



兒童青少年精神醫學通訊

第19卷 • 第3期

Child & Adolescent Psychiatry Newsletter Vol.19 No.3



2020 秋季號



本期主題

自閉症成因及診斷工具效度探討

自閉症成因及診斷工具效度探討

01 理事長的話

02 秘書處公告

03 專欄文章

ADOS/-2工具在臨床上的診斷準確度

學齡前兒童自閉症光譜疾患之診斷測驗回顧

自閉症風險因子：基因，環境，及基因 - 環境交互作用

10 本月考題



天氣開始轉涼，進入 2020 年的秋冬季節，新型冠狀病毒的疫情並未如期待趨緩，11 月 18 日衛生福利部疾病管制署宣佈 12 月將啟動「秋冬防疫專案」，強化「邊境檢疫」、「社區防疫」及「醫療應變」，預告了疫情依然嚴峻，絲毫沒有放緩跡象，甚至可能隨著斑斕的楓黃再度捲土重來。

這真是歷史上很特別的一年，在生活上，各地人民迎來許多第一次，封城管制讓世界的邊界變得更具體。在衛生習慣上，日常加入了更多感染防堵的疾病概念，在世界衛生組織 (WHO) 宣佈根除天花的 40 年後，我們迎來新興的傳染病挑戰。當我們以為已經能人定勝天，無聲席捲全球的新型冠狀病毒教會了我們面對大自然的謙卑。在身心的調適上，此時此刻 (Here and now) 和超前部署交織成複雜的心態，人們得在惴惴不安面對明日變化多端的疫情時，學習與相信踏實過好每一天的重要性。

在這樣的氛圍下，今年在新加坡舉辦主題為「Starting from the Beginning - Laying the Foundation for Lifelong Mental Health」的 IACAPAP「世界兒童青少年精神醫學國際盛會」，已於 12 月 2 日至 4 日如期以線上的方式舉行。IACAPAP 第一次的虛擬會議 (Virtual conference) 以更長的時間停留，至 2021 年的 3 月 4 日，人們仍可上網瀏覽及學習。

本期通訊則由睽違三年的彰化基督教醫院的兒青精神科同仁負責，這次主題探討了自閉症臨床評估工具與臨床診斷的相關性，以及自閉症的可能致病因素，期待大家有新的收穫。

陳質采

2020 秋季號通訊 - 秘書處公告

一、為提高會員服務，證書到期前一年、兩年、三年，系統將自動通知會員積分累積狀況

ADOS/-2工具在臨床上的診斷準確度

睽違三年，再次由彰化基督教醫院負責兒青學會通訊，今年我們邀請了宇寧診所吳佑佑醫師與黃琦茶醫師前來為我們進行 ADOS-2 評估訓練，總共有四位臨床心理師、五位兒童青少年精神科及兒童神經科主治醫師參加了此次共計四天的訓練，期望為中部自閉症臨床工作與研究帶來更好的品質，因此本次通訊，我們以自閉症為主題，介紹了自閉症臨床評估工具效度的探討，及自閉症的可能致病因子，希望藉由不同層面的文獻導讀與各位共同探討此領域多樣知識。

Diagnostic accuracy of the ADOS and ADOS-2 in clinical practice
European Child & Adolescent Psychiatry (2018) 27:1193–1207

彰化基督教醫院 林達偉主任 文摘翻譯

背景

ADOS/-2 是廣泛使用於疑似自閉症者的半結構式標準評估工具，也被認為是診斷評估的金標準，其診斷準確度在研究情境中已被證實。但在日常臨床使用上，診斷準確度是否受臨床經驗影響，是本篇文章想做探討的主題。

方法

總共有來自三處專科診所的七段 ADOS/-2 評估影片。這些評估由至少兩處診所的五位工作人員（工作大於兩年，持續接受督導）進行，此組稱為專家組。之後由一位 ADOS 認證訓練者及四處專科診所的工作人員進行細節式：針對每一個動作、發聲的詳細評分之後，訂出各段影片的「黃金標準評分」。這七段影片被呈現給大組的 ADOS 受訓工作者，總共有兩場次、235 位受訓工作者參與，完成了 189 份評分，此組稱為臨床工作者組，其中在所有模組都有大於 10 次評估經驗，且至少兩模組有大於 20 次評估經驗者稱為高經驗評估者。

評分者的單項評分若與黃金標準評分完全相符稱為命中 (hit)，並計算出各模組及各評分者

的命中率 (hit rate)。

藉由單變項 ANOVA 分析個案間差異，t 檢定分析評分者組間差異，決定 ADOS/-2 診斷的偽陽性及偽陰性。評分差異與評估經驗的關聯性由 t 檢定分析。由於此為探索性調查 (exploratory investigation)，統計分析僅具有描述性質 (descriptive character)。

結果

一、項目與評分差異性

各項目的平均標準差 (mean SD) 大於 0.5。在個案眼神接觸不明顯的五段影片中，”不尋常眼神接觸”此項的評分差異性大 (SD >0.6)。與”手勢”有關的項目也有較大差異性 (SD >0.6)。而”對測驗者或他人的臉部表情”的差異性較小 (SD <0.6)。定性評估項目 (如社交意向、社交反應品質) 的差異性亦較大 (SD >0.6)。而臨床工作者組的評分具有高差異性，專家組的差異性較小。

二、命中率與評估經驗

在三段評估影片中，低經驗評估者的命中率較高經驗評估者顯著地低：t 統計值為 -1.71 到 -2.74 間。在五段評估影片中，低經驗評估者的命中率較專家組顯著地低：t 統計值為 -2.36 到 -3.53 間。高經驗評估者的命中率在四段影片中也較專家組顯著為低：t 統計值為 -1.20 到 -2.93 間。在七段影片中只有兩段 (皆為模組一) 無明顯組間差異。

ICD-10 診斷標準。

三、 偽陽性及偽陰性

在四段非自閉症個案影片，臨床工作者組評分的偽陽性 (總分高於自閉光譜切截) 分別為 70%，41%，37%，21%。在三段自閉症個案影片，臨床工作者組評分的偽陰性 (總分低於自閉光譜切截) 分別為 24%，12%，6%。

討論

由專家執行的 ADOS/-2 診斷準確性是可接受的，但持續的經驗及督導至關重要，跨團隊 / 跨機構的校正也是重要的。經由影片進行雙重評分 (double code) 可監測信度。作為結論，ADOS/-2 評估的專業訓練及持續信度會議是被建議的。但在任何狀況下，自閉症診斷不應只依據 ADOS/-2 評估，而需要整合不同資訊來源來進行完整臨床評估。在有些時候，可以較少地將焦點放在 ADOS/-2 得分及切截上，反而可將評估中得到的資訊用以對應 DSM-5/

Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children (Review)

Randall M, Egberts KJ, Samtani A, Scholten RJPM, Hooft L, Livingstone N, Sterling-Levis K, Woolfenden S, Williams K

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 7. Art. No.: CD009044. DOI: 10.1002/14651858.CD009044.pub2.

學齡前兒童自閉症光譜疾患之診斷測驗回顧

彰化基督教醫院 袁有序醫師 文摘翻譯

現時自閉症的診斷建議由有經驗的多專業團隊，評估社交行為、語言、非語言溝通、適應行為、非典型行為、認知狀態而確立。臨床判斷需合併照顧者和藉由觀察與互動得到的資訊，藉以排除其他類似診斷。

ASD 的標準診斷程序費時費力，需綜合不同專業、測驗方法且為臨床診斷。不同團隊間亦有分歧，其中 atypical autism 與 PDD-NOS 診斷分歧較大。臨床或研究使用的指標測驗 (index test) 意在標準化評估過程或減少診斷成本，但許多測驗發展是根據當時的診斷分類項目，且受限於個案能力水準跟年紀。指標測驗於臨床情境常用於輔助診斷，研究常單獨使用或用於確認診斷。

本文回顧六個國家級治療指引建議的測驗，最早由 1995 年開始發展。

照顧者訪問測驗

Autism Diagnostic Interview™ Revised (ADI-R)
標準化半結構式訪問。

Diagnostic Interview for Social and Communication (Disorders DISCO-10) (目

前到 DISCO-11)

半結構式，針對行為模式的發展。

The Developmental, Dimensional, and Diagnostic Interview(3di)

電腦化測驗，測量症狀程度、共病。

Gilliam Autism Rating Scale (GARS)

可區別 ASD 和行為問題

綜合訪問與活動觀察

Childhood Autism Rating Scale (CARS) (目前出至 CARS-2)

可鑑別 ASD 與認知功能障礙，也可區別輕微至中等自閉與嚴重自閉

半結構式觀察

Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS, ADOS™ -Generic), (目前出至 ADOS-2)

評估溝通、社交互動、遊戲，依語言能力分成 4 個模組，ASOS-2 加入可評估 12 至 30 個月的 ADOS-T (toddler)

臨床醫師在運用測驗工具時，需依據敏感度跟特異性考慮是否單獨使用或做為輔助增加診斷

正確性，假陰性的結果有可能造成錯過早期治療時機，而特異性對診斷來說最為重要。本研究囊括 13 篇來自澳洲、加拿大、印度、荷蘭、英國和美國的研究，共 21 組分析，共 2900 個孩童，年齡或平均年齡低於 6 歲，其中 3di、DISCO、GARS 缺乏適當的研究可以分析。研究希望找出診斷準確性最高的測驗，並評估測驗可否獨立當作診斷 ASD 的標準，以及合併不同類型的測驗是否能增加診斷正確性。

研究結果發現 ADOS(0.94 [0.89 – 0.97]) 的綜合敏感度較 CARS(0.80 [0.61 – 0.91]) 和 ADI-R (0.52 [0.32 – 0.71]) 高，特異性則與兩者相似 (0.8, 0.88, 0.84)。在合併智能障礙的 ASD 群體中特異性最低，而在篩檢疑似 ASD 者的敏感度亦比臨床樣本低。在同一個研究中比較不同篩檢工具則表現出敏感性和特異性的消長關係 (trade-off)。其中一個比較合併或單獨使用 ADOS 和 ADI-R 的研究未展現明顯差異。在 ADOS 的 meta-analysis 中，年紀較大的族群呈現出的特異性較高。

在所有納入的研究中，ASD 的盛行率達 74%，其中誤差的可能性不低，像是在執行測驗時對原先標準診斷的結果沒有設盲，以及約 29% 的研究者有潛在利益衝突的可能。

總結來說，對於學齡前孩童懷疑 ASD，指標測驗單獨使用作為診斷並不合適，在盛行率低的

族群誤診為 ASD 的比例會提高，合併不同類型的測驗亦可能對準確度沒有太大幫助。

自閉症風險因子：基因，環境，及基因 - 環境交互作用

Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions

Dialogues Clin Neurosci. 2012 Sep;14(3):281-92。

彰化基督教醫院 陳力源主任 文摘翻譯

綜述自閉症的成因，包含遺傳及環境因子。其中遺傳因子的發現，在近年基因定序的進步下獲得顯著成果，我們已知許多文獻支持環境因子的重大貢獻，但仍缺乏的是，遺傳與環境因子間交互作用的研究。

自閉症最初由 Leo Kanner 在 1943 年提出，核心定義為與他人建立情感聯繫及社會互惠的功能缺損，於近年來其診斷概念發生巨大改變，顯現於 DSM-5 的發表，合併診斷為自閉症類群障礙或泛自閉症障礙 (Autism Spectrum Disorder, ASD)，並將障礙領域定義為兩項：社交溝通與互動上有質的障礙，侷限且重複的行為、興趣、或活動。這篇文章中整理了遺傳，表觀遺傳，及環境的交互作用 (GxE, gene x environment interaction)。

遺傳因子

一、遺傳力：自閉症兒童手足中普遍性發育障礙的風險為 2 至 8%，如果將受損一個領域的手足列入，則上升至 12 至 20%。

二、近期的孿生研究顯示，相較於自閉症，ADHD，發展協調障礙及抽動障礙中，單卵雙胞胎的一致性率高於雙卵雙胞胎，這挑戰了自閉症高遺傳力的觀點，並且對於不同症狀群的遺傳力，仍是尚待解惑的部分。

(一) 已確定的數項生物學路徑。

1. 語言能力差異。
2. 認知能力差異。
3. 相關的合併症：包括癲癇及輕微的身體異常，以及精神疾病共病。

而今唯一的共識是，在絕大多數狀況下，自閉症的遺傳並非孟德爾式的。迄今最大的研究蒐集了 1181 個多重家庭，也沒有發現聯繫的高度重要證據。現今許多研究考慮到臨床變異性可能的遺傳異質性，結果表明，自閉症是由多種遺傳改變引起的，這些改變最終會有限地影響大腦的發育和可塑性。首先，特定的遺傳綜合症 (如 Rett syndrome 或 Fragile-X 綜合症) 中，最常見的是 15q11-ql3 的重複與自閉症有關，此外，自發性自閉症研究中發現第一個涉及突觸基因的變異為 NLGN3 和 NLGN4X, 27, 28 或 SHANK329-31，隨後也發現了 SynGAP 和 DLGAP215, 32, 33。(詳見原文) 現在清楚的是，自閉症中存在巨大的遺傳異質性，涉及基因座異質性和等位基因異質性。外顯子組測序研究表明，最新結果預測多達 234 個基因位點會導致自閉症風險，甚至可能被低估。

(二) 尚待解決的問題：

1. 基因型 / 表現型的相關性。
2. 性別比例：男女比為 4：1，成因未明。

3. 智力：自閉症中報告的所有復發性遺傳缺陷，包括無智力障礙的自閉症，均與智力殘疾有因果關係；在智力障礙患者中，一般的認知障礙掩蓋了個人的社會互惠能力的局限性。

環境因子

一、間接證據表明環境因素的貢獻：近年廣泛性發展障礙症的總體患病率的估計值呈穩定且高度顯著的增長。儘管無法確定或明確排除與環境因素有關的發病率增加的假說，但目前證據仍指向可能存在環境因素的貢獻。

二、免疫功能障礙：數項研究表明免疫系統異常，例如 T 細胞功能障礙，自身抗體產生，活化的 B 細胞和 NK 細胞數量增加以及促炎性細胞因子增加。

三、轉錄組：對 ASD 患者的大腦進行全面的基因表達分析，顯示了 444 個基因在自閉症和對照大腦的大腦皮層之間差異表達。作者確定了與自閉症相關的共表達基因的兩個離散模塊，但卻沒有找到任何遺傳病因的證據來證明第二個模塊的基因上調，這表明這模塊可能是非遺傳的，適應性的或環境過程所致。

四、表觀遺傳失調：首先，與自閉症相關的幾種綜合症是由與表觀遺傳調控有關的基因突變引起的，例如 Rett 綜合症；其次，幾個受父母影響的染色體區域被證實與自閉症相關。一

些研究報導了自閉症與直接參與甲基化的基因中的單核苷酸多態性相關。確實，儘管已證明體外受精和排卵誘導會導致印跡基因異常甲基化和失調，關於使用輔助生殖技術和自閉症風險的流行病學研究發現結果相矛盾。

五、直接證據中，包含 MMR 疫苗的討論有許多，產程因素如糖尿病，用藥，感染，出血等也會影響自閉症風險。其中與早產的相關性研究，因該研究的方法存侷限性，故仍無法說明是否相關，此外，社會經濟狀況部分，移民父母的子女患智力障礙的自閉症風險增加，特別是當父母從人流低的地區移居瑞典時，並降低高功能自閉症的風險。

六、藥物及毒物：產前接觸丙戊酸是公認的自閉症危險因素，懷孕期間接受抗抑鬱藥會適度增加自閉症的風險，特別是在子宮內暴露於有機磷酸鹽殺蟲劑也會提高風險。

遺傳環境交互作用 (GxE)

妊娠後期與高峰季節性流感活動有關，妊娠後期是神經發育易感性流感的主要時期，這與之前討論的結果相矛盾，這表明妊娠早期和夏季出生和母親感染是自閉症的危險因素。但是，我們可以合理地假設，妊娠期間感染的主要脆弱性時期可能會根據遺傳因素而有所不同，並且在神經發育存在特定的脆弱性時期。但目前這類的研究仍存在許多困難。

總結：近年來在自閉症的風險領域取得了重大進展，同時提出了新的問題，包括常見變異的作用以及基因型和表型之間的關係。環境因素通過加性或乘性效應的貢獻還需要進一步探討。

自閉症成因及診斷工具效度探討 通訊考題

1. 根據” ADOS/-2 工具在臨床上的診斷準確度”一文的研究結果，何者正確？

- A. 在 ADOS/-2 的定性評估項目 (如社交意向、社交反應品質) 中，評分差異性較其它項目小
- B. 執行 ADOS/-2 的經驗多寡並未對評估”命中率”造成統計上有意義的差異
- C. 經由影片進行雙重評分 (double code) 可監測診斷信度
- D. 由專家執行的 ADOS/-2 診斷準確性是可接受的，並不需要持續的經驗及督導

2. 以下何者為是？

- A. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) 為藉由了解個案家屬或照顧者觀察到的個案行為特質做為評估診斷的工具
- B. 本研究中統整 ASD 測驗工具的文獻，發現合併使用不同的工具對診斷正確性沒有明顯影響
- C. ADOS 無法用於評估尚未發展語言能力的孩童
- D. 本研究發現 ADOS 工具的敏感度高 (0.94)，可建議單獨作為診斷 ASD 的依據

3. 指標測驗依據使用的族群，敏感度和特異性會受到影響，在合併智能障礙的 ASD 群體中特異性較 ___，在篩檢 ASD 族群中的敏感度比臨床樣本 ___

- A. 低、高
- B. 低、低
- C. 高、低
- D. 低、高

4. 自閉症的危險因子為何？

- A. 純粹遺傳性
- B. 純粹環境因子
- C. 遺傳性與環境因子各別貢獻
- D. 遺傳性，環境因子，及遺傳環境交互作用均有貢獻

5. 關於遺傳性的敘述下列何者為非？

- A. 特定的遺傳綜合症 (如 Rett syndrome 或 Fragile-X 綜合症) 中，最常見的是 15p11-pl3 的重複與自閉症有關
- B. 目前已知的生物學路徑包括語言能力及認知能力

C. 絕大多數情況下，自閉症的遺傳並非孟德爾式的

D. 自閉症是由多種遺傳改變引起的



發行人 | 陳質采

秘書長 | 劉士愷

副秘書長 |

北區 蔣立德、楊立光

中區 劉珈倩

南區 紀美宏

東區 王春惠

常務理事 | 周文君 高淑芬 葉啟斌 顏正芳

常務監事 | 丘彥南

總編輯 | 謝依璇 許元彰 黃惠群

專欄策劃 | 彰化基督教醫院

發行所 | 台灣兒童青少年精神醫學會

編輯處 | 台北市中山區松江路 22 號 9 樓之 3

連絡電話 | 02-25682083

傳真電話 | 02-25683463

學會電子郵件 | tscap.taipei@msa.hinet.net



