

自己免疫性肝炎(2)成因(病理)

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/34258

特集 肝と免疫

2

自己免疫性肝炎
(2) 成因(病理)

中沼 安二* 原田 憲一*
角田 優子* 池田 博子**

Key words: インターフェイス肝炎, 制御性 T 細胞, 自己反応性 T 細胞, CD4⁺ヘルパー T 細胞, 細胞障害性 T 細胞

要旨

自己免疫性肝炎は、肝細胞を標的とした臓器特異的自己免疫性疾患で、インターフェイス肝炎を特徴とする慢性肝炎であり、高度のリンパ球、形質細胞浸潤、肝線維化を伴う。成因的には、制御性 T 細胞の異常と免疫学的寛容の破綻により、自己反応性 CD4⁺ T 細胞が肝細胞自己抗原を認識し、活性化し、Th1 細胞への分化・増殖に伴い、IL-1 や TNF- α などサイトカイン分泌や細胞障害性 T 細胞による肝細胞の障害をきたし、また Th2 細胞へと分化・増殖により IL-4, IL-10 あるいは IL-13 を分泌し、B 細胞を刺激し、自己抗体産生による肝障害が肝内に発生すると考えられる。生体内では、非免疫系細胞も動員され、免疫病理像を形成する。

のトリガー(環境因子)が加わると発症するとされ、基本的な肝病理像は慢性活動性肝炎であり、高度のインターフェイス肝炎と小葉炎、さらにリンパ球、形質細胞の高度の浸潤が特徴である^{3)~5)}。臨床生化学的には、肝炎ウイルスマーカーが陰性であり、血清トランスアミラーゼの上昇に加え、 γ グロブリンの上昇、抗核抗体などの非特異的な自己抗体が高率に検出され、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制薬が有効である^{1),2)}。しかし、成因に関しては依然として不明である。

本稿では、まず、AIH の病理像を簡単に述べる。次いで、免疫病理学的所見を中心に現在明らかになっている AIH の成因を解説する。

はじめに

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis ; AIH) は、50 歳以降の女性に好発し、わが国では、高齢者での発生が増加している^{1),2)}。一方、欧米では AIH の年齢分布は若年者と閉経期以降での二峰性が指摘されている^{3),4)}。AIH は、特定の遺伝因子をもつ個体(遺伝要因)になんらか

I. AIH の病理像

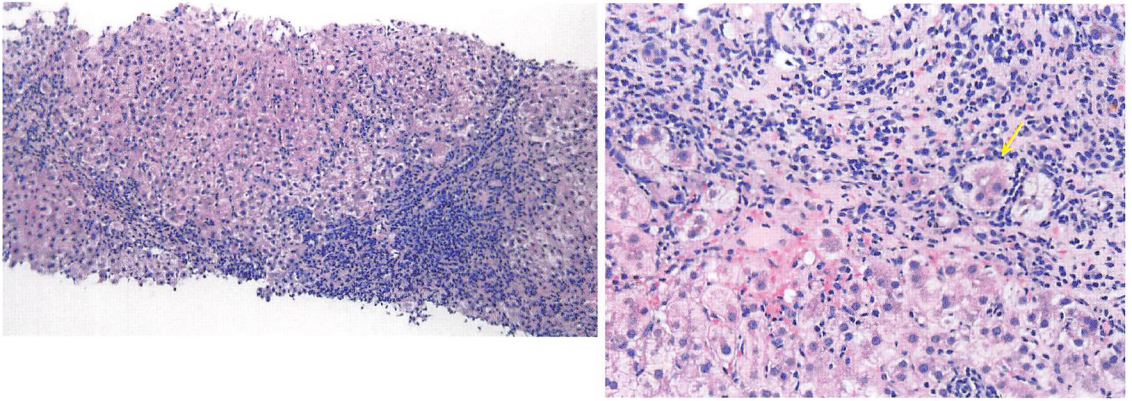
この項のポイント

- AIH の特徴は、自己免疫機序による肝限界板領域肝細胞の破壊像である。

AIH は、一般的にはインターフェイス肝炎を伴う慢性肝炎の状態で見えられ、放置すると徐々に、あるいは急速に進行し、肝硬変あるいは肝不全に進展する。

*金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
(〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1)

**金沢大学附属病院病理部



1a|1b

図1 高度の活動性肝炎を示す自己免疫性肝炎

- a : 拡大した門脈域および隔壁部に高度のリンパ球，形質細胞の浸潤があり，さらに高度のインターフェイス肝炎，肝小葉炎もみられる．肝小葉構造の乱れをみる．HE染色．
 b : インターフェイス肝炎に加え，ロゼッタ形成をみる(→)．HE染色．

1. 古典的な AIH

古典的な AIH は，慢性活動性肝炎で特徴づけられる．すなわち，リンパ球，形質細胞の高度な浸潤が拡大した門脈域や隔壁部にみられる．同時に，門脈域を中心とした種々の程度の線維化，線維性隔壁形成をみる．

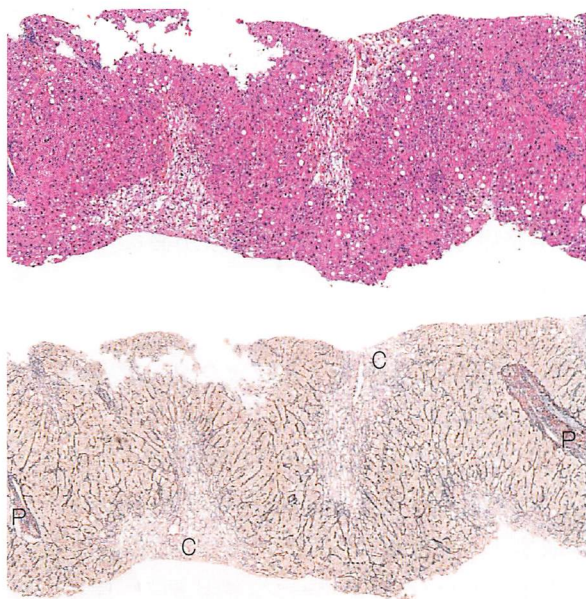
特徴的な所見として，肝限界板領域での肝細胞の壊死，障害像，高度のリンパ球浸潤を伴うインターフェイス肝炎が強く，さらに肝小葉，肝実質にも壊死炎症反応が目立ち，巣状壊死が多発し，類洞内へのリンパ球，形質細胞浸潤があり，さらに高度の肝小葉炎を呈する例が多く，帯状壊死や架橋形成性壊死もみられる(図 1a)⁵⁾．AIH では肝細胞が標的組織であり，肝細胞の障害像に加え，再生像があり，肝炎性ロゼッタ形成が少なからずみられる(図 1b)⁵⁾．

なお，これらの活動性の高い肝炎像は，AIH の診断に必須であるが，その他の慢性肝炎でも種々の程度にみられ，AIH に診断特異的な病変ではない．さらにシューブ時には，肝実質の高度の壊死に伴う虚脱をみることもあり，亜広汎性肝壊死を呈する症例もあり，部位により広汎な肝実質の脱落をみる．

なお，初診時より，肝硬変像を呈する症例も少なくない⁵⁾．現在，いわゆる原因不明肝硬変(cryptogenic cirrhosis)の先行疾患の多くは，非アルコール性脂肪性肝疾患とされているが，AIH もその先行疾患として，常に鑑別する必要がある．これらの症例では，徐々に進行する慢性活動性肝炎があり，肝硬変に至り，診断されたと考えられる．

2. 急性肝炎様の発症を示す AIH

従来より，臨床的に急性肝炎様の病態で発症する AIH が知られている(図 2a, b)．多くは，急性増悪をきたした慢性活動性肝炎であるが，小葉中心性の帯状壊死(centrizonal necrosis ; CZN)を特徴とし，門脈域に変化の乏しい症例も知られている⁶⁾．これらの症例の一部は，経過観察により慢性活動性肝炎へと進展することが示されている．



2a
2b

図2 小葉中心性壊死を示す自己免疫性肝炎

- a : 小葉中心部に帯状の壊死があり，肝実質にも巣状壊死がみられる．門脈域の変化は軽度，HE染色．
- b : aと同じ部位で，肝小葉中心部の壊死が明瞭（C：中心静脈，P：門脈域，鍍銀染色）．

II. 免疫病理からみた AIH の成因

この項のポイント

- AIH は，自己肝細胞抗原に対する免疫寛容の破綻により発生する．

AIH の発症，進展および病態形成には，液性免疫，細胞性免疫，制御性 T 細胞 (Treg) を中心とした免疫制御機構，それに自然免疫などが，複雑にまた相互増幅的に関与していると考えられている^{3),4),7)}．

1. 液性免疫の異常と自己抗体

AIH にみられる液性免疫の異常として，血清 γ -グロブリン値の高値，各種の臓器特異的，非特異的な自己抗体の出現があり，AIH の診断に重要である．homogeneous 型，speckled 型の抗核抗体 (ANA)，抗平滑筋抗体 (SMA)，抗肝腎ミクロソーム抗体 I (LKM-1 抗体)，抗肝サ

イトゾル 1 抗原抗体，抗可溶性肝抗原抗体 (SLA 抗体)，抗肝細胞膜リポ蛋白特異抗原 (LSP)，抗アシアロ糖蛋白レセプター抗体 (ASGPR)，抗スルファチド抗体などがある^{1)~4)}．

これら自己抗体の出現パターンにより，AIH は，I 型 AIH (抗平滑筋抗体 and/or 抗核抗体が陽性) と II 型 AIH (LKM-1 抗体および抗肝サイトゾル 1 抗原抗体が陽性) に分類され，臨床病理的な違いや世界の地域による出現頻度の差異などが指摘されている．わが国では，ほとんどが I 型 AIH であり，II 型 AIH に比べ，高齢者に発生しやすく，また臨床的に比較的緩徐に進展し，副腎皮質ホルモンに対する反応が良好とされている．II 型 AIH はまれである．

2. 免疫制御と制御性 T 細胞 (Treg) の異常

Treg の異常が免疫機構の恒常性の異常をきたし，肝細胞の自己抗原に対する免疫寛容の破綻と自己抗原に反応する T リンパ球の活性化と増殖をきたし，AIH が発生，進展すると考えられる^{3),4),7)}．本来，自己反応性 T 細胞の多くは胸腺で除去されるが，健常人の末梢血中にはわずかながら自己反応性 T 細胞が存在し，これらの細胞は正常の状態では，Treg などの制御性細胞群により反応が抑制されている．

これらの制御機構がなんらかの機序で破綻すると，自己抗原が免疫機構により認識され，自己免疫機序による組織破壊が発生するとされており，事実，AIH，とくに小児 AIH の診断時あるいは再発時において，末梢血での $CD4^+$ $CD25^+$ の Treg 数が少ない，発症時には寛解期よりこれら Treg 数が少ない，機能異常がある，などの Treg の異常が報告されている^{3),4),8)}．Ferri らの成績⁷⁾では，成人例の AIH の末梢血では $CD4^+$ ， $CD25^{\text{high}}$ の Treg の減少があり，さらに肝組織中では $FOXP3^+$ の Treg がほとん

ど検出されなかったとし、AIHの免疫制御の異常を反映していると報告している。

また、Tregの一種であるCD3⁺CD56⁺のNKT細胞がAIHの活動期に数的、機能的異常を呈することが報告されており、免疫学的寛容の破綻に関連しているとされている⁶⁾。さらに、同じくTregの一種である $\gamma\delta$ T細胞の異常もAIHで報告されており⁷⁾、今後、Treg細胞群の変動や機能異常の解析が、AIHの病態解明に重要と思われる。

3. 標的抗原(自己抗原)と分子相同性

AIH発症に関連する肝細胞抗原(自己抗原)に関しても不明な点が多く残されている。II型のAIHでは、疾患特異的に出現する抗LKM-1抗体の解析により、標的抗原が肝のp450のチトクロームファミリーであるCYP2D6であることが明らかとなっており、この抗原を用いた病態解析が進んでいる^{3),4),9)}。一方、わが国のAIHのほとんどを占めるI型AIHでの疾患特異的な自己抗体の解析は十分には進んでいない。また、I型AIHでの標的抗原も不明であり、肝臓に多量に存在し、その他の臓器にはほとんど存在しない蛋白が、少なくとも病初期には標的抗原になっていると考えられるが、まだ同定されていない。

AIHで免疫寛容の破綻する機序は不明であるが、薬剤性肝障害やウイルス感染、その他の疾患に罹患後にAIHを発生する症例があるので、これらの先行疾患が、自己抗原に対する免疫寛容の破綻に関連している可能性がある。また、C型慢性肝炎やB型慢性肝炎とAIHとの類似性から、ウイルス肝炎がAIHの発症に関連する可能性も指摘されている。すなわち、これらの肝炎ではインターフェイシ肝炎がみられ、さらにANAやSMAなどの自己抗体がしばしば検出される。とくに、C型慢性肝炎では、

II型AIHにみられるLKM-1抗体が検出される症例があり、注目されている^{3),4)}。なんらかのウイルス感染により、外来分子が相同性を示す自己抗原の免疫寛容を破綻し、AIH発症に関連している可能性もある。また、地域により、AIH発症のトリガーや標的抗原が異なっている可能性もある。

4. 免疫反応の開始とエフェクター機序の増幅

AIHでは獲得免疫、自然免疫を巻き込む複雑な免疫病理機序による肝細胞・肝障害が発生、進展する。肝細胞のペプチド(自己抗原)が、抗原提示細胞(マクロファージ、樹状細胞、Bリンパ球など)により抗原特異的なCD4⁺ヘルパーTリンパ球(Th0)細胞に提示、認識され、これらの細胞が活性化され、多数の免疫担当細胞やその他の細胞をオーケストラ的に巻き込む免疫病理現象が誘導され、AIHが発生、進展する。このTh0は、肝局所での免疫環境により特異的な表現型、機能をもったTリンパ球に分化し、増殖し、免疫反応のカスケードを開始する。

1) Th1リンパ球の分化増殖と免疫病理

IL-12が優位の免疫微小環境では、Th0はTh1のリンパ球に分化誘導され、IL-2やIFN- γ をおもに分泌し、CD8⁺細胞障害性Tリンパ球(CTL)を活性化し、肝細胞障害を増幅させる。さらに、これらのサイトカインはマクロファージを活性化し、これが肝細胞でのHLA-class Iやclass II抗原の発現を増強させる。HLA-class Iを発現する肝細胞はCTLにより攻撃されやすくなると考えられ、肝細胞障害の発生と持続に関係し、さらに肝細胞におけるclass II抗原の発現は、肝特異抗原の発現や提示を増強する。また、活性化されたマクロファージからはIL-1やTNF α などのサイトカインが分泌され、組織障害を増強すると考えられる。

2) Th2 リンパ球の分化増殖と免疫病理

IL-4 が優位の免疫環境では、Th0 から Th2 細胞が誘導され、IL-4, IL-10 あるいは IL-13 を分泌し、B リンパ球を刺激し、自己抗体産生性の形質細胞へと分化誘導し、この形質細胞からの自己抗体の産生が、さらに肝での免疫病態を悪化させると考えられる。

3) その他の細胞群

近年、IL-17 を産生する CD4⁺ヘルパー T リンパ球 (Th17 リンパ球) の存在が明らかとなり、種々の自己免疫性疾患や慢性炎症への関与が注目されている。Takahashi らは、AIH 症例の末梢血 CD4 細胞を IL-23 の存在下で刺激培養すると、健常人に比べ、IL-17 を有意に多く産生することを報告しており、Th17 が AIH での肝細胞障害や病態形成に関与する可能性がある¹⁰⁾。

また、AIH の肝組織には単球/マクロファージの浸潤が少なくなく、また末梢血での単球の活性化が報告されている。これらの細胞は TNF α などのサイトカインを分泌し、また自然免疫に関連する TLR4 を発現しており、AIH の進展に関係している可能性がある。ヒト AIH の発症早期における肝細胞障害への NKT 細胞のエフェクター細胞としての関与も注目されているが、今後の研究が必要と思われる。

5. 肝内での免疫病理の増幅

免疫制御、とくに Treg の機能低下や異常が持続すると、上述した Th1 および Th2 を介した肝細胞障害、組織障害が、さらに自己増幅的に進展し、これが AIH の進展に重要と考えられる。これらの反応の結果として、肝の炎症や免疫現象が増幅され、細胞障害性のサイトカインやケモカインを含む多数の分子が分泌され、肝での炎症が自己増幅的に進展し、エフェクター細胞による肝細胞破壊をはじめ、複数の病

的機序により肝障害あるいは肝細胞障害の破壊的機序が進展し、インターフェース肝炎や肝実質炎が出現し、肝細胞が破壊され、AIH の免疫病態が形成されると思われる。

さらに、*in vivo* では、複数の細胞や分子の複雑な相互作用による免疫病態が形成されており、肝内においても T 細胞、B 細胞、形質細胞などの免疫担当細胞だけではなく、肝細胞、胆管上皮、類洞内皮細胞などが種々の分子やケモカイン、サイトカインを産生、分泌し、エフェクター T 細胞や Treg を制御することが明らかにされている。これらの細胞の相互作用や関連分子の今後の総合的な解析が、AIH の免疫病態や成因の解明につながると期待される。

III. 肝の免疫病理

この項のポイント

- AIH の免疫異常は、Treg の異常と自己反応性 T 細胞の増殖が重要である。

従来の AIH の免疫学的、成因的研究は、末梢血のリンパ球や培養細胞、動物モデルを用いた研究が主であり、ヒト AIH 肝組織での詳細な免疫病理学的研究は多くない。実際の肝病変の進展には、種々の免疫学的機序が複雑に関与すると考えられており、以下に代表的な所見を記載する。

1. 浸潤する炎症性細胞と免疫病理

AIH は肝細胞が標的となった臓器特異的な自己免疫性疾患であり、限界板領域でのインターフェース肝炎がそのおもな病的プロセスと考えられ、また肝実質にも種々の壊死炎症反応がみられる。これらの部位での浸潤炎症性細胞として、 $\alpha\beta$ 型 T 細胞の浸潤が多く、その多くは CD4⁺ であり、CD8⁺ T リンパ球も少なからずみられ、さらに B リンパ球、形質細胞、マクロファージ/単球などの浸潤が知られている。

これらの病理像より、CD4⁺ Tリンパ球が、肝内での免疫反応の中心であり、また細胞障害性のCD8⁺の自己反応性CTLが、肝細胞の障害をきたしている可能性が高い。なお、少数ではあるが、CD16/CD56陽性のNK細胞の浸潤がある。また同部での制御性T細胞の浸潤に関して、FOXP3陽性のTregの浸潤はほとんど認められないとする報告があり、制御機能の低下が示唆される。*in vivo*で免疫病理反応の具体像が、今後の研究課題である。

2. Emperipolesis

リンパ球と標的細胞との免疫学的な結合様式の一つで、リンパ球がそのままの形で、他の細胞の胞体内に入り込む現象である。このemperipolesisは、細胞性免疫が関与した肝細胞障害の組織表現型として考えられており、インターフェイス肝炎近傍の肝細胞に出現する(図3)。最近、AIHの診断基準の一つとして、emperipolesisが診断に応用されている¹¹⁾。しかし、emperipolesisはAIHのみならずウイルス性慢性肝炎などの慢性活動性肝炎でもみられる所見であり、さらに、通常のHE標本では、細胞内外の区別、またアポトーシス細胞との鑑別が常に要求され、emperipolesisの評価は困難な場合が多い。一般病理医、あるいは臨床医にも容

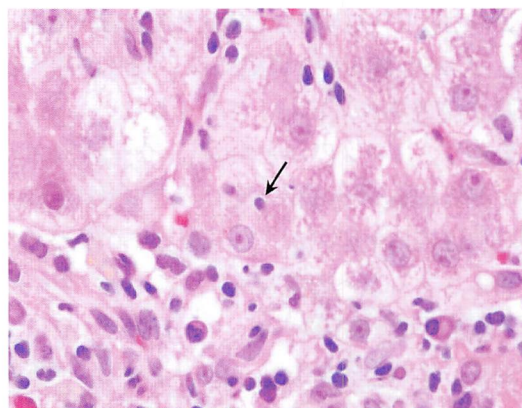


図3 Emperipolesis
自己免疫性肝炎例で、肝細胞内にリンパ球をみる(→)。

易に同定できる方法の開発が期待される。

3. 免疫グロブリン産生細胞の浸潤

AIHでは、IgGの高値や抗核抗体などの自己抗体の出現があり、またリンパ濾胞の形成も門脈域内に認められ、液性免疫の異常も病態形成に深く関係している。Leeらは最近、AIH、PBC、AIH-PBCの肝生検を用いて、IgGとIgMの免疫染色を行い、AIHの門脈域での形質細胞の免疫動態を検討している¹²⁾。彼らによるとIgG優位の形質細胞浸潤例、IgM優位の形質細胞浸潤例があり、AIHでは、全例IgG優位の形質細胞浸潤であったが、PBCやAIH-PBCオーバ

文献紹介

Boberg, K. M., Chapman, R. W., Hirschfield, G. M., et al. International Autoimmune Hepatitis Group : Overlap syndromes : the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* 54 : 374-385, 2011

オーバーラップ症候群

自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)は、代表的な自己免疫性肝疾患である。PBCやPSCと診断される例で、同時にAIHの臨床・血清学的所

見、病理所見を呈する例は、PBC-AIH、またPSC-AIHオーバーラップ症候群と呼ばれているが、確立された診断基準はない。最近、国際AIH研究グループは、これらオーバーラップ症候群の診断に、AIHの診断に使用されているスコアリングを用いないことを推奨している。そして、これらのオーバーラップ症候群は、独立した疾患単位ではなく、むしろ肝炎性の変化の目立つPBCあるいはPSCではないかと述べている。

ラップ症候群ではIgM優位, またIgGが優位の両方の症例がみられた. いずれにしてもIgG優位の免疫動態は, AIHを特徴づけているが, 特異的な像ではないとしている¹²⁾.

おわりに

AIHの病理像を解説し, その成因を免疫病理所見を加え, 解説した. AIHの成因は不明であるが, 制御性T細胞の異常により, 自己反応性CD4⁺T細胞が肝細胞自己抗原を認識し, 活性化し, Th1細胞あるいはTh2細胞へと分化し, AIHの種々の免疫病理像, とくにインターフェイスイ肝炎を中心とした肝病理像を形成すると考えられる. 近年, 基礎免疫学が著しく進歩しており, AIHを含めた自己免疫性肝疾患の免疫学的な解析への応用が期待される.

文 献

- 1) 田中 篤: 高齢者の自己免疫性肝炎. 肝胆膵 59; 59-65, 2009
- 2) 高橋宏樹: 自己免疫性肝炎の免疫病態. 制御性T細胞およびその他の免疫異常. 肝胆膵 59; 35-42, 2009
- 3) Vergani, D., Longhi, M. S., Bogdanos, D. P., et al.: Autoimmune hepatitis. Semin. Immunopathol. 31(3); 421-435, 2009
- 4) Longhi, M. S., Ma, Y., Mieli-Vergani, G., et al.: Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. J. Autoimmun 34; 7-14, 2010
- 5) Czaja, A. J. and Carpenter, H. A.: Autoimmune hepatitis. Burt, A. D., Portman, B. C., Ferrell, L. D.(eds.): MacSween's Pathology of the Liver, 5th ed. Churchill Livingstone, 493-515, 2006
- 6) Zen, Y., Notsumata, K., Tanaka, N., et al.: Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? Hum. Pathol. 38; 1669-1675, 2007
- 7) Ferri, S., Longhi, M. S., De Molo, C., et al.: A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology 52; 999-1007, 2010
- 8) Longhi, M. S., Ma, Y., Bogdanos, D. P., et al.: Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. J. Hepatol. 41; 31-37, 2004
- 9) 宮川 浩, 菊池健太郎: 自己免疫性肝炎の標的抗原と自己抗体. 肝胆膵 59; 27-34, 2009
- 10) Takahashi, H., Nakano, M., Saeki, C., et al.: Reciprocal changes of Tr1 and Th17 are involved in the pathogenesis of autoimmune liver diseases. Hepatology 48; 1091A: 2008
- 11) Hennes, E. M., Zeniya, M., Czaja, A. J., et al.: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 48; 169-176, 2008
- 12) Lee, H., Stapp, R. T., Ormsby, A. H., et al.: The usefulness of IgG and IgM immunostaining of periportal inflammatory cells (plasma cells and lymphocytes) for the distinction of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and their staining pattern in autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. Am. J. Clin. Pathol. 133; 430-437, 2010

Summary

Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis with Reference to Pathological Aspects

Yasuni Nakanuma*, Kenichi Harada*,
Yuko Kakuda* and Hiroko Ikeda**

Autoimmune hepatitis is an organ-specific autoimmune disease targeting hepatocytes. Chronic hepatitis with marked lymphoplasmacytic infiltration at limiting plates (interface hepatitis) and progressive fibrosis is the pathologic prototype. The etiopathogenesis of this condition is linked to disturbance in regulatory T cells with a loss of immune-tolerance to autoantigens (hepatocyte peptide) eventually leading to activation of uncommitted, autoreactive CD4⁺T cells toward hepatocyte-antigens followed by their differentiation to Th1 and Th2 cells and their active proliferation. The former reaction is associated with the release of IL-1 and TNF- α and activation of cytotoxic T cells against hepatocytes and the resultant liver damage. The latter causes the release of IL-4, IL-10 and IL-13 followed by stimulation of B cells, secretion of autoantibodies and resultant liver damage. In the liver, activation of these

immunocystes with participation of non-immune cells may be responsible for the development of autoimmune hepatitis.

Key words : interface hepatitis, regulatory T cell, autoreactive T cell, CD4+ helper T cell, cytotoxic T cell

**Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, **Pathology Diagnosis Service Section, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8640, Japan*

ご 案 内

第 5 回 NOTES 研究会

会 期：2011 年 12 月 6 日

会 場：大阪国際会議場(大阪市北区中之島 5-3-51)

代表世話人：北野 正剛(大分大学 第一外科)

田尻 久雄(東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科)

当番世話人：峯 徹哉(東海大学医学部消化器内科)

事務局：東海大学医学部消化器内科 事務局長 五十嵐宗喜

〒 259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

TEL. 0463-93-1121 FAX. 0463-91-5621

参加費：2000 円

プログラム(案)

I. 平成 23 年度研究助成金受賞者表彰

II. 平成 22 年度研究助成課題報告

III. 日本における今後の NOTES の方向性(指定)

IV. NOTES の一般演題(公募)

V. SPS の一般演題(公募)

VI. 特別講演(予定)NOTES in Germany-current status and future perspectives

Dr. Dirk Wilhelm (Department of Surgery, Klinikum rechts de Isar Technische Universität München)

一般演題(公募; NOTES, SPS) :

締め切り：2011 年 10 月 15 日

応募要項：演題名, 演者名(ふりがなも), 共同演者名, 所属名, 抄録(800 字内)を word 形式で保存し, E-mail に添付し, 下記宛にお送り下さい。

演題送付先：notes2011@sunpla-mcv.com