口腔癌治療後、長期経過して口腔内に腫瘍の再発をきたした症例の検討

大村あゆみ・大関 悟・笹栗正明・中島 幹雄
大部一成・田代英雄

Late recurrence of oral carcinomas

Ayumi OMURA・Satoru OZEKI・Masaaki SASAGURI・Mikio NAKASHIMA
Kazunari OOBU・Hideo TASHIRO

Abstract: Late recurrence of oral squamous cell carcinomas was investigated clinicopathologically. Recurrence of carcinomas was found in 89 (27.5%) out of 324 cases of oral carcinomas that were treated in our department from 1972 to 1986.

Of these cases, 37 cases showed recurrence between 3 to 20 years after the first treatment. The interval between the first and recurrent carcinoma was: 3 to 5 years in 12 cases, 5 to 10 years in 17 cases, and more than 10 years in 8 cases.

Recurrence happened near the primary site in 22 cases, at a completely different site in 11 cases, and at the same site as the primary carcinoma in 4 cases. Regarding the first treatment, 26 of the 37 cases (70.3%) had radiotherapy and/or chemotherapy. Of 37 cases of recurrent carcinomas, 13 (35.1%) had a second recurrence. These results indicate that the following factors may play an important role in late recurrence:

1. Multiple occurrence of oral carcinomas.
2. Radiation-induced or related carcinomas.
3. Regrowth of the remaining cancerous cells.
4. Cancerous changes of remaining atypical epithelium near the carcinoma.
5. Completely new oral carcinoma caused by the oral environment.

These findings imply that long-term follow-up observations and careful examination of the whole oral cavity are necessary. Furthermore, it is important that early treatment should be carried out as soon as mucosal alterations such as leukoplakia, erosion, etc. are noticed.

Key words: oral carcinoma (口腔癌), late occurring recurrence (晩期再発)

緒 言

口腔癌の治療に際しては、原発巣の制御がその予後を左右するが、局所再発の多くは3年以内であり、初回治療から再発転移なく5年経過すれば一応治癒したものとみなされ、治療成績も5年生存率で検討されることが多い。しかし、口腔癌の多発傾向¹⁾や、放射線

や抗癌剤を併用した治療の多様化あるいは長期生存者の増加に伴い、3年以上あるいは5年以上の長期経過して再発あるいは二次癌が発生する症例を経験することが決して少なくない。これらの晩期再発癌の問題は、症例の経過が長期にわたるため、十分な経過観察がなされないことが多く、さらにその再発に関与する因子の複雑さから詳細な検討がなされた報告はない。そこで、今回口腔癌の晩期再発症例の分析を行い、晩期再発の病態とその要因について検討したので報告する。

対 象 症 例

1972年から1986年までの15年間に[]大学歯学部

九州大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任: 大石正道教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Kyusyu University
(Chief: Prof. Masamichi Ohishi)

受付日: 平成6年8月17日

図1 再発症例数と再発までの期間

表1 原発部位と T 分類

		T 分類					計
		T1	T2	T3	T4	rT	
原 発 部 位	舌	8	8			1	17
	下歯肉	4	4	1	1	1	11
	口 底	1	4				5
	頬	1	2				3
	上歯肉			1			1
計		14	18	2	1	2	37

表2 再発部位

原発巣と同部位 (非切除例)	4 (10.8%)
原発巣の辺縁	22 (59.5%)
非切除例 marking 辺縁	2
一次縫縮例瘢痕辺縁	10
再建部位辺縁	10
原発巣と別部位 (異時多発癌)	11 (29.7%)

付属病院口腔外科で治療を行った口腔扁平上皮癌症例 324 例のうち、1994 年 5 月までの経過観察で、89 例 (27.5%) に口腔内に腫瘍の再発が見られた。このうち原発巣治療後 3 年以上経過して口腔内に腫瘍の再発をきたした 37 例 (11.4%) を今回の対象とした。

結 果

1. 再発までの期間 (図1)

再発例 89 例のうち、52 例 (58.4%) が初回治療後 3 年未満の再発であった。3 年以上経過後の晩期再発は 37 例で、全再発症例の 42% を占めていた。再発までの期間は、3 年～5 年 12 例 (13.5%)、5 年～10 年 17 例 (19.1%)、10 年以上 8 例 (9.0%) で最長は 20 年 2 か月であった。

2. 原発部位と T 分類 (表1)

3 年以上経過して再発した 37 例の初回原発の部位は舌 17 例、下顎歯肉が 11 例と多く、T 分類では T₁ 14 例、T₂ 18 例と比較的小さな腫瘍に多く見られた。

表3 原発巣治療内容と再発までの期間

治療内容		再発時期（年）		3～5	5～10	10～	計
手術 (-)	放 射	組織内照射		1	2	1	4
		外照射+BLM		2	1	1	4
手 術	線 (+)	外照射+BLM→手術		2	6	1	9
		外照射→手術			2	1	3
		BLM→手術		2	3	1	6
(+)	(-)	手術单独		5	3	3	11

BLM; bleomycin

3. 再発部位 (表2)

腫瘍の再発部位は初回原発巣部の辺縁に再発したものが 22 例と最も多く、次いで原発巣と全く別部位の異時多発癌症例が 11 例であった。当科では治療前生検時に腫瘍と健常部との境界に入れ墨による marking を行っており、非切除例 (組織内照射例や放射線と抗癌剤併用による腫瘍完全消失例) では、治療後の

山本, 小浜 の分類 ²⁾		再 発 巣					計
		1+2	3	4C	4D	判定不能	
原発巣	1+2	●●●	●●				5
	3	●●●	●●●●	●●●		●	11
	4C	●●●	●	●●●●	●●	●	11
	4D						0
	判定不能	●●●	●	●●●		●●●	10
計		12	8	10	2	5	37

図2 原発巣と再発巣の浸潤様式

WHOの 分類 ³⁾		再 発 巣				計
		I	II	III	判定不能	
原発巣	I	●●●●●●●●	●●●●	●●●	●●	27
	II	●●				2
	III					0
	判定不能	●●●●	●●		●●	8
計		24	6	3	4	37

図3 原発巣と再発巣の組織所見

表4 再々発した症例

腫瘍発生 回数	初回から再発 までの期間	2 回目以降 長期経過したもの	
7	4 年 7 か月	5→6	4 年 3 か月
5	3 年 5 か月	2→3	4 年 10 か月
4	3 年 9 か月	3→4	16 年 3 か月
4	1 年 6 か月	2→3	*7 年 9 か月
4	7 年 5 か月		
3	5 年 4 か月	2→3	16 年 2 か月
3	4 年 8 か月	2→3	12 年 3 か月
3	5 年 8 か月	2→3	10 年 8 か月
3	3 年	2→3	7 年 10 か月
3	7 年	2→3	6 年 10 か月
3	6 年 7 か月	2→3	4 年 11 か月
3	11 年 4 か月		
3	10 年 4 か月		

*再発から再々発までの期間が長期経過したもの

経過観察において、この marking によって腫瘍の存在していた部位が、明瞭に同定できるが、marking 内すなわち、原発巣と同部位に再発したのが4例であった。原発巣の辺縁22例の再発部位を初回原発巣の治療法との関係でみると非切除例の marking 辺縁が2例、一次縫縮例の瘢痕辺縁が10例、再建部位の辺縁が10例であった。

4. 原発巣治療内容と再発までの期間

初回治療法と再発までの期間との関係を表3に示す。当科における口腔癌の治療方針は、原発巣が1cm以下あるいは表在性のものは即、手術を行うが、それ以上のT1あるいはT2の舌、口底癌に対しては組織内照射を第一治療選択としている。その他の部位やT3以上の症例に対しては、原則としてプレオマイシンあるいは放射線との併用を主体とした術前治療を行っているが、この治療で腫瘍が完全に消失した症例のなかには手術を行わず経過観察を行っているものもある。

晩期再発37例中非切除例が8例、手術症例が29例であった。放射線治療を行ったものは37例中20例であった。放射線治療を行った20例の再発部位は、組織内照射例、外照射例ともに初回治療の照射野内であった。放射線治療の有無と再発までの期間との関係を見てみると、5年以上の長期経過して再発した症例が非放射線治療

群では17例中10例(58.8%)なのに対し、放射線治療群では20例中15例(75.0%)とやや多くなっていたが、有意差はなかった。

5. 原発巣と再発巣の病理組織像の比較

山本・小浜の分類²⁾による腫瘍浸潤様式、およびWHO類³⁾による分化度について原発巣と再発巣の病理組織像を比較した(図2, 3)。山本・小浜分類で原発巣、再発巣ともに4C型が多いのが特徴であった。腫瘍浸潤様式、分化度とも原発巣から再発巣への組織像の変化に特に傾向は見られなかった。

6. 再々発した症例(表4)

晩期再発した37例のうち、13例に2回以上の再発がみられた。腫瘍発生回数順に表に示す。最も多い症例1は、初発から合わせて7回の腫瘍発生をみた。13例のうち9例は、2回目以降も長期経過して再発していた。

7. 晩期再発症例の転帰

37例の転帰は生存27例、死亡10例であった。死亡10例のうち原発巣死が6例、頸部転移死および他病死が各2例で、7年以上の経過観察で73.0%の粗生存率

A; 原発巣

B; 再発巣

写真1 症例1の口腔内所見

A; 原発巣 (×40)

B; 再発巣 (×50)

写真2 症例1の組織所見

であった。

8. 症例

症例1; 57歳 男性

初回原発巣; 舌扁平上皮癌 T2N1M0. 周囲には白板が認められた(写真1A).

治療および経過; プレオマイシン 120mg と外照射 24Gy の術前治療後、腫瘍を切除し一次縫縮した。術前治療の臨床効果は有効で下里の分類⁴⁾による組織学的効果はIIbであった。原発巣治療の9年4か月後に、切除瘢痕部に生じた白板を切除しており、病理学的診断は軽度異型上皮であった。さらに2年5か月して、前回手術の瘢痕辺縁に腫瘍の再発を生じた(写真1B)。

組織所見; 初回原発巣の組織型はWHOI, 腫瘍浸潤様式4C型であったが(写真2A), 再発巣では高分化型と低分化4D型の全く異なる組織像が共存してみられた(写真2B)。

症例2; 64歳 男性

初回原発巣; 左舌癌 T2N1M0. 初回原発巣の腫瘍周辺から口底にかけて広範囲に白板が認められた(写真3A)。

治療および経過; プレオマイシン 270mg の術前治療ののち、腫瘍を切除し、頸部皮弁にて再建した。周囲に見られた広範囲な白板は術前治療により消失したが、切除標本で切除断端に軽度の異型上皮を認めた。原発巣治療の3年後、再建した皮弁と粘膜の境界部に腫瘍が再発した(写真3B)。再発腫瘍を切除し、植皮したのち、7年10か月経過して再建部の辺縁に再々発を認めた(写真3C, および図4)。

症例3; 60歳 女性

初回原発巣; 右側頬粘膜癌 T2N1M0 (写真4A)

治療および経過; プレオマイシン 100mg の術前治療後切除したが、4年7か月経過して右の硬口蓋に再

写真3 症例2の口腔内所見

A; 原発巣
B; 再発巣
C; 再々発巣

原発巣

再発巣

再々発巣

(原発巣治療の3年後) (再発巣治療の7年10か月後)

図4 症例2

発し、3回目は左舌縁、4回目は右舌背へと次々に小さな腫瘍が発生した。その後も左頬粘膜、右頬粘膜と再発を繰り返し、7回目に右の舌に再発を認め、急速に増大進展をきたし、初回治療から17年8か月後に死亡した(写真4B~F、および図5)。

組織所見；初回病巣から6回目の再発巣までにみられた比較的高分化型の所見とは全く異なり、最後の再発巣は低分化型の浸潤傾向の強い所見を示していた(写真5A~F)。

考 察

口腔癌における治療後の局所再発は、従来の報告では、多くは治療後3年未満に発現すると言われている⁵⁾。しかし3年以上あるいは5年以上の長期経過して再発あるいは二次癌を発生する症例を経験することが決して少なくない。これら治療後の晩期に再発した2次癌のなかには、初回癌と発生部位が異なったり、一定の距離をおいて発生する多発癌の基準⁶⁾にあて

写真4 症例3の口腔内所見

- A; 右頬粘膜原発巣
- B; 右硬口蓋二次病巣
- C; 左舌縁三次病巣
- D; 右舌背四次病巣
- E; 左頬粘膜五次病巣
- F; 右舌～口底七次病巣

番号は腫瘍発生順番を示す

部位・期間	治療法
1. 右頬粘膜 ↓ 4年7か月	BLM+手術
2. 右硬口蓋 ↓ 2年8か月	外照射+BLM
3. 左舌縁 ↓ 2年9か月	組織内照射
4. 右舌背 ↓ 1年9か月	手術
5. 左頬粘膜 ↓ 4年3か月	手術
6. 右頬粘膜 ↓ 1年	組織内照射+H.T
7. 右舌～口底 ↓ 8か月	手術
死亡	

BLM; bleomycin

H.T; 温熱療法

図5 症例3

はまるものや、放射線照射症例の場合は誘発癌の問題もあるなど、これらの晩期再発に関与する因子の複雑さから詳細な検討がなされた報告はない。なぜ長期経過して再発をきたすのか、その原因やそれに関与する因子を明らかにすることは、口腔癌の治療法を再検討し、さらに治療後の経過観察において留意すべき点や対応を検討する上で意義あることと思われる。

長期経過後の再発の要因として考えられるものを、二次癌の発生部位に分けて検討を行った(表5)。まず口腔内多発癌の可能性であるが、晩期再発の37例中初回癌と全く別部位に発生した異時多発癌の基準にあてはまるものが11例であった。口腔内多発癌の発生頻度に関して、Sharpら⁷⁾は10%、岡本ら⁸⁾は2.9%、Slaughterら⁹⁾は11.2%と判定基準が異なるために発生頻度にばらつきが見られるが、口腔粘膜癌が多発性ないし多中心性に生じることはまれではない¹⁾。多発癌の発生機序を考える場合その1つとして field cancerization の概念があり^{9, 10)}、ある種の病因に対し口腔粘膜の広い範囲が反応して変化を起し、時期や場所を違えて異型上皮、上皮内癌、浸潤癌の像を呈するようになると考えられている。病巣の発生間隔については、McGuirtら¹¹⁾の基準により同時性と異時性に分けられるが、当科における過去20年間(1967年～1986年)に治療を行った口腔粘膜扁平上皮癌382例中、多発癌と考えられた症例は11例(2.9%)あり、このうち異時性は8例で、その半数の4例が3年以上経過後の発生であった。

口腔内異時性多発癌の晩期発生は、本質的には初回癌と直接的な関連はないと考えられるが、多発癌とみ

なされる症例の72.7%(8/11)、晩期再発症例全体の70.3%(26/37)が放射線照射や抗癌剤投与を受けており、これら初回治療が後の発癌に関与した可能性も否定できない。

癌の治療後に生じる二次癌(therapy-related cancer)については、放射線や薬剤などの治療の内容のみならず、年齢、環境、素因などの外的、内的因子が複雑にからみあっているために、実際のリスクの評価を困難にしている^{12, 13)}。放射線治療のみに限定してみると、酒井ら¹⁴⁾の放射線誘発癌確信度分類における確信度Aにあたるものが37例中1例、確信度Cにあてはまるものは37例中14例あった。しかしながら、口腔癌の放射線治療の場合、口腔内すべてが照射野内に含まれることや、先に述べたように口腔癌が多発しやすい傾向を考えると、照射野内(口腔内)に5年以上経過して発癌したということだけで放射線による誘発と考えるには無理があると思われる。今回の晩期再発症例の中で放射線誘発癌が強く疑われるものは2例のみであった。どちらも舌癌症例で、1例目の初回癌は扁平上皮癌で、7年後に切除再建部辺縁の口底から歯肉にかけて再発を生じた。さらに6年10か月めに3度めの腫瘍の発生をきたすまでに82.5Gyの照射をうけていた。再々発癌の組織型は確定は得られなかったが肉腫様の組織所見であった。2例目は、初回癌と2次癌のいずれも扁平上皮癌ではあったが、その組織像、特に分化度が全く異なっており、外照射20Gyと組織内照射70Gyの大量の線量がかかり、放射線潰瘍をくり返し生じた部位に10年5か月後に発生したものである。

坂本ら¹⁵⁾は、照射後に発生した頭頸部悪性腫瘍40

写真5 症例3の組織所見

A; 原発巣 (×20)

B; 二次病巣 (×30)

C; 三次病巣 (×40)

D; 四次病巣 (×30)

E; 五次病巣 (×50)

F; 七次病巣 (×25)

表5 晩期再発の要因

1. 初回癌と全く別部位に発生
多発癌: Field cancerization の概念に入り初回癌との関連なし
2. 放射線照射野内に発生
放射線誘発 (関連) 癌
3. 切除瘢痕・再建部位辺縁の発生
 - 1) 癌細胞の残存 → 再増殖
(放射線・抗癌剤による活性低下)
 - 2) 癌周囲の異型上皮の残存 → 癌化
癌周囲の白板症・紅板症の存在
切除標本に見られた異型上皮
 - 3) 切除部への刺激 → 新たな発癌
再建瘢痕部のつっぱり
歯牙・補綴物の刺激

例を検討し、組織型の差異が明瞭な症例以外は誘発癌を支持することが難しく、むしろ晩期再発癌とすべき症例がほとんどであると述べている。

晩期再発症例のうち初回原発巣と全く別部位で異時多発癌とみなされた11例を除く他の26例は、4例が初回癌と同じ部位で、22例が初回癌の辺縁に二次癌が再発しており、約70%の症例において、再発は初回癌あるいはその治療との関連をうかがわせるものであった。初回癌と再発癌の部位がほぼ同じとすれば、単純に初回癌の残存 (取り残し) 癌細胞からの再発を考えるのが妥当であろう。それらの微小残存癌細胞が晩期に再発する理由として、放射線治療や補助的な化学療法や免疫療法により活性が低下し、長期にわたって静止状態におかれた癌細胞が何らかのきっかけで再増殖をきたした可能性が考えられる。渋谷ら¹⁶⁾も術前治療による anoxic な部位への癌細胞の長期潜伏の可能性を示唆している。転移においても口腔癌治療後10年近くの長期経過して原発巣の再発なく後発転移を認めた経験があり¹⁷⁾、また同様の報告もみられ¹⁸⁾、やはり放射線や化学療法により活性が低下した微小転移巣の長期間の潜伏の可能性が示されている。

またこれとは別に初回癌病巣の切除部位の辺縁に再発する可能性として癌病巣は完全に除去されても、その周辺の異型上皮が残存し、これが長期経過後に癌化をきたすことが考えられる。口腔粘膜癌原発巣の周辺に異型上皮や上皮内癌がみられることは多くの報告でも明らかであり、教室の一連の研究でも癌周囲の異型上皮の存在を報告しており^{10, 19-22)}、このこともやはり field cancerization の概念にあてはまるものである。今回の症例でも初回癌周囲に白板、紅板等粘膜異常のあったものが37例中22例にみられた。

高木ら²³⁾は、治療後に見られた異型上皮は前癌病変と成り得るとしている。天笠ら²⁴⁾は、術前治療により腫瘍が消失した16例中8例に異型上皮を認め、晩期

再発はこの群の患者に高率にみられたとしている。これら残存異型上皮からの癌化に関して、田代ら²⁵⁾は、放射線とプレオマイシンの術前療法症例の晩期再発がいずれも初期浸潤癌の像を呈していることを示し、術前治療を行った症例の切除標本において残存癌細胞の周辺上皮や癌細胞の壊死、消失部を被覆する上皮に高頻度に異型上皮が認められたことを報告している。そして保存治療によって完全に腫瘍が消失しても、被覆上皮は悪性化の可能性をもっているとしてとらえるべきだとしている。今回の症例においても、術前治療後の切除標本に見られた異型上皮の残存は、検索し得た10例中8例と高率に認められた。

癌周囲の白板症やびらん等の粘膜の異常に対しては、本来なら癌と同一の病巣とみなし切除されるべきである。また肉眼的な変化が認められなくても十分な安全域を設けて拡大切除を行えば周囲の異型上皮も切除に含まれてしまうであろう。しかし、術前治療を行った症例では、症例2のように白板症などの粘膜異常も消失してしまい、その存在していた部位が不明となったり、また治療著効例では切除範囲の縮小化が図られる傾向があることなどから、周囲の異常粘膜の残存により晩期再発の原因となるものと考えられた。それゆえ、術前治療施行例、特に保存的手術を行った症例では、長期間の注意深い観察とともに、白板やびらん等の粘膜変化に対して、早期の対応が必要と思われた。

最後に晩期再発の要因として、口腔内の環境により全く新たに発癌した可能性があげられる。切除後の縫縮あるいは再建による瘢痕部の変形や可動性の制限によるつっぱりは、歯牙や補綴物の刺激が加わったり、また食物の停滞による清掃不良から治療前にもまして局所の慢性刺激を受けやすい状態となる。さらに放射線や抗癌剤の影響を受けた粘膜は脆弱であるため、慢性刺激によるびらん、潰瘍の繰り返しから新たに発癌する可能性は十分考えられる。晩期再発症例のなかで、初回の治療で口腔内の再建を行った D-P 皮弁に再発した症例と植皮部に再発を生じた症例²⁶⁾があり、前者はパピローマウイルスの存在が証明されており、パピローマウイルス等の発癌因子の関与も考えられる。

また今回の晩期再発症例の約1/3の13例において再々発がみられ、そのうち10例は2回目以降の再発も長期経過してみられていることから、これらの症例の口腔内の環境に何らかの発癌因子が働いていることが推測される。

以上述べたように晩期再発症例は、平均寿命の延長や治療成績の向上による長期生存とともに、放射線や化学療法等の補助療法とそれに伴う保存的療法の普及により今後ますます増加してくると思われる。それゆえ、このような症例に対してよりいっそう厳重な長期観察 (最低10年間) が必要と思われる。

結 語

1. 当科において 1972 年から 1986 年までの 15 年間に治療を行った口腔扁平上皮癌 324 例中、口腔内に腫瘍の再発がみられたのは 89 例で、このうち 37 例 (11.4%) は、原発巣治療後 3 年以上の長期経過して再発したものであった。
2. 再発までの期間は、3～5 年 12 例、5～10 年 17 例、10 年以上 8 例であった。
3. 腫瘍の再発部位は、原発巣と同部位が 4 例、初回原発巣部の辺縁が 22 例、原発巣と全く別部位が 11 例であった。
4. 初回治療法は、非切除 8 例、手術症例が 29 例で、20 例に放射線治療が行われていた。
5. 晩期再発した 37 例のうち、13 例に 2 回以上の再発をみた。
6. これらの長期経過後の再発例の病態を分析し、晩期再発の要因を考察した。

引 用 文 献

- 1) 石川梧朗監修：口腔病理学 II. 第三版，永末書店，東京，1986，1029-1030 頁。
- 2) 山本悦秀，砂川 元，他：び慢性浸潤型口腔扁平上皮癌に関する研究。日口外誌 28：1471-1479 1982。
- 3) Wahi, P.N., Cohen, B., et al.: Histological typing of oral and oropharyngeal tumors. WHO, Geneva, 1971, p17-18.
- 4) Shimamoto, Y., Oboshi, S., et al.: Histological evaluation of effect of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jpn. J. Clin. Oncol. 1：19-35 1971.
- 5) 西村泰一，大坪誠治，他：当教室における舌癌の治療成績の検討。日口外誌 35：2385-2393 1989。
- 6) 上野 正，清水正嗣，他：異時性多発口腔粘膜癌 7 症例について (抄)。日口外誌 20：712-713 1974。
- 7) Sharp, G.S., Bullock, W.K., et al.: Multiple Oral Carcinomas. Cancer 14：512-516 1961.
- 8) 岡本 学，大関 悟，他：口腔内多発癌症例の検討。日口外誌 36：389-399 1990。
- 9) Slaughter, D.P., Southwick, H.K., et al.: "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. Cancer 6：963-968 1953.
- 10) 田代英雄：口腔粘膜癌発癌様相に関する臨床的

病理学的研究。口科誌 22：176-194 1973.

- 11) McGuirt, W.F., Matthews, B., et al.: Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer. Cancer 50：1195-1199 1982.
- 12) 堀内淳一，森田皓三：誘発癌と重複癌。癌の臨床 30：1539-1541 1984.
- 13) 内田正興：放射線による癌の誘発。癌の臨床 30：1553-1560 1984.
- 14) 酒井邦夫，日向 浩，他：放射線治療後の発がんに関する全国調査成績。日医放誌 41：24-32 1981.
- 15) 坂本穆彦，内田正興，他：照射後に発生した頭頸部領域の悪性腫瘍。癌の臨床 24：793-798 1984.
- 16) 渋谷 均：頭頸部腫瘍における重複癌と誘発癌。癌の臨床 30：1570-1577 1984.
- 17) 笹栗正明，大関 悟，他：原発巣治療後、長期経過して頸部リンパ節転移を生じた口腔扁平上皮癌の 2 例 (抄)。口腔腫瘍研究会誌 6：139 1988.
- 18) 瀧田正亮，小川知明，他：舌癌治療後 12 年を経て頸部リンパ節に後発転移の認められた 1 例ならびに口腔扁平上皮癌後発転移例の潜伏期間についての検討。日口外誌 37：655-660 1982.
- 19) 田代英雄，大部大明，他：早期口腔癌の臨床的病理学的研究 第 2 報；口峽部粘膜癌と異型上皮・上皮内癌。日口外誌 21：85-93 1972.
- 20) 池村邦男，田代英雄，他：早期口腔癌の臨床的病理学的研究 第 3 報；口腔粘膜癌と共存した多発性・広範な白板症。日口外誌 25：1-11 1976.
- 21) 河野泰孝：口腔粘膜癌原発巣周辺の粘膜；I. 臨床所見と組織学的所見の対比。日口外誌 28：6-18 1982.
- 22) 河野泰孝：口腔粘膜癌原発巣周辺の粘膜；II. 原発巣周辺の異型上皮の広がり。日口外誌 28：19-27 1982.
- 23) 高木 実，迫田由紀子，他：口腔粘膜扁平上皮癌の病理組織学的研究。IV. 浸潤癌に併存してみられる上皮内癌および異型上皮について。口病誌 43：21-31 1976.
- 24) 天笠光雄，塩田重利，他：ブレオマイシン単独治療にて組織学的に腫瘍消失と判定された口腔癌の長期成績。癌の臨床 31：231-235 1984.
- 25) Tashiro, H., Ozeki, S., et al.: Late occurring recurrence of oral cancer after combined treatment with bleomycin and radiotherapy. Cancer 61：2418-2422 1988.
- 26) Banna, S., Nakamura, N., et al.: Squamous cell carcinoma of the oral cavity derived from a skin graft: A case report. Head Neck Surg 16：79-82 1994.