

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

使用 methylphenidate 對注意力不足過動症患童發生精

神疾病之影響

The influence of using methylphenidate on coming up  
psychiatric disorders in children with attention  
deficit/hyperactivity disorder

陳秋甫

Chiou-fu Chen

指導老師：高純琇 副教授

高淑芬 教授

中華民國九十八年七月

July, 2009

國立臺灣大學碩士學位論文  
口試委員會審定書

使用 methylphenidate 對注意力不足過動症患童發生精神疾病之影響

The influence of using methylphenidate on coming up psychiatric disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder

本論文係陳秋甫君 (R96451007) 在國立臺灣大學臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 98 年 7 月 23 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

高純瑤

(簽名)

(指導教授)

高淑芬

高淑芬

林美淑

所長：

村野玲

(簽名)

## 謝辭

呼~終於畢業了！我今天能活著從臨藥所畢業，要感謝好多好多好多人的幫助~首先感謝我的指導教授高純琇老師，適時的給予指導與建議且總是耐心的幫我修改我那缺乏邏輯的文字。還要大大感謝我的另一位指導教授高淑芬醫師，從研究方法架構到統計應用都給予紮實的教導與指正，還有臨床上的實際情況的探討。兩位指導老師都是大忙人，但是再忙都還是會撥出時間，在我最需要幫助的時刻予以協助，大高老師、小高老師謝謝妳們！再來是黃文鴻老師和林美淑老師，在口試的時候也都提出非常重要的建議和看法，讓我的論文更趨完整！還有胡賦強老師和強大的統計助理團隊，在統計的應用上也給予了莫大的幫助！

怡琇學姊，我沒有忘記謝妳喔~在寫 SAS 的程式上，感謝妳讓我和怡霆快速的學會與應用，研究才可以順利開始，但自從妳離開實驗室後，lab 失去了好多歡笑聲啊~頓時變得好安靜，真不習慣！

臨藥所一路走來，當然不能忘記我的戰友們！阿雅謝謝妳，打從準備考試以來，我們一路互相扶持、加油打氣，還有在最後最難熬的時刻，謝謝妳的陪伴與禱告。和我在同一間 lab 的怡霆，在感染科實習時就受妳照顧，到寫論文時互相照應，一有問題就麻煩妳，哈~真的謝啦~還有可愛的楊季儒，妳這個朋友真的是很夠義氣耶，從實習到論文還有妳的奶油獅，哈~少了妳我的臨藥所生活應該會很枯燥吧！好啦，那順便感謝一下妳的好朋友李宛樺，謝謝妳們兩位每次都不斷的幫我灌入自信心，李宛樺也是大家生活中的樂趣來源。現在正在國外的 jujube 和曾有菇，雖然妳們沒參與到我最後的論文生涯，但是平時也是有受到你們的照顧。另外還有勇敢的立芬，也在國外的佳其，當官的婷雅，和碩二時出現的玫君學姊。實驗室裡也幫了很多忙的宥恩，後來出現的佳倩。以上的各位，謝謝你們。

最後要感謝我的家人，親愛的媽媽和哥哥，還有阿姨和舅舅，打從我大學到研究所，這段求學期間你們辛苦了，尤其是媽媽，若是沒有你們的支持和鼓勵，我不可能完成學業~今天的這份成果是屬於你們的~

## 中文摘要

**研究背景：**注意力不足過動症 (ADHD) 為常見的早發型兒童神經精神疾患之一，主要的治療藥物為中樞神經興奮劑 (stimulants)，其中最廣泛使用的是 methylphenidate (MPH)。臨床上 ADHD 病患常見伴有其它神經精神疾病，因此也會使用神經精神藥物作治療。雖然 MPH 的療效已獲得證實，但近幾年對其引起物質濫用或精神性相關的副作用有多起報導。然而目前國內尚無神經精神藥物在 ADHD 患童及青少年的使用情形之研究，且缺乏 ADHD 病患長期使用 MPH 的相關研究報告，因此本研究希望可提供這方面的資料，作為臨床用藥之參考。

**研究目的：**針對小於 18 歲的 ADHD 病患，分析近十年來神經精神藥物的使用趨勢，並探討長期使用 MPH 對日後發生其他神經精神疾病的影響。

**研究方法：**本研究為藥物流行病學之分析，使用台灣健保資料庫 2005 年 100 萬人承保抽樣歸人檔 (LHID2005) 為研究材料。第一部份將 1997-2007 年門診就醫診斷有 ADHD 之小於 18 歲病患的紀錄取出，計算 ADHD 患童的治療盛行率，及其在性別、年齡、年代的分佈情形，並探討神經精神藥物及 MPH 在近十年來的使用趨勢。第二部份為回溯性世代追蹤研究，以 1999-2003 年新診斷有 ADHD 之病患為研究對象 (ADHD 組)，依研究追蹤期間有無使用過 MPH 作治療，分成 ADHD-M 和 ADHD-N 兩組，由年齡及性別以 1:4 比例配對找出 1997-2007 年無 ADHD 也無使用過 MPH 之病患為 non-ADHD 組。主要研究終點事件為雙極性躁鬱症 (BP) 事件之發生，次研究終點事件為憂鬱症、低落性情感疾患、焦慮症、行為規範障礙 (CD) 和對立反抗性疾患 (ODD) 之發生，探討 MPH 的使用對研究終點事件的影響。以 time dependent Cox proportional hazard regression model 進行存活分析，以單變項分析結果，將有可能成為干擾因子之變項納入多變項迴歸模式進行統計校正。

**研究結果：**第一部分研究：自 1997-2007 年 ADHD 病患在門診的治療盛行率由 0.05% 上升至 1.27% ( $\beta=0.25$ ,  $p<.0001$ )，有逐年上升之趨勢，男性對女性的比例

約 2.6:1 至 5:1，平均年齡在 7.2-8.9 歲之間。不同年齡層族群的治療盛行率皆呈現逐年上升之趨勢，其中以 6-9 歲族群之治療盛行率最高且增加幅度最大。MPH ( $\beta=0.08$ ,  $p<.0001$ ) 在 ADHD 門診的使用人次比例位居歷年之冠，近十年來由 40% 增加為 60%，呈現逐年上升之趨勢。其中短效劑型的 MPH ( $\beta=-0.04$ ,  $p<.0001$ ) 之使用人次比例逐年下降，相反的長效劑型的 MPH ( $\beta=0.46$ ,  $p<.0001$ ;  $\beta=0.85$ ,  $p<.0001$ )，自 2004 年到 2007 年呈現顯著逐年遞增之趨勢。1997-2007 年，ADHD 病患於門診就醫中除 MPH 以外，使用最多的神經精神藥物為抗憂鬱劑 (4.4%-8.2%)，其次為抗精神病藥物 (3.9%-5.2%)，其中 SSRIs ( $\beta=0.11$ ,  $p<.0001$ ) 的使用人次比例由 0.34% 上升至 2.7% 有逐年上升之趨勢，而 TCAs ( $\beta=-0.16$ ,  $p<.0001$ ) 的使用人次比例由 4.3% 下降至 1.1% 有逐年下降之趨勢；第一代抗精神病藥物 ( $\beta=-0.1$ ,  $p<.0001$ ) 的使用人次比例由 4.2% 下降至 0.99% 有逐年下降之趨勢，而第二代抗精神病藥物 ( $\beta=0.18$ ,  $p<.0001$ ) 的使用人次比例由 0.34%-3.0% 有逐年上升之趨勢。第二部分研究：從 1999 年至 2003 年新診斷 ADHD 病患有 2109 人 (ADHD 組)，平均年齡為 7.3 歲，男性佔 79.8%；non-ADHD 組共 8414 人，平均年齡 7.2 歲，男性佔 78.7%。ADHD-M 組病人曾有過行為治療之比例高達 75%，亦高於 ADHD-N 組病人之 50%。ADHD-M 組比上 ADHD-N 組之勝算比，在 BP、憂鬱症、低落性情感疾患、焦慮症、CD 和 ODD 等精神疾病有較顯著之差異。經多變項分析後之結果顯示，在 ADHD 病患，長期使用 MPH 對 BP 和 ODD 的發生，校正可能之干擾因子後，MPH 的使用依然達  $p<0.05$  之顯著水準。

**結論**：在 1997-2007 年期間，小於 18 歲的 ADHD 病患之治療盛行率呈現逐年增加的趨勢，表示國人對 ADHD 認知的提升。各類神經精神藥物中，MPH 在 ADHD 病患的使用率最高且隨著年代而上升，然而隨著長效劑型的 MPH 在台灣上市，短效劑型 MPH 的使用人次有下降之趨勢。在回溯性世代追蹤的結果顯示，ADHD 病人長期使用 MPH 與病人發生 BP 和 ODD 具有相關性。雖其機轉尚未明確，但於臨床使用仍需注意。

## Abstract

**Background:** Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most common developmental neuropsychiatric disease in children. CNS stimulants especially methylphenidate (MPH) are major therapeutic agents for ADHD. ADHD often occurs with other psychiatric illness therefore the treatment with neuropsychotropic agents is common. Although numerous studies strongly support the efficacy of MPH in symptom reduction, its role in the risks for substance use or occurring psychiatric adverse events has been the interesting topics for MPH. Up to now; there have been no information about the long-term use of neuropsychotropic agents to children with ADHD in Taiwan. The pharmacoepidemiology data for ADHD patients is important for clinical practice and medical policy.

**Objectives:** To describe the trends of neuropsychotropic agents used to treat children with ADHD over 10 years of time and to investigate the impact of long-term effect of MPH use on coming up other psychiatric disorder with ADHD.

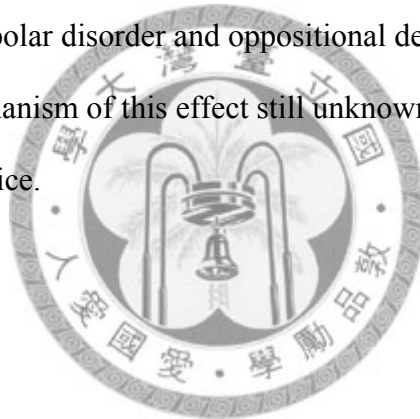
**Methods:** This study was a pharmacoepidemiology study. The medical claim from outpatient settings with a diagnosis of ADHD and patients' age under 18 years old were retrieved from a subset database of National Health Insurance database (NHIRD), i.e., the LHID2005, from 1997 to 2007. Descriptive analysis on the treated prevalence rate and the trend in the use of neuropsychotropic agents especially MPH for ADHD patients was conducted. The second part of our study was a retrospective cohort study. Children with new onset of ADHD from 1999 to 2003 were included as ADHD group; they were further divided into two subset group (ADHD-M and ADHD-N) according to the MPH usage in the observation period. The non-ADHD group of the same age range and sex to the ADHD group was retrieved from LHID2005 of patients other than the ADHD group. Time to bipolar disorder come up was the primary endpoint of this study,

and time to depression, dysthymia, anxiety, conduct disorder and oppositional defiant disorder come up were secondary endpoint. Survival analysis was conducted by using time dependent Cox proportional hazard regression model to evaluate potential confounding factors by univariate analysis. Potential confounding factors were used to adjust hazard ratio of MPH use model in multivariate analysis.

**Results:** The rate of outpatient services for ADHD increased from 0.05% in 1997 to 1.27% in 2007 ( $\beta = 0.25$ ,  $p < 0.0001$ ). The male to female ratios for patients in the retrieved ADHD medical records were in the range of 2.6:1 to 5:1 over the years, and the mean age of patients in the medical records was  $8.5 \pm 3.2$  years old. The rate of outpatient services in all age groups for ADHD increased from 1997 to 2007, and 6-9 age group increased at most. The most commonly used neuropsychotropic agents was methylphenidate (MPH), the prescription rate of MPH increased significantly ( $\beta = 0.078$ ,  $p < 0.0001$ ) from 42.6 to 64 per 100 medical records from 1997 to 2007. ADHD patients in 12-15 age group had the highest prescription rate of MPH. Percentage of patients under MPH treatment in male ADHD patients was higher than those in female ADHD patients. The prescription rate of immediate-release (IR) MPH ( $\beta = -0.04$ ,  $p < 0.0001$ ) decreased with a significantly increased from 2004 to 2007 in osmotic release oral system (OROS) MPH ( $\beta = 0.46$ ,  $p < 0.0001$ ;  $\beta = 0.85$ ,  $p < 0.0001$ ). Other than MPH, antidepressants (4.4%-8.2%) were the highest prescription rate of psychotropic medications and antipsychotics (3.9%-5.2%) were the second. The prescription rate of SSRIs ( $\beta = 0.11$ ,  $p < 0.0001$ ) increased from 0.8% to 3.7%, however, significantly decrease in the prescription rate of TCAs ( $\beta = -0.16$ ,  $p < 0.0001$ ) from 4.4% to 1.1% was found in the same period. The prescription rate of atypical antipsychotics ( $\beta = 0.18$ ,  $p < 0.0001$ ) increased significantly (0% to 3%) with a decrease (4.1% to 1.0%) in typical antipsychotics ( $\beta = -0.10$ ,  $p < 0.0001$ ) from 1997 to 2007. A total of 2109 new onset ADHD patients from 1999 to 2003 were identified and 8414 matched controls were

randomly selected. The ADHD group had a mean age of 7.3 year old and 79.8% were males. There were higher risk of occurring bipolar disorder, depression, dysthymia, anxiety, conduct disorder and oppositional defiant disorder in group of ADHD-M to ADHD-N by calculating the odds ratio. After multivariate analysis and adjusted by univariate, MPH ( $p<0.05$ ) use had a relationship with bipolar disorder and oppositional defiant disorder in ADHD patients.

**Conclusions:** Results of this study indicated that not only the rate of outpatient services for ADHD patients but also the rate of medication therapy in ADHD patients in Taiwan increased significantly from 1997 to 2007. MPH was the most used neuropsychotropic agents to children with ADHD in Taiwan as expected. The impact of long-term effect of MPH use on coming up bipolar disorder and oppositional defiant disorder is truly existed. Although the mechanism of this effect still unknown, it should be used cautiously on clinical practice.





# 目錄

謝辭 .....	i
中文摘要 .....	ii
Abstract .....	iv
目錄 .....	vii
圖目錄 .....	x
表目錄 .....	xiv
第 1 章 前言 .....	1
第 2 章 文獻回顧 .....	3
第 1 節 注意力不足過動症的臨床表現與流行病學 .....	3
2-1-1 注意力不足過動症的臨床症狀 .....	3
2-1-2 注意力不足過動症的發展史 .....	4
2-1-3 世界各地的盛行率 .....	4
第 2 節 注意力不足過動症的病因學 .....	6
2-2-1 基因學 .....	6
2-2-2 環境因子 .....	6
2-2-3 神經生理學 .....	6
第 3 節 注意力不足過動症的診斷 .....	7
2-3-1 臨床診斷標準 .....	7
2-3-2 診斷的輔助工具 .....	7
第 4 節 注意力不足過動症常見的共病症 .....	9
2-4-1 對立反抗性疾患和行為規範障礙 .....	9
2-4-2 情感性疾患 .....	10
2-4-3 焦慮症 .....	11
2-4-4 學習障礙 .....	12

2-4-5 物質濫用 .....	12
2-4-6 妥瑞氏症 .....	13
第 5 節 注意力不足過動症的治療 .....	14
2-5-1 行為治療 .....	14
2-5-2 藥物治療 .....	15
2-5-3 共病症的治療策略 .....	19
第 3 章 研究目的 .....	25
第四章 研究方法 .....	26
第 1 節 研究材料 .....	26
4-1-1 台灣健保資料庫 2005 年 100 萬人承保抽樣歸人檔，LHID 2005 ..	26
第 2 節 神經精神藥物在 ADHD 患童近十年來的使用趨勢 .....	28
4-2-1 研究性質與架構 .....	28
4-2-2 研究對象 .....	28
4-2-3 藥品選取與分類 .....	29
4-2-4 資料彙整 .....	30
4-2-5 資料分析與變項定義 .....	30
第 3 節 長期使用 methylphenidate 與精神疾病之相關性 .....	34
4-3-1 研究性質與架構 .....	34
4-3-2 研究族群分組定義與篩選條件 .....	35
4-3-3 研究終點定義 .....	38
4-3-4 研究變相定義 .....	39
4-3-5 研究期間定義 .....	40
第 4 節 統計方法 .....	41
4-4-1 藥物趨勢分析 .....	41
4-4-2 回溯性世代研究 .....	41
第五章 研究結果 .....	45



第一節 神經精神藥物在 ADHD 患童近十年來的使用趨勢.....	45
5-1-1 ADHD 的人口分佈和治療盛行率 .....	45
5-1-2 ADHD 在地區、城鄉、醫療院所層級和就醫科別的就醫分佈 .....	54
5-1-2 ADHD 病患的用藥分佈和趨勢 .....	60
5-1-3 MPH 使用的分層分析 .....	78
第二節 長期使用 methylphenidate 與精神疾病發生之相關性 .....	98
5-2-1 研究族群之分組與背景分析 .....	98
5-2-2 進入世代研究前之背景分析 .....	101
5-2-3 進入世代研究的第一天之資料分析 .....	101
5-2-4 進入世代研究後之背景分析 .....	104
5-2-5 研究終點事件分析—雙極性躁鬱症 .....	111
5-2-7 研究終點事件分析—焦慮症 .....	113
5-2-8 研究終點事件分析—行為規範障礙和對立反抗性疾患 .....	114
第六章 討論 .....	117
第一節 神經精神藥物在 ADHD 患童近十年來的使用趨勢.....	117
6-1-1 ADHD 的治療盛行率分析 .....	117
6-1-2 MPH 的使用趨勢 .....	118
6-1-3 神經精神藥物的使用趨勢 .....	120
第二節 ADHD 病人長期使用 methylphenidate 與精神疾病發生之探討 .....	122
6-2-1 研究族群之背景探討 .....	122
6-2-2 MPH 藥物與研究終點事件之探討 .....	127
第三節 研究限制與優點 .....	132
第七章 結論與建議 .....	133
References .....	135
附錄 .....	144

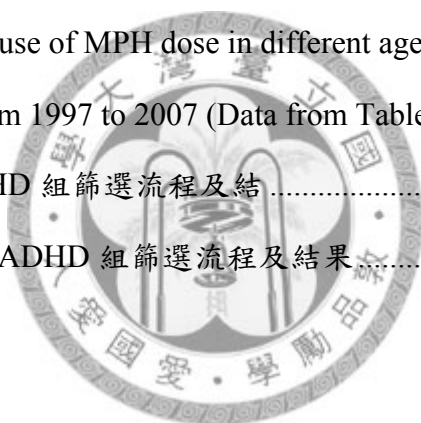
## 圖目錄

圖 4-1. 2005 年 100 萬人承保抽樣歸人檔 (LHID 2005) 族群選取流程 .....	27
圖 4-2. 研究族群篩選病人流程 .....	29
圖 4-3. 藥品資料檔製作 .....	30
圖 4-4. ADHD 藥物趨勢檔整理和藥物使用趨勢分析架構 .....	31
Figure 4-5. Overview of study framework .....	34
圖 4-6. 回溯性世代研究之 ADHD 組篩選流程 .....	36
圖 4-7. 回溯性世代研究之研究 Non-ADHD 篩選流程 .....	38
圖 4-8 回溯性世代研究之研究期間示意圖 .....	40
Figure 5-1. The treated prevalence rate of ADHD for patients under 18 y/o from 1997 to 2007 (Data from Table 5-1) .....	48
Figure 5-2. The treated prevalence rate of ADHD in different gender groups of ADHD patients under 18 y/o from 1997 to 2007 (Data from Table 5-1) .....	48
Figure 5-3. Distribution of ADHD patients (in persons) in different age groups from 1997 to 2007 (Data from Table 5-2) .....	51
Figure 5-4. Distribution of ADHD patient-visits (in person-times) for patients in different age groups from 1997 to 2007 (Data from Table 5-3) .....	51
Figure 5-5. The trend of treated prevalence rate of ADHD in different age groups from 1997 to 2007 (Data from Table 5-4) .....	53
Figure 5-6. The trend of treated prevalence rate of ADHD in different age group of each year (Data from Table 5-4) .....	53
Figure 5-7. Distribution of outpatients setting of ADHD patients (in persons) of different regions of Taiwan from 1997 to 2007 (Data from Table 5-5) .....	57
Figure 5-8. Distribution of outpatient setting of ADHD patients (in persons) based on the different level of urbanization from 1997 to 2007 (Data from Table 5-6)	

.....	57
<b>Figure 5-9.</b> Prescribing rate of psychotropic agents in different age groups counted by ADHD-related ambulatory patient-visits (Data from Table 5-9) .....	64
<b>Figure 5-10.</b> Prescribing rate of subclass psychotropic agents in different age groups counted by ADHD-related ambulatory patient-visits (Data from Table 5-10) .....	65
<b>Figure 5-11.</b> Trends of prescribing rate of neuropsychotropic agents in ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-11) .....	68
<b>Figure 5-12.</b> Trends of prescribing rate of neuropsychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits (in person-times) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-12).....	68
<b>Figure 5-13.</b> Trends in the prescribing rate of some subclass of neuropsychotropic agents in ADHD patients (in patients) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-13) .....	71
<b>Figure 5-14.</b> Trends in the prescribing rate of some subclass of neuropsychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits (in persons-times) from 1997 to 2007 (Data form Table 5-14).....	71
<b>Figure 5-15.</b> Prescribing rate of different dosage forms of MPH in different age groups counted by ADHD-related ambulatory patient-visits 2004-2007 (Data from Table 5-15).....	72
<b>Figure 5-16.</b> Trends of prescribing rate of MPH (in persons) by different dosage forms in ADHD patients from 1997 to 2007 (Data from Table 5-16).....	75
<b>Figure 5-17.</b> Trends of prescribing rate of MPH (in person-times) by different dosage forms in ADHD-related ambulatory visits from 1997 to 2007 (Data form Table 5-17).....	75
<b>Figure 5-18.</b> Average dose of MPH used for ADHD patients during 1997-2007 (Data	

from Table 5-18) .....	77
<b>Figure 5-19.</b> Average dose of MPH used for ADHD patients in different age groups (Data from Table 5-18) .....	77
<b>Figure 5-20.</b> Trends of MPH prescribing rate of ADHD patients in different age groups (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-19) .....	81
<b>Figure 5-21.</b> Trends of MPH prescribing rate in ADHD-related ambulatory visits analyzed by patients' age groups from 1997 to 2007 (Data from Table 5-20) .....	81
<b>Figure 5-22.</b> Trends of MPH prescribing rate in ADHD patients in different gender (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-19) .....	82
<b>Figure 5-23.</b> Trends of MPH prescribing rate in ADHD-related ambulatory visits analyzed by patients' gender from 1997 to 2007 (Data from Table 5-20)..	82
<b>Figure 5-24.</b> Prescribing rate of MPH in ADHD patients in different regions of Taiwan (TW) from 1997 to 2007 based on the location of outpatient settings (Data from Table 5-21) .....	87
<b>Figure 5-25.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits located in different regions of Taiwan (TW) from 1997 to 2007 based on the location of outpatient settings (Data from Table 5-22).....	87
<b>Figure 5-26.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD patients in areas of different level of urbanization based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007 (Data from Table 5-23) .....	89
<b>Figure 5-27.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits in areas of different level of urbanization based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007 (Data from Table 5-24) .....	89
<b>Figure 5-28.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits analyzed by the types of health institutions from 1997 to 2007 (Data from Table 5-26)	92

<b>Figure 5-29.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD patients in different types of health institutions from 1997 to 2007 (Data from Table 5-25) .....	92
<b>Figure 5-30.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD patients analysed by the medical specialties of physicians in outpatient settings from 1997 to 2007 (Data from Table 5-27) .....	95
<b>Figure 5-31.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits analysed by medical specialties of physicians in outpatient settings from 1997 to 2007 (Data from Table 5-28).....	95
<b>Figure 5-32.</b> Trends in the use of MPH dose in different age groups of ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-29) .....	97
<b>Figure 5-33.</b> Trends in the use of MPH dose in different age groups of ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-29).....	97
<b>圖 5-34.</b> 研究族群之 ADHD 組篩選流程及結 .....	98
<b>圖 5-35.</b> 研究族群之 non-ADHD 組篩選流程及結果.....	100



## 表目錄

<b>Table 2-1.</b> Diagnostic Criteria for ADHD .....	8
<b>Table 4-1.</b> List of neuropsychopharmacological agents included in this study .....	33
<b>Table 4-2.</b> Classification of psychiatric diseases by ICD-9-CM.....	43
<b>Table 5-1.</b> The treated prevalence rate, gender distribution and mean age at onset of ADHD for ADHD patients under 18 y/o from 1997 to 2007.....	47
<b>Table 5-2.</b> Distribution of ADHD patients (in persons) in different age groups from 1997 to 2007.....	49
<b>Table 5-3.</b> Distribution of ADHD patient-visits (in person-times) for patients in different age groups from 1997 to 2007.....	50
<b>Table 5-4.</b> The treated prevalence rate of ADHD in different age groups from 1997 to 2007.....	52
<b>Table 5-5.</b> Distribution of the location settings of outpatient of ADHD patients (in persons) in different regions of Taiwan (TW) from 1997 to 2007.....	55
<b>Table 5-6.</b> Distribution of location of outpatient settings of ADHD patients (in persons) based on the level of urbanization from 1997 to 2007.....	56
<b>Table 5-7.</b> Distribution of outpatient settings of ADHD patients (in persons) based on the types of health institution from 1997 to 2007 .....	58
<b>Table 5-8.</b> Distribution of ambulatory medical visits of ADHD based on the medical specialties from 1997 to 2007 .....	59
<b>Table 5-9.</b> Prescribing rate of psychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits analysed by patients' age groups and gender counted by patient-visits (1997-2007).....	64
<b>Table 5-10.</b> Prescribing rate of some subclass of psychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits analyzed by patients' age groups and gender counted by	



patient-visits (1997-2007).....	65
<b>Table 5-11.</b> Trends of prescribing rate of neuropsychotropic agents in ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007.....	66
<b>Table 5-12.</b> Trends of prescribing rate of neuropsychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits (in person-times) from 1997 to 2007.....	67
<b>Table 5-13.</b> Prescribing rate of some subclass of neuropsychotropic agents in ADHD patients (in patients) from 1997 to 2007 .....	69
<b>Table 5-14.</b> Prescribing rate of some subclass of neuropsychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits (in persons-times) from 1997 to 2007 .....	70
<b>Table 5-15.</b> Prescribing rate of different dosage forms of MPH in ADHD-related ambulatory visits analyzed by patients' age groups and gender counted by patient-visits accumulated amount 1997-2007 .....	72
<b>Table 5-16.</b> Prescribing rate of MPH (in persons) by different dosage forms in ADHD patients from 1997 to 2007 .....	73
<b>Table 5-17.</b> Prescribing rate of MPH (in person-times) by different dosage forms in ADHD-related ambulatory visits from 1997 to 2007 .....	74
<b>Table 5-18.</b> The average dose of MPH used for ADHD patients in different years, patients' age groups and gender of ADHD patients.....	76
<b>Table 5-19.</b> Trends of MPH prescribing rate in ADHD patients analyzed by patients' age groups and gender (in persons) from 1997 to 2007.....	79
<b>Table 5-20.</b> Trends of MPH prescribing rate in ADHD-related ambulatory visits in different by patients' age groups and gender from 1997 to 2007 .....	80
<b>Table 5-21.</b> Prescribing rate of MPH in ADHD patients in different regions of Taiwan (TW) based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007 .....	85
<b>Table 5-22.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits located in different regions of Taiwan (TW) based on the location of outpatient settings	

from 1997 to 2007.....	86
<b>Table 5-23.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD patients in areas of different level of urbanization based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007	88
<b>Table 5-24.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits in areas of different level of urbanization based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007.....	88
<b>Table 5-25.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD patients in different types of health institutions from 1997 to 2007.....	90
<b>Table 5-26.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits analyzed by the types of health institutions from 1997 to 2007.....	91
<b>Table 5-27.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD patients analysed by the medical specialties of physicians in outpatient settings from 1997 to 2007.....	93
<b>Table 5-28.</b> Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits analysed by medical specialties of physicians in outpatient settings from 1997 to 2007..	94
<b>Table 5-29.</b> Trends in the use of MPH dose in different age groups and different gender of ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007.....	96
<b>Table 5-30.</b> The number of patients, who were first diagnosed with ADHD in ADHD-M group and ADHD-N case group, according to the year that patients enrolled in this study.....	99
<b>Table 5-31.</b> Gender and age distribution of patients in case group, ADHD-M and ADHD-N group.....	99
<b>Table 5-32.</b> Comparison of neuropsychotropic agents used and neurological & psychiatric disorders in the case and the control groups before index date.	102
<b>Table 5-33.</b> Comparison of the baseline characteristics in the case and the control groups at the index date.....	103
<b>Table 5-34.</b> Comparison of pharmacotherapy and psychosocial therapy in case and	

control groups after the index date.....	104
<b>Table 5-35.</b> MPH use in ADHD with MPH group.....	105
<b>Table 5-36.</b> Onset duration of psychosocial therapy in case group .....	106
<b>Table 5-37.</b> Average onset time (years) from index date to the date when neurological or psychiatric disorder was first diagnosed .....	108
<b>Table 5-38.</b> Psychiatric disorders occurring after index date in the case and the control groups.....	109
<b>Table 5-38.</b> (Continues).....	110
<b>Table 5-39.</b> Correlation between the use of MPH and bipolar disorder after controlling the potential confounding factors.....	111
<b>Table 5-40.</b> Correlation between the use of MPH and depression after controlling the potential confounding factors.....	112
<b>Table 5-41.</b> Correlation between the use of MPH and dysthymia after controlling the potential confounding factors.....	113
<b>Table 5-42.</b> Correlation between the use of MPH and anxiety after controlling the potential confounding factors.....	114
<b>Table 5-43.</b> Correlation between the use of MPH and conduct disorder after controlling the potential confounding factors.....	115
<b>Table 5-44.</b> Correlation between the use of MPH and oppositional defiant disorder after controlling the potential confounding factors .....	116
<b>Table 6-1.</b> Usage of MPH in different age groups of total ADHD patients.....	122
<b>Table 6-2.</b> Age distribution of ADHD patients who were taken care by physician with medical specialty of rehabilitation .....	123
<b>Table 6-3.</b> Anxiolytics and hypnotics use in different medical specialties.....	124
<b>Table 6-5.</b> Comparison of MPH use of patients in ADHD-M group divided by bipolar disorder.....	129



# 第 1 章 前言

臨床上常見的兒童神經精神疾病有注意力不足過動症 (Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)、妥瑞氏症 (Tics)、發展性疾患如 (mental retardation、autism) 和癲癇 (epilepsy) 等。其中又以 ADHD 最常見，好發於 6-12 歲的學童，為一多重因子造成且臨床上多樣性的早發型兒童神經精神疾病之一。<sup>2</sup> 國內的流行病學報告指出，在台灣國中一年級到三年級的盛行率約為 7-8%<sup>3</sup>；而其它國家的盛行率變異度很大，範圍從 1%~20% 都有被報導過，平均約 5.3%。<sup>4</sup> 在性別上有明顯的差異，男生的發生比例較女生高 (約 3:1 到 9:1)。根據精神疾病診斷準則手冊-第四版內文革新版 (DSM-IV-RV)，此疾病的診斷可分成三大類：注意力不足、過度活動且易衝動或是兩者合併。ADHD 的核心症狀會影響患童在學業上的表現，以及和同儕及家人的相處關係，低自信心和情緒低落等，也和患童成長後的低成就相關。<sup>5</sup>

已有大型臨床試驗證實，在 ADHD 的治療，除了行為規範，還是以藥物治療為主，單獨使用藥物和合併行為規範的治療效果，都比單獨使用行為規範來的好。<sup>6,7</sup> 最常用於 ADHD 治療的藥物是中樞神經興奮劑 (CNS stimulants)，而 methylphenidate (MPH) 是使用最廣泛也是台灣唯一有的 CNS stimulant，其療效已被證實，約 85% 可以降低 ADHD 的核心症狀，進而改善人際關係，和增進課堂上的學業表現，並且在神經心理學的測試呈現進步情形。<sup>8</sup>

臨床上的研究得知，常見 ADHD 病人同時併有其他精神疾病，如對立反抗性疾患、行為規範障礙、憂鬱症、雙極性躁鬱症和焦慮症等<sup>9</sup>，增加了診斷和治療上的困難，也因此除了 stimulants，常見 ADHD 患童同時使用其他類的神經精神藥物。目前在國內並無針對小於 18 歲患童使用神經精神類藥物方面的相關研究，因此國內 ADHD 患童使用神經精神藥物的情形，值得作進一步探討。

雖然 MPH 的療效已獲得許多研究的支持，但其實其臨床上長期的療效尚未被證實。而近幾年在藥物引起物質濫用的副作用上，則有不同的見解<sup>10</sup>。2006 年，

FDA 針對 ADHD 患童使用神經精神藥物，發生精神相關的副作用，提出了警訊，其收集藥物的臨床試驗和上市後的藥品不良反應通報，發現有精神分裂和狂躁症等症狀的相關報告。<sup>11</sup> 然而國內尚缺乏 ADHD 患童長期使用 MPH 的相關研究報告，因此對其長期使用後產生的副作用並不明確，因此值得進一步分析和探討。



## 第 2 章 文獻回顧

### 第 1 節 注意力不足過動症的臨床表現與流行病學

#### 2-1-1 注意力不足過動症的臨床症狀

ADHD 為一最常見的兒童神經行為異常性疾患，也是在學齡兒童中盛行率最高的慢性疾病。<sup>5</sup>發病年齡約在七歲以前，屬於一種早發型的發展性兒童疾患，但在七歲以前通常不易被父母察覺，直到就學後，無法順利完成學校的課業才被發現和診斷。<sup>5, 12</sup>主要的核心症狀包括無法持續注意力和專心 (inattention)、過動 (hyperactivity) 和衝動 (impulsivity)，像是在學習或遊戲中無法持續維持注意力，常無法安靜的坐著，身體會不斷扭動；在老師的問題還沒說完前，就先搶答。<sup>13</sup>其他症狀包括：對失敗的低耐受性、脾氣不好、好指揮人、固執、無組織能力、愛做白日夢等。這些症狀使得患童在家庭、學校以及同儕關係的表現上，會經歷許多問題和麻煩。學業的成效無法達到預期，容易和家人起衝突，受同學排擠，進而導致自信喪失、情緒低落。臨床觀察發現，過動和衝動的症狀在早期出現後，會隨著時間漸漸減少，但注意力不集中、缺乏組織能力則會一直持續。<sup>14</sup> ADHD 有將近 50% - 75% 病人的症狀持續到青少年，4% - 60% 會持續到成人，並伴隨學業上和工作上的失敗。<sup>14, 15</sup>

依核心症狀，ADHD 的發病模式可以分為三種：注意力不足型、過動/衝動型和合併型（及注意力不足加過動或衝動）。最常見的為合併型，約 50% - 75%；注意力不足次之，約 20% - 30%；過動/衝動型相對較少，小於 15%。不同型態的患童，臨床表現結果也不太相同。學業上的缺失和學校生活問題最常表現在注意力不足這一類的患童身上，其較少有情緒或行為問題；而過動衝動型和合併型較容易併有其他精神疾病和物質濫用的情形。<sup>13, 15</sup>

ADHD 常伴隨其他精神疾病和學習障礙，最常見的有行為規範障礙 (Conduct disorder, CD) 和對立反抗性疾患 (Oppositional defiant disorder, ODD)，約有 30% 至 50%。其他像是情感性疾患 (Mood disorder)，如憂鬱症 (Depression) 和雙極

性躁鬱症 (Bipolar disorder, BP)，以及焦慮症 (Anxiety disorder)，在臨床上都被廣為討論。<sup>16</sup> ADHD 在性別的分佈以男性居多，約 2.5:1 到 9:1 都曾被報導過<sup>17</sup>，因此臨床上女性的文獻報告相對較少，大多由男性的結果推知。少部分針對女性患者的研究指出，女性較容易有情感性疾患和焦慮症，不同於男性易伴 CD 和 ODD；且女性以注意力不足型居多，因此臨床上懷疑 ADHD 在女性患者有低估的現象。<sup>15</sup>

### 2-1-2 注意力不足過動症的發展史

在過去數十年來，ADHD 的名稱和疾病分類乃經過了數次的調整而演變至今。臨床上，第一次在孩童身上發現過動的症狀是 1902 年，MPH 第一次被報導使用在過動症狀是 1937 年。<sup>18</sup> 早期學者們注重在腦部的異常，因此有「輕度腦部功能失常」(Minimal brain dysfunction, MBD) 的稱呼，後來有人從疾病的症狀觀點來描述，因而在 1950 年代末期稱為「過動兒童症候群」(Hyperactive children syndrome)。直到 1960 年代美國精神學會 (American Psychiatric association, APA) 出版的「精神診斷與統計手冊-第二版」(Diagnostic and Statistical Manual version II, DSM-II)，才給予一個診斷名詞，為「兒童時期動作過度反應失調」(Hyperkinetic reaction of childhood disorder)。到了 1980 年代，「精神診斷與統計手冊-第三版」(DSM-III) 又將此疾病重新命名為「注意力不足失調症」(Attention deficit disorder, ADD)，此時期將重點轉移到核心症狀，注意力缺失。直到 1987 年，「精神診斷與統計手冊-第三版革新版」(DSM-III-R) 出現了現在使用的名詞，ADHD (Attention-deficit/hyperactivity disorder)，強調注意力不足和過動皆是主要症狀。

2, 19

### 2-1-3 世界各地的盛行率

文獻指出，ADHD 在世界各地的盛行率分佈從 1%到 20%都有，平均約 5.3%<sup>4</sup>，如此大的差異可能和研究時使用的診斷標準、篩選工具、抽樣調查的族群和區域



分佈等，有所不同所致。根據「精神疾病診斷與統計手冊-第四版革新版」[Diagnostic and Statistical Manual-Text Revision (DSM-IV-TR)] 指出，將近有 3% 到 7% 的學齡兒童患有 ADHD。<sup>13</sup> 在 2000 年初的時候，美國的研究學者發現，在過去 40 年間，ADHD 在美國的盛行率似乎比其他國家都還高，每 20 位孩童就有 1 位患有 ADHD，在 1970 年代末期，其盛行率甚至是英國的 20 倍<sup>20</sup>，因此有學者懷疑是否此疾病和地域或文化的不同有關？<sup>21</sup>

一些針對世界各地注意不足過動症盛行率差異的期中分析研究發現，隨著美國精神醫學會所訂定的精神疾病診斷準則 [DSM-III (1980), DSM-III-R (1987), DSM-IV (1994)] 和世界衛生組織的國際級病分類標準 [ICD-9 (1978), ICD-10 (1992)] 的改變，盛行率會因此而有所不同，其中以 DSM-IV 為診斷標準的盛行率達到最高峰。患童症狀的資料來源也是影響所得到之盛行率高低的因子之一，單以老師或家長為主的資料所獲得的盛行率，較兩者資料皆採納的盛行率來的高；抽樣族群分佈於社區較分佈在學校的盛行率高些；隨著年齡的增加，盛行率呈現下降的趨勢；而國家或地域性的差別經過研究方法的校正後，北美、歐洲、南美、大洋洲和亞洲彼此之間沒有明顯差異，但是北美洲和非洲及中東國家相比，其盛行率則明顯較高。<sup>4, 20, 22</sup>

在台灣，1981 年在台大醫院門診進行的調查研究，發現約有 5% 的兒童診斷有 ADHD。而後有以 DSM-III-R 為診斷標準的研究方法指出，高雄市學齡兒童的盛行率，約為 9.9%，其中男性為 (14.9%) 是女性的三倍高 (4.5%)。<sup>23</sup> 另有以問題行為篩選量表調查台灣北、中、南、東部和離島地區共 6480 所國中及小學學童，發現有 15% 學童疑似有 ADHD，其中有 1/3 確診是 ADHD。<sup>22</sup> 在 1995 至 1997 年間針對台灣南部都市和鄉村的國中學校 3 年的追蹤調查中，發現國中一年級學生的盛行率最高，約 7.5%，追蹤至國三時降至 3.3%；在性別方面是有差異的，男性的勝算比約是女性的 4 到 5 倍；然而在鄉村或城市上是沒有差異的。<sup>3, 23, 24</sup>

## 第 2 節 注意力不足過動症的病因學

### 2-2-1 基因學

造成 ADHD 發生的原因有很多，主要分為基因相關和非基因相關原因。Faraone 等人<sup>25</sup>，回顧了 20 多個互為獨立的雙胞胎研究，發現 ADHD 的平均遺傳率估計高達 76%，其年代貫穿 1973 到 2004 年。分子遺傳學的研究找出多種基因和 ADHD 有關，如 Catecholaminergic 系統中的 DRD4 (dopamine D<sub>4</sub> receptor gene)、DRD5、DRD2、DRD3、DAT、DBH、MOA 等，這些基因和多巴胺訊息傳遞中第二傳訊系統的轉譯不足有關；另外還有 noradrenergic 系統中的 ADRA2A ( $\alpha$ -2A adrenergic receptor)、SLC6A2 (norepinephrine transporter)，若有藥物可抑制 SLC6A2 這個 transporter，發現可治療 ADHD。<sup>26</sup>

### 2-2-2 環境因子

可能和 ADHD 相關的環境因子包括：出生前後的壓迫、出生體重過低、嚴重的頭部意外創傷、母親懷孕時有抽菸或暴露到重金屬等。<sup>27</sup> 懷孕時抽菸可能會影響大腦中負責發展行為的區域，動物試驗發現，尼古丁會影響多巴胺系統的活性，而多巴胺系統的異常又和 ADHD 有關。<sup>28</sup>

### 2-2-3 神經生理學

過去數十年來，有學者認為 ADHD 對認知的抑制功能失常，可能和大腦皮層的前額葉受損有關。核磁共振的影像學研究發現，ADHD 患童的腦容量較對照組來的低。神經化學方面的研究，顯示 catecholamine 的低下似乎與 ADHD 有關係。多巴胺功能低下，及腎上腺素間接造成的影響，亦會造成腦部前額葉和 frontal striatal 的功能降低。<sup>26, 27</sup>

## 第 3 節 注意力不足過動症的診斷

### 2-3-1 臨床診斷標準

雖然 ADHD 的致病原因被認為可能和遺傳、環境因子或中樞神經傳導物質有關，但其機轉尚未被明確的證實，因此臨床上的診斷還是依據臨床症狀為主。目前 ADHD 的臨床診斷標準是依據「精神疾病診斷與統計手冊-第四版革新版」

(DSM-IV-TR)，依核心症狀分成三個次分類（參照表 2-1）：

- 1) 注意力不足型 (inattention)，九種症狀至少要符合六種
- 2) 活動量過多或衝動型 (hyperactivity-impulsivity)，九種症狀至少要符合六種
- 3) 混合型 (combined type)，在 A (1) 和 A (2) 中各要符合六種

確診條件除了符合表 2-1 所列的症狀項目至少持續六個月以上，還須符合其中 B、C、D、E 四個條件，即部分過動、衝動難控制的症狀須在 7 歲以前出現；症狀須在兩種以上的場合出現，如：學校和家裡；症狀必須明顯造成社交、學習或工作功能上的損害；必須排除其他精神疾病診斷，如：發展性疾患、精神分裂症、情感性疾患或焦慮症等等。<sup>5, 13, 29</sup>

### 2-3-2 診斷的輔助工具

由於臨床症狀的報告主要是由家長、老師和孩童自己提供，由多方資訊匯整可避免當其中一方觀察有誤而造成的誤診。因此兒童精神醫學界發展出許多種量表來評估 ADHD 的臨床症狀，像是 Conner's Rating Scales、SNAP-IV、IOWA Conners Teacher Rating Scale、Swanson, Nolan, and Pelham-IV Questionnaire 等。但是量表不能用來確定診斷，只能當作一個輔助評估 ADHD 症狀的工具。<sup>29, 30</sup>

ADHD 部分症狀容易和其他精神疾病混淆，最常見的有學習障礙、ODD 和 CD 等，在診斷時須小心評估。此外，診斷前須詳細的了解病史，像是在發展時期的運動、社交、語言能力以及脾氣、睡眠習慣、學業表現、情緒、焦慮和人際關係的情況等。甚至應詢問母親懷孕期間有無發生重大事件，像是早產，或是懷孕前的物質濫用，如抽菸或使用古柯鹼，可能會影響後來的行為和學習障礙。家族史中有無親屬罹患 ADHD 或其他精神疾病等基因方面的影響，都應納入評估。<sup>17</sup>

**Table 2-1.** Diagnostic Criteria for ADHD

A. Either (1) or (2)

- 1) Six (or more) of the following symptoms of **inattention** have persisted for at least 6 months to a degree that is maladaptive and inconsistent with developmental level:

**Inattention**

- a) Often fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork, work, or other activities
- b) Often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities
- c) Often does not seem to listen when spoken to directly
- d) Often does not follow through on instructions and fails to finish schoolwork, chores, or duties in the workplace (not due to oppositional behavior or failure to understand instructions)
- e) Often has difficulty organizing tasks and activities
- f) Often avoids, dislikes, or is reluctant to engage in tasks that require sustained mental effort (such as schoolwork or homework)
- g) Often loses things necessary for tasks or activities (eg, toys, school assignments, pencils, books, or tools)
- h) Is often easily distracted by extraneous stimuli
- i) Is often forgetful in daily activities

- 2) Six (or more) of the following symptoms of **hyperactivity-impulsivity** have persisted for at least 6 months to a degree that is maladaptive and inconsistent with developmental level:

**Hyperactivity**

- a) Often fidgets with hands or feet or squirms in seat
- b) Often leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected
- c) Often runs about or climbs excessively in situations in which it is inappropriate (in adolescents or adults, may be limited to subjective feelings of restlessness)
- d) Often has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly
- e) Is often “on the go” or often acts as if “driven by a motor”
- f) Often talks excessively

**Impulsivity**

- g) Often blurts out answers before questions have been completed
- h) Often has difficulty awaiting turn
- i) Often interrupts or intrudes on others (eg, butts into conversations or games)

B. Some hyperactive-impulsive or inattentive symptoms that caused impairment were present before 7 years of age.

C. Some impairment from the symptoms is present in 2 or more settings (eg, at school [or work] or at home).

D. There must be clear evidence of clinically significant impairment in social, academic, or occupational functioning.

E. The symptoms do not occur exclusively during the course of a pervasive developmental disorder, schizophrenia, or other psychotic disorder and are not better accounted for by another mental disorder (eg, mood disorder, anxiety disorder, dissociative disorder, or personality disorder).

<sup>13</sup>Reprinted with permission from the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 4th Ed. (DSM-IV-TR)*.

Copyright 2000. American Psychiatric Association.

## 第 4 節 注意力不足過動症常見的共病症

過去數十年間，有許多流行病學的研究發現ADHD常和其他的精神疾病以及學習障礙共存。一項臨床觀察性研究，包含有歐洲10個國家，發現ADHD患童中，有85%至少伴隨一種共病症；接近60%至少伴隨兩種共病症。<sup>31</sup>然而，不論這些高共病率的原因為何，這些共病症會使ADHD病人有不同的臨床表現、病程、對治療的反應等，因此加深了治療上的複雜度和困難度，其預後也會比較不理想。<sup>16, 32</sup>

### 2-4-1 對立反抗性疾患和行為規範障礙

ODD和CD是ADHD中最常見的共病症，約30%至50%。<sup>33</sup> ODD具有藐視、敵意和反抗性等行為特徵；而CD具有侵犯、破壞、說謊、偷竊和逃學的等較嚴重的習慣性行為。<sup>13</sup>兩者皆會在青春之前出現，因此提早診斷和治療可避免日後發展成慢性或更嚴重的社會行為墮落甚而至少少年罪犯。<sup>32</sup> ADHD和此二種疾病的症狀有部分相互重疊，像是分裂性行為、無法遵守規則、低自制力等。在小於12歲的孩童若符合ODD或CD的診斷條件，通常也會符合ADHD的診斷條件。<sup>17</sup>

有研究發現，併有ADHD較只有CD的患者，其CD的發生年齡較早，且病程時間較長、較嚴重，進入成年之後發展成反社會人格疾患（Antisocial personality disorder）的風險也較高。臨床上也發現，ADHD和CD併存的孩童，其家族病史中的第一等親患有反社會行為的比例，較只有ADHD之患者來的高。<sup>13, 34</sup>

若患童同時具有ODD和CD，通常前者會先發生，因此有學者認為ODD是CD的前驅症狀，但臨床上並非所有的ODD都會發展成CD。<sup>32</sup>在一項四年及十年的長期世代追蹤研究發現，ADHD伴有ODD和ADHD伴有CD兩種族群之病程發展是不相同的，後者較容易發生物質濫用（像是酒精依賴、酒精成癮、藥物依賴、藥物成癮、抽菸等）和雙極性躁鬱症；而前者相較於只有ADHD的患童，較容易產生憂鬱症。<sup>35-37</sup>

## 2-4-2 情感性疾患

青少年的情感性疾患 (Mood disorder) 依症狀一般可分為，雙極性躁鬱症 (Bipolar disorder, BP)、憂鬱症 (Depression) 或是低落性情感疾患 (Dysthymia)。

32

### ■ 憂鬱症

1980至1990年代針對ADHD/憂鬱症的共病現象，Angold和Costello等人提出了幾種假說<sup>16</sup>：1) 因臨床醫師，尤其是衛生心理方面的專家，偏好用較複雜的方式解釋這些臨床個案。2) 這些共病症之所以好發於ADHD，乃是因ADHD患童經歷了長期在學校的表現障礙後，比較容易產生類似憂鬱的症狀。3) ADHD有其特別的致病原因，經發生在不同的環境因素影響之後，會產生不同的共病症。

因ODD或CD有打架、偷竊等外顯性的症狀，相較於ODD或CD，憂鬱症較難被家長察覺。當孩童認為自己有憂鬱、易有罪惡感、睡眠等問題時，家長可能只是認為孩子有不易專心和胃口變差等現象，而否定可能有憂鬱症的傾向。認知的不同導致有關臨床上ADHD共同患有憂鬱症的發生率的報導，差異很大，範圍從3%至75%皆有。<sup>33</sup>另有一項以社區為樣本的期中分析<sup>9</sup>，發現有ADHD病人患有憂鬱症的比例是沒有ADHD病人的5.5倍，範圍從12%至50%。ADHD患童之憂鬱症通常發生在ADHD診斷多年之後，其憂鬱症的發作次數與單獨只有憂鬱症患者無異，但是會改變患童社會心理功能上的損害。<sup>16</sup>女性ADHD/憂鬱症病患之於只有憂鬱症的女性病患相比，ADHD/憂鬱症病患發生憂鬱症的年齡較早、發作的時間較長，且自殺和住院率有較高的現象。<sup>38</sup>即便於憂鬱症癒後，有ADHD的病患憂鬱症的復發率亦較高。<sup>39</sup>

雖然基因學研究結果指出，若家族病史裡有一等親發生過情感性疾患，與發生ADHD有關，但有學者認為環境方面的影響比遺傳更有相關性，如孩童時有無發生過重大事件、在不良的家庭環境下成長、和父母或同儕的關係不佳，甚至起衝突等，其它危險因子包括：女性、焦慮症、ODD、CD等精神疾病，使ADHD患者產生憂鬱症的機率都比較高。<sup>16, 32, 39</sup>

## ■ 雙急性躁鬱症

BP和ADHD之間的關係，至今仍具有爭議性。在青少年時期發作躁鬱症（Juvenile mania）的患者，大部份被發現在兒童時期有ADHD的相關症狀。<sup>15</sup> Biederman等人<sup>40</sup>進行為期4年的世代研究發現，平均年齡11歲的ADHD患童（N=128）在進入研究時約11%患有躁鬱症，四年之後有躁鬱症共病之人數增加到23%。狂躁症（Mania）終身盛行率約1%，伴隨有ADHD的BP患者，有15-20%的BP會在19歲前發生。<sup>41</sup>約有15-95%兒童或青少年的BP患者會同時患有ADHD，而住院的ADHD患者中約有11-22%併有BP。<sup>42</sup>在家族遺傳學方面，有BP病史的父母會增加孩童罹患ADHD的機率；另一方面來看，有ADHD病史的父母也會增加孩童罹患BP的機率。<sup>32</sup>

臨床上對兒童BP的診斷較大人困難，因為相關文獻較少。根據DSM-IV，若患童臨床表現比較符合BP，則排除是ADHD的診斷。二種疾病的診斷標準相同的症狀有：多話、無法專心、過度活動、衝動、搶著回答、易怒等，因此增加了臨床上鑑別診斷的困難。<sup>43</sup>針對診斷上兩種疾病症狀重疊導致共病率高的說法，Biederman等人<sup>44</sup>提出反駁，他們將症狀有重疊的患童排除，發現兩種疾病的共病率仍偏高。也有學者提出質疑<sup>45</sup>，認為Biederman等人的研究是使用DSM-III-R做為BP的診斷標準，沒有限制症狀須維持1個禮拜以上，且只有使用父母單方的量表，可能會有人為上的誤差，其所作的BP診斷，並非是典型的BP。

### 2-4-3 焦慮症

在孩童和青少年中，焦慮症的盛行率約5-15%，而ADHD的患童中約有四分之一有焦慮症。<sup>46</sup> 焦慮症的症狀主要表現在四個範圍：認知、情感、生理和行為。認知方面包括沉思、容易有警惕或恐懼的想法，像是預期接下來的事會很丟臉甚至威脅到生命；行為方面則包括激動、不安、發脾氣、找尋注意力、過度依賴或是習慣例行公式。以上症狀可能會和ADHD混淆，且兩種疾病皆對社會、行為和學業功能有所影響。<sup>32, 47</sup>

Pilszka等人<sup>48</sup>的研究發現，ADHD併有焦慮症的患童，其ADHD的症狀表現時之年齡，較單獨只有ADHD患者大，在學業表現上則沒有差異，但較易面臨學校其它方面的問題。Biederman等人<sup>49</sup>指出，同時有此二種疾病的患童，家庭的離婚和分居率較單獨只有ADHD患者來的高，約59%比27%。針對ADHD有無伴隨焦慮症對工作記憶能力的影響，Tannock等人<sup>50</sup>發現，伴有焦慮症的患童其對數字連續加法的工作記憶能力較差，因此作者認為，焦慮症雖然會減少ADHD患童的衝動性，但會影響其認知能力，如工作記憶。就遺傳學而言，父母患有焦慮症，則孩子較容易有ADHD。<sup>32</sup>

#### 2-4-4 學習障礙

ADHD患者常見有在學校課業表現不佳的情形，因此學習障礙也是常見的ADHD共病症之一。目前對學習障礙的定義，會因不同地區、不同測量方法有所不同，因此ADHD伴有學習障礙共病的比例，從20-30%到40-60%都有，端看準則訂定的寬鬆。學習障礙包括：閱讀障礙、數學障礙、拼字或文字表達障礙，其中在ADHD病患最常見的是閱讀障礙。然而有無學習障礙，並不會影響ADHD病人在過動、激動或焦慮等症狀的嚴重程度。<sup>16, 32, 51</sup>

#### 2-4-5 物質濫用

結合成人ADHD的回溯性研究和兒童ADHD的前瞻性觀察型研究發現，不論有無其它共病症，ADHD患童到了青少年乃至成年之後，較容易有吸菸和物質濫用的行為，成癮期間較無ADHD的同儕久。若ADHD同時伴有BP或CD，則會較早（16歲前）開始有吸菸或物質濫用的行為，而單獨只有ADHD的病人，一般開始有物質濫用的年齡約在17-22歲之間。青少年或成人的ADHD患者，抽菸的比例是無ADHD者的2倍。沒有證據顯示ADHD患者在物質濫用上有任何明顯的偏好，但一般成癮者則有偏好大麻類藥物的現象。<sup>32, 52, 53</sup>



#### 2-4-6 妥瑞氏症

妥瑞氏症 (Tics) 若發生在 ADHD 患童身上，並不會增加與功能受損相關的症狀，除非抽動和不自主的發出聲音，直接導致患童的不專心和社會功能受損。約 7% 的 ADHD 患童同時患有妥瑞氏症，然而在妥瑞氏症病人中，約有 60% 同時有 ADHD。和其他共病症相比，妥瑞氏症對 ADHD 患者的病程影響較小。<sup>29, 32</sup>



## 第 5 節 注意力不足過動症的治療

由於很多因子會影響ADHD的臨床表現，因此增加了治療評估的困難。然而對於ADHD的照護，最重要的是要選對治療策略，從一開始完整的評估到治療計畫的建立，孩子的第一照護者，父母，扮演了最重要的角色，必須和學校老師、臨床醫師、心理師、行為治療師等保持良好的溝通，觀察孩子對治療的反應和效果。<sup>54</sup>在治療初期應先建立治療目標，針對會影響家裡或學校表現功能的核心症狀，記錄治療前後的改善情形，症狀會因人而異，且在不同的場所表現也有可能不同。部分ADHD症狀可能會隨著年齡而改變，像是過動的現象會隨年齡增加而慢慢減少，因此治療上應隨時重新評估，並訂定新的治療目標。<sup>55</sup>長期的研究發現，未治療的ADHD病人，可能會增加日後物質濫用或學業低成就的風險。<sup>10</sup>

根據AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry)<sup>56</sup>和AAP (American Academy of Pediatrics)<sup>54</sup>建立的治療指引，被證實有效的ADHD短期治療包括：行為治療和使用stimulants或是兩者合併。影響近代治療策略甚遠的研究，由美國國家精神衛生研究院和其教育部門合作進行之MTA (The Multimodal Treatment Study of Children With ADHD) 臨床試驗<sup>6,7</sup>，目的是想觀察各種治療模式的長期效果，試驗為期14個月，將579位病童分成四組：藥物治療、積極的行為治療、藥物和行為治療合併、社區照護。結果發現，單獨使用藥物治療或合併行為治療的效果較其他兩組好，若是患童併有焦慮症，則合併治療略優於只有藥物治療。經以不同的分析方法發現<sup>57,58</sup>，合併治療的方式較其他的方法好，且藥物的使用劑量比單獨使用藥物治療的組別低。綜合上述的結果，藥物治療比行為治療來的有效，而藥物合併行為治療是目前臨床上認為最適合的治療方式。

### 2-5-1 行為治療

若ADHD的症狀只是輕微的影響表現功能，或父母拒絕使用藥物治療，則建議將行為治療當作第一線治療。<sup>56</sup>首先應先對父母做心理教育和建設，讓他們了解ADHD的背景和臨床資訊，學習注意孩子不恰當的行為，利用獎勵的方式來改變孩

子的行為。MTA 3年的追蹤觀察型研究發現<sup>59</sup>，積極的行為治療可以降低ADHD患童成長後的違法行為和物質濫用。

## 2-5-2 藥物治療

目前有通過美國FDA認證，可用來治療ADHD的藥物有：D,L-methylphenidate (MPH)、mixed salts amphetamine (AMP)、dextroamphetamine (DEX) 和 atomoxetine。<sup>26</sup>

### A. stimulants

Stimulants為目前治療ADHD的第一線藥物，MPH和AMP的治療效果相當。<sup>56</sup> 在台灣目前只有MPH可以使用。臨床上發現任一stimulants的療效可高達75%，將近90% ADHD病患對至少一種有效且無明顯副作用。MPH係於1955年被發明，是目前最廣為使用的stimulants，在美國有高達90%的ADHD患童有使用過。<sup>29</sup> Stimulants主要可以改善ADHD的核心症狀，另外也可增加患童遵循規則的能力和降低情緒不穩定的情形，進而可以改善和同學及父母之間的關係。<sup>54</sup>

先前有提到的MTA試驗，研究對象主要是7-10歲的高加索男孩，平均MPH的使用劑量在合併治療組是31.2 mg/天，藥物治療組是37.7 mg/天，社區照護組約22.8 mg/天。治療效果從14個月的0.6降至24個月的0.36，可能因研究結束後（14個月）停止積極控制或是病人自行更換藥物有關。在第三年的追蹤，每一組的治療結果已無明顯差異，但和剛納進來時的基礎值相比，其症狀仍有改善。有使用MPH的病人其結果可分成三種：約有52%的病人在一開始有明顯效果且持續到第三年；34%的病人只在一開始的時候症狀有改善；然而有14%的病人雖然在一開始有改善，但後來的情況是惡化的。針對第三年藥物使用的好處降低，作者提出一些可能的原因，包括藥物治療的管理不夠積極，後來採用行為治療的比例增加。由於MTA試驗一開始試驗的時間設定是14個月，之後採取觀察的方式，且14個月之後家長和孩子可以自由選擇治療方式，在第二到第三年間，將近有一半的人換過治療方式，採行為治療的比例增加，藥物治療比例降低，所以無法由此結果推論長

期藥物治療的利弊，但可推知，積極且持續的多種形式治療，且按時至門診追蹤可改善ADHD病人的症狀。<sup>7, 59, 60</sup>

少數針對stimulants在學齡前兒童（3-5歲）的臨床試驗發現，stimulants對學齡前兒童是可以選擇的治療方式之一。<sup>26</sup> 其中一項由美國國家精神衛生研究院和六個醫學中心所進行的PATS（Preschool ADHD Treatment Study）試驗<sup>61</sup>，共收納165位3至5.5歲的患童，第一階段先經由隨機雙盲的方式，將受試者分成使用1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg試驗藥或安慰劑共五組，每天給藥三次共10週。結果顯示除了1.25 mg組之外，其它劑量的治療效果皆比安慰劑好。然而學齡前兒童對MPH的耐受性，不如六歲以上的ADHD患童來的好，且代謝的能力較差。<sup>62</sup>約11%的病人因無法忍受副作用而退出試驗，像是情緒忽然爆發、體重降低、失眠、不斷重複的想法等。相較於MTA試驗，大於6歲的患童只有<1%因藥物副作用而退出試驗。

PATS試驗中約140位受試者進入第二階段試驗，解開雙盲並持續使用MPH為期10個月。最後只95位（65%）完成試驗且有持續用藥，這些受試者之身高年成長速率比一般同年齡層之成長速率低了20.3%，約有一半的人體重較輕。<sup>63</sup>54位受試者退出第二階段試驗，其原因包括：副作用、行為惡化或改用長效型的MPH。在患有ADHD的學齡前兒童，若共病症在1種以下，則對藥物的效果可達75%，學齡兒童的效果也相當；對有2種共病症的病人藥物治療效果則屬中等；有3種以上共病症的患童，則對藥物治療的反應較差。因此對學齡前的ADHD患童，應小心評估藥物使用的風險與利益。<sup>64</sup>

MPH和AMP主要的作用機轉是抑制dopamine（DA）和norepinephrine（NE）在紋狀體（striatum）的再吸收；AMP還可增加catecholamine的釋放。兩者皆可抑制monoamine oxidase（MAO），AMP的效果較強些。<sup>65</sup>又因不同的中樞興奮劑藥理機轉不完全相同，所以當對其中一種興奮劑無效時，可考慮更換使用另一種興奮劑。<sup>26, 66</sup>然而在台灣因為只有MPH，因此可能需要考慮其他替代藥物。

MPH的結構為一光旋異構物，市面上販售的是消旋混合物，主要有藥理作用的是d-threo結構的MPH。MPH為一短效藥物，口服的立即釋放劑型（Ritalin 10

mg/tab)，在藥物投予後會被立即吸收（30-60分鐘），因為有首度代謝效應，其生體可用率約10-52%，於1-3小時達到最高血中濃度（約11 ng/mL），由於其低蛋白質結合率（10-33%）和高親脂性，所以容易進入中樞神經系統，作用時間約3-6小時，半衰期約2-4小時。MPH的代謝主要是經由組織和肝臟中的carboxylesterase的去酯化作用，形成無活性代謝物ritalinic acid，後由腎臟排出。由於每個人對MPH產生藥效的時間差異非常大，開始使用時應先從低劑量慢慢給予，10-15 mg/day，依情況每週增加10-15 mg/day，短效MPH劑型一天的最大劑量為60 mg。<sup>67, 68</sup>

由於MPH的短效劑型，一天需要服用二到三次，往往會造成患童的順服性不佳，且根據臨床醫師和家長的觀察，有些患童容易在傍晚時出現wear-off effects（rebound）的現象<sup>8</sup>，因而廠商發展出長效型的MPH。目前國內使用的是Concerta OROS<sup>®</sup> 有18 mg/tab、36 mg/tab、57 mg/tab三種單位劑量，經過臨床試驗證實其藥效和短效的MPH相當。口服後1-2小時血中濃度會先達一個高峰，再慢慢爬升，約6-8小時達最高，其藥效長達8-12小時，血中濃度波動較小，一天服用一次即可。

## B. 第二線治療藥物

### ■ Atomoxetine

Atomoxetine為一選擇性腎上腺素再吸收的抑制劑（selective norepinephrine reuptake inhibitor），是美國FDA第一個通過用來治療ADHD的非興奮劑藥物。作用效果在小孩、青少年和大人身上平均約0.7。<sup>56</sup>相對於stimulants，atomoxetine的好處是較不會有物質濫用的風險和失眠，但從使用到症狀改善需2-4週且效果低於MPH。一項隨機控制比較atomoxetine和MPH OROS以及安慰劑在6-16歲病人為期6週的臨床試驗<sup>69</sup>，和對照組相比兩個藥物皆有改善症狀效果，但MPH OROS<sup>®</sup>的效果較好（MPH 56%，atomoxetine 45%，安慰劑24%）。

Atomoxetine的劑量需依體重調整，一開始先由低劑量0.5 mg/kg/day給予，再慢慢調整到一般有效劑量1.2 mg/kg/day。大人的服用頻率可一天一次，在孩童可分成2個劑量，分別在早上和傍晚的時候服用。Atomoxetine的代謝是經由肝臟細胞中的CYP 2D6，在代謝能力好的病人，半衰期約5小時；代謝能力差的病人（5-10%），

其半衰期可長達20小時。若和CYP 2D6抑制劑一起服用，如fluoxetine、paroxetine和bupropion，會使atomoxetine血中濃度升高。<sup>70</sup>

### ■ Bupropion

Bupropion為單環的抗憂鬱藥，主要作用是抑制NE的再吸收，對DA的再吸收也有一些抑制作用。臨床試驗結果顯示，bupropion的效果優於較好；一項小型臨床試驗（n=15）的結果指出，bupropion和MPH相比效果相當，但證據力不足。

Bupropion的優點，包括bupropion在於和三環抗憂鬱藥相比毒性較小，也比stimulants有較少的胃口抑制作用。<sup>26, 71</sup>

## C. 第三線治療藥物和輔助藥物

### ■ 三環抗憂鬱藥（Tricyclic antidepressants, TCAs）

TCAs在ADHD的治療，並未美國通過FDA的認證，但卻是被研究最多的藥物，尤其是imipramine和desipramine。TCAs為ADHD的第三線藥物，因其若服用過量易有嚴重的心血管副作用。其中，desipramine應在其它TCAs藥物皆無法使用時，再作考慮。服用TCAs的同時，應定期做心電圖的檢查，以小心其副作用。TCAs服藥後約2-4個禮拜才開始產生藥效，一般經由CYP 2D6代謝。<sup>71, 72</sup>

### ■ Clonidine

Clonidine為alpha-agonist，對ADHD的藥效較stimulants、atomoxetine、bupropion和TCAs單獨使用低。當孩童同時伴有激動、躁動，或是藥物引起的失眠和Tics，常有醫師會開方clonidine給予輔助使用。其作用機轉為增加突觸前NE的釋放，並增加前額葉皮質附近的血流，可增加工作記憶和執行的功能。<sup>26, 66</sup>近期所做的一項臨床試驗<sup>73</sup>，納入122位ADHD患童進行為期16週試驗，目的是想比較clonidine單獨使用、MPH單獨使用、兩者合用以及安慰劑四種組別的安全性和耐受性。結果顯示，clonidine組和其他組相比，其副作用明顯較高（79.4% vs 49.2%），其中最顯著的是心跳過慢（17.5% vs 3.4%）和鎮靜作用，而鎮靜效果約6-8週後即產生耐受性。

### 2-5-3 共病症的治療策略

#### ■ 對立反抗性疾患和行為規範障礙

目前已有許多研究證實stimulants對ADHD同時伴有CD或ODD和單獨只有ADHD的治療效果是一樣的。除了可降低注意力不足和過動的症狀，還可改善反社會行為<sup>74</sup>、對同儕的蓄意侵略性行為。<sup>16</sup>另有研究顯示<sup>75</sup>，stimulants和安慰劑相比，可降低偷竊、破壞公物等行為，但欺騙的比例似乎提高，作者解釋可能和行為改善後需要做的功課或事情變多有關。在2002年發表的一篇回顧文獻<sup>76</sup>，其囊括了22項研究，評估stimulants改善抗侵略性行為的效果，發現約可有效降低84%蓄意的侵略性行為，和64%的隱藏性侵略行為。另一篇回顧文獻收集了19項研究<sup>77</sup>，總共超過1000多位的病人，結果顯示，stimulants降低侵略性行為的效果約有78%。仍有一些病人使用stimulants會增加侵略性行為，但極少數<sup>51</sup>，目前沒有足夠證據顯示stimulants在適當的劑量下會導致侵略性行為和反社會行為的發生。<sup>26</sup>非中樞神經興奮劑（non-stimulants）之atomoxetine，有研究發現它可改善ADHD併有ODD病人的症狀，但目前沒有atomoxetine使用在ADHD併有CD的病人之臨床效果的研究發表。<sup>78</sup>

行為治療已被證實對同時患有CD或ODD之ADHD病患有治療效果。MTA試驗的結果顯示，對ADHD併有CD或ODD的病人，藥物治療明顯優於行為治療，其中治療效果最好的是藥物合併行為治療。<sup>6</sup>若是病人經過藥物治療和行為治療後仍是沒效，則可考慮使用第二代抗精神病藥物<sup>71</sup>，目前被研究最多的為risperidone。一項收納20名患有CD病童的小型研究<sup>79</sup>，10名使用risperidone，另10名使用安慰劑，為期10天，結果顯示平均劑量 $0.028 \pm 0.004$  mg/kg/day的risperidone可有效緩解CD的症狀。一項較大樣本數的研究<sup>80</sup>，共收納110名有CD或ODD的患童，使用平均劑量0.02-0.06 mg/kg/day之risperidone 6個禮拜，結果顯示可有效改善病人症狀，但是會出現一些第二代抗精神病藥常見的副作用，如嗜睡（41%）、降低食欲（15%）、流口水（11%）和體外椎體病變（13%）。另外，長期使用risperidone易導致體重上升和prolactin增加，在使用上應謹慎考量。一項回顧文獻，共納入700多位患童，平

均使用11-12個月份的risperidone，發現並無顯著副作用的增加，不會影響患童之身高和發育。<sup>51</sup>然而儘管如此，risperidone使用於ADHD併有CD或ODD的研究仍屬不足。臨床上可能會單獨使用第二代抗精神病藥物或併用stimulants治療CD或ODD，由藥理作用的角度作檢視，此兩藥物的作用機轉是互相拮抗的，然而未見有針對此議題之系統性的研究。臨床上，抗精神病藥物併用stimulants可有效緩解ADHD併有CD或ODD的症狀，但是stimulants不能用於精神分裂症患者，有可能會使疾病惡化。<sup>78</sup>

當再加上第二代抗精神病藥物卻依然無法緩解CD和ODD的症狀時，則可能須重新評估患者的病情；這些情緒上的不適和嚴重的侵略性行為有可能是雙極性躁鬱症的症狀，醫生而被誤診為CD或ODD。<sup>78</sup>臨床研究探討lithium對CD的療效，發現可有效降低大多併有ADHD住院患童的侵略性行為。<sup>81</sup> Divalproex亦曾被証實，可以降低患有CD的孩童和青少年的侵略性行為。<sup>82</sup>若ADHD患童並未無伴隨情感性疾患，單獨使用情緒穩定劑對ADHD是沒有有效的。<sup>51</sup>

## ■ 雙急性躁鬱症

臨床上ADHD和BP二種疾病共存的情形仍具很大的爭議性，針對此共病症的藥物臨床試驗，例如情緒穩定劑在孩童的使用，相對較少。<sup>81,83</sup>曾有臨床試驗證據其有效的藥物，包括：divalproex、carbamazepine、olanzapine、risperidone和quetiapine。有兩項針對青少年狂躁症的臨床試驗，一項係單獨使用quetiapine，另一項則是和divalproex併用，兩者皆有明確療效。<sup>78</sup>第二代抗精神病藥物是近期才被發現在大人也有情緒穩定的效果，且漸漸成為孩童和青少年BP的第一線用藥。有些臨床研究發現，MPH對ADHD併有BP的孩童也有療效。一項多模式治療試驗，發現在使用MPH 1個月治療後，ADHD和BP的症狀皆獲改善，且無嚴重副作用。<sup>84</sup>另一項在門診就醫的7個案報告指出，atomoxetine用於ADHD併有BP的患童，可同時降低該兩種疾病的症狀。<sup>85</sup>

當ADHD伴有BP的病人發生急性躁症，應先給予情緒穩定劑或是第二代抗精神病藥，待情緒較穩定後再評估ADHD的症狀做治療。若注意力不足造成的功能上



的損傷並未解除，在不造成BP惡化的條件下，可考慮加上低劑量的stimulants。Scheffer等人<sup>86</sup>發現，40位患有ADHD和BP的孩童及青少年，在使用8週的divalproex後，BP的症狀較穩定下來，接著使用低劑量的mixed amphetamine治療ADHD的症狀，4週後發現ADHD的症狀有改善且具安全性。MPH同樣有輔助情緒穩定劑使用後ADHD的殘存症狀之效果。<sup>87</sup>若ADHD患童狂躁症的診斷並不明確，可能有侵略性、易怒、情緒不穩定等行為，應先使用stimulants，若使用後症狀有改善，則患童有可能是症狀較嚴重的ADHD而非BP。<sup>51</sup>

## ■ 憂鬱症

Stimulants對ADHD具有療效，但無證據顯示其對憂鬱症的症狀有改善效果。在一項以SSRI和stimulants對ADHD/憂鬱症共病病人的研究，發現fluoxetine或sertraline可降低憂鬱的症狀，而ADHD症狀只有在加了stimulants之後，才得以減輕；另一結果發現在使用stimulants之後，加了fluoxetine後行為和情緒的症狀才有的改善。<sup>78</sup>因此有學者提出疑問：ADHD是否會改變憂鬱症對藥物的治療效果？一項隨機雙盲臨床試驗<sup>88</sup>，針對275位患有憂鬱症的青少年，使用paroxetine(20-40 mg)或imipramine(200-300 mg)或是安慰劑，八週後結果顯示paroxetine可有效降低病人的憂鬱症狀，而imipramine和安慰劑的效果差不多，且有31.5%受試者因為imipramine的副作用而停止試驗，但是針對同時患有ADHD的青少年，paroxetine對憂鬱症狀的效果則明顯較差。

對孩童或青少年的憂鬱症有療效的藥品，包括：fluoxetine、setraline、citalopram等。<sup>89</sup>TCA雖然對ADHD有療效<sup>90</sup>，但許多研究顯示其對孩童的憂鬱症沒有治療效果。<sup>91</sup>有專家推測SNRI類抗憂鬱劑，atomoxetine或bupropion，也許可同時降低ADHD和憂鬱症的症狀。一項隨機雙盲的臨床試驗<sup>92</sup>，針對同時患有ADHD和憂鬱症或焦慮症的孩童和青少年，進行為期8週試驗，使用fluoxetine組有127位，46位使用安慰劑，第四週開始兩組都加上atomoxetine，結果顯示2組的ADHD和憂鬱症及焦慮症的症狀皆有改善，且合併使用fluoxetine和atomoxetine的病人耐受性佳，無嚴重副作用。針對24位同時患有ADHD和憂鬱症的青少年的所作試驗<sup>93</sup>，服用bupropion

8週後，2種疾病的症狀皆有改善。

心理社會的行為治療（認知治療、認知行為治療、人際關係治療）和藥物一樣，對憂鬱症有治療效果，其中認知治療對輕微到中度的憂鬱症效果最好。<sup>94</sup>現行臨床上對同時患有ADHD和憂鬱症的治療，建議應先評估哪一種疾病較嚴重，若病人有自殺的念頭或是一些神經方面的症狀，像是體重下降、應變能力缺失、睡眠減少等現象，則應先使用SSRI治療憂鬱症，當症狀較為緩解後若ADHD的症狀仍在，則加上stimulants做治療。<sup>94</sup>若碰到比較難治療的憂鬱症，則可考慮替換成其他種類的SSRI或是venlafaxine。<sup>95</sup>

## ■ 焦慮症

1990年代初期的臨床試驗，以MPH治療ADHD有無伴隨焦慮症的病人，發現病人有焦慮症者，對藥物治療的反應較差<sup>96</sup>，反見藥物副作用發生的比例有比較高的現象。<sup>51</sup>近期的研究結果則有不同的觀察，1999年Diamond等人<sup>97</sup>發現，不管有無焦慮症對MPH治療效果的反應一樣好。MTA試驗的結果發現，MPH治療併有ADHD和焦慮症的病人，其臨床效果並沒有差異，若採藥物合併行為治療則效果更好。<sup>6,98</sup>然而MTA試驗中的焦慮症是經由和父母面試及填問卷的資訊診斷而來的，有些父母可能會把“negative affectivity”當作是焦慮症的症狀。但在一項，由以色列在2007年發表的研究<sup>99</sup>，收納從2002-2005年1125位ADHD患童，其中有174位同時患有焦慮症，使用MPH治療之後，併有焦慮症的患童對ADHD症狀改善的情形較差，但是作者沒有說明研究中MPH的使用的劑量和天數，因此無法和其他研究作比較。

除了MPH，也有研究發現atomoxetine對ADHD併有焦慮症的患童有療效<sup>100</sup>，176位8-17歲ADHD病童，使用atomoxetine 12週，平均劑量約1.3 mg/kg/day，有食慾降低、體重下降、心跳加速等副作用。針對焦慮症的治療，也有研究將SSRI單獨使用或和stimulants一起使用，發現都可改善焦慮症的症狀。Abikoff等人<sup>101</sup>對32位診斷有ADHD和焦慮症的患童，先使用MPH治療，之後對ADHD症狀有改善但還有焦慮情形的患童共26位，再進入fluvoxamine的隨機雙盲安慰劑試驗，但結果

顯示用藥組和對照組之焦慮症症狀改善並無明顯差異。作者認為無顯著效果可能和樣本人數太少有關。另也有atomoxetine併用fluoxetine的試驗，在上一節已提過，對憂鬱症和焦慮症都有療效。<sup>92</sup> TCA對ADHD和焦慮症都有療效，但臨床上因顧及TCA之副作用，已經很少使用。<sup>78</sup>

整體而言，對ADHD同時患有焦慮症的病童，應先使用stimulants或是atomoxetine，若ADHD的症狀有改善但焦慮症的症狀仍存，則使用行為治療；若焦慮症的情況較為嚴重，則先使用SSRI±行為治療，有改善後再評估ADHD。<sup>71</sup>

### ■ 妥瑞氏症

早期對Tics病患治療，將使用stimulants被列為是禁忌症，會惡化疾病的情況。治療ADHD的藥物中，MPH、amphetamine、atomoxetine和bupropion都有產生類似tics症狀副作用的個案報告，可能和這些藥物皆會增加中樞神經的多巴胺和正腎上腺素的活性有關。<sup>102</sup>然而後來的研究顯示，使用MPH和atomoxetine於ADHD併有tics的病患，對tics的症狀改善亦有些許治療效果。<sup>71</sup>

一項針對患有Tics並伴有長期過動、注意力不足和衝動症狀的20位患童之臨床試驗<sup>103</sup>，在使用MPH或amphetamine或安慰劑9週後，雖然有些病童的Tics症狀有惡化現象，但是大部分還是有改善的，有14（70%）名病童於試驗結束後還有持續使用MPH一至三年，並同時有使用其它類神經精神藥物，此試驗顯示MPH較amphetamine具耐受性。Gadow等人<sup>104</sup>使用不同劑量的短效MPH0.1、0.3和0.5 mg/kg/day以及安慰劑，觀察在ADHD/Tics病童的治療效果，為期2週，結果發現受試者注意力不足、衝動、過動、ODD、和焦慮等症狀皆有改善，且老師的量表報告顯示Tics的症狀也有些微改善。另有一項隨機雙盲安慰劑控制之臨床試驗<sup>105</sup>，將Tics患童分成單獨使用MPH、單獨使用clonidine、合併使用MPH和clonidine三組，結果顯示3組病人對藥物皆具有耐受性，其中clonidine對Tics的治療效果較好，且也可改善衝動和過動的症狀，但是clonidine有鎮靜的副作用高達28%。

Guanfacin也可用於治療Tics。Scahill等人，收集了34名患有ADHD和Tics的病童，平均年齡10.4歲，使用guanfacin 1.5-3 mg/day 8週後，有用藥組的Tics症狀降低

了31%，而安慰劑組則沒有效果。另一項針對117位ADHD/Tics患童的隨機雙盲試驗<sup>106</sup>，61位使用0.5-1.5 mg/kg/day atomoxetine，56位使用安慰劑，為期18週，結果發現在atomoxetine組兩種疾病的症狀皆有改善，但是有噁心、食慾降低、體重降低和心跳上升等副作用。

綜合而言，臨床上建議治療同時患有ADHD和Tics的患童，第一線用藥為stimulants或是atomoxetine，若是Tics症狀未完全改善，可考慮加上clonidine或guanfacin，若仍是沒有改善，則可換成第二代抗精神病藥物單獨使用或和stimulants併用。<sup>71</sup>



### 第3章 研究目的

本研究共分成兩個部份：

#### 第一部份：神經精神藥物在ADHD患童近十年來的使用趨勢

由健保資料庫資料，針對18歲以下注意力不足過動症患童，分析近11年在神經、精神藥物的使用趨勢，比較在病人年齡和年代或是性別方面的差異，並針對MPH的使用，比較劑量及處方型態的改變。

#### 第二部份：長期使用methylphenidate與精神疾病之相關性

探討使用methylphenidate (MPH) 對注意力不足過動症患童，發生其他精神疾病的影響。



## 第四章 研究方法

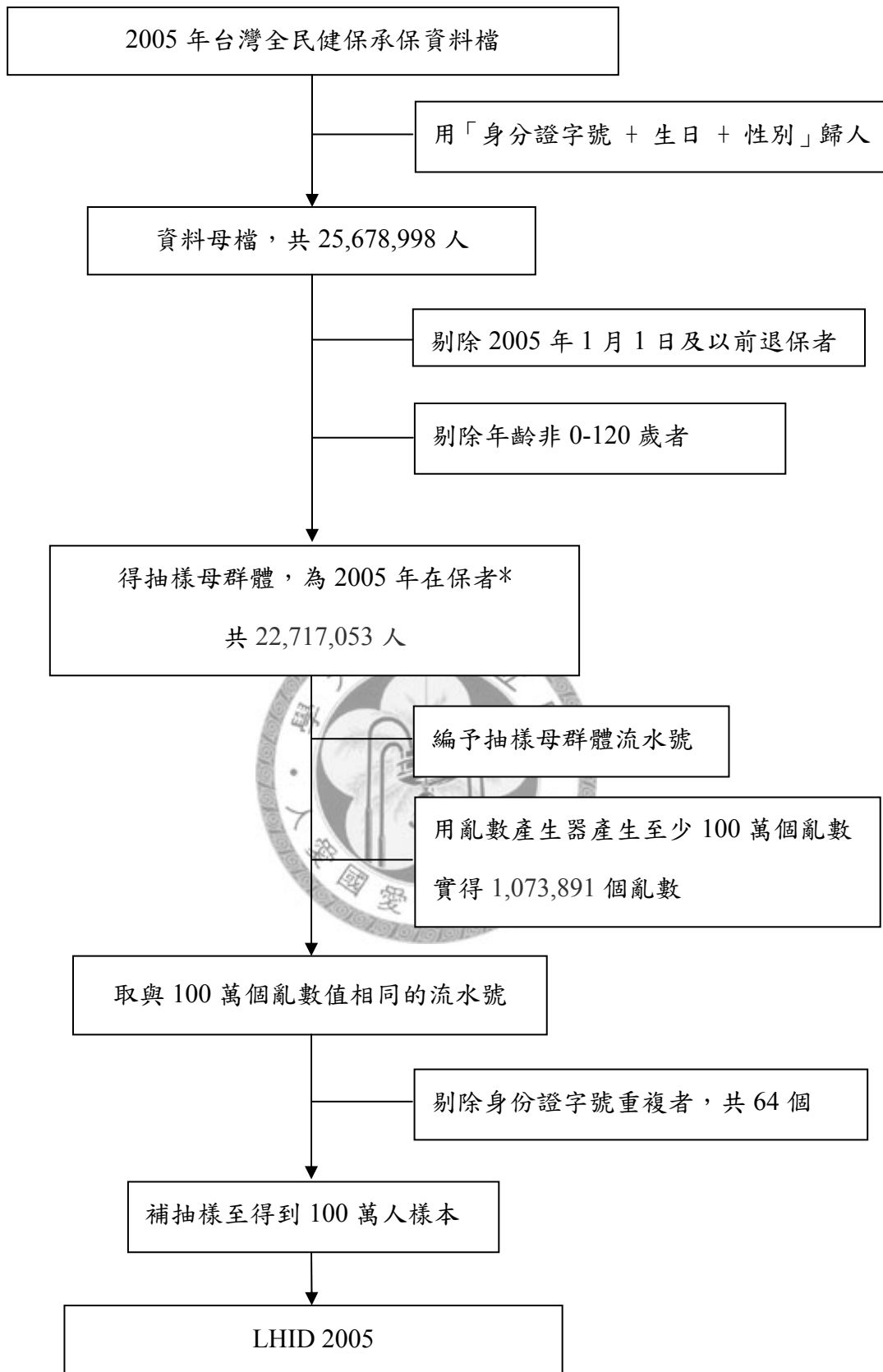
### 第 1 節 研究材料

#### 4-1-1 台灣健保資料庫 2005 年 100 萬人承保抽樣歸人檔，LHID 2005

台灣的全民健保屬於一種強制性的社會保險，目的是希望全民皆可獲得公平的醫療服務，自1995年開始實施至今。目前國內的納保人口約有二千三百萬人，納保率高達99%，近乎涵蓋了台灣所有地區人口，因此健保資料成為醫藥衛生相關領域研究中，具有代表性的實證資料庫，於是中央健保局 (BNHI, Bureau of National Health Insurance) 委託國家衛生研究院 (NHRI, National Health Research Institute)將全民健保申報檔建置成全民健康保險研究資料庫 (National Health Insurance Research Databases)，以提共醫學衛生相關領域研究之用。與其他國家的健保資料庫相比，台灣的全民健保資料庫除具population base data優點外，最大的優勢是它具全國的代表性。

2005年承保抽樣歸人檔 (LHID2005)，是將2005年的在保者中隨機抽取100萬人，如圖4-1，擷取其各年度健保就醫資料建置而成 (1996至2006年)，之後並每年更新。100萬人約相當台灣4.3%人口，將100萬人的年齡、性別、每年出生人數分佈及平均投保金額和內政部公布的全國資料值做代表性測驗，結果顯示並無統計上顯著之差異，因此2005年100萬人承保歸人檔，對於全國人口的健康資料應有足夠的代表性。<sup>1</sup>

LHID2005 所包含的資料有：門診處方及治療明細檔 (CD)、門診處方醫令明細檔 (OO)、住院醫療費用清單明細檔 (DD)、住院醫療費用醫令明細檔 (DO)、特約藥局處方及調劑明細檔 (GD)、特約藥局處方調劑醫令明細檔 (GO)，藥品主檔 (ID)，以及原始承保資料。本研究所用之 LHID 2005 就醫紀錄係由 1997 年追蹤至 2007 年。



\* 2005 年在保者：2006 年以前出生，2005 年 1 月 1 日至 2005 年 12 月 31 日任何一日曾在保者

圖 4-1. 2005 年 100 萬人承保抽樣歸人檔 (LHID 2005) 族群選取流程<sup>1</sup>

## 第 2 節 神經精神藥物在 ADHD 患童近十年來的使用趨勢

### 4-2-1 研究性質與架構

第一部分研究為一回溯性的描述性分析，針對1997至2007年國內ADHD患童的治療盛行率，在性別、年齡、地區的分佈情形作探討，並進一步針對ADHD常見的神經精神藥物從1997至2007年的使用改變趨勢做分析，其中特別針對ADHD的第一線用藥，即ADHD之神經精神藥物使用比例最高的MPH的使用，進行年代之分層分析，探討藥物的使用在性別、年齡、醫療院所層級、城鄉和地區的分佈，及MPH使用劑量及劑型改變趨勢是否隨著年代而有所改變。

### 4-2-2 研究對象

#### ■ 收入條件：

1997 至 2007 年 LHID 2005 門診資料檔中，小於 18 歲診斷有 ADHD 的患童。

#### ■ 排除條件：

性別欄位資料流失或不明 (U)

#### ■ 未納入分析之族群：

1. A-code 診斷系統：因 1997 至 1999 年，醫療院所使用的診斷系統有 2 種，分別是 A-code 和 ICD-9-CM。A-code 系統中，ADHD 的診斷碼是 A219，此診斷碼還包含了其他精神疾病的診斷 (見附錄一)，如發展性疾患、妥瑞氏症等，因此在本研究中使用 A-code 系統診斷的病患暫不納入分析。
2. 住院個案：ADHD 患童每年住院的人次非常少，因此住院的紀錄不納入分析。

#### ■ 篩選流程與說明：

如圖 4-2，從 LHID2005 取出 1997 至 2007 的 CD 檔，找出每一年診斷有 ADHD，即 ICD-9-CM code = 314.xx，再從中挑出小於 18 歲的患者\*。刪除性別不明者，最後得「ADHD 門診資料檔」。

\*就診年齡 = 每次就診日期 - 生日日期



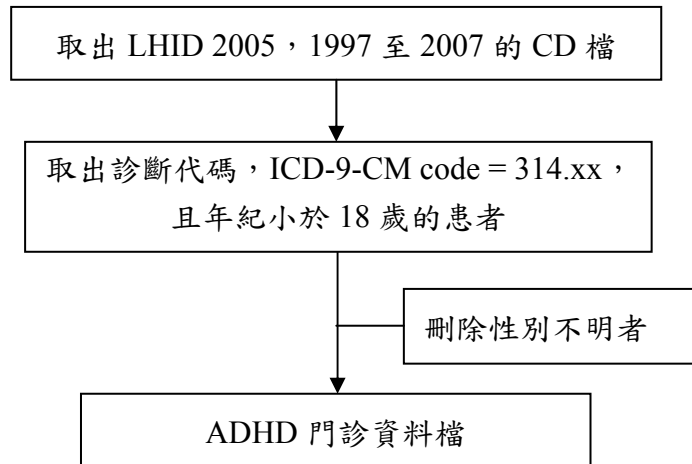


圖 4-2. 研究族群篩選病人流程

#### 4-2-3 藥品選取與分類

神經精神藥物的分類，主要是依據世界衛生組織（WHO）所訂定 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification 為主，分析的藥物包含了 antiepileptics、antidepressants、antipsychotics、anxiolytics、hypnotics and sedatives、psychostimulants（其中的 methylphenidate）。因部分 antiepileptics 又可當作 mood stabilizer，因此將其挑出和 lithium 合併為 mood stabilizer 類，剩下的 antiepileptics 改稱做 other antiepileptics，但是在分析時仍會將所有的 antiepileptics 納入。常見治療 ADHD 患童的藥物除了 methylphenidate 還有 atomoxetine 和 clonidine，因此合併放入 drugs for ADHD 中。上述藥物品項確定後，分別從 2002 年到 2007 年 LHID2005 的 Drug 檔中選取出來，保留以下欄位：藥品代碼（drug\_id）、藥品名稱（drug\_name）、主成分（drcon\_name）、含量（drcon\_qty）、含量單位（drcon\_drugtype），並自製藥品分類欄位，即得自製「藥品資料檔」，圖 4-3。

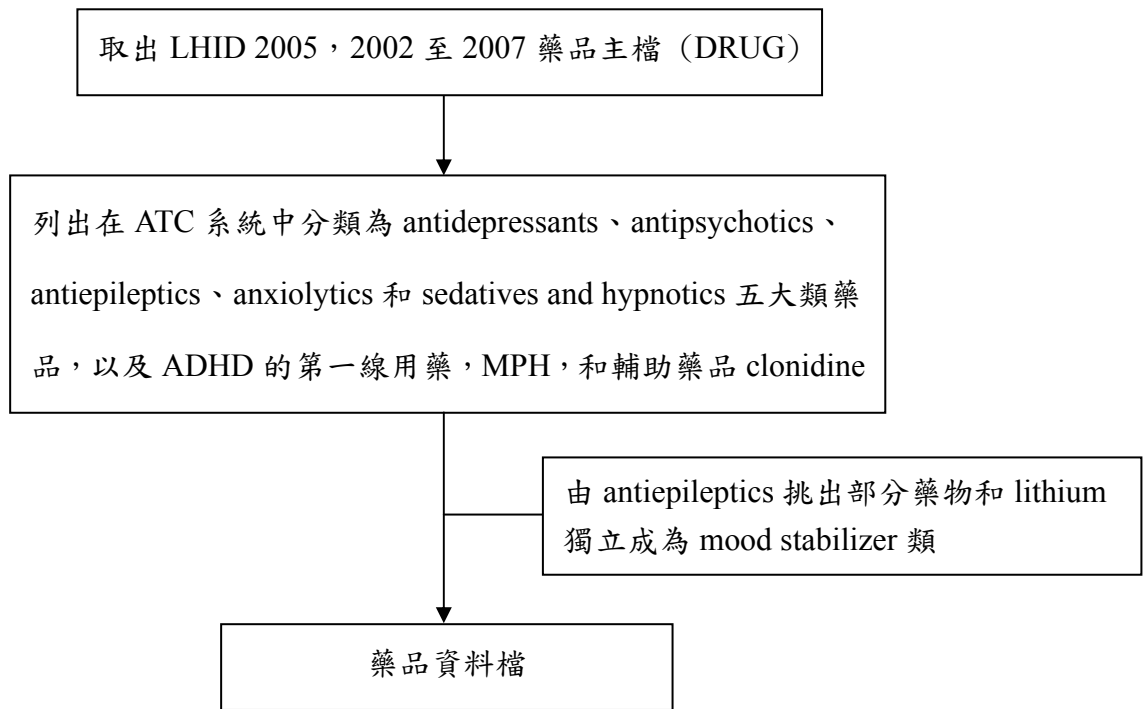


圖 4-3. 藥品資料檔製作

#### 4-2-4 資料彙整

將 ADHD 門診資料檔和 1997 至 2007 年的 OO 檔做結合，可得到每筆門診的開方記錄，再利用 drug\_no 欄位和自製藥品檔中的 drug\_id 做結合，以獲得每次開方的神經精神藥物種類，最後和醫事機構基本資料檔結合，可得每次就醫紀錄的醫療院所層級和地區分佈。最後得「ADHD 藥物趨勢分析檔」，圖 4-4。

#### 4-2-5 資料分析與變項定義

##### ■ ADHD 的治療盛行率 (Treated prevalence rate)

治療盛行率的分子是各年份小於 18 歲診斷有 ADHD 的患童數，分母是 LHID 2005 中各年份小於 18 歲的人口數，依此形式找出每年的治療盛行率，以進一步比較在不同年齡層的患者之治療盛行率，分析時將年齡分為 5 層：小於 6 歲、7 至 9 歲、10 至 12 歲、13 至 15 歲、16 至 18 歲，分子是各年齡層診斷有 ADHD 的人數，分母是 LHID 2005 中各年齡層的總人數。而 ADHD 在男生和女生的治療盛行率，計算分子是各年診斷有 ADHD 的男生或女生，分母是 LIDH2005 中小於 18 歲的男生或女生。

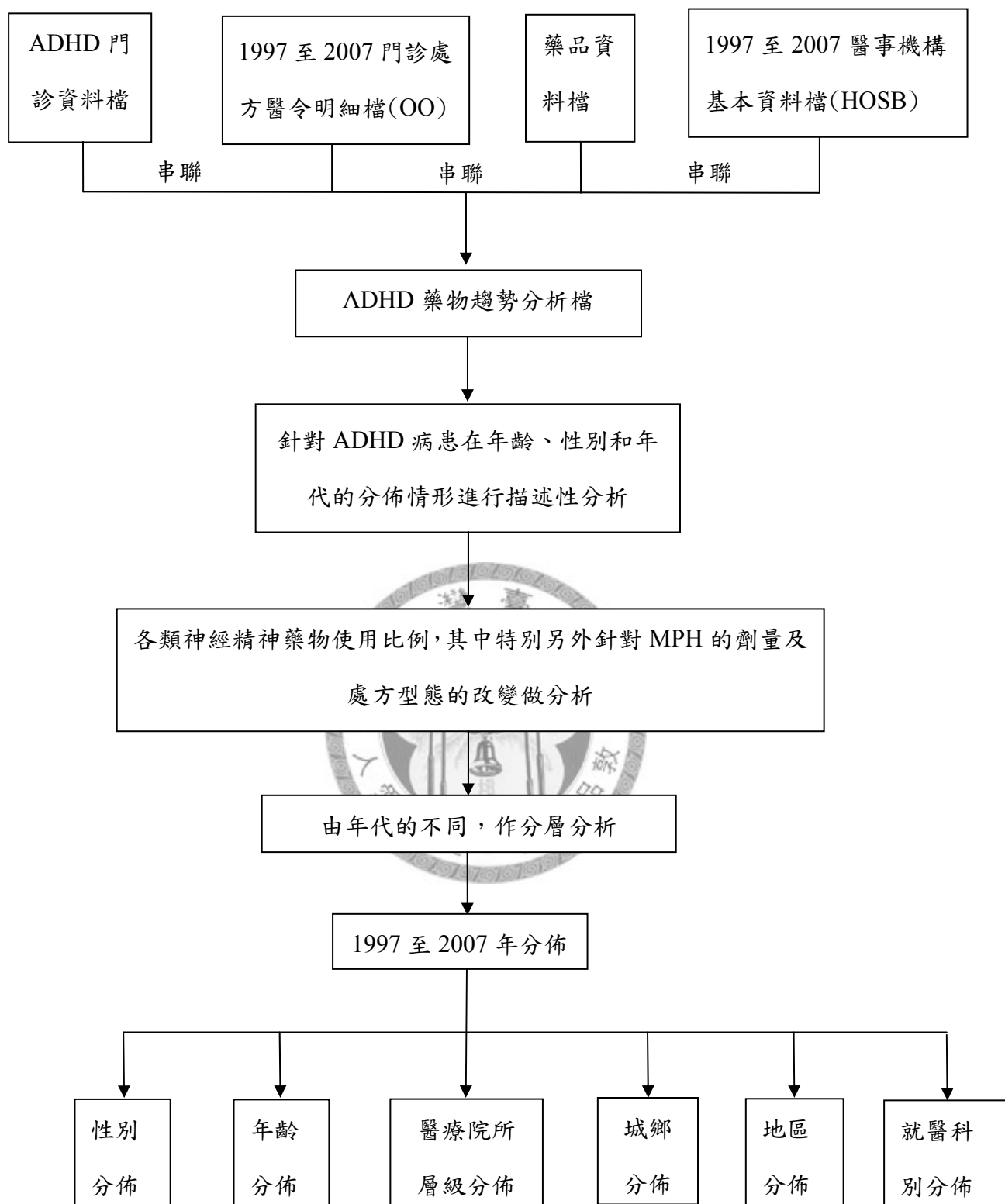


圖 4-4. ADHD 藥物趨勢檔整理和藥物使用趨勢分析架構

## ■ ADHD 在地區、城鄉、醫療院所層級和科別的分佈

醫療院所層級依照評鑑等級分為「醫學中心」、「區域醫院」、「地區醫院」和「其他」(包括“基層院所”、“特約藥局”、“居家照護”、“精神社區復健”、“助產所”、“特約醫事檢驗機構”、“物理治療所”、“放射治療機構”、“職能治療所”)，其中又將分別屬於區域醫院和地區醫院的“精神專科教學醫院”和“精神專科醫院”獨立出來合併為「精神專科醫院」。

城鄉的分佈參照 2006 年發表在健康管理學刊<sup>107</sup>，「台灣地區鄉鎮市區發展類型應用於大型健康調查抽樣設計之研究」之結果，其將台灣都市化結構分為 7 層，本研究將第一層(高度都市化)稱為「都市」，第二層(中度都市化)稱為「次都市」，第三層至七層(新興市鎮、一般鄉鎮市區、高齡化市鎮、農業市鎮、偏遠鄉鎮)合併稱為「鄉村」。

區域化分則是依照台灣的地理位置，分為「北部」、「中部」、「南部」和「東部」。「北部」包括台北市、台北縣、基隆市、桃園縣、新竹縣、新竹市、苗栗縣；「中部」包括台中市、台中縣、南投縣、彰化縣、嘉義市、嘉義縣、澎湖縣、金門縣、連江縣；「南部」包括台南市、台南縣、高雄市、高雄縣、屏東縣；「東部」包括宜蘭縣、花蓮縣、台東縣。

就診科別依 ADHD 患童較有可能就醫的型態，只取五種，「家醫科」、「小兒科」、「神經科」、「精神科」、「復健科」，其中「家醫科」和「神經科」因為就診人數太少，在用藥的分層分析上暫不納入。

## ■ 藥物使用的分析單位

以上的分析單位為「人」和「人次」，以「人」為單位時，同一個人在同一年中不管使用過幾次藥物都被計算作一人；以「人次」為單位時，同一個人在同一年中任一次就醫紀錄有用過藥物即被計算一人次。

## ■ MPH 的劑量分析

將每年每個人的使用劑量加總，除上使用天數，得到平均使用劑量，再使用回歸做分析，分析的單位為「人」。

**Table 4-1.** List of neuropsychopharmacological agents included in this study

<b>Antidepressants</b>	<b>Antipsychotics</b>	<b>Anxiolytics</b>	<b>Hypnotics &amp; sedatives</b>	<b>Other antiepileptics</b>
<b>TCAs</b>	<b>Typical</b>	<b>BZD</b>	<b>BZD</b>	Phenobarbital
Imipramine	Chlorpromazine	Diazepam	Brotizolam	Primidone
Clomipramine	Chlorprothixene	Chlordiazepoxide	Estazolam	Phenytoin
Amitriptyline	Clopenithiol	Medazepam	Flunitrazepam	Clonazepam
Dothiepin	Clothiapine	Oxazepam	Flurazepam	
Doxepin	Droperidol	Lorazepam	Lormetazepam	
<b>SSRIs</b>	Flupentixol	Bromazepam	Midazolam	<b>Mood stabilizers</b>
Escitalopram	Fluphenazine	Clobazam	Nitrazepam	Lithium
Fluoxetine	Haloperidol	Prazepam	Temazepam	Valproic acid
Fluvoxamine	Levomepromazine	Alprazolam	Nimetazepam	Carbamazepine
Citalopram	Loxapine	Nordazepam	Triazolam	Lamotrigine
Paroxetine	Methotrimeprazine	Fludiazepam	<b>Non_BZD</b>	Gabapentin
Sertraline	Moperone	Oxazolam	Zolpidem	Tiagabine
<b>SNRIs</b>	Perphenazine	<b>Others</b>	Zopiclone	Topiramate
Bupropion	Penfluridol	Meprobamate	<b>Barbiturate</b>	Divalproex
Venlafaxine	Pimozide	Buspiron	Amobarbital	Oxcarbazepine
Duloxetine	Pipotiazine		Allobarbital	Levetiracetam
Maprotiline	Sulpiride		Pentobarbital	
Mirtazapine	Thioridazine		Pyribital	
Trazodone	Thiothixene		Secobarbital	<b>Drugs for ADHD</b>
<b>MOIs</b>	Triflumethazine			Methylphenidate
Selegiline	Trifluoperazine			Atomoxetine
Moclobemide	Zuclopenthixol			Clonidine
<b>Others</b>	<b>Atypical</b>			
Milnacipran	Amisulpride			
Pyrisuccideanol	Aripiprazole			
Viloxazine	Clozapine			
Mianserin	Olanzapine			
	Quetiapine			
	Risperidone			
	Ziprasidone			
	Zotepine			

### 第 3 節 長期使用 methylphenidate 與精神疾病之相關性

#### 4-3-1 研究性質與架構

第二部份為一回溯性的世代研究，先於 LHID2005 找出 1999 至 2003 年新診斷為 ADHD 且小於 18 歲的病人為 ADHD 組，將 ADHD 組病人分為有使用 MPH 組 (ADHD-M) 和沒有使用 MPH 組 (ADHD-N)，接著以年齡和性別為配對條件，依 1:4 人數比例找出沒有 ADHD 也沒有使用 MPH 的 non-ADHD 組。以在總研究期間發生雙極性躁鬱症、憂鬱症、低落性情感疾患、焦慮症、行為規範障礙 (CD) 和對立反抗性疾患 (ODD)，為作研究終點進行存活分析，研究變項包括進入研究之後 1) 有無使用 MPH；2) 使用 MPH 的劑量；3) 使用 MPH 的時間長短。

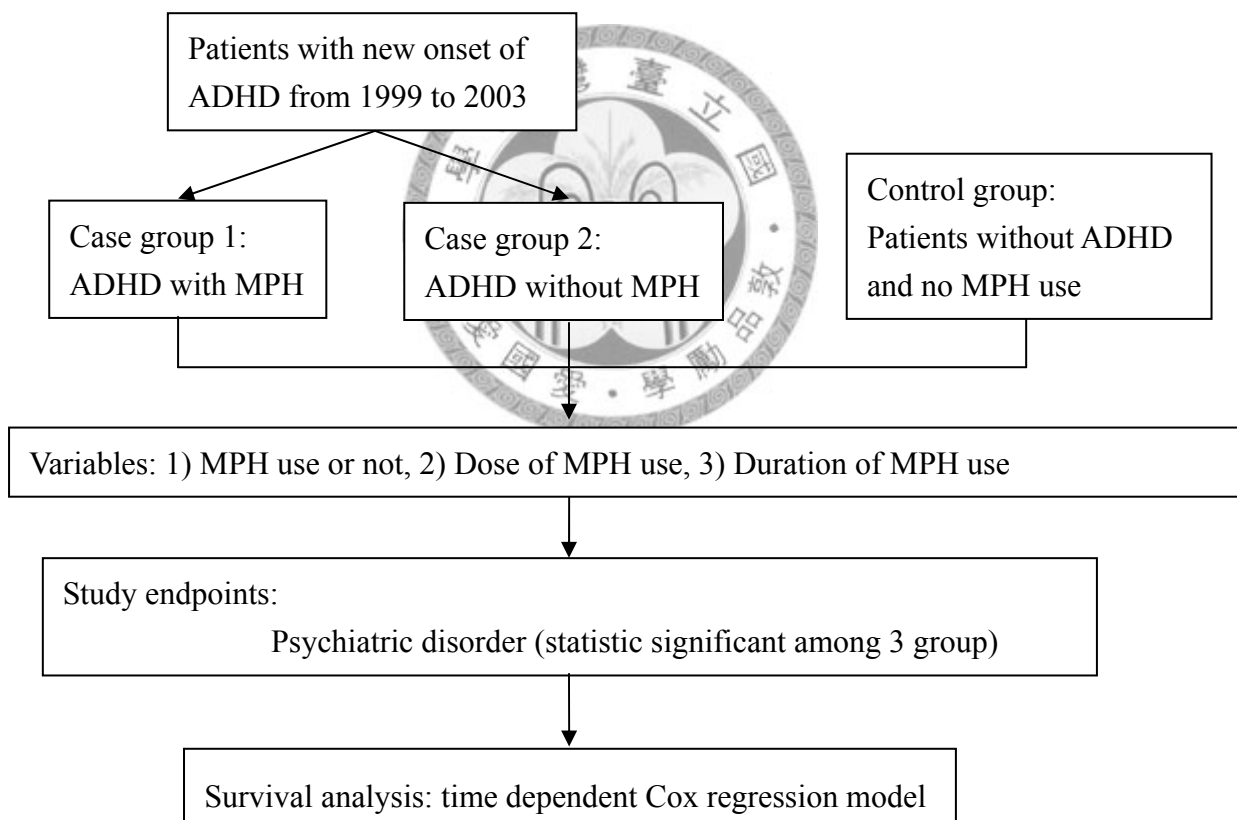


Figure 4-5. Overview of study framework

#### 4-3-2 研究族群分組定義與篩選條件

##### ◇ ADHD 組：

##### ■ 收入條件：

1999 至 2003 年新診斷為 ADHD 且小於 18 歲的病人。

##### ■ 排除條件：

1. 1997 至 1998 年有過 ADHD 診斷的病人，ICD-9-CM = 314.xx 或 A-code = A219。
2. 第一次診斷有 ADHD 之前即使用過 MPH 的病人。
3. 整個研究期間，診斷有自閉症（autism）的病人。
4. 第一次 ADHD 的就診科別非在精神科、神經科、家醫科、小兒科和復健科的病人。

##### ■ 篩選流程與說明：

如圖 4-6 所示，由「ADHD 門診資料檔」中找出分佈於 1999 至 2003 年診斷有 ADHD 的患童，刪除其在 1997 至 1998 年診斷有 ADHD 的病人，ICD-9-CM = 314.xx 或 A-code = A219，並排除性別欄位不明者。將病人在 1999 至 2003 年間的就醫紀錄中第一次被診斷為 ADHD 之就醫日期當作為納入日期（index date），保留每個人的 ID、性別、年齡和 index date，製作成「新診斷 ADHD 基本資料檔」。

接著找出新診斷 ADHD 病人其納入研究前兩年到最後一筆可追蹤到的就醫紀錄，將「新診斷 ADHD 基本資料檔」和 1997 至 2007 年的 CD 檔及 DD 檔做串聯，再和 OO 檔及 DO 檔串聯，即得研究對象在 1997 至 2007 年的所有就醫紀錄，最後再和「藥品資料檔」以及 HOSP 檔串聯，即得「新診斷 ADHD 患童歸入檔」。理論上 2000 年之後不會出現 A-code 系統的診斷碼，但發現仍有少數個案有此情形，予以刪除；刪除整個研究期間，診斷有自閉症（Autism）的病人；刪除之前有使用過 MPH 的病人（只要有用過就算）；刪除第一次 ADHD 的就診科別非在精神科、神經科、家醫科、小兒科和復健科的病人，即得「新診斷 ADHD 病人群世代追蹤分析檔」。

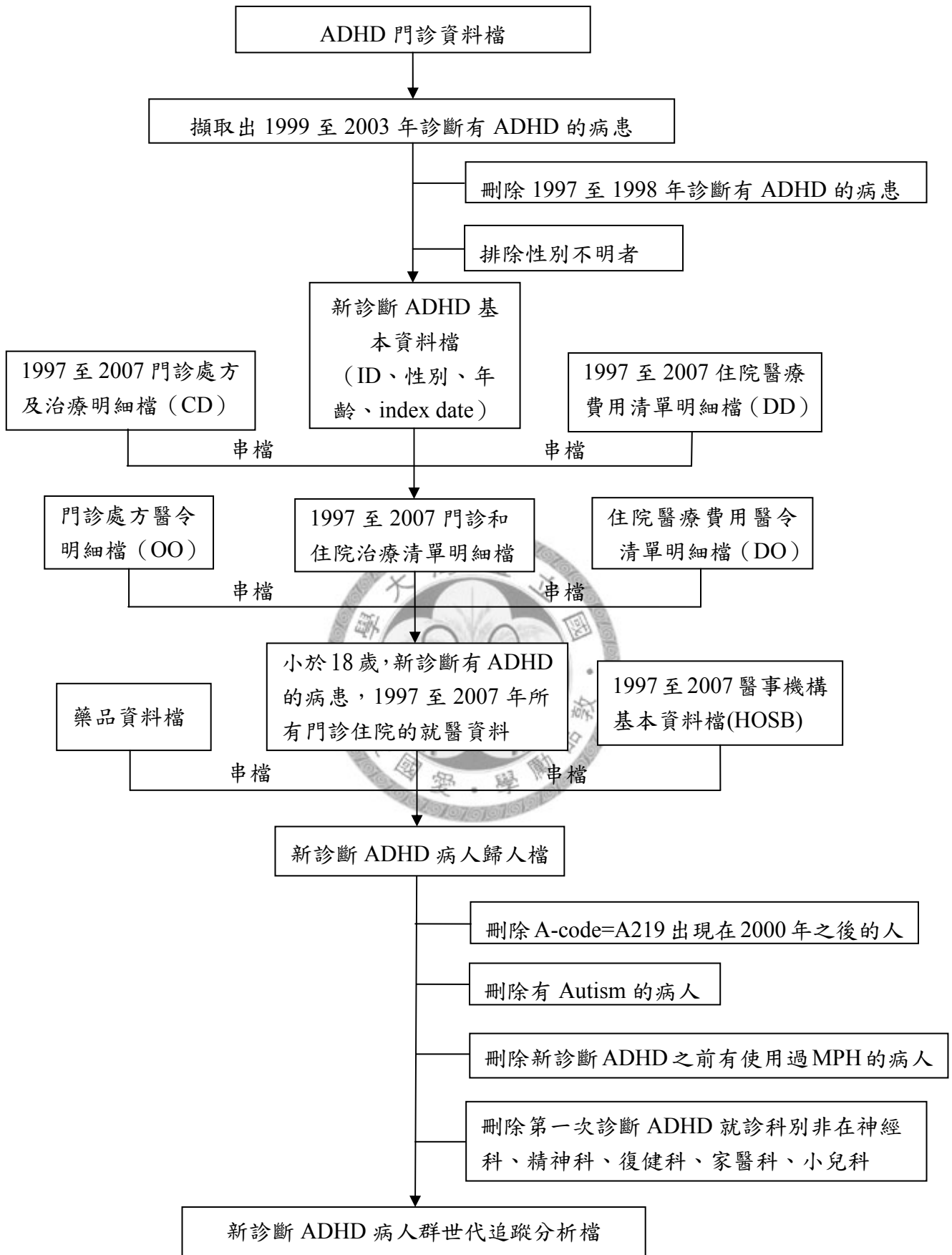


圖 4-6. 回溯性世代研究之 ADHD 組篩選流程



■ ADHD-M 組：有 ADHD 且使用過 MPH

由「新診斷 ADHD 病人世代追蹤分析檔」中，找出進入研究期間有使用 MPH 的人，排除只使用過 1 次且小於 7 天的人，即得 ADHD-M 病人組。

■ ADHD-N 組：有 ADHD 無使用過 MPH

由「新診斷 ADHD 病人世代追蹤分析檔」中，排除選入 ADHD-M 組的病人，即得 ADHD-N 病人組。

◇ Non-ADHD 組：

■ 收入條件：

依年齡及性別以 1：4 配對，篩選出 1997 至 2007 年無診斷 ADHD 也無使用過 MPH 的病人。

■ 排除條件：

1. 診斷有自閉症者。
2. 性別不明的者。

■ 篩選流程與說明：

如圖 4-7，從 LHID 2005 取出 1999 至 2003 年的 CD 檔，找出所有小於 18 歲的族群，刪掉 1997 至 2007 年曾被診斷有 ADHD 的患童，再刪掉 1997 至 2007 年有用過 MPH 的人，依照 ADHD 組之性別、年齡按 1：4 的比例由電腦亂數配對。配對後之結果，依條件刪除總研究期間診斷有 Autism 的病人；理論上 2000 年之後不會出現 A-code 系統的診斷碼，但發現有少數個案，予以刪除，最後得「non-ADHD 組世代追蹤分析檔」。



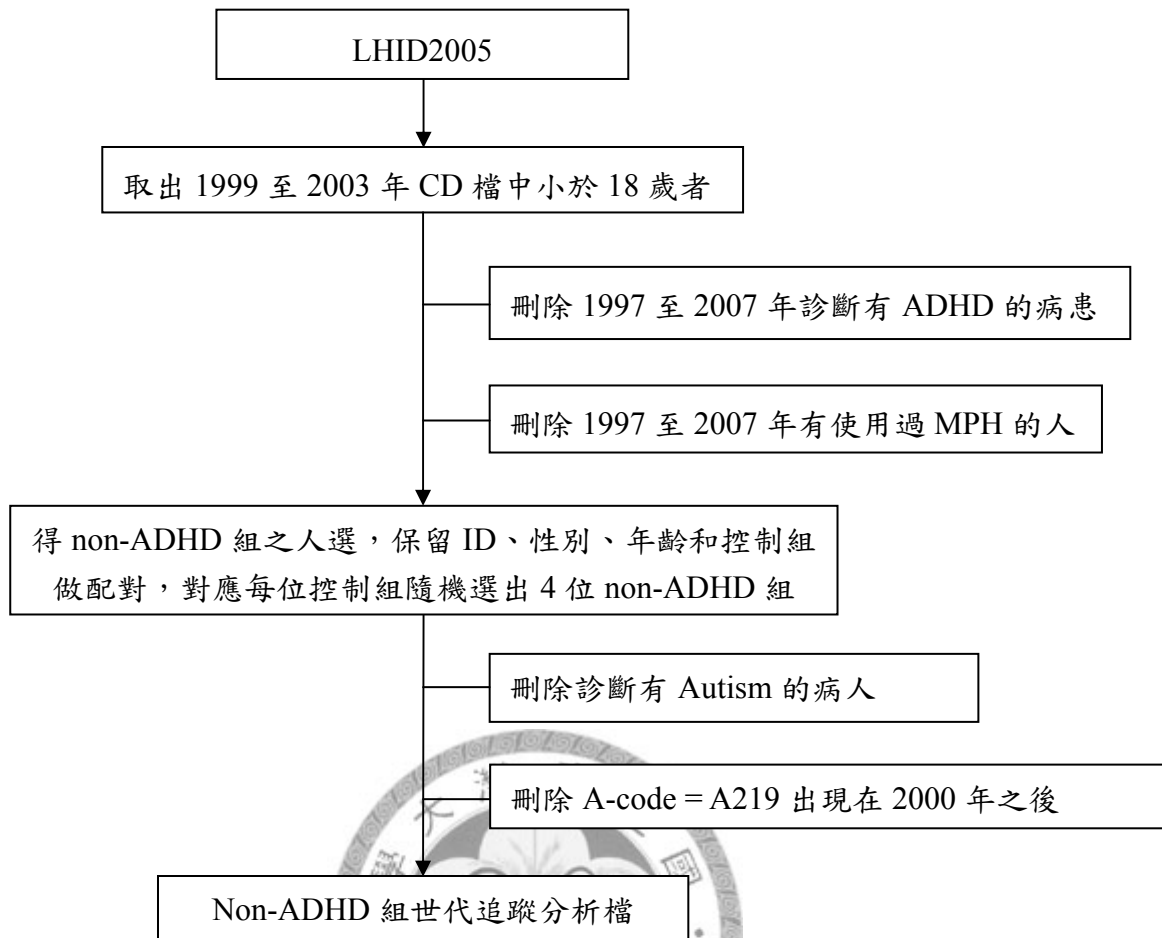


圖 4-7. 回溯性世代研究之研究 Non-ADHD 篩選流程

#### 4-3-3 研究終點定義

本研究希望了解 MPH 的使用對 ADHD 產生其他精神疾病的影響，各類精神疾病的定義以 ICD-9-CM code 分類為主，如表 4-2。先以 logistic regression 分析三組族群在進入研究之後產生各類精神疾病的勝算比，選出差異較顯著且具臨床意義的精神疾病當作研究終點，並各別作分析。列入本研究終點的精神疾病包括：雙極性躁鬱症、憂鬱症、低落性情感疾患、焦慮症、恐慌症、行為規範障礙和對立反抗性疾患。若在納入研究之前有發生過研究終點事件的人，在納入研究之後若又發生同一事件，則不當作研究終點事件計算。

#### 4-3-4 研究變相定義

##### (一) 主要分析變項

- 1) 有無使用 MPH：在發生研究終點事件前一年，若有用過 MPH 即算有。
- 2) 使用 MPH 的劑量：在發生研究終點事件的前一年內，MPH 使用的累積劑量，單位為毫克，不同劑型的 MPH 將使用毫克數加在一起計算。
- 3) 使用 MPH 的天數：發生研究終點事件的前一年內，MPH 開方的累積天數。

以上三個變項皆為隨時間變動的變項 (time dependent variable)。

##### (二) 須校正之變項

在研究族群背景資料分析時，在三組族群間有統計顯著差異的變項，視為干擾因子 (confounding factors)，應將其放入多變項 Cox regression model 作分析。

- 1) 有無使用其他神經精神藥物：將表 4-1 的藥物分成 5 大類，即成為 5 個變項，antidepressants、antipsychotics、antiepileptics、mood stabilizer，合併 anxiolytics 和 hypnotics & sedatives，發生研究終點前一年內，有用過這類藥物 1 次即算。
- 2) 有無併有其他精神疾病：在發生研究終點事件之前被診斷有表 4-2 所列的精神疾病，即算併有其他精神疾病。

上述變項皆為會隨時間變動的變項。

- 3) 年齡和性別：由於性別和第一次診斷 ADHD 的年齡被當作與 non-ADHD 組配對的因子，所以在單變項回歸分析時不管結果顯不顯著，都必須放入多變項迴歸分析。
- 4) 有無 ADHD：ADHD 本身也是影響其他精神疾病發生之因子，故須放入校正。

上述變項皆為不隨時間變動的固定變項。

##### (三) 行為治療之分析：

- 1) ADHD 病患會使用之行為治療有：支持性心理治療、支持性團體心理治療、一般職能心理治療、心理測驗、行為治療和家族治療。

#### 4-3-5 研究期間定義

研究對象的收集時間為 1999 年 1 月 1 日到 2003 年 12 月 31 日共 5 年，每位對象的背景觀察期為 2 年，因此最早可回溯到 1997 年 1 月 1 日，納入研究之個案，其資料收集最長可觀察到 2007 年 12 月 31 日。進入研究之後，若有發生研究終點事件的病人，最後一次追蹤的時間為發生研究終點事件的日期，研究期間即為進入研究到發生研究終點事件的天數；若無發生研究終點事件的病人，研究期間即為進入研究到最後一次筆可追蹤到的就醫紀錄的天數；若在進入研究當天即發生研究終點事件的病人，其研究期間則為 1 天；若在進入研究之前有發生過研究終點事件的病人，則研究期間為進入研究日期到再度發生研究終點事件或最後一筆可追蹤到的就醫紀錄的天數，如圖 4-8。

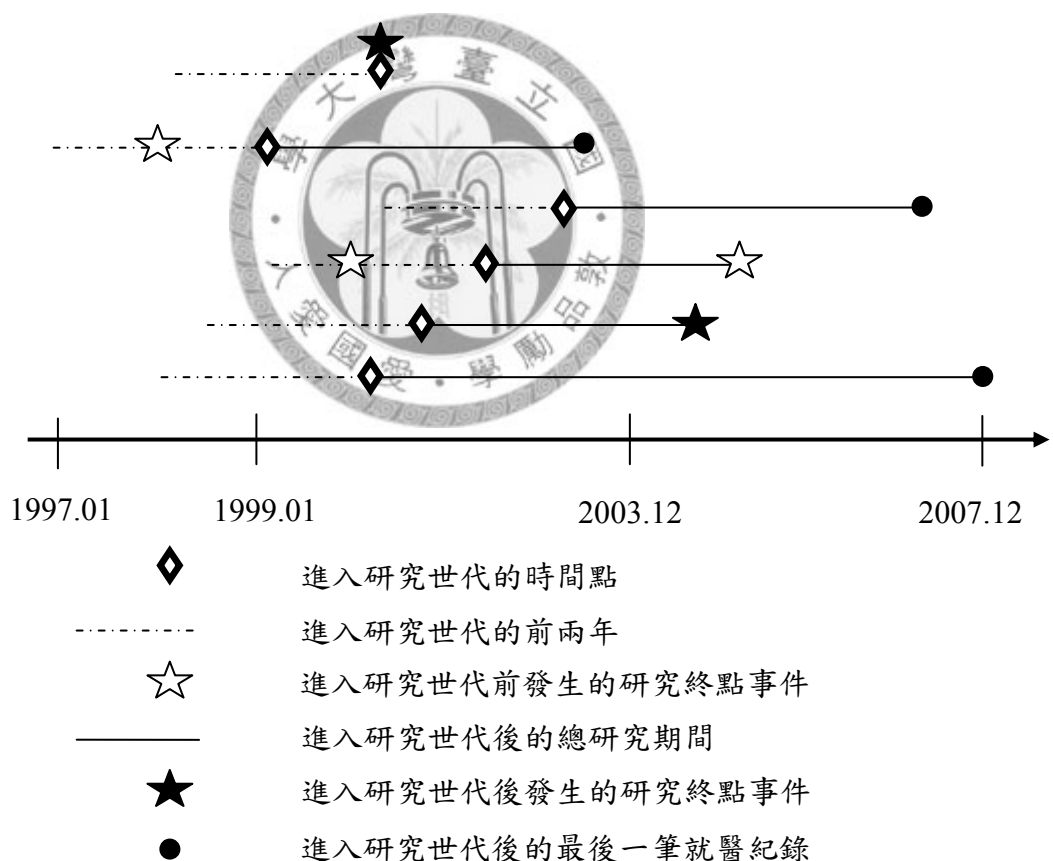


圖 4-8 回溯性世代研究之研究期間示意圖

## 第 4 節 統計方法

### 4-4-1 藥物趨勢分析

治療盛行率和藥物的使用趨勢是採用羅吉斯迴歸 (Logistic regression) 分析，自變項之年份理論上應屬於類別變項 (category variable)，但是因為樣本數夠大，在此將年份當作連續變項 (continuous variable)，將各年度的影響視作線性變化做趨勢分析，並計算勝算比及信賴區間。

使用羅吉斯迴歸作單變項和多變項的迴歸分析，用來判別治療盛行率在年齡或性別有無差異，或是 MPH 的使用在不同性別、年齡、醫療院所層級、就醫科別、城鄉和區域分佈上有無差異和交互作用。所有變項皆視為類別變項，統計結果顯著的話則代表變項對用藥與否是有影響的。

MPH 使用劑量的改變趨勢分析，劑量應視為連續變項，因此使用線性迴歸模式 (linear regression model)，變項中放入年份、性別、年齡，分析其對劑量改變的影響。

以上分析皆為雙尾，且  $\alpha$  值為 0.05。



### 4-4-2 回溯性世代研究

#### (一) 背景分析

進入研究前兩年三組病人族群的背景資料比較，包括：性別，年齡，有無使用其它神經精神藥物，其他精神疾病的診斷，進入研究當天的就診科別、醫療院所層級、地區分佈、城鄉分佈，進入研究世代到發生研究終點的平均時間，進入世代研究的平均追蹤時間，進入研究後到第一次 MPH 的開方時間，MPH 的平均使用天數、使用劑量。連續變項使用 ANOVA 分析，類別變項使用卡方或是 Fisher's exact test。

進入研究後產生的各種精神疾病，使用羅吉斯迴歸分析，設 dummy variable，分別計算 ADHD-M 組比上 non-ADHD 組、ADHD-N 組比上 non-ADHD 組和 ADHD-M 組比上 ADHD-N 組的勝算比和信賴區間。

## (二) 存活分析

紀錄每個個案在研究期間發生研究終點事件的有無，進行 time dependent Cox's proportional hazard model 的存活分析。

### 1) 單變項分析：

以 4-3-4 所定義之研究變項，各別對研究終點事件作存活分析，計算 hazard ratio (HR) 和 95%信賴區間及 p-value。

### 2) 多變項分析：

將單變項分析結果達統計顯著意義之變項，放入多變項迴歸模型作存活分析。依照主要分析的變項 (MPH)，將每種研究終點事件分為三種迴歸模型，即有無使用 MPH (MPH-U)、MPH 的使用天數 (MPH-D) 和 MPH 的使用劑量

(MPH-Do)。因年齡及性別是 ADHD 組和 non-ADHD 組配對的因子，因此，不論年齡或性別在單變項分析之結果有無統計顯著意義，仍須放入多變項分析以校正。

## (三) 統計軟體

本研究使用的統計軟體和資料整理分別為 SAS 9.1 版，Microsoft Office Excel 2007 以及繪圖軟體 Sigma plot 8.0 版。



**Table 4-2.** Classification of psychiatric diseases by ICD-9-CM

Schizophrenia	<b>295.xx</b>	Schizophrenic disorders
Other psychotic disorder	<b>297.1</b>	Delusional disorder
	<b>297.3</b>	Shared psychotic disorder
	<b>298.8</b>	Other and unspecified reactive
	<b>293.81</b>	Psychotic disorder with delusions in conditions classified elsewhere
	<b>293.82</b>	Psychotic disorder with hallucinations in conditions classified elsewhere
	<b>298.9</b>	Unspecified psychosis
Depression	<b>296.2</b>	Major depressive disorder, single episode
	<b>296.3</b>	Major depressive disorder, recurrent episode
	<b>311.xx</b>	Depressive disorder, not elsewhere classified
Dysthymic disorder	<b>300.4</b>	Dysthymic disorder
Bipolar disorder	<b>296.0</b>	Bipolar I disorder, single manic episode
	<b>296.1</b>	Manic disorder, recurrent episode
	<b>296.4</b>	Bipolar I disorder, most recent episode (or current) manic
	<b>296.5</b>	Bipolar I disorder, most recent episode (or current)
	<b>296.6</b>	Bipolar I disorder, most recent episode (or current) mixed
	<b>296.7</b>	Bipolar I disorder, most recent episode (or current)
	<b>296.8</b>	Other and unspecified bipolar disorders
	<b>296.9</b>	Other and unspecified episodic mood disorder
Pervasive developmental disorders	<b>299.xx</b>	Pervasive developmental disorders
Anxiety disorders		
Generalized anxiety disorder	<b>300.0</b>	Anxiety states
	<b>300.02</b>	Generalized anxiety disorder
Panic disorder	<b>300.01</b>	panic disorder without agoraphobia
Phobic disorders	<b>300.2</b>	Phobic disorders
ODD	<b>300.3</b>	Obsessive-compulsive disorders
Somatoform disorders	<b>300.81</b>	Somatization disorder
	<b>300.82</b>	Undifferentiated somatoform disorder
	<b>300.11</b>	Conversion disorder
	<b>300.7</b>	Hypochondriasis
	<b>307.8</b>	Pain disorders related to psychological factors
Dissociative disorder	<b>300.12</b>	Dissociative amnesia
	<b>300.13</b>	Dissociative fugue
	<b>300.14</b>	Dissociative identity disorder
	<b>300.15</b>	Dissociative disorder or reaction, unspecified
	<b>300.6</b>	Depersonalization disorder
Personality disorders	<b>301.xx</b>	Personality disorders
Substance use disorder	<b>291.xx</b>	Alcohol-induced mental disorders
	<b>292.xx</b>	Drug-induced mental disorders
	<b>303.xx</b>	Alcohol dependence syndrome
	<b>304.xx</b>	Drug dependence
	<b>305.xx</b>	Nondependent abuse of drugs

**Table 4-2.** (continues)

Physiological malfunction arising from mental factors	<b>306.xx</b>	Physiological malfunction arising from mental factors
Special symptoms or syndromes, not elsewhere classified	<b>307.xx</b>	Special symptoms or syndromes, not elsewhere classified (except 307.2 and 307.8)
Tics	<b>307.2</b>	Tics
Acute reaction	<b>308.xx</b>	Acute reaction to stress
Adjustment reaction	<b>309.xx</b>	Adjustment reaction
Brain damage	<b>310.xx</b>	Specific nonpsychotic mental disorders due to brain damage
Conduct disorder	<b>312.xx</b>	Disturbance of conduct, not elsewhere classified
Oppositional defiant disorder	<b>313.81</b>	Oppositional defiant disorder
Disturbance of emotions specific to childhood and adolescence	<b>313.xx</b>	Disturbance of emotions specific to childhood and adolescence (except 313.81)
Learning disorder	<b>315.0</b>	Reading Disorder
	<b>315.1</b>	Mathematics Disorder
	<b>315.2</b>	Disorder of Written Expression
	<b>315.9</b>	Learning Disorder Not Otherwise Specified
Motor Skills Disorder	<b>315.4</b>	Developmental Coordination Disorder
Communication Disorders	<b>315.31</b>	Expressive Language Disorder
	<b>315.32</b>	Mixed Receptive-Expressive Language Disorder
	<b>315.39</b>	Phonological Disorder (formerly Developmental Articulation Disorder)
	<b>307.0</b>	Stuttering
	<b>307.9</b>	Communication Disorder Not Otherwise Specified
Mental retardation	<b>317.xx</b>	Mild mental retardation
	<b>318.xx</b>	Other specified mental retardation
	<b>319.xx</b>	Unspecified mental retardation
Epilepsy	<b>345.xx</b>	Epilepsy and recurrent seizures
	<b>780.3</b>	Convulsions



## 第五章 研究結果

### 第一節 神經精神藥物在 ADHD 患童近十年來的使用趨勢

#### 5-1-1 ADHD 的人口分佈和治療盛行率

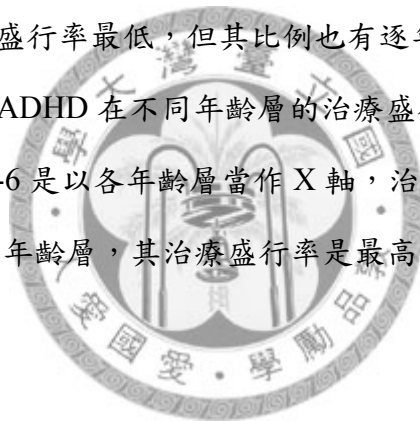
由 LHID2005 資料庫的 CD 檔找出 1997 至 2007 年門診就醫之診斷有 ADHD 病人的人數和就醫人次如表 5-1。在 1997 至 2007 年間，就醫人數和就醫人次分別從 126 人增加至 2538 人，390 人次增加至 12778 人次；治療盛行率從每 100 名孩童有 0.05 人因 ADHD 就醫提高到每 100 名孩童有 1.27 人 ( $\beta=0.25, p<0.0001$ )，有明顯逐年增加的趨勢，如圖 5-1。2003 年以前男生和女生的人數比例波動較大，比例散佈在 2.6 倍到 5 倍之間，2003 年之後男生人數比上女生人數普遍分布在 4 倍到 4.5 倍之間。本研究所收納有 ADHD 診斷之門診就醫之病人之平均年齡在 1997 年為  $7.8\pm 3.5$  歲，至 2007 年則上升至  $8.9\pm 3.2$  歲，近十年來約增加 1 歲；男生的平均年齡略高於女生，統計上是有顯著差異的 ( $p<0.0001$ )。

就男生 ( $\beta=0.24, p<0.0001$ ) 和女生 ( $\beta=0.26, p<0.0001$ ) 的治療盛行率分析，也是呈現逐年上升的趨勢，從 1997 年男生約每 100 名孩童有 0.07 人因 ADHD 就醫，女生約每 100 名孩童有 0.03 人就醫，男生約是女生的 2.5 倍，到 2007 年男生每 100 名孩童有 1.94 人就醫，女生每 100 名孩童有 0.53 人就醫，比例增加為 4 倍，男生的就醫率增加較快，如圖 5-2。

以就醫人數和就醫人次分別作圖，分析 ADHD 在不同的年齡層分佈的情形，人數分析詳見表 5-2 和圖 5-3，人次分佈詳見表 5-3 和圖 5-4。以就醫人數為基準時，6 到 9 歲族群的人數最多，佔全部 ADHD 人數比例 1997 年為 43.7%，而 2007 年則約為 37.4%，分佈有逐年減少的趨勢 ( $\beta=-0.03, p<0.0001$ )；第二多的族群為小於 6 歲的患童，1997 年約占 27% 到 2007 年約占 17.5%，也是呈現下降的趨勢 ( $\beta=-0.08, p<0.0001$ )；其次分別是 9 到 12 歲和 12 到 15 歲，此兩族群皆呈現逐年增加的趨勢 ( $\beta=0.056, p<0.0001$ ;  $\beta=0.082, p<0.0001$ )；分佈人數最少的為 15 到 18 歲，由 1998 年的 0.44% 到 2007 年的 4.6%，增加的幅度相對較明顯 ( $\beta$

=0.1622,  $p<0.0001$ )。若改以就醫人次為基準，其分佈趨勢和以就醫人數為單位的分析差不多，較不一樣的是，9 到 12 歲的就醫次數在 1997 至 2004 年的分佈比例，和小於 6 歲的族群差不多，且有相互消長的趨勢，至 2005 年後 9 到 12 歲明顯上升，而 6 到 9 歲開始下降。整合以上描述，整體而言，ADHD 患童主要分佈在 6 到 9 歲，其次是 6 歲以下的族群，但前二者皆有漸漸下降的趨勢，而 9 到 15 歲有增加的趨勢，因 ADHD 就醫之病人年齡結構有移向較大年齡層的趨勢。

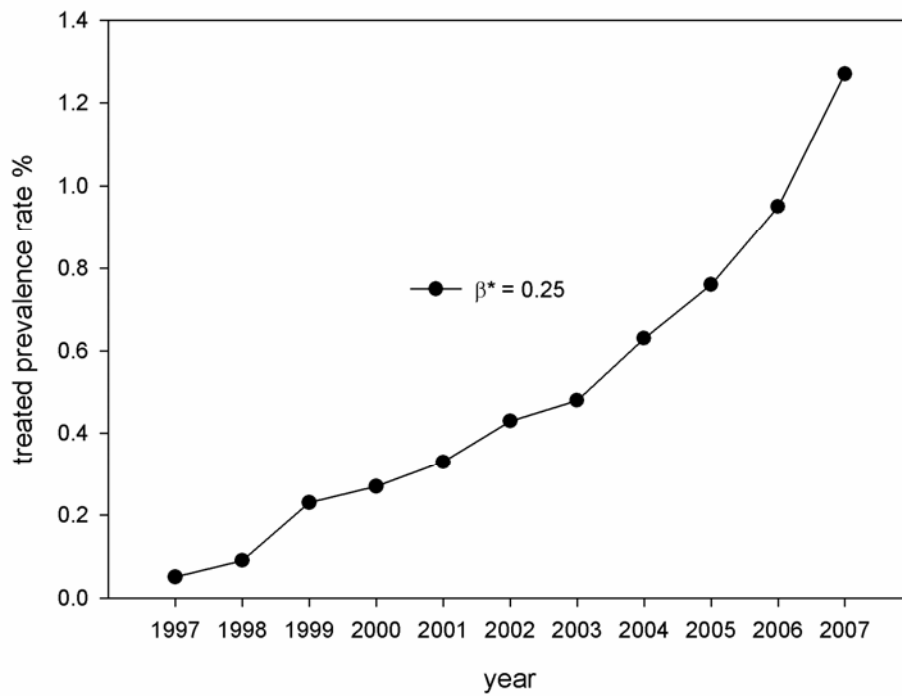
以各年齡層的治療盛行率作分析，6-9 歲的族群增加幅度最大，從 1997 年每 100 名孩童有 0.13 人到 2007 年的 2.53 人 ( $\beta=0.22$ ,  $p<0.0001$ )，請參見表 5-4 及圖 5-5。其次是 9-12 歲族群 ( $\beta=0.26$ ,  $p<0.0001$ )；第三是小於 6 歲族群 ( $\beta=0.24$ ,  $p<0.0001$ ) 和 12 到 15 歲族群 ( $\beta=0.29$ ,  $p<0.0001$ )，此兩族群的曲線有大部分重疊；15 到 18 歲的治療盛行率最低，但其比例也有逐年上升的趨勢 ( $\beta=0.37$ ,  $p<0.0001$ )。整體而言，ADHD 在不同年齡層的治療盛行率從 1997 年至 2007 年皆呈現增加的趨勢。圖 5-6 是以各年齡層當作 X 軸，治療盛行率當 Y 軸，如此可以更明顯發現 6 到 9 歲的年齡層，其治療盛行率是最高的。



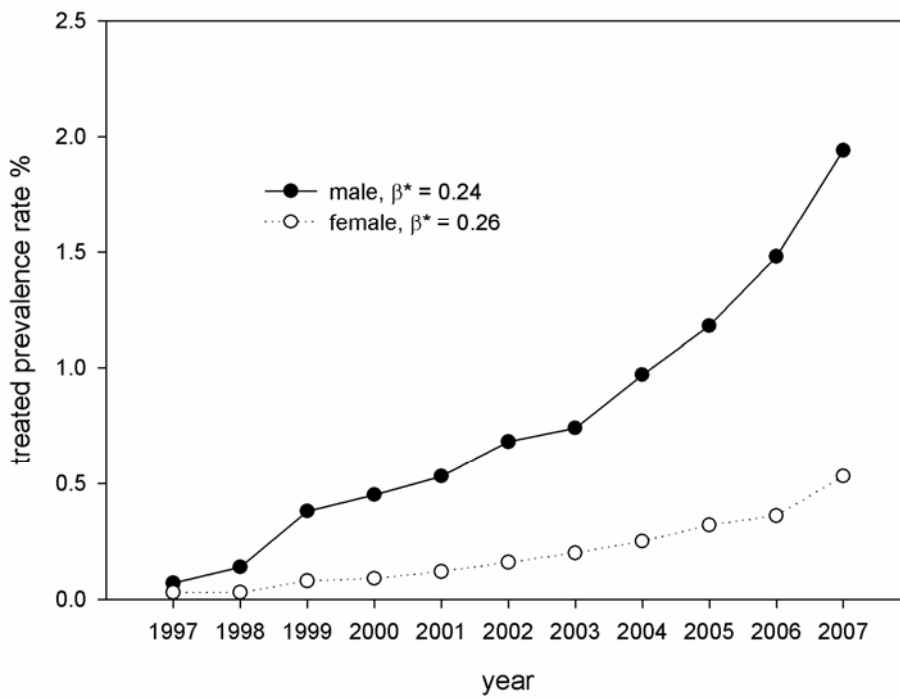
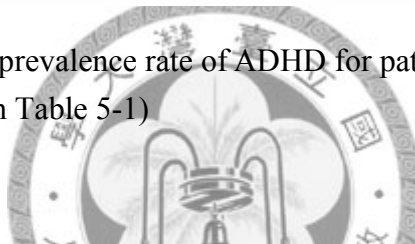
**Table 5-1.** The treated prevalence rate, gender distribution and mean age at onset of ADHD for ADHD patients under 18 y/o from 1997 to 2007

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
<b>ADHD patients, n</b>	126	228	583	684	816	1042	1146	1472	1749	2026	2538
<b>ADHD-related ambulatory visits</b>	390	717	2254	2658	3347	4713	4787	6376	8321	10584	12778
<b>Male, n</b>	91	187	479	569	673	851	918	1186	1404	1655	2034
<b>Female, n</b>	35	41	104	115	143	191	228	286	345	371	504
<b>Male to female ratio</b>	2.6	4.7	4.6	5	4.7	3.1	4	4.1	4.1	4.5	4
<b>Treated prevalence rate, %</b>											
<b>Total<sup>a</sup></b>	0.05	0.09	0.23	0.27	0.33	0.43	0.48	0.63	0.76	0.95	1.27
<b>Male<sup>b</sup></b>	0.07	0.14	0.38	0.45	0.53	0.68	0.74	0.97	1.18	1.48	1.94
<b>Female<sup>c</sup></b>	0.03	0.03	0.08	0.09	0.12	0.16	0.20	0.25	0.32	0.36	0.53
<b>Mean age at onset, yr (mean±SD)</b>											
<b>Total patients</b>	7.8±3.5	7.4±2.7	7.6±2.9	7.7±2.9	7.8±3.0	7.9±3.2	8.1±3.2	8.2±3.2	8.6±3.3	8.7±3.3	8.9±3.2
<b>Male</b>	8.0±3.0	7.3±2.4	7.7±2.8	7.7±2.9	7.8±3.0	8.1±3.1	8.3±3.2	8.3±3.3	8.6±3.3	8.8±3.3	9.0±3.2
<b>Female</b>	7.3±4.6	7.4±3.6	6.9±3.2	7.5±3.0	7.5±3.2	7.2±3.2	7.4±3.0	7.6±3.2	8.2±3.3	8.1±3.3	8.6±3.3

<sup>a</sup>  $\beta=0.25$ ,  $p < .0001$ ; <sup>b</sup>  $\beta=0.24$ ,  $p < .0001$ ; <sup>c</sup>  $\beta=0.26$ ,  $p < .0001$



**Figure 5-1.** The treated prevalence rate of ADHD for patients under 18 y/o from 1997 to 2007 (Data from Table 5-1)



**Figure 5-2.** The treated prevalence rate of ADHD in different gender groups of ADHD patients under 18 y/o from 1997 to 2007 (Data from Table 5-1)

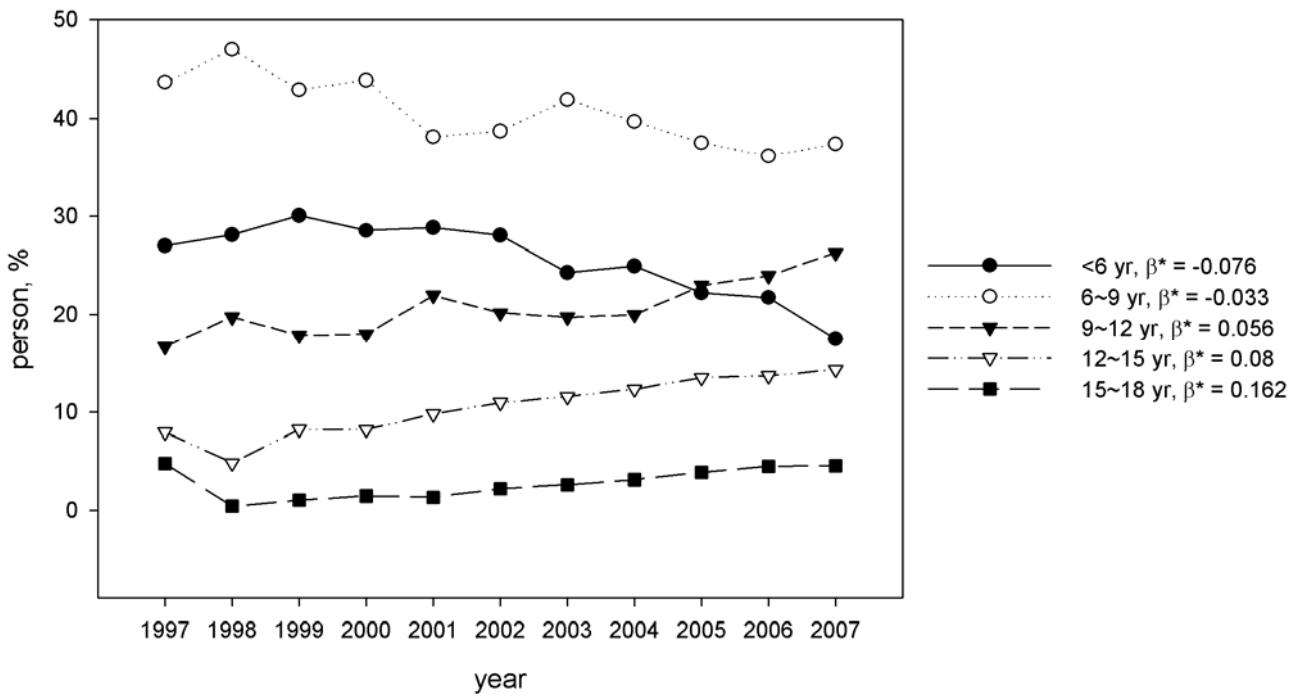
**Table 5-2.** Distribution of ADHD patients (in persons) in different age groups from 1997 to 2007

Age groups	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<6 yr, n (%)	34 (26.98)	64 (28.07)	175 (30.02)	195 (28.51)	235 (28.80)	292 (28.02)	278 (24.26)	367 (24.93)	388 (22.18)	441 (21.71)	444 (17.49)	-0.08	<.0001
6~9 yr, n (%)	55 (43.65)	107 (46.93)	250 (42.88)	300 (43.86)	311 (38.11)	403 (38.68)	480 (41.88)	584 (39.67)	656 (37.51)	732 (36.13)	949 (37.39)	-0.03	<.0001
9~12 yr, n (%)	21 (16.67)	45 (19.74)	104 (17.84)	123 (17.98)	179 (21.94)	210 (20.15)	226 (19.72)	294 (19.97)	401 (22.93)	485 (23.94)	666 (26.24)	0.06	<.0001
12~15 yr, n (%)	10 (7.94)	11 (4.82)	48 (8.23)	56 (8.19)	80 (9.8)	114 (10.94)	132 (11.52)	181 (12.3)	236 (13.49)	277 (13.67)	363 (14.3)	0.08	<.0001
15~18 yr, n (%)	6 (4.76)	1 (0.44)	6 (1.03)	10 (1.46)	11 (1.35)	23 (2.21)	30 (2.62)	46 (3.13)	68 (3.89)	91 (4.49)	116 (4.57)	0.16	<.0001
<b>Total ADHD patients</b>	126	228	583	684	816	1042	1146	1472	1749	2026	2538		

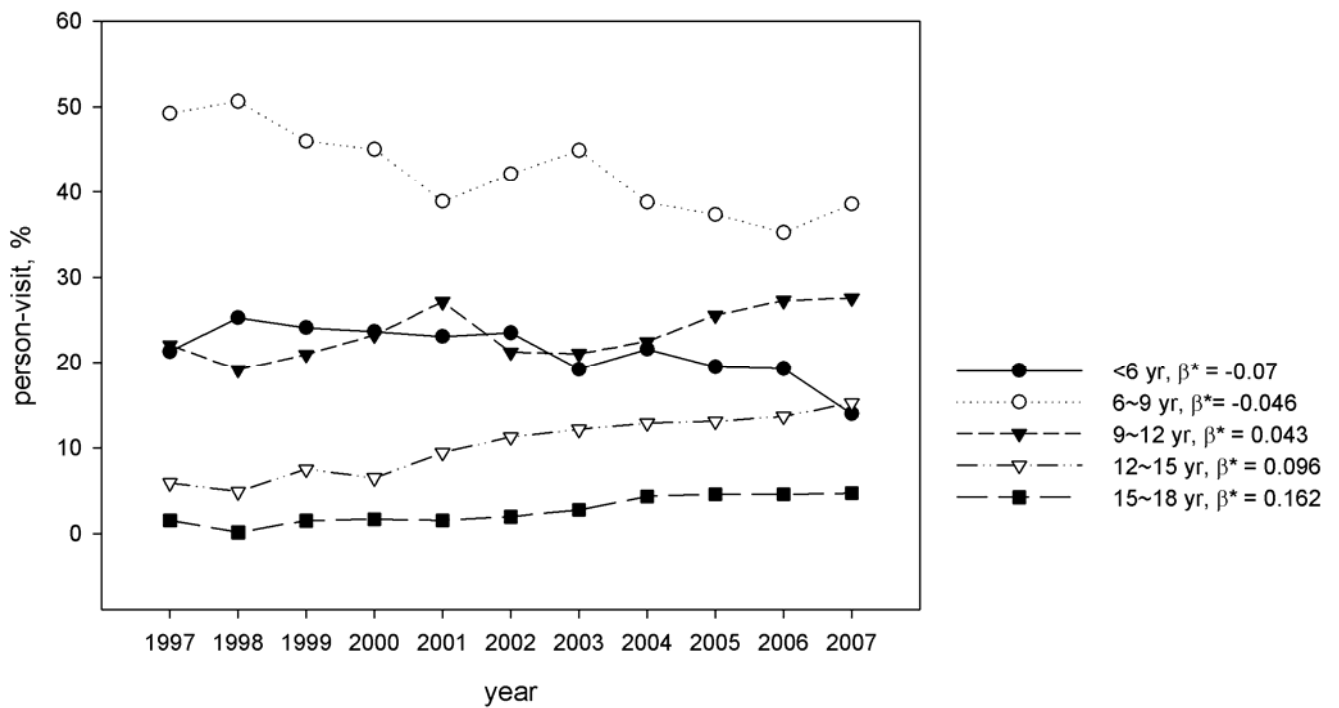
**Table 5-3.** Distribution of ADHD patient-visits (in person-times) for patients in different age groups from 1997 to 2007

Age groups	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<6 yr, n (%)	83 (21.28)	181 (25.24)	534 (24.09)	628 (23.63)	771 (23.04)	1106 (23.47)	918 (19.18)	1375 (21.57)	1618 (19.44)	2040 (19.27)	1782 (13.95)	-0.07	<.0001
6~9 yr, n (%)	192 (49.23)	363 (50.63)	1036 (45.96)	1197 (45.03)	1301 (38.87)	1986 (42.14)	2149 (44.89)	2473 (38.79)	3107 (37.34)	3727 (35.21)	4928 (38.57)	-0.05	<.0001
9~12 yr, n (%)	86 (22.05)	137 (19.11)	472 (20.94)	617 (23.21)	908 (27.13)	999 (21.2)	1006 (21.02)	1431 (22.44)	2124 (25.53)	2886 (27.27)	3519 (27.54)	0.04	<.0001
12~15 yr, n (%)	23 (5.9)	35 (4.88)	169 (7.5)	172 (6.47)	316 (9.44)	530 (11.25)	581 (12.14)	821 (12.88)	1089 (13.09)	1446 (13.66)	1947 (15.24)	0.10	<.0001
15~18 yr, n (%)	6 (1.54)	1 (0.14)	34 (1.51)	44 (1.66)	51 (1.52)	92 (1.95)	133 (2.78)	276 (4.33)	383 (4.6)	485 (4.58)	602 (4.71)	0.16	<.0001
<b>Total ADHD patients*</b>	390	717	2254	2658	3347	4713	4787	6376	8321	10584	12778		

\*Total ADHD-related ambulatory visits



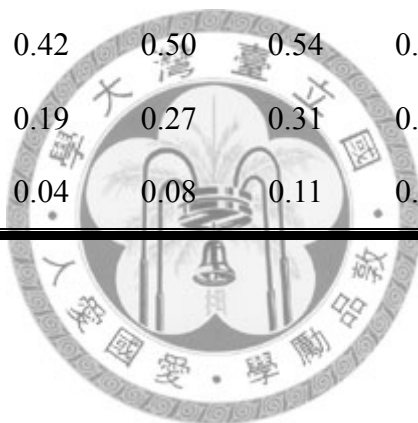
**Figure 5-3.** Distribution of ADHD patients (in persons) in different age groups from 1997 to 2007 (Data from Table 5-2)



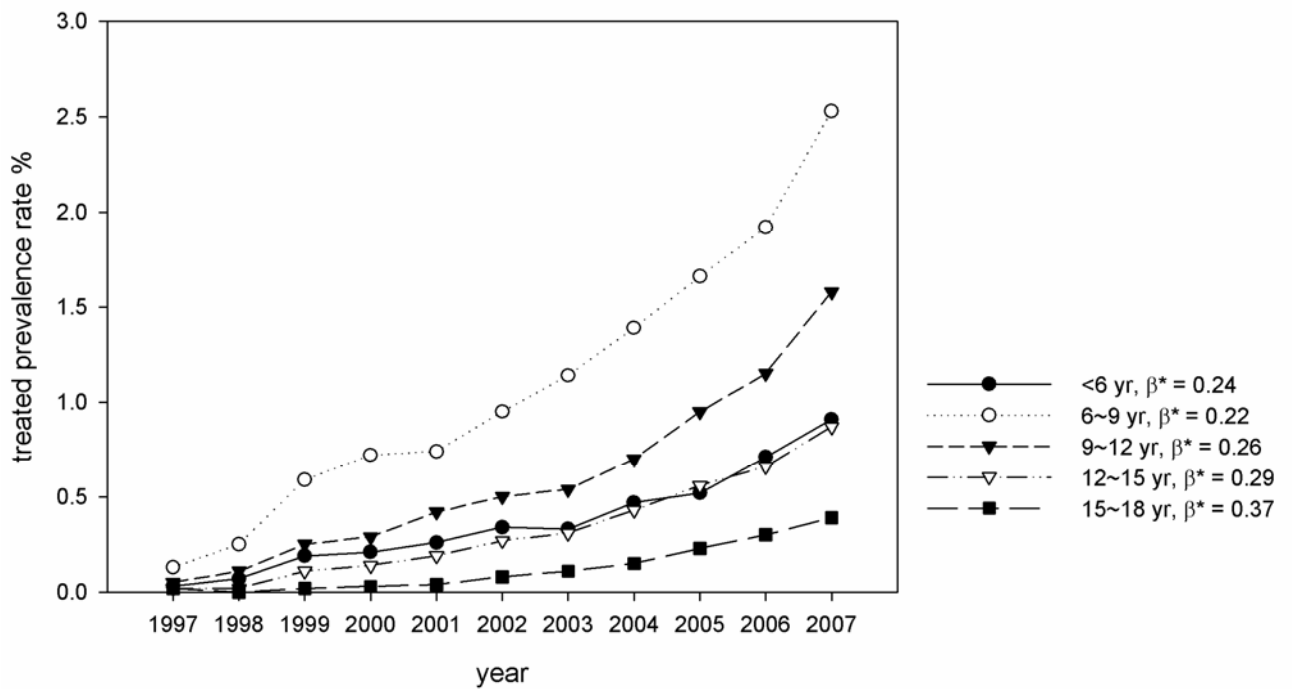
**Figure 5-4.** Distribution of ADHD patient-visits (in person-times) for patients in different age groups from 1997 to 2007 (Data from Table 5-3)

**Table 5-4.** The treated prevalence rate of ADHD in different age groups from 1997 to 2007

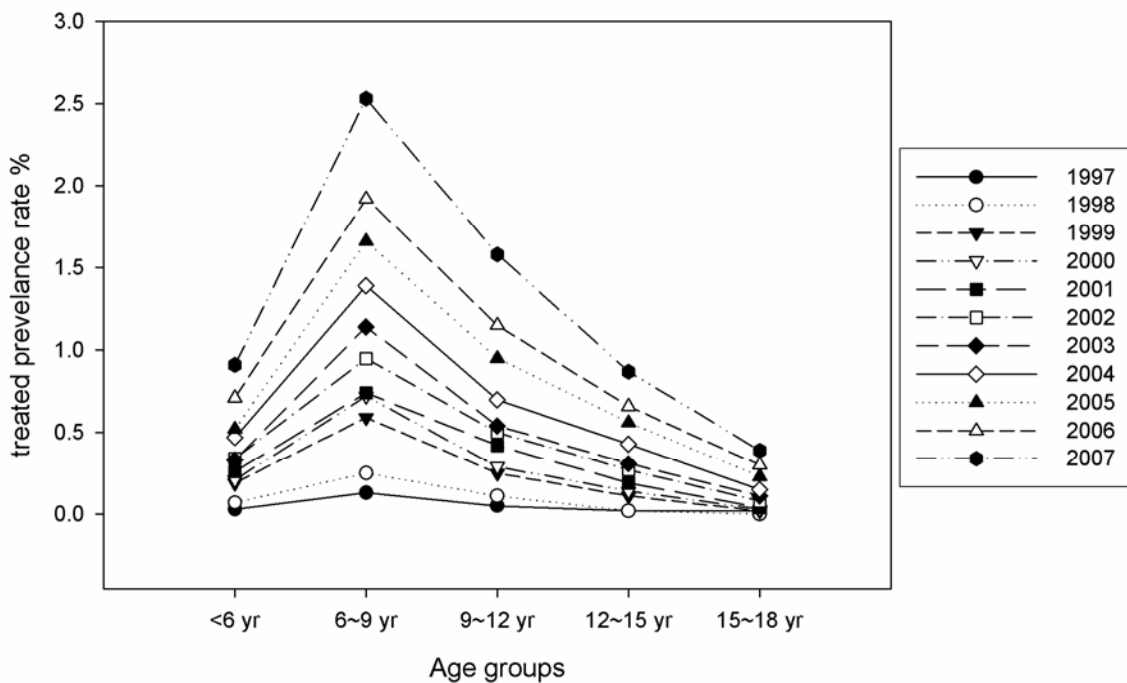
Age groups	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<6 yr, %	0.03	0.07	0.19	0.21	0.26	0.34	0.33	0.47	0.52	0.71	0.91	0.24	<.0001
6~9 yr, %	0.13	0.25	0.59	0.72	0.74	0.95	1.14	1.39	1.66	1.92	2.53	0.22	<.0001
9~12 yr, %	0.05	0.11	0.25	0.29	0.42	0.50	0.54	0.70	0.95	1.15	1.58	0.26	<.0001
12~15 yr, %	0.02	0.02	0.11	0.14	0.19	0.27	0.31	0.43	0.56	0.66	0.87	0.29	<.0001
15~18 yr, %	0.02	0.00	0.02	0.03	0.04	0.08	0.11	0.15	0.23	0.30	0.39	0.37	<.0001







**Figure 5-5.** The trend of treated prevalence rate of ADHD in different age groups from 1997 to 2007 (Data from Table 5-4)



**Figure 5-6.** The trend of treated prevalence rate of ADHD in different age group of each year (Data from Table 5-4)

### 5-1-2 ADHD 在地區、城鄉、醫療院所層級和就醫科別的就醫分佈

近 10 年來台灣 ADHD 病童在各地區、城鄉的就醫分佈，請參考表 5-5 至 5-6 和圖 5-7 至 5-8。將台灣分成北、中、南、東部四個區域時，ADHD 病患的就醫主要集中在台灣北區，每一百名 ADHD 就醫病患約有一半在北區就醫(46.3-61.5%)，其次是南區(22.9-33.7%)，接著是中區(13.5-27.3%)，東區最少(2.4-5.3%)。若再依 LHID2005 中所有小於 18 歲人口的就醫地區分佈作校正，ADHD 病患的就醫分佈比例最高仍在北區(0.06-1.71%)，且呈現逐年增加的趨勢( $\beta=0.27$ ， $p<.0001$ )；但是中區的比例轉變成最低(0.04-0.73%)。四個區域經校正後，就醫分佈比率皆呈現逐年上升的趨勢。若將台灣各區依都市化程度分成都市、次都市和鄉村時，可見 ADHD 病患的就醫主要集中在都市(44.4-63.2%)地區，次都市地區(31.3-48.7%)次之，在鄉村地區(3-12.2%)比例較低。依 LHID2005 中所有小於 18 歲人口的就醫城鄉分佈作校正後，依然是都市地區的分佈比率最高(0.1-2.61%)，次都市地區(0.07-1.63%)和鄉村地區(0.01-0.41%)次之，且三者比例皆有逐年上升的趨勢。

ADHD 病患在不同醫療院所層級的就醫分佈，可參考表 5-7。在醫學中心就醫的分佈最高(42-57.2%)，其次是區域醫院(20-30.2%)。另以就醫科別為基準時，可參考表 5-8，ADHD 病患的就醫科別分佈以精神科的比例最高(45.3-69.6%)，復健科為第二高(13.4-21.9%)，而小兒科緊接在後(8-27.6%)，神經科和家醫科則相對較少。

**Table 5-5.** Distribution of the location settings of outpatient of ADHD patients (in persons) in different regions of Taiwan (TW) from 1997 to 2007

Regions	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Northern TW,</b>	<b>n</b>	59	107	297	322	415	563	633	830	1005	1243	1510	
	% <sup>a</sup>	47.2	46.3	50.9	46.7	51.0	53.9	55.4	56.2	57.3	61.5	59.4	
	% <sup>b</sup>	0.06	0.10	0.28	0.30	0.39	0.54	0.61	0.81	0.99	1.31	1.71	0.27
<b>Central TW,</b>	<b>n</b>	25	63	83	109	110	145	156	215	282	300	409	
	% <sup>a</sup>	20.0	27.3	14.2	15.8	13.5	13.9	13.7	14.6	16.1	14.8	16.1	
	% <sup>b</sup>	0.04	0.09	0.12	0.16	0.16	0.22	0.23	0.32	0.43	0.49	0.73	0.24
<b>Southern TW,</b>	<b>n</b>	38	53	175	232	255	288	305	355	374	391	520	
	% <sup>a</sup>	30.4	22.9	30.0	33.7	31.3	27.6	26.7	24.1	21.3	19.4	20.4	
	% <sup>b</sup>	0.07	0.09	0.30	0.40	0.45	0.52	0.56	0.65	0.69	0.78	1.13	0.19
<b>Eastern TW,</b>	<b>n</b>	3	8	28	26	34	48	49	76	93	87	105	
	% <sup>a</sup>	2.4	3.5	4.8	3.8	4.2	4.6	4.3	5.2	5.3	4.3	4.1	
	% <sup>b</sup>	0.03	0.07	0.26	0.24	0.32	0.45	0.46	0.71	0.89	0.89	1.17	0.25
<b>Total numbers of ADHD patients</b>		125	231	583	689	814	1044	1143	1476	1754	2021	2544	

<sup>a</sup> The numerator is the number of patients with ADHD in different regions each year; the denominator is the total number of patients with ADHD in each year in this study.

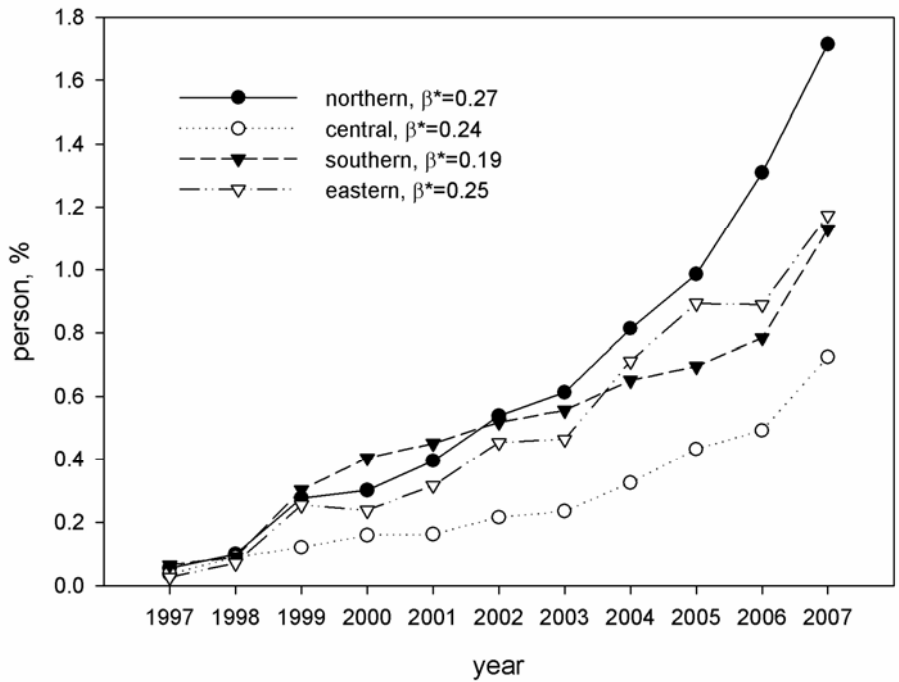
<sup>b</sup> The numerator is the number of patients with ADHD in different regions each year; the denominator is the total samples under 18 y/o in LHID 2005 data base each year.

**Table 5-6.** Distribution of location of outpatient settings of ADHD patients (in persons) based on the level of urbanization from 1997 to 2007

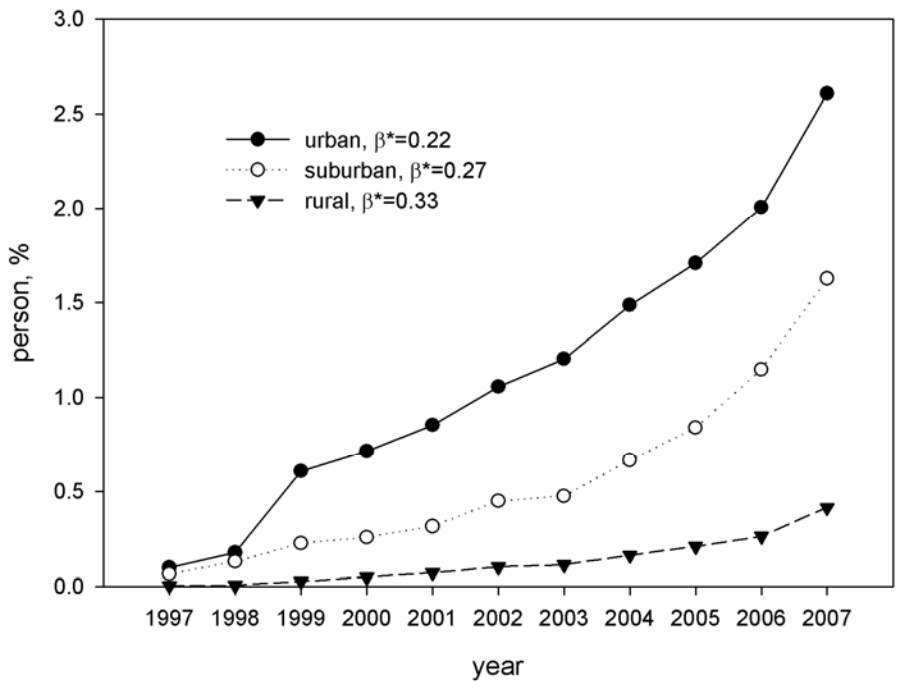
Urbanization		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	<i>p</i> value
<b>Urban,</b>	<b>n</b>	63	112	380	443	516	627	696	836	946	1021	1210		
	% <sup>a</sup>	50.4	48.3	63.2	62.1	60.5	56.8	58.0	54.0	51.4	47.5	44.4		
	% <sup>b</sup>	0.10	0.18	0.61	0.71	0.85	1.06	1.20	1.49	1.71	2.01	2.61	0.22	<.0001
<b>Suburban,</b>	<b>n</b>	57	113	195	223	269	380	399	561	703	900	1182		
	% <sup>a</sup>	45.6	48.7	32.5	31.3	31.5	34.5	33.2	36.2	38.2	41.9	43.4		
	% <sup>b</sup>	0.07	0.13	0.23	0.26	0.32	0.45	0.48	0.67	0.84	1.15	1.63	0.27	<.0001
<b>Rural,</b>	<b>n</b>	5	7	26	47	68	96	106	151	193	226	331		
	% <sup>a</sup>	4.0	3.0	4.3	6.6	8.0	8.7	8.8	9.8	10.5	10.5	12.2		
	% <sup>b</sup>	0.01	0.01	0.03	0.05	0.07	0.10	0.11	0.16	0.21	0.26	0.41	0.33	<.0001
<b>Total numbers of ADHD patients</b>		125	232	601	713	853	1103	1201	1549	1842	2149	2725		

<sup>a</sup> The numerator is the number of patients with ADHD in different level of urbanization each year; the denominator is the total number of persons with ADHD in each year in this study.

<sup>b</sup> The numerator is the number of patients with ADHD in different level of urbanization each year; the denominator is the total samples under 18 y/o in LHID2005 data base each year.



**Figure 5-7.** Distribution of outpatient setting of ADHD patients (in persons) of different regions of Taiwan from 1997 to 2007 (Data from Table 5-5)



**Figure 5-8.** Distribution of outpatient setting of ADHD patients (in persons) based on the different level of urbanization from 1997 to 2007 (Data from Table 5-6)

**Table 5-7.** Distribution of outpatient settings of ADHD patients (in persons) based on the types of health institution from 1997 to 2007

Types of health institution		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
<b>Medical centers</b>	<b>n</b>	59	121	355	419	481	571	590	734	875	981	1200
	<b>%<sup>a</sup></b>	47.2	51.93	57.07	57.16	54.04	49.91	47.43	45.36	45.06	43.54	41.91
<b>Regional hospital</b>	<b>n</b>	25	58	146	185	226	339	360	489	538	589	831
	<b>%<sup>a</sup></b>	20	24.89	23.47	25.24	25.39	29.63	28.94	30.22	27.7	26.14	29.03
<b>District hospital</b>	<b>n</b>	6	11	30	25	51	56	81	132	206	226	280
	<b>%<sup>a</sup></b>	4.8	4.72	4.82	3.41	5.73	4.9	6.51	8.16	10.61	10.03	9.78
<b>Psychiatric hospital</b>	<b>n</b>	1	15	58	44	58	77	98	96	90	131	55
	<b>%<sup>a</sup></b>	0.8	6.44	9.32	6	6.52	6.73	7.88	5.93	4.63	5.81	1.92
<b>Others hospital</b>	<b>n</b>	34	28	33	60	74	101	115	167	233	326	497
	<b>%<sup>a</sup></b>	27.2	12.02	5.31	8.19	8.31	8.83	9.24	10.32	12	14.47	17.36
<b>Total numbers of ADHD patients</b>		125	233	622	733	890	1144	1244	1618	1942	2253	2863

<sup>a</sup> The numerator is the number of patients with ADHD in different types of health institution each year; the denominator is the total number of persons with ADHD in each year in this study.

**Table 5-8.** Distribution of ambulatory medical visits of ADHD based on the medical specialties from 1997 to 2007

By specialty		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
<b>Psychiatry</b>	<b>n</b>	58	151	414	429	591	821	868	1101	1332	1553	1928
	<b>%<sup>a</sup></b>	45.3	61.6	62.3	55.5	63.8	67.4	69.6	67.0	67.8	68.9	68.1
<b>Rehabilitation</b>	<b>n</b>	28	48	89	122	161	228	251	333	393	468	531
	<b>%<sup>a</sup></b>	21.9	19.6	13.4	15.8	17.4	18.7	20.1	20.3	20.0	20.8	18.8
<b>Pediatrics</b>	<b>n</b>	20	35	141	213	142	133	101	152	181	181	285
	<b>%<sup>a</sup></b>	15.6	14.3	21.2	27.6	15.3	10.9	8.1	9.3	9.2	8.0	10.1
<b>Family</b>	<b>n</b>	7	0	4	2	2	3	7	6	10	6	16
	<b>%<sup>a</sup></b>	5.5	0.0	0.6	0.3	0.2	0.3	0.6	0.4	0.5	0.3	0.6
<b>Neurology</b>	<b>n</b>	0	0	3	3	3	2	2	10	4	5	7
	<b>%<sup>a</sup></b>	0.0	0.0	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.6	0.2	0.2	0.3
<b>Total numbers of ADHD patients</b>		128	245	665	773	926	1219	1248	1643	1966	2254	2832

<sup>a</sup> The numerator is the number of ambulatory medical visits of ADHD patients by different specialty in each year; the denominator is the total number of persons with ADHD in each year in this study.

## 5-1-2 ADHD 病患的用藥分佈和趨勢

### ■ 各類神經精神藥物在年齡和性別的分佈

將 1997 年至 2007 年所有有 ADHD 診斷的就診紀錄當中，就其神經精神藥物的處方做分析，計算在不同年齡層和性別的使用比例。首先依神經精神藥物分類做分析，如表 5-9 和圖 5-9。由藥物的使用人次可以發現，各類神經精神藥物隨著年齡增加，使用比例也增加，其中抗憂鬱劑在各年齡層的使用人次皆為最高，第二是抗精神病藥物，但其中小於 6 歲族群的使用人次最多的為抗癲癇藥物而非抗憂鬱劑。

進一步將抗憂鬱劑之 SSRIs 和 TCAs 藥物，抗精神病藥物之第一代（典型）抗精神病藥物和第二代（非典型）抗精神病藥物，加上治療 ADHD 的第一線藥物 MPH，以及輔助藥物 clonidine 分別做分析。藥物的使用人次請參照表 5-10 和圖 5-10，因 MPH 的使用比例較其它類藥物高很多，因此獨立作圖放置於圖 5-10 的左上角以做參考。對 6-12 歲族群，TCAs 的使用人次較 SSRIs 多，然而小於 6 歲和 12-18 歲族群，使用人次最高的藥物是 SSRIs。12-15 歲族群之第二代抗精神病藥物的使用人次較第一代抗精神病藥物來的高，其他年齡層則相反。MPH 在小於 6 歲族群的使用人次較少，其它年齡層皆有一半以上的 ADHD 相關就診人次有開立 MPH 處方記錄。

在不同性別藥物使用的分佈上，除了鎮靜安眠劑，男性的神經精神藥物使用人次大多比女性高（表 5-9）。但在某些次分類的神經精神藥物做分析，如表 5-10，則該類所有的藥物使用人次皆是男性較高。

### ■ 各類神經精神藥物在年代的分佈

由於 1997 至 1999 年有部分的就醫紀錄的診斷碼是用 A-code 系統，其 ADHD 的診斷碼，A219，除了 ADHD 還包含多種精神疾病，為避免混淆，因此在此研究分析未納入診斷碼為 A219 的病人，所以前三年（1997-1999）患有 ADHD 就醫



的人數可能會有低估的情形，而至 1997-1999 年相關藥物的使用趨勢即有可能偏離實際情況的現象。針對在小於 18 歲之 ADHD 病患從 1997 年至 2007 年的未包含 MPH 之各大類神經精神藥物的使用趨勢分佈，可參照表 5-11 和圖 5-11（使用人數），表 5-12 和圖 5-12（使用人次）。依使用人數分析結果顯示，在 1998 年有 6.1% 的 ADHD 病人使用過抗憂鬱劑，至 2007 年為止，每年使用比例約在 6-7% 上下，依年份有略為下降的趨勢，但統計結果並不顯著（ $\beta = -0.007$ ， $p > 0.05$ ）。在不包含 MPH 的計算，抗憂鬱劑是使用比例最高的神經精神藥物，抗精神病藥物次之，後者整體而言有逐年上升的趨勢，但無顯著差異（ $\beta = 0.01$ ， $p > 0.05$ ）。其它類藥物的使用人數依統計也有略微上升之趨勢，可是皆不具統計顯著意義。

以使用人次為單位時，各大類神經精神藥物使用次數的比例和使用人數的比例並不完全相同，其中 1997 至 1998 年的走勢不太穩定，例如：抗精神病藥於 1998 年有一很高的使用比例，在圖 5-12 呈現一個高峰。抗憂鬱劑使用次數的比例和使用人數的比例一樣是最高的（未包含 MPH），且由圖 5-16 可以發現在 2003 年使用次數達到最高，約 8.2%，但整體來說使用次數有逐年下降的趨勢，且有達到統計上的顯著意義（ $\beta = -0.03$ ， $p < 0.0001$ ）。而抗精神病藥物除了在 1998 年出現高峰外，其使用次數有逐年下降的趨勢且達顯著意義（ $\beta = -0.05$ ， $p < 0.0001$ ）。對抗癲癇藥物整體而言，使用趨勢有逐年下降且達顯著意義（ $\beta = -0.06$ ， $p < 0.0001$ ）。

就抗憂鬱劑中的 SSRIs 和 TCAs 藥物，及第一代、第二代抗精神病藥物的分析，使用趨勢會呈現不同的變化。使用人數如表 5-13 和圖 5-13，使用人次如表 5-14 和圖 5-14。依使用人數計算時，SSRIs 從 1998 年的使用比例約 0.14% 至 2007 年上升為 3.3%，整體呈現逐年增加的使用趨勢，且達統計顯著意義（ $\beta = 0.11$ ， $p < 0.0001$ ）。TCAs 則剛好和 SSRIs 相反，從 1998 年有使用過的人數約 5.7%，慢慢逐年下降至 2005 年約 1.4%，是呈現逐年下降的趨勢（ $\beta = -0.16$ ， $p < 0.0001$ ）。而第一代抗精神病藥物從 1998 年，使用過的人數 4.4% 至 2007 年下降至 1.5%，呈顯著下降趨勢（ $\beta = -0.104$ ， $p < 0.0001$ ）；第二代抗精神病藥物從 1999 年才開始

有人使用，約 0.51%，1999 年後，有明顯逐年增加的趨勢 ( $\beta = 0.18, p < 0.0001$ )。

治療 ADHD 的第一線藥物，MPH，佔所有神經精神藥物使用人數比例中最高，從 1997 年約每 100 位患童即有 31 位有用過，至 2007 年增加為每 100 位患童有 56 人使用過，有逐年增加趨勢，且達顯著意義 ( $\beta = 0.08, p < 0.0001$ )。Clonidine 雖然不屬於神經精神藥品，但因其也可用來治療 ADHD，因此將其納入分析。除了 1998 年使用 clonidine 的人數是 0 以外，其他年度的使用比例約介於 1.1% 至 2.4% 之間，並無隨年份明顯上升或下降之趨勢 ( $\beta = 0.013, p > 0.05$ )。

若以使用人次為單位時，各次分類神經精神藥品之使用人次比例，和人數使用比例趨勢差不多，其中第一代抗精神病藥物在 1998 年有一個高峰，由此可推知在圖 5-12 抗精神病藥物的人次使用高峰應是第一代抗精神病藥物所造成的。整體而言，SSRIs 的使用次數有逐年上升的趨勢 ( $\beta = 0.11, p < 0.0001$ )；TCAs 的使用次數有下降的趨勢 ( $\beta = -0.16, p < 0.0001$ )；第一代抗精神病藥物也是下降趨勢 ( $\beta = -0.10, p < 0.0001$ )；而第二代抗精神病藥則有增加的趨勢 ( $\beta = 0.18, p < 0.0001$ )；MPH 使用次數也是逐年上升趨勢 ( $\beta = 0.078, p < 0.0001$ )；clonidine 則無明顯改變 ( $\beta = 0.045, p > 0.05$ )。

#### ■ 長效和短效劑型之 MPH 在年齡和性別的分佈

不同劑型之 MPH 的使用人次在年齡和性別的分佈，請參照表 5-15 和圖 5-15。近 10 年來的累積使用人次，在所有的年齡層皆以短效型的使用次數較多，且以 9-15 歲族群使用次數最多；長效劑型的 MPH 則是以 12-15 歲族群使用次數最高，小於 6 歲族群近乎沒有使用。在性別的分佈上，不論是長效或短效劑型，男性的使用比例皆高於女性。

#### ■ 長效和短效劑型之 MPH 在年代的分佈

不同劑型的 MPH 在不同年代的分佈情形，使用人數請參照表 5-16 和圖 5-16，使用人次請參照表 5-17 和圖 5-17。短效的 MPH，Ritalin IR<sup>®</sup> 10 mg/tab 是最早在

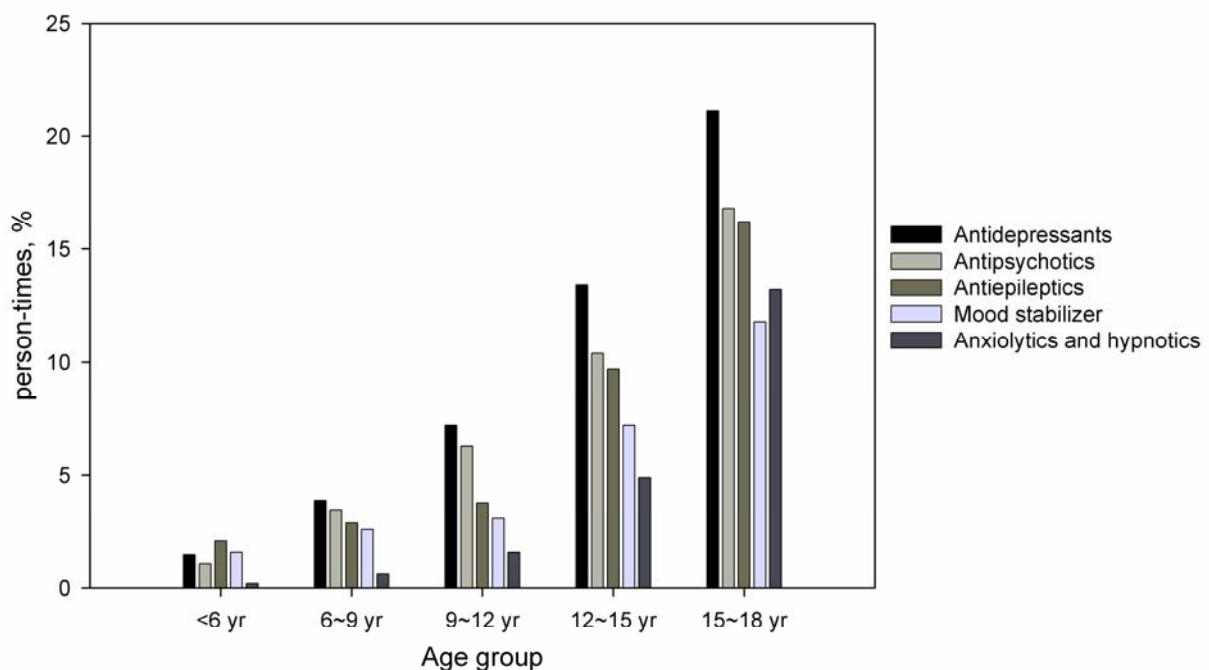
台灣開始用於治療 ADHD 的藥物，從 1988 年迄今。而長效劑型的 MPH，有多種含量，最先核准的是 Concerta<sup>®</sup> ER 18 mg/tab，從 2003 年取得許可證，2004 年開始使用至今。因此，2004 年以前是以短效劑型的 MPH 為主。若依使用人數為單位時，Ritalin IR<sup>®</sup> 10 mg/tab 從 1997 年約有 39% 的 ADHD 患童使用過，至 2007 年約有 47%，略呈現逐年上升趨勢 ( $\beta = 0.03, p < 0.0001$ )。長效劑型中的 Concerta ER<sup>®</sup> 18 mg/tab，從 2004 年到 2007 年有明顯增加的趨勢，由每 100 位 ADHD 患童有 3.5 人使用過，增加至每 100 位 ADHD 患童有 21.2 人使用 ( $\beta = 0.5, p < 0.0001$ )；Concerta ER<sup>®</sup> 36 mg/tab 的增加幅度更大，從 2004 年的每 100 位 ADHD 患童有 0.82 人使用，增加到 2007 年之美 100 位 ADHD 患童有 11 人使用過 ( $\beta = 0.83, p < 0.0001$ )；Concerta ER<sup>®</sup> 54 mg/tab 因至 2007 年才有使用紀錄，因此不做趨勢分析。

若依使用人次為單位時，Ritalin IR<sup>®</sup> 10 mg/tab 不同於使用人數的趨勢，反而是從 1997 年的 42.6% 到 2007 年減少為 33.2%，呈現逐年下降的趨勢 ( $\beta = -0.04, p < 0.0001$ )。長效劑型的 MPH，Concerta ER<sup>®</sup> 18 mg/tab 和 Concerta ER<sup>®</sup> 36 mg/tab，在使用人次上，也都呈現逐年上升的趨勢。

**Table 5-9.** Prescribing rate of psychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits analysed by patients' age groups and gender counted by patient-visits (1997-2007)

Drug class	Age groups					Gender		Total	
	<6 yr	6~9 yr	9~12 yr	12~15 yr	15~18 yr	Male	Female		
<b>Antidepressants</b>	n	163	857	1002	936	428	3008	378	3386
	%	1.5	3.9	7.2	13.4	21.1	6.6	3.7	
<b>Antipsychotics</b>	n	114	767	880	727	341	2676	153	2829
	%	1.1	3.5	6.3	10.4	16.8	5.9	1.5	
<b>Antiepileptics</b>	n	222	636	525	673	329	2007	378	2385
	%	2.1	2.9	3.8	9.7	16.2	4.4	3.7	
<b>Mood stabilizer</b>	n	167	566	430	505	239	1606	301	1907
	%	1.6	2.6	3.1	7.2	11.8	3.5	3.0	
<b>Anxiolytics and hypnotics</b>	n	18	133	225	340	269	748	237	985
	%	0.2	0.6	1.6	4.9	13.2	1.6	2.3	
<b>Total*</b>		10728	22051	13944	6974	2031	45603	10125	

\* Total: ADHD-related outpatient visits in ambulatory settings from 1997-2007.

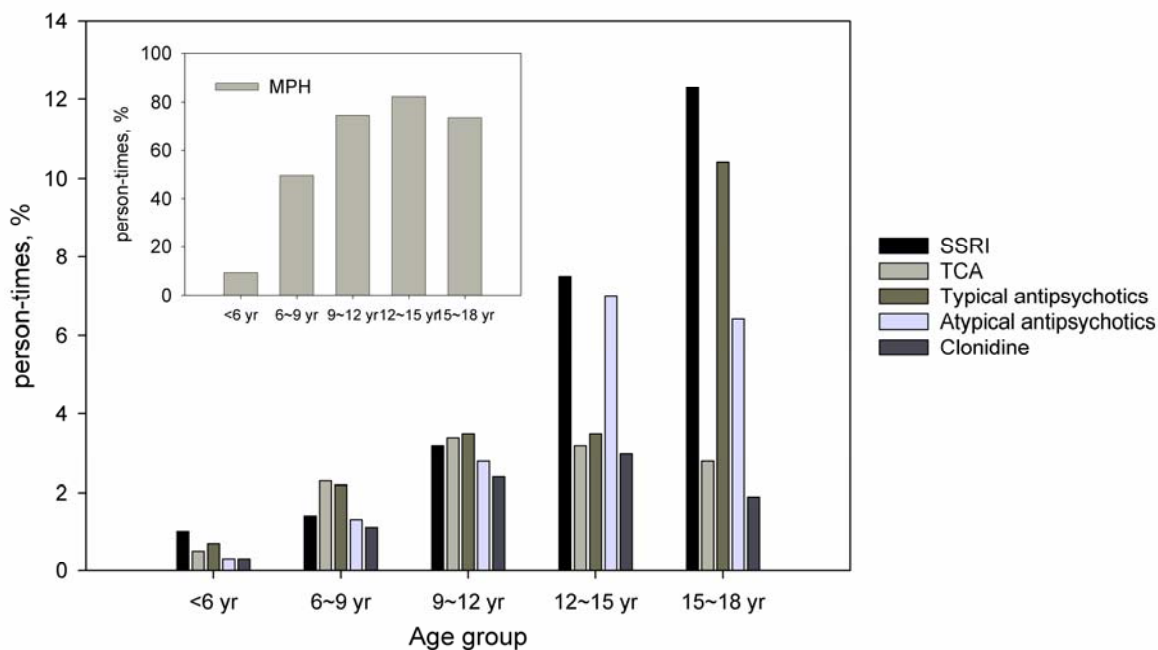


**Figure 5-9.** Prescribing rate of psychotropic agents in different age groups counted by ADHD-related ambulatory patient-visits (Data from Table 5-9)

**Table 5-10.** Prescribing rate of some subclass of psychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits analyzed by patients' age groups and gender counted by patient-visits (1997-2007)

Drug class		Age groups					Gender		Total
		<6 yr	6~9 yr	9~12 yr	12~15 yr	15~18 yr	Male	Female	
SSRI	n	104	315	446	525	249	1506	133	1639
	%	1.0	1.4	3.2	7.5	12.3	3.3	1.3	
TCA	n	53	506	480	226	57	1114	208	1322
	%	0.5	2.3	3.4	3.2	2.8	2.4	2.1	
Typical antipsychotics	n	77	479	493	242	212	1398	105	1503
	%	0.7	2.2	3.5	3.5	10.4	3.1	1.0	
Atypical antipsychotics	n	37	288	387	485	129	1278	48	1326
	%	0.3	1.3	2.8	7.0	6.4	2.8	0.5	
MPH	n	982	10930	10394	5738	1495	25173	4366	29539
	%	9.2	49.6	74.5	82.3	73.6	55.2	43.1	
Clonidine	n	37	240	333	211	38	785	74	859
	%	0.3	1.1	2.4	3.0	1.9	1.7	0.7	
<b>Total*</b>		10728	22051	13944	6974	2031	45603	10125	

\* Total: ADHD related outpatient visits in ambulatory settings from 1997-2007.



**Figure 5-10.** Prescribing rate of subclass psychotropic agents in different age groups counted by ADHD-related ambulatory patient-visits (Data from Table 5-10)

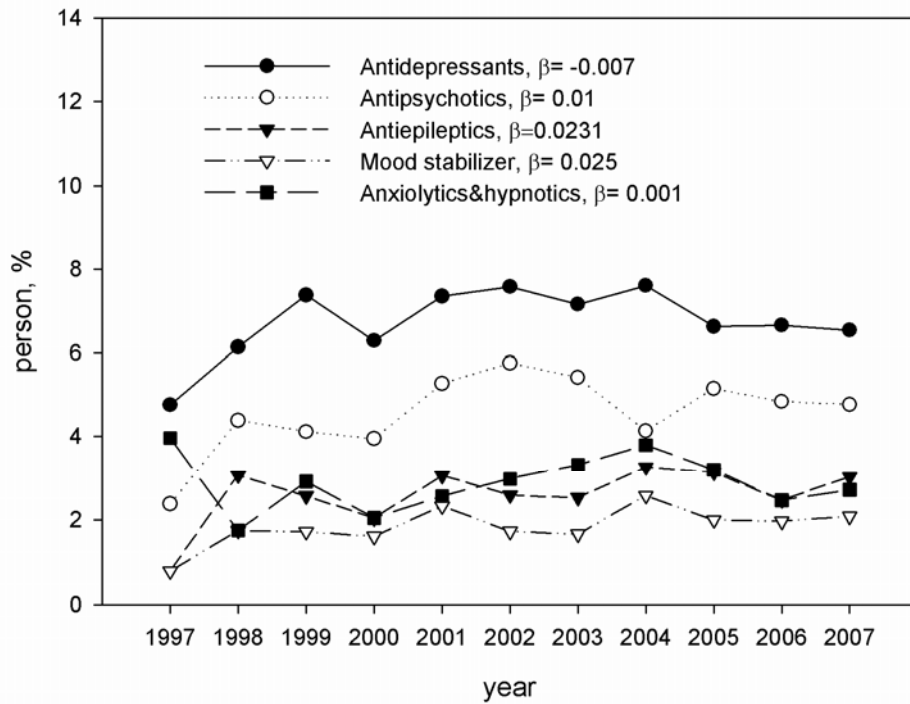
**Table 5-11.** Trends of prescribing rate of neuropsychotropic agents in ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007

Drug class	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Antidepressants</b> n	6	14	43	43	60	79	82	112	116	135	166	-0.007	0.6086
%	4.76	6.14	7.38	6.29	7.35	7.58	7.16	7.61	6.63	6.66	6.54		
<b>Antipsychotics</b> n	3	10	24	27	43	60	62	61	90	98	121	0.01	0.5553
%	2.38	4.39	4.12	3.95	5.27	5.76	5.41	4.14	5.15	4.84	4.77		
<b>Antiepileptics</b> n	1	7	15	14	25	27	29	48	55	50	77	0.02	0.2754
%	0.79	3.07	2.57	2.05	3.06	2.59	2.53	3.26	3.14	2.47	3.03		
<b>Mood stabilizer</b> n	1	4	10	11	19	18	19	38	35	40	53	0.02	0.3245
%	0.79	1.75	1.72	1.61	2.33	1.73	1.66	2.58	2	1.97	2.09		
<b>Anxiolytics and hypnotics</b> n	5	4	17	14	21	31	38	56	56	50	69	0.002	0.9227
%	3.97	1.75	2.92	2.05	2.57	2.98	3.32	3.8	3.2	2.47	2.72		
<b>Total numbers of ADHD patients</b>	126	228	583	684	816	1042	1146	1472	1749	2026	2538		

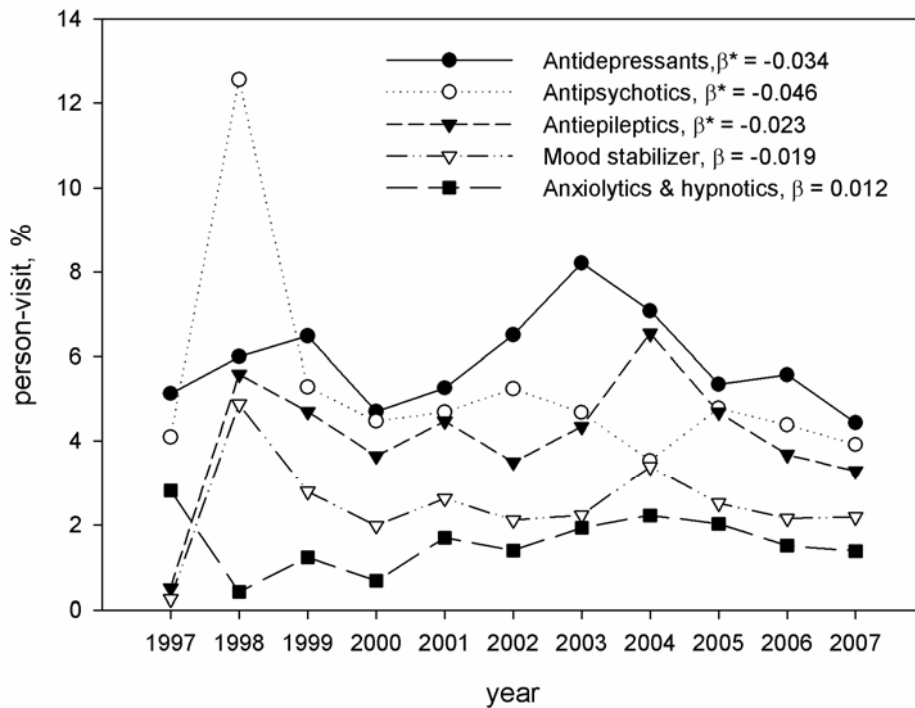
**Table 5-12.** Trends of prescribing rate of neuropsychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits (in person-times) from 1997 to 2007

Drug class		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Antidepressants</b>	<b>n</b>	20	43	146	125	176	307	393	451	445	590	567	-0.04	<.0001
	<b>%</b>	5.13	6.00	6.48	4.70	5.26	6.51	8.21	7.07	5.35	5.57	4.44		
<b>Antipsychotics</b>	<b>n</b>	16	90	119	119	157	247	224	226	398	465	501	-0.05	<.0001
	<b>%</b>	4.10	12.55	5.28	4.48	4.69	5.24	4.68	3.54	4.78	4.39	3.92		
<b>Antiepileptics</b>	<b>n</b>	2	40	106	97	150	165	208	417	390	389	421	-0.02	0.0044
	<b>%</b>	0.51	5.58	4.70	3.65	4.48	3.50	4.35	6.54	4.69	3.68	3.29		
<b>Mood stabilizer</b>	<b>n</b>	1	35	63	53	88	100	107	216	210	229	280	-0.02	0.0787
	<b>%</b>	0.26	4.88	2.80	1.99	2.63	2.12	2.24	3.39	2.52	2.16	2.19		
<b>Anxiolytics and hypnotics</b>	<b>n</b>	11	3	28	18	57	66	93	142	169	160	177	0.01	0.3697
	<b>%</b>	2.82	0.42	1.24	0.68	1.70	1.40	1.94	2.23	2.03	1.51	1.39		
<b>Total ADHD patient-visits *</b>		390	717	2254	2658	3347	4713	4787	6376	8321	10584	12778		

\*Total ADHD-related ambulatory visits



**Figure 5-11.** Trends of prescribing rate of neuropsychotropic agents in ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-11)



**Figure 5-12.** Trends of prescribing rate of neuropsychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits (in person-times) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-12)



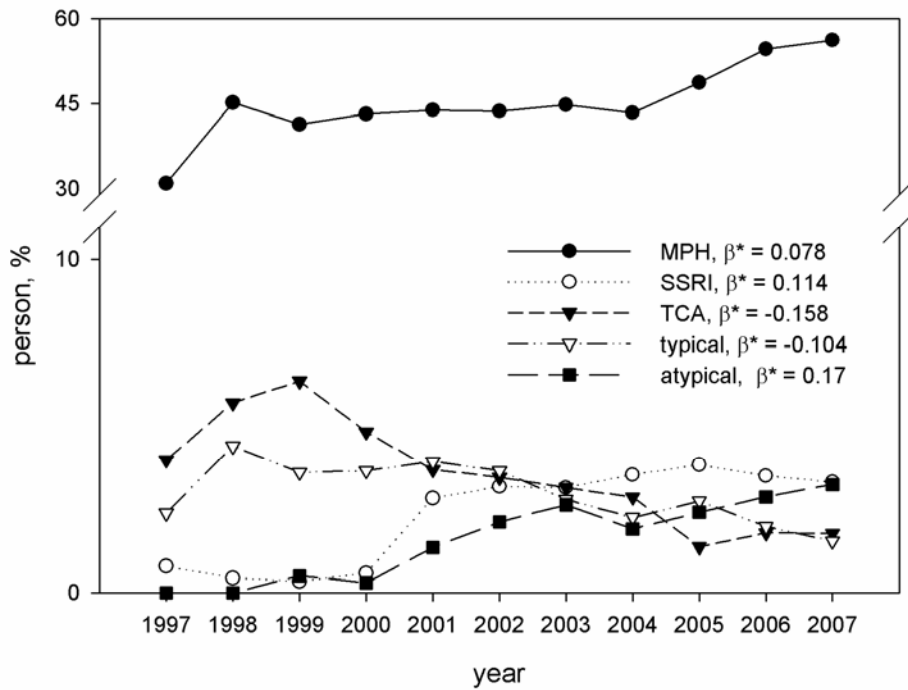
**Table 5-13.** Prescribing rate of some subclass of neuropsychotropic agents in ADHD patients (in patients) from 1997 to 2007

Drug class		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>SSRI</b>	<b>n</b>	1	1	2	4	23	33	36	52	67	71	84	0.11	<.0001
	<b>%</b>	0.79	0.44	0.34	0.58	2.82	3.17	3.14	3.53	3.83	3.50	3.31		
<b>TCA</b>	<b>n</b>	5	13	37	33	30	36	36	42	24	36	45	-0.16	<.0001
	<b>%</b>	3.97	5.70	6.35	4.82	3.68	3.45	3.14	2.85	1.37	1.78	1.77		
<b>Typical antipsychotics</b>	<b>n</b>	3	10	21	25	32	38	32	33	48	40	39	-0.10	<.0001
	<b>%</b>	2.38	4.39	3.60	3.65	3.92	3.65	2.79	2.24	2.74	1.97	1.54		
<b>Atypical antipsychotics</b>	<b>n</b>	0	0	3	2	11	22	30	28	42	58	82	0.18	<.0001
	<b>%</b>	0	0	0.51	0.29	1.35	2.11	2.62	1.90	2.40	2.86	3.23		
<b>MPH</b>	<b>n</b>	39	103	241	295	358	455	513	639	851	1106	1425	0.08	<.0001
	<b>%</b>	30.95	45.18	41.34	43.13	43.87	43.67	44.76	43.41	48.66	54.59	56.15		
<b>Clonidine</b>	<b>n</b>	2	0	9	6	13	28	16	20	31	39	48	0.04	0.1029
	<b>%</b>	1.59	0.00	1.54	0.88	1.59	2.69	1.40	1.36	1.77	1.92	1.89		
<b>Total numbers of ADHD patients</b>		126	228	583	684	816	1042	1146	1472	1749	2026	2538		

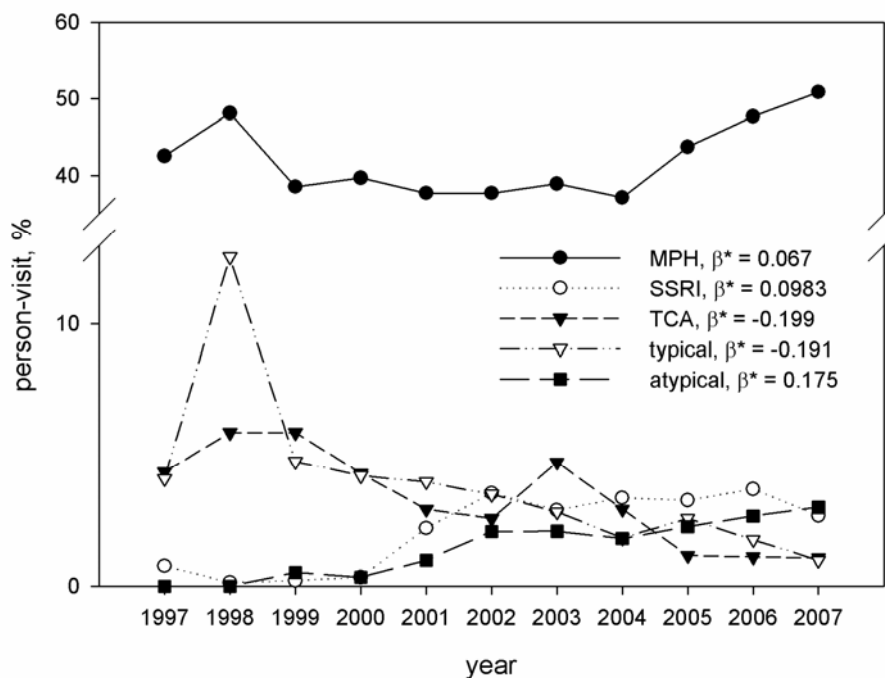
**Table 5-14.** Prescribing rate of some subclass of neuropsychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits (in persons-times) from 1997 to 2007

Drug class		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>SSRI</b>	<b>n</b>	3	1	5	9	74	167	139	214	272	391	343	0.10	<.0001
	<b>%</b>	0.77	0.14	0.22	0.34	2.21	3.54	2.90	3.36	3.27	3.69	2.68		
<b>TCA</b>	<b>n</b>	17	42	132	114	98	121	226	186	97	119	138	-0.20	<.0001
	<b>%</b>	4.36	5.86	5.86	4.29	2.93	2.57	4.72	2.92	1.17	1.12	1.08		
<b>Typical antipsychotics</b>	<b>n</b>	16	90	107	112	133	165	135	117	215	187	126	-0.19	<.0001
	<b>%</b>	4.10	12.55	4.75	4.21	3.97	3.50	2.82	1.84	2.58	1.77	0.99		
<b>Atypical antipsychotics</b>	<b>n</b>	0	0	12	9	33	98	100	116	189	283	383	0.17	<.0001
	<b>%</b>	0	0	0.53	0.34	0.99	2.08	2.09	1.82	2.27	2.67	3.00		
<b>MPH</b>	<b>n</b>	166	350	894	1079	1341	1926	2091	2821	4369	6326	8176	0.07	<.0001
	<b>%</b>	42.56	48.81	39.66	40.59	40.07	40.87	43.68	44.24	52.51	59.77	63.98		
<b>Clonidine</b>	<b>n</b>	7	0	19	29	50	114	56	73	102	166	176	0.01	0.3593
	<b>%</b>	1.79	0.00	0.84	1.09	1.49	2.42	1.17	1.14	1.23	1.57	1.38		
<b>Total ADHD patient-visits*</b>		390	717	2254	2658	3347	4713	4787	6376	8321	10584	12778		

\*Total ADHD-related ambulatory visits



**Figure 5-13.** Trends in the prescribing rate of some subclass of neuropsychotropic agents in ADHD patients (in patients) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-13)

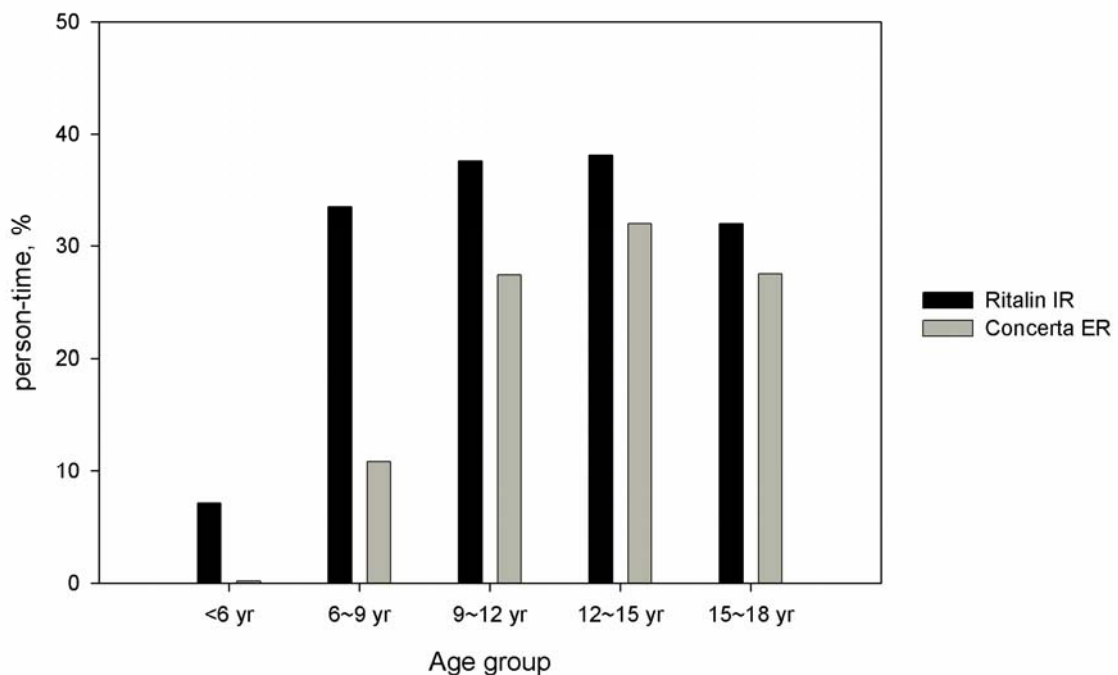


**Figure 5-14.** Trends in the prescribing rate of some subclass of neuropsychotropic agents in ADHD-related ambulatory visits (in persons-times) from 1997 to 2007 (Data form Table 5-14)

**Table 5-15.** Prescribing rate of different dosage forms of MPH in ADHD-related ambulatory visits analyzed by patients' age groups and gender counted by patient-visits accumulated amount 1997-2007

Drug class	Age groups					Gender		Total	
	<6 yr	6~9 yr	9~12 yr	12~15 yr	15~18 yr	Male	Female		
<b>1997-2003</b>									
<b>Ritalin IR</b>	<b>n</b>	424	3491	2255	993	172	6289	1046	7335
	<b>%</b>	10.2	42.7	53.5	54.3	47.7	41.0	30.1	
<b>Total*</b>		4158	8170	4214	1828	361	6289	1046	
<b>2004-2007</b>									
<b>Ritalin IR</b>	<b>n</b>	466	4644	3659	1962	535	9542	1724	11266
	<b>%</b>	7.1	33.5	37.6	38.1	32.0	31.5	25.6	
<b>Concerta ER</b>	<b>n</b>	11	1500	2670	1644	460	5413	872	6285
	<b>%</b>	0.2	10.8	27.4	32	27.5	17.9	13	
<b>Total**</b>		10728	22051	13944	6974	2031	6734	30263	

\* ADHD related outpatient visits in ambulatory settings from 1997-2003. \*\* ADHD related outpatient visits in ambulatory settings from 2004-2007.



**Figure 5-15.** Prescribing rate of different dosage forms of MPH in different age groups counted by ADHD-related ambulatory patient-visits 2004-2007 (Data from Table 5-15)

**Table 5-16.** Prescribing rate of MPH (in persons) by different dosage forms in ADHD patients from 1997 to 2007

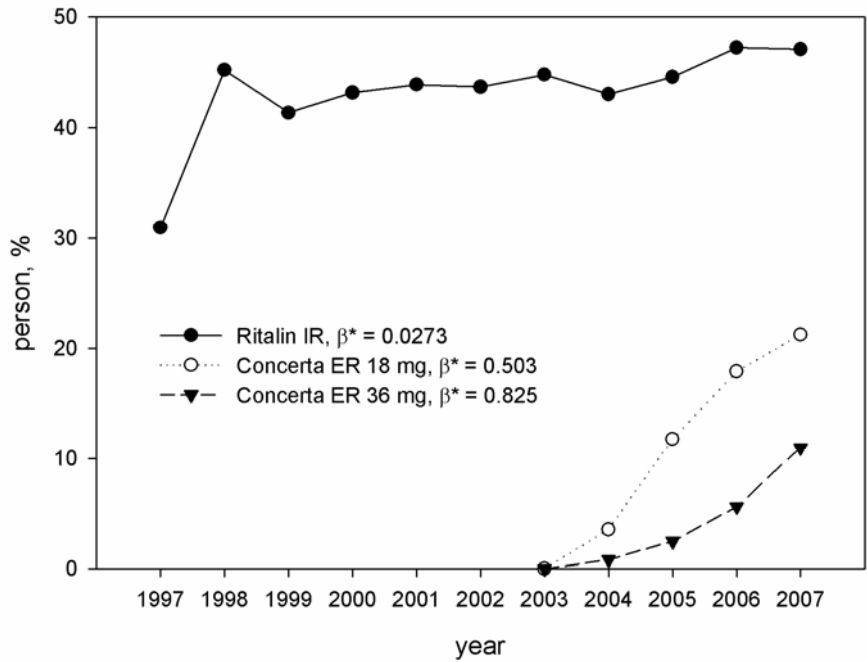
Drug class		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Ritalin IR 10 mg/tab</b>	n	39	103	241	295	358	455	513	633	779	956	1194	0.03	<.0001
	%	30.95	45.18	41.34	43.13	43.87	43.67	44.76	43.00	44.54	47.19	47.04		
<b>Concerta ER 18 mg/tab</b>	n	0	0	0	0	0	0	0	52	206	363	539	0.50	<.0001
	%								3.53	11.78	17.92	21.24		
<b>Concerta ER 36 mg/tab</b>	n	0	0	0	0	0	0	0	12	43	113	279	0.83	<.0001
	%								0.82	2.46	5.58	10.99		
<b>Concerta ER 54 mg/tab</b>	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6		
	%											0.24		
<b>Total ADHD patients</b>		126	228	583	684	816	1042	1146	1472	1749	2026	2538		



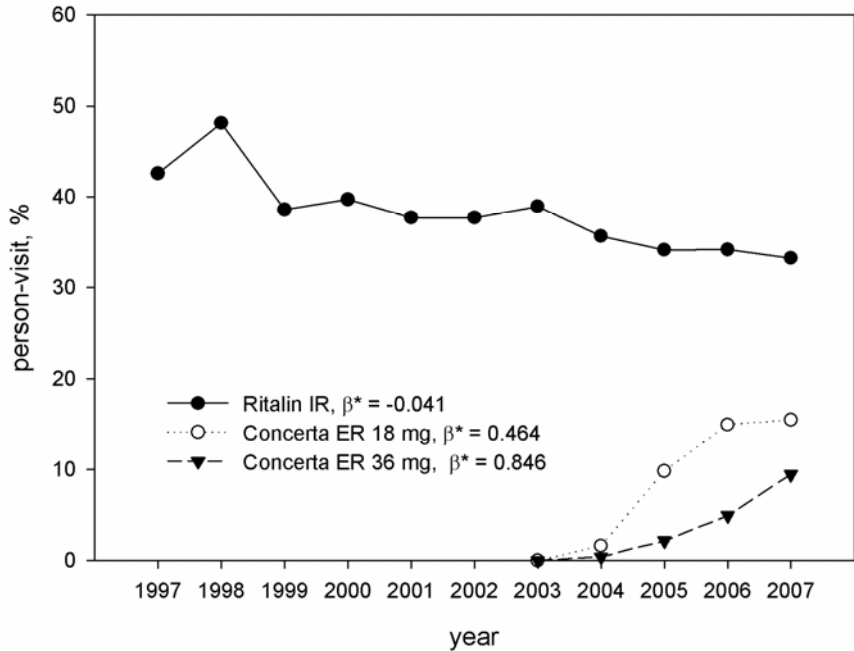
**Table 5-17.** Prescribing rate of MPH (in person-times) by different dosage forms in ADHD-related ambulatory visits from 1997 to 2007

Drug class		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Ritalin IR 10 mg/tab</b>	n	166	345	869	1055	1261	1776	1863	2274	2840	3614	4243	-0.04	<.0001
	%	42.56	48.12	38.55	39.69	37.68	37.68	38.92	35.66	34.13	34.15	33.21		
<b>Concerta ER 18 mg/tab</b>	n	0	0	0	0	0	0	0	102	816	1580	1977	0.46	<.0001
	%								1.60	9.81	14.93	15.47		
<b>Concerta ER 36 mg/tab</b>	n	0	0	0	0	0	0	0	25	181	521	1209	0.85	<.0001
	%								0.39	2.18	4.92	9.46		
<b>Concerta ER 54 mg/tab</b>	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16		
	%											0.13		
<b>Total ADHD patients*</b>		390	717	2254	2658	3347	4713	4787	6376	8321	10584	12778		

\*Total ADHD-related ambulatory visits



**Figure 5-16.** Trends of prescribing rate of MPH (in persons) by different dosage forms in ADHD patients from 1997 to 2007 (Data from Table 5-16)



**Figure 5-17.** Trends of prescribing rate of MPH (in person-times) by different dosage forms in ADHD-related ambulatory visits from 1997 to 2007 (Data form Table 5-17)

## ■ MPH 的劑量分佈

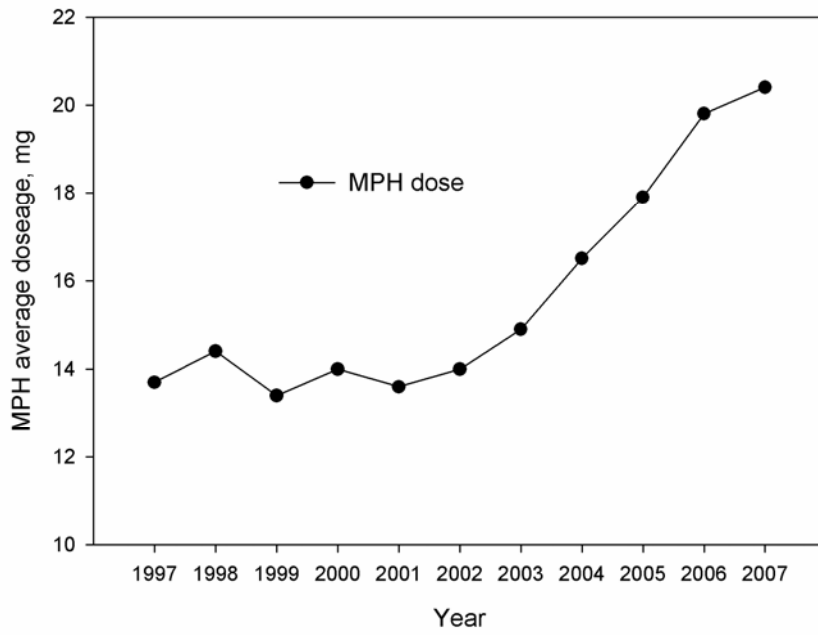
以不同年代、年齡層和性別等特性分析 ADHD 病人使用 MPH 的每日平均劑量，結果如表 5-18。由圖 5-18 可以明顯看出隨著年代的改變，MPH 的平均使用劑量有增加的趨勢。而由圖 5-19 可以發現平均使用劑量隨著病人年齡的增長而增加，小於 6 歲的病人平均劑量最低，15-18 歲的病人平均劑量最高。分成男性和女性時，男性的平均劑量略高於女性。

**Table 5-18.** The average dose of MPH used for ADHD patients in different years, patients' age groups and gender of ADHD patients

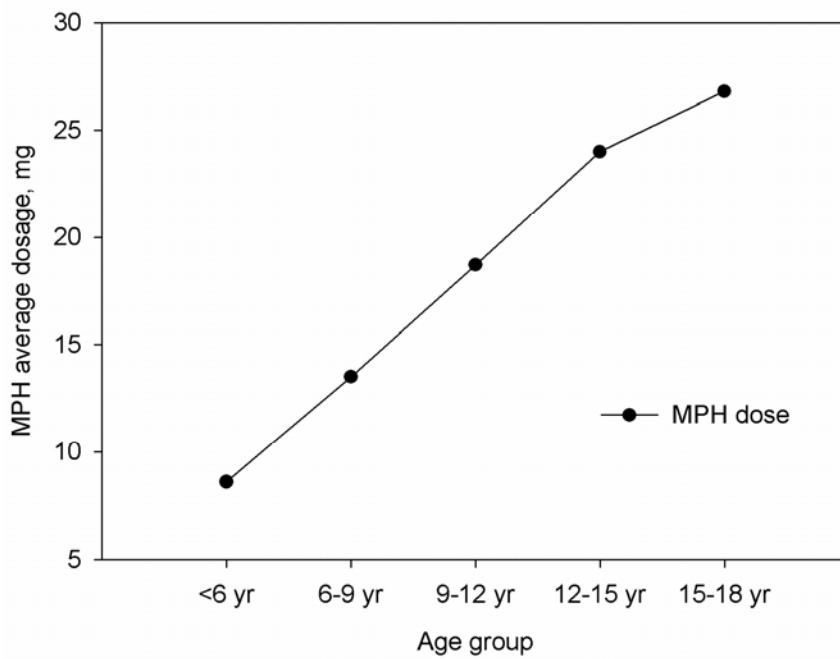
Year <sup>a</sup>	Dose, mean±SD (mg)	Age group <sup>b</sup> , yr	Dose, mean±SD (mg)
1997	13.7±7.4	<6 yr	8.6±4.3
1998	14.4±8.5	6-9 yr	13.5±7.1
1999	13.4±7.6	9-12 yr	18.7±9.7
2000	14.0±9.1	12-15 yr	24.0±13.6
2001	13.6±8.8	15-18 yr	26.8±13.7
2002	14.0±11.0		
2003	14.9±10.6	Gender <sup>c</sup>	Dose, mean±SD (mg)
2004	16.5±11.2	Male	17.7±11.0
2005	17.9±10.8	Female	16.1±9.5
2006	19.8±11.0		
2007	20.4±10.4		

F=39.0,  $p<.0001$ ; <sup>b</sup> F=358.3,  $p<.0001$ ; <sup>c</sup> F=17.6,  $p<.0001$





**Figure 5-18.** Average dose of MPH used for ADHD patients during 1997-2007 (Data from Table 5-18)



**Figure 5-19.** Average dose of MPH used for ADHD patients in different age groups (Data from Table 5-18)

### 5-1-3 MPH 使用的分層分析

#### ■ 年齡和性別

在 1997-2007 期間，不同年齡層的 MPH 使用人數請參考表 5-19 和圖 5-20，使用人次請參考表 5-20 和圖 5-21。表 5-19 的百分比是由各年齡層有使用過 MPH 的人數除上各年齡層 ADHD 的病人數而得，由圖 5-20 可以發現，小於 6 歲族群的 MPH 用藥人數明顯較低，整體而言呈現逐年下降的趨勢 ( $\beta = -0.055$ ,  $p < 0.05$ )。而 6-18 歲的族群使用過 MPH 的人數普遍分佈在 40-80% 之間。6-9 歲族群在 1997 年有使用過 MPH 的 ADHD 病人約 38.2%，至 2007 年約增加為 54.5%，統計結果顯示，MPH 使用有逐年增加趨勢 ( $\beta = 0.023$ ,  $p < 0.05$ )。9-12 歲 ADHD 患童，在 1997 年的 MPH 使用比例約 47.6%，至 2007 年增加為 72.4%，使用趨勢明顯逐年增加 ( $\beta = 0.09$ ,  $p < 0.0001$ )。12-15 歲族群使用過 MPH 的人數增加最顯著 ( $\beta = 0.159$ ,  $p < 0.0001$ )，從 1997 年約 50% 上升至 2007 年約為 83.5%。15-18 歲族群使用 MPH 的比例上升和下降的幅度較大，可能和人數分佈較少有關，然而統計結果顯示，MPH 使用有上升的趨勢 ( $\beta = 0.146$ ,  $p < 0.001$ )。

若另以 MPH 使用人次做分析，表 5-20 的百分比是 1997-2007 年間，由各年齡層 ADHD 病人之 MPH 開方次數除上各年齡層 ADHD 病患的就診次數。由圖 5-21 可以發現，使用人次百分比的年齡分佈趨勢大部份和使用人數百分比相同，小於 6 歲 ADHD 患童，MPH 使用比例仍較低，且有逐年下降的趨勢 ( $\beta = -0.08$ ,  $p < 0.0001$ )。而 9-12 歲和 12-15 歲族群的使用比例最高，皆呈現明顯上升的趨勢。

MPH 在不同性別的使用分佈，使用人數請參考表 5-19 和圖 5-21，使用人次請參考表 5-20 和圖 5-22。表 5-19 的百分比是男性（女性）中有用藥的人數除上所有 ADHD 的男性（女性）病患。使用羅吉斯迴歸分析發現，性別和年代並無交互作用，表示男性和女性的 MPH 使用趨勢隨著年代的改變，無太大的差異。因此由圖 5-22 和 5-23 可以發現，男性有使用過 MPH 的人數或人次比例較女性高，但不論是男性或女性，MPH 的使用皆呈現明顯逐年增加的趨勢。

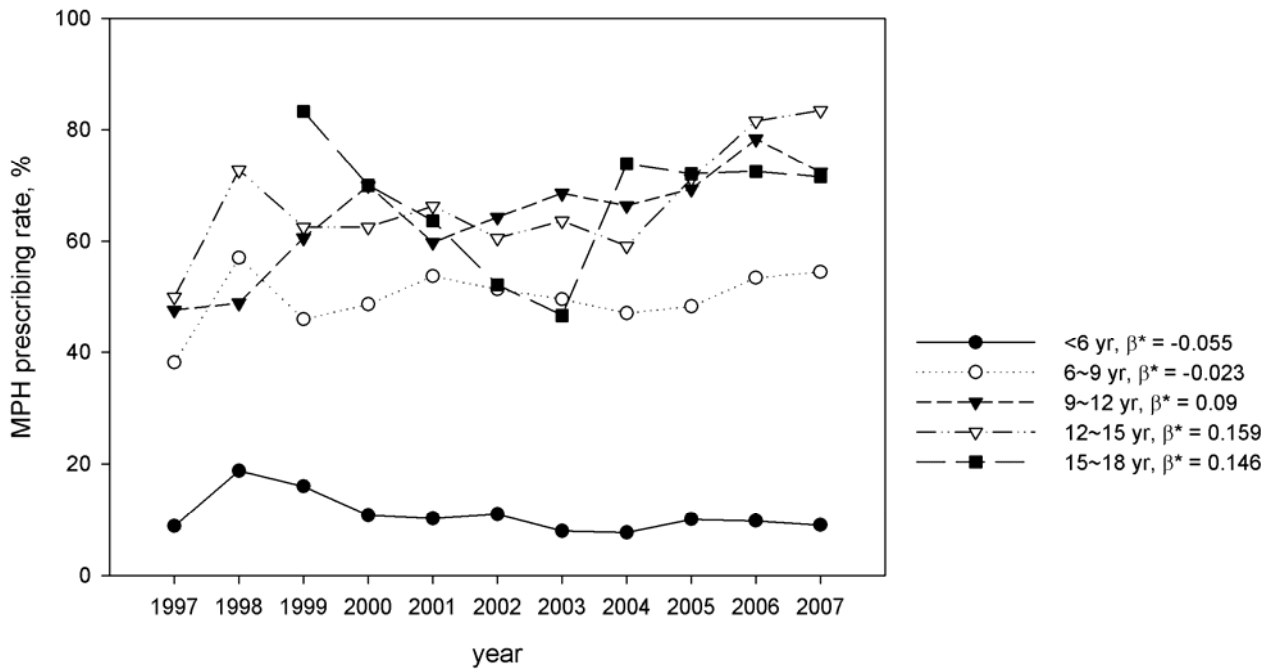
**Table 5-19.** Trends of MPH prescribing rate\* in ADHD patients analyzed by patients' age groups and gender (in persons) from 1997 to 2007

		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	<i>p</i> value
<b>Age groups</b>														
<b>&lt;6 yr</b>	<b>n</b>	3	12	28	21	24	32	22	28	39	43	40	-0.06	0.0147
	<b>%</b>	8.8	18.8	16.0	10.8	10.2	11.0	7.9	7.6	10.1	9.8	9.0		
<b>6~9 yr</b>	<b>n</b>	21	61	115	146	167	207	238	275	317	391	517	0.02	0.0352
	<b>%</b>	38.2	57.0	46.0	48.7	53.7	51.4	49.6	47.1	48.3	53.4	54.5		
<b>9~12 yr</b>	<b>n</b>	10	22	63	86	107	135	155	195	278	380	482	0.09	<.0001
	<b>%</b>	47.6	48.9	60.6	69.9	59.8	64.3	68.6	66.3	69.3	78.4	72.4		
<b>12~15 yr</b>	<b>n</b>	5	8	30	35	53	69	84	107	168	226	303	0.16	<.0001
	<b>%</b>	50.0	72.7	62.5	62.5	66.3	60.5	63.6	59.1	71.2	81.6	83.5		
<b>15~18 yr</b>	<b>n</b>	0	0	5	7	7	12	14	34	49	66	83	0.15	0.0019
	<b>%</b>	0.0	0.0	83.3	70.0	63.6	52.2	46.7	73.9	72.1	72.5	71.6		
<b>Gender</b>														
<b>Male</b>	<b>n</b>	34	92	210	253	312	388	433	537	710	934	1183	0.08	<.0001
	<b>%</b>	38.2	48.7	43.9	44.5	46.8	45.6	47.4	45.3	50.8	56.9	58.6		
<b>Female</b>	<b>n</b>	5	11	31	42	46	67	80	102	141	172	242	0.11	<.0001
	<b>%</b>	13.9	26.2	30.7	36.5	32.2	35.1	35.6	35.9	40.9	47.0	48.3		

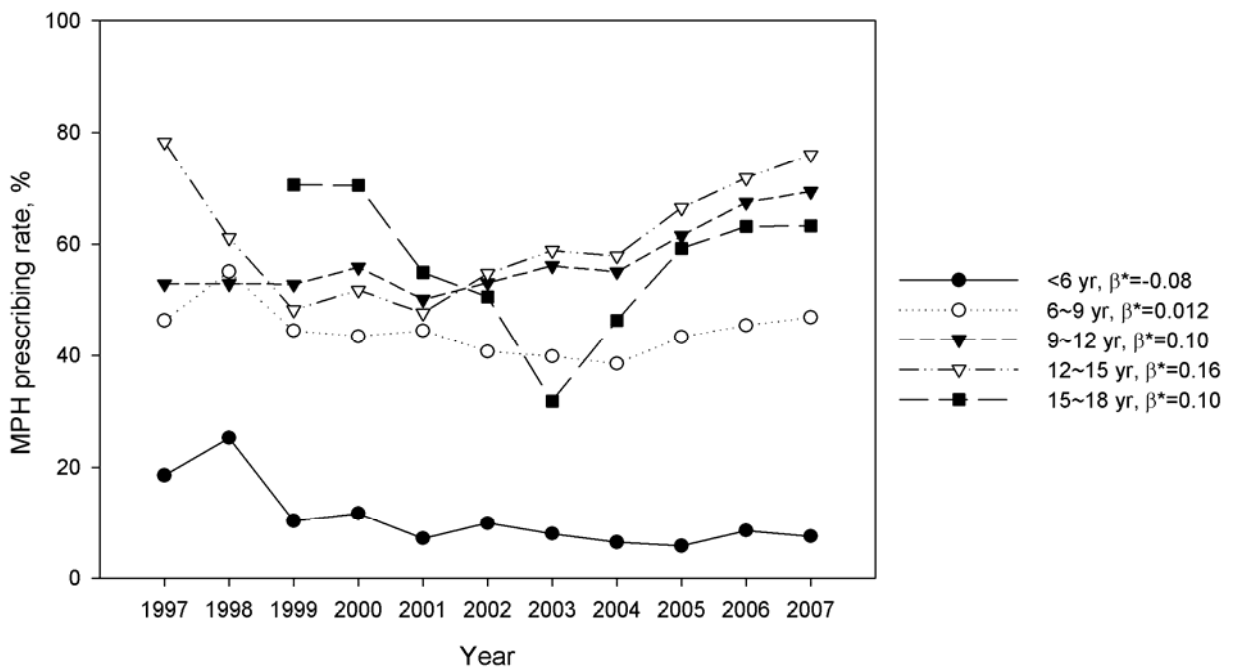
\* % = number of ADHD patients with MPH divided by total number of ADHD patients in the same age group

**Table 5-20.** Trends of MPH prescribing rate in ADHD-related ambulatory visits in different by patients' age groups and gender from 1997 to 2007

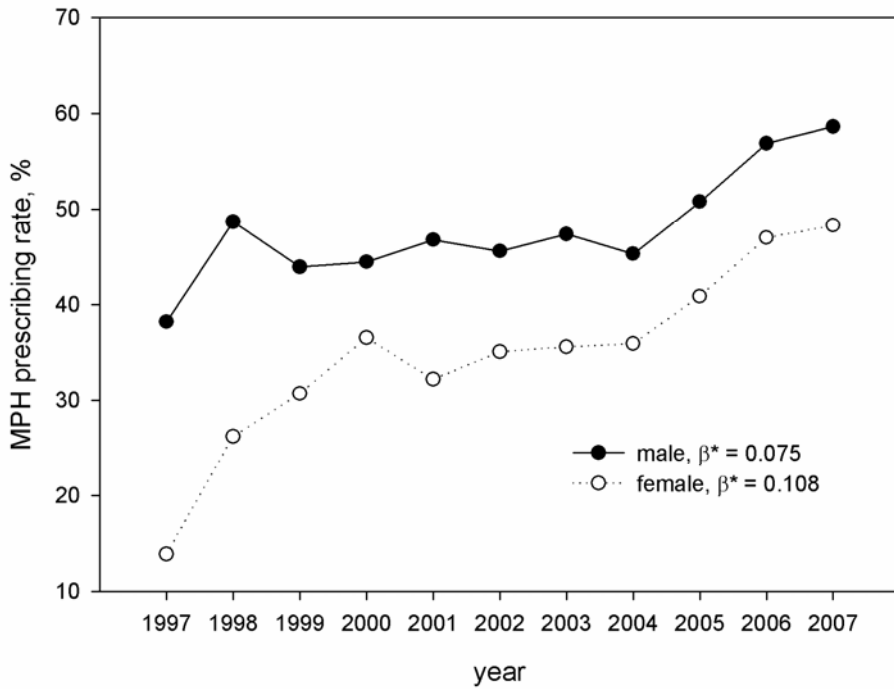
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	<i>p</i> value
<b>Age groups</b>														
<b>&lt;6 yr</b>	<b>n</b>	15	47	56	72	54	107	73	84	93	170	130	-0.08	<.0001
	<b>%</b>	18.5	25.3	10.4	11.7	7.2	10.0	8.0	6.5	5.9	8.6	7.6		
<b>6~9 yr</b>	<b>n</b>	87	203	459	518	576	801	847	925	1329	1655	2235	0.012	0.0269
	<b>%</b>	46.3	55.0	44.4	43.4	44.5	40.7	39.9	38.5	43.3	45.4	46.9		
<b>9~12 yr</b>	<b>n</b>	46	73	249	345	452	529	561	771	1287	1913	2358	0.10	<.0001
	<b>%</b>	52.9	52.9	52.8	55.8	50.1	53.1	56.1	55.0	61.5	67.5	69.4		
<b>12~15 yr</b>	<b>n</b>	18	22	81	89	151	292	340	463	710	1012	1421	0.16	<.0001
	<b>%</b>	78.3	61.1	48.2	51.7	47.6	54.7	58.8	57.9	66.5	71.8	76.0		
<b>15~18 yr</b>	<b>n</b>	0	0	24	31	28	47	42	124	219	296	356	0.10	<.0001
	<b>%</b>	0	0	70.6	70.5	54.9	50.5	31.8	46.3	59.2	63.1	63.2		
<b>Gender</b>														
<b>Male</b>	<b>n</b>	138	311	774	908	1085	1509	1564	2047	3106	4308	5494	0.07	<.0001
	<b>%</b>	48.1	50.7	40.5	40.7	39.5	40.0	41.4	40.8	46.2	51.0	54.6		
<b>Female</b>	<b>n</b>	28	34	95	147	176	267	299	320	532	738	1006	0.09	<.0001
	<b>%</b>	28.6	29.3	28.4	35.7	30.8	30.0	30.8	28.0	36.5	39.2	44.8		



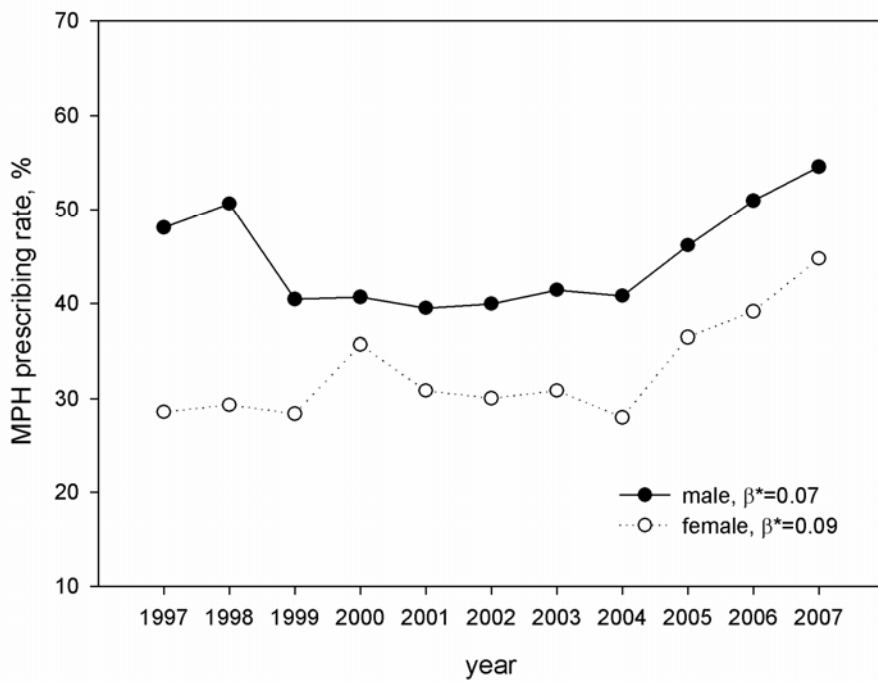
**Figure 5-20.** Trends of MPH prescribing rate of ADHD patients in different age groups (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-19)



**Figure 5-21.** Trends of MPH prescribing rate in ADHD-related ambulatory visits analyzed by patients' age groups from 1997 to 2007 (Data from Table 5-20)



**Figure 5-22.** Trends of MPH prescribing rate in ADHD patients in different gender (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-19)



**Figure 5-23.** Trends of MPH prescribing rate in ADHD-related ambulatory visits analyzed by patients' gender from 1997 to 2007 (Data from Table 5-20)

## ■ 地區和城鄉差異

ADHD 病患使用 MPH 的比例在不同地區的分佈，請參考表 5-21 和圖 5-24(使用人數)及表 5-22 和圖 5-25 (使用人次)。以使用人數為單位，南區使用過 MPH 之 ADHD 病人的人數比例最高，從 1997 年的 44.7% 至 2007 年上升為 60.4%，有逐年上升的趨勢但統計結果未達顯著 ( $\beta = 0.001$ ,  $p = 0.9142$ )。北區的人數使用比例為第二高，從 1997 年每 100 人約有 29 人至 2007 年每 100 人約 56 人，也有逐年增加之趨勢但不顯著 ( $\beta = 0.004$ ,  $p = 0.6153$ )。2004 年之後，中部的使用比例最低 (33.3-47.1%)，但整體而言有逐年上升的趨勢且達統計顯著意義 ( $\beta = 0.07$ ,  $p < .0001$ )。以使用人次為單位時，其分佈結果和使用人數差不多，南區 ADHD 病人的 MPH 開方比例最高，且每個地區的使用人次比例皆呈現逐年上升的趨勢且達統計顯著意義，其中以東區的增加幅度最大 ( $\beta = 0.215$ ,  $p < .0001$ )。

MPH 的使用在不同城鄉的分佈，請參考表 5-23 和圖 5-26(使用人數)，表 5-24 和圖 5-27 (使用人次)。以使用人數為單位時，都市地區 (27-53.8%) 和次都市地區 (35.4-55.9%) 的使用人數比例相當，且比鄉村地區 (17.6-55.6%) 高，然而鄉村地區自 2004 年開始，使用過 MPH 的人數比例有顯著增加，至 2007 年甚至超越都市地區的使用比例。依統計結果，次都市地區的 ADHD 病人使用 MPH 比例有逐年上升的趨勢 ( $\beta = 0.02$ ,  $p < .0001$ )。以使用人次為單位時，其分佈情形和使用人數的分佈差不多，在鄉村地區的使用人次亦有顯著逐年上升之趨勢 ( $\beta = 0.16$ ,  $p < .0001$ )。

## ■ 醫療院所層級和就醫科別

ADHD 病患使用 MPH 比例在不同醫療院所層級的分佈，請參考表 5-25 和圖 5-28 (使用人數)及表 5-26 和圖 5-29 (使用人次)。以使用人數為單位時，精神專科醫院有使用過 MPH 的人數比例最高 (36.5-67.8%)，其次是醫學中心 (34.6-66.4%)，且在醫學中心的使用有逐年增加之趨勢 ( $\beta = 0.03$ ,  $p < .0001$ )，區域醫院在 2001 年以前的使用比例最低 (17.2-31%)，2004 年之後逐漸上升為第三

高 (36.2-57%)。基層的醫療院所在此歸類為「其它」，其使用比例有逐年下降的趨勢 ( $\beta = -0.06, p < .001$ )。以使用人次為單位時，則以醫學中心的使用人次比例為最高 (34.6-66.6%)，精神專科醫院的使用人次比例次之 (36.5-67.8%)，除了「其它」醫療院所的使用人次比例呈現逐年降低的趨勢，其餘皆有顯著使用人次比例逐年增加之趨勢。

ADHD 病患在不同就醫科別 MPH 的開方情形，請參考表 5-27 和圖 5-30 (使用人數) 及表 5-28 和圖 5-31 (使用人次)。在精神科、復健科、小兒科、家醫科和神經科五種科別中，家醫科及神經科的就醫人數相當少，導致 MPH 的使用人數或人次的比例落差較大，因此未納入圖 5-30 和圖 5-31。以使用人數為單位時，精神科的 MPH 使用過的人數比例為最高 (44-68.1%)，其次為小兒科 (15-47.5%)，復健科的比例最低，近十年來使用比例皆小於 10%。以使用人次為單位時，其分佈情形和使用人數相當，而精神科的使用人次比例 (45.4-73.3%) 略高於使用人數的比例。

#### ■ MPH 的平均使用劑量分佈

將 1997 至 2007 年不同年齡層使用 MPH 的平均每日劑量作圖可發現 (表 5-30 和圖 5-32)，平均每日劑量隨著年紀的增長而增加，小於 6 歲族群的平均每日劑量為 6.8-11.8 mg，而 6-9 歲族群約使用 10.8-16 mg/day，9-12 歲約 15.5-21.3 mg/day，12-15 歲約 18.3-26 mg/day，15-18 歲的族群平均每日使用劑量的波動較大，約 17.6-30.7 mg/day。觀察圖 5-32，6-18 歲的族群，MPH 的平均每日使用劑量似乎有略微逐年上升的趨勢，但因無法使用統計方法佐證，在此僅是人為的觀察。

若將所曾使用過 MPH 的 ADHD 病患分成男性和女性，其平均每日使用劑量如表 5-30 和圖 5-33。不論是男性或女性的平均每日使用劑量皆隨年代的改變而有逐年上升的趨勢，但 1998 年除外，男性的平均每日劑量皆比女性高。

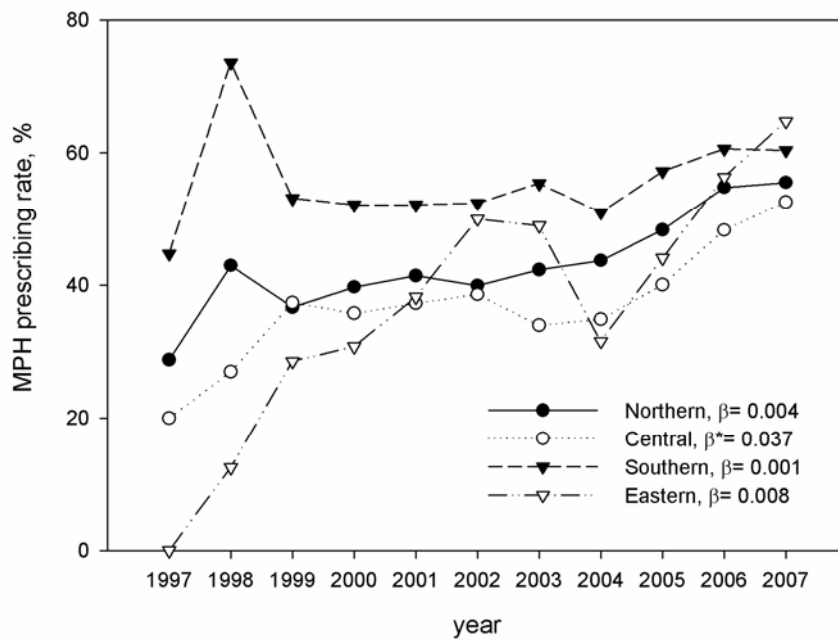


**Table 5-21.** Prescribing rate of MPH in ADHD patients in different regions of Taiwan (TW) based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007

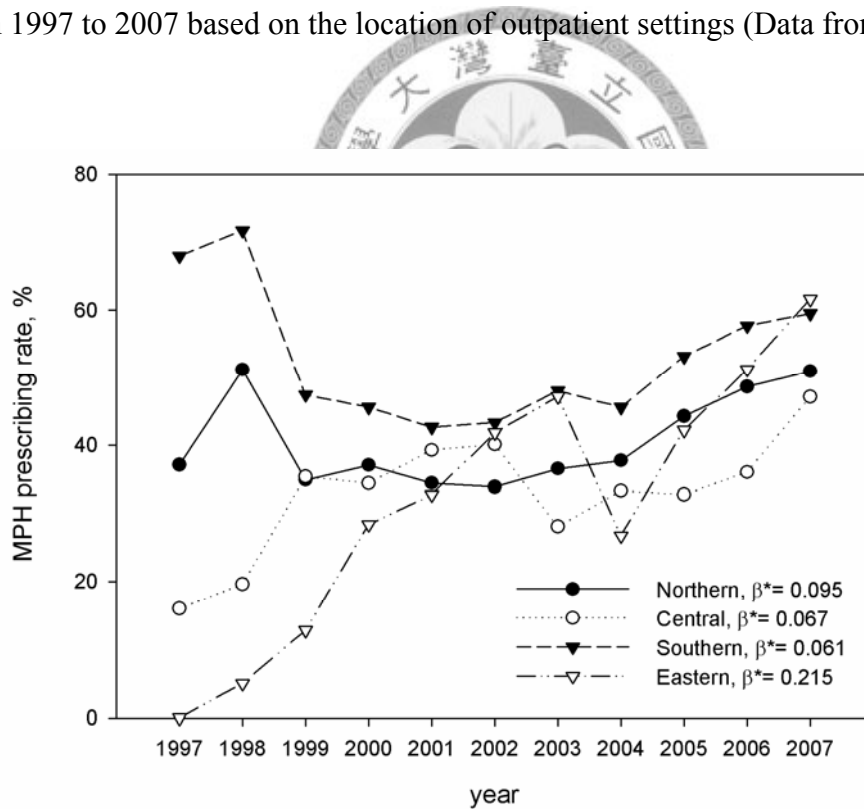
Regions	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Northern TW</b>													
n	17	46	109	128	172	225	268	363	486	681	839	0.004	0.6153
%	28.8	43.0	36.7	39.8	41.4	40.0	42.3	43.7	48.4	54.8	55.6		
<b>Central TW</b>													
n	5	17	31	39	41	56	53	75	113	145	215	0.04	0.0115
%	20.0	27.0	37.3	35.8	37.3	38.6	34.0	34.9	40.1	48.3	52.6		
<b>Southern TW</b>													
n	17	39	93	121	133	151	169	181	214	237	314	0.001	0.9142
%	44.7	73.6	53.1	52.2	52.2	52.4	55.4	51.0	57.2	60.6	60.4		
<b>Eastern TW</b>													
n	0	1	8	8	13	24	24	24	41	49	68	0.008	0.7819
%	0.0	12.5	28.6	30.8	38.2	50.0	49.0	31.6	44.1	56.3	64.8		

**Table 5-22.** Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits located in different regions of Taiwan (TW) based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007

Regions	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Northern TW</b>													
n	65	153	345	408	537	820	910	1324	2031	3089	3731	0.1	<.0001
%	37.1	51.2	34.9	37.1	34.5	33.9	36.6	37.8	44.3	48.7	50.9		
<b>Central TW</b>													
n	12	39	130	134	171	187	183	273	398	521	818	0.07	<.0001
%	16.0	19.6	35.4	34.4	39.3	40.1	28.1	33.3	32.8	36.1	47.1		
<b>Southern TW</b>													
n	89	152	383	490	514	687	686	675	983	1162	1599	0.06	<.0001
%	67.9	71.7	47.5	45.6	42.7	43.3	48.1	45.6	53.1	57.7	59.5		
<b>Eastern TW</b>													
n	0	1	11	23	39	82	84	95	226	274	352	0.21	<.0001
%	0.0	5.0	12.8	28.4	32.8	41.8	47.2	26.8	42.2	51.2	61.6		



**Figure 5-24.** Prescribing rate of MPH in ADHD patients in different regions of Taiwan (TW) from 1997 to 2007 based on the location of outpatient settings (Data from Table 5-21)



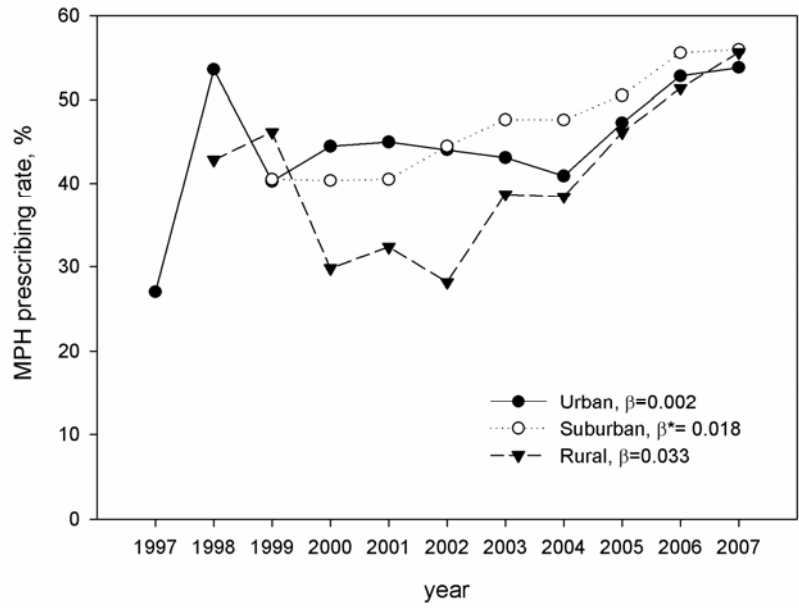
**Figure 5-25.** Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits located in different regions of Taiwan (TW) from 1997 to 2007 based on the location of outpatient settings (Data from Table 5-22)

**Table 5-23.** Prescribing rate of MPH of ADHD patients in areas of different level of urbanization based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007

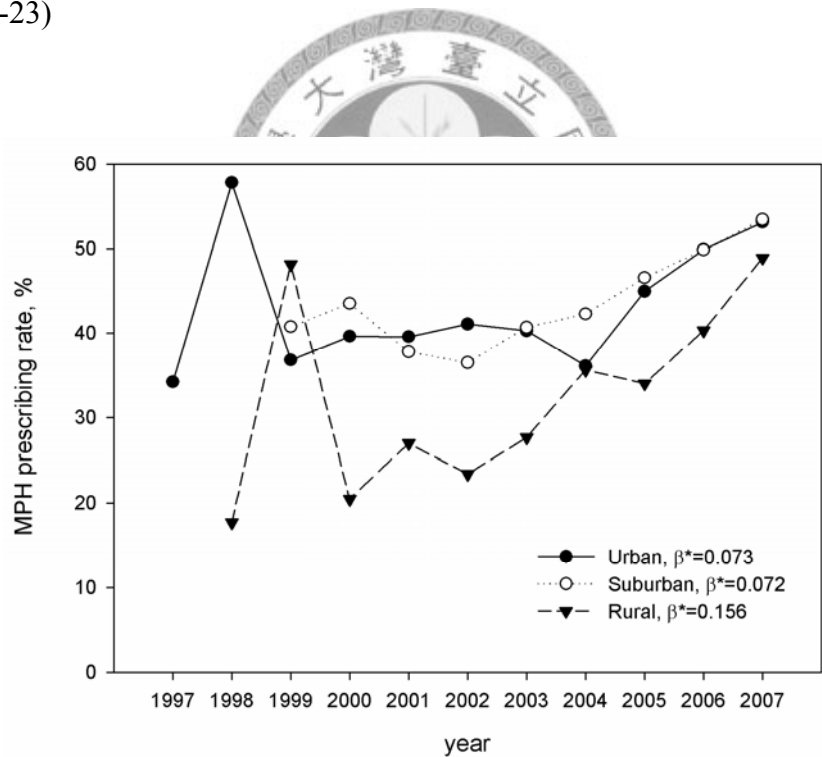
Urbanization		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Urban</b>	<b>n</b>	17	60	153	197	232	276	300	342	447	539	651	0.002	0.7419
	<b>%</b>	27.0	53.6	40.3	44.5	45.0	44.0	43.1	40.9	47.3	52.8	53.8		
<b>Suburban</b>	<b>n</b>	22	40	79	90	109	169	190	267	355	500	661	0.02	0.0290
	<b>%</b>	38.6	35.4	40.5	40.4	40.5	44.5	47.6	47.6	50.5	55.6	55.9		
<b>Rural</b>	<b>n</b>	0	3	12	14	22	27	41	58	89	116	184	0.03	0.1301
	<b>%</b>	0.0	42.9	46.2	29.8	32.4	28.1	38.7	38.4	46.1	51.3	55.6		

**Table 5-24.** Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits in areas of different level of urbanization based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007

Urbanization		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Urban</b>	<b>n</b>	65	163	495	648	783	1076	1074	1156	1829	2311	2755	0.07	<.0001
	<b>%</b>	34.2	57.8	36.8	39.6	39.6	41.1	40.3	36.1	44.9	49.9	53.1		
<b>Suburban</b>	<b>n</b>	101	179	335	379	410	618	670	1008	1517	2274	3054	0.07	<.0001
	<b>%</b>	53.4	41.5	40.8	43.5	37.8	36.5	40.7	42.3	46.6	49.8	53.4		
<b>Rural</b>	<b>n</b>	0	3	39	28	68	82	119	203	292	460	689	0.16	<.0001
	<b>%</b>	0.0	17.6	48.1	20.4	27.0	23.4	27.7	35.6	34.0	40.3	48.9		



**Figure 5-26.** Prescribing rate of MPH of ADHD patients in areas of different level of urbanization based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007 (Data from Table 5-23)



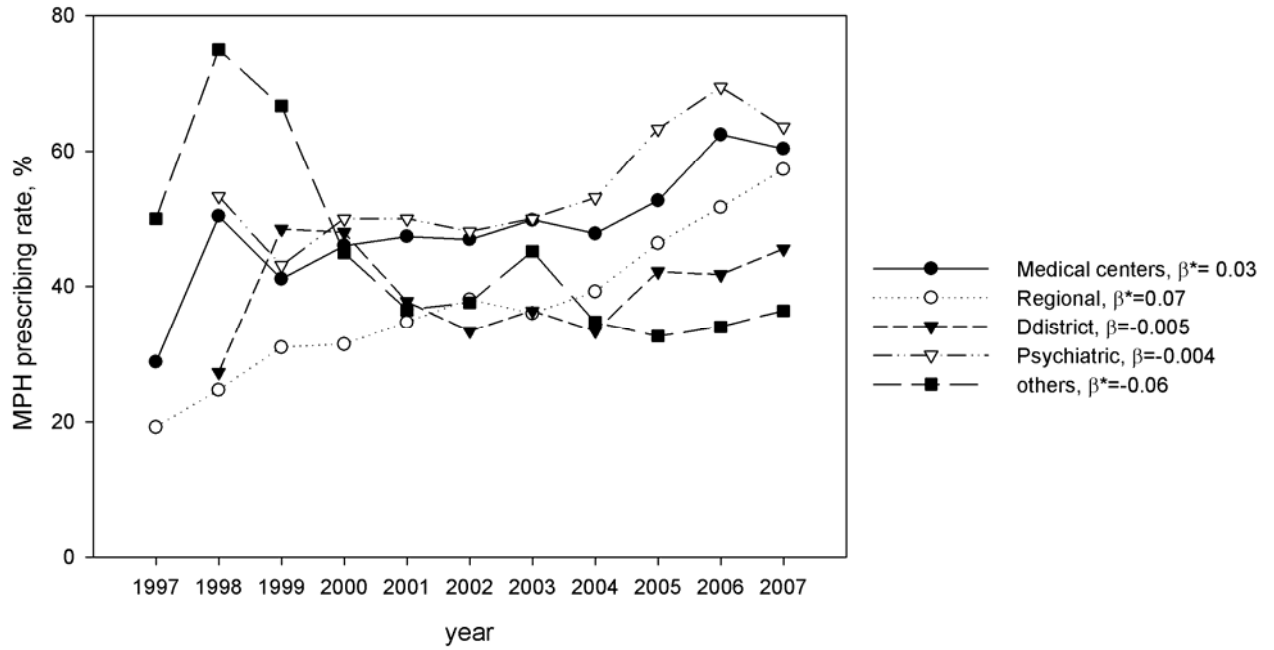
**Figure 5-27.** Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits in areas of different level of urbanization based on the location of outpatient settings from 1997 to 2007 (Data from Table 5-24)

**Table 5-25.** Prescribing rate of MPH of ADHD patients in different types of health institutions from 1997 to 2007

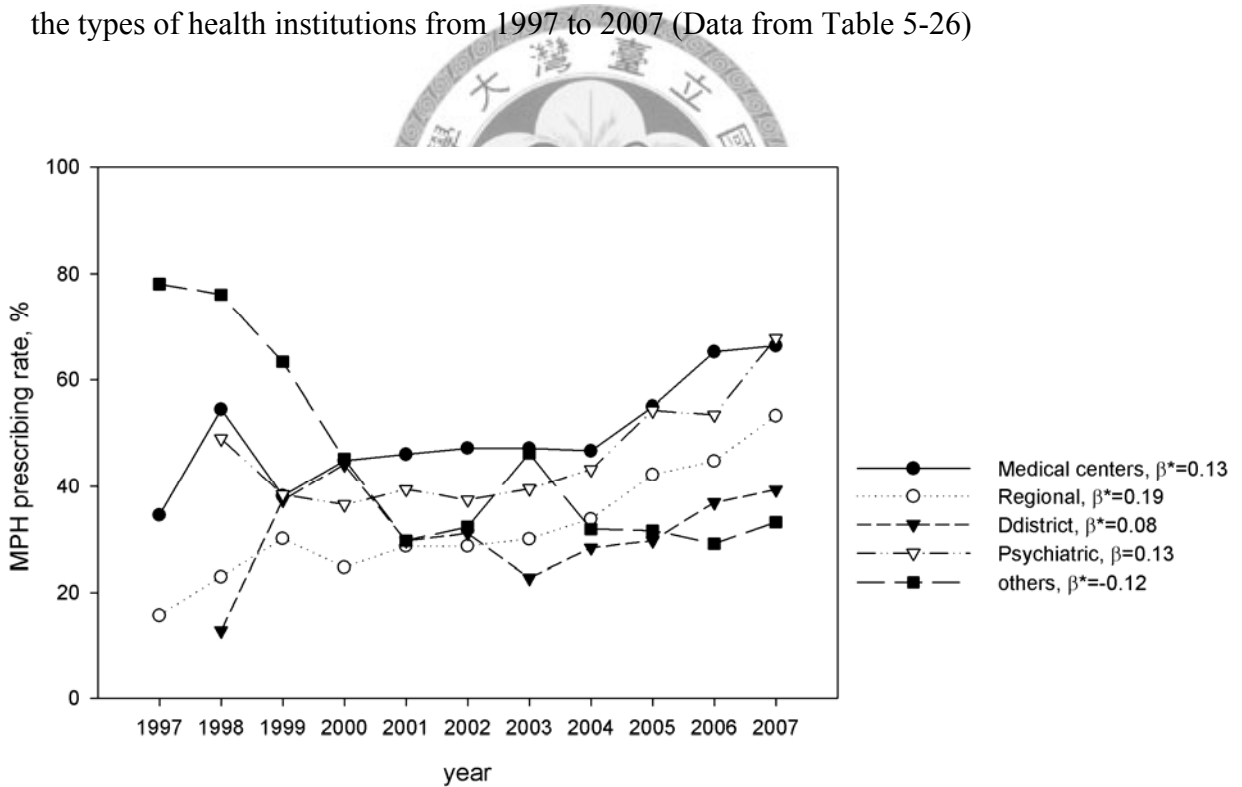
Type of Health institutions		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	$p$ value
<b>Medical centers</b>	n	17	61	146	193	228	268	294	351	461	613	725	0.03	<.0001
	%	28.8	50.4	41.1	46.1	47.4	46.9	49.8	47.8	52.7	62.5	60.4		
<b>Regional hospitals</b>	n	5	10	41	49	70	120	112	177	235	277	474	0.07	<.0001
	%	20.0	17.2	28.1	26.5	31.0	35.4	31.1	36.2	43.7	47.0	57.0		
<b>District hospitals</b>	n	0	3	13	12	19	19	30	43	86	95	127	0.005	0.8521
	%		27.3	43.3	48.0	37.3	33.9	37.0	32.6	41.7	42.0	45.4		
<b>Psychiatric hospitals</b>	n	0	8	25	22	29	37	49	51	57	91	35	-0.004	0.8604
	%		53.3	43.1	50.0	50.0	48.1	50.0	53.1	63.3	69.5	63.6		
<b>Other hospitals</b>	n	17	21	22	27	27	38	52	58	76	111	181	-0.06	0.0003
	%	50.0	75.0	66.7	45.0	36.5	37.6	45.2	34.7	32.6	34.0	36.4		

**Table 5-26.** Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits analyzed by the types of health institutions from 1997 to 2007

Health institutions		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	<i>p</i> value
<b>Medical centers</b>	<b>n</b>	65	162	505	690	806	1046	985	1199	1897	2631	3164	0.13	<.0001
	<b>%</b>	34.6	54.5	38.2	44.9	46.1	47.2	47.2	46.7	55.0	65.2	66.4		
<b>Regional hospitals</b>	<b>n</b>	12	30	133	108	203	336	343	571	828	1042	1888	0.19	<.0001
	<b>%</b>	16.0	16.0	28.2	21.3	25.9	26.2	27.0	31.7	39.9	42.2	52.5		
<b>District hospitals</b>	<b>n</b>	0	4	27	30	51	76	75	155	293	413	428	0.08	<.0001
	<b>%</b>		12.9	34.6	44.1	28.8	31.7	22.4	27.8	28.8	37.1	38.7		
<b>Psychiatric hospitals</b>	<b>n</b>	0	25	53	54	87	135	158	183	241	369	145	0.13	<.0001
	<b>%</b>		49.0	38.4	36.5	39.4	37.4	39.5	43.2	54.3	53.5	67.8		
<b>Other hospitals</b>	<b>n</b>	89	124	151	173	114	183	302	259	379	591	875	-0.12	<.0001
	<b>%</b>	78.1	76.1	63.4	45.2	29.7	32.3	46.3	31.9	31.6	29.1	33.2		



**Figure 5-28.** Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits analyzed by the types of health institutions from 1997 to 2007 (Data from Table 5-26)



**Figure 5-29.** Prescribing rate of MPH of ADHD patients in different types of health institutions from 1997 to 2007 (Data from Table 5-25)

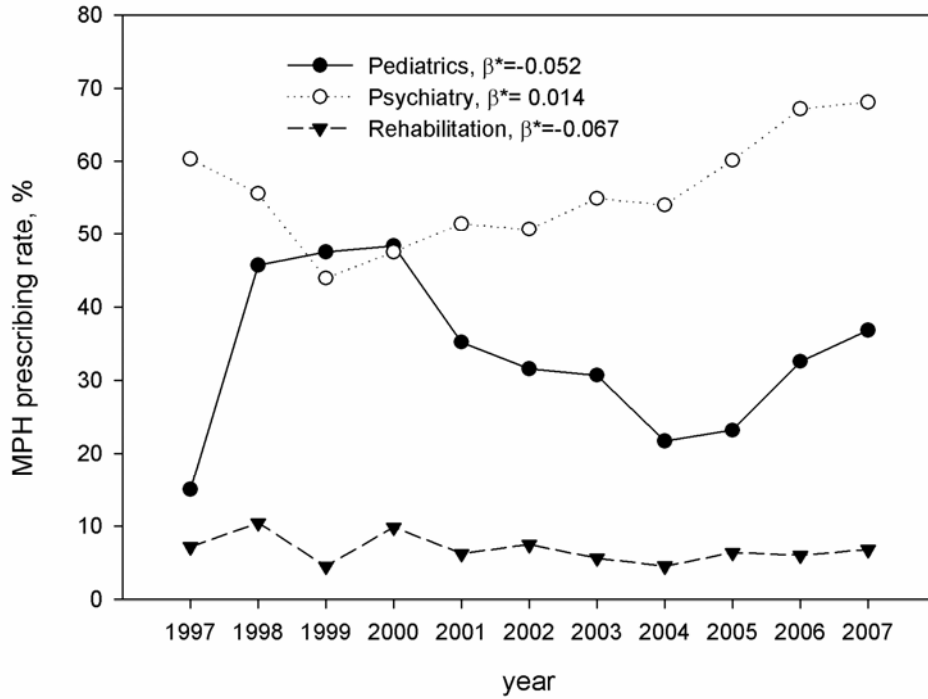


**Table 5-27.** Prescribing rate of MPH of ADHD patients analysed by the medical specialties of physicians in outpatient settings from 1997 to 2007

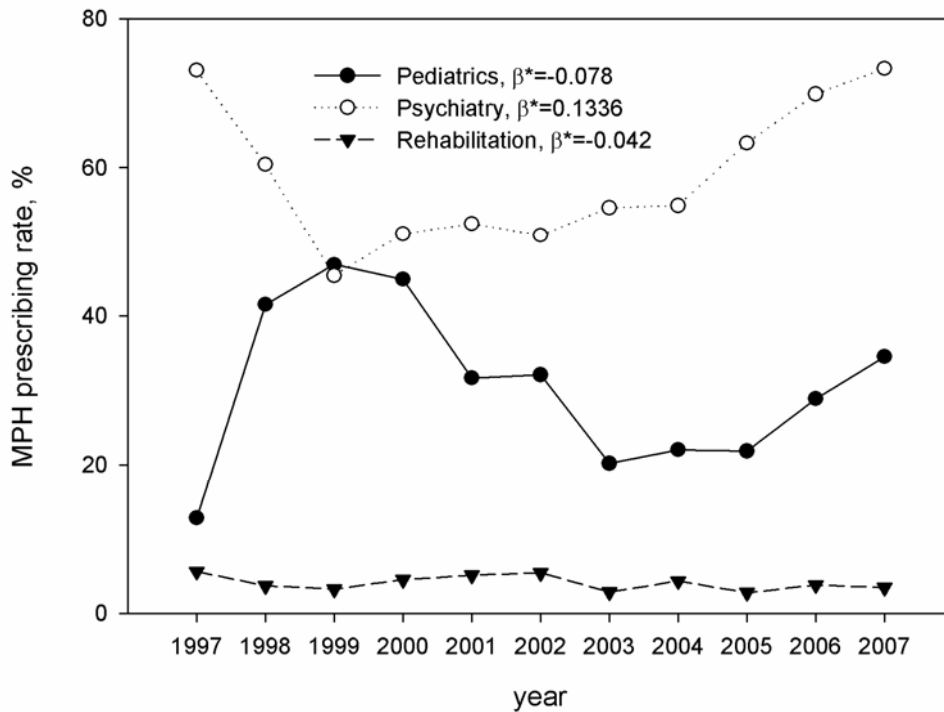
By specialty		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	<i>p</i> value
<b>Psychiatry</b>	<b>n</b>	35	84	182	204	304	416	477	595	801	1043	1313	0.01	0.0205
	<b>%</b>	60.3	55.6	44.0	47.6	51.4	50.7	55.0	54.0	60.1	67.2	68.1		
<b>Rehabilitation</b>	<b>n</b>	2	5	4	12	10	17	14	15	25	28	36	-0.07	0.0275
	<b>%</b>	7.1	10.4	4.5	9.8	6.2	7.5	5.6	4.5	6.4	6.0	6.8		
<b>Pediatrics</b>	<b>n</b>	3	16	67	103	50	42	31	33	42	59	105	-0.05	0.0010
	<b>%</b>	15.0	45.7	47.5	48.4	35.2	31.6	30.7	21.7	23.2	32.6	36.8		
<b>Family medicine</b>	<b>n</b>	0	0	3	2	2	3	6	5	7	5	7	0.09	0.1944
	<b>%</b>			75.0	100.0	100.0	100.0	85.7	83.3	70.0	83.3	43.8		
<b>Neurology</b>	<b>n</b>	0	0	2	1	1	0	0	0	2	0	2	-0.11	0.4947
	<b>%</b>			66.7	33.3	33.3	0.0	0.0	0.0	50.0	0.0	28.6		
<b>Others</b>	<b>n</b>	0	1	1	3	1	2	1	7	5	3	4	-0.08	0.2774
	<b>%</b>		9.1	7.1	75.0	3.7	6.3	5.3	17.1	10.9	7.3	6.2		

**Table 5-28.** Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits analysed by medical specialties of physicians in outpatient settings from 1997 to 2007

By specialty		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	$\beta$ estimate	<i>p</i> value
<b>Psychiatry</b>	<b>n</b>	155	310	628	677	1075	1574	1755	2165	3416	4739	6085	0.13	<.0001
	<b>%</b>	73.1	60.4	45.4	51.1	52.5	50.9	54.6	54.9	63.3	69.9	73.3		
<b>Rehabilitation</b>	<b>n</b>	6	5	12	24	39	59	33	68	56	106	103	-0.04	0.0200
	<b>%</b>	5.6	3.7	3.2	4.5	5.1	5.4	2.9	4.3	2.8	3.8	3.4		
<b>Pediatrics</b>	<b>n</b>	5	27	220	343	142	134	63	112	134	183	292	-0.08	<.0001
	<b>%</b>	12.8	41.5	46.9	45.0	31.7	32.1	20.2	22.0	21.9	28.9	34.6		
<b>Family medicine</b>	<b>n</b>	0	0	4	2	2	4	6	13	9	10	8	0.19	0.0097
	<b>%</b>			57.1	100.0	100.0	100.0	85.7	92.9	75.0	90.9	47.1		
<b>Neurology</b>	<b>n</b>	0	0	2	2	1	0	0	0	3	0	4	0.02	0.8947
	<b>%</b>			66.7	16.7	10.0	0.0	0.0	0.0	30.0	0.0	36.4		
<b>Others</b>	<b>n</b>	0	3	3	7	2	5	6	9	20	8	8	-0.09	0.055
	<b>%</b>		18.8	18.8	77.8	4.4	9.1	12.8	8.6	15.7	8.2	5.3		



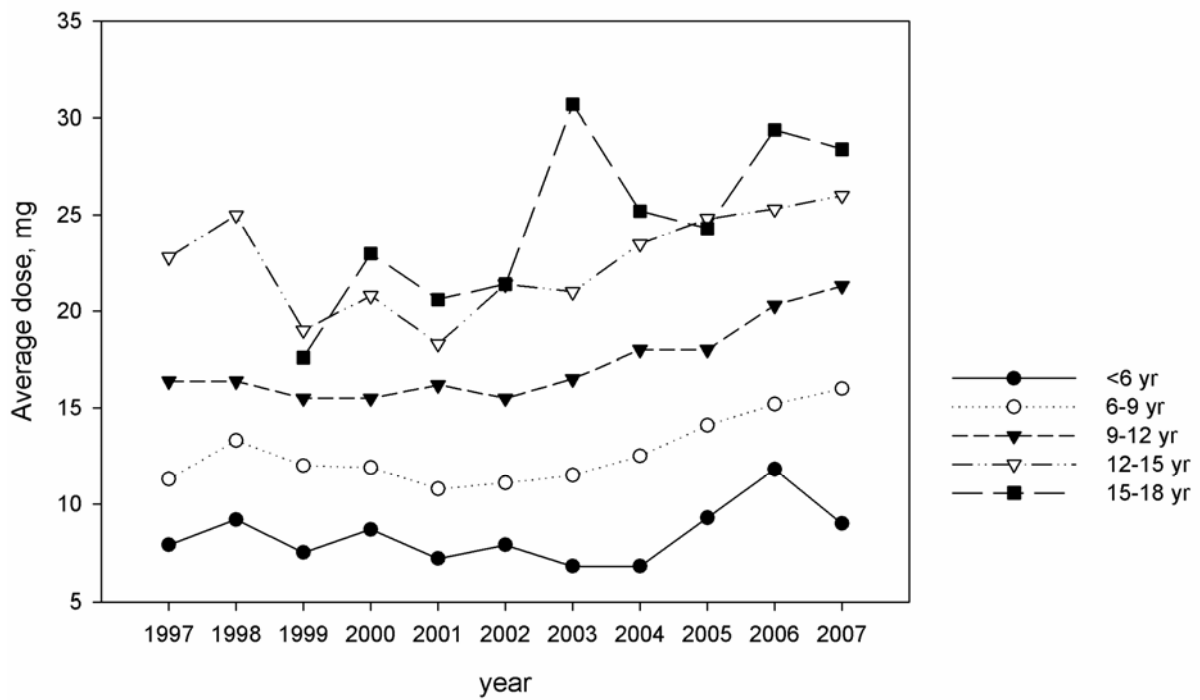
**Figure 5-30.** Prescribing rate of MPH of ADHD patients analysed by the medical specialties of physicians in outpatient settings from 1997 to 2007 (Data from Table 5-27)



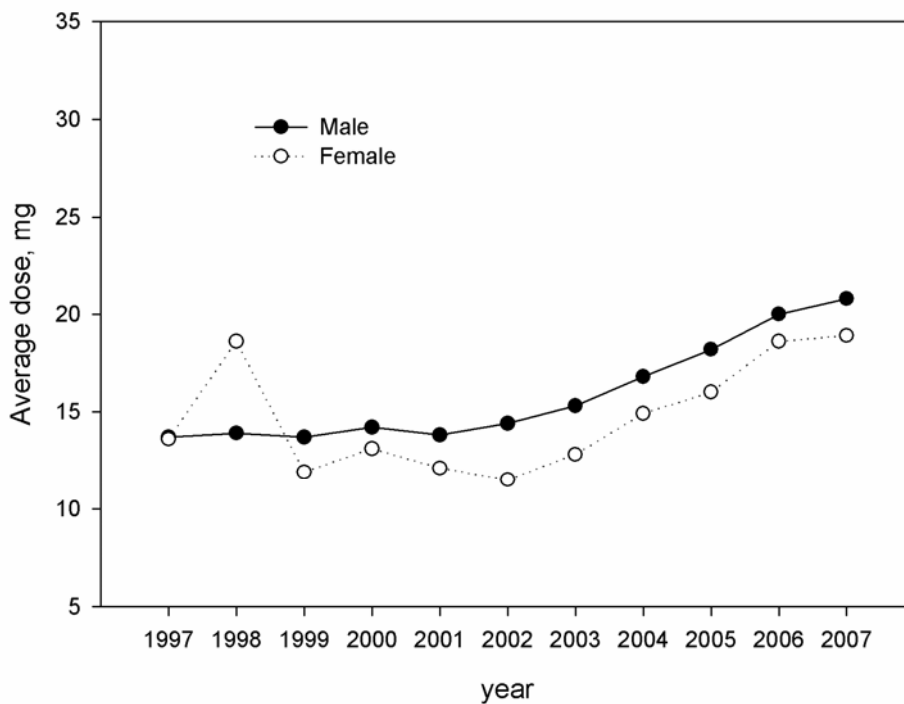
**Figure 5-31.** Prescribing rate of MPH of ADHD-related ambulatory visits analysed by medical specialties of physicians in outpatient settings from 1997 to 2007 (Data from Table 5-28)

**Table 5-29.** Trends in the use of MPH dose in different age groups and different gender of ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007

	MPH dose, mean $\pm$ SD (mg)											F value	p value
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007		
<b>Age groups</b>													
<b>&lt;6 yr</b>	7.9 $\pm 6.1$	9.2 $\pm 5.9$	7.5 $\pm 2.6$	8.7 $\pm 4.4$	7.2 $\pm 3.8$	7.9 $\pm 3.3$	6.8 $\pm 3.1$	6.8 $\pm 2.6$	9.3 $\pm 4.3$	11.8 $\pm 5.8$	9 $\pm 4$	3.92	<.0001
<b>6~9 yr</b>	11.3 $\pm 4.8$	13.3 $\pm 7.5$	12 $\pm 6.4$	11.9 $\pm 6.6$	10.8 $\pm 4.6$	11.1 $\pm 5.3$	11.5 $\pm 5.7$	12.5 $\pm 6.2$	14.1 $\pm 7.2$	15.2 $\pm 7.9$	16 $\pm 7.8$	18.67	<.0001
<b>9~12 yr</b>	16.4 $\pm 7.3$	16.4 $\pm 7.8$	15.5 $\pm 8$	15.5 $\pm 10.8$	16.2 $\pm 10.9$	15.5 $\pm 9.4$	16.5 $\pm 10.7$	18 $\pm 10.2$	18 $\pm 8.2$	20.3 $\pm 9$	21.3 $\pm 9.6$	9.97	<.0001
<b>12~15 yr</b>	22.8 $\pm 10$	25 $\pm 12$	19 $\pm 8.9$	20.8 $\pm 10.4$	18.3 $\pm 10.5$	21.4 $\pm 20.6$	21 $\pm 13$	23.5 $\pm 15.5$	24.8 $\pm 15.4$	25.3 $\pm 13.5$	26 $\pm 10.6$	3.15	0.0005
<b>15~18 yr</b>	0	0	17.6 $\pm 7.6$	23 $\pm 8.9$	20.6 $\pm 10.2$	21.4 $\pm 10.2$	30.7 $\pm 22.6$	25.2 $\pm 16.4$	24.3 $\pm 12.5$	29.4 $\pm 13.2$	28.4 $\pm 12.5$	1.72	0.0927
<b>Gender</b>													
<b>Male</b>	13.7 $\pm 7.7$	13.9 $\pm 7.9$	13.7 $\pm 7.8$	14.2 $\pm 9.3$	13.8 $\pm 9.2$	14.4 $\pm 11.7$	15.3 $\pm 11.1$	16.8 $\pm 11.3$	18.2 $\pm 11.0$	20.0 $\pm 11.1$	20.8 $\pm 10.5$	32.2	<.0001
<b>Female</b>	13.6 $\pm 5.4$	18.6 $\pm 12.5$	11.9 $\pm 6.5$	13.1 $\pm 7.6$	12.1 $\pm 5.7$	11.5 $\pm 5.6$	12.8 $\pm 6.7$	14.9 $\pm 10.7$	16.0 $\pm 9.5$	18.6 $\pm 10.2$	18.9 $\pm 9.7$	8.66	<.0001



**Figure 5-32.** Trends in the use of MPH dose in different age groups of ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-29)



**Figure 5-33.** Trends in the use of MPH dose in different age groups of ADHD patients (in persons) from 1997 to 2007 (Data from Table 5-29)

## 第二節 長期使用 methylphenidate 與精神疾病發生之相關性

### 5-2-1 研究族群之分組與背景分析

#### ■ ADHD 組 (ADHD-M and ADHD-N)

依研究方法定義,1999 至 2003 年新診斷之 ADHD 病患篩選流程及結果如圖 5-34,1999 至 2003 年診斷有 ADHD 之病患共有 2734 人,刪除 1997 至 1998 年之就醫紀錄已有 ADHD 診斷之病患共 343 人和 1 名性別不明者,得 1999 至 2003 年新診斷為 ADHD 的病患共 2390 人。經定義條件篩選後得到本研究之 ADHD 組族群共 2109 人,其中有使用過 MPH 至少 1 次且大於 7 天者歸為 ADHD-M 組共 942 人,其餘為 ADHD-N 組共 1167 人。ADHD 組依納入本研究之時間年份的分佈,如表 5-30,ADHD-N 組每年的人數都比 ADHD-M 組多,且兩組人數皆有依年份遞增的現象。而兩組的平均追蹤時間分別為 5.93 年 (ADHD-M) 和 5.95 年 (ADHD-N)。

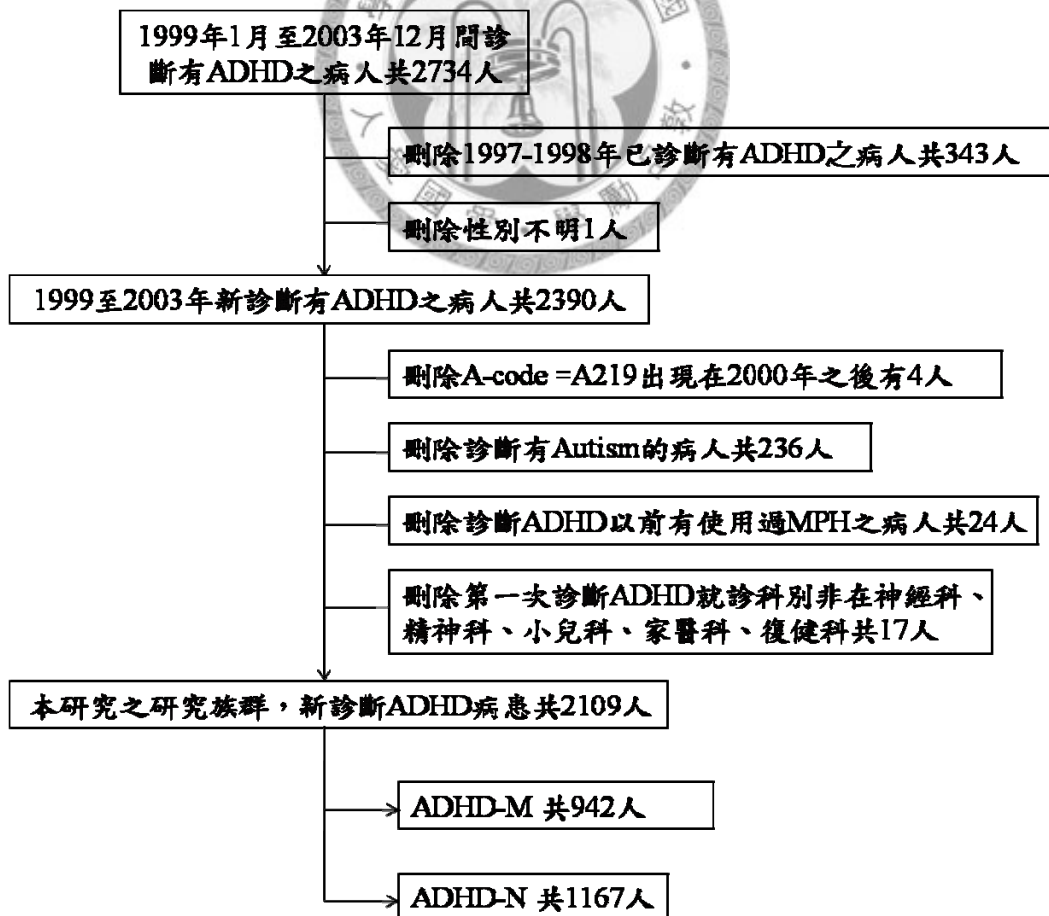


圖 5-34. 研究族群之 ADHD 組篩選流程及結

**Table 5-30.** The number of patients, who were first diagnosed with ADHD in ADHD-M group and ADHD-N group, according to the year that patients enrolled in this study

Patient group		1999	2000	2001	2002	2003	Total patients
ADHD-M	n	140	151	187	227	237	942
	%	6.6	7.2	8.9	10.8	11.2	44.7
ADHD-N	n	170	197	215	294	291	1167
	%	8.1	9.3	10.2	13.9	13.8	55.3
New ADHD patients	n	310	348	402	521	528	2109
	%	14.7	16.5	19.1	24.7	25.0	

ADHD 組的 ADHD 平均發病年齡為 7.3±3 歲，其中男性有 1661 人(78.8%)，年齡分佈以 6-9 歲的族群最多，如表 5-31。ADHD-M 組中男性有 82.6% (778 人) 較 ADHD-N 組 75.7% (883 人) 高，兩組差異有達統計顯著意義；依納入本研究時之年齡的分佈顯示，ADHD-M 組以 6-9 歲居多，共有 460 人(48.9%)，而 ADHD-N 組則多分佈於小於 6 歲的族群，共有 512 人 (43.9%)。若比較兩組在 ADHD 發病時的平均年齡，ADHD-M 組比 ADHD-N 組高 1 歲，統計結果有顯著差異( $p<.0001$ )。

**Table 5-31.** Gender and age distribution of patients in ADHD group, ADHD-M and ADHD-N group

	ADHD group		ADHD -M		ADHD -N		<i>p</i> -value*
	(n=8414)		(n=942)		(n=1167)		
	N	%	N	%	N	%	
Male	1661	78.8	778	82.6	883	75.7	<.0001
Age range**							
<6 yr	718	34.1	206	21.9	512	43.9	
6-9 yr	874	41.5	460	48.9	414	35.5	
9-12 yr	311	14.8	170	18.1	141	12.1	<.0001
12-15 yr	175	8.3	92	9.8	83	7.1	
15-18 yr	30	1.4	13	1.4	17	1.5	
Mean age** mean±SD (yr)	7.3±3		7.9±2.8		6.8±3.0		<.0001

\*ADHD-M VS ADHD-N. \*\* Age: the age of patients when the ADHD was diagnosed at the first time.

### ■ Non-ADHD 組

根據研究方法的定義，在 LHID 2005 資料 1999-2003 年間曾就醫且小於 18 歲的病患共 308114 人，刪除 1997-2007 年診斷有 ADHD 和使用過 MPH 的病患共 7329 人，即得 non-ADHD 組候選人共 301094 人，見圖 5-35。依配對條件由 non-ADHD 組候選人隨機抽取出 8436 人，再經排除條件篩選後得到本研究之 non-ADHD 組族群共 8414 人。

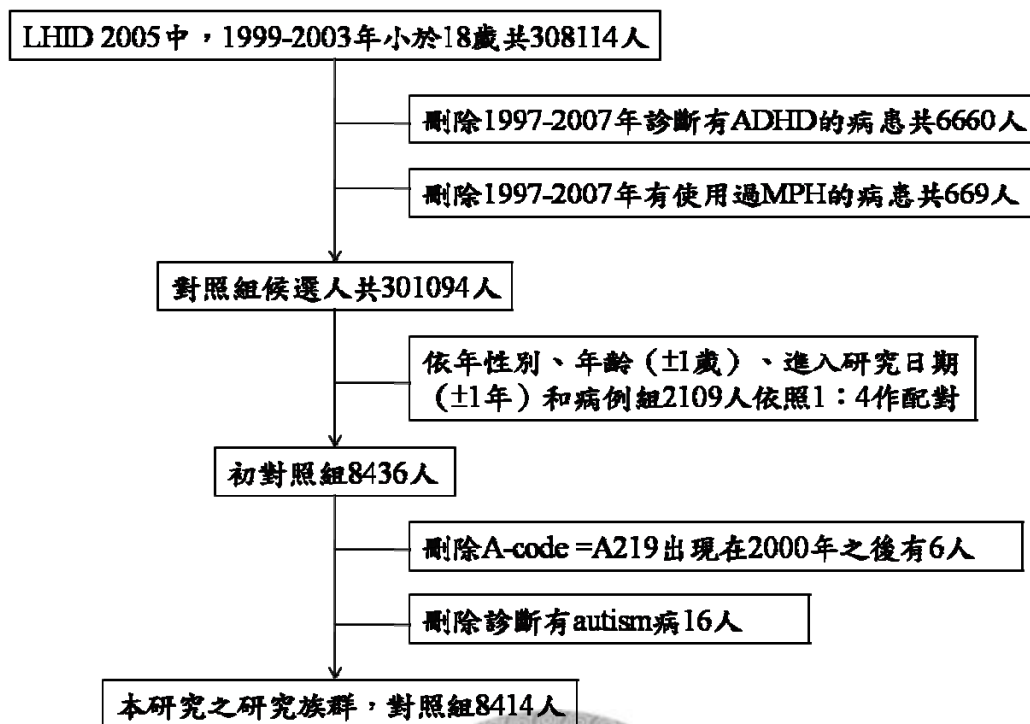


圖 5-35. 研究族群之 non-ADHD 組篩選流程及結果

因 non-ADHD 組是由 ADHD 組之年齡和性別依 1:4 配對抽取出的，所以其性別和年齡結構與 ADHD 組相似 (表 5-31)。但若將進一步將 ADHD-M 組及 ADHD-N 組，和 non-ADHD 組共三組作統計分析，則此三組的平均年齡和性別分佈是有差異的，以 ADHD-M 組的平均年齡最高，且男性的比例最多，請參考表 5-31。而 non-ADHD 組的平均追蹤時間約為 6 年。



### 5-2-2 進入世代研究前之背景分析

比較 ADHD-M 組、ADHD-N 組和 non-ADHD 組病人進入世代研究日期前 2 年，使用神經精神藥物以及罹患其他神經精神疾病的情形，請參考表 5-32。抗憂鬱劑、鎮靜安眠劑和情緒穩定劑的使用在三組病人是有差異的，ADHD-N 組病人曾使用過此三類藥的比例皆是最高的，而 non-ADHD 組之曾使用過的比例最低。但是抗精神病藥物和抗癲癇藥物的使用比例，在三組之間是沒有差異的( $p>0.05$ )。

在診斷有 ADHD 前，本研究族群 ADHD 組最常見之精神相關疾患有溝通障礙〔communication disorder, 99 人 (4.7%)〕、學習障礙〔learning disorder, 86 人 (4.1%)〕、智能不足〔mental retardation, 79 人 (3.7%)〕和癲癇症〔epilepsy, 74 人 (3.5%)〕等四種。在三組族群中，ADHD-M 組病人之疾病人數比例較高且達顯著差異的精神疾病有：其他精神分裂疾患 (other psychotic disorder)、低落性情感疾患 (dysthymia)、雙極性躁鬱症、行為規範障礙 (CD)、人格疾患 (personality disorder)、急性壓力疾患 (acute reaction to stress)、適應性疾患 (adjustment disorder)、智能不足等。而 ADHD-N 組之疾病的人數比例較高的神經精神疾病有：精神分裂症、焦慮症、妥瑞氏症 (Tics)、器質性腦傷後之特殊非精神病性心理疾患 (specific nonpsychotic mental disorders due to brain damage, 在此簡稱 brain damage)、學習障礙、運動障礙 (motor skill disorder)、溝通障礙、心因性生理障礙 (physiological malfunction arising from mental factors, PMM)、他處未歸類之特殊症狀或徵候群 (special symptoms or syndromes, not elsewhere classified, SSEC)、特發於兒童及青少年期之情緒障礙 (disturbance of emotions specific to childhood and adolescence, DECA) 和癲癇症等。

### 5-2-3 進入世代研究的第一天之資料分析

若依照進入世代研究當天 (index date) 的基本資料分析 (表 5-33)，可以發現 ADHD-M 組和 ADHD-N 組病人的就診地區在北部的分佈較多，其次是南部地區；而 non-ADHD 組病人的就醫同是在北部較多，其次是中部地區，接著是南部

地區。而就醫機構在不同都市化地區的分佈，ADHD-M 組和 ADHD-N 組都以都市為最多，non-ADHD 組則分佈在鄉村最多，都市最少。就醫之醫療院所層級的

**Table 5-32.** Comparison of neuropsychotropic agents used and neurological & psychiatric disorders in the ADHD and the non-ADHD groups before index date

	ADHD-M (n=942)		ADHD-N (n=1167)		Non-ADHD (n=8414)		<i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	
<b>Neuropsychotropic agents</b>							
Antidepressants	14	1.5	20	1.7	38	0.5	<.0001
Antipsychotics	10	1.1	15	1.3	97	1.2	0.8839
Antiepileptics	69	7.3	102	8.7	667	7.9	0.4702
Anxiolytics and hypnotics	91	9.7	121	10.4	652	7.7	0.0022
Mood stabilizer	15	1.6	20	1.7	31	0.4	<.0001
<b>Neurological &amp; psychiatric disorder</b>							
Schizophrenia	1	0.1	2	0.2	1	0.01	0.0272*
Other psychotic disorder	2	0.2	0	0	1	0.02	0.0271*
Bipolar disorder	2	0.2	2	0.2	2	0.02	0.0171*
Depression	2	0.2	1	0.1	3	0.04	0.0656*
Dysthymia	4	0.4	0	0	2	0.02	0.0022*
Anxiety disorder	6	0.6	10	0.9	26	0.3	0.0104*
Panic disorder	0	0	1	0.1	2	0.02	0.4880*
Phobia	1	0.1	1	0.1	1	0.01	0.1040*
OCD	0	0	1	0.1	0	0	0.2000*
Somatoform disorder	3	0.3	0	0	13	0.2	0.1517*
CD	8	0.9	8	0.7	7	0.08	<.0001
ODD	1	0.1	0	0	0	0	0.0893*
Tics	3	0.3	7	0.6	11	0.1	0.0044*
Personality disorders	2	0.2	1	0.1	0	0	0.0047*
Substance use disorder	0	0	0	0	2	0.02	1.000*
Acute reaction to stress	1	0.1	1	0.1	0	0	0.0402*
Adjustment disorder	9	1.0	8	0.7	7	0.08	<.0001
Brain damage	1	0.1	5	0.4	7	0.08	0.0136*
Learning disorder	34	3.6	52	4.5	24	0.3	<.0001
Motor skills disorder	9	1.0	14	1.2	7	0.08	<.0001
Communication Disorders	31	3.3	68	5.8	58	0.7	<.0001
Mental retardation	39	3.8	40	3.4	19	0.2	<.0001
PMM	19	2.0	27	2.3	15	0.2	<.0001
SSEC	4	0.4	7	0.6	15	0.2	0.0111*
DECA	13	1.4	31	2.7	5	0.06	<.0001
Epilepsy	32	3.4	42	3.6	82	1.0	<.0001

ADHD = attention deficit/hyperactivity disorder. CD = conduct disorder. DECA = disturbance of emotions specific to childhood and adolescence. MPH = methylphenidate. OCD = obsessive compulsive disorder. ODD = oppositional defiant disorder. PMM = physiological malfunction arising from mental factors. SSEC=special symptoms or syndromes not else where classified. \* Fisher's exact test.

分佈，ADHD-M 組和 ADHD-N 組在醫學中心的比例最高，依層級遞減之，但其中精神專科醫院的比例則略高於地區醫院；non-ADHD 組的就醫醫療院所分佈則是以基層診所最多。

三組病人進入本研究之第一次就醫之就醫科別的分佈並不大一樣，ADHD-M 組最多於精神科(76.8%)，其次是小兒科(14.7%)，復健科第三(8.7%)；ADHD-N 組最多的就醫科別同是精神科(59%)，復健科次之(22.5%)，小兒科第三(18.1%)。因方法中定義的條件篩選關係，ADHD 組在「其它」的就診科別為 0，由表 5-33 也可以發現，在神經科和家醫科的就醫比例相當低。然而在 non-ADHD 組，則是在「其它」的就醫科別最多(71.9%)，小兒科第二(19.5%)，家醫科第三(8.1%)。

**Table 5-33.** Comparison of the baseline characteristics in the ADHD and the non-ADHD groups at the index date

	ADHD-M (n=942)		ADHD-N (n=1167)		Non-ADHD (n=8414)		<i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	
<b>Regions (Location of outpatient settings)</b>							
Northern TW*	492	52.2	594	50.9	3755	44.7	< .0001
Central TW	114	12.1	195	16.7	2339	27.8	
Southern TW	294	31.2	321	27.5	1963	23.3	
Eastern TW	42	4.5	57	4.9	357	4.3	
<b>Urbanization (Location of outpatient settings)</b>							
Urban	565	59.9	692	59.3	2091	24.9	< .0001
Suburban	313	33.2	360	30.9	2925	34.8	
Rural	64	6.8	115	9.9	3376	40.1	
<b>Types of health institution</b>							
Medical center	552	58.6	617	52.9	294	3.5	< .0001
Regional hospitals	236	25.1	359	30.8	381	4.5	
District hospitals	44	4.7	44	3.8	464	5.5	
Psychiatric hospitals	53	5.6	63	5.4	2	0.02	
Clinics	57	6.1	84	7.2	7273	86.4	
<b>Medical specialty</b>							
Family medicine	0	0	2	0.2	685	8.1	< .0001
Pediatrics	136	14.4	221	18.1	1641	19.5	
Neurology	1	0.1	3	0.24	7	0.1	
Psychiatry	723	76.8	689	59.0	8	0.1	
Rehabilitation	82	8.7	262	22.5	21	0.3	
Others	0	0	0	0	6052	71.9	

\* TW=Taiwan

#### 5-2-4 進入世代研究後之背景分析

##### ■ 各類神經精神藥物使用比例及行為治療之分析

進入世代研究後，不同種類的神經精神藥物的使用在三組病人之間皆有顯著差異，且都以 ADHD-M 組的使用比例最高，non-ADHD 組最低，如表 5-34。其中鎮靜安眠劑的使用比例在各組皆為最高，情緒穩定劑在各組的使用比例為最低。在 ADHD-M 組藥物使用比例位居第二的為抗憂鬱劑（10%），第三為抗精神病藥物（6.7%）；然而，在 ADHD-N 組則是抗癲癇藥物（6.1%）的使用比例次於鎮靜安眠劑，第三為抗精神病藥物（4.4%）；non-ADHD 組的藥物使用比例依高低排序則和 ADHD-N 組相同。

病人是否曾接受行為治療在三組之間也有顯著差異，以 ADHD-M 組的使用比例最高（74.1%），ADHD-N 組次之（50.3%），non-ADHD 組的使用比例最少（8.7%）。

**Table 5-34.** Comparison of pharmacotherapy and psychosocial therapy in the ADHD and non-ADHD groups after the index date

	ADHD-M (n=942)		ADHD-N (n=1167)		Non-ADHD (n=8414)		<i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	
<b>Neuropsychotropic agents</b>							
Antidepressants	94	10.0	50	4.3	91	1.1	<.0001
Antipsychotics	60	6.7	51	4.4	146	1.7	<.0001
Antiepileptics	59	6.3	71	6.1	385	4.6	0.0102
Anxiolytics and hypnotics	200	21.2	171	14.7	1031	12.3	<.0001
Mood stabilizer	48	5.1	47	4.0	61	0.7	<.0001
<b>Psychosocial therapy</b>	698	74.1	587	50.3	123	8.7	<.0001

##### ■ MPH 的使用分析

MPH 在 ADHD-M 組的使用情形，如表 5-35。ADHD 發病之後到第一次開始使用 MPH 的期間平均約 10.1 個月，MPH 每年平均開方次數約 4.9 次，病人的總觀察期間平均約 5.9 年，使用劑量平均約 17.1 mg/day，平均總使用天數約 280 天，平均總使用劑量為 4897 mg。若依不同年齡層分析，小於 6 歲的族群從 ADHD 發病到開始使用 MPH 的平均時間最長，約 20.9 個月，每年平均開方次數（5.8 次）最多，總觀察期間（6.3 年）最長，平均使用劑量較低（16.5 mg/day），平均

總使用天數最長約 393 天，平均總使用劑量最多為 6668 mg。然而從 ADHD 發病到開始使用 MPH 的平均時間依年齡增加而遞減，平均使用劑量則是隨年齡層增加而遞增。MPH 每年平均開方次數則是依年齡層增加而遞減趨勢，但 12-15 歲族群略高於 9-12 歲族群。平均總觀察期間在各年齡層間無太大差異，皆有 5 年以上。

**Table 5-35.** MPH use in ADHD with MPH group

	Group of ADHD with MPH					
	Onset duration (in months)	NO of prescriptions /year	Observation period, year	Average daily dose (mg/day)	Exposure days	Exposure dose (mg)
	mean±SD	mean±SD	mean±SD	mean±SD	mean±SD	mean±SD
Total patients (n=942)	10.1±18.0	4.9±4.8	5.9±1.5	17.1±11.0	280±414	4897±8493
<b>Age* range</b>						
<6 yr (n=206)	20.9±22.5	5.8±5.3	6.3±1.5	16.5±10.6	393±522	6668±10112
6-9 yr (n=460)	7.7±16	4.8±4.7	5.9±1.4	16.3±10.0	282±398	4692±7581
9-12 yr (n=170)	3.5±10.7	4.2±3.7	5.7±1.5	18.4±12.3	197±300	3759±7822
12-15 yr (n=92)	2.5±8.0	4.9±5.0	5.8±1.5	21.9±14.3	198±362	4485±9920
15-18 yr (n=13)	1.7±6.1	2.8±2.5	6.3±1.6	25.0±11.6	77.5±119	2108±4218

\* Age: the age of patients when the ADHD was diagnosed at the first time.

#### ■ ADHD 組使用行為治療之分析

ADHD-M 組從 ADHD 發病到開始進行行為治療的平均時間約 10.7 個月，其中 12-15 歲族群開始進行行為治療為最早，平均約 8.3 個月，而小於 6 歲的族群開始行為治療的時間為最晚，平均約 14 個月。反觀 ADHD-N 組，從 ADHD 發病到開始行為治療的平均時間約 4.7 個月，較 ADHD-M 組平均早半年即開始進行行為治療。其中 6-9 歲族群最早開始進行行為治療為，平均約 2.8 個月；15-18 歲族群最晚開始行為治療，平均約 9.8 個月。整體而言，除了 12-15 歲族群，ADHD-N 組病人開始進行行為治療的時間皆早於 ADHD-M 組病人。

**Table 5-36.** Onset duration of psychosocial therapy in the ADHD group

	Onset duration of psychosocial therapy (in months)			
	ADHD-M (n=942)		ADHD-N (n=1167)	
	mean±SD	N (%)	mean±SD	N (%)
<b>Total patients</b>	10.7±19.1	698 (74.1)	4.7±13.1	587 (50.3)
<b>Age* range</b>				
<6 yr	14.0±20.8	179 (19.0)	4.9±11.9	260 (22.3)
6-9 yr	10.0±18.8	343 (36.4)	2.8±9.7	205 (17.6)
9-12 yr	8.7±17.4	118 (12.5)	6.3±18.2	69 (5.9)
12-15 yr	8.3±16.3	52 (5.5)	9.3±20.2	43 (3.7)
15-18 yr	10.8±24.4	6 (0.6)	9.8±15.9	10 (0.9)

\* Age: the age of patients when the ADHD was diagnosed at the first time.

### ■ 各種神經精神疾病分佈之分析

進入世代研究後到其他神經精神疾病發生的時間在三種研究分組的分佈，請參見表 5-37。其中精神分裂症、其他精神病性疾患、雙極性躁鬱症、畏懼症 (phobia)、身體型疾患 (somatoform disorder)、CD、ODD、brain damage、動作障礙和癲癇症的發生時間，在三組之間是沒有差異的。在 non-ADHD 組之神經精神疾病的 onset 時間均長於其他兩組，而在 non-ADHD 組則沒有 ODD 個案發生。三組間有統計顯著差異的疾病，除了焦慮症和恐慌症之外，其平均 onset 時間皆是以 ADHD-N 組最短。ADHD-M 組和 ADHD-N 組之間神經精神疾病發生之平均 onset 時間差異較大 (>1 年) 者，有強迫症 (OCD)、Tics、物質使用疾患和 SSEC，而在 ADHD-N 組沒有病人發生恐慌症。

表 5-38 是各種神經精神疾病在三組族群發生比例的分佈情形，並分別計算 ADHD-M 組比 non-ADHD 組、ADHD-N 組比 non-ADHD 組和 ADHD-M 組比 ADHD-N 組的勝算比 (odds ratio)。結果發現，除了畏懼症、OCD、溝通障礙、PMM 和物質使用疾患在 ADHD-N 組比例較高外，其餘的神經精神疾病皆在 ADHD-M 組有較高的發生比例，而 non-ADHD 組的發生比例皆為最低。在 ADHD-M 組比 non-ADHD 組的分析，ADHD-M 組發生運動障礙的 odds 是 non-ADHD 組的 86.9 倍，在所有神經精神疾病中勝算比最高，其次為 CD

(OR=67.9)，學習障礙 (OR=43.1) 第三；而其中唯一勝算比小於 1 的疾病是物質使用疾患 (OR=0.6)，但統計結果不顯著。在 ADHD-N 組比 non-ADHD 組的分析，ADHD-N 組發生學習障礙的 odds 是 non-ADHD 組的 42.1 倍為最高，CD (OR=25.4) 為第二，DECA (OR=22.6) 為第三；ADHD-N 組比 non-ADHD 組發生神經精神疾病之勝算比小於 1 的有，恐慌症 (OR=0.38) 和身體型疾患 (OR=0.84)，但都未達統計顯著意義。最後針對 ADHD-M 組和 ADHD-N 組作分析，ADHD-M 組發生恐慌症的 odds 是 ADHD-N 組的 22.7 倍，在所有神經精神疾病中為最高，其次是雙極性躁鬱症 (OR=6.1)，焦慮症 (OR=5.8) 為第三；其他有達統計顯著意義的神經精神疾病按照勝算比由大到小的前 10 名依序為：ODD (OR=3.7)、低落性情感疾患 (OR=3.2)、適應性疾患 (OR=2.9)、CD (OR=2.7)、身體型疾患 (OR=2.5) 憂鬱症 (OR=2.2)、和 Tics (OR=1.7)。

整體而言，在進入世代研究之後，神經精神疾病較多發生在 ADHD-M 組，其次是 ADHD-N 組，non-ADHD 組最少。其中挑選出 ADHD 患童常伴有的共病症且於上段描述中，在 ADHD-M 組和 ADHD-N 組勝算比較高的神經精神疾病(雙極性躁鬱症、憂鬱症、低落性情感疾患、焦慮症、CD、ODD)，當作研究終點，使用存活分析方法，進一步分析有無使用 MPH、MPH 使用時間長短、MPH 使用劑量的多寡等三種變項和研究終點的關係。

**Table 5-37.** Average onset time (years) from index date to the date when neurological or psychiatric disorder was first diagnosed

Neurological or Psychiatric disorder	ADHD-M (n=942)		ADHD-N (n=1167)		Control (n=8414)		<i>F</i>	<i>P</i>
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Schizophrenia	2.5	1.8	2.6	2.5	3.3	2.6	0.23	0.7946
Other psychotic disorder	2.4	3.0	2.6	2.3	5.0	2.6	2.3	0.1273
Bipolar disorder	3.1	2.4	1.7	1.9	2.4	2.4	0.77	0.4715
Depression	2.8	2.3	2.6	2.7	4.4	2.2	4.56	0.0139
Dysthymia	1.9	2.2	1.8	2.5	4.1	2.2	8.82	0.0003
Anxiety disorder	1.3	1.9	1.3	2.1	3.8	2.2	69.0	<.0001
Panic disorder	1.5	2.1	0	0	3.7	2.0	6.32	0.0044
Phobia	6.8	0	0.4	0.6	4.3	1.8	8.95	0.1005
OCD	3.1	3.6	0.6	0.8	4.0	1.4	4.3	0.0358
Somatoform disorder	2.5	1.6	3.0	2.8	3.7	1.9	2.73	0.0699
CD	1.8	2.1	1.6	2.2	3.2	2.2	1.58	0.2131
ODD	2.0	1.9	1.6	1.8	0	0	0.47	0.4969
Tics	2.6	2.1	1.4	1.7	3.0	1.8	8.31	0.0004
Personality disorders	3.4	3.2	1.7	2.2	4.6	1.9	2.11	0.1584
Substance use disorder	3.9	0	1.5	1.9	5.1	1.1	11.08	0.001
Acute reaction to stress	1.0	1.5	0.7	1.7	4.9	1.7	23.61	<.0001
Adjustment disorder	2.9	2.4	2.0	2.6	4.3	2.3	5.4	0.006
Brain damage	3.2	2.8	2.3	1.7	3.2	2.8	0.33	0.7230
Learning disorder	1.2	1.5	0.6	1.1	2.4	1.8	27.0	<.0001
Motor skills disorder	1.5	1.9	0.9	1.8	1.7	3.1	1.98	0.1417
Communication disorders	1.2	1.5	0.5	1.0	2.2	1.7	25.16	<.0001
Mental retardation	1.4	1.8	1.0	1.5	3.0	2.1	23.75	<.0001
PMM	1.7	1.8	0.8	1.4	3.0	1.8	18.0	<.0001
SSEC	2.6	2.1	1.3	1.7	3.0	1.7	9.82	0.0001
DECA	2.2	2.0	1.2	1.9	3.0	1.9	11.47	<.0001
Epilepsy	2.4	2.2	2.0	2.2	2.7	1.9	1.21	0.3015

ADHD = attention deficit/hyperactivity disorder. CD = conduct disorder. DECA = disturbance of emotions specific to childhood and adolescence. MPH = methylphenidate. OCD = obsessive compulsive disorder. ODD = oppositional defiant disorder. PMM = physiological malfunction arising from mental factors. SSEC=special symptoms or syndromes not else where classified.



**Table 5-38.** Psychiatric disorders occurring after index date in the ADHD and the non-ADHD groups

Neurological & Psychiatric disorder	ADHD-M		ADHD-N		Non-ADHD		Odds Ratio (95%, C.I.)		
	(n=942)		(n=1167)		(n=8414)		ADHD-M VS	ADHD-N VS	ADHD-M VS
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	non-ADHD	non-ADHD	ADHD-N
Schizophrenia	5	(0.5)	3	(0.3)	10	(0.1)	4.5 (1.53, 13.2)	2.2 (0.60, 7.89)	2.1 (0.49, 8.68)
Other psychotic disorder	8	(0.9)	5	(0.4)	9	(0.1)	6.5 (3.09, 20.8)	4.0 (1.34, 12.0)	2.0 (0.65, 6.12)
Bipolar disorder	24	(2.6)	5	(0.4)	9	(0.1)	24.5 (11.4, 52.9)	4.0 (1.35, 12.0)	6.1 (2.32, 16.0)
Depression	26	(2.8)	15	(1.3)	29	(0.3)	8.2 (4.83, 14.1)	3.8 (2.01, 7.05)	2.2 (1.15, 4.16)
Dysthymia	42	(4.5)	17	(1.5)	26	(0.3)	15.1 (9.23, 24.8)	4.8 (2.58, 8.81)	3.2 (1.79, 5.61)
Anxiety disorder	288	(30.8)	82	(7.1)	126	(1.5)	29.2 (23.3, 36.5)	5.01 (3.76, 6.66)	5.8 (4.47, 7.59)
Panic disorder	18	(1.9)	1	(0.1)	19	(0.2)	8.6 (4.50, 16.6)	0.38 (0.05, 2.84)	22.7 (3.0, 170)
Phobia	1	(0.1)	2	(0.2)	2	(0.02)	4.5 (0.41, 49.4)	7.2 (1.02, 51.4)	0.6 (0.06, 6.83)
OCD	5	(0.5)	7	(0.6)	4	(0.05)	11.2 (3.01, 41.9)	12.7 (3.72, 43.5)	0.9 (0.28, 2.79)
Somatoform disorder	18	(1.9)	9	(0.8)	77	(0.9)	2.1 (1.26, 3.55)	0.84 (0.42, 1.68)	2.5 (1.12, 5.62)
CD	50	(5.4)	24	(2.1)	7	(0.08)	67.9 (30.7, 150)	25.4 (10.9, 59.0)	2.7 (1.63, 4.39)
ODD	38	(4.0)	13	(1.1)	0	(0)	—	—	3.7 (1.98, 7.05)
Personality disorders	5	(0.5)	5	(0.4)	6	(0.07)	7.5 (2.28, 24.6)	6.0 (1.84, 19.8)	1.2 (0.36, 4.30)
Substance use disorder	1	(0.10)	3	(0.3)	15	(0.2)	0.6 (0.08, 4.51)	1.4 (0.42, 4.99)	0.41 (0.04, 3.97)
Tics	50	(5.3)	37	(3.2)	50	(0.6)	9.4 (6.3, 14.0)	5.5 (3.58, 8.46)	1.7 (1.11, 2.64)

**Table 5-38.** (Continues)

Psychiatric disorder	ADHD-M		ADHD-N		Non-ADHD		Odds Ratio (C.I.)		
	(n=942)		(n=1167)		(n=8414)		ADHD-M VS	ADHD-N VS	ADHD-M VS
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	non-ADHD	non-ADHD	ADHD-N
Acute reaction	12	(1.3)	12	(1.0)	11	(0.1)	9.9 (4.34-22.4)	7.9 (3.50-18.0)	1.2 (0.56-2.78)
Adjustment reaction	54	(5.8)	24	(2.1)	24	(0.3)	21.5 (13.2-34.9)	7.4 (4.2-13.0)	2.9 (1.78-4.74)
Brain damage	7	(0.7)	4	(0.3)	15	(0.2)	4.2 (1.71-10.3)	1.9 (0.64-5.83)	2.2 (0.63-7.43)
Learning disorder	132	(14.5)	159	(14.3)	33	(0.4)	43.1 (29.2-63.5)	42.1 (28.8-61.6)	1.02 (0.80-1.31)
Motor skills disorder	63	(6.8)	67	(5.8)	7	(5.1)	86.9 (39.7-190)	74 (33.9-162)	1.22 (0.82-1.68)
Communication Disorders	72	(7.9)	112	(10.2)	41	(0.5)	17.4 (11.8-25.7)	23 (16.0-33.1)	0.76 (0.56-1.03)
Mental retardation	133	(14.7)	115	(10.2)	48	(0.6)	29.9 (21.3-42.0)	19.8 (14.0-27.8)	1.5 (1.16-1.98)
PMM	42	(4.4)	52	(4.6)	31	(0.4)	12.5 (7.83-20.1)	12.9 (8.23-20.2)	0.97 (0.64-1.48)
SSEC	52	(5.5)	39	(3.4)	56	(0.7)	8.7 (5.96-12.8)	5.18 (3.43-7.84)	1.69 (1.10-2.58)
DECA	104	(11.2)	85	(7.5)	30	(0.4)	35.2 (23.3-53.2)	22.6 (14.8-34.4)	1.6 (1.15-2.11)
Epilepsy	32	(3.5)	25	(2.2)	70	(0.8)	4.3 (2.82-6.58)	2.7 (1.69-4.25)	1.6 (0.94-2.73)

ADHD = attention deficit/hyperactivity disorder. CD = conduct disorder. DECA = disturbance of emotions specific to childhood and adolescence. MPH = methylphenidate. OCD = obsessive compulsive disorder. ODD = oppositional defiant disorder. PMM = physiological malfunction arising from mental factors. SSEC=special symptoms or syndromes not else where classified.

### 5-2-5 研究終點事件分析—雙極性躁鬱症

以雙極性躁鬱症 (BP) 為研究終點事件的研究 (表 5-39)，進行三種 MPH 使用模式的單變項存活分析此三種模式為發生研究終點之前一年內有無使用過 MPH (MPH-U)、使用 MPH 的累積天數 (MPH-D) 和使用 MPH 的累積劑量 (MPH-Do)，結果對 BP 疾病的影響皆達  $p < 0.05$  之顯著水準，其中 MPH-U 研究模式之 hazard ratio (HR) 高達 15.8。由描述性分析中可以發現，神經精神藥物的使用和神經精神疾病的發生在 ADHD-M 組、ADHD-N 組及 control 組的分佈有明顯的不同，因此針對神經精神藥物的使用和其它神經精神疾病的有無作單變項的存活分析，將統計結果達  $p < 0.05$  之顯著水準的變項再放入多變項存活分析做校正 (參考附錄 2-1)。校正結果發現，MPH 之三種使用模式仍達統計顯著意義。因 MPH 使用的累積天數，在作存活分析時有將變項除以 100；而 MPH 使用的累積劑量，在作存活分析時有將變項除以 1000。因此，此結果可以解釋為，校正過可能之干擾因子後，MPH 的使用累積天數每增加 100 天，在一年內得到 BP 的風險增加 1.91 倍；MPH 使用的累積劑量每增加 1 g，在一年內得到 BP 的風險增加 1.19 倍；而一年內有使用過 MPH 的病人，得到 BP 的風險為沒有用過的人的 4.1 倍 (表 5-39)。

**Table 5-39.** Correlation between the use of MPH and bipolar disorder after controlling the potential confounding factors

Variables	Bipolar disorder					
	Crude HR			Adjusted HR		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH-U	2.76	15.8 (7.86, 31.8)	<.0001	1.41	4.08 (1.72, 9.70)	0.0015 <sup>a</sup>
MPH-D	0.79	2.21 (1.88, 2.61)	<.0001	0.65	1.91 (1.53, 2.38)	<.0001 <sup>b</sup>
MPH-Do	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001	0.18	1.19 (1.06, 1.34)	0.0029 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R*<sup>2</sup> = 0.3203, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. <sup>b</sup> *R*<sup>2</sup> = 0.3335. <sup>c</sup> *R*<sup>2</sup> = 0.3147.

將上述單變項以一對一分別和 MPH-U、MPH-D、MPH-Do 變項作存活分析，若  $\beta$  值的改變大於 10% 以上，則表示此變項可能和 MPH 的使用模式有 confounding

effect。由附錄 2-2 的結果可發現，在 MPH-U 模型中，影響  $\beta$  值最顯著的變項為 ADHD ( $\beta=1.46$ )，抗憂鬱劑的使用次之 ( $\beta=1.59$ )；在 MPH-D 模型中，造成  $\beta$  值改變最多的變項為抗精神病藥物的使用 ( $\beta=0.55$ )，ADHD 次之 ( $\beta=0.58$ )；在 MPH-Do 模型中，則是以抗憂鬱劑的使用影響最顯著 ( $\beta=0.16$ )。

### 5-2-6 研究終點事件分析—憂鬱症和低落性情感疾患

以憂鬱症為研究終點事件的次研究，在三種 MPH 使用模式的單變項分析中 (如表 5-40)，結果對憂鬱症疾病的影響皆達  $<0.05$  之顯著水準，其中以 MPH-U 模式之 HR 最高 (HR=5.96)。將單變項分析中有統計顯著意義的變項放入多變項存活分析校正後 (參考附錄 3-1)，三種 MPH 使用模式之統計分析皆變為不顯著。將單變項以一對一分別和三種 MPH 使用模式作存活分析 (參考附錄 3-2)，在 MPH-U 模式中， $\beta$  值改變最多的變項為抗憂鬱劑的使用 ( $\beta=0.46$ )，且 MPH-U 模式對研究終點事件之統計結果變成不顯著，其次為 ADHD ( $\beta=0.79$ )。在 MPH-D 模式中，仍是抗憂鬱劑的使用  $\beta$  值改變最多 ( $\beta=0.15$ )，其次為抗精神病藥物的使用 ( $\beta=0.24$ )，ADHD 變項為第三 ( $\beta=0.25$ )，此三個單變項皆使 MPH-D 模式的統計結果未達顯著意義；在 MPH-Do 模式中，抗憂鬱劑的使用甚至使其  $\beta$  值變為負值 ( $\beta=-0.01$ )，其次為 ADHD 變項 ( $\beta=0.07$ )，焦慮症為第三 ( $\beta=0.03$ )，且 MPH-Do 模式的統計結果同樣皆不顯著。

**Table 5-40.** Correlation between the use of MPH and depression after controlling the potential confounding factors

Variables	Depression					
	Crude HR			Adjusted HR		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH-U	1.78	5.96 (3.02, 11.8)	<.0001	0.21	1.23 (0.55, 2.75)	0.6117 <sup>a</sup>
MPH-D	0.48	1.62 (1.28, 2.05)	<.0001	0.27	1.31 (0.92, 1.85)	0.1318 <sup>b</sup>
MPH-Do	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0082	0.04	1.04 (0.86, 1.27)	0.6746 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R*<sup>2</sup> = 0.2685, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. <sup>b</sup> *R*<sup>2</sup> = 0.2697. <sup>c</sup> *R*<sup>2</sup> = 0.2684.

以低落性情感疾患為研究終點事件的次研究，三種 MPH 使用模式的單變項分析，如表 5-41，研究結果顯示，MPH 的使用對研究終點事件皆達 $<0.05$  之顯著影響，其中又以 MPH-U 模式之 HR 最高 (HR=9.13)。將單變項分析中有統計顯著意義的變項放入多變項存活分析校正後 (參考附錄 4-1)，三種 MPH 使用模式之統計分析皆變為不顯著，以上結果和以憂鬱症為研究終點事件之結果相似。將單變項以一對一分別和三種 MPH 使用模式作存活分析(參考附錄 4-2)，在 MPH-U 模式中， $\beta$  值改變最多的變項為 ADHD ( $\beta=0.84$ )，其次為抗憂鬱劑的使用 ( $\beta=1.53$ )，且 MPH-U 模式對研究終點事件之統計結果變成不顯著。在 MPH-D 模式中，ADHD 變項的  $\beta$  值改變最多 ( $\beta=0.07$ )，其次為抗精神病藥物的使用 ( $\beta=0.14$ )，抗憂鬱劑的使用為第三 ( $\beta=0.18$ )，此三個單變項皆使 MPH-D 模式的統計結果未達顯著意義；在 MPH-Do 模式中，仍舊是 ADHD 變項的  $\beta$  值改變最多 ( $\beta=0.04$ )，抗憂鬱劑的使用為第二 ( $\beta=0.06$ )，抗精神病藥物的使用為第三 ( $\beta=0.09$ )，且 MPH-Do 模式的統計結果同樣皆未達顯著。

**Table 5-41.** Correlation between the use of MPH and dysthymia after controlling the potential confounding factors

Variables	Dysthymia					
	Crude HR			Adjusted HR		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH-U	2.21	9.13 (5.34, 15.6)	$<.0001$	0.51	1.66 (0.90, 3.09)	0.1057 <sup>a</sup>
MPH-D	0.44	1.55 (1.19, 2.03)	0.0012	-0.03	0.97 (0.61, 1.57)	0.9154 <sup>b</sup>
MPH-Do	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.0011	0.01	1.01 (0.81, 1.25)	0.9598 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized*  $R^2 = 0.1921$ , indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. <sup>b</sup>  $R^2 = 0.1905$ . <sup>c</sup>  $R^2 = 0.1905$ .

### 5-2-7 研究終點事件分析—焦慮症

以焦慮症為研究終點事件作次研究，在三種 MPH 使用模式的單變項分析中 (如表 5-42)，結果對焦慮症疾病的影響皆達 $<0.0001$  之顯著水準，其中又以

MPH-U 模式之 HR 最高 (HR=7.45)。在單變項分析中，除了其他精神性疾患外，所有的單變項對焦慮症疾病的影響皆有統計顯著意義 (參考附錄 5-1)，並放入多變項存活分析作校正。校正結果顯示，三種 MPH 使用模式之  $\beta$  值皆明顯下降，且統計分析全變為不顯著 (表 5-42)。將單變項以一對一分別和三種 MPH 使用模式作存活分析 (參考附錄 5-2)，ADHD 變項對三種 MPH 使用模式的  $\beta$  值影響最大，在 MPH-U 模式中， $\beta$  值改變第二多的變項為抗憂鬱劑的使用 ( $\beta=1.79$ )；而 MPH-D 模式中，則是 DECA 的  $\beta$  值改變次多 ( $\beta=0.39$ )；在 MPH-Do 模式中， $\beta$  值改變第二多的變項為抗憂鬱劑的使用 ( $\beta=0.14$ )，而雙極性躁鬱症和抗精神病藥物的使用並列第三 ( $\beta=0.18$ )。

**Table 5-42.** Correlation between the use of MPH and anxiety after controlling the potential confounding factors

Variables	Anxiety					
	Crude HR			Adjusted HR		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH-U	2.01	7.45 (5.61, 9.90)	<.0001	-0.30	1.34 (0.99, 1.82)	0.0557 <sup>a</sup>
MPH-D	0.52	1.68 (1.48, 1.90)	<.0001	0.09	1.09 (0.90, 1.32)	0.3710 <sup>b</sup>
MPH-Do	0.20	1.23 (1.14, 1.32)	<.0001	-0.02	0.98 (0.88, 1.10)	0.7640 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R*<sup>2</sup> = 0.1782, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. <sup>b</sup> *R*<sup>2</sup> = 0.1778. <sup>c</sup> *R*<sup>2</sup> = 0.1778.

### 5-2-8 研究終點事件分析—行為規範障礙和對立反抗性疾患

以 CD 為研究終點事件的次研究，三種 MPH 使用模式的單變項分析，如表 5-43，結果對 CD 疾病的影響皆達 <0.05 之顯著水準，其中又以 MPH-U 模式之 HR 最高 (HR=9.89)。經過單變項分析 (參考附錄 6-1)，其中有統計顯著意義的變項放入多變項存活分析校正後，三種 MPH 使用模式對 CD 疾病影響之統計分析， $\beta$  值皆顯著降低並且  $p > 0.05$ ，其中 MPH-D 和 MPH-Do 模式中的  $\beta$  值甚至改變為負值。將單變項以一對一分別和三種 MPH 使用模式作存活分析 (參考附錄 6-2)，ADHD 變項對三種 MPH 使用模式的  $\beta$  值影響最大，且使得 MPH 對研究終點事件

之統計結果變成不顯著。在 MPH-U 模式中， $\beta$  值改變第二多的變項為焦慮症的有無 ( $\beta=2.01$ )；而 MPH-D 模式中，也是焦慮症的  $\beta$  值改變為次多 ( $\beta=0.40$ )；在 MPH-Do 模式中， $\beta$  值改變第二多的變項為 Tics 的有無 ( $\beta=0.14$ )，而雙極性躁鬱症和運動障礙並列第三 ( $\beta=0.17$ )。

**Table 5-43.** Correlation between the use of MPH and conduct disorder after controlling the potential confounding factors

Variables	Conduct disorder					
	Crude HR			Adjusted HR		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH-U	2.29	9.89 (5.52, 17.7)	<.0001	0.40	1.50 (0.81, 2.77)	0.2015 <sup>a</sup>
MPH-D	0.49	1.63 (1.22, 2.19)	0.0011	-0.07	0.93 (0.57, 1.53)	0.7869 <sup>b</sup>
MPH-Do	0.19	1.21 (1.03, 1.42)	0.0209	-0.09	0.91 (0.67, 1.23)	0.5397 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized*  $R^2 = 0.1650$ , indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. <sup>b</sup>  $R^2 = 0.1640$ . <sup>c</sup>  $R^2 = 0.1642$ .

以 ODD 為研究終點事件的次研究，三種 MPH 使用模式的單變項分析，如表 5-44，結果對 ODD 疾病的影響皆達  $<0.05$  之顯著水準，其中又以 MPH-U 模式之 HR 最高 ( $HR=22.3$ )。經過單變項分析 (參考附錄 7-1)，其中將有統計顯著意義的變項放入多變項存活分析校正後，三種 MPH 使用模式對 ODD 疾病影響之統計分析， $\beta$  值皆有下降，但仍達  $<0.05$  之顯著水準。表示經過有可能為 confounding factors 的變項校正後，MPH 的使用和 ODD 疾病仍存在相關性。

將單變項以一對一分別和三種 MPH 使用模式作存活分析 (參考附錄 7-2)，ADHD 變項對三種 MPH 使用模式的  $\beta$  值影響皆最大，但 MPH 對研究終點事件之統計結果仍顯著。在 MPH-U 模式中， $\beta$  值改變第二多的變項為 DECA 疾病的有無 ( $\beta=2.52$ )；而 MPH-D 模式中，也是 DECA 疾病的  $\beta$  值改變為次多 ( $\beta=0.61$ )；在 MPH-Do 模式中， $\beta$  值改變第二多的變項為運動障礙 ( $\beta=0.14$ )。(表 5-44)

**Table 5-44.** Correlation between the use of MPH and oppositional defiant disorder after controlling the potential confounding factors

Variables	Oppositional defiant disorder					
	Crude HR			Adjusted HR		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH-U	3.11	22.3 (11.9, 41.9)	<.0001	0.98	2.67 (1.31, 5.45)	0.007 <sup>a</sup>
MPH-D	0.68	1.97 (1.64, 2.37)	<.0001	0.38	1.47 (1.11, 1.94)	0.0068 <sup>b</sup>
MPH-Do	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001	0.18	1.20 (1.08, 1.33)	0.0008 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R*<sup>2</sup> = 0.2274, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. <sup>b</sup> *R*<sup>2</sup> = 0.2252. <sup>c</sup> *R*<sup>2</sup> = 0.2270.

綜合上述分析結果，經過 confounding factors 校正後，有無使用 MPH、MPH 的使用累積天數和 MPH 的使用累積劑量，對雙極性躁鬱症和 ODD 的產生具有顯著相關性。





## 第六章 討論

### 第一節 神經精神藥物在 ADHD 患童近十年來的使用趨勢

#### 6-1-1 ADHD 的治療盛行率分析

世界各地發佈的 ADHD 盛行率差異很大 (1-20%)，平均約 5.3%<sup>4</sup>；在台灣，國中一年級到三年級的盛行率約 7-8%。<sup>3</sup>就目前所知，台灣尚無關於 ADHD 的治療盛行率之報導。我們的究結果發現 (表 5-1)，近十年來 ADHD 病患之治療盛行率呈現顯著逐年遞增之趨勢 ( $\beta=0.25$ ,  $p<.0001$ )，由 1997 年 0.05% 上升至 2007 年的 1.27%。男性和女性的治療盛行率也是呈現逐年上升之趨勢，1997-2007 年分別為 0.07%-1.94% 和 0.03%-0.53%，男性對女性的比例由 2.5:1 增加為 4:1。Robison 等人<sup>108</sup>於 1999 年發表的研究，觀察 1990-1995 年 ADHD 疾病於 5-18 歲的學齡兒童在美國的治療盛行率，其資料庫以醫師為抽樣單位 (office-based physicians)，由醫師的病人就醫資料，找出 1990-1995 年 ICD-9-CM 為 314 且年齡介於 5-18 歲病患的就醫紀錄。結果發現，ADHD 病患的就醫人次由 1990 年約 1.1% 上升至 1995 年的 2.8%，增加了 2.5 倍；而男性之於女性病患的比例，由 1990 年約 5.4:1 至 1995 年為 3.1:1。可知本研究所發現之台灣 ADHD 病患的治療盛行率係低於美國，這與已發表文獻指出台灣之 ADHD 盛行率乃低於美國之盛行率，是一致的。然而兩者之治療盛行率卻同樣呈現逐年上升之趨勢。兩研究差異之可能原因，除了文化背景的差異外，Robison 等人的研究是以就醫人次為治療盛行率之計算單位，本研究是以就醫人數為計算單位，以人次為單位時，可能會因疾病較嚴重之病患其就醫次數較多而提高治療盛行率之比例。

依年齡分層之觀察 (表 5-2 和表 5-3)，ADHD 病患主要分佈在 6-9 歲，其次為小於 6 歲之患童，隨年代的改變，ADHD 病患的年齡層結構有移向 9-15 歲族群之趨勢。不同年齡層之治療盛行率 (表 5-4) 則顯示 6-9 歲族群的治療盛行率最高 (0.13-2.5%)，其次是 9-12 歲 (0.05-1.58%)，12-15 歲族群和學齡前患童相當 (0.02-0.87% 和 0.03-0.91%)，而 15-18 歲族群最低，可發現治療盛行率有隨年齡層

增加而下降之趨勢。此結果和其他國家之盛行率研究的趨勢結果相似<sup>22</sup>，美國於1992年之ADHD的盛行率在不同年齡層10-13歲、14-16歲和17-20歲分別為12.8%、9.0%和6.0%；在西班牙1994年，年齡8歲、11歲和15歲的盛行率分別為14.4%、5.3%和3.0%；在加拿大1999年，年齡層6-8歲、9-11歲和12-14歲之盛行率分別為5.5%、4.0%和2.5%。由上述文獻可以發現，雖然各研究的研究方法不盡相同，然而ADHD的盛行率大多依年齡的增加而遞減，此趨勢在各國是相同的。

ADHD病患在北部地區的就醫比例最高，其次為南部；就醫比例依都市化程度之降低而遞減，可能和病患其家庭的社經地位（socioeconomic status）有關。曾有研究指出<sup>22</sup>，ADHD在低社經地位的族群有較高的盛行率。Froehlich等人<sup>109</sup>發現在2001-2004年，在美國社經地位最低的病患得到ADHD疾病的勝算比為社經地位最高病患的2.3倍（95% CI, 1.4-3.9）。但有研究指出<sup>3,22</sup>，ADHD的盛行率和病患居住在城市或鄉村是沒有差異的。在臺灣，不同地區或是城鄉，居住的族群可能存在著社經地位的差異，然而本研究結果不能完全以此理論解釋，因研究的方法是以就醫時的醫療院所之地區或城鄉分佈為探討因子，所以此結果也可能和醫療資源的分佈有關。

### 6-1-2 MPH 的使用趨勢

由於本研究橫跨1997-2007共11年，但1997-1999年台灣的醫療系統診斷代碼尚未統一，同時有A-code和ICD-9-CM兩種系統存在，因此有部分病人使用A-code系統，ADHD在A-code系統的診斷代碼為「A219」，此代碼在ICD-9-CM系統中，同時包含多種精神疾病診斷，因此使用A-code系統之病人不納入分析。基於以上原因，1997-1999年的藥物使用趨勢會出現特低或特高之情形，在此先作說明。

本研究結果發現，MPH的使用趨勢不論是在使用人數或使用人次的計算，皆呈現明顯逐年上升之趨勢（表5-13和表5-14），從1997年有31%的ADHD病

患使用過 MPH，至 2007 年有 56.1% 病患使用過。然而在其它國家相關研究的結果，和本研究並不盡相同。Fogelman 等人<sup>110</sup>於 1999-2001 在以色列所作的研究，以 0-18 歲有參加健康保險的病人為分母，MPH 使用人數為分子，在 1999 和 2001 年的 MPH 使用盛行率分別為 1.01% 和 1.22% 呈現略微上升之趨勢。Robison 等人<sup>108</sup>的研究，從 1990 年到 1995 年 MPH 的使用人次佔資料庫中所有就醫人次之比例為 0.6%-1.74% (使用盛行率)，6 年共增加了 2.9 倍。然而，以上研究皆不是計算 MPH 在 ADHD 病患族群的使用率。若將本研究中 MPH 在 ADHD 病患以人數為單位的使用率乘上 ADHD 的治療盛行率，得到 MPH 的使用盛行率，則和上述的研究結果相近，一樣呈現逐年上升之趨勢。但是若將 Robison 等人的研究結果，計算 MPH 在 ADHD 病患就醫人次的使用率，則發現其並無呈現逐年上升之趨勢。此結果表示，近十年來，不僅我國 ADHD 患童的治療盛行率增加，MPH 在 ADHD 患童的使用率也增加。

若將 MPH 的使用依性別分析 (圖 5-22 和圖 5-23)，男性和女性在 MPH 的使用不論是以人數或人次計算皆有逐年遞增之趨勢。而男性的 MPH 使用比例比上女性的使用比例於 1997 年約 2.7:1 至 2007 年約 1.2:1，顯示女性的增加趨勢較男性高，此結果和其他文獻一致。<sup>108</sup>

對 MPH 的使用，小於 6 歲族群不論是以使用人數或使用人次為單位的用藥比例皆較低 (圖 5-20 和圖 5-21)，且有逐年遞減之趨勢；以使用人次為單位時，6 歲以上之族群使用比例平均在 40-80% 之間，且皆呈現逐年增加之趨勢。Robert 等人<sup>111</sup>，針對澳洲南部 1990-2000 年 stimulants 使用情形之分析，結果發現 1991-1992 年的增加幅度最大，至 1995 年的使用達到高峰，其中 5-9 歲族群的使用比例最高，其次為 10-14 歲族群，0-4 歲及 15-18 歲族群的使用比例較低。本研究結果和 Robert 等人之發現不完全相似，其藥物使用的高峰在 5-10 歲族群，我們的結果則隨著年齡的增加至 9-15 歲族群達最高。

MPH 的使用在不同地區之分佈 (圖 5-24 和圖 5-25)，和 ADHD 治療盛行率之分佈並不相同，MPH 的使用比例以南部地區最高，而所有地區皆呈現逐年上升

之趨勢。大部分相關文獻指出<sup>110,111</sup>，MPH 的使用在地域上分佈的差異可能與社會地位的不同相關，然而為何本研究出現此結果其原因不明，但根據專家推測，可能和南部(台南)有部分精神科醫師，較積極進行治療和宣導 ADHD 疾病有關。

MPH 的使用以在精神科比例最高，復健科相對較低(圖 5-30 和圖 5-31)。不同科別的使用之情形，不論是以使用人數或使用人次為單位，若對在復健科就醫之病人作年齡層之分析，發現主要以小於 6 歲和 6-9 歲之族群居多，此結果可和 MPH 在不同年齡層的使用分佈互相呼應。

不同劑型之 MPH 的使用分佈(圖 5-16 和圖 5-17)，其中短效劑型 Ritalin<sup>®</sup> 的使用人數比例雖然逐年上升但在使用人次比例卻逐年下降，而長效劑型的兩種劑量使用比例不論是使用人數或使用人次皆逐年上升，此結果可能是因為長效型的使用優點考量，因其一天只需服用一次，患童在學校不需再服藥，可減少遭同儕異樣眼光之壓力，進而增加順服性。一項在台灣進行之針對 MPH 順服性和藥效與副作用的臨床試驗<sup>112</sup>，發現長效劑型的 MPH 可增加病人之順服性和藥效，且藥物副作用和短效劑型之 MPH 相當。因此雖然短效劑型的 MPH 在使用過的人數比例依然逐年增加，但部分病人轉為使用長效劑型，因此可以發現從 2004 年開始，短效劑型的使用人次有較明顯之下降趨勢。

由於 MPH 的整體使用量呈現逐年增加之趨勢，因此可以觀察到 MPH 的平均使用劑量分佈在不同年齡層和性別，亦皆呈現逐年上升之趨勢(圖 5-32 和圖 5-33)。由圖 5-32 可以發現，平均使用劑量隨著年齡的增加而上升，此現象符合 MPH 的給藥方式，因是依照體重來調整劑量，兒童和青少年的體重應會隨年齡而增加。

### 6-1-3 神經精神藥物的使用趨勢

我們的研究結果發現，ADHD 病患除 MPH 外還會使用其它類的神經精神藥物，其中以抗憂鬱劑的使用比例最高，在藥物未分成次分類時，抗憂鬱劑和抗精神病藥物隨年代而改變的趨勢並不明顯，若將抗憂鬱劑分成 SSRI 和 TCA 後則可發現

(圖 5-13), SSRI 有逐年增加而 TCA 有逐年下降之趨勢; 而抗精神病藥物分為第一代和第二代抗精神病藥物後 (圖 5-14), 第一代有逐年下降而第二代有逐年上升之趨勢, 此現象與成人之使用趨勢相似。<sup>113</sup>



## 第二節 ADHD 病人長期使用 methylphenidate 與精神疾病發生之探討

### 6-2-1 研究族群之背景探討

#### ■ 年齡與性別

本研究 ADHD-M 組和 ADHD-N 組以發病年齡作年齡層分析 (表 5-31)，發現 ADHD-M 組病人以 6-9 歲族群分佈最高 (48.9%)，而 ADHD-N 組病人則是 <6 歲之族群 (43.9%) 分佈最多，若計算 ADHD 組各年齡層中使用 MPH 的比例 (表 6-1)，發現年紀小於 6 歲即診斷有 ADHD 的病人，即使如本研究之長期追蹤 (平均 6 年)，發病後使用 MPH 治療的比例最少，其他年齡層則呈現持平但有較高使用比例，ADHD 的發病年齡與疾病型態和日後是否使用 MPH 治療可能有關。兩組在性別的分佈皆以男性病患為主，一般文獻顯示 ADHD 的盛行率男性比女性高，相對比例為 3:1 至 9:1<sup>114</sup>，且呈現男性的 MPH 用藥比例較高的現象，本研究之病人群與相關文獻之分佈情形相似，即 ADHD-M 組 (82.6%) 病人的男性比例高於 ADHD-N 組 (75.7%) 病人。

**Table 6-1.** Usage of MPH in different age groups of total ADHD patients

Age* range	MPH use in the ADHD group	
	N	%
<6 yr	206	28.7
6-9 yr	460	52.6
9-12 yr	170	54.7
12-15 yr	92	52.6
15-18 yr	13	43.3

\* Age: the age of patients when the ADHD was diagnosed at the first time.

#### ■ 就醫科別

兩組病人在就醫科別之分佈比例最高的皆為精神科，但 ADHD-M 組在精神科的分佈比例較高 (76.8% VS 59%)，然而 ADHD-N 組在復健科的分佈比例約是 ADHD-M 組的 2.5 倍。將 ADHD 組於復健科就醫的病人作年齡層分層之分析，如表 6-2，可以發現發病年齡小於 6 歲族群的比例最高 (61%)，其餘比例依年齡層

的增加而遞減；再依照有無使用過 MPH 分組，ADHD-M 組病人約佔 23.8%，ADHD-N 組病人約佔 76.2%。整體而言，第一次診斷 ADHD 且在復健科就醫的病人，其發病年齡層以小於 6 歲族群為主，且日後會使用 MPH 的比例較低。推測此現象的可能原因，為病人在被診斷有 ADHD 之前已有其它精神相關疾病，而有復健科就醫的紀錄，進而日後在復健科就醫時被診斷出 ADHD。

**Table 6-2.** Age distribution of ADHD patients who were taken care by physician with medical specialty of rehabilitation

Age* range	ADHD-M (n=82)		ADHD-N (n=262)		Total patients (n=344)	
	N	%	N	%	N	%
Total patients	82	23.8	262	76.2	344	100
<6 yr	49	39	161	76.7	210	61
6-9 yr	26	26.3	73	73.7	99	28.8
9-12 yr	5	18.5	21	77.8	27	7.8
12-15 yr	1	16.7	5	83.3	6	1.7
15-18 yr	1	33.3	2	67.7	3	0.9

\* Age: the age of patients when the ADHD was diagnosed at the first time.

### ■ 神經精神藥的使用

ADHD-M 組病人在進入世代研究前神經精神藥物之抗憂鬱劑、鎮靜安眠劑和情緒穩定劑的使用略低於 ADHD-N 組病人的使用；且 ADHD-N 組病人在學習障礙、運動障礙、溝通障礙和癲癇症等精神相關疾患的發生比例也較高於 ADHD-M 組。可知在被診斷 ADHD 之前，ADHD-M 組病人相對而言似乎較無其他精神疾病的困擾，疾病的複雜度較單純。

在進入世代研究後，ADHD-M 組病人之神經精神藥物的使用比例，均高於 ADHD-N 組病人（表 5-34）。其中鎮靜安眠劑的使用比例兩組間雖有差異（21.2% VS 14.7%），但若將兩組數值和第一部分結果（1.8-4%）相比較（表 5-11），發現兩組病人在鎮靜安眠劑的使用上有異常高之現象，對此結果於下段作分析。

將 ADHD 組族群所有就醫紀錄中，挑出有使用鎮靜安眠劑的開方紀錄，並對開方科別人數比例位居前 7 名的作分析，如表 6-3。ADHD 組病人在第一次診

斷有 ADHD 後，鎮靜安眠劑的使用筆數共 1872 筆，為 371 位病人的用藥，挑出開方科別人數比例由高至低之前 7 名的就醫科別後，剩 347 人。鎮靜安眠劑開方最多的科別為精神科 (24%)，約佔此 7 種科別使用人數比例的四分之一，其他科別依次為：耳鼻喉科 (22.2%)、不分科 (16.1%)、小兒科 (15.6%)、家醫科 (11.0%)、內科 (7.8%) 和急診 (2.6%)。將 ADHD-M 組病人和 ADHD-N 組病人分開比較，ADHD-M 組病人的開方科別順序和上述合併分析時一樣；而 ADHD-N 組病人則是耳鼻喉科 (24.5%) 的開方比例最高，其次為小兒科 (18.9%)，精神科為第三 (18.2%)。由此結果可以發現，在台灣，不完全只有精神科醫師會對兒童和青少年使用鎮靜安眠劑，在耳鼻喉科、小兒科、家醫科都有一定的使用比例，就常規而言應不是非常適當，而在第一部份研究之資料收集方式，是以有 ADHD 診斷之門診就醫之處方所做的分析，而本部分研究係以 ADHD 病人歸人後擷取其所有就醫資料所做分析，因此分析結果會有顯著差異。

**Table 6-3.** Anxiolytics and hypnotics use in different medical specialties

Medical specialty	Anxiolytics and hypnotics use					
	ADHD-M (n=188)		ADHD-N (n=159)		Total patient (n=347)	
	N	%	N	%	N	%
Psychiatry	57	30.3	29	18.2	86	24.8
Ear Nose Throat	38	20.2	39	24.5	77	22.2
Not specified	29	15.4	27	17.0	56	16.1
Pediatrics	24	12.8	30	18.9	54	15.6
Family medicine	20	10.6	18	11.3	38	11.0
Internal medicine	14	7.5	13	8.2	27	7.8
Emergency	6	3.2	3	1.9	9	2.6

#### ■ 行為治療與 MPH 使用之分析

ADHD-M 組病人從 ADHD 發病到開始使用 MPH 治療期間，平均約時 10.1 個月，較行為治療 (10.7 個月) 略早，但在小於 6 歲族群開始使用 MPH 的時間 (20.9 個月)，較開始行為治療的時間 (14 個月) 晚。若從台灣健保給付規範制度上探討，短效劑型的 MPH (Ritalin<sup>®</sup>) 的使用無年齡限制，其健保支付價為 3.02 元/tab，而長效劑型的 MPH (Concerta<sup>®</sup>) 之健保支付價為 54 元/tab，限 6-18 歲病



患且需要對 Ritalin 的副作用無法耐受，或者是 Ritalin 使用一個月後療效不佳者使用才有給付，。因此健保給付規定應會影響 Concerta 在小於 6 歲的 ADHD 病患的使用，但應該不會影響開始使用短效 MPH 的時間。一項由美國國家精神衛生研究院和六個醫學中心所進行的 PATS (Preschool ADHD Treatment Study) 臨床試驗，顯示 MPH 對學齡前兒童具有治療效果，但是也發現學齡前兒童對 MPH 的耐受性不如 6 歲以上的 ADHD 患童，約有 11% 的病人因為無法忍受副作用而退出試驗。對學齡前的 ADHD 患童，應小心評估藥物的風險與利益。我們的研究發現，發病年齡為小於 6 歲的 ADHD 患童開始使用 MPH 治療離發病時間較久應是合理的，臨床醫師或父母需要較長的觀察期來決定是否用藥，且在使用藥物治療之前可先嘗試行為治療，評估行為治療的結果後再考慮是否有需要使用 MPH 作治療。

曾經有使用行為治療的比例 (表 5-35) 以 ADHD-M 組病人較高 (74.1% VS 50.3%)，但以 ADHD-N 組病人較早開始進行行為治療 (表 5-37)，平均約在 ADHD 發病後 4.7 個月，可知此兩組病人的治療模式是有所差異。為了能更清楚的了解所有治療模式在 ADHD 組病人的分佈情形，因此將治療模式分成四類：第一種為使用過藥物也使用過非藥物治療的病患，第二種為只使用過藥物治療的病患，第三種為只使用過非藥物治療的病患，第四種則為未做過任何治療的病人。並且為了進一步探討不同治療方式的病患，其 ADHD 疾病的嚴重程度如何，另將 ADHD 組病人計算出因 ADHD 此疾病就醫之次數分佈情形，以因 ADHD 而就診的次數多寡當作疾病嚴重程度的指標，如表 6-4。由表 6-4 可以發現，ADHD 組病人，以藥物和非藥物兩種治療皆使用過的病人最多，且其平均就醫次數也最高，而單獨使用過非藥物治療的病人比單獨使用過 MPH 的病人多，但是單獨使用 MPH 治療的病人其因 ADHD 而就醫的次數較非藥物治療的病人多，或可推測，有使用過 MPH 治療的病人，其 ADHD 的疾病較為嚴重，而臨床上也是偏向，ADHD 症狀越嚴重之病人越有可能使用藥物治療。

**Table 6-4.** Treatment models in ADHD group and patients with bipolar disorder in ADHD group

	ADHD group		Bipolar disorder in ADHD group	
	N (%)	Visits*, mean±SD	N (%)	Visits*, mean±SD
MPH and PST**	698 (33.1)	18.8±19.3	23 (76.7)	27.1±31.8
MPH	244 (11.6)	7.3±10.1	2 (6.7)	5.5±0.7
PST	587 (27.8)	4.9±8.2	4 (13.3)	5.3±3.2
No treatment	580 (27.5)	3.4±7.4	1 (3.3)	1

\* Numbers of ADHD-related ambulatory visits. MPH = methylphenidate. PST = psychosocial therapy.

\*\*During study observation, patients has been under methylphenidate treatment or/and psychosocial therapy.

ADHD-M 組病人 MPH 的平均總使用天數約 280 天，不超過一年，而小於 6 歲族群的平均總使用天數約 393 天，大於 1 年，平均總使用天數依被診斷有 ADHD 時之年齡層增加而遞減，第一次診斷 ADHD 之年齡越小其日後使用 MPH 治療的時間較長（表 5-35），顯示小於 6 歲族群雖然開始使用 MPH 時間較晚且用藥比例較低，但有用藥時期較長之現象。MPH 平均每日使用劑量則依年齡層遞增，由於此藥物是依照體重來給予劑量<sup>68</sup>，因此此現象是合理的；而平均總使用劑量是依年齡層而遞減，應是因為平均總使用天數同是依年齡層遞減之關係。

#### ■ 精神相關疾病發生之探討

根據文獻探討<sup>9, 16, 32</sup>，ADHD 的兒童和青少年病患最常見的精神疾病之共病症有：CD、ODD、情感性疾患（如憂鬱症、雙極性躁鬱症）、焦慮症和學習障礙等。ADHD-M 組比上 ADHD-N 組之勝算比（表 5-38）顯示，在 BP、憂鬱症、低落性情感疾患、CD 和 ODD 等精神疾患在兩組間有較顯著之差異。

有文獻指出<sup>115</sup>，BP 在 ADHD 病人的共病率約 16-23%，然而本研究中 BP 在 ADHD 組病人之發生比例約 1.4%（29/2109），明顯低於文獻中的共病率。根據 MTA 研究<sup>59</sup>指出，憂鬱症在 ADHD 病患的共病率約 6%（3-75%）；另有文獻<sup>116</sup>指出，低落性情感疾患在 ADHD 病患的共病率約 21.6%。於我們的研究中，ADHD

組在納入世代研究之後患有憂鬱症之比例為 1.5%，患有低落性情感疾患之比例為 2.8%，皆低於文獻的結果。臨床研究<sup>16</sup>顯示，焦慮症在 ADHD 病患之共病率約 25%-33%；一項在台灣執行的流行病學研究之共病率則約 9.1%。本研究中，焦慮症在 ADHD 組之共病率約 17.5%，略低於臨床研究的結果，但高於流行病學的研究結果。ADHD 病患中最常見的共病症為 CD 和 ODD（臨床研究<sup>33</sup>：30-50%；流行病學研究<sup>117</sup>：12-32%）。然而在本研究中，ADHD 組病人於第一次診斷 ADHD 後，發生 CD 疾患的人數為 74 人(3.5%)，發生 ODD 疾患的人數為 51 人(2.4%)，和文獻相比，共病率皆較低。整體而言，我們的研究中，ADHD 病患常見之精神疾病的共病率皆低於其他文獻的結果。

#### 6-2-2 MPH 藥物與研究終點事件之探討

本研究主要目的是探討 ADHD 的主要治療藥物 MPH，對 ADHD 病童發生其他精神相關疾病之影響。由於藥物的使用情形會隨時間而改變，進行 time dependent Cox's proportional hazard model 的存活分析時，係將 MPH 的使用以三種模式 1) 發生研究終點事件前一年內有無使用過 (MPH-U)，2) 發生研究終點事件前一年內的使用累積天數 (MPH-D)，3) 發生研究終點事件前一年內的使用累積劑量 (MPH-Do) 進行分析。由研究結果可以觀察到，MPH-U 模式所獲得之 HR 值均高於其他兩種模式，所有研究終點事件的 HR 值皆是 MPH-U > MPH-D > MPH-Do。究其原因，可能由於 MPH-U 模式為發生研究終點事件前一年內有使用過 1 次 MPH 且使用天數大於 7 天即列入計算，相較於其他兩種使用模式，此模式定義較寬鬆，所獲得之 HR 值最高是可以想見的。然而 MPH-Do 模式之 HR 較 MPH-D 低，其可能原因有：因劑量的給予可能會因年齡增加而增加，導致此模式對研究終點事件可能會受年齡干擾，降低變項對研究終點事件的敏感度，使得 HR 值低於 MPH-D 模式之結果。

## ■ 雙急性躁鬱症 (BP)

以 BP 為主要研究終點事件之分析，在三組研究族群中，ADHD-M 組的平均 BP 事件發生 onset 時間 3.1 年為最晚，ADHD-N 組 1.7 年為最早，但三組差異未達統計顯著意義。三種 MPH 使用模式之多變項分析結果，皆顯示 MPH 對 BP 發生的影響依然顯著，但 HR 值有明顯下降之趨勢。由表 5-39 可以發現 MPH 的使用累積劑量對於發生 BP 的風險為最小，且接近 1，而有使用過 MPH 的病人其風險則相當大，由於因只要有使用過 1 次 MPH 的病人就列入計算，而治療方式除了藥物治療還有行為治療，因此除了藥物本身的因素，使用藥物的原因應該也是該探討的因素，像是疾病 (ADHD) 的嚴重程度。

以因 ADHD 而就診的次數多寡當作疾病嚴重程度的指標 (表 6-4)，發現大多數發生的 BP 患者 (76.7%) 有使用過藥物和非藥物治療方式，且此類病人因 ADHD 而就醫的次數明顯較多；由此結果可推測發生 BP 之病人其 ADHD 病情較為嚴重，因此使用過兩種治療方式。因此在解釋我們的研究結果前，ADHD 疾病的嚴重程度和用藥的關係是需要思考的。

由附錄 2-2 可發現，在三種 MPH 模式分析中， $\beta$  值改變最顯著的皆是 ADHD 疾病本身和抗憂鬱劑的使用，表示 ADHD 疾病及抗憂鬱劑的使用與 BP 疾患及 MPH 的使用有很強的相關性，間接影響 MPH 的使用和 BP 疾患的關係。若將 ADHD-M 組病人依有無發生 BP 分成兩次分組，分析此兩次分組使用 MPH 的差異 (表 6-5)。兩組病人在開始使用 MPH 治療的時間無太大差異，而有發生 BP 的病人之 MPH 每年平均開方次數、平均開方天數、平均總使用天數和平均總使用劑量，皆高於未發生 BP 之病人，其中 MPH 平均開方天數之差異，具統計意義。

在一項以因狂躁症而住院之 12-19 歲病人 (34 人) 所進行的研究指出<sup>118</sup>，stimulants 的使用會提早 BP 的發病年齡，且和有無 ADHD 疾病無關。在發生狂躁症之前使用過 stimulants 之 21 人中，其他精神相關疾病的共病率如 ADHD (81%)、CD (43%)、ODD (48%) 皆較高，且 BP 發病年齡平均 10.7 歲，早於無使用 stimulants 組病人 (平均 BP 發病年齡為 13.9 歲)。若再將 34 位病人依有無 ADHD 疾病分成

**Table 6-5.** Comparison of MPH use of patients in ADHD-M group divided by bipolar disorder

	ADHD with MPH	
	Bipolar disorder (yes)	Bipolar disorder (no)
	N=25 mean±SD	N=917 mean±SD
Onset duration (in months)	9.8±18.9	10.1±18.1
NO of prescriptions/year	6.3±7.2	4.9±4.7
Average days* per prescriptions	22.1±8.6	23.4±7.9
Average daily dose (mg/day)	18.1±10.7	17.1±11.0
Exposure days	395.2±590.1	276.8±407
Exposure dose (mg)	6852±9264	4844±8470

\* p < 0.05

兩組，無 ADHD 組病患之 BP 發病年齡為 11.7 歲，有 ADHD 組病患則為 12 歲，兩組無統計顯著差異。因本研究的設計和研究目的與此篇研究不同，在此將所有有發生 BP 的病人挑出來另作分析。結果發現，有使用 MPH 的病人（24 人）BP 發病平均年齡為 12.9 歲，早於無使用 MPH 組病人（平均 BP 發病年齡為 14.1 歲），但統計結果未達顯著 ( $p > 0.05$ )；ADHD 組病人發生 BP（29 人）的年齡平均為 13.2 歲，略早於 non-ADHD 組病人（平均 BP 發病年齡為 13.9 歲），未達統計顯著意義 ( $p > 0.05$ )。即有無使用 MPH 或是有無 ADHD 皆不影響 BP 的發病年齡，此差異可能和研究族群背景有關，其為住院病患而我們的研究族群為門診的病人；其 stimulants 包含 MPH 和 dextroamphetamine，而我們的藥物只有 MPH。

由於臨床上，ADHD 和 BP 的共病率高，兩種疾病的臨床症狀有許多互相重疊的地方，導致鑑別診斷上的困難<sup>43</sup>，ADHD 被認為是 juvenile mania 的前驅症狀，而 juvenile mania 又和 BP 有關，因此有些患童可能在診斷有 BP 之前已使用過 stimulants 作治療<sup>119</sup>，進而無法釐清使用 stimulants 與發生 BP 疾病之關係。雖然有少數研究<sup>87</sup>發現 stimulants 的短期使用對 mania 有療效，然而也曾有案例報告發現使用 stimulants 會惡化 BP 之症狀。<sup>120</sup>於 2006 年美國 FDA 發佈一道警訊<sup>11</sup>，針對治療 ADHD 的藥物，收集了多筆藥物不良反應上市後之案例報告，發現 stimulants 與 atomoxetine 有引起精神性疾病與狂躁症症狀發生之風險。若依藥物

作用機轉的角度作分析，由於 stimulants 類藥物會增加多巴胺系統之神經傳導物質的傳遞，有可能會進一步造成神經病理生理學的變化而產生狂躁症。<sup>121</sup>

綜合以上論述，MPH 的使用對 BP 疾病發生的影響，仍具有爭議性。而本研究之結果，三種 MPH 使用模式在經過神經精神藥物與其他相關精神疾病之可能干擾因子校正後，仍有統計上的顯著意義，代表在 ADHD 患童使用 MPH 和 BP 的發生是有相關性的，因有兩種 MPH 使用模式的 HR 接近 1，所以 MPH 本身的影響程度不大。然而造成此結果的原因尚未明確，仍有待進一步的研究和分析。

### ■ 對立反抗性疾患 (ODD)

以 ODD 為次研究終點事件之分析，在 ADHD 組中無病人發生終點事件，在 ADHD-M 組病人發生 ODD 的平均 onset 時間為 2 年，較 ADHD-N 組 (1.6 年) 晚發生，但未達統計顯著意義。多變項分析校正後，三種 MPH 的使用模式對 ODD 研究終點事件的影響仍達  $<0.05$  之顯著水準。由附錄 7-1 可發現，ODD 疾患的 potential confounding factors 較其他研究終點事件少，顯示 ODD 疾患的發生較不受神經精神藥物與精神相關疾病之影響。而由附錄 7-2 可發現，和其他研究終點事件相比，在三種 MPH 模式分析中，可稱作 confounding factors 的單變項很少，皆只有 2 個，其中  $\beta$  值改變最顯著的皆是 ADHD 疾病，表示 ADHD 疾病對 ODD 疾患及 MPH 的使用有很強的相關性，間接影響 MPH 的使用和 ODD 疾患的關係。此結果和臨床上表現相似，因 ODD 為 ADHD 病患中共病率最高的疾患之一 (30-50%)<sup>16</sup>，在小於 12 歲的孩童若符合 CD 或 ODD 的診斷條件，通常也會符合 ADHD 的診斷。

目前已有研究證實 stimulants 對併有 ODD 的 ADHD 病患有治療效果，可降低病患的侵略性和反社會性行為<sup>74,77</sup>，因此或許可以解釋在本研究結果 MPH 的使用對 ODD 疾患的相關性。但本研究受限於非隨機分配的回溯性研究，通常疾病較嚴重之病人才會使用藥物治療，因此，無法去除 self-selective 此干擾因子，也有可能是造成此結果的原因之一。

■ 其他次研究終點事件

在經單變項分析，找出 potential confounding factors，放入多變項分析校正後，MPH 和剩餘四種次研究終點事件之相關性皆變成不顯著，又臨床上目前並無相關類似實驗設計與實驗目的之研究結果，因此暫不另作討論。



### 第三節 研究限制與優點

#### ■ 研究限制

由於本研究之研究材料為 LHID2005 健康保險研究資料庫，儘管已定義嚴格的篩選條件，但仍無法完全確定 ADHD 組之研究族群為真正新診斷之 ADHD 病患，因此，ADHD 診斷前之神經精神藥物使用或精神相關疾病之診斷分析數據，也會有些許程度之不確定性。因健保資料庫未涵蓋病人之臨床生化檢測值，以及未包括病人的身高體重、家族病史等，無法直接判斷疾病的嚴重程度，增加了分析的困難度。例如：MPH 為依體重計算劑量的藥物，但在本研究中無法獲得病人的體重資料，因此累積劑量的分析，無法依各病人體重的大小予以校正；由於 ADHD 之就醫率與家庭社經地位有關，但本研究無法直接取得此相關因子。另外，由於資料庫中的「給藥天數」此欄位登記的是某一次就醫其中開方天數最多的藥物為準，因此在給藥天數的分析中，有可能會高估結果。

#### ■ 研究優點

雖然健康保險研究資料庫使用上有所限制，但仍存有許多優點：具有全國代表性之抽樣族群，樣本數大，資料追蹤年份長，可作世代追蹤分析，較臨床試驗節省成本。MPH 的臨床試驗分析，時間最長的研究觀察期為三年，而長期使用的效用尚未被證明，因此將資料庫資料對長期使用藥物的效果或不良反應的分析是可行且方便的。



## 第七章 結論與建議

由健康保險研究資料庫之資料，針對 1997 至 2007 年間，小於 18 歲在門診診斷有 ADHD 之就醫紀錄所做的研究，發現 ADHD 病患的治療盛行率呈現逐年增加的趨勢，顯示國人對 ADHD 疾病的認知是有提升的。各類神經精神藥物中，MPH 在 ADHD 病患的使用率最高且隨著年代而增加，似乎也表示除了對疾病的認知提升外，對藥物治療的接受度也有所增加。其中，長效劑型的 MPH 自 2004 年在台灣上市後，其臨床使用有明顯逐年上升，伴隨之短效劑型 MPH 使用人次有明顯逐年下降之趨勢，顯然，長效劑型一天只需使用一次的優點，可增加病患對藥物的順服性之訴求，在臨床之使用是被認可的。與 ADHD 相關就醫之用藥，除了 MPH 的使用會隨著年份而改變外，其他神經精神藥物的使用，亦隨著年份而有所變動，其中 SSRI 的使用比例隨著年代而增加，TCAs 的使用比例則下降；第一代抗精神病藥物的使用比例則是隨著年代而減少，相對的，第二代抗精神病藥物的使用比例則是遞增。由就醫時之醫療院所所屬地區之分析結果顯示，在台灣對 ADHD 疾病的認知存在著地域的差異，或許與醫療資源分佈的差異有關。整體而言，神經精神藥物在 ADHD 病患的使用有逐年上升之現象。

將新診斷之 ADHD 病人分成 ADHD-M 組和 ADHD-N 組後，發現兩組病人在發病時之年齡結構有所差異，ADHD-N 組病人有較高比例之小於 6 歲病人群，意即小於 6 歲即發病之 ADHD 病人有較小比例會使用 MPH 作治療的傾向。ADHD-M 組病人於診斷有 ADHD 疾患前有較高比例之 BP、低落性情感疾患、CD、人格疾患、急性壓力疾患和智能不足等之精神相關疾病；而 ADHD 發病後產生其他精神相關疾病之比較顯示，ADHD-M 組病人發生 BP 疾患之比例，有顯著較高。但在對 MPH 的使用對 BP、憂鬱症、低落性情感疾患、焦慮症、CD 和 ODD 等疾患之存活分析的結果發現，長期使用 MPH 對 BP 和 ODD 疾病的發生，具有統計顯著意義。MPH 對 ODD 疾患的影響，因其干擾因子較少，且為 ADHD 最常見的共病症之一，又 stimulants 可用來治療併有 ODD 的 ADHD 病患，這有可能是造成 MPH

對 ODD 的發生有相關性的原因。MPH 對 BP 疾患的影響，其中由於 MPH 的使用累積劑量對於發生 BP 的風險為最小，且接近 1，因此，使用 MPH 對 BP 的發生是有影響的，但是影響程度不大。儘管如此，臨床上仍須小心使用，密切觀察病人的使用情形。

由於我們的研究方法優點是可以有較大的研究族群，長時間的追蹤觀察研究族群，然而藥物造成的結果究竟是屬於長期累積的反應還是短期服用的效果或者是兩者都有？我們的研究結果顯示 MPH 的使用累積劑量對一年內發生 BP 疾病是有影響的，雖然影響不大，但是無法得知短期的影響。目前短期的影響是由一些臨床上個案報告得知，藥物有可能造成 psychosis 和 mania 的症狀。雖然我們的研究可以藉由改變 MPH 變項的使用模式（像是發生 BP 事件前 30 天內藥物的使用情形），探討藥物短期使用所造成的影響，但是由於資料庫無法得知短暫出現的臨床症狀，只能由診斷碼判斷事件的發生，因此有可能會低估藥物的短期影響。建議未來的研究方向可以朝藥物的短期影響著手，由臨床的觀察型試驗進而探討，會得到比較精準的結果。



## References

1. 全民健康保險資料庫. 2009. (Accessed at [http://w3.nhri.org.tw/nhird//date\\_cohort.htm#1.](http://w3.nhri.org.tw/nhird//date_cohort.htm#1.))
2. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 7:4-16.
3. Gau SS, Chong MY, Chen TH, Cheng AT. A 3-year panel study of mental disorders among adolescents in Taiwan. *Am J Psychiatry* 2005;162:1344-50.
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-8.
5. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2000;105:1158-70.
6. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
7. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;113:754-61.
8. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:26S-49S.
9. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40:57-87.
10. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL, 3rd. Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:273-82.
11. Cardiovascular and psychiatric risk with drug treatments of ADHD. 2006. (Accessed at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/briefing/2006-4210B-index.htm.>)
12. Julie Ann Deide JTT, And Michael Malkin. Childhood Disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2008:1029-40.
13. Association AP, ed. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision*. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
14. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol*

Psychiatry 2005;57:1215-20.

15. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med* 2002;53:113-31.
16. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 7:50-8.
17. Rappley MD. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2005;352:165-73.
18. Cormier E. Attention deficit/hyperactivity disorder: a review and update. *J Pediatr Nurs* 2008;23:345-57.
19. Dykman RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: From Genes to Patients. In: DAVID GOZAL MaDLM, PhD, ed. *Historical Aspects of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2005.
20. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2:104-13.
21. Anderson JC. Is childhood hyperactivity the product of western culture? *Lancet* 1996;348:73-4.
22. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166:117-23.
23. Fu M-L. The Relationship of Attention-Deficit/Hyperactive Disorder and Multiple Nutritional and Allergic Status of School Children. In: Graduate Institute of Microbiology and Biochemistry College of Life Science National Taiwan University 2007.
24. Wang YC, Chong MY, Chou WJ, Yang JL. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in primary school children in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1993;92:133-8.
25. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57:1313-23.
26. Dopheide JA, Pliszka SR. Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy* 2009;29:656-79.
27. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
28. Thapar A, Fowler T, Rice F, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003;160:1985-9.
29. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1998;279:1100-7.
30. Collett BR, Ohan JL, Myers KM. Ten-year review of rating scales. V: scales assessing attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*

2003;42:1015-37.

31. Steinhausen HC, Novik TS, Baldursson G, et al. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15 Suppl 1:125-9.

32. Spencer TJ. ADHD and comorbidity in childhood. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 8:27-31.

33. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-77.

34. Szatmari P, Boyle M, Offord DR. ADDH and conduct disorder: degree of diagnostic overlap and differences among correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:865-72.

35. Biederman J, Faraone SV, Milberger S, et al. Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1193-204.

36. Greene RW, Biederman J, Zerwas S, Monuteaux MC, Goring JC, Faraone SV. Psychiatric comorbidity, family dysfunction, and social impairment in referred youth with oppositional defiant disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1214-24.

37. Biederman J, Petty CR, Dolan C, et al. The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychol Med* 2008;38:1027-36.

38. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, et al. New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:426-34.

39. Daviss WB. A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:565-71.

40. Biederman J, Faraone S, Milberger S, et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:437-46.

41. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:846-71.

42. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, Mundy E, Mennin D, O'Donnell D. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1046-55.

43. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? *J Affect Disord* 2003;73:211-21.

44. Biederman J, Klein RG, Pine DS, Klein DF. Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:1091-6;

discussion 6-9.

45. Stein MA, Roizen NM, Leventhal BL. Bipolar disorder and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1208-9.
46. Pliszka SR. Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Paediatr Drugs* 2003;5:741-50.
47. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol* 2007;32:631-42.
48. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder and overanxious disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:197-203.
49. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Steingard R, Tsuang MT. Familial association between attention deficit disorder and anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:251-6.
50. Tannock R, Ickowicz A, Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:886-96.
51. Waxmonsky J. Assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with comorbid psychiatric illness. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:476-82.
52. Biederman J, Wilens T, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995;152:1652-8.
53. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry* 1998;44:269-73.
54. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-44.
55. Reeves G, Schweitzer J. Pharmacological management of attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1313-20.
56. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:894-921.
57. Conners CK, Epstein JN, March JS, et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative outcome analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:159-67.
58. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-79.

59. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989-1002.
60. Molina BS, Flory K, Hinshaw SP, et al. Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1028-40.
61. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1284-93.
62. Wigal SB, Gupta S, Greenhill L, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:153-64.
63. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1304-13.
64. Ghuman JK, Riddle MA, Vitiello B, et al. Comorbidity moderates response to methylphenidate in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:563-80.
65. Wilens TE. Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 8:32-8.
66. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
67. Wolraich ML, Doffing MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs* 2004;18:243-50.
68. Micromedex In; 2009.
69. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008;165:721-30.
70. Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 2003;25:3065-83.
71. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:642-57.
72. Pliszka SR. Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2003;8:253-8.
73. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:189-98.
74. Klein RG. Clinical efficacy of methylphenidate in children and adolescents.

Encephale 1993;19:89-93.

75. Murphy DA, Pelham WE, Lang AR. Aggression in boys with attention deficit-hyperactivity disorder: methylphenidate effects on naturalistically observed aggression, response to provocation, and social information processing. *J Abnorm Child Psychol* 1992;20:451-66.
76. Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH, Jr. Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:253-61.
77. Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS. Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:27-39.
78. Kunwar A, Dewan M, Faraone SV. Treating common psychiatric disorders associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:555-62.
79. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:509-16.
80. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1026-36.
81. Campbell M, Adams PB, Small AM, et al. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:445-53.
82. Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV, et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000;157:818-20.
83. Geller B, Cooper TB, Sun K, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:171-8.
84. Galanter CA, Carlson GA, Jensen PS, et al. Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder titration trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:123-36.
85. Hah M, Chang K. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:996-1004.
86. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD



- in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 2005;162:58-64.
87. Findling RL, Short EJ, McNamara NK, et al. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1445-53.
88. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-72.
89. Dopheide JA. Recognizing and treating depression in children and adolescents. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:233-43.
90. Daly JM, Wilens T. The use of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:1123-35.
91. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002317.
92. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:915-24.
93. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:307-14.
94. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, et al. Texas Children's Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:667-86.
95. Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:901-13.
96. Pliszka SR. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:882-7.
97. Diamond IR, Tannock R, Schachar RJ. Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:402-9.
98. Bowen R, Chavira DA, Bailey K, Stein MT, Stein MB. Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. *Psychiatry Res* 2008;157:201-9.
99. Goetz H, Back-Bennet O, Zelnik N. Differential stimulant response on attention in children with comorbid anxiety and oppositional defiant disorder. *J Child Neurol* 2007;22:538-42.

100. Geller D, Donnelly C, Lopez F, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1119-27.
101. Abikoff H, McGough J, Vitiello B, et al. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:418-27.
102. Jankovic J. Tourette's Syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1184-92.
103. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:589-96.
104. Gadow KD, Sverd J, Nolan EE, Sprafkin J, Schneider J. Immediate-release methylphenidate for ADHD in children with comorbid chronic multiple tic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:840-8.
105. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002;58:527-36.
106. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *J Atten Disord* 2008;11:470-81.
107. Chieh-Yu Liu Y-TH, Yi-Li Chuang, Yi-Ju Chen, Wen-Shun Weng, Kung-Yee Liang. Incorporating Development Stratification of Taiwan Townships into Sampling Design of Large Scale Health Interview Survey. *Journal of Health Management* 2006;Vol 4, No. 1:1-22.
108. Robison LM, Sclar DA, Skaer TL, Galin RS. National trends in the prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and the prescribing of methylphenidate among school-age children: 1990-1995. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:209-17.
109. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:857-64.
110. Fogelman Y, Vinker S, Guy N, Kahan E. Prevalence of and change in the prescription of methylphenidate in Israel over a 2-year period. *CNS Drugs* 2003;17:915-9.
111. Reid R, Hakendorf P, Prosser B. Use of psychostimulant medication for ADHD in South Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:906-13.
112. Gau SS, Chen SJ, Chou WJ, et al. National survey of adherence, efficacy, and side effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *J Clin Psychiatry* 2008;69:131-40.
113. Chien IC, Bih SH, Chou YJ, Lin CH, Lee WG, Chou P. Trends in the use of psychotropic drugs in Taiwan: a population-based national health insurance study, 1997-2004. *Psychiatr Serv* 2007;58:554-7.
114. Rappley MD. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med*

2005;352:165-73.

115. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:867-76.

116. Elia J, Ambrosini P, Berrettini W. ADHD characteristics: I. Concurrent co-morbidity patterns in children & adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:15.

117. August GJ, Realmuto GM, MacDonald AW, 3rd, Nugent SM, Crosby R. Prevalence of ADHD and comorbid disorders among elementary school children screened for disruptive behavior. *J Abnorm Child Psychol* 1996;24:571-95.

118. DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, Niemeier RT, McElroy SL, Strakowski SM. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar Disord* 2001;3:53-7.

119. Wozniak J, Biederman J. A pharmacological approach to the quagmire of comorbidity in juvenile mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:826-8.

120. Rosse RB, Johri SK, Deutsch SI. Pupillary Changes Associated With the Development of Stimulant-Induced Mania: A Case Report. *Clinical Neuropharmacology* 1997;20:270-5.

121. Anand A, Verhoeff P, Seneca N, et al. Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients. *Am J Psychiatry* 2000;157:1108-14.



## 附錄

Appendix 1: A-code 診斷碼為 A219 和 ICD-9-CM 系統對照表

英文疾病名稱	中文疾病名稱	ICD-9-CM 2000 年版
Homosexuality	同性戀	302.0
Transvestism	扮異性症	302.3
Exhibitionism	暴露症	302.4
Trans-sexualism	變性症	302.50
Disorders of psychosexual identity	性心理認同障礙	302.6
Psychosexual dysfunction	性心理性功能障礙	302.70
Psychosexual dysfunction with premature ejaculation	伴有早洩之性心理性功能障礙	302.75
Psychosexual disorders	性心理變態及疾患	302.89
Gender identity disorder of adolescent or adult life	青春期或成人期性認同異常	302.85
Sexual deviations and disorders	性心理變態及疾患	302.9
Nondependent use of drugs	非依賴性藥物濫用	305.90
Stammering and stuttering	結巴與口吃	307.0
Anorexia nervosa	神經性厭食	307.1
Tics	習慣性抽動	307.20
Gilles de la tourette's disorder	基列得拉吐瑞氏症候群	307.23
Stereotyped repetitive movements	常同性反覆動作	307.3
Specific disorders of sleep of nonorganic origin	非器質性特殊睡眠障礙	307.40
Disorders of eating	飲食障礙	307.50
Psychalgia	心因性疼痛	307.80
Special symptoms or syndromes	特殊症狀或症候群	307.9
Acute reaction to stress	急性壓力反應	308.9
Adjustment reaction	環境適應障礙	309.9
Frontal lobe syndrome	額葉症候群	310.0
Organic personality syndrome	器質性人格疾患	310.1
Specific nonpsychotic mental disorders due to organic brain damage	器質性腦傷後之特殊非精神病性心理疾患	310.9
Disturbance of conduct	行為障礙	312.9
Disturbance of emotions specific to childhood and adolescence	特發於兒童期與青春期之情緒障礙	313.9
Hyperkinetic syndrome of child	兒童期過動症候群	314.9
Reading disorder	閱讀遲滯	315.09
Arithmetical disorder	算術遲滯	315.1
Developmental speech or language disorder	語言及語文發展障礙	315.39
Coordination disorder	動作協調疾患	315.4
Delays in development	發展遲滯	315.9
Psychotic factor associated with physical disease	心理因素合併之身體疾病	316

Appendix 2-1: Variables for bipolar disorder on univariate analysis.

Bipolar disorder							
Variable	Univariate			Variable	Univariate		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value		$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Gender (M/F)	0.39	1.47 (0.62, 3.52)	0.3829	OCD	-10.0	0 (0, .)	0.9888
Age of onset ADHD	0.30	1.35 (1.24, 1.48)	<.0001	Conduct disorder	3.0	7.38 (1.77, 30.7)	0.006
ADHD	2.47	11.8 (5.75, 24.2)	<.0001	ODD	-11.0	0 (0, .)	0.9882
MPH use or not	2.76	15.8 (7.86, 31.8)	<.0001	Somatoform disorder	1.61	5.02 (1.96, 12.9)	0.0008
Duration of MPH use	0.79	2.21 (1.88, 2.61)	<.0001	Personality disorder	-3.97	0.02 (0.005, 0.08)	<.0001
Dose of MPH use	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001	Substance disorder	-2.98	0.05 (0.007, 0.37)	0.0033
Antipsychotics	3.74	42.1 (20.3, 87.5)	<.0001	Tics	1.14	3.12 (0.43, 22.8)	0.2625
Antidepressants	4.16	64.1 (32.6, 126)	<.0001	Brain damage	-10.0	0 (0, 0)	0.9873
Antiepileptics	2.46	11.7 (5.05, 27.1)	<.0001	Acute reaction	-11.0	0 (0, .)	0.9895
Mood stabilizer	3.48	32.3 (13.4, 78.0)	<.0001	Adjustment reaction	2.55	12.8 (3.93, 41.9)	<.0001
Anxiolytics & hypnotics	3.38	29.5 (15.1, 57.4)	<.0001	Communication disorder	1.06	2.88 (0.88, 9.36)	0.0791
Schizophrenia	5.52	249 (104, 599)	<.0001	Learning disorder	0.51	1.67 (0.4, 6.91)	0.4842
Other psychotics	5.66	287 (126, 654)	<.0001	Motor skill disorder	1.56	4.77 (1.15, 19.8)	0.0316
Depression	4.55	94.8 (42.7, 210)	<.0001	Mental retardation	1.17	3.23 (1.15, 9.07)	0.0257
Dysthymia	4.38	79.9 (38.5, 166)	<.0001	PMM	0.68	1.97 (0.27, 14.4)	0.5036
Anxiety	2.45	11.6 (5.73, 23.6)	<.0001	SSEC	1.76	5.79 (1.39, 24.2)	0.016
Panic disorder	3.07	21.6 (5.12, 90.8)	<.0001	DECA	2.92	18.5 (8.42, 40.4)	<.0001
Phobia disorder	4.07	58.8 (8.04, 430)	<.0001	Epilepsy	0.93	2.53 (0.61, 10.5)	0.2027

Appendix 2-2: Variables for bipolar disorder on one by one adjustment

Variable	Bipolar disorder								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH model	2.76	15.8 (7.86, 31.8)	2.76	0.79	2.21 (1.88, 2.61)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Gender (M/F)	2.80	16.4 (8.52, 31.7)	<.0001	0.78	2.19 (1.86, 2.58)	<.0001	0.27	1.32(1.21, 1.43)	<.0001
Age of onset	2.77	16.0 (8.10, 31.7)	<.0001	0.81	2.25 (1.91, 2.65)	<.0001	0.24	1.28 (1.18, 1.38)	<.0001
ADHD	1.46	4.30 (2.0, 9.25)	0.0002	0.58	1.80 (1.49, 2.17)	<.0001	0.20	1.22 (1.11, 1.34)	<.0001
Antipsychotics	2.15	8.57 (4.0, 18.5)	<.0001	0.55	1.73 (1.43, 2.09)	<.0001	0.23	1.26 (1.13, 1.40)	<.0001
Antidepressants	1.59	4.89 (2.10, 11.4)	0.0002	0.62	1.86 (1.48, 2.34)	<.0001	0.16	1.18 (1.05, 1.32)	0.0063
Antiepileptics	2.64	14.1 (6.99, 28.2)	<.0001	0.76	2.14 (1.81, 2.55)	<.0001	0.27	1.31 (1.21, 1.43)	<.0001
Mood stabilizer	2.54	12.6 (6.39, 25.0)	<.0001	0.76	2.14 (1.19, 2.56)	<.0001	0.27	1.30 (1.20, 1.44)	<.0001
Anxiolytics & hypnotics	2.43	11.3 (5.59, 22.9)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.36)	<.0001	0.27	1.32 (1.20, 1.44)	<.0001
Schizophrenia	2.38	10.8 (5.18, 22.5)	<.0001	0.80	2.23(1.89, 2.63)	<.0001	0.29	1.33 (1.22, 1.45)	<.0001
Other psychotics	2.44	11.5 (5.49, 24.1)	<.0001	0.81	2.56 (1.92, 2.66)	<.0001	0.29	1.34 (1.23, 1.45)	<.0001
Depression	2.28	9.78 (4.61, 20.8)	<.0001	0.74	2.10 (1.74, 2.53)	<.0001	0.25	1.29 (1.16, 1.43)	<.0001
Dysthymia	2.08	8.04 (3.67, 17.7)	<.0001	0.79	2.20 (1.84, 2.62)	<.0001	0.28	1.33 (1.21, 1.45)	<.0001
Anxiety	2.13	8.45 (3.65, 19.6)	<.0001	0.64	1.90 (1.57, 2.29)	<.0001	0.20	1.23 (1.12, 1.34)	<.0001
Panic disorder	2.71	15.0 (7.65, 29.3)	<.0001	0.78	2.18 (1.85, 2.58)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Phobia disorder	2.76	15.9 (8.22, 30.6)	<.0001	0.79	2.20 (1.87, 2.59)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
OCD	2.80	16.5 (8.56, 31.7)	<.0001	0.79	2.19 (1.87, 2.58)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001

Appendix 2-2: Continues.

**Bipolar disorder**

Variable	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	2.76	15.8 (7.86, 31.8)	2.76	0.79	2.21 (1.88, 2.61)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Conduct disorder	2.74	15.5 (7.96, 30.3)	<.0001	0.78	2.18 (1.85, 2.57)	<.0001	0.27	1.32 (1.21, 1.43)	<.0001
ODD	2.83	16.9(8.76, 32.5)	<.0001	0.79	2.20 (1.87, 2.58)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Somatoform disorder	2.79	16.2 (8.42, 31.3)	<.0001	0.79	2.20 (1.87, 2.59)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	0.0104
Personality disorder	2.75	15.7 (8.14, 30.4)	<.0001	0.79	2.21 (1.88, 2.59)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Substance disorder	2.82	16.7 (8.67, 32.2)	0.0001	0.79	2.20 (1.87, 2.59)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Tics	2.75	15.6 (8.02, 30.2)	<.0001	0.76	2.14 (1.81, 2.53)	<.0001	0.25	1.28 (1.16, 1.41)	<.0001
Brain damage	2.80	16.5 (8.56, 31.7)	<.0001	0.79	2.19 (1.87, 2.58)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Acute reaction	2.81	16.7 (8.66, 32.1)	<.0001	0.79	2.19 (1.87, 2.58)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Adjustment reaction	2.68	14.6 (7.41, 28.7)	<.0001	0.76	2.14 (1.80, 2.55)	<.0001	0.26	1.30 (1.19, 1.42)	<.0001
Communication disorder	2.77	16.0 (8.23, 31.2)	<.0001	0.78	2.18 (1.85, 2.57)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001
Learning disorder	2.80	16.5 (8.43, 32.3)	<.0001	0.78	2.18 (1.84, 2.57)	<.0001	0.27	1.31 (1.20, 1.43)	<.0001
Motor skill disorder	2.71	16.7 (7.69, 19.6)	<.0001	0.75	2.11 (1.78, 2.51)	<.0001	0.24	1.27 (1.15, 1.40)	<.0001
Mental retardation	2.76	14.6 (7.96, 31.0)	<.0001	0.76	2.13 (1.79, 2.54)	<.0001	0.24	1.27 (1.16, 1.38)	<.0001
PMM	2.77	16.0 (7.96, 31.0)	<.0001	0.79	2.19 (1.86, 2.58)	<.0001	0.28	1.32 (1.21, 1.43)	<.0001
SSEC	2.71	16.5 (7.68, 29.2)	<.0001	0.75	2.11 (1.79, 2.50)	<.0001	0.24	1.28 (1.16, 1.41)	<.0001
DECA	2.34	10.4 (4.92, 21.9)	<.0001	0.70	2.02 (1.67, 2.44)	<.0001	0.25	1.28 (1.17, 1.41)	<.0001
Epilepsy	2.79	16.2 (8.39, 31.3)	<.0001	0.78	2.19 (1.86, 2.58)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.44)	<.0001

Appendix 3-1: Variables for depression on univariate analysis.

Depression							
Variable	Univariate			Variable	Univariate		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value		$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Gender (M/F)	-0.31	0.73 (0.43, 1.24)	0.2402	OCD	3.23	25.2 (6.16, 103)	<.0001
Age of onset	0.32	1.38 (1.30, 1.48)	<.0001	Conduct disorder	1.25	3.48 (0.85, 14.2)	0.0828
ADHD	1.73	5.63 (3.52, 9.02)	<.0001	ODD	2.33	10.3 (2.53, 42.1)	0.0011
MPH use or not	1.78	5.96 (3.02, 11.8)	<.0001	Somatoform disorder	2.66	14.3 (6.43, 33.5)	<.0001
Duration of MPH use	0.48	1.62 (1.28, 2.05)	<.0001	Personality disorder	-3.39	0.03 (0.01, 0.14)	<.0001
Dose of MPH use	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0082	Substance disorder	-2.47	0.09 (0.01, 0.61)	0.0143
Antipsychotics	2.98	19.6 (9.98, 38.7)	<.0001	Tics	1.87	6.50 (2.36, 17.9)	0.0003
Antidepressants	4.02	55.8 (32.9, 94.8)	<.0001	Brain damage	2.11	8.26 (1.14, 60.0)	0.0370
Antiepileptics	2.06	7.83 (3.69, 16.6)	<.0001	Acute reaction	2.6	13.5 (3.3, 55.1)	0.0003
Mood stabilizer	0.90	2.46 (0.34, 17.8)	0.372	Adjustment reaction	2.92	18.5 (8.84, 38.9)	<.0001
Anxiolytics & hypnotics	2.88	17.8 (10.6, 30.0)	<.0001	Communication disorder	-0.71	0.49 (0.07, 3.53)	0.4791
Schizophrenia	4.59	98.8 (39.6, 247)	<.0001	Learning disorder	0.84	2.32 (0.93, 5.77)	0.0701
Other psychotics	4.54	93.4 (40.3, 217)	<.0001	Motor skill disorder	0.23	1.26 (0.18, 9.08)	0.8177
Bipolar disorder	2.93	18.8 (5.89, 60.2)	<.0001	Mental retardation	1.26	3.52 (1.61, 7.69)	0.0016
Dysthymia	3.98	53.4 (29.6, 96.4)	<.0001	PMM	1.75	2.12 (0.52, 8.65)	0.2951
Anxiety	2.46	11.7 (6.96, 19.6)	<.0001	SSEC	2.0	7.41 (2.97, 18.5)	<.0001
Panic disorder	3.34	28.2 (11.3, 70.8)	<.0001	DECA	2.13	8.45 (4.04, 17.7)	<.0001
Phobia disorder	-9.0	0 (0, .)	0.9850	Epilepsy	-0.49	0.61 (0.09, 4.41)	0.6262



Appendix 3-2: Variables for depression on one by one adjustment

Variable	Depression								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	1.78	5.96 (3.02, 11.8)	<.0001	0.48	1.62 (1.28, 2.05)	<.0001	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0082
Gender (M/F)	1.83	6.21 (3.14, 12.3)	<.0001	0.49	1.63 (1.29, 2.07)	<.0001	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0067
Age of onset	1.94	6.97 (3.45, 14.1)	<.0001	0.54	1.71 (1.36, 2.15)	<.0001	0.16	1.18 (1.04, 1.33)	0.0080
ADHD	0.79	2.20 (1.06, 4.57)	0.0348	0.25	1.28 (0.96, 1.72)	0.0917	0.07	1.07 (0.90, 1.28)	0.4520
Antipsychotics	1.33	3.76 (1.78, 7.94)	0.0005	0.24	1.27 (0.99, 1.63)	0.0638	0.09	1.10 (0.93, 1.30)	0.2760
Antidepressants	0.46	1.58 (0.74, 3.41)	0.2403	0.15	1.16 (0.82, 1.64)	0.3959	-0.01	0.99 (0.81, 1.20)	0.9099
Antiepileptics	1.77	5.90 (2.96, 11.7)	<.0001	0.46	1.59 (1.25, 2.02)	0.0002	0.17	1.18 (1.03, 1.36)	0.0188
Mood stabilizer	1.77	5.88 (2.97, 11.6)	<.0001	0.48	1.62 (1.27, 2.05)	<.0001	0.18	1.19 (1.04, 1.36)	0.0098
Anxiolytics & hypnotics	1.59	4.90 (2.46, 9.76)	<.0001	0.38	1.47 (1.14, 1.89)	0.0027	0.16	1.17 (1.01, 1.36)	0.0416
Schizophrenia	1.57	4.80 (2.33, 9.88)	<.0001	0.46	1.59 (1.23, 2.06)	0.0005	0.17	1.18 (1.02, 1.37)	0.0319
Other psychotics	1.66	5.27 (2.64, 10.5)	<.0001	0.50	1.64 (1.30, 2.09)	<.0001	0.19	1.20 (1.05, 1.38)	0.0063
Bipolar disorder	1.66	5.25 (2.62, 10.5)	<.0001	0.34	1.40 (1.09, 1.80)	0.0083	0.16	1.17 (1.01, 1.35)	0.0390
Dysthymia	1.04	2.83 (1.33, 6.05)	0.0071	0.39	1.47 (1.09, 1.99)	0.0119	0.14	1.15 (0.96, 1.38)	0.1315
Anxiety	0.80	2.22 (1.03, 4.78)	0.0419	0.26	1.30 (0.96, 1.76)	0.0920	0.08	1.08 (0.91, 1.29)	0.3960
Panic disorder	1.57	4.79 (2.31, 9.94)	<.0001	0.44	1.55 (1.18, 2.03)	0.0016	0.17	1.19 (1.03, 1.37)	0.0213
Phobia disorder	1.76	5.81 (2.94, 11.5)	<.0001	0.48	1.62 (1.28, 2.06)	<.0001	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0092
OCD	1.79	5.96 (3.01, 11.8)	<.0001	0.49	1.63 (1.28, 2.07)	<.0001	0.17	1.19 (1.04, 1.36)	0.0129

Appendix 3-2: Continues.

Variable	Depression								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	1.78	5.96 (3.02, 11.8)	<.0001	0.48	1.62 (1.28, 2.05)	<.0001	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0082
Conduct disorder	1.69	5.40 (2.69, 10.8)	<.0001	0.48	1.62 (1.27, 2.07)	0.0001	<b>0.16</b>	<b>1.17 (1.01, 1.35)</b>	<b>0.0328</b>
ODD	1.62	5.05 (2.48, 10.3)	<.0001	0.49	1.63 (1.28, 2.07)	0.0005	0.15	1.16 (0.99, 1.35)	0.0560
Somatoform disorder	1.71	5.53 (2.79, 11.0)	<.0001	0.50	1.65 (1.29, 2.10)	<.0001	0.18	1.20 (1.04, 1.37)	0.0120
Personality disorder	1.75	5.74 (2.90, 11.4)	<.0001	0.50	1.65 (1.30, 2.09)	<.0001	0.18	1.20 (1.04, 1.37)	0.0097
Substance disorder	1.80	6.03 (3.05, 11.9)	0.0001	0.50	1.64 (1.29, 2.09)	<.0001	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0088
Tics	1.66	5.26 (2.63, 10.5)	<.0001	0.45	1.56 (1.22, 2.0)	0.0004	<b>0.14</b>	<b>1.15 (1.01, 1.31)</b>	<b>0.0350</b>
Brain damage	1.78	5.95 (3.02, 11.7)	<.0001	0.48	1.62 (1.28, 2.06)	<.0001	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0093
Acute reaction	1.70	5.50 (2.76, 11.0)	<.0001	0.47	1.60 (1.25, 2.05)	0.0002	0.17	1.19 (1.03, 1.37)	0.0160
Adjustment reaction	<b>1.46</b>	<b>4.33 (2.08, 9.0)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.39</b>	<b>1.48 (1.13, 1.94)</b>	<b>0.0046</b>	<b>0.12</b>	<b>1.13 (0.96, 1.32)</b>	<b>0.1415</b>
Communication disorder	1.79	5.99 (3.0, 11.9)	<.0001	0.48	1.61 (1.27, 2.06)	0.0001	0.18	1.19 (1.04, 1.37)	0.0102
Learning disorder	1.69	5.39 (2.66, 10.9)	<.0001	0.44	1.55 (1.20, 1.99)	0.0007	<b>0.16</b>	<b>1.17 (1.03, 1.34)</b>	<b>0.0208</b>
Motor skill disorder	1.82	6.17 (3.10, 12.3)	<.0001	0.49	1.63 (1.28, 2.07)	<.0001	0.18	1.20 (1.04, 1.39)	0.0112
Mental retardation	1.54	4.66 (2.27, 9.53)	<.0001	<b>0.41</b>	<b>1.50 (1.17, 1.92)</b>	<b>0.0013</b>	<b>0.15</b>	<b>1.16 (1.01, 1.32)</b>	<b>0.0351</b>
PMM	1.73	5.62 (2.82, 11.2)	<.0001	0.48	1.61 (1.26, 2.05)	0.0001	0.17	1.19 (1.03, 1.36)	0.0148
SSEC	1.63	5.10 (2.54, 10.2)	<.0001	<b>0.43</b>	<b>1.54 (1.21, 1.96)</b>	<b>0.0004</b>	<b>0.14</b>	<b>1.15 (1.01, 1.30)</b>	<b>0.040</b>
DECA	<b>1.53</b>	<b>4.62 (2.23, 9.56)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.35</b>	<b>1.42 (1.11, 1.82)</b>	<b>0.0060</b>	<b>0.13</b>	<b>1.14 (0.98, 1.34)</b>	<b>0.1011</b>
Epilepsy	1.79	5.98 (3.02, 11.8)	<.0001	0.48	1.62 (1.28, 2.06)	<.0001	0.18	1.20 (1.05, 1.37)	0.0094

Appendix 4-1: Variables for dysthymia on univariate analysis.

<b>Dysthymia</b>							
Variable	Univariate			Variable	Univariate		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value		$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Gender (M/F)	-0.71	0.49 (0.32, 0.76)	0.0014	OCD	-10.0	0 (0, .)	0.9842
Age of onset	0.19	1.21 (1.14, 1.29)	<.0001	Conduct disorder	1.19	3.28 (0.81, 13.4)	0.0974
ADHD	2.28	9.81 (6.21, 15.5)	<.0001	ODD	-11.0	0 (0, 0)	0.9832
MPH use or not	2.17	8.74 (4.96, 15.4)	<.0001	Somatoform disorder	2.47	11.9 (4.74, 29.7)	<.0001
Duration of MPH use	0.42	1.53 (1.15, 2.03)	0.0033	Personality disorder	-3.50	0.03 (0.01, 0.10)	<.0001
Dose of MPH use	0.19	1.21 (1.06, 1.39)	0.0056	Substance disorder	-2.12	0.12 (0.02, 0.86)	0.0344
Antipsychotics	3.19	24.4 (13.3, 44.6)	<.0001	Tics	1.07	2.92 (0.72, 11.9)	0.1348
Antidepressants	3.24	25.6 (14.0, 46.9)	<.0001	Brain damage	-10	0 (0, 0)	0.9819
Antiepileptics	1.11	3.04 (1.10, 8.38)	0.0321	Acute reaction	3.56	35.0 (14.2, 86.6)	<.0001
Mood stabilizer	2.28	9.78 (3.56, 26.9)	<.0001	Adjustment reaction	2.06	7.87 (2.87, 21.6)	<.0001
Anxiolytics & hypnotics	2.70	14.9 (8.79, 25.1)	<.0001	Communication disorder	0.56	1.75 (0.64, 4.76)	0.2771
Schizophrenia	3.47	32.2 (7.89, 131)	<.0001	Learning disorder	1.07	2.92 (1.34, 6.32)	0.0067
Other psychotics	-10.0	0 (0, .)	0.9848	Motor skill disorder	1.22	3.40 (1.07, 10.8)	0.0374
Bipolar disorder	2.53	12.5 (3.06, 51.1)	0.0004	Mental retardation	0.96	2.62 (1.14, 6.02)	0.0232
Depression	2.24	9.43 (2.31, 38.4)	0.0018	PMM	1.59	4.92 (1.99, 12.2)	0.0006
Anxiety	2.03	7.58 (4.43, 13.0)	<.0001	SSEC	1.68	5.38 (1.96, 14.8)	0.0011
Panic disorder	3.57	35.4 (15.2, 82.2)	<.0001	DECA	2.29	9.83 (5.06, 19.1)	<.0001
Phobia disorder	3.27	26.2 (3.65, 188)	0.0012	Epilepsy	0.56	1.75 (0.55, 5.54)	0.3440

Appendix 4-2: Variables for dysthymia on one by one adjustment

Variable	Dysthymia								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	2.21	9.13 (5.34, 15.6)	<.0001	0.44	1.55 (1.19, 2.03)	0.0012	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.0011
Gender (M/F)	2.29	9.86 (5.75, 16.9)	<.0001	0.46	1.58 (1.22, 2.06)	0.0006	0.22	1.24 (1.1, 1.4)	0.0004
Age of onset	2.18	8.80 (5.09, 15.2)	<.0001	0.47	1.60 (1.22, 2.10)	0.0006	0.19	1.21 (1.08, 1.36)	0.0012
ADHD	0.84	2.31 (1.27, 4.19)	0.0061	0.07	1.07 (0.72, 1.60)	0.7352	0.04	1.05 (0.86, 1.26)	0.6518
Antipsychotics	1.67	5.33 (2.88, 9.86)	<.0001	0.14	1.15 (0.85, 1.56)	0.3769	0.09	1.09 (0.92, 1.29)	0.3194
Antidepressants	1.53	4.62 (2.40, 8.88)	<.0001	0.18	1.20 (0.81, 1.79)	0.3661	0.06	1.07 (0.89, 1.27)	0.4805
Antiepileptics	2.14	8.51 (5.33, 15.6)	<.0001	0.44	1.55 (1.19, 2.03)	0.0013	0.20	1.23 (1.08, 1.39)	0.0011
Mood stabilizer	2.15	8.61 (5.0, 14.8)	<.0001	0.42	1.52 (1.15, 2.01)	0.0031	0.17	1.19 (1.03, 1.38)	0.0211
Anxiolytics & hypnotics	2.02	7.56 (4.41, 13.0)	<.0001	0.34	1.41 (1.04, 1.91)	0.0283	0.17	1.19 (1.02, 1.38)	0.0244
Schizophrenia	2.17	8.72 (5.08, 15.0)	<.0001	0.44	1.55 (1.19, 2.03)	0.0013	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.0011
Other psychotics	2.19	8.98 (5.24, 15.4)	<.0001	0.44	1.556 (1.19, 2.03)	0.0012	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.001
Bipolar disorder	2.13	8.45 (4.90, 14.6)	<.0001	0.30	1.35 (1.02, 1.81)	0.0396	0.19	1.21 (1.06, 1.37)	0.0049
Depression	2.13	8.41 (4.87, 14.5)	0.0048	0.42	1.52 (1.15, 2.01)	0.0033	0.19	1.21 (1.07, 1.38)	0.0037
Anxiety	1.57	4.82 (2.49, 9.33)	<.0001	0.24	1.26 (0.88, 1.82)	0.2091	0.12	1.12 (0.95, 1.32)	0.1652
Panic disorder	1.91	6.73 (3.69, 12.3)	<.0001	0.36	1.43 (1.02, 2.0)	0.0366	0.20	1.22 (1.06, 1.39)	0.0041
Phobia disorder	2.21	9.14 (5.34, 15.6)	<.0001	0.44	1.56 (1.19, 2.03)	0.0011	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.001
OCD	2.20	9.05 (5.29, 15.5)	<.0001	0.44	1.56 (1.19, 2.03)	0.0011	0.20	1.23 (1.08, 1.39)	0.0011

Appendix 4-2: Continues.

Variable	Dysthymia								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	2.21	9.13 (5.34, 15.6)	<.0001	0.44	1.55 (1.19, 2.03)	0.0012	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.0011
Conduct disorder	2.19	8.93 (5.18, 15.4)	<.0001	0.43	1.54 (1.18, 2.02)	0.0017	0.20	1.22 (1.08, 1.38)	0.0018
ODD	2.24	9.35 (5.47, 16.0)	<.0001	0.44	1.56 (1.20, 2.03)	0.001	0.21	1.23 (1.09, 1.39)	0.0008
Somatoform disorder	2.16	8.67 (5.06, 14.9)	<.0001	0.44	1.55 (1.18, 2.04)	0.0015	0.20	1.23 (1.08, 1.39)	0.0014
Personality disorder	2.17	8.78 (5.12, 15.0)	<.0001	0.44	1.56 (1.19, 2.03)	0.0011	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.0014
Substance disorder	2.22	9.19 (5.37, 15.7)	0.0001	0.44	1.56 (1.19, 2.03)	0.0011	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.001
Tics	2.19	8.94 (5.21, 15.4)	<.0001	0.43	1.53 (1.17, 2.01)	0.0019	0.19	1.21 (1.07, 1.37)	0.0024
Brain damage	2.21	9.14 (5.34, 15.6)	<.0001	0.44	1.55 (1.19, 2.03)	0.0012	0.20	1.23 (1.09, 1.39)	0.0011
Acute reaction	2.01	7.53 (4.31, 13.1)	<.0001	0.37	1.45 (1.05, 2.01)	0.0232	0.17	1.18 (1.01, 1.38)	0.0329
Adjustment reaction	2.11	8.23 (4.74, 14.3)	<.0001	0.38	1.46 (1.07, 1.98)	0.0178	0.16	1.18 (1.01, 1.36)	0.0347
Communication disorder	2.21	9.13 (5.30, 15.7)	<.0001	0.43	1.53 (1.17, 2.01)	0.0019	0.20	1.22 (1.08, 1.39)	0.0013
Learning disorder	2.07	7.95 (4.42, 14.3)	<.0001	0.35	1.42 (1.06, 1.92)	0.0201	0.17	1.19 (1.03, 1.37)	0.0184
Motor skill disorder	2.18	8.87 (5.12, 15.3)	<.0001	0.42	1.52 (1.15, 2.0)	0.0032	0.16	1.18 (1.02, 1.36)	0.0235
Mental retardation	2.18	8.81 (5.06, 15.4)	<.0001	0.37	1.44 (1.08, 1.93)	0.0143	0.17	1.19 (1.03, 1.37)	0.0162
PMM	2.13	8.41 (4.87, 15.5)	<.0001	0.42	1.53 (1.05, 2.02)	<.0001	0.17	1.19 (1.03, 1.37)	0.0187
SSEC	2.14	8.51 (4.94, 14.7)	<.0001	0.41	1.51 (1.15, 2.0)	0.0033	0.16	1.18 (1.03, 1.35)	0.0175
DECA	1.87	6.46 (3.55, 11.8)	<.0001	0.26	1.30 (0.96, 1.45)	0.0858	0.14	1.15 (0.98, 1.34)	0.0986
Epilepsy	2.17	8.79 (5.12, 15.1)	<.0001	0.43	1.54 (1.18, 2.02)	0.0018	0.20	1.23 (1.08, 1.39)	0.0014

Appendix 5-1: Variables for anxiety on univariate analysis.

Anxiety							
Variable	Univariate			Variable	Univariate		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value		$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Gender (M/F)	-0.05	0.95 (0.77, 1.17)	0.6249	OCD	2.11	8.232 (2.64, 25.6)	0.0003
Age of onset	0.10	1.11 (1.08, 1.14)	<.0001	Conduct disorder	2.03	7.61 (4.91, 11.8)	<.0001
ADHD	2.56	12.9 (10.6, 15.8)	<.0001	ODD	2.04	7.70 (3.82, 15.5)	<.0001
MPH use or not	2.01	7.45 (5.61, 9.90)	<.0001	Somatoform disorder	1.89	6.64 (3.81, 11.6)	<.0001
Duration of MPH use	0.52	1.68 (1.48, 1.90)	<.0001	Personality disorder	-1.65	0.19 (0.06, 0.60)	0.0043
Dose of MPH use	0.20	1.23 (1.14, 1.32)	<.0001	Substance disorder	-1.70	0.18 (0.07, 0.49)	0.0017
Antipsychotics	1.91	6.73 (4.24, 10.7)	<.0001	Tics	1.99	7.30 (4.71, 10.3)	<.0001
Antidepressants	2.20	9.06 (5.93, 13.8)	<.0001	Brain damage	1.47	4.37 (1.09, 17.6)	0.0379
Antiepileptics	0.81	2.24 (1.33, 3.76)	0.0023	Acute reaction	1.42	4.14 (1.55, 11.1)	0.0047
Mood stabilizer	1.52	4.58 (2.36, 8.89)	<.0001	Adjustment reaction	2.12	8.30 (5.24, 13.1)	<.0001
Anxiolytics & hypnotics	1.53	4.64 (3.28, 6.55)	<.0001	Communication disorder	0.81	4.25 (1.52, 3.31)	<.0001
Schizophrenia	1.92	6.85 (1.71, 27.5)	0.0067	Learning disorder	1.33	3.78 (2.79, 5.13)	<.0001
Other psychotics	1.64	5.15 (1.29, 20.6)	0.0206	Motor skill disorder	1.38	3.97 (2.48, 6.36)	<.0001
Bipolar disorder	2.41	11.1 (5.27, 23.6)	<.0001	Mental retardation	1.10	2.99 (2.11, 4.24)	<.0001
Depression	2.66	14.3 (8.39, 24.4)	<.0001	PMM	1.14	3.13 (1.90, 5.15)	<.0001
Dysthymia	1.97	7.14 (4.02, 12.7)	<.0001	SSEC	2.10	8.15 (5.48, 12.1)	<.0001
Panic disorder	5.52	249 (171, 362)	<.0001	DECA	2.0	7.37 (5.24, 10.4)	<.0001
Phobia disorder	2.57	13.1 (3.27, 52.6)	0.0003	Epilepsy	0.89	2.44 (1.57, 3.78)	<.0001

Appendix 5-2: Variables for anxiety on one by one adjustment

Variable	Anxiety								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	2.01	7.45 (5.61, 9.90)	<.0001	0.52	1.68 (1.48, 1.90)	<.0001	0.20	1.23 (1.14, 1.32)	<.0001
Gender (M/F)	2.01	7.44 (5.66, 9.77)	<.0001	0.53	1.71 (1.52, 1.92)	<.0001	0.22	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Age of onset	1.93	6.86 (5.22, 9.03)	<.0001	0.54	1.71 (1.53, 1.93)	<.0001	0.21	1.24 (1.16, 1.32)	<.0001
ADHD	<b>0.51</b>	<b>1.67 (1.25, 2.24)</b>	<b>0.0005</b>	0.15	1.16 (0.98, 1.38)	0.0873	0.03	1.03 (0.93, 1.14)	0.6161
Antipsychotics	1.87	6.47 (4.81, 8.69)	<.0001	<b>0.42</b>	<b>1.53 (1.35, 1.73)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.18</b>	<b>1.18 (1.09, 1.28)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Antidepressants	<b>1.79</b>	<b>5.98 (4.40, 8.12)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.44</b>	<b>1.56 (1.35, 1.80)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.14</b>	<b>1.16 (1.07, 1.25)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Antiepileptics	1.99	7.30 (5.49, 9.70)	<.0001	0.53	1.70 (1.51, 1.91)	<.0001	0.21	1.24 (1.16, 1.32)	<.0001
Mood stabilizer	1.96	7.13 (5.35, 9.50)	<.0001	0.52	1.68 (1.49, 1.90)	<.0001	0.21	1.23 (1.15, 1.32)	<.0001
Anxiolytics & hypnotics	1.92	6.81 (5.18, 8.96)	<.0001	0.51	1.66 (1.47, 1.87)	<.0001	0.21	1.23 (1.15, 1.32)	<.0001
Schizophrenia	1.99	7.29 (5.55, 9.59)	<.0001	0.53	1.70 (1.51, 1.91)	<.0001	0.21	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Other psychotics	1.99	7.29 (5.55, 9.59)	<.0001	0.53	1.70 (1.52, 1.91)	<.0001	0.22	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Bipolar disorder	1.94	6.93 (5.25, 9.14)	<.0001	<b>0.42</b>	<b>1.52 (1.32, 1.74)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.18</b>	<b>1.20 (1.11, 1.30)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Depression	1.91	6.72 (5.10, 8.87)	<.0001	0.51	1.67 (1.48, 1.89)	<.0001	0.20	1.22 (1.14, 1.31)	<.0001
Dysthymia	1.91	2.73 (5.08, 8.91)	<.0001	0.52	1.68 (1.49, 1.90)	<.0001	0.21	1.23 (1.15, 1.32)	<.0001
Panic disorder	2.02	7.56 (7.75, 9.94)	<.0001	0.54	1.71 (1.52, 1.92)	<.0001	0.22	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Phobia disorder	1.99	7.30 (5.55, 9.59)	<.0001	0.53	1.70 (1.52, 1.91)	<.0001	0.22	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
OCD	1.99	7.30 (5.56, 9.60)	<.0001	0.53	1.70 (1.52, 1.91)	<.0001	0.21	1.24 (1.16, 1.32)	<.0001

Appendix 5-2: Continues.

Variable	Anxiety								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	2.01	7.45 (5.61, 9.90)	<.0001	0.52	1.68 (1.48, 1.90)	<.0001	0.20	1.23 (1.14, 1.32)	<.0001
Conduct disorder	1.86	6.45 (4.87, 8.54)	<.0001	0.51	1.67 (1.48, 1.88)	<.0001	0.18	1.20 (1.11, 1.29)	<.0001
ODD	1.94	6.96 (5.27, 9.20)	<.0001	0.52	1.68 (1.49, 1.89)	<.0001	0.20	1.22 (1.14, 1.31)	<.0001
Somatoform disorder	1.95	7.03 (5.35, 9.25)	<.0001	0.53	1.70 (1.51, 1.91)	<.0001	0.22	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Personality disorder	1.99	7.32 (5.57, 6.62)	<.0001	0.53	1.70 (1.52, 1.91)	<.0001	0.22	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Substance disorder	2.0	7.41 (5.64, 9.73)	<.0001	0.53	1.70 (1.52, 1.91)	<.0001	0.22	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Tics	1.91	6.73 (5.10, 8.87)	<.0001	0.46	1.59 (1.40, 1.80)	<.0001	0.21	1.23 (1.15, 1.32)	<.0001
Brain damage	2.0	7.37 (5.61, 9.67)	<.0001	0.53	1.70 (1.52, 1.91)	<.0001	0.22	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Acute reaction	1.98	7.25 (5.51, 9.54)	<.0001	0.53	1.70 (1.51, 1.91)	0.0127	0.21	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Adjustment reaction	1.85	6.34 (4.78, 8.42)	<.0001	0.49	1.63 (1.43, 1.84)	<.0001	0.17	1.18 (1.09, 1.27)	<.0001
Communication disorder	1.94	6.95 (5.27, 9.15)	<.0001	0.50	1.64 (1.46, 1.85)	<.0001	1.21	1.24 (1.16, 1.33)	<.0001
Learning disorder	1.84	6.27 (4.68, 8.40)	<.0001	0.45	1.54 (1.35, 1.75)	<.0001	0.21	1.23 (1.14, 1.32)	<.0001
Motor skill disorder	1.91	6.75 (5.11, 8.92)	<.0001	0.49	1.64 (1.45, 1.84)	<.0001	0.18	1.19 (1.11, 1.29)	<.0001
Mental retardation	1.85	6.34 (4.77, 8.42)	<.0001	0.44	1.56 (1.37, 1.77)	<.0001	0.18	1.20 (1.10, 1.29)	<.0001
PMM	1.94	6.96 (5.28, 9.16)	<.0001	0.52	1.69 (1.50, 1.90)	<.0001	0.20	1.22 (1.14, 1.30)	<.0001
SSEC	1.87	6.52 (4.94, 8.60)	<.0001	0.46	1.58 (1.39, 1.79)	<.0001	0.21	1.23 (1.15, 1.32)	<.0001
DECA	1.79	5.99 (4.46, 8.04)	<.0001	0.39	1.48 (1.30, 1.68)	<.0001	0.17	1.18 (1.09, 1.28)	<.0001
Epilepsy	1.96	7.10 (5.40, 9.33)	<.0001	0.53	1.70 (1.51, 1.91)	0.0018	0.21	1.24 (1.16, 1.33)	0.0014



Appendix 6-1: Variables for conduct disorder on univariate analysis.

Conduct disorder							
Variable	Univariate			Variable	Univariate		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value		$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Gender (M/F)	0.47	1.61 (0.88, 2.97)	0.1256	Phobia disorder	-9.0	0 (0, .)	0.9847
Age of onset	0.14	1.15 (1.08, 1.22)	<.0001	OCD	2.72	15.2 (2.11, 110)	0.0069
ADHD	3.81	45.0 (20.7, 97.5)	<.0001	ODD	2.80	16.5 (5.19, 52.3)	<.0001
MPH use or not	2.29	9.89 (5.52, 17.7)	<.0001	Somatoform disorder	1.04	2.84 (0.39, 20.6)	0.3014
Duration of MPH use	0.49	1.63 (1.22, 2.19)	0.0011	Personality disorder	-2.32	0.10 (0.01, 0.70)	0.0209
Dose of MPH use	0.19	1.21 (1.03, 1.42)	0.0209	Substance disorder	10.0	22083 (0, .)	0.9807
Antipsychotics	1.32	3.74 (0.91, 15.3)	0.0668	Tics	1.26	3.54 (0.87, 14.5)	0.0782
Antidepressants	2.22	9.22 (3.68, 23.1)	<.0001	Brain damage	3.32	27.7 (6.66, 115)	<.0001
Antiepileptics	0.94	2.56 (0.80, 8.23)	0.1146	Acute reaction	-10.0	0 (0, .)	0.9783
Mood stabilizer	2.20	9.03 (2.82, 2.9)	0.0002	Adjustment reaction	2.29	9.91 (3.62, 27.2)	<.0001
Anxiolytics & hypnotics	1.01	2.74 (0.99, 7.58)	0.0527	Communication disorder	0.66	1.93 (0.71, 5.27)	0.2013
Schizophrenia	-10.0	0 (0, .)	0.9860	Learning disorder	1.33	3.78 (1.82, 7.85)	0.0004
Other psychotics	-10.0	0 (0, .)	0.9853	Motor skill disorder	-12.0	0 (0, .)	0.9786
Bipolar disorder	-10.0	0 (0, .)	0.9792	Mental retardation	1.81	6.11 (3.23, 11.6)	<.0001
Depression	1.52	4.57 (0.23, 33.0)	0.1319	PMM	1.18	3.25 (1.03, 10.3)	0.0453
Dysthymia	1.82	6.19 (1.51, 25.3)	0.0112	SSEC	1.14	3.13 (0.77, 12.8)	0.1118
Anxiety	1.57	4.81 (2.47, 9.37)	<.0001	DECA	1.87	6.48 (2.81, 15.0)	<.0001
Panic disorder	-10.0	0 (0, .)	0.9784	Epilepsy	0.72	2.05 (0.65, 6.51)	0.2225

Appendix 6-2: Variables for conduct disorder on one by one adjustment

Variable	Conduct disorder								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	2.29	9.89 (5.52, 17.7)	<.0001	0.49	1.63 (1.22, 2.19)	0.0011	0.19	1.21 (1.03, 1.42)	0.0209
Gender (M/F)	2.31	10.0 (5.79, 17.4)	<.0001	0.50	1.65 (1.26, 2.16)	<.0001	0.20	1.22 (1.05, 1.41)	0.0099
Age of onset	2.25	9.5 (5.44, 16.6)	<.0001	0.51	1.67 (1.27, 2.19)	<.0001	0.18	1.20 (1.04, 1.39)	0.0128
ADHD	0.59	1.80 (0.99, 3.26)	0.0520	0.02	1.02 (0.65, 1.59)	0.9420	-0.03	0.97 (0.74, 1.28)	0.8279
Antipsychotics	2.26	9.61 (5.46, 16.9)	<.0001	0.42	1.53 (1.15, 2.04)	0.0040	0.18	1.19 (1.01, 1.40)	0.0346
Antidepressants	2.18	8.81 (4.91, 15.8)	<.0001	0.44	1.56 (1.14, 2.13)	0.0051	0.15	1.17 (0.98, 1.39)	0.0857
Antiepileptics	2.30	9.98 (5.75, 17.3)	<.0001	0.49	1.64 (1.24, 2.16)	0.0004	0.19	1.22 (1.04, 1.41)	0.012
Mood stabilizer	2.23	9.31 (5.32, 16.3)	<.0001	0.47	1.60 (1.19, 2.14)	0.0016	1.18	1.20 (1.02, 1.41)	0.0312
Anxiolytics & hypnotics	2.30	9.99 (5.75, 17.4)	<.0001	0.49	1.64 (1.25, 2.16)	0.0004	0.20	1.22 (1.05, 1.41)	0.0107
Schizophrenia	2.31	10.1 (5.80, 17.5)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0078
Other psychotics	2.30	10.0 (5.75, 17.4)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0078
Bipolar disorder	2.30	9.98 (5.73, 17.4)	<.0001	0.49	1.63 (1.24, 2.14)	0.0005	0.19	1.21 (1.04, 1.41)	0.0143
Depression	2.34	10.3 (5.97, 17.9)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.06, 1.42)	0.0073
Dysthymia	2.31	10.1 (5.79, 17.6)	<.0001	0.51	1.66 (1.26, 2.18)	0.0003	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0086
Anxiety	2.01	7.44 (4.0, 13.9)	<.0001	0.40	1.48 (1.09, 2.01)	0.0114	0.17	1.19 (1.0, 1.41)	0.0454
Panic disorder	2.34	10.4 (5.98, 18.0)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0078
Phobia disorder	2.33	10.2 (5.90, 17.7)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0079

Appendix 6-2: Continues.

Variable	Conduct disorder								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	2.29	9.89 (5.52, 17.7)	<.0001	0.49	1.63 (1.22, 2.19)	0.0011	0.19	1.21 (1.03, 1.42)	0.0209
OCD	2.30	10.0 (5.76, 17.4)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0078
ODD	2.18	8.86 (5.0, 15.7)	<.0001	0.48	1.62 (1.22, 2.17)	0.001	0.18	1.20 (1.02, 1.41)	<.0001
Somatoform disorder	2.31	10.1 (5.81, 17.6)	<.0001	0.51	1.66 (1.26, 2.18)	0.0003	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0085
Personality disorder	2.32	10.2 (5.87, 17.7)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0081
Substance disorder	2.32	10.2 (5.89, 17.7)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0080
Tics	2.29	9.91 (5.69, 17.3)	<.0001	0.47	1.60 (1.22, 2.10)	0.0007	0.14	1.22 (1.05, 1.41)	0.0111
Brain damage	2.33	10.3 (5.91, 17.8)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0079
Acute reaction	2.34	10.3 (5.96, 17.9)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0078
Adjustment reaction	2.11	8.26 (4.64, 14.7)	<.0001	0.48	1.61 (1.2, 2.16)	0.0015	0.19	1.21 (1.03, 1.42)	0.0912
Communication disorder	2.28	9.82 (5.64, 17.1)	<.0001	0.50	1.65 (1.25, 2.17)	0.0003	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0086
Learning disorder	2.17	8.77 (4.98, 15.4)	<.0001	0.44	1.56 (1.18, 2.05)	0.0017	0.19	1.21 (1.04, 1.41)	<.0001
Motor skill disorder	2.23	9.30 (5.31, 16.3)	<.0001	0.44	1.56 (1.19, 2.04)	0.0014	0.17	1.18 (1.01, 1.39)	0.0397
Mental retardation	2.12	8.29 (4.65, 14.8)	<.0001	0.41	1.50 (1.13, 2.0)	0.0054	0.19	1.21 (1.04, 1.41)	0.0149
PMM	2.33	10.3 (5.91, 17.8)	<.0001	0.51	1.66 (1.27, 2.18)	0.0002	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0080
SSEC	2.30	9.93 (5.70, 17.3)	<.0001	0.47	1.61 (1.23, 2.11)	0.0006	0.20	1.22 (1.05, 1.41)	0.0107
DECA	2.19	8.90 (5.04, 15.7)	<.0001	0.48	1.61 (1.22, 2.14)	0.0009	0.19	1.21 (1.04, 1.42)	0.0151
Epilepsy	2.29	9.90 (5.69, 17.2)	<.0001	0.50	1.65 (1.25, 2.17)	0.0004	0.20	1.22 (1.05, 1.42)	0.0094

Appendix 7-1: Variables for oppositional defiant disorder on univariate analysis.

Oppositional defiant disorder							
Variable	Univariate			Variable	Univariate		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value		$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Gender (M/F)	0.72	2.06 (0.88, 4.83)	0.0953	Phobia disorder	-9.0	0 (0, .)	0.9882
Age of onset	0.11	1.12 (1.03, 1.20)	<b>0.0084</b>	OCD	-10.0	0 (0, .)	0.9843
ADHD	18.1	71583503 (0, .)	0.9753	Conduct disorder	2.86	17.4 (6.91, 44.0)	<b>&lt;.0001</b>
MPH use or not	2.93	18.6 (9.5, 36.6)	<b>&lt;.0001</b>	Somatoform disorder	1.53	4.60 (0.63, 33.6)	0.1323
Duration of MPH use	0.70	2.02 (1.66, 2.47)	<b>&lt;.0001</b>	Personality disorder	10.0	22067 (0, .)	0.9866
Dose of MPH use	0.28	1.33 (1.23, 1.43)	<b>&lt;.0001</b>	Substance disorder	10.0	22083 (0, .)	0.9846
Antipsychotics	1.81	6.14 (1.48, 25.5)	<b>0.0126</b>	Tics	0.98	2.67 (0.37, 19.4)	0.3314
Antidepressants	0.10	3.0 (0.41, 21.9)	0.2794	Brain damage	3.17	23.8 (3.23, 175)	<b>0.0019</b>
Antiepileptics	12.0	0 (0, .)	0.9799	Acute reaction	-11.0	0 (0, .)	0.9883
Mood stabilizer	-11.0	0 (0, .)	<b>0.0047</b>	Adjustment reaction	2.97	19.4 (7.67, 49.3)	<b>&lt;.0001</b>
Anxiolytics & hypnotics	0.05	1.06 (0.15, 7.71)	0.9568	Communication disorder	0.38	1.46 (0.36, 6.03)	0.5978
Schizophrenia	-10.0	0 (0, .)	0.9888	Learning disorder	1.04	2.82 (1.01, 7.86)	<b>0.0469</b>
Other psychotics	-10.0	0 (0, .)	0.9878	Motor skill disorder	1.77	5.88 (1.83, 18.9)	<b>0.003</b>
Bipolar disorder	-10.0	0 (0, .)	0.9836	Mental retardation	-0.29	0.75 (0.10, 5.44)	0.7771
Depression	-11.0	0 (0, .)	0.9868	PMM	0.50	1.65 (0.23, 12.0)	0.6199
Dysthymia	1.59	4.92 (0.68, 35.8)	0.1154	SSEC	0.87	2.40 (0.33, 17.4)	0.3875
Anxiety	1.69	5.4 (2.42, 12.1)	<b>&lt;.0001</b>	DECA	2.88	17.9 (8.65, 37.0)	<b>&lt;.0001</b>
Panic disorder	-10.0	0 (0, .)	0.9831	Epilepsy	-13.0	0 (0, .)	0.9849

Appendix 7-2: Variables for oppositional defiant disorder on one by one adjustment

Variable	Oppositional defiant disorder								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	3.11	22.3 (11.9, 41.9)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Gender (M/F)	3.07	21.6 (11.5, 40.5)	<.0001	0.67	1.95 (1.62, 1.35)	<.0001	0.28	1.33 (1.23, 1.43)	<.0001
Age of onset	3.10	22.1 (11.7, 41.7)	<.0001	0.70	2.0 (1.66, 2.42)	<.0001	0.27	1.31 (1.22, 1.41)	<.0001
ADHD	<b>1.15</b>	<b>3.15 (1.60, 6.20)</b>	<b>0.0009</b>	<b>0.40</b>	<b>1.49 (1.15, 1.92)</b>	<b>0.0024</b>	<b>0.19</b>	<b>1.21 (1.10, 1.31)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Antipsychotics	3.02	20.5 (10.7, 39.3)	<.0001	0.58	1.79 (1.43, 2.23)	<.0001	0.28	1.32 (1.22, 1.42)	<.0001
Antidepressants	3.15	23.3 (12.3, 44.2)	<.0001	0.67	1.96 (1.63, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Antiepileptics	3.09	21.9 (11.7, 41.3)	<.0001	0.67	1.96 (1.62, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Mood stabilizer	3.05	21.2 (11.2, 40.0)	<.0001	0.67	1.95 (1.61, 2.36)	<.0001	0.28	1.33 (1.23, 1.43)	<.0001
Anxiolytics & hypnotics	3.10	22.1 (11.8, 41.6)	<.0001	0.67	1.96 (1.62, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Schizophrenia	3.07	21.5 (11.4, 40.6)	<.0001	0.68	1.97 (1.63, 2.38)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Other psychotics	3.11	22.4 (11.9, 42.1)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Bipolar disorder	3.12	22.6 (12.1, 42.5)	<.0001	0.70	2.02 (1.67, 2.44)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Depression	3.12	22.7 (12.1, 42.7)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.38)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Dysthymia	3.09	22.1 (11.7, 41.7)	<.0001	0.68	1.97 (1.63, 2.38)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Anxiety	2.97	19.4 (9.65, 39.1)	<.0001	0.58	1.79 (1.46, 2.21)	<.0001	<b>0.24</b>	<b>1.27 (1.17, 1.38)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Panic disorder	3.13	22.8 (12.1, 42.8)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Phobia disorder	3.11	22.3 (11.9, 41.9)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001

Appendix 7-2: Continues.

Variable	Oppositional defiant disorder								
	MPH use or not			Duration of MPH use (days)			Dose of MPH use (mg/day)		
	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$	HR (95% CI)	<i>p</i> value
MPH	3.11	22.3 (11.9, 41.9)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
OCD	3.11	22.3 (11.9, 41.9)	<.0001	0.68	1.97 (1.63, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Conduct disorder	2.84	17.1 (8.79, 33.1)	<.0001	0.66	1.93 (1.58, 2.56)	<.0001	0.27	1.31 (1.21, 1.42)	<.0001
Somatoform disorder	3.09	22.1 (17.7, 41.4)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.38)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Personality disorder	3.11	22.4 (11.9, 42.0)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Substance disorder	3.10	22.3 (11.9, 41.9)	<.0001	0.68	1.97 (1.63, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Tics	3.10	22.3 (11.8, 42.1)	<.0001	0.67	1.96 (1.62, 2.36)	<.0001	0.30	1.35 (1.23, 1.49)	<.0001
Brain damage	3.11	22.5 (12.0, 42.3)	<.0001	0.68	1.98 (1.64, 2.39)	<.0001	0.29	1.34 (1.24, 1.44)	<.0001
Acute reaction	3.12	22.6 (12.0, 42.4)	<.0001	0.68	1.97 (1.64, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Adjustment reaction	2.85	17.4 (8.94, 33.8)	<.0001	0.64	1.90 (1.54, 2.33)	<.0001	0.27	1.31 (1.21, 1.42)	<.0001
Communication disorder	3.07	21.6 (11.4, 41.1)	<.0001	0.65	1.92 (1.58, 2.33)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
Learning disorder	2.97	19.5 (10.1, 37.7)	<.0001	0.62	1.86 (1.52, 2.27)	<.0001	0.25	1.29 (1.19, 1.39)	<.0001
Motor skill disorder	3.0	20.1 (10.5, 38.5)	<.0001	0.63	1.88 (1.54, 2.29)	<.0001	<b>0.24</b>	<b>1.28 (1.17, 1.40)</b>	<b>&lt;.0001</b>
Mental retardation	3.14	23.1 (12.1, 44.2)	<.0001	0.67	1.95 (1.60, 2.38)	<.0001	0.28	1.33 (1.22, 1.45)	<.0001
PMM	3.09	21.9 (11.6, 41.4)	<.0001	0.68	1.97 (1.63, 2.38)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001
SSEC	3.11	22.4 (11.9, 42.2)	<.0001	0.67	1.96 (1.62, 2.37)	<.0001	0.30	1.36 (1.23, 1.49)	<.0001
DECA	<b>2.52</b>	<b>12.4 (6.03, 25.4)</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.61</b>	<b>1.85 (1.47, 2.33)</b>	<b>&lt;.0001</b>	0.27	1.31 (1.2, 1.42)	<.0001
Epilepsy	3.10	22.2 (11.8, 41.8)	<.0001	0.68	1.97 (1.63, 2.37)	<.0001	0.29	1.33 (1.24, 1.43)	<.0001