

## 肝細胞癌門脈腫瘍塞栓に対する 放射線化学療法の影響

かとう じゅん<sup>1),2)</sup> こうだ まさひこ<sup>1)</sup>  
 加藤 順<sup>1),2)</sup> 孝田 雅彦<sup>1)</sup>  
 こうの みちもり むらわき よしかず<sup>1)</sup>  
 河野 通盛<sup>2)</sup> 村脇 義和<sup>1)</sup>

キーワード：肝細胞癌，門脈腫瘍塞栓，脾腫，門脈圧，放射線療法

### 要 旨

肝細胞癌 (HCC) 門脈腫瘍塞栓 (PVTT) に対する放射線治療の門脈圧への影響を検討するため、当科にて Vp2 以上の PVTT に対して放射線治療を行った10例を対象として、治療前後の脾腫の程度 (CT での脾臓の最大断面積にて評価) を比較検討した。9例で併用療法が施行されていた。PVTT に対する放射線治療の直接効果は、TE 4: 0例, TE 3: 8例, TE 2: 2例, TE 1: 0例, HCC 全体への治療効果は、CR 0例, PR 3例, SD 1例, PD 6例 (奏効率30%) であった。放射線治療開始後の生存期間中央値は236日 (3例は生存中)、有害事象は Grade 3 以上の黄疸を2例で認めた。治療後に脾臓の縮小を認めたのは3例のみでうち2例では PVTT 及び HCC 全体の治療効果が TE 3, PR であり、AP シャントを伴っていた。このことから AP シャントを伴い、PVTT に対する治療効果が良好な場合には脾腫が改善する可能性がある。しかし、全体としては脾腫の改善は乏しく、また、脾腫改善例でも予後には影響しなかった。

### I. はじめに

肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma: HCC) は血管浸潤性が強い<sup>1)</sup>ため、早期から腫瘍栓を形成する傾向がある。門脈腫瘍栓 (portal vein tumor thrombus: PVTT) の合併は治療を困難にするとともに、重要な予後因子であり、PVTT

合併症例は、無治療の場合には予後は2~3カ月ときわめて不良である<sup>2,4)</sup>。1965年に Ingold ら<sup>5)</sup>が初めて HCC に対する放射線治療成績を報告し、最近では PVTT への放射線治療の報告が散見され<sup>6-15)</sup>、その有用性が認められつつある。PVTT は動脈門脈短絡 (arterioportal shunt: AP shunt) を介して門脈圧亢進症の原因となり、その結果、難治性腹水、食道・胃静脈瘤の憎悪、出血などの合併症を誘発し、予後を更に悪化させる。

これまで PVTT に対する治療として肝動注化

Jun KATO et al.

1) 鳥取大学医学部附属病院機能病態内科学

2) 松江市立病院消化器内科

連絡先：〒690-8509 島根県松江市乃白町32番地1

学療法, 放射線療法などが試みられているが, 治療による門脈圧への影響に関してはあまり検討されていない。今回, PVTT に対する放射線治療の門脈圧への影響を検討するため, 治療前後での脾腫の程度を比較検討した。

## II. 対象および方法

当科にて Vp2 以上の PVTT に対して放射線治療を行った症例の中で, 放射線治療後 2 カ月以上経過の追えた10例 (1例重粒子線治療施行) を対象とした (表1)。放射線治療前と治療終了約 2 か月後での脾腫の比較や PVTT および HCC への治療効果, 肝機能の変化, 生存期間について検討した。症例は男性 9 例, 女性 1 例, 平均年齢は  $62.7 \pm 4.9$  歳 (55~71歳), 背景肝病変は HBV 5 例, HCV 5 例 (3例で飲酒歴あり), 肝予備能は Child A : 5 例, Child B : 5 例であった。腫瘍側因子として, HCC の stage は III 3 例, IVa 4 例, IVb 3 例, 腫瘍最大径は平均  $41.1 \pm 14.5$  mm (20~70 mm, 1例ではびまん型のため計測不能),

腫瘍数は単発 2 例, 多発 8 例, Vp 因子は Vp2 2 例, Vp3 5 例, Vp4 3 例であった。全例に血管造影を施行し, 2 例で門脈血流は遠肝性であり, PVTT 部で AP シヤントを認めた。

照射した放射線 (1例のみ重粒子線) の総線量および 1 回線量を表 2 に示す。放射線照射を行った 9 例において, 総線量は, 48 Gy~60 Gy (平均 51 Gy) であり, 重粒子線治療を行った 1 例では総線量は 66 GyE であった。併用療法については, 今回は放射線治療終了後 2 ヶ月経過時点で効果判定を行っているため, 放射線治療 2 ヶ月前から治療 2 ヶ月後までの期間に行われたものとし, その有無と内容を表 2 に示した。併用療法は 1 例を除いて施行されており, 内容は TAI 5 例, TAE 2 例, TAE/TAI 併用 1 例, ソラフェニブ 1 例であった。

治療効果判定は, 造影 CT もしくは造影 MRI にて原発性肝癌取り扱い規約第 5 版補訂版<sup>16)</sup>に従って行った。すなわち, PVTT への効果は標的結節の直接治療効果度として T1 から T4 に分類

表 1. 患者背景

	性別	年齢	背景肝病変	Child-Pugh 分類(score)	HCC stage	HCC 最大径	HCC 結節数	Vp 因子	門脈血流
症例 1	M	63	HBV	A(6)	IVa	びまん型	多発	Vp4	求肝性
症例 2	M	61	HBV	A(5)	IVb	55mm	多発	Vp3	求肝性
症例 3	M	61	HCV+アルコール	B(8)	III	40mm	単発	Vp4	遠肝性*
症例 4	M	62	HBV	B(9)	III	70mm	多発	Vp3	求肝性
症例 5	M	61	HBV	A(6)	III	25mm	単発	Vp3	求肝性
症例 6	M	55	HCV+アルコール	B(8)	IVa	25mm	多発	Vp2	求肝性
症例 7	M	71	HCV+アルコール	B(8)	IVb	40mm	多発	Vp3	遠肝性*
症例 8	F	65	HBV	A(6)	IVa	40mm	多発	Vp3	求肝性
症例 9	M	57	HCV	A(6)	IVb	20mm	多発	Vp2	求肝性
症例 10	M	71	HCV	B(7)	IVa	50mm	多発	Vp4	求肝性

\* : PVTT 部での AP シヤントを伴う

表 2. 放射線治療による治療効果および予後

	総線量/ 1回線量	併用治療	PVTTへの治 療効果	HCC全体へ の治療効果	脾腫治療前 (cm <sup>2</sup> )	脾腫治療後 (cm <sup>2</sup> )	脾腫の経過	Child-Pugh score	生存期間 (日)	肝不全	食道静脈瘤 破裂	肝性脳症	出血死
症例 1	50/2.0Gy	TAI	PR	PD	40.0	44.7	悪化	+2	705 (生存)	なし	なし	なし	なし
症例 2	50/2.0Gy	Sorafenib	SD	PD	37.4	33.7	改善	+1	171 (死亡)	なし	なし	なし	なし
症例 3	50/2.0Gy	TAI	PR	PR	45.5	42.7	改善	+1	209 (死亡)	なし	なし	なし	なし
症例 4	66/6.6GyE	TAI	PR	PD	20.8	24.5	悪化	-2	412 (死亡)	なし	なし	なし	なし
症例 5	50/2.0Gy	TAI	PR	PD	40.5	45.6	悪化	±0	302 (生存)	なし	なし	なし	なし
症例 6	50/2.0Gy	TAI	SD	SD	78.7	86.2	悪化	±0	141 (生存)	なし	なし	なし	なし
症例 7	48/2.4Gy	TAE	PR	PR	33.0	20.6	改善	+1	80 (死亡)	なし	あり	なし	あり
症例 8	50/2.0Gy	なし	PR	PD	40.5	49.6	悪化	±0	540 (生存)	なし	なし	なし	なし
症例 9	60/2.4Gy	TAE (副腎)	PR	PR	48.1	51.9	悪化	+4	236 (死亡)	あり	なし	なし	なし
症例 10	50/2.0Gy	TAE/TAI	PR	PD	50.9	54.2	悪化	+2	203 (死亡)	あり	なし	あり	なし

した (TE4: 腫瘍壊死効果100%または腫瘍縮小率100%, TE3: 腫瘍壊死効果50%以上100%未満または腫瘍縮小率50%以上100%未満, TE2: TE3 および TE1 以外, TE1: 壊死効果にかかわらず腫瘍が25%以上増大)。HCC 全体は総合評価として complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD) とした。PVTT 及び PVTT 以外の肝内 HCC それぞれに対して治療前後で比較して行った。有害事象については, その内容, 程度, 転帰, 原因, 治療との因果関係について調査し, 治療との因果関係が否定できないものを有害反応として, Common Terminology Criteria for Adverse Events ver 4.0 (CTCAE ver 4.0) 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した。放射線治療前後での脾腫の比較は, CT での脾臓の最大断面積を画像解析ソフト, Win ROOF version 5.71 software (Mitsutani Co., Tokyo, Japan) を用いて計測し評価を行った。肝機能については, 治療前後での Child-Pugh score を用いて検討した。なお, 今回の検討は放射線治療前後の脾腫の評価を

中心としたため, 放射線治療後長期経過すると, 症例毎に異なる併用治療や HCC 自体の進行など, 門脈圧への放射線治療以外の要因の影響が大きくなると考え, 検討項目や有害事象を含めすべて放射線治療後 2 ヶ月までの評価に限定して行った。

### Ⅲ. 結 果

PVTT への直接治療効果度については, 表 2 に示すように TE4: 0 例, TE3: 8 例, TE2: 2 例, TE1: 0 例であり, TE4 症例は認めなかったものの, TE3 は80% (重粒子線症例も含む) と高率であった。しかし, PVTT の縮小により門脈が再開通する症例はなかった。Child-Pugh score の変化は, 治療後に改善がみられたものが 1 例, 不変が 3 例, 悪化が 6 例であった。治療前の平均6.9点から治療後は7.8点へと悪化しており, その変化量の中央値は+1.0点 (-2~+4) であった。脾腫の変化は, 治療後に改善がみられたものは 3 例, 悪化が 7 例であった。治療前の脾臓最大断面積は平均 43.5 cm<sup>2</sup>であったが, 治療後は 45.4 cm<sup>2</sup> と増加し, 変化幅の中央値は +3.8 cm<sup>2</sup>

(-12.4~+9.1 cm<sup>2</sup>) となり、全体としては悪化していた。HCC 全体への治療効果は、CR：0例、PR：3例、SD：1例、PD：6例であり、奏効率は30%であった。

放射線治療開始後の生存期間 (表2) は、中央値236日 (80~705日) であった (10例中3例は生存中である。1例は患者希望による転院のため生死不明にて最終生存確認日で生存期間を計算)。放射線治療後の食道静脈瘤破裂は1例のみであった。有害事象に関しては、Grade 3以上の副作用として放射線治療後に Grade 3と Grade 4の黄疸をそれぞれ1例ずつ認めたが、いずれも軽快した。その2例の放射線治療時期は、2007年と2009年であり、当院でのPVTTに対する放射線治療症例としてはもっとも時期の早かった症例であった。2症例目以降の8例に関しては照射技術の進歩により黄疸の副作用はみられていない。

肝予備能 (Child-Pugh 分類 grade A群と grade B群)、PVTT に対する放射線治療の効果

(TE3群とTE2群)、脾腫の経過 (改善群と悪化群)、HCC 全体の治療効果 (PD群とPR+SD群) の4項目について、Kaplan-Meier法を用いて2群間で放射線治療開始後の生存期間を検討した。肝予備能別では、grade A群のほうが生存期間が長い傾向であった (図1-a)。PVTT に対する放射線治療の効果では、TE3群7.9カ月に対してTE2群では5.7か月とTE3群で良好であった (図1-b)。脾腫の経過別では、改善群5.7カ月、悪化群13.7カ月と悪化群のほうが生存期間が良好であった (図1-c)。

#### IV. 考 察

HCC に対する局所治療法としての放射線照射療法は従来より試みられてきた。Ingoldら<sup>5)</sup>は1965年にHCCに対する放射線治療成績を最初に報告している。HCCへの放射線治療については、制御率と投与線量に比較的明瞭な線量効果関係が認められており<sup>17,18)</sup>、比較的放射線感受性の高い

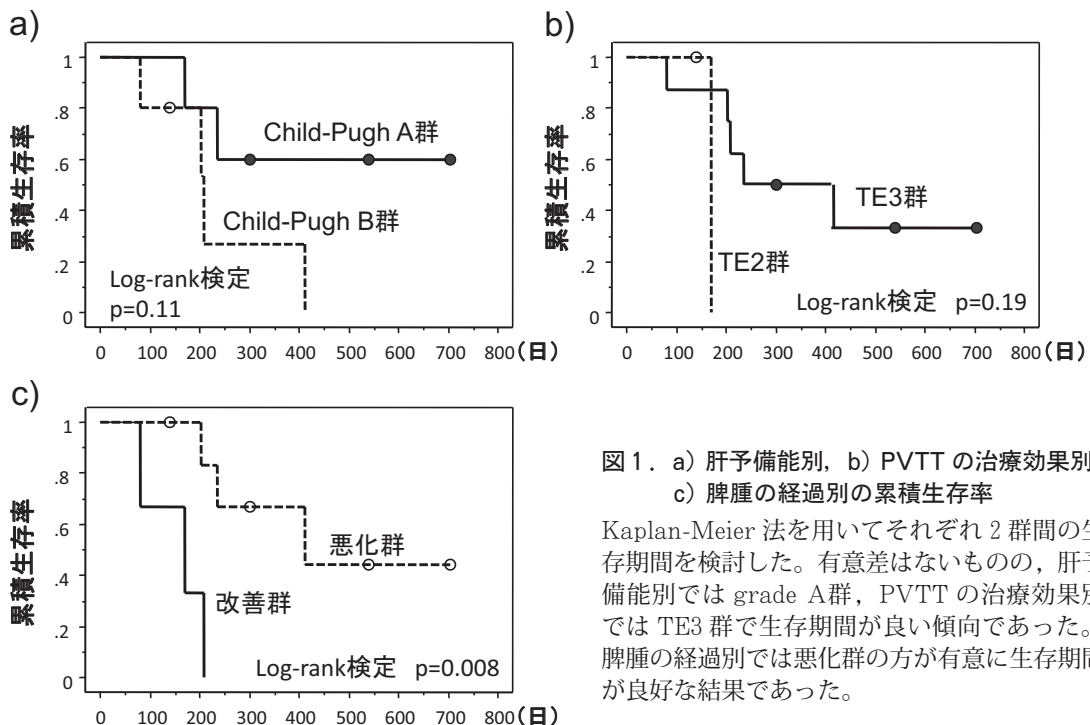


図1. a) 肝予備能別, b) PVTT の治療効果別, c) 脾腫の経過別の累積生存率

Kaplan-Meier法を用いてそれぞれ2群間の生存期間を検討した。有意差はないものの、肝予備能別では grade A群、PVTT の治療効果別では TE3 群で生存期間が良い傾向であった。脾腫の経過別では悪化群の方が有意に生存期間が良好な結果であった。

腫瘍であると言われている<sup>19)</sup>。しかし、外部照射である全肝照射が中心であったため、肝不全が高頻度にみられ積極的な治療法として確立されなかった。HCC 患者の大部分は慢性肝炎、肝硬変によって、肝予備能が低下しているため、肝臓耐容線量は健康人より大幅に低い<sup>20)</sup>。近年では照射技術の進歩により高線量と正常肝への線量軽減が両立できるようになってきている。更には陽子線や重粒子線などの新しい粒子線治療も行われるようになっており、その有効性も報告されてきている<sup>21,22)</sup>。今回、10例中6例で Child-Pugh score が悪化していた。肝予備能は放射線治療以外にも、併用治療や HCC の進展、門脈圧の変化など種々の要因が関連するため放射線治療の影響とは断定できない。

PVTT への放射線治療に関して、本邦においては、Ohto ら<sup>23)</sup>、高良ら<sup>24)</sup>がその有効性を1980年代にすでに報告している。最近の PVTT への

放射線治療の報告例を表3にまとめた<sup>6-15)</sup>。今回の当科での成績に関しては、放射線の総線量は48 Gy 以上と過去に推奨されてきた線量を確保できている、現時点での生存例も含めた上で Median Survival Time (以下 MST) は7.9か月であった。症例数が少なく、また患者背景が一致しているわけではないので単純比較はできないが、過去の報告と比較するとそれほど良いとはいえない結果であった。PVTT に対する放射線治療の効果は、10例中8例が TE3、2例が TE2 と極めて良好であった。過去の報告と比較しても、MST の結果に反して良好な結果が得られた。永山ら<sup>25)</sup>は Vp3、Vp4 を伴う HCC 症例において、直接死因をがんと他病死 (1例を除き食道静脈瘤破裂) に分けて生存曲線を比較したが有意差が得られなかった。つまり死因と生存期間は関連しなかった。

今回、PVTT に対する放射線治療によって造影効果が消失しても、門脈が再開通する症例は認められなかった。小山ら<sup>15)</sup>は下大静脈腫瘍栓におい

表3. PVTT への放射線治療の報告

Author	year	n	Dose (Gy)	CR (%)	PR (%)	Response rate (%)	MST (months)
Tazawa et al	2001	24	50	8	25	33	9.7
Ishikura et al	2002	20	50	CR+PR=50		50	5.3
Yamada et al	2003	19	46-60	0	57	57	7
Kim et al	2005	59	39-70.2	6.8	39	45.8	10.7
Nakagawa et al	2005	42	39-60	4.8	57.1	61.9	
Lin et al	2006	43	45	7.1	71.4	78.5	6.7
Toya et al	2007	38	23.4-59.5	15.8	28.9	44.7	9.6
Zeng et al	2008	94	30-60	17.9	31.1	49	9.7
Shirai et al	2009	19	45	0	36.8	36.8	10.3
Koyama et al	2012	6	39-60	0	16.7	17	12.4
The present report*		9	48-60	0	78	78	7.9

\* 重粒子線の1例は除いたもの



て、CR 例で腫瘍栓の消失が見られるのに対して PVTT では腫瘍栓の消失、門脈の再開通を認めた症例はないと報告している。一方、陽子線では、Hata<sup>21)</sup>らが門脈再開通例があったと報告している。

PVTT に対する放射線治療による門脈圧への影響を検討した報告はみられない。PVTT の門脈圧への影響は、門脈閉塞による圧の上昇と AP シャントによる圧の上昇の2つが考えられる。PVTT に対して放射線治療が有効であった場合も、門脈は再開通しないため門脈圧への影響は腫瘍栓における AP シャントの消失によるものと考えられ、限定的な可能性が高い。事実、今回の10例では1例も門脈の閉塞が解除された症例はなかったが、PVTT の腫瘍血流は8例で減少しており、シャント血流は減少した可能性がある。今回我々は門脈圧を反映する指標として脾腫の大きさの変化で評価した。肝硬変に伴う脾腫は、門脈圧に強く関連する。Hayashi ら<sup>26)</sup>は脾容積は門脈圧と相関し、門脈圧亢進症の存在とその進行の非侵襲的評価に有用な可能性があるとして報告している。脾断面積は脾容積と相関することが報告されており<sup>27)</sup>、今回は CT での脾臓の最大断面積にて評価を行った。今回脾臓の最大断面積の縮小を認めたのは、10症例中3例のみであった。脾腫の改善を認めた3例のうち2例は、PVTT 部に AP シャントを認めており、また、放射線治療による治療効果度が TE3 であったことよりシャント血流の改善が脾腫の改善に影響した可能性が考えられる。ただそのうち1例は静脈瘤破裂による出血死を来しており、門脈圧の低下が十分ではなかったと考えられる。

またソラフェニブを併用した症例でも脾腫の改善を認めているが、PVTT 及び HCC 全体への治

療効果はそれぞれ TE2, PD となっており、門脈圧以外の影響によって脾腫が縮小した可能性もある。図1に示したように、今回は脾腫の改善が予後の改善につながらない結果であった。予後には PVTT だけでなく様々な因子が関与するため、多くの症例での検討が必要である。

また、今回 Child-Pugh score の推移も評価した。脾腫が縮小した3症例全てにおいて Child-Pugh score は悪化しており、脾腫の改善と肝機能の改善との関連はみられなかった。この原因として肝予備能は PVTT よりも HCC 全体の進展度がより重要であることが考えられる。

PVTT 合併 HCC の予後について、Zeng<sup>4)</sup>、Hsu<sup>28)</sup>、Llovet<sup>29)</sup>らは多変量解析にて PVTT への放射線治療の有無が予後因子であるとし、Zeng<sup>30)</sup>、Shim<sup>31)</sup>らは PVTT への TAE 併用放射線治療は TAE 単独より予後良好と報告している。しかし、Child 分類や肝内病変（もしくは+PVTT）の治療効果、肝外転移の有無などが予後因子としてあげられるものも多く<sup>6,25,32-34)</sup>一定した見解は得られていない。今回の検討では、肝予備能別では Child-Pugh A 群は B 群に比して、PVTT の治療効果では TE3 群は TE2 群に比してそれぞれ予後が良好な傾向はみられたものの、PVTT 合併 HCC の予後に影響する有意な因子ではなかった。事実、Katamura ら<sup>33)</sup>も、放射線併用 5FU/IFN 動注群と 5FU/IFN 動注単独群とでは、放射線併用群で PVTT の response が高く、門脈圧亢進関連イベント（静脈瘤破裂、静脈瘤悪化、難治性腹水）および静脈瘤の予防治療の必要性は放射線治療群で低いとしながらも、生存期間中央値には差がないとしている。これまで PVTT への治療が予後を改善したという報告はみられない。しかし、今回の症例でも食道静脈瘤

破裂によって死亡した1例は、生存期間80日と もっとも予後が悪かった。門脈圧のコントロールは消化管出血による死亡を減らすことによって予後を改善する可能性がある。

## V. ま と め

PVTT への放射線化学療法の奏効率は80% (重粒子線症例も含む) と良好であった。放射線治療前後での脾断面積を比較することによって脾

腫への影響に関して検討を行った。PVTT 部での AP シヤントが門脈圧の上昇に大きく関与し、PVTT に対する治療効果が良い場合には脾腫の改善につながっている可能性も示唆されるが、全体としては脾腫の改善は乏しく、今後症例を重ねて検討する必要がある。

本論文の要旨は第19回日本門脈圧亢進症学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) 加藤博敏, 大藤正雄, 山田 滋, 他. 進行肝癌に対する重粒子線治療 血管侵襲の診断と治療成績 消化器科, 39: 205-216, 2004
- 2) A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*, 28: 751-755, 1998
- 3) Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*, 29: 62-67, 1999
- 4) Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61: 432-443, 2005
- 5) INGOLD JA, REED GB, KAPLAN HS, et al. RADIATION HEPATITIS. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 93: 200-208, 1965
- 6) Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, et al. Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol*, 16: 660-665, 2001
- 7) Ishikura S, Ogino T, Furuse J, et al. Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Clin Oncol*, 25: 189-193, 2002
- 8) Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57: 113-119, 2003
- 9) Kim DY, Park W, Lim DH, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 103: 2419-2426, 2005
- 10) Nakagawa K, Yamashita H, Shiraishi K, et al. Radiation therapy for portal venous invasion by hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 11: 7237-7241, 2005
- 11) Lin CS, Jen YM, Chiu SY, et al. Treatment of portal vein tumor thrombosis of hepatoma patients with either stereotactic radiotherapy or three-dimensional conformal radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 36: 212-217, 2006
- 12) Toya R, Murakami R, Baba Y, et al. Conformal radiation therapy for portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*, 84: 266-271, 2007
- 13) Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor thrombi receiving external-beam radiation therapy. *Cancer Sci*, 99: 2510-2517, 2008
- 14) Shirai S, Sato M, Suwa K, et al. Feasibility and

- efficacy of single photon emission computed tomography-based three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma 8 cm or more with portal vein tumor thrombus in combination with transcatheter arterial chemoembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76: 1037-1044, 2010
- 15) 小山幸法, 波多野悦朗, 田浦康二郎, 他. 進行肝細胞癌に伴う下大静脈腫瘍栓, 門脈腫瘍栓に対する放射線治療の有効性. *肝臓*, 53: 486-493, 2012
- 16) 日本肝癌研究会. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 第5版補訂版. 東京: 金原出版; 2009.
- 17) Seong J, Park HC, Han KH, et al. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55: 329-336, 2003
- 18) Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol*, 23: 8739-8747, 2005
- 19) Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 14: 1025-1033, 1999
- 20) 治山高広, 井垣 浩, 中川恵一. 門脈腫瘍栓 (PVTT) 外照射長期生存例 治療学, 43: 789-792, 2009
- 21) Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer*, 15 ; 104: 794-801, 2005
- 22) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al. The effectiveness of particle radiotherapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. *J Gastroenterol*, 46: 913-920, 2011
- 23) Ohto M, Ebara M, Yoshikawa M et al. Radiation therapy and percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma. [In Okuda K, Ishak KG editors], *Neoplasms of the liver*. 335-341, Springer-Verlag, Tokyo. 1987
- 24) 高良健司 (千葉大学第1内科), 大藤正雄, 吉川正治, 他. 肝細胞癌に対する放射線療法の治療効果に関する検討. *日消誌*, 83: 1473-1482, 1986
- 25) 永山和宜, 田沢潤一, 酒井義法, 他. 【肝胆膵の癌に対する放射線療法】 高度門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する化学療法併用下の腫瘍栓への放射線治療 胆と膵, 28巻臨増特大: 755-758, 2007
- 26) Hayashi H, Beppu T, Okabe H, et al. Combined measurements of serum bile acid level and splenic volume may be useful to noninvasively assess portal venous pressure. *J Gastroenterol*, 47: 1336-1341, 2012
- 27) 吉松英輝, 楠原健一, 五十嵐智成, 他. Bモード断層法での脾の計測方法に関する検討. *超音波検技*, 29: 821-824, 2004
- 28) Hsu WC, Chan SC, Ting LL, et al. Results of three-dimensional conformal radiotherapy and thalidomide for advanced hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 36: 93-99, 2006
- 29) Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 40: 225-235, 2005
- 30) Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer J*, 10: 307-316, 2004
- 31) Shim SJ, Seong J, Han KH, et al. Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 25: 1189-1196, 2005
- 32) 大村卓味 (札幌厚生病院 消化器科), 荒川智宏, 桑田泰昭, 他. 【肝胆膵の癌に対する放射線療法】 門脈腫瘍栓を有する進行肝細胞癌に対する動注化学療法併用放射線治療の有用性. 胆と膵, 28巻臨増特大: 747-754, 2007
- 33) Katamura Y, Aikata H, Takaki S, et al. Intra-arterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma with or without three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol*, 44: 492-502, 2009
- 34) 岸 和史, 白井信太郎, 佐藤守男, 他. 【肝胆膵の癌に対する放射線療法】 肝癌の放射線治療のガイドライン. 胆と膵, 28巻臨増特大: 693-703, 2007