

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）
総合研究報告書

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2020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）、IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、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、AIH、PBC、PSC、IgG4-SC、IgG4-AIHの推計患者数（95%信頼区間）はそれぞれ30,325人（29,586～31,063）、37,043人（36,172～37,916）、2,306人（2,247～2,365）、2,747人（2,683～2,811）、398人（371, 429）であった。AIH、PBC、PSCは10数年間で2～3倍に増加していた。今後は、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、これらの疾患の発生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

2017年から2020年にかけて、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・胆道疾患のである自己免疫性肝炎（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）、IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC）、IgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-related autoimmune hepatitis; IgG4-AIH）の全国疫学調査を行ったので、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。

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。

2017年から2019年にかけて、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、それぞれの疾患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

2017年から2018年に実施されたAIH、PBC、PSCの調査では、全国の7,861施設から1,793施設を無作為抽出し（抽出率22.8%）、調査を行ったところ、1,078施設から回答があった（回収率60.1%）。また、2019年から2020年に実施されたIgG4-SCとIgG4-AIHの調査では、全国の5,578施設から1,180施設を無作為抽出し（抽出率21.2%）、調査を行ったところ、IgG4-SCでは532施設から回答があり（回収率45.1%）、IgG4-AIHでは504施設からの回答があった（回収率42.7%）。

集計の結果、AIH、PBC、PSC、IgG4-SC、IgG4-AIHの推計患者数（95%信頼区間）はそれぞれ30,325人（29,586～31,063）、37,043人（36,172～37,916）、2,306人（2,247～

2,365)、2,747人(2,683~2,811)、398人(371, 429)であった。

D. 考察

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、AIH、PBC、および、PSCのいずれの疾患も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い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。

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。

難治性の肝・胆道疾患の患者数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、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。

E. 結論

難治性の肝・胆道疾患であるAIH、PBC、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。また、IgG4-SCやIgG4-AIHの推計患者数も示された。今後は、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