

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

自己免疫性肝炎患者レジストリ構築に関する研究

研究分担者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨： 過去に実施された自己免疫性肝炎（AIH）の全国調査では、AIHの病態との現状に加えAIHの診断時期による違いについても明らかとされ、AIH診療ガイドラインに反映されてきた。一方で、本邦のAIH患者の長期予後や治療に伴う合併症については不明な点も多い。希少疾患であるAIHの病態解明や治療法の確立を目的に、AIH患者レジストリの構築を計画した。

共同研究者

高橋敦史（福島県立医科大学）
田中 篤（帝京大学）
銭谷幹男（国際医療福祉大学）
阿部雅則（愛媛大学）
高木章乃夫（岡山大学）
鈴木義之（虎の門病院）
城下 智（信州大学）
有永照子（久留米大学）
姜 貞憲（手稲溪仁会病院）
中本伸宏（慶応義塾大学）
小池和彦（東京慈恵医大附属第三病院）
乾あやの（済生会横浜市東部病院）
原田憲一（金沢大学）

来のAIHとは異なる臨床像が明らかとなった。さらに2009-2013年発症AIHの全国調査では、急性発症型では慢性肝炎と違った病理織像を示すことが明らかとなり、2014-2017年発症AIHの全国調査では、急性発症型のAIHの頻度が増加していることが明らかとなった。本邦のAIHの病態および病型の解明には、過去の全国調査の結果を含めた患者レジストリの構築が不可欠であることから、その構築が目的である。レジストリ構築により、本邦のAIH病態や診療実態が明らかとなり、また海外のAIHとの病像の差異を明らかにすることが可能となる。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）は以前から慢性活動性肝炎を示す病態（慢性発症型）として報告され、組織学的にも慢性肝炎の特徴である門脈域の線維性拡大と形質細胞を含む単核球の浸潤とインターフェイス肝炎像が特徴とされている。2006-2008年に発症したAIH患者の全国調査では、慢性肝炎所見を伴わず急性肝炎の様に発症する症例（急性発症型）やIgG低値といった従

B. 研究方法

① レジストリ運営・管理体制：レジストリ運営管理委員会を設置する。委員会は厚生労働省科学研究費（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」班 班長 帝京大学医学部 内科学講座 田中 篤）のAIH分科会（分科会長 福島県立医大消化器内科学講座 大平 弘正）のメンバー（別添）と班長 田

中 篤により構成される。データ登録項目の追加・削除については、運営管理委員会で決定される。データセンターの運営はEPクルーズ株式会社により行われる。

- ② 研究協力機関：全国の日本肝臓学会認定施設など。AIH患者に関する情報・診断時肝組織プレパラート提供のみを行う。
- ③ レジストリ登録項目 AIH患者データの入力項目（診断時、治療開始時、治療1、3、6、12、24、36、60、120、180か月後、最終観観察時）は以下の通り。

性別、生年月日、身長、体重、家族歴、既往歴、生活歴、服薬・飲酒歴、AIHスコア（改訂版、簡易版）、血液検査所見：ALB、AST、ALT、GTP、TB、DB、LDH、CK、Na、Crea、CRP、AFP、NH₃、HGF、PLT、WBC、RBC、FDP、D-dimer、PT、HPT、 γ glob、IgG、IgM、ANA、ASMA、LKM-1、AMA、AMAM2、HLA、HBsAg、HBsAb、HBcAb、HCVAb、HCVRNA、発症様式、臨床徴候（肝性脳症、肝濁音界の縮小・消失）、画像検査所見（肝サイズ縮小、肝実質の不均一化）、肝硬変徴候、肝線維化検査成績、骨密度、タナー段階、合併症、治療薬剤（ステロイドホルモン剤、ウルソデオキシコール酸、アザチオプリン、その他）、治療経過、悪性腫瘍の有無、治療前後の合併症、転帰。

- *患者の肝病理プレパラートは、各施設より福島医大に集積されデジタル化処理後にレジストリに登録される。
- *データの入力はEDCシステムを利用し、ウェブ上で行われる。データの管理はEPクルーズ株式会社により行われる。
- *集積データは厚生労働省難治性肝胆道系疾患研究班 AIH分科会の運営委員会のメンバーと運営管理のEPクルーズ株式会社の担当者のみがアクセス可能である。また、集積データは共同研究機関の国際自己免

疫性肝炎研究グループ（International Autoimmune hepatitis study group）の担当者にも供与される。

- *過去のAIH全国調査のデータについても、レジストリに移行する。

（倫理面への配慮）

本研究は既存の診療録情報（または、通常行われている診療の情報）を収集して解析するのみであり、研究対象者に特段の不利益は生じない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、文書による同意に代えて、研究の実施についての情報を公開する。公開の方法は、研究の意義、目的、方法、研究に関する問い合わせ窓口等を記載した公開文書を作成し、研究参加施設のホームページに掲載する。この情報公開文書には、研究に参加したくない場合は問い合わせ窓口申し出れば良いことを明記する。現在、本研究については福島県立医科大学倫理委員会の承認申請中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya M, Abe M, Arinaga-Hino T, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H. Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan. *Sci Rep.* 10(1):14250, 2020
- 2) Takahashi A, Abe M, Yasunaka T, Arinaga-Hino T, Abe K, Takaki A, Torimura T, Zeniya M, Yoshizawa K, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H, Ohira H. Quality of life among patients

with autoimmune hepatitis in remission: A comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 99(43): e22764, 2020

- 3) Takahashi A, Ohira H, Abe K, Zeniya, M, Abe M, Arinaga-Hino T, Torimura T, Yoshizawa K, Takaki A, Kang JH, Suzuki Y, Nakamoto N, Inui A, Tanaka A, Takikawa H. Differences in autoimmune hepatitis based on inflammation Localization. *Medical Molecular Morphology*. 54:8-13, 2021

2. 学会発表

- 1) 高橋敦史, 阿部和道, 大平弘正. 自己免疫性肝炎の再燃要因 第106回日本消化器病学会総会(ワークショップ) (誌上発表)
- 2) 高橋敦史, 阿部雅則, 大平弘正. 自己免疫性肝炎患者の生活の質 第56回日本肝臓学会総会(ワークショップ) 大阪 2020年8月28日
- 3) 高橋敦史, 田中篤, 大平弘正. 自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン投与例の特徴 (パネルディスカッション) 第43回日本肝臓学会東部会 (Web) 2020年12月3日

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