

# 腹腔鏡検査

新潟県厚生連魚沼病院

高橋 達

腹腔鏡といえば現在では消化器外科領域における最も進んだ手術手技ツールとして汎用され、次々と新しい領域への応用が進んでいるが、本来は消化器内科で主として種々の肝疾患を診断する目的で、直視下肝生検とともに用いられてきた検査法である。旧新潟大学医学部第三内科（現新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野）においては我が国の肝臓病学の黎明期を先導した先駆者の一人である故**市田文弘**初代教授（のち新潟大学名誉教授）の時代に腹腔鏡検査が開始され、教室の肝臓病研究の基礎をなす診断技術として代々受け継がれ、継承されてきた。

本稿では腹腔鏡検査を用いた肝表面像と、腹腔鏡下肝生検で得られた肝組織を用いて行われる免疫組織学的研究の一端を示し、最後に最近増加傾向にある NASH の腹腔鏡所見ならびに肝組織所見の例を提示する。

## 1. 腹腔鏡検査の良い適応

腹腔鏡で観察可能なあらゆる急性ならびに慢性肝疾患、腹膜疾患<sup>1)</sup>などが腹腔鏡検査の適応となる。我が国の肝臓病で最も多いウイルス性肝疾患である B 型、C 型肝炎の腹腔鏡に関しては現在までに多くの知見が蓄積され、その特徴的腹腔鏡所見はほぼ確立している。また、C 型肝炎に対するインターフェロン治療の際に保険診療上、肝組織所見が一時必須とされた時期があり、その組織診断基準もほぼ確立し、症例数も多いことから、最近では腹腔鏡を用いて肝生検を行う機会は減少し、むしろエコー下肝生検や、非侵襲的診断法で肝の線維化の程度を測定することなどが普及しつつある。

一方、肝臓病の日常診療上よく遭遇する自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎などの自己免疫性肝疾患はそれぞれ比較的疾患特異的な腹腔鏡所見があり、また肝生検の施行部位による所見の差も認められることから、腹腔鏡下肝生検を施行することが勧められる疾患領域である。ここでは当教室で従来から多くの症例が蓄積されてきた原発性胆汁性肝硬変に焦点を絞って、その形態学的診断の要諦と、採取された肝組織を用いた免疫組織学的研究の例を紹介する。

## 2. 原発性胆汁性肝硬変の肝組織像ならびに腹腔鏡所見

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis, 以下 PBC）は中年以降の女性に好発する原因不明の慢性進行性の肝内胆汁うっ滞性肝疾患で、組織学的には小葉間ないし隔壁胆管が破壊され、慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC）、非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫、胆管消失などを呈する。血液生化学的には ALP/ $\gamma$ -GTP などの胆道系酵素や免疫グロブリン分画である IgM の上昇、抗ミトコンドリア抗体陽性（陽性率約 90%）などが認められる。

図1、2にそれぞれ典型的な CNSDC、肉芽腫の所見を示す。CNSDC を呈する小葉間胆管周囲には形質細胞、リンパ球などが多数浸潤していることから、PBC の病態成立機序として免疫学的機序が想定される。

図1．慢性非化膿性破壊性胆管炎（CNSDC）の典型像。障害された小葉間胆管をトレース線で示す。

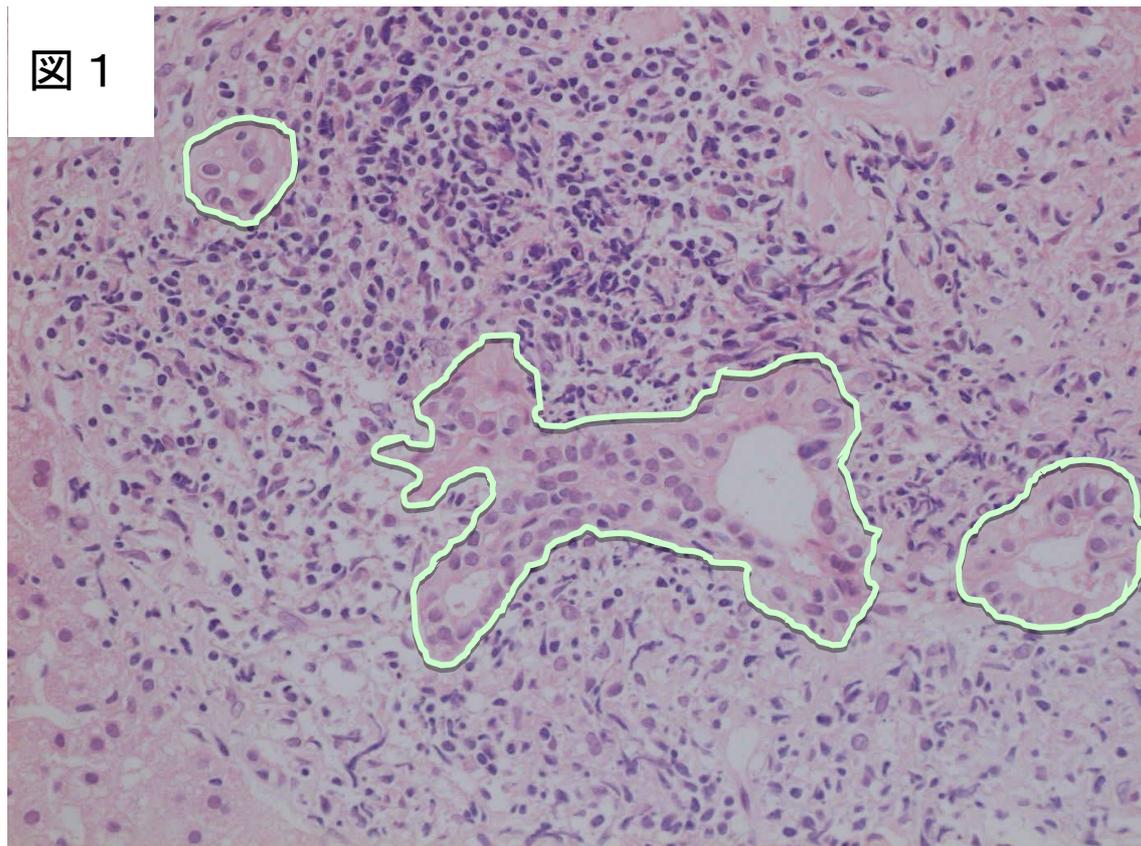
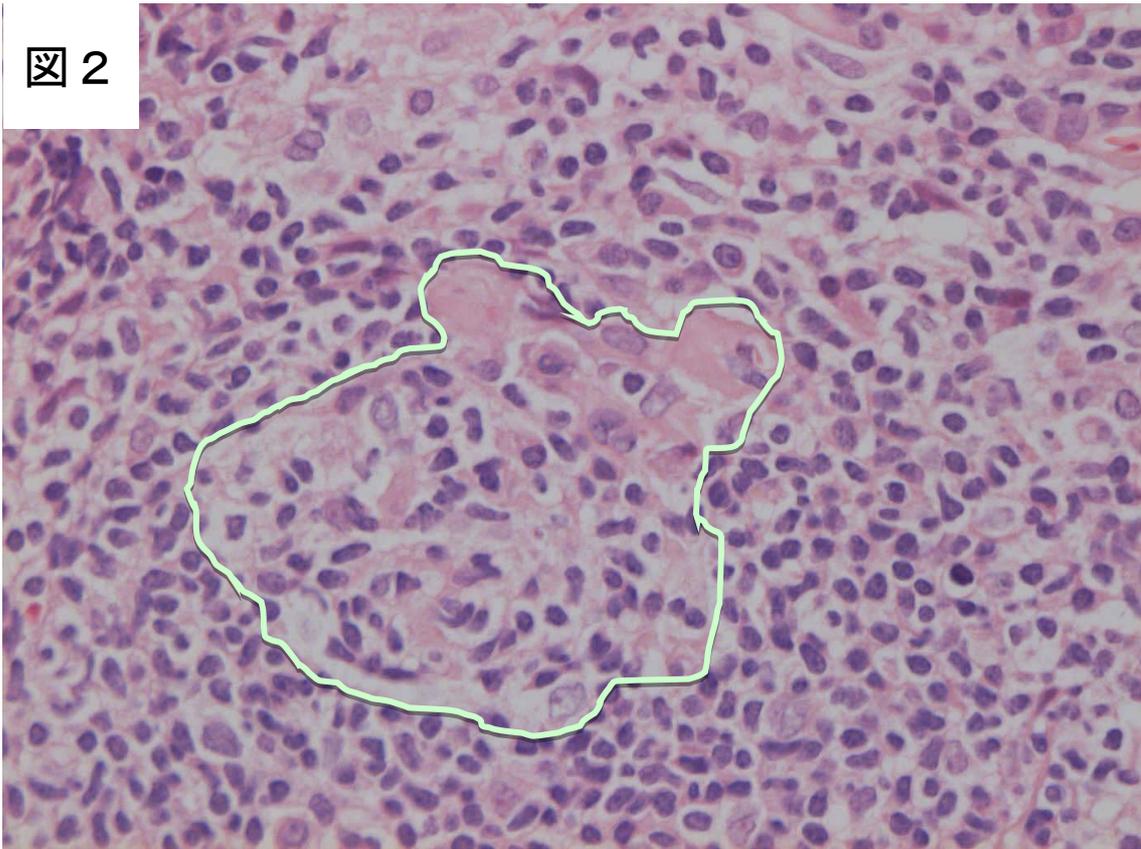


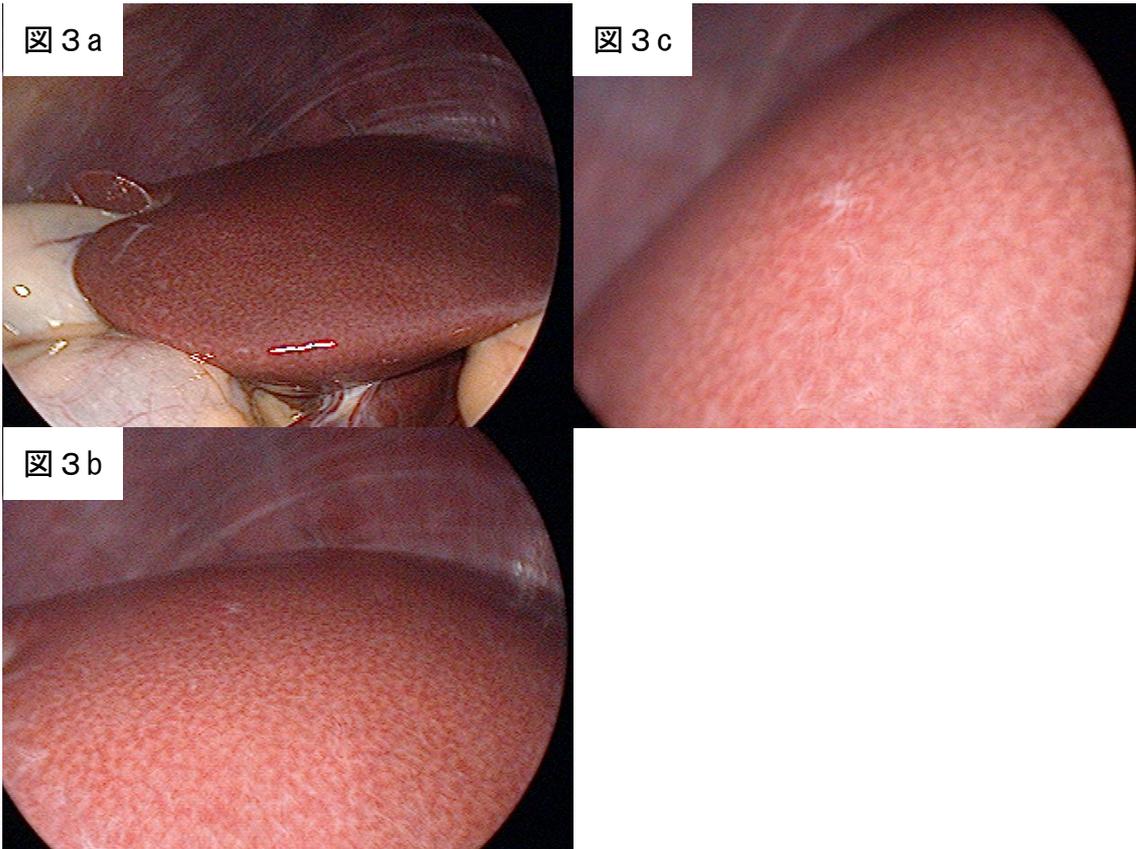
図2．PBC で認められる非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫の典型像。肉芽腫をトレース線で示す。

図 2



原発性胆汁性肝硬変の極めて初期に認められる特徴的な腹腔鏡所見として**黄色調の小葉紋理 (tiger-like pattern、逆豹紋状紋理)<sup>2)</sup>**がある。豹紋状紋理 (leopard skin-like mottling) は元来脂肪肝に認められる特徴的な紋理で、肝小葉中心域の脂肪変性の部位が肝表面上では黄色調を呈するのに対し、門脈血が流入する門脈域は肝本来の赤褐色調を呈し、肝線維化や炎症などの修飾因子が存在しない単純性脂肪肝においては平滑な肝表面に規則的で細かい豹紋状の紋理をびまん性に認めることを指す。一方、黄色調の小葉紋理は PBC の極めて初期の肝表面像として、肝小葉中心域がむしろ肝本来の赤褐色調を呈し、門脈域がやや黄色調に見えることにより、一見豹紋状紋理と類似しながら実は豹紋状とは逆の紋理を示す所見のことである。実際の肝組織標本上では、門脈域や門脈域周辺に脂肪の浸潤は認められないことから、本所見の出現機序は現在までのところ不明であるが、何らかの血流異常などが関係していると推察される。黄色調の小葉紋理の典型例を図 3 に示す。

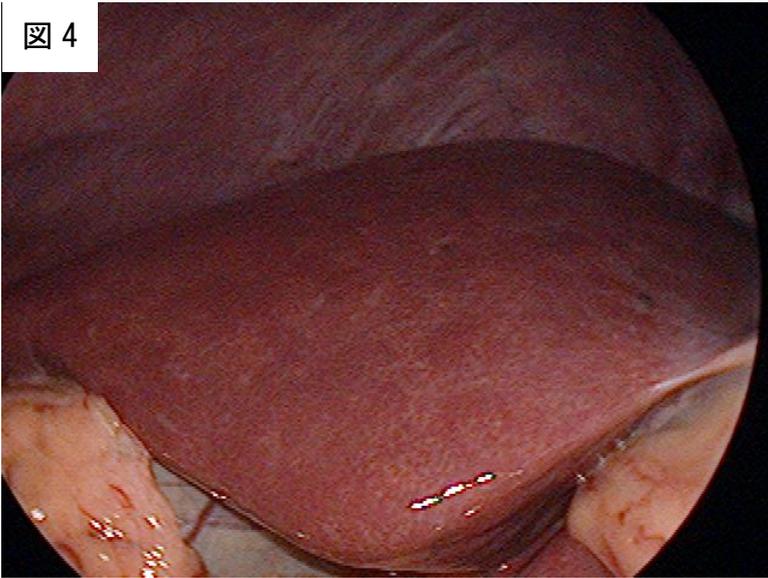
図 3. PBC の極めて初期に認められる黄色調の小葉紋理の例。



次に PBC で認められる特徴的な肝表面所見として、**赤色パッチ** (reddish patch)<sup>3)</sup>がある。赤色パッチは、ほぼ平滑な肝表面にみられる不規則な大きさ、形、分布を示す赤色斑であり、約 0.5～3 cm の直径を有している。この赤色パッチは、組織学的には Scheuer の病期分類の 1～2 期の PBC で、特に無症候性 PBC に多く出現するといわれる。図 4 に赤色パッチの典型例を示す。

図 4. PBC で認められる赤色パッチの典型例。肝右葉表面に、径約 2 cm 大の赤色調の区域化が明瞭に認められる。赤色パッチとパッチの間には黄色調の小葉紋理が目立つ。

図 4



更に病期が進展した PBC では、**起伏性変化**<sup>1)</sup>、あるいは**なだらかで大きな隆起性変化**<sup>3)</sup> (protuberance formation) が認められるようになる。図 5 に起伏性変化の典型例を示す。

図 5．起伏性変化、あるいはなだらかで大きな隆起性変化 (protuberance formation) の典型例。

図 5



腹腔鏡ならびに肝生検を施行して特徴的な肝表面像や、PBC に pathognomonic な病理組織像の有無を確認することにより、PBC の診断や病期の決定、自己免疫性肝炎とのオーバーラップの有無やその程度など、精度の高い診断を得ることが可能である。そのことは適切な治療方針や、予後の推定、肝移植の適応の検討など、多くの情報を臨床医に与えてくれるので、腹腔鏡検査は可能な限り施行するべきである。

### 3. 腹腔鏡下肝生検で得られた肝組織を用いた免疫組織学的研究の例

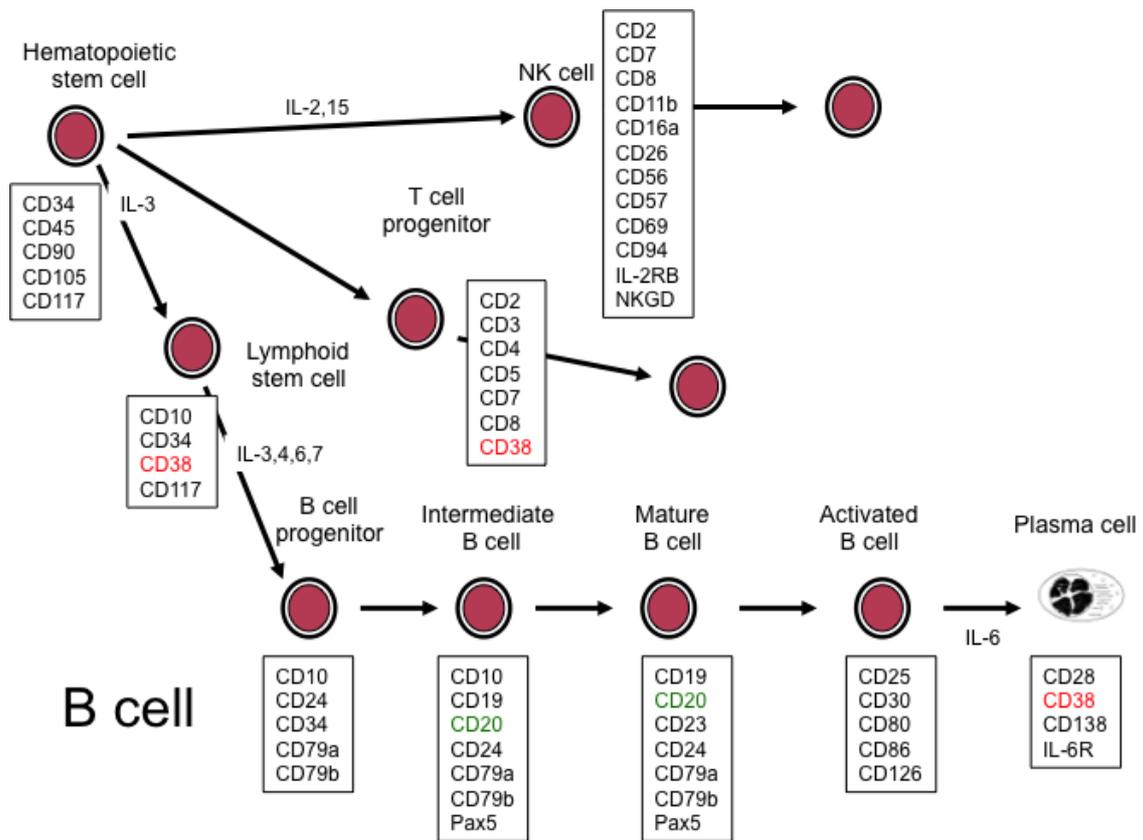
PBC においては、病変の主体である肝内胆管の変化が segmental に生じ、それぞれの胆管病変が時相を異にして進展するため、肝生検組織診断においてはできるだけ多くの門脈域を採取することが、より正確な病期診断を下す際に極めて重要である。通常腹腔鏡下肝生検で使用されるのは内径 21 ゲージのシルバーマン生検針であり、エコー下肝生検などで使用される吸引型の生検針や、true cut 型の生検針に比べて内径が太く、したがってより多くの門脈域を採取する事ができる<sup>4,5)</sup>点で、大きなアドバンテージを有している。

PBC の発症機序は未だ不明であるが、ある種の xenobiotics や、大腸菌などの菌体成分に対する分子相同性を介した自己抗原に対する交差反応性による自己免疫的機序などがその発症に関与している<sup>6)</sup>と推察される。

腹腔鏡下肝生検で採取したホルマリン固定パラフィン包埋肝組織切片上で、ペルオキシダーゼ標識酵素抗体法を用いて、免疫担当細胞である T 細胞、B 細胞、形質細胞などの肝組織内局在を検討することにより、PBC における胆管障害機序に免疫担当細胞がどのように関与しているかを検討することが可能<sup>7)</sup>である。

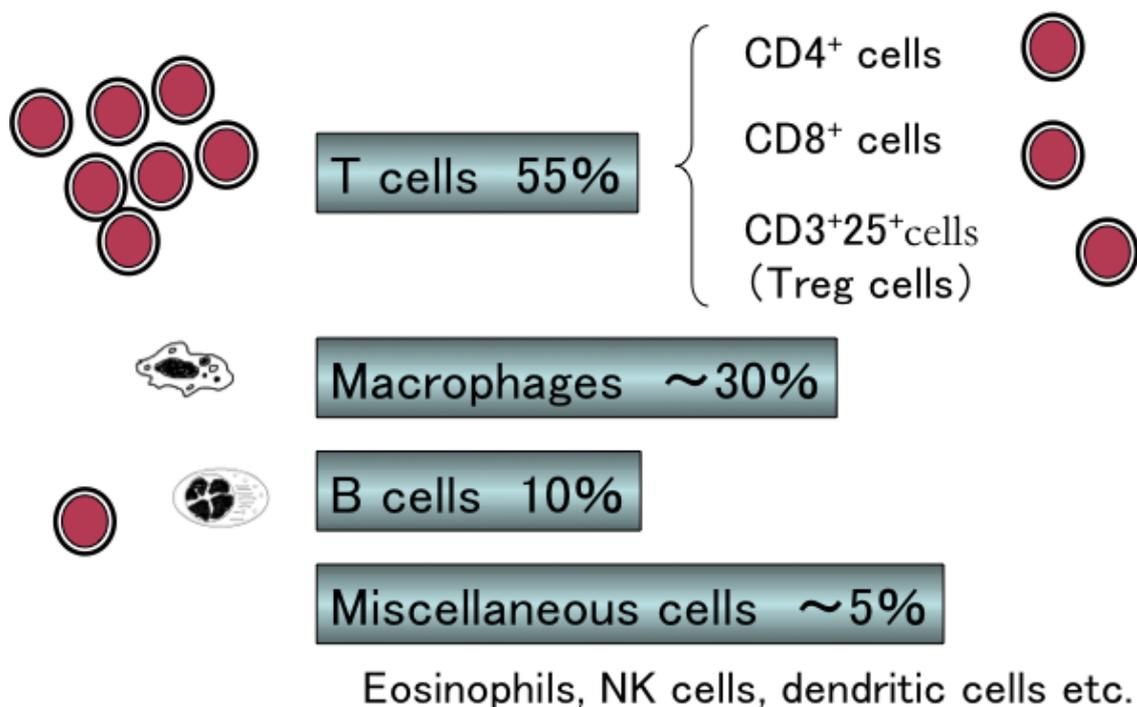
具体的には、CD3, CD4, CD8, CD20, CD38 に対するモノクローナル抗体を用いて、ABC (avidin-biotin peroxidase complex) 法でそれぞれ pan T 細胞、helper T 細胞、cytotoxic/suppressor T 細胞、B 細胞、形質細胞の肝組織内分布を、PBC を含む各種肝疾患で調べた。なお、図 6 で示すように、CD20 は intermediate B cell と mature B cell で陽性となり、CD38 は形質細胞のみならず、lymphoid stem cell と、T cell progenitor cell でも陽性を示すことが知られている。

図 6. CD20 と CD38 が陽性を示すリンパ球の各段階。CD20 は intermadiate B cell と mature B cell で陽性を示すが、CD38 は lymphoid stem cell、T cell progenitor、plasma cell で陽性となる。



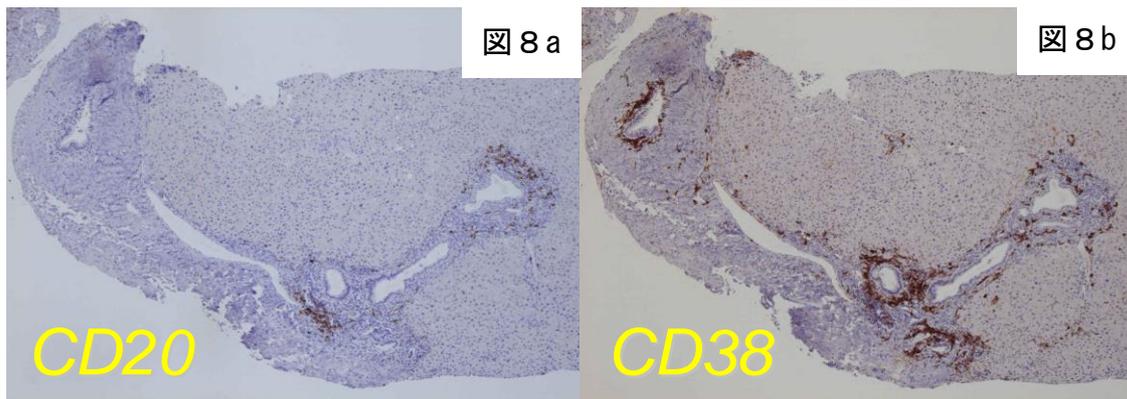
また、Gershwin ら<sup>8)</sup>によれば、PBC 肝における免疫担当細胞の割合は、T 細胞が 55%、マクロファージが約 30%、B 細胞が 10%、その他の細胞が約 5%とされている (図 7)。

図 7. PBC 肝において浸潤する免疫担当細胞の大まかな比率。(Gershwin ME, et al. Immunological Reviews 2000; 174: 210-225.)



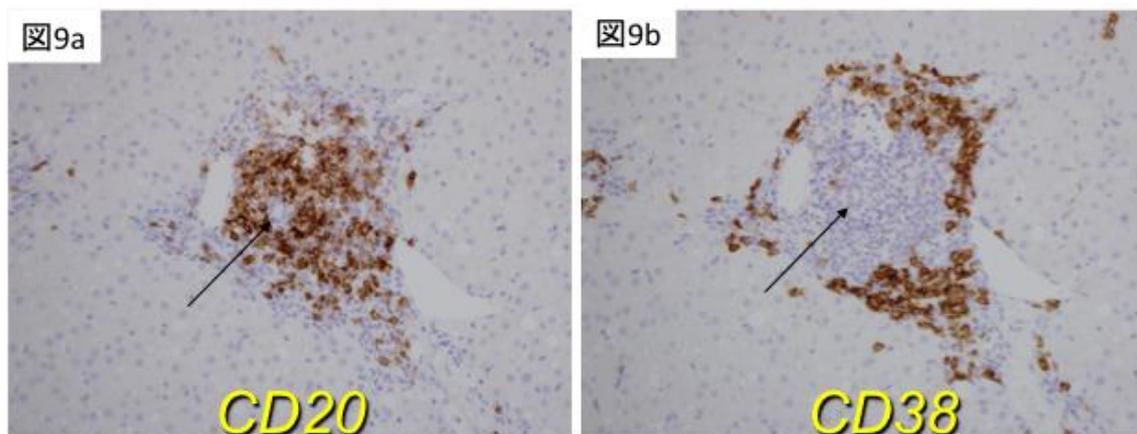
PBC 肝において、同じ B 細胞系統である CD20 および CD38 陽性形質細胞の肝組織内局在を連続切片上で比較検討する (図 8) と、比較的的特異的な分布を示す CD20 陽性の中間型ならびに成熟型 B 細胞が、抗体産生を主たる機能とするプロフェッショナルな抗体産生細胞である CD38 陽性の形質細胞へと成熟するにつれて、CNSDC を示す小葉間ならびに隔壁胆管周囲に集簇する像を観察した。なおこの際、吸引生検や Majima needle で採取される肝生検組織標本では標本のサイズが小さく、CNSDC を呈する小葉間ならびに隔壁胆管の一部しか採取できないことが多いが、腹腔鏡下肝生検で用いられるシルバーマン針で採取された肝組織標本は太く、小葉間胆管や隔壁胆管をその周囲の線維化した門脈域も含めて十分に採取できることが、本所見を得る上で必要であったと考えられる。CD38 陽性の形質細胞は CNSDC を示す小葉間ないしは隔壁胆管周囲において、胆管上皮細胞基底膜直下に集簇する。本所見はあたかも太陽周囲を取り囲むコロナ様に見えることから、本所見を **coronal arrangement (CA)** と名付けた。本所見は PBC の約 50% の症例に出現する。

図 8. PBC 肝における CD20 ならびに CD38 陽性細胞の肝組織内局在の比較検討。a. CD20 陽性の中間型ならびに成熟型 B 細胞は線維性に拡大した門脈域内において、比較的的特異的な分布を示す。b. CD38 陽性の形質細胞は CNSDC を示す小葉間ならびに隔壁胆管周囲にコロナ様に集簇する。



これに対し、C型慢性肝炎では線維性に拡大した門脈域にリンパ球を主体とする細胞浸潤をみるのが特徴的で、ときにはリンパ濾胞様の細胞浸潤を呈し、かかる際には濾胞中心にしばしば小葉間胆管が存在する。リンパ濾胞様の細胞浸潤は主としてCD20陽性のBリンパ球から構成されている。一方、CD38陽性の形質細胞はリンパ濾胞の外周を取り囲む様に浸潤し、リンパ濾胞の中心に位置する小葉間胆管からみると、B細胞の濾胞様の浸潤をへだてて、むしろ胆管から遠ざかる方向に浸潤していることがわかる。これはPBCで見られた所見とは全く逆であり、Bリンパ球が形質細胞へと成熟するに従って小葉間胆管から遠ざかり、肝実質方向へと浸潤することを示している。

図9. C型慢性肝炎の門脈域で、リンパ濾胞様細胞浸潤を示す部位におけるCD20ならびにCD38陽性細胞の局在の比較。a. 黒矢印で示す、小葉間胆管の周囲に濾胞様に浸潤するリンパ球は主としてCD20陽性である。b. CD38陽性の形質細胞は黒矢印で示す小葉間胆管周囲の濾胞様細胞浸潤部位には全く存在せず、濾胞外周を取り囲む様に、門脈域周辺部に局在する。すなわち、PBCでみられる方向とは逆の方向へ、Bリンパ球から抗体産生細胞への成熟と移動が行われていくことを示している。

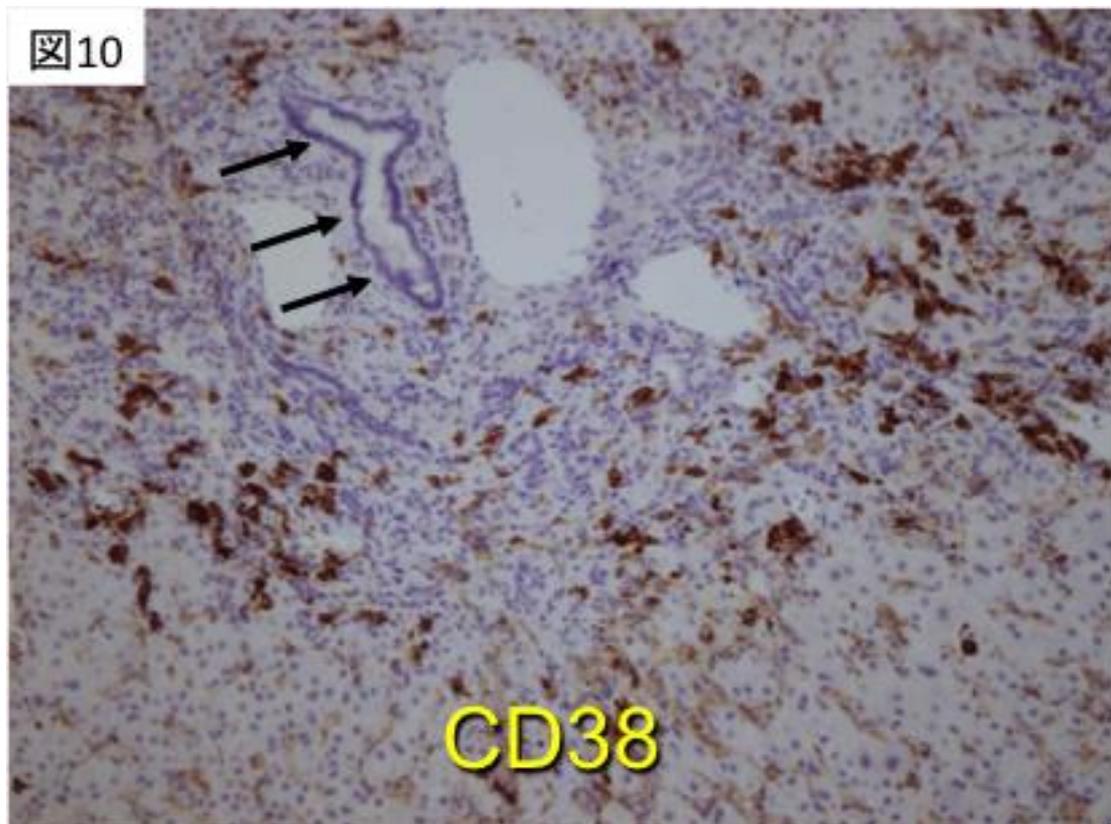


それではPBCと同じ自己免疫性肝疾患である自己免疫性肝炎や、原発性硬化性胆管炎で

はどうであろうか？

自己免疫性肝炎では CD38 陽性の形質細胞は、PBC とは異なり、門脈域の小葉間胆管周囲には殆ど存在せず、むしろ門脈域と肝実質域の境界部に存在する **interface hepatitis** の部位にびまん性かつ豊富に存在する（図 10）ことがわかる。

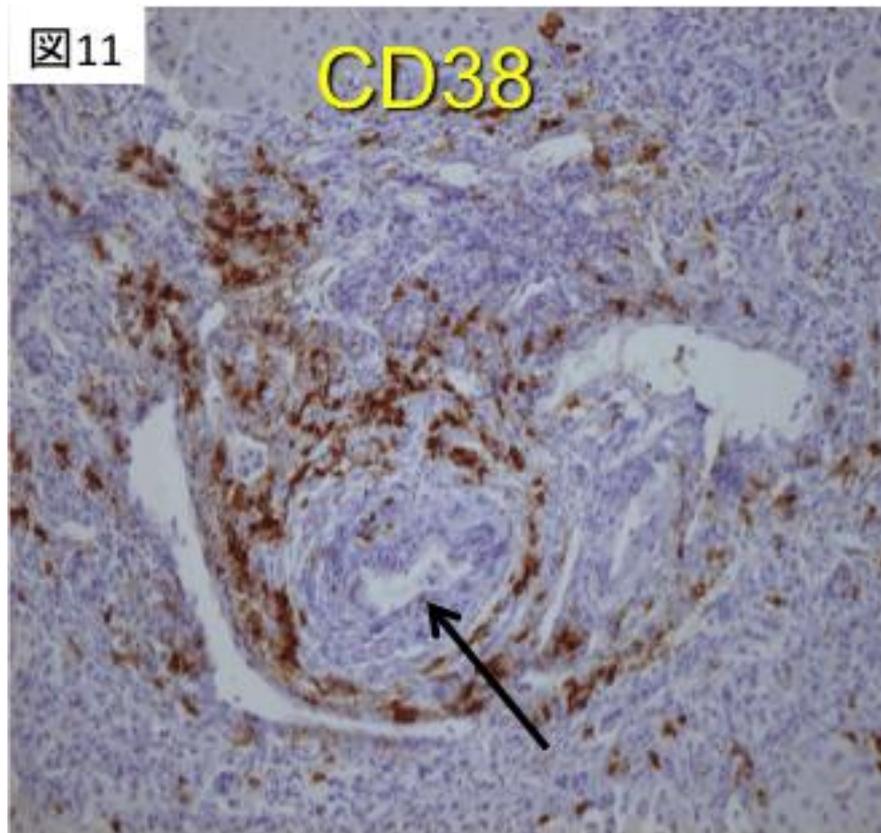
図 10. 自己免疫性肝炎における CD38 陽性の形質細胞の肝組織内局在。小葉間胆管を黒矢印で示す、CD38 陽性の形質細胞は小葉間胆管周囲には殆ど存在せず、線維性に拡大した門脈域と、肝実質域の境界部に存在する **interface hepatitis** の部位に多数浸潤していることがわかる。



さらに、原発性硬化性胆管炎では、同疾患に特徴的な所見であるとされる、小葉間胆管の周囲に増生する同心円状の厚い線維化（**onion skin-like fibrosis**）の周囲に、衛星状に CD38 陽性の形質細胞が集簇する像（図 11）を認める。本所見は PBC で認められる胆管上皮の基底膜直下に CD38 陽性細胞が集簇する像とは異なることから、PSC におけるこうした CD38 陽性形質細胞の集簇像を、**satellite-like arrangement** と名付けた。

図 11. 原発性硬化性胆管炎における CD38 陽性形質細胞の局在。黒矢印で示す、小葉間胆管の周囲には同心円状の厚い線維化（**onion skin-like fibrosis**）を認める。その周囲を取

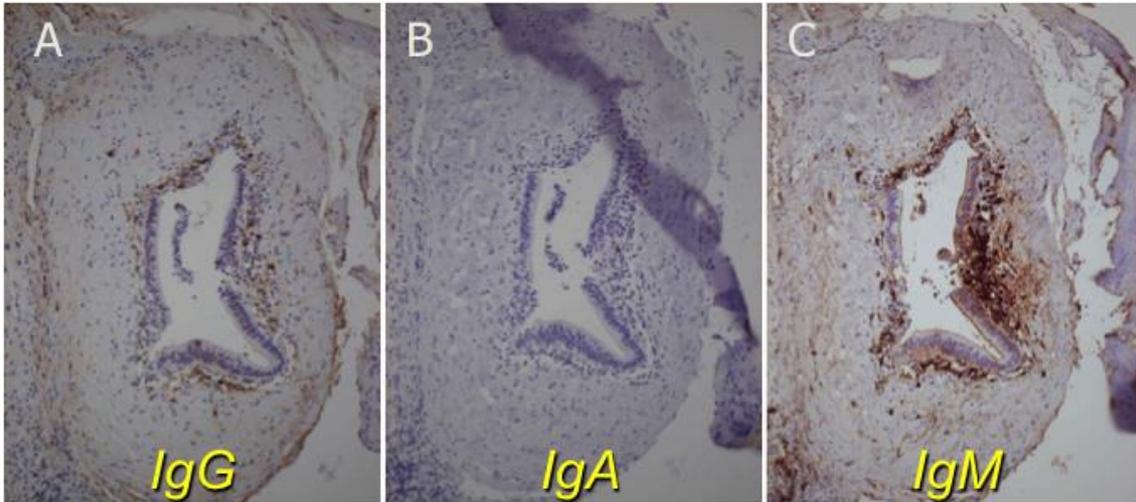
り囲む様に、CD38 陽性の形質細胞が集簇して浸潤する像を認める。本所見を **satellite-like arrangement** と名付けた。



以上のことから、PBC 肝において、CNSDC を示す小葉間ないしは隔壁胆管周囲に約 50% の頻度で出現する CD38 陽性形質細胞の **coronal arrangement** は PBC のみにみられる極めて特異的な所見であるといえる。

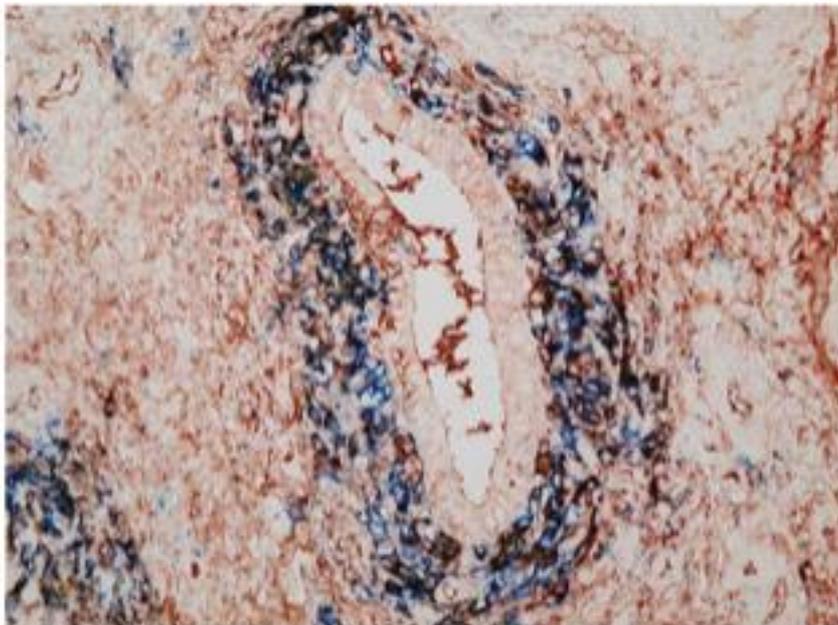
CD38 陽性細胞が本当に形質細胞であるならば、免疫グロブリン産生が証明されるはずである。また、免疫グロブリン産生が証明された場合、産生される免疫グロブリンが IgG であるのか、あるいは IgA や IgM であるのかが問題となる。それを知る目的で、IgG, IgA, IgM を特異的に検出するモノクローナル抗体を用いて、同様に免疫組織学的検討を行ってみる (図 12) と、CNSDC を示す胆管周囲に浸潤する **coronal arrangement** を示す形質細胞は IgG が軽度から中等度に陽性反応を示す一方、IgA は全く陰性であった。さらに、IgM は強陽性であった。したがって、これらの形質細胞は主として IgM、次いで IgG を産生していることが明らかである。

図 12. PBC 肝で、CNSDC を示す隔壁胆管周囲において **coronal arrangement** を示す CD38 陽性細胞は、主として IgM を産生する。IgG は軽度から中等度に産生されているが、IgA は認められない。



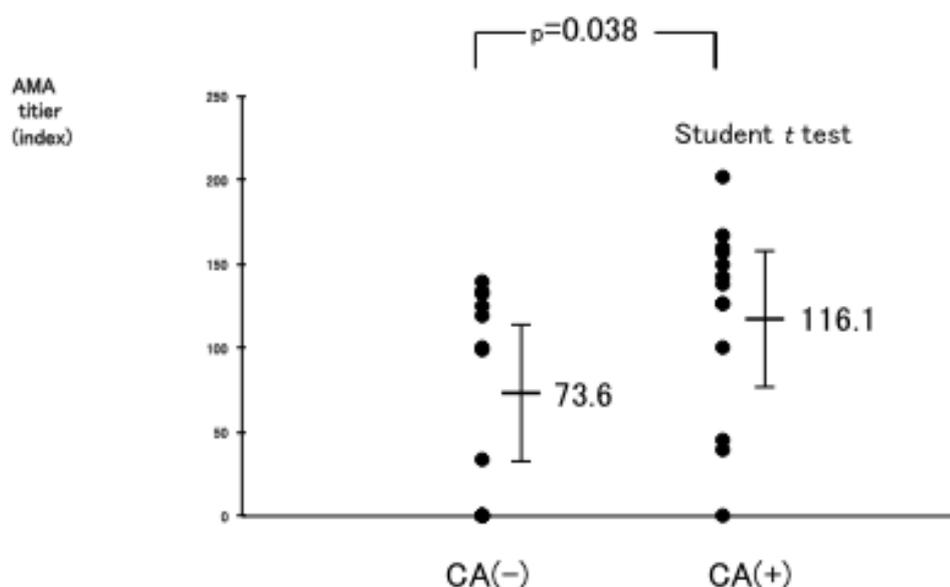
さらに、CD38 陽性の形質細胞が直接 IgM を産生しているかどうかを検討するために CD38 と IgM の二重染色を酵素抗体法で行ったところ、青色で示される CD38 陽性細胞の約 70%が、茶色で示す IgM 陽性を示した (図 13) ことから、①今回の検討で認められた CD38 陽性細胞が形質細胞であること、②coronal arrangement を示す CD38 陽性の形質細胞が主として IgM を産生すること、が明らかとなった。

図 13. PBC 肝で、CNSDC を示す隔壁胆管周囲において coronal arrangement を示す CD38 陽性細胞と IgM の酵素抗体法を用いた二重免疫染色。青色で示す CD38 陽性細胞の約 70% が、茶色で示す IgM 陽性を示す。



PBC の約 50%に認められる、CNSDC を示す小葉間胆管ないしは隔壁胆管周囲の CD38 陽性形質細胞からなる coronal arrangement の有無と、臨床検査成績などの各種パラメーターとの関連を検討した結果、図 14 に示すように、抗ミトコンドリア M2 抗体 (antimitochondrial M2 antibodies, AMA-M2) の抗体価 (インデックス) と有意の差を持って正の相関を示した。

図 14. CD38 陽性形質細胞の CA(coronal arrangement)の有無と、抗ミトコンドリア M2 抗体の抗体価 (インデックス) との相関。CA 陽性群は CA 陰性群に比べて M2 抗体価が有意に高値を示した。



以上の結果から次のようなことが言える。①PBC 肝において、CNSDC を示す小葉間ないしは隔壁胆管周囲の胆管上皮基底膜直下に CD38 陽性の形質細胞が集簇する像 (**coronal arrangement**) を約 50%の例に認める。②CD38 陽性形質細胞の前駆細胞である CD20 陽性の中間型ならびに成熟 B 細胞は門脈域において非特異的な分布を示すことから、CD20 陽性 B 細胞から CD38 陽性形質細胞 (抗体産生を行うプロフェッショナル細胞) へと成熟する過程において、B 細胞が胆管周囲へと移動し、胆管基底膜直下に集簇する、③coronal arrangement を示す CD38 陽性形質細胞は主として IgM を産生し、IgG も少量から中等量に産生するが、IgA は産生しない、③PBC 以外の肝疾患ではこの様な胆管上皮基底膜直下への CD38 陽性細胞の集簇像を認めないことから、本所見は PBC において特徴的であり、PBC における CNSDC の成立に深く関わっている可能性がある。

今後の検討課題は、①本検討で認められた CD38 陽性形質細胞が産生する抗体、主として IgM 抗体が、PBC において特異的に認められる抗 PDC-E2 complex に対する抗体（抗 M2 抗体）であるかどうか、②これらの形質細胞が産生する抗体が CNSDC の成立機序にどのように関わっているか、である。

下田らは CNSDC 周囲に顕著に浸潤した形質細胞が自己抗原の提示に関与している可能性を指摘<sup>6)</sup>している。

さらに PBC の進行に関わる IL-12/Th1 と IL-23/Th17 の重要性、とりわけ PBC が進行するにつれて、障害胆管周囲における浸潤リンパ球が Th 1 から Th17 へとシフトしていくことが病変の進展にとって重要であり、このことが治療のターゲットとなり得る<sup>9)</sup>ことが、腹腔鏡下肝生検で得られた肝組織を含む検体を用いた免疫組織科学的検討から最近明らかとなった。

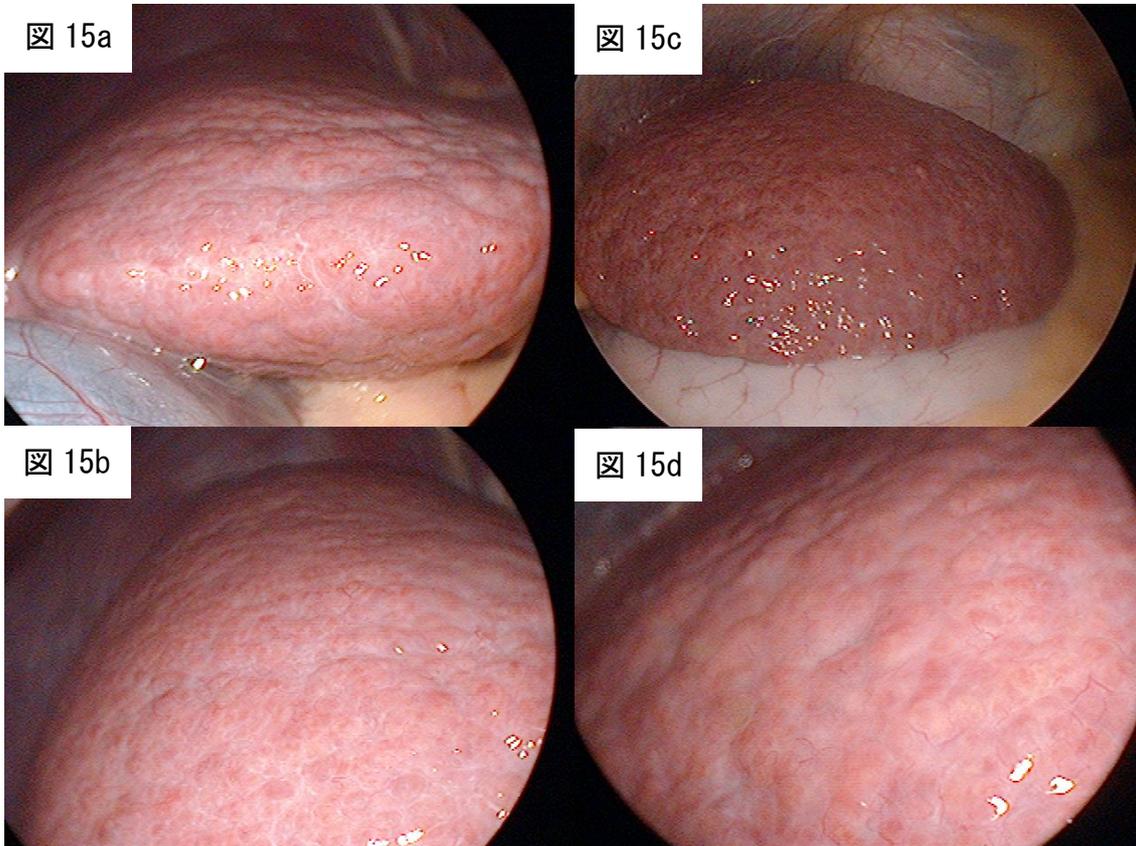
#### 4. 非アルコール性脂肪性肝炎の腹腔鏡ならびに肝組織所見

1980 年に Mayo Clinic の Ludwig が、非飲酒者にみられる、アルコール性肝炎と鑑別困難な組織像を示す疾患を 20 症例報告<sup>10)</sup>し、非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）と名付けた。近年のわが国における食生活の欧米化などにより、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病などのいくつか、あるいはすべてを同時に有する、いわゆるメタボリック症候群が激増し、肝臓における同症候群の表現型と言える非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）が増加し、その約 10%に当たるとされる NASH も、自然経過で肝硬変、肝細胞癌にまで進展する肝疾患として注目を浴びるようになっている。

NASH の腹腔鏡所見の典型例<sup>11,12)</sup>を図 15 に示す。肝は両葉ともに腫大し、肝縁は鈍化が著明で、本例のように肝硬変にまで進展している場合、肝表面には白色紋理による細かく規則的な区域化と、垂小葉性の結節形成を特徴とする。肝の色調は、本来の肝表面の色調である赤褐色調に加えて、黄色調、暗赤色調などの多彩な色調が混在し、肝表面の門脈枝はやや怒張して目立つ。

図 15. 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の腹腔鏡像。a. 肝右葉中景。肝縁は鈍化し、肝表面には垂小葉性の結節形成を認める。また、横走る溝状陥凹が目立つ。b. 肝右葉の近接像。黄色調、暗赤色調、肝本来の色調である赤褐色調の区域化が混在して認められる。陥凹部は線維化を反映して、白色調である。c. 肝左葉の中景。肝左葉は腫大し、肝縁は右葉同様鈍化している。肝表面には垂小葉性の結節形成を認める。d. 肝左葉の近接像。黄色調、暗赤色調、肝本来の赤褐色調の垂小葉性の区域化が肝右葉同様著明であり、陥凹部は

線維化を反映して、肝右葉同様白色調を呈している。

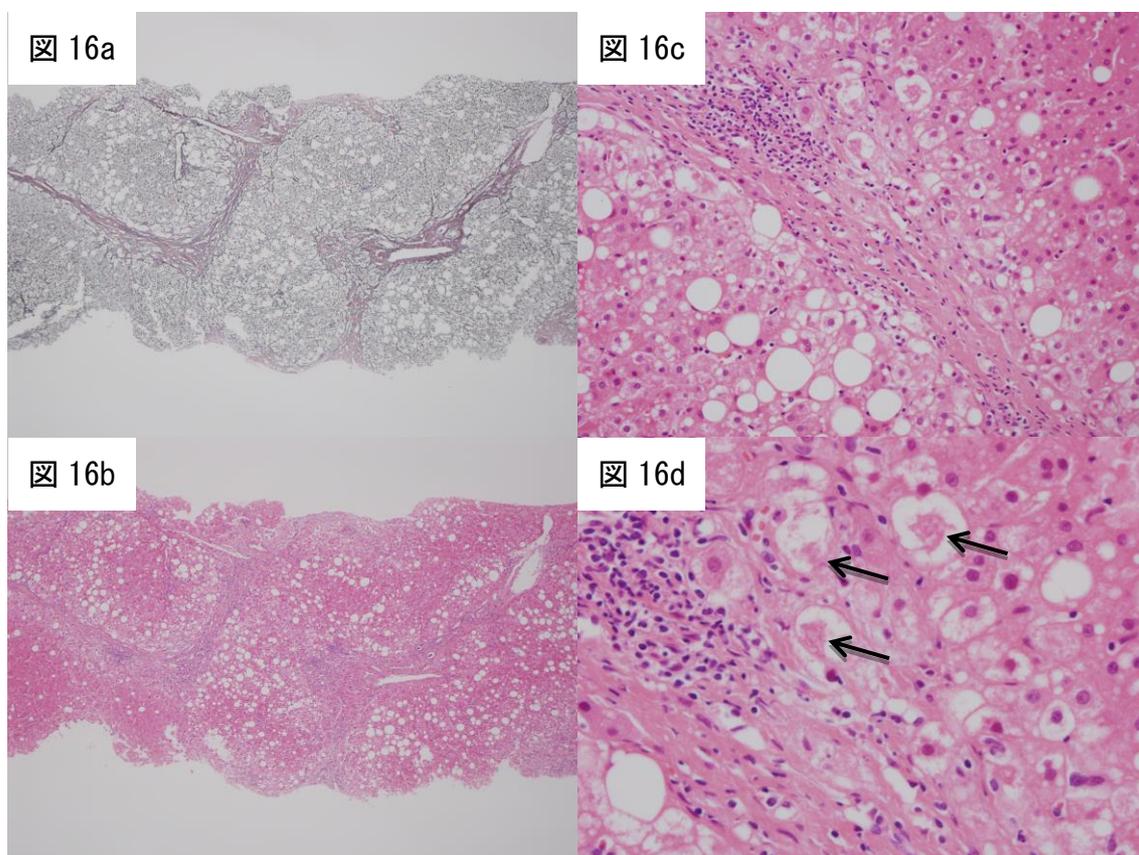


肝組織所見（図 16）では線維化が進行して、小葉構造は改築されているか、もしくは部分的に垂小葉性の結節形成を認める。肝実質には大小の脂肪滴からなる脂肪変性を高度に認めるが、その局在は遍在化<sup>13)</sup>している。門脈域には単核球を中心とした炎症性細胞浸潤が目立ち、所によっては interface hepatitis を認める。肝実質の肝細胞には風船化 (ballooning) が目立ち、風船化した肝細胞内にはマロリー体 (Mallory-Denk bodies) を認める。NASH において門脈域および肝実質に浸潤する炎症性細胞は一般に単核球優位であるが、NASH と組織学的に鑑別困難とされる急性アルコール性肝炎では肝実質内に好中球の浸潤を認めることが多く、好中球浸潤による肝実質障害の存在が想定される<sup>14-16)</sup>ことから、この点が NASH との鑑別点となる。

NASH については、NAFLD からの進展による通常の発症のほか、C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療後に発症する例<sup>17)</sup>や、自己免疫性肝炎との鑑別診断に腹腔鏡下肝

生検を要した例を報告<sup>18)</sup>しており、NASHの病態生理を考察する際や、診断するに当たって留意すべきと思われる。

図 16. NASH の肝組織所見。a. 線維染色では門脈域の線維化により小葉構造は改築されている。鍍銀染色標本、x10。 b. HE 染色標本では大小の脂肪滴からなる脂肪変性が高度であるが、脂肪変性は遍在化している。HE 染色標本、x10。 c. 拡大を上げて観察すると、線維性隔壁内には単核球を中心とする炎症性細胞浸潤を認める。肝細胞は風船様に膨化 (ballooning) し、膨化した肝細胞内には好酸性の封入体を認める。HE 染色標本、x25。 d. さらに拡大を上げて観察すると、肝細胞内に認められる好酸性の封入体 (黒矢印) はマロリー体であることがわかる。HE 染色標本、x50。



## 5. おわりに

今後、ウイルス性慢性肝疾患に対する DAA などを用いた抗ウイルス療法の進歩により、わが国で最も多い肝疾患であったウイルス性慢性肝疾患は減少していくことが予想されるが、食生活の欧米化などによる NAFLD の増加により、その約 10%にみられる NASH などからの硬変化、肝細胞癌の発生の増加が危惧される。今後のさらなる肝臓病学の発展により、こうした疾患に対する有効な治療法が開発されることを期待したい。

## 文献

1. 高橋 達、三浦智史、山際 訓. 腹膜疾患における腹腔鏡の意義. 肝胆膵 2014; 69: 255-264.
2. 畑 耕治郎、渡辺俊明、高橋 達、朴 鐘千、滝沢英昭、山田慎二、鶴谷 孝、阿部 毅彦、斉藤貴史、秋谷正彦、上村朝輝、朝倉 均. 原発正胆汁性肝硬変の腹腔鏡所見に関する検討 -特に肝表面像の非典型例について- Gastroenterological Endoscopy 1990; 32: 502-509.
3. 川村 正、市田文弘. 原発性胆汁性肝硬変 肝胆膵 1984; 8: 107-115.
4. 高橋 達、早川晃史、田中泰樹、桑名謙治、伊藤信市、内藤 彰、田代知子、佐藤知巳、松井 茂、五十川 修、朝倉 均. Majima Needle による慢性肝疾患の診断能に関する腹腔鏡直視下肝生検法を用いた検討. 新潟医学会雑誌 1995; 109: 286-296.
5. 高橋 達、桑名謙治、伊藤信市、内藤 彰、田代知子、佐藤知巳、松井 茂、五十川 修、上村朝輝. 病理組織学的にみた腹腔鏡の存在意義 -エコー下肝生検との対比- 消化器内視鏡 1994; 6: 1729-1734.
6. 下田慎治、中村 稔、石橋大海. PBC の発症機序. 肝臓 2013; 54: 676-681.
7. Takahashi T, Miura T, Nakamura J, Yamada S, Miura T, Yanagi M, Matsuda Y, Usuda H, Emura I, Tsuneyama K, He X-S, Gershwin ME. Plasma cells and the chronic nonsuppurative destructive cholangitis of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012, 55: 846-855.
8. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A, Rowley MJ, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. Immunological Reviews 2000; 174: 210-225.
9. Yang C-Y, Ma X, Tsuneyama K, Huang S, Takahashi T, Chalasani NP, Bowlus CL, Yang G-X, Leung PSC, Ansari AA, Wu L, Coppel RL, Gershwin ME. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: Implications for therapy. Hepatology 2014; 59: 1944-1953.
10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980; 55: 434-438.
11. 高橋 達、青柳 豊. ASH の肝表面像 -NASH との異同-. 消化器内視鏡 2005; 17: 49-61.

12. 大竹寛雄、橋本悦子、高橋 達、前山史朗、伊藤信康. 座談会 腹腔鏡からみた NASH. 消化器内視鏡 2005; 17: 89-104.
13. 高橋 達、渡辺俊明、柴山隆男、渡辺悟志、渡辺省三、川村 正、市田文弘. アルコール性肝障害の腹腔鏡像 -特に線維化との関連について- 腹腔鏡 1983; 2: 12-16.
14. Takahashi T, Kamimura T, Ichida F. Ultrastructural findings on polymorphonuclear leucocyte infiltration and acute hepatocellular damage in alcoholic hepatitis. Liver 1987; 7: 347-358.
15. Takahashi T, So-Wan T, Kamimura T, Asakura H. Infiltrating polymorphonuclear leukocytes and apoptotic bodies derived from hepatocytes but not from ballooning hepatocytes containing Mallory bodies show nuclear DNA fragmentation in alcoholic hepatitis. Alcoholism: Clin Exp Res 2000; 24: 68S-73S.
16. 高橋 達. 好中球浸潤. 肝胆膵 特大号「肝と免疫」 2002; 45: 733-741.
17. 高橋 達、栗田 聡、大越章吾、青柳 豊. インターフェロン著効後も肝機能異常が続き、組織学的に非アルコール性脂肪性肝炎と診断した C 型慢性肝炎の 1 例. 肝臓 2003; 44: 552-558.
18. 高橋 達、横山 恒、三浦智史、中村潤一郎、山田聡志、三浦 努、柳 雅彦. 自己免疫性肝炎が疑われ、腹腔鏡肝生検により非アルコール性脂肪性肝炎と診断し得た 1 例. 肝臓 2010; 51: 65-70.