

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  
分担研究報告書

急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理所見

研究分担者 原田憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学 教授

研究要旨：急性肝炎期の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針(組織診断基準)を作成すべく、国内症例を対象に病理学的検討を遂行した。急性肝炎様の臨床症状を呈したAIH症例の成人例94例(昨年度の検討症例を含む)、小児例13例を対象に、昨年度選定した組織学的所見について検討を行った。臨床的に先行する慢性肝疾患や他の肝疾患が存在する症例および肝硬変症例等を除いた症例で検討した結果、急性肝炎様のAIHで高頻度にみられる所見として、古典的AIHの特徴でもある形質細胞浸潤とemperipolesisに加え、小葉中心部における壊死炎症性変化(centrozoal necrosisを含む)、形質細胞浸潤、肝細胞敷石状配列が挙げられた。これらの所見は、臨床的に急性肝炎様を呈するAIH症例の肝生検診断に有用な所見であることが示唆された。

研究分担者・研究協力者

吉澤要, 高橋敦史, 鹿毛政義, 中野雅行,  
常山幸一, 阿部雅則, 姜貞憲, 高木章乃夫,  
鳥村拓司, 有永照子, 乾あやの, 藤澤知  
雄, 小池和彦, 藤原慶一, 鈴木義之, 銭谷  
幹男, 大平弘正

A. 研究目的

慢性の経過を示す古典的な自己免疫性肝炎(AIH)の基本的病理像は慢性活動性肝炎であり、ウイルス性慢性肝炎の組織像に類似する。稀に急性肝炎様の臨床経過を示すAIH症例が存在するが、先行する慢性AIHからの急性増悪に加えて、先行する肝疾患のない急性発症のAIH症例が存在する。後者の急性肝炎期AIHでは自己抗体陰性、IgG正常の症例も多く、通常の古典的AIHとは臨床および病理像を異にし、特異的な診断法もない。現時点では、急性肝炎期AIH診断は、ウイルス性肝炎や薬物性肝障害を除外し、臨床データおよび病理組織を組み合わせた基準で下す必要がある。しかし、急性肝炎期AIHの組織像について詳細な組織学的解析がなされておらず、また 診断価値の

ある特徴的または特異的な組織所見が存在するののかも不明である。さらに、急性の病態であるため、臨床像と平行して組織像も経時的に変化すると推測されるが、どのような組織学的推移を辿るのかは不明である。本研究では、急性発症AIHおよび古典的AIHからの急性増悪の組織学的鑑別を含め、急性肝炎期AIHの診断指針(組織診断基準)を作成すべく、本年度は本邦より集積した成人および小児例を対象に、昨年度の検討で選定した病理所見について検討した。

B. 研究方法

1) 急性肝炎様を呈したAIH症例のHE標本および特殊染色を本邦の8施設(久留米大学, 岡山大学, 愛媛大学, 信州上田医療センター, 東京慈恵会医科大学, 福島県立医科大学, 手稲溪仁会病院, 済生会横浜市東部病院)より成人例94例, 小児例13例を後視的に収集し、すべての染色標本をバーチャルスライド用に画像データ化した。

2) 急性AIH病理検討会の開催。2016年8月5~6日、金沢市において病理医5名が集い、下記の病理所見について評価した。

門脈域：門脈域炎(0~3+)，Interface 肝炎(0~3+)，形質細胞浸潤(0~3+)，胆管傷害(0~2+)，門脈域周囲の肝細胞ロゼッタ形成(-,+)，門脈域線維化(F0~F4)。

小葉内：centrozonal necrosis (CZN) (-,+)，小葉中心部うっ血，出血(-,+)，中心静脈の内皮障害/内皮炎(-,+)，中心静脈周囲壊死炎症活性(-,+)，実質内壊死/炎症[CZNは含まず](0~3+)，肝細胞敷石状配列(0~3+)，肝細胞敷石状配列部のロゼッタ形成(-,+)，色素貪食細胞 [CZN (-,+)，小葉内(-,+)，門脈域内(-,+) ]，実質内の形質細胞浸潤(0~3+)，小葉中心部線維化(0~3+)，emperipolesis(-,+)。

3) 倫理面への配慮。肝組織標本については施設ごとの病理番号が付記されているが、上記バーチャルスライドデータ内には患者名等の個人を特定できる情報は含まれていない。

### C. 研究結果

臨床病理学的に先行する古典的 AIH 等の肝疾患の存在が明らかな症例、組織学検討にて他疾患の併存が明らかなとなった症例、肝硬変症例、染色不良により評価不能症例を除いた成人例 87 例、小児 12 例を評価対象とした。

成人例の平均年齢 54.5 歳、男/女 =75/12、肝生検までの平均期間 21 日、ANA 40 倍以上症例 74.4%、ASMA 40 倍以上症例 8.8%、AMA 40 倍以上症例 1.3%、AMA M2 陽性症例 3.6%であった。各所見の陽性症例、または 1+以上と評価した症例の頻度を表 1、表 2 に示す。門脈域では炎症、形質細胞浸潤が 80%以上の症例に認められ、小葉内では小葉炎、emperipolesis、形質細胞浸潤、肝細胞敷石様配列が高頻度であった。CZN は 57%の出現率であった。また、門脈域および小葉内の所見を合わせると形質細胞浸潤は 96.4%、色素貪食細胞の出現は 84.5%、CZN を含めた中心静脈周囲壊死炎症活性の頻度は 81.4%であった。門脈域の線維化は F0/F1/F2/F3/F4 = 28/36/20/ 2/0 であり、全く線維化を認めない F0 症例は 32%のみであった。

表 1 成人例 門脈域の所見

所見	症例数(頻度)
門脈域炎 +1 以上	78/84 (92.9%)
形質細胞浸潤 +1 以上	76/83 (91.6%)
Interface 肝炎 +1 以上	63/84 (75.0%)
門脈域線維化 F1 以上	58/86 (67.4%)
色素貪食細胞 (+)	47/84 (56.0%)
胆管障害 +1 以上	42/84 (50.0%)
門脈域周囲のロゼッタ形成(+)	34/83 (41.0%)

表 2 成人例 小葉内の所見

所見	症例数(頻度)
小葉炎 +1 以上 (CZN を除く)	84/86 (97.7%)
Emperipolesis (+)	75/84 (89.3%)
形質細胞浸潤 +1 以上	72/84 (85.7%)
肝細胞敷石様配列 +1 以上	71/86 (82.6%)
中心静脈周囲壊死炎症活性(+)	66/84 (78.6%)
色素貪食細胞 (+)	65/84 (77.4%)
CZN 部の色素貪食細胞 (+)	40/84 (47.6%)
中心静脈内皮障害/内皮炎 (+)	58/84 (69.0%)
小葉中心部線維化 +1 以上	52/84 (61.9%)
小葉中心部うっ血/出血+1 以上	50/84 (59.5%)
Centrozonal necrosis (CZN) (+)	49/86 (57.0%)
CZN type: collapse (+)	34/86 (39.5%)
CZN type: lytic (+)	37/84 (44.0%)
肝細胞敷石状部ロゼッタ形成 (+)	44/84 (52.4%)

小児例は 10 ヶ月~14 歳で、男/女=7/5 であった。各所見の陽性症例、または 1+以上と評価した症例の頻度を表 3、表 4 に示す。門脈域では形質細胞浸潤を伴う炎症が 80%以上で確認され、小葉内では小葉炎、emperipolesis が全例に見られた。また、成人に較べて中心静脈周囲壊死炎症活性や CZN の出現率がやや低い傾向があった。線維化の程度は F0/F1/F2/F3/F4 = 4/8/0/0/0 であり、線維化が目立つ症例はなかった。

表 3 小児例 門脈域の所見

所見	症例数(頻度)
門脈域炎 +1 以上	12/12 (100%)
Interface 肝炎 +1 以上	9/12 (75%)
形質細胞浸潤 +1 以上	10/12 (83%)
胆管障害 +1 以上	6/12 (50%)
門脈域周囲のロゼット形成 (+)	7/12 (58%)

表 4 小児例 小葉内の所見

所見	症例数(頻度)
Centrozonal necrosis (CZN) (+)	3/12 (25%)
CZN type: collapse (+)	3/12(25%)
CZN type: lytic (+)	0/12 (0%)
emperipolesis	12/12 (100%)
小葉中心部うっ血/出血+1 以上	6/12 (50%)
中心静脈内皮障害/内皮炎 (+)	5/12 (42%)
中心静脈周囲壊死炎症活性(+)	7/12 (58%)
小葉炎 +1 以上 (CZN を除く)	12/12 (100%)
肝細胞敷石様配列 +1 以上	8/12 (67%)
肝細胞敷石状ロゼット形成 (+)	7/12 (58%)
色素貪食細胞	
CZN 部	2/12 (17%)
小葉内	9/12 (75%)
門脈域内	1/12 (8%)
形質細胞浸潤 +1 以上	5/12 (42%)
小葉中心部線維化 +1 以上	1/12 (8%)

図 1 発症から生検までの期間と門脈域線維化との関連

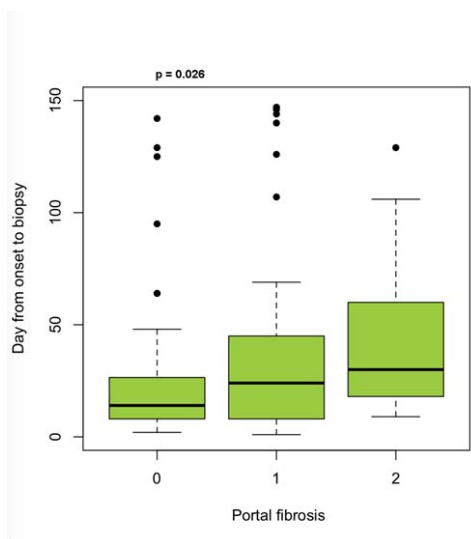
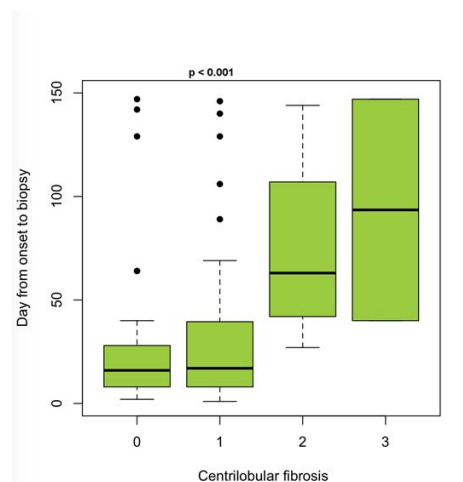


図 2 発症から生検までの日数と中心静脈周囲線維化との関連



成人例での経時的な線維化を検討した結果を図 1, 2 に示す。門脈域および中心静脈周囲ともに線維化が目立つ症例では発症から肝生検までの期間が長かった。

#### D. 考察

臨床的に急性肝炎様の病態で発症する AIH があるが、これらの症例の多くは慢性肝炎を呈する古典的 AIH から急性増悪を来した症例である。しかし、先行する明らかな慢性像を伴わずに急性かつ高度の肝細胞傷害が見られる急性発症型や劇症発症型の AIH がある。急性発症の症例は自己抗体や免疫グロブリン高値等の AIH の臨床像を欠く症例が多い為、汎用されている AIH 診断基準では診断されない症例が多く、病理像も全く異なる。したがって診断に際し、肝生検による病理検索が有用であり、zone 3 領域の CZN が組織学的特徴の一つとして報告されている。しかし、同様な壊死パターンは肝炎型の薬物性肝障害でも特徴的に見られる所見であり、CZN のみに注目した診断は避けるべきである。また今回の急性肝炎様期 AIH の本邦症例を用いた組織学的検討では、CZN の出現頻度は成人例で 57%、小児例で 25%程度であり、決して高い出現率ではなかった。

また、古典的 AIH の特徴である形質細胞浸潤および門脈域炎も他の成因の急性肝炎に比べて高度であるが、門脈域の変

化の乏しい症例もあり、急性肝炎期の AIH の病理像は不明な点が多い。今回の検討で、急性肝炎様期 AIH で高頻度にみられる実質内の炎症所見が存在することが明らかとなった。特に成人例では古典的 AIH の特徴である形質細胞浸潤と emperipolesis に加え、中心静脈周囲壊死炎症活性を伴う小葉炎、色素貪食細胞、肝細胞敷石状配列があり、病理学的診断に有用な所見と考えられた。しかし、これらの所見が薬物性肝障害との鑑別に有用な所見であるかは、今後更に検討する必要があるが、急性肝炎様期 AIH の組織学的診断の際には臨床的に薬物性肝障害の可能性をできるだけ否定すべく、患者からの十分な情報を得る必要がある。また、組織学的鑑別の一法としては、肉芽腫や胆汁うっ滞などのその他の薬物性肝障害を示唆する所見の有無を詳細に検討し、病理学的にも薬物性肝障害の可能性の有無を検討する必要がある。

また、今回の検討より臨床的に肝炎が発症した時期から肝生検施行時までの時間についても検討した結果、肝炎発症からの時間の経過とともに門脈域および中心静脈周囲の線維化が進展することが明らかとなり、これらの領域の線維化が先行する古典的 AIH の組織学的証拠とはなり得ないことが示唆された。なお、今回の検討では古典的 AIH からの急性増悪と急性発症型 AIH との鑑別を厳密に行わずに、急性肝炎様期の AIH として検討した。両者の鑑別は治療方針を含めた実臨床の現場においてあまり問題とされないが、AIH の自然経過を解析するには重要な病態であり、今後さらに検討すべき課題である。

#### E. 結論

急性肝炎様期 AIH に高頻度にみられる実質内の炎症所見として形質細胞浸潤と emperipolesis、中心静脈周囲壊死炎症活性を伴う小葉炎、色素貪食細胞、肝細胞敷石状配列があり、病理診断に際してこれらの所見の存在を詳細に検索する必要がある。また、発症から肝生検施行時までの時間の経過とともに門脈域および小

葉中心部の線維化が進展することが明らかとなり、線維化を指標とした急性発症と急性増悪との鑑別には注意を要することが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nguyen C H, Harada K, et al. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. *J Clin Pathol.* 2017 Apr 20. pii: jclinpath-2016-204271. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204271. [Epub ahead of print]
- 2) Sakamoto M, Harada K, et al. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int.* 2017 Jan;67(1):1-7.
- 3) Effendi K, Harada K, et al. Pathological Findings of NASH and NAFLD. *Hepatol Res.* 2017 Jan;47(1):3-10.
- 4) Hisamoto S, Harada K, et al. Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis. *J Autoimmun.* 2016 Aug 31.
- 5) 原田憲一ら. 特集 自己免疫性肝炎 up to date 自己免疫性肝炎の診断と治療 自己免疫性肝炎の病理学的特徴 *Modern Physician* 2017;37(3):247-250
- 6) 原田憲一 特集Ⅱ NASH—基礎と臨床—NASH/NAFLD の病理診断 *消化器・肝臓内科* 2017 1(2): 190-197
- 7) 原田憲一 特集 肝臓Ⅰ: 肝病理診断のポイント-びまん性肝疾患- 自己免疫性肝疾患病理と臨床 2017; 35(3): 218-225
- 8) 持田智、原田憲一ら. PBC の病名変更～「肝硬変」から「胆管炎」へ *肝臓* 2016;57(10): 527-537

2. 学会発表
- 1) Kimura K, Harada K, et al. Single-Centre, Dose Escalation, Open-Label Phase 1 Trial of PRI-724 in patients with Hepatitis C virus-related Cirrhosis. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016. 11. 11
  - 2) Shimoda S, Harada K. Hydrophobic Bile Acids Suppress Expression of Ae2 in Biliary Epithelial Cells and Induce Bile Duct Inflammation in Primary Biliary Cholangitis. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016. 11. 11
  - 3) Ikura Y, Harada K, et al. A possible contribution of occult hepatitis B virus infection to hepatocarcinogenesis in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. AASLD John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center 2016. 11. 11
  - 4) 原田憲一 初学者のための病理 School of AutoImmune Liver Disease(SAIL) セミナーハウス クロス・ウェーブ幕張 平成 29 年 1 月 7 日
  - 5) 下田慎治、原田憲一. 胆管細胞での anion exchanger2(AE2)発現低下は酸化ストレス・細胞老化を誘導し PBC 胆管炎を模倣する 第 41 回日本肝臓学会東部会 京王プラザホテル平成 28 年 12 月 8 日
  - 6) 原田憲一 肝胆道系疾患の多様性 2016 年 IAP 日本支部病理学教育セミナー 病理診断講習会 金沢大学宝町キャンパス 十全講堂 2016 年 11 月 12 日
  - 7) 原田憲一 肝臓フォーラム「名医のおはなし-肝臓-」: 肝臓のはたらき 平成 28 年度公益財団法人ウイルス肝炎研究財団 市民公開講座 福井県民ホール 2016 年 10 月 23 日
  - 8) 原田憲一 原発性胆汁性胆管炎の病態 慶應大学医学部 病理学教室セミナー 慶應大学医学部孝養舎 2016 年 10 月 14 日
  - 9) 原田憲一 教育講演:肝臓の病理 平成 28 年度日本肝臓学会教育講演会 グランキューブ大阪 大阪国際会議場 2016 年 8 月 7 日
  - 10) 下田慎治, 原田憲一 肝細胞微小免疫環境の解明に基づく疾患研究—動的平衡の維持と破綻のメカニズム 胆管細胞での AE2 発現低下は PBC 胆管炎を誘導する一方、酸化ストレスの抑制が炎症を制御する 第 23 回肝細胞研究会 大阪大学中之島センター 平成 28 年 7 月 7 日
  - 11) 下田慎治, 原田憲一 胆管細胞での anion exchanger 2 (AE2)発現低下は酸化ストレス・細胞老化を誘導し PBC 胆管炎を模倣する 第 12 回広島肝臓プロジェクト研究センター シンポジウム ホテルグランヴィア広島 平成 28 年 6 月 25 日
  - 12) 原田憲一 特別講演: 原発性胆汁性胆管炎の最近の知見 第 43 回臨床医のための神奈川肝臓病理研究会 ローズホテル横浜 2016 年 3 月 19 日
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得 特になし
  2. 実用新案登録 特になし
  3. その他 特になし