

# 大腸腺腫と癌の関係に関する臨床病理学的研究

東京大学第1外科  
武藤徹一郎

## CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY ON THE POLYP-CANCER RELATIONSHIP IN THE LARGE BOWEL

Tetsuichiro MUTO

1st Department of Surgery, University of Tokyo

### 1. はじめに

大腸ポリープと癌の関係を論ずる際には、どの種類のポリープを対象にするのかを明確におかねばならない。ここで取り扱うものは、腫瘍性ポリープである腺腫、大腸腺腫症のみであり、癌化のポテンシャルが全くあるいは殆んどない非腫瘍性ポリープは議論の対象とはしない。大腸ポリープの分類については他書を参照願いたい<sup>1)2)</sup>。

大腸腺腫と癌の関係という、古くから論議されてきた問題の疑問点は以下の如く要約されるであろう。

- A. 大腸腺腫には癌化のポテンシャルがあるか？そして腺腫はすべて癌になるか？
- B. 大腸腺腫の癌化のポテンシャルに影響を及ぼす因子は何か？
- C. 大腸癌はすべて腺腫を母地に発生するか？
- D. 大腸腺腫が癌化に要する期間はどれだけか？
- E. 大腸腺腫を臨床的にいかに取り扱うべきか？

ロンドン St. Mark's 病院において筆者が行った手術材料の組織学的検索結果をもとに、可能なかぎりこれらの疑問の解答を探索しようと思う。

### 2. 検索材料

検索材料の内容を表1に示す。腺腫をその growth pattern により腺管腺腫 (tubular), 腺管絨毛, 乳頭腺腫 (tubulovillous, papillary), 絨毛腺腫 (villous) に分け、粘膜内に止まっている癌 (ca. in situ, focal carcinoma) も癌の中に含めてある。患者総数は1740 (男: 1129, 女: 611), 患者数からみた癌と腺腫の合併率は20%, ca. in adenoma の割合は19%である。組織検索の可能例のみを対象とした。

後日、発表予定の欧米雑誌でのデータでは、患者総

表1 Analysis of total adenomas surveyed

TYPE OF ADENOMA	M.	F.	RATIO	TOTAL	%
Tubular Adenoma	1202	506	2.4	1708	68.2
Papillary Adenoma	152	108	1.4	260	10.4
Villous Adenoma	63	54	1.2	117	4.7
Cancer in Tub. Ad.	99	70	1.4	169	6.8 (3.6)
Cancer in Pap. Ad.	66	57	1.2	123	4.9 (3.4)
Cancer in Vil. Ad.	60	66	0.9	126	5.0 (4.0)
TOTAL	1642	861	1.9	2503	100

( ) : % of Invasive Cancer only.

ST. MARKS H., LONDON  
1957-1968

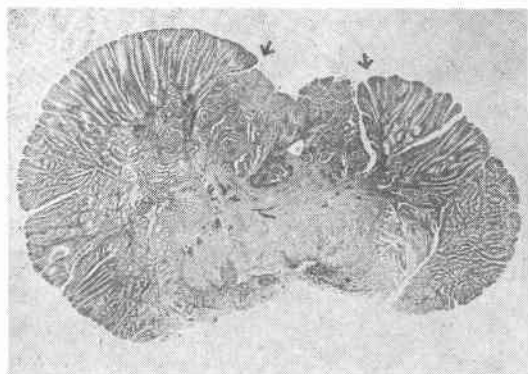
数1742, 腺腫総数2506で、いわゆる癌化率の値もより低値である<sup>3)</sup>。これは Morson の考え方にしたがって、粘膜内に止まっている癌 (ca. in situ, focal carcinoma) を腺腫として取り扱ったためである<sup>4)</sup>。ポリープ全体が組織学的に癌であり、しかも粘膜下浸潤の認められないものは3個にすぎず、これらはここでは統計上癌として取り扱ってある。

### 3. 検索結果および疑問点の解答

1) 疑問A, 腺腫の Malignant Potential について: 腺腫の癌化の問題について賛成派<sup>5)~8)</sup>と反対派<sup>9)~11)</sup>の文献の枚挙には暇がない。腺腫と癌の分布の類似性、非類似性が論議の対象にされてきたが、St. Mark's 病院の例では分布は類似し、東大第1外科の例では分布は類似していなかった。この証拠は sampling の偏りのために確実な証拠とはみなし難いと考えられる。

腺腫の組織学的検索によつて、図1の如き所見を見出すことが少なくない。組織学的に良性な腺腫性組織と癌組織とが同一腫瘤内に通常明確な境界を有して共存している。後者は粘膜内に止まっていることもあり (ca. in situ, focal carcinoma), 粘膜下へ浸潤していることもあ

図1 約2cmの腺腫の中央部に明瞭な境界(矢印)を有した癌巣が認められ、一部粘膜下に浸潤している。(St. Mark's 病院症例)



る。肉眼的に良性と悪性腫瘍の共存が明らかである場合もあり(villous adenomaの場合), frank carcinomaの一部に顕微鏡的にはじめて良性腺腫性組織を認めることもある。癌巣の大きさは腺管数個からなる微小なものから腫瘍のほとんど全体を占めるものまでさまざまであり、約80%は非有茎性腫瘍である。このような例が2503個中418個(16.7%)に認められた(表1)。表中のカッコ内の数値は粘膜下浸潤を示したもののみの%である。1948～1962年のSt. Mark's 病院における癌と腺腫の同一腫瘍内共存例の通常癌に対する割合を癌の進達度別にみると、癌が粘膜下に止まるもの $43/73=56.6\%$ 、筋層に止まるもの $58/317=18.3\%$ 、筋層を貫くもの $145/1912=7.6\%$ 、全例で $246/2305=10.7\%$ となり、癌の進展とともに、良性腺腫性組織が破壊され消滅することを示している。年度は異なるが粘膜内に止まる癌について同様の計算をしてみると、腫瘍全体が癌であるものが3個に対し、癌と腺腫の共存例は111個以上あり、割合は殆んど100%となる。

同一腫瘍内に癌と良性腺腫性組織とが共存する事実の解釈として、① 良性腺腫の癌化、② 癌と良性腺腫がはじめから同時に発生した。③ 良性腺腫にみえる部分は癌によつてその周囲組織に生じた2次的変化である。④ 良性腺腫にみえる所も実は高分化度の癌である、などが提唱されている。この腺腫が先か、癌が先かという問題は卵が先か、鶏が先かの問答にも似て、現在のところ信頼しうる絶対に確実な証拠はない。しかし、われわれの知っているいくつかの間接的証拠をも考慮すると、癌と腺腫の同一腫瘍内共存という事実を腺腫の癌化、あるいは腺腫に癌化のポテンシャルがあることの証拠と考

えることは、1つの考え方として成り立ちうるし、全く非論理的というわけでもない。大きな腺腫内に顕微鏡的に始めてわかる微小癌巣をしばしば見るとき、この事実を上述の②③④の考え方で解釈するには困難を感じざるをえない。癌の進展に伴つて腺腫部分の占める割合が減少していき、癌の始まりの状態が不明瞭になることはすでに上に示したとおりである。

大腸癌が腺腫を經由して発生するという考えに相対する概念として carcinoma de novo がある。厳密には、癌が正常の大腸粘膜から直接生じた場合を指すのであるが、筆者の知るかぎり、顕微鏡的に始めてわかる大ききで組織学的に明らかな de novo cancer は未だ報告されていないし、Morson も見たことがないといっている。例えば、1cmの大ききで全体が癌であつても ca. de novo の確実な証拠とはなりえないであろう。この問題については後述するが、組織学的検索を主体にした現在の方法のみでこの問題に完全な解答を得ようとするには限界があると痛感せざるをえない。

追加すべき間接的証拠として、① 家族性ポリポシスの平坦粘膜からでなく、ポリープ(腺腫)から癌が発生する。St. Mark's 病院における癌と腺腫の同一腫瘍内共存症が、通常腺腫で14.2%なのに反し、家族性ポリポシスでは36%以上であつた(この場合の癌は粘膜下浸潤例のみ)。② St. Mark's 病院における3例の良性腺腫の長期経過観察により(手術拒否のため)5～13年後に粘膜下浸潤癌への移行が認められた。を挙げておく。

以上より、疑問Aに対して“腺腫には malignant potential”があるという答えが得られよう。Morson は大腸癌の少なくとも50%は腺腫に由来すると考えているが、筆者もこれに賛成である。

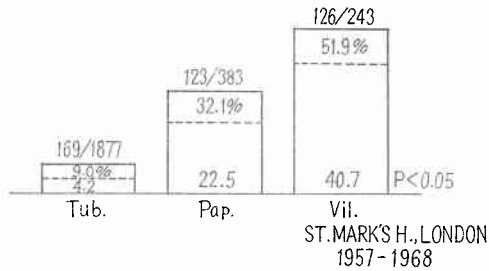
しかしながら、腺腫のすべてが癌化し、同様の malignant potential を持っているわけではない。家族性ポリポシスのポリープ全部が癌になることはなく、St. Mark's 病院における絨毛腺腫の10年以上の経過観察でも癌の証明されない例が半数以上を占めている。癌と腺腫の発見頻度を比較しても、後者が断然多く、もし腺腫すべてが癌になるのなら、癌の頻度はもつと高いはずである。しからば、どのような腺腫に malignant potential がとくに高いのだろうか？

2) 疑問 B, malignant potential に関係する因子について:

a) 組織型:すでに紹介したように、Morson によれば、腺腫は growth pattern の差により tubular, papillary,

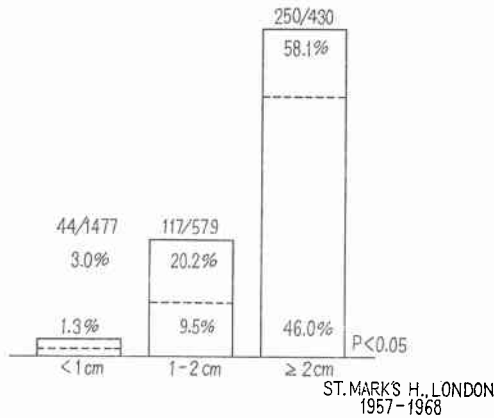
villous の3型に分けられる<sup>12)</sup>。表1ではこの3型をそれぞれ母地としたと考えられる癌の数はほぼ等しい(すでに述べたように、癌と腺腫の同一腫瘤内共存を筆者は現在のところ腺腫の癌化と考えているので、この考えに議論のあることは承知の上で、ここではこのような表現を用いることにする)。一方、tubular adenoma の頻度が全体の70%なのに比して、villous adenoma は5%にすぎず、したがって、後者は前者より malignant potential が高いと考えられる。表2は組織型別の癌化率を計算したもので、3つの組織型の間には有意差がある ( $P < 0.05$ )

表2 Malignancy rate in relation to histological type



点線の下の数値は粘膜下浸潤癌 (clinical cancer) だけの値である。

表3 Malignancy rate in relation to size



点線の下の数値は粘膜下浸潤癌 (clinical cancer) だけの値である。

b) 大きさ: 従来より、ポリープの大きさと癌との関連性が指摘されている<sup>9)</sup>。表3に大きさ別の癌化率を示すが、1cm以下で3%なのに比して、2cm以上では58%と差が著しく、各群の間には有意差がある ( $P < 0.05$ )。

Villous adenoma は一般に大きなものが多く、約60%は2cm以上で1cm以下は15%にすぎない。癌化を伴う例では90%が2cm以上である。一方、tubular adenoma は約80%が1cm以下で、2cm以上は3%にすぎない。したがって、組織型別の癌化率の差は大きさの因子による修飾を受けている可能性がある。すなわち、villous adenoma の癌化率が高いのは大きなものが多いためかもしれない。表4に示すように、大きさ別に比較すると tubular adenoma より villous adenoma の方が癌化率が高い傾向にあるが、各組織型内の大きさ別の差の方がより著明である。したがって、腺腫の大きさの方が、組織型よりも malignant potential に対しより強い影響を及ぼしていると考えられる。

表4 Relationship of size and malignancy rate

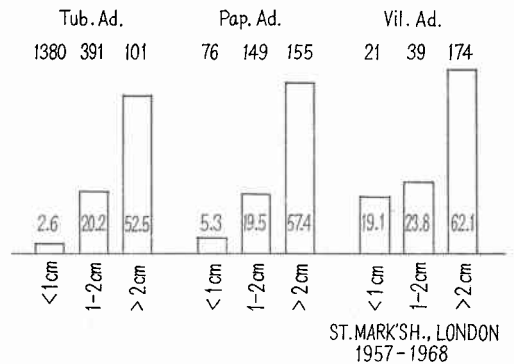
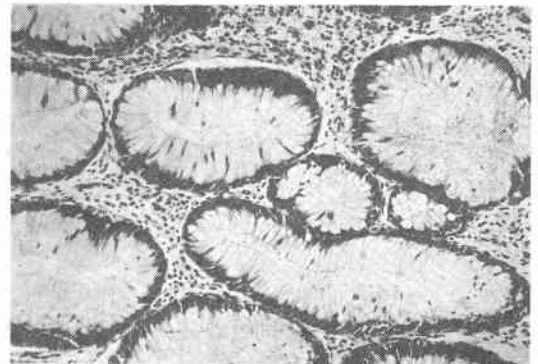


図2 Grade 1, Minimal dysplasia.



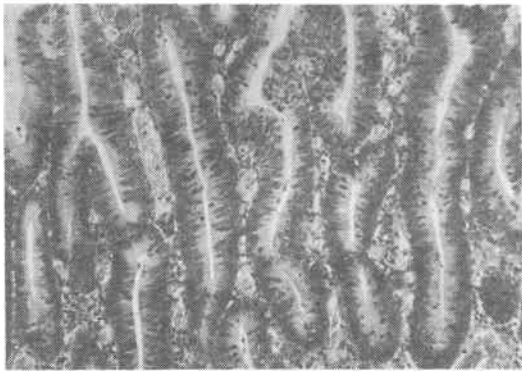
c) 組織異型度: 腺腫の異型度分類についての報告は少ないが<sup>13)-15)</sup>、われわれはつぎのように分類した。

Minimal dysplasia (grade 1): 濃染した細長い核が基底膜上に1列にならび、核の大小不同、核分裂像は認められず、粘液産生も著明である (図2)。

図3 Grade 2, Mild dysplasia.



図4 Grade 3, Moderate dysplasia.



Mild dysplasia (grade 2): 細長い核の濃染性がより著明で多層化の傾向を示すが、核の大小不同、核分裂像はほとんど認められず、粘液産生も grade 1 より減少している (図3)。

Moderate dysplasia (grade 3): 核は楕円形で核濃染性が著明で真の重層化を示し、核大小不同も著しく核分裂像が腺管内腔に接したところでしばしば認められる。粘液産生は著しく減少し、ほとんど認められないこともある。grade 4 に認められるような構造異型は見られない (図4)。

Severe dysplasia (grade 4): 核は大きく pleomorphic となり、intraglandular bridging, 腺管の back-to-back arrangement などの所見が認められ、通常 carcinoma in situ, focal carcinoma と呼ばれている。核分裂像も多く、粘液産生はあつてもきわめて少ない (図5)。この腺管群はしばしば粘膜下浸潤部に連続的に移行している。

大腸腺腫には腺腫内に種々な程度の異型腺管群を認めることが多く、最も高度な異型をもつてその腺腫の代表

とした。Grading の決定に際しては、より細かく分類したものを再現性の高いことを1つの目標に4分類にしたのであり、約300個の腺腫を2回にわたり分類してみて、ばらつきの少ないことを確かめた。grade 4 と3, grade 3 と2の間には組織学に明確な差があるが、grade 2 と1との間にはそれ程明確な差はない。Morson との共著では grade 2 と1を一語にして mild dysplasia として扱っている<sup>3)</sup>。頻度は grade 1 : 3.9%, grade 2 : 61.4%, grade 3 : 18%, grade 4 : 5.7%であつた (残り11.0%は浸潤癌)。

図5 Grade 4, Severe dysplasia=carcinoma in situ, focal carcinoma.

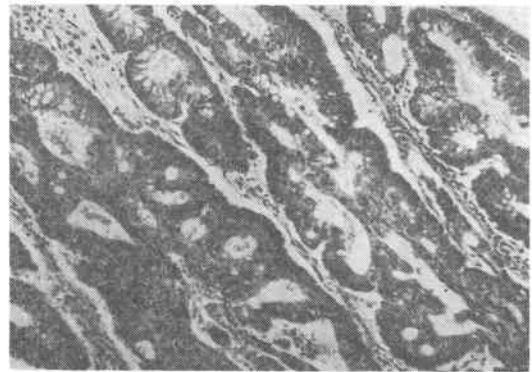
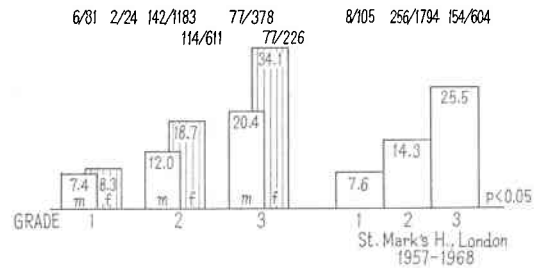


表5 Malignancy rate in relation to grade



男女別では常に女性の方の値が高い。

異型度別の癌化率は表5の如くで、grade 1 と2, grade 2 と3の間には有意差があり、異型の高い腺腫に癌巢の認められる率が高い。

grade 1, 2, を組織学的に癌と考える人はいないであろうが、grade 3 については意見が分かれるであろう。この中に癌の初期が含まれている可能性が否定できないと同時に、腺腫の増殖の盛んな部分であるという可能性もないわけではない。腺腫全体が grade 3 で、その一部に明瞭な境界を有した癌巢 (grade 4) が認められ

た場合、全体を癌と判定するか否かは論議の別かれるところである。grade 3は grade 4 とは細胞学的にも構造異型の上でも明らかに異なっているの、ここでは grade 2と grade 4の間の異型として独立させた。いわば、border line といえるかもしれない。この程度の異型が真に癌なのか良性なのかの判定は、新しい癌の本態に関する知識と新しい技術の駆使による新しい判定基準を待たねばならないだろう。上述のような例を polypoid cancer と判定すると、いわゆる癌化率にもかなりの差が生じてこよう。St. Mark's 病院の例ではこのような例が粘膜に止まっている癌の約20%を占めていた。たとえこれらすべてがはじめから癌だつたとしても、粘膜内に止まっている癌の大部分は腺腫内に発生したと考えられる。

d) 性：各組織型における性別の癌化率を列記すると以下の如くである。

Tub. ad. : m : 99/1301 = 7.6%, f : 70/576 = 12.2%

Pap. ad. : m : 66/218 = 30.3%, f : 57/165 = 34.6%

Vil. ad. : m : 60/23 = 48.8%, f : 66/120 = 55.0%

Tot. : m : 225/1642 = 13.7%, f : 193/861 = 22.4%

いずれも女性の率の方が男性のそれより高く、total および tub. ad. の値には有意差がある。推計学的にはこの差は主として高齢者における癌化率によると考えられたが、その理由は不明である。

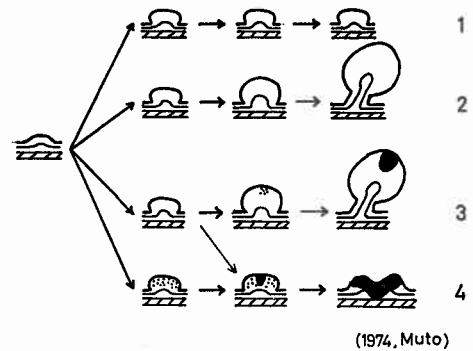
以上より、腺腫の癌化のポテンシャルに影響を及ぼす因子は何かという疑問Bに対して、腺腫の大きさ、組織型、異型度、性差であるという答が得られた。

なお、その他のあらゆる可能な因子とそれらの因子間の相関関係をも検討したが、上述以外には何ら有意義な結果は得られなかった。

3) 疑問C、大腸癌の発生母地について：慢性潰瘍性大腸炎、家族性ポリポーシスが大腸癌の母地となり得ることはすでにあまねく承認されている。腺腫も大腸癌の母地とはなり得ても、上記2疾患由来のものを除くすべての大腸癌が腺腫に由来するという確たる証拠もない。一方、大腸癌の腺腫由来説に対する carcinoma de novo 説も胃癌の場合に比べきわめてその確実な証拠に乏しい。この問題は当分の間は疑問として残しておき、確実な証拠の集積に努めるべきであろう。

ここで、大腸癌の起源をふまえながら、大腸腺腫の life history について1つの考え方を提示したい。図6に示すように、大腸腺腫には原則的に4経路の life history があると考えられる。第1、第2の経路では腺腫はあま

図6 Life history of polypoid adenoma in large bowel



り發育しないが、發育しても癌の発生をみることなく終生良性で終るものである。この経路をたどるものは腺腫の大部分を占めており、老人や剖検例の大腸腺腫などはこれに属するものが多いであろう。第3の経路に属するものには、いわゆる腺腫性ポリープの悪性化としてここで取り扱ってきたものの大部分が含まれる。2番目の亜有茎性の段階で癌巢の認められることもある。第4の経路は小さい時期から異型が強く、有茎性となる以前に癌が発生して、早い時期に潰瘍を伴う浸潤癌へと進展するものである。このタイプの腺腫は、Westhuesがbörsartige Form としてすでに記載していたものである<sup>27)</sup>。もしもこの経路の初期のものがすでに癌であるならば、この経路で発生する癌は carcinoma de novo であり、異型の強い腺腫ならば、大腸癌の大部分は腺腫に由来するということになり。第3の経路が存在することはほとんど確実であり、第3経路の途中から第4経路への移行もあり得るが、最大の問題は大腸癌の何%が第4経路に由来するかにあると考えられる。第4経路の初期（小さくて、例えば5mm以下で grade 3の腺腫）の腺腫の頻度が比較的少ないのは、この経路における進展の早さを物語っているのだろうか？いずれにしても、この辺に腺腫と癌の関係を解く1つの鍵がありそうに思われる。Ca. de novo に関する議論も結局はこの第4経路の解釈にかかっているといえる。

筆者は現在のところ、第4経路の初期は腺腫であり、腺腫から癌への移行に要する時間には個々の例で差異があると考えている。

結局、疑問Cに対する答は現在のところは保留にせざるをえない。

4) 疑問D、腺腫から癌発生までの期間について：腺

腫から癌への evolution に5~13年を要したという St. Mark's 病院の報告の他にも、少なくとも数年を要したという報告がある<sup>16)~19)</sup>。そして、X線による観察では大腸ポリープの発育がきわめて緩徐であることが知られている<sup>20)21)</sup>。また、単発性大腸腺腫(58.1才)と単発性大腸癌(62.1才)の平均年齢には4年の差があり、家族性ポリポース(27.1才)と癌を合併した同疾患(39.1才)の平均年齢の間には約12年の開きがある<sup>9)</sup>。臨床的に腺腫が発見されるほど大きくなる以前にすでに相当の期間が経過しているはずであり、腺腫から癌への evolution の真の期間は上述の値よりもずっと長いと考えられるが、臨床的には少なくとも5年以上を要するといえることができる。これらのデータにおける癌とは粘膜下浸潤癌のみを指しているが、preinvasive phase を臨床的に把握することは困難であり、この時期から invasion が起こるまでの期間については全く不明といわざるを得ない。

ただ、われわれは直腸の数mmの半球状ポリープが2年後に Dukes B の進行癌に進展した例を経験しており<sup>22)</sup>、このように evolution の早いものが全くないわけではないことに注意する必要がある。同様な症例の報告がほとんどないのは、ポリープが小さくて臨床症状を呈するに至らず発見される機会が少ないためであろう。この症例は図6における経路4に相当すると考えられる。

疑問Cに対する答は、腺腫が癌になるには通常少なくとも数年ないしそれ以上を要するが、2~3年しか要しない例もあると要約できる。

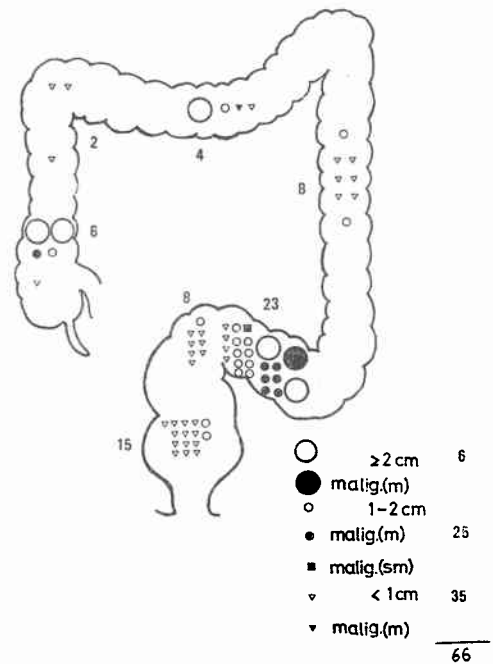
5) 疑問E、大腸腺腫の取り扱い方について: Morson は大腸腺腫を clinically benign phase of neoplastic history と定義し、粘膜下浸潤のないものはたとえ組織学的に癌であっても良性腺腫として、すなわち局所切除によつて治療しておいて安全であると考えている<sup>11)12)</sup>。この考えは癌が粘膜内に止まっている限りリンパ節転移はないという臨床的事実に基づいており、広く支持されている<sup>23)</sup>。また、最近の報告では腺腫の頭部にはリンパ管がないので、この部分に癌があつてもリンパ節転移は起こり得ないという<sup>24)</sup>。

直腸鏡の到達範囲のポリープはすべて局所切除して、組織学的検索により粘膜下癌浸潤の有無を検索するのが直腸腺腫に対する正しい取り扱い方である<sup>11)14)22)</sup>。粘膜下癌浸潤の有無は腺腫の切除生検 (excision biopsy) によつてのみ判定可能であり、浸潤がなければそれ以上の処置は行わずに経過観察をつづけ、浸潤があればその時

始めて外科的処置の選択について考慮するべきであろう。近年、大腸内視鏡的にポリープ摘除が可能になつたので、上述の原則は大腸ポリープ全般についても適応させることが可能である。Colonoscopic polypectomy が不可能な場合には、疑問Bに対する答を参考に、腺腫の大きさ、組織型、異型度によつて外科的に切除するか否かを決定するか、あるいは患者をこの新しい技術に習熟した施設に送るべきであろう。

虎の門病院外科、養育院付属病院外科との協同でわれわれの行つた colonoscopic polypectomy の結果は図7

図7 Colonoscopic Polypectomy



の如くで、66個中浸潤癌1個、非浸潤癌9個が認められており、この中の大部分は術前には良性と考えられていた。1個を除いて2cm以下であることは図6における経路3の途中から経路4への移行の可能性を示唆するようで興味ある結果である。これらの事実からも大腸ポリープに対する切除生検の意義は明かである。腺腫を有する患者には同時性あるいは異時性に大腸の他の部分に他の腺腫あるいは癌が発生する率が高いので、このような患者をとくに選択的に追跡調査する必要がある<sup>25)26)</sup>。

以上より、大腸腺腫は見つけ次第摘除し、患者の長期にわたる追跡調査を行う必要があるというのが疑問Eに

対する答である。

#### 4. むすび

St. Mark's 病院における大腸腺腫の検索結果をもとに、Polyp-Cancer Relationship に関する考えを述べた。これは腺腫の側からみた1つの事実であり、1つの考え方であつて、今後さらに検討されるべき問題が多々残されている。ご批判をあおぎたい。

大腸ポリープの分類、取り扱い方は胃ポリープのそれとは全く異なることに留意する必要がある。

大腸内視鏡の普及と発達により、今後この問題に新しい知見の生れることが期待されよう。

終りに石川浩一教授のご校閲を深謝する。

St. Mark's 病院の Dr. Morson, Dr. Bussey の指導と協力に感謝する。

この研究は、WHO、英国の Cancer Research Campaign, St. Mark's Research Foundation よりの補助金を受けた。

#### 文 献

- 1) Morson, B.C. and Dawson, I.M.P.: Gastrointestinal Pathology, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1972.
- 2) 武藤徹一郎: 大腸隆起性病変の病理, 胃と腸, 8: 739—749, 1973.
- 3) Muto, T., Bussey, H.J.R. and Morson, B.C.: The evolution of cancer of the colon and rectum, Cancer in press.
- 4) Morson, B.C.: Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum, Proc. roy. Soc. Med. 59: 607—608, 1966.
- 5) Morson, B.C. and Bussey, H.J.R.: Predisposing causes of intestinal cancer, Current Problems in Surgery, February 1970.
- 6) Kalus, M.: Carcinoma and adenomatous polyps of the colon and rectum in biopsy and organ tissue culture, Cancer, 30: 972—982, 1972.
- 7) Enterline, H.T. and Arvan, D.A.: Chromosome constitution of adenoma and adenocarcinoma of the colon, Cancer, 20: 1746—1795, 1967.
- 8) Grinnell, R.S. and Lane, N.: Benign and malignant adenomatous polyps and papillary adenomas of the colon and rectum. An analysis of 1856 tumours in 1335 patients, Surgery, 106: 519—538, 1958.
- 9) Spratt, J.S., Ackerman, L.V. and Moyer, C.A.: Relationship of polyps of the colon to colonic cancer, Ann. Surg., 148: 682—698, 1958.
- 10) Castleman, B. and Krikstein, H.I.: Do adenomatous polyps of the colon become malignant? New Engl. J. Med., 267: 469—475, 1962.
- 11) Ackerman, L.V.: Malignant potential of polypoid lesions of the large intestine, Trans. Stud. Coll. Physns. Philad., 32: 5—14, 1964.
- 12) Morson, B.C.: Precancerous and early malignant lesions of the large intestine, Brit. J. Surg., 55: 726—731, 1968.
- 13) 佐藤栄一, 大内明夫: 大腸ポリープの病理学的研究—剖検例と外科切除例腺腫の組織学的比較を中心として—, 癌の臨床, 19: 1159—1167, 1973.
- 14) Jackman, R.J. and Beahrs, O.H.: Tumors of the large bowel, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1968.
- 15) Potet, F. and Soullard, J.: Polyps of the rectum and colon, Gut, 12: 468—482, 1971.
- 16) 武藤徹一郎: 大腸早期癌の2症例, 胃と腸, 7: 1385—1390, 1972.
- 17) Mayo, C.W. and de Castro, C.A.: Carcinoma of the sigmoid arising from a polyp first visualised 15 years previously: report of case, Proc. Mayo Clinic, 31: 597, 1956.
- 18) Scarborough, R.A.: The relationship between polyps and carcinoma of the colon and rectum, Dis. Colon Rect., 3: 336—342, 1960.
- 19) Smith, T.R., Maier, D.M., Metcalf, W. and Kaplowitz, I.S.: Transformation of a pedunculated colonic polyp to adenocarcinoma? Dis. Colon Rect., 13: 382—386, 1970.
- 20) Linnell, F., Spjut, H.J., Johnson, R.E. and Ackerman, L.V.: The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed serially by double contrast enema study (Malmö Technique), Amer. J. Roentgenol. XC: 673—687, 1963.
- 21) Figiel, L.S., Figiel, S.J. and Wietersen, F.K.: Roentgenologic observations of growth rates of colonic polyps and carcinoma, Acta radiol., 3: 417—429, 1965.
- 22) 武藤徹一郎: 大腸直腸ポリープの治療方針に関する一考察, 臨床外科, 28: 1243—1250, 1963.
- 23) Bockus, H.L.: Gastroenterology, W.B. Saunders Company, Philadelphia & London, 1964.
- 24) Fenoglio, C.M., Kaye, G.I. and Lane, N.: Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue, Gastroenterology, 64: 51—66, 1973.
- 25) Brahme, F., Ekelund, G.R., Nordén, J.G. and Wenkert, A.: Metachronous colorectal polyps: Comparison of development of colorectal polyps and carcinomas in persons with and without histories of polyps, Dis. Colon Rect., 17: 166—171, 1974.
- 26) Prager, E.D., Swinton, N.W., Young, J.L., Veidenheimer, M.C. and Corman, M.L.: Follow-up study of patients with benign mucosal polyps discovered by procosigmoidoscopy, Dis. Colo Rect., 17: 322—324, 1974.
- 27) Westhues, H.: Die Pathologisch-Anatomischen Grundlage der Chirurgie des Rektumkarzinoms, Leipzig, Georg Thieme Verlag, 1934.