

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

（総合）分担研究報告書 平成 29 年度～令和元年度

IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎 全国調査

研究分担者 滝川 一 所属施設 帝京大学医療技術学部 役職 学部長

研究協力者 田中 篤 所属施設 帝京大学医学部内科学講座 役職 教授

研究要旨：IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の国内患者総数および有病率を推定することを目的とし、層化無作為抽出法によって国内疫学調査を行った。全国 5,578 施設から調査対象施設 1,180 施設を抽出し（抽出率 21.2%）、2018 年 1 月～12 月中の IgG4-SC・IgG4-AIH 受療者数を尋ねた。回答のあった施設は 532 施設（回収率 45.1%）であった。IgG4-SC は 1,045 例が報告され、国内患者総数は 2,747.2 例（95%信頼区間 2,683.3～2,811.2）、人口 10 万人当たりの有病率は 2.18（2.13～2.23）と推定された。同様に、IgG4-AIH については 65 例が報告され、国内患者総数 399.7 例（95%信頼区間 371.0～428.5）、有病率 0.32（0.29～0.34）と推定された。今後、これらの症例について解析を行う予定である。

A. 研究目的

われわれは過去、2012 年・2015 年と 2 回、全国 211 施設を対象として IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の全国調査を行い、2012 年には 43 例、2015 年には 534 例を集積した（Clin Gastroenterol Hepatol, 2017; 15: 920-926）。しかしこれらの調査は疫学的手法によったものではなく、有病率を明らかにすることはできなかった。また、近年注目されている新たな疾患概念である IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）については日本の実態は全く明らかになっていない。

そこで本研究では、IgG4-SC、IgG4-AIH の有病率及びその実態を疫学調査によって明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

厚労省難治性疾患政策研究班・疫学班（中村班）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、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・移植外科を有する全国の病院を、本研究班および「難治性の肝・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。

抽出した病院のうち、前回 2015 年調査において 0～1 症例の IgG4-SC 症例登録のあった施設に対しては、1 次調査として 2018 年 1 月 1 日～2018 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。この 1 次調査で症例が 1 例以上存在すると返答のあった施設に対しては、2 次調査として調査票あるいは EDC システムによる症例情報の登録を依頼した。

また抽出した病院のうち、前回 2015 年調査において 2 症例以上の IgG4-SC 症例登録のあった施設に対しては、1 次調査は省略し、直接 2 次調査として EDC システムによる症例情報の登録を依頼した。

以上より 2018 年 1 月～12 月の症例数を集計し、超幾何分布を仮定する計算式により全国患者数を推計した上、2018 年現在の日本の総人口をもとに有病率を推計した。なお依頼に際し、IgG4-SC については

「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」(胆道、26(1): 60, 2012)、IgG4-AIH については「IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準 (案)」(Semin Liver Dis. 36: 229-241, 2016) (表 1) を同封し、IgG4-SC については「確診」と「準確診」、IgG4-AIH については「確診」「準確診」「疑診」の症例数を記入するよう依頼した。IgG4-AIH については、自己免疫性肝炎の診断基準を満たすかどうかについては不問とした。

(倫理面への配慮)

本研究計画は帝京大学倫理委員会によって承認されている (帝倫 18-237 号)。

C. 研究結果

(1) IgG4-SC

集計結果を表 1 に示す。全国 5,578 施設から抽出された調査対象施設は 1,180 施設であり (抽出率 21.2%)、この施設に対して上記の方法により 2018 年中の IgG4-SC 受療者数を尋ねた。回答のあった施設は 532 施設 (回収率 45.1%) であり、報告患者数は 1,045 例であった。これによって推計された国内患者総数は 2,747.2 例 (95%信頼区間 2,683.3~2,811.2) であり、人口 10 万人当たりの有病率は 2.18 (2.13~2.23) と推定された。

(2) IgG4-AIH

集計結果を表 2 に示す。調査対象施設は 1,180 施設であり (抽出率 21.2%) のうち、2018 年中の IgG4-AIH 受療者の報告患者数は 65 例であった。

これによって推計された国内患者数は 399.7 例 (95%信頼区間 371.0~428.5) であり、人口 10 万人当たりの有病率は 0.32 (0.29~0.34) と推定された。

D. 考察

本研究は IgG4-SC、IgG4-AIH についての国内外においては初めての疫学研究であり、極めて貴重なものである。IgG4-SC については自己免疫性膵炎のおよそ 90%に合併するという事実に基づき、自己免疫性膵炎の疫学調査結果から国内患者総数は概ね 2,500 例と推定されていたが、今回の推定値はその結果を多少上回っていた。また同じく硬化性胆管炎である原発性硬化

性胆管炎の国内患者総数推定値である 2,300 例よりも多く、IgG4-SC が決して稀ではない疾患であることが明らかとなった。今回集積された 1,045 例という症例数は極めて多数であり、これらの臨床情報を解析することによって IgG4-SC の実態がさらに明らかになることが期待される。

一方、過去、IgG4-AIH の文献的報告例はきわめて稀であり、IgG4-AIH 症例の国内患者総数が約 400 例と推定されたことは驚きであった。今回は疫学調査のマニュアルに従い、診断基準案 (表 1) を同封し調査を依頼したため、各施設において診断に大きなばらつきがあったとは考えにくいところではあるが、今後実際に集積された 65 例について二次調査を行い、病理組織標本を集積して中央一括診断を行うことによって、IgG4-AIH の実態把握に努めたいと考えている。

E. 結論

IgG4-SC、IgG4-AIH の国内疫学調査を行い、国内患者総数および人口 10 万人当たりの有病率は、それぞれ IgG4-SC で 2,747.2 例 (95%信頼区間 2,683.3~2,811.2)、2.18 (2.13~2.23)、IgG4-AIH で 399.7 例 (95%信頼区間 371.0~428.5)、0.32 (0.29~0.34) と推定された。今後、今回集積された症例を詳細に解析ないし二次調査を行うことによって、日本における実態を明らかにしたいと考えている。

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

表 1 IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準（案）

（１）血清 IgG4 値が 135mg/dL 以上
（２）肝組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤が 10 個以上（強視野）
（３）帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎
（４）同時性ないし異時性その他臓器 IgG4 関連疾患の合併
確 診：（１）＋（２）＋（３）＋（４）
準確診：（１）＋（２）＋（３）
疑 診：（１）～（４）のうち 2 項目

(Nakanuma Y, et al. Histopathology of IgG4-related autoimmune hepatitis and IgG4-related hepatopathy in IgG4-related disease. Semin Liver Dis. 36: 229-241, 2016. より)

表 2 IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の集計結果

区分	対象 施設数	調査 施設数	抽出率 (%)	回収 施設数	回収率 (%)	報告 患者数	推計 患者数	標準 誤差	95%信頼区間 下限 上限	
大学病院	101	101	100.0	51	50.5	191	378.3	10.5	357.8	398.7
500 床以上	188	188	100.0	70	37.2	165	443.1	9.4	424.8	461.5
400～499 床	226	179	79.2	75	41.9	66	198.9	5.6	188.0	209.8
300～399 床	359	144	40.1	68	47.2	55	290.0	8.8	273.1	307.6
200～299 床	428	86	20.1	39	45.3	11	120.7	8.7	103.7	137.7
100～199 床	1169	117	10.0	55	47.0	4	85.0	8.8	67.8	102.3
99 床以下	2887	145	5.0	58	40.0	4	199.1	20.3	159.3	238.9
特別階層	220	220	100.0	116	52.7	549	1031.7	14.0	1004.3	1059.1
合計	5578	1180	21.2	532	45.1	1045	2747.2	32.6	2683.3	2811.2

表 3 IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) の集計結果

区分	対象 施設数	調査 施設数	抽出率 (%)	回収 施設数	回収率 (%)	報告 患者数	推計 患者数	標準誤 差	95%信頼区間	
									下限	上限
大学病院	101	101	100.0	51	50.5	191	378.3	10.5	357.8	398.7
500 床以上	188	188	100.0	70	37.2	165	443.1	9.4	424.8	461.5
400～499 床	226	179	79.2	75	41.9	66	198.9	5.6	188.0	209.8
300～399 床	359	144	40.1	68	47.2	55	290.0	8.8	273.1	307.6
200～299 床	428	86	20.1	39	45.3	11	120.7	8.7	103.7	137.7
100～199 床	1169	117	10.0	55	47.0	4	85.0	8.8	67.8	102.3
99 床以下	2887	145	5.0	58	40.0	4	199.1	20.3	159.3	238.9
特別階層	220	220	100.0	116	52.7	549	1031.7	14.0	1004.3	1059.1
合計	5578	1180	21.2	532	45.1	1045	2747.2	32.6	2683.3	2811.2