

# 論文目録

岐阜大学

報告番号	乙第767号	氏名	池田健次
<b>主論文</b>			
		肝動脈塞栓術を反復施行した肝細胞癌の治療抵抗性に関する臨床的研究	1冊
		平成3年11月発行 岐阜大医紀 39(6):559~574	
<b>参考論文</b>			
1)		HBc抗体からみた肝癌発生頻度についての検討	1冊
		昭和57年11月発行 肝臓 23(11):1356	
2)		Seldinger法によるTAE不能例に対する開腹TAEの試み	1冊
		昭和58年12月発行 肝臓 24(12):1438~1445	
3)		肝癌に対するtranscatheter arterial embolization therapyの評価	1冊
		昭和59年2月発行 日消誌 81(2):249~253	
4)		肝癌に対する動脈塞栓術後の肝動脈主幹部閉塞と肝動脈spasmとの関連について	1冊
		昭和59年9月発行 肝臓 25(9):1153~1159	
5)		好酸球増多と好酸球浸潤を伴った再発性肝障害の1例	1冊
		昭和60年7月発行 日消誌 82(7):1791~1794	
6)		ステロイド剤投与を契機に骨転移巣の退縮をみた肝細胞癌の1例	1冊
		昭和61年3月発行 肝臓 27(3):359~365	
7)		肝硬変非合併肝細胞癌の検討	1冊
		—特に、早期発見の問題について—	
		昭和61年10月発行 肝臓 27(10):1424~1430	
8)		頻回肝動脈塞栓術による肝細胞癌の治療	1冊
		—特に「3か月毎」治療の意義について—	
		昭和61年12月発行 日消誌 83(12):2563~2570	
9)		肝動脈塞栓術の食道静脈瘤に及ぼす影響	1冊
		昭和61年12月発行 Gastroenterol Endoscopy 28(12):3073~3077	

- |  |    |
|--|----|
| 10) 肝細胞癌に対する内服抗癌剤療法の効果と副作用<br>— 特に肝機能悪化の問題について —<br>昭和62年10月発行 日消誌 84(10) : 2377 ~ 2385  | 1冊 |
| 11) 肝動脈塞栓術に伴う胃十二指腸病変<br>— 86例の治療前後の内視鏡所見と発生病変の内視鏡的分類 —<br>昭和63年4月発行 Gastroenterol Endoscopy, 30(4) : 683 ~ 690   | 1冊 |
| 12) 肝細胞癌症例に対する長期5-FU製剤投与の副作用と副作用発現の背景因子<br>— 抗癌剤の血中濃度との関係について —<br>昭和63年11月発行 日消誌 85(11) : 2411 ~ 2419   | 1冊 |
| 13) 肝動脈塞栓術施行後の肝癌の「寛解」状態の意義と5年生存との関連について<br>平成元年9月発行 日消誌 86(9) : 2215 ~ 2222  | 1冊 |
| 14) 肝動脈塞栓術施行肝細胞癌にエタノール注入療法を併用する臨床的意義と治療効果<br>— 特に、多発例に対する有用性の検討 —<br>平成3年11月発行 日癌治 26(11) : 2402 ~ 2409  | 1冊 |
| 15) Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma.<br>An analysis by Cox proportional hazard model<br>平成3年11月発行 Cancer, 68 : 2150 ~ 2154 | 1冊 |



# 主論文

③

岐阜大学医学部紀要

第 39 卷 6 号 別 刷

平成 3 年 11 月

## 肝動脈塞栓術を反復施行した肝細胞癌の 治療抵抗性に関する臨床的研究

池 田 健 次

岐阜大学医学部第一内科学教室（主任：武藤泰敏教授）

A Clinical Study on Manifestation of Resistance to the Therapy  
in Hepatocellular Carcinoma during the Treatment  
of Transcatheter Arterial Embolization

Kenji IKEDA

*1st Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine*  
(Director : Prof. Y. MUTO)

Reprinted from  
ACTA SCHOLAE MEDICINALIS UNIVERSITATIS IN GIFU  
Vol. 39 No. 6 November 1991.

## 肝動脈塞栓術を反復施行した肝細胞癌の 治療抵抗性に関する臨床的研究

池田 健次

岐阜大学医学部第一内科学教室 (主任: 武藤泰敏教授)

A Clinical Study on Manifestation of Resistance to the Therapy  
in Hepatocellular Carcinoma during the Treatment  
of Transcatheter Arterial Embolization

Kenji IKEDA

*1st Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine  
(Director: Prof. Y. MUTO)*

One hundred and eighty-seven patients with hepatocellular carcinoma (HCC) were treated by transcatheter arterial embolization (TAE) as repeatedly as possible. Survival rates at the end of the first, third and fifth year were 78.7%, 40.1% and 19.2%, respectively.

Eighty seven patients have died of growth of cancer in the liver until now. Out of them, 48 patients exhibited 'turning point' of effectiveness to the treatment in their clinical courses; although their cancers were successfully controlled by TAE at first, rapid tumor growth suddenly occurred at a point of time resisting to repeated therapy thereafter. Among 36 cases showing 'turning point' whose alpha-fetoprotein (AFP) values were considered to be exact tumor markers, 34 patients showed exponential increase of AFP after that point in spite of therapy repetition. Morphological features of the tumor at the beginning of aggravation were small multiple intrahepatic dissemination and ill-demarcated infiltrating growth with portal vein invasion. Although the former was commonly found in cases without parasitic blood supply other than original hepatic arteries, the latter was often found in patients with the development of parasitic arteries to the tumors. Transformation of the morphological appearance of the tumor to multiple intrahepatic dissemination was, therefore, assumed to be an expression of malignant character of the liver tumor even in natural course.

In conclusion, repeated TAE is an effective measure for the prolongation of the survival time in patients with HCC, but 'turning point' during the course of the treatment should be avoided and managed by more intensive way of therapy.

### 緒 言

肝細胞癌(肝癌)は、B型肝炎・C型肝炎の疫学的分布に一致して、アジア・アフリカの諸国での発生が高率で、わが国でも欧米に比べてその発生率が高い。肝癌はわが国の男性癌死亡の中では、

胃癌・肺癌について第3位に位置し、現在も増加の傾向が続いている。

肝癌は実質臓器に発生する固形腫瘍で、肺癌などと同様、切除療法に際しては担癌実質の損失を伴い、必ずしも外科的治療が可能とは限らない。また、日本の肝癌の特徴として、これが80ないし

1991年9月4日受理

90%もの高率に肝硬変を合併することが知られており、これも切除療法を行うことを妨げる要因となっている。さらに、腫瘍そのものの性格から、初期より多発性であったり、早期より門脈浸潤を呈するなど外科的手技を困難にすることもしばしばである<sup>1)</sup>。最近では腹部超音波検査 (ultrasonography, 以下USと略) やX線CT検査などの画像診断法の進歩が著しく、より小型の肝癌が発見されるようになってきている。しかし上記のような理由で、必ずしも外科切除が可能とは限らず、全国集計でも約3割の肝癌が切除されているに過ぎない<sup>1)</sup>。

このような外科切除不能の肝癌症例に対しては、種々の物質<sup>2)3)</sup>で肝動脈末梢部を塞栓する肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization therapy, 以下TAEと略) が効果的で、臨床的有効性に関しては既に数多くの発表がなされている<sup>4)~10)</sup>。また、TAE後に肝切除術を施行した症例ではその組織学的な壊死効果の確認もなされている<sup>11)12)</sup>。しかし、TAEはただ一度の治療で十分な治療効果が挙げられるものではなく、腫瘍の壊死程度や増大傾向をきめ細かく監視しながら、追加治療を繰り返し行っていくことが必要である<sup>13)~15)</sup>。実際、このように反復してTAEを行うと、多くの症例では肝癌を十分な壊死状態とすることができ、腫瘍の良好なコントロール状態の維持を通じて、生存期間の明らかな延長を得ることができる<sup>16)</sup>。

しかし一部の症例では、治療初期にはTAEによる十分な腫瘍壊死効果があったのにある時点から治療効果が失われ、腫瘍がTAEに対して抵抗性を獲得したかにみえる現象がしばしばみられる。

本論文では、肝癌に対してTAE療法を行った症例のうち、肝内の肝癌が反復治療経過中にTAEに対して抵抗性を示してきた約3割の症例を取り上げ、TAEの限界という観点からその臨床的検討を行った。

対 象

対象は、1980年6月から1990年3月までの間

に、虎の門病院消化器科で肝癌と診断され、TAEのみで治療された187例とした。症例の年齢は39歳から89歳で、その中央値は61歳であった。性別では男性144例、女性43例であった。

症例のうち、肝癌診断時に肝硬変を合併していたのは179例(95.7%)で、このうち腹水または脳症既往を有する非代償期症例は40例で、全体の21.4%を占めた。HBs抗原陽性例は23例(12.3%)、C100-3抗体(HCV抗体)は初診時血清を測定できた157例中115例(73.2%)に陽性で、両者ともに陽性であったのは3例であった。過去に輸血を受けた既往のある症例は58例(31.0%)であった。また、1日3合を20年間以上飲んでいただけの大酒家症例は58例(31.0%)あり、HBs抗原・C100-3抗体がいずれも陰性で上記の大酒歴を有した症例は7例(3.7%)であった。

対象症例の肝癌の状態としては、単発78例(41.7%)、多発109例(58.3%)で、多発例中2区域以上の多発例は76例(40.6%)であった。腫瘍の最大径(多発例の場合には最大の腫瘍の直径)は7mmから250mmで、その中央値は46mmであった。治療前の画像診断上、門脈浸潤がみとめられたのは25例(13.4%)で、門脈本幹浸潤5例、左右一次分枝浸潤8例、二次分枝浸潤6例、三次分枝浸潤6例であった。画像上明らかな被膜を有した症例は82例(43.9%)であった。また、TAE治療開始時にすでに遠隔転移を有していたのは7例(3.7%)であった。

方 法

I. 肝癌の診断

肝癌の診断は、US、X線CT、血管造影の3種の画像診断上典型的なもので、少なくとも血管造影上明らかな腫瘍濃染像が得られることをもって診断した。肝癌の画像診断上の型および病期分類などの表記は、日本肝癌研究会の記載方法<sup>17)</sup>に従った。

II. TAEの方法と治療効果判定

TAEは原則としてセルジンガー法によって行い、固有肝動脈より末梢にカテーテルを進め、これよりセラチンスポンジ細片を塞栓する方法とし

た。187例中184例では、塞栓の際に、マイトマイ Aulnay-sous-bois, France)の併用を行い<sup>18)</sup>、ゼシンC 4ないし30mg、アドリアマイシンもしくはラチンスポンジ細片塞栓の前に肝動脈より注入した。また、96例では壊死効果増強の目的としてエピアドリアマイシン10ないし40mgの動注を併用した。また、96例では壊死効果増強の目的

は、TAE施行2ないし6週間後のX線CTによ

表1 肝動脈塞栓術施行後肝癌の治療効果判定基準

	Tumor necrosis rate	Necrotic area of tumor mass
complete necrosis		100%
good necrosis		≥70%
poor necrosis		<70%
none		0

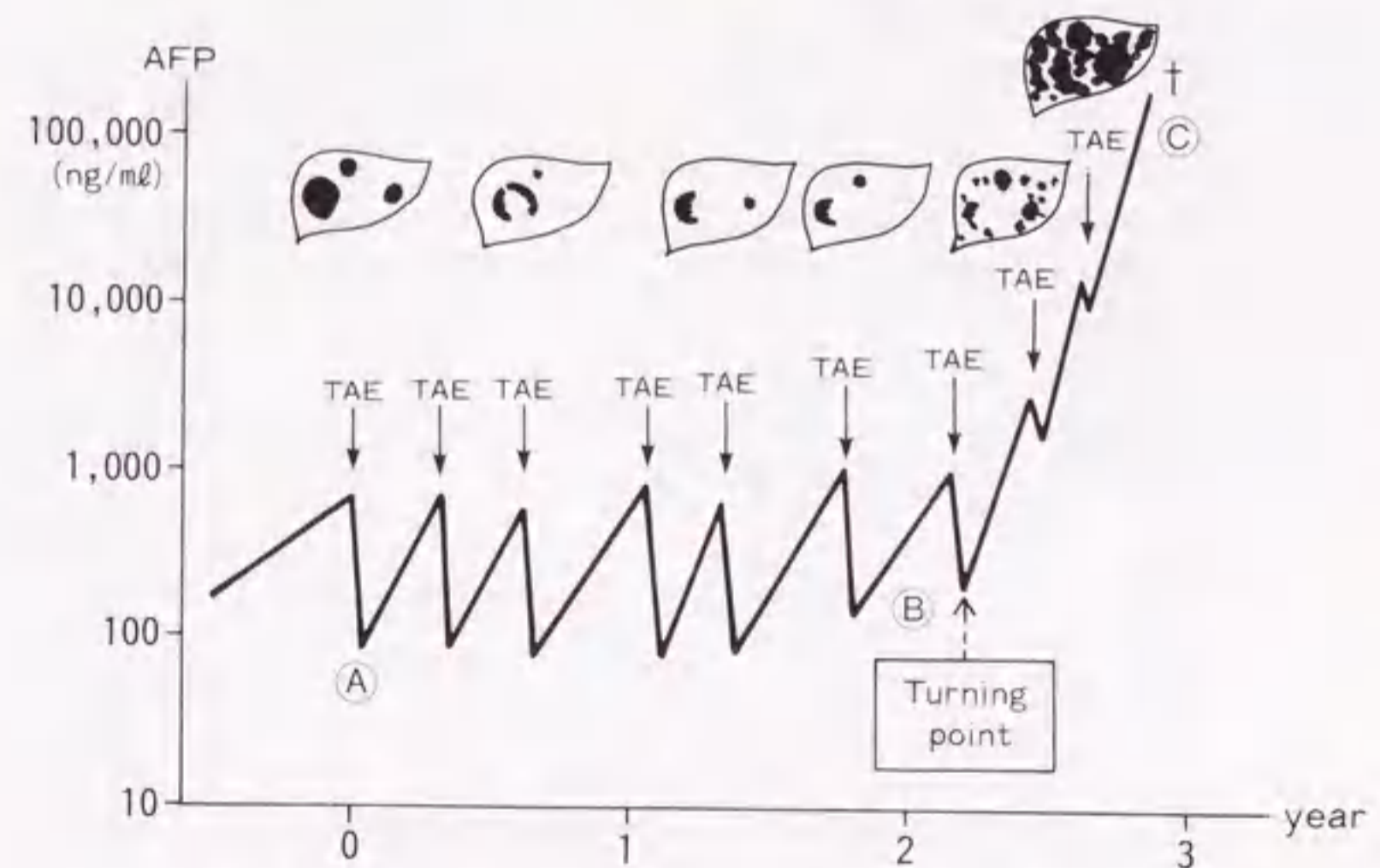


図1 反復肝動脈塞栓術施行肝癌の経過中にみられる変曲点の定義

る肝癌の造影剤 enhancement の状態により行った<sup>19)</sup>。治療効果の分類は以下の4段階に分類した。すなわち、著効または完全壊死 complete necrosis (画像上腫瘍が完全壊死であるとみなされる)、良好 good necrosis (画像上腫瘍の70%以上が壊死に陥ったとみなされる)、不良 poor necrosis (画像上腫瘍の70%未満のみが壊死に陥ったとみなされる)、無効 none (壊死効果がないか、腫瘍の増大・増加をみる) の4段階とした。

TAE 治療後のX線CTによる画像で、肝癌が著効ではないと判定された場合には、原則として3ないし4か月後にTAEを追加施行することとした。

III. 「変曲点」の定義とα-フェトプロテイン

反復TAE治療を施行していた肝癌の経過中、治療開始初期には腫瘍増大を有効に抑制できていたものが、ある時点を境に、TAE不応性の急速な腫瘍増大が起こり、結局腫瘍死に至る病態がある。このように、腫瘍がTAEに対して抵抗性を示し臨床的態度の明確に変化していく転換点を「変曲点」(turning point)と定義する。

α-フェトプロテイン(以下、AFPと略)産生性腫瘍では、通常この変曲点の際に指数関数的なAFPの急上昇を伴う(図1)。

変曲点の検討のためにAFP値の測定は1か月に1回以上行い、経過中に1度でもAFP値が50ng/ml以上となった症例に対しては、全例片対数グラフでAFPの経時的变化を検討した。画像上

の変曲点に、AFPの急上昇の開始点が一致する症例では以下のようにAFPの量的表現を行った。

治療開始初期に腫瘍増殖がTAEにより良好にコントロールされておりlog<sub>10</sub>(AFP)の増加が殆ど見られない時期(A-B)のAFP値の曲線を回帰式

$$y = \log(\text{AFP}) = a \cdot t + b$$

に近似し、これが近似回帰式

$$y = \log(\text{AFP}) = c \cdot t + d$$

に変化する点(B)がAFPの変曲点とした。変曲点から死亡に至るまでの期間(B-C)の傾きcは、当然変曲点に至るまでの期間(A-B)の傾きaよりも常に大きいものとした。

IV. 統計的検討

単変量の統計的検討は、signed-ranks test (Wilcoxon検定), χ<sup>2</sup>検定によって行い、有意水準5%をもって有意とした。累積生存率の算出はKaplan-Meier法<sup>20)</sup>によった。変曲点という臨床的事象の発生に関わる因子の分析には多重ロジスティック回帰による分析を行い、有意水準5%をもって有意とした。統計計算は、SASのコンピュータプログラム<sup>21)</sup>により行った。

結 果

1. 反復肝動脈塞栓術(TAE)施行の意義

1) 症例提示

症例1(T.K.): 51歳、男性(図2)。1983年4月、肝硬変として経過観察中、肝右葉

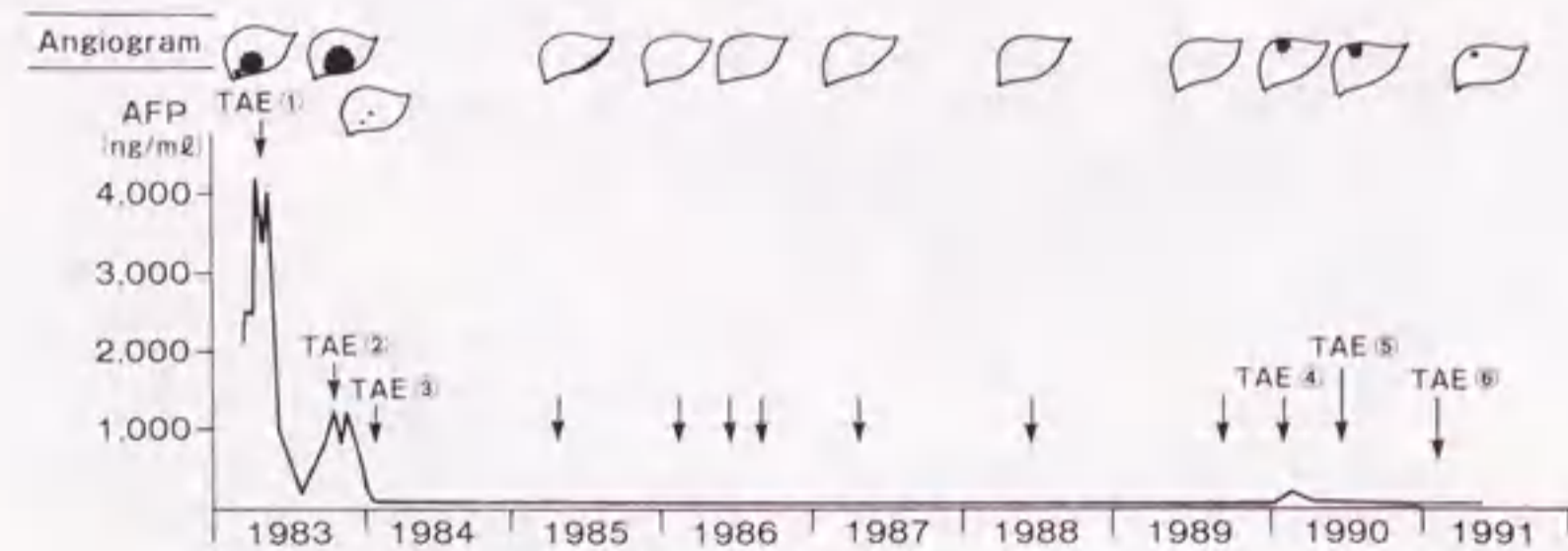


図2 症例1(T.K.)の臨床経過

後区域S<sub>6</sub>に娘結節を伴う直径45mmの肝癌が発見された。AFPは4,200ng/ml。同年5月16日、血管造影で肝癌と確診され、第1回目のTAEを施行した。AFPはいったん低下したが、9月より再上昇をはじめ、同年10月27日に第2回目のTAEを行うこととなった。このとき、肝癌は直径75mmに増大し、しかも境界不鮮明で浸潤型発育の形となったことが疑われた。この約3か月後の1984年1月31日には、第3回目のTAEを引き続き行った。初回TAE後約11か月経過した1984年4月11日の血管造影では、腫瘍濃染像は全く消失し初めて著効状態が得られた。この後、繰り返し行ったX線CT検査では腫瘍部の造影剤 enhancement は全くみられなくなり、年に1ないし2回施行した血管造影でも腫瘍濃染像は持続的に消失した。これと並行して、AFPは1984年3月以後全く正常化し、10ng/ml以下が持続した。

本症例では、第1回目のTAE後には腫瘍の明らかな増大がみられ、X線CT上悪化と判定されたが、2回目、3回目のTAEを比較的短期間中に続けて行ったところ、1984年3月以後血管造影を含む各種画像診断上著効(完全壊死)となり、AFPも正常化した。しかし、1990年には前区域S<sub>6</sub>に新たな肝癌が発生し、これに対して再度、反復TAE

による治療を行うこととなった。

2) 187例に行ったTAEの回数

これまでにTAE治療を行った187例の肝癌症例のうち、1回のみしか治療を行わなかったのは20例(10.7%)で、他の167例では2回以上のTAE療法を施行した。すなわち、2回施行例は23例、3回22例、4回30例、5回21例、6回22例、7回16例、8回10例、9回6例、10回8例、11回6例、13回2例、15回1例で、施行回数の中央値は4回であった。

ただ1回のTAEしか行っていない20例で反復治療を行わなかった理由は、TAEにもかかわらず腫瘍の増大傾向が強くなり治療不能になった(10例)、TAE療法後肝障害が悪化した(4例)、技術的な理由でTAEの継続が困難となった(4例)、1回の治療で腫瘍が完全壊死に陥った(2例)、などであった。

3) 肝癌に対する反復TAEの施行意義

2回以上の治療を行った167例の画像診断上の有効率についてみると、初回治療後には著効21例(12.6%)、有効82例(49.1%)、不変42例(25.1%)、悪化22例(13.2%)であった。これら167例に対し2回以上の反復TAEを施行したところ、経過中得られた最良の治療効果は、著効44例

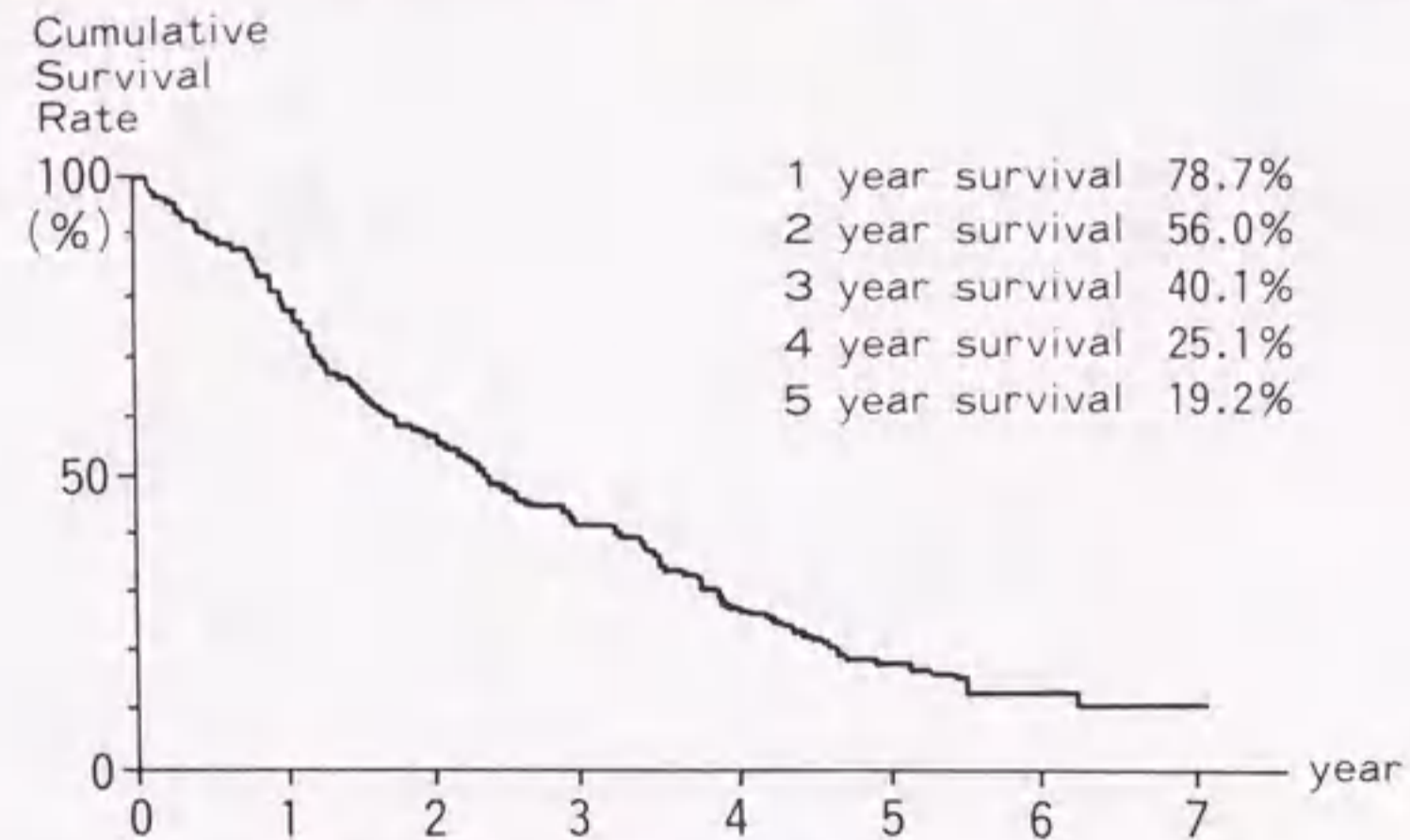


図3 肝動脈塞栓術施行肝癌187例の治療開始後の累積生存率

(26.3%), 有効79例(47.3%), 不変29例(17.4%), 悪化15例(9.0%)となり、著効達成率は明らかに高率となり、推計学的にも有意であった( $P < 0.0001$ )。

## II. 反復TAEによる生存率(図3)

初回治療施行後の累積生存率をKaplan-Meier法で計算した。1年生存率は78.7%, 2年生存率56.0%, 3年生存率40.1%, 4年生存率25.1%, 5年生存率19.2%であった。これまでの3年以上生存者は62例, 5年以上生存者は17例あった。

5年生存17例の背景をみると、腫瘍径の中央値は32mm, 多発8例(47.1%)で、腫瘍はやや早期の傾向があり、非代償期肝硬変は2例(11.8%)と少い傾向であった。また5年生存者では、経過中に著効を達成した症例が13例(76.5%)と高率であった。

## III. 死亡例とその死因

1980年6月に治療を開始して以来1991年3月までの経過観察期間中に死亡した症例は187例中145例あり、これら死亡例の50%生存期間は1年8.4か月であった。

主として剖検による死因の検討を行った結果で

は、145例の死因の内訳は、肝原発巣による肝癌死(肝癌の門脈本幹浸潤もしくは肝の80%以上占拠)85例, 肝癌転移巣による死亡16例, 肝硬変による肝不全死37例, その他による死亡7例であった。

肝転移巣による肝癌死16例の内訳は、肺転移による呼吸不全11例, 脊椎などの骨転移3例, 脳転移2例であった。また、肝硬変による肝不全死37例の中には末期の肝性昏睡の他、肝癌の門脈本幹浸潤に由来しない食道静脈瘤出血や高度肝硬変の出血傾向に起因する脳出血などの症例が含まれている。

その他の死亡7例には、敗血症2例, 肺癌1例, 薬剤に対するアナフィラキシーショック1例, 急性心不全1例, 肺炎1例, 脳梗塞1例が含まれ、いずれも肝癌や肝硬変の悪化に由来する死亡ではなかった。

## IV. 反復TAEの限界としての「変曲点」

### 1) 症例提示

症例2 (T. A.) (図4): 60歳, 女性。

肝硬変として経過観察されていたが、1988年10月, USで肝右葉に2個の腫瘍性病変が発見され

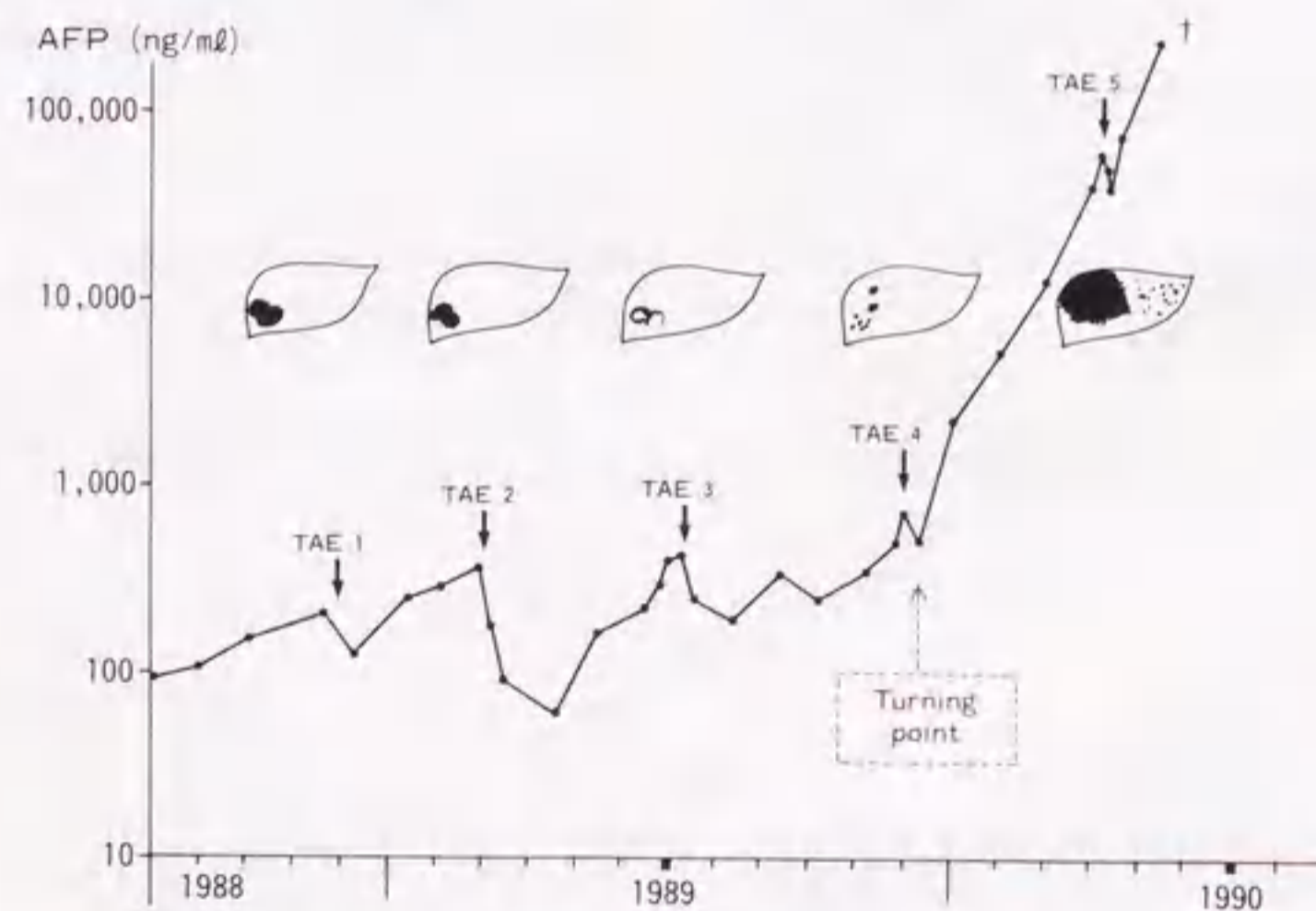


図4 症例2 (T. A.) の臨床経過

た。肝機能不良もあり、1988年11月より、TAEで治療を行うこととなった。3ないし4か月毎にTAEを行ったところ、当初の約1年間は腫瘍の増大は局所のみで良好にコントロールでき、AFPも100 ng/ml から500 ng/ml 程度に抑制されていた。しかし、初回TAEより1年経過した1989年12月の血管造影では、肝癌は右葉に散布する形で7-8個に多発した。これと並行してAFPの指数関数的な急上昇がみられ、その約4か月後には、右葉の肝癌は動脈門脈短絡を伴って著明な増大を示し、腫瘍は左葉にも多数認められた。本例はこの約1か月後に死亡したが、死亡直前のX線CTでは肝癌は肝全体の約90%を占めるに至っていた。

本症例では、当初の12か月間は反復TAEにより腫瘍の増大が抑制されていたが、この後より肝癌の多発化・急増大とAFPの急上昇がみられ、TAE不応性となり結局18か月後に死亡した。画像上の変曲点はAFPの指数関数的増加の開始する時点と一致し、治療開始12か月後の時点に変曲点を認めた。

### 2) 変曲点の頻度

TAE施行肝癌187例のうち、これまでに変曲点を経験した症例は57例であった。このうち最終的に肝原発巣死したのは48例(肝原発巣死85例中56.5%に相当)で、変曲点を経験しながら原発巣死とならなかった他の9症例は、現在生存中の5例を除くと、肝癌肺転移2例, 肝硬変による肝不全死1例, 肺炎による死亡1例であった。画像上変曲点を経過し、かつ肝原発巣死した48例中、AFP産生性で、変曲点に一致して指数関数的急上昇が始まったのは34例(70.8%)であった。AFP産生性症例で、画像上の腫瘍の変曲点にAFPの指数関数的急上昇の時期が一致しなかったのは36例中2例(5.6%)であった。

### 3) 変曲点を経験し肝原発巣死した48例の臨床経過

変曲点を経過したのち肝原発巣死に至った、臨床的転帰の明らかな48例について検討した。

TAEによる治療開始後変曲点までの期間(Ⓐ)からⒺまでの期間)は5か月から65か月(中央値21.5か月)で、この間のTAE施行回数は2回か

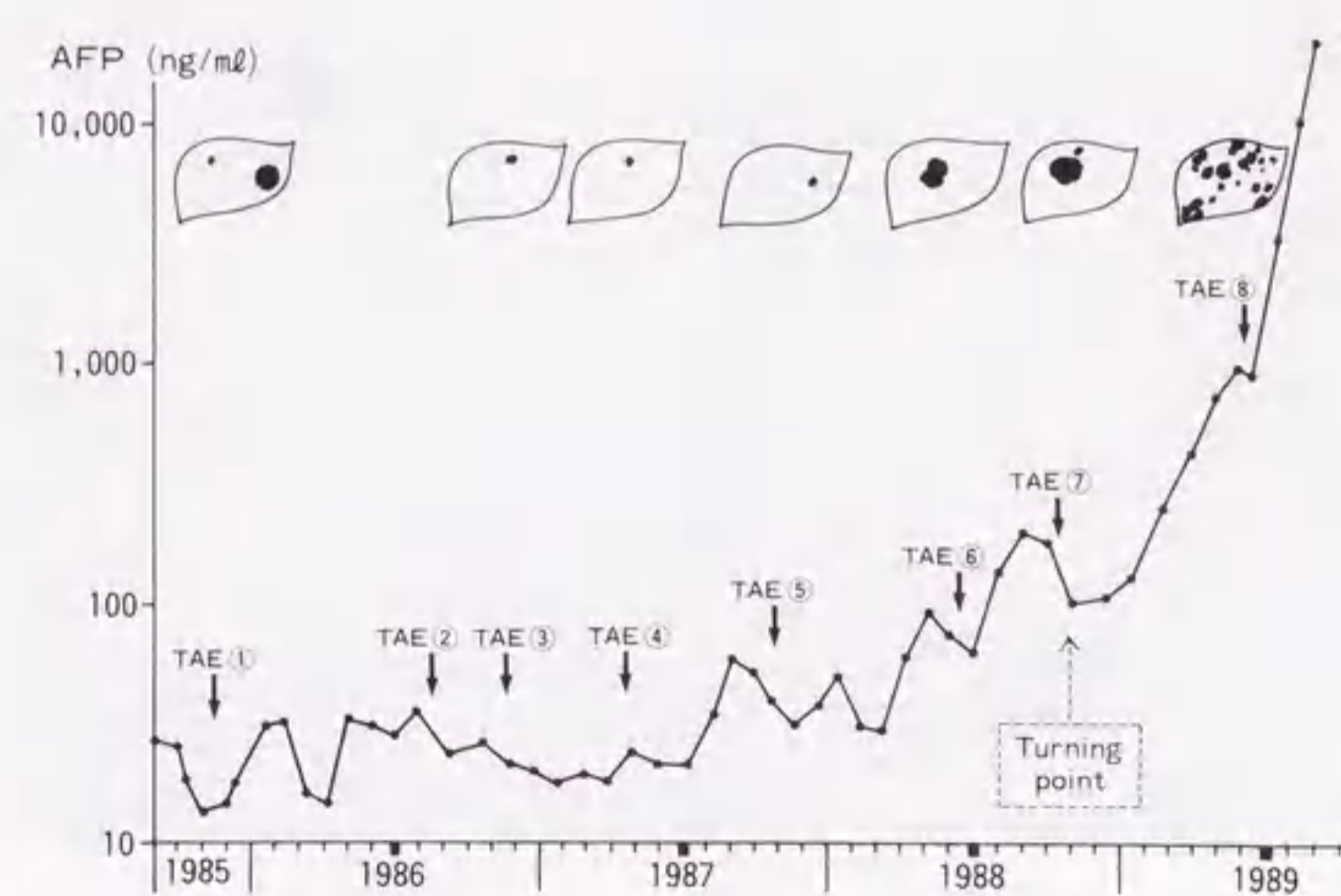


図5 症例3 (J. N.) の臨床経過



ら11回(中央値4回)であった。

変曲点後の生存期間(ⒷからⒸまでの期間)は2から24か月(中央値10.6か月)で、この間に1回から7回(中央値3回)のTAEが施行されていた。

48例中、AFPが腫瘍マーカーとなりかつ画像上の変曲点がAFPの増加と一致していた34例でのAFP値をみると治療前は3から29,600 ng/

ml(中央値189 ng/ml)で、変曲点までの腫瘍コントロール可能期間(Ⓐ-Ⓑ間)は3から7,000 ng/ml(中央値85 ng/ml)で経過し、変曲点(Ⓑ点)では3 ng/mlから5,500 ng/ml(中央値100 ng/ml)であった。変曲点後のAFPの上昇率は種々で、AFP値が10倍になるのに要する期間は、1.8か月から16.4か月(中央値5.0か月)であった。変曲点後死亡までのAFPの上昇率は4.4倍



図6 症例3 (J. N.) の血管造影像

左(1988年6月): 2個の腫瘍が右葉に局限してみられる。中(1988年10月): 右葉内だが新たな娘結節が出現。右(1989年5月): 肝両葉に多数の腫瘍結節が出現。

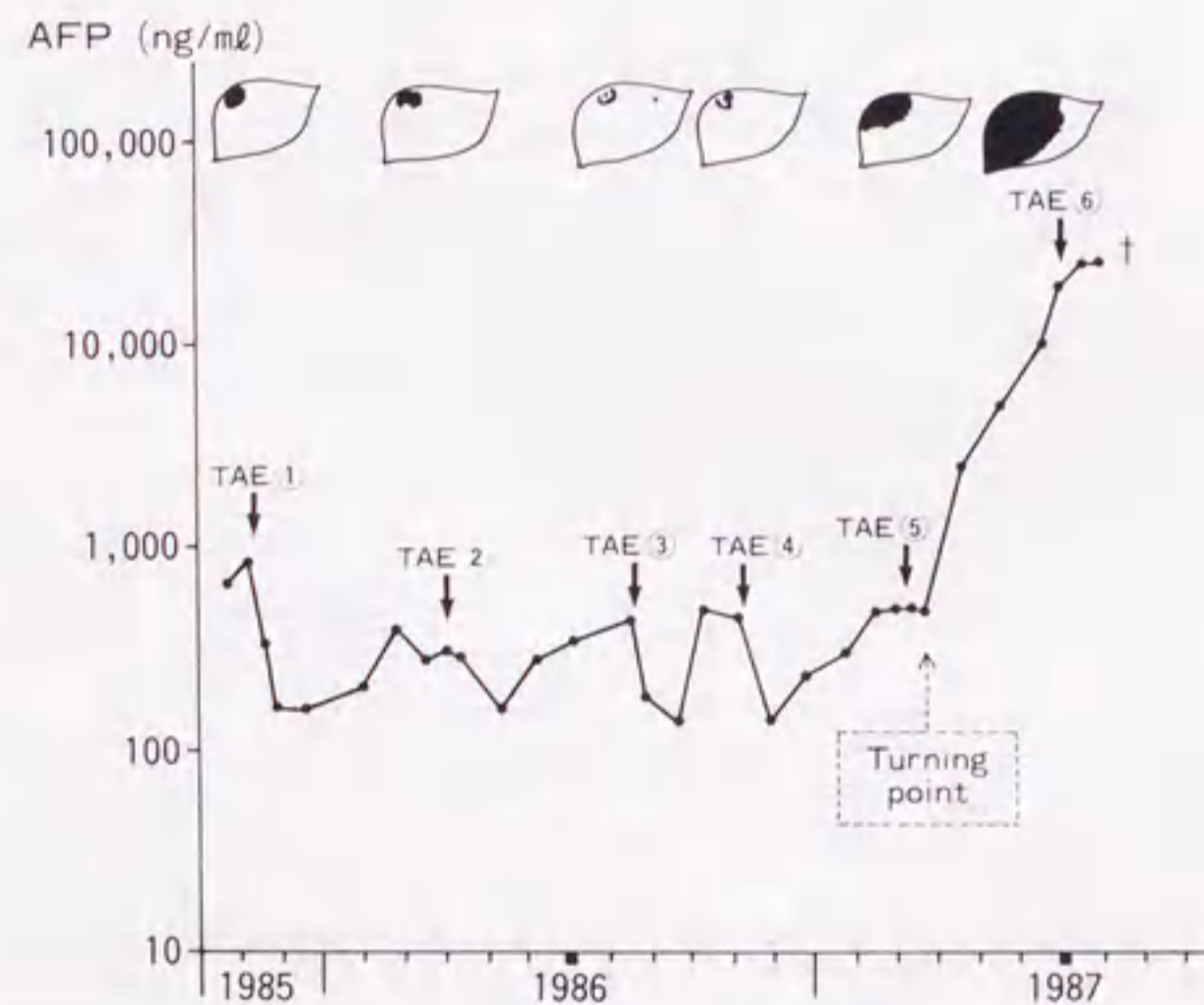


図7 症例4 (S. I.) の臨床経過

から30,000倍(中央値165.2倍)であった。肝癌増大による死亡時のAFP値は112 ng/mlから500,000 ng/ml(中央値10,000 ng/ml)であった。

#### V. 「変曲点」と肝癌の画像診断

##### 1) 症例提示

①症例3 (J. N.): 78歳, 男性(図5)。

1981年以来、代償期肝硬変として経過観察されていたところ、1985年10月、USにて肝外側区域に25 mmの腫瘍性病変が発見された。同年11月に血管造影を行ったところ、外側区域に直径30 mm、右葉前区域に直径15 mmの肝癌を発見。TAEにて治療を行うこととした。当初の2年間は腫瘍の壊死状態が良好で、年2回のTAEを行うだけで、十分に腫瘍の増大を抑制することができ、AFPも100 ng/ml以下で経過した。しかし1988年6月、右葉の腫瘍の増大が始まり(図6

6中), retrospectiveにはこの時点が画像的にも、AFP値からも変曲点であると考えられた。AFPが明らかに指数関数的増加を示していた1989年5月には肝両葉に20から30個の肝癌の多発が認められた(図6右)。

本例では1989年6月の最終回血管造影の際にも肝への側副血行路新生は認められなかった。

②症例4 (S. I.): 55歳, 男性(図7)。

肝硬変として経過観察されていたが、1985年10月、USで肝内に腫瘍性病変を疑われ、精査のため入院となった。同年11月、血管造影を施行したところ、右葉前区域に直径38 mmの肝癌が発見された。肝機能不良を理由にTAEで治療を行うこととなった。当初は3か月に1回のTAEを繰り返すことにより、腫瘍はほぼ局所的で、良好にコントロールされていた(図8左)。約1年経過した1986年11月にTAEを施行した後、腫瘍の局所

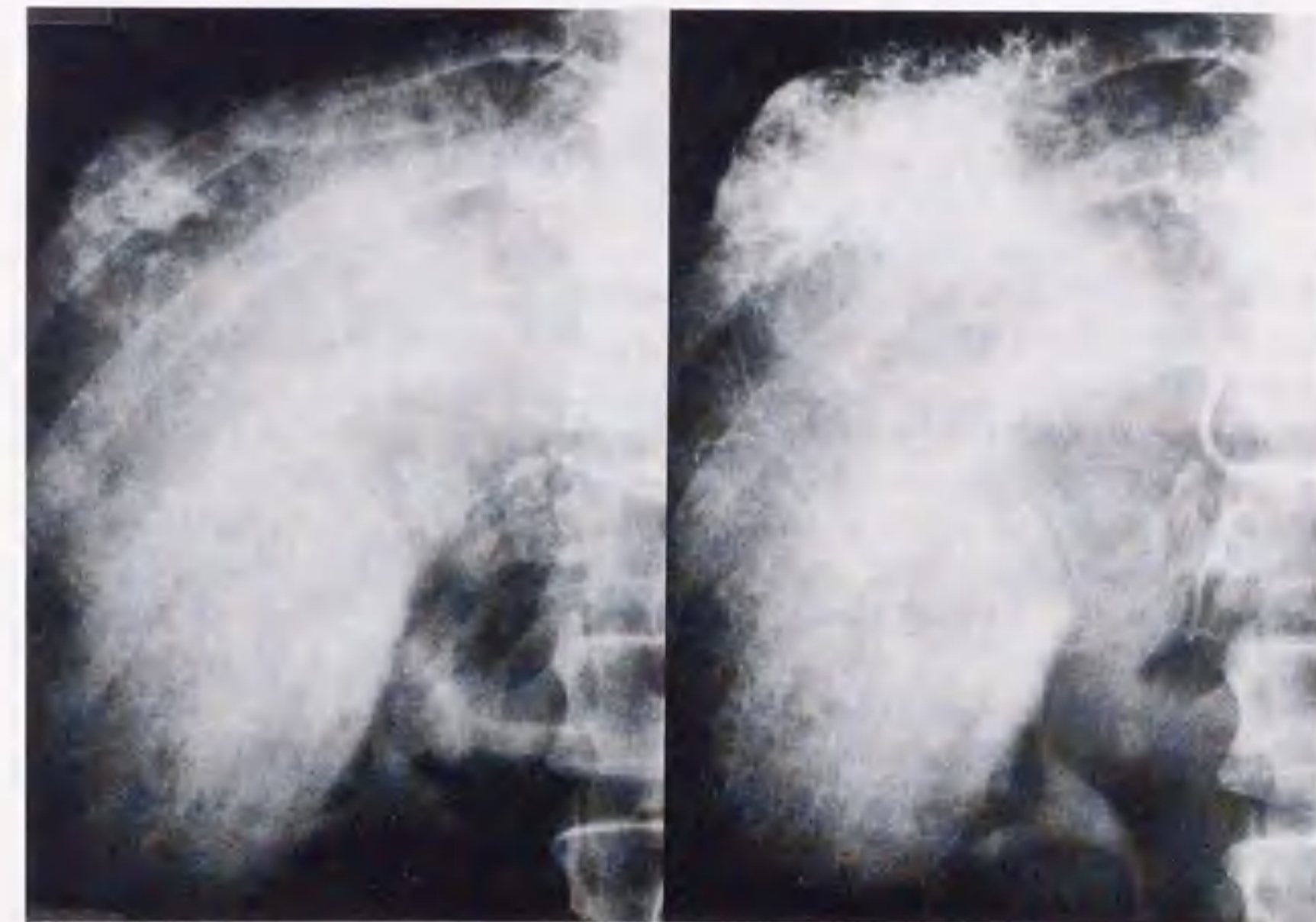


図8 症例4 (S. I.) の血管造影像

左(1986年11月): 直径2 cmの腫瘍結節が1個、右横隔膜下に局限してみられる。右(1987年3月): 腫瘍は境界不明瞭化し、動脈門脈シャントを伴って約6 cmに増大。

での急増大がはじまり、これに伴いAFPも指数関数的に増加した。1987年3月には腫瘍は右葉前区域で動脈門脈短絡を形成しつつ浸潤性に発育し、画像上も境界不鮮明な形で増大した(図8右)。本例では、変曲点と考えられた1986年11月の血管造影では右下横隔膜動脈から腫瘍へ向かう側副血行路新生が認められていたが、技術的にこれを塞栓することが不可能であった。

2) 側副血行路新生からみた変曲点後の画像所見  
画像上変曲点を示し死亡した48症例での、変曲点前後の画像上の特徴を検討した。

48例中変曲点の際に側副血行路新生をみなかったのは27例あったが、このときに肝内の腫瘍個数が5個以上増加したのは15例(55.6%)、腫瘍個数の増加が4個以内であったのは12例(44.4%)であった。一方、変曲点の際に側副血行路新生をみたのは21例で、このとき腫瘍個数が5個以上増加したのは4例(19.0%)、腫瘍個数の増加が4個以内であったのは17例(81.0%)で、側副血行路新生があれば有意に( $P < 0.05$ )腫瘍個数の増加は少なかった。

側副血行路新生のない症例の半数以上にみられた肝内腫瘍の多発化は、15例中11例が両葉多発の形であった。一方、側副血行路新生のあった症例の多くは腫瘍個数の増加を伴わず、21例中14例は元の腫瘍の個数のままでこれが境界不鮮明で浸潤性に増大する形を示した。

#### VI. 変曲点形成に関する因子の多変量解析

##### 1) 分析に用いた説明変数とその変数変換

反復TAEで治療する肝癌症例が将来変曲点を経験するかどうかの予測を、多重ロジスティックモデルで検討するため、治療開始時および治療経過中の以下の22個の因子を取り上げた。すなわち、年齢、性別、HBs抗原陽性陰性、C100-3抗体陽性陰性、輸血歴の有無、多飲酒歴の有無、腹水または脳症既往の有無、治療前AFP値、リビオドール使用歴の有無、反復TAEの完遂の有無、初回TAE後の肝癌の壊死率、経過中の最良の肝癌の壊死率、腫瘍径、肝内多発性、門脈浸潤の有無、肝癌の被包の有無、肝癌研究会の肝癌病期分類、治療前ビリルビン値、GOT値、血小板数、ICG15

分値、側副血行路新生の有無の22項目である。このうち、年齢、治療前のAFP値、腫瘍径、ビリルビン値、GOT値、血小板数、ICG15分値については、3段階の順序尺度に変数変換した。また、肝癌壊死率に関しては表1に示した4段階の順序尺度、肝内多発性・門脈浸潤に関してはそれぞれ肝癌研究会の4段階の順序尺度を用いた。

##### 2) 多重ロジスティックモデルによる変曲点形成症例の予測

単変量的にみると、変曲点を形成するか否かの事象に寄与する要因としては、①側副血行路の新生の有無( $P < 0.00017$ )、②腹水または脳症の有無( $P < 0.00629$ )、③ビリルビン値( $P < 0.01076$ )の3項目が有意な要因として挙げられた。

次に、はじめの22項目のうち、単変量でみた際に $P < 0.1$ であった6要因(年齢、腹水または脳症既往の有無、リビオドールの使用の有無、被包の有無、ビリルビン値、側副血行路新生の有無)を用いて、多変量的な解析を行った。この結果、変曲点を起こす予測をする場合の最もよいモデルは、①側副血行路新生のあること( $P < 0.0008$ )、②腹水ないし脳症既往のないこと( $P < 0.0148$ )、③肝癌の被包のあること( $P < 0.0330$ )の3因子を取り上げる場合で、この3因子が独立して寄与する因子であった(表2)。

#### VII. 変曲点形成症例に対する治療の修飾

##### 1) 症例提示

症例(S.T.): 65歳、男性(図9)。

代償期肝硬変として経過観察していたが、1986年6月にUS上肝内に低エコー結節を認め、精査のため入院となった。同年7月に行った血管造影では、右葉前区域と後区域に各1個の肝癌結節を認め、TAEで治療を行うこととなった。3ないし

表2 将来の変曲点発生に寄与する独立要因(多重ロジスティックモデル)

要因	係数	S.E.	F	P value
側副血行路新生	1.226	0.358	11.731	0.0008
代償期肝硬変	0.798	0.324	6.050	0.0148
被包化肝癌	0.739	0.344	4.614	0.0330

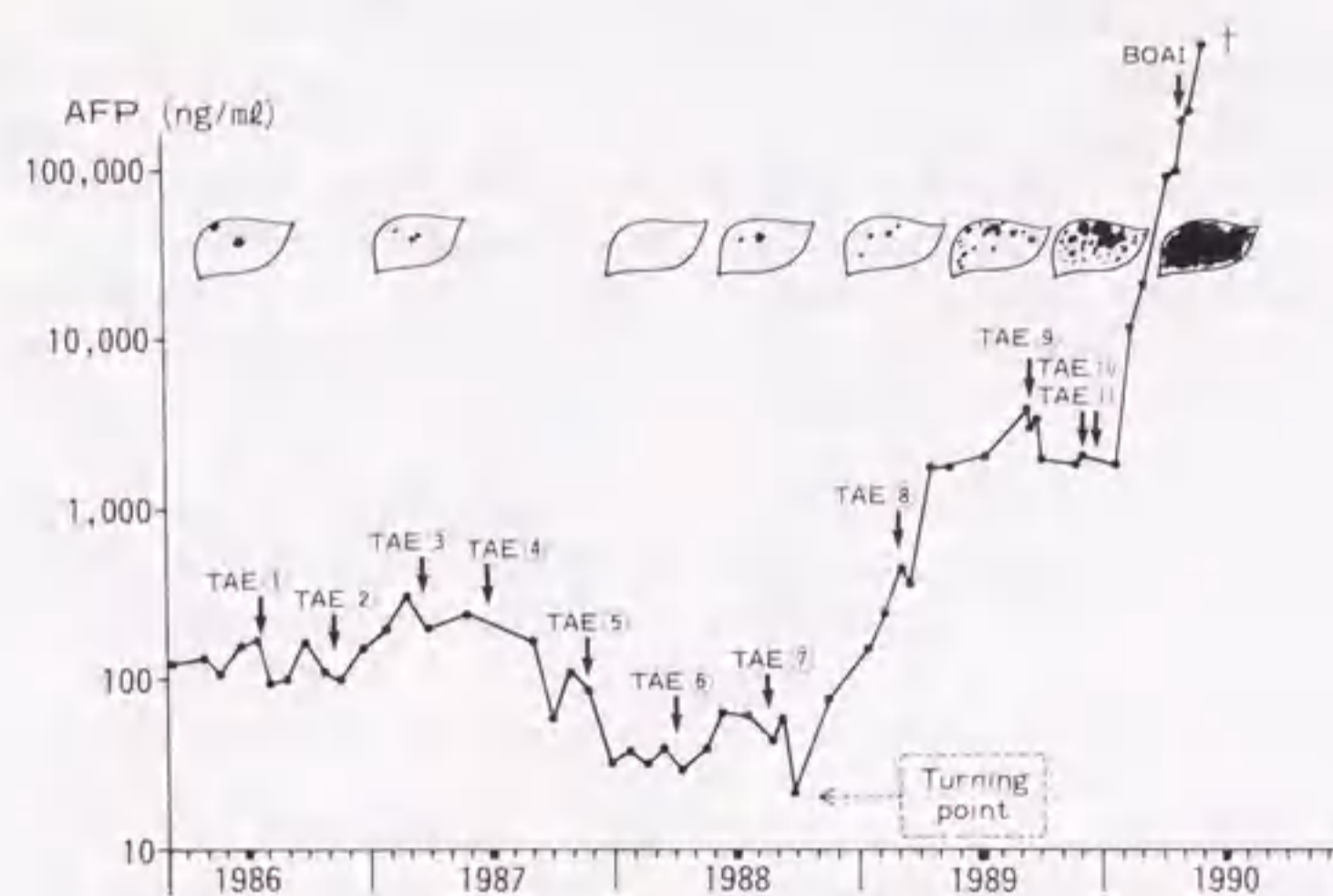


図9 症例5(S.T.)の臨床経過

4か月毎にTAEを反復し、治療開始後約2年間には腫瘍は良好なコントロールのもとにあり、肝内で数個の小結節を見るのみであった。しかし、1989年3月の血管造影では肝内に新たな結節の出現も含めて4個の肝癌がみられ、retrospectiveには、1988年9月がこの症例の変曲点と考えられた。本症例では経過中血管造影で描出されるような側副血行路はみられず、これ以後はAFPの急増加を伴い、肝両葉に散布する形で肝癌の結節数の増加が見られた。このため、1989年9月から翌年1月にかけてTAEを計3回施行し、うち1回は同日のうちに2時間の間隔をおいて2回のTAEを施行した。

これら3回のTAEを通じて、急上昇の傾向を示していたAFPは約4か月間にわたって横ばいとなり、X線CTのうえでも一時的に腫瘍数の増加傾向は減少した。

##### 2) 変曲点後に集中的なTAEを行った成績

変曲点とは、定義の点でも通常のTAEの効果が見えなくなることを意味しているが、これらの症例に対し2か月以内の間隔でTAEを施行することで対処した症例は48例中11例(22.9%)あった。

これらの変曲点経過後の生存期間は4か月から17か月(中央値10.5か月)で、2か月以内の間隔でTAEを行わなかった37例の生存期間3か月から24か月(中央値10.3か月)と差がみられなかった。

#### 考 案

TAEは切除不能肝癌に対して、明らかな腫瘍壊死効果や生存期間の延長をもたらすが、切除療法のようにただ一度の治療で治療が完結してしまうものではない。これは、肝癌が肝動脈依存性<sup>22)</sup>が強いとはいえ一部に門脈依存性があること、また、腫瘍の栄養血管の十分な塞栓が真になされたかなどの不確定な要因がつきまとうため、このような意味で、TAEは繰り返し施行する必要がある。反復TAEにより腫瘍壊死率が高まり生存期間の延長がみられるのは、上記のような不十分な塞栓療法の限界をある程度まで補完できるためであると考えられる。

しかし、これらのTAEを繰り返した症例の中には、第1回目のTAEから全く治療効果がみられない例が一部にみられる。これらの症例は、門

脈浸潤のみられる進行肝癌、すでに肝内に無数に散布した形が多発肝癌、もしくは境界不明瞭で浸潤性発育する大型の肝癌のいずれかであることが多い。これらの「初めからTAE不応性の高度進行肝癌」は別として、TAE開始初期には十分な腫瘍壊死効果がありながら、途中からTAEに対して抵抗性を示してくる症例があり、TAE療法の大きな限界を形成している。ここでは、このような臨床的事象を変曲点と名付け、その臨床的意義を検討した。

ここで定義した変曲点の頻度は、最終的に肝内の肝癌が増大して肝癌死に至った症例の約55%に認められ、これは、他の原因も含めてなんらかの原因で死亡した症例全体の約33%に相当している。TAEを施行した症例のほとんどは外科切除が不可能で本療法が最良と考えた症例であるが、その理由には、肝癌の進展が根治切除術の範囲を越えていること、もしくは肝機能が不良で手術療法に耐えられないと判断した症例がほとんどである。このような背景から、死因が肝硬変自身に由来する肝不全であることは十分に有り得ること、TAE療法の治療限界とはいえない。また、TAEの経過中に肺転移や脳転移を起し、最終的にこれら転移巣の癌が転移先の臓器不全をおこし死因となることもあるが、肝内の肝癌を治療対象とするTAE療法の限界として位置づけるのは難しい。以上のような見地から、ここでは肝不全を起すほどの肝硬変を有さず、かつ肝内の肝癌の増大が直接死因となるに至った場合を肝癌原発巣死としてとらえ、これをTAE療法の限界としての立場から検討した。すなわち、TAEの限界ともいべきこれら肝癌原発巣死した症例の半数以上がこの変曲点を経て死亡に至っていることを考えると、変曲点を分析しこれを解決することはとりもなおさず、TAEの限界を明らかにし、より長期の腫瘍抑制・生存期間延長を得る第一歩になるものと考えられた。

ここで示した変曲点は、画像診断上の肝癌の急増大・治療抵抗性をもって定義した。本研究で行ったX線CTによる肝癌の壊死率の判定方法<sup>24)</sup>は、これまでに報告された成績<sup>23)・26)</sup>からも客観性

があり組織学的な壊死率を良好に反映することがわかっており、画像上の腫瘍増大・壊死の動向を把握するのに十分な根拠を有している。腫瘍マーカーとしてのAFPは、直径3cm以下の小型肝癌であれば腫瘍の大きさと相関しないことも多い<sup>27)</sup>が、AFP産生性で腫瘍径が3cm以上であれば、TAE治療中の腫瘍の増大・壊死の状態を良好に反映することが判明している<sup>28)29)</sup>。実際に、画像上変曲点と判断した肝癌でAFP産生性であった36症例では、34例(94.4%)で画像の経過とAFP急上昇の臨床経過とが一致した。「変曲点」なる数学的な術語を用いた理由はこのAFPの片断グラフでのきわだった特徴からである。

初期からAFPが腫瘍マーカーとなっている例では、変曲点では、一般にAFPは数100ng/ml程度であることが多く、変曲点後は毎月のAFP値が2倍ずつ増加していくというような臨床経過をたどることが多い。変曲点までの期間は、一般的には1年から3年で、変曲点後はTAEを繰り返しても4か月から18か月で死に至り、個々の症例では変曲点形成後の生存期間は変曲点までの期間の半分もしくはそれ以下となる。臨床的には、AFPの急上昇の開始をもってTAE不応性の子測がなされることが多い。

初期にTAE効果がありながら変曲点をみたのは前述のように、肝癌原発巣死症例の55%にも達した。このうちの約4割では、本来の肝動脈以外の新生血管が新たに腫瘍を栄養するようになっており、これらの症例ではこの側副血行路の発達がTAEの治療効果を不十分にしている<sup>19)20)22)</sup>と考えられた。しかし留意すべき事実は、側副血行路が発達しているながら変曲点を形成しない症例もかなり存在し、これらの例では腫瘍のゆっくりとした着実な増大が見られることが一般的である。また、側副血行路なしに変曲点を経験する例も約6割に存在する。すなわち、変曲点が形成されるに至った症例では、確かに側副血行路の認められる症例もあるが、それが急速な肝癌の増大や変曲点という特殊な臨床的事象とは必ずしも因果関係にあるとは言えない。

変曲点における肝癌の画像上の最も大きな特徴

は、多発化である。これは、血管造影的には比較的小型の腫瘍濃染像の多発で、臨床的にも画像診断的にも、門脈経由の腫瘍の広範な肝内転移を意味していると考えられる。この多発化の際には、数mmから2cm以下の小型でhypervascularな結節が肝内に広範囲に多発することが多く、画像診断上は、USやX線CTではその多発化が描出できず血管造影のみがその的確な診断を下すことができることも多い。このため、AFPの急増がみられ変曲点の発症が示唆されたときには、速やかに血管造影を施行することを考慮すべきという臨床的重要性もある。多発化ではないもう一つの「変曲点」における肝癌の画像上の特徴は、門脈浸潤を伴う境界不鮮明な浸潤型への変化である。この場合には、血管造影以外にUSやX線CTでの腫瘍の描出は多くの場合可能で、画像診断的な困難は比較的少ない。さらに、この型では血管造影で明らかに粗大な肝動脈門脈短絡もしくはみられる。画像上のこの2つのタイプの腫瘍の急増大は、前者は多発化、後者は境界不鮮明浸潤化と特徴づけられるが、この共通点は肝癌の門脈への侵入と強い増殖であると考えられる。画像上のこの門脈経由の増大は、腫瘍の性格が悪化する際の大きな特徴を示しているものと考えられる。

変曲点の際にみられる画像上の2つの型分類は、上記の画像診断の問題点以外にもう一つの臨床的に大きな重要性を有している。すなわち、散布性に肝内に多発する型では側副血行路の発生とは関係なく起こるのに対し、境界不鮮明な浸潤型への変化は多くが側副血行路新生にともなって起こるということである。前者は肝癌の自然歴でも起こるような正むを得ない形であるのに対し、後者は側副血行路に依存するいわゆる無治療部分の急増大で、適切なTAEによれば治療可能な場合もあり得ることを示唆している。実際には、TAE開始数年後に側副血行路が発達してくる肝癌では、たとえすべての側副血行路を遮断しても十分な壊死効果が得られるとは限らないが、なお治療上の可能性が大きいものとみなされる。

ある肝癌症例をTAEで治療開始した場合に、将来変曲点という臨床の状態を経て最終的に肝癌

の悪化から肝癌原発巣死に至るか否かを予測してみた。多変量解析的に多重ロジスティックモデルを検討すると、①側副血行路新生のあること②腹水・脳症既往のないこと③肝癌が被包型であること、の3因子が将来変曲点をきたし易い独立要因であることが示された。側副血行路新生は、既に述べたようにTAEに対する治療抵抗性の原因となるし、また治療途中から発生するという性格からも、変曲点の出現に対しては最も大きな寄与を示した。また、変曲点の定義は、TAEにより「初期にはしばらく腫瘍がコントロールされる」ということを含んでいるため、早期に死亡してしまい腹水・脳症を有する非代償期症例では変曲点を形成する前に死亡することが多いと考えられた。また、被包型肝癌では一般にTAEに対する反応性が良く、多くの例で治療開始後しばらくは腫瘍増殖抑制期間が期待できるため、変曲点を経験することが多かったものと推測される。

TAEを繰り返し施行すると肝癌での変曲点発生を促進するかどうかの疑問に対しては、今回のTAE施行症例のデータのみから適確な回答を下すのは困難である。進行した状態で発見された肝癌を一断面としてみると、画像上、AFPの推移の点ですでに「変曲点後」の状態であると想像される場合があり、自然経過の肝癌でもここで示した変曲点といった臨床経過をたどる可能性は十分にある。TAEは肝癌の一つのクローンを壊死に陥らせる効果があるが、腫瘍の不完全な壊死を通じてTAEに抵抗性のあるクローン選択を積極的に進めている可能性は十分にある。すなわち、TAE効果の良好な、動脈阻血に弱い肝細胞が初期にTAEにより縮小し、その結果、動脈阻血に抵抗性のTAE効果不良のクローンが途中から優勢になってくるといえる可能性である。積極的なクローン選択ではないまでも、TAEにより生存期間の延長がなされると、より治療困難なあるいはより増大速度の早い肝癌のクローンに置き変わることが、臨床的に高頻度に観察されるであろうことは想像される。反復TAEが腫瘍の壊死率を向上し、生存期間の明らかな延長をもたらすことは確実であるが、もし、反復TAEがこのような肝癌

の悪性を促進し、治療困難な肝癌を人為的につくる可能性があるならば、これを克服する新しい工夫が要求されるであろう。

肝癌に対して有効な TAE を施行するにあたっては、TAE は反復して継続すること、側副血行路が新生しにくい方法で TAE を継続すること<sup>33)</sup>などの認識が基本的に重要である。さらに良好な肝癌の壊死を得るためには、リビオドールを肝動脈に圧入して区域的な肝梗塞を惹き起こす方法<sup>34)</sup>、動脈塞栓に加えて門脈を同時塞栓する方法<sup>35)</sup>などの肝動脈塞栓に関する工夫を積極的に行う一方、放射線の体外照射を併用する<sup>36)</sup>、外科的切除の併用を行うなどの集学的治療の方向も考慮すべきであろう。

#### 総 括

1) 反復 TAE を施行した 187 症例の 3 年生存率は 40.1%、5 年生存率は 19.2% と良好で、5 年以上生存例も 17 例を数えた。

2) 最終的に肝内の肝癌を抑制できず、これが原因で肝癌死した 85 症例のうち 48 例 (56.5%) が変曲点を経験し、AFP の急上昇とともに、肝癌が治療抵抗性となった。

3) 変曲点において、肝癌に起こる変化は門脈系への腫瘍の侵入とその急増大と考えられ、画像上の特徴は、多発結節化と境界不鮮明な浸潤型への変化であった。前者は肝癌の自然経過でも起こり得る悪性転化と矛盾しないが、後者は側副血行路新生に関連の深い治療抵抗性の表現と考えられた。

4) 反復 TAE は有効な治療であるが、より完全な壊死を高率に得るために、また、変曲点をきたさないようにする集学的な治療上の工夫が必要である。

#### 文 献

- 1) The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan. Clinicopathological features and results of surgical treatment. *Ann. Surg.*, **211**, 277-287 (1990)
- 2) Shermeta, D. W., Golladay, E. S. and White,

R. I. Jr.: Preoperative occlusion of the hepatic artery with isobutyl 2-cyanoacrylate for resection of the "unresectable" hepatic tumor. *Surgery*, **83**, 319-322 (1978)

3) Chuang, V. P., Wallace, S., Soo, C. S., Charnsangavej, C. and Bowers, T.: Therapeutic ivalon embolization of hepatic tumors. *A. J. R.*, **138**, 289-294 (1982)

4) Doyon, D., Mouzon, A., Jourde, A. M., Regensberg, C. and Frileux, C.: L'embolisation arterielle hepaticque dans les tumeurs malignes du foie. *Ann. Radiol.*, **17**, 593-603 (1974)

5) Goldstein, H. M., Wallace, S., Anderson, J. H., Bree, R. L. and Gianturco, C.: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology*, **120**, 539-545 (1976)

6) Wheeler, P. G., Melia, W., Dubbins, P., Jones, B., Nunnerley, P., Johnson, P. and Williams, R.: Non-operative arterial embolisation in primary liver tumours. *Br. Med. J.*, **2**, 242-244 (1979)

7) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 玉岡一紅, 竹本和正, 水口和夫, 山口真司, 玉木正男, 門奈丈之, 山本祐夫: 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization therapy—15 例の経験—. *肝臓*, **20**, 595-603 (1979)

8) Chuang, V. P. and Wallace, S.: Current status of transcatheter management of neoplasms. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, **3**, 256-267 (1980)

9) 貫野 徹, 金 鎬俊, 栗岡成人, 塩見 進, 齊藤 忍, 黒木哲夫, 針原重義, 小林絢三, 門奈丈之, 小林伸行, 中塚春樹, 山本祐夫: 数理化理論 II 類による肝動脈塞栓術施行肝癌の子後因子の解析. *日消誌*, **83**, 1483-1488 (1986)

10) 浜田辰巳, 田村健治, 吉田明生, 入沢 実, 藤井広一, 中川賢一, 有田繁広, 進藤 啓, 馬淵順久, 川上 朗, 小野幸彦, 石田 修:

切除不能肝細胞癌に対する動脈塞栓療法の効果の検討—特に Cox の重回帰型生命表法による評価—. *日本医放会誌*, **48**, 181-190 (1988)

11) Okamura, J., Horikawa, S., Fujiyama, T., Monden, M., Kambayashi, J., Sikujura, O., Sakurai, M., Kuroda, C., Nakamura, H. and Kosaki, G.: An appraisal of transcatheter arterial embolization combined with transcatheter arterial infusion of chemotherapeutic agent for hepatic malignancies. *World J. Surg.*, **6**, 352-357 (1982)

12) Yamada, R., Sato, M., Kawabata, M., Nakatsuka, H., Nakamura, K. and Takasima, S.: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*, **148**, 397-401 (1983)

13) 池田健次, 熊田博光, 中村郁夫, 荒瀬康司, 野澤靖美, 吉場 朗, 煎本正博: 頻回肝動脈塞栓術による肝細胞癌の治療—特に「3ヵ月毎」治療の意義について—. *日消誌*, **83**, 2563-2570 (1986)

14) 松尾尚樹, 大石 元, 仲川房幸, 村田敏彦, 吉岡哲也, 葛城正己, 大上庄一, 細木靖弘, 打田日出夫, 福井 博, 辻井 正, 本田伸行, 上田 潤, 伏見 至: 肝動脈塞栓術 (TAE) による長期生存肝細胞癌の検討. *日消誌*, **83**, 1176-1186 (1986)

15) Kuroda, C., Sakurai, M., Monden, M., Marukawa, T., Hosoki, T., Tokunaga, K., Wakasa, K., Okamura, J. and Kozuka, T.: Limitation of transcatheter arterial chemoembolization using oil for small hepatocellular carcinoma. A study in resected cases. *Cancer*, **67**, 81-86 (1991)

16) 池田健次, 熊田博光, 荒瀬康司, 茶山一彰, 齊藤 聡, 吉明地弘和, 吉場 朗, 煎本正博: 肝動脈塞栓術施行後の肝癌の「寛解」状態の意義と 5 年生存との関連について. *日消誌*, **86**, 2215-2222 (1989)

17) 日本肝癌研究会: 臨床・病理, 原発性肝癌取扱い規約. 第 2 版. 東京, 金原出版, 1987.

60 p.

18) Iwai, K., Maeda, H. and Konno, T.: Use of oily contrast medium for selective drug targeting to tumor: enhanced therapeutic effect and X-ray image. *Cancer Res.*, **44**, 2115-2121 (1984)

19) 池田健次, 小宅映士, 熊田博光, 竹内和男, 中島正男, 吉場 朗, 煎本正博: 肝癌に対する transcatheter arterial embolization therapy の評価. *日消誌*, **81**, 249-253 (1984)

20) Kaplan, E. L. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Am. Stat. Assoc.*, **53**, 457-481 (1958)

21) SAS Institute Inc.: SAS/STAT User's Guide, Release 6.03 Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1988. 1028pp.

22) Breedis, C. and Young, G.: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am. Pathol.*, **30**, 969-985 (1954)

23) Takayasu, K., Moriyama, N., Muramatsu, Y., Suzuki, M., Yamada, T., Kishi, K., Hasegawa, H. and Okazaki, N.: Hepatic arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Comparison of CT scans and resected specimens. *Radiology*, **150**, 661-665 (1984)

24) Furui, S., Otomo, K., Itai, Y. and Iio, M.: Hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial embolization: progress evaluated by computed tomography. *Radiology*, **150**, 773-778 (1984)

25) 貫野 徹, 栗岡成人, 金 鎬俊, 岡 博子, 朝井 均, 黒木哲夫, 針原重義, 山本祐夫, 門奈丈之, 中塚春樹, 水口和夫, 小野山靖人: 肝動脈塞栓術による腫瘍縮小効果と塞栓術後の腫瘍発育速度からみた肝細胞癌の予後. *肝臓*, **26**, 1616-1624 (1985)

26) Murayama, S., Tsukamoto, Y., Watanabe, H. and Nakata, H.: Computed tomography of residual hepatomas following transcath-

- eter arterial embolization. *J. Computer Assisted Tomography*, **10**, 969-972 (1986)
- 27) Yoshino, M.: Growth kinetics of hepatocellular carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **13**, 45-52 (1983)
- 28) Matsumoto, Y., Suzuki, T., Ono, H., Nakase, A. and Honjo, I.: Evaluation of hepatoma chemotherapy by  $\alpha$ -fetoprotein determination. *Am. J. Surg.*, **132**, 326-328 (1976)
- 29) 貫野 徹, 針原重義, 金 鏡俊, 木村修二, 田守昭博, 黒木哲夫, 溝口靖紘, 小林絢三, 門奈丈之, 中村健治, 山本祐夫: 肝細胞癌における血中  $\alpha$ -fetoprotein 倍加時間からみた肝動脈塞栓術の評価. *癌と化学療法*, **15**, 683-687 (1988)
- 30) Michels, N. A.: Collateral artery pathways to the liver after ligation of the hepatic artery and removal of the coeliac axis. *Cancer*, **6**, 708-724 (1953)
- 31) Sprayregen, S.: Parasitic blood supply of neoplasms. Mechanisms and significance. *Radiology*, **106**, 529-535 (1973)
- 32) Charnsangavej, C., Chuang, V. P., Wallace, S., Soo, C. and Bowers, T.: Angiographic classification of hepatic arterial collaterals. *Radiology*, **144**, 485-494 (1982)
- 33) 池田健次, 村島直哉, 竹内和男, 熊田博光, 中島正男, 吉場 朗, 煎本正博: 肝癌に対する動脈塞栓術後の肝動脈主幹部閉塞と肝動脈 spasm との関連について. *肝臓*, **25**, 1153-1159 (1984)
- 34) 中村仁信, 大井博道, 橋本 勉, 澤田 敏, 古井 滋, 高安幸生, 堀 信一, 井上賢二, 関 孝一, 水本正剛: 肝細胞癌に対する肝区域性動脈門脈同時塞栓化学療法 (セメント療法). *肝臓*, **31**, 1094-1099 (1990)
- 35) Nakao, N., Miura, K., Takahashi, H., Ohnishi, M., Miura, T., Okamoto, E. and Ishikawa, Y.: Hepatocellular carcinoma: Combined hepatic arterial and portal venous embolization. *Radiology*, **161**, 303-307 (1986)
- 36) 吉川正治, 江原正明, 大藤正雄, 三好武美: 放射線療法と肝動脈塞栓療法の併用による肝細胞癌の治療—とくに単独療法との比較による治療効果の検討—. *日消誌*, **87**, 225-234 (1990)

