

## DPCデータを用いたミトコンドリア病の記述的研究

イバヤシ コウキ フジモト ケンジ マツダ シンヤ  
 居林 興輝\*1 藤本 賢治\*3 松田 晋哉\*4  
 フシミ キヨヒデ ミマキ マサカズ ゴトウ ユウイチ フジノ ヨシヒサ  
 伏見 清秀\*5 三牧 正和\*6 後藤 雄一\*7 藤野 善久\*2

**目的** 従来、わが国のミトコンドリア病の疫学調査は、おもに病院アンケート調査によって行われ、全国規模の患者調査は実施困難であった。しかし、近年電子レセプトデータの利用環境が整備・拡充されつつあり、研究目的の利用も推進されている。本研究では、DPCデータを用いてミトコンドリア病の有病者数の推定を行った。また、今回利用したDPCデータの利用可能性および今後の課題について検討した。

**方法** 一般社団法人診断群分類研究支援機構の調査研究に協力している国内のDPC参加病院のデータを用いて、病名検索によりミトコンドリア病患者を抽出した。主要評価項目は、ミトコンドリア病の有病者数とした。また、副次評価項目として、ミトコンドリア病患者の各種集計（疾病グループ、性別、年齢、在院日数、ICD10分類、各種医療行為、入院患者の都道府県別分布、入院中の死亡）を行った。

**結果** ミトコンドリア病の有病者数は1,386人と推定された。

**結論** DPCデータを利用することで、ミトコンドリア病の有病者数は推定可能であることが示唆された。しかし、より悉皆性の高い調査を行うためには、DPCに参加していない病院の入院患者、および外来患者のデータベースを加えて調査する必要がある。

**キーワード** ミトコンドリア病、指定難病、有病者数、DPC、記述疫学

### I 緒 言

ミトコンドリア病は、わが国の施策として、指定難病制度および小児慢性特定疾患治療研究事業を通じた医療費の助成が行われている希少疾患である。ミトコンドリアは細胞内小器官の一つであり、人体における主要な好氣的エネルギー産生の場である。しかし、先天的な核DNAまたはミトコンドリアDNAの変異・欠失などにより、ミトコンドリアの呼吸鎖酵素複合体（電子伝達系とATP合成酵素）の異常が存在すると、ミトコンドリア病を発症する。ミト

コンドリア病は、中枢神経系や筋骨格系・循環器系・消化器系等あらゆる臓器に症状を呈しうるが、その発症年齢や重症度および生命予後は患者によって様々である。ミトコンドリア病を発症した患者の治療として、ミトコンドリアの代謝経路に保護的と考えられる薬剤の補充療法や、栄養療法・生活指導が行われ、一定の成果を挙げているが、残念ながら現時点で根治的な治療法は存在しない<sup>1)</sup>。

従来、わが国でのミトコンドリア病などの希少疾患の疫学調査は、おもに病院アンケート調査によって行われてきたが、全国の患者を対象

\*1 産業医科大学産業生態科学研究所環境疫学研究室大学院博士後期課程 \*2 同教授

\*3 同大学医学部公衆衛生学教室助教 \*4 同教授

\*5 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻環境社会医歯学講座医療政策情報学教授

\*6 帝京大学医学部小児科学講座主任教授 \*7 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部長

とした大規模な調査は実施困難であった<sup>2)</sup>。しかし、近年電子レセプトデータの利用環境が整備・拡充されつつあり、電子レセプトデータの疫学研究への利活用が積極的に検討されている<sup>3)~6)</sup>。そこで、本研究ではDPCデータに注目した。DPC(Diagnosis Procedure Combination)とは、診断名と医療行為の体系的な分類であり、わが国の急性期入院医療を対象とした包括支払い制度にも利用されている。DPC参加病院の病床数は、わが国の一般病床入院患者情報の約83%をカバーしている大規模なものである<sup>7)</sup>。

本研究では、このDPCデータを用いてミトコンドリア病の患者数、つまり有病者数を推定し、加えてDPCデータから入手できる医療情報の利活用の可能性および限界について検討した。

## II 方法

### (1) 調査対象と方法

本研究では、一般社団法人診断群分類研究支援機構が実施する調査研究に協力しているDPC参加病院のデータを用いた。このデータは、病床数ベースで全DPC参加病院のデータの約9割をカバーしていると推定される<sup>8)</sup>。

本研究では、2014年1月から2015年12月までの2年間のデータを調査対象とした。2014年度は1,189施設(788万件)、2015年度は1,262施設(802万件)であった。これらのデータを用いて、記録されている病名(入院契機病名、資源病名、主病名、併存症、合併症のいずれかで、かつ疑い病名も含む)からミトコンドリア病に関連する病名の検索・抽出作業を実施した(図1)。また、本研究では、検索病名をもとにミトコンドリア病患者を5つの疾病グループ(以下、疾病グループ①~⑤)に分類した(表1)。

### (2) 統計手法

主要評価項目は、ミトコンドリア病の有病者数とした。この有病者数は、抽出したミトコンドリア病患者から重複する患者IDを同一患者とみなし、重複を除外したものを集計すること

図1 データ抽出の流れ

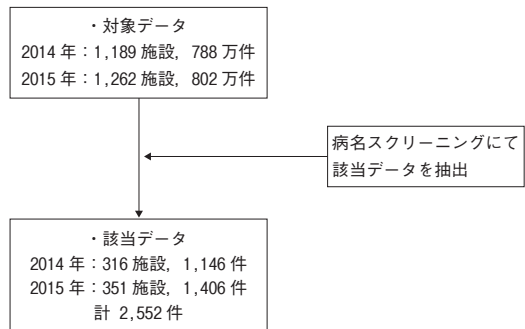


表1 各疾病グループの分類

疾病グループ	病名	病名抽出キーワード
①	MELAS* など <sup>†</sup>	MELAS, メラス, メラス症候群, ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群
②	Leigh脳症	Leigh脳症, Leigh症候群, リー脳症, リー症候群, 亜急性壊死性脳症
③	CPEO/KSS <sup>‡</sup>	CPEO, 慢性進行性外眼筋麻痺, 慢性進行性外眼筋麻痺症候群, KSS, カーンズ・セイヤ症候群, Kearns-Sayre症候群
④	MERRF <sup>§</sup>	MERRF, マーフ, 赤色ぼろ線維・ミオクローヌスてんかん症候群
⑤	Leber病	Leber病, レーベル病, レーバー病, レーベル遺伝性視神経症

注 1) \*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes  
 2) †一部に新生児/乳児ミトコンドリア病も含まれる。  
 3) ‡ chronic progressive external ophthalmoplegia/Kearns-Sayre syndrome  
 4) § myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers

によって求めた。

また、副次評価項目としてミトコンドリア病患者の各種集計を行った。患者全体または疾病グループ別の患者数、性別、年齢階級、年齢(中央値)、在院日数(中央値)、ICD10分類別の入院契機病名、各変数(医療行為等)の集計を行った。また、DPCに収載されている患者所在地の郵便番号を用いて、都道府県別の入院患者数を集計した。また、入院中に死亡した患者数を、DPCにおける退院時転帰から求めた。さらに、これらの入院中に死亡した患者の性別、年齢階級、年齢(中央値)、在院日数(中央値)、ICD10分類別の入院契機病名の集計を行った。

統計ソフトは、Stata/IC 15.0 for Windows (StataCorp LLC)を使用した。

(3) 倫理的配慮

本研究は、産業医科大学倫理委員会にて承認を得て実施した(2018年10月10日, 第H30-124号)。

また、本文中の度数表記は、レセプト情報取り扱いにおける最小単位集計の申し合わせに基づいて、患者数10人未満の度数については“<10”の表記とした<sup>9)</sup>(ただし、患者数が0人の項目については、“0”と表記した)。さらに、10人以上であっても、その度数を表記することで合計値から10人未満の項目が推測可能である場合は、次に小さな度数を“<20”などの表記とした。

表2 疾病グループごとの各種集計 (n=1,386)

(単位 人, ( ) 内%)

	患者全体	疾病グループ				
		① MELASなど	② Leigh脳症	③ CPEO/KSS	④ MERRF	⑤ Leber病
患者数	1,386	1,282(93)	85(6)	42(3)	<10	<30
男性	664(48)	614(48)	35(41)	20(48)	<10	<20
女性	722(52)	668(52)	50(59)	22(52)	<10	<10
0歳	64(5)	62(5)	<10	0	0	0
1-5	162(12)	141(11)	30(35)	0	0	<10
6-9	78(6)	67(5)	15(18)	0	0	0
10-14	94(7)	81(6)	15(18)	0	0	<10
15-19	94(7)	86(7)	13(15)	<10	0	<10
20-29	139(10)	133(10)	<10	<10	0	<10
30-39	151(11)	142(11)	<10	<10	<10	<10
40-49	176(13)	169(13)	<10	<10	0	<10
50-59	151(11)	142(11)	0	<10	<10	<10
60-69	166(12)	158(12)	0	<10	<10	<10
70-79	89(6)	82(6)	0	<10	0	<10
80-	22(2)	19(1)	<10	<10	0	0
年齢, 歳: 中央値 (四分位範囲)	35(12-55)	35(13-55)	8(4-15)	54.5(41-72)	57(56-59)	35(13-55)
在院日数, 日: 中央値 (四分位範囲)	12(6-29)	13(6-29)	6(4-14)	20(5-41)	10(8-29)	19.5(5.5-35)

表3 ICD10分類における入院契機病名別の患者数集計

(n=1,386)

(単位 人, ( ) 内%)

章	分類ID	分類表記	患者数
1	A00-B99	感染症及び寄生虫症	35(3)
2	C00-D48	新生物<腫瘍>	14(1)
3	D50-D89	血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	<10
4	E00-E90	内分泌, 栄養及び代謝疾患	300(22)
5	F00-F99	精神及び行動の障害	<10
6	G00-G99	神経系の疾患	439(32)
7	H00-H59	眼及び付属器の疾患	55(4)
8	H60-H95	耳及び乳突突起の疾患	13(1)
9	I00-I99	循環器系の疾患	134(10)
10	J00-J99	呼吸器系の疾患	164(12)
11	K00-K93	消化器系の疾患	52(4)
12	L00-L99	皮膚及び皮下組織の疾患	<10
13	M00-M99	筋骨格系及び結合組織の疾患	26(2)
14	N00-N99	腎尿路生殖器系の疾患	31(2)
15	O00-O99	妊娠, 分娩及び産じょく<褥>	<10
16	P00-P96	周産期に発生した病態	<10
17	Q00-Q99	先天奇形, 変形及び染色体異常	<10
18	R00-R99	症状, 徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	49(4)
19	S00-T98	損傷, 中毒及びその他の外因の影響	32(2)
20	V01-Y98	傷病及び死亡の外因	<10
21	Z00-Z99	健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用	<10
22	U00-U99	特殊目的用コード	<10

病名の検索・抽出作業の結果, 2014年は316施設から1,146件, 2015年は351施設から1,406件の計2,552件が該当した。この該当した2,552件から同一患者の複数入院を統合すると、有病者数は1,386人であった。

表2では、ミトコンドリア病患者の93%を疾病グループ①(MELASなど)が占め、6%の②(Leigh脳症)と3%の③(CPEO)がそれに続いた。性別は、疾病グループ②は女性が多く(男性35人, 女性50人), 性差が認められたが、他の疾病グループはほぼ均等に分布していた。年齢階級は、疾病グループ①は幅広い階級に分布していたが、②は比較的若年の階級(1歳から19歳まで)に分布する傾向が認められた。全患者の年齢は、中央値が35歳であった。また、疾病グループ②の年齢中央値は8歳であり、他の疾病グループと比較して若年であった。全患者の在院日数は、中央値が12日であった。また、疾病グループ②の在院日数の中央値は6日であり、ほかの疾病グループと比較して短い傾向があった。

全患者のうち、ICD10の分類G(神経系の疾患)が32%、分類E(内分泌, 栄養及び代謝疾患)が22%と大きな割合を占めた(表3)。また、分類J(呼吸器系の疾患)が12%、分類I(循環器系の疾患)が10%であり、それらに続いた。

表4 各変数における患者数集計 (n=1,386)

(単位 人, ( )内%)

変数名	患者数
生検(皮膚・筋)	95(7)
標本作成	157(11)
染色	26(2)
頭部MRI	0
MRIすべて	657(47)
ビルビン酸	561(40)
乳酸	678(49)
難病外来指導管理料	0
人工呼吸器導入時相談支援加算(難病外来指導管理料)	0
食事(指定難病)	0
在宅酸素	21(2)
在宅経管栄養	48(3)
経管栄養・薬剤投与用カテーテル交換法	27(2)
間歇的経管栄養法加算	0
鼻腔栄養	260(19)
在宅中心静脈栄養法指導管理料	<10
中心静脈設置	127(9)
在宅人工呼吸指導管理料	55(4)
準重症児	22(2)
重症児	23(2)
超重症児	45(3)
胃瘻造設術	25(2)
胃瘻より流動食点滴注入	67(5)
抗てんかん薬	436(31)
精神神経薬	332(24)
強心剤	524(38)
利尿剤	225(16)
血圧降下剤	245(18)
血管収縮剤	49(4)
重曹	86(6)
ウラリット	32(2)
アルギニン	76(5)
カルニチン	186(13)
タウリン	33(2)
ビタミン内服薬, 日	
内服なし	729(53)
1-4日	259(19)
5-9日	147(11)
10日以上	251(18)
ビタミン注射薬, 日	
注射なし	1 032(74)
1-4日	133(10)
5-9日	97(7)
10日以上	124(9)
輸血, 日	
輸血なし	1 320(95)
1-4日	57(4)
5日以上	<10
酸素吸入, 日	
吸入なし	1 066(77)
1-6日	215(16)
7-13日	54(4)
14日以上	51(4)
人工呼吸器, 日	
装着なし	1 166(84)
1-6日	89(6)
7-13日	44(3)
14日以上	87(6)
ICU入室, 日	
入室なし	1 332(96)
1-2日	23(2)
3-6日	12(1)
7日以上	19(1)

表5 患者の都道府県別分布 (n=1,386)

(単位 人, ( )内%)

		難病 <sup>1)</sup>	患者数
合	計	1 481	1 386
北海道		46	63(5)
青森		18	11(1)
岩手		19	24(2)
宮城		22	23(2)
秋田		6	<10
山形		11	10(1)
福島		17	13(1)
茨城		35	36(3)
栃木		16	14(1)
群馬		22	19(1)
埼玉県		72	51(4)
千葉県		64	67(5)
東京都		166	120(9)
神奈川県		97	68(5)
新潟		30	17(1)
富山		18	<10
石川		14	14(1)
福井		16	10(1)
山梨		3	<10
長野		24	20(1)
岐阜		16	15(1)
静岡県		30	29(2)
愛知県		66	68(5)
三重		14	15(1)
滋賀		25	18(1)
京都		36	34(2)
大阪府		108	141(10)
兵庫県		62	52(4)
奈良		20	23(2)
和歌山		16	<10
鳥取		5	12(1)
島根		11	11(1)
岡山		15	26(2)
広島		36	43(3)
山口		14	10(1)
徳島		10	<10
香川県		9	<10
愛媛		19	18(1)
高知		4	12(1)
福岡		61	60(4)
佐賀		8	18(1)
長崎		22	16(1)
熊本		19	31(2)
大分		24	21(2)
宮崎		27	16(1)
鹿児島		60	57(4)
沖縄		28	32(2)

注 1) 特定疾患(難病)医療受給者証所持者数(2015年度末, 文献10より)。参考のため記載。

続いて, 表4では高頻度に認められたものとして, MRI検査すべて(47%), ビルビン酸の

測定(40%), 乳酸の測定(49%)があった。また, 相対度数が10%を超えたものとして, 標

本作成 (11%), 鼻腔栄養 (19%), 抗てんかん薬 (31%), 精神神経薬 (24%), 強心剤 (38%), 利尿剤 (16%), 血圧降下剤 (18%), カルニチン (13%), ビタミン内服薬の1-4日内服 (19%) および5-9日内服 (11%) および10日以上内服 (18%), 酸素吸入の1-6日吸入 (16%) があった。

都道府県別の入院患者数は (表5), 頻度が高い順から大阪府 (141人), 東京都 (120人), 愛知県 (68人), 神奈川県 (68人), 千葉県 (67人) などであり, 大都市圏を中心に患者数が多い傾向が認められた<sup>10)</sup>。

入院中に死亡した患者数は83人であった (表6)。2014年の死亡患者数は43人であり, 2015年の死亡患者数は40人であった。死亡患者の性別は, やや女性が多く (男性36人, 女性47人), 性差が認められた。死亡患者の年齢階級は, 60-69歳が最も頻度が高く (24%), 50-59歳 (13%) と70-79歳 (13%) がそれに続いた。死亡患者の年齢中央値は, 52歳であった。死亡患者の在院日数中央値は, 28日であった。死亡患者のうち, ICD10分類G (神経系の疾患) が25%と最も大きな割合を占めていた。また, 分類I (循環器系の疾患) の22%と分類J (呼吸器系の疾患) の22%がそれに続いた。

#### IV 考 察

本研究では, ミトコンドリア病の有病者数は1,386人と推定された。参考として, 2014年末の特定疾患 (難病) 受給者証所持者数は1,439人<sup>11)</sup>, 小児慢性特定疾病登録者数は251人 (ミトコンドリアDNA変異による糖尿病 (3人), ミトコンドリア病 (37人), ミトコンドリア脳筋症 (211人) の合計)<sup>12)</sup>であり, 両者の合計である1,690人が, 難病等における申請書類集計によって推定される有病者数である。本研究の推定値の方が小さい (1,386 vs. 1,690) 原因の1つとして考えられるのは, 本研究に利用したデータのカバー率である (実質的には全病床数の約7割)。もう1つの原因は, 比較的重症度が軽度または病状が安定しているなどで, 外来

表6 死亡患者に関する各種集計 (n=83)

(単位 人, ( ) 内%)

患者数: 2014年		43 (52)
2015		40 (48)
男性		36 (43)
女性		47 (57)
0歳		<10
1-5		<10
6-9		<10
10-14		<10
15-19		<10
20-29		<10
30-39		<10
40-49		<10
50-59		11 (13)
60-69		20 (24)
70-79		11 (13)
80-		<10
年齢, 歳: 中央値 (四分位範囲)		52 (21-67)
在院日数, 日: 中央値 (四分位範囲)		28 (11-67)
ICD分類別入院契機病名 <sup>1)</sup>		
章	分類ID	分類表記
4	E00-E90	内分泌, 栄養及び代謝疾患
6	G00-G99	神経系の疾患
9	I00-I99	循環器系の疾患
10	J00-J99	呼吸器系の疾患
		11 (13)
		21 (25)
		18 (22)
		18 (22)

注 1) 患者数10人以上の項目のみを記載した。

受診のみでの加療を受けている患者を, 本研究のデータでは把握ができないためと考えられる。この2点において, 本研究の手法ではミトコンドリア病の有病者数が過小評価され得るという限界が示唆される。これらの問題への解決策として, NDB (National Database) を用いることが考えられる。NDBには外来患者の情報も記録されており, より悉皆性の高いミトコンドリア病の調査が可能であると考えられる。

また, 本研究では, 副次評価項目としてミトコンドリア病の入院患者の背景を探索した。DPCデータを用いれば, 疾病グループをはじめとした様々なカテゴリーを設定することで, 比較的容易に患者背景を分析することが可能であることが示唆された。これは, 臓器横断的な症状を呈し, 疾患特異的な検査所見や治療法が存在しないミトコンドリア病に関わらず, 他の多臓器症状を示す希少疾患の調査にも応用可能であると考えられる<sup>13)</sup>。

しかし, DPCデータに記録されている患者ID (正しくはデータ識別番号と呼ばれる) は, 医療機関の変更や転職・退職等における保険者の変更によって変化するため, 患者IDを厳密

な意味での同一個人識別に用いることは現時点では不可能であり、研究利用において大きな制約となっている。例えば、新生児／乳児ミトコンドリア病は、発症時期によって定義されるミトコンドリア病の分類である<sup>14)</sup>が、DPCの横断的なデータ特性では正確な有病者数の推定が困難である。今後の課題として、個人情報に十分配慮した上で、同一患者を長期間追跡することのできる不変の患者IDを割り付けるなどの対策が、研究への利活用の上で重要であると考えられる。

また、2015年1月における「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」の施行に伴い、指定難病の対象疾患数は、施行前は56疾患であったものが、2017年度末では330疾患にも増加している<sup>15)</sup>。緒言でも述べたが、全国規模の病院アンケート調査を疾患ごとに一から行うのは、人的・時間的・費用的に今後いっそう負担の大きいものとなっていくと予想される。DPCデータ等のビッグデータの利用体制の構築が推進されれば、これらを代替研究として用いるだけでなく、事前研究に用いてより正確な研究コストを予測し、高いコストが要求される介入研究などの実施可能性を検討することも可能になると考えられる。

## V 結 語

DPCデータを用いて、ミトコンドリア病の有病者数は推定可能であることが示唆された。また、DPCデータに記録されている患者の属性および各種医療行為を分析することで、一部ではあるがミトコンドリア病における医療の現状把握が可能であることが示唆された。

最後に、現状においてDPCデータをはじめとした電子レセプトデータの研究利用は、アクセスの容易さやデータの適切な運用において様々な制約や課題があるものの、今後も積極的に利活用を行うことは、患者・医療者双方に資するものであると考えられる。

## 謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「ミトコンドリア病の調査研究（H29-難治等（難）一般-035）」（研究代表者：後藤雄一）の助成によって行われた。

## 文 献

- 1) 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 他. ミトコンドリア病診療マニュアル2017. 一般社団法人日本ミトコンドリア学会編. 東京: 診断と治療社, 2016; 2-27.
- 2) 後藤雄一. 8. ミトコンドリア病. *Equilibrium Research* 2016; 75(1): 1-6.
- 3) 藤森研司. レセプトデータベース (NDB) の現状とその活用に対する課題. *医療と社会* 2016; 26(1): 15-24.
- 4) 松田晋哉. 基礎から読み解くDPC実践的に活用するために (第3版). 東京: 医学書院, 2011; 46-69.
- 5) 松田晋哉. 医療ビッグデータの医療政策への活用. *医療と社会* 2016; 26(1): 25-35.
- 6) 康永秀生. DPCデータによる臨床疫学研究の成果と今後の課題. *医療と社会* 2016; 26(1): 7-14.
- 7) 厚生労働省ホームページ. 平成30年度診療報酬改定説明の概要 (DPC/PDPS). (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000196352.html>) 2019.2.27.
- 8) 一般社団法人 診断群分類研究支援機構ホームページ. (<http://dpcri.or.jp/>) 2019.2.28.
- 9) 厚生労働省ホームページ. 第26回レセプト情報等の提供に関する有識者会議 資料. 資料1成果物の公表基準に関する検討. (<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000108564.html>) 2019.3.7.
- 10) 難病情報センターホームページ. 平成27年度末現在 特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数. 対象疾患・都道府県別. (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>) 2019.5.28.
- 11) e-Stat (政府統計の総合窓口) ホームページ. 平成26年度衛生行政報告例. 特定疾患 (難病) 医療受給者証所持者数, 性・年齢階級・対象疾患別. (<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450027&tsstat=000001031469>) 2019.3.12.
- 12) 小児慢性特定疾病情報センターホームページ. 小児慢性特定疾病対策研究事業における登録データの精度向上に関する研究 - 平成26年度の小児慢性特定疾病対策研究事業の疾病登録状況 (中間報告) -. ([https://www.shouman.jp/research/report/29\\_report](https://www.shouman.jp/research/report/29_report)) 2019.3.12.
- 13) 康永秀生, 堀口裕正. DPCデータベースを用いた臨床疫学研究. *医療と社会* 2010; 20(1): 87-96.
- 14) 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 他. ミトコンドリア病診療マニュアル2017. 一般社団法人日本ミトコンドリア学会編. 東京: 診断と治療社, 2016; 81-93.
- 15) e-Stat (政府統計の総合窓口) ホームページ. 平成29年度衛生行政報告例. 特定疾患 (難病) 療受給者証所持者数, 性・年齢階級・対象疾患別. (<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450027&tsstat=000001031469>) 2019.3.13.