

分担研究

広汎性発達障害児における薬物治療状況:レセプトデータに基づく検討

小原 拓(研究代表者) 東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門・助教
大場延浩(研究協力者) 東京大学大学院 医学系研究科 薬剤疫学講座
森川和彦(研究協力者) 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科
佐藤倫広(研究協力者) 東北大学大学院 薬学研究科

研究要旨

【目的】本邦において、広汎性発達障害(PDD: Pervasive Developmental Disorders)に適応のある薬剤は、小児の自閉性障害に対する適応が承認されているピモジドのみである。一方、米国では、リスペリドンおよびアリピプラゾールが、小児の自閉性障害に対して適応承認されている。これらの薬剤は、本邦でも適応外使用されていると考えられているが、その詳細な処方実態は不明である。そこで本研究の目的は、本邦の PDD 小児患者に対する薬物治療の現状を明らかにすることである。【方法】日本医療データセンターが有するレセプトデータ等から、2005 年から 2010 年までに PDD(IC10 code: F840 - F849)の診断名を新規に有した 18 歳未満の小児患者(2010 年 12 月時点で累計 3276 名)を抽出した。薬剤は、解剖治療化学(ATC: Anatomical Therapeutic Chemical)分類で“神経系”に属する薬剤を抽出し、各患者の処方薬を ATC 分類名および一般名毎に集計した。処方割合を、各薬剤が処方された患者数を分子、各処方年までの 18 歳未満の累計 PDD 患者数を分母として算出した。2005 年から 2010 年における各年の処方割合を ATC 分類名または一般名毎に算出し、その年次推移を捉えた。【結果】2010 年に向けて、非定型抗精神病薬、その他の抗精神病薬、SSRI 抗うつ薬、その他の抗うつ薬、精神刺激薬、その他全ての中樞神経系用薬、およびパーキンソン病/症候群治療薬の処方割合が増加しており、2010 年において非定型抗精神病薬の処方割合が 8.3%と、ATC 分類名の中で最も高率であった。一般名を用いた集計では、リスペリドンの処方割合が一貫した増加を示しており、2010 年において 6.9%と調査対

象薬剤のうち最も高率であった。同様に、アリピプラゾールの処方割合も増加しており、2010年において1.9%であった。一方、ピモジドの処方割合に関しては一貫した年次推移が認められず、2010年において0.4%と低率であった。その他、メチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンの処方割合の増加が顕著であった。[考察]本邦のPDD小児患者に対して、唯一の適応承認薬であるピモジドに比べ、海外の臨床試験で実績が評価されているリスペリドンおよびアリピプラゾールの処方割合が増加していることが示唆された。その他、注意欠陥/多動性障害に適応のある薬剤の処方割合が増加していたが、これらの薬剤は、本邦の小児を対象とした安全性の評価が乏しく、今後は安全性に関する評価が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

広汎性発達障害 (PDD: pervasive developmental disorders)は、自閉症スペクトラム障害とも称される自閉的な発達障害群の総称であり、下位分類として、自閉症、Rett 症候群、小児期崩壊性障害、Asperger 障害などが挙げられる[1-5]。PDD の有病率は、小児の1~2%であるとされ[1,4]、成人を含めると日本では120万~250万人に及ぶと推定されている[4]。しかしながら、PDD の病態生理や生体内での生化学的機能異常については、まだほとんど解明されておらず、核症状であるいわゆる Wing の三つ組みである社会性・コミュニケーション・想像力の障害を確実に改善させる薬物治療は確立されていない。一方で、核症状から派生する二次症状である繰り返し行動、強迫症状、多動、衝動行為、興奮、攻撃性、不眠・夜間覚醒、不安、自傷行為、あるいは抑うつなどに

対して薬物治療が行われる[6]。

本邦において保険が適応されている薬剤のうち、ピモジドが唯一“小児の自閉性障害”としてPDDに対する適応を取得している。一方で、米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration)からは、2006年にリスペリドンが、2009年にアリピプラゾールが小児自閉症の易刺激性に対する適応を取得している。リスペリドンおよびアリピプラゾールは、本邦においても適応外使用されていると考えられているが、その詳細な処方実態は不明である。

本研究の目的は、本邦のPDD小児患者に対する薬物治療の現状を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象者

本研究は、株式会社日本医療データセン

ター (JMDC: Japan Medical Data Center) の有するレセプト (診療報酬明細書) データに基づいている。JMDC では、2005 年 1 月 1 日から 2011 年 6 月 30 日の間に健康保険に加入していた 3,667,503 名のうち、レセプトが発生した 2,844,948 名 (77.6%) のレセプトデータを不可逆的匿名化情報としてデータベース化したうえで保有している。本研究を遂行するに当たり、レセプトが発生した 20 歳未満の 823,354 名のうち、国際疾病分類第 10 版 (ICD-10: International Classification of Diseases) で F80-F89 (心理的発達の障害) および F90-F98 (小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害) の診断を有する 2~18 歳のレセプトデータを受諾した。このうち、本研究の解析対象とする期間は、2005 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までとし、この期間内に ICD10 で F84 (PDD) の診断を新規に有した小児患者を本研究の解析対象者とした。診断後、解析対象の期間中に 18 歳以上となった対象者については、その年の処方集計の対象から除外した。

データ収集

本研究では、病院などの医療機関を受診したときに発行される医科入院・入院外レセプトデータ、および薬局にて処方箋を元に調剤がなされたときに発行される調剤レセプトデータを用いた。傷病名、ICD10 コード、および診療年月は、医科入院・入院外レセ

プトデータから抽出された。薬剤を一般名、解剖治療化学 (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical) 分類、および ATC コードとして、医科入院・入院外レセプトデータおよび調剤レセプトデータから抽出した。調剤レセプトデータからは処方年月日を抽出可能であるが、医科入院・入院外レセプトデータには処方日が存在しないため、処方日を診療年月の 1 日と定義した。このため、調剤レセプトデータと医科入院・入院外レセプトデータで重複した情報に関しては、厳密な処方日を抽出できる調剤レセプトデータを優先して用いた。

薬剤データの抽出と集計

本研究が用いたレセプトデータには ATC 分類名で 339 種、一般名で 2585 種の薬剤が存在する。本研究では、ATC コードの頭文字が 'N' である “神経系” に属する薬剤のうち、「その他の全身麻酔薬」、「吸入麻酔薬」、「局所麻酔薬その他」、「局所麻酔薬外用」、「局所麻酔薬注射剤」、「非麻薬性及び解熱性鎮痛剤」、「麻薬依存症治療剤」、および「麻薬性鎮痛剤」を除外した薬剤を抽出した。処方状況の年内変動の影響を除外するため、処方薬を 2005 年から 2010 年の各年毎に集計した。抽出した全 ATC 分類名および 2010 年において処方割合が上位 30 位以内であった薬剤の一般名の年次推移を捉えた。薬剤が一度でも処方された場合、その薬剤はその年に処方されたこととした。処方

割合を、各薬剤が処方された患者数を分子、各処方年までの18歳未満の累計PDD患者数を分母として算出した。ATC分類名または一般名毎に集計し、剤型は考慮しなかった。ただし、メチルフェニデートは徐放錠とその他の剤型、およびジアゼパムは坐剤とその他の剤型の処方割合に較差が認められたため、それぞれ徐放錠および坐剤を分離して処方割合を集計した。処方割合は%値として示し、平均値については平均値±標準偏差として表記した。

C. 研究結果

対象者は、2005年の342名から2010年で3276名に増加しており(表1)、さらに、いずれの年においても男児の割合が約75%と高率であった。この男女比は先行報告と一致している[4]。各ATC分類名のうち、非定型抗精神病薬、その他の抗精神病薬、SSRI抗うつ薬、その他の抗うつ薬、精神刺激薬、その他全ての中樞神経系用薬、およびパーキンソン病/症候群治療薬が2006年以降から2010年にかけて増加傾向にあり、このうち2010年において非定型抗精神病薬の処方割合が最も高率であった。その他のATC分類名については、処方割合の一貫した年次推移は認められなかった(表2)。

表1. 全体の累計PDD患者数・ATC分類名による薬剤処方割合の推移

診断年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計PDD患者数, n	342	742	1260	1881	2501	3276
年齢, 歳	7.2±3.7	7.6±3.6	8.1±3.5	8.4±3.6	8.9±3.6	9.3±3.7
男児, n (%)	283 (80.2%)	595 (78.0%)	983 (76.8%)	1445 (77.0%)	1926 (76.6%)	2509 (76.7%)

各年の対象者数、平均年齢±標準偏差および男児の割合を示す。PDD, pervasive developmental disorders (広汎性発達障害)。

表 2. 小児の PDD 患者における ATC 分類名による薬剤処方割合の年次推移(%)

処方年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計 PDD 患者数, n	342	742	1260	1881	2501	3276
処方割合, %						
抗精神病薬						
非定型抗精神病薬	2.0	1.6	2.5	4.5	5.4	8.3
その他の抗精神病薬	0.9	0.9	1.2	1.3	1.4	2.3
抗うつ薬						
SSRI 抗うつ薬	1.5	0.9	1.0	1.6	1.6	2.4
SNRI 抗うつ薬	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
その他の抗うつ薬	0.6	0.4	0.5	1.1	1.1	1.2
抗不安・気分安定化薬						
抗不安薬(トランキライザー)	2.9	4.3	2.3	3.6	4.2	4.0
気分安定薬(抗躁薬)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
精神刺激薬など						
精神刺激薬	1.8	0.8	1.3	2.8	3.6	4.9
その他全ての中樞神経系用薬	0.0	0.0	0.2	0.2	1.2	2.7
向精神薬(上記のいずれか)	5.8	7.3	6.7	10.7	13.0	17.6
抗てんかん薬						
抗てんかん薬	5.3	4.0	3.8	4.4	5.7	7.2
その他						
バルビツール酸系、単味剤	1.2	1.1	0.8	0.8	0.8	0.8
非バルビツール酸系、単味剤	4.1	6.6	3.9	5.8	5.4	6.0
パーキンソン病/症候群治療薬	0.0	0.1	0.2	0.8	0.8	1.0
片頭痛用トリプタン系製剤	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
その他の片頭痛用剤	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
抗めまい薬	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0
向知性薬	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

ATC 分類名毎の薬剤の処方割合を、各薬剤が処方された患者数を分子、各処方年までの 18 歳未満の累計 PDD 患者数を分母として算出した。PDD, pervasive developmental disorders (広汎性発達障害)。

図 1 および表 3 に、一般名による処方割合の年次推移を示す。2006 年以降、リスペリドンの処方割合は一貫した増加を示しており、2009 年で 4.8% および 2010 年で 6.9% と全

調査対象の薬剤のうち最も高率であった(図 1)。同様に、アリピプラゾールの処方割合も一貫した増加を示しており、2009 年および 2010 年でそれぞれ 0.8% および 1.9% であっ

た(図 1)。一方、ピモジドの処方割合は一貫しておらず、2010 年の処方割合は 0.4%と、リスペリドンおよびアリピプラゾールと比較して低率であった(表 3)。その他、精神刺激薬

であるメチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンの処方割合が顕著に増加しており、2009 年で 3.5%および 0.6%、2010 年で 4.9%および 2.2%であった。

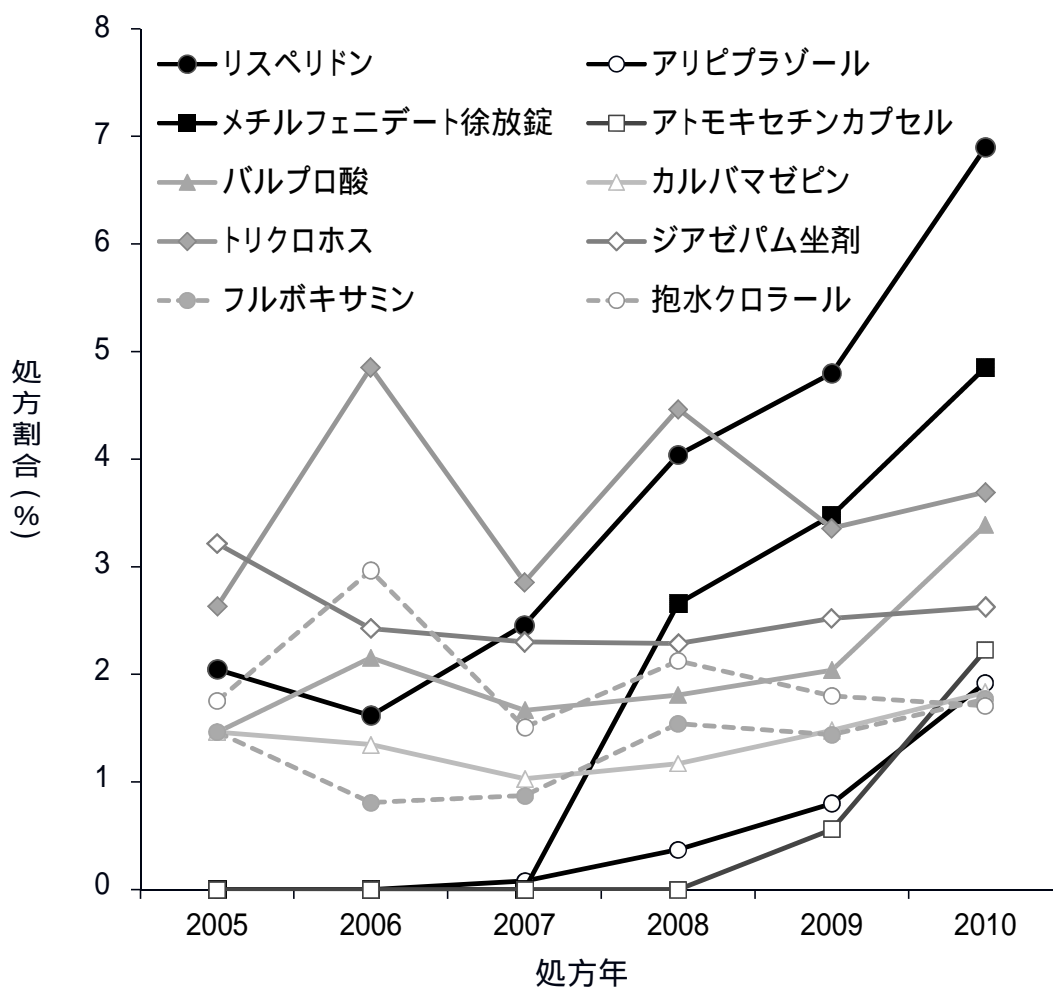


図 1. 小児の PDD 患者における、2010 年時点で処方割合が上位 10 位であった薬剤とその年次推移

一般名毎の薬剤の処方割合を、各薬剤が処方された患者数を分子、各処方年までの 18 歳未満の累計 PDD 患者数を分母とした % 値として算出した。メチルフェニデートは徐放錠とその他の剤型、およびジアゼパムは坐剤とその他の剤型の処方割合に較差が認められたため、それぞれ徐放錠および坐剤を分離して処方割合を集計している。

表 3. 2010 年において処方割合が上位 11 - 30 位であった薬剤とその年次推移 (%)

処方年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計 PDD 患者数	342	742	1260	1881	2501	3276
処方割合, %						
ヒドロキシジン	1.2	2.6	1.1	1.8	2.4	1.7
ハロペリドール	0.0	0.1	0.2	0.3	0.5	0.7
ピペリデン	0.0	0.0	0.0	0.3	0.4	0.7
ジアゼパム (坐剤以外)	0.9	0.7	0.5	0.8	1.0	0.6
プロチゾラム	0.6	0.7	0.2	0.2	0.4	0.6
エチゾラム	0.3	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5
プロペリシアジン	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.5
レボメプロマジン	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.5
イミプラミン	0.0	0.1	0.2	0.4	0.4	0.5
クロミプラミン	0.6	0.3	0.3	0.5	0.6	0.5
フェノバルビタール	1.2	0.8	0.6	0.6	0.5	0.5
クロナゼパム	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
ニトラゼパム	0.0	0.1	0.3	0.4	0.3	0.4
オランザピン	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.4
ピモジド	0.3	0.3	0.5	0.5	0.3	0.4
セルトラリン	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.4
ゾニサミド	0.0	0.1	0.0	0.3	0.3	0.3
フルニトラゼパム	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	0.3
クロバザム	0.3	0.3	0.2	0.2	0.4	0.3

表 3. 2010 年において処方割合が上位 10 - 30 位であった薬剤とその年次推移 (%)

一般名毎の処方割合を、各薬剤が処方された患者数を分子、各処方年までの 18 歳未満の累計 PDD 患者数を分母として % 値を算出した。ジアゼパムは坐剤とその他の剤型の処方割合に較差が認められたため、坐剤を分離して処方割合を集計している。PDD, pervasive developmental disorders (広汎性発達障害)。

D. 考察

ピモジドの処方割合は低率であった一方、リスペリドンおよびアリピプラゾールの処方割合は高率であり、さらに 2010 年向けの増加が認められた。我々が知る限り、本研究は、日本の PDD 小児患者を対象として薬剤の処

方状況を調査した初めての研究である。

ピモジドは、日本において小児の自閉性障害に対して適応承認されている唯一の薬剤である。しかし、その処方割合は 2010 年において 0.4% と他の薬剤に比べて低率であったうえ、一貫した年次推移が認められなかった。一方、PDD に対して適応外である

スベリドンおよびアリピプラゾールの処方割合が増加しており、処方割合はそれぞれ2010年において6.9%および1.9%と、ピモジドに比べ高率であった。ピモジドの小児自閉症に対する臨床研究は、日本および海外においても乏しく、その有効性・安全性が必ずしも確立されていない[7]。一方で、リスベリドンは、小児の自閉症を対象とした臨床試験が20以上なされており[7]、FDAからも自閉症小児の自傷・攻撃行動に対して適応承認されている薬剤である。アリピプラゾールは、日本では2006年に販売開始された比較的新しい薬剤である。アリピプラゾールは、海外において2つ臨床試験に基づくメタ解析によってPDD小児患者の易刺激性に対して有効性が示されており[8]、リスベリドンと同様にPDDの易刺激性に対してFDAから適応承認されている。以上のことから、有効性や副作用に関するエビデンスが近年に報告された適応外の抗精神病薬がより処方されている可能性が示唆された。

メチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンの処方割合が、増加傾向であった。日本において、メチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンは、それぞれ2007年および2009年に、注意欠陥/多動性障害(ADHD: attention deficit/hyperactivity disorders)に対する適応を取得している。PDD小児患者の25~80%にADHDの症状が見られると報告されており[9-12]、本研究の結果は日本においてもPDDの併存障害と

してADHDが増加している実態を表している可能性がある。しかし一方で、PDDに関連する混乱や不安を原因とした多動性や衝動性をADHDと診断される可能性があることから[5]、現行のDSM- (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4Th ed)分類では、PDDとADHDの両方を診断することが認められておらず、併存する場合にはPDDの診断を下すこととされている[5]。本研究の結果は、PDDの多動性・衝動性に対する安易なメチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンの投与が増加していることを示唆している可能性がある。

前述のリスベリドンおよびアリピプラゾールに加え、メチルフェニデート徐放錠、およびアトモキセチンに関する安全性の評価は海外の臨床結果に依存している。したがって、これらの薬剤の急激な増加が、本邦のPDD小児患者における副作用を増加させている可能性を否定できない。海外の先行研究において、30~60%の自閉症スペクトラム児が最低でも一つの向精神薬を服用している実態が報告されている[13-17]。本研究の結果では、向精神薬の処方割合が2010年において17.6%であったことより、本邦のPDD小児患者における向精神薬の服用率は海外に比べ低率であると考えられる。しかし、本研究における2005年の向精神薬の処方割合5.8%と比較すると、向精神薬の処方が2010年までに約3倍にまで増加したことを示した結果である。したがって、本邦の小児に

おける抗精神病薬や精神刺激薬などの向精神薬の安全性の評価が急務であると考えられる。

本研究は次の研究限界を有する。日本の医科入院・入院外レセプトデータでは、処方日を診療年月としてしか抽出できないため、同月内の処方と診断の日付がすべて同一となる。したがって、新規に PDD と診断された同じ月に処方された、診断前の薬剤も一部集計されている可能性がある。

E. 結論

日本の PDD 小児患者において、日本で小児自閉症に唯一適応を有するピモジドの処方割合が低率であった。一方で、リスペリドンなどの抗精神病薬およびメチルフェニデート徐放錠などの薬剤の使用が増加していた。これら適応外の薬剤に関して、本邦の小児を対象とした安全性の評価はほとんどなされていないことから、今後はレセプトデータなどを用いた使用後の調査などによって、早急に安全性を評価する必要があると考えられる。

F. 参考文献

1. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006; 118:e139-50.
2. Janca A, Ustun TB, Early TS, Sartorius N. The ICD-10 symptom checklist: a companion to the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1993; 28:239-42.
3. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120: 1183-215.
4. Kawamura Y, Takahashi O, Ishii T. Reevaluating the incidence of pervasive developmental disorders: impact of elevated rates of detection through implementation of an integrated system of screening in Toyota, Japan. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2008; 62: 152-59.
5. Association. AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IVTR). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc; 2000.
6. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *The Journal of clinical investigation*. 2008; 118: 6-14.
7. Huffman LC, Sutcliffe TL, Tanner IS, Feldman HM. Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. *Journal of developmental and behavioral pediatrics*. 2011; 32:56-68.
8. Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5:CD009043.
9. Yoshida Y, Uchiyama T. The clinical necessity for assessing Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning Pervasive

- Developmental Disorder (PDD). European child & adolescent psychiatry. 2004; 13: 307-14.
10. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjo B, Soderstrom H, Rastam M, Johnson M, Rothenberger A, Niklasson L. Co-existing disorders in ADHD -- implications for diagnosis and intervention. European child & adolescent psychiatry. 2004; 13:180-92.
 11. Gadow KD, DeVincent CJ, Pomeroy J. ADHD symptom subtypes in children with pervasive developmental disorder. Journal of autism and developmental disorders. 2006; 36:271-83.
 12. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, Tager-Flusberg H, Lainhart JE. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. Journal of autism and developmental disorders. 2006; 36:849-61.
 13. Aman MG, Lam KS, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2005; 15:116-26.
 14. Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafoos J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. Research in developmental disabilities. 2006; 27:70-84.
 15. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2007; 17:348-55.
 16. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. Journal of autism and developmental disorders. 2010; 40:342-51.
 17. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2005; 15:671-81.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
 1. 佐藤倫広, 小原拓, 大場延浩, 森川和彦, 石黒真美, 目時弘仁, 西郡秀和, 菊谷昌浩, 眞野成康, 栗山進一. 広汎性発達障害児における薬物治療状況: レセプトデータに基づく検討. 第 51 回 日本薬学会東北支部大会(青森), 2012.10.7.
 2. 小原拓, 大場延浩, 森川和彦, 石黒真美, 目時弘仁, 菊谷昌浩, 西郡秀和, 眞野成康, 栗山進一. 本邦における小児の注意欠陥/多動性障害および広汎性発達障害に対する医薬品処方. 第 23 回 日本疫学会学術総会 (大阪), 2013.1.24-26.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし