肝癌の超音波診断に関する実験的研究

熊本大学第1外科(指導: 宮内好正教授)

稲 吉 厚

EXPERIMENTAL STUDIES ON ULTRASONIC DIAGNOSIS OF CARCINOMA OF THE LIVER

Atsushi INAYOSHI

First Department of Surgery, Kumamoto University Medical School

(Director: Prof. Yoshimasa Miyachi)

四塩化炭素による硬変肝家兎9羽と非硬変肝家兎12羽の計21羽に移植したVX₂肝癌のエコー像を検討した。四塩化炭素硬変肝家兎の肝エコー像を四塩化炭素投与前と比較すると、硬変肝では肝の腫脹および肝内部エコーレベルの上昇が認められ、肝硬変の高度なものに特徴的であった。四塩化炭素による硬変例および非硬変例ともVX₂肝癌のエコーパターンは、腫瘤の増大とともに低エコー型から混合型や正エコー型または高エコー型に変化した。四塩化炭素による硬変群および非硬変群とも、腫瘤内非融解壊死部はechogenic area、非壊死部はhypoechoic areaとして検出された。腫瘤内線維化は腫瘤のエコーパターンの形成に関与は少ないと考えられた。

索引用語: 肝癌の超音波診断, 四塩化炭素硬変肝, VX₂癌細胞移植肝癌

I. はじめに

超音波診断装置の進歩により、階調性のすぐれたグレイスケール装置が考案され、さらに実時間表示の可能な電子スキャン装置が開発されるに至り、超音波診断能は飛躍的に向上した。その結果、超音波検査は肝癌の診断においてなくてはならないものとなってきている。しかし、最近広く使用されている電子スキャン装置による肝癌のエコーパターンと病理組織所見とを対比検討した報告は、著者らをはじめ^{1)~4)}、2~3の報告をみるのみであり、さらに、動物実験で詳細に検討した報告はみないようである。著者は肝癌のエコーパターンと病理所見との対比検討を行い、肝癌のエコーパターンが腫瘤の増大とともに変化することから、エコーパターンを変化させる要因として、腫瘤内壊死が大きく関与しているということを報告してきた。今回は家兎を使用して実験的にVX₂癌細胞移植肝癌(以下VX₂肝癌)を作成し、そのエコーパターンと病理所見との対比検討を行うとともに、肝硬変が肝癌のエコーパターンに与える影響を検討するため、家兎に四塩化炭素を投与して作成した肝硬変肝にVX₂癌を移植し、肝硬変肝におけるVX₂移植肝癌のエコーパターンと病理所見との対比検討を行った。

II. 実験材料ならびに実験方法

実験動物として、体重2.5~3.5kgの白色成熟家兎21羽を用い、実験腫瘍としてはVX₂癌を用いて、実験群を次の4群に分けて検討した。

I群: 正常肝群(12羽)

II群: 四塩化炭素硬変肝群(9羽)

III群: 非硬変肝(I群)へのVX₂癌細胞移植肝癌群(12羽)

IV群: 四塩化炭素硬変肝(II群)へのVX₂癌細胞移植肝癌群(9羽)

(ただし、I群とIII群、II群とIV群は同一家兎を用いた。)

II群の四塩化炭素硬変肝家兎の作成は、井沢ら⁵⁾の方法により、20%四塩化炭素加オリーブ油0.5ml/kgを週2回ずつ15週間、計30回背筋に注射して硬変肝を作成した。

III群のVX₂肝癌群の作成は以下の方法によった。まず、教室で家兎大腿筋に継代移植しているVX₂癌の腫瘤を移植後3週間目に摘出し、約1cm³大の組織塊に分割した。この組織塊数個をハンクス液を入れた滅菌シャーレ内で細切してミンチ様にし、ついで市販の紅茶こし(格子目0.5×0.5mm)を用いて乳棒で攪拌し濾

過した後、癌細胞が100～250万個/0.1mlの濃度になるように冷却したハンクス液で調整し、作成後1時間以内に移植実験に用いた。次に、VX₂癌細胞の家兎肝への移植は、ペントバルビタール30mg/kgの静脈麻酔下の家兎に、上腹部正中切開を加えて開腹し、肝左前葉の初膜下に26G ツベルクリン針をつけた注射器で、VX₂癌細胞浮遊液を0.1ml注入した。この際、刺入口からの癌細胞浮遊液の漏出防止と血管および胆管内への流入防止のために、肝被膜下に肝実質を経由して移植した。VX₂癌移植後、2～4週間経過して、腫瘤径が2～5cmになったものを本研究に使用した。また、IV群の四塩化炭素硬変肝へのVX₂肝癌群の作成は、II群の方法で硬変肝を作成し、四塩化炭素の最終注射の翌日にIII群と同様の方法でVX₂癌を肝に移植し、術後も移植前と同様に週2回の割合で四塩化炭素の追加投与を行った。

今回の実験に使用した超音波装置は、アロカ SSD 220、リニア型電子スキャン装置で、周波数5MHzを使用した。走査法は開腹前には、家兎の上腹部縦断走査および左肋骨弓下縁走査を主に施行し、摘出肝組織については上記装置を用いて、周囲および底部にラバーシートを張りつけた水槽内に37℃の脱気水を入

図1a 上腹部走査法

① 縦断走査、② 左肋骨弓下縁走査

図1b 摘出標本走査法

T: 探触子, S: 標本, P: 支持台, W: 水槽

図2 肝癌のエコーパターンの分類

エコーパターン	超音波断層像のシエマ
高エコー型 (Ia型)	
正エコー型 (Ib型)	
低エコー型 (II型)	
混合型 (III型)	
びまん型	

れ、探触子から2～5cmの距離に肝組織を置き走査を施行した(図1a, b)。

III群、IV群については、VX₂癌移植家兎を移植後2～4週目に屠殺し、肝臓を摘出した。摘出肝臓を肉眼的に観察した後、超音波検査を行い、この超音波断層像に一致する腫瘤を含む肝臓の断面を作成した。腫瘤断面を肉眼的に観察した後、10%ホルマリン液に固定して組織標本を作成し、HE染色を行い、光学顕微鏡で観察した。

また、VX₂肝癌のエコーパターンの分類は、臨床における肝癌のエコーパターンの分類に従って、結節型とびまん型に大別し、結節型をさらに、高エコー型(Ia型)、正エコー型(Ib型)、低エコー型(II型)、混合型(III型)に細分類した(図2)。

III. 実験結果

1. 各実験群のエコーパターン

I群の家兎正常肝の超音波断層像は、低感度ではtransonic patternを示すが、感度をあげていくと、肝内にびまん性に点状エコーが出現し、高感度の状態では、肝内が点状エコーで充満され、ほぼヒトの正常肝の固有エコーと類似したパターンを示した(図3)。

II群の四塩化炭素硬変肝家兎9羽について、肝硬変の程度を、再生結節の大きさから軽度と高度に分け、軽度とは肝表面に顆粒状の凹凸を認める程度のもの、高度とは肉眼的に肝表面に1～2mmの再生結節を認めるものとし、四塩化炭素投与前後での肝エコー所見の変化を、肝の形態および肝内部エコーレベルについて検討した(表1)。肝硬変の程度は、高度のもの7例、軽度のもの2例であった。肝の形態に関して、肝硬変

図3 家兎正常肝の超音波像（左肋骨弓下縁走査）

高度例7例中6例に肝腫大を認め、高度例の1例と軽度例の2例では肝腫大を認めなかった。また、肝内部エコーレベルについては、肝硬変高度例の7例中6例に上昇を認め、高度例の残り1例と軽度例2例では変化を認めなかった（図4a, b）。

次に、Ⅲ群、Ⅳ群のVX₂肝癌のエコーパターンについて検討した。まず、Ⅲ群の非硬変肝家兎のVX₂肝癌

図4a 四塩化炭素投与前の家兎肝の超音波像（左肋骨弓下縁走査）

表1 四塩化炭素硬変肝家兎における四塩化炭素投与前と投与後の肝エコー像の比較

肝硬変の程度	例数	超音波所見			
		肝腫大		肝内エコーレベル	
		(+)	(-)	上昇	不変
高度	7	6	1	6	1
軽度	2	0	2	0	2
計	9	6	3	6	3

12例のエコーパターンの内訳は、結節型の高エコー型（Ⅰa型）2例、低エコー型（Ⅱ型）1例、混合型（Ⅲ型）9例で、結節型の正エコー型（Ⅰb型）およびびまん型は認めなかった。Ⅳ群の四塩化炭素硬変肝家兎のVX₂癌細胞移植肝癌の9例におけるエコーパターンの内訳は、結節型の正エコー型（Ⅰb型）2例、低エコー型（Ⅱ型）1例、混合型（Ⅲ型）6例で、結節型の高エコー型（Ⅰa型）とびまん型は認めなかった。

これらⅢ群とⅣ群の21例における生体でのVX₂肝癌の超音波断層像と、肝摘出後のVX₂肝癌の超音波断層像を比較したが、摘出前後で腫瘍のエコーパターンは一致しており変化はみられなかった。

2. Ⅲ群（非硬変肝家兎のVX₂肝癌）におけるエコーパターンと病理所見との対比

まず、Ⅲ群の非硬変肝家兎のVX₂肝癌例において、

図4b 四塩化炭素投与後の家兎硬変肝の超音波像（左肋骨弓下縁走査）

図 5a 非硬変肝家兎における高エコー型の
VX₂移植肝癌の超音波像 (正中より左 3cm
の縦断走査, T: 腫瘍)

図 5b 摘出肝の超音波断層像 (T: 腫瘍)

エコーパターンと病理所見との対比検討を行った (表 2)。病理所見については、腫瘍内壊死および腫瘍内線維化について検討し、壊死、線維化の程度により、組織学的にはごく小範囲に認めるが、肉眼的にはほとんど認められないものを(-), 肉眼的に小範囲に認められるものを軽度(+), 肉眼的に広範囲に認められるものを高度(++)の3段階に分けた。

はじめに、腫瘍内壊死は12例中11例に認められ、エコーパターン別では、高エコー型 (Ia 型) 2 例, 混合型 (III 型) 9 例であり、混合型 (III 型) の 1 例を除いていずれも高度の腫瘍内壊死であった。また、低エコー型 (II 型) の 1 例では腫瘍内壊死は認めなかった。高エコー型 (Ia 型) の 2 例は腫瘍の大部分が非融解変性壊死に陥っており、その中に、変性壊死のない癌細胞

図 5c 組織所見では腫瘍全体が非融解壊死となり散在性に非壊死部、線維組織や出血部を認める (T: 腫瘍)

表 2 非硬変肝家兎における VX₂移植肝癌のエコーパターンと病理所見との比較

エコーパターン	例数	病 理 所 見						
		壊 死			線 維 化			
		(++)	(+)	(-)	(++)	(+)	(-)	
I a 型	2	2	0	0	0	2	0	
I b 型	0	0	0	0	0	0	0	
II 型	1	0	0	1	0	0	1	
III 型	9	8	1	0	1	4	4	
計	12	10	1	1	1	6	5	

(++) : 高 度
(+) : 軽 度

の集団、出血、線維組織が混在していた (図 5a, b, c)。混合型 (III 型) の 9 例中壊死高度 (++) の 8 例では、非融解壊死部に一致した echogenic area を認め、非壊死部は hypoechoic area として検出された (図 6a, b)。また、VX₂癌細胞を肝に移植後、経時的に超音波断層像の変化を観察しえた、混合型 (III 型) の 5 例のうち 4 例では、移植後 1～2 週目のエコーパターンは低エコー型 (II 型) であったが、2～4 週目には混合型 (III 型) に変化し、その echogenic area に一致して非融解壊死部を認めた (図 7 a, b, c, d)。また、混合型 (III

図 6a 非硬変肝家兎の摘出肝における混合型を示す
VX₂移植肝癌の超音波断層像 (T: 腫瘍)

図 6b 組織所見では腫瘍中央部に非融解壊死部を認め腫瘍周辺部に非壊死部を認める (T: 腫瘍)

型)の残り1例は、移植後2週目の腫瘍のエコーパターンはII型の低エコー型であったが、3週目には内部にspotty echoが出現し、ややechogenicとなり、4週目には腫瘍全体が高エコー型を示し、中心部に低エコー領域が認められた。病理所見では、腫瘍全体が壊死に陥り、高エコー領域に一致して非融解壊死部を認め、低エコー領域に一致して融解壊死部を認めた(図8 a, b, c, d)。

次に、腫瘍内の線維化と腫瘍のエコーパターンとの対比検討では、12例中7例に腫瘍内の線維化が認められ、それらのエコーパターンの内訳は、高エコー型(Ia型)2例、混合型(III型)5例で、混合型の1例を除き、いずれも軽度(+)の線維化であった。腫瘍内線維化を認めなかった5例のエコーパターンの内訳は低エコー型(II型)1例、混合型(III型)4例であった。以上の結果からは、腫瘍内の線維化と腫瘍のエコーパターンの間には、明確な関連は見い出せなかった。

3. IV群(四塩化炭素硬変肝家兎のVX₂肝癌)におけるエコーパターンと病理所見との対比

IV群の腫瘍のエコーパターンと病理所見との対比検討を行い、病理所見については、III群と同様に、腫瘍内壊死および腫瘍内線維化について検討した(表3)。まず、腫瘍内壊死は、9例中8例に認め、高度例(++)

7例、軽度例(+)1例であった。高度例(++)7例のエコーパターンの内訳は正エコー型(Ib型)1例、混合型(III型)6例であり、軽度例(+)は、正エコー型(Ib型)の1例であった。腫瘍内壊死が高度であった混合型の6例では、壊死部に一致してechogenic areaを認めた。また、腫瘍内壊死を認めなかったのは低エコー型(II型)の1例であった。次に、腫瘍内線維化は、9例全例に認められ、高度例(++)5例、軽度例(+)4例であった。高度例5例のエコーパターンの内訳では、正エコー型(Ib型)1例、低エコー型(II型)1例、混合型(III型)3例で、軽度例(+)4例の内訳は、正エコー型(Ib型)1例、混合型(III型)3例であった。腫瘍内壊死を認めなかった低エコー型(II型)の1例は、腫瘍内線維化が高度であった(図9 a, b, c)。また、VX₂癌細胞を肝に移植後、経時的に超音波断層像の変化を観察しえた2例では、移植後、1～2週目は低エコー型(II型)を示したが、3週目には混合型(III型)に変化し、echogenic areaに一致して非融解壊死部を認めた(図10a, b, c)。

4. III群とIV群におけるVX₂肝癌のエコーパターン

表3 四塩化炭素硬変肝家兎におけるVX₂移植肝癌のエコーパターンと病理所見との比較

エコーパターン	例数	病理所見					
		壊 死			線 維 化		
		(++)	(+)	(-)	(++)	(+)	(-)
Ia型	0	0	0	0	0	0	0
Ib型	2	1	1	0	1	1	0
II型	1	0	0	1	1	0	0
III型	6	6	0	0	3	3	0
計	9	7	1	1	5	4	0

図7a VX₂癌移植前の家兎非硬変肝の超音波像（左肋骨弓下縁走査）

図7b 同例における VX₂移植肝癌の移植後2週目の超音波像で腫瘍は低エコー型を示す（左肋骨弓下縁走査 T: 腫瘍）

図7c 同例における VX₂癌移植後、3週間目の超音波像で腫瘍は混合型を示す（左肋骨弓下縁走査, T: 腫瘍）

型)は認めなかった。また、IV群の9例では表3に示すように、正エコー型(Ib型)2例、低エコー型(II型)1例、混合型(III型)6例で、高エコー型(Ia型)は認めなかった。以上の結果から、VX₂肝癌のエコーパターンは、基本的にはIII群とIV群との間には差異を認めなかった。しかし、III群の高エコー型(Ia型)の2例およびIV群の正エコー型(Ib型)の2例中1例は、同様に腫瘍内高度壊死例であったが、肝硬変の有無により高エコー型と正エコー型のごとく異なったパターンを示した。また、III群、IV群とも低エコー型(II型)をおのおの1例ずつ認めたが、組織学的には、III群では腫瘍内壊死および線維化を認めない症例であり、IV群では、腫瘍内線維化は高度であるが、腫瘍内壊死は認めない症例であった点で異なっていた。

IV. 考 察

これまで、実験的肝癌を使用して、電子スキャン装置による肝癌のエコーパターンと病理組織所見とを詳細に検討した報告は、著者の検索した範囲では本邦または欧米でもまだみられないようである。周知のごとく、肝細胞癌の発生母地として肝硬変肝が多いことを考えると、肝硬変合併の影響を考慮して肝癌のエコーパターンを検討する必要があるが、これまで、肝硬変の有無を加味した肝癌のエコーパターンの報告はみない。著者は肝硬変合併肝癌のモデルとして、家兎の四塩化炭素硬変肝にVX₂癌細胞移植肝癌を作成し、それ

の比較

VX₂肝癌のエコーパターンをIII群の非硬変群とIV群の硬変群について比較検討してみると、III群では表2に示すように、高エコー型(Ia型)2例、低エコー型(II型)1例、混合型(III型)9例で正エコー型(Ib

図 7d 摘出肝の超音波断層像 (T: 腫
瘍)

図 7e 腫瘍の剖面所見では腫瘍中央部に非融解壊死部を
認め、腫瘍周辺部に非壊死部を認める (T: 腫瘍)

図 8a 非硬変肝家兎における VX₂移植肝
癌の移植後 2 週間目の超音波像 (左肋骨
弓下縁走査, T: 腫瘍)

図 8b 同例における VX₂癌移植後 4 週間目
の超音波像 (左肋骨弓下縁走査, C: 囊胞
性エコー, T: 腫瘍)

らのエコーパターンと家兎の非硬変肝における VX₂ 癌細胞移植肝癌のエコーパターンとの比較検討を行った。VX₂肝癌のエコーパターンと病理組織との対比検討では、肝硬変合併の有無に関係なく、腫瘍内の非融解壊死部に一致して echogenic area を認め、非壊死部

は hypoechoic area として認められた。また、非硬変肝例で、融解壊死部が低エコー領域として検出されることを確認した。これまで、腫瘍内壊死に関して実験例で検討した報告はみられないが、臨床例において、肝細胞癌の非融解壊死部が echogenic pattern を示す

図 8c 摘出肝の超音波断層像(C: 嚢胞性エコー, T: 腫瘍)

図 8d 腫瘍断面の肉眼所見 (C: 融解壊死部)

ことは、著者をはじめ、長田⁶⁾や品川⁷⁾も報告している。融解壊死に関しては Wooten ら⁸⁾が12例の転移性肝癌について検討し、融解壊死部が cystic pattern を示したと報告しており、また、品川⁷⁾も、融解壊死部が cystic area に一致していることを確認したと報告している。

腫瘍内の線維化とエコーパターンに関しては四塩化炭素による肝硬変合併例、および非合併例において検討した結果、肝硬変非合併例では腫瘍内線維化の高度例は1例しか認めなかったのにひきかえ、肝硬変合併例では9例中5例に腫瘍内の高度の線維化を認めた。これら高度線維化例の5例中3例は腫瘍内壊死も高度であったが、腫瘍内壊死が軽度またはごく軽度であった残り2例はエコーパターン上、正エコー型と低エコー型を示し、高エコー型を示したものはなかった。以上の結果から考えると、腫瘍内線維化のみでは高エコー領域は形成されないと考えられる。肝癌の腫瘍内線維化とエコーパターンに関する報告は少なく、臨床例においてみるのみであるが、長田⁶⁾は細小肝細胞癌での検討で、線維増生とエコーパターンは密接な関連が認められたと報告している。しかし、一方で、品川⁷⁾は、線維増生とエコーパターンのあいだには関

連は認められなかったと述べている。著者も臨床的に於いて、線維増生の豊富であった肝細胞癌2例を経験し、それらのエコーパターンは、実験例と同様に正エコー型と低エコー型を示した点から考えると、腫瘍内線維化とエコーパターンのあいだには密接な関連はないと考えられる。しかし、一方では、四塩化炭素投与前後における肝の超音波断層像の変化は、肝の腫脹および肝内部エコーレベルの上昇が特徴的所見と考えられ、これらの所見は肝硬変の程度と関連していた。この結果から、肝内の線維化による変化と考えられるが、非癌部肝組織の線維化と癌組織内の線維化とは各組織の音響インピーダンスのちがいや、線維組織の分布状態のちがいなど問題が多く、今後とも検討していく必要があると考えられる。

硬変群と非硬変群の VX₂癌細胞移植肝癌のエコーパターンの比較では、同様に腫瘍内壊死が高度であった例で、硬変群では正エコー型、非硬変群では高エコー型を示した。これは、肝硬変による肝内部エコーレベルが軽度であるが、上昇しているため、硬変群では高エコー型が生じにくいと考えられる。

次に、VX₂癌細胞移植肝癌の腫瘍増大によるエコーパターンの変化を経時的に観察した結果から、肝硬変の有無に関係なく、腫瘍エコーは、腫瘍増大とともに低エコー型から混合型や正エコー型または高エコー型に変化していくことを確認し、この腫瘍増大によるエコーパターンの変化には、腫瘍内の変性壊死が大きく関与していることを確認した。したがって、肝癌のエコーパターンは、同一個体でも変化していくものであり、変性壊死の過程を表現したものと考えられる。

図9a 硬変肝家兎における低エコー型を示すVX₂移植肝癌の超音波像(左肋骨弓下縁走査, T:腫瘍)

図9b 摘出肝の超音波断層像(T:腫瘍)

図9c 組織所見では腫瘍内に広範な線維化を認める(T:腫瘍)

V. 結 語

① 家兎正常肝の超音波断層像は、低感度ではtranssonic patternを示すが、感度をあげるにつれて肝内部にびまん性のspotty echoが出現し、ほぼヒトの正常肝と類似したパターンを示した。

② 四塩化炭素硬変肝家兎の肝の超音波所見を四塩化炭素投与前と比較すると、硬変肝では、肝の腫脹および肝内部エコーレベルの上昇が認められ、肝硬変の

高度なものに特徴的に認められた。

③ 非硬変肝家兎のVX₂癌細胞移植肝癌のエコーパターンは、高エコー型、低エコー型、混合型を認めた。

④ 四塩化炭素硬変肝家兎のVX₂癌細胞移植肝癌のエコーパターンは、正エコー型、低エコー型、混合型が認められた。

⑤ 四塩化炭素による肝硬変合併例、非合併例とも、VX₂癌細胞移植後、腫瘍の増大とともに、腫瘍のエコーパターンは低エコー型から混合型や正エコー型または高エコー型に変化した。

⑥ 四塩化炭素による硬変群および非硬変群とも、腫瘍内非融解壊死部はechogenic areaを示し、非壊死部はhypoechoic areaを示した。また、融解壊死部は、非硬変群でhypoechoic areaとして検出された。

⑦ 腫瘍内線維化は、腫瘍のエコーパターン形成に関与は少ないと考えられた。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜った宮内好正教授、田代征助教授に心から感謝いたします。また、終始御指導と御協力をいただきました教室員各位に深謝する。

文 献

- 1) 稲吉 厚, 渡辺栄二, 田代征記ほか: 肝腫瘍の超音波診断に関する検討, 日消外会誌 14:1445

図10a 硬変肝家兎におけり混合型を示す
VX₂移植肝癌の超音波像（左肋骨弓下縁
走査，T：腫瘍）

図10b 摘出肝の超音波断層像（T：腫瘍）

図10c 組織所見では腫瘍内に広範な非融解壊死部
を認め、腫瘍周囲に線維性被膜を認める（T：腫
瘍）

—1451, 1981

- 2) 稲吉 厚, 渡辺栄二, 田代征記ほか：肝良性充実性腫瘍の超音波診断：特にエコーパターンによる肝癌との鑑別診断について。臨と研 59：470—475, 1982
- 3) 稲吉 厚, 渡辺栄二, 田代征記ほか：肝硬変合併細小肝細胞癌の診断における超音波検査の有用性。腫瘍経 3 cm 未満の 5 症例の検討。日消外会誌 15：1189—1195, 1982
- 4) 稲吉 厚, 渡辺栄二, 上村邦紀ほか：肝癌の超音波診断：肝細胞癌および実験肝癌のエコーパターンと病理所見との対比。日超音波医会39回研究発表

会講論集：357—358, 1981

- 5) 井沢邦英：実験的肝癌に対する門脈枝結紮の影響。肝臓 18：175—185, 1977
- 6) 長田芳子：細小肝癌における超音波所見の臨床病理学的研究。日消病会誌 78：685—691, 1981
- 7) 品川 孝, 大藤正雄, 木村邦夫ほか：肝細胞癌の超音波診断：病理組織所見との対比による検討。日消病会誌 78：150—158, 1981
- 8) Wooten WB, Green B, Goldstein HM：Ultrasonography of necrotic hepatic metastases. Radiology 128：447—450, 1978
- 9) 中島敏郎, 神代正道, 坂本和義ほか：原発性肝癌に関する研究：（第1報）。原発性肝細胞癌の新しい肉眼分類。肝臓 15：279—291, 1974
- 10) 日高久光：原発性肝癌の病理形態学的研究：肝硬変症を伴わない肝細胞癌について。肝臓 21：754—763, 1980
- 11) Kamin PD, Bernardino ME, Green B：Ultrasound manifestations of hepatocellular carcinoma. Radiology 131：459—461, 1979
- 12) Broderick TW, Gosink B, Menuck L et al：Echographic and radionuclide detection of hepatoma. Radiology 135：149—151, 1980
- 13) Green B, Bree RL, Goldstein HM et al：Gray scale ultrasound evaluation of hepatic neoplasm：Patterns and correlations. Radiology 124：203—208, 1977
- 14) 持永瑞恵：VX₂癌移植家兎胆嚢における腫瘍の進展様式に関する実験的研究。日消外会誌 14：1459—1469, 1981