

シンポジウム

病理領域における新しい解析方法の導入

画像解析

東京女子医科大学 病院病理科

カワ カミ マキ オ
河 上 牧 夫

(受付 平成8年2月14日)

Morphometry

Makio KAWAKAMI

Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical College

The morphological analysis is essentially an immanent action in our recognition, induced in mind when we observe on all objects not only in medical affairs, but in elsewhere we are interested. Historically the reconstruction methods were such a primary one in order to get the direct form-parameters within the living materials.

The application of probability theory made enable to acquire the morphological characters of the hidden objects within the three-dimensional spaces. Because that this method, named "stereology", needs not so much time and labor in contrast to the former, its application has been widely prevailed and more sophisticated.

On the other hand, the new pixel-analysis has become predominant in popularity, with background of personalization of high-able-computer. No matter which system of analysing principles are used, the value of morphological analysis is now gradually increasing as a basic tool, as a new findings and discovery of the biological events compels us to repeat rewriting again the recent paradigm and today morphology will be setting itself as the priority in all medical researches, which is resonating to Goethe's words; "in the organic nature, which will not cease generating and successively regenerate, there is no unchanged matter principally. So we are obliged to create a new science: morphology as a method in order to bring forth the essence of living nature under the lighten of the human recognition".

緒 言

最近の病理検査手法と題する本シンポジウムの一つとして画像解析が加えられたが、その開発と応用の歴史は比較的長く、新たに開発された部分はむしろ今日と雖もさして多くないと言える。進展を觀る点はデータの集積法が当初の幾何確率論による手法から一転して膨大な処理能力を要する画像の直接的画素処理がコンピューターによって可能となったことである。コンピューターの性能の向上はこの直接計測法を飛躍的に高め、今再び

“画像解析”が注目されるようになったといっても過言ではない。しかし生命過程の本義を知るためにこうした形態解析の必要性を切羽詰まって考えている人はさほどいる訳ではない。この辺りに自然理解における心態の人による違いが根差しているように思われる。

画像解析とは(表1)

翻って画像解析とは何かと問うと、通念的に人々は「道具」を使って「計る」ことを表象する。形態を対象とする作業領域では実はこのことは日

表1 画像解析の歴史

1777	幾何確率論の展開 Buffon の針の問題
1847	Delesse: Proce'd mecanique pour determiner la composition des roches (C R Acad Sci (Paris))
1961	International Society for Stereology (ISS)
1968	DeHoff: Quantitative Microscopy (McGraw-Hill)
1971	Elias, Henning: Stereology; Application to biomedical research (Physiological Review)
1976	Underwood: Basic Stereology (NBS)
1977	諏訪紀夫: 定量形態学 (岩波書店)
1979	Weibel: Stereological Methods I, II (Academic Press)
1985	「形の科学」会 The Society for Science on Form 発足, "Forma" 発刊

頃の観察行為の中で常に行われていることであり、直感の関与の如何を問わず脳裏では観察対象は「画像」として刻々と「解析」されている訳である。この意識内容を客観的に表現しようとするとき「物」を使って「計る」という行為に出ることになる。この作業の最も単純な例は諸種の定規である。これらは直線、面積、角度等の直接計測のために様々な仕様がなされている。顕微鏡レベ

ルの観察では接眼レンズの中にマイクロメータを装着して行われる(図1)。データの記録がマニュアルかオートマチックか、また個別的か一括的かにより sophisticated or non の差も出てくる。描画または投影像を磁気フィールド上で座標計算をして自動的に面積等を計算することもできる(代数演算法)。後者の手法は最近では画素ピクセル(pixel)を使ったコンピューター処理によって置き換えられている。この場合は画素 pixel は位置情報のみならず、そこに255階調の色情報に乗せることができるので、カラー画面をマウスやペンで対象をなぞることによって容易に多種の計測を同時平行処理に行うことも可能である。今日では両者の特性を生かした安価な画像解析ソフトも開発されている(ライズ社ソフト EM, Pi: Mac 並びに PC98, DOS/V 用)。

1. 形態表象の獲得

以上の話は直測可能な平面画像を対象とした場合である。物体の中に含まれている構造要素の数、密度、それぞれの体積、表面積を求める場合はどのように計測すればよいであろうか。これには二

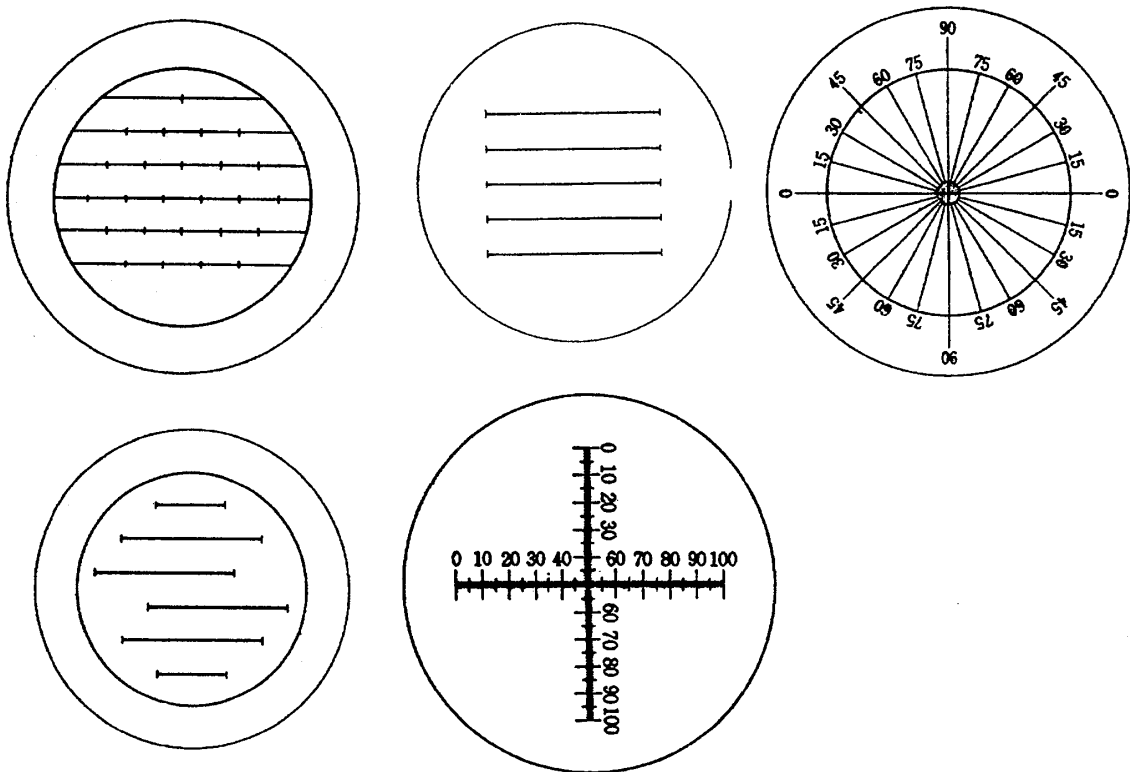


図1 計測アイピースの種類

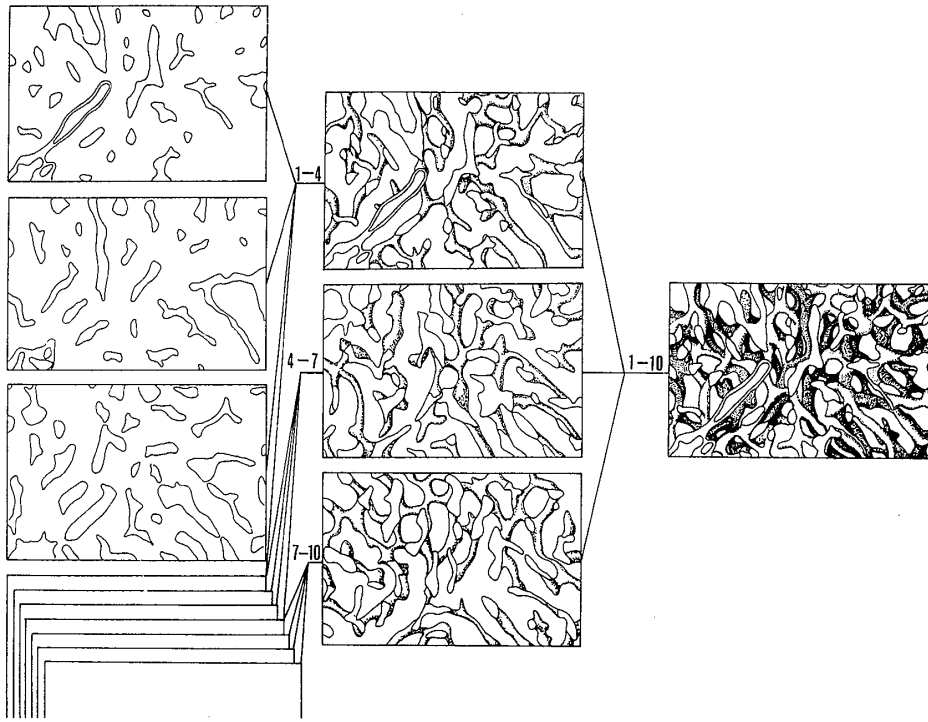


図2 描画復構法

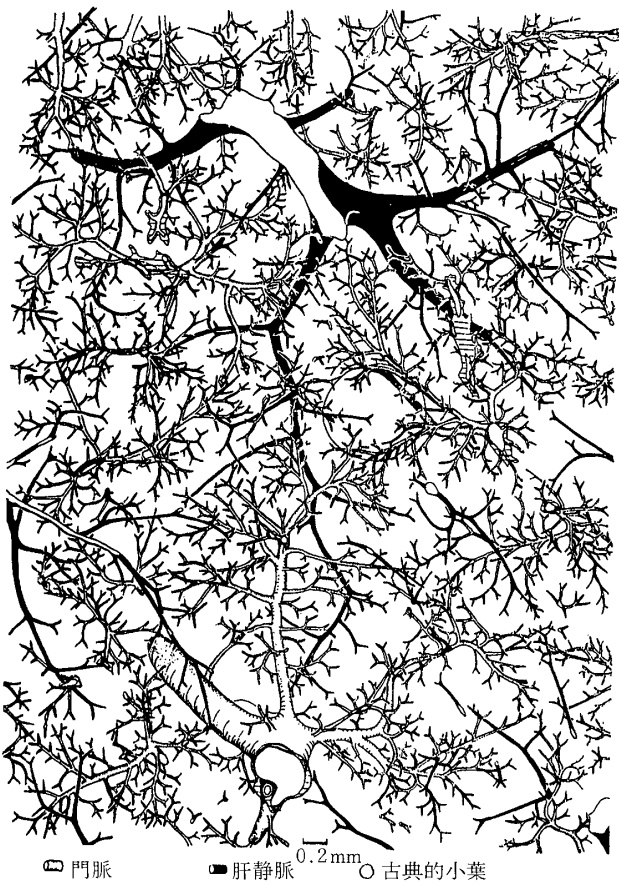


図3 肝実質の血管構築¹⁾

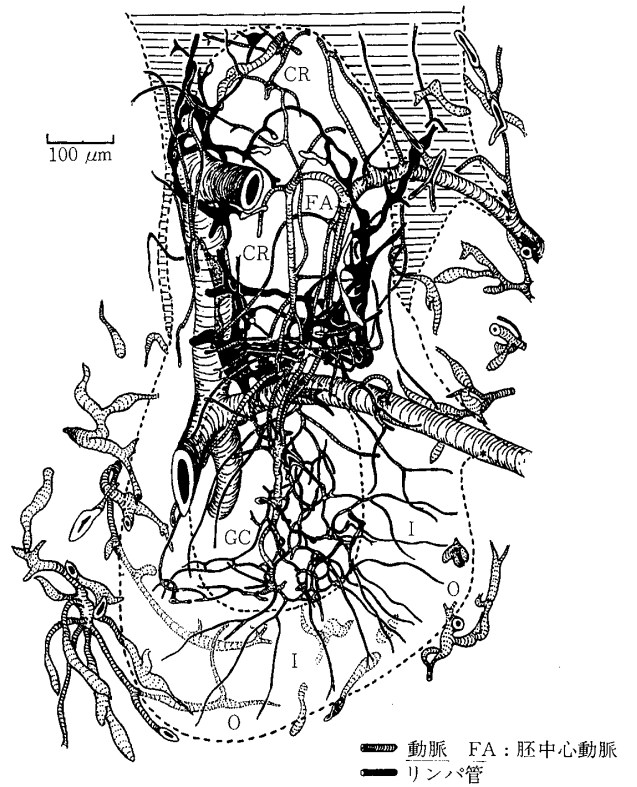


図4 脾白髄二次小節の血管構築²⁾
GC: 胚中心, CR: コア.

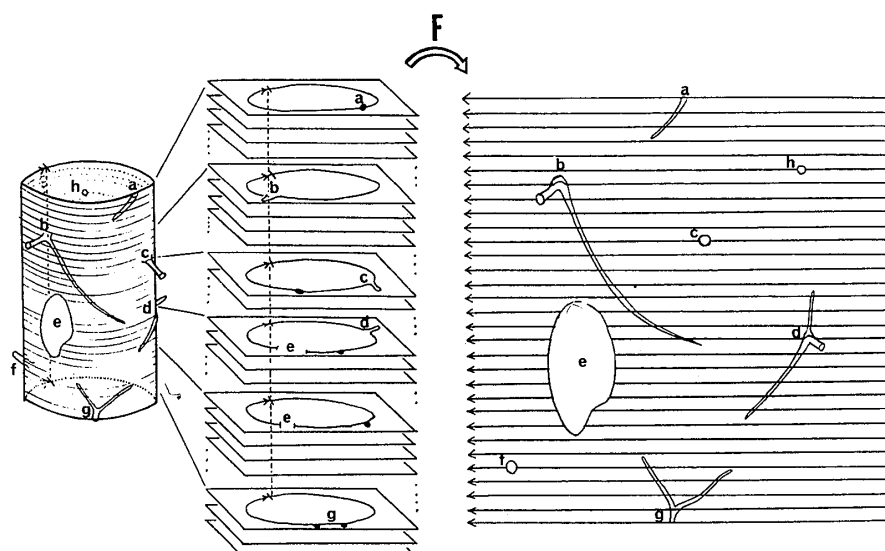


図5 円管壁を二次平面に投影交換する図³⁾

つの手法が考えられている。一つは物体の連続切片をつくり、その割面上に現れた対象構造を抽出描写し、それらを再び構成し直すことである(図2)。この場合、拡大倍率に相応した厚さのガラス等に色分けして描写し、重ねて透視観察する方法や、相応の厚紙で切り取って比例尺の模型をつくり、区分求積法を援用して体積率を計る等様々な工夫がなされてきた。これは一般に模型再構成法(Plattenmodel Rekonstruktion)といわれている。それに対し専ら半透明紙上に重ねた画像を一枚の用紙に立体的に描画するのは描画再構成法(Zeichnerische Rekonstruktion)という。筆者はこれまでこれらの方法により肝、脾、腎、肺、心、大動脈、脳等で観察を続けてきたものの一人であるが、その結果の二、三を紹介しよう(図3、4)。

座標変換にて画像のみえ方を変換する投影幾何学³⁾を使う工夫も便利である(図5)。

一枚一枚を重ねて復構するこの方法はその過程で得られる組織情報は極めて豊かであり、組織像との関係を通じ“肌染み込む”体験情報は何物にも換えがたいものがある。しかしこの方法は膨大な時間と忍耐強い精神力、集中力を要求する。それ故に現在のようなコンピューターのなかった時代でもこの方法は必ずしも手軽に援用する方法とは成り得ていないのが事実であった。医学分野における数少ないこの方法の例証として筆者の知

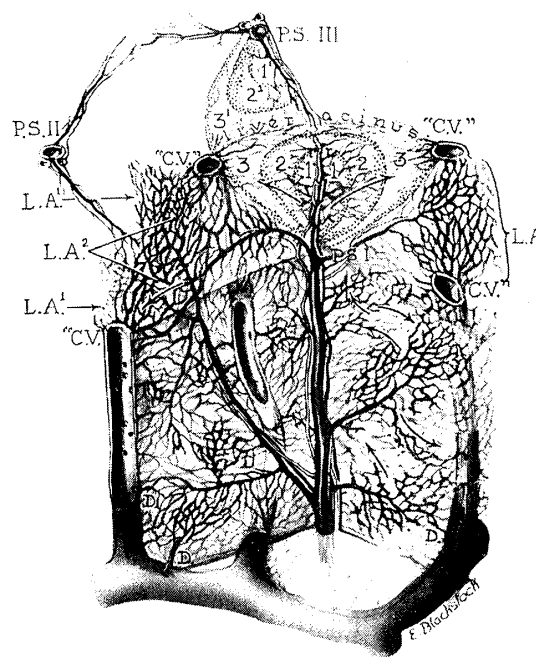


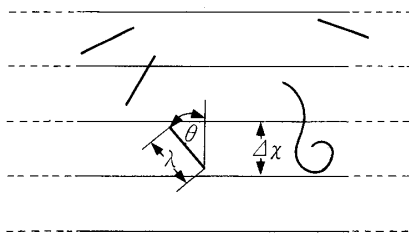
図6 Rappaportの肝実質シェーマ⁵⁾

る例は肝実質に関する Debeyre⁴⁾の仕事である。反対に「労を少なくして、果を多く得よう」とするばかりに一定の検証も経ず「思い込み」を「シェーマ」化⁵⁾する事例は枚挙にいとまがない(図6)。

2. 幾何確率を援用したステレオロジー

19世紀から20世紀にかけては近代科学が機熟する時代でもあった。この時期に確率理論がほぼ確

立され、種々の応用面も開かれていった。対象の内部構造を推測するのに確率的推論の方法が有用であることが知られ、とりわけ金属組織学の方面では応用理論⁶⁾⁷⁾が次々開発されていった。その後、生体組織の形態解析に転用され^{8)~11)}、ここに生体組織の空間構造論の華々しい展開が可能となった。しかし時代は構造よりより微細な事柄に関心を向け、事象を還元的と説明できると思い込み、遂には遺伝情報学に多くの注目が集められるようになった。molecular 一辺倒ともいえる学術風潮



$$p = \frac{\bar{\lambda}_{proj}}{\Delta x}$$

$$\bar{\lambda}_{proj} = \frac{2}{\pi} \int_0^{\pi/2} \lambda \cos \theta d\theta = \frac{2}{\pi} \lambda$$

$$p = \frac{2\lambda}{\pi \Delta x}$$

$$N_\lambda = pN = \left(\frac{2\lambda}{\pi \Delta x} \right) N$$

$$E \langle N_{\Sigma \lambda} \rangle = \left(\frac{2\Sigma \lambda}{\pi \Delta x} \right) N$$

$$\Sigma \lambda = \frac{\pi N_{\Sigma \lambda}}{2 N / \Delta x}$$

$N_{\Sigma \lambda}$ = 格子と固定した外形線との交点の数

$\frac{1}{\Delta x}$ = 単位面積あたりの格子線の長さ (一定値)

$\frac{N}{\Delta x}$ = N回試行された格子の延べの全長 (変数)

$\Sigma \lambda$ = 単位面積あたりの結晶粒界線 (外形線) の固定長

こうして、ここで用いている記号を用いると

$$L_A = \Sigma \lambda$$

および

$$\bar{N}_L = \frac{N_{\Sigma \lambda}}{N / \Delta x}$$

となる。式 (4.63) に代入すれば、求める関係

$$L_A = \frac{\pi}{2} \bar{N}_L \text{ mm/mm}^2$$

図7 Buffonの針の問題⁷⁾

が成立している今日、「分子学」なくして医学は成り立たない」と豪語されるほどである。

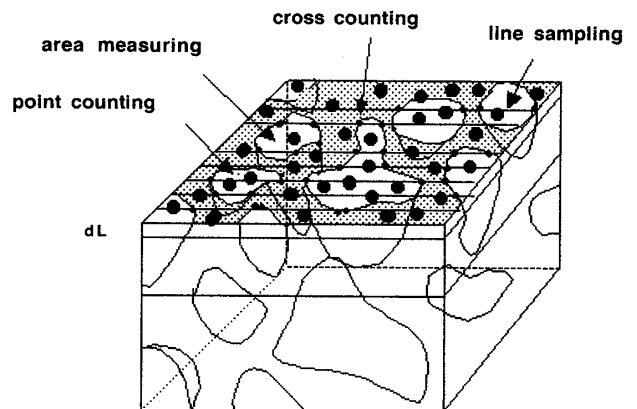
さて、こうして開発された確率理論応用の嚆矢となったのは Buffon (1777) の針の問題⁷⁾といわれる (図7)。これはランダムに投げられた針の長さを平面格子と交わる確率期待値から推測するというやり方である。一般的には、一定の作用線または作用面に仕掛けられた目的要因の試行結果は確率変数となるので、このモデルによる計測法は変数の収束状況をその確率分布関数での期待値に求めることに対応している。この理論的構造と演算法⁷⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾は素人には一見難しく思えるのに対し、結果としての計算式が (表2, 図8) のごとく極めて単純な式となっていることに読者は驚かれる

表2 Stereological morphometry の基本測定

v : 試験空間の体積	v_v : 試験点の有効体積 (cell の体積)
σ : 試験面の面積	v_l : 試験線の有効面積 (試験断面面積)
λ : 試験線の長さ	v_s : 試験面の有効厚み (試験面の厚み)
ν : 試験点の数	σ_v : 試験点の有効面積 (Pixel の面積)

- I. 点計測による体積 (比率) の測定: $V_v = p_v$
- II. 線計測による体積 (比) の測定: $V_v = l_\lambda$
- III. 面計測による総体積の測定: $V_v = S_\sigma$
- IV. 線測定による総表面積の測定: $S_v = n_\lambda$
- V. 周長測定による総表面積の測定: $S_v = \frac{4}{\pi} \cdot L_\sigma$
- VI. 切断の数測定による線長の測定: $L_v = 2 \cdot n_\sigma$
- VII. 体積・面積比 $\frac{V}{S} = \frac{1}{2} \cdot \frac{p_v}{n_\lambda}$ $\frac{V}{S} = \frac{1}{4} \cdot Z \cdot \frac{P}{I}$

p = 該当点の数; n = 試験線と境界との交点の数; Z = 試験線のバーの長さ; P = 試験線の両端を試験点としたときの該当点の数; I = バーと境界との交点の数



application: points, lines, area in cut surface

図8 Stereology における確率変数収集法

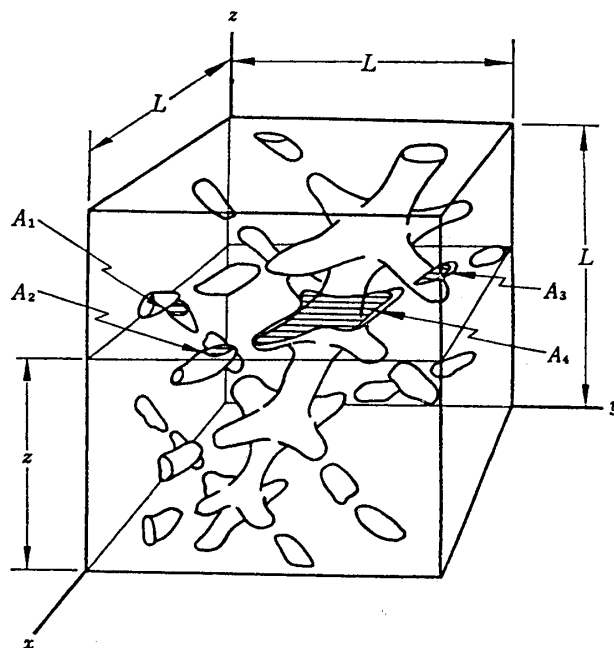
であろう。

- 1) 試験面での試験点 (point counting) による体積の測定: $V_v = P_v$
- 2) 試験線での線分計測による体積の測定: $V_v = L_\lambda$
- 3) 試験面での面積計測による総体積の測定: $V_v = S_\sigma$
- 4) 試験面での線分交差点の個数計測による総表面積の測定: $S_v = 2n_\lambda$
- 5) 試験面での周長計測による総表面積の測定: $S_v = 4/\pi \cdot L_\sigma$
- 6) 切断面での個数計測による総表面積の測定: $L_v = 2n_\sigma$

画像解析の呼び名は直訳すれば image analysis となるが、形態計測 morphometry, 計量形態学 stereology 等とも同義語的に使われている。意味合いに多少の違いを感じ得ても大きな違いはないとみてよいであろう。さてここで形態を記載するパラメーターについて述べたい。我々の形態表象は一次元から三次元までは表想可能であっても、零次元とか四次元以上になると代数的には表記されても、幾何学的表象はほとんど不可能となる。一～三次元の図形は線分, 面, 体積の要素に分解することができる。これらの要素は微積分学にて曲線や曲面, 曲面体にもまで拡張可能となる(図9)。今, n回の計測試行であるパラメーターの実験値を確率変数とした場合, それは一定の平均値と分散をもった分布密度関数に従う。そこから期待値を計算するとその変数の母集団の真の値に限りなく近づくことになるのでその値をもって代表させることができる。

実際の計測にあたっては変数を得るための基準点, 線, 面を用意しなければならない。これには図1のように種々の形状のものがあるが, 代表的なのはランダムな点や, 一定長・等間隔の線分群, 格子, 放射線等である。これらは対象の偏向性をできるだけなくすように工夫されており, また, 施行回数を増やすことにより不偏性を高める努力も求められる。

確率理論を応用する際に注意しなければならない



$$A(z) = A_1 + A_2 + A_3 + A_4$$

$$A_A(z) = \frac{A(z)}{L^2}$$

$$E(A_A) = \bar{A}_A = \int_0^L A_A(z) f(z) dz$$

$$\bar{A}_A = \int_0^L A_A(z) \frac{dz}{L} = \int_0^L \frac{A(z) dz}{L^3}$$

$$\bar{A}_A = \frac{V}{L^3} = V_v$$

図9 空間内構造の体積求積法の原理

い条件は, 対象とするパラメーターのバイヤスができるだけ少なく, 実験試行に対してランダム化していることである。構造の偏奇性が高い場合は作用線や作用面をランダムにしたり, 試行回数を増やすことにより不偏性を高めることができる。

ここで一つの応用例¹²⁾を紹介したい。対象は比較的ランダムなパッキング構造を示す肝臓である。周知のように肝臓はその機能単位である肝小葉より成り立っているが, その周辺から中心静脈までの距離 P-V を求めることを課題としよう。定規で一つ一つ計っていったのでは手間だけではなく, 理想的最短距離が切面のどこにあるかの見当をつけるのも至難である。幾何確率法を使うと, 単位面積あたりのグリソン (G) 鞘の個数よりまず

一定体積内のグリソン鞘の総区間長を求める。さらにその長さの線棒を軸として肝総体積を円筒状にへばり付けるとその筒の半径は期待的に上記のP-V値に一致する。

こうした計測手法で問題になるのは確率的に得られた期待値と現実の真の値とのズレである。これは通常の棄却検定の際の有意性の確率表現で表されるが、そこには誤差論の厄介な問題が控えている。それは計測対象の母集団がどのような分布に従っているかの検証の問題に外ならないが、低次元の視点からより高次元を推測する次元不足を特定母集団が一定の統計量に従うと仮定することにより計算されているからでもある。この誤差論の詳細な展開は諏訪の論文¹⁰⁾に殆ど尽くされているので関心のある方は是非一読されたい。いずれ

表3 ステレオロジーの問題点

1. 抽象化の度合いを強めることができる対象
2. できるかぎりランドマイズしていること
3. 試験線、試験面の粗さの次序の構造対象であること
4. 誤差構造が把握できる対象が望ましい

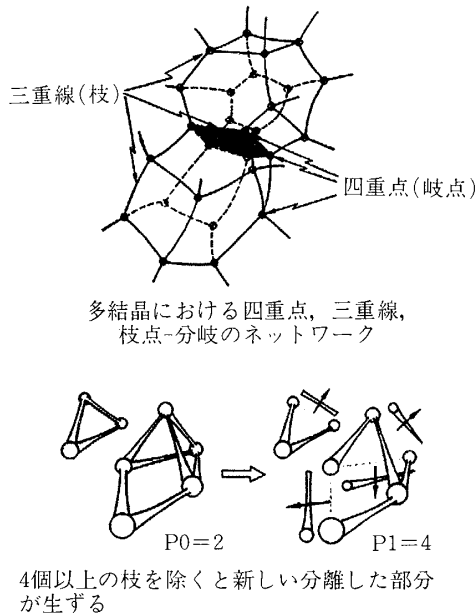
にせよステレオロジーを使われる方は以下の4点に留意することが必要である(表3)。

- ①抽象化の度合いを強くしても大勢に影響が少ない対象,
- ②できるかぎりランドマイズされている対象,
- ③試験線, 試験面の粗さの次序の構造物,
- ④誤差構造が把握できる対象が望ましい。

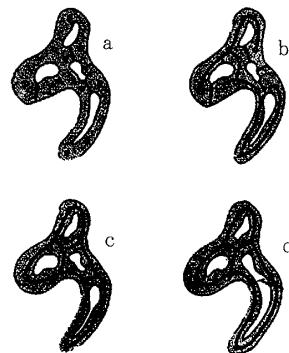
3. 位相幾何学—トポロジー—

これまでは空間の中の個物が対象であったが、形態にはもう一つ無視できない特性がある。それは位置を特定しないで成り立つ形の関係性で、non-metricな非ユークリッド的性質を数量化する手段とも言える。特にネットワーク構造の在り方や形状変換性の可否を論ずる際に不可欠となる。この領域は一般的に位相幾何学と呼ばれている。

位相幾何学の教える原則もその発見はオイラーやガウスといった天才を待たなければならない程困難ではあった。しかしその結果の演算法はまた極めて単純な形式をもっている。例えば図10のネットワークにおける位相不変量 Betti 数は梁(または枝)の数を m 、分岐点の数を n とし、ネッ



分離した部分=10
連結度=9



多重連結した領域に等価な岐点・分岐ネットワークa, b, cは孔がつぶれると(d)連結度は低下し、枝を除くことに相応する。

図10 位相幾何学のパラメーター⁷⁾

トワークの分離した部分の個数である 0 次 Betti 数を P_0 としたとき、一次 Betti 数 P_1 は $P_1 = m - n + P_0$ で与えられる。この関係はさらに多重連結曲面にも拡張され得る⁷⁾。

生体への応用では高橋¹⁴⁾の肝硬変の肝実質分面の進行状況を慢性肝炎から甲型肝炎成立までの間の実質ネットワークの連結性のあり方を反映する Betti 数で表現し、組織像と予後との関係を追及した試みが優れている。また清水¹⁵⁾は諸種の変容肝の門脈流抵抗の実態を知るため、毛細血管流床ネットワークのサイクル数を形態パラメーターとして表現しようと試み、良い結果を得ている。

4. コンピューターによる画像解析¹⁶⁾

冒頭で定規が単純な形態要素の計測や位置解析から画面の構成画素の情報処理へと切り替わった歴史について触れた。この方法はさらに各画素に一定の演算を施すことにより画像を処理・変容させ、その応用面が著しく広がっている。pixel の集合を面とみるので一定以下あるいは以上の集合を消去（ノイズイレーサー）したり、画素の左右上下隣の 4 画素、または全周囲の 8 画素を演算にて除去、または付加することにより線分を太くしたり、さらに一定の色で塗りつぶしたり、また細線化を実現できる。こうしたコンピューター処理の自在能が向上する反面、斜線距離の算定に三角関数による補正を必要とするなどデータの精度管理の点や、全自動画像処理の機械判断の不備の点で完全に任せきるにはいかず、やはり人間の判断能を介在させなければならない等、中々期待通りに行かないのが現実である（本学では総研に pixel による解析機が備えてあるので必要に応じて是非試みられたい）。

考 察

1. 生体構造の必然性と自己組織化

これまで生体構造を計量的に記載する方法の発展とその概略を通覧してきた。すでにみた通り再構成法が形態固有の性格を記述する上で優れているが、簡便で且つ理論的合理性を保有している点ではステレオロジーに分があったといえる。いずれにせよこれらの直接法か間接法かの優劣問題とは独立に、そもそもそこで対象とする形態とは

何かという存在論を無視して画像解析の holistic な意味は明らかとはならない。少なくとも生体構造は後者の解析法が得意とする金属等の結晶構造とは似て非なるものであり、ここに生体構造の形成の必然性が問われることになる。

周知の通り、生命の存在形態は、大空と大地に加算付加的に存在を主張する植物型と、限られた空間内により多くの細胞の共存を求めて工夫する動物型の二つに別れて進化してきた¹⁷⁾。脊椎動物では一個の受精卵から出発し、卵割により無数の体細胞が三胚葉形成性に生じ、それらが腹側陥入による消化管と背側陥入による神経管を軸に展開して各器官、組織を創り、成体に分化させる。出生後も成長、成熟、老化と時を重ねるが、組織、細胞には絶えず新旧の交替がみられ、各部の動的形態平衡が維持されている。その間どの部分も一刻として固定することはない。細胞レベルからすれば無数の機能・膜特性を獲得した分化細胞は特定の部署に所在を限定させられ、そのことによって個体体制に隷属している。同じグループの細胞であってもいつも「判子で押した」ように動いているわけではなく同一性を保ちながら各細胞の生活個性を同相性、ならびに通時性に発揮できる仕組みになっている。

以上の過程は系統発生でも原理的には同様であったと思われる。多細胞個体の構成細胞は原則として表面増大性の外向型 (D)、管進展型 (T)、増葉型 (A)、離上皮型 (E) の基本四型を逐次辿ったことが想定される。これらの分節分化は系統発生における細胞の自己組織化の序列制を反映し、D 型は古く、かつ組織液親和性 (lymphaffinity) が高いのに比し、後続性に進化出現した A 型寄りには血管発生後で血液親和性が高い。そして臓器の如何を問わず、生理的であれ、腫瘍的であれ、en-cord された DNA のデジタル情報に基づき自己組織化する過程で D-T-A-E-cluster を形成していったものと考えられる。従って例えば腫瘍組織はその defective な表現形態をとらざるを得ないであろう¹⁸⁾¹⁹⁾。生体には上記のごとき多次元同層構造が内包されており、画像解析には何よりもこの同層性を DTAE の次元別に層別してかからね

ばならない訳である。

他方、確率変数の頻度分布を覗てみると、限られた有機的個体内事象ゆえの不可避な原則がある。これらは成長期の部分と部分、または部分と全体との関係である allometry の法則や、有機的散逸構造体には不可避な Weibul 関数や対数正規関数などである。形態計測で得られた値を突き詰めて考えていくと実はこうしたのっぴきならない法則で律せられた世界内変数であることが気付かれるであろう。このことはまた、それらの計測値の誤差構造をも決定していることになる。

2. 対象とする画像の次序

生体を対象とするといっても、マクロから超微形態まで断絶するオーダーの差は無視できない事柄の一つである。ましてや DNA に代表される molecule から organella, organella から cell, cell から組織・臓器までの組み上げは後者は前者の経験を超えての出来事として進化して来たと思われる。従って、こうしたオーダーの異なる対象の形態解釈はその意味論において同列に語り得ない内容を蔵している。即ち、細胞から上の組み立ては組織自体の機能要請態と栄養基盤である血管流床への準拠態との厳密且つ苦渋の妥協形態を取らざるを得ない。それに対して細胞下の構造物は疎密、不均等の差こそあれ、恣意性はなくとも前者ほど厳密性を要求されないであろう。この点を見失うと、ともすれば画像形態所見が今日の還元主義的思潮の“都合に合わせて”目的論的に解釈されかねない事態も生じ得る。これを避けるためにも新たなパラダイムを求めて生体科学論が健全に発達することが期待される。

結びと展望

医学研究の歴史はここ二、三世紀を覗れば、機能と形態の振り子運動といえないこともない。生理学と形態学の興亡の歴史はしかし今日は物性論的分子液性医学に取って代われ、両者は今やともに影の薄い存在とすらなっている。しかし科学が高次化するにつれ、様相はまた変わりつつある。それはかつての「自然界には一つとして恒常的なものはない。成り出たものは、即、成り変わる」と道破し、形態変容の中に自然の本質を嗅ぎ付け、

morphology の創設の要を説いたゲーテの言葉²⁰⁾を裏付けるように、今日、既存の思枠では処理しきれないのっぴきならない事柄が次々と露出されてきている故でもある。画像解析はこうした自然の織り成す形態の多様性を記載する強力な手法言語として今後、益々人々の関心を呼び覚ますかもしれない。ここに「画像解析」が医学研究遂行上の不可欠の手法として漸新性を得ており、今回のシンポジウムの一つに選ばれたことは時宜を得た計らいであったと想う次第である。

文 献

- 1) 松本武四郎, 河上牧夫: 肝臓 I 肝小葉構造. 「現代病理学大系 第13巻 A 消化器 I」(飯島宗一他編), pp123-147, 中山書店, 東京 (1985)
- 2) 松本武四郎, 河上牧夫, 高崎 捷: 第2章 脾臓 D 正常脾臓. pp72-110, 脾臓 D 脾臓の病態. pp110-150, 「新版日本血液学全書 (全13巻)」. 丸善, 東京 (1991)
- 3) Kawakami M: Hepatic vasculature of the human liver. Semi Monograph. Dig Dis Pathol 2: 103-125, 1989
- 4) Debeyre A: Morphologie du lobule hepaticque. Bibliogr Anat 19: 249-299, 1910
- 5) Rappaport AM: Anatomic consideration. In Disease of the Liver (Schiff L ed) p1, Lippincott, Philadelphia (1975)
- 6) Deleese MA: Procéd mecanique pour déterminer la composition des roches. C R Acad Sci (Paris) 25: 544, 1847
- 7) DeHoff RT, Rhines FN: Quantitative Microscopy. McGraw-Hill, New York (1968)
- 8) Elias H, Henning A, Schwarts DF: Stereology: Application to biomedical research. Physiol Rev 51: 158, 1971
- 9) Underwood FE: Basic Stereology NBS Special Publication Proceedings of the 4th International Congress for Stereology (1976)
- 10) 諏訪紀夫: 定量形態学. 岩波書店, 東京 (1977)
- 11) Weibel FR: Stereological Methods I, II. Academic Press, London (1979)
- 12) 高橋 徹: 組織形態の数量化と今後の課題 特集 モルフォメトリーと画像処理. 臨床と病理 4: 128-135, 1986
- 13) 馬場謙介: 病理学のためのステレオロジーの基礎 特集 モルフォメトリーと画像処理. 臨床と病理 4: 136-143, 1986
- 14) 高橋 徹, 松本 純: 慢性肝病変の構造のトポロジー—肝硬変の病理発生に関する一試論. 肝臓 18: 108-118, 1977

- 15) 清水英男：肝硬変の類洞の立体構造. 形の科学会
会報 7(1)：64-67, 1992
- 16) 鳥脇純一郎：形態計量における画像解析装置の利
用 特集 モルフォメトリーと画像処理. 臨床と
病理 4：144-154, 1986
- 17) 河上牧夫：生体の存在と形態.(形の科学会第24回
シンポジウム 招待講演) 形の科学会会報
7(1)：53-56, 1992
- 18) 宮下美奈：胃癌の組織動態に関する臨床病理学的
研究—とくに肉眼の組織像のあり方の解析を通し
て—. 東女医大誌 65(11)：997-1009, 1995
- 19) 今井俊一：大腸癌の組織動態に関する臨床病理学
的研究—とくに腫瘍面積と深部浸潤厚の観点から
—. 東女医大誌 65(11)：963-974, 1995
- 20) Goethe W: Morphologische Schriften
Goethes Gesamtwerke. Humburg-Verlag, Mün-
chen (1972)