The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝細胞癌の早期発見に関する臨床的研究 特に腫瘍倍加時間より解析したスクリーニング理論
Author(s)	小田野, 幾雄; 日向, 浩; 原, 敬治 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(4), p. 582-588
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18408
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

肝細胞癌の早期発見に関する臨床的研究

特に腫瘍倍加時間より解析したスクリーニング理論

新潟大学医学部放射線医学教室（主任：酒井邦夫教授）
小田野　幾　雄　　日　向　　浩
原　　敬　治　　酒　井　邦　夫

（昭和58年1月25日受付　特別掲載）

Theoretical Analysis about Early Detection of Hepatocellular Carcinoma by Medical Imaging Procedure

Ikuo Odano, Hiroshi Hinata, Keiji Hara, Kunio Sakai
Department of Radiology, Niigata University School of Medicine

Research Code No.: 207.1, 514

Key words: Hepatocellular carcinoma, Liver tumor, Small liver cancer, Screening theory, Doubling time

It is well-known that patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis are frequently accompanied by hepatocellular carcinoma (hepatoma). They are called high risk group for hepatoma. In order to detect a small hepatoma, it is reasonable for us to perform screening examinations on these high risk group patients. Optimal screening interval, however, has not been established.

In this report, a theoretical analysis was made to estimate optimal screening interval by imaging procedure such as ultrasonography, x-ray computed tomography and scintigraphy.

By the analysis of eight cases, mean doubling time of hepatoma was estimated about four months (73-143 days). If we want to detect a hepatoma not greater than 3.0cm in diameter, medical screening procedure combining ultrasonography and scintigraphy should be performed once per about nine months.

I. 緒　　言

肝細胞癌（以下肝癌と略す）は，肝硬変や慢性肝炎の経過観察中に高率に併発してくることが知られている[1)~3)]．しかし手術可能な肝癌は少なく[4)]，従ってhigh risk groupを定期的にfollow upして，細小肝癌を早期に発見することが重要な課題となる[5)]．以前は困難とされていたが，近年の画像診断装置の進歩[6)]にともなってこの細小肝癌の診断が可能になってきた．だが，high risk groupをスクリーニングするための具体的な方法に関しては定説がない．

そこでこの研究では超音波検査，肝シンチ，肝X線CTなどの画像診断法を用いて肝癌を早期に発見するためのスクリーニング理論について述べる．

II. 悪性腫瘍の検出理論

一般に，ヒト癌（充実性癌）の発育は，指数関数的であることが知られている[7)~9)]．すなわち，時間t_0における腫瘍の体積をV_0，時間t（ただし$t_0<t$）における腫瘍の体積をVとすると，

$$V=V_0e^{\delta(t-t_0)} \cdots\cdots (1)$$

と表わすことができる．ここにδは成長率である．腫瘍の体積が2倍になる時間は，腫瘍倍加時間（tumor doubling time）といわれTで表わすと$\delta=\frac{\ln 2}{T}$であるから，式(1)は

$$V=V_0e^{\frac{\ln 2}{T}(t-t_0)} \cdots\cdots (2)$$

となる．さらに，時間t_0における腫瘍の直径をd_0，

時間tにおける腫瘍の直径をdとすると式(2)は,

$$\frac{4}{3}\pi\left(\frac{d}{2}\right)^3=\frac{4}{3}\pi\left(\frac{d_0}{2}\right)^3 e^{\frac{\ln 2}{T}(t-t_0)}$$

$$\therefore\quad \ln d=\ln d_0+\frac{\ln 2}{3\cdot T}(t-t_0)\cdots\cdots\cdots\cdots(3)$$

となり,

$$T=\frac{(t-t_0)\cdot\ln 2}{3\cdot\ln\left(\frac{d}{d_0}\right)}\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots(4)$$

を得る．そしていくつかの症例に画像診断学上の詳細な検討を加えることによりTを知ることができる．

いま，ある癌腫の母集団の中からN例の標本を抽出して，その腫瘍倍加時間の平均を標本平均倍時間$\bar{X}$，標本標準偏差をSとすると，母集団の癌腫の平均倍加時間T_mの95%信頼区間は次の様に表わすことができる．

(i) 大標本とき (Ex. N≧25)

$$\bar{X}-2\frac{S}{\sqrt{N}}\leqq T_m\leqq\bar{X}+2\frac{S}{\sqrt{N}}\cdots\cdots\cdots\cdots(5)$$

(ii) 小標本のとき (Ex. N<25)

$$\bar{X}-t_0\frac{S}{\sqrt{N}}<T_m<\bar{X}+t_0\frac{S}{\sqrt{N}}\cdots\cdots\cdots\cdots(6)$$

ところで，直径d_1の腫瘍が直径d_2にまで発育するまでの時間をT_{1-2}とすると，これは母平均T_mを用いて,

$$T_{1-2}=\frac{3\cdot Tm}{\ln 2}\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)$$

と表わせる．T_mについて整理すると

$$T_m=\frac{T_{1-2}\cdot\ln 2}{3\cdot\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)}$$

となる．これを式(5)及び(6)へ代入してT_{1-2}について整理すると，T_{1-2}の95%信頼区間は,

(i) 大標本とき

$$\left(\bar{X}-2\frac{S}{\sqrt{N}}\right)\frac{3}{\ln 2}\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)\leqq T_{1-2}$$

$$\leqq\left(\bar{X}+2\frac{S}{\sqrt{N}}\right)\frac{3}{\ln 2}\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots(7)$$

(ii) 小標本のとき

$$\left(\bar{X}-t_0\frac{S}{\sqrt{N}}\right)\frac{3}{\ln 2}\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)<T_{1-2}$$

$$<\left(\bar{X}+t_0\frac{S}{\sqrt{N}}\right)\frac{3}{\ln 2}\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots(8)$$

となる．

さてここに，癌腫の直径がγcm以上あれば必ず発見できる画像診断装置があるとする．そしてこの装置の機械的な分解能や感度などをすべて総合した，癌腫の直径にかかわる腫瘍検出能をγとする．

いま，ある癌腫が高頻度で発生することが知られている集団をこの画像診断装置を用いて，ある期間をおいて経時的にスクリーニングしていく場合のことを考えよう．

問題は，この集団の中から根治手術が可能である様な早期の癌腫を臨床症状が発現する以前に発見するためには，一体どれほどの期間をおいて検査をくり返していけばよいかということである．

この問題における変数は，癌腫の直径dcm，装置の腫瘍検出能γ，検査間隔及び手術可能条件であるが，手術の可能性については諸条件が加わるのでここでは一応保留にしょう．そして，癌腫の直径$d_1$cmが$d_2$cmになるまでの時間，すなわちT_{1-2}日の期間をおいて検査をくり返していくものとしょう．癌腫の直径が充分大きければ，すなわち$\gamma\leqq d_1$であれば初回の検査で発見できるが，$\gamma>d_1$である場合には複数回の検査が必要である．

いま何度か検査をくり返して，n回目の検査の時の癌腫の直径をdn cmとすると，これは式(3)を用いて,

$$\ln d_2=\ln d_1+\frac{\ln 2}{3\cdot T}t_{1-2}=\ln d_1+\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)$$

$$\ln d_3=\ln d_2+\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)$$

$$\ln d_4=\ln d_3+\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)$$

$$\vdots$$

$$\ln d_n=\ln d_{n-1}+\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right)$$

従って

$$d_n=d_1\cdot\left(\frac{d_2}{d_1}\right)^{n-1}$$

$$(n=1,2,3,4\cdots\cdots)\quad\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots(9)$$

である．

そして癌腫が次第に発育して，n回目の検査のときにはじめてこの癌腫が発見されたとすると，腫瘍検出能 γ と癌腫の直径 dn との間には次の関係が成立することになる．

$$\gamma \leqq d_n < r \cdot \left(\frac{d_2}{d_1}\right)$$

但し，$d_1 < d_2$, $d_2 \leqq \gamma$ ……(10)

以上がこの問題を解くための理論と関係式である．症例数 N 及び標本平均倍加時間 $\bar{X}$ は過去の症例を詳細に検討することによってえられる．また，γ 及び d_2/d_1 は未知数であるが，これには臨床的にわかりやすい適当な数値をあてはめることが可能である．

次に，以上の理論をもとにして，肝癌の早期発見のためのスクリーニング法について具体的に解析しょう．

III. 対象と結果

Table 1 は，昭和53年6月から昭和57年10月までに新大放射線科にて発見された肝癌のうち，臨床診断が下されるまでに少なくとも2回以上の肝シンチ又は肝X線CT検査を施行することができた8例の内訳である．ガンマ・カメラは島津Searle社製PHO/GAMMA LFOVを用い，Tc-99m phytate 5.0 mCi静注後に前面像，後面像，右側面像の三方向を撮像した．X線CTはGE社製CT/T8,800を用い，スライス幅1.0cmにて，60%Conray100～200mlによるcontrast enhancementを併用して撮影した．

肝癌の大きさは次の様にして評価した．すなわち，肝シンチでは肝癌による欠損像を最も大きく描出している体位をえらび，またX線CT像では癌腫による low density area が最大に示現されている slice 面をえらび，欠損像又は low density area の最長径を a cm，それに直交する軸上の最長径を b cm とし，平均径を $\sqrt{a \times b}$ と定義して肝癌の直径とした（Fig. 1）．

そして式(4)を用いて個々の症例の腫瘍倍加時間をもとめ，さらに8症例の平均倍加時間 $\bar{X}$ 及び標本標準偏差 S を算出すると，

$\bar{X}$＝114日，S＝29日

を得ることができる（以上の詳細は他誌に発表予定である）．

Table 1　Tumor doubling time of eight cases of hepatocellular carcinoma who were undertaken liver scintigraphy or X-ray CT study more than two times

No.	Age	Sex	Original hepatic disease	α-feto protein	Primary segment	Time interval and mean diameter (cm) on liver scintigram & X-ray CT					Tumor doubling time (days)
						First study	Days	Second study	Days	Third study	
1.	53	m	liver cirrhosis	+	rt post. sup.	*	←195→	2.7	←290→	4.5	126
2.	62	m	liver cirrhosis	−	rt post. sup.	*	←289→	2.7	←210→	4.0	123
3.	56	m	alcoholic liver injury	+	rt ant. inf.	*	←856→	1.5	←210→	2.5	95
4.	73	f	liver cirrhosis	+	rt ant. inf.	*	←203→	4.1	← 96→	5.5	75
5.	70	m	chronic hepatitis	−	rt ant. sup.	1.7	←287→	2.7			143
6.	33	f	amyloidosis	−	rt post. inf.	2.4	←196→	3.3			142
7.	65	f	liver cirrhosis	+	rt post. inf.	1.5	←435→	3.0			137
8.	63	m	liver cirrhosis	−	lt medial	1.5	←209→	2.9			73

* undetectable on liver scintigram or X-ray CT.

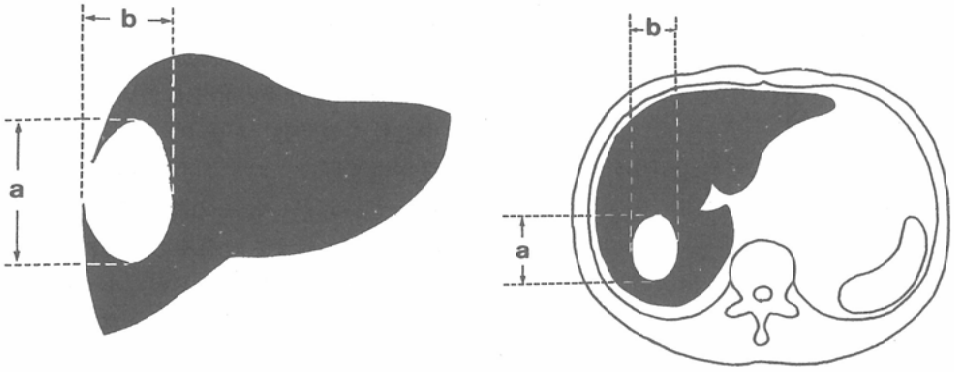

Fig. 1　Geometric mean diameter of the defect on liver scintigram (left) and of the low density area on X-ray CT (right) was defined as $\sqrt{a \times b}$.

従って，直径 d_1 cm のある肝癌が d_2 cm にまで成長するのに要する時間 T_{1-2} 日の95%信頼区間は，式(8)に N＝8，$\bar{X}$＝114，S＝29
を代入して

$$387.5\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right) < T_{1-2} < 597.5\ln\left(\frac{d_2}{d_1}\right) \quad \cdots\cdots(11)$$

となる．ここで d_2/d_1 は未知数であるが，臨床的に考えられる適当な数値たとえば1.5, 2.0, 2.5, 3.0等を代入してみると式(11)は

$d_2/d_1=1.5$ のとき　$158<T_{1-2}<242$
$d_2/d_1=2.0$ のとき　$270<T_{1-2}<414$
$d_2/d_1=2.5$ のとき　$355<T_{1-2}<547$
$d_2/d_1=3.0$ のとき　$426<T_{1-2}<656$

となる．また上記数値を式(10)へ代入して整理すると，画像診断装置の腫瘍検出能 γ と最初に発見される肝癌の直径（平均径）dn と検査間隔 T_{1-2} との間には Table 2 に示すような関係がある．表中95%信頼区間は幅をもった範囲であるが，その区間の最小値を検査間隔とすると98%信頼限界を得る．

たとえば，腫瘍検出能1.5cm 以上の装置を用いて肝癌を1.5cm 以上2.3cm 未満で発見するためには，158日から242日すなわち約6.7カ月に一度の割合で検査をくり返していく必要があり，3.0cm 未満で発見するためには270日から414日すなわち約11.4カ月に一度検査をすればよい．

また，腫瘍検出能2.0cm 以上の装置を用いて3.0cm 未満の肝癌を発見するには約6.7カ月に一度の検査で充分であるが，もしこれを約15カ月に一度の割合にすると，発育の速い肝癌は発見時すでに直径5 cm にも達していることになる．

次に，肝癌を常に直径3.0cm 未満で発見するための方法を考えよう．これは発見される腫瘍の最大径が3.0cm 未満ということであるから，式(10)において，

$$\gamma \cdot \left(\frac{d_2}{d_1}\right)=3.0, \text{ 従って } \frac{d_2}{d_1}=\frac{3.0}{\gamma}$$

ここに $d_2/d_1>1$ であるから $\gamma<3$ である．また，詳細は後述するが，現在の画像診断装置による一般的な肝癌の腫瘍検出能 γ の最小値は1.5cm 前

Table 2　Relation between image resolution capacity (γ), mean diameter (dn) of hepatocellular carcinoma and time interval ($T_{1\text{-}2}$) for follow-up study

d_2/d_1	Image resolution capacity γ (cm) & mean diameter dn (cm)				Time interval $T_{1\text{-}2}$ (days)	
	γ=1.5	γ=2.0	γ=2.5	γ=3.0	95% confidence interval	98% confidence limit
1.5	1.5≦dn<2.3	2.0≦dn<3.0	2.5≦dn<3.8	3.0≦dn<4.5	158—242	158
2.0	1.5≦dn<3.0	2.0≦dn<4.0	2.5≦dn<5.0	3.0≦dn<6.0	270—414	270
2.5	1.5≦dn<3.8	2.0≦dn<5.0	2.5≦dn<6.3	3.0≦dn<7.5	355—547	355
3.0	1.5≦dn<4.5	2.0≦dn<6.0	2.5≦dn<7.5	3.0≦dn<9.0	426—656	426

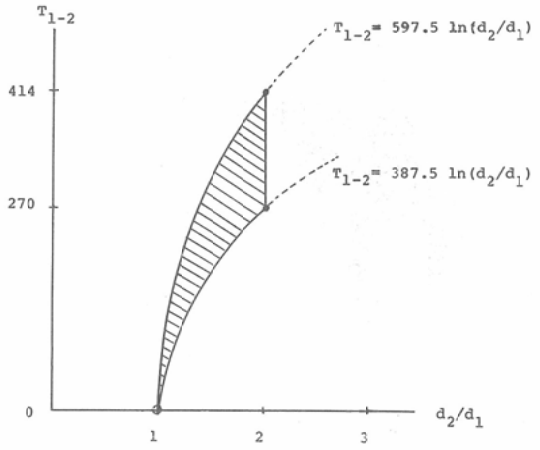

Fig. 2　The value (T_{1-2}) takes a range of oblique lines when d_2/d_1 changes from 1.0 to 2.0.

後である．従って$1.5 \leqq \gamma < 3$となり，このときd_2/d_1のとりうる値の範囲は$1.0 < d_2/d_1 \leqq 2.0$である．

そしてd_2/d_1がこの範囲にあるときに検査間隔T_{1-2}，すなわち式(11)のとりうる値の範囲を図示するとFig. 2の斜線の部分となる．すなわち，1.5cm以上3.0cm未満の肝癌を規定する点（d_2/d_1, T_{1-2}）はこの範囲にある．そしてこのとき，肝癌が最も速い成長を示す場合は$d_2/d_1=2.0$である．従って，このときのT_{1-2}の最小値$T_{1-2}=270$日（9カ月）に一度の割合をもって検査をくり返していけば大部分の肝癌を1.5cm以上3.0cm未満で発見することができる．

IV. 考　案

肝癌は，肝硬変や慢性肝炎などの慢性肝疾患に高率に併発することが知られている[10)~13)]．しかも，発見された時にはすでに切除不能の例が多く，従って一般に早期診断の困難な悪性腫瘍の1つとされてきた．

ところが，近年の血清酵素学的検査や各種画像診断装置の進歩により，手術が可能であるような細小肝癌を発見することが次第にできるようになってきた．そこで，肝硬変や慢性肝炎などの肝癌のhigh risk groupを定期的にfollow upして，できるだけ早期に肝癌を診断しょうという定期的なスクリーニング検査法の考え方が生まれた[14)]．

1980年，日本肝癌研究会では細小肝癌に対する従来の考え方[15)]を改めて，肝シンチグラムなどの画像で得られた最大径3.0cm未満の肝癌と定義している[16)]．肝癌の発生については，単中心性か多中心性かの問題[17)]があり，また，合併している肝硬変や慢性肝炎に対する手術適応の問題[18)]もある．従っていちがいにこの様な細小肝癌の発見が直接，肝癌に対する救命率の上昇につながるとは断定できないが，少なくとも，小さいうちに発見できれば手術可能となる頻度は高くなると想定される[19)]．従って，肝硬変や慢性肝炎などのhigh risk groupを定期的にスクリーニングしていくことは重要なことである[20)]．

現在，肝癌の早期診断にはα-Feto Protein（以下AFPと略す），超音波検査（以下USと略す），肝シンチ（以下RIと略す），X線CT及び腹腔動脈造影検査等が有力である．定期的なスクリーニング検査法の条件は，非侵襲性，高精度，反復性及び経済性等である．AFPは肝癌で高率に陽性化することが知られているが，AFPが高値を呈する場合には肝癌はすでに4～5 cmにも達していることが多く[14)]，またAFP陰性の肝癌[17)]もあるので，これのみで充分とはいえない．X線CTは，単発の小病変を確実に検出するにはスライス幅，検査時間，被曝線量等を考えると，スクリーニングとしてよりもむしろ他の検査法で病変が疑われた場合の精密検査の1つとして位置づける[22)]のが妥当と思われる．また，腹腔動脈造影検査はスクリーニングには適さない．

残る画像診断法はUSとRIである．ともに非侵襲性で反復も容易であるが，USは放射線被曝がなく，簡便で，発見できる肝癌の最小径は1.5cmから3.0とすぐれた値の報告が多い[23)24)]．しかし検者の技量に大きく左右され，その画像は客観性にかけるというう らみがある[23)]．また皮下脂肪の多寡や皮膚瘢痕，呼吸停止の可否などの被検者側の身体的条件の影響をうける他に，肝右葉の横隔膜直下の穹窿部はいわゆる死角となりやすいという欠点をもつ[25)]．

一方肝シンチは，肝全体の概観に適し，短時間に形態・機能両面に関する客観性の高い情報がえられる[22)]．しかし腫瘍検出能では，肝の辺縁に近い

部位や肝左葉では直径1.5cmから2.0cmまで検出できるが，右葉深部では3.0cm以上を必要とする[26]．

このように両検査法はともに利点欠点があり，肝癌のスクリーニング検査法としての優劣はまだ判然とはしていない．従って現在のところ，USとRIのどちらか一方に偏するのではなく，欠点は相補しながら両者を併用して検査をすすめていくのが最も見落しの危険の少ないスクリーニング方法であると考えられる[27]．

では，USとRIの両検査法を駆使して，high risk groupを定期的にfollow upしていく場合，一体どれほどの期間をおいて検索をくり返していけば細小肝癌を発見することができるであろうか．この問題に対してわれわれは，腫瘍の成長速度論と統計学的な腫瘍検出理論から解析をこころみた．一般に，ヒト充実性悪性腫瘍は指数関数的に発育していくことが知られている．そこで，過去に2回以上検査を施行しえた肝癌の肝シンチグラム欠損像及び肝X線CT像のlow density areaの大きさを計測して，肝癌の腫瘍倍加時間は73日から143日（平均114日，標準偏差29日）という値を得た．ヒト癌の一般的な腫瘍倍加時間は1カ月から3カ月のものが多い[9]と考えられているので，上記の数値はほぼ妥当な値と思われる．今後各種の画像診断装置の発達にともない，さらに正確な倍加時間が算出されるものと推測される．

肝癌の腫瘤径からみた検出理論では，大標本の場合と小標本の場合にわけて理論を展開したが，検査間隔の時間をより正確に算出するには大標本の方が良く，今後，より多くの資料を収集して解析する必要がある．

服部ら[28]は，high risk groupの定期的検査の試案として年4回の肝echoと年1回の肝シンチを提唱している．また今枝ら[29]は6か月に1～2回の間隔で肝シンチが必要であると述べている．これらの数値は，装置の性能や検者の技量等を考慮して割り出された数値と思われる．われわれは腫瘍検出理論にもとづいて，3.0cm未満の肝癌を発見するにはUSとRIを併用して約9か月に1度の割合で検査をくり返していけば良いと推定した．ただしUSでは1.5cm以上の，RIでは2.0cm以上の肝癌を見のがさいという診断能力を前提としている．

V．結　論

1．US, RI, CT等の非侵襲的な画像診断装置を用いて，肝細胞癌のhigh risk groupを定期的に検査していく場合の検査間隔を算出する理論を作製した．

2．肝細胞癌8例の肝シンチ及び肝X線CT画像をもとにして，肝細胞癌の平均倍加時間を分析した．その最短は73日，最長は143日で，一般に，肝細胞癌の倍加時間は4か月前後と推定される．

3．上記の理論と腫瘍倍加時間から，high risk groupを定期的にfollow upして直径3.0cm未満の肝細胞癌を発見するためには，超音波検査と肝シンチを併用しながら，約9か月に1度の割合で検査をくり返していく必要があるとの結論がえられた．

（本論文の要旨は，第41回日本医学放射線学会総会及び第22回日本核医学会総会において口演した．）

（本研究は昭和57年度科学研究費によった．ご討議を頂いた放医研臨床研究部飯沼　武博士ならびに新大脳研究所丸山直滋教授及び岡田美保子博士に感謝の意を表す．）

文　献

1）小幡　裕，田宮　誠，林　直諒，久満薫樹，本池洋二，奈良　成子，竹本　忠良，高崎　健，武藤　晴臣，天羽　達郎，鈴木　茂，小林誠一郎：慢性肝疾患におけるヘパトーマ発生について—第1報，肝硬変59例のProspective study—．肝臓，17：335-347，1976

2）Kubo, Y., Okuda, K. Musha, H. & Nakashima, T. Detection of hepatocellular carcinoma during a clinical follow-up of chronic liver disease, Gastroenterology. 74：578—582, 1978

3）手塚　文明，沢井　高志：肝硬変症における肝細胞のkaryogram，癌の臨床，28：794—798，1982

4）日本肝癌研究会：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第4報—，肝臓，20：433—441，1979

5）朝井　均，栗岡　成人：肝癌の映像診断—超音波—，臨床科学　18：758—764，1982

6）福田　守道：肝・胆・膵の総合画像診断，臨床と研究，57：1093—1105，1980

7）Collins, V.P., Loeffler, R.K. & Tivey, H.: Observations on growth rates of human tumors. Am. J. Roentgenol. 76：988—1000, 1956

8) 藤田　哲也，芦原　　司：生長と増殖，腫瘍病理学．pp. 40—60, 1970，朝倉書店，東京
9) 藤田　哲也：癌細胞増殖と癌生長の速度論，岩波現代生物科学15癌．pp. 248—260, 1976，岩波書店，東京
10) 宮地　　徹：肝硬変の病理—癌との関係—，総合臨床　14：1523—1529，1965
11) 原田　　尚，亀田　治男，広田喜代市，右田徹，青柳　利雄，上田　英雄：肝硬変の経過と予後．内科　23：225—234，1969
12) Miyaji, T.: A close association of hepatocellular carcinoma with cirrhotic changes among 275, 857 pathological autopsy cases in Japan during 16 years from 1958 to 1973. Kurume Med. J. 24: 63—79, 1977
13) 森　　亘：肝癌をめぐる諸問題—発言，肝硬変を伴う肝癌と伴わない肝癌—．癌の臨床　28：703—705，1982
14) 奥田　邦雄，土屋　幸治，税所　宏光：細小肝・胆道・膵癌の早期診断体系—現状と問題点—．日本臨床　40：146—150，1982
15) 石川　浩一：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第3報—．肝臓　17：460—465，1976
16) 葛西　洋一，菅原　克彦：原発性肝癌取扱い規約の制定．日本臨床　40：15—25，1982
17) 葛西　洋一，中西　昌美，柿田　章：癌のスクリーニング，肝がん．総合臨床　30：266—270，1981
18) 岡本　英三，山田　若樹，田中　信孝：教室における肝癌の外科的治療の現況．癌の臨床　28：736—741，1982
19) 奥平　雅彦，佐々木憲一，中英　　男，北爪　伸二，大野　秀彰：肝癌をめぐる諸問題—病理の立場から—．癌の臨床　28：691—695，1982
20) 藤井　正博，上田　俊二，三浦　賢佑，内野　治人，中野　善久，加納　正，鈴木　敞，鳥塚　莞爾：肝細胞癌診断におけるAFP上昇による示唆と診断確定との距離—自験例より—．核医学　17：1003，1980
21) 大藤　正雄，品川　　孝，木村　邦夫，木村　道雄，常富　重幸：超音波による肝癌の早期診断．肝・胆・膵　3：295—303，1981
22) 国安　芳夫，東　　静香：肝シンチグラム，臨床科学　18：772—778，1982
23) 井上　純雄，跡見　　裕，河野　信博，森岡　恭彦：原発性肝癌と転移性肝癌の超音波診断．最新医学　37：1262—1273，1982
24) 大藤　正雄，品川　　孝，木村　邦夫，木村　道雄，松谷　正一，守田　政彦，常富　重幸，仲野敏彦，江原　正明，税所　宏光，土屋　幸浩，大野　孝則，奥田　邦雄，唐沢　英偉，五月女直樹，三木　　亮，上野　高次，高安　賢二：超音波リニア電子スキャンによる小肝細胞癌の診断，とくに他検査法との対比による診断能の検討．肝臓　22：119，1981
25) 北村　次男：肝・胆道・膵癌の映像診断，診断能と診断限界—echo—，日本臨床　40：71—78，1982
26) 久田　欣一，利波　紀久：悪性腫瘍のRIイメージング診断とその精度，日本臨床　37：123—130，1979
27) 赤木弘昭，河合　武司，前田　裕子，白川　恵俊，岡橋　　進，石田　博文：肝疾患の検査法—画像診断法—．サクラXレイ写真研究　32：4—16，1981
28) 服部　　信，小林　健一，澤武　紀雄，岡崎　伸生：原発性肝癌の高危険群 high risk group，癌の臨床　28：706—709，1982
29) 今枝　孟義，仙田　宏平，加藤　敏光，浅田　修市，鈴木　雅雄，石垣　武男，山脇　義晴，土井偉誉：慢性肝炎，肝硬変症の経過観察中，肝細胞癌の発生を核医学的複合検査法によって追跡しえた30症例についての検討．日本医放会誌 38：1073—1094，1978