

Fig. 2. Behavioral results. These data are presented as the mean \pm standard error of the mean (SEM). (A) Accuracy for each condition for the CTL and ASD groups. (B) Response times for each condition for the CTL and ASD groups. (C) Frequency of gestures chosen in the AI condition. Blue: control (CTL) group, Red: ASD group. Asterisks between the AFTER and BEFORE conditions indicate a significant interaction between congruency and order; asterisks between the AC and AI conditions, and between other conditions indicate the result of post hoc pair-wise comparisons with Bonferroni correction (***) ($p < .001$).

We first evaluated these contrasts by defining the search volume as the whole brain. Subsequently, we conducted a region-of-interest (ROI) analysis by limiting the search volume to the EBA in each hemisphere.

3. Results

3.1. Behavioral results

3.1.1. Performance accuracy

The accuracy of both groups exceeded 90% in all conditions (Fig. 2A). A three-way analysis of variance (ANOVA) (2 levels of order \times 2 levels of congruency \times 2 groups) on the percent correct data revealed a significant interaction of order and congruency ($F(1, 39) = 19.8, p < .001$) and a main effect of congruency ($F(1, 39) = 16.4, p < .001$). In contrast, neither the main effect of group nor the interaction involving group was significant ($p > .05$ for each). Post hoc pair-wise comparisons revealed that accuracy during the AC (imitating) condition was significantly higher than during the AI condition ($p < .001$), whereas there was no significant difference between the BC and BI conditions ($p > .9$) (with Bonferroni corrections).

3.1.2. Response time (RT)

The same three-way ANOVA (order \times congruency \times group) on the RT data revealed a significant interaction of order and congruency ($F(1, 39) = 13.9, p < .001$), a main effect of order ($F(1, 39) = 23.1, p < .001$), and a main effect of congruency ($F(1, 39) = 11.1, p < .01$) (Fig. 2B). We observed neither a significant main effect of group nor an interaction involving group ($p > .5$ for both). Multiple pair-wise comparisons (Bonferroni-corrected) showed that the RTs were significantly longer in the AI condition than in the AC (imitating) condition ($p < .001$), whereas there was no difference between the BC (being imitated) and BI conditions ($p > .9$).

3.1.3. The frequency of gestures executed in the AI condition

We examined the frequency of gestures executed during the AI condition (Fig. 2C). A two-way ANOVA (number \times group) on the frequency data revealed a significant main effect of number ($F(4, 156) = 12.3, p < .001$), whereas there was no significant interaction of number and group ($F(4, 156) = 0.49, p > .7$). Regardless of the group, the "2" gesture was more frequently chosen than the rest

of the gestures (p values $< .001$ with Bonferroni correction). Collectively, the behavioral performances of the CTL group and the ASD group were similar.

In sum, the behavioral performance between the two groups was comparable. In both groups, the BC and BI conditions showed similar behavioral performance, whereas the AI condition was more difficult than the AC condition.

3.2. fMRI results

3.2.1. Whole brain analyses

3.2.1.1. Congruency effect in imitating (AC – AI and AC – FIX). We examined the overlap of activation between the contrasts of AC – AI and AC – FIX to reveal the brain regions involved in congruency effects in imitation. In both groups, this analysis revealed significant activation in the bilateral lateral occipito-temporal region (Fig. 3 and Table 3). More specifically, regions of activation in the CTL group included the bilateral middle occipital gyrus, bilateral fusiform gyrus and right inferior occipital gyrus. In the ASD group, the bilateral middle occipital gyrus, bilateral middle temporal gyrus and right inferior occipital gyrus were activated. No group differences were observed in the whole brain analysis.

3.2.1.2. Congruency effect in the BEFORE conditions (BC – BI and BC – FIX). We examined the congruency effect in the BEFORE condition (BC – BI) by evaluating the overlap of activation between the contrasts of BC – BI and BC – FIX. Neither of the groups showed significant activation across the whole brain.

3.2.2. EBA region of interest (ROI) analysis

In this analysis, we examined the congruency effects in the extrastriate body area (EBA) for imitating and being imitated. The EBA was defined by the independent localizer task. As we found no significant difference between the two groups in EBA activation, the ROI was defined as the intersection of the EBAs identified in the two groups. The conjunction analysis revealed that peak activity in both hemispheres was located in the middle occipital gyrus ($x = -52, y = -74, z = 2, Z$ value = 6.8, cluster size 6944 mm³ in the left hemisphere; $x = 48, y = -68, z = 2, Z$ value = 5.8, cluster size 8184 mm³ in the right hemisphere).

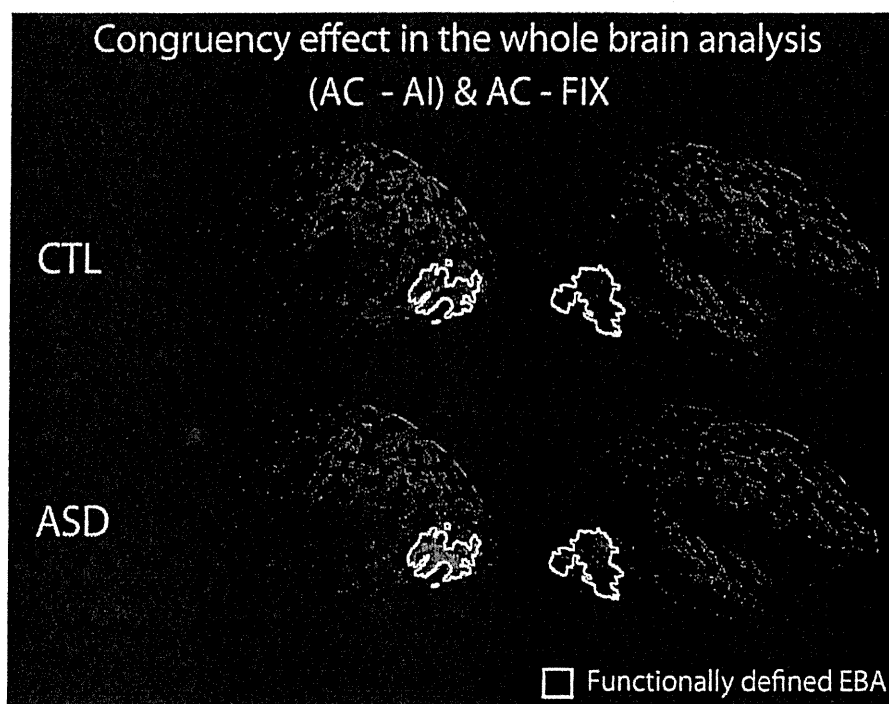


Fig. 3. Congruency effects in the whole-brain analysis. The congruency effect in the AFTER condition (AC – AI and AC – FIX) was superimposed on a surface-rendered T1-weighted MRI. There was no significant congruency effect in the BEFORE conditions in the whole brain analysis. CTL shows activation in the control group and ASD indicates activation in individuals with ASD. Regions within the white line indicate the overlap of the EBA between the CTL and ASD groups. The EBA was defined by the independent localizer task. As we found no significant difference between the EBA activation in the two groups, we defined the EBA as the intersection of the EBA between the two groups. The size of activation was thresholded at $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons over the whole brain, with the height threshold set at $Z > 3.09$.

We confirmed a congruency effect in the AFTER conditions within the bilateral EBA for both groups. However, no significant group difference was observed (Fig. 4A and Table 4).

A congruency effect in the BEFORE conditions, revealed as the overlap of activation between BC – BI and BC – FIX, was found in the left EBA in the CTL group (Fig. 4A). In the left EBA, the ASD group showed a reduced congruency effect in the BEFORE condition (BC – BI) relative to the CTL group (Fig. 4B, Table 5). In order to examine the patterns of activity in the left EBA, we extracted

the contrast estimates (i.e., activity relative to the FIX condition) at the peak coordinate of the left EBA ($x = -50, y = -68, z = -6$). A two-way ANOVA (congruency \times group) on the contrast estimates in the BEFORE conditions revealed a significant interaction of congruency and group ($F(1, 39) = 12.6, p < .01$), and a main effect of congruency ($F(1, 39) = 5.8, p < .05$). The CTL group showed a significant congruency effect ($p < .001$, post hoc pair-wise comparison with Bonferroni correction), while the ASD group did not show a significant congruency effect ($p > .8$).

Table 3
Whole brain analysis: Congruency effects in AFTER conditions.

Spatial extent test Cluster size (mm ³)	P values	MNI coordinate			Z value	Hem	Anatomical region
		x	y	z			
AC – AI and AC – FIX							
CTL							
6752	$p < 0.001$	-36	-88	4	6.53	L	Middle occipital gyrus
		-38	-64	-18	4.48	L	Fusiform gyrus
8888	$p < 0.001$	48	-64	0	6.46	R	Middle occipital gyrus
		42	-78	-8	6.12	R	Inferior occipital gyrus
		34	-46	-22	4.41	R	Fusiform gyrus
ASD							
7104	$p < 0.001$	38	-76	-8	5.99	R	Inferior occipital gyrus
		44	-72	2	5.3	R	Middle occipital gyrus
		44	-58	6	4.51	R	Middle temporal gyrus
3920	$p < 0.01$	-38	-74	2	4.82	L	Middle occipital gyrus
		-54	-60	2	4.37	L	Middle temporal gyrus
CTL – ASD							
n.s.							
ASD – CTL							
n.s.							

The statistical threshold was $p < .05$, corrected for multiple comparisons at the cluster level over the whole brain. The statistical threshold for the spatial extent test on the clusters was set at $p < .05$ and corrected for multiple comparisons. Hem, hemisphere; R, right; L, left. Note that neither the CTL nor the ASD group showed significant activation in the same contrasts in the BEFORE conditions (i.e., BC – BI and BC – FIX). n.s. indicates no significant activation.

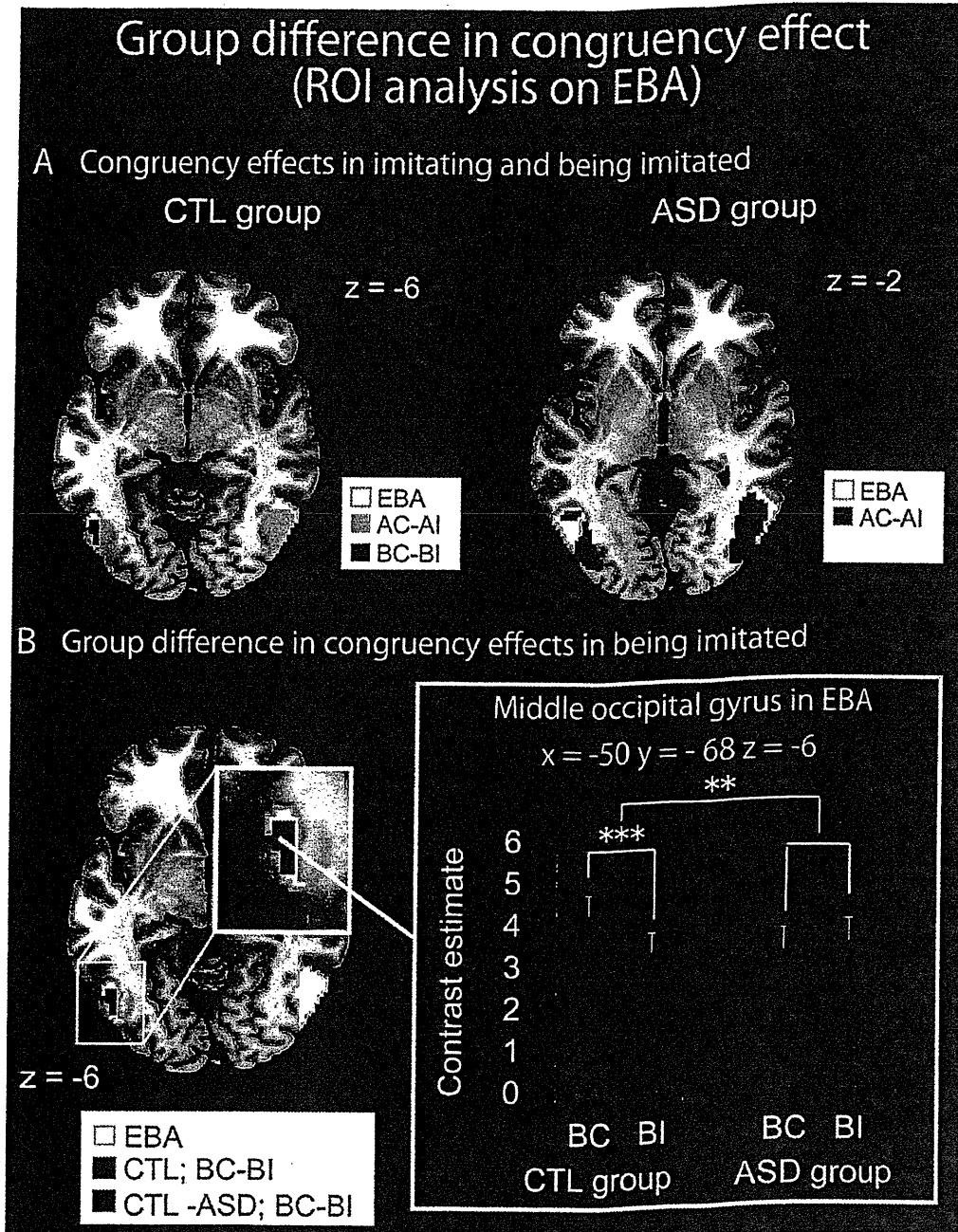


Fig. 4. Region of interest (ROI) analysis: congruency effect of AFTER (AC – AI) and BEFORE (BC – BI) conditions. White areas (surrounded by orange line) indicate the EBA, which was localized by an independent localizer task. As we found no significant difference between the two groups in EBA activation, we defined the intersection of the EBA between the two groups as the ROI. The height threshold was set at $Z > 3.09$. The threshold $p < .05$, corrected for multiple comparisons over the EBA. (A) Congruency effect in the AFTER conditions was depicted as the overlap of AC – AI and AC – FIX in the EBA. The red area indicates activation in the ASD group and the light blue area indicates activation in the control (CTL) group. (B) Group difference in the congruency effect in BEFORE conditions. The dark blue area shows the region where there was a congruency effect in BEFORE conditions in the CTL group (BC – BI and BC – FIX). The green area shows the region where there was a greater congruency effect in the CTL group than the ASD group. The inset graph shows activity relative to the FIX condition (i.e., the contrast estimates). Asterisks between the CTL and ASD groups indicate a significant interaction between congruency in the BEFORE condition and group (** $p < .01$); the asterisks between BC and BI show the result of the post hoc pair-wise comparison with Bonferroni correction (** $p < .001$).

As we included a small number of the female participants, we examined if the same result can be obtained without the female participants. The analyses on the contrast estimates of male participants showed the same results: a significant interaction of two-way ANOVA ($F(1, 36) = 11.6, p < .01$) and a significant congruency effect only in CTL group ($p < .01$).

3.2.3. Does the difference in IQ explain the attenuated congruency effect in being imitated?

The IQ differed between CTL and ASD groups (Table 1). Does this difference explain the reduced congruency effect in ASD during the BEFORE condition (BC – BI)? In order to address this point, we conducted the same analyses as Section 3.2.2 by including the FSIQ

Table 4
ROI analysis on EBA: congruency effect between AC (imitating) and AI conditions.

Spatial extent test Cluster size (mm ³)	P values	MNI coordinate			Z value	Hem	Anatomical region
		x	y	z			
AC – AI and AC – FIX							
CTL							
2928	$p < 0.001$	–38	–84	4	5.97	L	Middle occipital gyrus
5480	$p < 0.001$	48	–64	0	6.46	R	Middle occipital gyrus
ASD							
3048	$p < 0.001$	–38	–76	2	4.66	L	Middle occipital gyrus
		–54	–60	2	4.37	L	Middle temporal gyrus
4424	$p < 0.001$	44	–72	2	5.3	R	Middle occipital gyrus
		46	–62	–8	4.78	R	Inferior temporal gyrus
CTL – ASD							
n.s.							
ASD – CTL							
n.s.							

The statistical threshold was $p < .05$, corrected for multiple comparisons at the cluster level over the EBA in each hemisphere (6944 mm³ for the left hemisphere and 8184 mm³ for the right hemisphere). The statistical threshold for the spatial extent test on the clusters was set at $p < .05$ and corrected for multiple comparisons. Hem, hemisphere; R, right; L, left. n.s. indicates no significant activation.

Table 5
EBA ROI analysis: congruency effect between BC (being imitated) and BI conditions.

Spatial extent test Cluster size (mm ³)	P values	MNI coordinate			Z value	Hem	Anatomical region
		x	y	z			
BC – BI and BC – FIX							
CTL							
192	$p < 0.05$	–50	–68	–6	3.79	L	Middle occipital gyrus
ASD							
n.s.							
CTL – ASD							
96	$p < 0.05$	–50	–68	–6	3.28	L	Middle occipital gyrus

The statistical threshold was $p < .05$, corrected for multiple comparisons at the cluster level over the EBA in each hemisphere (6944 mm³ for the left hemisphere and 8184 mm³ for the right hemisphere). The statistical threshold for the spatial extent test on the clusters was set at $p < .05$ and corrected for multiple comparisons. Hem, hemisphere; R, right; L, left. n.s. indicates no significant activation.

score for each participant as a covariate of no interest. Nevertheless, we replicated the same patterns of activation. More specifically, the contrast of AC – AI revealed significant activation in the bilateral EBA in both groups, whereas the congruency effect of (BC – BI) was significantly lower in ASD than in CTL in the left EBA (Table S1 and S2). Collectively, it is unlikely that the reduced congruency effect was merely explained by the difference in FSIQ.

4. Discussion

4.1. Behavior

During the AI condition, both ASD and CTL groups showed longer response times (RTs) compared with the AC condition. There was no significant difference between the two groups. As compared to the AC condition, the AI condition involves the two components: inhibiting automatic imitation of observed gestures and selecting one of the other actions. Comparable response time in AI condition (relative to AC condition) indicates that these two components are processed similarly between CTL and ASD groups. This is consistent with previous behavioral studies that suggest intact automatic imitation in ASD individuals (Bird et al., 2007).

4.2. Congruency effect in the bilateral EBA in typically developing participants

In the control group, the EBA was more strongly activated when the participant's own actions were congruent with another person's actions than when they were different (Fig. 4A left). This observation confirms previous reports (Decety et al., 2002; Chaminade

et al., 2005) suggesting that the EBA may be involved in congruency detection during gestural interaction. Recently, it has been debated whether the functions of the EBA can be extended to social cognition, or if they are limited to the efficient processing of body parts (Downing and Peelen, 2011). In particular, Downing and his colleagues argue that activation in the EBA in the context of social cognition may be related to differences in the degree of attention to the observed actions. However, in the present study, the task requirements were identical for the congruent and incongruent conditions. For instance, there was no need for increased attention to the visually-observed actions in the BI condition compared to the BC condition. In the imitation task, the participant was instructed to match the final hand gesture in the imitating condition, without needing to attend to the kinematics of the movement. Therefore, it is unlikely that activation in the EBA is merely due to the difference in attentional demands between the conditions.

As we demonstrated (Fig. 4), the EBA extends over different gyri within the lateral occipito-temporal cortex (Spiridon et al., 2006; Downing et al., 2007; Weiner and Grill-Spector, 2011). It is known that regions around the most body-selective point in the EBA are sensitive to executed actions, suggesting that these regions receive an efference copy of the self-action (Astafiev et al., 2004; Peelen and Downing, 2005; Orlov et al., 2010). Oosterhof et al. (2010) used multi-voxel pattern analysis to demonstrate that the lateral occipito-temporal cortex encodes the same type of observed and executed actions. Therefore, the visual input of another's body parts and the efference copy of the self-action may interact with each other in the EBA to detect congruency with the visually-observed action of another person. The EBA may act as a "comparator" of the self and other's actions.

4.3. Attenuated contingency effect in the left EBA in ASD

In individuals with ASD, there was a reduced congruency effect in the left EBA between the participant's own and another's actions when the self-action was imitated. Previous neuroimaging studies mainly focused on the neural network involved in imitating of ASD (Dapretto et al., 2006; Williams et al., 2006), whereas no previous study on ASD has examined the congruency effect in being imitated (i.e., the contingency effect). Our results provide novel evidence that the contingency effect is attenuated in EBA of the ASD group. This result supports the hypothesis that EBA corresponds to the CDM.

It is unlikely that the reduced effect can be explained merely by the possibility that the ASD group paid less attention to the observed actions than the control group; even if the individuals with ASD paid less attention to the observed action, this factor should be subtracted out in comparing BC (being imitated) with BI (observing a different action after observing an action). Rather, the results indicate that the attenuated contingency effect may be related to atypical response to being imitated in the ASD population (Gergely, 2001; Nadel, 2002).

4.4. Possible neural mechanisms underlying dysfunction in ASD during gestural interactions

Unlike being imitated, the congruency effect during imitating was comparable between ASD and CTL in the EBA (Fig. 4). This result indicates that the attenuation of congruency effect in EBA is not simply extended from being imitated to imitating. In the following section, we propose that the internal model, represented in the EBA and other cortical regions, may underlie the difference between imitating and being imitated.

It has been suggested that the fronto-parietal network and the middle temporal gyrus (MTG) support the forward and inverse models that work together to allow interpersonal interaction as well as motor control (Keyers and Perrett, 2004; Gazzola and Keyers, 2009). The fronto-parietal network involves the premotor cortices (PMC) and inferior parietal lobule (IPL). A recent neuroimaging study demonstrated that patterns of activation in the fronto-parietal network between adults with ASD and typically-developed adults are highly similar during action observation and execution (Dinstein et al., 2007). The fronto-parietal network is closely linked to the MTG, which includes the posterior portion of the STS (pSTS) (Schippers and Keyers, 2011) and the EBA (Astafiev et al., 2004; Jeannerod, 2004; David et al., 2007; Orlov et al., 2010).

The visuo-motor transformation corresponds to the inverse internal model which converts the visual representation into a motor plan. The forward internal model represents the conversion of the motor plan into the sensory outcomes of the action. In an fMRI study with tasks that required no intentional imitation or action understanding, Sasaki et al. (2012) showed that the direct effective connectivity from the MTG to the PMC formed an inverse internal model, and that the reverse connectivity formed a forward internal model.

The present results indicate that the forward model is related to the congruency effect in the EBA, where the visual input of another's movement is compared with the efference copy of the self-action. When being imitated, the response of the EBA should reflect the forward model: the efference copy that is "issued" as a result of the self-action, without reference to another's action. The contingency effect, represented by the congruency effect when being imitated, should therefore reflect this forward model. The contingency effect in the left EBA was attenuated in the ASD group. This was not caused by an attenuated response of the EBA to the other person's action, because ASD and CTL participants revealed a similar congruency effect in the EBA when they voluntarily imitated another's action.

Therefore, this attenuated contingency effect may be related to a less-automatic generation of the forward model in the ASD group.

4.5. Issues affecting data interpretation

There are three possible interpretational issues related to the task design. First, the AI condition (executing an action different from the observed action) was different from the other conditions in that the participant needed to select an action that differed from the observed action. As shown in Fig. 2, this action selection requirement made the AI condition more difficult than the AC condition. These additional components may reduce brain activation in the congruency detection component during imitation, revealed by the contrast of AC – AI. Nevertheless, both groups showed common activation in the EBA. Therefore, action selection (and its related task difficulty) in the AI condition should not alter the interpretation of the data in the present study. Second, we designed the task so that we could dissociate the cognitive components pertaining to imitating and being imitated. For this purpose, it was inevitable that we had to include instructions to the participant in the BEFORE conditions. However, it is unlikely that this factor produced the group difference in the left EBA, because the instruction-related activation would have been subtracted out by comparing the BC (being imitated) and BI (not being imitated) conditions. Third, the timing of observation and execution was different between BEFORE and AFTER conditions. However, we designed the task so that action observation and execution occurred within a short time period (1.4 s). Therefore, it is unlikely that the difference in the onset of the motor and visual components produced activation in the comparison between the BC and AC conditions.

4.6. Future direction

Teaching imitating other's behavior is frequently used in behavioral intervention of children with ASD (e.g., Vismara and Rogers, 2010), whereas little attention is paid to the recognition of being imitated. Several behavioral studies also suggest that the training of recognizing being imitated can alleviate such symptoms by promoting social behaviors (Escalona et al., 2002; Field et al., 2001). Thus, in the future, it is worth investigating whether early intervention involving reciprocal interaction of gestures may recover the reduced contingency effect in the left EBA of ASD.

5. Conclusion

The present study demonstrated that ASD participants showed a reduced congruency effect in the left EBA when being imitated, thus revealing a decreased contingency effect. We propose that this reduced contingency effect in ASD may be related to an attenuated automatic transition from the motor to perceptual representations when being imitated. This attenuated contingency effect may explain why individuals with ASD have difficulty with the recognition of being imitated during gestural interaction.

Acknowledgments

This work was partly supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science to N. Sadato (21220005), T. Munesue (21591509), H. Kosaka (21791120) and R. Kitada (25871059). Part of this study was the result of the project "Development of biomarker candidates for social behavior" and "Integrated research on neuropsychiatric disorders" carried out under the Strategic Research Program for Brain Sciences by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (MEXT). H. Kosaka was also supported by the Takeda

Science Foundation, the Japan Research Foundation for Clinical Pharmacology, and the SENSHIN Medical Research Foundation. M.J. Hayashi was supported by Brain Research at Aalto University and University of Helsinki consortium postdoctoral program.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2014.06.012>.

References

- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (DSM-V), fifth ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Astafiev, S.V., Stanley, C.M., Shulman, G.L., Corbetta, M., 2004. Extrastriate body area in human occipital cortex responds to the performance of motor actions. *Nat. Neurosci.* 7, 542–548.
- Bahrick, L.R., Watson, J.S., 1985. Detection of intermodal proprioceptive-visual contingency as a potential basis of self-perception in infancy. *Dev. Psychol.* 21, 963–973.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E., 2001. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J. Autism Dev. Disord.* 31, 5–17.
- Bird, G., Leighton, J., Press, C., Heyes, C., 2007. Intact automatic imitation of human and robot actions in autism spectrum disorders. *Proc. Biol. Sci.* 274, 3027–3031.
- Chaminade, T., Meltzoff, A.N., Decety, J., 2005. An fMRI study of imitation: action representation and body schema. *Neuropsychologia* 43, 115–127.
- Dale, A.M., 1999. Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 8, 109–114.
- Dapretto, M., Davies, M.S., Pfeifer, J.H., Scott, A.A., Sigman, M., Bookheimer, S.Y., Iacoboni, M., 2006. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.* 9, 28–30.
- David, N., Cohen, M.X., Newen, A., Bewernick, B.H., Shah, N.J., Fink, G.R., Vogele, K., 2007. The extrastriate cortex distinguishes between the consequences of one's own and others' behavior. *Neuroimage* 36, 1004–1014.
- Decety, J., Chaminade, T., Grezes, J., Meltzoff, A.N., 2002. A PET exploration of the neural mechanisms involved in reciprocal imitation. *Neuroimage* 15, 265–272.
- Dinstein, I., Hasson, U., Rubin, N., Heeger, D.J., 2007. Brain areas selective for both observed and executed movements. *J. Neurophysiol.* 98, 1415–1427.
- Downing, P.E., Jiang, Y., Shuman, M., Kanwisher, N., 2001. A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science* 293, 2470–2473.
- Downing, P.E., Peelen, M.V., 2011. The role of occipitotemporal body-selective regions in person perception. *Cogn. Neurosci.* 2, 186–203.
- Downing, P.E., Wiggett, A.J., Peelen, M.V., 2007. Functional magnetic resonance imaging investigation of overlapping lateral occipitotemporal activations using multi-voxel pattern analysis. *J. Neurosci.* 27, 226–233.
- Escalona, A., Field, T., Nadel, J., Lundy, B., 2002. Brief report: imitation effects on children with autism. *J. Autism Dev. Disord.* 32, 141–144.
- Evans, A.C., Collins, D.L., Neelin, P., MacDonald, D., Kamber, M., Marrett, T.S., 1994. Three-dimensional correlative imaging: applications in human brain mapping. In: Thatcher, R.W., Hallett, M., Zeffiro, T., John, E.R., Huerta, M. (Eds.), *Functional Neuroimaging: Technical Foundations*. Academic Press, San Diego, pp. 145–162.
- Field, T., Field, T., Sanders, C., Nadel, J., 2001. Children with autism display more social behaviors after repeated imitation sessions. *Autism* 5, 317–323.
- Friston, K.J., Glaser, D.E., Henson, R.N., Kiebel, S., Phillips, C., Ashburner, J., 2002. Classical and Bayesian inference in neuroimaging: applications. *Neuroimage* 16, 484–512.
- Friston, K.J., Holmes, A., Poline, J.B., Price, C.J., Frith, C.D., 1996. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage* 4, 223–235.
- Friston, K.J., Jezzard, P., Turner, R., 1994. Analysis of functional MRI time-series. *Hum. Brain Mapp.* 1, 153–171.
- Friston, K.J., Penny, W.D., Glaser, D.E., 2005. Conjunction revisited. *Neuroimage* 25, 661–667.
- Friston, K.J., Zarahn, E., Josephs, O., Henson, R.N., Dale, A.M., 1999. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage* 10, 607–619.
- Gazzola, V., Keysers, C., 2009. The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data. *Cereb. Cortex* 19, 1239–1255.
- Gergely, G., 2001. The obscure object of desire: 'nearly, but clearly not, like me': contingency preference in normal children versus children with autism. *Bull. Menninger Clin.* 65, 411–426.
- Gergely, G., Watson, J.S., 1999. Early socio-emotional development: contingency perception and the social-biofeedback model. In: Rochat, P. (Ed.), *Early Social Cognition: Understanding Others in the First Months of Life*. Erlbaum, Mahwah, NJ, pp. 101–136.
- Jeannerod, M., 2004. Visual and action cues contribute to the self-other distinction. *Nat. Neurosci.* 7, 422–423.
- Keysers, C., Perrett, D.I., 2004. Demystifying social cognition: a Hebbian perspective. *Trends Cogn. Sci.* 8, 501–507.
- Kriegeskorte, N., Simmons, W.K., Bellgowan, P.S., Baker, C.I., 2009. Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat. Neurosci.* 12, 535–540.
- Mundy, P., Sigman, M., 1989. The theoretical implications of joint-attention deficits in autism. *Dev. Psychopathol.* 1, 173–183.
- Nadel, J., 2002. Imitation and imitation recognition: functional use in preverbal infants and nonverbal children with autism. In: Meltzoff, A.N., Prinz, W. (Eds.), *The Imitative Mind: Development Evolution and Brain Basis*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 42–62.
- Nichols, T., Brett, M., Andersson, J., Wager, T., Poline, J.-B., 2005. Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage* 25, 653–660.
- Nygren, G., Hagberg, B., Billstedt, E., Skoglund, A., Gillberg, C., Johansson, M., 2009. The Swedish version of the Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO-10): psychometric properties. *J. Autism Dev. Disord.* 39, 730–741.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Oosterhof, N.N., Wiggett, A.J., Diedrichsen, J., Tipper, S.P., Downing, P.E., 2010. Surface-based information mapping reveals crossmodal vision-action representations in human parietal and occipitotemporal cortex. *J. Neurophysiol.* 104, 1077–1089.
- Orlov, T., Makin, T.R., Zohary, E., 2010. Topographic representation of the human body in the occipitotemporal cortex. *Neuron* 68, 586–600.
- Peelen, M.V., Downing, P.E., 2005. Is the extrastriate body area involved in motor actions? *Nat. Neurosci.* 8, 125, author reply 125–126.
- Sasaki, A.T., Kochiyama, T., Sugiura, M., Tanabe, H.C., Sadato, N., 2012. Neural networks for action representation: a functional magnetic-resonance imaging and dynamic causal modeling study. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 236.
- Schippers, M.B., Keysers, C., 2011. Mapping the flow of information within the putative mirror neuron system during gesture observation. *Neuroimage* 57, 37–44.
- Shattuck, D.W., Mirza, M., Adisetiyo, V., Hojatkashani, C., Salamon, G., Narr, K.L., Poldrack, R.A., Bilder, R.M., Toga, A.W., 2008. Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *Neuroimage* 39, 1064–1080.
- Spiridon, M., Fischl, B., Kanwisher, N., 2006. Location and spatial profile of category-specific regions in human extrastriate cortex. *Hum. Brain Mapp.* 27, 77–89.
- Vismara, L.A., Rogers, S.J., 2010. Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 6, 447–468.
- Wechsler, D., 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. The Psychological Association, San Antonio, TX.
- Weiner, K.S., Grill-Spector, K., 2011. Not one extrastriate body area: using anatomical landmarks, hMT+, and visual field maps to parcellate limb-selective activations in human lateral occipitotemporal cortex. *Neuroimage* 56, 2183–2199.
- Williams, J.H., Waiter, G.D., Gilchrist, A., Perrett, D.I., Murray, A.D., Whiten, A., 2006. Neural mechanisms of imitation and 'mirror neuron' functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia* 44, 610–621.
- Wing, L., Leekam, S.R., Libby, S.J., Gould, J., Locombe, M., 2002. The diagnostic interview for social and communication disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. *J. Child Psychol. Psychiatry* 43, 307–325.
- Woodbury-Smith, M.R., Robinson, J., Wheelwright, S., Baron-Cohen, S., 2005. Screening adults for Asperger syndrome using the AQ: a preliminary study of its diagnostic validity in clinical practice. *J. Autism Dev. Disord.* 35, 331–335.
- Worsley, K.J., Friston, K.J., 1995. Analysis of fMRI time-series revisited – again. *Neuroimage* 2, 173–181.

DSM-5 での
発達障害の考え方

DSM-5 と発達障害

神尾陽子

APA : American Psychiatric Association

DSM : the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

WHO : World Health Organization

ICD : International Classification of Diseases

*1

日本における翻訳版が未発刊のため、本項の日本語訳は暫定的な仮訳である。

米国精神医学会 (APA) が作成する精神疾患の分類と診断の手引 (DSM) は、世界保健機関 (WHO) が作成する国際疾病分類 (ICD) と並んで国際的に臨床や研究に大きな影響力をもつ。

2013年5月にDSM第5版 (DSM-5)³⁾ が発表され、発達障害に関して大小さまざまな変更がなされた。DSM-5の新しい点は、神経生物学的エビデンスの反映 (構成や特定子 (specifier))、適応機能の重視、ディメンショナル (dimensional) なアプローチの導入に特徴づけられる。この方向性は、2015年から導入される予定のICD-11にも影響を及ぼすと予測される*1。

DSM-IVからDSM-5へ：何が変わったか

神経発達症群/神経発達障害群 (neurodevelopmental disorders) という大カテゴリーの登場

発達障害は、DSM-IV¹⁾、DSM-IV-TR²⁾ では児童青年期発症の観点から「通常、幼児期、小児期、または青年期に初めて診断される障害」カテゴリーに一括りされていたが、DSM-5では新カテゴリー、神経発達障害群 (neurodevelopmental disorders) として独立した。

神経発達障害群には、知的能力障害群、コミュニケーション障害群、自閉症スペクトラム障害 (ASD)、注意欠如・多動性障害 (ADHD)、限局性学習障害、運動障害群、他の神経発達障害群が含まれる。これは日本で定着している「発達障害」とほぼ同義で、発達期に始まる神経発達の病理を想定している。

個別障害単位の主な変更点

知的能力障害群 (intellectual disabilities (intellectual developmental disorder))

精神遅滞 (mental retardation) に代わって、知的能力障害に名称が変更された。

重症度分類 (軽度、中度、重度、最重度) の基準に知能指数 (IQ) の数値が掲載されていない。このことから、IQによる分類ではなく高次認知機能および適応機能の臨床的判断が重視されていることがわかる。

5歳未満で知能検査が難しい幼児には、全般的発達遅延 (global developmental delay) という暫定診断名が設けられている。

コミュニケーション症群/コミュニケーション障害群 (communication disorders)

- 下位分類が再編され、言語障害 (language disorder)、語音障害 (speech sound disorder)、吃音 (childhood-onset fluency disorder (stuttering)), 社会的 (語用論的) コミュニケーション障害 (SCD) を含む。
- SCD は DSM-IV の広汎性発達障害 (PDD) から ASD への変更に伴って新しく設けられた。一部の PDD 症例は DSM-5 では SCD と診断されることになるが、SCD の症状が言語固有の問題によるものなのか自閉症スペクトラムと共通する問題によるものなのか、まだわかっていない。安易な SCD 診断は控える必要がある。

SCD : social (pragmatic) communication disorder

PDD : pervasive developmental disorders

ASD : autism spectrum disorder

自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害 (ASD)

- DSM-IV の PDD カテゴリーは、DSM-5 では ASD と名称変更し、5 つあった下位カテゴリー*2 は撤廃された。自閉性障害、Asperger 障害、特定不能の PDD (PDD-NOS) は、DSM-5 では独立した障害単位ではなく同じ自閉症スペクトラム上にあるとみなされている。Rett 障害は、ASD に合致する症状がある場合にのみ、特定の遺伝的病態との関連を明記したうえで、ASD と診断する。小児期崩壊性障害は ASD から削除された。
- ASD 診断には 2 領域 (対人コミュニケーション、限局的反復行動) の症状が必須となった。つまり、明白な限局的反復行動のない症例は ASD と診断されない。
- 感覚反応の亢進/低下に関する症状が、限局的反復行動領域の診断基準として取り上げられた。実際、儀式的行動はしばしば感覚への異常反応と関連する。
- 重症度評価にはディメンジョナルな視点が入り入れられ、現在の支援ニーズに基づいて対人コミュニケーション、限局的反復行動の領域ごとに 3 段

*2
撤廃された
下位カテゴリー
自閉性障害、Asperger 障害、特定不能の PDD、Rett 障害、小児期崩壊性障害。

PDD-NOS : PDD not otherwise specified

限局的反復行動、儀式的行動

●元々は Kanner が「同一性の保持を強迫的に希求しすぎる」ことを診断的特徴として取り出した。DSM-III-R (1987) では拡張して「活動や興味の著明な限局的パターン」の 5 項目があげられた。DSM-IV (1994) では「行動、興味、活動の限局的、反復的、常同的パターン」の 4 項目があげられ、そのうち 1 項目を満たすことを診断要件とした。これらの総称が限局的反復行動である⁴⁾。DSM-5 では、「行動、興味、および活動の限局された反復的な様式」として、① 常同反復的な言語・運動・物の使用 (たとえば単純な常同運動、エコラリア、物の反復的な使用、あるいはその人独自の言いまわし)、② 儀式的パターン (たとえば儀式のような一定の手順を踏んだ複雑な行動を繰り返

す、あるいは個人のルーティンや環境のささいな変化に苦痛を感じ、混乱し、環境の変化に抵抗する。結果、同じ道順や食べ物を要求する)、③ 限局的で固着した興味 (たとえば、普通ではない物への強い執着や没頭、きわめて限局的あるいは固執的な興味を示す)、④ 感覚反応の亢進/低下の 4 項目があげられ、うち少なくとも 2 項目を満たすことが要件とされている。儀式的行動は、限局的反復行動の一つの側面(上記②)のことをさす。
●自閉症児の限局的反復行動は、知能レベルにかかわらず 1 歳 6 か月までに現れ、その出現頻度は ASD の自閉症児の約 8 割で、年齢によってあまり変わらない⁵⁾。

階で評定する。

- 現症が診断基準を満たしていれば、症状の発現年齢にかかわらず、診断が可能となった。幼児期の発達歴がはっきりしない場合は診断が担保されている。
- ASD 症例の大部分がさまざまな併存障害を伴うことから、DSM-IV では禁じられていた ADHD や発達性協調運動障害の二重診断が可能になった。知的能力障害、言語障害、既知の医学的または遺伝的病態、他の神経発達障害、精神障害や行動障害のそれぞれについて、併存する場合には特定して記録することが求められている。

ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder

注意欠如・多動症/注意欠如・多動性障害 (ADHD)

- 17 歳未満と 17 歳以上とで診断閾値を変え、青年・成人の基準を緩和した (小児は DSM-IV 同様、9 項目中 6 項目、青年・成人は 5 項目が必須)。
- 症状の発現年齢の上限が、7 歳 (DSM-IV) から 12 歳へ引き上げられた。4 歳未満の幼児期に関しては、一部の症例では幼児期に行動抑制や自己調整など気質の問題が指摘されるとしながらも特異的なパターンがないこと、正常範囲と区別が困難であることが記載され、現時点での幼児期診断に警鐘を鳴らしている。
- ASD の診断がなされている症例でも、症状が ADHD の診断基準を満たせば ADHD の診断が可能になった。
- DSM-IV では症状プロフィールに基づく 3 種類のサブタイプ (混合型、不注意優勢型、多動-衝動性優勢型) に分類されていたが、DSM-5 ではこれらの 3 類型はサブタイプではなく、現症に関する分類となった。症状プロフィールは発達過程で変わるというエビデンスに基づいて、サブタイプという概念が消失したためである。
- デイメンジョナルな視点から機能障害 (impairment) の程度について 3 段階で評定する。

限局性学習症/限局性学習障害 (specific learning disorder)

- DSM-IV では読み、書き、算数といった学習障害の領域によって下位カテゴリーに分類されていたが、DSM-5 ではこれらの下位カテゴリーが撤廃された。代わりに、これら領域ごとに機能障害 (impairment) の有無を特定し (しばしば重複あり)、個別のプロフィール特徴を示す。
- 症状の有無は、標準的検査だけでなく、家庭、学校、医学的検査などから総合的に判断する。
- 機能障害の重症度を 3 段階で評価する。

運動症群/運動障害群 (motor disorders)

- この新しいカテゴリーは、DSM-IV ではそれぞれ別個に分類されていた発達性協調運動障害 (DCD)、常同運動障害 (stereotypic movement disorder)、チック障害群 (tic disorders) を含む。
- DCD は 5 歳未満の幼児については、正常範囲の運動獲得の発達過程が不明であること、評価測度がないことから、通常は診断できないと補足されている。

DCD : developmental coordination disorder

DSM-5 の背景にある新しくなった考え方

- 神経生物学的エビデンスの積極的導入：病因とは無関係に行動に基づいた分類体系から脱却して、神経生物学的病態に基づく分類体系に向けて、まだ途上ではあるが、いくらかカテゴリー再編が行われた。ASD で既知の医学的および遺伝的病態があれば特定子 (specifier) をつけることで、将来のサブタイプ分類のエビデンス蓄積がもくろまれている。
- 適応機能の重視：とりわけ神経発達障害カテゴリーでは、必要なサービスが受けられるように、家庭、学校、職場などでの適応や機能障害 (impairment) をきめ細かく評価するに足る十分な情報収集と総合的判断が重視されている。
- 発達の視点：縦断研究で得られた発達障害の臨床像は発達経過で変化するという視点が反映され、さまざまな発達水準での具体例が追加され診断しやすくなっている。また固定的な類型化は廃され、柔軟な予後予測が可能となった。
- ディメンジョナルなアプローチ：従来の症状の有無ではなく、症状の重症度を段階的に評価するように変わった。
- 合併 (comorbidity) の重複診断：疫学研究で得られたエビデンスに基づき、ASD と ADHD、ASD と DCD の合併があれば診断が併記でき、適切な治療につながる道が拓けた。

臨床場面で DSM-5 を用いる際の留意点

自閉症スペクトラム障害 (ASD)

- DSM-IV で PDD と診断された症例の大部分は ASD 診断へ移行すると予測されている^{6,7)}。一方、PDD-NOS と診断されていた症例 (たとえば対人コミュニケーション症状のみで限局的反復行動領域の症状がない症例など) は DSM-5 では診断を失う可能性がある。
- 治療や支援の連続性という観点から、DSM-IV で PDD と診断され、かつ自閉症治療の枠組みが今後も必要な症例を DSM-5 で再診断する際、慎重に現症を評価する必要がある。ASD カテゴリーの診断基準にあげられている、発達水準に対応した複数の行動表現に関する例が、これまで見逃していたかもしれない軽微な症状を見つけるのに参考になる。
- ASD の多様性という観点から、個々の臨床像を理解するためには、ASD かどうか、どの下位カテゴリーかではなく、どのような ASD なのかを特定することが求められる。言語障害の有無、知能水準、既知の医学的・遺伝学的・環境要因の関与、併存症などの特定子 (specifier) について、適切なスクリーニングや検査、豊富な情報に基づく臨床評価を行って明細化する必要がある。
- 重症度評価 (支援ニーズの程度) を定量的に特定するためには、診察室の外での情報を積極的に収集することが重要となる。日本人集団で標準化された、高い信頼性と妥当性が検証された評価ツールを用いるなど、評価指

標をもつことが有用であろう。

注意欠如・多動性障害 (ADHD)

- ASD 同様、DSM-IV で ADHD と診断された小児の大部分は DSM-5 の ADHD 診断へ移行すると予測されている⁷⁾。症状の顕在化の上限が 12 歳まで引き上げられたことや、ASD との重複診断が可能になったことで ADHD 診断が増える可能性がある。
- ADHD の多様性という観点から、個々の臨床像を理解するためには、ADHD かどうか、どの下位カテゴリーかではなく、どのような ADHD のかを特定することが求められる。症状プロフィールやその程度などの特定子 (specifier) について、適切な検査、豊富な情報に基づく臨床評価を行って明細化する必要がある。

まとめ—成長に伴うニーズ、トランジションを見据えた対応へ

- 適切な診断は適切な治療のためにある。得られた臨床情報から、包括的・長期的な支援計画の全体と、よりターゲットを特定した短期的な治療計画の双方に、どのように活用していくかが重要になる。治療、なかでもとくに薬物治療を開始する前に定量的な症状評価だけでなく全体的な重症度評価、適応評価をしておくことは、治療を継続するか中断、終了するかどうかの判断、投薬量の増減の判断のうえできわめて大切である。
- 発達障害は、発達軌跡の個人差が大きいということをふまえて、同一症例でも発達段階に応じて定期的に評価を繰り返し、成長した点や新たに生じたニーズをとらえることが重要である。そのためには、症状だけでなく、全体の重症度や合併症など包括的な視点を忘れないでいたい。
- DSM-5 にダイメンジョナルな視点が取り入れられたことにより、多領域の専門家の中で、子どもの状態像についての共通言語となりうる。医療と教育の連携、小児期から青年期・成人期 (小児科から精神科) への移行が円滑に進むことが期待される。

文献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington, DC : APA ; 1994.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Text Revision. Washington, DC : APA ; 2000.
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Washington, DC : APA ; 2013.
- 4) 神尾陽子. 自閉症の限局的反復行動. Clinical Neuroscience 臨床神経科学 Decision Making 一意思決定・行動選択の神経科学 2014 ; 32 (1) : 101-3.
- 5) Fountain C, Winter AS, Bearman PS. Six developmental trajectories characterize children with autism. Pediatrics 2012 ; 129 : e1112-20, doi : 10.1542/peds.2011-1601.
- 6) Huerta M, Bishop SL, Duncan A, et al. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders. Am J Psychiatry 2012 ; 169 : 1056-64.
- 7) Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada. Part II : Test-retest reliability of selected categorical diagnoses. Am J Psychiatry 2013 ; 170 : 59-70.

発達障害へのアプローチ——最新の知見から

発達障害のアセスメント

第4回

神宮 陽子

はじめに

発達障害は自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorders : ASD), 注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit hyperactivity syndrome : ADHD), 学習障害などを総称する。いずれも、脳の発達の初期段階から始まり、その症状は小児期から成人期まで知覚、運動、認知、情動、注意など広範囲にわたって持続し、対人関係、学習、就業、家族関係などの生活全般にわたって深刻な影響をもたらす。近年の報告では、ASDは2-3%, ADHDは数%, 学習障害は数%と、従来考えられていたよりも高い有病率が報告され、その大半が知的障害を持たないことが明らかになってきた。本邦でも、2002年に文部科学省が実施した、「全国小・中学校通常学級に在籍する児童生徒を対象とする全国実態調査」(http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/shotou/018/toushin/030301i.htm)によると、知的発達に遅れはないものの学習面や行動面で著しい困難を持つと担任教師が回答した児童生徒の割合 (ASD, ADHD, そして学習障害のある児童生徒の推定頻度とみなされている) は6.3%と報告され、2012年に行われた2回目の調査 (http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/_icsFiles/afiedfile/2012/12/10/

1328729_01.pdf)でも6.5%とほぼ同値が確認されている。さらに発達障害の可能性のある児童生徒の約半数は教育現場でなんら支援を受けていない現状も明らかになった。

今日では、発達障害のある子どもとその家族が早期からニーズに見合った支援を受け、生涯にわたって必要な支援が受けられる地域支援体制づくりが急務と考えられている。従来、発達障害=知的障害と考えられていたために、知的な遅れがないケースは乳幼児健診でその問題に気づかれることなく通過し、また健診や幼稚園・保育所で気づかれた場合も乳幼児期の発達障害の診断が可能な専門機関や人材が乏しいために長期間待機することとなり、個々のニーズの把握にもとづいた適切な支援につなげるのにバリアが大きい (遠藤ら, 2012)。ASDの場合、日本では初めて親が気づいてから診断を受けるまで7年以上もの長時間を要し、未支援期間が長くなると成人期の社会参加やQOL (quality of life) に悪い影響を及ぼすことがわかっている (Kamio et al, 2013a)。

本稿は、発達障害の人々の一人ひとりに最適な治療の前提となる、アセスメントがテーマである。近年、発達障害のアセスメント・ツールは多数開発され、それらを用いたエビデンスも蓄積されてきた。筆者は複数のアセスメント・ツールの標準化や長期追跡に基づく妥当性検証にかかわる経験を持つ。同時に、アセスメントについての誤解、特に専門家の中での誤解と誤

Issues in the Assessment of Developmental Disorders

* 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所, Yoko Kamio : National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

用を懸念している。そこで、本稿は、発達障害のアセスメントとは何か、という根本的な問題に立ち返って、カテゴリー分類と連続的評価の異なる2種類のアセスメントをめぐる最近の世界の動向について述べ、望ましい発達障害のアセスメントのあり方について概説する。

I 発達障害のカテゴリー分類

これまで発達障害は、伝統的な精神医学的診断分類に倣ってカテゴリー診断されるのが一般的であった。つまり、A君はASDであって、ADHDではない、あるいは以前はADHDだったが、今はアスペルガー障害である、という判断を行うのである。または学校でASDが疑われて受診を勧められたが、診察医はA君を診察して、発達障害ではない、個性の範囲だという、などといった事態も発生していた。これは、医師が「正しく」診断基準通りに診断した場合にも起こり得た。それは、国際的に用いられている米国精神医学協会が作成するDSM-IVやWHOが作成するICD 10といった診断基準が、そのように規定しているためであった。これらの伝統的なカテゴリー分類は、行動特徴を共有する臨床単位はその原因もまた同一であろう、という仮説的な前提のもとに作られているが、これまで蓄積してきた膨大な臨床的エビデンスがある。発達障害に関するカテゴリー分類は、年齢に依存しない診断基準が考案されていることで、幼児から成人まで同一の基準を適用することができ、研究の発展に大きく貢献してきた。そして医師はこの体系に従って訓練されているので、診断的症候セットに合致するかどうか、つまり罹患の有無および罹患疾患の鑑別を重視する傾向が強いのは驚くことではない。しかしながら、ASDの下位診断に関して、ショッキングな調査報告がある。全米の主要なASD専門機関で、同一の症例を自閉性障害、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害などの下位カテゴリーのいずれかとする臨床診断 (best-estimate clinical diagnosis) を調べたところ、ある機関は全症例を自閉性障害と診断し、別の機関では約半数の症例を自閉性障害以外と診断

するなど、多施設間での著明な診断不一致が明らかになった (Lord et al, 2012)。

このことも、DSM-5の改訂の際に広汎性発達障害 (pervasive developmental disorder: PDD) という名称とその下位診断カテゴリーが排され、その代わりにそれらを一括りにしたASDという臨床単位に変更される根拠の一つとなった。またADHDについても、不注意が優勢か、多動性・衝動性が優勢かによって分けられていた下位分類は、DSM-5では排除されることとなった。発達障害に関して、カテゴリー分類によるデメリットが認識されるのに伴い、それに代わって次に述べるような連続的評価のメリットが注目されるようになった (Angold & Costello, 2009)。

II 発達障害の連続的評価

自閉症スペクトラム

発達障害のなかでも、とりわけ自閉症に関しては、約30年前に遡る1980年代後半に、英国の児童精神科医Lorna Wing (1988) がすでにそのもととなるアイデアを提案していた。Wingは、ロンドンでの疫学研究の結果 (Wing & Gould, 1979) に基づいて、古典的な自閉症、アスペルガー症候群、そしてそれらの診断基準には当てはまらないが質的にはほぼ同様の症状群を有する群 (特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS) あるいは非定型自閉症に相当する) は、「自閉症連続体 (autistic continuum)」の上を症状程度に応じて重度から軽度まで移行する、と述べていた。ほぼ同時期の1987年には、PDDカテゴリーがDSM-III-Rに初めて導入された。この時の変更点は、発症年齢のかわりに症状の数と程度によってPDDを自閉性障害とPDD-NOSとに下位分類したことであった。この症状程度に応じた分類もすでに連続的評価の導入とみなすこともできる。

連続的評価がはっきりと導入されたのは、昨年に改訂された第5版のDSM-5からである。ASDの下位診断に代わって症状の重症度レベルに応じて、レベル1からレベル3までの3段階で連続的評価 (dimensional assessment) す

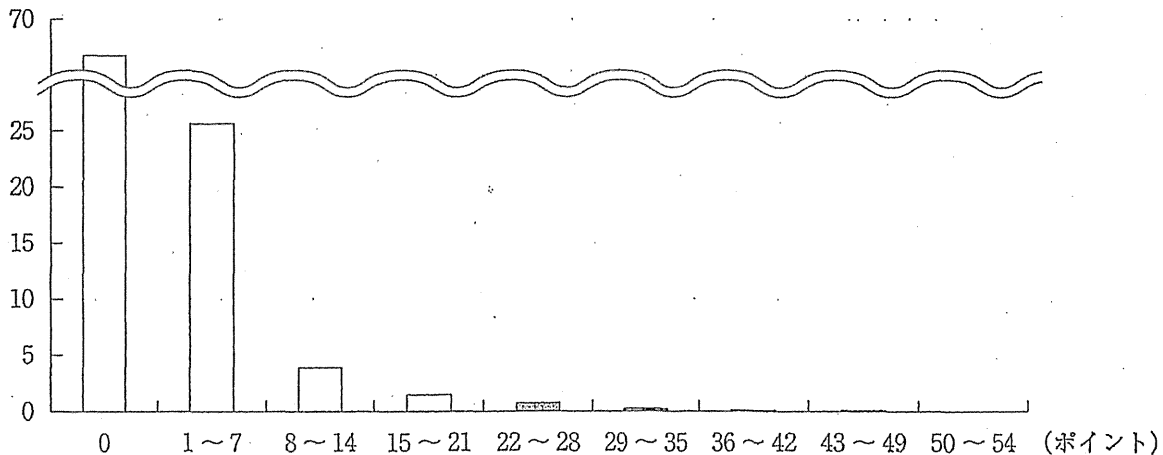


図1 「対人関係やこだわり等」における児童生徒全体の分布状況：通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について。文部科学省初等中等教育局特別支援教育課（平成24年12月5日）より。http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/_icsFiles/afie/ldfile/2012/12/10/1328729_01.pdf

るように変更された。その結果、ASD カテゴリーは、カテゴリー分類と連続的評価の折衷というスタイルとなり、他のカテゴリーとの違いが際立つようになった。この背景には、ASD診断の黄金基準として確立、普及している、親面接用の自閉症診断面接改訂版（The Autism Diagnostic Interview-Revised：ADI-R）（Le Couteur et al, 2003）と本人行動観察用の自閉症診断観察検査（The Autism Diagnostic Observation Schedule：ADOS）（Lord et al, 2002）が影響していると考えられる。これらは自閉症やASDの診断のためのカットオフが示されているだけでなく、各領域の得点は症状程度を反映するものとして扱える。したがって、カットオフを使えばカテゴリー分類ができ、同時に、得点からは症状程度についての連続的評価ができるのである。前項で述べた米国の多施設間でのASD診断の一致を調べた研究（Lord et al, 2012）では、カテゴリー分類は一致しなかったのと対照的に、ADI-RやADOSなどの妥当性が担保された得点の分布は多施設間で近似していた。カテゴリーカル、連続的、という二つの異なる方法を組み合わせて診断するという方法（Helzer et al, 2006）は、DSM-5で登場した目新しいものを感じる読者もおられるかもしれない。だが、標準化された精神医学的構造

面接で収集した臨床情報には、症状程度や発症からの持続期間など定量的な情報が豊富に含まれており、使い次第で連続的評価となりうる。意外に身近なものでもある（Angold & Costello, 2009）。

症状の集団内における連続的分布

次に、ASDに関する連続的評価を用いた調査や研究を紹介し、どのような点が有用なのかを見ていこう。2002年、2012年の2回にわたって文部科学省が実施した全国小・中学校通常学級に在籍する児童生徒を対象とする全国調査では、ASD、ADHD、学習障害の行動特徴を評価する尺度を用いていた。ASDに関連した質問項目は、スウェーデンの児童精神科医 Gillbergらが作成したASSQ（Autism Spectrum Screening Questionnaire）（Ehlers & Gillberg, 1993）が使用されている。この27項目から成る質問票は、3件法で親あるいは教師に回答してもらう。したがって得点分布は0点から54点と幅広く、得点が高くなるほど自閉症的行動特性が強いことを意味する。図1は2012年の調査の結果の一部で、全国の53,882人の児童生徒におけるASSQ項目の得点分布を示している（文部科学省, 2012）。この分布のパターンはスウェーデンBergen地域の全児童集団9,430人のASSQ得点分布（Posserud

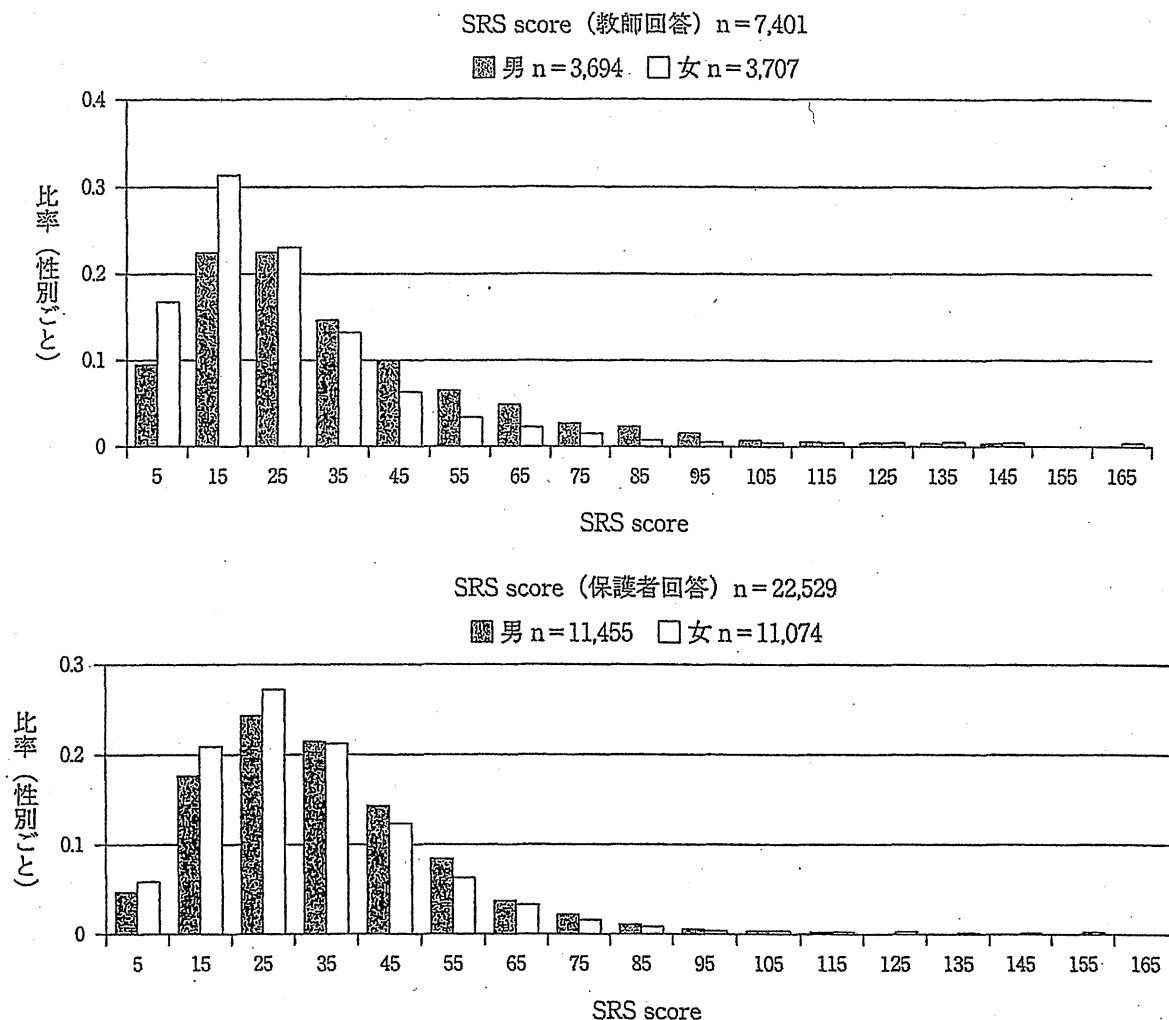


図2 全国の通常学級に在籍する児童生徒集団における対人応答性尺度 (Social Responsiveness Scale ; SRS) の得点分布を示す。縦軸は、集団内の頻度 (%) を示す。黒は男児を、白は女児を示す。教師回答は、142 小学校、69 中学校の計 2,769 学級の担任教師が回答した。保護者回答は、148 小学校、71 中学校の児童生徒の保護者に依頼した。(Kamio et al, 2013b)

et al, 2006) と似ている。いずれの分布も、児童の大多数は 0 点か 1 点で、高得点に向かって曲線はなめらかに傾斜しており、明らかに病理群と正常群を分ける不連続点は存在しない。

図2は、全国の小・中学校通常学級に通う児童・生徒を対象とした別の調査結果を示している (Kamio et al, 2013b)。この研究では、自閉症的行動特性を定量的に評価する対人応答性尺度 (Social Responsiveness Scale ; SRS) (Constantino & Gruber, 2005) を用いているが、この得点分布も ASD と診断される子どもを診断のない子どもから明確に区分する不連続点を持たないが、前述の ASSQ とは異なり、最頻

値は中ほどに位置し、ベルカーブに似た山型の分布を持つ。ASD のカットオフ (男子 81 点、女子 73 点) を超える児童生徒の割合は、最新の韓国の疫学研究 (Kim et al, 2011) が報告する有病率とほぼ合致する 2.5% であった。

連続的評価の適用

ASD の有病率が増加している理由の一つに、最近の疫学研究が全児童を対象として連続的評価尺度を用いたスクリーニングを行うことで、通常学級に多い未診断児からもハイリスク児を選ぶ手続きをとっていることが関係すると考えられる。連続的評価は、疫学研究以外にも、行動遺伝学 (Constantino & Todd, 2003) や、神経

生理学のさまざまな領域においても神経生理指標と行動連関 (Noriuchi et al, 2010 ; Takahashi et al, 2014) を調べる有力なツールとしてよく用いられるようになってきている。

一般的な臨床場面でも有用である (Angold & Costello, 2009)。実際、図2からもよくわかるように、発達歴から問題の把握が難しい軽症あるいは臨床閾下 (subthreshold) ケースの方が、そうでないケースよりもはるかに多い (神尾ら, 2013)。また閾下ケースは併存症も多い (森脇ら, 2013) ので、受診する機会も多いと考えられる。しかしながら、このようなケースの客観的な発達歴情報は得にくく、的確な診断を行うためには、現症について限られた時間内にできるだけ詳細な情報を得る必要がある。子どもの場合、親や教師など異なる複数の情報源から、日本人児童で標準化された連続的な評価尺度を用いて情報収集することは、カテゴリー的診断の限界を補って有用な手段となりうる (Kamio et al, 2013b,c)。診断時以外にも、治療経過の症状評価あるいは学校などの一般児童を対象としたスクリーニングにも有用である。閾下状態にある人々はカテゴリー的診断では非罹患とされるが、決して無視できない発達障害の中核症状を持つだけでなく、その合併精神症状の多さという点でも臨床的に重要な群であるので、連続的な評価がその力を発揮するのである (神尾ら, 2013)。

III 発達の観点からみた発達障害アセスメント

発達障害の症状は、集団内分布だけでなく、個人内の発達経過においても連続的に変移するため、連続的な評価は繰り返し行うことは有用である。たとえば、B君の診断がアスペルガー症候群からADHDに変更されると、薬物治療の適応となるが、その非薬物的心理社会的治療や教育方針については大きく変わらない。逆にADHDと診断されていたC君が寛解してADHDの診断が外れた場合、薬物治療の適応外となるけれども、日常生活の困難と環境面での調整の必要性は大きく変わらない場合も少なくない。このようなケースでは、診断というカテゴリー的分類だけの情報では不十分である。

Biedermanら (2000) は、ADHD男児128人を4年間追跡をした結果、評価のレベル (診断、症状、機能) によって経過の見え方が異なってくることを示した。すなわち、18 - 20歳の寛解レベルは、診断から外れるかどうかという点 (syndromatic remission) では寛解率が60%を超えたが、症状レベル (symptomatic remission) でみると20%ほどに下がり、完全なる寛解 (functional remission) はわずか10%であった。このことから、診断の有無だけに基づく判断は臨床ニーズを過小評価する危険性があることが示唆される。ライフステージにわたって必要な支援を行うためには、臨床ニーズに感受性の高い症状や機能レベルについての連続的な評価が重要である。

IV 今後の課題

発達障害は、その他の精神医学的障害同様、病因は複雑で、まだ明らかになっておらず、その診断単位は病因と一対一に対応していない。病態解明を一層すすめるために、米国のNational Institute of Mental Healthが推進するような、行動および神経生理学的レベルにおける連続的な評価に基づく新たな診断体系の構築が重要であることは十分に納得できる。しかしながら、現在のところエビデンスはまだ乏しく、そのようなエビデンスに基づくDSM-5は伝統的な診断体系と連続的な評価の折衷であり、臨床的により適切なアセスメントの方向性を模索中のように見える。このような過渡期には、さまざまな立場から連続的な評価かカテゴリー的分類かといった議論がなされがちであるが、AngoldとCostello (2009) が強調するように、そうした議論は生産的ではない。一歩進めてそれらをどのように関係づけて補完するかを考えることの方が有益であろう。最近では、本邦でも日本人集団で標準化され、臨床サンプルを対象に妥当性検証を経た簡便なアセスメント・ツールが増えてきた。保育所・幼稚園や学校などでこれらのアセスメントを導入すれば、就学前から子どものニーズを把握することができ適切な支援の早期開始がもっとすすむと期待される。そのようにして、日

常の子どもをよく知る大人たちから意味のある情報を収集し、子どもの臨床像を立体的に組み立てることができれば、支援者と保護者の間の、また異なる専門家同士のコミュニケーションを促し、支援者や家族の日々の対応はもっと子どものニーズに合ったものとなるに違いない。

文 献

- Angold A, Costello EJ (2009) Nosology and measurement in child and adolescent psychiatry. *J Child Psychol Psychiatr* 50 ; 9-15.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder : Impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157 : 816-818.
- Constantino JN, Gruber CP (2005) Social Responsiveness Scale (SRS) . Los Angeles, CA, USA, Western Psychological Services.
- Constantino JN, Todd RD (2003) Autistic traits in the general population : A twin study. *Arch Gen Psychiatry* 60 ; 524-530.
- Ehlers S, Gillberg C (1993) The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *J Child Psychol Psychiatr*, 34 ; 1327-1350.
- 遠藤明代・小保内俊雅・高橋英俊, 他 (2012) 保育所・幼稚園における年中児の行動と発達に関する意識調査—発達障害が疑われる児の地域における就学前支援を考える. 第108回日本小児精神神経学会 2012.11 神戸.
- Helzer JE, Kraemer HC, Krueger RF (2006) The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses. *Psychol Med* 36 ; 1671-1680.
- Kamio Y, Inada N, Koyama T (2013a) . 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 et al (2013b) Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(1) ; 45-53. (DOI 10.1111/acps.12034)
- Kamio Y, Moriwaki A, Inada N (2013c) Utility of teacher-report assessments of autistic severity in Japanese school children. *Autism Research* and Treatment. (<http://dx.doi.org/10.1155/2013/373240>)
- 神尾陽子・森脇愛子・武井麗子, 他 (2013) 特集 発達障害再考—診断閾値の臨床的意義を問い直す. 未診断自閉症スペクトラム児者の精神医学的問題. *精神神経学雑誌*, 115(6) ; 601-606.
- Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ et al. (2011) Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 168 : 904-912.
- Le Couteur A, Lord C & Rutter M (2003) The Autism Diagnostic Interview : Revised (ADIR). Los Angeles, Western Psychological Services.
- Lord C, Rutter M, & DiLavore PC et al (2002) Autism Diagnostic Observation Schedule manual. Los Angeles, Western Psychological Services.
- Lord C, Petkova E, & Hus V et al (2012) A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 69(3) ; 306-313.
- 森脇愛子・神尾陽子 (2013) 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. *自閉症スペクトラム研究*, 10(1) ; 11-17.
- Noriuchi M, Kikuchi Y & Yoshiura T et al (2010) : Altered white matter fractional anisotropy and social impairment in children with autism spectrum disorder. *Brain Research* 1342 ; 141-149.
- Posserud MB, Lundervold AJ, Gillberg C (2006) Autistic features in a total population of 7-9-year-old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). *J Child Psychol Psychiatr* 47 ; 167-175.
- Takahashi H, Nakahachi T & Komatsu S (2014) Hyperreactivity to weak acoustic stimuli and prolonged acoustic startle latency in children with autism spectrum disorders. *Molecular Autism* 5(1) : 23. (DOI : 10.1186/2040-2392-5-23)
- Wing L (1988) The continuum of autistic characteristics. In : SCHOPLER E, MESIBOV GB, eds. *Diagnosis and assessment in autism*. New York, Plenum.
- Wing L & Gould J (1979) Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children : Epidemiology and classification. *J. Autism. Dev. Disord.* 9 ; 11-29.

第I部 総論

1. 発達障害の概念・分類とその歴史的変遷

神尾 陽子*

I. はじめに

自閉症スペクトラム障害, 注意欠如・多動性障害, 学習障害を含む発達障害は遺伝要因が強く関与する, ごく早期から始まる脳の非定型発達の発現である。この領域における近年の認知神経科学, 脳画像, ゲノム, 疫学などの研究の進展は著しく, 発達障害の臨床特徴は整理され, それらの成り立ちや治療法・教育法についての理解も確実に進んだ。しかしながら, 本来, 疾患の概念や分類は病態生理に基づいてなされることで科学的妥当性が担保される^{9,14)}のであるが, 現状では, その膨大な知識は多様な発達障害の臨床診断や標準的治療法を確立する段階にまでは至っていない。

最新の操作的診断基準である DSM-5 は最終目標に向かう途上の中間的形態であるが, 臨床情報が新たな体系化につながるよう改訂された。適切な臨床評価とともに遺伝要因, 身体要因, 環境要因などを記録することで, 臨床症状と生物学的プロセスとの対応づけが明らかになっていけば, 新たな分類体系が創られ, 治療法の選択肢も増えていくのかもしれない。そうした流れの転換点にある今日, 臨床診断に関するルーティンも必然的に変わっていかざるをえない。本章では, 発達障

害に関わる概念や分類の変遷と今後シフトしていく方向性について概略を述べる。

II. 発達障害の定義と分類にみられる歴史的変遷

「発達障害」の概念は時代とともに拡大し, その定義には歴史的変遷の跡がみられる。表1に示すように, 米国精神医学会が作成する DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) に掲載された発達障害関連の臨床単位は, 5回の改訂を経てその数だけでなく対象範囲も増した。国内では主に重度の知的障害や重度の肢体不自由を合併した重症心身障害を指して用いられた時期もあったが, 近年は世界的動向にならって自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder: ASD), 学習障害, 注意欠如・多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) など, 知的障害から独立した高次脳機能障害へシフトした¹⁰⁾。社会の要請に後押しされて成立した発達障害者支援法 (平成17年施行) では, 発達障害は「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」と定義された (第二条)。以来, 発達障害者支援はわが国の重要施策の1つとなり, 「発達障害」という用語は一般社会に広く浸透するようになった。

国際的診断体系に発達障害が1つのクラスターとして認知されたのは, DSMの第5版²⁾が最初である。表1に挙げた臨床単位は, DSM-IV¹⁾ではI軸とII軸に分かれて異なるクラスターに配置されていたが, DSM-5²⁾では「神経発達症群/神

*独立行政法人国立精神・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

[〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1]

Yoko Kamio, M.D., Ph.D.: Department of Child and Adolescent Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo, 187-8553 Japan.

表1 米国精神医学会 DSM の改訂に伴う発達障害概念の拡大

DSM バージョン	作成時 / 改訂時新たに掲載された臨床単位
DSM-I (1952)	精神遅滞, 学習障害, 会話の障害
DSM-II (1968)	小児期または青年期の多動反応, チック
DSM-III (1980)	広汎性発達障害 (幼児自閉症, 小児期発症の PDD, 非定型 PDD), 注意欠陥障害, 発達性言語障害, トウレット障害, 境界知能 (V コード)
DSM-III-R (1987)	運動能力障害, 注意欠陥 / 多動性障害
DSM-IV (1994), DSM-IV-TR (2000)	アスペルガー障害, レット障害, 小児期崩壊性障害
DSM-5 (2013)	知的能力障害群, 限局性学習症 / 限局性学習障害, 運動症群 / 運動障害群, コミュニケーション症群 / コミュニケーション障害群, 注意欠如・多動症 / 注意欠如・多動性障害

経発達障害群」クラスターのもと、知的能力障害群、コミュニケーション障害群、ASD、ADHD、限局性学習障害、運動障害群、他の神経発達障害群のいずれかに含まれることになった。同クラスター内のこれらの症候群はそれぞれに特有の特徴を持つ一方で、発達早期に始まる神経発達の病理、認知-情動処理特性、脳病態、臨床経過、精神神経症状の合併 (co-morbidity)、頻度における性差 (男性 > 女性)、バイオマーカー、発症リスク (ゲノム、環境、気質) など共通点も多い。その意味で、同クラスターはより均質な、妥当性の高いものと言える。

Ⅲ. 発達障害の概念に関するパラダイムシフト

一般医学での診断は、疾患とその病態や病因との対応関係を妥当性の根拠として、罹患・非罹患に分類するカテゴリカルなアプローチを用いる。同時に、ディメンジョナルなアプローチ、たとえば癌の進行度についてのステージ分類のように、正常状態から深刻な病理的状态までの定量評価も

行う。これに対して、ほとんどの精神疾患は病態や病因との対応関係が明らかでないため、その診断は記述精神医学の慣習によって、カテゴリカルなアプローチが主であった。しかしながら、近年のゲノム研究や疫学研究から診断カテゴリーの妥当性が揺らぎ、それらの境界はこれまで考えられていたほど頑強ではないことが明らかになってきた。今回、DSM-5 がカテゴリー分類の枠組みはほぼ残したまま、ディメンジョナル・アプローチを導入した背景にはそうした経緯がある。なかでも神経発達障害群クラスターは、ASD、ADHD および限局性学習障害において DSM-IV にあったサブタイプ分類が撤廃された代わりに現症の重症度を 3 段階評定して示すことが求められているなど、ディメンジョナル・アプローチへのシフトが際立っている。個別化された治療につなげるにはディメンジョナルなアプローチが役立つと考えられるのには、主に次の理由がある。

1. 発達障害の各症候群には重複 / 合併が多く、それらの境界は単純明瞭ではない

元来、診断分類は各臨床単位が相互排他的となるように作られているため、多くの教科書では典型例を想定して記述され、鑑別診断について説明されていた。ところが、実際には発達障害の症候群同士の合併や、対人、言語、運動、注意、認知などの症状の重複は多く、偶然で説明できる頻度をはるかに超え、むしろ典型例は少数である。

たとえば、Gillberg が提唱し、有名となった「DAMP (Deficit in Attention, Motor control, and Perception) 症候群」は、その診断基準に ADHD や発達性協調運動障害の特徴を含む、疾患横断的な概念である。DAMP 症候群ケースの大部分は、診断基準に含まれない自閉症状、学習の困難、言語症状、チック症状も併せ持つことがわかっている⁶⁾。ASD と言語障害の間にも、さまざまな程度の症状の重複があり、一部は鑑別が容易ではない³⁾。また重複は症状レベルだけでなく、脳構造にも示唆され、ASD と ADHD⁴⁾、ASD と言語障害⁷⁾との間に共通点が報告されている。さらに、発達障害の多くの症候群は遺伝的リスクも共有することが示唆されている^{12, 13)}。

個人内の長い発達経過から見ると、診断カテゴリーは必ずしも堅牢ではない。ASD から ADHD へ⁵⁾、また ASD からトウレット症候群に¹⁵⁾ 診断移行する症例は臨床場面でしばしば経験される。児童期に自閉症、言語障害と明確に鑑別診断された群を長期追跡した予後研究は、児童期には両者を区別しえた対人症状や言語症状は、成人期においては両群に認められ、症状の量的側面でしか両群を区別できなかつたことを明らかにした^{8,11)}。

2. 発達障害と正常との境界は単純明瞭ではない

精神疾患、とくに発達障害は、症状が閾値を超えればイコール診断、という図式が当てはまりにくい。たとえば、症状レベルはアスペルガー障害の診断基準に合致するが、それらを弱みではなく強みとできる家庭/職場環境があり、適応的で生活機能の良いケースもありうる。逆に、症状は診断基準に完全に合致しない臨床閾下 (subthreshold) であるが、他の要因も相まって生活機能が臨床レベルに低下するケースもありうる。発達障害の場合、児童期に閾値レベルにあった症状が成人期には閾下レベルまで軽減したにもかかわらず、生活適応はむしろ悪化するという経過は少なくない。DSM-5 は、ASD では発症年齢の上限をなくしたり、ADHD 成人の診断閾値を下げたりするなどして、これまで診断閾下とされていたケースを必要に応じて、支援対象とできるような工夫を行っているようである。

このように、その人がどの診断が該当するか、に加え、診断閾値に該当するかどうかについても、これまでのルーティンであった症状評価だけでなく、日常場面での広い情報を収集し、臨床的観点から総合的に判断できるスキルが重要である。

IV. 将来に向けての課題

発達障害の概念はまだ流動的で、今後も研究の進展に伴い、診断分類は変わっていくことが予想される。現時点でわれわれは、発達障害の臨床と研究において、これまでのカテゴリカルなアプローチと、新たに導入されたディメンショナルなアプローチの両者をどのように使い分け、あるいは

組み合わせるのがよいかについて、検討していく必要がある。ディメンショナルなアプローチは医療以外の領域では馴染みのあるものなので、発達障害のように多領域連携が重要な領域では多職種チームの共通言語として役立つであろう。またたしかに共通言語とするには、適切なツールを用いて症状程度を定量することを臨床実践のルーティンとする必要がある。発達障害の要因が不明な原発性 (idiopathic) と呼ばれていたサブグループにもさまざまな遺伝子変異が特定され¹³⁾、原発性群は縮小傾向にある。遺伝や環境の発症リスクも含めた包括的な評価は、現時点では治療に直結しないが、これからの発達障害の理解に重要となっていくであろう。

今後の課題は多く残されているが、ASD の一部を除いて発達障害の早期診断についてのエビデンスはまだ乏しい。発達障害の多様性の一因である性差についても十分わかっておらず、女子ケースの発現が少ない理由、つまり保護要因、代償方策などについてエビデンスが必要である。現時点ではいったん大きな括りとして保留している発達障害が、将来、治療法に対応するサブタイプに分類できるようになれば、発達障害の概念は今とは全く違うものになっているかもしれない。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994.
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2013.
- 3) Bishop, D.V.M. and Norbury, C.F. : Exploring the borderlands of autistic disorder and specific language impairment : A study using standardized diagnostic instruments. *J. Child Psychol. Psychiatr.*, 43 ; 917-929, 2002.
- 4) Brieber, S., Neufang, S., Bruning, N. et al. : Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Child Psychol. Psychiatr.*, 48 ; 1251-1258, 2007.