et al. 2002." The changing prevalence of autism in California". *Journal of autism and developmental disorders* 2003;33:227-229.
- Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. The changing prevalence of autism in California. *J Autism Dev Disord* 2002;32:207-15.
- Davidovitch M, Holtzman G, Tirosh E. Autism in the Haifa area--an epidemiological perspective. *Isr Med Assoc J* 2001;3(3):188-9.
- de Bildt A, Sytema S, Ketelaars C, Kraijer D, Mulder E, Volkmar F, et al. Interrelationship between Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) classification in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2004;34:129-37.
- DiLavore PC, Lord C, Rutter M. The pre-linguistic autism diagnostic observation schedule. *J Autism Dev Disord* 1995;25:355-79.
- Dumont-Mathieu T, Fein D. Screening for autism in young children: The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) and other measures. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:253-62.
- Eaves LC, Ho HH. The very early identification of autism: outcome to age 4 1/2-5. *J Autism Dev Disord* 2004;34:367-78.
- Ehlers S, Gillberg C. The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:1327-50.
- Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 1999;29:769-86.
- Fombonne E. Is there an epidemic of autism? *Pediatrics* 2001;107:411-2.
- Fombonne E. What is the prevalence of Asperger disorder? *J Autism Dev Disord* 2001;31:363-4.
- Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003;33:365-82.
- Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 10:3-8.
- Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001;108:E58.
- Fombonne E, du Mazaubrun C. Prevalence of infantile autism in four French regions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1992;27:203-10.
- Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1561-9.
- Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental

- disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006;118(1):e139-50.
- Gilchrist A, Green J, Cox A, Burton D, Rutter M, Le Couteur A. Development and current functioning in adolescents with Asperger syndrome: a comparative study. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(2):227-40.
- Gillberg C, Cederlund M, Lamberg K, Zeijlon L. Brief report: "the autism epidemic". The registered prevalence of autism in a Swedish urban area. *J Autism Dev Disord* 2006;36(3):429-35.
- Gillberg C, Ehlers S, Schaumann H, Jakobsson G, Dahlgren SO, Lindblom R, et al. Autism under age 3 years: a clinical study of 28 cases referred for autistic symptoms in infancy. *J Child Psychol Psychiatry* 1990;31(6):921-34.
- Gillberg C, Steffenburg S, Schaumann H. Is autism more common now than ten years ago? *Br J Psychiatry* 1991;158:403-9.
- Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(6):399-406.
- Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome--some epidemiological considerations: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30(4):631-8.
- Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:618-27.
- Gurney JG, Fritz MS, Ness KK, Sievers P, Newschaffer CJ, Shapiro EG. Analysis of prevalence trends of autism spectrum disorder in Minnesota. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:622-7.
- Hertzig ME, Snow ME, New E, Shapiro T. DSM-III and DSM-III-R diagnosis of autism and pervasive developmental disorder in nursery school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29(1):123-6.
- Honda H, Shimizu Y, Imai M, Nitto Y. Cumulative incidence of childhood autism: a total population study of better accuracy and precision. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(1):10-8.
- Honda H, Shimizu Y, Misumi K, Niimi M, Ohashi Y. Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. *Br J Psychiatry* 1996;169(2):228-35.
- Hoshino Y, Kumashiro H, Yashima Y, Tachibana R, Watanabe M. The epidemiological study of autism in Fukushima-ken. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1982;36(2):115-24.
- Howlin P, Asgharian A. The diagnosis of autism and Asperger syndrome: findings from a survey of 770 families. *Dev Med Child Neurol* 1999;41(12):834-9.
- Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *Jama* 2003;290(13):1763-6.
- Jick H, Kaye JA. Epidemiology and possible causes of autism. *Pharmacotherapy* 2003;23(12):1524-30.
- Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population.

- Pediatrics 2001;107(4):E63.
- Kadesjo B, Gillberg C, Hagberg B. Brief report: autism and Asperger syndrome in seven-year-old children: a total population study. *J Autism Dev Disord* 1999;29(4):327-31.
- Kielinen M, Linna SL, Moilanen I. Autism in Northern Finland. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9(3):162-7.
- Kurita H. [Current status of autism studies]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2001;103(1):64-75.
- Laidler JR. US Department of Education data on "autism" are not reliable for tracking autism prevalence. *Pediatrics* 2005;116(1):e120-4.
- Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005;161(10):916-25; discussion 926-8.
- Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. The incidence and prevalence of pervasive developmental disorders: a Danish population-based study. *Psychol Med* 2004;34(7):1339-46.
- Lingam R, Simmons A, Andrews N, Miller E, Stowe J, Taylor B. Prevalence of autism and parentally reported triggers in a north east London population. *Arch Dis Child* 2003;88(8):666-70.
- Lord C. Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1995;36(8):1365-82.
- Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(6):694-701.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Jr., Leventhal BL, DiLavore PC, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 2000;30(3):205-23.
- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994;24(5):659-85.
- Lord C, Schopler E, Revicki D. Sex differences in autism. *J Autism Dev Disord* 1982;12(4):317-30.
- Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children: II. Some characteristics of the parents and children. *Social Psychiatry* 1967;1(4):163-173.
- Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347(19):1477-82.
- Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(4):257-64.
- Mandell DS, Palmer R. Differences among states in the identification of autistic spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(3):266-9.
- Matsuishi T, Shiotsuki Y, Yoshimura K, Shoji H, Imuta F, Yamashita F. High prevalence of

- infantile autism in Kurume City, Japan. *J Child Neurol* 1987;2(4):268-71.
- McCarthy P, Fitzgerald M, Smith MA. Prevalence of childhood autism in Ireland. *Ir Med J* 1984;77(5):129-30.
- McConachie H, Le Couteur A, Honey E. Can a diagnosis of Asperger syndrome be made in very young children with suspected autism spectrum disorder? *J Autism Dev Disord* 2005;35(2):167-76.
- McGovern CW, Sigman M. Continuity and change from early childhood to adolescence in autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46(4):401-8.
- Merrick J, Kandel I, Morad M. Trends in autism. *Int J Adolesc Med Health* 2004;16(1):75-8.
- Mildenberger K, Sitter S, Noterdaeme M, Amorosa H. The use of the ADI-R as a diagnostic tool in the differential diagnosis of children with infantile autism and children with a receptive language disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001;10(4):248-55.
- Moore V, Goodson S. How well does early diagnosis of autism stand the test of time? Follow-up study of children assessed for autism at age 2 and development of an early diagnostic service. *Autism* 2003;7(1):47-63.
- Nakai M. Epidemiology of autistic children in Gifu-Ken. *Japanese Journal of Child Psychiatry* 1971;12:262-266.
- Newschaffer CJ, Falb MD, Gurney JG. National autism prevalence trends from United States special education data. *Pediatrics* 2005;115(3):e277-82.
- Ornitz E. Autism. In: Hersen CLM, editor. *Handbook of child psychiatric diagnosis*. New York: Wiley; 1989. p. 233-278.
- Powell JE, Edwards A, Edwards M, Pandit BS, Sungum-Paliwal SR, Whitehouse W. Changes in the incidence of childhood autism and other autistic spectrum disorders in preschool children from two areas of the West Midlands, UK. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(9):624-8.
- Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(9):1026-32.
- Rimland B. *Infantile Autism: The Syndrome and Its Implications for a Neural Theory of Behavior*: Prentice Hall; 1964.
- Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence. *Am J Psychiatry* 1989;146(2):194-9.
- Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2001;31(2):131-44.
- Rutter M, Le Couteur, A., & Lord, C. *ADI-R: The Autism Diagnostic Interview-Revised*. Los Angeles. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2003.
- Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr* 2005;94(1):2-15.
- Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B. Continuities and discontinuities in psychopathology