

et al., 1998; DuPaul, Power, McGoey, et al., 1998). With the reliability of the scale, we obtained sufficient alpha coefficients, indicating good reliability. Future studies should examine the reliability with the test–retest method.

We examined the validity of the scales in terms of the relationships with IQ and standardized achievement tests (Japanese and math). As a result, we found almost no relationships between the ADHD-RS scores and IQ, while there were significant negative relationships between the ADHD-RS scores and standardized achievement test scores. These results agree with DuPaul and Stoner (2003), who suggested that ADHD has nothing to do with IQ but negative relationships with academic achievements, thus suggesting the scale's validity.

We also compared the scores of the children with and without needs for special care evaluated by teachers, and found that the children with needs for special care scored significantly higher than the children without the needs. Since this result is agreement with DuPaul, Power, Anastopoulos, et al. (1998) and DuPaul, Power, McGoey, et al. (1998), it suggests the construct validity of the Japanese version of home form of the ADHD-RS. Parents may be capable of seeing their children's ADHD tendencies from multiple viewpoints to some extent.

#### 4.2. Sex and grade differences of ADHD-RS scores in Japan

Our analyses of variance yield significant sex  $\times$  grade interaction effects for Hyperactive-Impulsive. Among both the females and males, the grade was found to have a significant simple main effect, with the score coming down as the grade went up. Also, among the middle nursery children through seventh graders, the sex had a significant simple main effect, with the males always scoring higher than their female children. This analysis in terms of interactions suggested that the difference between the two sexes, which was evident among lower-grade children, diminished as children grew older until it finally disappeared.

The sex had a significant simple main effect, with the males showing stronger ADHD tendencies than the females. This finding is in agreement with the results of DuPaul, Power, Anastopoulos, et al. (1998) and DuPaul, Power, McGoey, et al. (1998), which shows that males show stronger ADHD tendencies than females do in Japan as well. This also agrees with the common impression held at classrooms.

#### 4.3. Difference between Japanese data and USA data of ADHD-RS scores

We compared the scores between the US and Japan and found that the Japanese children scored lower than their US children on Hyperactive-Impulsive in all the age groups, both males and females. In contrast, in Inattention, no significant difference was found between the two nations, in any age group of males. In addition, Japanese females aged 8 through 10 scored higher than US children. Because the results in Hyperactive-Impulsive were in line with the corresponding comparison results of teachers' evaluations, many Japanese children might have less hyperactive tendency than do the US ones. In Japanese culture characterized by collectivism, everyone is appreciated for reading the situation and not disturbing anyone else (Jonhson, 1993; Markus & Kitayama, 1991). This cultural norm is internalized into children by their parents' discipline and teachers' education. As they grow up in this Japanese culture, they might learn to suppress their hyperactivity. On this issue, Barkley (1998) compared the US and Japanese children in terms of introversion, a dimension of personality deeply related to hyperactivity, and found that many Japanese children are more introverted than their US children, which supports our understanding of our comparison result.

On the other hand, in inattention, no significant difference was found between the two nations among males, while the Japanese females of the 8 through 10 age groups scored higher than did their US children. This contradicts the comparison results of teachers' evaluations. Of this, we can have different interpretations: it might suggest some characteristics of many Japanese females of this age group, or it might reflect some characteristics of their parents' evaluation frameworks. Since no significant difference was found in any other age groups of females or in any age group of males, we can conclude that no significant difference exists between the US and Japan, as a whole. Currently, no clear-cut interpretation is available, and more researchers are required.

#### 4.4. The relationships between ADHD-RS and PSPT

We had exploratory analysis of the correlation between ADHD-RS scores and the parental rearing styles. As a whole, ADHD-RS showed significant relationships with parental rearing styles. While Praising, Easiness in bringing up, and Social support were negatively associated with ADHD-RS, Scolding and Difficulty in bringing up were positively associated with ADHD-RS. These findings suggest that parents or rearers who consider their children as having high ADHD tendencies scold their children more often than praising them and find it difficult to bring up a child. At the same time, we saw a tendency among these parents or rearers that they do not enjoy bringing up a child. In Europe and North America, generally, researchers have pointed out that many of the parents or rearers of ADHD children scold their children very often and do not praise them often (Barkley, 1995). Our survey results agree with this, suggesting that similar tendencies exist in Europe, North America, and Japan. In Japan, parents or rearers often tell their children to consider other people's viewpoints and not to disturb others or make them unhappy. This is the way a child is expected to control his/her behaviors in Japan (Jonhson, 1993). In doing so, parents or rearers often tell the children to consider emotions and empathize with others, in order to make the children follow their instructions. This is in strong contrast to the Western way (Doi, 1971). Even many Japanese parents

or rearers become overstressed by some ADHD symptoms and scold the child more and praise them less. For the reason, parents or rearers found it hard to bring up their children. “Easiness in bringing up” is the scale for measuring behaviors in early childhood (Tsujii, 2009). We found a negative correlation between ADHD-RS and this subscale. This suggests that children with ADHD have some temperaments that made it hard for parents or rearers to bring up. There is the study reporting the relationships between ADHD and young children’s temperaments (Barkley, 1998). The results of this study agree with this study.

#### 4.5. Limitation and perspectives

We conducted a large-scale survey using the home form of the ADHD-RS to compare the scores between the US and Japan and to examine the correlates of ADHD-RS and the sex and grade differences of ADHD tendency. We have found that ADHD-RS has sufficient reliability and validity, and provided a basic data of ADHD in Japanese children. However, some parts of our results did not agree with some prior studies and what we know from our experiences. For instance, while some researchers suggested the link between ADHD and academic problems (Barkley, 1998; McConaughy et al., 1988), parents or rearers’ rated inattention was not related to academic performance in this study. We consider that this difference reflects the different viewpoints of evaluators. Parents’ or rearers’ evaluations based on the children’s behaviors at home can separate inattention from academic performance. This suggests that it is important to use assessment from multiple viewpoints. Inattention evaluated by teachers comes from children’s behavior in their classroom, and it may differ from inattentive behavior evaluated by parents or rearers. In addition, in our survey results, the second graders scored higher than the first graders and middle or senior nursery children did. This result is in contradiction with research results outside Japan. This result suggests that standards of evaluation vary with children’s age in Japan. Thus, more researches are required in ADHD screening measurement by parents or rearers. It is needed to include more items tapping the behaviors that are hard to evaluate and to set up cutoff values for each age group. Moreover, though this surveyed covered only nursery, elementary and lower-secondary children, a future survey should cover a broader range of schools to reveal developmental differences.

#### References

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Author: Washington, DC.
- Barkley, R. A. (1995). *Taking charge of ADHD: The complete, authoritative guide for parents*. New York: Guilford Press.
- Barkley, R. A. (1998). *Attention-deficit hyperactive disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
- Conners, C. K., Sitarenios, G., Parker, J. D. A., & Epstein, J. N. (1998). The revised Conners’ Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26, 257–268.
- Doi, T. (1971). *Anatomy of dependence*. Tokyo, Japan: Kobun-do. (in Japanese).
- DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., & Reid, R. (1998a). *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. New York, US: Guilford Press.
- DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., & Reid, R. (2008). *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation* (H. Ichikawa & Y. Tanaka, Trans.). Tokyo, Japan: Akashi-shoten. (Original work published 1998) (in Japanese).
- DuPaul, G. J., Power, T. J., McGoe, K. E., Ikeda, M. J., & Anastopoulos, A. D. (1998). Reliability and validity of parent and teacher ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 16, 55–68.
- DuPaul, G. J., & Stoner, G. (2003). *ADHD in the schools: Assessment and intervention strategies* (2nd ed.). New York, US: Guilford Press.
- Hinshaw, S. P. (1992). Externalizing behavior problems and academic underachievement in childhood and adolescence: Causal relationships and underlying mechanisms. *Psychological Bulletin*, 111, 127–155.
- Jonhson, F. A. (1993). *Dependency and Japanese socialization*. New York: New York University Press.
- Markus, H. R., & Kitayama, S. (1991). Culture and the self: Implications for cognition, emotion, and motivation. *Psychological Review*, 98, 224–253.
- McConaughy, S. H., Achenbach, T. M., & Gent, C. L. (1988). Multiaxial empirically based assessment: Parent, teachers, observational, cognitive, and personality correlates of child behavior profile types for 6- to 11-year-old boys. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 16, 485–509.
- McGee, R., & Share, D. L. (1988). Attention deficit disorder-hyperactivity and academic failure: Which comes first and what should be treated? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 318–325.
- Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. (2003). *Special needs education in the future (final report)* (in Japanese) [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/chousa/shotou/018/toushin/030301.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/shotou/018/toushin/030301.htm).
- Okamoto, K., Shibuya, K., Ishida, T., & Sakano, Y. (1993). *Kyoken norm referenced test of academic performance*. Tokyo, Japan: Tosho Bunnka-sha. (in Japanese).
- Silver, L. B. (1990). Attention deficit-hyperactivity disorder: Is it a learning disability or a related disorder? *Journal of Learning Disabilities*, 23, 394–397.
- Tatsuno, C., Ishida, T., & Hattori, T. Teachers of at Tsukuba University’s Elementary and Junior High Schools. (2002). *New Kyoken support to intelligence tests for each school grade*. Tokyo, Japan: Tosho Bunnka-sha. (in Japanese).
- Tsujii, M. (2009). A study on development of service of family support for children with developmental disabilities. Report to Ministry of Health, Labour and Welfare for 2008 Grant-in-Aid for Scientific Research (in Japanese).

## ADHD と子ども虐待

杉山登志郎\* 山村淳一\*

抄録：あいち小児保健医療総合センターの子育て支援外来を受診した被虐待児916名中、初診において、ADHDの診断を受けた者は153名（男児130名女児23名）であった。このうち92名（男児75名、女児17名）に何らかの解離性障害の症状が認められた。抗多動薬がそれなりに有効であった者と、そうでなかった者に分けられ、有効であった者は48名（男児43名女児5名）で、反抗挑戦性障害は抗多動薬群に有意に多いが、愛着障害、行為障害はその他の薬物群に有意に多かった。元々のADHDの基盤がある者に関しては、抗多動薬は有効な者が多く、全体としては軽症であるが、ADHD診断が可能な抗多動薬が無効な群は、どうやら非常に重症な愛着障害を背後に持つ被虐待児であることが示された。

精神科治療学 25(6) : 803-808, 2010

Key words : ADHD, child abuse and neglect, reactive attachment disorder, pharmacology of ADHD

I. はじめに  
—問題の所在—

注意欠如多動性障害（ADHD）と子ども虐待は、複雑な論議を引き起こす問題になっている。この問題には、わが国の児童青年期精神医学における独自の状況が色濃く反映されており、それについても触れる必要がある。はじめに論点となる問題を明確にしておきたい。

第一に、世界的なレベルで、生物学的な要因を中核に考えられてきた膨大なADHD研究の中では、maltreatment（子育て不全と訳す）による反応性愛着障害など、子ども虐待に認められる一

連のADHD類似の臨床像に対して、大きな関心を払ってこなかった。むしろADHDの一連の併存症としての反抗挑戦性障害や行為障害に対して多くの調査が行われてきた<sup>6)</sup>。

第二に、DSM-Ⅲに始まるカテゴリー診断学および操作的診断基準は、病因を特定しないことを謳っていた。つまり病因が生物学的な脆弱性であろうと、子育て不全によって引き起こされた後遺症であろうと、診断基準を満たす限りADHDと診断することは問題ない。もちろん診断の意味という問題はあるが、これについては後に検討を行う。

第三に、そのようなカテゴリー診断学で診断を行った場合に混入しやすい児童青年期の精神科の問題の中に、近年大きな論争を生じた一群がある。それは児童期の双極性障害の問題である。ADHDと双極性障害と子育て不全とは、相互に要因としても結果としても絡む可能性を持つ<sup>1)</sup>。

さらに、わが国において独自の問題が重なる。第一に、発達障害全体が、広汎性発達障害

ADHD and child abuse.

\*あいち小児保健医療総合センター

〔〒474-8710 愛知県大府市森岡町尾坂田1-2〕

Toshiro Sugiyama, M.D., Junichi Yamamura, M.D.:  
Aichi Children's Health and Medical Center, 1-2,  
Osakada, Morioka-cho, Obu-shi, Aichi, 474-8710  
Japan.

(PDD) への臨床的な研究と検討が中心となっており、その結果、わが国の状況は、世界的な基準に照らし合わせれば ADHD の過小診断、PDD の過剰診断と言えるのではないかとと思われることである。ただし実際に二つの国で受診した児童について筆者の経験では、例えばアメリカ合衆国で ADHD と診断された中に、ADHD 評価尺度 (ADHD-RS) や PDD のチェックリストを用いて比較をしてみても、PDD 診断 (ただし高機能群であり社会的適応障害は比較的軽微) が正しいと考えられる児童がほとんどであり、むしろ欧米における ADHD の過剰診断、PDD の過小診断と言うべきではないかと実感される。これは社会性の問題に敏感なわが国と、行動上の問題に敏感な欧米の文化差を背景とするのではないかと考えられ、判断が難しい問題である。

第二に、わが国における小児への薬物療法のきわめて異常な状態である。ほとんどの向精神薬が小児における承認を得ていない orphan drug であり、世界の標準的な薬物療法がわが国においてできないことが続いていた。その結果、非常に限られた使用可能な薬物による独自の進化という、臨床薬理学におけるガラパゴス島状況が見られる。ADHD においても例外ではない。最も基本的な ADHD 治療薬リタリン<sup>®</sup> (methylphenidate) の使用ができず、その徐放剤の使用に登録制という著しい制限がかけられた世界に類のない状況である。

第三に、欧米以上に子ども虐待に対する医療制度の取り組みは遅れており、その結果、子育て不全に起因する慢性のトラウマが、精神科臨床において考慮されてこなかった。成人の ADHD と被虐待の問題のはるか以前に、児童における子ども虐待を巡る基礎的な臨床データが、わが国では欠落しているのである。

このような事情を踏まえた上で、臨床的な視点から ADHD と子ども虐待の問題を検討してみたい。あいち小児保健医療総合センター (以下あいち小児センター) は、子ども虐待の専門外来を持つわが国唯一の医療機関である。同時に軽度発達障害治療センターとしても機能してきた。

## II. 子育て支援外来を受診した ADHD の解析

2001年11月の開院から、2009年10月末までの8年間にあいち小児センターの子育て支援外来を受診した被虐待児は総数916名であった (表1)。初診において、ADHD の診断を受けた者はこのうち153名 (男児130名、女児23名) であった。しかしこれまでわれわれはいくつかの報告を行ったように、被虐待児において ADHD の3症状である多動、不注意、衝動性の何らかの症状を示す者は非常に多く、全体の771名 (84.2%) に及ぶ。脱抑制型の反応性愛着障害において、ADHD 類似の症状を示すことは稀ではなく、この両者の鑑別は非常に困難である。ADHD 診断を行った153名はこの事実を考慮してもなお、著しい多動、不注意が認められた児童である。男女比を見ると5.7対1であり、一般人口における ADHD の男女比にはほぼ一致している。もし、子ども虐待の結果生じるものであるのならより男女比は近づかずであり、このことは ADHD がプライマリの問題であることを強く示唆するものである。

われわれは、反応性愛着障害の結果生じた ADHD 様の病態と、従来の ADHD の鑑別点として、臨床的には解離症状の有無が一つの決め手になると報告した<sup>7)</sup>。従来の ADHD において解離性障害の存在は除外診断に含まれ、一般に ADHD に解離が併存することはないからである。この ADHD 診断の153名について調べてみると、92名 (男児75名、女児17名) に何らかの解離性障害の症状が認められていた。このことは、ADHD がプライマリにあったとしても、それに子ども虐待が加算された場合には解離が生じうると考えられ、従来の除外診断を機械的に適応することが困難な場合も少なくないことを示す。

さて、この153名に対して治療的な対応を試行してみると、著しい違いとして、抗多動薬がそれなりに有効であった者と、そうでなかった者に分けられた。それなりに抗多動薬が有効であった者は48名 (男児43名、女児5名) で、一方、抗多動薬が無効であった者は105名であった。こちらの方のグループに用いられているのは一般に、抗精

表1 あいち小児センターで診療を行った子ども虐待の症例 (2001.11~2009.10)

虐待の種類	男性	女性	合計	%
主として身体的	295	125	420	45.9
主としてネグレクト	87	59	146	15.9
主として心理的	97	88	185	20.2
主として性的	50	108	158	17.2
代理ミュンヒハウゼン	2	5	7	0.8
合計	531	385	916	100

表2 抗多動薬が有効な群とそれ以外の群の比較

	抗多動薬群 n=48(%)	その他の 薬物使用群 n=105(%)	$\chi^2$ 乗値	p値
愛着障害	37 (77.1)	95 (90.5)	5.0	0.026*
解離性障害	28 (58.3)	64 (61.0)	0.09	n.s.
ODD	18 (37.5)	19 (18.1)	6.76	0.009*
CD	17 (35.4)	59 (56.2)	5.69	0.017*
性的虐待	1 (2.1)	16 (15.2)	Fisher法	0.023*

ODD: 反抗挑戦性障害, CD: 素行障害, \* $p < 0.05$

神病薬, 気分調整薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などの薬物であり, 一般的に虐待児のハイテンションや生理学的な乱れを是正する目的で使用される薬物と変わりがなかった。

Atomoxetine を用いた者が12名で, 残り36名はリタリンもしくはコンサータ<sup>®</sup>を用い, 外来でのフォローアップが継続している者は, 1名以外コンサータに切り替えた。現在でもリタリンを使用している1名は, 治療経過中に原因がよくわからない傾眠発作を生じるようになり, コンサータの効きが不十分で, 非定型的なナルコレプシーとしてリタリンを使用し続けている。

抗多動薬が有効な群の特徴を見るために, いくつかの併存症について検討を行った (表2)。抗多動薬群に有意に多く認められるものと, 逆に認められないものが混在しており, 反抗挑戦性障害は抗多動薬群に有意に多いが, 愛着障害, 素行障害はその他の薬物群に有意に多かった。ちなみに性的虐待は抗多動薬群で1名のみであった。このような特徴を見ると, どうやら解離の併存は変わらないものの, 抗多動薬が有効な ADHD 診断の群の方が, 子ども虐待という点では軽症である。一方, 無効群とはいうと, 愛着障害90%, 解離性障害61%, 行為障害56%など, きわめて重症であることを示しており, ADHD 診断においてもなお, 元々の ADHD に子ども虐待が加算された群と, 基盤として非常に重症な愛着障害と子育て不全があると想定される群とに分けられるのではないかと考えられる。

言い換えると, 元々の ADHD の基盤がある者

に関しては, 抗多動薬は有効な者が多く, 全体としては軽症であるが, ADHD 診断が可能で抗多動薬が無効な群は, どうやら非常に重症な愛着障害を背後に持つ虐待児である。

### Ⅲ. それぞれの症例

それぞれの代表例を取り上げてみる。

〔症例1〕 男児, 初診時5歳, ADHD (混合型)

母親は2回の結婚と2回の離婚をし, その後単身で子どもと生活をしていた。夫からのDVがあったという。母親は子ども達に激しい虐待を加えており, 患児の目を箸で刺したといったきわめて激しい身体的虐待が記録されている。姉はミニ母親のようになっており, 患児や妹に激しい暴力をふるい, また自分が母親のおなかの中にいる間にチンチンを落としてしまったのを患児が拾って付けた, 私のチンチンを返せと, 患児や妹を下半身を裸にして性器に暴力を加えるといった虐待もあったようである。5歳で保護され一時保護所を経て里親の元で育つようになった。

はじめは会話もままならなかったが, 徐々に人との交流ができるようになった。しかし里親への激しい甘えが生じ, 里親の名字を名乗ることに固執し, 本名をいわれるとパニックにすらなった。学校が始まると, 着席は辛うじてしていても, じっとできず, 他児へのしつこい挑発行為が続き, 易怒的で, また会話は一方的だったため, あらためて里親から相談を受け, 服薬を開始した。この時点での ADHD-RS は不注意素点25点 (99%),

多動衝動素点21点(97%)、合計素点46点(99%)であった。ごく少量の抗うつ薬と抗精神病薬によって易怒的な状態はいくらか治まったので、知能検査を行った。全IQ82と境界知能であったが、短期記憶など注意力を反映する項目において欠落が認められたため、抗多動薬を開始した。コンサータの服用は著効し、初めて座って課題に取り組めるようになった。しかしその後もハイテンションになってフラッシュバックがひどくなり、急にかんしゃくを起こして暴れてその後ほ一となってしまふといった状況が数ヵ月おきに生じていた。7歳になって以前より非常に落ち着いてきたが、ここで食欲不振が強くなったので、コンサータをatomoxetineに変更した。その後、フラッシュバックの波が非常にあるので、atomoxetineに加えて桂枝加芍薬湯と四物湯を3ヵ月ほど服用したところ、落ち着きが非常に良くなった。8歳になって、お化けの気配はまだすと言っているが、学習にも落ち着いて取り組めていて、情緒的にも安定している。現在の処方薬は、atomoxetine 25mg, risperidone 0.3mg, carbamazepine 30mg, 桂枝加芍薬湯1包である。

〔症例2〕 女児, 5歳, ADHD(不注意優勢型), 愛着障害, 解離性障害

症例1の妹も保護され、別の里親の元で育てられることになった。当センターで継続的な治療を受けている。5歳時点で激しいスイッチングが見られ、その後、人のものを持ってきてしまったり、小動物をいじめる、閉じ込めるといった行動が著しくなった。確認をすると「やっちゃん、盗っちゃん」と女性の声が聞こえるという、解離性幻聴が認められたため、少量の抗精神病薬を服用した。入学を前にして心理検査を実施したところ、兄と同じ注意力の問題が見られたのでコンサータを開始した。すると著効し、妹の方は食欲不振もなく、現在も少量の抗精神病薬および気分調整薬とともに服用を続けている。妹の現在の処方薬はコンサータ18mg, risperidone 0.2mg, carbamazepine 25mgである。彼女の5歳時点でのADHD-RSは不注意素点23点(99%)、多動衝動素点9点(88%)、合計素点32点(98%)で臨床的には混合

型であった。

この症例は、激しい虐待を受け、その後遺症である解離性障害の諸症状とハイテンション、気分の変動が認められる。しかしながらその一方で、抗多動薬は有効である。つまり、この症例はADHDの基盤がありそれに虐待が加わったと考えられる。

〔症例3〕 男児, 初診時6歳, ADHD(混合型)

父親と母親は不仲で、母親は精神科での長い治療歴があり、境界性パーソナリティ障害と診断されていた。父親から母親へのDVがあった。子どもが産まれないため、母親は養子縁組をした。それが患児である。実親に関する情報はほとんど明らかになるものがない。この家庭に0歳で養子になり主として母親によって育てられたが、父親から母親へのDVがエスカレートし、母親が怪我をすることもあり、両親は2歳にて離婚した。その後、患児3歳にて母親は再婚し、下に兄弟が産まれた。しかし今度もまた、父親から母親への激しいDVがやがて生じるようになった。さらに義父から患児へ、また幼い実子への激しい身体的虐待が生じるようになり、母親は再度離婚をした。

患児は幼児期から多動で、外出時に迷子になることもあり、保育園では集団行動が著しく苦手であった。また下の兄弟に激しいやきもちを焼き、まだ幼い兄弟に対して、危険な暴力をふるうことがあり、母親は対応に苦慮していた。母親自身も気分の上下が著しく、特に季節の変わり目には気分変動が強くなり、全く動けなくなることもあり、また非常に被害的になることもあり、患児への体罰もあった。6歳にて初診し、ADHDと診断した。この時に、解離性の幻覚と考えられる「お化けの声・お化けの姿」の訴えがあり、解離性障害の併存が認められた。6歳時点でのADHD-RSは不注意素点27点(99%)、多動衝動素点12点(85%)、合計素点39点(97%)であった。またこの当時から気分の変動が著しく、非常なハイテンションと、むしろ不機嫌な状況とがめまぐるしく交代で認められた。Methylphenidateの服用は全く無効で、少量の抗精神病薬とSSRIによって衝動的な行動が治まるなど、いくらか有

効であった。学校でも着席困難があり、学習の遅れが著しかった。

8歳にて母親と患児の関係が非常に険悪になり、母親に暴力を受け、さらに家を追い出されるような状況が再発したため児童相談所の介入が行われ、里親への委託がなされた。患児は預けられた年配の里親にまるで赤ちゃんのように全面的な世話を求める一方、反抗や、時に金を盗むといった非行行為も見られた。しかし当センターでの治療の継続もあって、徐々に落ち着きを見せるようになった。9歳を過ぎた頃から、ハイテンションと抑うつ的な状況の交代がさらに著しくなったため、SSRIを中止して、carbamazepineに変更した。その結果、気分変動は軽減し初めて学習やクラブ活動に熱心に取り組むことができるようになった。その後、母親からの強い要請があり、10歳にて母親の元に戻った。母親、患児、兄弟の子ども達の三つ巴で全員が不調になることも見られたが、患児ではなく弟を2ヵ月程度入院治療させるといった対応をした。患児は母親への著しい退行を示した時期があったが、母親のカルテを当センターに移動し、継続的な治療を当センターで実施した結果、母親の気分変動が軽減したこともあって、母親も何とか患児を受け止めることができるようになり、いくつかの危機的な状況を何とか事故に至らずにすごすことができた。多動は著しく軽減したが、不注意は未だに継続している。11歳現在の処方薬は risperidone 0.2mg, carbamazepine 25mg である。

この症例は、ADHDの診断基準を満たすが、同時に愛着障害や解離性障害の症状も強く認められる。症例3に見られる諸症状が重症の愛着障害を背景にするものであることは、経過からも窺える。これらの点は症例1にも見られないわけではない。しかし抗多動薬は全く無効であった。

#### IV. 子ども虐待によるADHDの病理

DSMを代表とするカテゴリー診断学においては、病因を特定しないことが一つの特徴となっている。つまり、症例3においてADHDの診断を行うことは、全く問題がないと考えられる。しか

しながら診断を行う目的はというと、治療的対応を組むためであり、それゆえ、治療が規定されない診断というのは欠陥を抱えており、見直しが必要と言わざるをえない。子ども虐待は脳全体を巻き込む深刻な後遺症を生じる。その基本病理は、慢性のトラウマと愛着障害である。トラウマによって引き起こされる変化は、神経生理学的な立場から、注意集中と刺激弁別に異常が生じ刺激に対して検討を行わず即座に反応する傾向が生じる<sup>4)</sup>ことが指摘されている。このような過覚醒的警戒状態 (hypervigilance)<sup>1)</sup>はすべての刺激に過剰反応をする状態にほかならず、ADHDの臨床像に一致する。さらにあまり指摘されていないことであるが、解離症状の存在は、ADHDにおける不注意項目を陽性にするため、不注意型のADHDと診断される可能性が高くなる<sup>3)</sup>。子ども虐待が少なくとも後年には脳に深刻な後遺症を呈することはよく知られている。これは現実の症例を見れば一目瞭然である。症例3をはじめ被虐待児の示す症状はといえば、睡眠障害、注意力の障害という脳幹の異常が見られ、また協調運動障害、認知の凸凹という間脳、大脳皮質の問題があり、さらに衝動行為、対人関係の問題、記憶の障害は大脳辺縁系の機能不全を示唆し、実行機能の問題、学習の遅れは大脳皮質に起因すると考えられる問題である。実に、脳全体にダメージが認められるのである。症例1においても、抗多動薬は多動や不注意には有効であったとしても、解離性の幻覚など、それ以外の問題に対しては、別の治療を加えることが必要であった。提示した3症例において基本的な愛着の修復という困難な作業を里親の献身的な努力によって果たすことができた。この点は、これらの症例がある程度改善を示した最も重要な点であると考えられる。

注目すべきは症例1、3において気分変動が認められることである。彼らは双極性障害なのだろうか。最近になって症例3のような子どもの気分障害に対して、severe mood dysregulation (SMD)<sup>2)</sup>という概念が登場した。双極性障害類似の気分の上下を示す児童であるが、これまでのところ、双極性障害よりもむしろ複雑性トラウマ<sup>5)</sup>に近縁ではないかという指摘がなされている。重

度の虐待体験という強烈な脳への慢性的刺激は、海馬、扁桃体、帯状回などの記憶や感情の中枢に異常を引き起こし、その一部は気分変動の臨床像となるのではないか。このハイテンション状態がまた ADHD の診断になるのであると考えられる。われわれはかつて、ADHD と子ども虐待による多動との鑑別点を解離の有無ではないかと述べた。この見解は誤りではないが、次のように訂正が必要である。

一般の ADHD において解離は生じないが、ADHD に子ども虐待が掛け算になった症例においては解離性障害は併存することが稀ではなく、このような場合には、抗多動薬は一定の効果を示す。しかし従来の ADHD の基盤を持たない被虐待児において、ADHD 類似の臨床像を呈することは稀ではなく、そのような場合には重症の愛着障害や、解離性障害、また反社会的行動がしばしば認められる。

欧米からのレポートを丹念に見ると、ADHD における子育て不全の問題は、しばしば見られるものである。ADHD と子ども虐待との関係は、幼児期からもう一度、発達歴を辿り直し、その生来の問題とその後の環境による修飾を分けるという地道な作業を必要としている。

この研究は、厚生労働科学研究「成人期注意欠陥・多動性障害の疫学、診断、治療法に関する研究」(主任研究者：中村和彦)の分担研究として行われた。

## 文 献

- 1) Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K. et al.: Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48: 633-642, 1991.
- 2) Brotman, M.A., Schmajuk, M., Rich, B.A. et al.: Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol. Psychiatry*, 60: 991-997, 2006.
- 3) Endo, T., Sugiyama, T. and Someya, T.: Attention-deficit/hyperactivity disorder and dissociative disorder among abused children. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 60: 434-438, 2006.
- 4) Glod, C.A. and Teicher, M.H.: Relationship between early abuse, posttraumatic stress disorder, and activity levels in prepubertal children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 34: 1384-1393, 1996.
- 5) Herman, J.L.: *Trauma and Recovery*. Basic Books, Harper Collins, Publishers, Inc., New York, 1997. (中井久夫訳：心的外傷と回復。みすず書房、東京、1998.)
- 6) 杉山登志郎：非行と発達障害。臨床心理学, 2: 210-219, 2002.
- 7) 杉山登志郎：子ども虐待という第四の発達障害。学研教育出版、東京、2007.
- 8) van der Kolk, B.A.: 記憶する身体—外傷後ストレス障害への精神生物学的アプローチ。van der Kolk, B.A., McFarlane, A.C. and Weisaeth, L.(eds.), 西澤哲(監訳): *トラウマティック・ストレス—PTSDおよびトラウマ反応の臨床と研究のすべて*, 誠信書房、東京、p.243-277, 1996.



## 子どものこころの薬物治療

### ADHD に対するアトモキセチンの臨床

すぎやまと しろう | あいち小児保健医療総合センター(〒474-0031 愛知県大府市森岡町尾坂田1番2)  
杉山登志郎 | E-mail: toshiou\_sugigama@mxachmc.pref.aichi.jp

#### SUMMARY

アトモキセチンの臨床的な印象と、実際の使用経験を、症例を提示してまとめた。メチルフェニデート系の薬物による薬物療法に比較すると、効果発現まで非常に時間が掛かるが、一方で、副作用は比較的軽微であり、継続的な効果が期待できるところが大きな利点である。広汎性発達障害の併存例においても多動を伴う症例には有効性が示されており、また子ども虐待の症例にも、ADHD が基盤となった症例の場合は有効であった。

#### I. アトモキセチンの薬理効果

アトモキセチンは我が国においては2009年6月に注意欠陥多動性障害（以下 ADHD）治療薬として承認を得た新しい薬である。この薬は、従来 ADHD の治療薬として用いられてきたメチルフェニデート（リタリン）とは全く異なった作用機序の薬剤であり、メチルフェニデート以外の ADHD 治療薬としてその意義は大きい。

アトモキセチンは選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である。作用機序としてはシナプス前ノルアドレナリン・トランスポーターに選択的に結合し、結果として、シナプス間のノルアドレナリン濃度を高め、強力なノルアドレナリン系の賦活をもたらすと考えられている（表1、図1）。周知の様に、ADHD において、ドパミン系とノルアドレナリン系の機能不全がその大きな要因と考えられており、その点において、ドパミン系の賦活薬であるメチルフェニデートと同様に、病因となる問題に直接作用する薬剤である。一方で、メチルフェニデートとは非常に異なった側面を持つ。

第一に、メチルフェニデートは非常に短期間に代謝をされる薬物であるため、長期的な薬理効果をもたらすためには、複数回の服用が特殊な工夫が必要になる。いうまでもなく、具体的なその形が現在使用され



ADHD  
アトモキセチン  
コンサータ  
薬物療法

特集2 子どものこころの薬物治療

ている除放錠に他ならない。一方、アトモキセチンは向精神薬の中でも極めつきに長期型の薬剤である。きちんとした効果を現すまでに、一般的には実に4週間程度を必要とする。しかしこのことは、ひとたび薬理効果が現れば、終日効果が持続し、薬理効果に関するオン、オフがないことを意味する。

第二に、このような薬物である為に、メチルフェニデートで問題になった依存性が存在しない。ドパミン系の賦活もメチルフェニデートに比較すれば弱いアトモキセチンにおいて認められる。しかし、依存性の要因と考えられている報酬系の中核である側坐核におけるドパミン賦活は認められていない<sup>1)</sup>。この点は、安全性という面で大きなプラスになる。

少し脱線であるが筆者としては、メチルフェニデートを巡る臨床的な実感をどうしても述べておきたい。メチルフェニデートの単剤であるリタリンは確かに依存性を気をつけなくてはいけない薬物であり、筆者も常に意識しながら用いてきた。だがその除放剤であるコンサータは、リタリンとは全く別の薬物である。そもそも依存性を作るためには血中濃度が急激に上昇す

ることが前提になる。ジワーっと酔っ払うというお酒が開発されたとして、誰がそれを求めるだろう。他の国に存在しないコンサータへの厳しい登録制は、我が国の子どもの向精神薬におけるガラパゴス島状況を示すものである。

第三に、このような薬理効果もあって、副作用が軽微で少ない。最も多い副作用は頭痛と食欲不振であるがこの副作用は数週間以内に軽減するケースが多い(表2)。それ以外の長期的な副作用も非常に少ない。このことは、長期的な使用が原則となる、発達障害の子どもに用いられる向精神薬として非常に重要なことである。

最後に、これが最も重要なことではないかと考えられるが、ADHD診断の児童の諸症状に、メチルフェニデートと同等か、あるいはそれ以上のきちんとした治療効果が認められる<sup>2)</sup>。アトモキセチンはメチルフェニデート単剤およびその除放剤に比べると、いわゆる切れ味が乏しいと感じる臨床家が多いのではないだろうか。筆者も、当初はそのような印象があった。ところが現在では全く異なった感想を持つようになった

表2 有害事象：小児を対象とした短期試験

(海外データ)

事象	アトモキセチン群 N=1597 n (%)	プラセボ群 N=934 n (%)	p値 <sup>a</sup>
頭痛	300(18.8)	144(15.4)	.035
食欲減退	257(16.1)	39(4.2)	<.001
上腹部痛	211(13.2)	81(8.7)	<.001
嘔吐	168(10.5)	53(5.7)	<.001
悪心	161(10.1)	43(4.6)	<.001
傾眠	139(8.7)	34(3.6)	<.001
疲労	119(7.5)	28(3.0)	<.001
咳嗽	93(5.8)	68(7.3)	.15
易刺激性	88(5.5)	27(2.9)	.002
鼻咽喉炎	88(5.5)	60(6.4)	.38

発現率5%以上の事象でアトモキセチン群の方が多かった有害事象

N=治療薬を1回以上服用した患者 \* 投与群間差のP値、フィッシャーの直接確率検定

※海外データであり、本邦での承認用法用量は異なる

表1 アトモキセチン：NRI（選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）

モノアミントランスポーター	K <sub>i</sub> 値
ノルアドレナリン	~ 5 nM
セロトニン	~ 77 nM
ドパミン	~ 1451 nM
その他の神経伝達物質受容体	
ムスカリン受容体	> 2,000 nM
アドレナリン受容体 (α 及び β)	> 10,000 nM
ヒスタミン受容体 (H1)	> 10,000 nM
ドパミン受容体 (D1, D2)	> 10,000 nM
セロトニン受容体 (5-HT2)	> 100,000 nM
GABA (GABAA, ベンゾジアゼピン)	≥ 200,000 nM

\*K<sub>i</sub> 値が小さいほど、受容体親和性が高い

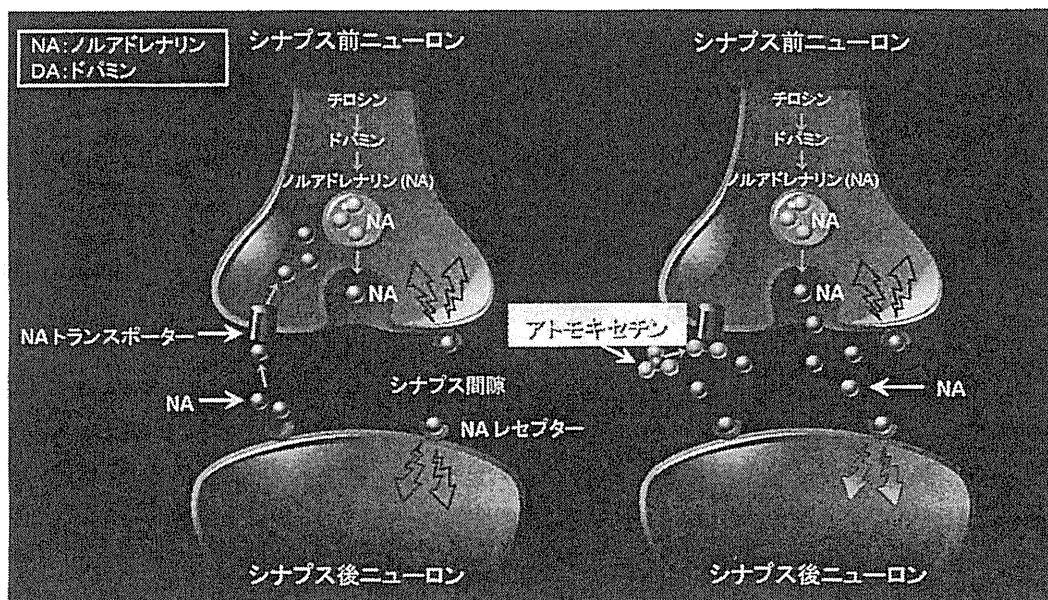


図1 アトモキセチン：薬理作用  
(p.4 カラー図参照)

た。確かに、薬があるのと無いのでは全く別人、といった著効性をアトモキセチンの使用で聞くことは稀である。ところが、実際の学校、家庭での状況をチェックしてみると、著効としかいいようがない変化が現れているのに気付く。

この最後のポイントが最も重要なことではないかと考えられる。印象を伝えるため、経験した症例を数例提示する。なお症例は、いずれも記載の許可を得ているが、匿名性を守るため細部を大幅に変更している。

## II. アトモキセチンの実地臨床

筆者がアトモキセチンを使用した症例は30例を超えている。承認されてまだ1年に満たないとはいえ、現在のところ中断例や副作用による中止例がほとんどない。ADHD 診断の中にコンサータからの切り替えが数例あり、最も多いものは食欲不振による体重減少によって、家族から薬の切り替えの希望が出され、アトモキセチンの使用を開始したという場合である。

### 【症例1】 6歳初診、男児、ADHD

母親は感情の起伏が激しく、その母親からはずいぶん叩かれて育ったという。患児の治療の過程で、母親にもカルテを作り並行治療を行った。抑うつと過去のフラッシュバックに対して、抗うつ薬の服用と精神療法を実施した。どうも母親も元多動児であったようだ。

患児は0歳から多動で、始歩と同時にすぐに走り出すなど、幼児期からよく動いた。幼稚園での集団行動は苦手であったが、行事の時に集団で動こうと努力すると、頻尿になったり腹痛を呈したりした。紹介され、6歳にて受診した。診察の結果、社会的な行動の問題は無く、初診時のADHD-RSは不注意素点21点(98%)、多動衝動素点18点(95%)、合計素点39点(97%)で、ADHD(混合型)と診断された。

小学校入学後、1学期は何とか問題なく過ごせたが、2学期になると、学校でのけんか、着席の問題などが目立つようになった。このため当初コンサータの服用を開始し、これは著効した。学校でのADHD-RSは不注意素点8点(25%)、多動衝動素点8点(50%)、合計素点16点(50%)まで改善した。しかし7ヵ月ほど経過したところで食欲不振による体重減少が著し

くなった。ちょうどここでアトモキセチンの使用が可能となった為、家族の希望によってアトモキセチンに切り替えた。食欲不振は無くなり、学校での適応も悪化は認められなかった。半年ほど経過した後、父親から、前の薬の方がよく効いていたという印象が述べられたので、学校での様子、家庭の様子について、再チェックを行い、この時点(8歳)でのADHD-RSを取り直してみた。すると家庭での行動評価において、不注意素点7点(50%)、多動衝動素点9点(75%)、合計素点16点(50%)とほとんど変わらないことが明らかになった。また学校での成績は著しく改善していることも示された。学校でのけんかは時々あり、算数が得意で国語が苦手など学習の教科による得手不得手が認められる。現在の処方、アトモキセチン25mgである。

この症例は、コンサータからアトモキセチンに切り替えた症例である。両者を用いてみて、印象としてアトモキセチンの切れ味が不良というのは、本人からも時々述べられることである。しかしながら、きちんと評価を行ってみると、実際の効果は大きな差が無いのである。

コンサータからの切り替え例の中に、コンサータを使用してもなお、夕方から夜に掛けて家庭で荒れてしまうという訴えがあり、アトモキセチンに切り替えた症例が存在した。

### 【症例2】 初診時11歳男児、ADHD、反抗挑戦性障害

父親も元多動児である。患児は3歳頃から多動が目立ち、幼稚園で喧嘩が耐えなかった。集団行動は徐々に向上したが、入学後、1年生では離席が多かった様である。小学校3年生になって、多動は少し治まった。しかし小学校高学年になると授業中座っていることが苦痛になって、学校で注意された時暴れるようになった。同時に家でも暴れる事が増えたが、それに対して父親は暴力的な躰けを繰り返していた。この状態で紹介されて当センターを受診した。切れやすい反面、すごく臆病な所があり夜は1人で2階へ行けないという。

反抗挑戦性障害を伴ったADHDとして治療を開始した。当初、リタリンを用いたが、学校では落ち着くものの午後から不調になり、家での行動は改善しなかった。そのため、夕方に非定型抗精神病薬少量を服用

## 特集2 子どものこころの薬物治療

していた。中学生になると学校では頑張っているがリタリンのリバウンドが著しく、家では著しい苛々が続く。家族の中で孤立し、父親や母親と対立を繰り返すようになった。9月、不登校になった。生活は乱れ、弟や妹への暴力、お金の持ち出しが生じた。12月はずいに家出が生じた。ここでコンサータを開始した。コンサータの服用は著効し、登校はスムーズになり、家庭でのトラブルも減った。2年生になると、部活へ熱中する様になり、学校での適応は良いが、夜の不眠がしばしば生じ、眠剤を頓服で使用した。3年生になって受験が迫り、再び家で荒れるようになった。夕方以後に苛々が著しく、朝も不機嫌で再び父親と対立を繰り返すようになった。このため、コンサータからアトモキセチンに切り替えた。父親との対立はその後も続いたが、夕方から翌朝までの荒れた状態は著しく軽減し、無事に志望校への入学を果たすことが出来た。現在の処方アトモキセチン75mgである。

既にリタリンの使用時から薬理効果のオン、オフで著しい差を示した男児である。アトモキセチンの使用によって、継続した効果を得ることが可能となり、家庭の危機は救われ、患者は高校への進学を果たした。

次の症例は、多動があまり目立たなかったアスペルガー障害の女児である。

### 【症例3】 初診時6歳女児、アスペルガー障害

母親も広汎性発達障害系の人ではないかと考えられ、地域の学校では少しくレーマー的な母親として、しばしば教師ともめていた。患児は保育園の開始と同時に集団行動の苦手さが目立つようになり、4歳にてアスペルガー障害と診断を受けた。聴覚過敏があり、不意打ちの音に対してパニックを生じ、学校での不応が著しいということで紹介をされた。

初診時、学校では特定の騒がしい男の子に著しくおびえることがあり、時々不登校を生じていた。小学校2年生になって学習場面で出来ないことがあると、授業中でも泣きわめいてしまい、学習の遅れが目立つようになった。この時点で実施したWISC-IIIでは、特に注意の障害は認められなかった。しかし小学校3年生になって、テスト成績において著しいばらつきが認められ、出来ないときは白紙で出し、一方集中しているときは満点をとるといった状況に筆者は注目した。

背後に集中困難があるかもしれないと考え、夏休みにかけてアトモキセチン服用を開始した。2学期になっても忘れものは多く、気分のむらも続いており、母親から見て特に有効性は認められない、と評価された。ところが学校での成績は、2学期になると急上昇し、母親を一驚させた。母親によれば、長文の読み取り、計算など、本人が実は今まで理解できていなかったことが初めて分かったという。学習の著しい改善はその後も進み、学年末に担任教師からは、夏休みを挟み、前半と後半ではまるで別人といわれたそうである。パニックは激減し、3学期には学校が楽しいという言葉も聞かれるようになった。現在の処方アトモキセチン35mgである。

周知の様に、広汎性発達障害でも多動や不注意を持つグループには、抗多動薬が有効である。筆者にとって非常に興味深かったのは、WISC-IIIにおいて不注意の所見が無かったのにもかかわらず、劇的な効果を示した点である。今まで分かっていたことが分かったという母親の言葉は特に印象的であった。

抗多動薬が著効をした児童の中に、被虐待児が何例か含まれる。

### 【症例4】 初診時5歳男児、ADHD（混合型）

母親は2回の結婚と2回の離婚をし、その後単身で子どもと生活をしてきた。夫からのDVがあったという。母親は子ども達に激しい虐待を加えており、患児の目を箸で刺したといった極めて激しい身体的虐待が記録されている。5歳で保護され里親の元で育つようになった。

はじめは会話もままならなかったが、徐々に人との交流が出来るようになった。しかし里親への激しい甘えが生じ、里親の名字を名乗ることに固執し、本名をいわれるとパニックにすらなった。学校が始まると、着席は辛うじて可能であったが、じっと出来ず、他児へのしつこい挑発行為が続き、易怒的で、また会話は一方的だったため、あらためて里親から相談を受け、服薬を開始した。この時点でのADHD-RSは不注意素点25点(99%)、多動衝動素点21点(97%)、合計素点46点(99%)であった。ごく少量の抗うつ薬と抗精神病薬によって易怒的な状態は幾らか治まったので、知能検査を行った。全IQ82と境界知能であった。

が、短期記憶など注意力を反映する下位項目において欠落が認められたため、コンサータの服用を開始した。薬物療法は著効し、はじめて座って課題に取り組めるようになった。しかしその後も、ハイテンションになって、フラッシュバックがひどくなり、急にかんしゃくを起こして暴れ、その後ぼ一となってしまったといった状況が数ヵ月置きに生じていた。7歳、食欲不振が強くなったので、コンサータをアトモキセチンに変更した。その後、フラッシュバックの波が非常にあるので、さらに加えて桂枝加芍薬湯と四物湯を3ヵ月ほど服用したところ、落ち着きが非常に良くなった。8歳になって、お化けの気配はまだするといっているが、学習にはきちんと取り組めていて、情緒的にも安定している。現在の処方、アトモキセチン 25mg、リスベリドン 0.3mg、カルバマゼピン 30mg、桂枝加芍薬湯 1包である。

子ども虐待による反応性愛着障害と解離を背後に持つ多動性行動障害と、ADHDとは非常に鑑別が難しい問題である<sup>3)</sup>。前者は西澤<sup>4)</sup>によればADHD様症状としてADHDからは分けることが必要と指摘されているが、子ども虐待が絡むADHD診断のグループにはどうやら二種類あり、ADHDの基盤があって、そのADHDも要因になって子ども虐待が加算されたという症例と、比較的重症の愛着障害で西澤のいうADHD様症状が生じたと考えられる症例とが共に認められる。そして前者に関しては、抗多動薬の服用がきちんと効くのである。ただし抗多動薬だけでは状態改善には不足で、症例に示すように、抗精神病薬および気分調整薬、対フラッシュバック薬などの併用が必要である。

もう一つ、我々は2例ほど児童期の双極性障害と考えられる症例に対して、アトモキセチンが著効という経験をした。同様の症例報告<sup>5)</sup>が既になされているが、ADHDと双極性障害との関連もまた大きな論議になっている。この様な例に関しては、薬理効果がき

ちんと説明が出来ない。ただ単に、そういう例があったと今のところいうほかは無い。

### ▶ III. アトモキセチンの使用が勧められる症例とは

アトモキセチンにおいて、最も大きな有利な点は、症例2や症例4に見るように、継続的で持続的な効果を示すことであろう。さらに余り効果があったとは見えないのに、実は有効であったという奇妙な効き方をする場合があることも、症例3において示した。まるで漢方薬である。最も大きな不利な点は、有効性を発揮するまでに時間がかかることである。せっかちで多動なADHDの家族と、同じ傾向を持つ小児科医が4週間という時間を待てるかどうかの一つの鍵になるのではないかと思う。しかし有効性が発揮できるまできちんと服用が可能であれば、継続的な効果は大きな利点になる。

#### 参考文献

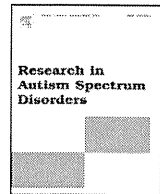
- 1) Bymaster FP, et al : Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27 : 699-711, 2002.
- 2) Newcorn JH, et al : Atomoxetine/Methylphenidate Comparative Study Group: Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 165 : 721-730, 2008.
- 3) 杉山登志郎：子ども虐待という第4の発達障害。学研。2007.
- 4) 西澤 哲：子ども虐待がそだちにもたらすもの。そだちの科学 2 : 10-16, 2004.
- 5) Hah M, Chang K : Atomoxetine for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adoles Psychopharmacology* 15 : 966-1004, 2005.



Contents lists available at ScienceDirect

## Research in Autism Spectrum Disorders

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



# Determining differences in social cognition between high-functioning autistic disorder and other pervasive developmental disorders using new advanced “mind-reading” tasks

Miho Kuroda<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Akio Wakabayashi<sup>b</sup>, Tokio Uchiyama<sup>c</sup>, Yuko Yoshida<sup>c</sup>,  
Tomonori Koyama<sup>d</sup>, Yoko Kamio<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Human Relation, Tokaigakuin University, 5-68 Nakagirinocho, Kakamigarashi 504-8511, Japan

<sup>b</sup> Department of Psychology, Chiba University, 1-33 Yayoi-cho, Inage, Chiba 263-8522, Japan

<sup>c</sup> Yokohama Psycho Developmental Clinic, 7-7 Chigasakichuo, Tsuzuki, Yokohama 224-0032, Japan

<sup>d</sup> Department of Child and Adolescence Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashimachi, Kodairashi, Tokyo 287-8553, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 June 2010

Received in revised form 25 June 2010

Accepted 30 June 2010

#### Keywords:

Mind-reading

High-functioning pervasive developmental disorders

DSM-IV-TR

Subgroup

Modality

### ABSTRACT

Deficits in understanding the mental state of others (“mind-reading”) have been well documented in individuals with pervasive developmental disorders (PDD). However, it is unclear whether this deficit in social cognition differs between the subgroups of PDD defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. In this study, PDD was divided into high-functioning autistic disorder (HFA) ( $n = 17$ ) and other PDD ( $n = 11$ ) consisting of Asperger’s disorder ( $n = 8$ ) and PDD-NOS ( $n = 3$ ), and differences in mind-reading ability was examined between the two clinical groups and controls ( $n = 50$ ) using a new advanced naturalistic task consisting of short scenes from a TV drama showing communication in social situations. The task was divided into visual and auditory tasks to investigate which modality was more valuable for individuals with PDD to understand the mental state of others. The results suggest that social cognition differs significantly between individuals with HFA and those with other PDD, with no difference being found between those with other PDD and controls. Neither the auditory or visual modality was found to be dominant in subjects with PDD in the mind-reading task. Taken together, complex mind-reading tasks appear to be effective for distinguishing individuals with HFA from those with other PDD.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The term “theory of mind (ToM)”, which describe the ability to attribute mental states to oneself or another person, was introduced in psychology by Premack and Woodruff (1978). Since Baron-Cohen, Leslie, and Frith (1985) first reported “deficit of ToM” in which the autistic condition is seen as a failure to attribute mental states to others, much work has been conducted on ToM in pervasive developmental disorders (PDD). The ability to understand the mental state of others, which underlies fundamental social skills, is also referred to as “mind-reading” (Baron-Cohen et al., 1985). The basic ToM test,

\* Corresponding author at: Faculty of Human Relations, Tokaigakuin University, Nakagirinocho, Kakamigarashi, Gifu 504-8511, Japan.

Tel.: +81 58 389 2200; fax: +81 58 389 2205.

E-mail address: [pr6m-krd@asahi-net.or.jp](mailto:pr6m-krd@asahi-net.or.jp) (M. Kuroda).

usually consisting of the first and the second-order false belief tasks, is not sufficiently complex to detect deficits in adults with high-functioning PDD (HFPDD) (Bowler, 1992; Happé, 1994; Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991). Thus, an advanced ToM test, the Strange Situation Test, was devised by Happé (1994) in which participants are asked to provide an explanation for non-literal statements (e.g. irony or lie) made by story characters. Happé's study demonstrated that participants with PDD who passed the first and second-order false belief tasks did show specific deficits in ToM on this more complex test.

Many advanced ToM studies were subsequently conducted with adults with HFPDD in order to investigate subtle deficits of "mind-reading" ability. The Eyes Test was created for adults with HFPDD as a mind-reading task that uses information from the visual modality alone (Baron-Cohen, Wheelwright, & Jolliffe, 1997; Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001). In the task, participants are shown photographs in which only the areas of the eyes are cut out from a person's face, and they are asked to identify the person's mental state. Researchers have revealed that individuals with PDD provide less correct justifications of mental state than controls, indicating that the Eyes Test is highly accurate in measuring mind-reading ability. However, in the real world, in order to integrate all of the information which people express, we look not only at the eyes of others, but also at their facial expressions, body language, posture and so forth. Moreover, we do not look at a static face and body in the real world, but at a moving face and body. Thus, a task that presents dynamic information in both the visual and auditory modality, such as video, was deemed to be more realistic and was expected to measure the ability to understand others' mental states in daily life. Accordingly, Heavey, Phillips, Baron-Cohen, and Rutter (2000) developed the "Awkward Moments Test" which uses scenes taken from TV programs and commercials and Roeyers, Buysee, Ponnet, and Pichal (2001) devised the "Empathic Accuracy Task" which uses recordings of real communicative interactions. In their studies, participants viewed moving images (video) and tried to determine the mental states of the characters. Participants with PDD provided less correct justifications of mental state than typically developing subjects.

More recently, a question has been raised about which of the auditory and visual modality is more valuable for adults with PDD to understand the mental state of others. A task that extends the abovementioned advanced tasks into the auditory modality was created by Rutherford, Baron-Cohen, and Wheelwright (2002), and a study employing this task with adults with Asperger's disorder (AS) and high-functioning autistic disorder (HFA) revealed that both groups had difficulty extracting mental state information from vocalizations (Golan, Baron-Cohen, Hill, & Rutherford, 2007). In addition, use of the Cambridge "Mind-Reading" (CAM) Face-Voice Battery in adults with AS to test their cognition of 20 complex emotions and mental states from faces or voices (Golan, Baron-Cohen, & Hill, 2006) showed that although the participants showed deficits in social cognition when relying on either facial or vocal information alone, they could understand others' mental state better from the voices than from the faces. Given this finding among individuals with AS, one of the objectives of the present study is to identify which modality—visual (facial expression, gesture and posture) or auditory (pitch, intonation and tone of speech)—is more valuable for adults with PDD to understand the complex emotions of others.

Most recent studies using the advanced mind-reading tasks with moving stimuli have treated adults with PDD as one group. Some earlier studies, however, investigated the difference in mind-reading ability between the subgroups of PDD, especially between HFA and AS, but still today it is unclear whether in fact the two disorders differ in degree of impairment of mind-reading ability (Dahleger & Trillingsgaard, 1996; Ozonoff, Rogers, & Pennington, 1991; Ozonoff, South, & Miller, 2000; Zaitai, Durkin, & Pratt, 2003). A recent study that compared the subgroups of HFA and AS with typically developing adults was conducted by Spek, Scholte, and Van Berckelaer-Onnes (2010), who used the Eyes Test (Baron-Cohen et al., 1997), the Faux Pas Recognition Test (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998) and the Strange Stories Test (Happé, 1994). The findings suggested that there was no significant difference in mind reading ability between individuals with HFA and AS on any of the tasks. However, since Spek et al. did not employ the CAM or moving images in their mind-reading task, it remains to be determined whether mind-reading ability differs on a more complex, moving mind-reading task between the PDD subgroups.

Thus, the second objective of the present study was to clarify whether any differences exist in mind-reading ability between HFA, a typical PDD, and other PDD consisting of AS and pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS). We hypothesized that individuals with HFA would show greater deficits in mind-reading ability than those with other PDD.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

The clinical group comprised 28 male adolescents and adults with PDD (mean age 24.5 years, SD = 7.7 years, range = 16–45 years). Participants were recruited from a private child psychiatric clinic specializing in PDD or a research volunteer pool of the PDD research group at the National Institute of Mental Health. All participants were diagnosed by experienced child psychiatrists. The diagnostic process was conducted by a team of one child psychiatrist and one or two clinical psychologists. The psychiatrist interviewed the parents about their child's developmental history and daily behaviors. In parallel, in another room, the clinical psychologist observed the social behavior and communication of each participant during the IQ test and in conversation which included questions about daily life, their community and interpersonal relationships. Based on the data obtained, the participants were diagnosed according to the established criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (APA, 2000): 17 were diagnosed with HFA (showing qualitative impairment in social interaction, qualitative impairment in communication, and restricted repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests, and activities), and 11 were diagnosed with other PDD, which combined 8 participants with



**Table 1**  
Descriptive characteristic of participants.

	HFA <sup>a</sup> (n = 17)			Other PDD <sup>b</sup> (n = 11)			Control (n = 50)		
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range
Chronological age	24.2	8.5	16–45	25.0	6.6	17–35	19.3	1.7	18–22
Full Scale IQ	103.2	13.5	87–132	108.2	9.7	88–119			
Verbal IQ	103.9	14.5	80–136	109.4	10.1	83–120			
Performance IQ	100.3	16.7	72–126	106.5	16.4	66–127			
AQ <sup>c</sup>	33.3	6.5	24–44	33.6	6.3	28–44			

<sup>a</sup> High-functioning autistic disorder.

<sup>b</sup> Pervasive developmental disorders.

<sup>c</sup> Autism Spectrum Quotient.

AS and 3 participants with PDD-NOS (showing atypical autistic symptoms that are relatively mild and do not meet the diagnostic criteria of the main symptoms of Autistic disorder). Also, 14 participants were tested using the Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R), 3 were tested using the WAIS-Third Edition (WAIS-III), and 11 were tested using the Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III) (Wechsler, 1981, 1991, 1997). The characteristics of the participants with PDD are shown in Table 1. All participants had a full intelligence quotient (FIQ) of at least 85. In addition, all participants except one were administered the Autism Spectrum Quotient (AQ)-Japanese version (Wakabayashi, Baron-Cohen, Wheelwright, & Tojo, 2005). No significant differences in FIQ ( $t = 1.1, p = .30$ ), the verbal intelligence quotient (VIQ) ( $t = 1.1, p = .29$ ), the performance intelligence quotient (PIQ) ( $t = 1.0, p = .35$ ) and AQ ( $t = .18, p = .90$ ) scores were found between the HFA group and other PDD group. The participants had no other psychological diagnosis.

The control group consisted of 50 male students recruited from the University of Chiba (mean age 19.3 years, SD = 1.74). They were not administered IQ tests, but on the basis of their grade level it was assumed that they had normal intelligence.

Written informed consent to participate in the study was obtained in advance from all participants and from their parents when the participants were minors (<20 years of age), and the study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Institute of Neurology and Psychiatry.

## 2.2. Instruments

### 2.2.1. Visual and auditory tasks

We administered the Motion Picture Mind-Reading (MPMR) Task, which was originally designed to measure individual differences among adults in the general population (Wakabayashi & Katsumata, in press). The MPMR consists of short clips from the TV drama “*Shiroi Kyotou*” (Kobayashi, 1978), which was famous in the 1970s but would not be well known to the younger participants in this study. The storyline concerns malpractice at a famous medical school in Japan. The drama was edited into clips using DVRRaptor software (Canopus Company, Japan). The length of each of the 41 scenes ranged from 3 s to 11 s (mean 5.2 s). The MPMR Task thus contained more realistic material than the ToM tasks used in previous studies because it contained scenes from dramatized real life. Moreover, the content was highly complex, including many non-literal scenes with incongruent dialogue and mental states conveying, for example, characters who were lying or being ironic. The participants were asked to understand the hidden intent, masked behind incongruent visual information (facial expression, gesture and posture) and auditory information (the non-literal aspects of speech of pitch, intonation and tone).

In order to identify whether the visual or auditory modality was more valuable for adults with PDD to understand the complex mental states of others, we modified the 41 clips of the MPMR to create one visual task and one corresponding auditory task for each clip. For the visual task, the sound was edited out of each scene. For the auditory task, no picture was displayed on the PC monitor and only the auditory stimuli composed of segments of the one character's speech was heard (see Fig. 1). In each of the visual and auditory trials, participants had to decide whether a label appearing on the PC monitor described the character's mental state (intent) appropriately or not. Of the 41 clips, 27 were labeled correctly and 14 incorrectly (Table 2).

### 2.2.2. Autism Spectrum Quotient-Japanese version (AQ-Japanese version)

The AQ is a self-report questionnaire which measures the degree to which any adult of normal IQ possesses traits related to the autism spectrum (Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, & Clubley, 2001). The AQ-Japanese version (Wakabayashi et al., 2005) was used in this study.

## 2.3. Procedure

The participants were tested individually in a quiet room at the clinic or university. Both the visual and auditory task stimuli were presented to the participants while they were wearing headphones. The clinical groups viewed the stimuli on a 13.3-in. monitor of a laptop computer running Windows XP (Dynabook SS MX/190DR, Toshiba), while the control group viewed them on a 17-in. PC monitor (Dimension XP 4400, Dell). The participants' response to each item was recorded by computer. Each task began with the message “To start, press the space key”. After 1 s, the stimuli were presented in either the visual or



Fig. 1. Example of the test stimuli used in the visual task without auditory information (Scene 1, Feigning). In the auditory task which presented the dialogue, “Um, I just feel like seeing you, big brother” there was no picture of the character displayed on the screen. In each of the visual and auditory trials, participants had to decide whether the label appearing on the screen described the character’s mental state (intent) appropriately or not.

auditory modality scene accompanied by the word or phrase describing a mental state. The participant was asked to judge whether the word or phrase presented on the screen described the person in each scene appropriately or not. To record their judgment, they pressed the F key to which was attached a small label saying “appropriate” or the J key to which was attached the label “inappropriate”. One second after participants pressed a key, a message appeared saying “Next scene, press the space key”, and as a participant pressed it, the next trial started. The presentation order of the 41 clips was randomized for each participant.

Participants completed one practice trial for one visual and one auditory task before the experiment started. The order of the visual and auditory tasks was counterbalanced. Throughout the entire test, a task requiring the participants to determine the camera angle from which a photo was taken was inserted between the Visual tasks and the Auditory tasks to serve as interference stimuli.

### 3. Results

#### 3.1. Comparison of groups by diagnosis

Accuracy rate was determined by two-way repeated measures ANOVA. The main effect of Group was significant: the HFA group had a lower accuracy rate than the other PDD and control groups. The main effect of Task was also significant in all three groups. The interaction between Group and Task was not significant ( $F(2,75) = 0.2, P = 0.80$ ).

The accuracy rate for each task modality is shown in Fig. 2. ANOVA revealed significant main effects for Task ( $F(1,75) = 19.0, P < 0.01$ ) and Group ( $F(2,75) = 7.9, P < 0.01$ ). The accuracy rate was higher on the visual task than on the auditory task in all groups. The interaction between Task and Group was not significant ( $F(2,75) = 0.2, P = 0.80$ ). Results of Bonferroni multiple-comparison tests showed that the accuracy rate of the HFA group was lower than that of the control group ( $P < 0.01$ ) and the other PDD group ( $P < 0.05$ ). No significant difference was found between the other PDD and control groups.

#### 3.2. Within-group comparisons of accuracy rate

No correlations were found for the HFA group and other PDD group with respect to the accuracy rates on the visual task and auditory task, and FIQ, VIQ, PIQ and AQ scores.

#### 3.3. Between-group comparisons of accuracy rate

The accuracy rates on the visual task and auditory task (41 items each) were compared between the HFA, other PDD, and control groups using Fisher’s exact test. As shown in Table 2, significant differences were observed for some items on the Visual and Auditory task.

### 4. Discussion

This study investigated differences in mind-reading performance among PDD subgroups by using advanced mind-reading tasks comprised of clips from a TV drama that included social context in the form of another character appearing and

**Table 2**  
Accuracy rate for determining the character's mental state among the three subgroups of PDD.

Scene	Duration (s)	Word/phase shown on screen	Visual				Auditory			
			HFA <sup>a</sup> (n = 17)	Other PDD <sup>b</sup> (n = 11)	Control (n = 50)	p	HFA (n = 17)	Other PDD (n = 11)	Control (n = 50)	p
1	3	Feigning	53	64	72	.35	94	82	82	.47
2	3	<b>Respectful</b>	35	73	82	.00**	65	64	76	.54
3	6	Sarcastic	71	73	82	.55	59	55	52	.89
4	7	Ironic	82	100	88	.36	71	46	46	.20
5	6	<b>Pleased</b>	30	64	48	.19	38	30	14	.10
6	3	Disbelieving	65	82	60	.39	65	82	70	.62
7	4	<b>Convinced</b>	47	73	80	.03*	82	91	92	.52
8	9	<b>Confident</b>	35	55	74	.01*	29	55	70	.01*
9	6	Bluffing	82	82	72	.61	77	82	82	.88
10	3	Ingratiating	65	64	62	.98	71	80	74	.87
11	6	Astonished	88	82	74	.45	71	73	48	.13
12	3	Feigning	82	91	76	.51	63	100	76	.08
13	4	Pretending not to want	77	82	64	.39	12	27	28	.39
14	9	Ironic	77	90	86	.56	65	73	72	.84
15	9	Sarcastic	59	73	92	.01*	53	55	66	.56
16	4	Playing down	82	82	58	.10	53	91	86	.01*
17	5	Coercive	65	73	68	.91	56	64	88	.01*
18	9	<b>Worried</b>	82	100	82	.31	65	46	62	.55
19	6	Lying	41	64	72	.07	71	55	72	.52
20	4	Ironic	88	64	74	.30	59	64	84	.07
21	4	Guilty	41	91	86	.00**	41	91	62	.03*
22	3	Sarcastic	41	64	64	.24	47	82	68	.14
23	9	Ingratiating	41	64	52	.50	81	91	88	.72
24	3	<b>Appreciative</b>	29	91	84	.00**	35	73	62	.09
25	4	Feigning	53	73	82	.60	88	82	88	.85
26	5	<b>Wondering</b>	77	64	82	.40	18	36	50	.06
27	9	<b>Praising</b>	24	27	46	.18	29	36	38	.82
28	3	Angry	82	73	90	.29	59	73	86	.06
29	5	<b>Mocking</b>	24	18	30	.68	12	10	32	.13
30	3	<b>Disappointed</b>	77	46	68	.22	47	55	60	.64
31	11	Figuring someone out	41	91	46	.02*	53	82	68	.27
32	4	<b>Unsure how to react</b>	47	55	78	.04*	35	36	48	.58
33	3	Employing tactics	82	73	86	.56	69	100	78	.14
34	7	Flattering	82	82	92	.43	59	55	40	.34
35	7	Teasing	65	73	46	.16	77	64	70	.76
36	6	<b>Apologetic</b>	77	73	96	.02*	29	72	78	.00**
37	5	Covering up Embarrassed	71	100	82	.14	53	64	68	.54
38	7	<b>Not liking</b>	65	73	86	.14	41	36	58	.28
39	5	Modest	88	91	92	.90	71	90	84	.36
40	7	Sarcastic	77	46	56	.21	59	73	78	.31
41	9	<b>Ashamed</b>	31	36	62	.05*	47	80	86	.00**

Note: Words/phrases not appropriate to the scene are shown in bold italics. Items shown in yellow highlight are under chance level of the control group. Fisher's exact test, \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ .

<sup>a</sup> High-functioning autistic disorder.

<sup>b</sup> Pervasive developmental disorders.

background scenery being visible. According to Adolphs, Sears, and Piven (2001) and Golan et al. (2006), compared to recognizing general emotions, it is difficult for adults with PDD to recognize the intentions and emotions underlying facial expressions that do not correspond with speech. All of the task items in the present study were designed to assess participants' understanding of hidden emotions and mental states that do not concord with the language heard, and these items were thus expected to present some difficulty for adults with PDD. While differences were observed between the HFA group and control group and between the HFA group and other PDD group, no differences were observed between the other PDD group and control group. This finding suggests that a close relationship exists between cognitive ability, which is closely connected with social communication such as mind-reading ability, and the behavioral characteristics of PDD as laid out in the DSM diagnostic criteria. These findings replicate those of previous ToM research studies which showed that the differential abilities in ToM may help to distinguish AS from autism (Ozonoff, Rogers, et al., 1991; Zaitai et al., 2003).

As to differences in mind-reading ability between the subgroups of PDD, Spek et al. (2010) previously reported no such difference between subjects with HFA and AS. The contradictory results of our study and theirs might be due to the different format of the tasks used. More specifically, the tasks used in their study might not be able to detect the subtle differences in mind-reading performance between the HFA and AS subgroups. Golan et al.'s (2006) comparative study of individuals with AS and those with typical development which used the CAM reported significant differences in performance on both the

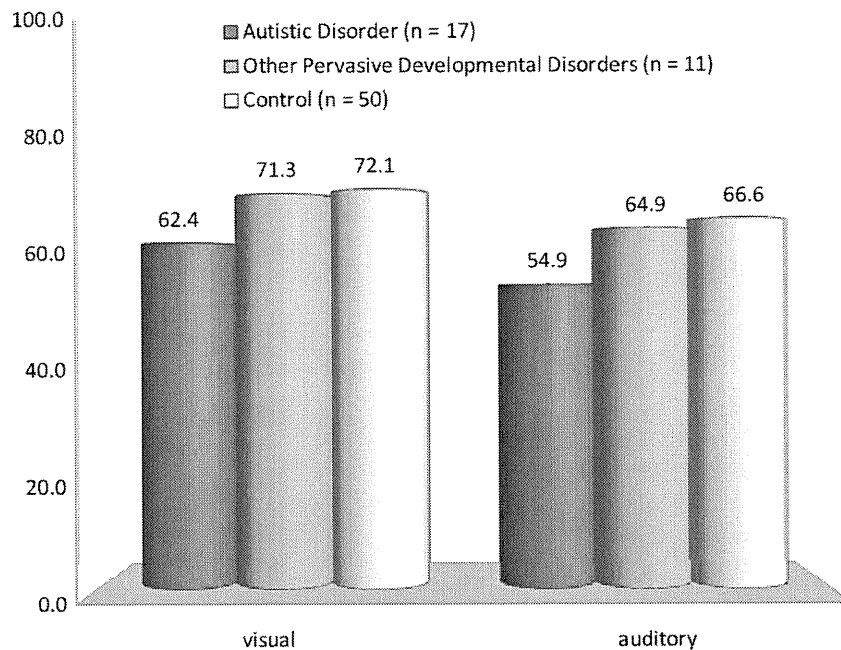


Fig. 2. Mean accuracy rate on the visual and auditory tasks for each group.

visual and auditory tasks, findings which do not accord with those of the present study. The reason for the discrepancy might be attributable to the inclusion of social context in the MPMR clips, where, for example, two characters can appear together on screen or background scenery can be visible. Also the participants' response method differed between the two studies: while Golan et al. (2006) asked participants to select a word from 4 alternatives to describe an appropriate mental state matching facial expression and voice, we asked them to judge whether a word describing a mental state was appropriate or not to the scene.

The present finding that individuals with other PDD showed accuracy rates close to those of the control group suggests that adults with other PDD might understand other people's minds to some extent. However, in everyday life, their social communication is often not successful, which could suggest that even though they may understand other people's mental states, they might experience difficulties responding to them. Moreover, previous studies have shown that individuals with PDD rely on strategies different from those of the general population when trying to understand others' thoughts and emotions (Baron-Cohen et al., 1999; Castelli, Frith, Happé, & Frith 2002; Happé et al., 1996). Future studies of the brain by, for example, functional magnetic resonance imaging might reveal the difference in strategies adopted by individuals with other PDD and controls.

The present study found no correlation between FIQ, VIQ and PIQ scores and task performance in the HFA and other PDD groups. A previous study by Happé (1995) showed that VIQ score was correlated with mind-reading ability, whereas in the present study there was no such relation between VIQ score and performance. This is because all participants had an  $IQ \geq 80$ , and therefore differences in VIQ score were small among the PDD subgroups. Moreover, there was no correlation between AQ score and task performance. A high AQ score indicates serious symptoms of autism, alongside which lower mind-reading task performance would be expected. The finding therefore suggests that mind-reading ability might be associated with symptom profiles that are in accordance with the diagnostic criteria of DSM-IV-TR, rather than degrees of autism as assessed by AQ scores.

Regarding test items that showed significant differences in accuracy rate between the three groups, the HFA group had lower accuracy on most of the visual and auditory tasks than the other PDD and control groups. Contrary to expectation, the accuracy rate of the HFA group for some items was under the chance level (50%) of the control group, and the other PDD group showed a higher accuracy rate than the control group on several items, including "figuring someone out" on the visual task and "guilty" on the auditory task. Moreover, the HFA group showed a higher accuracy rate than the control group on a few items. We suspect that some emotions and mental states are relatively easier for adults with PDD to understand, based on their previous experiences. This remains a subject for further investigation.

With respect to the objective of determining whether there exist differences in the mind-reading performance according to whether the visual or auditory modality is used, we found no such differences. These findings are contrary to those of Golan et al. (2006) who found that males with AS perform better on the auditory task than on the visual task, which suggests that there may be no difference in understanding of others' mind by modality. The reason for this may be attributable to the complexity of the tasks and language used, or cultural differences between the two experimental settings. In general, Japanese people make less obvious facial expressions than Western people, and as such, cultural differences might have produced differences in the results.