

長期間無治療で放置された眼瞼脂腺癌の 1 剖検例

榎本江里子¹⁾, 嘉村 由美¹⁾, 野原 昌子¹⁾, 金子 明博²⁾
辻 英貴³⁾, 長谷川博雅⁴⁾, 杉谷 雅彦⁴⁾

¹⁾ 日本大学医学部眼科学教室, ²⁾ 国立がんセンター中央病院眼科

³⁾ 東京大学医学部附属病院分院眼科, ⁴⁾ 日本大学医学部病理学教室

要 約

背景: 眼瞼脂腺癌は早期に発見され治療されることが多いが, 長期間無治療で経過した稀な 1 例を報告する。

症 例: 67 歳, 男性. 本症例は, 1981 年に左上眼瞼鼻側の霰粒腫切開術の既往があり, その 2 年後に腫瘍を自覚していた. 1987 年に腫瘍は母指頭大となり, 前医で生検の結果, 脂腺癌の診断を受けたが, その後の治療を本人が拒否したため放置された. 1996 年の当科初診時には, 左眼瞼全体に大きさ 80×75×40 mm の巨大な腫瘍を形成し, 上下眼瞼は癒合していた. 本症例は入院後, 急性心筋梗塞を発症し, 初診から 23 日後に死の転帰を

とった. 病理解剖の結果, 腫瘍の眼窩内, 副鼻腔内, 頭蓋底への浸潤, さらに耳前, 顎下, 頸部リンパ節および両肺への転移があった. 病理組織学的には, 中分化型脂腺癌と診断された.

結 論: 本症例は脂腺癌の自然経過での拡大および転移について推定を与えるものであった. (日眼会誌 104: 740—745, 2000)

キーワード: 眼瞼腫瘍, 脂腺癌, 浸潤・転移, 自然経過, 病理解剖

A Case of Giant Sebaceous Gland Carcinoma without Adequate Treatment

Eriko Enomoto¹⁾, Yumi Kamura¹⁾, Masako Nohara¹⁾, Akihiro Kaneko²⁾
Hideki Tsuji³⁾, Hiromasa Hasegawa⁴⁾ and Masahiko Sugitani⁴⁾

¹⁾ Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

²⁾ Department of Ophthalmology, National Cancer Center Hospital

³⁾ Department of Ophthalmology, Branch Hospital, School of Medicine University of Tokyo

⁴⁾ Department of Pathology, Nihon University School of Medicine

Abstract

Background: A patient with a sebaceous gland carcinoma without adequate treatment is reported.

Case: A 67-year-old man underwent an operation on his left upper eyelid after a diagnosis of chalazion in 1981. Two years after the initial operation, he noticed a tumor in the left upper eyelid. In 1987, he visited another hospital and was diagnosed with sebaceous gland carcinoma by a tissue biopsy. He left it untreated against medical advice. When he visited our hospital in 1996, the tumor was as large as 80×75×40 mm and the left upper and lower eyelids stuck together. After admission, he died of myocardial infarction 23 days after his visit to our hospital. Autopsy revealed that the tumor had extended into

the orbital cavity, paranasal sinus, and base of the skull, with metastasis to the preauricular, submandibular, and cervical lymph nodes and both lungs. The pathology of the tumor was a moderately differentiated sebaceous gland carcinoma.

Conclusion: This case showed the natural course of extension and metastasis of a sebaceous gland carcinoma. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 740—745, 2000)

Key words: Lid tumor, Sebaceous gland carcinoma, Direct invasion and metastasis, Natural course, Autopsy

別刷請求先: 173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部眼科学教室 榎本江里子
(平成 11 年 11 月 1 日受付, 平成 12 年 3 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to: Eriko Enomoto, M.D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine,
30-1 Ohyaguchikami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received November 1, 1999 and accepted in revised form March 27, 2000)

I 緒 言

眼瞼部に発生する腫瘍は早期に発見され治療されることが多く、巨大に成長した腫瘍を経験することは稀である。今回、我々は前医での生検で脂腺癌と診断され手術を勧められたが本人が拒否したため、9年間無治療で放置された巨大な眼瞼脂腺癌の1例を経験した。本症例は入院後に急性心筋梗塞を発症し、死の転帰をとった。剖検による腫瘍の増殖、転移についての結果を報告する。

II 症 例

症 例：67歳，男性。

主 訴：左眼瞼腫瘍。

現病歴：1983年頃から、左上眼瞼鼻側に腫瘤を自覚したが放置していた。1987年、腫瘤が増大してきたため近医を受診し、生検を受けた。全摘出術を勧められたが拒否し、その後放置していた。1996年8月7日、腹痛を主訴に当院内科を受診し、当科を紹介され初診した。

既往歴：1981年、左上眼瞼霰粒腫切開術。

家族歴：特記すべきことなし。

前医での所見：1987年、左上眼瞼鼻側2/3の部位に母指頭大の腫瘤があり、周囲との境界は明瞭で、表面は一部潰瘍を形成していた(図1)。生検の結果、脂腺癌と診断された。

初診時眼科的所見：1996年、左上眼瞼と下眼瞼を含む腫瘍は前方に突出し、大きさは80×75×40mmであった。左眼眼球は腫瘍塊内に埋没し、所在は不明であった。腫瘍との境界は比較的明瞭で、硬さは軟骨様であった。腫瘍の表面は凹凸不整でいくつかの結節状の小隆起があり、血管は怒張していた。瞼裂に相当する部分は癒合し深い潰瘍を形成していた。潰瘍面は易出血性で黄白色の分泌物で覆われ、腐敗臭を放っていた(図2,3)。全身状態が不良であったので視力測定不能。右眼の前眼部、中間透光体および眼底に異常所見はなかった。左耳前、顎下、頸部リンパ節はいずれも母指頭大に腫張し、弾性硬で、周囲との境界は明瞭であったが、可動性不良であった(図4)。

初診時全身の所見：身長163cm、体重52kg(本人申告)、栄養状態不良。末梢血液検査では、赤血球数 $459 \times 10^9/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン量8.4g/dl、ヘマトクリット値27.8%、白血球数 $6,200/\text{mm}^3$ 、血小板数 $39.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ と軽度の小球性低色素性貧血であった。また、血清総蛋白は5.8g/dlと低蛋白血症を示した。凝固、線溶系、肝機能、腎機能は正常範囲内であった。頭部 computed tomography 検査で左眼窩、鼻腔、上顎洞、篩骨洞、前頭洞の内部に充満する腫瘍像があり、左眼球は耳側眼窩壁に圧排されていた。腫瘍は頭蓋底にまで及んでいたが、明らかな骨破壊像や脳実質内への浸潤はなかった(図5)。胸部X線検査では異常はなかった。心電図検査では軽度の左室肥大があった。

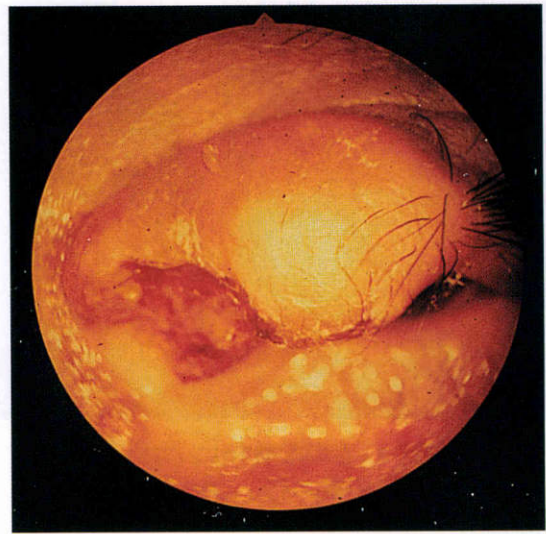


図1 1987年外眼部所見(前医での所見)。
左上眼瞼鼻側2/3の部位に一部潰瘍を伴う母指頭大の腫瘍があり、生検の結果、脂腺癌と診断された。



図2 初診時外眼部所見(正面)。
大きさ80×75×40mm。左上下眼瞼腫瘍は癒合し、潰瘍形成。潰瘍面は易出血性で、分泌物で被覆。腐敗臭あり。周囲との境界明瞭。軟骨様硬。



図3 外眼部(側面)。
上下眼瞼腫瘍は腫脹し、前方に突出。腫瘍表面に結節状の小隆起あり。



図4 左耳前, 顎下リンパ節.
左耳前, 顎下リンパ節は腫張し, 弾性硬, 可動性不良.

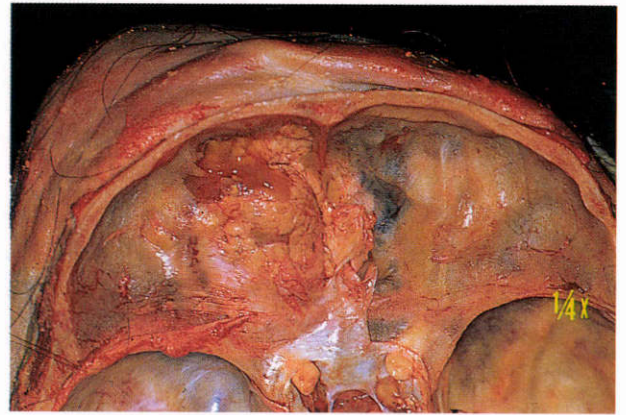


図6 剖検所見(頭蓋底).
腫瘍は頭蓋底を破壊していたが, 脳実質浸潤はなかった.



図5 頭部 computed tomography 所見.
左眼窩内と副鼻腔内に充満した腫瘍が存在し, 眼球は耳側眼窩壁に圧排されていた.



図7 剖検所見(肺).
両側肺下葉に直径約1cm大の転移巣あり.

臨床経過：1996年8月7日即日入院となった。腹痛は臭化プチルスコポラミン(プスコパン®)投与で数日で軽快した。眼瞼腫瘍の外観から悪性が疑われ,かつ,巨大腫瘍のため,今後の治療方針を含めて同年8月12日,国立がんセンター中央病院に転院となった。しかし,同日転院後診察中に心窩部痛が出現し,急性心筋梗塞と診断され,当院救命救急センター Coronary Care Unit に緊急再入院となった。

入院後直ちに tissue-plasminogen activator(アクチバシン®:以下,t-PA)計2,400万IUの投与を行い胸痛は一時軽快した。眼瞼腫瘍の表面はt-PA投与直後から出血傾向があり圧迫止血を行った。その後,心膜炎,肺炎を合併し全身状態が著しく悪化し,8月29日に再度心筋梗塞を発症し,8月30日死亡した。

病理解剖所見：患者は身長162cm,体重38kg,栄養状態不良。左上下眼瞼の腫瘍は左眼窩内に充満し,正中を越えて鼻腔内および上顎洞,篩骨洞,前頭洞へ浸潤していた。さらに,腫瘍は頭蓋底を一部破壊していたが,脳実質

への浸潤はなかった(図6)。腫瘍の断面は黄白色で壊死の状態であった。左眼球は耳側へ圧排されていたが,眼球内への腫瘍の浸潤はなかった。左頸部,顎下,耳前リンパ節腫大があり,両側の肺下葉には各1個の直径約1cm大の転移巣があった(図7)。心臓には前壁から中隔にかけて広範な梗塞壊死巣があった。また,左冠動脈前下行枝には約60%の狭窄,左冠動脈第一対角枝には約90%の狭窄,右冠動脈には約80%の狭窄があった。その他副所見として,肺炎と直径約2cmの胃潰瘍があった。以上から,死因は急性心筋梗塞と診断された。

眼瞼腫瘍の組織学的所見：ヘマトキシリン・エオジン染色では,腫瘍は表皮層や表皮下結合織に浸潤性に増殖していた。腫瘍細胞は薄い線維性隔壁で区分された大小不同の不定型な癌胞巣を形成し,多くの癌胞巣では中心部に壊死が存在した。腫瘍細胞は明るい胞体,空胞形成,大小不同や強い異型を有する核,分裂像があった。Oil-

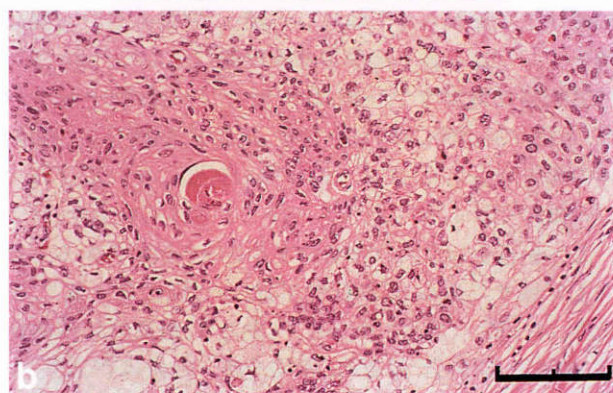
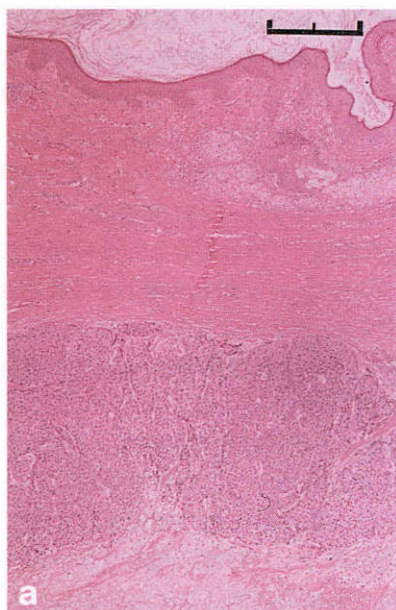


図 8 眼瞼腫瘍の病理組織学的所見ヘマトキシリン・エオジン(以下,HE)染色.
 a: 弱拡大 b: 強拡大.
 a: 腫瘍細胞は表皮下結合織に癌巣を形成し増殖している.バーは 400 μm
 b: 腫瘍細胞は明るい胞体を有し,図中央やや左に角化が存在する.バーは 100 μm

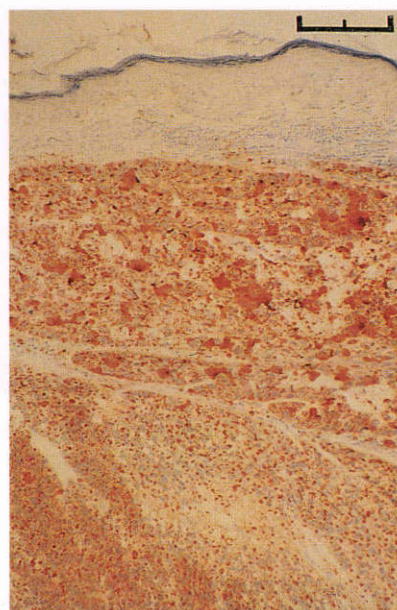


図 9 眼瞼腫瘍の病理組織学的所見(Oil-red O 染色,弱拡大).
 凍結切片を用いた Oil-red O 染色では脂肪滴が赤く陽性に染色され多数存在する.バーは 400 μm

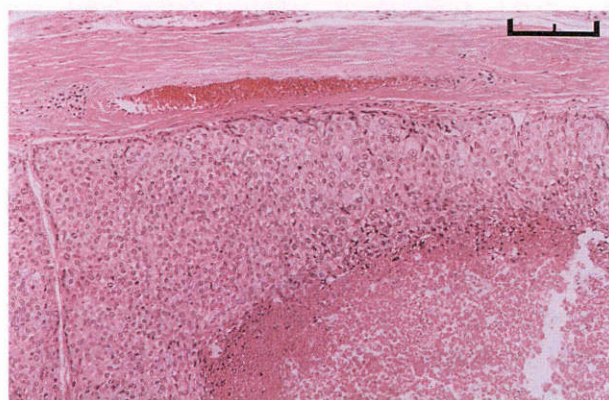


図 10 頸部リンパ節転移の組織学的所見(HE 染色,中等度拡大).
 リンパ節と考えられる線維性の被膜を有する楕円形の構造がほとんどすべて壊死を伴う癌巣で置きかわっていた.バーは 160 μm

red O 染色では腫瘍細胞内に脂肪滴が多数存在した.以上の所見から,腫瘍は脂腺癌と診断した(図 8 a, b, 9).

左眼窩壁には直接浸潤像があった.また,頸部,顎下,耳前リンパ節,および両側肺の下葉に結節があり,壊死を伴う癌巣によって構成された上記同様の組織像を呈していた.頸部リンパ節転移と肺転移の組織像をそれぞれ図 10, 11 に示す.

III 考 按

眼瞼に原発する癌腫で最も頻度が高いものは基底細胞上皮腫,次いで扁平上皮癌である¹⁾.眼瞼脂腺癌の頻度は基底細胞上皮腫や扁平上皮癌と比べると少なく,眼瞼悪性腫瘍の約 1~3%¹⁾で,その大部分はマイボーム腺癌¹⁾²⁾である.その他には,ツアイス腺,涙丘の脂腺³⁾に由来する腫瘍がある.それぞれは発生部位によって鑑別され,ツ

アイス腺に由来する脂腺癌は瞼縁,マイボーム腺癌は瞼板に発生する.発生部位と悪性度との間には関係はないとされている⁴⁾.マイボーム腺癌の好発年齢は 40~60 歳であり,多くの報告では性差はないが,女性に好発するとの報告¹⁾もある.発生部位の左右差はないが,解剖学的にマイボーム腺の数が上眼瞼に多いことから,上眼瞼には下眼瞼の約 2 倍発生する¹⁾.初期には瞼板が肥厚し,限局性硬性結節を呈し,ときに潰瘍を形成する.このような臨床像は霰粒腫に類似しているため,マイボーム腺癌の症例では,霰粒腫としての切開あるいは摘出術を受けた既往を持つものや再発性霰粒腫とされる例が多い¹⁾.また,

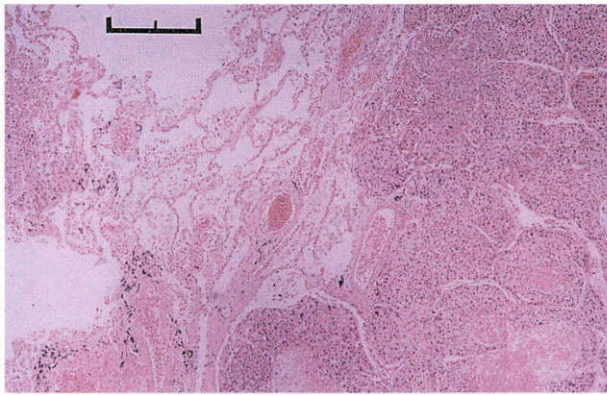


図 11 肺転移の組織学的所見(HE 染色, 弱拡大).

肺内に壊死を伴う癌細胞の転移結節が存在した. バーは 400 μ m

難治性慢性眼瞼結膜炎や良性腫瘍として加療されている場合もある¹⁾. 本症例の由来する脂腺については, 当科初診時には, 既に腫瘍は進行し左眼瞼全体に及んでいたもので明らかではない. しかし, 1987 年の前医での所見が霰粒腫に類似していることと, 初発部位が上眼瞼であることからマイボーム腺に由来する腫瘍であった可能性が大きい. ただし, 病理組織学的に腫瘍内に角化が存在しツアイス腺由来を推定する可能性の否定はできない.

本症例は霰粒腫切開術を受けた 1981 年に脂腺癌を発症していた可能性があり, 1987 年には生検で確定診断されているが本人が手術を拒否し, 生検後 9 年間放置状態であった. 本症例は, 精神的な異常はなく, 家人によると性格はやや頑固であるとのことであった. この 9 年間に会社を定年退職し, 妻とも死別し一人暮らしをしていたため, 受診が遅くなったと推測される. 生検時には上眼瞼に局限した母指頭大であった腫瘍は, 9 年間で下眼瞼へも浸潤, 癒合し成人手拳大へ増大した. この腫瘍の成長は, ほぼ自然経過に近いと考えられる.

直径 5 cm 以上の眼瞼脂腺癌の過去の報告は少なく, 本邦では林ら⁵⁾が 80×50×30 mm 大を, 加藤ら⁶⁾が 70×50 mm 大を, 明渡ら⁷⁾が 70×47×37 mm 大を, 外国では Ward⁸⁾が 60×40 mm 大, Das ら⁹⁾が 53×51 mm 大,

Çolak ら¹⁰⁾が 50×50 mm 大の症例を報告している(表 1). 本症例は, 上眼瞼から下眼瞼へと浸潤し 80×75×40 mm もの巨大な腫瘍に成長しており, 過去の報告例と比較しても最も大きな症例と考えられる. 過去の直径 5 cm 以上の報告例での発症から加療されるまでの期間は, 半年から 5 年で, いずれも放射線療法⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾, 外科的療法^{5)7)~10)}, 化学療法⁶⁾¹⁰⁾が併用もしくは単独でなされている. 予後については, いずれも文献上では経過観察期間が短く, 不明である. 本症例は初発から約 15 年, 生検後 9 年経過しており, これほどの長期間, 無治療で放置された報告もこれまでにない.

眼瞼脂腺癌は初期には比較的緩慢に発育, 進行するが切除, 再発を繰り返すうちに悪性度を増しリンパ節や全身に転移する¹¹⁾. 眼瞼脂腺癌の再発率は 32%¹²⁾と高率であり, 転移部位はリンパ行性に局所リンパ節への頻度が最も高い. 上下眼瞼の外側 2/3 の部分からのリンパ流は耳前リンパ節から耳下腺リンパ節へ, 内側のリンパ流は顎下リンパ節を経て深部頸静脈周囲に至る¹³⁾ため, リンパ節転移は耳前リンパ節, 耳下腺リンパ節, 顎下リンパ節, 頸部リンパ節に多い. その他, 鎖骨下, 肺門リンパ節転移の報告¹¹⁾もある. リンパ節転移の頻度についてこれまでの報告では 17%¹²⁾, 23%¹⁴⁾, 33%¹⁵⁾とされているが, リンパ節へ転移をした例の腫瘍の大きさは小指頭大から手拳大まで様々である. 遠隔転移では, 血行性に耳下腺¹⁶⁾, 甲状腺, 顎下腺¹¹⁾, 肺¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾, 肝¹⁷⁾, 肋骨¹¹⁾, 浸潤性に眼瞼結膜, 強膜¹⁸⁾, 前頭骨, 頭蓋内, 硬膜浸潤¹⁰⁾の報告があり, 中でも肺転移の報告が多い. また, 死亡例は肺転移を合併したものが多く, 本症例では耳前, 顎下, 頸部リンパ節転移と両下肺野に各 1 個の小転移が存在し予後不良であったと考えられた.

死亡率については, Ginsberg¹²⁾は 6%, Rao¹⁹⁾は 22%と報告している. Doxanas²⁰⁾は 1970 年以前の 25 例では 6 例(24%)であるが, 1970 年以後の 15 例では正確な病理学的診断による早期治療で腫瘍が直接死因になった症例はないとしている. 本邦では転移例を含め経過観察中とした報告が多く, 十分な予後追跡をした報告はないが, 1970~1993 年の文献的な検討では, 死亡率は 5%であっ

表 1 眼瞼脂腺癌の過去の報告(φ5.0cm 以上)

報告者	年齢	性	発症から初診までの経過(年)	大きさ(mm)	転移・浸潤	治療	転帰
本症例	67	M	15	80×75	耳前・顎下・頸部リンパ節, 副鼻腔頭蓋底	なし	心筋梗塞で死亡
林ら(1983)	91	M	0.5	80×50	耳前リンパ節	Rad → Op → Rad	不明
加藤ら(1984)	54	F	5	70×50	なし	Rad → Chemo	不明
明渡ら(1998)	75	M	1	70×47	なし	Op	肝細胞癌で死亡
Ward(1967)	35	M	1.7	60×40	頸部リンパ節	Op	不明
Das ら(1986)	60	F	0.5	53×51	耳前リンパ節	Chemo → Rad → Op	不明
Çolak(1991)	57	F	3	50×50	前頭骨, 硬膜, 頭蓋内	Op → Chemo → Rad	不明

Op: operation Rad: radiation Chemo: chemotherapy M: male F: female

たとしている¹⁴⁾。他の眼瞼腫瘍の死亡率は基底細胞上皮腫, 扁平上皮癌ともに稀¹⁾であり, 脂腺癌の死亡率は高いと考えられる。眼瞼脂腺癌の予後不良である因子は, 臨床的には血行性やリンパ行性転移あるいは上下眼瞼や眼窩へ浸潤があったもの, 腫瘍の大きさが10 mm以上のもの, 症状出現から6か月以上経過しているものである²⁰⁾。また, 病理組織学的には未分化であるもの, および皮膚や結膜の上皮内に腫瘍細胞が浸潤波及しコロニー形成する, いわゆる Paget 現象のあるもの¹⁴⁾²⁰⁾とされている。Paget 現象は眼瞼脂腺癌の40%²⁰⁾~80%⁴⁾にあり, この場合には高率に遠隔転移がある。本症例では, 臨床的には予後不良の因子をすべて満たすが, 病理組織学的には中分化型で Paget 現象はなく, 予後不良の因子を満たさなかった。本症例では巨大な原発巣にもかかわらず, 細胞組織学的に悪性度は極端に高いわけではなく, 遠隔転移が少なく, 腫瘍が直接の死因になっていない。

乳癌や肝癌などの自然経過に関する報告²¹⁾はあるが, 眼瞼脂腺癌の自然経過の報告はこれまでにない。Collins²²⁾は充実性ヒト癌腫瘍の成長速度を腫瘍倍加時間 (doubling time: 以下, DT) で表し, rapid growing type (DT 25 日未満), intermediate type (DT 25~75 日), slow growing type (DT 75 日以上) と分類している。本症例の腫瘍を球型であると近似し直径約2 cm から約8 cm になるまで9年間かかったとして DT を計算すると, 約550 日となる。したがって, slow growing type に分類され, 本症例は極めて緩慢に発育したと考えられる。また, 肺転移も同様に緩慢に発育したことから, 臨床的に症状が出現するに至らなかったと考えた。

本症例のように極めて slow growing type と考えられる腫瘍で, かつ病理組織学的に悪性度がそれほど高度でない場合には, 原発巣が極めて巨大な腫瘍になっても自然経過で悪液質などの直接生命を脅かす状態になるには非常に長期間を要すると考えられた。本症例は, 脂腺癌の自然経過での拡大および転移を推定する貴重な症例であった。

稿を終えるに当たってご指導, ご校閲を賜りました日本大学医学部眼科学教室澤 充教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Spencer WH: Ophthalmic Pathology 4 th. Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2249—2303, 1996.
- 2) 高橋俊博, 門田正義, 岡田 聡: 眼瞼脂腺癌の3症例. 眼紀 27: 415—420, 1976.
- 3) 三村 治, 絵野尚子, 可児一孝, 井街 譲: 脂腺癌の1例. 眼紀 30: 792—797, 1979.
- 4) Wolfe JT III, Campbell RJ, Yeatts RP, Waller RR, Wick MR: Sebaceous carcinoma of the eyelid.

- Errors in clinical and pathologic diagnosis. Am J Surg Pathol 8: 597—606, 1984.
- 5) 林 豊, 宮崎茂雄, 下奥 仁: 巨大なる眼瞼脂腺癌の1例. 眼紀 34: 1596—1600, 1983.
- 6) 加藤文明, 森 也寸史, 柳原 誠, 森 俊二: 軟X線にて治療したマイボーム腺癌の1例. 皮膚臨床 26: 607—611, 1984.
- 7) 明渡英昭, 山中 修, 大西克尚: 巨大な下眼瞼脂腺癌の1例. 眼臨 92: 452—454, 1998.
- 8) Ward DM: Carcinoma of the meibomian glands. Br J Ophthalmol 51: 193—197, 1967.
- 9) Das DK, Das J, Natarajan R, Chachra KL, Bhambhani S: Meibomian gland carcinoma initially identified by cytology. Diagnostic Cytopathol 2: 154—156, 1986.
- 10) Çolak A, Akkurt C, Özcan OE, ÖnoI B: Intracranial extension of meibomian gland carcinoma. J Clin Neuro-ophthalmol 11: 39—42, 1991.
- 11) 内田洋人, 谷口慶晃: 全身転移を来した眼瞼腫瘍. 眼紀 21: 719—723, 1970.
- 12) Ginsberg J: Present status of meibomian gland carcinoma. Arch Ophthalmol 73: 271—277, 1965.
- 13) 猪俣 孟: 眼の臨床解剖学. 医学書院, 東京, 96—98, 1993.
- 14) 犬塚 潔, 菅又 章, 野本猛美, 渡辺克益: 眼瞼脂腺癌(マイボーム腺癌)の臨床的検討. 形成外科 38: 29—34, 1995.
- 15) Chou N, Ping-Kuan K: Meibomian gland carcinoma. A clinicopathological study of 156 cases with long-period follow-up of 100 cases. Jpn J Ophthalmol 23: 388—401, 1979.
- 16) 石橋和幸, 菰田研二, 伊藤伊一郎, 佐々木 峻, 小野貞英, 新津勝宏, 他: 左下眼瞼腫瘍(マイボーム腺癌)の肺転移の1例. 外科診療 34: 1619—1623, 1992.
- 17) 鈴木 光, 桑名祐一郎, 谷内 修, 小早川幸代, 船橋知也: マイボーム腺癌の1例. 眼紀 30: 785—791, 1979.
- 18) 平岡孝浩, 富樫真二, 遠藤隆志, 能勢晴美, 本村幸子: 上眼瞼脂腺癌の1例. 眼臨 92: 1724—1730, 1998.
- 19) Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmerman LE: Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: A clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. Hum Pathol 13: 113—122, 1982.
- 20) Doxanas MT, Green WR: Sebaceous gland carcinoma. Review of 40 cases. Arch Ophthalmol 102: 245—249, 1984.
- 21) 草間 悟: 癌の時間学. 草間 悟(編): 臨床腫瘍学. 南江堂, 東京, 129—156, 1982.
- 22) Collins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. Am J Roentgenol 76: 988—1000, 1956.