

厚生労働科学研究費補助金（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

IgG4 関連硬化性胆管炎と IgG4 関連自己免疫性肝炎の全国疫学調査

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：2019年4月からIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）とIgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の全国疫学調査を行った。その結果、IgG4-SCの推計患者数は2,747人（95%CI 2,683, 2,811）であった。また、IgG4-AIHの推計患者数は398人（95%CI 371, 428）であった。今後は、IgG4-SCやIgG4-AIHなどのIgG4関連疾患の全国疫学調査を繰り返し実施して、患者数の推移を把握する必要があると考えられた。

A．研究目的

2017年/2018年に、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・胆道疾患である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）、自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、の全国疫学調査を行い報告した（Tanaka A, Mori M, et al. Hepatol Res 2019; 49: 881-889）。

2019年4月から、同様の方法で、PSCに類似するIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）と、AIHに含まれるIgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の全国疫学調査を行っているが、2019年12月までの集計結果を報告する。

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）に従って行っている。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。それらの施設で倫理審査を申請して、それぞれ2017年8月31日と2017年10月8日に承認された。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。

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。

2019年4月に、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、IgG4-SCとIgG4-AIHの診断基準に基づいて、患者数を臨床班担当機関へ報告している。

（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

IgG4-SCについては、表1のとおり、また、IgG4-AIHについては、表2のとおり、病床数等で8区分した5,578施設から1,180施設が抽出・選定された（抽出率21.2%）。

表1のとおり、2019年12月10日時点におけるIgG4-SCに関する回収率は44.7%であった。表2のとおり、2019年12月10日時点におけるIgG4-AIHの回収率は42.8%である。

表3に、IgG4-SC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。IgG4-SCの推計患者数は2,747人（95%CI 2,683, 2,811）であった。

表4に、IgG4-AIH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。IgG4-AIHの推計患者数は398人（95%CI 371, 428）であった。

D. 考察

表 5 に、PSC, IgG4-SC, AIH, IgG4-AIH の推計患者数を示した。IgG4-SC は PSC とほぼ同等の推計患者数であったが、IgG4-AIH は AIH の 1.3% 程度の推計患者数であった。

これらの疾患の原因は不明であるが、増加傾向にあると思われる。また、臓器別 IgG4 関連疾患としては、a) IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）、b) 自己免疫性膵炎 I 型、c) IgG4 関連腎臓病、d) IgG4 関連硬化性胆管炎、e) IgG4 関連自己免疫性肝炎、f) IgG4 関連呼吸器疾患、g) IgG4 関連心血管病変、h) IgG4 関連後腹膜線維症、i) IgG4 関連眼疾患、j) IgG4 関連甲状腺炎（リーデル甲状腺炎）、k) IgG4 関連中枢神経病変（漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内腫瘍性病変）などがある。

リスク要因として、遺伝的要因(HLA タイプ)のほかに、細胞への感染、薬剤への曝露などを示唆する報告があるが、いまだに解明は不十分である。自己免疫性膵炎では、Laminin511-EB (extracellular matrix 中のタンパク質の一つ) への自己抗体の関与が注目されている。

E. 結論

IgG4-SC や IgG4-AIH などの IgG4 関連疾患の全国疫学調査を繰り返し実施して、患者数の推移を把握する必要があると考えられた。また、臨床、基礎（病理学など）、疫学が連携した病因の解明と、それに基づく予防や治療が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Hepatol Res 2019; 49: 881-889

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. IgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) の全国疫学調査の施設数と回収率

区分	対象施設数	調査施設数	抽出率 (%)	回収施設数	回収率 (%)
大学病院	101	101	100.0	51	50.5
500床以上	188	188	100.0	70	37.2
400～499床	226	179	79.2	75	41.9
300～399床	359	144	40.1	68	47.2
200～299床	428	86	20.1	39	45.3
100～199床	1169	117	10.0	55	47.0
99床以下	2887	145	5.0	58	40.0
特別階層	220	220	100.0	116	52.7
合計	5578	1180	21.2	532	45.1

表2. IgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の全国疫学調査の施設数と回収率

区分	対象施設数	調査施設数	抽出率 (%)	回収施設数	回収率 (%)
大学病院	101	101	100.0	49	48.5
500床以上	188	188	100.0	69	36.7
400～499床	226	179	79.2	75	41.9
300～399床	359	144	40.1	67	46.5
200～299床	428	86	20.1	39	45.3
100～199床	1169	117	10.0	55	47.0
99床以下	2887	145	5.0	58	40.0
特別階層	220	220	100.0	92	41.8
合計	5578	1180	21.2	504	42.7

表3. IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の推計患者数とその95%信頼区間

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
大学病院	191	378.3	10.5	357.8	398.7
500床以上	165	443.1	9.4	424.8	461.5
400～499床	66	198.9	5.6	188.0	209.8
300～399床	55	290.0	8.8	273.1	307.6
200～299床	11	120.7	8.7	103.7	137.7
100～199床	4	85.0	8.8	67.8	102.3
99床以下	4	199.1	20.3	159.3	238.9
特別階層	549	1031.7	14.0	1004.3	1059.1
合計	1045	2747.2	32.6	2683.3	2811.2

表4. IgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の推計患者数とその95%信頼区間

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
大学病院	16	33.0	1.5	30.0	35.9
500床以上	12	32.7	1.5	29.7	35.7
400～499床	12	36.2	2.1	32.1	40.3
300～399床	4	21.1	1.6	17.9	24.3
200～299床	6	65.8	7.1	51.9	79.8
100～199床	2	42.5	5.5	31.8	53.3
99床以下	3	149.3	11.0	127.7	170.9
特別階層	10	18.8	1.1	16.6	20.9
合計	65	399.7	14.7	371.0	428.5

表5. PSC, IgG4-SC, AIH, IgG4-AIHの推計患者数

疾患	推計患者数
PSC(2017/2018年全国疫学調査)	2,307人
IgG4-SC(2019年全国疫学調査)	2,747人
AIH(2017/2018年全国疫学調査)	30,330人
IgG4-AIH(2019年全国疫学調査)	400人(AIHの1.3%)