厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057 ）
分担研究報告書

2017/2018 年難治性の肝・胆道疾患の全国疫学調査の結果について

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

研究要旨：2017年から2018年にかけて難治性の肝・胆道疾患である自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）の全国疫学調査を行った。その結果、AIH、PBC、および、PSCの推計患者数はそれぞれ30,325人、37,043人、2,306人であり、いずれの疾患も10数年間で2～3倍に増加していた。今後は、増加と関連する要因の検討が必要であると考えられた。

A．研究目的

難治性の肝・胆道疾患の調査研究班（研究代表者・滝川　一・帝京大学医学部内科学講座教授）と共同して、難治性の肝・胆道疾患の一部として特定疾患に指定されている自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）、原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）の全国疫学調査を 2017 年から 2018 年にかけて行ったので、その結果を報告する。

B．研究方法

難病の疫学研究班が2017年1月に作成した「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）」（以下、マニュアル）に従って行った。臨床班担当機関と疫学班担当機関を、それぞれ帝京大学医学部内科学講座と北海道千歳リハビリテーション大学とした。調査対象機関の選定に使用する施設名簿を難病の疫学研究班・研究代表者（中村好一・自治医科大学教授）から提供を受けた。対象診療科を内科、消化器内科、移植外科、小児科、その他とした。IBM SPSS ver.24 の乱数による無作為抽出機能（データ→ケースの選択→ケースの無作為抽出）を活用して、調査対象機関の無作為抽出・選定を行った。その際、調査対象機関を一般病床がある医療機関に限定した。

表 1 のとおり、小児の層では、病床数等で 8 区分した 2,406 施設から 728 施設が抽出・選定された（抽出率 30.3%）。成人の層では、病床数等で 8 区分した 5,455 施設から 1,065 施設が抽出・選定された（抽出率 19.5%）。全体での抽出率は 22.8%であった。

2017 年 12 月 15 日に、患者数を把握するための一次調査の書類を臨床班担当機関から各施設へ発送し、各施設は AIH, PBC, PSC のそれぞれの診断基準に基づいて、2018 年 2 月 28 日までに患者数を臨床班担当機関へ報告した。その後、未着施設には催促を 1 回だけ行い、 6 月 30 日に一次調査を完了した。なお、患者数が多いことや別の類似の調査が行われていることなどから、二次調査は実施しなかった。

（倫理面への配慮）

臨床班担当機関である帝京大学医学部内科学講座と疫学班担当機関である北海道千歳リハビリテーション大学で倫理審査が行われ、それぞれ 2017 年 8 月 31 日と 2017 年 10 月 8 日に承認された。

C．研究結果

表 1 のとおり、小児の層では、584 施設から回答があり、回収率は 80.2%であった。成人の層では、1,078 施設から回答があり、回収率は 46.4%であった。全体の回収率は 60.1%であった。

表 2 に、AIH、PBC、および、PSC の報告患者数、推計患者数とその 95%信頼区間（CI）の下限と上限などを示した。AIH の推計患者数は 30,325 人、PBC の推計患者数は 37,043 人、PSC の推計患者数は 2,306 人であった。

D．考察

表 3 に、AIH、PBC、および、PSC の全国疫学調査の経年推移を示した。1995 年以降の繰り返しの自己免疫性肝・胆道疾患の全国疫学調査の結果、いずれの疾患も 10 数年間で 2～3 倍に増加していた。また、AIH と PBC は女性よりも男性の増加が顕著であった。PBC は、厚生労働省特定疾患医療受給者証交付件数による受給者数でも増加してることが報告されている。さらに、PSC と強く関連する炎症性腸疾患、特に、潰瘍性大腸炎も増加傾向がみられると報告されている。そして、欧米でも同様に自己免疫性肝・胆道疾患が増加していると報告されている。

これらの疾患の増加と関連する要因としては、まず、診断技術の確立が挙げられる。それとともに、診断技術を有していて、かつ、関心のある医師が増加していることも挙げられる。関心のある医師のいる医療機関のある都道府県で PBC の高い有病率がみられるという報告がある（井上恭一,他. 日本内科学会雑誌 1999; 88: 597-602.）。

自己免疫性肝・胆道疾患の発生と関連するリスク要因としては、遺伝的要因(HLA タイプ)のほかに、肝胆道系細胞への感染（肝炎ウイルス、腸内細菌など）、肝胆道系細胞を障害する薬剤（メチルドーパ、インターフェロンなど）や薬草（漢方薬、ハーブなど）への曝露などが示唆されている。増加と関連する要因としては、これらへの曝露の増加の可能性があることから、今後の検討が必要であると考えられる。

E．結論

難治性の肝・胆道疾患である AIH、PBC、および、PSC の全国疫学調査を行った結果、いずれの疾患も推計患者数が過去の結果よりも増加していたことから、増加と関連する要因の検討が必要であると考えられる。

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

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．AIH、PBC、および、PSCの全国疫学調査の施設数と回収率

層	対象施設数	調査施設数	抽出率(%)	回収施設数	回収率(%)
小児	2,406	728	30.3	584	80.2
成人	5,455	1,065	19.5	494	46.4
全体	7,861	1,793	22.8	1,078	60.1

表2．AIH、PBC、および、PSCの推計患者数とその95%信頼区間（CI）

疾患名	層	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%CI下限	95%CI上限
AIH	小児	47	101.4	5.3	91.1	111.8
	成人	8458	30223.2	376.8	29484.8	30961.6
	全体	8505	30324.6	376.8	29586.1	31063.1
PBC	小児	1	1.6	0.1	1.4	1.7
	成人	10846	37043	445.1	36170.7	37915.3
	全体	10847	37044.6	445.1	36172.2	37916.9
PSC	小児	33	69.9	4.1	61.8	78
	成人	873	2236.3	29.8	2177.9	2294.6
	全体	906	2306.2	30.1	2247.3	2365.1

表3．AIH、PBC、および、PSCの全国疫学調査の経年推移

疾患	1996年調査 人数(男:女)	2004年調査 人数(男:女)	2007年調査 人数(男:女)	2018年調査 人数(男:女)
AIH	6,800人 (1:6.9)	9,533人 (1:6.94)	調査対象外	30,325人 (1:3.89)
PBC	12,000人 (1:7.8)	12,754人 (1:7.06)	調査対象外	37,043人 (1:4.26)
PSC	調査対象外	調査対象外	1,211人 (1:1.36)	2,306人 (1:0.88)