

## 肝細胞癌の治療方針

浅沼義博・佐藤 勤・田中淳一・安藤秀明

南條 博・小山研二

秋田大学医学部外科学第一講座

### Treatment Choice for Hepatocellular Carcinoma from Surgical Standpoint

Yoshihiro Asanuma, Tsutomu Sato,

Jun-ichi Tanaka, Hideaki Andoh,

Hiroshi Nanjo and Kenji Koyama

*First Department of Surgery, Akita University School of Medicine, Akita 010-8543, Japan*

**Abstract:** The choice of treatments for hepatocellular carcinoma (HCC) was discussed from surgical standpoint using our results and reports of other institutes. At present, three principal modalities such as hepatectomy, percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) and TAE are adopted according to the size and number of nodules, degree of liver dysfunction, patient's clinical stage, and availability in each institute. Furthermore, percutaneous acetic acid injection therapy (PAIT) and microwave coagulation therapy (MCT) are devised recently and seem to be favorable.

The 5 year cumulative survival rate after partial hepatectomy for our 49 cases was 54.4%. This result seems to be higher than those after PEIT or TAE, however the 5 year recurrence rate was as high as 79.3%, similar to that of PEIT. These recurrence cases after hepatectomy includes both intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis. Of the latter mode of recurrence, at least 35% of those are regarded as metachronous multicentric carcinogenesis, suggesting the limitation of surgical intervention. PEIT has been indicated for tumors less than 3 cm in diameter. The rate at which PEIT achieved complete necrosis in main tumor is high, but the effective rate in lesion of extracapsular invasion is not high. For tumors more than 3cm in diameter, PEIT could hardly obtain the complete therapeutic effect in the majority of cases, and surgical therapy is to be recommended except for cases with severe hepatic dysfunction.

**Key words:** hepatocellular carcinoma (HCC), hepatectomy, percutaneous ethanol injection therapy (PEIT), recurrence rate, multicentric carcinogenesis.

### はじめに

日本における肝細胞癌は、90%以上がB型、C型肝炎ウィルスの持続感染による慢性肝炎や肝硬変を基盤として発生する。従って治療に際しては、癌の進展度(大きさ、占居部位、脈管・胆管侵襲、遠隔臓器転移)に加えて各人の肝障害度や肝炎ウィルスの型などを十分考慮する必要がある。さらに治療後の再発率が高いことから、初回治療時にすでに再発までも想定した治療方針をたてる必要がある。治療法としては、肝切除

術、エタノール注入(PEIT)、肝動脈塞栓術(TAE)などがあるが、最近では酢酸注入(PAIT)やmicrowave coagulation therapy (MCT)などが開発され、その有用性が報告されている。本稿では自験例を中心に、外科からみた肝細胞癌の治療方針について述べる。

### 1. 自験例の概要

1981~1996年に当科で肝切除術を施行した肝細胞癌は77例である。男性65例、女性12例であり、年齢は19~76歳、平均59歳であった。腫瘍最大径は1.0

～22 cm, 平均 4.5 cm であり, 肝炎ウイルス別には, B 型 23 例, C 型 36 例, B+C 型 1 例, 不明・なし 17 例であった。肝切除の術式は, 肝葉切除 14 例, 区域切除 6 例, 部分切除 59 例であった。このうち予後調査の段階で術後 6 カ月未満経過 8 例を除いた肝部分切除 49 例の累積生存率および再発率を Fig. 1 に示す。術後肝

不全 2 例 (4%) を含めて 1 生率 91.7%, 3 生率 80.0%, 5 生率 54.4% である。日本肝癌研究会報告—第 12 報<sup>1)</sup>では, 4266 例の肝部分切除施行例の 1 生率 87.5%, 3 生率 65.2%, 5 生率 43.6% と報告されておりほぼ同等の成績であった。また 1 年, 3 年, 5 年再発率は各 18.8%, 65.5%, 79.3% であった。この肝切除後の再発率につい

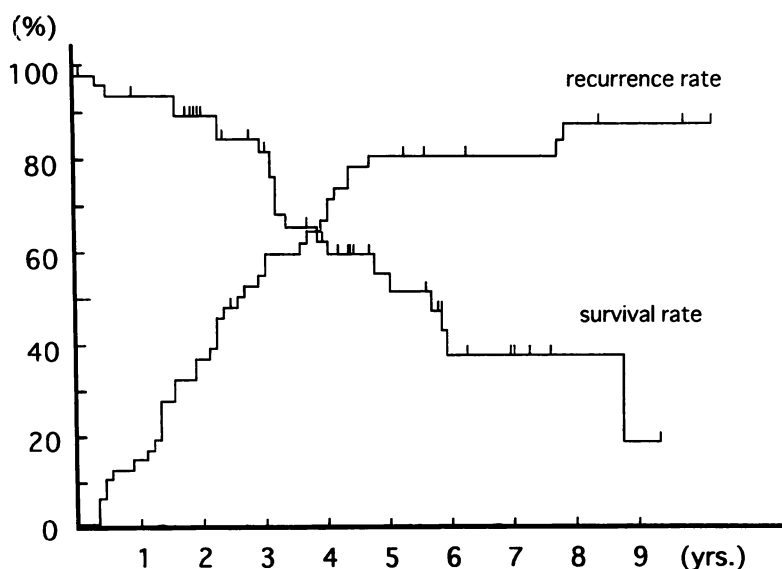


Fig 1 Cumulative survival rate and recurrence rate on 49 cases who underwent partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma (Kaplan-Meier method)

Table 1. Prognostic factors and recurrence after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma

factors evaluated		number of cases	average recurrence-free period (months) : p value*
tumor diameter	<2 cm	14	49.3
	>2 cm	35	24.9
differentiated type	well	10	58.8
	moderately	28	22.8
	poorly	7	33.7
cancerous infiltration into portal vein	-	30	42.5
	+	16	19.7
intrahepatic metastasis	-	34	37.8
	+	12	13.4
DNA ploidy	Diploid	14	25.7
	Aneuploid	20	28.3
AgNOR score	<3.0	21	30.2
	>3.0	19	27.4

\* p values were calculated using generalized Wilcoxon test on recurrence curve

ては、池田ら<sup>2)</sup>は154例(部分切除128例, 区域切除21例, 肝葉切除5例)の解析より, 1年, 3年, 5年再発率は各27.3%, 56.8%, 73.3%とほぼ同様の成績を報告している。そこで我々は, 切除標本を用いて肝部分切除後の再発に寄与する因子を検討した。組織学的検討項目は, 腫瘍最大径, 腫瘍分化度, 門脈浸潤, 肝内転移, 核DNA ploidy pattern, Ag NOR scoreである。Table 1の如く, 高分化であること, 門脈浸潤が見られないこと (vp<sub>0</sub>), 肝内転移の見られないこと (im<sub>0</sub>) が, 肝部分切除後の再発に寄与することが明らかとなった。

肝部分切除後に再発の見られた39例のうち, 再肝切除を施行したのは2例のみであり, 他はTAEやPEITにて治療した。TAEは肝葉～区域レベルで行い, リピヨドール+抗癌剤+スポンゼルにて塞栓した。抗癌剤としては, アドリアマイシン, フェルモルピシン, SMANCSなどを用いた。TAE施行回数は1～8回, 平均3.5回であった。TAEを施行した31例の平均生存期間は69.0月, TAE非施行6例の平均生存期間は22.8月であり, TAE施行群では有意に生存期間が延長していた。

## 2. 初回治療後の再発形式

肝細胞癌は治療後の再発率が非常に高い癌であり, 治療成績の向上には, 再発機序の解明と再発に対する治療が極めて重要である。再発形式には, 主結節再発, 肝内転移再発, 多中心性再発の3型がある。

### 1) 主結節再発

初回治療として肝切除を行なった場合には, 主結節は完全に切除されるため主結節再発はない。一方, PEITを行なった場合には腫瘍内隔壁や被膜を有する例において癌の遺残, 主結節再発が見られる。またTAEを行なった場合には腫瘍辺縁で門脈血流のある部分から癌の遺残, 主結節再発がみられる。

### 2) 肝内転移再発

肝切除標本の組織学的検索から, 主結節の周囲には微小な肝転移巣が高頻度に存在することが明らかにされている。Utsunomiyaら<sup>3)</sup>によれば, 47人の肝細胞癌肝切除例のうち, 肝内転移巣は20人に32結節存在した。これら微小な肝転移巣のCTAPも含めた画像による術前の診断率は, 径5mm以下0% (0/6), 5～10mm

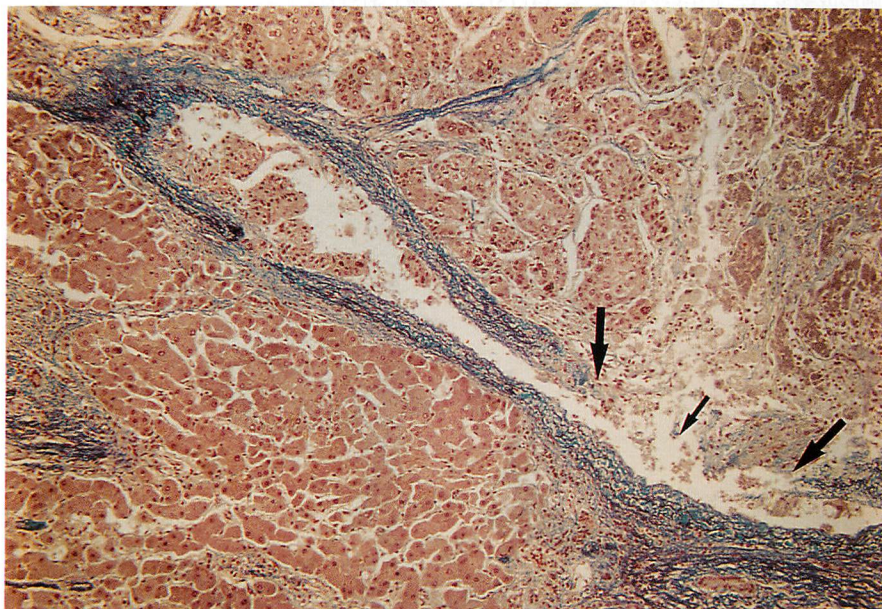


Fig 2 Microscopic findings of the portal vein invasion. Cancerous lesion destroys parts of the portal vein wall (↑). Many cancer cells are observed within the portal vein branch. (Elastic-Masson, original magnification X 50)

60% (6/10), 10~20 mm 77% (10/13), 20 mm 以上 100% (3/3) であった。自験例で肝部分切除により主結節は切除しているにもかかわらず累積再発率が高いのは、術前に診断できない微小な肝内転移巣を遺残させている可能性があり、肝部分切除の問題点といわざるをえない。この肝転移再発に寄与する因子としては、切除標本の検討より腫瘍の分化度、門脈浸潤の有無、肝内転移の有無が重要である。Fig. 2 に肝細胞癌門脈浸潤像を示す。癌が門脈壁を破壊し、門脈内に多数の癌細胞が浸潤浮遊しており、これが経門脈性肝内転移の原因となる。また腫瘍径別肝内転移の頻度は、小型肝癌でも 2 cm 以下は 5%, 2~3 cm では 31% と報告<sup>4)</sup>されており、更に腫瘍径が大きくなれば肝内転移の頻度も増えるものと考えられる。従って小型肝細胞癌といわれる 3 cm 以下のものでも、腫瘍径が 2 cm をこえたものに対しては PEIT などの局所治療に拘泥するのは望ましくない。

### 3) 多中心性再発

B 型肝炎による肝細胞癌では、肝炎ウィルスの DNA 内での取り込み位置を比較することによって同一のクローンから生じた腫瘍かどうか判定可能である<sup>5)</sup>。また Takayama ら<sup>6)</sup> は、肝細胞癌切除時に確認された腺腫様過形成病変は、1 年以内に 22% (4/18),

2 年以内に 50% (5/10), 3 年以内に 80% (4/5) が肝細胞癌へ転化することを経時的な腫瘍針生検などにより確認している。また肝切除後再発例の検討では、術後 5 年以降再発例、再発巣の組織分化度が初発巣と比べてより高分化である症例などを多中心性再発とすると、肝切除後の再発のうち 35~51% は多中心性再発とみられる<sup>4,7)</sup>。

## 3. 肝切除の適応

肝細胞癌の腫瘍径別に肝切除の適応について述べる。

### 1) 径 2 cm 以下

肝切除と PEIT の治療成績はほぼ同等であり、侵襲の小さな PEIT が第一選択である。ただし、US 下に経皮的に穿刺治療ができないもの（腫瘍が横隔膜に接して肝のドーム部分にあるもの、肝表面に突出して存在するもの、肝尾状葉にあるものなど）は肝切除または開腹下の局所治療を行う。Fig. 3 は HCV (+) の肝細胞癌症例で尾状葉に径 18 mm の低吸収域を認める。PEIT は部位からみて不可能であり、左尾状葉切除術を行った。切除標本では脂肪化を伴う高分化型肝細胞癌であった。

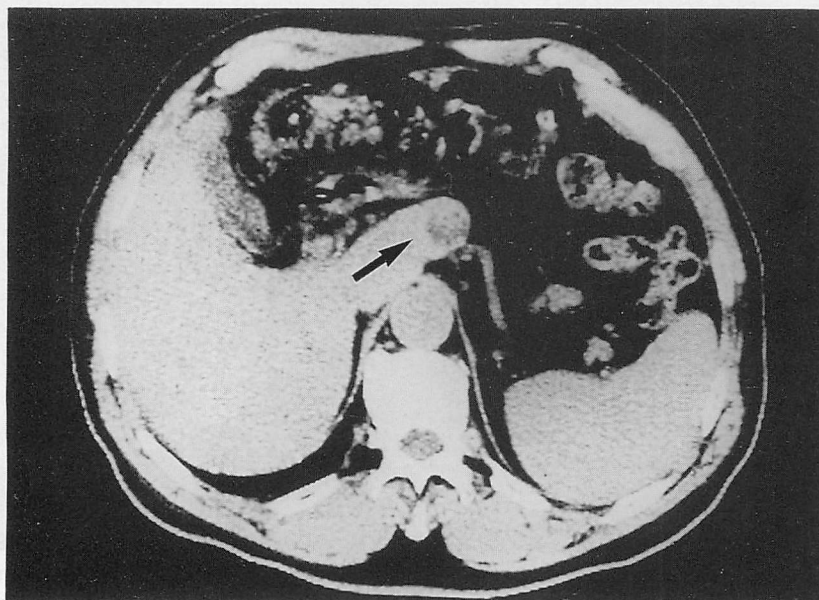


Fig 3 CT scan of the small hepatocellular carcinoma in the caudate lobe (↑)

## 2) 径 2~3 cm

小山・幕内<sup>8)</sup>は第95回日本外科学会パネルディスカッションにおいて、径2~3 cmの肝細胞癌に対しては肝切除を第一選択とすべきであると総括している。ただし、主結節周囲や同一区域内に存在するであろう微小な肝内転移巣も同時に切除されることが重要であり、部分切除よりは亜区域または区域切除を行うべきであると総括している。島村ら<sup>9)</sup>も臨床病期Iの小型肝細胞癌(1.0~3.0 cm, 3個以下)の治療法別5年生存率を比較し、肝切除(402例)60.5%, PEIT(101例)48.7%, TAE(86例)12.7%であること、PEITは治療後4年以降に生存率が急速に低下してくることを報告している。しかし、肝切除よりは侵襲の少ないPEITなどの局所治療をすべきであるとする施設<sup>10)</sup>も多く一定の見解は得られていない。肝硬変から肝細胞癌となる頻度を肝炎ウイルス別にみると、B型では5年14.2%, 10年27.2%, 15年27.2%であるのに対し、C型では5年21.5%, 10年53.2%, 15年75.2%であり、C型肝炎由来の肝硬変からの発癌率は極めて高い<sup>11)</sup>。従って、このような症例(特にgenotype Ib<sup>12)</sup>)では、たとえ肝切除によって根治が得られたとしても残肝からの多中心性発癌率が高いことが予想されるため、肝

切除術よりも侵襲の少ないPEITやPAIT, MCTなどの局所治療を反復する治療法が主流となってゆくものと考えられる。

## 3) 径 3 cm 以上

中型から大型の結節性肝細胞癌に対しては、臨床病期I(腹水なし、血清ビリルビン2.0 mg/dl未満で出血傾向なし)では肝切除を行う。臨床病期II, III症例では、TAE, PEITなどを組み合わせて治療する。

Fig. 4は肝右葉に18×15 cmの巨大な腫瘍を認める肝細胞癌症例であり、拡大肝右葉切除術を施行した。切除標本ではEdmondson III>IIの低~中分化型肝細胞癌であった。10年2カ月無再発生存中である。

## 4. PEITの適応

腫瘍径3 cm以下、3個以内の肝細胞癌に対しては、広くPEITが行われている。非適応例としては、出血傾向(血小板3万以下、出血時間5分以上)、腹水あり、肝機能低下例(血清ビリルビン3 mg/dl以上、PT40%以下)などである。PEITの治療成績をみると、Ebaraら<sup>13)</sup>によれば1, 2, 3, 4, 5年生存率は各々93.9%, 84.3%, 63.0%, 48.5%, 39.2%である。またTanikawa

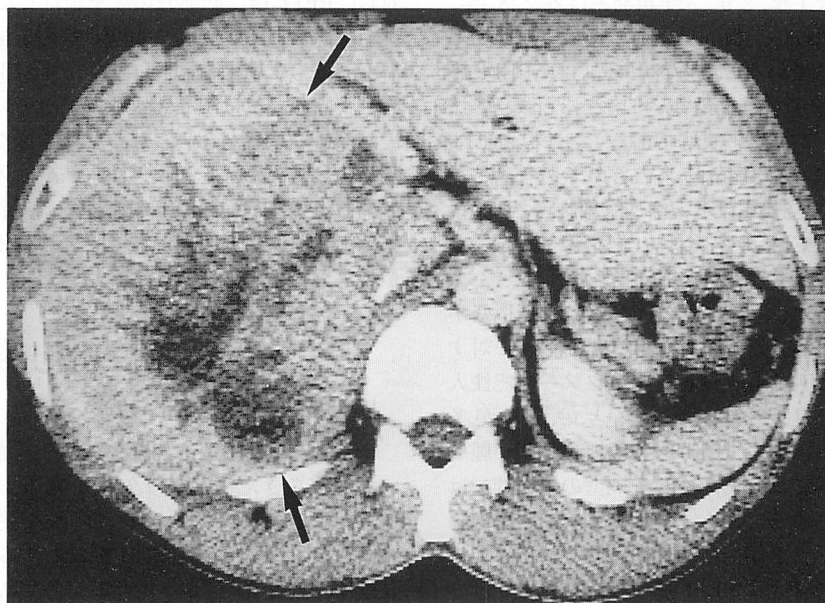


Fig 4 CT scan of the huge hepatocellular carcinoma. Tumor occupies whole right lobe and medial segment of the liver (↑).

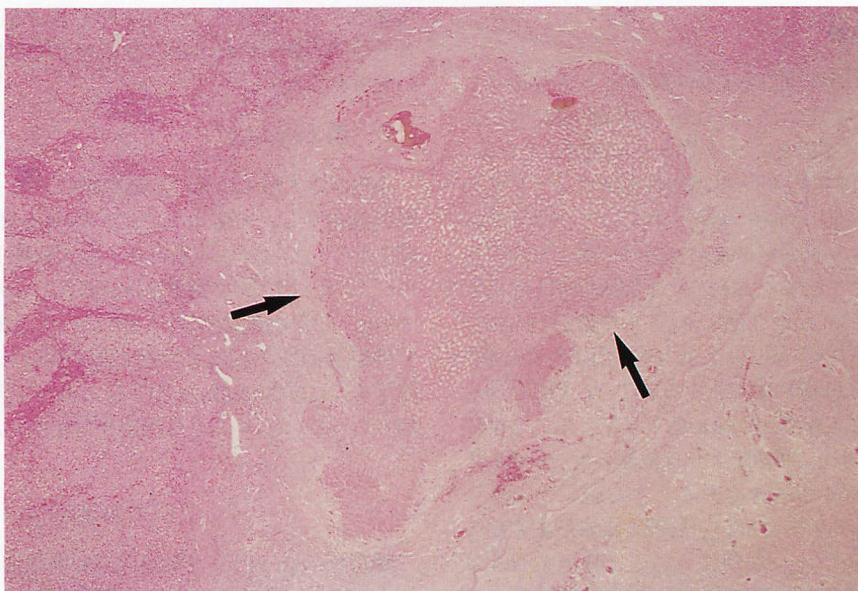


Fig 5 Resected specimen after PEIT for small hepatocellular carcinoma (10 mm in tumor diameter). Microscopically, the lesion is completely necrotic and no cancer cells remained (↑). (H&E, original magnification X 5)

ら<sup>14)</sup>によれば,2,3,4,5年生存率は各々86.6%,73.3%,61.2%,48.4%である。一方PEIT後の再発率をみると,Ebaraら<sup>13)</sup>は1年,2年,3年再発率は各々28.3%,54.8%,63.0%であり,Tanikawaら<sup>14)</sup>は3年再発率75%前後と報告している。最近谷川ら<sup>15)</sup>は,PEIT施行349例の予後を腫瘍径2cm以下と2~3cmとで比べると,2cm以下が有意に良好であることより,PEITの本当の適応は腫瘍径2cm以下のものであろうと述べている。なお,径3cm以上の中型肝細胞癌では,根治療法としてのPEITの意義は十分検討されていない。

PEITの問題点としては,主結節における癌遺残が最も重大である。径3cm以下の小型肝細胞癌に対するPEITの完全壊死率は,腫瘍径やエタノール総注入量などに左右されるが,70~80%との報告が多い<sup>16,17)</sup>。また平田ら<sup>18)</sup>は,PEIT後の局所再発率が腫瘍内隔壁を有する群では69%(9/13),隔壁のない群では14%(6/44)であることから,エタノールが腫瘍内隔壁を通過できないことが局所再発の要因であると述べている。Shiinaら<sup>19)</sup>も,PEIT施行後に肝切除を行った18例のうち5例は不完全壊死の所見であり,癌遺残部は被膜外浸潤部や被膜直下あるいは腫瘍内隔壁で分

離された部位であったと報告している。

Fig.5はHCV(+),径10mm,単発の細小肝癌に対し,PEIT後に肝部分切除を施行した症例の切除標本組織像である。腫瘍は100%壊死を呈していた。一方Fig.6もPEIT施行例である。径13mmの主結節の被膜内の部位は100%壊死に陥っていたが,被膜外浸潤部に癌遺残が認められる。このような主結節の癌遺残を防ぐためには,被膜外注入法や注入量,残存非壊死部に対する追加PEITの時期や効果判定法など,外科手術と同様に施行者の技術や経験に依存するところが大きいと思われる。

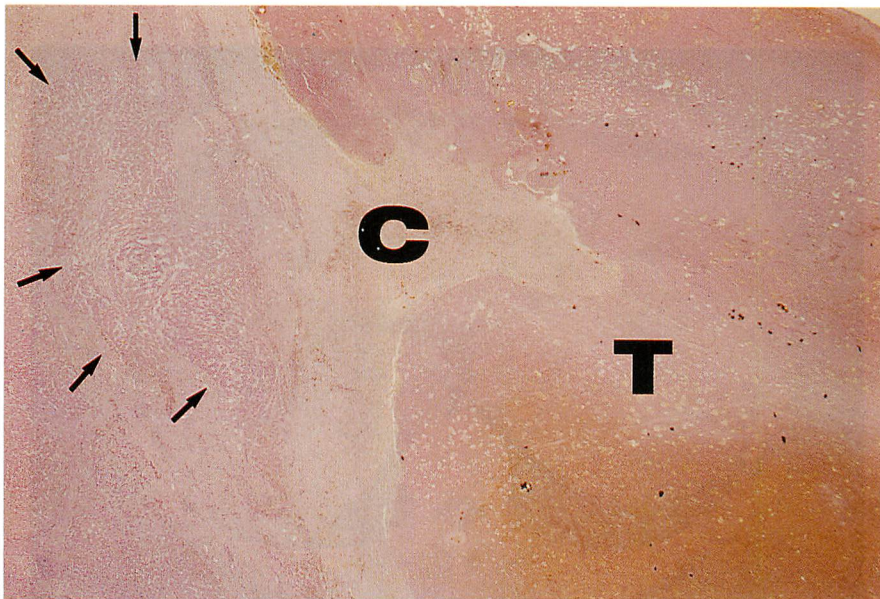
## 5. 肝細胞癌に対する新しい治療法

### 1) 酢酸注入療法 (PAIT)

エタノールが腫瘍内隔壁や被膜を通過できないために癌遺残をきたすという欠点を克服するため,大西ら<sup>20)</sup>はエタノールのかわりに酢酸を注入する方法を開発した。小型肝細胞癌91例に対するPAITの治療成績は,1,2,3,4,5年生存率が各95%,87%,80%,63%,49%と極めて良好な成績である。

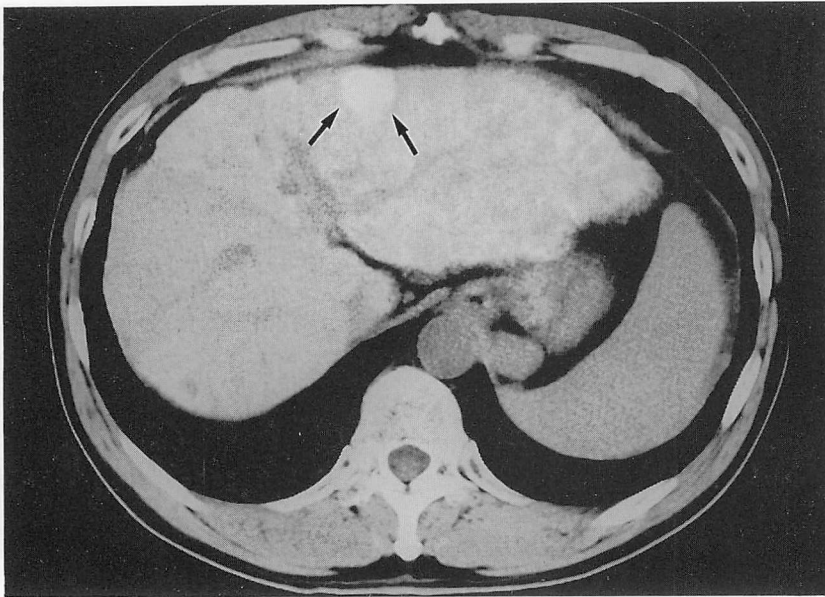


a

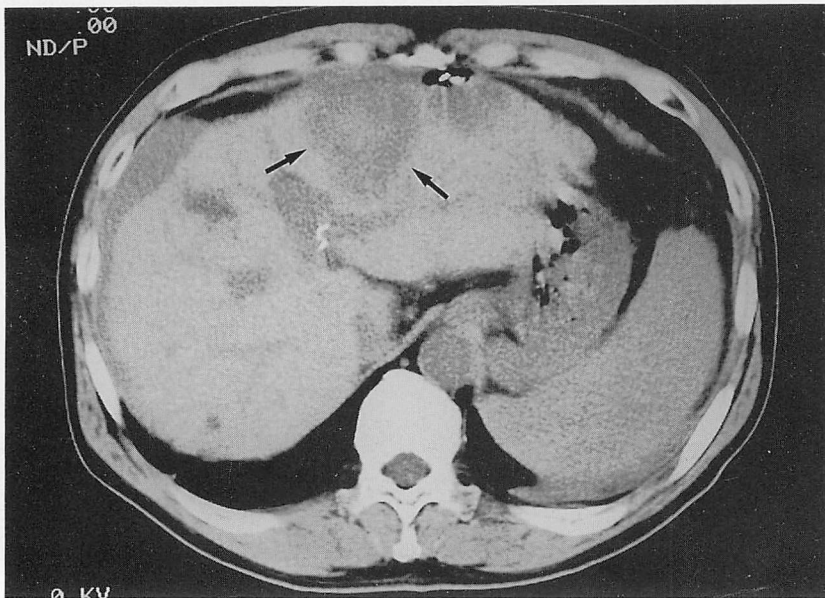


b

Fig 6 Resected specimen after PEIT for small hepatocellular carcinoma (13 mm in tumor diameter).  
 a. Macroscopically, the lesion looks completely necrotic (↑).  
 b. Microscopically, the lesion inside the capsule is completely necrotic, however viable cancer cells remains around the main tumor (↑).  
 T: tumor presenting necrosis and hemorrhage.  
 C: fibrous capsule (H&E, original magnification X 5)



a



b

- Fig 7 a. CT scan of the small hepatocellular carcinoma in the lateral lobe (↑). Lipiodol-TAE had been performed 1week ago.  
 b. CT scan 5 days after laparoscopic MCT. Low density area (45mm in diameter) is recognized in the left lobe (↑).



## 2) マイクロ波凝固療法 (MCT)

超音波誘導下に腫瘍に誘導針を挿入し、これを通じて電磁波(周波数 2450 MHz)を照射する。組織が加熱され、腫瘍を含めた肝組織が広範に凝固壊死となる。経皮的あるいは腹腔鏡下に施行できる。本法は、被膜や隔壁の有無にかかわらず確実に一定の範囲の組織に凝固壊死をもたらすので、1回で治療が完了する利点がある。ただし、PEIT や PAIT ほど容易には行えない。

自験例を示す。HCV (+) の肝硬変合併肝癌で血清ビリルビン 1.8 mg/dl, ICGR<sub>15</sub> 32%, PT 44.8%, 血小板 3.4 万, 臨床病期 II。径 2.5×2.5 cm の腫瘍が肝表面にあるため、PEIT による出血や腹腔内への癌細胞の散布を憂慮し、全身麻酔にて腹腔鏡下に MCT を施行した。60W, 60 秒を 9 回通電したところ、Fig. 7 の如く通電部位は腫瘍を含めて直径 4 cm にわたり明らかな低吸収域となった。AFP 値は施行前 40.2 ng/ml, 施行 1 カ月後には正常となった。

## 3) Segmental TAE

従来の肝葉領域の TAE に比べて抗腫瘍効果を高め、かつ非癌部肝の障害を軽減させる目的で開発された。肝細胞癌が垂区域から区域に局限しているが手術の適応外である肝機能高度障害例、高齢者、PEIT が困難な部位、腫瘍径が 3 cm 以上で PEIT の十分な効果が期待できない例などに対し、リピオドール+抗癌剤(アドリアマイシンまたはファルモルピシン)を注入後にゼラチンスポンジで塞栓する。Matsui ら<sup>21)</sup>は、径 4 cm 以下の 82 例に Segmental TAE を行い、1 年、2 年、3 年、4 年生存率各 100%, 92%, 78%, 67% と良好な成績を報告している。打田ら<sup>22)</sup>も Segmental TAE を行った 130 例の累積生存率は 1 年 92%, 2 年 75%, 3 年 64%, 4 年 46%, 5 年 26% であり、径 3 cm 以下に限れば 1 年 95%, 2 年 87%, 3 年 83%, 4 年 68%, 5 年 57% と極めて良好な成績を報告している。

## 4) 高度進行肝癌に対する肝切除術

これまで門脈や肝静脈の一次分枝に腫瘍栓を伴った高度進行肝癌は切除の対象からはずされており、その予後は極めて不良であった。しかし、猪飼、山岡ら<sup>23)</sup>は、門脈腫瘍栓合併肝癌 Vp<sub>3</sub>(門脈一次分枝、門脈本幹、対側の門脈枝に腫瘍塞栓を認めるもの)の 58 例に対し門脈腫瘍栓除去兼肝切除術を施行し、1 生率 30~40%, 3 生率 10% と報告した。また、肝静脈腫瘍栓

合併肝癌 Vv<sub>2</sub> の 18 例でも肝切除を施行し、1 生率 50%, 3 生率 20% と良好な成績を得ている。ただし下大静脈にまで腫瘍栓のある Vv<sub>3</sub> の症例では 10 例中 1 例が 1 年以上生存したのみであり、手術適応はないとしている。一方、手術死亡も 12.7% であり、とくに 1991 年以降の 25 例では手術死亡 0% であった。以上より、大血管腫瘍栓合併肝癌に対しても、積極的に肝切除を行うことにより予後の改善が得られることを報告している。

## おわりに

肝細胞癌に対しては、現行の肝切除、PEIT、TAE を軸とした治療に加え、種々の新しい治療法が開発されてきた。また、最近 Muto<sup>24)</sup>らにより、肝切除や PEIT 後にビタミン A の誘導体である非環状型レチノイドを経口投与するとその後の肝癌再発を有意に抑制できることが明らかにされた。肝細胞癌の治療にたずさわるものは、これらの集学的治療によって、今後ともさらに治療成績の向上をはかる努力が必要である。

## 文 献

- 1) 岡本英三, 有井滋樹, 内野純一, 他 (1997) 原発性肝癌に関する追跡調査—第 12 報—。肝臓 38: 317-330
- 2) 池田健次 (1995) 肝癌の外科切除と再発。池田健次(編)肝細胞癌の予知・診断・治療。メディカルレビュー社, 東京, pp 48-66
- 3) Utsunomiya T, Matsumata T, Adachi E, Honda H, Sugimachi K (1992) Limitations of current preoperative liver imaging techniques for intrahepatic metastatic nodules of hepatocellular carcinoma. Hepatology 16: 694-701
- 4) 前場隆志, 岡野圭一, 唐澤幸彦, 他 (1995) 小肝細胞癌切除例の臨床病理学的検討。肝臓 36: 517-523
- 5) Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Terada M, Hasegawa H (1988) Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia of the liver and clonal identity with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 95: 1664-1666
- 6) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Okazaki N, Takayasu K, Kosuge

- T, Motoo Y, Yamazaki S, Hasegawa H (1990) Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* **336**: 1150-1153
- 7) Okuda K, Tanaka M, Nakayama T, Saito H, Tanikawa K, Nakashima D, Kojiro M (1993) Clinicopathologic comparison between resected hepatocellular carcinoma (HCC) and recurrent tumors. *Int Hepatol Commun* **1**: 65-71
  - 8) 小山研二, 幕内雅敏 (1995) 肝細胞癌の治療選択. *日外会誌* **96**: 606-607
  - 9) 島村善行 (1993) 小肝細胞がんの治療法の選択. 江角浩安・下山正徳 (編) 肝細胞がん: 発症機構と診療の新しい展開. 協和企画通信, 東京, pp 145-157
  - 10) 椎名秀一郎, 今村雅俊, 小俣政男 (1996) 肝細胞癌に対する治療法の選択—内科の立場から. *消化器外科* **19**: 1137-1141
  - 11) 池田健次 (1995) 慢性肝疾患からの肝癌発癌. 池田健次 (編) 肝細胞癌の予知・診断・治療. メディカルビュー社, 東京, pp 10-26
  - 12) Bruno S, Silini E, Crosignani A *et al.* (1997) Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* **25**: 754-758
  - 13) Ebara M, Kita K, Yoshikawa M, Sugiura N, Ohto M (1992) Percutaneous ethanol injection for patients with small hepatocellular carcinoma. In: Tobe T, Kameda H, Okudaira M, *et al.* (eds) Primary liver cancer in Japan. Springer-Verlag, Tokyo, pp 291-300
  - 14) Tanikawa K (1992) Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma. In: Tobe T, Kameda H, Okudaira M, *et al.* (eds) Primary liver cancer in Japan. Springer-Verlag, Tokyo, pp 327-334
  - 15) 谷川久一, 田中正俊 (1995) 肝細胞癌に対するエタノール注入療法 of 長期予後. 小俣政男 (編) 消化器病セミナー60. へるす出版, 東京, pp 161-170
  - 16) 椎名秀一郎, 丹波泰郎 (1994) 肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法. *日消誌* **91**: 821-828
  - 17) 大西久仁彦, 吉岡 久 (1996) 経皮的エタノール注入療法および酢酸注入療法. *外科診療* **38**: 271-278
  - 18) 平田真美, 西村庸夫 (1993) 肝細胞癌に対する経皮的超音波ガイド下エタノール局注療法 (PEIT) 後の再発の検討. *Jpn J Med Ultrasonics* **20**: 548-554
  - 19) Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Takanashi R, Yoshiura K, Komatsu Y, Hata Y, Niwa U, Shiratori Y, Terano A, Sugimoto T (1991) Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer* **68**: 1524-1530
  - 20) Ohnishi K, Nomura F, Ito S, Fujiwara K (1996) Prognosis of small hepatocellular carcinoma (less than 3 cm) after percutaneous acetic acid injection: study of 91 case. *Hepatology* **23**: 994-1002
  - 21) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, Miyayama S, Takashima T, Unoura M, Kobayashi K (1993) Small hepatocellular carcinoma: Treatment with subsegment transcatheter arterial embolization. *Radiology* **188**: 79-83
  - 22) 内田日出夫, 松尾尚樹, 坂口浩, 他 (1993) Segmental TAE. *IVR* **8**: 5-13
  - 23) 猪飼伊和夫, 山本雄造, 尾崎信弘, 他 (1997) 門脈・肝静脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝切除術. *外科治療* **77**: 152-156
  - 24) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M *et al.* (1996) Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprinoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **334**: 1561-1567