

**「小児における精神疾患治療薬の使用実態の把握と安全性評価に関する
薬剤疫学研究に基づく適応外使用是正のための研究」**

研究代表者 小原 拓 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

研究要旨

昨年度は、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年の間にPDDおよびADHDの診断名を新規に有した18歳未満の小児患者を抽出し、ATC分類で“神経系”に属する医薬品処方を抽出し、その年次推移を捉えた。その結果、ADHDおよびPDDを有する本邦の小児患者に対する医薬品処方状況が明らかとなった。また、適応外使用の可能性が考えられる各種薬剤の処方も増加していた。今年度は、「レセプトデータに基づく検討」として、発達・行動・情緒障害を有する本邦の小児患者における、抗精神病薬とその代表的な副作用である高血糖・糖尿病発症との関連、および、ADHD治療薬と脳心血管疾患の関連を、レセプトデータに基づいて検討し、「既存の出生コホートに基づく検討」として、既存の出生コホート研究における小児の医薬品使用状況の実態解明を行った。「レセプトデータに基づく検討」からは、抗精神病薬服用と高血糖・糖尿病発症との間に正の関連の傾向(ハザード比[95%信頼区間]:2.48 [0.89 - 6.95], $P=0.08$)、およびADHD治療薬服用と脳心血管疾患発症との間に有意な関連は認められなかった(ハザード比[95%信頼区間]:3.94 [0.45 - 34.78], $P=0.2$)。また、「既存の出生コホートに基づく検討」からは、エコチル調査における児の薬剤使用状況に参加し、産後12ヶ月時点の薬剤詳細調査のデータ入力完了している260名において、神経系に分類される薬剤の使用者は82名(31.5%)であり、その内、精神抑制薬に分類される薬剤は2名(共にジアゼパム)において使用されていたことが明らかとなった。本研究の結果、発達・行動・情緒障害の診断を有する日本の小児患者において、抗精神病薬が高血糖・糖尿病発症と関連する傾向が認められ、ADHD治療薬の服用は脳心血管疾患の発症とは関連しない可能性が示唆された。また、本研究によって、本邦では類を見ない規模の児の薬剤使用における安全性評価のための基盤が構築されることが期待されることから、今後、小児における精神疾患治療薬の使用実態の把握と安全性評価に関する薬剤疫学研究に基づく適応外使用是正のための研究が推進されることが期待される。

研究協力者

大場延浩 東京大学大学院 医学系研究科 薬剤疫学講座
森川和彦 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科
佐藤倫広 東北大学病院 薬剤部

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、核症状として Wing の三つ組みである社会性・コミュニケーション・想像力の障害が知られている。PDD の有病率は、小児の 1~2%であり、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。核症状を治療する薬剤は存在しないが、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。我々のこれまでの検討の結果、本邦の PDD 小児患者に対する抗精神病薬の処方割合が 2005 年から 2010 年にかけて増加している可能性が示されている。同時に、PDD 小児患者に対して処方される抗精神病薬は、主としてリスペリドンおよびアリピプラゾールであったことも示しているが、これらの抗精神病薬は PDD 小児患者に対して適応外の薬剤である。しかしながら、発達・行動・情緒障害を有する

小児患者における抗精神病薬の安全性は確立されていない。抗精神病薬の副作用としては、高血糖・糖尿病発症が報告されており、これらが小児患者においても引き起こされている可能性が考えられる。

注意欠陥・多動性障害 (ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder)とは、多動性、不注意、および衝動性の 3 つの症状が組み合わさることで生じる疾患とされている。過去の我々の報告より、小児 ADHD 患者において、ADHD に対する適応薬であるメチルフェニデートおよびアトモキセチンの処方割合が、2005 年から 2010 年にかけてそれぞれ 13.4% から 31.2% および 3.8% から 13.0% まで増加していたことが示されている。一方で近年、ADHD 治療薬服用中に突然死、心筋梗塞、脳卒中に至った小児のケースが憂慮すべき事象としてカナダと米国で報告された。米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) と米国医療研究品質局 (AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality) の発表では、統計学的有意差は得られなかったものの、ADHD 治療薬使用により脳心血管疾患リスクが約 2 倍高まる可能性は否定できないとされている。しかし、本邦の小児における ADHD 治療薬と脳心血管疾患の関連は検討されていない。

出生後間もない乳幼児における医薬品・

サプリメント使用は、その期間の児の脳の発達に影響を及ぼす可能性がある。さらに、児における医薬品・サプリメント使用もまた、その後の精神・身体発達に影響を及ぼす可能性がある。これまでに、アスピリン、クロニジン、グルココルチコイド、ヒダントインなどの服用が精神発達障害と関連している可能性が報告されている。しかしながら、児に対する医薬品使用の中には適応外使用も多く、多くの医薬品・サプリメントに関して、児における安全性に関するエビデンスの創出は困難である。乳幼児・小児における医薬品・サプリメントの使用状況については、海外のコホート研究についていくつか報告されているが、本邦における報告は、保育園・幼稚園に通う児に関する小規模な調査のみであり、児における医薬品・サプリメントの有効性・安全性などを評価する基盤も存在しない。そこで、我々は、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした大規模妊婦コホートである、環境省の『子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)』において、児の医薬品使用状況を把握するための追加調査を計画した。エコチル全体調査においては、児における医薬品使用状況の詳細に関する調査は予定されていないため、我々の追加調査においては、医薬品・サプリメントの商品名、入手方法、使用期間、および使用のきっかけを把握することができるような薬剤調査票を作成し、対象者に配布することと

した。

本研究の目的は、発達・行動・情緒障害を有する本邦の小児患者における抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症との関連と、発達障害または行動・情緒障害の診断を付与された小児患者における ADHD 治療薬と脳心血管疾患発症との関連を、本邦のレセプトデータに基づいて検討すること、およびエコチル全体調査に対する追加調査として平成 25 年 5 月から開始されている児の薬剤詳細調の進捗状況の把握および、平成 26 年 2 月 28 日時点でデータ入力を終えている対象者における医薬品の使用状況を評価することである。

B. 研究方法

「レセプトデータに基づく検討」

研究デザイン

レセプトデータを用いた後ろ向きコホート

対象者

これまでの検討において、株式会社日本医療データセンターのレセプトデータ等を用いて、PDD および ADHD の診断名を新規に有した 18 歳未満の小児患者に対する ATC 分類で“神経系”に属する医薬品処方の年次推移を捉えた。

本研究においては、国際疾病分類第 10

版 (ICD-10: International Classification of Diseases)で F80-F89 (心理的発達障害) 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抽出し、「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」の検討においては、そのうち、診断が付与された以前または抗精神病薬が処方された以前に高血糖・糖尿病の診断を有していた16名、1機会の受診データしか得られなかった392名を除外し、最終的に7,551名を解析対象者とした。また、「注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連」の検討においては、診断が付与された以前またはADHD治療薬が処方された以前に脳心血管疾患の診断を有していた26名、追跡期間が0日であった391名を除外し、最終的に7,546名を解析対象者とした。

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ている。

薬剤の定義

抗精神病薬は、WHO-ATC分類で“非定型抗精神病薬”および“その他の抗精神病薬”に属する全薬剤と定義し、ADHD治療薬は、メチルフェニデートおよびアトモキセ

チンと定義した。

F80-F89/F90-F98の診断を付与された日から1年の間に各対象薬剤を処方されたものを各対象薬剤の服用群とし、処方されなかったものを非服用群と定義した。

アウトカムの定義

ICD10分類に基づき、「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」の検討においては、高血糖・糖尿病発症を血糖上昇(R73)または糖尿病(E11-E14)と定義した。また、「注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連」の検討においては、脳心血管疾患を、虚血性心疾患を示すI20-I25(I20、狭心症; I21、急性心筋梗塞; I22、再発性心筋梗塞; I23、急性心筋梗塞の続発合併症; I24、その他の急性虚血性心疾患; I25、慢性虚血性心疾患)および脳血管疾患を示すI60-I69(I60、くも膜下出血; I61、脳内出血; I62、その他の非外傷性頭蓋内出血; I63、脳梗塞; I64、脳卒中・脳出血又は脳梗塞と明示されないもの; I65、脳実質外動脈の閉塞及び狭窄、脳梗塞に至らなかったもの; I66、脳動脈の閉塞及び狭窄・脳梗塞に至らなかったもの; I67、その他の脳血管疾患; I68、他に分類される疾患における脳血管障害; I69、脳血管疾患の続発・後遺症)と定義した。

追跡期間

追跡開始日は、各対象薬剤服用群では、

各対象薬剤の処方日、非服用群では F80-F89/ F90-F98 の診断を付与された日と定義した。追跡期間は、追跡開始から各アウトカムの初発までとし、発症しなかったものは最終診療月の1日で打ち切りと定義した。

統計解析

各対象薬剤服用群と非服用群間の基礎特性を比較する際には、t 検定および² 検定を用いた。各対象薬剤と各アウトカムの発症との関連を、性別および F80-F89 /F90-98 診断時の年齢を補正項目とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

「既存の出生コホートに基づく検討」

「児における医薬品使用の実態」

対象者

エコチル宮城ユニットセンター独自の児の薬剤に関する追加調査に参加した母児。

データ収集

産後 12 ヶ月を迎える対象者へ薬剤調査票を郵送で送付し、回答の上、郵送での回収を依頼した。

集計

得られた薬剤に関する回答を WHO-ATC 分類に基づいて分類した上で集計した。

(倫理面の配慮)

株式会社日本医療データセンターから提供を受けたレセプトデータは匿名化されており、個人を識別可能な情報は含まれていないが、データの提供および提供されたデータを用いた解析に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会より承認を受けている。また、薬剤詳細調査を含むエコチル調査の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会および協力医療機関において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行った上で同意を得ている。

C. 研究結果

「レセプトデータに基づく検討」

「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」

全対象者 7,551 の平均年齢は 7.3 ± 3.5 歳、男児は 5,539 名 (73.4%) であった。抗精神病薬服用者 405 名 (5.4%) は、非服用者 7,146 名に比べ、年齢が高値であったが (9.9 ± 4.1 vs. 7.1 ± 3.3 歳、 $P < 0.0001$)、男児の割合に差は認められなかった (73.4% vs. 72.6%、 $P = 0.7$)。非服用者 7,146 名のうち、169 名 (2.4%) が F80-F89/F90-F98 の診断 1 年後以降に抗精神病薬を服用開始していた。平均追跡期間 2.4 ± 1.7 年 (中央値 2.0 年) のうち、高血糖・糖尿病は 29 例 (0.4%) に認

められた。性別・年齢で補正後、抗精神病薬服用は、高血糖・糖尿病発症と正に関連する傾向が認められた。観察期間中における抗精神病薬服用の新規開始の有無を補正した場合、抗精神病薬服用による高血糖・糖尿病発症ハザード比(95%信頼区間)は 2.57 (0.91 - 7.24)と、同様の傾向が認められた ($P = 0.07$)。

「注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連」

全対象者 7,546 の平均年齢は 7.3 ± 3.5 歳、男児は 5,536 名 (73.4%) であった。ADHD 治療薬服用者 431 名 (5.7%) は、非服用者 7,115 名に比べ、年齢 (9.6 ± 2.7 歳 vs. 7.1 ± 3.4 歳)、および男児の割合 (89.3% vs. 72.4%) がともに高値であった ($P < 0.0001$)。非服用者 7,115 名のうち、134 名 (1.9%) が F80-F89/ F90-F98 の診断 1 年後以降に ADHD 治療薬を服用開始していた。平均追跡期間 2.4 ± 1.7 年 (中央値 2.0 年) のうち、脳心血管疾患は 10 例に認められた。性別・年齢で補正後、ADHD 治療薬服用と脳心血管疾患発症との間に有意な関連は認められなかった ($P=0.2$)。観察期間中の ADHD 治療薬服用の新規開始を補正した場合、ADHD 治療薬服用による脳心血管疾患発症ハザード比(95%信頼区間)は 4.33 (0.48 - 38.81)と、有意差は認められなかった ($P = 0.2$)。

「既存の出生コホートに基づく検討」 「児における医薬品使用の実態」

平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 名の妊婦が宮城ユニットセンターを通してエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。児の薬剤使用状況についてのデータ入力を終えている対象者 260 名において、産後 12 ヶ月時点で最も多く使用されている薬剤は、WHO-ATC 分類第一レベルに基づくと、呼吸器系(192 名、73.8%)であり、次いで全身用抗感染薬(139 名、53.5%)、皮膚科用薬(131 名、50.4%)、消化管と代謝作用(113 名、43.5%)の順であった。WHO-ATC 分類薬剤分類名に基づくと、カルボシステイン(158 名、60.8%)、チペピジン(110 名、42.3%)、シプロヘプタジン(92 名、35.4%)、パラセタモール(80 名、30.8%)の順であった。なお、対象児の使用薬剤の種類の平均は 7.2 種類(0 - 34 種類)であり、1~5 種類が 107 名 (41.2%)、6~10 種類が 104 名 (40.0%) であった。また、神経系に分類される薬剤の使用者は 82 名 (31.5%) であり、その内、精神抑制薬に分類される薬剤は 2 名 (共にジアゼパム) において使用されていた。

D. 考察

「レセプトデータに基づく検討」

「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」

本研究の結果、発達障害や行動・情緒障害の診断を有する小児患者において、抗精神病薬の服用が高血糖・糖尿病発症と関連する傾向が認められた。抗精神病薬は体重増加、血糖値上昇、およびインスリン抵抗性と関連することが示唆されており、これらの代謝異常が本邦の小児患者においても生じている可能性を否定できない。成人を対象とした研究においても、抗精神病薬の服用が体重増加や糖尿病発症と関連することが数多く報告されている。したがって、小児患者において抗精神病薬服用を継続する場合、定期的な血糖および体重のモニタリングが糖尿病発症予防の点から重要と考えられる。

「注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連」

本研究の結果、ADHD 治療薬と脳心血管疾患発症との間に有意な関連は認められなかった。脳心血管疾患の発症率は、非服薬群に比べ、ADHD 治療薬服用群で高率であったが、イベント数は全体で10例と少数に限られていた。ADHD 治療薬が脳心血管疾患発症の一因とされる理由と

して、ADHD 治療薬が有する交感神経活性化作用、さらにカテコラミンによる中枢および末梢血管への作用が考えられている。したがって、ADHD 治療薬による治療を受けている患者に対しては、血圧および脈拍の定期的なモニタリングが必要と考えられる。

レセプトデータに基づく検討にはいくつかの研究限界が存在する。日本のレセプトデータに含まれる傷病名には、保険傷病名が含まれている可能性がある。したがって今後、日本のレセプトデータにおける保険傷病名に関するバリデーションが必要である。しかしながら、より多くのイベント数に基づく検討を行うことで、薬剤と副作用発症の一定の傾向を捉えることは可能と考えられる。また、検査や薬剤の投与を伴うことが少ない、例えば奇形の発症などを捉える際には、レセプトデータに基づく薬剤の安全性評価が有用と考えられる。本研究では剤型、用量、および投与日数が考慮されていない。したがって、イベントが高頻度で認められるデータベースを用い、用量などの詳細な薬剤情報を考慮した検討が必要と考えられる。また、本研究では医科・調剤レセプトデータベースに基づいているため、ベースライン時の血糖、血圧、体重などのパラメーターを捉えることができない。今後、診療情報等とのリンクにより、より詳細な情報を考慮した解析が可能となること

が期待される。

「既存の出生コホートに基づく検討」

「児における医薬品使用の実態」

本調査の結果、エコチル調査における児の薬剤使用状況に関する詳細調査は順調に拡大・継続されていることが確認できた。現在、収集された薬剤使用に関する情報の電子化、および児の発達・発育等に関する情報の収集を進めている。

E. 結論

本研究の結果、発達・行動・情緒障害の診断を有する日本の小児患者において、抗精神病薬が高血糖・糖尿病発症と関連する傾向が認められ、ADHD 治療薬の服用は脳心血管疾患の発症とは関連しない可能性が示唆された。また、本研究によって、本邦では類を見ない規模の児の薬剤使用における安全性評価のための基盤が構築されることが期待されることから、今後、小児における精神疾患治療薬の使用実態の把握と安全性評価に関する薬剤疫学研究に基づく適応外使用是正のための研究が推進されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

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。広汎性発達障害小児患者における精神疾患治療薬の安全性評価：レセプトデータに基づく検討。第 52 回日本薬学会東北支部大会(仙台)、2013.9.21.
2. 佐藤倫広、小原拓、大場延浩、森川和彦、西郡秀和、眞野成康。注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連：レセプトデータに基づく検討。第4回日本病院薬剤師会東北ブロック大会(仙台)、2014.5. 発表予定。

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