

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

急性肝炎期 AIH の病理評価
- 薬物性肝障害(DILI)との組織学的鑑別 -

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：急性肝炎期の自己免疫性肝炎(AIH)の診断指針（組織診断基準）を策定すべく、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。本年度は本邦2施設からの26例のDILI肝生検組織を対象に、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り、各疾患で出現しやすい所見を見いだすことができた。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より組織学的鑑別の可能性が示唆された。

研究分担者・研究協力者・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

障害(DILI)があり、組織像の類似性が示唆されている。今年度は、DILI症例を更に収集し、DILIの組織像を明らかにすることから、急性肝炎期AIH組織像との異同について検討した。

B. 研究方法

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。さらに、実臨床の場で最も鑑別を要する疾患として、肝炎型薬物性肝

1) 対象は愛媛大学, 岡山大学, 久留米大学, 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にて後視的に収集したDILI症例または原因不明急性肝炎症例の肝生検検体のうち、JDDW薬物性肝障害スコアで「可能性が高い」とされた26例。HE染色の他、線維染色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

本研究班で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ツタ形成(-,+), 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。

表1 Compare histology of AIH and DILI with clinical acute presentation

Portal area, $\geq 2+$	DILI, % (n=26)	AIH, % (n)	P
Portal inflammation (0/1/2/3)	11.5 5/18/3/0	51.2 (6/35/35/8)	0.003
Interface hepatitis (0/1/2/3)	15.3 (22/4/0/0)	40.4 (21/29/28/6)	0.000
Plasma cell infiltration (0/1/2/3)	3.8 (17/8/1/0)	50 (7/38/30/8)	0.000
Bile duct injury (0/1/2)	19.2 (21/5/0)	50.0 (42/35/7)	0.017
Hepatic rosette formation	11.5	40.1 (34/83)	0.005
Fibrosis, F0/F1/F2/F3/F4	19/3/3/1/0	28/36/20/2/0	0.002

Lobular area, $\geq 1+$	DILI, % (n=26)	AIH, % (n)	P
Perivenular necroinflammatory activity	92.3	78.5 (66/84)	ns
Intraparenchymal necrosis/ inflammation (0/1/2/3)	88.4 3/18/3/2	97.7 (2/44/29/11)	0.031
Pigment macrophage	92.3	81.6 (71/87)	ns
- CZN area	100 (10/10)	81.6 (40/49)	ns
- Parenchymal area	92.3	77.3 (65/84)	ns
- Portal area	46.1	54% (47/87)	ns
Centrilobular congestion, hemorrhage (-,+)	69.2	57.5 (50/87)	ns
Centrilobular endothelial dysfunction/endothelitis	69.4	66.7 (58/87)	ns
Cobblestone appearance	69.2	82.6 (71/86)	ns
Rosette formation in cobblestone appearance	56.2	61.9 (44/71)	ns
Plasma cell infiltration	38.4	85.7 (72/84)	0.025
- CZN area	50 (5/10)	92 (23/25)	0.000
Centrilobular necrosis (CZN)	30.8	56.3 (49/87)	ns
- CZN type : collapse	90	69.3 (34/49)	0.6
- CZN type : lytic	70	75.5 (37/49)	0.12
Centrilobular fibrosis	69.2	61.9 (52/84)	ns

Other features, (+)/score $\geq 1+$	DILI, % (n=26)	AIH, % (n)	P
Emperipolesis	23.1	86.2 (75/87)	0.00
Eosinophil infiltration (0/1/2/3)	53.8 (12/10/3/1)	61.7 (23/37/0/0)	0.00
Hepatic rosette (all location)	38.4	61.9 (52/84)	0.03
Plasma cell infiltration (all locations)	65.3	93.1 (81/87)	0.00
Steatosis	34.6	11.7 (7/60)	0.012
Swelling/clear cytoplasm hepatocytes [#]	76.9	86.2 (56/58)	0.013
Cholestasis	38.4	45.8 (27/59)	0.4
Granuloma	11.5	18.3 (11/60)	0.4
- Micro granuloma	11.5	18.3 (11/60)	
- Epithelioid granuloma	0	0	
Multinucleated giant hepatocytes	7.7	28.3 (17/60)	0.06

[#] Scored as: 0, no swelling/ clear cell changes; 1, focal; 2 diffuse ($\geq 50\%$ hepatic parenchymal)

Mild eosinophil infiltration observed both AIH and DILI but moderate and severe (score ≥ 2) infiltration was only found in DILI.

Cholestasis with no mild inflammatory activity (bland cholestasis) was only observed in DILI

表2 Features favoring DILI or AIH with acute presentation

Features, (+) or score ≥ 2 [#]	AIH	DILI	P
Plasma cell infiltration, all locations	*		0.00
Interface hepatitis	*		0.000
Periportal hepatic rosette formation	*		0.005
Emperipolesis	*		0.00
Fibrosis, F ≥ 2	*		0.002
Bile duct injury, severe	*		0.017
Portal inflammation	*		0.003
Swelling/clear cytoplasm hepatocyte, diffuse	*		0.013
Intraparenchymal necrosis/ inflammation	*		0.031
Steatosis		*	0.012
Eosinophil infiltration ^b		*	0.000
Bland cholestasis		*	

[#] Scored as previously described: Harada K, et al. Hepatol Res. 2017; Nguyen Canh H, Harada K, et al. 2017; J Clin Pathol

^b mild eosinophil infiltration was observed in 61.7% of AIH but moderate to severe infiltration was seen only in DILI

C. 研究結果

肝炎型 DILI の 26 症例に見られた各所見の出現頻度を、本研究班にて以前検討した急性期 AIH のデータと共に表 1 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り、両疾患の組織学的類似性が示唆された。しかし、図 2 に示す如く、DILI に比べ AIH で有意に高頻度に出現する所見として、形質細胞浸潤、インターフェイス肝炎、肝細胞口ゼツト、emperipolesis、実質炎、肝細胞変性、高度の胆管障害があり、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、胆汁うっ滞が挙げられた。

D. 考察

臨床的に急性肝炎様を呈する急性肝炎期 AIH があるが、これらの多くは慢性肝炎である古典的 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とも考えられる AIH 症例がある。特に急性発症の症例は自己抗体や免疫グロブリン高値等の慢性肝炎 AIH の臨床像を欠く症例が多い為、汎用されている AIH 診断基準では診断できず、病理像も全く異なる。急性肝炎期 AIH の組織学的特徴として、zone 3 領域の CZN が知られている。しかし、同様な壊死パターンは肝炎型 DILI でも特徴的に見られる所見であり、CZN のみに注目した両疾患の鑑別は不可能である。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、門脈域の変化が乏しい症例もあり、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 で高頻度にみ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。本年度は実臨床で問題となる DILI との鑑別のため、肝炎型 DILI 症例を収集し、急性肝炎期 AIH と同様に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肝炎型 DILI でも出現すること、形質細胞浸潤、インターフェイス肝炎、肝細胞口ゼット、emperipolesis、実質炎、肝細胞変性、高度の胆管障害は AIH で優位に出現、脂肪変性、好酸球浸潤、胆汁うっ滞は DILI で優位に出現する傾向が得られた。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。

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。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazutoshi Yamada, Kenichi Harada et al. Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol doi:10.1111/jgh.14654 2019
- 2) Wendi Yan, Kenichi Harada, et al. Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1- α in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells. Cancer Management and Research 11 6727–6739 2019
- 3) Benedetta Terziroli, Kenichi Harada, Shinji Shimoda, Atsushi Tanaka, et al. The Challenges of Primary Biliary Cholangitis: What is new and what needs to be done. J Autoimmunity 105 102328 2019
- 4) Atsushi Nanashima, Kenichi Harada, et al. Planned limited resection of the extrahepatic bile duct in a case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct based on preoperative examinations. Clin J Gastroenterol <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01049-8> 2019
- 5) 原田憲一, 肝腫瘍：病理, 臨床画像 35 (3):264-274 2019
- 6) 原田憲一, 吉村かおり, 脂肪肝・NASH の肝組織診断 Medical Practice 36(9): 1361-1366 2019
- 7) 尾崎公美, 原田憲一ら. 糖尿病の若年女性に生じた炎症性肝細胞腺腫の 1 例 臨床放射線 64: 183-189 2019

- 8) 原田憲一. Lymphoid organ としての肝臓
臨牀消化器内科 34(5): 471-480 2019
- 9) 原田憲一、吉村かおり. 自己免疫性肝疾患からの肝細胞癌 消化器・肝臓内科
5(5): 537-545 2019

2. 学会発表

- 1) Nguyen Canh Hiep, Kenichi Harada, et al.
Classification of intrahepatic cholangiocarcinoma microenvironment based on immune cell and tumor stromal features. EASL Austria 2019, April,11
- 2) Atsushi Tanaka, Kenichi Harada, et al.
Efficacy and safety of E6011, anti-human fractalkine monoclonal antibody, in patients with primary biliary cholangitis with an incomplete response to Ursodeoxycholic acid: a placebo-controlled double-blind comparison phase 2 study. AASLD The Liver Meeting 2019 Boston, USA 2019, 11/8-12
- 3) Shinji Shimoda, Kenichi Harada, et al.
Identification of novel biliary epithelial cells biomarkers in primary biliary cholangitis. AASLD The Liver Meeting 2019 Boston, USA, 2019, 11/8-12
- 4) 原田憲一. 2019 年度病理診断講習会 系統的：胆道の病理 「Pathology of biliary diseases」 第 108 回日本病理学会総会 東京国際フォーラム 2019 年 5 月 8 日-11 日
- 5) Nguyen Canh Hiep、原田憲一ら. 胆管癌の鑑別診断および分類における CD239 の有用性の検討 第 108 回日本病理学会総会 東京国際フォーラム 2019 年 5 月 8 日-11 日
- 6) 原田憲一. 自己免疫性肝炎 -最近の知見- 第 108 回日本病理学会総会 東京国際フォーラム 2019 年 5 月 8 日-11 日
- 7) 山村美奈子、原田憲一ら. 胆管癌における選択的 CDK 阻害薬の抗腫瘍効果の検討 第 108 回日本病理学会総会 東京国際フォーラム 2019 年 5 月 8 日-11 日
- 8) 筒井朱美, 原田憲一ら. 当院における胆管癌発生危険因子についての検討 第 105 回日本消化器病学会 金沢 2019 年 5 月 9-11 日
- 9) 下田慎治、原田憲一、中村稔. 新たな PBC 治療標的分子の同定と治療へのアプローチ 第 55 回日本肝臓学会総会 京王プラザホテル 2019 年 5 月 30 日-31 日
- 10) 川田一仁、城下智、原田憲一. 日本人の原発性胆汁性胆管炎における the UDCA response score の有効性の検討 第 55 回日本肝臓学会総会 京王プラザホテル 2019 年 5 月 30 日-31 日
- 11) 奥村健一朗、原田憲一ら. 構造異型に注目した肝細胞癌の EOB-MRI 所見の検討 第 55 回日本肝臓学会総会 京王プラザホテル 2019 年 5 月 30 日-31 日
- 12) 北尾梓、原田憲一ら. 異型結節、早期肝細胞癌、小型高分化型肝細胞癌の画像所見の検討 第 55 回日本肝臓学会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日-5 日
- 13) グエンカーヒエプ、原田憲一ら. 免疫細胞と腫瘍間質の特徴に基づく肝内胆管癌微小環境の分類 第 55 回日本肝臓学会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日-5 日
- 14) 高村博之、原田憲一ら. 混合型肝臓癌の術式選択において血管造影下 CT が有用である 第 55 回日本肝臓学会 ホテル椿山荘東京 2019 年 7 月 4 日-5 日
- 15) 下田慎治、原田憲一、中村稔. 疾患模倣培養系を用いた網羅的遺伝子発現解析とゲノムワイド関連解析 (GWAS) を統合した PBC 病態分子メカニズムの解明 第 56 回日本消化器免疫学会総会 メルパルク京都 2019 年 8 月 1 日-2 日
- 16) 高橋健太、原田憲一ら. シングルセル解析による原発性胆汁性胆管炎の解析 第 56

回日本消化器免疫学会総会 メルパルク京都 2019年8月1日-2日

17) 山村美奈子、原田憲一ら. 胆管癌におけるCDK発現の意義と選択的CDK阻害薬の抗腫瘍効果についての検討 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会 久留米シティプラザ 2019年9月20日-21日

18) 小坂康夫、原田憲一ら. 分子病理学的分類に基づいた脂肪を内包する肝細胞癌の画像、臨床病理学的特徴の検討 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会 久留米シティプラザ 2019年9月20日-21日

19) 筒井朱美、原田憲一ら. 当院での薬物性肝障害に対する臨床病理学的検討-免疫チェックポイント阻害剤による肝障害に着目して 第51回日本臨床分子形態学会・学術集会 久留米シティプラザ 2019年9月20日-21日

20) 筒井朱美、高口浩一、原田憲一. 急性発症自己免疫性肝炎の臨床病理学的検討 肝細胞型薬物性肝障害との鑑別に注目して JDDW2019 第27回日本消化器関連学会週間 神戸コンベンションセンター 2019年11月21日-24日

21) 野上麻子、原田憲一ら. 慢性B型肝炎の経過中に古典型HCC様の腫瘤をみとめたが、腫瘍生検結果より Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma (LEL-CC)と診断した1例 第43回日本肝臓学会西部会 海峡メッセ下関 2019年12月12日-13日

22) 木戸秀典、原田憲一ら. 特徴的な形態変化を呈した若年男性自己免疫性肝炎の一例 第43回日本肝臓学会西部会 海峡メッセ下関 2019年12月12日-13日

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

(予定を含む。)

1. 特許取得