

perception of emotional stimuli is known to interact with cortical areas (Tamietto & de Gelder, 2010). For example, the amygdala response to emotional stimuli (in particular, low SF stimuli) has been found to arise automatically, without explicit attention or awareness (Jiang & He, 2006; Morris, Ohman, & Dolan, 1999; Whalen et al., 1998; Vuilleumier et al., 2003). A magnetoencephalographic study demonstrated that early-latency neural networks, including the amygdala (just after 100 ms), might be sensitive to fearful faces (Streit et al., 2003). Therefore, rapid processing within the subcortical pathways may also have contributed to the differential response to fearful faces at the V1 level in TD adults.

Unfortunately, we could not replicate the SFE in neutral faces (Mitsudo et al., 2011). This was probably caused by a slight difference in the face stimuli (they were trimmed to remove the hairline) and the differences between study populations. Since the holistic processing of faces relies on low SF information, our findings partly support the idea that low SF facilitates fearful face perception.

3.2. Lack of the “subliminal face effect” in HFASD

In the present study, HFASD adults exhibited no signs of SFE, as reflected by the unaltered N1 for stimuli of different types and orientations. Since the TD group did not show upright SFE for neutral faces, we suggest that at least emotional face information conveyed by low SF is impaired in HFASD. Correspondingly, neuropsychological studies have demonstrated impaired low SF processing in people with ASD. Compared with control participants, children with ASD performed better when given high rather than low SF information during a face-matching task (Deruelle, Rondan, Gepner, & Tardif, 2004). Another neuropsychological study compared emotional recognition between adult individuals with Asperger syndrome and normal controls by manipulating the SF content of emotional faces (Kätysyri, Saalasti, Tiippana, von Wendt, & Sams, 2008). Given images with a very low SF, the participants with Asperger syndrome were less accurate than controls in recognizing facial emotions, but this was not the case when given non-filtered stimuli (Kätysyri et al., 2008). Further, several psychological and physiological studies using magnocellular stimuli (such as motion stimuli) have found deficient magnocellular function in people with ASD (Spencer et al., 2000; Sutherland & Crewther, 2010). Therefore, V1 magnocellular function (related to low SF processing) may be impaired in adults with HFASD. Alternatively, it is possible that the lack of SFE in the N1 amplitude in our HFASD participants was caused by impaired amygdala function, because the amygdala is sensitive to emotional stimuli (particularly low SF stimuli; Vuilleumier et al., 2003). Adolphs, Sears, and Piven (2001) investigated the recognition of emotional and social information, primarily from faces, in autism. They found that the behavioral data of subjects with autism showed atypical social evaluations from faces similar to neurological subjects with focal amygdala damage (Adolphs et al., 2001). In functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies, individuals with ASD showed decreased amygdala activity while making mental inferences from eyes and faces (Ashwin, Baron-Cohen, Wheelwright, O’Riordan, & Bullmore, 2007; Baron-Cohen et al., 2000). Another fMRI study reported reduced activation in the amygdala, pulvinar, and superior colliculi as well as in the fusiform gyrus while HFASD adults processed briefly presented (23.4 ms) masked fearful faces (Kleinbans et al., 2011). Several studies have suggested that individuals with ASD have decreased cortico-subcortical (Bookheimer, Wang, Scott, Sigman, & Dapretto, 2008) and cortico-cortical (Bird, Catmur, Silani, Frith, & Frith, 2006; Koshino et al., 2008) connectivity during face processing. Our results may be interpreted as reflecting this insufficient circuitry, which could affect the rapid, automatic, or implicit aspects of cortical and subcortical face processing in people with ASD.

3.3. Clinical implications of abnormal automatic face processing in people with HFASD

Interestingly, the effect of subliminal fearful faces on the N1 in the control adults in our study disappeared when the faces were inverted. That this phenomenon occurred during non-conscious face perception is consistent with psychophysical (Zhou, Zhang, Liu, Yang, & Qu, 2010) and event-related potential (Mitsudo et al., 2011) findings. Mitsudo et al. (2011) reported an increased early P1 response that was present for upright faces but not for objects. This difference between stimuli disappeared when the stimuli were inverted (Mitsudo et al., 2011). In another study, the conventional behavioral face inversion effect was reflected in the N170 component (occipitotemporal region) with an increase in amplitude and a delayed latency (Jacques et al., 2007). This effect was not present in the N1/P1 components (early occipital region) (Mitsudo et al., 2011). Thus, the response patterns between the subliminal upright and inverted faces i.e., the SFE, in this and previous studies (Mitsudo et al., 2011) are clearly different from the conventional supra-threshold face inversion effect.

There have been many reports showing a lack of or a reduced explicit supra-threshold face inversion effect in adults with HFASD (Dawson et al., 2002; Gauthier, Klaiman, & Schultz, 2009; Hobson, Ouston, & Lee, 1988; Joseph & Tanaka, 2003; Lahaie et al., 2006; Langdell, 1978; Webb et al., 2012). However, to our knowledge, we are the first to report a lack of early occipital sensitivity to face inversion in subliminal faces in people with ASD. Although the underlying neural mechanisms remain controversial, our findings support the notion that individuals with ASD have altered subcortical face processing. Recently, Bookheimer et al. (2008) investigated the neural basis of inverted face processing in ASD by using fMRI with a face matching task, though they used supra-threshold face stimuli. They found significant differences in brain activation between ASD and TD groups in the prefrontal cortex and the amygdala, and not in the FFA (Bookheimer et al., 2008). These findings may converge with our neurophysiological findings to imply the presence of an altered subcortical pathway in people with ASD, resulting in altered face processing.

3.4. Methodological limitations

Our sample size was small, considering the heterogeneity of autism. Thus, a much larger sample size will be needed to better understand how face processing varies amongst individuals with HFASD. ANOVA is a relatively robust analysis tool, even for a small sample size. Therefore, we believe that the lack of SFE in individuals with HFASD truly reflects underlying pathophysiology. The intellectual function of the control participants was not assessed by cognitive testing, and was not matched between those in the HFASD and TD groups. To what degree the difference in intellectual function between the two groups affected the VEP findings is unclear. For the purpose of clinical diagnoses, we did not use standard tools such as the Autism Diagnostic Interview – Revised or the Autism Diagnostic Observation Schedule because the Japanese versions of these tests were not available at the time. Instead, we used a widely used scale (PARS) with high sensitivity and high specificity in Japanese populations to identify individuals with ASD (Kamio et al., 2006b).

Acknowledgments

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, “Face perception and recognition” for S.T. and in part by a grant from JST, RISTEX. This work was also supported in part by Grants-in-Aid for Scientists, No. 23601010 (for T.Y.) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan. We would like to thank Ms. Ikue Ijichi and Yuka Miyayama for their technical contributions.

References

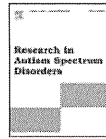
- Adolphs, R., Sears, L., & Piven, J. (2001). Abnormal processing of social information from faces in autism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 232–240.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Ashwin, C., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., O’Riordan, M., & Bullmore, E. T. (2007). Differential activation of the amygdala and the ‘social brain’ during fearful face-processing in Asperger syndrome. *Neuropsychologia*, 45, 2–14.
- Atkinson, A. P., & Adolphs, R. (2011). The neurophysiology of face perception: Beyond simple dissociations and functional selectivity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366, 1726–1738.
- Bailey, A. J., Braxton, S., Jousmaki, V., & Switkenby, S. J. (2005). Abnormal activation of face processing systems at early and intermediate latency in individuals with autism spectrum disorder: A magnetoencephalographic study. *European Journal of Neuroscience*, 21, 2575–2585.
- Baron-Cohen, S., & Hammer, J. (1997). Parents of children with Asperger syndrome: What is the cognitive phenotype? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 548–554.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Bullmore, E. T., Wheelwright, S., Ashwin, C., & Williams, S. C. R. (2000). The amygdala theory of autism. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 24, 355–364.
- Behrmann, M., Avidan, G., Leonard, G. L., Kimchi, R., Luna, B., Humphreys, K., et al. (2006). Configural processing in autism and its relationship to face processing. *Neuropsychologia*, 44, 1110–1129.
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8, 551–565.
- Berger, M. (2006). A model of preverbal social development and its application to social dysfunctions in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 338–371.
- Bird, G., Catmur, C., Silani, G., Frith, C., & Frith, U. (2006). Attention does not modulate neural responses to social stimuli in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 31, 1614–1624.
- Bölte, S., & Poustka, F. (2003). The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 33, 907–915.
- Bookheimer, S. Y., Wang, A. T., Scott, A., Sigman, M., & Dapretto, M. (2008). Frontal contributions to face processing differences in autism: evidence from fMRI of inverted face processing. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 922–932.
- Bötzel, K., Schulze, S., & Stodieck, S. R. G. (1995). Scalp topography and analysis of intracranial sources of face-evoked potentials. *Experimental Brain Research*, 104, 134–143.
- Calder, A. J., & Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 641–651.
- Critchley, H. D., Daly, E. M., Bullmore, E. T., Williams, S. C. R., Van Amelsvoort, T., Robertson, D. M., et al. (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour: Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*, 123, 2203–2212.
- Dawson, G., Carver, L., Meltzoff, A. N., Panagiotides, H., McPartland, J., & Webb, S. J. (2002). Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. *Child Development*, 73, 700–717.
- Dawson, G., Webb, S. J., & McPartland, J. (2005). Understanding the nature of face processing impairment in autism: Insights from behavioral and electrophysiological studies. *Developmental Neuropsychology*, 27, 403–424.
- Deruelle, C., Rondan, C., Gepner, B., & Tardif, C. (2004). Spatial frequency and face processing in children with autism and Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 199–210.
- Ferree, T. C., Luu, P., Russell, G. S., & Tucker, D. M. (2001). Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality. *Clinical Neurophysiology*, 112, 536–544.
- Gauthier, I., Klaiman, C., & Schultz, R. T. (2009). Face composite effects reveal abnormal face processing in autism spectrum disorders. *Vision Research*, 49, 470–478.
- George, N., Evans, J., Fiori, N., David, J., & Renault, B. (1996). Brain events related to normal and moderately scrambled faces. *Cognitive Brain Research*, 4, 65–76.
- Goto, Y., Kinoshita, H., Nakashima, T., & Tobimatsu, S. (2005). Familiarity facilitates the corticocortical processing of face perception. *Neuroreport*, 16, 1329–1334.
- Grelotti, D. J., Gauthier, I., & Schultz, R. T. (2002). Social interest and the development of cortical face specialization: What autism teaches us about face processing. *Developmental Psychobiology*, 40, 213–225.
- Hall, G. B., West, C. D., & Szatmari, P. (2007). Backward masking: evidence of reduced subcortical amygdala engagement in autism. *Brain and Cognition*, 65, 100–106.
- Hobson, R. P., Ouston, J., & Lee, A. (1988). What’s in a face? The case of autism. *British Journal of Psychology*, 79, 441–453.
- Iter, R. J., & Taylor, M. J. (2004). N170 or N1? Spatiotemporal differences between object and face processing using ERPs. *Cerebral Cortex*, 14, 132–142.
- Ito, H., Tani, I., Yukihara, R., Adachi, J., Hara, K., Ogasawara, M., et al. (2012). Validation of an interview-based rating scale developed in Japan for pervasive developmental disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6, 1265–1272.
- Jacques, C., d’Arripe, O., & Rossion, B. (2007). The time course of the inversion effect during individual face discrimination. *Journal of Vision*, 7, 1–9.
- Jiang, Y., & He, S. (2006). Cortical responses to invisible faces: Dissociating subsystems for facial-information processing. *Current Biology*, 16, 2023–2029.
- Johnson, M. H. (2005). Subcortical face processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 766–774.
- Joseph, R. M., & Tanaka, J. (2003). Holistic and part-based face recognition in children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 529–542.

- Kamio, Y., Wolf, J., & Fein, D. (2006). Automatic processing of emotional faces in high-functioning pervasive developmental disorders: An affective priming study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 155–167.
- Kamio, Y., Yukihiko, R., Adachi, J., Ichikawa, H., Inoue, M., Uchiyama, T., et al. (2006). Reliability and validity of the pervasive developmental disorder (PDD) – Autism Society Japan Rating Scale (PARS): A behavior checklist for adolescents and adults with PDDs. *Seishin Igaku*, 48, 495–508.
- Kätsyri, J., Saalasti, S., Tiippana, K., von Wendt, L., & Sams, M. (2008). Impaired recognition of facial emotions from low-spatial frequencies in Asperger syndrome. *Neuropsychologia*, 46, 1888–1897.
- Kleinbans, N. M., Richards, T., Johnson, L. C., Weaver, K. E., Greenson, J., Dawson, G., et al. (2011). fMRI evidence of neural abnormalities in the subcortical face processing system in ASD. *NeuroImage*, 54, 697–704.
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cerebral Cortex*, 18, 289–300.
- Lahaie, A., Mottron, L., Arguin, M., Berthiaume, C., Jemel, B., & Saumier, D. (2006). Face perception in high-functioning autistic adults: Evidence for superior processing of face parts, not for a configural face-processing deficit. *Neuropsychology*, 20, 30–41.
- Landolt, E. (1905). Die Vereinheitlichung der Bestimmung der Sehschärfe. *Augenheilkunde*, 13, 519–541.
- Langdell, T. (1978). Recognition of faces: An approach to the study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 19, 255–268.
- Matsumoto, D., & Ekman, P. (1988). Japanese and Caucasian Facial Expressions of Emotion and Neutral Faces (JACFEE and JACNeuF). (Available from the Human Interaction Laboratory, University of California, San Francisco, 401 Parnassus Avenue, San Francisco, CA 94143).
- Mitsudo, T., Kamio, Y., Goto, Y., Nakashima, T., & Tobimatsu, S. (2011). Neural responses in the occipital cortex to unrecognizable faces. *Clinical Neurophysiology*, 122, 708–718.
- Morris, J. S., Ohman, A., & Dolan, R. J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating unseen fear. In *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (pp. 1680–1685).
- Nakashima, T., Kaneko, K., Goto, Y., Abe, T., Mitsudo, T., Ogata, K., et al. (2008). Early ERP components differentially extract facial features: evidence for spatial frequency-and-contrast detectors. *Neuroscience Research*, 62, 225–235.
- Pourtois, G., Dan, E. S., Grandjean, D., Sander, D., & Vuilleumier, P. (2005). Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: Time course and topographic evoked-potentials mapping. *Human Brain Mapping*, 26, 65–79.
- Sasson, N. J. (2006). The development of face processing in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 381–394.
- Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, 125–141.
- Spencer, J., O'Brien, J., Riggs, K., Braddick, O., Atkinson, J., & Wattam-Bell, J. (2000). Motion processing in autism: Evidence for a dorsal stream deficiency. *Neuroreport*, 11, 2765–2767.
- Streit, M., Dammers, J., Simsek-Kraues, S., Brinkmeyer, J., Wolwer, W., & Ioannides, A. (2003). Time course of regional brain activations during facial emotion recognition in humans. *Neuroscience Letters*, 342, 101–104.
- Sutherland, A., & Crewther, D. P. (2010). Magnocellular visual evoked potential delay with high autism spectrum quotient yields a neural mechanism for altered perception. *Brain*, 133, 2089–2097.
- Tamietto, M., & de Gelder, B. (2010). Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 697–709.
- Tobimatsu, S., & Celsia, G. G. (2006). Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 117, 1414–1433.
- Vlammings, P. H., Goffaux, V., & Kemner, C. (2009). Is the early modulation of brain activity by fearful facial expressions primarily mediated by coarse low spatial frequency information? *Journal of Vision*, 9, 1–13.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2003). Distinct spatial frequency for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, 6, 624–631.
- Wallace, S., Sebastian, C., Pellicano, E., Parr, J., & Bailey, A. (2010). Face processing abilities in relatives of individuals with ASD. *Autism Research*, 3, 345–349.
- Webb, S. J., Merkle, K., Murias, M., Richards, T., Aylward, E., & Dawson, G. (2012). ERP responses differentiate inverted but not upright face processing in adults with ASD. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7, 578–587.
- Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B., & Jenike, M. A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *The Journal of Neuroscience*, 18, 411–418.
- Wilson, C. E., Brock, J., & Palermo, R. (2010). Attention to social stimuli and facial identity recognition skills in autism spectrum disorder. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54, 1104–1115.
- Wolf, J., Kamio, Y., & Fein, D. (2001). Awareness threshold for processing of faces in children with autism. *The International Meeting for Autism Research*.
- Young, A. W., Hellawell, D., & Hay, D. C. (1987). Configurational information in face perception. *Perception*, 16, 747–759.
- Zhou, G., Zhang, L., Liu, J., Yang, J., & Qu, Z. (2010). Specificity of face processing without awareness. *Consciousness and Cognition*, 19, 408–412.



Contents lists available at ScienceDirect

Research in Autism Spectrum Disorders

Journal homepage: <http://ees.elsevier.com/RASD/default.asp>

Qualitative analyses of verbal fluency in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder



Eiko Inokuchi, Yoko Kamio*

Department of Child and Adolescent Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 July 2013

Accepted 19 August 2013

Keywords:

High-functioning autism spectrum disorders
Verbal fluency
Action fluency
Semantic strategy
Cognitive flexibility
Generativity

ABSTRACT

Systematic qualitative analyses of verbal fluency might aid our understanding of the characteristic cognitive processes in individuals with autism spectrum disorder (ASD). In this study, we compared through qualitative and quantitative analyses performance on letter fluency (LF), category fluency (CF), and action fluency (AF) in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorders (HFASD) with that of an age-, gender-, and IQ-matched control group. Quantitative analyses revealed significantly fewer correct responses on category and action fluency and significantly more intrusions on category fluency in individuals with HFASD than in control participants. Qualitative analyses revealed significantly fewer semantic clusters and significantly more phonemic clusters during action fluency in individuals with HFASD compared to control participants. With respect to action fluency, the number of correct responses and clusters were related to verbal IQ for individuals with HFASD but not for control participants. We discuss these results in terms of abnormalities in semantic/phonemic strategy choice, cognitive flexibility, and generativity in ASD.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is one of the neurodevelopmental disorders characterized by social and communication deficits and repetitive/stereotyped behavior. Evidence suggests that higher-order brain dysfunctions, including executive dysfunction, in ASD might be attributable to atypical neural development of the frontal lobe, possibly starting early in life and persisting over a long period (Ben Bashat et al., 2007; Carper & Courchesne, 2000; Courchesne, Campbell, & Solso, 2011; Hazlett et al., 2011; Noriuchi et al., 2010). Executive dysfunction in ASD involves aspects of planning and monitoring, the inhibition of prepotent behaviors (Hughes, Russell, & Robbins, 1994; Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991; Prior & Hoffmann, 1990), cognitive flexibility (Hughes et al., 1994; Ozonoff & Jensen, 1999; Ozonoff et al., 1991), and generativity (Lopez, Lincoln, Ozonoff, & Lai, 2005; Turner, 1997) among other functions.

Verbal fluency tests are widely used to assess executive function, especially cognitive flexibility and generativity (Tröster et al., 1998; Troyer, Moscovitch, & Winocur, 1997; Troyer, Moscovitch, Winocur, Alexander, & Stuss, 1998). The three kinds of verbal fluency tests are letter fluency (LF), category fluency (CF), and action fluency (AF). LF requires a search for words beginning with a particular letter to inhibit recall by semantic association (Crowford, Parker, & McKinlay, 1992); CF requires a search for words belonging to a particular semantic category; and AF requires generation of verbs in the

absence of prompting stimuli (Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Tröster, 1999). The latter test is considered more sensitive to executive function than the LF or CF tests (Woods et al., 2005; Woods, Weinborn, Posada, & O'Grady, 2007).

Previous research on verbal fluency in individuals with autism appears somewhat inconsistent. As for LF, some studies have reported that children and adults with ASD can produce as many words as verbal ability-matched controls using the letters F, A, and S (Barnard, Muldoon, Hasan, O'Brien, & Stewart, 2008; Minshew, Goldstein, Muenz, & Payton, 1992; Minshew, Goldstein, & Siegel, 1995; Rumsey & Hamburger, 1988). However, Spek, Schatorjé, Scholte, and van Berckelaer-Onnes (2009) have found that adults with high-functioning autism spectrum disorder (HFASD) performed worse than controls using the letter M. As for CF, some studies demonstrated that children and adults with ASD generated fewer correct responses than verbal ability-matched controls (Dichter, Lam, Turner-Brown, Holtzclaw, & Bodfish, 2009; Minshew et al., 1992; Spek et al., 2009), whereas other studies reported that they produced as many words as their controls using the "animal" category (Dunn, Gomes, & Sebastian, 1996; Minshew et al., 1995). However, Dunn et al. (1996) found that children with ASD produced fewer prototypical nouns than did control children. To our knowledge, there have been no studies reporting on ASD and AF.

To explore the cognitive processes underlying verbal fluency, Troyer et al. (1997) focused on clustering and switching. They defined clustering as the ability to generate words in a certain semantic or phonemic subcategory, which is considered more efficient for word generation than a disorganized search. They defined switching as the ability to shift from one cluster to another to avoid slowing down (Troyer et al., 1997). Clustering in terms of cluster size (i.e., the number of words within one cluster) reflects word storage (Abwender, Swan, Bowerman, & Connolly, 2001; Raskin, Sliwinski, & Borod, 1992; Troyer et al., 1997). Switching in terms of the number of clusters reflects cognitive flexibility (Abwender et al., 2001; Tröster et al., 1998; Troyer et al., 1997, 1998). In a study on LF and CF in children with HFASD, Turner (1999) suggested that the poorer performance of these children relative to control children might be attributable to a failure to use phonemic or semantic strategies to improve performance, rather than an inability to produce multiple responses per se. On the other hand, Spek et al. (2009) found that adults with HFASD exhibited significantly impaired performance on both LF and CF tasks. They reasoned that because these adults and their verbal ability-matched controls exhibited similar frequency of clustering or switching during LF and CF, their poorer performance on verbal fluency tests was not attributed to insufficient use of strategies or to difficulties switching between strategies, but rather to the relatively low processing speed found in adults with HFASD.

Currently, insufficient evidence exists to draw any conclusions about the utility of verbal fluency tests for individuals with ASD. However, systematic qualitative analyses of verbal fluency might contribute to our current understanding of the characteristic cognitive processes in individuals with ASD. Therefore, the aim of this study was to determine whether adolescents and young adults with HFASD exhibit impaired performance on the LF, CF, and AF verbal fluency tests, and if they do, to determine which test is more sensitive and whether the atypical cognitive strategies identified, such as clustering or switching, are associated with such impairments in these individuals. Here we conducted LF, CF, and AF tests, determined cluster-related indices, and compared conventional quantitative scores (e.g., number of total responses or errors) between adolescents and young adults with HFASD and control participants matched by gender, age, verbal IQ (VIQ), performance IQ (PIQ), and full scale IQ. We also examined the relationship between verbal fluency performance and age or IQ to explore possible developmental plasticity and compensation.

2. Material and methods

2.1. Participants

We recruited participants from psychiatric clinics and local schools. Both authors, who are experienced child psychiatrists, diagnosed participants in the HFASD group ($n = 30$; 8 with autistic disorder, 14 with Asperger's disorder, 8 with pervasive developmental disorder-not otherwise specified) based on clinical information according to the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). We confirmed that control participants ($n = 18$) had no history of head injury, neurological disorder, or severe psychiatric disorder, although two control participants were diagnosed with social anxiety disorder, two with generalized anxiety disorder, one with an adjustment disorder, and one with a manic episode that had occurred 3 years earlier but was in remission at the time of participation. Diagnostic agreement was obtained for all participants ($n = 48$).

Some participants were receiving medication, although the amount was small (14/30 participants with HFASD, specifically 4 atypical antipsychotics, 6 selective serotonin reuptake inhibitors, 4 mood stabilizers; and 10/18 control participants, specifically 2 atypical antipsychotics, 5 selective serotonin reuptake inhibitors, and 3 mood stabilizers). The proportion of participants taking medication did not significantly differ between the two groups (χ^2 test). The mental conditions of all participants were stable at the time of participation. All participants had sufficient verbal and cognitive abilities as measured by the Japanese version of the WAIS-R, with no significant group differences (full scale IQ: $t = .59$; VIQ: $t = .40$; PIQ: $t = .74$). The gender ratio (5:1) was identical and mean chronological age (CA) did not significantly differ between groups ($t = 1.23$) (Table 1).

The protocol of this study was approved by the Ethics Committee of the National Center of Neurology and Psychiatry, Japan and was performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from the parent of each minor participant and each adult participant.

* Corresponding author. Tel.: +81 42 341 2711; fax: +81 42 346 1978.
E-mail address: kamio@ncnp.go.jp (Y. Kamio).

Table 1
Demographic characteristics of participants.

Parameter		HFASD (n = 30)	Control (n = 18)
Age (years)	Mean (SD)	19.2 (2.6)	20.1 ± 2.0
	Range	16:00–25:11	16:01–24:03
Gender	M: F	25:5	15:3
	Verbal IQ	Mean (SD)	101.9 (13.9)
Performance IQ	Range	76–134	80–121
	Mean (SD)	96.4 (14.0)	99.6 (15.5)
Full scale IQ	Range	72–128	78–134
	Mean (SD)	99.6 (12.8)	101.9 (13.9)
	Range	74–121	78–126

Note: IQ: intelligence quotient; HFASD: high-functioning autism spectrum disorder. None of the parameters exhibited significant group differences.

2.2. Task

Letter fluency (LF): For words beginning with the Japanese syllables “a”, “ka”, and “shi” (Ito, Hatta, Ito, Kogure, & Watanabe, 2004), participants were asked to generate as many words as possible within 60 s. The mean number of correct responses by healthy Japanese adolescents and adults (aged 18–30 years) was 11.2 (SD 3.5), 12.6 (3.0), and 10.3 (3.5), respectively (Ito et al., 2004).

Category fluency (CF): For words in the “animal”, “sport”, and “vehicle” categories, participants were asked to generate as many words as possible within 60 s. The mean number of correct responses by Japanese healthy adults aged 18–30 years for “animal” was 18.0 (SD 3.6), and that for “sport” was 16.1 (3.6) (Ito et al., 2004). To our knowledge, the Japanese reference value for “vehicle” in adults has not been reported, but we chose this category expecting it would generate a sufficient number of related words from participants with ASD. We considered that if they produced too few words due to poor vocabulary, true qualitative analysis would be impossible.

Action fluency (AF): Following the protocol of Piatt et al. (1999), participants were asked to generate words describing what people do without using the same word with different endings, such as eat, eating, and eaten. The mean number of correct responses by healthy adults aged 22–66 years was 18.2 (Woods et al., 2005), but no Japanese norm has been reported.

Each task was administered with instructions to refrain from repeating words and saying proper nouns. Before each trial, participants practiced LF (“sa”) and CF (“fruit”) tasks to confirm that they understood the instructions. We examined each participant individually. Order of the LF, CF, and AF tests was counterbalanced among participants.

2.3. Scoring

2.3.1. Quantitative analyses

We counted the number of total responses, correct responses, and errors for LF, CF, and AF, respectively. We classified errors into perseverations and intrusions. If there were any proper nouns among intrusions, we counted the number of proper nouns.

2.3.2. Qualitative analyses

A semantic cluster was defined as a group of successively generated words belonging to the same semantic subcategory (Raskin et al., 1992; Troyer et al., 1997). The subcategory exemplars under the animal category were “pet”, “farm animal”, “bird”, “carnivorous”, “insect”, or “fish”. In cases of AF, a group of words expressing “gross motor” (e.g., stand up, walk, or jump), “vital activities” (e.g., sleep or wake up), and “prosocial behaviors” (e.g., help or encourage) were treated as subcategories. A phonemic cluster was defined (as per Troyer et al.’s studies) as a group of successively generated words beginning with the same two syllables (e.g., a/sa/hi [meaning “rising sun”] and a/sa/ga/o [meaning “morning glory”]). Although clusters were defined as two or more related words (Abwender et al., 2001; Koren, Kofman, & Berger, 2005), in the present study we counted cluster size starting with the first word but not the second word in a cluster. We used the number of clusters as a measure of cognitive flexibility, in accordance with Koren et al. (2005).

3. Results

3.1. Quantitative analyses

3.1.1. LF

We observed no significant group differences in the mean number of total responses, correct responses, perseverations, intrusions, or proper nouns when “a”, “ka”, and “shi” trials were combined (Table 2). However, for separately compared trials, the HFASD group generated significantly more intrusions in the “ka” trial than did the control group ($U = 203.0$, $p < 0.05$, $r = .37$) with a moderate-sized between-group difference.

Table 2
Results of quantitative analyses on letter fluency of the HFASD and control groups.

Quantitative index	HFASD	Control	p
Total			
Total responses	30.53 ± 11.93	32.78 ± 8.37	
Correct responses	28.77 ± 11.94	32.11 ± 8.22	
Perseverations	0.16 ± 0.59	0.056 ± 0.23	
Intrusions	1.63 ± 3.06	0.61 ± 1.14	
Proper nouns	1.40 ± 2.85	0.50 ± 1.04	
“a” trial			
Total responses	9.63 ± 4.01	11.05 ± 3.68	
Correct responses	8.83 ± 3.80	10.61 ± 3.63	
Perseverations	0.033 ± 0.18	0.055 ± 0.23	
Intrusions	0.76 ± 1.25	0.38 ± 0.77	
“ka” trial			
Total responses	11.36 ± 4.64	12.05 ± 3.47	
Correct responses	10.80 ± 4.58	12.00 ± 3.48	
Perseverations	0.10 ± 0.40	0	
Intrusions	0.46 ± 0.93	0.055 ± 0.23	
“shi” trial			
Total responses	9.56 ± 4.38	9.66 ± 2.93	
Correct responses	9.13 ± 4.71	9.50 ± 2.74	
Perseverations	0.033 ± 0.18	0	
Intrusions	0.40 ± 1.45	0.16 ± 0.38	

Note: HFASD: high-functioning autism spectrum disorder.

* $p < 0.05$.

3.1.2. CF

The HFASD group generated significantly fewer total responses and correct responses, and more intrusions than did the control group in combined “animal”, “sport”, and “vehicle” trials with moderate effect size ($U = 173.5$, $p < .05$, $r = .38$; $U = 158.5$, $p < 0.05$, $r = 0.43$; $U = 183.0$, $p < 0.05$, $r = 0.43$, respectively; Table 3).

For each trial, the HFASD group produced significantly fewer correct responses for “animal” and “sport”, and tended to generate significantly fewer responses for “vehicle” ($U = 174.0$, $p < 0.05$, $r = 0.38$; $U = 173.5$, $p < 0.05$, $r = 0.38$; $U = 183.5$, $p = 0.058$, respectively) than did the control group. The HFASD group had significantly more intrusions for “sport” and “vehicle” than did the control group ($U = 202.5$, $p < 0.05$, $r = 0.37$; $U = 176.5$, $p < 0.05$, $r = 0.37$, respectively).

Table 3
Results of quantitative analyses on category fluency of the HFASD and control groups.

Quantitative index	HFASD	Control	p
Total			
Total responses	42.40 ± 14.07	48.44 ± 8.61	*
Correct responses	41.07 ± 13.2	48.05 ± 8.41	*
Perseverations	0.30 ± 0.65	0.33 ± 0.59	
Intrusions	1.03 ± 1.93	0.056 ± 0.23	*
Proper nouns	0.30 ± 0.93	0	
“animal” trial			
Total responses	17.66 ± 6.99	20.50 ± 4.90	*
Correct responses	17.46 ± 7.07	20.33 ± 4.86	*
Perseverations	0.10 ± 0.40	0.16 ± 0.51	
Intrusions	0.10 ± 0.54	0	
“sport” trial			
Total responses	13.26 ± 4.92	15.22 ± 3.38	†
Correct responses	12.80 ± 4.71	15.00 ± 3.41	*
Perseverations	0.066 ± 0.25	0.16 ± 0.38	
Intrusions	0.40 ± 0.67	0.055 ± 0.23	*
“vehicle” trial			
Total responses	11.45 ± 3.61	12.72 ± 3.26	
Correct responses	10.80 ± 3.21	12.72 ± 3.26	†
Perseverations	0.13 ± 0.40	0	
Intrusions	0.53 ± 0.97	0	*

Note: HFASD: high-functioning autism spectrum disorder.

* $p < 0.05$. † $p < 0.1$.

Table 4
Results of quantitative analyses on action fluency of the HFASD and control groups.

	HFASD	Control	<i>p</i>
Quantitative index			
Total responses	14.90 ± 6.63	17.22 ± 4.31	0.069
Correct responses	12.53 ± 6.09	16.56 ± 4.23	*
Perseverations	0.13 ± 0.35	0.28 ± 0.46	
Intrusions	2.23 ± 4.60	0.39 ± 0.7	

Note: HFASD: high-functioning autism spectrum disorder.

**p* < 0.05.

3.1.3. AF

The HFASD group generated significantly fewer total correct responses ($U = 150.0$, $p < 0.05$, $r = 0.33$) compared to the control group, with a moderate effect size (Table 4). Total responses tended to be fewer in the HFASD group than in the control group ($U = 185.0$, $p = 0.069$).

The mean number of correct responses by the control group for each trial was almost comparable to those reported in previous studies (Ito et al., 2004; Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005; Woods et al., 2005).

3.1.4. Relationship between number of correct responses and age, VIQ, or PIQ

To investigate whether underlying cognitive processes differed between the two participant groups, we conducted forced entry regression with age, VIQ, and PIQ as predictor variables and the number of correct responses as a criterion variable. For AF, VIQ was a significant predictor of the number of correct responses in the HFASD group ($R^2 = 0.22$, $p < 0.05$), whereas no such relationship was found in the control group. For LF and CF, neither age nor VIQ or PIQ in either group was significantly correlated with the number of correct responses.

3.2. Qualitative analyses: mean cluster size and number of clusters (Table 5)

We analyzed mean cluster size and number of clusters using a two-way ANOVA with a between-subject factor, Group (HFASD and control) and a within-subject factor, Strategy (semantic and phonemic), for each of the three verbal fluency tests.

3.2.1. LF

Neither mean cluster size nor number of clusters differed significantly between the groups. The number of semantic clusters in the HFASD group tended to be significantly fewer than that in the control group ($U = 187.5$, $p = 0.069$).

Table 5
Results of qualitative analyses of the HFASD and control groups.

Qualitative index	HFASD	Control	<i>p</i>
Letter fluency			
Mean cluster size			
Semantic	2.03 ± 1.11	1.97 ± 0.75	
Phonemic	1.97 ± 1.14	1.75 ± 1.03	
Number of clusters			0.069
Semantic	1.66 ± 1.22	2.17 ± 1.36	
Phonemic	2.75 ± 2.31	2.20 ± 2.47	
Category fluency			
Mean cluster size			
Semantic	2.68 ± 0.75	2.46 ± 0.64	
Phonemic	1.82 ± 0.66	1.83 ± 0.64	
Number of clusters			
Semantic	9.38 ± 4.15	11.46 ± 4.44	
Phonemic	2.02 ± 1.36	2.03 ± 0.94	
Action fluency			
Mean cluster size			
Semantic	2.68 ± 1.03	2.70 ± 0.45	
Phonemic	0.90 ± 1.08	0.44 ± 0.88	
Number of clusters			
Semantic	2.98 ± 1.53	4.28 ± 1.53	*
Phonemic	0.50 ± 0.62	0.20 ± 0.48	*

Note: HFASD: high-functioning autism spectrum disorder.

**p* < 0.05.

3.2.2. CF

Neither mean cluster size nor number of clusters differed significantly between the groups.

3.2.3. AF

Although we found no significant group differences for mean cluster size, the number of both semantic and phonemic clusters significantly differed by group. The HFASD group had significantly fewer semantic clusters and significantly more phonemic clusters than the control group ($U = 174.5$, $p < 0.05$, $r = 0.40$; $U = 181.0$, $p < 0.05$, $r = 0.26$, respectively).

3.2.4. Relationship between number of clusters and age, VIQ, or PIQ

To investigate the association between switching and age, VIQ, or PIQ for each group, we calculated Spearman's rank correlation coefficient for LF, CF, and AF, respectively. A significant correlation was found only between the total number of clusters for AF and VIQ in the HFASD group ($\rho = 0.50$, $p < 0.01$).

4. Discussion

To our knowledge, this study is the first to examine AF in individuals with ASD, specifically HFASD, and to identify both quantitative and qualitative abnormalities. Our main finding was that, among three types of verbal fluency tests, AF most discriminated adolescents and young adults with HFASD from matched controls using qualitative as well as conventional quantitative analyses. That is, during AF, adolescents and young adults with HFASD in our study produced fewer correct responses and used a different strategy for switching from one cluster to another compared to control participants. On the other hand, only number of correct responses and intrusions differed significantly between the two groups for CF, while we found no significant group differences for LF.

A small number of clusters is considered to reflect deficits of cognitive flexibility (Abwender et al., 2001; Reverberi, Laiacona, & Capitani, 2006; Tröster et al., 1998; Troyer et al., 1997, 1998). We observed a smaller number of semantic clusters for AF in individuals with HFASD, which is consistent with the previous study of Boucher (1988) in which children with HFASD failed at word generation without category cues. In our study, because LF and CF instructions contained cues, participants of both groups appeared similarly to depend on a phonemic strategy for LF and a semantic strategy for CF. On the other hand, AF involved word generation without cues. These differing test requirements might explain why AF was the most sensitive in discriminating individuals with HFASD from control participants in our study.

For AF, individuals with HFASD produced significantly more phonemic clusters than control participants. This relatively enhanced phonemic strategy appears to compensate for diminished semantic processing (Fein et al., 1996; Kamio, Robins, Kelley, Swainson, & Fein, 2007; Minshew & Goldstein, 2001; Rumsey & Hamburger, 1988; Toichi & Kamio, 2003). Further, the total number of clusters produced by those with HFASD was significantly correlated with VIQ, although we found no correlation for control participants. Similarly, the number of correct responses produced by those with HFASD was significantly correlated with VIQ, and we found no correlation for control participants. This overall overdependence on VIQ while individuals with HFASD were performing the AF task appears to reflect atypical cognitive processes underlying word generation without cues in ASD.

As for response number during LF, our results are consistent with those of most previous studies (Barnard et al., 2008; Minshew et al., 1992, 1995; Rumsey & Hamburger, 1988). As for the response numbers during CF, our results are also in line with most previous studies (Dichter et al., 2009; Minshew et al., 1992; Spek et al., 2009). Moreover, we found a discrepancy between quantitative and qualitative analyses for CF which is also consistent with the study by Spek et al. (2009) in which adults with HFASD produced fewer responses but exhibited unimpaired switching from one semantic cluster to another. Although Spek et al. (2009) concluded that the fluency deficits of the participants with HFASD could not be attributed to insufficient use of strategies or to difficulties in switching between strategies, our results based on three verbal fluency tests provide evidence that atypical use of switching in adults with HFASD underlies fluency deficits.

Finally, participants with HFASD generated significantly more intrusions in our study, whereas control participants rarely did so. One explanation is that those with HFASD have difficulty inhibiting inappropriate responses in the current context (Hughes et al., 1994; Ozonoff et al., 1991; Prior & Hoffmann, 1990). For example, intrusions occurred in the "sports" trial, including "muscle training", "horse racing", or "Japanese chess". Among the intrusions, only the HFASD group generated proper nouns during CF, suggesting that this group failed to use an appropriate semantic strategy. In a case study of proper name hypernesia in an autistic "savant" subject, Mottron, Belleville, and Stip (1996) proposed that their subject memorized lists of proper names without using semantic strategies and instead relying on the items' non-hierarchical surface characteristics.

5. Conclusions

This study demonstrated that adolescents and young adults with HFASD had poor performance on the CF and AF tests. In particular, AF testing seemed most sensitive to abnormalities in semantic/phonemic strategy choice, cognitive flexibility, and generativity in ASD. However, we need more evidence about AF to draw any conclusion about its specificity to ASD. Because previous verbal fluency studies reported that girls generated more phonemic clusters and showed greater cognitive

flexibility than boys (Abwender et al., 2001; Koren et al., 2005), further research is needed to explore sex differences and developmental changes in verbal fluency in individuals with ASD.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

This study was funded by an Intramural Research Grant (23-1) for Neurological and Psychiatric Disorders from NCNP to Dr. Kamio. We would like to thank all participants and colleagues for assistance with data collection.

References

- Abwender, D. A., Swan, J. G., Bowerman, J. T., & Connolly, S. W. (2001). Qualitative analysis of verbal fluency output: Review and comparison of several scoring methods. *Assessment*, 8, 323–338.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text revision) (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association (Pub).
- Barnard, L., Muldoon, K., Hasan, R., O'Brien, C., & Stewart, M. (2008). Profiling executive dysfunction in adults with autism and comorbid learning disability. *Autism*, 12, 125–141.
- Ben Bashat, D., Kronfeld-Duenias, V., Zachor, D. A., Ekstein, P. M., Hender, T., Tarrasch, R., et al. (2007). Accelerated maturation of white matter in young children with autism: A high b value DWI study. *NeuroImage*, 37, 40–47.
- Boucher, J. (1988). Word fluency in high-functioning autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 637–645.
- Carper, R. A., & Courchesne, E. (2000). Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum size in children with autism. *Brain*, 123, 836–844.
- Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: Age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Research*, 1380, 138–145.
- Crowford, J. R., Parker, D. M., & McKinlay, W. W. (1992). *A handbook of neuropsychological assessment*. London: Erlbaum.
- Dichter, G. S., Lam, K. S., Turner-Brown, L. M., Holtzclaw, T. N., & Bodfish, J. W. (2009). Generativity abilities predict communication deficits but not repetitive behaviors in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 1298–1304.
- Dunn, M., Gomes, H., & Sebastian, M. J. (1996). Prototypicality of responses of autistic, language disordered, and normal children in a word fluency task. *Child Neuropsychology*, 2, 99–108.
- Fein, D., Dunn, M., Allen, D. A., Aram, D. M., Hall, N., Morris, R., et al. (1996). Preschool children with inadequate communication. In I. Rapin (Ed.), *Language and neuropsychological findings* (pp. 123–154). London: Mac Keith Press.
- Hazlett, H. C., Poe, M. D., Gerig, G., Styner, M., Chappell, C., Smith, R. G., et al. (2011). Early brain overgrowth in autism associated with an increase in cortical surface area before age 2. *Archives of General Psychiatry*, 68, 467–476.
- Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, 32, 477–492.
- Ito, E., Hatta, T., Ito, Y., Kogure, T., & Watanabe, H. (2004). Performance of verbal fluency tasks in Japanese healthy adults: Effect of gender, age, and education on the performance. *Japanese Journal of Neuropsychology*, 20, 254–263.
- Kamio, Y., Robins, D., Kelley, E., Swainson, B., & Fein, D. (2007). Atypical lexical/semantic processing in high-functioning autism spectrum disorders without early language delay. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37, 1116–1122.
- Koren, R., Kofman, O., & Berger, A. (2005). Analysis of word clustering in verbal fluency of school-aged children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 1067–1104.
- Lopez, B. R., Lincoln, A. J., Ozonoff, S., & Lai, Z. (2005). Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of Autistic Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 445–460.
- Minshew, N. J., & Goldstein, G. (2001). The pattern of intact and impaired memory functions in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 1095–1101.
- Minshew, N. J., Goldstein, G., Muenz, L. R., & Payton, J. B. (1992). Neuropsychological functioning in nonmentally retarded autistic individuals. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 14, 749–761.
- Minshew, N. J., Goldstein, G., & Siegel, D. J. (1995). Speech and language in high-functioning autistic individuals. *Neuropsychology*, 9, 255–261.
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed). NY: Oxford University Press.
- Mottron, L., Belleville, S., & Stip, E. (1996). Proper name hypernesia in an autistic subject. *Brain and Language*, 53, 326–350.
- Noriuchi, M., Kikuchi, Y., Yoshiura, T., Kira, R., Shigeto, H., Hara, T., et al. (2010). Altered white matter fractional anisotropy and social impairment in children with autism spectrum disorder. *Brain Research*, 1342, 141–149.
- Ozonoff, S., & Jensen, J. (1999). Brief report: Specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 171–177.
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: Relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 1081–1105.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Tröster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 21, 435–443.
- Prior, M., & Hoffmann, W. (1990). Brief report: Neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20, 581–590.
- Raskin, S. A., Shiwinski, M., & Borod, J. C. (1992). Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 30, 95–99.
- Reverberi, C., Laiacona, M., & Capitani, E. (2006). Qualitative features of semantic fluency performance in mesial and lateral frontal patients. *Neuropsychologia*, 44, 469–478.
- Rumsey, J. M., & Hamburger, S. D. (1988). Neuropsychological findings in high-functioning men with infantile autism. residual state. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 10, 201–221.
- Spek, A., Schatorjé, T., Scholte, E., & van Berckelaer-Onnes, I. (2009). Verbal fluency in adults with high functioning autism or Asperger syndrome. *Neuropsychologia*, 47, 652–656.
- Toichi, M., & Kamio, Y. (2003). Long-term memory in high-functioning autism: Controversy on episodic memory in autism reconsidered. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 151–161.
- Tröster, A. I., Fields, J. A., Testa, J. A., Paul, R. H., Blanco, C. R., Hames, K. A., et al. (1998). Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*, 36, 295–304.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, 11, 138–146.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., & Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36, 499–504.
- Turner, M. A. (1997). Towards an executive dysfunction account of repetitive behavior in autism. In J. Russell (Ed.), *Autism as an executive disorder* (pp. 57–100). Oxford: Oxford University Press.
- Turner, M. A. (1999). Generating novel ideas: Fluency performance in high-functioning and learning disabled individuals with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 189–201.
- Woods, S. P., Scott, J. C., Sires, D. A., Grant, I., Heaton, R. K., Tröster, A. I., & The HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2005). Action (verb) fluency: Test-retest reliability, normative standards, and construct validity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 408–415.
- Woods, S. P., Weinborn, M., Posada, C., & O'Grady, J. (2007). Preliminary evidence for impaired rapid verb generation in schizophrenia. *Brain and Language*, 102, 46–51.

小・中学校におけるエビデンスにもとづく学校精神保健の課題

神尾 陽子, 森脇 愛子, 井口 英子, 稲田 尚子,
武井 麗子, 黒田 美保, 中鉢 貴行, 高橋 秀俊
(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所児童・思春期精神保健研究部)

成人期の精神障害の約半数は児童期に初発症状があったとされ、児童期の精神障害/症状への早期介入はQOLを長く高く維持するのに重要であることが以前よりも認識されてきた。しかしながら、児童期のどのような精神症状が後の精神障害を予測しうるのか、すなわち早期介入のターゲットとすべき精神症状は何なのかについてはまだ十分にわかっていない。最近、通常学級に在籍する小学生を対象として私たちが地域ベースで行った疫学研究から、平均知能を持ちながら自閉症スペクトラム障害(ASD)の診断のある子どもは合併精神医学的障害または閣下の精神症状を高率に有することが明らかとなり、さらに通常学級に在籍する小中学生を対象とした質問紙による全国調査から、自閉症症状/特性の高い子どもは臨床レベルの情緒や行動の問題を高率に有し、その割合が年齢に無関係に高いことが明らかになった。多数存在するASD診断閣下の子どもにおいても、ASD診断の有無にかかわらず、メンタルヘルスの問題を高率に持ちやすい。自閉症症状/特性の高い子どもではメンタルヘルスの問題が自然回復しにくい可能性がある。子どものメンタルヘルスという観点からは、発達前/就学前からのスクリーニングを行い、発達/教育支援のニーズを把握すると同時に、就学前からメンタルチェックをする機会を設け、特に自閉症症状/特性の高い子どもについては、就学後は学校精神保健の枠組みで定期的なチェックをすることが後の精神障害の予防につながるものと考えられる。精神医学的ニーズを早期に発見するためには、毎日の学校現場での観察を通した子どものメンタルヘルスについての深い理解と、それを家族や医療などのメンタルヘルス専門家と共有できる校内でのサポート体制が重要と考えられる。そのような学校精神保健システムにサポートされた学校教育はさまざまなニーズを持った子どもとその家族に柔軟に対応でき、ひいては良好なQOLが期待できるものと思われる。

<索引用語：情緒障害、行動障害、自閉症、児童期、合併>

はじめに

子どもが示す不安や恐怖などの情緒の問題、または多動や攻撃などの行為の問題は、治療を必要とする精神医学的問題の可能性があるにもかかわらず、いまだに「問題児」、あるいは親のしつけの問題、などの誤解やスティグマを受け、治療へのアクセスが遅れることは稀ではない。大規模な前向き研究からは、幼児期の情緒や行動の障害が、成人期の不安や気分の障害または行動の病理とある程度連続することが示されている¹⁾。また大規

模な後ろ向き研究からも、成人期の不安や気分の障害などの約半数が児童期になんらかの精神症状を初発していたことが報告されている¹⁰⁾。しかしながら、児童期の精神病理の長期経過は環境の影響を大きく受けるため、当然のことであるが直線的に予測できるものではなく⁷⁾、児童期のどのような精神症状が後の精神障害を予測しうるのか、すなわち、どの精神症状を早期介入のターゲットとすべきであるかはまだ十分にわかっていない。一方、児童期早期に発症する発達障害は、発症

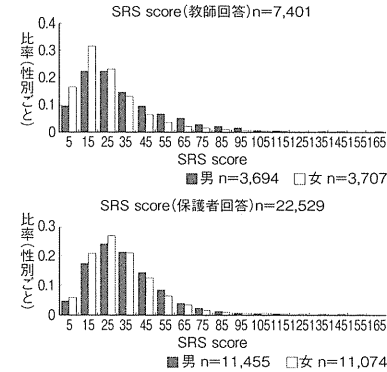


図1 一般児童における自閉症症状/特性の分布
教師回答は、142小学校、69中学校の計2,769学級の担任教師が回答した。対象児童生徒は、学級内で一定数をあらかじめ決められた一定のルールで選び、その選択は恣意的でない。保護者回答は、148小学校、71中学校の児童生徒87,548人の保護者に依頼し、回収できた25,779人(回収率29.4%)中欠損のない22,529人の回答のみを解析対象とした。

年齢が低いこと、生涯にわたって持続するために早期介入がきわめて重要な症候群である。なかでも、自閉症スペクトラム障害(autism spectrum disorders: ASD, DSM-IV-TR)では広汎性発達障害に概念は近年高い有病率が報告されており、「ありふれた疾患(common disease)」とみなされる。しかしながら、その大部分を占める、平均知能を有する高機能ASD者の多くが、社会的機能が悪いにもかかわらず、未診断、未治療であることがわかってきた^{6,11)}。高機能ASD児の多くは未診断のまま成人し、合併精神障害を併発して初めて精神科を受診する⁵⁾。その合併精神障害の存在はQOLを低下させる要因の1つとなっている⁶⁾。高機能ASD児者の多くは未診断であることから、精神医学的ニーズの実態はまだ明らかになっていない¹¹⁾。

近年、教育現場では、特別支援教育の視点から、通常学級に在籍する、ASDや注意欠如・多動性障害(attention-deficit/hyperactivity disorder:

ADHD)などの発達障害の特徴を有し、教育上の特別なニーズの高い児童生徒に対する取り組みが熱心すすめられている。最近、教育上の特別なニーズが高い子どもは学習だけでなく、メンタルヘルスに関連したニーズもまた高いということを示すわが国でのエビデンスが得られた。東京多摩地区の小学校通常学級に在籍する児童を対象として行った疫学研究⁸⁾、そして全国の小・中学校通常学級に在籍する大規模児童集団を対象として行った質問紙調査⁹⁾の結果を紹介し、学校精神保健の観点から課題と今後必要と考えられる取り組みを提案する。

I. 通常学級に在籍する一般児童における自閉症症状の分布

小・中学校通常学級に在籍する児童生徒を対象とした全国調査の結果、回収された教師および保護者回答データを、図1に示した(それぞれ解析した人数は7,401人、22,529人)。横軸に、教師あるいは保護者が回答した65項目からなる対人応答性尺度(social responsiveness scale: SRS)²⁾で測った自閉症症状/特性の程度を示しており、縦軸に、その人数比率を男女別に示している。一般児童における自閉症症状/特性の分布は、やや左(低得点)に偏っており、男児は女児よりも右寄り、すなわち高得点側に分布することがわかる。SRSは国内外で十分に妥当性が検証されており、極端に高得点であればASD診断の疑いが高い⁹⁾(図2)。SRSで測定された自閉症特性はなめらかに分布していて、ASD群とそうでない群との間に重複はあっても明らかなギャップがみられず、使用する恣意的なカットオフによって有病率が大きく変動することが理解される。韓国の疫学研究が報告した2.6%という最新で最大のASDの有病率¹¹⁾を著者の日本のサンプルと重ねると、男児81点、女児73点というカットオフに相当する。しかしながら、カットオフ閣下に多数の軽度の自閉症の特性を有するケースが存在することに注意されたい(図2)。

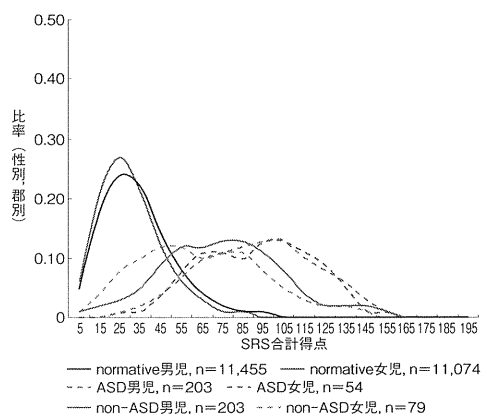


図2 一般児童、ASD児、非ASD児のSRS合計得点の分布
全国サンプル (normative sample)、ASDと診断された臨床サンプル、ASD以外の診断がなされた臨床サンプルの子どものSRS合計得点について、男女別に人数分布を比率で示している。60点以上100点以下は、必ずしもASDの診断がなされるとは限らないが、様々な症状を持ち、中程度から軽度の対人的困難を呈する子どもたちで構成されている。

II. 一般児童におけるASDに合併する 精神医学的障害

平均知能のASD児には、どのような種類の精神障害をどのくらいの頻度で合併しているのかを明らかにするために、東京都小平市内の3小学校の通常学級に在籍する児童1,374人(当該地域の14.9%)を対象に疫学研究を行った。保護者の同意を得て本研究に参加した775人(56.4%)から、教師回答の質問紙による2段階スクリーニングによって、ASDが疑われる37人の陽性者と、陰性者から無作為に抽出した児童のうち、同意が得られた計41人(陽性22人、陰性19人)が親子の診断面接に参加した。面接に参加した22人の陽性ケースは非参加の陽性ケース15人と性別では変わらなかったが、算数の学習と対人コミュニケーションにより困難を有する群であった。

ADI-R, ADOS, PDD-AS, K-SADS-PLの診断評価尺度を用いた面接の結果、DSM-IV-TRに従い、7人がASDの診断基準に合致した(自閉性

障害(n=1)、アスペルガー障害(n=1)、特定不能の広汎性発達障害(Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified:PDD-NOS)(n=5))。図3に、黒いバーで示したのは、ASDと診断された児童の合併精神障害の頻度(%)である。診断基準の半数に相当する症状があり、機能障害を呈している場合は閾下診断とし³⁾、閾上、閾下を含めてカウントした結果をドットのバーで示した。ASD児の72%が1つ以上のDSM-IV-TR診断を有していた。閾下診断も含めるとASD児全員がなんらかの診断を有した。情緒の問題(不安障害または恐怖症に相当)と、行動の問題(注意または行動の問題に相当)は、児童期の精神病理の大きな2つのカテゴリーであるが、いずれも43%にみられた。含まれる下位診断は図3に示す通りである。高頻度の合併精神障害とその種類のパターンは、知的障害も含むASD児の合併精神障害を調べた英国の大規模疫学研究¹¹⁾の結果と合わせて近似した。私たちの結果では、閾下診断も

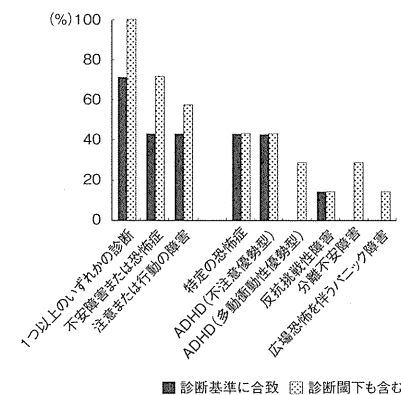


図3 小平地域のASD児にみられる合併精神障害(リンク)不安障害または恐怖症のカテゴリーは、情緒の問題(internalizing disorderとも呼ばれる)に相当する。注意または行動の問題のカテゴリーは、行動の問題(externalizing disorderとも呼ばれる)に相当する。

含めてカウントすると、サブクリニカルの水準以上の不安や恐怖症状を呈したASD児は71%にも達することが明らかになった。この臨床的な意味づけは、今後長期経過をフォローすることで明らかになるであろう。

以上は、ASD児の合併精神障害の実態を疫学的アプローチで明らかにしたわが国で最初の研究である。平均知能のASD児は不安障害や恐怖症から、ADHDや反抗挑戦性障害まで、多様な精神医学的ニーズを有することがわかった。サンプル数が小さい点が限界点であるが、厳密な診断手続きで地域のASD児を把握しており、その有病率の推定は1.6%と近年の疫学研究と一致しており、結果は地域に住む平均知能のASD児の実態をかなり正確に反映するものと考えられる。

III. 一般児童生徒のメンタルヘルスと 自閉症的特性

子どもの全般的なメンタルヘルスの予測には、情緒面や行動面の問題の量的把握に有用とされ

る。子どもの強さと困難さアンケート(strengths and difficulties questionnaire:SDQ)¹²⁾を、自閉症的特性の予測には前述のSRSを用いて、前述の全国調査の一部として小中学生25,075人についての保護者回答をもとにそれらの関連を調べた¹³⁾。図4に、自閉症的特性の程度の異なる3群(Probable ASD, Possible ASD, Unlikely ASD)のそれぞれにおけるメンタルヘルスの程度を、情緒の問題と行為の問題に分けて、SDQ得点にもとづく臨床域、境界域、定型域の3分類の割合で示した。ASDが疑われるASD-probable群の子どもの情緒面は、男児の53%、女児の42%が臨床域に入り、境界域も含めると男児の67%、女児の62%がなんらかの支援ニーズを有すると推測される。行動面では、男児の33%、女児の25%が臨床域に入り、境界域も含めると男児の48%、女児の46%がなんらかの支援ニーズを有すると推測される。またこの群において情緒、行為以外の不注意・多動性、仲間関係を含む全般的なメンタルヘルスの臨床レベルの問題は77%にみられた。自閉症的特性の軽度な群、特性がほとんどみられない群と比べると、どの領域のメンタルヘルスについても、問題を有する割合は有意に高かった($p < .001$)。

これらの結果からわかることは、小学校通常学級に、自閉症的特性が強く、診断を受ければASD診断に該当するか、あるいは診断閾下に該当する子どもが多く存在し、大多数は未診断である。さらに、これらの子どもたちは、自閉の症状だけでなく、それとは独立した情緒面や行動面のメンタルヘルスの問題も高率に抱えている可能性が示された。ASD診断の可能性は低くなるが、自閉症的特性のやや高い閾下群も、情緒面や行動面での境界域以上の問題を有し、支援ニーズが高いことは注目すべきである(図4)。ASDがあることはリスク要因であるが、診断にかかわらず、自閉症的特性が強いケースでは日常の丁寧な行動観察が重要となることが示唆される。

次に、精神医学的障害の予防的観点から、このような自閉症的特性が高く、教育的ニーズを有すると同時にメンタル面で支援ニーズを要する子

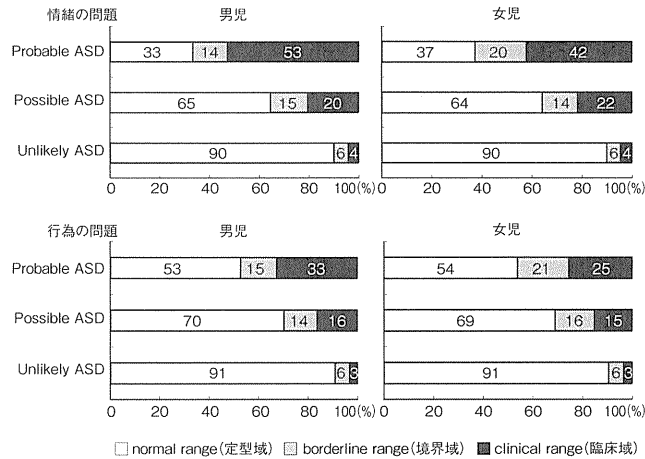


図4 一般児童における自閉症症状/特性と情緒や行為の問題の合併

自閉症の特性の程度によって分類した3群 (T得点の60、75点をカットオフとする)、probable ASD群 (n=607)、possible ASD群 (n=3,061)、unlikely ASD群 (n=21,407) 別に、子どもの強さや困難さアンケート (Strengths and Difficulties Questionnaire: SDQ) の2つの下位尺度、「情緒の問題」、「行為の問題」の程度に分けて男女別に示している。SDQの分類区分には、対象全体の約80%に相当する normal range (定型域)、それより得点の高い約10%に相当する borderline range (境界域)、そして最も高得点の約10%に相当する clinical range (臨床域) に分ける一般的な分類法に従った¹⁾。

どもたちへの介入時期についても、示唆的なエビデンスが得られた¹³⁾。自閉症の特性の程度異なる3群における情緒と行為の問題の割合が、各年齢区分 (小学校低学年、小学校高学年、中学校) でどのくらいで、年齢による違いがあるのかについて調べた。その結果、一般に年齢が上がると問題が低くなる傾向がみられたのに対して、ASD-probable群のみは年齢に無関係に問題の割合が高く、年齢による変化がみられなかったのである。このことから、自閉の特性の高い子どもでは、通常は成長に伴い期待できるメンタルヘルスの自然回復が生じにくく、問題の慢性化傾向が高い可能性が考えられる。したがって、このような子どもたちに対しては自然回復を期待して問題を一時的なものとし、単に経過を観察するといった対応ではなく、メンタルな問題に気づけばニーズ

に応じた早期介入を検討する必要がある。

IV. 学校精神保健の今後の課題

本研究によって、通常学級の児童生徒に連続的にみられる自閉症症状/特性は、情緒や行為などのメンタルヘルスの問題と密接に関連すること (因果関係ではなく) が明らかになった。ASD診断のある子どもはもちろんであるが、それよりはるかに多数存在する診断閾下の子どものにおいても、メンタルヘルスの問題を高率に持ちやすい。さらに、ASD診断の有無にかかわらず、自閉症症状/特性の高い子どもではメンタルヘルスの問題が自然回復しにくい可能性がある。ASDまたは閾下の子どものメンタルヘルスという観点からは、就学前から発達面のスクリーニングを行い、発達/教育支援のニーズを把握すると同時に、メ

ンタルチェックをする機会を設け、就学後は学校精神保健の枠組みで定期的なチェックをすることが後の精神障害の予防につながるものと考えられる。精神医学的ニーズを早期に発見するためには、毎日の学校現場での観察を通じた子どものメンタルヘルスについての理解と、それを家族や医療などのメンタルヘルス専門家と共有できる校内でのサポート体制が重要と考えられ、子どもと家族に一貫して提供される多領域連携が可能な学校精神保健システムの構築が必要と考えられる。

文 献

- Caspi, A., Elder, G. H. Jr., Herbener, E. S.: Childhood personality and the prediction of life-course patterns. p.13-35. In Robins, L., & Rutter, M.: Straight and devious pathways from childhood to adulthood. Cambridge. Cambridge University Press, 1990
- Constantino, J. N., Gruber, C. P.: Social Responsiveness Scale (SRS). Western Psychological Services, Los Angeles, 2005
- Gallerani, C. M., Garber, J., Martin, N. C.: The temporal relation between depression and comorbid psychopathology in adolescents at varied risk for depression. *J Child Psychol Psychiatry*, 51; 242-249, 2010
- Goodman, R.: The Strength and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J of Child Psychol Psychiatry*, 38; 581-586, 1997
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., et al.: Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 9; 35, 2009
- Kamio, Y., Inada, N., Koyama, T.: A nationwide survey on quality of life and associated factors of adults with high-functioning autism spectrum disorders. *Autism*, first published on March 7, 2012 as doi: 10.1177/1362361312436848
- 神尾陽子: 教育講演 児童期から成人期へ: レジリエンスという視点, 児童青年精神医学とその近接領域, 52 (4); 379-384, 2011
- 神尾陽子, 井口英子, 森脇愛子ほか: 一般児童における発達障害の有病率と関連要因に関する研究①, 平成22年度厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 「1歳からの広汎性発達障害の出現とその発達の变化: 地域ベースの横断的および縦断的研究 (研究代表者: 神尾陽子)」総括・分担研究報告書, p.17-21, 2011
- Kamio, Y., Inada, N., Moriwaki, A., et al.: Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatrica Scandinavica* (in press), DOI 10.1111/acps.12034
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., et al.: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 593-602, 2005
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., et al.: Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*, 168; 904-912, 2011
- 森脇愛子, 小山智典, 神尾陽子: 通常学級に在籍する一般児童・生徒における自閉症的行動特徴と発達精神医学的ニーズとの関連, 平成22年度厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 「1歳からの広汎性発達障害の出現とその発達の变化: 地域ベースの横断的および縦断的研究 (研究代表者: 神尾陽子)」総括・分担研究報告書, p.69-82, 2011
- 森脇愛子, 神尾陽子: 一般児童・生徒のメンタルヘルスに及ぼす自閉症的行動特徴の影響, 第15回日本精神保健・予防学会学術集会プログラム・抄録集, p.71, 2011
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., et al.: Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47; 921-929, 2008

Issues of School Mental Health in Japan : Evidence from Studies Based in
Primary/Secondary Schools

Yoko KAMIO, Aiko MORIWAKI, Eiko INOKUCHI, Naoko INADA, Reiko TAKEI, Miho KURODA,
Takayuki NAKAHACHI, Hidetoshi TAKAHASHI

*Department of Child and Adolescent Mental Health, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry*

Recent studies have shown that early intervention for psychiatric disorders and symptoms in children will improve their QOL in adulthood. Although more than half of all adults suffering from psychiatric disorders experienced psychiatric symptoms when they were children, it remains unclear whether psychiatric symptoms in childhood can predict later psychiatric disorders. In other words, which symptoms should be targeted for early intervention? Our recent small-sized epidemiological study on primary school children in mainstream classes demonstrated that children with autism spectrum disorders (ASD) but with normal intelligence are likely to have comorbid psychiatric or subthreshold disorders. Another large-sized national survey of children in mainstream classes aged 6-15 years supported the above finding : children with autistic symptoms and/or traits are likely to have emotional or conduct difficulties at the clinical level, and the frequency of difficulties does not decline with age. Importantly, this finding is true for many children with subthreshold ASD symptoms, and suggests that natural recovery is unlikely in children with autistic symptoms and/or traits. From the viewpoint of maintaining and improving mental health in children, developmental screening to assist in understanding the developmental and educational needs of children should be administered along with starting comprehensive mental assessment at the preschool age. At school age, mental health should be regularly assessed, particularly in children with risk factors such as ASD or other developmental disorders, as this approach will help to prevent the later development of psychiatric disorders. The following are needed to increase the awareness of psychiatric needs in children : deep understanding of a child's mental health through everyday behavioral observation during school activities ; and a school support system to facilitate communication between teachers and other mental health professionals. Individual education supported by such a mental health system can deal with the needs of children and their families, resulting in a higher QOL.

< Authors' abstract >

< Key words : emotional disorder, behavior disorder, autism, childhood, comorbidity >

我が国の小・中学校通常学級に在籍する一般児童・生徒における自閉症的行動特性と合併精神症状との関連

森 脇 愛子 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部)
神 尾 陽子 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部)

Associations between Autistic Traits and Psychiatric Issues and Japanese School Children and Adolescents

Aiko Moriwaki (National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Mental Health)
Yoko Kamio (National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Mental Health)

■要旨：近年の研究報告では、自閉症的行動特性は一般母集団内でなめらかな連続分布を示し、知的水準や自閉症スペクトラム(ASD)の診断に関わらずその特性を多く持つ群では、情緒や行為面のいわゆる精神症状の合併によって適応が悪いことが指摘されている。本研究では、全国の小・中学校通常学級の一般児童・生徒を対象とした大規模調査を行い、自閉症的行動特性と合併精神症状との関連について検討した。標準化の完了した質問紙に対する24,728名分の保護者回答について解析した結果、自閉症的行動特性の程度と情緒・行為の各問題には有意な相関関係があり、自閉症的行動特性を多く持つ群ほど精神医学的症状の合併する割合が高いことが示された。またASD診断閾下となるような軽微な特性を持つ子どもの場合にも精神症状の合併リスクが高いことから、学校現場において教育的支援のみならずメンタルケアのニーズが高い実態が明らかとなった。

■キーワード：自閉症的行動特性、合併精神症状、情緒・行為の問題、一般児童・生徒、メンタルケア

I. 背景と目的

特別支援教育(文部科学省初等中等教育局特別支援教育課, 2006)によって、通常学級における自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorder: 以下ASD)の子どもに対する個々の特性とニーズに応じた支援が広がっている。しかし近年、ASDの子どもの問題は対人・コミュニケーション・常同的・限局的な行動だけに限らず、うつや不安といった情緒面、あるいは反社会的/非社会的な行動面の、いわゆる精神症状の合併が多いことが報告されている(Simonoff et al., 2008; 神尾ら, 2011; Kamio et al., 2013)。このことは知的障害を伴わないASDや臨床診断の閾下となるような軽症例においても同様に見られ、情緒や行動面の合併症状によってASD単独発症例よりも適応が悪くなる場合が指摘されている(Kanne et al., 2009; 神尾, 2012; Kamio et al., 2013)。

しかし、このようなASDと合併精神症状に関する調査研究は、これまでクリニック受診児を対象と

した報告はあるものの、地域ベースの研究は英国の報告(Simonoff et al., 2008)を除いて存在しない。情緒・行動面がASD児の適応に大きな影響を与えると考えられるにも関わらず、一般母集団を対象とした実態はほとんど分かっておらず、予防的観点からその把握は必要不可欠と考えられる。

さらに、近年の我が国の一般小中学生を母集団とした大規模疫学調査(Kamio et al., 2012)の結果では、ASD診断可能性が高い上位約2%の子どもの下に、診断はつかないが閾下レベルの自閉症的行動特性を多く持つ子どもも多数存在することが明らかにされており(図1)、ASD診断の有無に関わらず、自閉症的行動特性の程度と情緒・行動などの合併精神症状との関連について調べることも重要である。

本研究は、我が国の小・中学校通常学級に在籍する一般児童・生徒の保護者に質問紙調査を実施し、自閉症的行動特性の程度と情緒・行動面の合併精神症状との関連について明らかにすることを目的とする。

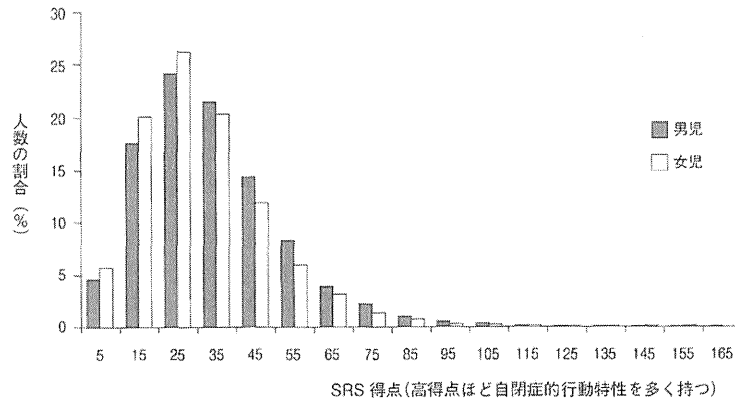


図1 我が国の一般小中学生母集団内における自閉症的行動特性の程度の分布 (保護者回答 N=24,728)

II. 方法

1. 研究協力者

厚生労働省および文部科学省の協力のもと、各都道府県ないし市町村教育委員会を通して研究協力校を募ったところ、北海道・東北・関東甲信越・中部・関西・四国中国・九州ブロックのすべてから、小学校148校、および中学校71校、計219校が調査に参加した。各学校の通常学級に在籍する小学1年～中学3年生の児童・生徒87,548名の保護者に学校から依頼文書と質問票一式を配布し、回答を依頼した。質問票への回答は保護者の自由意志とし、調査事務局への返送をもって同意と見なした。質問票は無記名とし、個人情報に十分に配慮した。なお本研究の手続きは、国立精神・神経センター(現NCNP)の倫理審査委員会の承認を得た計画に沿って実施された。

2009年12月～2010年4月末日までの調査期間中に、25,779名分(29.7%)の質問票を回収し、そのうち性別・学年のいずれかに欠損があった者、また各質問紙尺度のうち1割以上の欠損項目がある者は除外した(各質問紙尺度において1割未満の欠損項目がある場合は性別の当該項目中央値によって補完して解析対象に加えた)ところ、全体の28.2%にあたる24,728名(男児12,567名、女児12,161名)分を有効回答として解析の対象とした。

2. 質問紙尺度

(1) 対人応答性尺度 (Social Responsiveness Scale : SRS) 日本語版

4～18歳の子どもの日常生活で観察される行動特性を保護者または教師が評価することができる質問紙である(Constantino & Todd, 2000)。全65項目は5つの下位尺度(社会的気づき: Social Awareness, 社会認知: Social Cognition, 社会的コミュニケーション: Social Communication, 社会的動機づけ: Social Motivation, 自閉的常同性: Autistic Mannerism)に分類されており、ASDに特徴的な双方向的な対人相互作用に関連する行動に、常同反復的行動パターンを加えた諸徴候をカバーしている。SRS日本語版は原著者と原出版社の承諾を得て、国立精神・神経センター(現NCNP)と名古屋大学グループによって翻訳され、逆翻訳の手続きを経て作成された。項目の一部を表1に示す。これらの項目には4件法(あてはまらない～ほとんどいつもあてはまる)で回答がなされ、合計得点(範囲0～195点)が算出される。SRS日本語版の信頼性・妥当性は確認されており(神尾ら, 2009; Kamio et al., 2012)、我が国の一般母集団内でも米国原版同様にSRS合計得点は一元的な連続分布を示すことが確認されていることから(Constantino et al., 2003; Kamio et al., 2012)、知的発達とは独立した自閉症的行動特性の定量的評価に適しているとされる。またASD診断が疑われる子どもたちのスクリーニング・ツールとしての臨床的有用性も高い(Kamio et al., 2012)。本研究におい

表1 SRS日本語版項目の一部

下位尺度	項目例
対人的気づき	人が何を考え、感じているかに気づいている。
対人認知	人の声の調子や表情の変化に気づき、適切に対応する。
対人コミュニケーション	物事を文字通りにとりすぎて、会話の意味が理解できない。
対人的動機づけ	強いられないと集団活動または社会的なイベントに参加しない。
自閉的常同性	ストレスがかかると、奇妙なほど頑固で融通のきかない行動パターンが見られる。

ては、原版マニュアルに従い、男女別T得点の60, 75で3群(SRS-3群)に分け、T得点>75(男児: N=302, 女児: N=296, 高得点から2.4%)をASD診断が強く疑われるASD-Probable群、その下60 ≤ T得点 ≤ 75(男児: N=1,496, 女児: N=1,508, 各12%)を診断閾下となるような軽微な特性を持つASD-Possible群、そしてT < 60となる症状をほとんどもたない大多数のASD-Unlikely群(男児: N=10,769, 女児: N=10,357, 各85%)として、後の分析に使用した。

(2) 子どもの強さと困難さアンケート (Strength and Difficulties Questionnaire : SDQ) 保護者評価用日本語版

4～16歳の子どもの日常行動の評価によって、情緒や行動面のいわゆる精神症状を把握する質問紙として英国で開発された(Goodman, 1997)。全25項目について3件法(あてはまらない、ややあてはまる、あてはまる)で回答するが、非常に少ない項目で簡便にスクリーニングできることから欧米諸国をはじめ多くの国々で注目され、使用されている。英国原版および日本語を含む約60か国語版はSDQウェブサイト(<http://www.sdqinfo.org>)から無料でダウンロードできる。保護者評価用の日本語版は、信頼性および妥当性が確認されている(Matsuishi et al., 2008; Moriwaki et al., in submission)。

SDQは5つの下位尺度(各下位尺度は5項目から成る)から構成されているが、そのうち本研究では「情緒の問題(Emotional Symptoms)」および「行為の問題(Conduct Problem)」の2下位尺度を用いた。これらの2下位尺度は児童期の精神医学的障害の2大カテゴリーである内向性症状と外向性症状を反映する項目が選定されている(Goodman, 1994)。また、100項目以上の質問によってより詳細なアセスメントに使用される「子どもの行動チェックリスト(Child Behavior Checklist : CBCL)」(Achenbach et al., 1991; 井瀬ら, 2001)と、SDQの2つの下

位尺度の関連性を調べると、情緒の問題は内向性症状を、行為の問題は外向性症状をそれぞれ弁別的に評価できることも確認されている(Klasen et al., 2000; Janssens & Deboutte, 2010; Moriwaki et al., in submission)。

逆転項目を処理して、情緒の問題と行為の問題の各下位尺度得点(各0～10点)をそれぞれ算出したのち、性別・学年帯別に設定されたカットオフ(Moriwaki et al., in submission)を用いて、臨床レベルを示す3群を次のように定めた。高得点から約10%を臨床域(情緒: 男児 N=765, 女児 N=903, 行為: 男児 N=910, 女児 N=560)、その下約10%を境界域(情緒: 男児 N=624, 女児 N=750, 行為: 男児 N=1,031, 女児 N=791)、残り80%を定型域(情緒: 男児 N=11,178, 女児 N=10,508, 行為: 男児 N=10,626, 女児 N=10,810)として、この分類を後の分析に用いた。

3. 分析方法

解析の前処理として各尺度の1割未満の欠損項目には性別ごとの該当項目中央値で補完した上で、SRS得点およびSDQ下位尺度得点をそれぞれ算出した。SRS得点およびSDQ各得点には性の効果が見られたことから、以下の解析はいずれも性別に分析することとした。SRS-3群別に、情緒・行為の各得点平均と標準偏差を求め、SRS-3群間に差が見られるかどうかをクラスカル・ウォリス法により比較した。

まず、SRS得点とSDQの情緒の問題および行為の問題の各下位尺度得点との関連性を調べるためにSpearmanの順位相関係数を算出した。また、算出された相関係数は差の検定を行い、SRS得点が情緒の問題/行為の問題のどちらとより強い関連を示すかを比較した。

次に、SRS-3群別に情緒や行為の問題が合併する(症状が臨床域・境界域にある)人数の割合を調べ、

表2 男女別、SRS-3群別の情緒の問題・行為の問題得点の平均(標準偏差)

	男児 (N=12,567)				女児 (N=12,161)			
	ASD-Unlikely (N=10,769)	ASD-Possible (N=1,496)	ASD-Probable (N=302)	$\chi^2_{(2)}$	ASD-Unlikely (N=10,357)	ASD-Possible (N=1,508)	ASD-Probable (N=296)	$\chi^2_{(2)}$
情緒の問題	1.06(1.42)	2.57(2.04)	4.23(2.39)	17493.23*	1.23(1.15)	2.78(2.13)	4.27(2.51)	15417.98*
行為の問題	1.72(1.43)	2.97(1.85)	3.90(2.24)	14838.81*	1.53(1.28)	2.62(1.67)	3.33(2.02)	16897.97*

KW検定 * $p < 0.001$

表3 性別、SRS-3群別における情緒の問題・行為の問題の合併の割合(%)と残差

	情緒の問題			行為の問題		
	定型域 % (残差)	境界域 % (残差)	臨床域 % (残差)	定型域 % (残差)	境界域 % (残差)	臨床域 % (残差)
ASD-Probable (N=302)	37.7(-26.7)	13.9(4.9)	48.3(31.1)	47.0(-18.8)	13.6(5.5)	39.4(20.9)
ASD-Possible (N=1,496)	70.6(-25.2)	11.6(13.3)	17.8(20.8)	64.2(-22.0)	15.2(11.4)	20.6(19.0)
ASD-Unlikely (N=10,769)	92.9(35.0)	3.8(-14.4)	3.3(-32.9)	88.4(28.5)	7.1(-12.9)	4.5(-26.7)
ASD-Probable (N=296)	39.9(-24.0)	17.6(9.3)	42.6(23.1)	58.4(-17.3)	16.6(8.7)	25.0(15.6)
ASD-Possible (N=1,508)	65.6(-25.3)	12.7(11.8)	21.7(22.5)	72.2(-22.3)	14.3(12.7)	13.5(18.3)
ASD-Unlikely (N=10,357)	90.8(33.9)	4.9(-14.9)	4.3(-30.9)	92.2(28.2)	5.1(-15.7)	2.7(-23.7)

*残差はいずれも $p < 0.001$

その割合が自閉症的行動特性の程度に応じて偏りがあるかどうかを χ^2 検定によって比較した。さらに合併がある場合には、情緒か行為のいずれか一方の症状のみか、あるいは情緒と行為の両症状を合併するのか、そのパターンについてSRS-3群を比較した。データの統計的解析はSPSS17.0 for Windowsを用いた。

III. 結果

1. 記述統計

男女別に、SRS-3群における情緒の問題および行為の問題の各下位尺度得点の平均と標準偏差を算出し、3群間を比較した結果を示した(表2)。男女いずれにおいても、SRS-3群において情緒の問題、行為の問題の各得点は0.1%水準で有意に差があった。

2. SRS得点とSDQ各得点の関連

SRS得点と情緒の問題および行為の問題の各得点

との相関を調べたところ、情緒の問題にやや強い有意な相関(男児 $\rho = 0.43$, 女児 $\rho = 0.40$, $ps < 0.001$)、行為の問題においてもやや強い相関(男児 $\rho = 0.38$, 女児 $\rho = 0.35$, $ps < 0.001$)が見られた。SRS得点と情緒の問題、SRS得点と行為の問題のそれぞれの相関係数(ρ)の差の検定を行うと、男女とも情緒の問題が行為の問題よりも1%水準で有意に相関が強いことが明らかになった(男児 $z = 4.76$, 女児 $z = 3.90$, $ps < 0.01$)。

3. SRS-3群における情緒の問題・行為の問題を合併する割合とその比較

情緒の問題や行為の問題が、臨床域・境界域となる人数の割合を男女別、SRS-3群別に算出した(表3)。自閉症的行動特性の程度に応じてその合併の割合に偏りがあるかどうかを調べるために χ^2 検定を行ったところ、男女とも情緒・行為の問題を合併する割合はSRS-3群によって有意に異なった(情緒の問題: 男児 $\chi^2_{(4)} = 1707.08$, 女児 $\chi^2_{(4)} = 1391.35$, ps

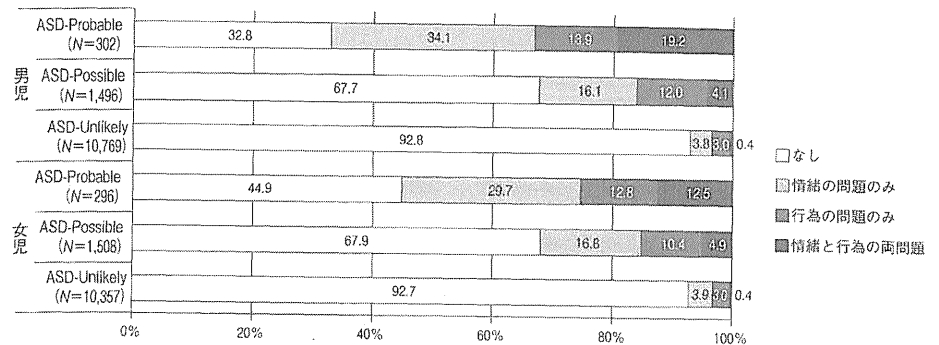


図2 性別、SRS-3群別における情緒の問題・行為の問題の合併パターン

< 0.001 , 行為の問題: 男児 $\chi^2_{(4)} = 11157.91$, 女児 $\chi^2_{(4)} = 913.93$, $ps < 0.001$)。残差分析の結果から、男女とも、ASD-Probable群およびASD-Possible群においては、情緒・行為の問題が臨床域ないし境界域となる割合が顕著に多く、ASD-Unlikely群のみ情緒・行為のどちらの症状でも合併の割合が明らかに少ないことが示された。

4. SRS-3群における情緒の問題・行為の問題の合併パターン

メンタルケアの必要なレベルにある精神症状を合併する場合、情緒面あるいは行為面のいずれかが単独で出現するのか、あるいは両方の問題が共に出現するのか、その合併パターンを明らかにし、それらのパターンが自閉症的行動特性の程度に応じて異なるかを検討した(図2)。

情緒・行為面における何らかの症状がある割合はASD-Unlikely群では男女とも8%未満であった。しかしASD-Possible群では男児28.1%、女児27.2%、ASD-Probable群では男児48.0%に、女児42.5%に、情緒・行為のいずれかの合併、あるいは両方の症状の合併が見られた。特に、ASD-Probable群では情緒と行為の両症状を合併する割合が男児19.2%、女児12.5%と高く、自閉症的行動特性を多く持つ子どもの合併パターンが他群とは異なる傾向があることが示唆された。また、情緒ないし行為の問題のうちどちらか一方を合併する場合は、情緒の問題の方が、より割合が高いことも示された。

IV. 考察

本研究では、全国の通常学級に在籍する一般児童・生徒母集団を対象として、標準化された保護者評価の質問紙を用いた大規模調査を行い、自閉症的行動特性の程度と情緒・行為の問題のいわゆる合併精神症状との関連について検討を行った。

合併する情緒の問題は、ASD診断が疑われるASD-Probable群では約半数に、行為の問題は約4割強にメンタルケアの必要なレベルの合併症状が認められた。この値はSiminoff(2008)によるASD診断のある子どもを対象とした調査において、DSM-IVの情緒障害カテゴリーに含まれる不安障害、恐怖症、気分障害の診断がつく割合44.4%、反抗挑戦性障害が行為障害の診断がつく合計の割合30.9%とも近い。また、ASD診断閾下となるような自閉症的行動特性をやや持っているASD-Possible群においても、情緒の問題は約2割に、行為の問題は1割~2割の子どもの顕著な症状が見られることが明らかになった。このように、自閉症的行動特性を多く持つ子どもほど、より高率に、より困難な程度の精神症状を合併することが、SRS得点と情緒・行動の問題得点の相関からも裏付けられた。

さらに、自閉症的行動特性を多く持つ群の場合には、情緒・行為面の両方の症状を合併する可能性が高いことから、適応に大きな影響をもたらすと懸念される。そのため、適切に支援・対応するためには、ASDの行動特性を持つ子どもに対して、いかなる合併症状があるか、またそれらの程度について

のアセスメントが必要不可欠となるだろう。本研究では情緒・行為面の評価に簡便なスクリーニング評価尺度を用いているため、それぞれの得点と臨床診断が直接的に結びつくということではない。本研究のようなスクリーニングを通して症状があると推測される児童・生徒に対しては、より詳細な評価や臨床診断による合併症状の特性把握を可能にする評価体制を見直すことも重要である。

米国の調査データ (Kessler et al., 2005) では、人口の2人に1人が、生涯のうち何らかの精神障害に罹患し、特にこれまで成人の疾患と考えられてきたうつ病や不安障害の約半数が14歳までの児童期に初発することが分かっている。児童・思春期におけるメンタルヘルスとその予防の重要性は極めて大きい。本研究結果において、診断の有無に関わらず自閉症的行動特性を持つ児童・生徒は、精神症状合併のハイリスク群であることが示唆された。これらのことから、学校教育現場における学習面や生活面の特別支援のみならず、情緒や行為の問題に対する的確なニーズ把握とともに、必要な場合にはメンタルケアが可能となる教育と医療の連携体制の構築が必要であると言えるだろう。本研究は我が国の一般児童・生徒母集団を対象とした地域ベースの大規模調査を実施したことによって、児童・思春期の実態把握とともに、今後の支援の在り方を検討する上で重要なエビデンスとなると考えられる。

さらに、横断調査だけではなく子どもたちのメンタルヘルスのリスクが予後の適応や生活の質(QOL)にどのような影響を及ぼすのか、またそれらに自閉症的行動特性の程度が関連するのかが等、発達の観点を踏まえた前向きな縦断研究が課題である。そして、これらのメンタル・リスクを予防する、あるいは乗り越えるための有効な支援方法についても検討する必要があると考える。

謝辞

本論文執筆にあたり、東京学芸大学の伊藤良子先生のご指導・ご助言に感謝申し上げます。また、本調査にご協力いただいた厚生労働省、文部科学省、都道府県・市町村の教育委員会、小中学校の校長先生、担任の先生方、保護者の皆さまとお子様方に、心より感謝申し上げます。

本研究は厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業：精神障害分野)の助成を受けて行われました。

文献

- Achenbach, T. M. (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist: 4-18 and 1991 Profile*. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Constantino, J. N. & Todd, R. D. (2000) Autistic traits in the General population: A twin study. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 524-530.
- Constantino, J. N., Davis, S.A. & Todd, R. D. (2003) Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: Comparison of the Social Responsiveness Scale with the Autism Diagnostic Interview-Revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 427-433
- Goodman, R. (1997) The Strength and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 581-586.
- 井瀧知美・上林靖子・中田洋二郎・北 道子・藤井浩子・倉本英彦・根岸敬矩・手塚光喜・岡田愛香・名取宏美. (2001) Child Behavior Checklist/4-18 日本語版の開発. *小児の精神と神経*, 41, 243-252.
- Janssens, A. & Deboutte, A. D. (2010) Screening for psychopathology in child welfare: the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) compared with the Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA). *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2009) 18: 691-700.
- 神尾陽子 (2008) ライフステージに応じた広汎性発達障害者に対する支援のあり方に関する研究：支援の有用性と適応の評価および臨床家のためのガイドライン作成. 厚生労働科学研究費補助金 障害保健福祉総合研究事業. 平成19年度総括・分担研究報告書.
- 神尾陽子 (2012) 成人期の自閉症スペクトラム診療実践マニュアル. 医学書院.
- 神尾陽子・井口英子・森脇愛子・小山智典・稲田尚子・黒田美保・土屋政雄・小石誠二・武田俊信・宇野洋太・遠藤かおる・川上憲人 (2011) 一般児童における発達障害の有病率と関連要因に関する研究①. 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 精神障害分野「1歳からの広汎性発達障害の出現とその発達の変化：地域ベースの横断的および縦断的研究(研究代表者：

神尾陽子)」総括・分担研究報告書, 17-21.

- Kamio, Y., Inada, N. & Koyama, T. (2013) : A nationwide survey on quality of life and associated factors of adults with high-functioning autism spectrum disorders. *Autism*, 17(1), 16-27.
- Kamio, Y., Inada, N., Moriwaki, A., Kuroda, M., Koyama, T., Tsujii, H., Kawakubo, Y., Kuwabara, H., Tsuchiya, K., Uno, Y. & Constantino, J. (2012) Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese school children. *Acta Psychiatrica Scand*. 2012 Nov 22. doi : 10.1111/acps.12034.
- Kamio, Y., Moriwaki, A. & Inokuchi, E. (2013). Neuropsychiatric comorbidities in autism spectrum disorders without intellectual disability. *Neurology Asia*, 18(Supplement 1), 43-45.
- 神尾陽子・森脇愛子・土屋政雄・小山智典・黒田美保 (2010) 一般児童における発達障害の有病率と関連要因に関する研究. 平成22年度厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 精神障害分野「1歳からの広汎性発達障害の出現とその発達の変化：地域ベースの横断的および縦断的研究(研究代表者：神尾陽子)」分担研究報告書, 11-14.
- 神尾陽子・辻井弘美・稲田尚子・井口英子・黒田美保・小山智典・宇野洋太・奥寺 崇・市川宏伸・高木晶子 (2009) 対人応答性尺度 (Social Responsiveness Scale: SRS) 日本語版の妥当性検証：広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (ASD-Autism Society Japan Rating Scales: PARS) との比較. *精神医学* 51(11), 1101-1109.
- Kanne, S. M., Christ, A. E. & Reiersen, A. M. (2009) Psychiatric Symptoms and Psychosocial Difficulties in Young Adults with Autistic Traits. *Journal of Developmental Disorders*, 39, 827-833.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R. & 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, 593-603.
- Klasen, H., Woerner, W., Wolke, D., Meyer, R., Overmeyer, S., Kaschnitz, W., Rothenberger, A. & Goodman, R. (2000) Comparing the German version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu) and the Child Behavior Checklist. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 9, 271-276.
- Matsushita, T., Nagano, M., Arai, Y., Tanaka, Y., Iwasaki, M., Yamashita, Y., Nagamitsu, S., Iizuka, C., Ohya, T., Shibuya, K., Hara, M., Matsuda, K., Tsuda, A. & Kakuma, T. (2008) Scale properties of the Japanese version of the Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) : A study of infant and school children in community samples. *Brain & Development*, 30, 410-415.
- 文部科学省初等中等教育局特別支援教育課 (2006) 特別支援教育の推進のための学校教育法等の一部改正について(通知). <http://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/nc/06072108.html>(access, Jan.17. 2013)
- Moriwaki, A., Koyama, T. & Kamio, Y. (in submission) National Norms and Psychometric Properties of Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) in Japanese School Children.
- SDQ Information for researchers and professionals about the Strengths & Difficulties Questionnaires. <<http://www.sdqinfo.com/>> (access, Nov. 22. 2012)
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T. & Baird, G. (2008) Psychiatric Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(8), 921-929.

— 2013. 3. 27 受稿 —



福井大学 子どものこころの発達研究センター 特命准教授 中井昭夫

2. てんかんの分子イメージング

てんかんとは、世界保健機構 (WHO) の定義によれば、「種々の成因によってもたらされる慢性的脳疾患」であり、「大脳ニューロンの過剰な発射に由来する反復性の発作 (てんかん発作) を特徴とし、それにさまざまな臨床症状及び検査所見がともなう」とされている。てんかんの原因は未だ十分に解明されていないが、近年、イオンチャネルや受容体を中心とする様々なたんかん原因遺伝子が発見され、また、脳炎や自己免疫を含めた様々な炎症もその原因として注目されている。病態として、脳神経細胞の興奮と抑制のバランスの変化によるものと推測されており、興奮系のグルタミン酸、抑制系の GABA (γ-アミノ酪酸) などいくつかの神経伝達物質、イオンチャネル異常や様々な炎症などにより、神経細胞の過剰興奮、マイクログリアやアストロサイトの活性化によるサイトカイン等の放出、二次的な血流・エネルギー代謝の変化が起こる。

てんかんの治療において我が国では欧米との Drug lag が 10 年以上存在するとされていたが、この数年でガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムなどいわゆる新規抗てんかん薬が相次いで発売、また、いくつかの薬剤の治験が進行中、あるいは承認申請中であり、これらの Drug lag も徐々に解消されつつある。

てんかんの我が国での有病率は約 1% とされているため、推定でも約 100 万人以上の患者が存在することになる¹⁾。このうち、てんかん症候群または発作型に適切な抗てんかん薬を、これら新規抗てんかん薬を含め、単剤あるいは 2~3 種類以上、かつ十分な血中濃度で 2 年以上治療しても、発作が 1 年以上抑制されず、日常生活に支障をきたす、いわゆる「難治性てんかん」と呼ばれる状態が約 10~15%、すなわち 10 万人以上存在する。しかし、このような薬剤抵抗性のてんかんについても、我が国でも積極的に外科治療が考慮されるようになった (エビデンスレベル I)²⁾。特に小児では、生命予後のみならず、精神運動発達や QOL の改善も期待できることから、国際抗てんかん連盟 (ILAE) の脳外科委員会では罹病 2 年以内の手術を推奨している (エビデンスレベル IV)³⁾。この背景には、SPECT、PET、MRI/MRS などの分子イメージング、近赤外分光法 (NIRS)、脳磁図などの画像診断の進歩と軟膜下皮質多切術 (multiple subpial transection: MST) など手術技術の発展によるものが大きい。

以上より、てんかん治療における分子イメージングの役割には大きく 2 つあると言える。ひとつは合併症・後遺症のない安全で有効なてんかん外科のための、てんかん焦点の決定とその範囲の正確な選定であり、もうひとつは神経・精神病態生理の理解や、抗てんかん薬の選択・開発などに関連するものである。そして、その手法とし

ては、神経伝達物質や受容体、炎症マーカーなど生化学的分子イメージングと、二次的に起こる血流やブドウ糖代謝の変化をみるイメージングに分けることができる。

1. 生化学的分子イメージング

1.1 GABA_A 受容体

GABA はてんかんにおいて抑制系の神経伝達物質として非常に重要であり、実際、いくつかの抗てんかん薬は GABA 作動性の機序により、抗てんかん作用を発揮している。例えば、バルプロ酸は GABA 分解酵素を阻害、GABA 誘導体であるガバペンチンは GABA トランスポーターを活性化することで GABA を増加させる。また、ベンゾジアゼピン系、フェノバルビタール、トピラマートは GABA_A 受容体のクロールチャネルでのクロール流入を促進しその機能を増強する。GABA_A 受容体にはベンゾジアゼピン (BZP) 結合部が存在し、イミダゾベンゾジアゼピン系物質である flumazenil は、BZP 受容体に高い親和性及び特異性を有するが、BZP 様作用をほとんど示さないことから [¹¹C]あるいは [¹⁸F]flumazenil-PET がてんかん焦点の検出に用いられてきた⁴⁾。てんかん焦点では集積低下を認めるが、FDG-PET での集積低下部位より限局されており、また発作頻度や脳波所見ともよく相関するため、FDG-PET より有用とする報告もある。また、平成 16 年に [¹²⁵I]homazepam (ベンゾジアゼピン) が SPECT 製剤として「外科的治療が考慮される部分てんかん患者におけるてんかんの診断」に保険適応となった。脳血流 SPECT で検出できない焦点の描出が可能であるケースも少なくない (エビデンスレベル III)⁵⁾。

1.2 セロトニン (5-hydroxytryptophan : 5-HT)

いくつかの抗てんかん薬、例えば、バルプロ酸、ラモトリギン、カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミドは 5-HT の濃度を上昇させることが知られているが、5-HT は GABA の放出を促進することで間接的に抗てんかん作用をもつ。病理学的にも切除されたてんかん焦点である海馬や皮質形成異常の組織で 5-HT 神経の Hyperinnervation が認められたとする報告もあり、5-HT はてんかんにおいて抑制系の神経伝達物質として重要な役割を果たしている⁶⁾。

1.2.1 α-[¹¹C]-Methyl-L-tryptophan (AMT)

AMT は脳内 5-HT 合成能を測定することを目的に 5-HT の前駆物質であるトリプトファン α 位をメチル化することで開発されたリガンドである⁷⁾。てんかん焦点では集積上昇が認められる。我々はこれまでに、MRI で複数の病変のある結節性硬化症⁸⁾ や皮質形成異常⁹⁾ において、脳波や FDG-PET では焦点の決定ができなかった症例においても AMT-PET のみが集積を示し、焦点の決定における有用性を報告した。(図 1) また、MRI では萎縮

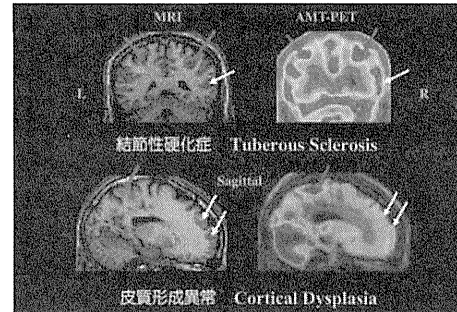


図1 AMT-PETによるてんかん焦点の検出例

上段: 結節性硬化症、下段: 皮質形成異常
MRI では複数の病変があるが、AMT-PET でのみ集積増加が認められるもの (マゼンダ) と集積が認められないもの (白) が存在し、てんかん焦点の決定に有用であった。(左: MRI 右: AMT-PET)

の認められない側頭葉てんかんにおける焦点の検出においても AMT-PET は有用であった⁹⁾。

一方、キヌレニン経路は通常トリプトファンのマイナーな代謝経路であるが、てんかんではこの経路が活性化されている可能性、また、この経路の代謝産物であるキノリン酸は神経細胞毒としてけいれんを誘発することから、てんかんにおける AMT の集積増加はこの経路の活性化を見ているのではという議論もある。

1.2.2 5-HT_{1A} 受容体

5-HT 受容体は、ほ乳類においては 14 種以上存在するとされているが、このうち、てんかんでは 5-HT_{1A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇ との関連が示唆されている。特に、5-HT_{1A} 受容体は、そのノックアウトマウスでてんかん閾値が低下すること、5-HT_{1A} 受容体作動薬が抗てんかん作用を有することが知られている。そこで、選択的 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬である [¹¹C]-WAY100635、¹⁸F-FCWAY、¹⁸F-MPPF を用いた側頭葉てんかんや若年性ミオクロニーてんかんにおける PET 研究が行われており、てんかん焦点での集積低下が報告されている¹⁰⁾。今後、これら各 5-HT 受容体の選択的イメージング研究により、てんかんの病態生理における 5-HT の機能のより詳細な理解やそれらに基づいた薬剤開発に加え、キヌレニン経路との関連も明らかになるものと思われる¹¹⁾。

1.3 グルタミン酸/ N-methyl-D-aspartate (NMDA)

代表的な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸も当然てんかんにおいて重要な役割を果たしている。グルタミン酸受容体は大きくイオンチャネル共役型受容体と、G タンパク質共役受容体である代謝型グルタミン酸受容体に分類され、さらにイオンチャネル共役型は NMDA 受容体、AMPA 受容体、カニン酸受容体に分類される。フェニトイン、カルバマゼピン、ゾニサミド、バルプロ酸、ラモトリギンは Na チャネルを抑制、エトサキシミドは T 型 Ca チャネルを抑制することで抗てんかん作用をもつ。新規抗てんかん薬であるトピラマートは GABA_A 受容体機能の増強、炭酸脱水酵素阻害、電位依存性 Na チャネル抑制、電位依存性 L 型 Ca チャネル抑制に加え、AMPA/カニン酸型グルタミン酸受容体機能を抑制するなど多彩な作用にて抗てんかん作用を発揮している。

てんかんにおけるグルタミン酸/NMDA 系の PET 研究としては、NMDA 受容体拮抗作用を持つ S-[N-methyl-¹¹C]ketamin を用いた内側側頭葉てんかんでの報告がある。この検討では、焦点部位の発作開始時の取り込みは対側に比べ低下し、FDG-PET とよく相関していた。しかし、グルタミン酸/NMDA に関する分子イメージング研究はてんかんの病態における重要性にも関わらず、それほど進んでいないのが現状である¹²⁾。

1.4 ドパミン

ドパミンは線条体を中心に、D₁/D₂ 受容体を介しててんかんに関連している。海馬硬化症における [¹⁸F]-fluoro-L-Dopa を用いた検討では、黒質・被殻、患側海馬での集積低下が報告されている。また、D₂/D₃ 受容体が高い親和性を示す [¹⁸F]-Fallypride を用いた側頭葉てんかんでの検討では、側頭葉極を含む側頭葉で集積低下が見られたが、海馬では認められなかった。これらの事より、ドパミンは「ictal onset zone」(発作起始領域) ではなく、いわゆる「irritative zone」において、間接的にてんかんに関与していることが示唆される¹³⁾。

1.5 その他の神経伝達物質等の分子イメージング

てんかんに関するその他の神経伝達物質等の分子イメージングとして、ニコチン受容体、メチルコリン、アデノシン受容体、オピオイド、ヒスタミン、メチオニン、アクリン酸に関するリガンドの開発と PET による検討の報告も散見され、今後更に様々な検討が期待される¹⁴⁾。

1.6 炎症の分子イメージング

近年、てんかんの病態生理におけるグリア細胞や炎症の重要性が報告され、バイオマーカーとしての炎症関連物質の分子イメージングが注目されている。マイクログリアやアストロサイトが活性化されると、ポスタシウムや水分子のチャネルの変化が起き、グルタミン/グルタミン酸回路やグルタミン酸受容体の変化、神経栄養因子や様々なサイトカイン、ケモカイン、プロスタグリン、補体、接着因子などの放出により、神経細胞障害を引き起こされる。このように、てんかんにおける炎症性マーカーの測定はその病態生理の理解や新しい治療戦略のため重要である。これまで、活性化されたマイクログリアの分子イメージングとして、¹¹C-PK11195 や ¹¹C-PBR28 などによる PET イメージングが試みられている¹⁵⁾。活性化マイクログリアでは、炎症マーカーである Translocator Protein (TSPO) (18kDa) が過剰に発現され、側頭葉てんかんでの海馬硬化にも関連していることが報告されている。PK11195 や PBR28 は TSPO のイメージング目的に開発されたリガンドであるが、PK11195 よりも TSPO 特異性の高い PBR28 を用いた側頭葉てんかんにおける検討では、海馬、扁桃、紡錘回などの焦点に高い集積が認められている¹⁶⁾。また、MRS による活性化アストロサイトのイメージングも試みられている¹⁷⁾。グリアの活性化による様々なサイトカインや補体等により代償機転として起こる脳血脳関門 (Blood-Brain Barrier: BBB) 障害のイメージングも、炎症やてんかんのバイオマーカーとして有用であろう¹⁸⁾。

2. 血流・エネルギー代謝のイメージング

2.1 SPECTによる脳血流イメージング

^{99m}Tc-ECD や ^{99m}Tc-HMPAO による脳血流イメージング

が、発作時にてんかん焦点部位の血流増加が認められることが多いこと、これらの核種と機器は比較的多くの施設でも施行可能であることから最も広く用いられている¹⁹⁾。しばしば発作時の画像のみでは焦点がわかりにくい場合もあるが、このような場合には発作時の画像から発作間欠時の画像を差し引き、更に、MRI に重畳する SISCOM (subtraction ictal SPECT coregistered to MRI) が有用である (エビデンスレベル III)¹⁹⁾。ただし、ビデオ脳波同時記録などを利用し、発作に合わせてタイミング良くトレーサを静注、撮像する事が重要である。また、発作時の血流増加が、1~2 分後に血流低下に転じ、焦点周囲や焦点以外にも血流増加が見られる、いわゆる "postictal switch 現象" と呼ばれる問題も存在する²⁰⁾。

2. 2 FDG-PET

てんかんという異常神経活動の際のブドウ糖/エネルギー代謝の変化を捉えることで、てんかん原性焦点を診断するという方略から FDG-PET が用いられる。我が国でも平成 14 年 4 月に「難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる患者」を対象に保険適応となった。てんかん発作中の FDG-PET では、ブドウ糖代謝が亢進していることが知られているが、逆に発作間歇期に糖代謝が低下する。このブドウ糖代謝の低下は発作の焦点を含む範囲にみられる。焦点検出率は報告により異なるが、概ね 80-90%程度と脳血流 SPECT に比べ高いとされている (エビデンスレベル III)¹⁹⁾。一方、問題点として、前頭葉てんかんなどでは視覚的評価が困難で SPM (Statistical Parametric Mapping) などの統計解析が必要であること、一般的に非発作時の集積低下は焦点部より広範囲であること、側頭葉てんかんなどでは焦点以外の集積低下も見られることなどがあげられる¹⁹⁾。

3. マルチモダリティによるイメージング

これまで述べてきたように、てんかんの原因は様々であるため、多くの施設で最もよく利用されている脳血流 SPECT や FDG-PET であっても、いわゆるゴールドスタ

ンダードではない。FDG-PET では、二次的なブドウ糖代謝の変化を見ているため、時間分解能に加え、しばしば焦点を含む広い領域での集積や、線条体、視床、対側の小脳など焦点以外での集積が認められるという課題がある。最近、脳波と FDG-PET の同時計測の試みが報告されたが¹⁰⁾、このようなマルチモダリティによるイメージングは双方の欠点を互いに補完することができる。このように、てんかん外科における焦点の決定に関しては、様々なリガンドによる分子イメージングや MRI/MRS、EEG/MEG、NIRS など様々なモダリティ、PET-MRI coregistration や SPM などの解析手法を含め、様々な手法を組み合わせ、包括的に判断する必要がある²¹⁾。

一方、PET や高磁場 MRI、MEG などの機器、様々なリガンドの合成は、どの施設でも可能ではないため、センター化、ネットワーク化が推進されるべきである。

今後、てんかんにおける様々な分子イメージング研究の更なる発展により、より詳細な病理理解やてんかん外科の進歩、新規抗てんかん薬や新しい治療戦略の開発などに繋がることを期待している。

文献

- 1) 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン作成委員会」：
てんかん治療ガイドライン 2010 医学書院 東京、2010
- 2) 中井昭夫、米倉義晴：臨床医とコメディカルのための最新クリニカル PET 先端医療技術研究所 東京、192-197、2010
- 3) Diksic M, et al: Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 10: 1-12, 1990
- 4) Fedi M, et al: Epilepsy Research 52: 203-213, 2003
- 5) Fedi M, et al: Neurology 57: 1629-36, 2001
- 6) Natsume J, et al: Neurology 60: 756-61, 2003
- 7) Hirvonen J, et al: J Nucl Med 53: 234-40, 2012
- 8) Vezzani A, et al: Biomark Med. 5: 607-14, 2011
- 9) 百瀬敏光、五十嵐 隆：小児科臨床ピクシス 小児てんかんの最新医療 中山書店、東京、112-113、2008
- 10) Hur YJ, et al: Yonsei Med J 54: 572-577, 2013

PET ニュース 2 シーメンス 新型 PET・CT システム「Biograph mCT Flow」を販売開始 新技術搭載で、被検者一人ひとりの撮像条件・範囲に合わせた検査を実現

シーメンス・ジャパン株式会社は、現行のステップ&シュート方式に加え、速度可変型連続移動スキャン機能「FlowMotion」を搭載した新型 PET・CT システム「Biograph mCT Flow」の販売を 8 月 24 日より開始した。新たなスキャン技術の搭載により、PET・CT 検査の撮像方法、データ収集および画像再構成のプロセスを一新し、被検者一人ひとりに最適な検査を実現する。年間販売台数は 30 台程度を予定している。

FlowMotion は、被検者ごとに異なる臓器の大きさや条件を考慮し、高分解能撮像や呼吸同期設定、高速スキャンなどのさまざまな撮像条件を、被検者一人ひとりに合わせて設定をすることが可能。また、リニアモーター駆動式寝台を採用しているため、撮像範囲をミリ単位でコントロールでき、精密なデータを収集しながら極めて自由度の高い検査ができる。

これまでの PET 検出器のサイズに応じてスキャン範囲が固定された撮像では、必要以上に撮像範囲が大きくなるケースがあったが、FlowMotion では必要な範囲のみに合わせて撮像できるため、不要な CT データの収集がなく、被ばくが低減される。

また、FlowMotion による PET 検出器のサイズに制限されない撮像法は、全身領域の信号/ノイズ比の一定化に向けた技術であり、撮像範囲全体において優れた定量性を発揮し、治療後のモニタリングなど長期間にわたり高い定量性・再現性を実現した。

さらに、大口径 78cm、ショートポアコンセプトの Biograph mCT Flow は、被検者の負担を大きく低減すると共に、例えば腕を上げて検査をするなど、放射線治療中の体位を考慮して行われる治療計画応用としての PET・CT 検査にも最適。

PET・CT 装置は販売開始から約 10 年が経過し、機能画像と形態画像を密接に関連付けられることから、がん診断には欠かせないモダリティとなった。今後はさらに、病期あるいは転移診断に加え、治療効果の確認や治療方針の決定に必要な、より確かな情報を提供することが求められている。

Biograph mCT Flow は PET・CT 検査にさらなる自由度をもたらすことができるため、高い定量性を有し、より精度の高い診断や効果的な治療が期待されている。

論 説

発達障害者雇用は戦略である

～まずは発達障害への正しい理解と合理的配慮から～

中井 昭夫

福井大学 子どものこころの発達研究センター 特命准教授

The Employment of People with Developmental Disorders, as the National Growth Strategy - First Things First: A Proper Understanding and Reasonable Accommodation -

Akiyo NAKAI, M.D., Ph.D.

Research Center for Child Mental Development, University of Fukui

経済再生・景気回復、被災地の復旧・復興が喫緊の課題である我が国の「成長戦略」の柱のひとつとして「発達障害者雇用」が位置づけられた。しかし、国民レベルでの発達障害の認知は未だ不十分であり、我が国の「ものづくり」を推進する創成にも、まず、発達障害の正しい理解や啓蒙、「合理的配慮」と呼ばれる環境整備、雇用側のメリットの創成と支援、これらを支援する人材育成が重要である。そして、発達障害という特性のある人が、その「人格、才能、創造力、精神的及び身体的な能力」を可能な最大限まで発達させ（最適化）、社会に参加することのできる、優しく強い「共生社会」の実現が求められる。

キーワード：発達障害者雇用、成長戦略、生活障害、合理的配慮、最適化

1. 成長戦略としての発達障害者雇用

世界的な昨今の経済状況に加え、未曾有の大震災と原発事故という国難を経験した我が国としては、経済再生・景気回復、被災地の復旧・復興は喫緊の課題である。このような中、平成22年政府の政策会議「雇用戦略対話」において、我が国のこれからの「成長戦略」として、成長分野を中心とする雇用創出、職業訓練・生活保障によるトランポリン型の「第二セーフティネット」の確立、ワークライフ・バランス、女性・高齢者がいる等の労働参加促進や多様な働き方の確保などを内容とする「雇用戦略」が示された。これを受け「雇用戦略基本方針2011」として「法定雇用率を達成するための取組の強化、障害者権利条約の批准に合わせた障害者雇用促進法の見直しの検討、国及び地方公共団体における知的障がい者、精神障がい者、発達障がい者等の一層の雇用拡大に取り組む」こととなっ

た。更に、障害者雇用に関しては、従来から身体障害、知的障害については周知されているものの、精神障害については立ち遅れており、中でも発達障害についてはその体制が特に不十分であったため、平成23年公布の障害者基本法の改正により「発達障害者については、従来から精神障害者に含まれるものとして法に基づく給付の対象となっているところであり、引き続きその旨の周知を図る」とされたところである。

このように、発達障害者雇用は我が国のこれからの成長戦略の大きな柱の一つとして位置づけられており、その後政権交代となったものの、これら基本的な考えの重要性は変わらないと考えられる。しかし、発達障害の国民的な理解については、まだまだ十分と言える状況になく、発達障害者雇用を推進し、我が国の「ものづくり」を進展させていくためには、まず、発達障害の理解・啓蒙の促進、いわゆる「合理的配慮 Reasonable Accommodation」と呼ばれる環境整備（場所

づくり)、また、雇用側のメリットの創成と周知、これらを支援・推進できることのできる人材育成(ひとづくり)が重要である。

2. 発達障害とは

発達障害者雇用を推進するには、まず、国民レベルでの発達障害についての認知や正しい理解が肝要である。近年、成人の発達障害に関するものも含め、多くの一般向けの入門書[1,2,3]や専門書も出版されているので、詳細はそれらに譲ることとし、ここでは発達障害についての最近の考え方や2013年に発表された国際的診断基準の主な変更点などについて紹介する。

2.1 発達障害者支援法における定義

身体障害、知的障害については、様々な法律に基づいた支援の対象にあったが、我が国においては「発達障害」に関してはその狭間で長く法的な裏付けがないまま放置されている状況にあった。このような中、ようやく平成16年末に超党派の議員立法として成立し、翌年4月に施行された「発達障害者支援法」において初めて「発達障害」が法的に定義された。この法律において「発達障害」とは「自閉症、アスペルガー症候群その他の広汎性発達障害、学習障害、注意欠陥多動性障害、その他これに類する脳機能の障害であってその症状が通常低年齢において発現するものとして政令で定めるものをいう。」(第2条第1項)と定義されている。そしてこの「政令」には、「脳機能の障害であってその症状が通常低年齢において発現するものうち、言語の障害、協調運動の障害、その他厚生労働省令で定める障害」とされており、更に、ここでの「厚生労働省令」で定める障害として「WHO(世界保健機関)のICD-10(疾病及び関連保健問題の国際統計分類)における「心理的発達の障害(F80-F89)」及び「小児(児童)期及び青年期に通常発症する行動及び情緒の障害(F90-F98)」に含まれる障害」が医学的・生物学的には様々な議論も想定されるが、少なくとも法律上の「発達障害」に該当する。

2.2 発達障害とは

近年の様々な医学、脳科学研究から「発達障害」とは、遺伝的素因と環境との相互作用による、高次の「脳機能」の発達のアンバランス・偏り(発達不均等: Developmental Imbalance)と理解されている。更に最新の研究からは、ある特定の遺伝子の異常や多型のみ

でも説明できず、生後の生育環境等によるものでもなく、更に、ある単一の脳領域の機能のみでも説明できず、複雑な相互作用の連続的変化の、ある時点での側面を見ているだけではないかと考えられている。

しかし、これらについて語りだすと話が複雑になりすぎるため、ここでは国際診断基準であるDSM(米国精神医学会による精神障害の診断と統計の手引き)にある、代表的な4つのカテゴリについて紹介する。

2.2.1 自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD)

「自閉症スペクトラム障害:ASD」とは、対人関係(社会性とコミュニケーション)の質的な異常とこだわりや行動・興味の限定的パタンを特徴とする発達障害のことを指す。ローラ・ウィングは「こだわりや行動・興味の限定的パタン」の代わりに「想像力の障害」ということを提唱しているが、これについても誤解が多く、ASDのある人は、決して空想や新しいものを創造する「想像力」がないのではなく、彼女の言う「想像力の障害」とは暗黙の了解などの理解、見通しをたてるのが苦手という事を意味している。

ASDの一般社会における大きな誤解の最大の原因は、自閉症を最初に報告したレオ・カナーが統合失調症の最早期の発症型、あるいはその近縁の障害ではないかと考え、その行動を表現する際に統合失調症の症状のひとつであるAutismという用語を用いたこと、更にその日本語が「自閉」と翻訳されている点だと思われる。実際、医学の歴史の中でも「小児精神病」とされていた暗黒の時代も存在し、また現在でも「自ら」「閉じこもる」という漢字のイメージから「うつ病」「ひきこもり」「内向的」等と誤解されていることも多い。更に、ほぼ同義として、DSMでの「広汎性発達障害 Pervasive Developmental Disorder: PDD」という用語の存在、乳幼児期に言語発達の遅れのない「アスペルガー障害」への認知や関心の高まりと自閉性障害との異同についての議論、更にIQ70以上、すなわち知的に遅れないものを「高機能自閉症(広汎性発達障害)」と呼ぶ場合があるが、この「高機能」という表現が、知能が非常に高いのではという誤解を生むなども混乱の原因と考えられる。2013年に発表されたDSM-5(第5版)からは、自閉性障害やアスペルガー障害は連続したスペクトラムとして「自閉症スペクトラム障害」に統一される一方、支援の必要度で重症度を分類するなど、より実践臨床に沿ったものとなった。

また、ASD では、感覚の過敏や鈍麻と表現される独特の身体機能の問題も多い。これらはしばしば、当事者の様々な生活場面での一番の「困り感」であることも私達支援者は留意すべきである。最新の当事者研究からは自閉症の本質は、実は身体感覚や視聴覚等の情報統合の困難であり、空腹感や疲れの感覚、目の前の人の顔や表情の認知も含めて、「大量の身体内外の情報を絞り込み、意味や行動にまとめあげるまでがゆっくりに状態で、しかも一度できた意味や行動のまとめあげボタンも容易にほじけやすい」という「情報のまとめあげ困難説」[4]が提唱されている。実際、DSM-5 では、これら感覚の過敏・鈍麻、感覚刺激への強い関心などが診断基準に盛り込まれた。アスペルガー障害も含めたスペクトラムとして捉えた場合、ASD の頻度は約 1%、すなわち 100 人に一人程度存在すると報告されている。

2.2.2 注意欠陥・多動性障害 (Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder: AD/HD)

注意欠陥・多動性障害(AD/HD)とは、人間の行動を「不注意」「多動」「衝動性」という3つの観点から評価した際に、その著しく不適切なレベルの神経生物学的な状態とされている。発達障害の中でも AD/HD は比較的研究が進んでおり、ある遺伝子のタイプ(多型)の組み合わせと妊娠中の喫煙や産前産後の環境との関連、基本的にはドパミン、ノルアドレナリンという神経伝達物質が関連する前頭葉での実行機能と線条体での報酬系と呼ばれる脳機能の障害ということが分かってきている。AD/HD における一般での大きな誤解には、動き回らないので多動はない、好きな事には集中できているので不注意、注意欠陥ではない、女性にはないということが挙げられる。小児期では授業中の立ち歩きなどがある場合も多いが、概ね成長につれ、目立つ多動は減少する。しかし、成人の AD/HD でもよく観察すると、それぞれ、ウロウロとすぐいなくもなかったり、座っていても姿勢を頻りに変えたり、箸を揺すりやペンで手遊びしていたり、早口で喋りまくる言葉の多動などが認められる。また、集中できないのは興味や関心のない、いわゆる「課題」に対してであり、逆に興味・関心のあることについては食事をとるのも忘れるほど集中し過ぎてしまうこともあり、近年では小脳での時間処理の問題も示唆されている。小児期では多動のある男児が目立つので、女性には少ないのではとされていたこともありますが、男児の多動

は先に述べたように成長につれて一見目立ちにくくなり、また、不注意優勢型の女児は教育現場では気づかれにくく、高い実行機能を必要とする家事や育児などをやるようになり、ようやく気づかれることも多く、成人での性比はほぼ 1 対 1 という報告もある。AD/HD は比較的薬物療法が有効な発達障害である。我が国でも小児では 2 つの製剤の使用が認められており、成人の AD/HD に対する薬物療法も可能になりつつある。DSM-IV (第 4 版)では広汎性発達障害と AD/HD の両者の診断基準を満たす場合は、重複診断・診断併記は認められず、「自閉性障害」と診断するという制約があった。しかし、実際には両者の併存は多く存在し、ASD における AD/HD 症状については、AD/HD の薬物療法が有効であるなど臨床的な矛盾を抱えていた。今回の DSM-5 ではこの両者の併存がようやく認められた。AD/HD の頻度は世界的にも約 3~5%、すなわち 100 人に 3~5 人程度存在するといわれている。

2.2.3 学習障害 (Learning Disorder: LD)

文部科学省によれば学習障害とは、「基本的には全般的な知的発達に遅れはないが、聞く、話す、読む、書く、計算する又は推論する能力のうち特定のものの習得と使用に著しい困難を示す様々な状態を指す。原因として、中枢神経系に何らかの機能障害があると推定される」と定義されている。DSM-IV では大きく「読字障害」「書字表出障害」「算数障害」に分類される。一方、欧米でよく用いられている「発達性ディスレクシア」は、我が国では「読み書き障害」とも呼ばれ、国際ディスレクシア協会の定義によれば、「神経生物学的原因による特異的な学習障害で、単語認識の「正確」かつ(または)「流暢さ」の困難、綴りとデコーディングの稚拙さを特徴」とし、「典型的には、言語の音韻的要素に関する障害」とされている。「文字」とは音や意味を表す単なる「記号」であり、人類の歴史の中では話し言葉より後に出現したもので、「デコーディング」とは、耳から入る「音」と目でみた「記号」を結びつける脳内プロセスである。実際に脳機能画像研究により、「聴覚性(音韻性)ディスレクシア」ではデコーディングを行う脳部位(頭頂側頭部)の活動が低下していること、しかし、効果的な学習により比較的流暢に文字が読めるようになると、定型発達と同じような神経ネットワークが再構築されていることが確認されている。また、私たちは文章を読む際に、単語や区切りなどいくつかの文字をまとまりとして認識する(チャ

ンキング)ことで、速く流暢に読むことができるのであるが、発達性ディスレクシアではこの脳部位(後頭側頭部)での機能不全は比較的に残りのやすいと言われていた。「読み障害」のもう一つの大きなタイプとして「視覚性ディスレクシア」と呼ばれる状態がある。視覚的大細胞系と呼ばれる経路の関与が示唆されており、文字が揺らんだり、歪んだりして見えてしまうが、これらはカラーフィルターなどを使用することで軽減することができる。学習障害の頻度は世界的には約 6%といわれているが、「読み書き障害」の顕在化は、文字や言語体系、歴史・文化・社会により異なる。日本語にはひらがな、カタカナ、漢字の 3 種類の文字があり、より複雑な事に加え、最近まで臨床的に有用な検査方法もなかったため、日本における頻度は未だ確定したものはない。文部科学省の調査では通常学級に在籍する「学習面で著しい困難を示す」児童・生徒は 4.5%とされ、また、研究的には約 1~2%という報告もある。

DSM-5 では学習障害は Specific Learning Disorder として、「読み障害」では正確性、流暢性に加え、読解力が「読む能力」として、「書き障害」ではスペルの正確性、文法・句読の正確性、文章表現の明晰さ・構成力までが「書く能力」として、「算数障害」では数の概念、算術的記憶、正確で流暢な計算に加え、正確な数学推理までが「算数の能力」として定義されたが、これら各々の基準も曖昧で、実際の評価・診断方法も確立していないため、教育・医療現場での新たな混乱などが想定される。

2.2.4 発達性協調運動障害 (Developmental Coordination Disorder: DCD)

いわゆる「不器用」「運動音痴」と呼ばれる状態で、視覚・触覚・固有覚・位置覚など感覚の入力から、出力である運動制御までの「脳機能」のひとつである「協調」の発達の問題である。「協調」はバランスや姿勢制御、手と目の協応を必要とする運動やスポーツに限らず、会話での発声・構音、食事での咀嚼・嚥下、箸やナイフ・フォークの使用、衣類の着脱、描画・書字、道具の使用など様々な日常生活場面に必要な重要な「脳機能」である。また、従来考えられていたより高い頻度で青年・成人期になっても残存し、成人でも書字や細かい手作業、料理やメーカーキャップ・髭剃り、姿勢の保持など日常生活や職業上の大きな困難となり、社会参加が妨げられ、うつ病・不安障害や肥満・糖尿病・高血圧など生活習慣病、

心筋梗塞や脳卒中など心血管障害につながることも問題となっている。世界的な報告では、その頻度は約 6~10%と非常に多い状態にもかかわらず、我が国では保育・教育現場や職場はもとより、医療・療育現場においても「不器用さ」が「脳機能」である「協調」の「発達障害」であるという理解や認知は非常に低い。また、DCD は AD/HD の約 50%、学習障害(LD)の約 50%に併存する。DSM-IV での診断基準では広汎性発達障害を除外することとされているが、臨床の現場では、ASD に「不器用さ」を併せもつことはよく知られている。実際、オーストラリアやスウェーデンのアスペルガー障害の診断基準には「不器用さ」という項目があり、我々の検討でも高機能広汎性発達障害の約 40%にかなりの程度の「不器用さ」があることが示唆されている。この点についても DSM-5 では両者の併存が認められ、より臨床に即した変更となった。最新の脳機能研究によれば協調には前頭葉、頭頂葉、基底核、小脳などが関与し、また、粗大運動が苦手だが微細運動は得意で手先が非常に器用なタイプ、逆に粗大運動は得意でアスリートであるが、微細運動が苦手なタイプが非常に多いなど幾つかのサブタイプの存在も示唆されている。

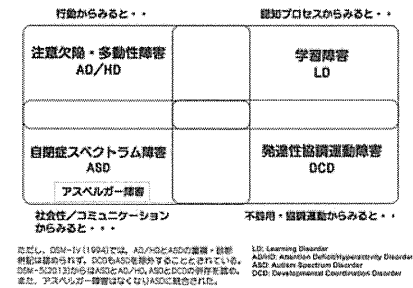


図 1. 主な発達障害の関係

これらの発達障害の現在の診断基準では様々な制約があるが、実際の臨床においては、一個人にいくつかの障害が複雑に重なりあっている(図 1)、また、その行動や認知のパターンを「障害特性」と呼ぶが、その表れ方は同じ診断名でも様々であり、更に、これらは、定型発達とされている人からの連続したスペクトラムとして捉えると、チェックリスト形式の操作的診断である DSM や ICD など診断基準の限界、また、後述する「日常生活での困難さ」という観点から言えば、どこからが「障害」であると誰が線を引くのか、しかも、歴史・

文化・社会など周囲の環境との関係や、発達障害も「発達する」ことによってそれらが顕在化するかどうかは変化するという点、加えて、従来の「性格」や「気質」と呼ばれるものとの区別が困難な部分もあり、これらが「発達障害」に対する一般の理解を更に混乱させている一因ともなっている。

3. 障害って？「新しい障害観」

「発達障害」というと、しばしば「病気ですか？」「治りますか？」というような質問があったり、また、その偏見から「障害」を「障がい」「障得」と表記すべきであるという単なる「言葉遊び」ではと当事者自身・当事者団体自体からも揶揄されてしまうような議論に陥っている側面もある。一方、英語では Disorder 障害, Defect 欠損・欠陥, Disease/Trouble 疾患, Impediment 言語障害, Impairment 機能障害, Disability 能力障害, Difficulty 困難, Barrier/Hurdle/Obstacle 障壁・障害物, Handicapped 社会的不利というように様々なニュアンスで使い分けられている。ここで「広汎性発達障害」、「学習障害」、「注意欠陥・多動性障害」、「発達性協調運動障害」などにおける「障害」とは、あくまでも英語では Disorder であって、「パセドウ病」「クローン病」などの Disease (疾患) ではないことに留意すべきである。Disorder は否定を表す接頭語である Dis と秩序・整然としている状態を表す Order からなっているように、本来「秩序が乱れている状態、不調、何らかの支障・困難が発生している状態」という意味である。国際的診断基準である DSM や ICD においても、ほとんどの障害の診断の条件に「社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の臨床的に著しい障害を引き起こしている」「学業成績あるいは日常生活の活動に明らかな支障をきたしていること」等という表現が盛り込まれている。すなわち、「発達障害」とは「ある行動をする際や日常生活を送る上で困っている状態」という「生活障害」であるという視点が我々支援者にはまず必要である。

WHO の新しい障害の捉え方である国際生活機能分類 (International Classification of Functioning, Disability and Health ; ICF) モデルでも、「健康状態」として何らかの遺伝的な素因による脳機能の発達のアンバランスがあり、結果「心身機能」として認知の偏りや行動パタンの特徴があったとしても、年齢や性別、ライフスタイルなどの「個人因子」との関係の中で、「環境因子」として周囲の理解や社会的サービス、環境整備などの

「促進因子」を強化すれば、「生活機能」としての「活動」や社会「参加」が可能となり「社会的不利」が生じないようにすることが可能ということが示されている。障害の有無にかかわらず、人格と個性を尊重する「共生社会」の実現を目的に 2006 年国連で採択された「障害者の権利に関する条約」[5]にも、「障害」とは「発展する概念」であり、「障害者と障害者に対する態度及び環境による障壁との間の相互作用」であって、「障害者が他の者と平等に社会に完全かつ効果的に参加することを妨げるものによって生ずる」ものとしている。私達がいわゆる「発達障害」とよばれる特性のある方を理解し、支援することで、日常生活などで困難や支障がなくなれば「発達障害」はもはや「障害」ではなく「支援の必要な強い脳の個性」となる。このように「障害」とはむしろ、私達の無知・無理解や Stigma という双方の間の Barrier/Hurdle/Obstacle (障壁・障害物) であり、まずこれらを取り除いていく必要がある。

4. 合理的配慮

「障害者の権利に関する条約」において「合理的配慮 Reasonable Accommodation」という重要な概念がある。「合理的配慮」とは、「障害者が他の者と平等にすべての人権及び基本的自由を享有し、又は行使することを確保するための必要かつ適当な変更及び調整であって、特定の場合において必要とされるものであり、かつ、均衡を失した又は過度の負担を課さないものをいう」と定義されている。我が国はまだ本条約の批准に向けて現在様々な法整備などを行なっている段階だが、2011年に改正された障害者基本法にも「社会的障壁の除去は、それを必要としている障害者が現に存し、かつ、その実施に伴う負担が過重でないときは、その実施について必要かつ合理的な配慮がされなければならない」と「合理的配慮」が盛り込まれた。

「障害者の権利に関する条約」第 24 条にもあるように、発達障害のある人が、「その人格、才能及び創造力並びに精神的及び身体的な能力をその可能な最大限度まで発達させ (最適化 Optimization)、自由な社会に効果的に参加することを可能とする」ためには、雇用側にも均衡を失せず、過度の負担を課さない適切な工夫が求められる。発達障害への「合理的配慮」の例として、ASD の場合、施設・職場などでの導線、備品の場所、1 日の作業過程等を絵や写真、文字を使って、視覚的にわかりやすく提示することなどが挙げられている。これ

らはすでに自閉症スペクトラム障害の治療方法のひとつとして世界的に広く用いられている、ノースカロライナ大学で開発された、Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children (TEACCH) プログラムそのものである。TEACCH では、その 4 つの基本的な手技として視覚的構造化、物理的構造化、ワークシステム、スケジュールの可視化があげられている。「視覚的・物理的構造化」とは、課題に集中しやすき環境をつくるために、視覚的な手がかりを利用し、活動の内容と場所が 1 対 1 で対応するようにパーティションや決められたスペースなどのワークエリアを設けることであり、「ワークシステム・スケジュールの可視化」とはワークエリアで行う課題の内容や量、課題が終了したら次にどうするかなどをわかりやすく可視化する方法である。

更に、感覚の問題 (感覚過敏や鈍麻) で、特定の音や光、臭いなどが問題になる場合は、静かな環境、耳栓やノイズキャンセリングヘッドホンの利用、サングラスやカラーフィルターの使用や蛍光灯から LED への変更、マスクや脱臭機・空気清浄機の使用など、また疲れや空腹の感覚がわかりにくい場合は、定期的な休憩時間をとることはもちろん、トイレや水分補給など休憩時間の過ごし方を決めておくなどいわゆる「ちょっとした」工夫や気配り・心遣いも「合理的配慮」にあたる。

このように、雇用側を含めた周囲に発達障害の理解や知識があれば、彼らの抱える困難や生き辛さが容易に理解できるとともに、それらを解決、支援する様々な専門的知識、ノウハウがすでに甚に多数蓄積されており [6]、それらを利用することが可能であると言える。

また、ユニバーサル・デザインを含め、このような観点から整備された、発達障害者にわかりやすい、また過ごしやすき快適な環境 (場所づくり) は、言語面でコミュニケーション障害が存在すると言える外国人労働者を含め、当然、定型発達の方にも有効で、分かりやすく、リスクやミスが少ない、また人に優しい職場環境を提供することになるのである。

5. 発達障害者雇用促進への施策～アメとムチ～

これら、発達障害者の雇用を更に拡大するため施策として、いわゆる「アメ」と「ムチ」が用意されている。「ムチ」としては、従来から「法定雇用率」が設定されており、雇用義務を履行しない場合、行政指導や、

なお改善が見られない場合、企業名の公表などがあるが、この雇用率が平成 25 年 4 月 1 日から民間企業では 1.8% から 2.0% に、公共団体では 2.1% から 2.3% に引き上げられた。また、障害者を雇用しなければならない事業主の範囲も、従業員 56 人以上から 50 人以上に変更された。ただ、雇用率順守ありきではなく雇用側、労働者側双方にメリットがある関係の構築が必要である。更に、本来であれば「雇用戦略基本方針 2011」にあるように国及び地方公共団体における雇用拡大が優先されるべきかとも思われる。

また、「アメ」としては、従来から、障害者手帳を取得している発達障害者の雇用にあたっては、ハローワーク又は有料・無料の職業紹介事業者の紹介により継続して雇用する場合、短時間労働で中小企業の場合 90 万円が助成される「特定求職者雇用開発助成金」が利用できる。しかし、診断はあるが、手帳を取得していない、あるいは近年増加している、手帳取得を希望しないケースに関して、高い能力やスキルをもつ発達障害者が「発達障害」として働くために、「発達障害者雇用開発助成金」が新しく創設され、今後、その周知とともに、利用が広がることが予想される。このように、発達障害の診断、あるいは雇用側に知識があれば、様々な支援に関する施策やノウハウの活用が可能となる。

また、平成 24 年厚生労働省「地域への就業支援の在り方に関する研究会報告書」[7]では中小企業等が安心して障害者雇用に取り組むために求められる支援として、雇入れ前から就業支援、定着支援、フォローアップ支援などにおける様々な課題やそれらに関する提言がなされており、今後、これらの推進には雇用、福祉、教育、医療等の各分野の連携が不可欠であるとしている。

実際に、発達障害者を雇用することで、雇用側のメリットとして、社会的な責任や地域貢献、社会的地位や企業・ブランドイメージの向上につながるだけでなく、企業に独自性や多様性、強みを与え、新しい可能性を生み出すチャンスになることが報告されている。このように、「企業戦略」として発達障害雇用を活かすためには、ややとすればチェックリスト等で「〇〇ができない」というマイナスポイントの積み上げのみでなく、一見「弱点」「欠点」とも思える発達障害の特性を職業上の「強み」とする「発想の転換」が必要である。例えば、実際に、プログラミングやソフトウェアの検証などで高く深い専門知識や技術を活かす、仕分けや繰り返しの作業、点検などでこだわりやルーチンを活かす、デザインや企画などで独特な発想や感性

を活かす、データ入力などで正確性や緻密さを活かす、製品管理や官能試験などで特殊な感覚の能力を活かす、など多くの実例報告があり、発達障害者や家族の自己理解や適切なジョブマッチングとともに、これらの成功事例を広く周知していくことも重要である。

6. 世界は発達障害が創ってきた

世界の偉人と呼ばれる人々の中にも、発達障害ではないかと分析されている人が多く存在していることはよく知られている。科学・技術の分野での例としては、レオナルド・ダ・ヴィンチ、ガリレオ・ガリレイ、トーマス・エジソン、アルバート・アインシュタイン、ビル・ゲイツなどがあり、いずれも素晴らしい発明や革新的技術を生み出した天才達であり、もはや、実は世界は発達障害が創ってきたと言っても過言ではない。加えて、このように伝記になるような天才でなくても、たくさんの起業家や技術者が我が国のみならず世界の「ものづくり」を推進し支えてきたはずである。

彼らの生きていた時代には、発達障害の概念はほとんどなく、確かに彼らにも様々な周囲の無理解や生き辛さがあったことはその伝記などからも伺えるが、一方で周囲の「弱み」も含めた「強い個性」としての理解や受容、素晴らしい才能や創造力に対する支援があったからこそ様々な偉業が達成できたと考えられる例も多く存在する。

我が国での「個性」とは平均した能力がある事が大前提で、更にそれに加えられた優れた能力であったり、またギフテッドとは、英才児、優秀児、天才児などと訳され、IQ>130 のいわゆる天才を指していたりするが、海外では知能を通常の発達検査で算出される従来のIQだけでなく、「多重知能」、「多重知性」という概念で捉えている。また、高い能力を持つ一方、発達障害などを抱える Twice exceptional (2E) と呼ばれる人への大学教育を含めたギフテッド・タレント教育や支援が行われており、今後我が国でもこのような視点での子どもの理解や教育の推進が望まれる。

7. まとめ

今後、我が国でも、発達障害を正しく理解することで、彼らの「弱み」を認めつつ、「逆転の発想」を含めた、特性を「強み」として活かす支援が進み、これからの「成長戦略」として「ものづくり日本」における「場所づくり」、「ひとづくり」を通して、我が国でも

「多様性の受容」や、優しく、強い「共生社会」が実現されることを強く願っている。

8. 謝辞

本論文の要旨は日本設備管理学会 北信越支部 公開シンポジウム「発達障害者が輝いて働けるための場所づくり・ものづくり・ひとづくり」(平成24年9月16日 福井)にて発表した。本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金「障害者対策総合研究事業」、北陸地区国立大学学術研究連携支援、及び厚生労働省 平成24年度障害者総合福祉推進事業により行った。

参考文献

- [1] 中山 和彦, 小野 和哉:「図解 よくわかる大人の発達障害」 ナツメ社 (2010)
- [2] 星野仁彦:「発達障害に気づかない大人たち」 祥伝社 (2010)
- [3] 星野仁彦:「発達障害に気づかない大人たち<職場編>」 祥伝社 (2011)
- [4] 綾屋 紗月, 熊谷 晋一郎:「発達障害当事者研究—ゆくりていねいにつながりたいたい(シリーズケアをひろく)」 医学書院 (2008)
- [5] 外務省: 障害者の権利に関する条約 (2007)
http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/treaty/shomei_32.html
- [6] 独立行政法人高齢・障害者雇用支援機構 障害者職業総合センター職業センター:「発達障害者の支援報告書関連図」(2012)
<http://www.nivr.jeed.or.jp/center/report/hattatsu.html>
- [7] 厚生労働省:「地域の就労支援の在り方に関する研究会報告書」(2012)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002gyh3.html>

著者紹介



中井 昭夫 (なかい あきお)
医学博士, 小児科専門医, 臨床発達心理士。昭和61年 福井医科大学卒業。平成3年 同大学院博士課程修了。福井医科大学救急部助手, 小児科助手, McGill 大学モントリオール神経研究所ブレインイメーシングセンター留学, 福井県こども療育センター主任医長等を経て, 平成23年より現職。