

## 大腸表面型小腺腫の走査電子顕微鏡的研究

### —特に陥凹性変化について—

菅原 淳

内視鏡的粘膜切除術によって切除された大腸表面型小腺腫(径10 mm以下)で陥凹性変化をもつものを中心に走査電子顕微鏡(以下、走査電顕とする)で観察し下記のような結果を得た。

1. 表面隆起型(IIa型)は、既に報告されている隆起型腺腫とほぼ同様の走査電顕所見であったが、病変内に正常な陰窩が点在していた。
2. 表面平坦型(IIb型)はIIa型とほぼ同様の走査電顕所見であったが、IIa型と異なり正常な陰窩開口部をもつ陰窩は存在しなかった。
3. IIa型で面をもたない陥凹部分があるIIa+dep型(depはdepressionの意)は、IIa型の所見とほぼ同様であったが、狭い陥凹底(長径300～500  $\mu\text{m}$ 、短径150～300  $\mu\text{m}$ )の陰窩開口部は径10～20  $\mu\text{m}$ と小さく、小型の腺腫細胞集団が乳頭状小隆起として観察された。これらは走査電顕によってはじめて観察することができた。
4. IIa型で陥凹部分が面としてあるIIa+IIc型はIIa部分は既に報告されている隆起型腺腫と同様の所見であったが、IIc部分は明らかに異なり陰窩開口部は径20  $\mu\text{m}$ と小さく、配列も不規則で腺腫細胞も部分的に欠損していた。
5. 正常粘膜よりも低い陥凹面をもつIIc型は、陰窩開口部は径10～20  $\mu\text{m}$ と小さく、配列は不規則で腺腫細胞の脱落した所見もあった。
6. IIa+IIc型のIIc部分とIIc型ではともに陰窩は不揃いで小さく、その配列も不規則で腺腫細胞の脱落もあり、既に報告されている大腸腺腫の走査電顕像とは異なっていた。

(平成7年3月24日採用)

## A Scanning Electron Microscopic Study of Small Superficial Adenomas in the Colon with Special Reference to Depressed Changes

Atsushi SUGAHARA

Depressed lesions of small superficial adenoma of less than 10 mm in diameter in the colon excised by endoscopic mucosal resection (EMR) were observed by scanning electron microscopy (SEM).

1. Flat-elevated lesions (Type IIa): The SEM findings were almost the same as those previously reported regarding elevated adenomas, but the lesions were studded

with crypts with normal crypt orifices (CO).

2. Flat lesions (Type IIb): These SEM findings were similar to those for type IIa, but the lesions did not have normal crypts.

3. In type IIa with a depressed point (type IIa+dep): Although the SEM findings were almost the same as those for type IIa, the CO, which were 10-20  $\mu\text{m}$  in diameter, were situated in depressed points that ranged in diameter from 150  $\mu\text{m}$  to 500  $\mu\text{m}$ . The adenoma cells appeared to be observed papillary bulges.

4. In type IIa with a depressed area (type IIa+IIc): The findings for the IIa areas were similar to those reported up to now for elevated adenomas, but those for IIc areas differed widely from those findings. In IIc areas, there were small (20  $\mu\text{m}$  in diameter) and irregularly arranged CO and some displaced adenoma cells.

5. In Depressed lesions (IIc): The CO were small (10-20  $\mu\text{m}$  in diameter) and irregular in arrangement, and displacement of adenoma cells could be seen.

6. In the IIc areas of type IIa+IIc adenomas and type IIc adenomas, the crypts were small and irregular in size and arrangement, and displacement of adenoma cells was also observed. These SEM findings for colonic adenomas differ those from reported previously. (Accepted on March 24, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(1): 1-13, 1995

**Key Words** ① Colonic adenoma ② Depressed lesion  
③ Scanning electron microscopy  
④ Endoscopic mucosal Resection

## はじめに

大腸癌の組織発生様式には、腺腫から発生するという adenoma-carcinoma sequence (ACS) 説<sup>1), 2)</sup>と、正常粘膜から de novo に発生する<sup>3), 4)</sup>という2つの説がある。これまでは ACS 説のほうが多く支持されていたが最近では10 mm あるいは5 mm 以下の微小な平坦、陥凹型早期大腸癌が多く報告<sup>5)</sup>されるようになり、それらが de novo 発生説の根拠となってきた。このようなことから内視鏡器機やその技術の目覚ましい進歩とあいまって大腸の微小平坦、陥凹性病変が注目されるようになった。

一方、拡大電子スコープや実体顕微鏡を用いてその表面粘膜を腺口形態 (pit pattern) を中心に詳細に観察することが、微小病変の診断に役立つことが明らかにされてきている<sup>6)-9)</sup>。

より詳細に微細な表面構造を観察する方法としては走査電子顕微鏡 (以下、走査電顕) によ

る観察がある。既に腺腫や癌による隆起性病変については、それらの表面粘膜の陰窩開口部の変化を中心に走査電顕による観察がなされ、光学顕微鏡像や実体顕微鏡像と対比検討した報告がある<sup>10)-16)</sup>。しかし最近注目されている陥凹性病変については走査電顕で観察された報告はない。

そこで著者は内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection: EMR)<sup>17)</sup>により切除された大腸の陥凹性病変を中心に走査電顕で観察し、その表面粘膜の微細構造の変化を詳細に検討したので報告する。

## 対象と方法

対象は1992年6月から1994年10月までに川崎病院の大腸内視鏡検査で観察された10 mm 以下の微小病変である。陥凹性病変については工藤らの分類<sup>9)</sup>を参考に、次のように分類した。正常粘膜より約2 mm ほど高い隆起性病変であり

インジゴカルミン液等を散布する処置で一部でも陥凹の認められるものをIIa+dep型(depはdepressionの意)とし、隆起の中心に明らかに陥凹を面として捉えられるものをIIa+IIc型とし、正常粘膜より明らかに低い陥凹面をもつものをIIc型とした。比較検討の目的で扁平隆起性病変であるIIa型及び隆起や陥凹を伴わない平坦な形態を呈するIIb型も対象とした。

検討した症例数はIIa+dep型が10病変、IIa+IIc型が7病変、IIc型が2病変、IIa型が15病変、IIb型が2病変であった。

内視鏡的に観察した後、粘膜下に生理的食塩水を注入し人工的隆起を作成しワイヤリングを行い、病変周囲の正常粘膜ごと摘出するEMR法により摘出した組織を用いた。摘出された組織をただちに磷酸緩衝2.5%グルタルアルデヒド液(pH 7.3)に浸漬させながら、虫ピンで発泡スチロール坂に固定し実体顕微鏡下に粘液等を除去し観察後、組織を2分し一方を光顕的診

断に、他方を走査電顕用試料に用いた。走査電顕用試料は実体顕微鏡下で観察する際、浸漬させていた磷酸緩衝2.5%グルタルアルデヒド液にてさらに24時間から48時間固定し、磷酸緩衝液で水洗後、エタノール系列脱水を行い酢酸イソアミル液で処理し臨界点乾燥を行った。その後実体顕微鏡下でさらに表面粘膜に残った粘液やごみを除去した後、金スパッタ・コーティングした。走査電顕による観察は日本電子JSM-T300を使用し加速電圧5~15kV、35~3500倍で観察した。

光顕的にはIIa+IIc型の一例が腺癌であった以外、全例腺腫であった。

## 結 果

### I. 正常大腸粘膜

病変部とともに切除された正常大腸粘膜表面は平坦で、Figure 1に示すように約40~60 $\mu$ m

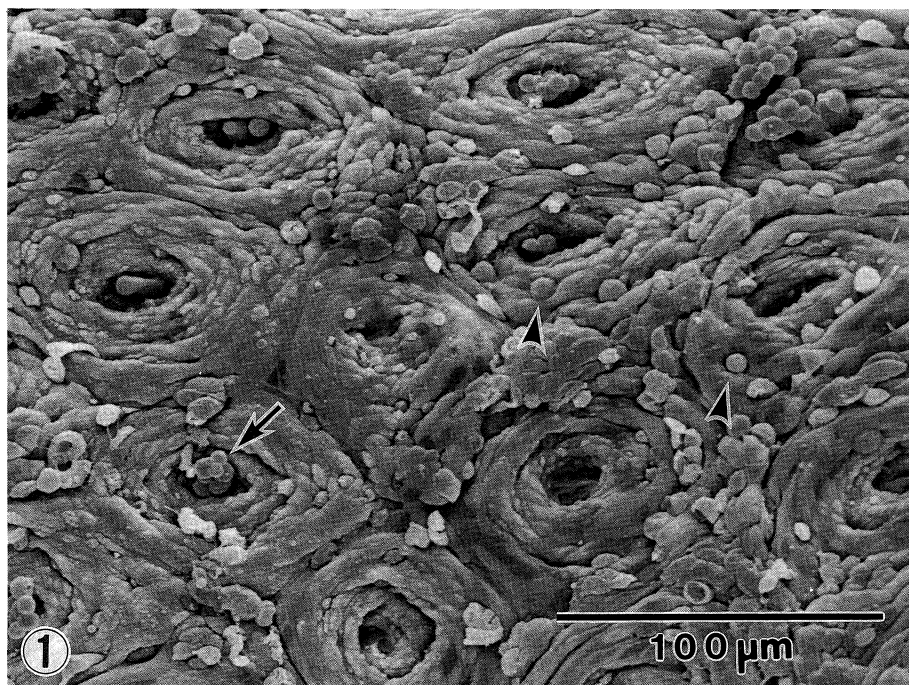
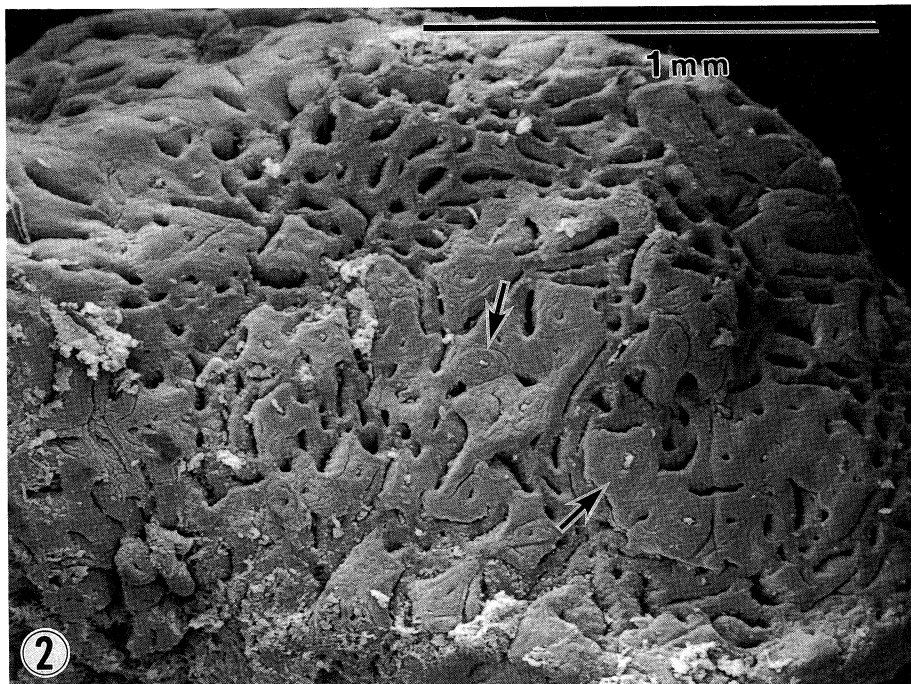
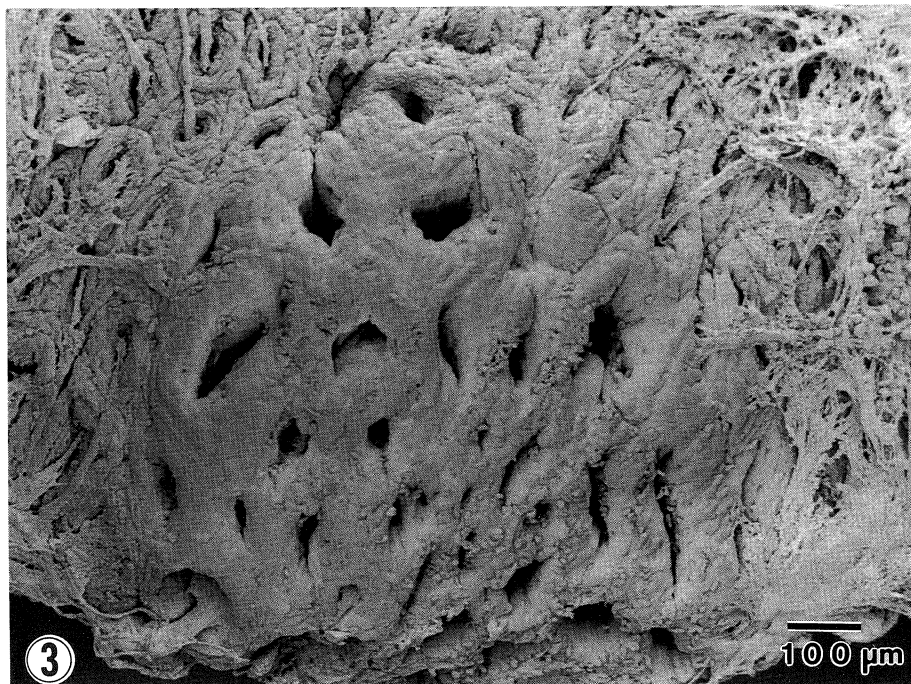


Fig. 1. A scanning electron micrograph (SEM) of the colonic mucosa. Crypt orifices (CO) were 40–60 $\mu$ m in diameter. The micrograph shows a honeycomb pattern. Mucus was secreted from the CO (arrows). Arrowheads indicate mucous granules.



**Fig. 2.** An SEM of type IIa adenoma  
The CO (50–300  $\mu\text{m}$  in diameter) are larger than normal CO, and circular or long-elliptical CO can be seen. The arrows show normal CO.



**Fig. 3.** An SEM of type IIb adenoma  
The CO (100–150  $\mu\text{m}$  in diameter) are larger than normal CO. They show no mucous secretion.

の大きさの正円形あるいは類円形の陰窩開口部が規則正しく配列し、それを同心円状に上皮細胞が取り囲んでいた。各陰窩径は約 100  $\mu\text{m}$  大で、蜂巣状配列をしていた。また分泌顆粒が排出されている陰窩開口部も観察された (Fig. 1 矢印)。細胞間に分泌顆粒は埋没するようにも存在した (Fig. 1 矢頭)。陰窩開口部からの粘液が細糸様に観察されるものもあった (Fig. 3)。

## II. 腺腫

### 1. IIa 型

最も一般的な形態の良性腺腫で、腫瘍径は 3~7 mm 大であった。Figure 2 に示した 3 mm 大の病変のように、表面は軽度凹凸がみられ、ほとんどの陰窩では、陰窩開口部の形態は大小不同で類円形や楕円形を呈しており分枝傾向はみられなかった。それらの長径は約 50~300  $\mu\text{m}$  で各陰窩開口部間で差が大きかった。正常な陰窩も観察された。正常あるいは正常に近い陰窩開口部の形態をもった陰窩からは粘液 (Fig. 2 矢印) が分泌されているのが観察された。

### 2. IIb 型

腫瘍径は約 3 mm と 2 mm の 2 例で、陰窩開口部の形態は一様に大きく類円形から長楕円形を呈し長径 100~150  $\mu\text{m}$  であった。周囲の正常陰窩からは豊富な粘液の産生がみられたが、病変部の陰窩開口部には粘液の分泌はみられなかった。Figure 3 は径 3 mm の病変を示す。病変内には IIa 型でみられたような正常な陰窩開口部の形態をもった陰窩は観察されなかった。

### 3. IIa+dep 型

腫瘍径は 3~8 mm 大であった。陥凹部の周辺では正常陰窩は観察されず、その陰窩開口部は種々な形態や配列を示した。それらは類円形から長楕円形を呈し、その長径は 50~200  $\mu\text{m}$  と種々であった。配列は様々で中には放射状に陥凹部に集中するように観察されるものもあった。Figure 4A は径 4 mm の病変を示す。陥凹部 (Fig. 4A 矢頭) は長径 300~500  $\mu\text{m}$ 、短径 150~300  $\mu\text{m}$  であった。

陥凹部を高倍率で観察すると (Fig. 4B)、陰窩開口部の大きさは 10~20  $\mu\text{m}$  で、陰窩開口部

の周囲では正常よりもやや小型の腺腫細胞集団が乳頭状小隆起として観察されたが、同心円状には配列されていなかった。また細胞の脱落はなかった。粘液の産生は腺腫全体でほとんど見られなかったが陥凹部の陥窩開口部は分泌顆粒を有するものがあった (Fig. 4B 矢頭)。

### 4. IIa+IIc 型

隆起した部分が非常に明瞭な腫瘍径約 3~7 mm の病変であった。陥凹周囲の隆起した部分の陰窩開口部は径約 50~70  $\mu\text{m}$  で楕円形を呈しており、大きさも比較的均一であった。Figure 5A は径 3 mm の病変を示す。

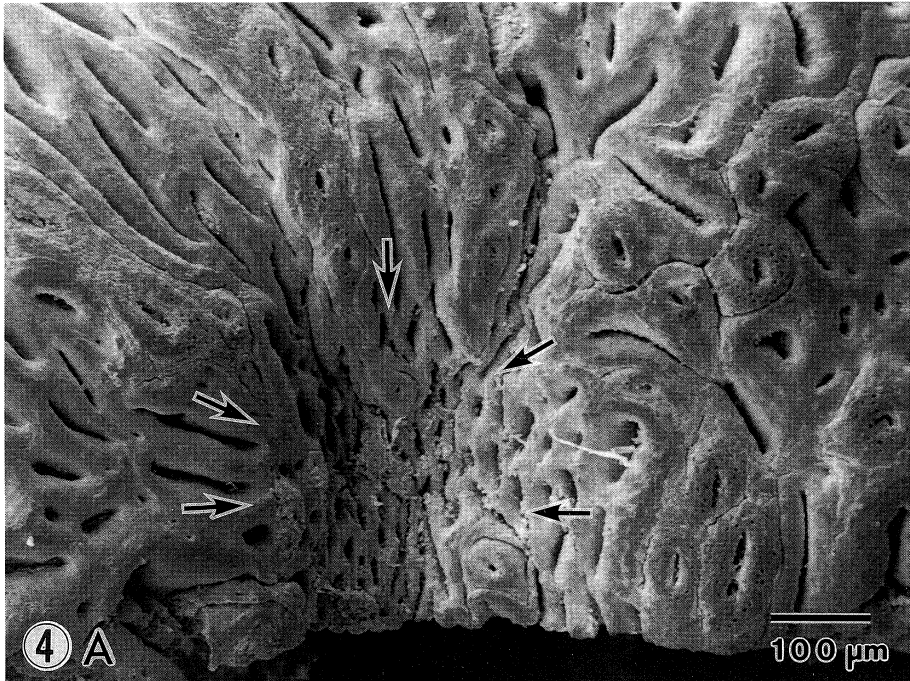
高倍率で IIc の部分すなわち陥凹部を観察すると陰窩開口部は小型化し径 20  $\mu\text{m}$  程度であった (Fig. 5B)。陥凹部では腺腫細胞の部分的欠損がみられ、分泌顆粒を放出したあとと考えられる小孔をもつ杯細胞が観察された (Fig. 5B 矢印)。腺腫細胞の欠損したところは網目様構造が深部に観察された (Fig. 5B 矢頭)。また陰窩開口部間隔は周囲の隆起部分では均等であるのに対し陥凹面部分の陰窩開口部間隔は不規則であった。Figure 6 に同一病変の対側の光顕写真を示す。腺癌の所見はなく腺腫と診断された。

### 5. IIc 型

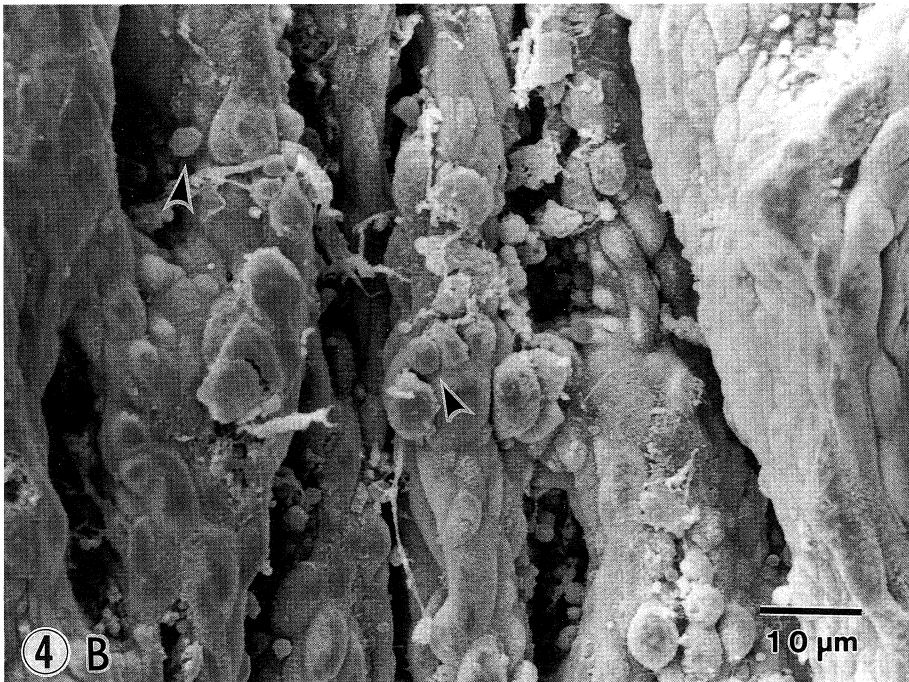
病変部である陥凹は走査電顕観察でかろうじてわかるほどの浅い陥凹で、大きさは径約 3 mm と 4 mm であった。病変の最外層には、長径約 100  $\mu\text{m}$  の楕円形の形態をした陰窩開口部をもつ一層の異常な陰窩が輪状に取り囲むように存在していた (Fig. 7A 矢印)。病変中央部に向うに従って陰窩開口部は径約 20  $\mu\text{m}$  から 10  $\mu\text{m}$  と小型化し (Fig. 7A 矢頭)、おのおの間隔は不規則であった。

高倍率で観察すると、小型化した陰窩開口部の腺腫細胞の数は乏しく陰窩は菲薄化し隣接する陰窩開口部間隔は短縮していた (Fig. 7B 矢印)。IIa+IIc 型腺腫の IIc 部分と比較すると軽度ではあるが腺腫細胞の脱落、欠損部位が観察された (Fig. 7B 矢頭)。

## III. 腺癌



**Fig. 4A.** An SEM of type IIa+dep adenoma  
The CO (50–200  $\mu\text{m}$  in diameter) are larger than normal CO, and are circular or long-elliptical except in the area surrounded by arrows.



**Fig. 4B.** High magnification of the area surrounded arrows in Fig. 4A. The CO (10–20  $\mu\text{m}$  in diameter) are smaller than normal CO. The cells surrounding the CO are smaller than normal mucosal epithelial cells and papillary shaped. Arrowheads indicate mucous granula.



Fig. 5A. An SEM of type IIa+IIc adenoma  
Small CO can be seen in a depressed area. In the surrounding elevated area, the CO were slightly larger.

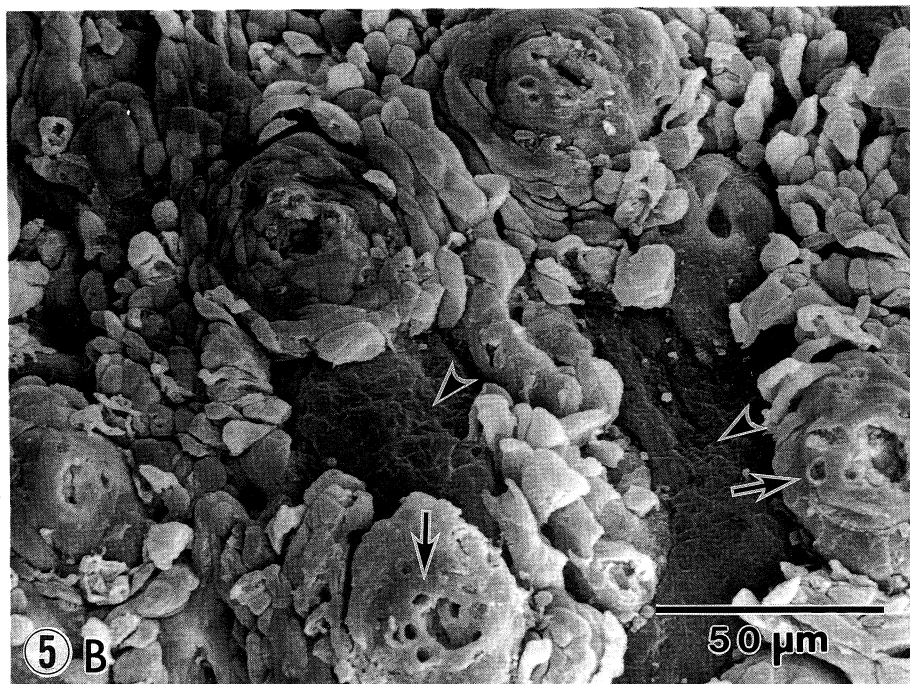


Fig. 5B. High magnification of the depressed area in Fig. 5A. Adenoma cells have been displaced and are fewer in number. The arrows indicate goblet cells. The arrowheads indicate defects in adenoma cells.



Fig. 6. A light micrograph of type IIa+IIc adenoma (arrows). (HE: ×20)

観察したものはIIa+IIc型の腫瘍径10mmの腺癌である。隆起部分の陰窩開口部は径50~300 $\mu$ mと様々であった。単に大小不同があるだけでなく、それを取り巻く癌細胞が著しく脱落していた。陥凹面の辺縁は矢印で示すように腺腫のそれに比べ不整でかつ不明瞭であった(Fig. 8A)。陥凹部では陰窩はまったく観察されず粘膜層は完全に脱落し、粘膜固有層が櫛状に観察されるところがあった(Fig. 8A 矢印)。

高倍率で隆起した部分の陰窩を観察すると陰窩開口部は周囲の癌細胞の欠損により巨大化して観察された(Fig. 8B 矢印)。

Figure 9に同一病変の対側の光顕写真を示す。高分化腺癌と診断された。

## 考 察

大腸癌の組織発生に関しては、いわゆる adenoma-carcinoma sequence 説<sup>1,2)</sup>と de novo 説<sup>3,4)</sup>があり、遺伝子レベルでの分子生物学的検討や組織診断基準の面からの検討が行われている<sup>18)~20)</sup>。しかし、いずれにしても診断機器と技術の進歩によって大腸の微小な表面型病変が多く発見されるようになり微小表面型病変が最近では様々な面から詳細に検討されるようになった。

工藤<sup>5)</sup>は微小病変について実体顕微鏡観察を行い、腺口形態を pit pattern として小坂<sup>6)</sup>、多田<sup>7)</sup>らの分類を参考に、pitの形態と組織型との対比から以下の5型に分類している。即ちI型は正常の円形 pit 構造を呈するもの、II型は乳頭型の pit 構造を示すもの、III型は管状あるいは小型類円形 pit 構造を呈するもので正常の pit より大きさが小型の pit を IIIs 型に、大型の pit を III L 型とし、IV型は溝紋型、樹枝状、脳回状の構造を呈するもの、V型は不整ないし pit 構造が消失し無構造であるものとしている。そして多数の症例をもとに詳細な組織型との対比検討を行っている。

平坦、陥凹性病変の摘出は通常のポリペクトミーの手技では困難であるため、EMR法で行われるのが一般である。著者はこの方法で得られた病変を試料とした。病変部周囲の正常粘膜の走査電顕の所見(Fig. 1)は既に報告されている大腸の正常粘膜<sup>10)~16)</sup>に一致していた。即ちEMRの影響を最も受けやすいと考えられる病変の周辺でも微細構造はよく保たれていて、EMRにより切除された組織は走査電顕のよい試料となり得ると考えられた。

著者が観察したIIa型はすべて径7mm以下の腺腫であったが、走査電顕の所見(Fig. 2)はこれまでに報告されている隆起型腺腫のもの



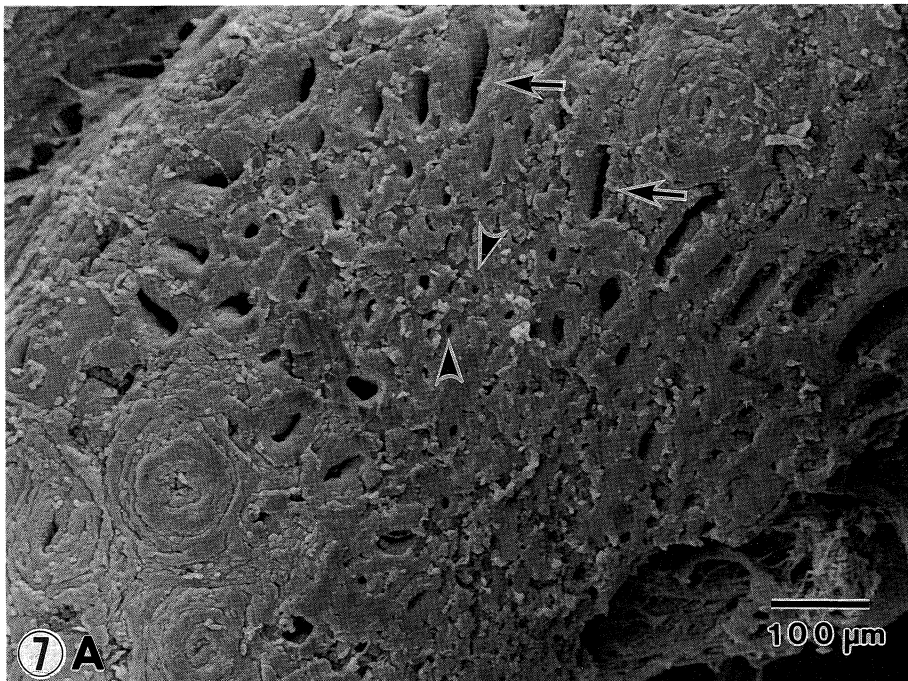


Fig. 7A. An SEM of type IIc adenoma  
The CO (100 in diameter) indicated by arrows are long-elliptical CO.  
The CO (10–20 μm in diameter) indicated by arrowheads are smaller than normal CO, and are irregular in arrangement.

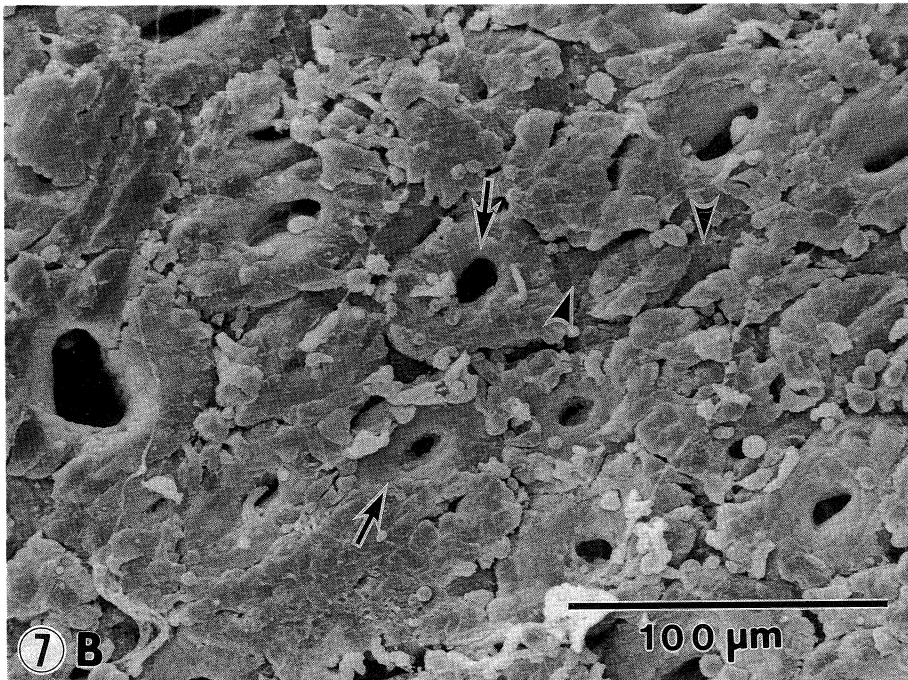


Fig. 7B. High magnification of Fig. 6A.  
Adenoma cells and goblet cells forming CO (arrows) are fewer in number,  
and the CO are small. The arrowheads indicate a lack of adenoma cells.

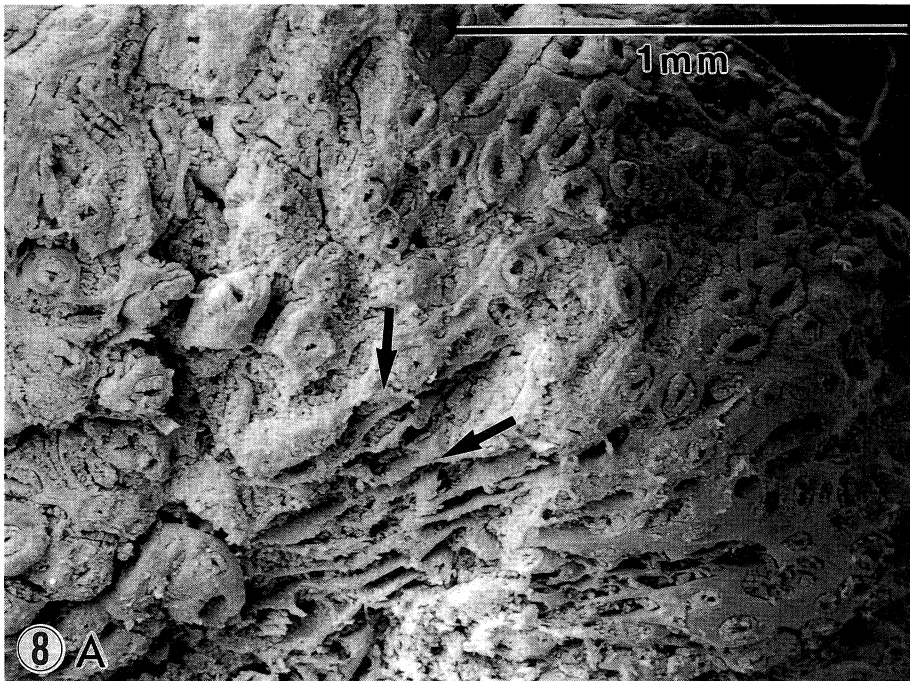


Fig. 8A. An SEM of type IIa+IIc adenocarcinoma  
The arrow indicates mucosal destruction.

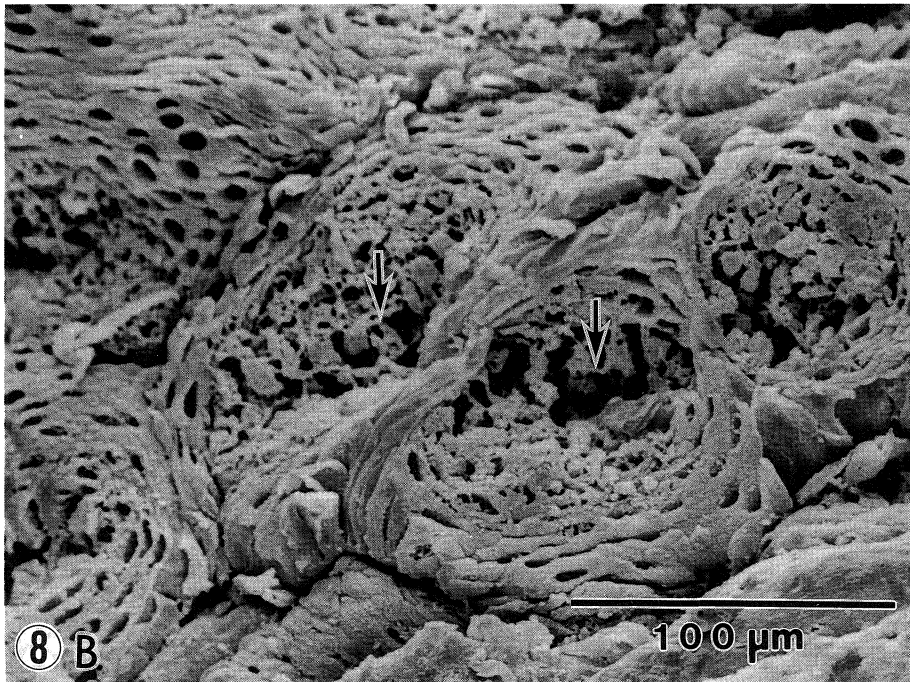


Fig. 8B. High magnification of Fig. 8A.  
Cancer cells have been displaced, and CO (arrows) are very large.

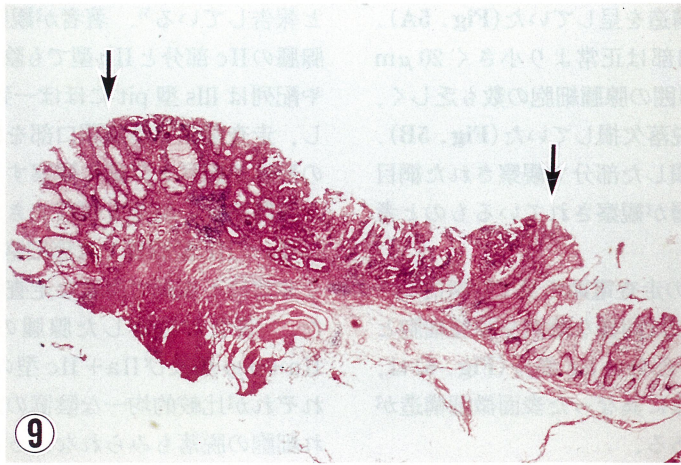


Fig. 9. A light micrograph of type IIa+IIc adenocarcinoma (arrows). (HE:  $\times 20$ )

と<sup>10)~13)</sup>ほぼ一致していた。実体顕微鏡による多数例の検討では腫瘍径が大きいほどIV型pit(溝紋型, 樹枝状, 脳回状の構造)が観察される頻度は増加しており<sup>5)</sup>, また腫瘍径が増大するに従って組織の異型度も強くなるという報告もある<sup>6), 8), 9)</sup>。著者のIIa型の観察で陰窩開口部の分枝傾向がみられなかった(Fig. 2)ことは病変が7mm以下と小さかったことによるものと考えられる。また異常な形態を示す陰窩では杯細胞の存在を示す分泌顆粒が見られなかったことは, 腺腫では杯細胞が減少している<sup>10), 11), 15)</sup>ことに一致する所見と考えられた。

IIb型は径2mmと3mmの2例で非常に小さな腺腫の観察になったが, 周囲の正常な陰窩開口部に比較して明らかに径は大きく, 病変の境界は明瞭であった(Fig. 3)。病変部の陰窩開口部では粘液分泌の所見はみられず, IIa型(Fig. 2矢印)で観察されたような正常な形態の陰窩の混在はみられなかった。このことは小さいIIa型とIIb型間の基本的な微細形態上の差異—垂直型発育と水平型発育による差異<sup>21)</sup>—と考えられたが, より詳細な考察には症例の集積が必要と思われる。

IIa+dep型は陥凹部分が肉眼的, 実体顕微鏡下では明らかな面としては捉えられない表面隆起型病変であり, 陥凹部のpit patternは観察で

きないことが多い。走査電顕で観察すると陥凹部分は漏斗状の形態を示し, その最深部は長径300~500 $\mu\text{m}$ , 短径150~300 $\mu\text{m}$ と非常に狭かった(Fig. 4A矢頭)。最深部の周囲の陰窩開口部の形態(Fig. 4A)は著者の観察をしたIIa型(Fig. 2)とほぼ同様であった(Fig. 4A)。しかし最深部の陰窩開口部形態は明らかに周囲のそれと異なり, 陰窩開口部は径10~20 $\mu\text{m}$ と小型でその陰窩開口部を取り巻く腺腫細胞は同心円状配列を示さず, 小型で乳頭状隆起の形態を呈していた(Fig. 4B)。腺腫細胞の脱落も観察されなかった。この腺腫細胞の所見は, 鈴木らの絨毛腺腫では, 陰窩開口部は確認されないものやや小型化した腺腫細胞が乳頭状に観察されるという報告<sup>13)</sup>の腺腫細胞のそれと類似していた。筆者の絨毛腺腫の観察<sup>22)</sup>とも類似した所見であった。またIIa+dep型の経過観察で, 通常のIIa型になったという報告<sup>5)</sup>がある。以上のことから, この陥凹部分には隆起部分よりも増殖能に富んだ細胞で構成された腺管が存在していると考えられ, 光顕的には明らかでない本病変に微細形態の面から新しい知見を加えることができた。

IIa+IIc型の腺腫では, IIaに相当する部分は, 陰窩開口部が正常より軽度大型化したほぼ均一な陰窩で形成されていたが, IIc部分は変化

にとんだ表面微細構造を呈していた(Fig. 5A). IIC部分の陰窩開口部は正常より小さく20 $\mu$ m程度であり, その周囲の腺腫細胞の数も乏しく, 腺腫細胞は所々で脱落欠損していた(Fig. 5B). 腺腫細胞は脱落欠損した部分で観察された網目状構造は粘膜固有層が観察されているものと考えられた.

IIa+IIC型腺腫の走査電顕所見で特徴的なことは, 光顕的にはほぼ同様な陰窩や腺腫細胞として観察されるIIa部分とIIC部分(Fig. 6)は, 上述したように明瞭に異なった表面微細構造が観察されたことである.

純粋なIIC型は症例が2例と少なく貴重な症例であった. 走査電顕所見も非常に興味深く, 病変部の外側は長径約100 $\mu$ mの楕円形の陰窩開口部を有する隆起型腺腫を構成していたものとはほぼ同様な陰窩が一層, 輪状に観察された. その内側には径20~10 $\mu$ mの小型の陰窩開口部が明瞭に観察され, しかも中心部に向かうに従って小さくなっていった(Fig. 7A). 高倍率の観察では小型の陰窩開口部周囲には腺腫細胞が乏しく, IIa+IIC型腺腫のIIC部と比較すると非常に軽度ではあるが腺腫細胞の脱落を認めた(Fig. 7B).

IIa+IIC型腺腫では癌細胞の増殖と壊死脱落により, その走査電顕像も非常に複雑な所見を呈した(Fig. 8A, B). この所見に既に報告されているもの<sup>15)</sup>と一致する所見であった.

工藤は陥凹性病変は80%以上がIIIs型(正常のpitより小型で類円形)のpit patternを呈し, そのうち70%が腺腫で25%が粘膜内癌であった

と報告している<sup>9)</sup>. 著者が観察したIIa+IIC型腺腫のIIC部分とIIC型でも陰窩開口部の大きさや配列はIIIs型pitにほぼ一致していた. しかし, 走査電顕で陰窩開口部を構成する腺腫細胞の形態や配列を詳細に観察することができ, また腺腫細胞の脱落も観察できた.

IIa+IIC型腺腫では癌細胞の増殖と脱落により非常に不規則で複雑な走査電顕像を呈していた. 著者が観察した腺腫のIIa型, IIb型とIIa+dep型及びIIa+IIC型のIIa部分では, それぞれが比較的均一な陰窩の集団として観察され細胞の脱落もみられなかった. しかしIIa+IIC型のIIC部分及びIIC型では前者に比較して陰窩開口部は小さく, 陰窩を構成する細胞や陰窩開口部は不規則に配列し, 細胞の脱落所見もあった. 実体顕微鏡観察で小型化したpit-patternを呈する多数の症例では特に平坦, 陥凹型の頻度が高く, 約50%に癌が認められたという報告<sup>9)</sup>もある. 大腸癌の組織発生にも関連して微小陥凹性病変の重要性が本研究の走査電顕像からも示唆された.

稿を終えるにあたり, ご指導とご校閲を賜った小林敏成教授に深甚なる謝意を表します. また, ご指導, ご助言いただいた同病理部 伊藤慈秀教授に深謝いたします. 技術的援助をいただいた上平正子氏, 増地智子氏に感謝いたします.

なお, 本論文の要旨は第25回日本臨床電子顕微鏡学会, 第65回日本消化器内視鏡学会中四国地方会シンポジウム「平坦, 陥凹型腫瘍をめぐって」で発表した.

平成5年度川崎病院臨床医学助成金の援助を受けた.

## 文 献

- 1) Morson BC: Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Br J Surg* 55: 725-731, 1968
- 2) Kalus M: Carcinoma and adenomatous polyps of the colon and rectum in biopsy and organ tissue culture. *Cancer* 30: 972-982, 1972
- 3) Ackerman LV, Spratt JS: Do adenomatous polyps become malignant. *Gastroenterology* 44: 905-909, 1963
- 4) Calstleman B, Krickstein HI: Do adenomatous polyps of the colon become malignant? *N Eng J Med* 267: 468-475, 1962

- 5) 工藤進英：早期大腸癌。「平坦，陥凹型へのアプローチ」医学書院。1993，pp 58—101
- 6) 小坂知一郎：大腸微小隆起性病変に関する臨床病理学的研究。日本大腸肛門病会誌 28：218—228，1975
- 7) 多田正大，川井啓市，赤坂裕三，宮岡孝幸，青池 晟，下野道広，本井重博，須藤洋昌，仁木弘典，服部隆則，藤田暫也：大腸隆起性病変の拡大観察とその病態。胃と腸 13：625—636，1978
- 8) 豊永 純，有馬信之，鶴田 修，藤崎一浩，入江 章，池田英雄，佐々木 英，谷川久一，池園 洋，井手耕一，長田英輔，笹栗靖之，入江康司，森松 稔：内視鏡所見と実体顕微鏡所見からみた陥凹型早期大腸癌の診断。胃と腸 27：911—923，1992
- 9) 多田修治，飯田三雄，八尾隆史，松本主之，桑野恭行，興侶憲男，富永雅也，広田千治，黒木文敏，藤島正敏：大腸の腺腫および早期癌の実体顕微鏡所見。胃と腸 27：949—961，1992
- 10) 佐野正明：大腸隆起性病変の表面微細構造。日本大腸肛門病会誌 40：162—171，1987
- 11) 新井竜夫：大腸腺腫における異形性の研究。日臨電顕会誌 21(3)：319—333，1988
- 12) 大森 堯，岡野良彦，跡部俊彦：大腸腺腫症の走査型電子顕微鏡による研究。東邦医学会誌 38(6)：924—937，1992
- 13) 鈴木荘太郎，野見山 哲，崎田隆一，三輪正彦，原沢 茂，谷 札夫，三輪 剛，秦 順一：大腸隆起性病変の走査型電子顕微鏡による観察。Prog Digest Endoscopy 11：117—120，1977
- 14) 橋本大定：家族性大腸ポリポース患者における大腸腺腫の発生源に関する研究。日外会誌 83：308—319，1982
- 15) 岡野良彦，渡辺正志，田村 進，上田哲郎，大森 堯，柳田謙蔵，吉雄敏文：大腸癌の走査型電子顕微鏡による観察。日本大腸肛門病会誌 39：348—360，1986
- 16) 大久保忠俊，吉村敬三，橋本大定：大腸腺腫，腺腫内癌の走査型電子顕微鏡および完全連続切片法による三次元的分析。日外会誌 87：1526—1539，1986
- 17) Deyhle P, Largiader F, Jenny S, Fumagalli I: A Method for endoscopic electron resection of sessile colonic polyps. Endoscopy 5：38—40，1973
- 18) 八尾恒良：早期大腸癌の今日と明日。胃と腸 29：2—4，1994
- 19) 武藤徹一郎：Adenoma-Carcinoma Sequence。胃と腸 29：149—150，1994
- 20) 中村恭一：大腸 de novo 癌と癌の診断基準と。胃と腸 29：151—160，1994
- 21) 長廻 紘，光島 徹，平塚秀雄，丸山雅一，田淵正文，清水誠治，多田正大，牛尾恭輔，武藤徹一郎，中村恭一，大倉康男，西沢 護，中村祐輔，藤盛孝博：早期大腸癌「発生から診断。治療まで」。東京，医学書院。1993，pp 41—59
- 22) 菅原 淳，小野木俊也，新山豪一，三谷健一郎，後藤研介，木村哲也，徳光誠司，末宗康宏，木野山真吾，小林敏成，吉田一典，土持茂之，光野正人：いわゆる serrated adenoma の走査型電子顕微鏡的観察。第48回日本消化器内視鏡学会総会講演予報集：195，1994