

## Abstract

Autism (MIM 209850) is a neurodevelopmental disorder characterized by difficulties with verbal and non-verbal communication, impairments in reciprocal social interactions, and displays of stereotypic behaviors, interests and activities. Twin and family studies have indicated a robust role of genetic factors in the development of autism.

Neuronal Pentraxin II (NPTX2) is located in chromosome 7q21.3-q22.1, where is candidate region for autism. NPTX2 promotes neuritic outgrowth and is suggested to mediate uptake of degraded synaptic material during synapse formation and remodeling. NPTX2 is also associated with the clustering of synaptic AMPA receptors. It was reported that glutamate systems including AMPA receptor was associated to the pathophysiology of autism. Thus, the NPTX2 gene is involved in neuritic outgrowth, synapse remodeling and the aggregation of neurotransmitter receptors at synapses. These functions play an important role in the mechanisms of learning and brain development.

In the present study, we tested for the presence of association of four single nucleotide polymorphisms (SNPs) of NPTX2 and haplotypes consisting of the SNPs with autism, between autistic patients (n=170) and normal controls (n=214) in a Japanese population. No significant difference was observed in the allele, genotype or haplotype frequencies between the patients and controls. Thus, the NPTX2 locus is not likely to play a major

role in the development of autism. However, further studies with larger sample size and sequencing of NPTX2 gene are needed to exclude a role of NPTX2 gene in autism.

Keywords: association study, autistic disorder, chromosome 7q, haplotype block, NPTX2 gene, SNPs

Abbreviations: AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid; CBQ-R, the Child Behavior Questionnaire Revised; CRP, C-reactive protein; DSM-IV, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; NPTX2, Neuronal Pentraxin II; SNPs, single nucleotide polymorphisms

## Introduction

Autism (MIM 209850) is a neurodevelopmental disorder characterized by difficulties with verbal and non-verbal communication, impairments in reciprocal social interactions, and displays of stereotypic behaviors, interests and activities. Twin and family studies have indicated a robust role of genetic factors in the development of autism (Folstein and Rosen-Sheidley, 2001). The respective concordance rates of the disorder in monozygotic and dizygotic twins were reported to be 91 and 0% (Steffenburg et al., 1989) and 60 and 0% (Bailey et al., 1995). Statistical models suggest that between 2 and 10 (Pickles et al., 1995) or more than 15 (Risch et al., 1999) loci are probably implicated. Although the results of the linkage studies were controversial, several studies have provided evidence for a chromosomal 7q region as a susceptibility locus (or loci) of autism (Folstein and Rosen-Sheidley, 2001).

Neuronal Pentraxin II (NPTX2), located in chromosome 7q21.3-q22.1, is a member of the pentraxins that include the C-reactive protein (CRP) (Hsu and Perin, 1995). NPTX2 gene is 11 kb long and contains 4 introns (Hsu and Perin, 1995). It was found that NPTX2 promoted neuritic outgrowth (Tsui et al., 1996), and is suggested to mediate uptake of degraded synaptic material during synapse formation and remodeling (Dodds et al., 1997; Kirkpatrick et al., 2000). NPTX2 is expressed at relatively high levels in the developing and adult brain (Tsui et al., 1996). It was also reported that NPTX2 was expressed in a subset of axons and dendrites in cultured spinal and hippocampal neurons (O'Brien et al., 1999). NPTX2 may play a critical role in the organization of excitatory

synapses. It was also shown that NPTX2 is selectively enriched at some excitatory synapses of spinal cord and hippocampal neurons in vitro (O'Brien et al., 1999).

Genetic, neuroimaging, postmortem and pharmacologic treatment approaches have suggested that neurochemical contributions of glutamate systems to the pathophysiology of autism. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) included in the glutamate systems may be involved in the pathogenesis of the disorder (Carlsson, 1998). The predominant charge carrier during routine fast excitatory synaptic transmission is the alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) type receptor (Hollmann and Heinemann, 1994). NPTX2 is associated with the clustering of synaptic AMPA receptors (O'Brien et al., 1999).

Thus, the NPTX2 gene is involved in neuritic outgrowth, synapse remodeling and the aggregation of neurotransmitter receptors at synapses. These functions play an important role in the mechanisms of learning and brain development. However, to our knowledge, no study has been reported between the NPTX2 gene and autism. In the present study, we tested for the presence of association of four single nucleotide polymorphisms (SNPs) of NPTX2 and haplotypes consisting of the SNPs with autism, using case-control design.

## **Subjects and Methods**

The patients comprised 170 unrelated Japanese with autism (147 males and 23 females,

mean age = 20.8 years within a range of 3-41 years). The patients were recruited from the outpatient clinics of the departments of psychiatry, Tokyo University Hospital and Tokai University Hospital, and seven daycare facilities for subjects with developmental disorders. All the hospitals and facilities were located around Tokyo. All the subjects met the DSM-IV criteria for autistic disorder. The diagnoses were made by one or two experienced child psychiatrists through interviews and reviews of clinical records. Apparent physical anomalies were not observed in the subjects. The controls consisted of 214 unrelated Japanese healthy volunteers (145 males and 69 females, mean age = 34.6 years within a range of 21-65 years). They were mainly recruited from the hospital and facility staff, and all of them resided in the same area (Kanto District or around Tokyo) as the patients. All the patients and controls were ethnically Japanese, with no parents or grandparents of ethnicity other than Japanese.

Confirmation of the diagnosis was conducted as follows. Semi-structured behavior-observation of the patients and interviews of them and their parents were conducted for most of the cases by two experienced child psychiatrists independently. At the interview of the parent(s), the Child Behavior Questionnaire Revised (CBQ-R) (Izutsu et al., 2001) was used to assist evaluation of autism-specific behaviors and symptoms. After the initial observation and interview, we followed up by examining the patients' behavior and symptoms for several months (for at least six months in most of the cases) and those who were not considered to meet the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria during the follow-up were excluded from the sample.

The present study was approved by the Ethical Committee, the Faculty of Medicine of the University of Tokyo and Tokai University. The objective of the present study was clearly expressed and written informed consent was obtained from all subjects and healthy volunteers.

Peripheral blood was obtained and genomic DNA was extracted using the standard phenol-chloroform method. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) were analyzed, using the ABI 7900HT sequence detective system (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The primers and probes of the ABI Assays-on-Demand™ kit were used for the genotyping. The SNPs of the NPTX2 gene were selected from the primer-probe list of Assays-on-Demand™ Products for the ABI 7900HT to cover the full length of the gene. To increase statistical power, we selected the SNPs considering the minor allele frequencies indicated in the ABI primer-probe list and the HapMap public database. Four sets of primers and probes for SNPs with enough minor allele frequencies were available for our study. The db SNP IDs of the SNPs are shown in Table 1. These SNPs are located on the gene every 2.5-4.5 kb. According to the HapMap database, the SNPs which are located in the NPTX2 gene region form one or two haplotype blocks, including the 5' and 3' region, depending on race.

Statistical analyses were performed using the SAS/Genetics 9.1 software (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). The frequencies of alleles and genotypes of each SNP were compared between patients and controls using the chi-square test. Subsequently, D' of the linkage disequilibrium between SNPs were analyzed. The frequencies of haplotypes consisting of SNPs, which were at a high linkage disequilibrium (haplotype

block), were estimated. The exact p-values based on the likelihood ratio test with 10000-permutation was calculated for comparison of the haplotype frequencies between patients and controls.

## Results

The allele frequencies of the SNPs of the NPTX2 gene are summarized in Table 1. No significant difference was observed in genotypic distributions (not shown in the tables) or allele frequencies of the four markers of the NPTX2 gene between patients and controls. The minor allele frequencies of the SNPs were higher than 9% in all four SNPs. For all assayed SNPs, no significant departure from Hardy-Weinberg equilibrium was found.

The pair-wise  $D'$  values of the SNPs within the NPTX2 gene are summarized in Table 2. All four SNPs of the gene were in high linkage disequilibrium, forming a haplotype block. Regarding the pair-wise  $D'$  values, therefore, four marker haplotype of SNP1-4 (rs2291273, rs1681248, rs705318, rs705315), was tested.

The estimated haplotype frequencies are shown in Table 3. No significant difference was observed in the estimated haplotype distributions between patients and controls.

## Discussion

In this study, we genotyped four SNPs in the NPTX2 gene. Subsequently we compared estimated haplotype frequencies between autistic patients and normal controls in Japanese population. No evidence for association between the NPTX2 locus and autism was provided.

The 95% confidence intervals of the odds ratios were within 0.61 and 1.69 in all four SNPs of the gene. Assuming adequate statistical power to be  $> 0.8$ , a sample size of 170 cases and 214 controls, and minor allele frequencies to be  $> 0.1$ , our results might have adequate statistical power to contradict the effects of the gene with odds ratios of approximately 2.0 or more. However, sequencing in the patients may be necessary to evaluate a role of rare variants, which do not apply to a common disease common variants hypothesis.

In an analysis of family history data of autism, Pickles et al. rejected single-locus and heterogeneity models in favor of a multilocus model that involves anything from two to ten loci (Pickles et al., 1995). If there were common or rare variants that brought functional alternations associated with autism, the variants would show linkage disequilibrium with the SNPs or haplotypes located near the variants. We thus investigated an association between the NPTX2 gene and autism, examining the presence of the association of the SNPs and haplotypes located in the region of the NPTX2 gene with autism. In this study, all four SNPs we investigated indicated high



linkage disequilibrium with each other and, therefore, there would be a haplotype block covering all the NPTX2 gene domains in our sample.

The controls in this study were not age-matched to the patients. Twin and family studies indicate that autism might be highly heritable. The heritability estimate, calculated from the sibling recurrence risk and the MZ : DZ concordance ratio, is more than 90% (Bailey A et al., 1995; Szatmari et al., 1998). Autism is a developmental disorder usually apparent by 3 years of age. In making a comparison between autistic patients and normal controls over 3 years of age, this lack of age-matching is not likely to have affected the results, considering the strong effect of genetic factors in autism compared with the rather small effect of environmental factors (Folstein et al., 2001). However, any variant that affects longevity may give spurious results when controls are not age-matched to patients in a genetic association study. This fact must be considered.

Another concern may be the population stratification of the sample, which could affect the results of studies in case-control design. This may not, however, significantly affect the present result, because the Japanese population is highly homogeneous, due to no major immigration for more than a thousand years, compared with the European or North American population. No subjects in this study had parents or grandparents of ethnicity other than Japanese.

In addition, the design of this study has limited statistical power that can exclude only major effects of the gene more than odds ratio 2.0 from the etiology of autism, and this design is based on a common disease common variants hypothesis. Further studies with

larger sample size and sequencing of the NPTX2 gene are therefore needed to exclude a role of NPTX2 gene in autism.

## Conclusion

In this report, we conducted a case-control study and haplotype analysis between the NPTX2 gene and autism. To our knowledge, no study has examined the role of NPTX2 variants in autism. While no association was observed in this study, considering the critical role of the gene in synapse formation and remodeling, further studies with larger samples or with family-based analyses may be recommended.

## References

- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E et al., (1995)  
Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study.  
Psychol Med; 25 : 63-77.
- Carlsson ML, (1998) Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder?  
Relevance of glutamate - serotonin interactions for pharmacotherapy. J. Neural  
Transm.; 105 : 525-535.
- Dodds DC, Omeis IA, Cushman SJ, Helms JA, Perin MS, (1997) Neuronal pentraxin  
receptor, a novel putative integral membrane pentraxin that interacts with  
neuronal pentraxin 1 and 2 and taipoxin-associated calcium-binding protein 49.

- J. Biol. Chem.; 272 : 21488-21494.
- Folstein SE, Rosen-Sheidley B, (2001) Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet*; 2 : 943-955.
- Hollmann M, Heinemann S, (1994) Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.*; 17 : 31-108.
- Hsu YC, Perin MS, (1995) Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. *Genomics*; 28 : 220-227.
- Izutsu T, Osada H, Tachimori H, Naganuma Y, Kato S, Kurita H, (2001) The usefulness of the child behavior questionnaire revised (CBQ-R) as a supplementary scale for diagnosis of pervasive developmental disorders. *Rinsyo-Seishin Igaku*; 30 : 525-532.
- Kirkpatrick LL, Matzuk MM, Dodds DC, Perin MS, (2000) Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2. *J. Biol. Chem.*; 275 : 17786-17792.
- O'Brien RJ, Xu D, Petralia RS, Steward O, Huganir RL, Worley P, (1999) Synaptic clustering of AMPA receptors by the extracellular immediate-early gene product *Narp*. *Neuron*; 23 : 309-323.
- Pickles A, Bolton P, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH et al., (1995) Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am. J. Hum. Genet.*; 57 : 717-726.
- Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J et al., (1999) A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am. J. Hum.*

Genet.; 65 : 493-507.

Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Andersson L, Gillberg IC, Jakobsson G et al., (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J. Child Psychol. Psychiatry*; 30 : 405-416.

Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L, MacLean JE, (1998) Genetics of autism: overview and new directions. *J. Autism Dev. Disord.*; 28 : 351-368.

Tsui CC, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Barnes C, Worley PF, (1996) Narp, a novel member of the pentraxin family, promotes neurite outgrowth and is dynamically regulated by neuronal activity. *J. Neurosci.*; 16 : 2463-2478.

Table 1. Allele frequencies of 4 SNPs of the *NP7X2* gene in autism patients and controls.

locus	db SNP ID	Allele*	minor allele frequencies		chi-square	p-value	odds ratio	95% confidence intervals		chromosome position	location
			patients	controls				lower	upper		
			N	%							
SNP 1	rs2291273	C/T	29	9%	0.00	0.951	1.02	0.61	1.69	97893940	intron02
SNP 2	rs1681248	G/C	66	20%	0.38	0.536	1.12	0.78	1.62	97898498	intron02
SNP 3	rs705318	G/T	136	40%	0.06	0.801	0.96	0.72	1.29	97900986	intron03
SNP 4	rs705315	G/A	67	20%	0.09	0.766	1.06	0.74	1.52	97903387	3'UTR

\* The alleles are listed as major/minor allele.

Chromosome position of the SNPs is according to the NCBI Ref Seq.

Table 2. The strength of LD (denoted as  $D'$ ) between pairs of SNPs of NPTX2 in autism patients (lower diagonal) and controls (upper diagonal).

SNP	1	2	3	4
1		1.00	1.00	1.00
2	1.00		1.00	1.00
3	1.00	1.00		1.00
4	1.00	0.94	0.91	

Table 3. Estimated frequencies and Permutation P-values for association of major NPTX2 haplotypes for rs2291273-rs1681248-rs705318-rs705315.

haplotype	frequencies		Chi 2	P-value
	case	control		
C-G-G-G	0.51	0.52	0.06	0.81
C-G-T-G	0.20	0.20	0.03	0.85
C-C-T-A	0.18	0.18	0.04	0.85
T-G-G-G	0.08	0.09	0.11	0.76
C-G-T-A	0.01	0.01	0.14	0.69

global P = 0.39

Haplotype frequencies were estimated >1%.

# ADHDの子どもの発達支援

金生由紀子

## はじめに

最近では、「子どもが落ち着かないのでADHDではないか」との訴えで受診をすることが決して珍しくなくなつた。ADHDは、アメリカ精神医学会による精神疾患の分類と診断の手引の最新版(DSM-IV-TR)にある注意欠陥多動性障害の略であり、不注意、多動性、衝動性という行動症状で定義される症候群である(表1)。落ち着きがない子どもがすべてADHDとは

限らないが、ADHDという言葉が広く知られるに伴つて、落ち着きのないことの代名詞のようになっている感さえある。また、ADHDの診断自体が、例えば世界保健機関による国際疾病分類の最新版(ICD-10)の精神と行動の障害にある多動性障害と比べると、その範囲がやや広く、より多くの子どもを取り込みがちな面がある。

いずれにしても、ADHDの子どものかたが考えられたよりも多数で、しかも多様であるのは確かである。よりよい発達支援のためには、どのようなADHD

かのゆきこ  
 東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部特任助教授。専門は小児・思春期精神医学。東北大学医学部卒業。東京大学医学部附属病院精神神経科助手。北里大学大学院医療系研究科発達精神医学助教授などを経て現職。著書に「トウレット症候群(チック)」(共編著、星和書店、二〇〇三年)など。

Dの子どもであるかの理解を心がけることが重要である。

## ADHDの子どもの理解

ADHDの子ども一人ひとりに合わせた支援のためには、子どもおよび周囲について多面的に検討する必要がある。子どもの状態は、場面によつても、対応する相手やその態度によつても、異なることが多い。例えば親と教師との間で子どもの評価が異なる場合に、必ずしも評価の基準や視点がずれているとは限らない。この点も念頭に置きながら、支援にかかわる人々が連携してそれぞれの持っている情報を集約することが大切である。

ここでは、年齢および発達水準による相違についてふれてから、ADHDに伴つてどのような困難があり、どのような対処能力があるかを検討する観点について、述べたい。

### (1) 年齢および発達水準

診断基準にあるように、ADHD症状は就学前から

表1 ADHDの診断基準の概要

- A. (1) か (2) のどちらか：
- (1) 不注意の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6カ月以上続いたことがあり、その程度は不適応的で、発達水準に相応しないもの。(9症状中)
  - (2) 多動性—衝動性の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6カ月以上持続したことがあり、その程度は不適応的で、発達水準に相応しない。(多動性：6症状中、衝動性：3症状中)
- B. 多動性—衝動性または不注意の症状のいくつかが7歳未満に存在し、障害を引き起こしている。
- C. これらの症状による障害が2つ以上の状況において(例えば、学校〔または仕事〕と家庭)存在する。
- D. 社会的、学業的または職業的機能において、臨床的に著しい障害が存在するといふ明確な証拠が存在しなければならぬ。
- E. 除外診断



・習癖異常、“情緒障害”

チック障害、遺尿症をはじめとする排泄障害などの習癖異常もしばしばADHDに伴う。これらはそもそも併発しやすいと思われるが、ADHDのために叱責を受けることが多く、不安や緊張が高まって、より症状が持続しやすくなっている場合もあるかもしれない。

不安障害や適応障害や気分障害の併発もある。我が国では、アメリカで報告されるほど気分障害の併発は高率ではないというが、自信をなくしてうつになることは少なくないと思われる。不安障害の中では、暗闇などの特定のものへの恐怖症が多いとの指摘がある。不安やうつを示して不登校となることも多い。これらの“情緒障害”は、ADHD自体や子どもの性格などに起こりやすさがある可能性もあり必ずしも二次性とは限らないが、周囲の不適切な対応に反応して起きている面が大きいだろう。

なお、そもそも不安やうつがありその結果として落ち着かなくなっている場合には、ADHDとは言わない。

また、虐待に伴ってピリピリして落ち着かなくなっ

ている場合にもADHDとは言わないが、経過を追わないと区別しにくい場合がある。ADHDなどでそもそも落ち着きが無くて育てにくい子どもが虐待を受けやすく、悪循環をきたしていることも考えられる。

・広汎性発達障害

この他にADHDとの併発で議論がある疾患として、広汎性発達障害(PDD)または自閉症スペクトラム障害がある。DSM-IV-TRでもICD-10でも、PDDであればADHDではないと規定している。しかし、知的に遅れがなくて自閉症状が非定型なPDDでは集団行動の評価を重ねたりしないと、ADHDとの区別がしばしば困難である。

### (3) ADHDに対する認識と対処能力

子ども自身と周囲がADHDをどのように認識しているか、そして全般的な対処能力がどれくらいあるかを把握することも重要である。

ADHDを主訴として受診するが増えているということは、医療の対象との認識が高まっているということであるが、親の育て方や子ども自身の性格に問題があると考えられる場合もまだ少なくない。母親は

発達障害ととらえていても、父親や祖父母は母親の育て方のせいと考えるなど、家族内で不一致がある場合がある。また、子ども自身の思いを探ることが重要だが、必ずしも容易ではない。受診を含めた周囲の対応に無頓着のように見えても、意外と気にしていることがある。子どもはADHDについての断片的な情報から自分なりに解釈して、“障害”だからもうどうしようもない”と否定的に考えたり、“病気”だから何をしてもかまわない”と全くひらきなおったりしていることもある。

全般的な対処能力には、子どもの性格や長所および家庭や学校のゆとりなどが含まれる。ADHDの子ども全体を理解して、支援を進める上では長所を把握しておくことが、特に重要と思われる。

## ADHDの子どもへの支援

### (1) 発達の経過の中での支援の目標

ADHD症状自体は、長期的に軽快することが多いが、最も目立つ時期が学童期から思春期であり、ADHDや併発症状に伴って失敗体験を積み重ねて自己評

価が低下する恐れがある。この時期を乗り切つて前向きに生活できるように支援することが基本である。その際には、子どもが達成可能な目標を設定して、それに向けて努力するように促すことが大切と思われる。目標に到達することで達成感を持つて、自分でもやれるのだという自己効力感を高めていこう。それを通じて自己統制についても自信が高まると期待される。

支援の柱としては、先述したADHDの重症度およびADHDに対する認識と対処能力の評価に対応して考えることもできるだろう。すなわち、①ADHD症状の減弱、②ADHD症状による自己評価や社会適応への悪影響の予防と減弱、③併発症状への対応、④全般的な対処能力の向上、である。

### (2) 子どもを中心に据えて発達を促す対応を

支援は、子ども自身に対して直接行うだけではなく、子どもを取り巻く家庭や学校や友人関係や地域での環境調整も重要である。ADHDは親の育て方によるのではないが、ADHDゆえに親や教師など身近な人の接し方や働きかけ方により大きく影響を受けるこ

存在するはずであるが、就学後に初めて認識されることが少なくない。机に向かつて学習することが多くなると同時に集団行動するようになるとの要請が強まり、それまでの生活では目立たなかった症状が顕在化するであろう。逆に言えば、就学前から気づかれている場合には、ADHD症状が重症であるとか、ADHD以外の問題も併せ持っていることなどが考えられる。過重な幼児教育を含めて子どもに負荷がかかり過ぎていたり、周囲が子どもの状態に敏感であったりする場合もあるかもしれない。

ADHD症状は、年齢が上がるに従って、いくらか目立たなくなる傾向がある。DSM-IV-TRでも多動性の中の「しばしば、不適切な状況で、余計に走り回ったり高い所へ上がったりする」という項目に対して、「青年または成人では落ち着かない感じの自覚のみに限られるかもしれない」との注意書きがある。とはいえ、以前考えられていたようにすっかり症状がなくなってしまうわけではない。ADHDの予後については、三分の一で症状がほぼなくなり、三分の一で症状があっても著しい社会適応の障害をきたさなくなり、残りの三分の一で併発症も含めて著しい社会適応の障

害を伴うとされている。このように発達の経過に沿って症状が変化しつつも何らかの形で持続することが多いと判明して、ADHDが発達障害であると考えられるようになったのかもしれない。

年齢が低い場合と同様に、発達水準が低い場合にはじつとしていることが困難であり、不注意と多動性・衝動性が著しいとの判断は難しい。DSM-IV-TRの不注意と多動性・衝動性についても必要条件として「発達水準に相応しない」ことが明記されている。薬物療法への反応なども考慮すると、知的な遅れを伴わないまたは遅れが軽度な場合と、遅れが中度かそれ以上の場合とでは、大きく異なると思われる。

ADHDの支援を考える際には、①ADHD症状自体の重症度、②ADHD症状による悪影響の重症度、③併発症状の重症度について評価して、それらを総合するとよいと思われる。

## (2) ADHDの重症度

①ADHD症状自体の重症度

これは、不注意、多動性、衝動性が直接的に生活に支障をきたす度合いである。しばしば症状の頻度に

### ②ADHD症状による悪影響の重症度

これは、自己評価や社会適応に対するADHDの症状の悪影響の度合いであり、子どもの性格および周囲の理解や対応も関連する。

### ③併発症状の重症度の評価

併発症状の重症度の評価は、併発症状の有無およびその種類や重症度によつて子どもの状態が大きく異なるために重要である。

#### ・学習障害

併発症状の中では、微細脳機能障害(MBD)からそれぞれ分かれてきた歴史を振り返ると、学習障害が最も密接かもしれない。学習障害とは、全体的認知能力に比較して学習にかかわる能力が特異的に極端に低いことで表わされる障害であり、その基盤に特定の脳機能の障害の存在が推定されている。医学における学習障害は、読む、書く、計算するという能力についてであるが、教育における学習障害は、聞く、話すという能力についても含めている。不器用さで特徴づけら

れる発達性協調運動障害は近縁疾患であり、しばしば学習障害に伴う。これらの併存によつて学習が困難となり、ADHDの症状がとりわけ学校でいつそう強まる可能性がある。

#### ・反抗挑戦性障害、行為障害

DSM-IV-TRでADHDと同じ疾患群にまとめられている反抗挑戦性障害や行為障害も、併発する率が高い。反抗挑戦性障害とは、拒絶的、反抗的、挑戦的な行動様式が持続して著しい社会適応の障害をきたしているものとされる。行為障害とは、他者の基本的人権または年齢相応の主要な社会的規範または規則を侵害することが反復し持続する行動様式を認めて、著しい社会適応の障害をきたしているものとされる。

もちろんADHDであれば必ず反抗挑戦性障害や行為障害を併発するわけではないし、逆に、反抗挑戦性障害や行為障害が必ずADHDに伴って起こってくるわけでもない。これらの併発には、衝動統制の困難や攻撃性などの子どもの特性の関与が考えられる一方、ADHDの子どもを頭ごなしに押さえつけて追い込むような周囲の対応が、それらをしばしば助長していると思われる。

とを確認して、家庭や学校で共通の理解に基づいて適切な対応を目指すことが望まれる。その際に家庭や学校で留意したいことには以下が含まれる。

すなわち、子ども一人ひとりが異なることを前提として、対応の仕方を工夫すると共に、他の子どもと比較しない。どこまでがわがままかとの区別を求めるよりも、いくらかはわがままが交じっているだろうが多くはADHDに伴う、と考えて対応する。めりはりの利いた指示をして、不必要な叱責を避ける。してはいけない行動、減らしたい行動、許容する行動を明確に区別して、減らしたい行動に不必要に注目せず、増やしたい行動を褒めて引き出すことを中心に対応するとともに、してはいけない行動についてはきちんと叱る。「××してはだめ」という否定的な表現を減らして、「〇〇しよう」と言つて、望ましい行動を教えるようにする。子どもが見通しをつけやすいように、また見落としがないように、視覚の手がかりを含めて提示を工夫する。注意を逸らす刺激を減らしたり、課題をスモールステップに分けて一つひとつのゴールを明確にしたりして、課題に取り組みやすくする。結果にこだわらずに、取り組もうとした姿勢自体を評価して

での適応を改善して発達支援がより進むことが期待される。

薬物療法については、わが国ではADHDの薬として保険適応を得て正式に認められた薬はないことに注意する必要がある。中枢刺激薬の徐放錠（朝一回の服用で日中に効果が持続する）と抗うつ薬の二種類が治験中であり、正式な認可が待たれている。

また、薬物療法が有効であると、子ども自身も周囲も心理的に薬に頼りすぎてしまう恐れがあるので、気をつけたい。子ども自身が薬で全く左右されるという思いを抱くと、前向きに努力する気持ちが薄れてしまう。適切に薬物を使用できることも含めて、自己統制を行っているとの認識を促すことも大切である。さらに、休薬日などに自己統制に努めていることも評価したい。これらは、自己効力感を高める上でも一役買うかもしれない。

## ● おわりに

発達支援にあたっては、ADHDの子どもにかかわる人の間で、共通の理解を形成して連携することが重

やる気を引き出す。子どもの長所を見つけて評価し、さらに長所を伸ばすことを勧めるとともに、苦手な点に配慮しつつ、生活スキルを身につけるように促す。

## (3) 薬物療法の役割

先述したように、ADHDの受診が増えているのは、薬物が有効であると広く知られるようになったためでもある。

中枢刺激薬は、ADHDの約三分の二で何らかの行動の改善をもたらすとされる。しかし、決して根本的な治療法ではないし、無効な場合もある。中枢刺激薬がADHD症状に効果が乏しかったり併発症状への薬物療法が必要であったりすると、抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定薬が使用されることがある。抗うつ薬はうつ病の薬であるが、以前よりADHDに有効なことがあるとされており、新しいタイプの抗うつ薬がADHDの薬としてわが国でも治験中である。抗精神病薬は精神病の薬であるが、攻撃性やチックなどに有効である。気分安定薬は躁うつ病の気分の変動に対する薬であるが、衝動性や攻撃性に有効である。このように症状に合わせて薬物療法を行うことによつて、家庭や学校

要である。特に、家庭と共に学校での対応が重要であること、および薬物療法に一定の効果が期待できることから、教育と医学との密接な連携が求められる。そして、子どもの視点を重んじながらさらに家族との連携を深めることで、発達支援はより多岐にわたるものになると思われる。

## 【参考文献】

- 上林博子・齋藤万比古・北道子（編）『注意欠陥／多動性障害—ADHD—の診断・治療ガイドライン』、じほう、二〇〇三年
- 久村磨美・金生由紀子「注意欠陥多動性障害（AD/HD）と comorbidity」、『精神科』3、二〇〇三年、二六四—二六九頁
- 岩城英巳・中田洋二郎・井淵知美（編）『AD/HD児へのペアレント・トレーニングガイドブック—家庭と医療機関、学校をつなぐ架け橋—』、じほう、二〇〇四年
- 木田昌孝『多動症の子どもたち—ADHDの正しい理解と適切な対応のために—』、大月書店、二〇〇〇年

# 児童期精神医学の現在

Current topics in child psychiatry



金生由紀子

Yukiko KANO

東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部

◎児童期は、小学生年代に相当して発達上で重要な段階であると認識されると同時に、精神・行動上の問題の指摘が増えている。本稿では、児童期精神医学に関する臨床研究の動向を解析したうえで、発達障害、薬物療法と認知行動療法、発達の支援と回復力の増進という話題について述べた。発達障害には注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症などが含まれる。知的な遅れのないまたは軽度の発達障害がかつて考えられたよりも多いとわかり、その対応が進められている。発達障害でも ADHD をはじめとして薬物療法が有用な場合が多々あり、その検討を進める必要がある。すべての子どもにとって、一人ひとりに合わせた発達の支援が必要であるとともに、さまざまなトラウマを受けた後の回復力の増進も重要な課題である。家族および教育関係者をはじめとする多職種と連携を深めて取り組むことが望まれる。



Key word : 児童期, 発達障害, 薬物療法, 認知行動療法, 回復力

児童期は6～12歳ごろであり、小学生年代に相当して学童期ともよばれる。児童期がはじまるころには、子どもは具体的な対象であれば論理的な思考が可能になる。さらに、小学校中学年をすぎるところには具体的な現実を離れた論理操作ができるようになる。この時期には知的な面に限らず、対人関係の認識や感情の表現でも大きな飛躍が認められる。そのため、10歳ごろは子どもとしての人格がいったん完成する時期ともされる。かつて児童期は幼児期や思春期と比べて平穏な時期と考えられていたが、このように重要な段階との認識が増すと同時に、精神・行動上の問題の指摘も増えている。

本稿では、アメリカと日本の代表的な学術誌を材料にして児童期精神医学に関する臨床研究の動向を解析したうえで、それも参考にしながら、この分野における最近の興味深い話題について述べたい。

## アメリカの臨床研究の動向から

『アメリカ児童青年精神医学会誌』に2005年に

掲載された原著論文または症例報告のなかから児童期に関する論文を選ぶと98編中で33編と、約1/3であった。なお、研究の対象が主として小学生年代であれば、幼児期後期や中学生年代まで含む場合も児童期に関する論文とみなした。

33編で対象となった精神神経疾患や精神・行動上の問題をみると、注意欠陥多動性障害(attention-deficit hyperactivity disorder: ADHD)がもっとも多く12編であり、さらに、ADHDのほかには反抗挑戦性障害や行為障害も含むカテゴリーである破壊的行動障害が2編であった。その他は、脳損傷が4編、広汎性発達障害(pervasive developmental disorders: PDD)が2編、トゥーレット(Tourette)症候群または慢性チック障害が2編、双極性障害が2編、不安症状が2編などであった。

ADHDは7歳以下で発症し、不注意、多動性、衝動性という3つの行動症状を有して生活に支障をきたす症候群である。アメリカでは100人に3～5人くらいと頻度が高く、児童期精神医学において大きな比重を占めているといえよう。また、ADHDまたは破壊的行動障害に関する14編中で