

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 AIH 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、組織学的に鑑別が困難とされている肝炎型薬物性肝障害(DILI)の組織学的特徴について検討した。本年度は単施設からの13例のDILI肝組織を対象に、昨年度までAIH診断用に選定した組織学的所見について検討を行った。急性肝炎期AIHで見られた組織所見は肝炎型DILIでも多くの症例で見られたものの、いくつかの所見でAIHとDILIとの間で出現頻度に有意差があった。すなわち、好酸球浸潤、脂肪変性はDILIで出現頻度が高く、形質細胞浸潤、インターフェイス肝炎、emperipolesisは急性肝炎期AIHで高い傾向があった。急性肝炎期AIHとDILIの組織像は類似しているが、両者の鑑別に有用な組織所見の存在が示唆された。

共同研究者

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。また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。昨年度まで本邦の急性肝炎期AIH症例を収集し、急性肝炎期AIHで見られる組織所見について明らかにした。本年度は実臨床の場で最も鑑別

を要し、組織像が酷似する肝炎型薬物性肝障害(DILI)の組織像を明らかにした。

B. 研究方法

1) 対象は愛媛大学にて後視的に収集したDILI症例13例。平均年齢46歳(27-72歳)、男:女=6:7。すべてJDDW薬物性肝障害スコアで「可能性が高い」の症例。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、組織学的観察に供した。

2) 評価方法

昨年度までの検討を行ってきた急性肝炎期AIHの組織学的評価項目(下記)について検討し、その他特記すべき所見についても評価した。

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:centerozonal 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ツタ形成(-,+),
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

肝炎型DILIの13症例に見られた各所見の
出現頻度を表1~3に示す。急性肝炎期AIH
で見られた所見の多くは、DILIでも出現する
傾向があった。

また、昨年度までに検討を行った急性肝炎
期AIHとの比較を表4~6に示す。DILIに較
べAIHで有意に高頻度に出現する所見として、
インターフェイス肝炎、形質細胞浸潤、肝細
胞口ゼツト、emperipolesisがあり、また線
維化が進展している症例が多かった。一方、
DILIで高頻度に見られる所見として脂肪変
性、好酸球浸潤があった。その他、DILIに出
現する炎症細胞としてリンパ球の他に組織
球も目立つ傾向があった。

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。昨年度ま
で、急性肝炎期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。昨年度までの検討で、急性肝
炎期AIHで高頻度に見られる門脈域内および
実質内の組織所見が存在することが明らか
となった。しかし、疾患特異的を検討する為、
また重要な鑑別疾患であるDILIの組織学的
相違を検討する為、今年度は単施設の症例で
はあるが肝炎型DILIの組織学的解析を行っ
た。その結果、急性肝炎期AIHで見られた
所見の多くはDILIでも出現すること、好
酸球浸潤と脂肪変性がDILIで高頻度に出現、
形質細胞浸潤、インターフェイス肝炎、
emperipolesisはAIHで高頻度に出現、炎
症パターンとしてDILIはリンパ球組織球、
AIHはリンパ球形質細胞である傾向が得られ
た。急性発症AIHとDILIの肝組織像は類似
しているが、両者の鑑別に有用な組織所見の
存在が示唆された。今後、DILIの症例数を増
やして確認する必要がある。

E. 結論

急性発症AIHと肝炎型DILIの組織学鑑別
に有用な所見が明らかとなった。

表1 Pathological findings of DILI with clinical acute presentation

Portal area	≥ 1+	
Portal inflammation	92.3%	(12/13)
Interface hepatitis	23.1%	(3/13)
Plasma cell infiltration	46.2%	(6/13)
Bile duct injury	38.35	(5/13)
Hepatic rosette formation	15.4%	(2/13)
Fibrosis	F0/F1/F2/F3/F4 = 9/2/2/0/0	
Ductular reaction	38.5%	5/13

表2 Pathological findings (DILI)

Lobular area,	≥ 1+	n
Perivenular necroinflammatory activity	92.3%	(12/13)
Intraparenchymal necrosis/ inflammation	92.3%	(12/13)
Pigment macrophage	92.3%	(12/13)
- CZN area	30.8%	(4/13)
- Parenchymal area	92.3%	(12/13)
- Portal area	53.8%	(7/13)
Centrilobular congestion, hemorrhage (-,+)	69.2%	(9/13)
Centrilobular endothelial dysfunction/endotheliitis	84.6%	(11/13)
Cobblestone appearance	76.9%	(10/13)
Rosette formation in cobblestone appearance	53.8%	(7/13)
Plasma cell infiltration	53.9%	(7/13)
Centrizonal necrosis (CZN)	30.8%	(4/13)
- CZN type: collapse	30.8%	(4/13)
- CZN type: lytic	30.8%	(4/13)
Centrilobular fibrosis	69.2%	(9/13)

表3 Other features

	≥ 1+	n
Emperipolesis	23.1%	(3/13)
Eosinophil infiltration	84.6%	11/13
Neutrophil infiltration	61.5%	(8/13)
Plasma cell infiltration (all locations)	61.5%	(8/13)
Plasma cell CZN areas	23.1%	(3/13)
Steatosis	46.2%	(6/13)
Cholestasis	15.4%	(2/13)
Sinusoidal dilation	30.8%	(4/13)
Granuloma	15.4%	(2/13)
- Micro granuloma	15.4%	(2/13)
- Epithelioid granuloma	0%	(0/13)
Multinucleated giant hepatocytes	15.4%	(2/13)

表4 Compare histology of AIH and DILI with clinical acute presentation

Portal area, ≥ 1+	DILI, % (n)	AIH, % (n)	P
Portal inflammation	92.3 (12/13)	93.0 (78/84)	0.25
Interface hepatitis	23.1 (3/13)	75.0 (63/84)	0.002
Plasma cell infiltration	46.2 (6/13)	91.6 (76/83)	0.000
Bile duct injury	38.5 (5/13)	50.0 (42/84)	0.5
Hepatic rosette formation	15.4 (2/13)	40.1 (34/83)	0.045
Fibrosis, F0/F1/F2/F3/F4	9/2/2/0/0	28/36/20/2/0	0.034

表5 Pathological findings

Lobular area, ≥ 1+	DILI, % (n = 13)	AIH, % (n)	P
Perivenular necroinflammatory activity	92.3	78.5 (66/84)	ns
Intraparenchymal necrosis/ inflammation	92.3	97.7 (84/86)	ns
Pigment macrophage	92.3	81.6 (71/87)	ns
- CZN area	30.8	46.0 (40/87)	ns
- Parenchymal area	92.3	77.3 (65/84)	ns
- Portal area	53.8	54% (47/87)	ns
Centrilobular congestion, hemorrhage (-,+)	69.2	57.5 (50/87)	ns
Centrilobular endothelial dysfunction/endotheliitis	84.6	66.7 (58/87)	ns
Cobblestone appearance	76.9	82.6 (71/86)	ns
Rosette formation in cobblestone appearance	53.8	51.1 (44/86)	ns
Plasma cell infiltration	53.9	85.7 (72/84)	0.025
Centrizonal necrosis (CZN)	30.8	56.3 (49/87)	ns
- CZN type: collapse	30.8	39.1 (34/87)	ns
- CZN type: lytic	30.8	42.5 (37/87)	ns
Centrilobular fibrosis	69.2	61.9 (52/84)	ns

表6 Other features

Other features, score ≥ 1+	DILI, % (n = 13)	AIH, % (n)	P
Emperipolesis	23.1	86.2 (75/87)	0.00
Eosinophil infiltration	84.6	61.7 (37/60)	0.00
Plasma cell infiltration (all locations)	61.5	93.1 (81/87)	0.00
Steatosis	46.2	11.7 (7/60)	0.003
Cholestasis	15.4	45.8 (27/59)	0.12
Granuloma	15.4	18.3 (11/60)	0.8
- Micro granuloma	15.4	18.3 (11/60)	
- Epithelioid granuloma	0	0	
Multinucleated giant hepatocytes	15.4	28.3 (17/60)	0.3

F . 研究発表

299-306 2018

1. 論文発表

- 1) Nishida N, Harada K, et al. NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. Scientific Reports 8:8071 DOI:10.1038/s41598-018-26369-6 2018
- 2) Joshita S, Harada K, et al. The Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG). Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. J Gastroenterol 53(9) 1079-1088 2018
- 3) Matsui S, Harada K, et al. Characterization of peribiliary gland constituting cells based on differential expression of trophoblast cell surface protein 2 in biliary tract. Am J Pathol 188(9) 2059-2073 2018
- 4) 原田憲一 急性肝炎期自己免疫性肝炎の病理 肝臓 59(9) 455-465 2018
- 5) 田中篤, 原田憲一 他「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会・原発性胆汁性胆管炎分科会 改訂自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎診療ガイドライン 肝臓 59(4) 211-216 2018
- 6) 原田憲一 組織学的に慢性経過(非硬変例)を示す AIH の急性増悪 - 誘因と病態を含めて - 肝胆膵 76(6) 1071-1077 2018
- 7) 原田憲一 肝病変 病理と臨床 36(6) 574-589 2018
- 8) 原田憲一 第5章消化器系(7)胆道 カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第6版 医歯薬出版

2. 学会発表

- 1) Kenichi Harada, An updated view of histopathology. IAN MACKAY MEETING Lugano, Hotel Lido Seegarten. 2018.9.23
- 2) Kenichi Harada. Autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis: Pathological update 仏国グルノーブル大学医学部肝臓病学科 2018.4.16
- 3) 下田慎治、原田憲一、中村稔 胆管細胞・免疫細胞から明らかにする原発性胆汁性胆管炎の病態 第55回日本消化器免疫学会総会 アクロス福岡 2018.12.8
- 4) 高橋健太、原田憲一 シングルセル解析による炎症性肝疾患の解析 第42回日本肝臓学会東部会 ザ・プリンス パークタワー東京 2018.12.7
- 5) 筒井朱美、原田憲一、高口浩一 薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討 自己免疫性肝炎との鑑別に注目して 第22回日本肝臓学会大会 ポートピアホテル 2018.11.1
- 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MHCクラスI発現 第107回日本病理学会総会 ロイトン札幌 2018.6.21
- 7) 原田憲一 Lymphoid organ としての肝臓 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2018.6.14
- 8) 下田慎治, 河野聡, 原田憲一 PBCで鍵となる IFN- γ 産生と UDCA 有効性の疾患模倣培養系を用いたメカニズム解析 第54回日本肝臓学会総会 大阪国際会議場 2018.6.14
- 9) 相葉佳洋、原田憲一、伊東正博、他 日

本人原発性胆汁性胆管炎の疾患感受性
遺伝子 POU2AF1, PRKCB の役割の検討
第 54 回日本肝臓学会総会 大阪国際会
議場 2018.6.14

10) Hiep Nguyen Canh , Kenichi Harada.
Centrilobular necrosis in acute
presentation of autoimmune hepatitis:
an involvement of platelets in its
mechanism 第 54 回日本肝臓学会総会
大阪国際会議場 2018.6.14

G . 知的財産権の出願・登録状況

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