

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

日本における自己免疫性肝疾患の疫学調査

研究分担者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授
研究協力者 森 満 北海道千歳リハビリテーション大学 学長

研究要旨：今回われわれは、日本における自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）の推定有病率および男女比を明らかにするため、厚労省難治性疾患疫学班のマニュアルに基づき、層化無作為抽出法によって2016年1月1日～2016年12月31日に受療した各疾患の患者数及び性別を調査する疫学調査を行った。調査対象として抽出した施設は全国1,793施設であり、このうち1,078施設から回答が得られた（回収率60.1%）。AIH、PBC、PSCの患者数はそれぞれ7,679、10,847、906例であり、これにより全国患者総数はAIH 30,325（95%CI, 29,586-31,063）例、PBC 37,045（36,172-37,917）例、PSC 2,306（2,247-2,365）例と推定された。2016年の総人口に基づく人口10万人当たりの有病率はAIH 23.9例、PBC 33.8例、PSC 1.80例であり、それぞれ前回調査の8.7（2004）、11.6（2004）、0.95（2007）と比較し約2~3倍に増加していた。男女比についても、AIH 1:3.89（前回1:6.94）、PBC 1:4.26（前回1:7.06）、PSC 1:0.88（前回1:1.36）となり、男性患者の増加傾向が認められた。

共同研究者

松本康佑 帝京大学医学部内科学講座

A．研究目的

難病に罹患した患者の有病率・罹患率を調査する疫学調査は、その疾患の実態を把握し難病政策を立案・遂行する上で極めて重要である。日本における自己免疫性肝疾患の疫学調査は、自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）については2004年、原発性硬化性胆管炎（PSC）については2007年に行われたのが最後である。今回われわれは、日本におけるそれぞれの推定有病率および男女比を明らかにするための疫学調査を行った。

B．研究方法

厚労省難治性疾患政策研究班・疫学班（研究代表者 中村好一先生）によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第3版）」に基づき、前回調査と同様に層化無作為抽出法によって疫学調査を行った。すなわち、消化器内科、消化器・移植外科、小児科を有する全国の病院を、本研究班（「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究」班）班員の所属する特別階層病院、大学附属病院、それ以外の病院に区分し、それ以外の病院はさらに病床数により細分化した後、それぞれにおいてあらかじめ定めた抽出率により病院を無作為抽出した。特別階層病院、大学附属病院、500床以上の病院の抽出

率は100%とした(表1)。抽出した病院を対象として2016年1月1日~2016年12月31日に受療した各疾患の患者数及び性別を郵送法により調査し、記入後返送するよう依頼した。患者数の推計は超幾何分布を仮定する計算式により行った。

(倫理面への配慮)

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果

調査対象として抽出した施設は全国1,793施設であり、このうち1,078施設から回答が得られた(回収率60.1%)。AIH、PBC、PSCの患者数はそれぞれ7,679、10,847、906例であり、これにより全国患者総数はAIH 30,325(95%CI, 29,586-31,063)例、PBC 37,045(36,172-37,917)例、PSC 2,306(2,247-2,365)例と推定された(表2~表4)。2016年の総人口に基づく人口10万人当たりの有病率はAIH 23.9例、PBC 33.8例、PSC 1.80例であり、それぞれ前回調査の8.7(2004)、11.6(2004)、0.95(2007)と比較し約2~3倍に増加していた。男女比についても、AIH 1:3.89(前回1:6.94)、PBC 1:4.26(前回1:7.06)、PSC 1:0.88(前回1:1.36)となり、男性患者の増加傾向が認められた(表5)。

D. 考察

自己免疫性肝疾患の患者数の増加、および男女比の変化(相対的な男性患者の増加)は近年欧米における疫学研究でも確認されており、世界的な傾向である。患者数の増加は医師の疾患に対する認識の高まりでも説明可能であるが、潰瘍性大腸炎など近縁の自己免疫疾患でも同様に有病率の増加傾向が確認されており、実際に患者数が

増加している可能性が高い。また、従来自己免疫性肝疾患は女性に多いと言われてきたが、男性患者が相対的に増加していることも興味深い。これらの疾患の成因はまだ十分解明されていないが、何らかの遺伝的素因を有するヒトに環境要因が関与して発症すると考えられている。遺伝的素因には大きな変化がない以上、ここ10~20年の間環境要因に何らかの変化が起こっている可能性がある。これについては、今後日本ではまだ行われていない症例対照研究によって発症のリスク因子を解明していく必要があると思われる。

E. 結論

日本において自己免疫性肝疾患患者は増加しており、ことに男性患者数が増加傾向にある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. An increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res.* 2019 Apr 1. doi: 10.1111/hepr.13342. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

K Matsumoto, Tanaka A, Mori M, Ohira H, Tazuma S, Takikawa. Prevalence and male/female ratio of autoimmune liver diseases are increasing over time - Hospital-based epidemiological study in Japan-. The International Liver Congress, the annual meeting of the European Association for the Study of

the Liver (2019.4.12, Vienna)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 調査対象施設、抽出率、回収率

層	区分	旧対 象施 設数	除外 施設 数	層変 更施 設数	新対 象施 設数	旧調 査施 設数	新調 査施 設数	抽出 率 (%)	回収 施設 数	回収 率 (%)
小児	大学病院	61	0	0	61	61	61	100.0	53	86.9
	500床以上	187	1	0	186	187	186	100.0	157	84.4
	400～499床	200	2	-1	197	160	157	79.7	125	79.6
	300～399床	306	3	-1	302	122	118	39.1	99	83.9
	200～299床	310	2	-1	307	62	59	19.2	43	72.9
	100～199床	508	0	-1	507	51	50	9.9	33	66.0
	99床以下	789	1	-3	785	40	36	4.6	25	69.4
	特別階層	61	0	1	62	61	62	100.0	50	80.6
小計	2422	9	-6	2407	744	729	30.3	585	80.2	
成人	大学病院	82	0	0	82	82	82	100.0	49	59.8
	500床以上	198	0	0	198	198	198	100.0	74	37.4
	400～499床	225	0	1	226	180	181	80.1	64	35.4
	300～399床	358	0	1	359	144	145	40.4	51	35.2
	200～299床	427	0	1	428	86	87	20.3	39	44.8
	100～199床	1168	0	1	1169	117	118	10.1	58	49.2
	99床以下	2884	0	3	2887	145	148	5.1	73	49.3
	特別階層	113	7	-1	105	113	105	100.0	85	81.0
小計	5455	7	6	5454	1065	1064	19.5	493	46.3	
合計	7877	16	0	7861	1809	1793	22.8	1078	60.1	

表2 調査結果（原発性胆汁性胆管炎）

層	区分	報告 患者数	推計 患者数	標準 誤差	95%信頼区間	
					下限	上限
小児	大学病院	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	500床以上	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	400～499床	1	1.6	0.1	1.4	1.7
	300～399床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	200～299床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100～199床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	99床以下	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	特別階層	1	1.2	0.1	1.1	1.4
	小計	2	2.8	0.1	2.6	3.0
成人	大学病院	1660	2778.0	54.6	2670.9	2885.0
	500床以上	3276	8765.5	150.5	8470.6	9060.5
	400～499床	1470	5190.9	111.1	4973.1	5408.8
	300～399床	841	5920.0	210.5	5507.4	6332.6
	200～299床	369	4049.5	257.9	3544.1	4555.0
	100～199床	255	5139.6	210.4	4727.2	5552.0
	99床以下	40	1581.9	61.6	1461.2	1702.7
	特別階層	2934	3624.4	35.3	3555.2	3693.5
	小計	10845	37049.8	445.1	36177.4	37922.2
合計	10847	37052.6	445.1	36180.2	37925.0	

表3 調査結果（自己免疫性肝炎）

層	区分	報告 患者数	推計 患者数	標準 誤差	95%信賴区間	
					下限	上限
小児	大学病院	7	8.1	0.2	7.7	8.4
	500床以上	8	9.5	0.1	9.2	9.7
	400～499床	3	4.7	0.1	4.4	5.0
	300～399床	1	3.1	0.3	2.6	3.5
	200～299床	7	50.0	5.3	39.7	60.3
	100～199床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	99床以下	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	特別階層	33	40.9	1.1	38.8	43.0
	小計	59	116.2	5.4	105.7	126.7
成人	大学病院	1349	2257.5	47.6	2164.1	2350.9
	500床以上	2587	6922.0	120.3	6686.1	7157.8
	400～499床	1040	3672.5	71.7	3532.0	3813.0
	300～399床	826	5814.4	228.2	5367.1	6261.7
	200～299床	320	3511.8	184.3	3150.6	3873.0
	100～199床	192	3869.8	164.8	3546.9	4192.7
	99床以下	40	1581.9	77.8	1429.4	1734.4
	特別階層	2092	2584.2	28.5	2528.4	2640.1
	小計	8446	30214.1	376.8	29475.6	30952.6
合計	8505	30330.3	376.8	29591.8	31068.9	

表4 調査結果（原発性硬化性胆管炎）

層	区分	報告	推計	標準	95%信頼区間	
		患者数	患者数	誤差	下限	上限
小児	大学病院	2	2.3	0.1	2.1	2.5
	500床以上	5	6.0	0.1	5.7	6.1
	400～499床	1	1.6	0.1	1.4	1.7
	300～399床	3	9.2	0.6	8.0	10.3
	200～299床	4	28.6	4.0	20.6	36.5
	100～199床	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	99床以下	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	特別階層	36	44.6	1.5	41.7	47.6
	小計	51	92.2	4.4	83.6	100.7
成人	大学病院	218	364.8	12.2	340.8	388.8
	500床以上	174	465.6	7.7	450.5	480.7
	400～499床	66	233.1	5.5	222.3	243.9
	300～399床	36	253.4	9.0	235.7	271.1
	200～299床	17	186.6	12.3	162.4	210.8
	100～199床	3	60.5	4.5	51.7	69.2
	99床以下	6	237.3	19.4	199.3	275.3
	特別階層	335	413.8	4.0	406.0	421.7
	小計	855	2215.0	29.8	2156.7	2273.3
合計	906	2307.2	30.1	2248.2	2366.1	

表5 前回調査と今回の調査結果との比較

	女性/男性比 (今回)	女性/男性比 (前回 ^{*2})	有病率 ^{*1} (今回)	有病率 ^{*1} (前回 ^{*2})
PBC	4.26	7.06	33.8	11.6
AIH	3.89	6.94	23.9	8.7
PSC	0.88	1.36	1.80	0.95

*1 有病率：100,000人当たりの患者数

*2 前回調査：AIH・PBCは2004年、PSCは2007年