

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

急性発症 AIH の組織学的鑑別

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：急性発症の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針(組織診断基準)を作成すべく、最も重要な鑑別疾患である薬物性肝障害(DILI)との組織学的鑑別について検討した。昨年度までに集積解析した急性発症 AIH 94 症例に加え、自験例 DILI 34 例を対象に組織学的所見の異同について検討した。その結果、DILI 症例の 70%以上の症例で出現した所見として実質炎、門脈域炎、色素貪食細胞があったが、これらの所見は急性発症 AIH 症例でも同程度の出現率であった。また急性発症 AIH で高頻度に見られるものの、DILI では出現率が低い所見として、emperipolesis、形質細胞浸潤、肝細胞敷石様配列、肝細胞腫大変性、多核肝細胞が挙げられた。これらの所見は、急性発症 AIH のみで出現する特異的な所見ではないが、DILI との組織学的鑑別の際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、先行する慢性肝疾患のない急性発症の AIH 症例が存在する。急性発症 AIH では自己抗体陰性で IgG 正常の症例も多く、古典的 AIH とは臨床および病理像を異にし、疾患特異的な診断法もない。現在、急性発症 AIH の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。昨年度まで、我々は急性発症 AIH の肝生検を解析し、その組織所見について明らかにしてきた。しかし、これらの組織所見が急性発症 AIH の診断価値のある疾患特異的な所見であるか否かは不明である。本年度、我々は急性発症 AIH との鑑別が重要な肝炎型薬物性肝障害(DILI)を解析し、両疾患の組織学的鑑別について検討した。

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 7 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)からの成人例 94 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。なお、前年度までに解析した組織所見のデータを本年度も使用した。

2) 金沢大学附属病院および人体病理教室にて臨床病理学的に診断された DILI 症例 34 例を新規対象とした。病理学的観察はガラス標本にて行い、急性肝炎期 AIH の観察時に使用した病理所見に加え、DILI で出現する所見も追加し、下記の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口ゼッタ形成(-,+)、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口ゼッタ形成(-,+), 色素貪食細胞 [CZN (-,+), 小葉内(-,+), 門

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+), 肉芽腫(-,+), emperipolesis(-,+), 胆汁うっ滞(-,+), 好酸球浸潤(0~3+)。

3) 倫理面への配慮。本年度、新たに追加した金沢大学保有症例は、当施設の病理番号が付記されている状態で評価し、患者名等の個人を特定できる情報は含まれていない。

表 1 急性発症 AIH(A-AIH)と薬物性肝障害(DILI)における組織所見の発現頻度

	A-AIH	DILI
Lobular changes		
Lobular necrosis/inflammation (Not include CN), score ≥ 1	97.7	96.1
Emperipolesis (+)	89.3	23.5
Lobular plasma cells, score ≥ 1	85.7	35.3
Cobblestone appearance of hepatocytes, score ≥ 1	82.6	47.1
Perivenular necroinflammatory activity, score ≥ 1	78.6	67.6
Centrilobular fibrosis, score ≥ 1	61.9	48.5
Centrilobular endothelial injury/endotheliitis (+)	69.0	50.0
Centrilobular congestion/hemorrhage (+)	59.5	38.2
Centrilobular necrosis (CN) (+)	57.0	47.1
Clear hepatocellular changes/hydropic swelling ($\geq 50\%$)	46.4	21.2
Multinucleated giant hepatocytes	36.0	8.8
Portal/periportal changes		
Portal inflammation, score ≥ 1	92.9	85.3
Portal plasma cells, score ≥ 1	91.6	39.4
Interface hepatitis, score ≥ 1	75.0	23.5
Portal-based fibrosis, stage ≥ 1	67.4	20.6
Bile duct injury, score ≥ 1	50.0	29.4
Pigmented macrophages (+)		
Eosinophils, score ≥ 1	67.4	47.1
Hepatic rosettes (+)	60.5	27.3
Cholestasis	14.0	28.4
Hepatocellular cholestasis	9.2	26.5
Granuloma	0	5.9

C. 研究結果

急性肝炎期 AIH については昨年度解析と同様に、評価不適症例を除く 87 例のデータを使用した。また、新規症例の DILI のデータを表 1 に示す。DILI の 70% 以上の症例で出現した所見として、実質炎、

門脈域炎、色素貪食細胞があったが、これらの所見は急性発症 AIH 症例でも高頻度にみられた。しかし急性発症 AIH で高頻度(70%以上)に見られるものの、DILI では出現率が低い所見として、emperipolesis, 実質内および門脈域内の形質細胞浸潤, interface 肝炎, 肝細胞敷石様配列があり、また急性発症 AIH での頻度は高くないが、DILI では稀な所見として肝細胞腫大変性, 肝細胞ロゼット, 門脈域線維化, 多核肝細胞が挙げられた。逆に DILI での出現頻度は高くないが、急性発症 AIH で稀な所見として胆汁うっ滞, 肉芽腫が挙げられた。

D. 考察

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 は、自己抗体や免疫グロブリン高値等の AIH の特徴的な臨床像を欠く症例が多い。したがって、汎用されている AIH 診断基準では診断できない症例が多く、肝生検による病理検索が有用である。特に、zone 3 領域の小葉中心性帯状壊死が組織学的特徴の一つとして報告されているが、同様な壊死パターンは肝炎型の薬物性肝障害でも高頻度に見られる。今回の検討でも小葉中心性帯状壊死の出現率は急性発症 AIH で 57%、DILI で 47% と大差はなく、小葉中心性帯状壊死の有無で両疾患の鑑別は不可能であることが示唆された。

肝炎型 DILI で 70% 以上の高頻度で出現する所見として、実質炎、門脈域炎、色素貪食細胞があった。これらの所見は肝炎性に変化に付随する非特異的な所見であり、急性発症 AIH 症例でも同程度に高頻度に見られる所見である。これらの肝炎性変化を反映する所見は、両疾患の病態の違いを示唆する所見でないことが示唆された。逆に急性発症 AIH で高頻度に見られるものの、DILI では出現率が低い所見として、emperipolesis, 実質内および門脈域内の形質細胞浸潤, interface 肝炎, 肝細胞敷石様配列が見られた。これらの所見は、高度な肝炎性変化および肝細胞再生に加えて、AIH 病態を反映した免疫介在性変化を反映しているものと考えられる。したがって

急性発症 AIH を示唆する所見として有用な組織所見ではあるが、DILI でも 20～50%程度に出現する所見であり、総合的に鑑別するための有用な所見と考えられた。さらに出現頻度は高くないが、急性発症 AIH を示唆する所見として肝細胞腫大変性、肝細胞口ゼット、門脈域線維化、多核肝細胞、逆に DILI を示唆する所見として胆汁うっ滞、肉芽腫が挙げられた。

今回の検討にて、急性発症 AIH と肝炎型 DILI との間に出現頻度の異なる組織所見が存在することが明らかとなった。しかし、単一の組織所見にて鑑別することは不可能であり、複数の組織所見の有無や組み合わせにて鑑別精度を上げることが必要である。また、今回解析した DILI のデータは単一施設症例での検討の為、多施設症例での検討を追加する予定である。

E . 結論

昨年度までの多施設急性発症 AIH 症例の組織学的データに加え、自験例の DILI 症例を検討した結果、両疾患の間に出現頻度が異なる組織所見が複数存在した。これらの組織所見を用いることにより、両疾患の組織学的鑑別が可能になると考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Tsutsui A, Harada K, et al., Clinicopathological Study of Autoimmune Hepatitis Cases That Were Difficult to Differentiate from Drug-Induced Liver Injury. *Dig Dis*. 2017;35(6):506-514.

2) Harada K. Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity. *Pediatr Surg Int* 2017 DOI 10.1007/s00383-017-4154-8

3) Harada K, Hiep NC, Ohira H. Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2017 Sep;47(10):963-971.

4) Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H,

Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Harada K, et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2017 26(3):650-659.

5) Hiep NC, 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.

6) Harada K. Chapter 10 Immunopathology of Biliary Atresia. *Pathology of the Bile Duct* Springer 2017 P121-137 Springer 総ページ数 : 212 ページ

7) 原田憲一、大内啓史 原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴 *消化器・肝臓内科* 2017 1(6): 628-634

8) 原田憲一 AIH の病理 *肝胆膵* 2017 74(6): 899-906

9) 原田憲一 自己免疫性肝疾患 病理と臨床 2017;35(3):218-225

10) 原田憲一 佐藤保則 自己免疫性肝炎の病理学的特徴 *Modern physician* 2017;37(3):247-250

2. 学会発表

1) Hiep NC, Ouchi H, Sato Y, Tsutsui A, Harada K. A cute presentation of autoimmune hepatitis in adults and children: histological Spectrum and features distinguishing it from drug-induced liver injury and acute Viral hepatitis. AASLD The Liver Meeting 2017 Washington, DC , USA, Walter E. Washington Convention Center) 2017, 10/20-24

2) Aiba Y, Ito M, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Yatsuhashi H, Nakamura M, Harada K, et al. Increased expression and altered localization of cathepsin Z is associated with progression to jaundice-stage in primary biliary cholangitis. AASLD The Liver Meeting 2017

Washington,DC , USA, Walter E. Washington Convention Center) 2017, 10/20-24

3) 筒井朱美、常山幸一、原田憲一 自己免疫性肝炎と薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討 第42回日本肝臓学会西部会 ヒルトン福岡シーホーク 2017.11.30-12.1

4) 原田憲一 教育講演 「自己免疫性肝炎の病理」 第45回「Liver Disease Working Group(基臨の会)」 帝京大学医学部 平成29年11月9日

5) 原田憲一 教育講演 「自己免疫性肝疾患のトピック」 第125回日本消化器病学会北陸支部例会 第38回教育講演会 石川県地場産業振興センター 平成29年11月5日

6) 大内啓史、原田憲一 原発性胆汁性胆管炎の障害胆管における非古典的HLA発現 第49回日本臨床分子形態学会総会 じゅうろくプラザ 岐阜市 平成29年9月15日 - 16日

7) 高橋健太、原田憲一 原発性胆汁性胆管炎におけるCD68/IgM 共陽性細胞の意義 第49回日本臨床分子形態学会総会 じゅうろくプラザ 岐阜市 平成29年9月15日 - 16日

8) 原田憲一、佐藤保則 急性肝炎様発症を呈した自己免疫性肝炎の病理像 第53回日本肝臓学会総会 広島国際会議場、リーガロイヤルホテル広島 2017.6.8-9

9) 原田憲一、下田慎治 原発性胆汁性胆管炎における胆管細胞の老化と病態形成 第17回日本抗加齢医学会総会 東京国際フォーラム 2017.6.2-4

10) Harada K. Mechanisms of the sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: Association with biliary innate immunity. 第7回胆道閉鎖症仙台国際シンポジウム ISSBA シンポジウム 2 Etiology and Pathophysiology 仙台国際センター 平成29年5月12日

11) 原田憲一 硬化性胆管炎の病態と診断 第106回日本病理学会総会 京王プラザホテル 平成29年4月27日-29日

(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

G. 知的財産権の出願・登録状況