口腔癌を含む多重癌 18 例の検討

片桐三恵・安藤智博・片海裕明・金子裕之
丸岡靖史・六川 健・桑澤隆補・扇内秀樹

Clinical study on 18 cases of multiple primary malignant tumors including oral cancer

Mie KATAGIRI・Tomohiro ANDO・Hiroaki KATAUMI
Hiroyuki KANEKO・Yasubumi MARUOKA・Ken ROKUKAWA
Takaho KUWAZAWA・Hideki OGIUCHI

Abstract : Multiple cancer may develop independently in one organ or double cancer may develop separately in different organs. Both types of cancer are collectively referred to as multiple primary cancer. In this study, we reviewed a series of patients with multiple primary cancer treated in our department. Here, we report the results.

In the 12-year period from January 1980 to December 1991 we treated 139 patients with malignancy. Among these patients we studied 18 cases of multiple primary cancer including 4 cases of triple cancer and 2 cases of multiple cancer of the oral cavity. The patient consisted of 14 males and 4 females.

Simultaneous occurrence refers to cases in which the period from the primary to secondary cancer is less than 6 months, and heterochronous occurrence refers to cases in which this interval is 6 months or longer. Only one case occurred simultaneously, and the others occurred heterochronously. Oral cancer developed in association with cancer of other organs including the oropharynx in 3 patients, the esophagus in 3, the stomach in 3, the colon and rectum in 2, the prostate in 2, the breast in 2, and the thyroid in 1. Thus 81.3% of the cases were associated with the gastrointestinal tract (13 patients) and oral multiple cancer was observed in 2 patients. In addition, 10 patients with primary cancer and 8 patients with secondary cancer visited our department. The outcome of 18 patients showed 6 survivors (33.3%) and 12 deaths (66.7%). Out of 6 survivors, 5 patients completed treatment without tumor recurrence and one patient with triple cancer is still bearing a tumor. Out of 12 deaths, 9 died due to primary disease 9 died due to unknown causes. The 9 patients who died due to primary disease consisted of one with double cancer who died of primary cancer, 5 with double cancer who died of secondary cancer, and 3 with triple cancer who died of an uncontrollable tertiary cancer. (Although one patient with triple cancer is surviving with a tumor).

In conclusion, in the diagnosis, treatment, and follow-up of oral cancer, the occurrence of double cancers of other organs, in particular the gastrointestinal tract, should be born in mind and patients with such cancers should be observed carefully in close association with other medical departments.

Key words : multiple primary cancer (多重癌), oral cancer (口腔癌)

緒 言

癌の早期診断や治療法の進歩による治療成績の向上、平均寿命の延長などにより、同一個体に2つ以上の癌が発生する多発癌や重複癌が増加傾向にある。頭頸部腫瘍における重複癌の頻度は他の部位と比較して一般的に高いといわれているが、なかでも口腔癌は高率であると考えられている。重複癌の定義は一般に、Warren & Gates¹⁾の定義が用いられているが、最近では同一臓器に独立して多発する多発癌と異なる臓器に発生する重複癌をあわせて多重癌として扱うこともある²⁾。今回われわれは当科で治療を行った多発癌、重複癌症例いわゆる多重癌症例について臨床統計的検討を行った。

対象および方法

対象は、1980年1月から1991年12月までの11年間に当科で治療を行った口腔および軟口蓋悪性腫瘍(悪性リンパ腫を除く)129例のうち、三重癌4例と口腔内多発癌2例を含む多癌症例18例である(表1)。

多重癌の判定は日山らの報告した基準³⁾を参考にし、1)二つ以上の腫瘍があり、それぞれ原発と考えられる場合、異なる部位であれば同じ組織でも重複とする。2)同じ部位であれば組織型が異なる場合に重複癌とし、組織型が同じ場合は多発癌とする。という基準を満たすものとした。

原発か転移かの確定については、厳密にはかなり困難ではあるが、第一癌の大きさ、リンパ節転移の有無、およびそれぞれの癌の転移好発臓器などの一般的発生頻度を含めた臨床所見、たとえば口腔扁平上皮癌の場合、遠隔転移はStageの進行した場合に発現することなどを考慮し、局所での浸潤性および広がり、脈管浸潤の有無などの病理所見を検討して判別した。今回、扁平上皮癌の口腔癌と食道癌、軟口蓋癌と食道癌の組み合わせも転移ではないと判断し、重複癌とした。

また、第一癌診断時から第二癌診断時までの期間が6か月未満のものを同時性、6か月以上のものを異時性として扱った。

表 1 症 例

症例	年齢	性別	第一癌(組織型)	発生間隔	第二癌(組織型)	発生間隔	第三癌(組織型)	転帰
1	66	男	舌(扁平上皮癌)	2年2か月	前立腺(腺癌)	2年10か月	直腸(腺癌)	死
2	72	男	舌(扁平上皮癌)	4年6か月	胃(腺癌)			死
3	57	男	食道(扁平上皮癌)	0年8か月	口底(扁平上皮癌)			死
4	49	男	食道(扁平上皮癌)	1年5か月	軟口蓋(扁平上皮癌)	2年11か月	舌(扁平上皮癌)	死
5	58	男	食道(扁平上皮癌)	2年10か月	軟口蓋(扁平上皮癌)			死
6	39	男	軟口蓋(扁平上皮癌)	1年3か月	食道(扁平上皮癌)			死
7	60	男	舌(扁平上皮癌)	3年4か月	軟口蓋(扁平上皮癌)			死
8	76	女	乳房(乳頭腺癌)	2年10か月	舌(扁平上皮癌)			生
9	66	男	前立腺(腺癌)	0年2か月	舌(扁平上皮癌)	0年1か月	甲状腺(乳頭癌)	生
10	63	男	口底(扁平上皮癌)	0年9か月	結腸(腺癌)			死
11	65	男	舌(扁平上皮癌)	1年7か月	軟口蓋(扁平上皮癌)			生
12	46	男	舌(扁平上皮癌)	8年9か月	悪性リンパ腫	2年9か月	軟口蓋(扁平上皮癌)	死
13	57	男	胃(腺癌)	2年0か月	舌(扁平上皮癌)			死
14	45	女	舌(扁平上皮癌)	3年4か月	歯肉(扁平上皮癌)			生
15	63	男	舌(扁平上皮癌)	2年9か月	食道(扁平上皮癌)			死
16	80	女	舌(扁平上皮癌)	2年5か月	口底(扁平上皮癌)			生
17	38	女	乳房(腺癌)	5年0か月	舌(扁平上皮癌)			死
18	28	男	胃(腺癌)	1年7か月	口蓋(悪性黒色腫)			生

結 果

1. 発生頻度

全悪性腫瘍 129 例中多重癌は口腔内多発癌 2 例 (1.6%) 重複癌 16 例 (12.4%) を合わせた 18 例で全体の 14.0%であった。このうち 4 例に三重複癌がみられ、これは全体の 3.1%、多重癌症例の 22.2%にあたる。

2. 性別・年齢

男性 14 例、女性 4 例で 3.5:1 と男性が多かった。その年齢別の内訳は、40 台から 60 台に多く一般の癌の発生年齢と差はなかった。第一癌発生年齢において、最低年齢は 28 歳、最高年齢は 80 歳、平均年齢 57.1 歳であった。そのうち 40 台から 60 台までが 12 例と全症例の 66.7%をしめていた (図 1)。

3. 発生間隔

第一癌診断から第二癌診断までの期間は、最短で 2 か月最長は 8 年 9 か月であった。また第二癌診断から第三癌診断までの期間は、1 か月から 2 年 11 か月であった。

発生間隔が 6 か月以内の同時性の症例は、1 例のみで他の 17 例は異時性であった。1 年以上 3 年未満の症例が 10 例と全体の 55.6%を占めていた (図 2)。

図 1 年齢・性別分布

図 2 多重癌の発生間隔

4. 発生部位とその組み合わせ

口腔の発生部位は、舌 13 例、口底 3 例、口蓋 1 例、歯肉 1 例で全部で 18 例であった。口腔以外の領域では、軟口蓋 6 例、食道 5 例、胃 3 例、結腸直腸 2 例と消化管が 16 例で、口腔以外の部位に発生した 21 例のうちの 76.2%を占めていた。

多重癌の組み合わせでもっとも多かったのは、舌と軟口蓋の 3 例と軟口蓋と食道の 3 例であった。

口腔癌と他癌の部位の組み合わせにおいては、軟口蓋が 3 例、食道 3 例、胃 3 例で結腸直腸 2 例、前立腺 2 例、乳房 2 例、甲状腺 1 例であった (表 3)。

口腔内多発癌は 2 例で、食道と軟口蓋の組み合わせが 3 例あった。口腔内多発癌のうち 1 例は右側舌縁部と右側歯肉に発生したもので、他の 1 例は右側舌縁部

表 2 発生部位

部 位	第 1 癌 (例)	第 2 癌 (例)	第 3 癌 (例)	計 (例)
舌	8	4	1	13
口 蓋		1		1
口 底	1	2		3
歯 肉		1		1
軟 口 蓋	1	4	1	6
甲 状 腺			1	1
食 道	3	2		5
胃	2	1		3
結腸・直腸		1	1	2
乳 房	2			2
前 立 腺	1	1		2
計	18	17	4	39

(悪性リンパ腫を除く)

表 3 口腔癌と他癌との組み合わせ

軟 口 蓋	3 例
食 道	3
胃	3
結腸・直腸	2
前 立 腺	2
乳 房	2
甲 状 腺	1
口 腔	2

食道・軟口蓋 3 例

表 4 多重癌における組織別組み合わせ

第一癌	第二、第三癌					計
	扁平上皮癌	腺 癌	乳頭癌	悪性黒色腫	悪性リンパ腫	
扁平上皮癌	9(2)	3(1)			1	16
腺 癌	3		(1)	1		5
乳頭腺管癌	1					1
計	15	4	1	1	1	22

() 第三癌

と左側口底に発生したものであった。

口腔癌 16 例のうち、口腔と軟口蓋を含む消化管との組み合わせが 13 例 (81.3%) を占め口腔と消化管以外の部位との組み合わせの症例は症例 No 8, 9, 17 の 3 例であった。

5. 組織型別組み合わせ

扁平上皮癌同士の組み合わせが 11 例と最も多く、次に扁平上皮癌と腺癌 7 例でその他悪性黒色腫、悪性リンパ腫、乳頭腺管癌、乳頭癌各 1 例であった(表 4)。

6. 診断

第一癌で当科初診となった症例は 10 例で、第二癌で当科初診となった症例は 8 例、第三癌で当科初診となった症例はなかった。

当科初診までの経路は(表 5)、18 例中 14 例 (77.8%) が他院または他院当科よりの紹介である。自ら症状を自覚し当科を受診した症例は 3 例 (16.7%) にすぎずその他の 1 例は他院にて診断、治療開始後患者の都合で当院受診したものであった。症例 1 の第二癌、第三癌ともに当科経過観察中の患者の訴えを担当科で精査したところ癌が発見され、症例 10 は当科で行った便潜血反応検査結果が癌発見のきっかけとなった。症例 7, 11, の第二癌の軟口蓋癌は、第一癌経過観察中当科で発見、治療した。また、症例 9 の甲状腺癌は頸部超音波検査で発見した。

7. 嗜好 (表 6)

発癌までの喫煙、飲酒についての有無を見てみると喫煙歴のみありが 2 例 (11.1%)、飲酒歴のみありが 1 例 (5.6%)、喫煙歴飲酒歴ともありが 8 例 (44.4%) であった。

8. 家族歴 (表 7)

患者の 3 親等以内に癌の既往のあった症例は、8 例 (44.4%) であった。

9. 転帰 (表 8)

生存 6 例 (33.3%)、死亡 12 例 (66.7%) であった。生存例 6 例のうち 5 例は治療が終了し、腫瘍なく生存中の症例で 1 例は三重癌症例で担癌状態であった。死亡例 12 例のうち原病死が 9 例、死因不明が 3 例であった。原病死 9 例のうち二重癌では第一癌死が 1 例、

表 5 当科初診までの来院経路

第一癌当科初診 (10 例)	
他院よりの紹介	5 例
当院他科受診中他科より紹介	2
自ら受診	2
その他	1
第二癌、第三癌当科初診 (8 例)	
第一癌経過観察中当院他科より紹介	5 例
第一癌経過観察中他院より紹介	2
自ら受診	1

表 6 多重癌患者における嗜好

喫煙歴のみ	18 例中 2 例 (11.1%)
飲酒歴のみ	1 例 (5.6%)
喫煙歴飲酒歴あり	8 例 (44.4%)
喫煙歴飲酒歴なし	5 例 (27.8%)
不 明	2 例 (11.1%)
計	18 例 (100%)

表 7 多重癌患者の家族歴

3 親等以内に癌患者のいた症例	8 例 (44.4%)
いない症例	9 例 (50.0%)
不 明	1 例 (5.6%)

表 8 転 帰

生存 6 例	腫瘍なく生存 5 例
	担 癌 1 例
死亡 12 例	原病死 9 例 (手術死 1 例を含む)
	不 明 3 例

第二癌死が5例で、三重癌では担癌状態の1例を除く3例が第三癌が制御できずに死亡していた。

また、死亡時期があきらかな症例11例の第一癌診断からの生存期間は、最短2年2か月最長14年0か月で平均約6年4か月であった。

考 察

重複癌は1889年 Billroth⁴⁾ によって初めて報告され、その後1932年 Warren and Gates¹⁾ がその基準が厳格すぎると指摘して以来、彼らの定義が一般的に用いられている。すなわち 1) 各腫瘍のそれぞれが一定の悪性像を呈している。2) 各腫瘍は互いにはなれた部位にある。3) 一方の腫瘍が他方の転移ではない。の3条件である。そして1961年には Moertel ら⁵⁾ により同一組織、同一臓器、異組織、異臓器を区別して登録することが提案され多発癌と重複癌の概念が分類に取り入れられた。その後も定義に関しては、さまざまな意見が提案されているが、今回われわれは、多発癌重複癌を合わせて多重癌とし日山らの報告³⁾ を参考とし分類の基準とした。

1. 発生頻度について

全悪性腫瘍に対する重複癌の頻度は、剖検例で1.2~5.7%^{1,6-9)}臨床的に1.5~5.1%^{5,10,11)}の報告があり、年々増加傾向にあるといわれている。頭頸部腫瘍における重複癌の頻度は2.1~20.9%^{2,11-18)}と一般に高く、さらに口腔原発悪性腫瘍の重複癌の頻度は、6.3~8.7%¹⁹⁻²²⁾とやはり高い傾向にある。今回のわれわれの結果では、口腔外科領域における重複癌の頻度は129例中多発癌2例を除く16例12.4%であった。頭頸部領域の悪性腫瘍の中でも、口腔軟口蓋癌は早期発見しやすく制御率が良好であることから頻度は高いと考えられる。

口腔内多発癌に対する頻度の報告は、1.6%~10.0%^{23,26)}と幅がある。これは口腔領域での多発癌の判定が困難であり、その判定基準もまちまちであるためのものである。今回の報告では、口腔と軟口蓋に発生したものは多発癌とせずに重複癌とした。

当科においては、口腔内多発癌は129例中2例1.6%と諸家の報告よりも低い値となった。

性差は重複癌全体では、男性に多いという報告^{7-9,27,28)}や女性に多いという報告^{1,29)}があるが、頭頸部悪性腫瘍における重複癌においては女性より男性が2~3倍多いという報告が多く、今回われわれの症例では男性14例女性4例で3.5:1とやはり男性に多かった。しかし Fitzpatrick ら³⁰⁾によれば重複癌発生の相対的危険率は男性2.32に対し女性2.89と女性に高率であり、今後は、頭頸部腫瘍における重複癌の性差は変わるであろうと述べている。

癌発生の年齢分布においては40台から60台に多く

一般の癌の発生年齢と同様であったが、口腔領域における報告では近藤ら¹⁹⁾が60台と70台がもっとも多く全体の2/3を占めていたとしている。深田ら³¹⁾は50台から70台で83.3%を占め平均年齢61.5歳であったと報告し、領家ら³²⁾は51歳以上が全体の86%を占めていたと報告している。自験例においては平均年齢57.1歳であった。しかし高齢者の増加や治療成績の向上により今後さらに重複癌年齢は上昇すると考えられる。

2. 発生部位とその組み合わせ

悪性腫瘍が多重した部位でもっとも多かったのは、舌の13例(33.3%)であるがこれは口腔領域においての悪性腫瘍の発生は舌が23.7~58.1%³³⁻³⁷⁾と多いことによると考えられる。症例No.12は第一癌の診断から8年9か月後頸部リンパ節転移を疑い頸部廓清術を行ったところ悪性リンパ腫の病理診断を得、加療となったため統計から除外した。

多重部位の組み合わせにおいて、Vrabec³⁸⁾は口腔癌との重複部位は口腔31.5%、肺40.5%、食道27.1%と報告しているが、食道や胃との重複が多いとする報告が多い。今回われわれの結果でも軟口蓋、食道、胃の順で多く口腔癌と消化管の組み合わせが全体の81.3%を占めた。これは cancerous field の概念を裏付ける結果となった。

症例No.14,16の口腔多発癌症例においては、いずれも扁平上皮癌で同側の舌と歯肉、舌と口底と近接した部位に発生しているため、癌の隣接浸潤も否定できないが腫瘍間に十分な距離の健康粘膜が存在していたため、口腔内多発癌とした。

3. 発生機序

発生機序に関して竹内ら³⁹⁾は、今までの報告をまとめ7つの因子に分類している。

- 1) 単に偶発的に発生するもの。
- 2) field carcinogenesis.
- 3) 遺伝因子、体質因子、ホルモン不均衡などの内因的要素。
- 4) ウイルス感染。
- 5) タバコ、アルコールなど食生活の環境因子。
- 6) radiation cancer.
- 7) 腫瘍免疫学的因子。

Kinzie ら¹⁷⁾は頭頸部の重複癌患者の70%以上がヘビースモーカーであることを指摘しているが、われわれは今回喫煙歴と飲酒歴、家族歴について調査した結果、喫煙歴のみあるもの11.1%、飲酒歴のみあるもの5.6%、喫煙歴飲酒歴ともありのもの44.4%であった。また家族の3親等以内に癌患者のいたもの44.4%であった。

この結果と癌の発生との関連については、症例数も少ないため結論を出すことは困難であるが、喫煙に関しては発癌との関連は高いと考えられる。

Field carcinogenesis の概念は、前述のごとく示唆することができると考える。

症例 No. 12 の第三癌は第一癌の放射線治療(組織内照射 84 Gy, 外部照射 49.4 Gy) 後 11 年 7 か月後に照射野内に発生していることから、放射線誘発癌の可能性も考えられた。放射線性誘発癌の定義は報告者によってまちまちであり Cahan ら⁴⁰⁾, Goolden⁴¹⁾, 山下ら⁴²⁾は放射線治療対象となった基礎疾患を良性腫瘍のみに限定している。悪性腫瘍においては酒井らの信頼度分類⁴³⁾があるが、それによれば本症例は発生臓器は異なるが組織系が同じであるので B 群 (Medium) にあたる。松本ら⁴⁴⁾は重複癌の場合は Goolden の定義に従わなくても差し支えないと述べており、第三癌が第一癌の放射線誘発である可能性は否定できない。

4. 転 帰

18 症例のうち 12 例が死亡している。死亡原因のあきらかな 9 例をみると、全例が原病死しており 9 例中 8 例が最終癌が制御できずに死亡していた。9 例中 6 例が最終癌を当科にて治療していた症例であるが、そのうち 1 例(症例 No. 4)は第二癌、第三癌は制御されていたにもかかわらず、第一癌の再発にて死亡した。最終癌が口腔軟口蓋以外の癌であった 2 例は、当科にて治療を行った癌は制御されていた。当科では第一癌で来院した場合、年齢 Stage などを考慮しながら根治的治療を目標としているが、第二癌以降においても第一癌が制御されている場合は、特に根治的治療を目標とするべきだと考えている。第二癌以降で根治的治療を断念した症例は、舌癌 T4 の症例 No. 17 と悪性リンパ腫の維持療法中の症例 No. 12 の第三癌の 2 例であった。症例 No. 16 は 80 歳と高齢であったが、第一癌(舌 T1N0M0)、第二癌(口底 T1N0M0)とも、レーザー手術で良好な結果を得ている。今後、重複癌は増加すると考えられるが、早期に発見されれば根治性は高いので十分な説明のうえ同意の得られる最良の方法を取るべきと思われる。

生存例は 6 例であり、第一癌治療中また治療後においても常に他臓器の重複癌の可能性を念頭におき厳重なる経過観察を行うべきだと考える。それには他科との協力体制が必要であり当科においては、特に消化器センターとの間で悪性腫瘍患者をルーチンに診察する体制をとっている。また近年、頭頸部腫瘍と食道や肺などを同時に内視鏡で精査する tripleendoscopy, panendoscopy などの報告^{20,30,45-48)}もあり、有用であろうと思われた。

結 語

1980 年 1 月から 1991 年 12 月までの 11 年間に東京女子医科大学口腔外科にて治療を行った悪性腫瘍 129 例のうち、3 重複 4 例と口腔内多発癌 2 例を含む 18 例

について検討を行った。

1. 口腔内多発癌は 2 例 (1.6%) 重複癌は 16 例 (12.4%) でそのうち 3 重複が 4 例 (3.1%) であった。
2. 年齢は 40 歳台から 60 歳台に多く、平均 57.1 歳であった。性別は、3.5:1 と男性に多かった。
3. 同時性の症例は 1 例で他の 17 例は異時性であり、その発生間隔は 2 か月から 8 年 9 か月であった。
4. 多重部位で最も多かった部位は、舌 13 例 (33.3%) であった。また口腔と消化管の組み合わせが 13 例 (81.3%) を占めた。
5. 癌治療にあたっては、常に他臓器の重複癌を念頭におき他科との連携も含め、厳重なる経過観察が必要と考えられた。

引 用 文 献

- 1) Warren, S. and Gates, O.: Multiple Primary malignant tumors a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16: 1358-1414 1932.
- 2) 喜多みどり, 大川智彦: 頭頸部腫瘍における重複癌の臨床. *KARUKINOS* 3: 985-990 1990.
- 3) 日山興彦, 花井 彩, 他: 重複がんの疫学—その把握とがん登録—. *癌の臨床* 30: 1499-1506 1984.
- 4) Billroth, T.: *Allegeine Chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlegungen: Ein Handbuch für Stundirende und Ärzte.* Auf 1. G. Reimer, Berlin, p 980-987, 1889.
- 5) Moertel, C. G. and Dockerty, M. B.: Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 14: 221-248 1961.
- 6) 森 亘: 時代並びに年齢的に眺めた癌の統計的観察. *日病会誌* 46: 1-19 1957.
- 7) 赤崎兼義, 若狭治毅, 他: 原発性重複癌について. *日本臨床* 19: 1543-1551 1961.
- 8) 馬場謙介, 下里幸雄, 他: 重複癌の検討とその問題点. *癌の臨床* 17: 424-436 1971.
- 9) 中村恭二, 相沢 幹: 組み合わせよりみた重複癌の検討—重複癌 1121 例の分析—. *癌の臨床* 18: 662-666 1972.
- 10) 谷村繁雄, 米山武志, 他: 重複癌の診断, 治療及び予後. *日癌治* 17: 2001-2007 1982.
- 11) 大川智彦, 喜多みどり, 他: 頭頸部癌における重複癌症例の検討. *日癌治*: 957-965 1989.
- 12) 川本誠一, 池田 恢, 他: 頭頸部癌症例における重複癌—重複部位・頻度など統計的考察—. *癌の臨床* 28: 1-7 1982.
- 13) 宮原 裕, 吉野邦俊, 他: 喉頭癌における重複癌. *癌の臨床* 28: 191-195 1982.
- 14) 犬山征夫, 斎藤成司, 他: 当教室における重複悪性腫瘍の統計的観察. *日耳鼻* 2: 69-82 1979.
- 15) Mark, P. F. and Schechter, F. G.: Multiple primary carcinomas of the head, neck and lung. *Ann Thoracic Surg* 33: 324-332 1982.

- 16) Hordijk, G. J. and Jong, J. M. A. : Synchronous and metachronous tumors in patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 93 : 619-621 1983.
- 17) Kinzie, J. J., Evance, R. B., et al. : Double and multiple cancers in an adult head and neck radiation therapy clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10 : 2037-2039 1984.
- 18) 小野 勇 : 重複癌—その診断・治療—頭頸部領域と他臓器. *最新医学* 8 : 1711-1715 1985.
- 19) 近藤 功, 清水洋子, 他 : 口腔領域が関係した重複癌の2症例と統計的観察. *神奈川歯学* 16 : 571-584 1982.
- 20) 高橋 弘, 岡部治男, 他 : 口腔と他臓器の重複悪性腫瘍について—一部検例による検討—. *癌の臨床* 25 : 267-272 1979.
- 21) 亀山忠光, 竹中将純, 他 : 重複癌の5例とFollow-upの実態. *口科誌* 33 : 134-139 1984.
- 22) Moertel, C. G. and Foss, E. L. : Multicentric carcinomas of the oral cavity. *Surg Gyn and Obst* 106 : 652-654 1958.
- 23) 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.
- 24) 大矢亮一, 池村邦男, 他 : 口腔内多発癌および他臓器との重複癌(抄). *口科誌* 35 : 1125-1126 1985.
- 25) Sharp, G. S., Bullock, W. K., et al. : Multiple oral carcinomas. *Cancer* 14 : 512-516 1961.
- 26) 小宮善昭, 岩本昌平, 他 : 口腔領域における重複癌の自験12症例. *日口外誌* 33 : 458-463 1987.
- 27) 佐々木迪郎, 草野満夫, 他 : 重複癌—最近の本邦報告例の検討—. *北海道外科雑誌* 17 : 221-229 1972.
- 28) 中津喬義, 大槻道夫, 他 : 原発性重複癌について. *臨外* 19 : 457-467 1964.
- 29) 加賀美芳和, 桜井智康, 他 : 重複癌症例の検討. *癌の臨床* 26 : 896-899 1980.
- 30) Fitzpatrick, P. T., Tepperman, B. S., et al. : Multiple primary squamous cell carcinomas in the upper digestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10 : 2273-2279 1984.
- 31) 深田孝宏, 原田利夫, 他 : 口腔と結腸の重複癌症例ならびに本邦における口腔領域重複悪性腫瘍の統計的観察. *日口外誌* 33 : 95-100 1987.
- 32) 領家宏, 尾崎登喜雄, 他 : 重複悪性腫瘍の2例ならびに文献的考察. *口科誌* 28 : 503-519 1979.
- 33) 上野 正 : 口腔癌の治療に関する研究. *口病誌* 36 : 4-19 1969.
- 34) 堂原義夫, 川原清秀, 他 : わが教室における過去10年間の顎口腔領域悪性腫瘍の臨床統計的観察. *日口外誌* 25 : 548-558 1979.
- 35) 亀山孝光, 竹中将純, 他 : 当教室における過去10年間の悪性腫瘍患者の臨床統計的観察. *日口外誌* 29 : 1738-1746 1983.
- 36) 大山 茂, 福島 渉, 他 : 顎口腔領域悪性腫瘍の臨床的研究—第一報—口腔癌(扁平上皮癌)の臨床統計的観察—. *日口外誌* 33 : 748-752 1987.
- 37) 佐野和生, 井口次夫, 他 : 口腔領域扁平上皮癌の臨床病理的観察—組織像との関連を中心として—. *日口外誌* 33 : 1-9 1987.
- 38) Vrabec, D. P. : Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol* 88 : 846-854 1979.
- 39) 竹内 寛, 杉本喜朗 : 当科における13年間の重複癌の統計. *耳喉* 51 : 723-731 1979.
- 40) Cahan, W. G., Woodard, H. Q., et al. : Sarcoma arising in irradiated bone, report of eleven cases. *Cancer* 1 : 3-29 1948.
- 41) Goolden, A. W. G. : Radiation cancer, a review special reference to radiation tumors in the pharynx, larynx and thyroid. *Brit J Radiol* 30 : 626-640 1957.
- 42) 山下久雄, 綱野三郎, 他 : 放射線癌 (Radiation Cancer)—頸部および咽頭の非癌疾患の放射線治療に起因したと思われる発癌例. *癌の臨床* 7 : 361-368 1961.
- 43) 酒井邦夫, 日向 浩, 他 : 放射線治療後の発癌に関する全国調査成績. *日医放線会誌* 41 : 24-32 1981.
- 44) 松本和彦, 船坂宗太郎, 他 : 頭頸部における重複癌4症例—長期のTime lagを持った2症例を中心として—. *耳喉* 53 : 359-365 1981.
- 45) Gluckman, J. L. : Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. *Arch Otolaryngol* 105 : 597-598 1987.
- 46) Maisel, R. H. and Vermeersch, H. : Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Ann Otol* 90 : 4460-4464 1981.
- 47) Athinson, D., Fleming, S., et al. : Triple endoscopy. *Am J Surgery* 144 : 416-419 1982.
- 48) Black, R. J., Gluckman, J. L., et al. : Multiple primary tumors of the upper aerodigestive tract. *Clin Otolaryngol* 8 : 277-281 1983.