

平成 25 年度

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

A. レセプトデータに基づく検討

2. 注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連

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

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) 東北大学病院 薬剤部

研究要旨

【目的】近年、注意欠陥・多動性障害 (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が、日本において、これら副作用に関する検討はなされていない。本研究の目的は、本邦の小児患者における ADHD 治療薬と脳心血管疾患の関連を検討することである。【方法】本研究は、日本医療データセンターが有するレセプトデータに基づく後ろ向きコホート研究である。心理的発達障害 (国際疾病分類第 10 版[ICD10]: F80-F89)、および (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 (ICD10: F90-F98) の診断を有する 2~18 歳の 7,546 名を対象とした。ADHD 治療薬と脳心血管疾患発症との関連を、性別および F80-F89/F90-98 診断時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。【結果】全対象者の平均年齢は 7.3 ± 3.5 歳、男児は 5,536 名 (73.4%) であった。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 (I20-I25, I60-I69) の発症は 10 例 (0.1%) に認められたが、ADHD 治療薬服用群における発症数は 1 例と限られていた。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 (ハザード比 [95%信頼区間]: $3.94 [0.45 - 34.78]$, $P = 0.2$)。【考察】本邦の小児における ADHD 治療薬の服用が脳心血管疾患とは関連しない可能性が示唆された。海外においても、小児における ADHD 治療薬による脳心血管疾患発症の絶対リスクが極めて低いことが示されている。しかし、ADHD 治療薬による血圧および脈拍上昇作用が報告されていることより、循環器疾患に関する定期的な管理は重要と考えられる。

A. 研究目的

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 [1]。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 [2]。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 [3,4]。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 [5]。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。

近年レセプト (診療報酬明細書) に含まれる診療・医薬品データを、大規模かつ網羅的な医療安全対策へ有効利用することが期待されている。レセプトには傷病名と傷病名が付与された日付、および薬剤に関する情報が含まれる。したがって、レセプトデータを

用いて薬剤の安全性の評価が可能と考えられるが、レセプトに基づく薬剤疫学的検討の実施可能性については十分に検討されていない。

本研究の目的は、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である。

B. 研究方法

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

株式会社日本医療データセンター (JMDC: Japan Medical Data Center) の有するレセプトデータ [8] を用いた。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使用した。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使用した。本研究では F80-F89 または F90-98 の診断を

付与された時点で年齢が 2～18 歳であった 7,963 名を抽出し、そのうち、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。

データ収集方法

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 分類、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。薬剤に関しては、商品名、一般名、用法・用量について、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、処方日の情報が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場合、調剤レセプトデータを優先して用いた。なお、各薬剤に対しては、WHO の医薬品統計法共同開発センター (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) によって、1976 年から発行が開始された解剖治療化学 (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical) 分類法:

WHO-ATC コードが振られている[7]。

薬剤の定義

ADHD 治療薬を、メチルフェニデートおよびアトモキセチンと定義した。一般名に基づき、メチルフェニデートを“塩酸メチルフェニデート散・錠”または“塩酸メチルフェニデート徐放錠”、アトモキセチンを“塩酸アトモキセチンカプセル”と定義した。なお、剤型、用量、および投与日数は考慮しないものとした。

F80-F89/F90-F98 の診断を付与された日から 1 年の間にメチルフェニデートあるいはアトモキセチンを処方されたものを ADHD 治療薬服用群とし、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、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。ただし、“疑い”の診断は保険傷病名である可能性が高いためアウトカムに含めないことにした。また、脳心血管疾患について、脳軟化症(またはこれに類する傷病名)および外傷性脳出血は、アウトカムから除外した。

追跡期間

追跡期間の定義を図に示す(図1)。追跡開始日は、ADHD治療薬服用者ではADHD治療薬の処方日、非服用者ではF80-F89/F90-F98の診断を付与された日と定義した。追跡期間は、追跡開始からアウトカムである脳心血管疾患の初発までとし、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。最終診療月の1日と定義した理由は、医科レセプトの性質上、診療日ではなく診療月までの情報に限られるためである。

統計解析

ADHD治療薬服用群と非服用群の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。ADHD治療薬服用と脳心血管疾患の関連を、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。解析にはSAS ver 9.3 (SAS institute)を用いた。表記がない場合、値は平均値±標準偏差として示している。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

(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。

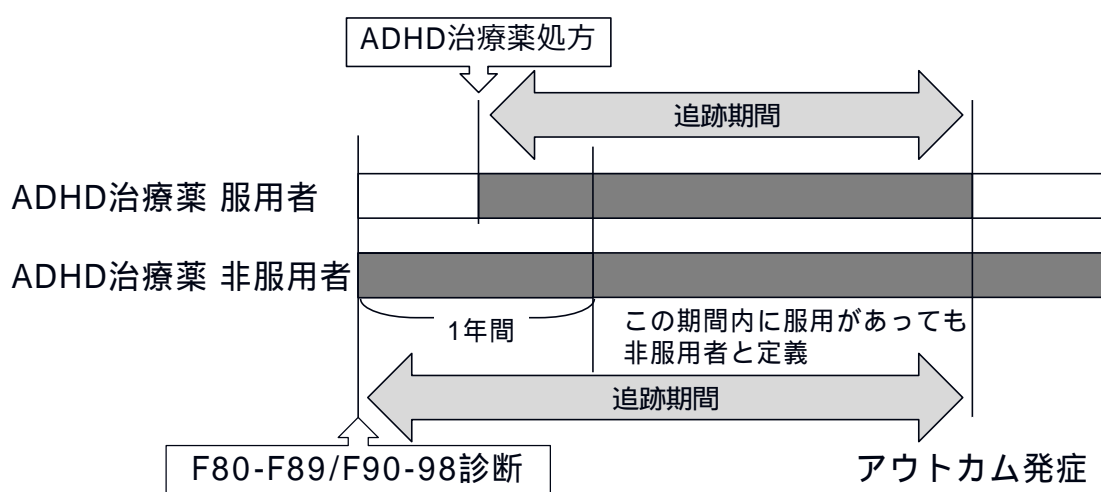


図1. 本研究における追跡期間の定義

C. 研究結果

全対象者の平均年齢は 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 (レセプト傷病名 [ICD10 code] 別: 狭心症 [I209]、2 例; 狭心症症候群 [I209]、1 例; 虚血性心筋症 [I255]、1 例; 脳出血 [I619]、2 例; 右

脳出血 詳細不明 [I619]、1 例; 硬膜下出血 [I620]、1 例; 脳梗塞 [I639]、1 例; 脳血管障害 [I679]、1 例) に認められた。図 2 に各群における 1,000 人年あたりの脳心血管疾患の累積発症率を示す。ADHD 治療薬服用群で脳心血管疾患の累積発症率が高値であったが、発症数は 1 例と限られており、有意差は認められなかった ($P=0.4$) (図 1)。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 ($P=0.2$) (表 1)。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 ($P = 0.2$)。

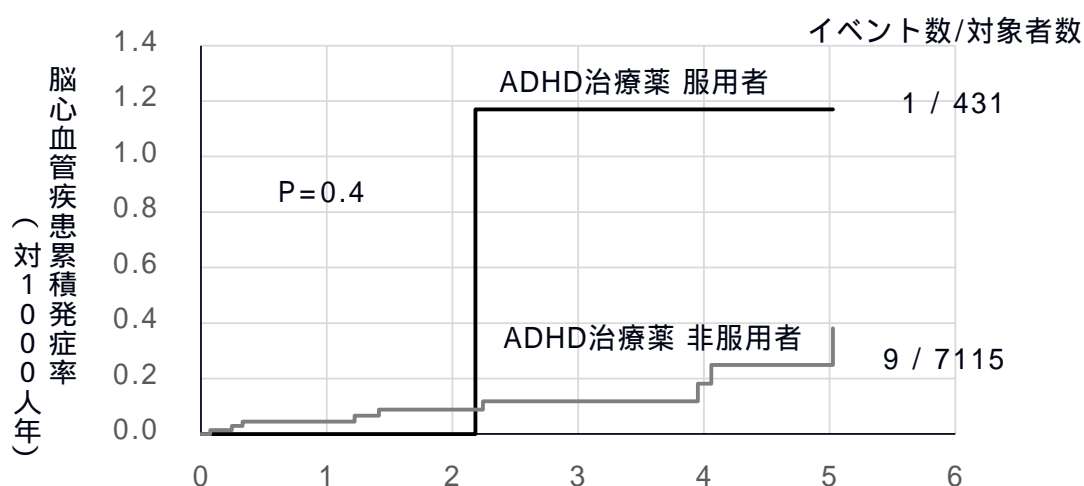


図 2. ADHD 治療薬服用群および非服用群の脳心血管疾患累積発症率

表 1. 性別・年齢補正後の ADHD 治療薬と脳心血管疾患の関連

model	脳心血管疾患発症 ハザード比	95%信頼区間	P
男児	0.33	0.09 - 1.15	0.07
F80-F89/F90-98 診断時年齢 (1 歳上昇毎)	1.06	0.88 - 1.27	0.5
ADHD 治療薬服用	3.94	0.45 - 34.78	0.2

F80-F89/F90-98 診断時年齢、性別、および ADHD 治療薬服用の有無を同時にモデルに入れた結果を示す。*F80-F89 は、心理的発達の障害を、F90-F98 は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を表す。

D. 考察

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。

2-24 歳の 120 万名を対象とした海外の後ろ向き調査の報告では、ADHD 治療薬使用により脳心血管疾患発症リスクが約 2 倍高まる可能性は否定できないとされている一方、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ていない(調整後のハザード比:0.75、95%信頼区間:0.31 - 1.85)[5]。同時に、重篤な脳心血管疾患の発生率は 10 万人年あたり 3.1 件であることが示されており、リスク上昇があったとしても、絶対リスクは低いとされている[7]。6-17 歳の 17 万人のレセプトデータに基づく米国の報告では、ADHD 治療薬と脳心血管疾患の関連は認められておらず、さらに心疾患の新

規発症率も 10 万人年あたり 3.08 例と少数であることが示されている[8]。本研究の結果から、日本の小児患者を対象とした場合においても ADHD 治療薬と脳心血管疾患発症の間には関連が認められない、または非常に弱い関連である可能性が考えられる。

ADHD 治療薬が脳心血管疾患発症の一因とされる理由は、ADHD 治療薬が血圧上昇および心拍上昇作用を有しているためである。6-13 歳の 432 名を対象とした観察研究[9]、および 6-12 歳の 580 名を対象とした無作為化比較試験[10]において、ADHD 治療薬の服用によって収縮期血圧が 3.5 mm Hg、脈拍が 3.5 bpm 上昇したことが示されている。成人を対象とした 10 の研究に基づくメタ分析の結果においても同様に、ADHD 治療薬が血圧・脈拍上昇をもたらすことが示されている[11]。機序として、ADHD 治療薬が有する交感神経活性作用、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[12, 13]。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。

本研究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脳心血管疾患の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圧や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。

E. 結論

本研究の結果、本邦の小児における 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、レセプトデータを用いた、薬剤と副作用発症との関連に関する薬剤疫学的検討の実施可能性が明らかとなった。

F. 参考文献

1. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2005; 366: 237-48.
2. 小原 拓、大場 延浩、森川 和彦。注意欠陥・多動性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。厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)[分担研究報告書]。平成25年3月;23-36。
3. Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006. (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm).
4. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2006; 354: 1445-8.
5. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, Murray KT, Quinn VP, Stein CM, Callahan ST, Fireman BH, Fish FA,

- Kirshner HS, O'Duffy A, Connell FA, Ray WA. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med.* 2011; 365:1896-904
6. Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol.* 2010; 20:413-9.
 7. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2013. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 8. Olfson M, Huang C, Gerhard T, Winterstein AG, Crystal S, Allison PD, Marcus SC. Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 51: 147-56.
 9. Wilens TE, Biederman J, Lerner M; Concerta Study Group. Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a one-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 36-41.
 10. Findling RL, Biederman J, Wilens TE, Spencer TJ, McGough JJ, Lopez FA, Tulloch SJ; SLI381.301 and .302 Study Groups. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *J Pediatr.* 2005; 147: 348-54.
 11. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 534-41.
 12. Ballard JE, Boileau RA, Sleator EK, Massey BH, Sprague RL. Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate. *JAMA.* 1976; 236: 2870-4.
 13. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Ding YS, Wong C, Pappas NR, Zhu W, Swanson JM. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 166: 264-70.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

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