症 例

重複癌36例の検討

広島大学第2外科

中 塚 博 文 黒 田 義 則 奥 道 恒 夫
西 亀 正 之 江 崎 治 夫A STUDY ON 36 PATIENTS WITH MULTIPLE PRIMARY
MALIGNANT NEOPLASMSHirofumi NAKATSUKA, Yoshinori KURODA, Tsuneo OKUMICHI,
Masayuki NISHIKI and Haruo EZAKI

2nd Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

われわれは1968年から1980年12月までに、36例の重複癌症例を経験した。うち1例は3重複癌で、他は全て2重複癌であった。また8例は広島での原爆被爆者であった。

重複癌の判定は Warren および Gates の定義を採用し、第1癌と第2癌の発現間隔が1年未満の症例を同時性、1年以上を異時性とした。15例が同時性、21例が異時性であった。

教室において、上記13年間における悪性腫瘍症例のうち、大腸201例中11例(5.5%)、甲状腺253例中12例(4.7%)肺181例中8例(4.4%)乳腺166例中5例(3.0%)胃619例中12例(2.0%)に重複癌を認めた。

好発年齢は男性70歳代、女性60歳代で、男女比は1:1.4で女性に多かった。

発現間隔は平均4年3カ月で、男女別では女性に長い傾向がみられた。また原爆被爆者8例の平均が6年10カ月と長かった。

臓器別症例数は、第1癌では甲状腺7例、子宮4例、乳腺3例で消化器系は胃4例、大腸4例であった。一方第2癌では、胃7例、大腸7例、食道2例、肝1例、脾1例と消化器系が多く全体の50%を占め、また肺6例、甲状腺5例であった。

第1癌と第2癌の組み合わせは、同一系統臓器に多い特徴は認められなかった。なお36例中25例(69%)に消化器系の癌の関与を認めた。

予後は単発癌に比べ特に不良とは言えず、異時性が同時性よりやや良好であった。

悪性腫瘍の発生機序としては、発癌物質や発癌ウィルス、放射線等の外来性の刺激と、遺伝、体質、免疫などの宿主側の因子が考えられ、種々の検討が行なわれているのが現状である。

われわれは、重複癌36例中8例に広島での原爆被爆者を認めたので、これらを含め若干の文献的考察を加え報告した。

結 言

近年、悪性腫瘍に対する診断技術、治療法の進歩向上、また平均寿命の延長により、同一個体に重複して発生する悪性腫瘍の報告が増加している。

1879年に Billroth¹⁾ はじめて重複癌症例を報告し

て以来、現在その判定基準としては、1932年に Warren および Gates²⁾ が定めた、1)各腫瘍は一定の悪性像を示し、2)相互に離れた部位に存在し、3)一方が他方の転移でないという criteria が一般によく用いられている。

われわれは、1968年から1980年12月までの13年間に、36例の重複癌症例を経験し、またこのうちの8例に、広島での原爆被爆者を認めたので、これらを含め若干の文献的考察を加え報告する。

1. 症 例

重複癌の判定基準は Warren および Gates²⁾の定義を採用した。ただし同一臓器に発生した多発性の癌は、判定困難な症例が多く除外した。発現間隔については1年未満の症例を同時性、1年以上の症例を異時性とした。重複癌症例36例中、同時性が15例、異時性が21例であった。また1例のみが3重複癌で、他は全て2重複癌であった。

2. 成 績

1) 悪性腫瘍患者総数 (表1)

1968年～1980年12月までの13年間に、教室における悪性腫瘍患者数の合計は1757例で、また主な臓器別症例数としては、胃癌619例、甲状腺癌253例、大腸癌201例、肺癌181例、乳癌166例の順になっている。

2) 重複癌発生数と発生部位

上記13年間の重複癌症例は36例で、悪性腫瘍患者総数に対し、2.1%の割合であった。また、この期間における悪性腫瘍患者総数と重複癌症例数の年度別推移をみると、明らかな重複癌症例の増加傾向を認める (図1)

つぎに発生部位としては (表2) 第1癌では消化器系以外では甲状腺7例、子宮4例、乳腺、膀胱、皮膚がそれぞれ3例で多くを占め、一方消化器系は胃4例、大腸4例で、36例中8例 (22%) であった。第2癌では、胃7例、大腸7例、食道2例、肝1例、膵1例と

表1 臓器別悪性腫瘍数

臓 器	症 例 数	
胃 癌	619	35.2 %
甲 状 腺 癌	253	14.4 %
大 腸 癌	201	11.4 %
肺 癌	181	10.3 %
乳 癌	166	9.5 %
膵 癌	84	4.8 %
胆 道 癌	77	4.4 %
食 道 癌	65	3.7 %
肝 癌	23	1.3 %
そ の 他	88	5.0 %
計	1757	100.0 %

広大2外科 (1968～1980年)

図1 当科における重複癌の年度別推移 (広大2外科)

表2 重複癌の発生部位別症例数

部 位	第1癌	第2癌	第3癌	計
甲 状 腺	7 (6)	5 (4)		12 (10)
大 腸	4 (1)	7 (4)	1 (0)	12 (5)
肺	4 (1)	7 (4)		11 (5)
膀 胱	2 (0)	6 (2)		8 (2)
乳 癌	3 (2)	3 (1)		6 (3)
子 宮	3 (3)	2 (2)		5 (5)
皮 膚	4 (4)	1 (1)		5 (5)
食 道	3 (2)			3 (2)
咽 頭		2 (2)		2 (2)
咽 頭	1 (1)	1 (0)		2 (1)
肝 癌	2 (0)			2 (0)
膵 癌		1 (1)		1 (1)
副 鼻		1 (0)		1 (0)
副 鼻	1 (0)			1 (0)
淋 巴 節	1 (0)			1 (0)
リンパ節	1 (1)			1 (1)
計	36 (21)	36 (21)	1 (0)	73 (42)

() 内は女性

消化器系が多く全体の50%を占め、その他、肺6例、甲状腺5例、膀胱3例であった。また第3癌は胃が1例であった。

3) 年齢、性別分布 (図2)

重複癌の第2癌発見時の平均年齢は62.6歳で男性64.3歳、女性61.3歳であった。また、年齢分布は50歳代6例 (16.7%)、60歳代11例 (30.1%) 70歳代13例 (36.1%) で、高齢になるに従って症例数が多くなっている。また、同時性15例の平均が58.0歳、異時性21例の平均が65.8歳であった。なお、最高齢者は78歳の男性、最年少者も37歳の男性であった。

つぎに、男女比では、男性15例 (41.7%)、女性21例 (58.3%) と女性に多かったが、発現間隔で比較してみると、同時性では、男性8例、女性7例でむしろ男性に多く、異時性では、男性7例、女性14例で、女性が2倍となっていた。

4) 発現間隔 (表3)

重複癌36例の平均発現間隔は4年3カ月であるが、男女を比較すると、男性では5年以上が15例中2例

図 2 重複癌36例の年齢性別分布

表 3 重複癌の男女別発現間隔

発現間隔	男	女	計
1 年未満	8	7	15
～ 5 年	5	6	11
～ 10 年	2	2	4
10 年以上	0	6	6
計	15	21	36

(13.3%)であるのに比し、女性は21例中8例(38.1%)となっており、女性に長い傾向がみられる。なお、最長は76歳の女性で第1癌が子宮癌、第2癌が甲状腺癌

で、間隔は18年であった。

5) 臓器別組み合わせ (表 4)

臓器別組み合わせについては、大腸と膀胱、甲状腺と子宮の組み合わせがそれぞれ3例、また甲状腺と大腸、甲状腺と肺、大腸と肺、胃と乳腺、胃と喉頭を2例ずつ認めるのみで他の組み合わせは1例ずつであった。また、消化器系同志の組み合わせは4例のみで、同一系統臓器に多い特徴は認められなかった。

6) 予後

重複癌36例中、第2癌治療後3年以上観察し得た症例についてその生存率をみると、同時性が6例中3例(50%)、異時性が14例中8例(57.6%)であり、また同様に5年生存率では、同時性が3例中1例(33.3%)、異時性が9例中6例(66.6%)で、異時性が比較的良好であった。また、最長生存例は甲状腺癌と胃癌の組み合わせの女性で10年1カ月であった。

7) 原爆被爆者の重複癌 (表 5)

重複癌36例中、8例が広島での原爆被爆者であった。8例中5例の被爆地が爆心地より2 km 以内のいわゆる近距離被爆者であった。男女比は3:5で女性に多く、年齢分布は、最年少40歳、最高齢76歳で平均63.8歳であった。また、発現間隔は平均6年10カ月と長かった。臓器別発生数は甲状腺4例、大腸3例、子宮3例、その他はそれぞれ1例ずつであった。臓器別組み合わせは、甲状腺と子宮の組み合わせが2例認められた。予後は第2癌治療後3年以上観察し得た例についての生存率が7例中5例(71.4%)と良好であった。

表 4 重複癌の臓器別組み合わせ

第1癌 \ 第2癌	咽頭	食道	胃	大腸	肝	肺	肺	甲状腺	乳腺	膀胱	子宮	計
咽頭			1									1
胃				1		1	1			1		4
大腸				1			1			2		4
喉頭	1		1 (1)									2 (1)
肺				1				1				2
甲状腺		1	1	2			1		1		1	7
乳腺			2				1					3
膀胱				1			1	1				3
子宮		1					1	2				4
皮膚			1					1	1			3
その他			1	1	1							3
計	1	2	7 (1)	7	1	1	6	5	2	3	1	36 (1)

() 内は3重複癌

表 5 原爆被爆者の重複癌症例

症例	年令 性	第 1 癌	第 1 癌 発症年 月	第 2 癌	発現間隔	被爆地	予 後
①	76 女	子 宮 癌	1956年	甲状腺癌	18年	4 km	5年7カ月死亡
②	40 女	甲状腺癌	1963年1月	乳 癌	12年	1.3 km	5年6カ月生存
③	66 女	子 宮 癌	1965年12月	食 道 癌	7年2カ月	1.8 km	6年10カ月死亡
4	61 女	甲状腺癌	1969年8月	直 腸 癌	7年8カ月	2 km	2年6カ月死亡
5	74 男	結 腸 癌	1972年2月	肺 癌	8年	1.4 km	1カ月死亡
6	53 男	皮 膚 癌	1973年6月	胃 癌	1年8カ月	2 km	5年8カ月生存
7	72 女	甲状腺癌	1976年8月	子 宮 癌	1カ月	3 km	4年2カ月生存
8	68 男	直 腸 癌	1977年4月	膀 胱 癌	同 時	5 km	1年 死亡

(被爆地は爆心地よりの距離)(1980年12月)

表 6 重複癌の発生頻度

臨 床 例			剖 検 例		
報 告 者	発表年	頻 度	報 告 者	発表年	頻 度
北 畠 ⁶	1960	0.59%	赤 崎 ¹⁰	1961	1.56%
山 下 ⁷	1963	0.33%	森 ¹⁷	1963	2.4%
龍 村 ⁸	1979	8.1%	若 林 ¹¹	1971	5.8%
阿 南 ¹⁴	1980	2.1%	平 田 ¹⁸	1973	2.5%
西 土 井 ⁹	1981	2.3%	中 上 ¹³	1980	2.80%
Hurt ¹⁵	1933	3.3%	Warren ²	1932	3.7%
Stalker ¹⁶	1939	4.5%	Fried ⁴	1958	1.54%
Moertel ⁵	1961	4.6%	Moertel	1961	10.6%

考 察

重複癌の定義

1879年 Billroth¹¹⁾は、二つの癌がそれぞれ異なった組織像を呈し、それぞれ異なった部位から発生し、それぞれの転移を有する症例を重複癌として報告した。その後 Billroth の定義は厳密すぎるとして、1932年に Warren および Gates²⁾は、一方が他方の転移である可能性が除外されればよいと判定基準を拡大した。現在この定義が一般によく用いられている。しかし、この定義にもあいまいな点が残されている。たとえば、同一臓器内での多発性腫瘍の問題がある。多発性骨髄腫や悪性リンパ腫を一腫瘍単位とみなすのには、まず疑問の余地はないであろう。しかし、胃や腸管、乳腺、また膀胱に複数個の独立した悪性腫瘍を認めた場合ただちに単一の悪性腫瘍と考えてよいのであろうか、Multicentric carcinogenesis はそれだけで、大きな問題であり、今回われわれは、同一臓器内に発生した複数個の癌は“多発癌”として一応除外した。

重複癌の発生頻度 (表 6)

悪性腫瘍に対する重複癌の発生頻度は、欧米の報告では、Warren²⁾3.7%、Watson³⁾2.5%、Fried⁴⁾1.54%、Moertel⁵⁾4.6% (臨床例)、10.6% (剖検例) になっており、また本邦においては、臨床例で、北畠⁶⁾0.59%、山下⁷⁾0.33%、龍村⁸⁾8.1%、西土井⁹⁾2.3%、剖検例では、赤崎¹⁰⁾1.56%、若林¹¹⁾5.8%、森¹²⁾3.3%、中上¹³⁾2.80%などとなっている。

以上のごとく報告者によりかなりの頻度の差が認められるが、これは採用した定義、報告年代、臨床例か、剖検例か、また各施設が取り扱う悪性腫瘍の種類、さらには治療方法等に起因しており、母集団の統計処理により大きな差異となっている。

年度別重複癌発生頻度：教室における重複癌症例には最近増加傾向が認められるが、剖検例で信頼度の高い日本病理剖検輯報により1960年～1977年までの18年間の重複癌症例の発生頻度を年度別に集計し、加えて総人口に対し65歳以上の占める割合を厚生白書により調査した(図3)。全悪性腫瘍症例に対する重複癌の比率は、1960年1.0%、1965年1.2%、1970年3.0%、1975年3.9%と着実に増加している。また同様に総人口に対する65歳以上のいわゆる高齢者の占める割合も1960年6.8%から1977年8.4%へと明らかな漸増傾向を示している。

このような近年における重複癌発生頻度の増加は、悪性腫瘍に対する診断技術、治療法の進歩向上により長期生存例の増加、また平均寿命の延長による高齢者の増加等に起因していると思われる。また第1癌に対する治療としての抗癌剤の投与、放射線照射が逆に第

図3 重複癌発生率と総人口に対する65歳以上の占める割合の年度別推移

2 癌の発生に影響を与えているとの報告¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾もあり、今後の検討が待たれる。

臓器別発生頻度：教室における重複癌の主な臓器別発生数と悪性腫瘍例数に対する割合は、大腸201例中11例(5.5%)、甲状腺、253例中12例(4.7%)肺181例中8例(4.4%)乳腺166例中5例(3.0%)胃619例中12例(2.0%)となっている。

臓器別発生頻度に関する報告²²⁾²³⁾は多数行なわれているが、剖検例と臨床例においてかなりの差が認められる。平田¹⁸⁾は、日本剖検輯報を用い1966年～1971年の6年間の集計を行なっているが、癌症例に対する重複癌症例の頻度の高い臓器として、甲状腺26.2%、前立腺15.7%、咽頭13.3%、皮膚13.1%等をあげている。またこれに続くものとして、腎10.7%、大腸7.5%、膀胱6.5%、子宮6.4%、乳腺6.1%、また胃は4.5%と報告している。しかし甲状腺、前立腺には潜在癌が含まれていることを考慮すべきであるとしている。また、山下⁷⁾は、1963年に癌研放射線科での臨床例を報告しているが、結腸5.9%、卵巣3.2%咽頭1.7%、甲状腺1.6%、上顎1.4%、胃1.3%、直腸1.2%が比較的高頻度の臓器となっている。最近、犬塚²⁵⁾らは大腸と合併する重複癌症例に増加傾向があると報告しており今後の推移に興味をもたれる。

重複癌の年齢別分布

重複癌の好発年齢については一般に50歳～60歳代にpeakがあるとの報告⁸⁾¹⁰⁾¹⁴⁾が多いが、教室の症例では平均年齢62.6歳で、男性は70歳代、女性は60歳代が最

も多く、全体としては60歳以上が36例中24例(66.7%)を占めていた。

以上のごとく重複癌の好発年齢は一般の悪性腫瘍に比べ、やや高齢層にずれており、女性は男性より若年傾向を認めるが、このことは加齢が重複癌発生に影響を与えているものと思われ、また性差については女性には、乳癌、子宮癌、甲状腺癌など比較的若年者に好発し、予後も良好な癌との合併がかなり存在すると思われる。男女比に関しては、北畠は3:2、赤崎は1.64:1、中上は1.7:1、Moertelは1.6:1と男性が高率となっている報告が大部分であるがWarrenは3:5平田は1:2と女性の多い報告もある。教室の症例では1:1.4と女性が多かったが、全悪性腫瘍中、甲状腺癌、乳癌の占める割合が高く、当施設の特徴があらわれていると考えられる。

重複癌の発現間隔

重複癌を発現間隔により、同時性、異時性と分類しているが、これは便宜上の基準である。間隔も山下は1ヵ月、Moertelは6ヵ月、西は1年未満を同時性としており、一定ではない。教室の症例については一応1年未満を同時性として報告した。教室における平均発現間隔は4年3ヵ月であるが、男女別に比較してみると、男性15例の平均が2年2ヵ月で女性21例の平均が5年11ヵ月であった。また馬場、阿南、西土井らの報告でも、女性の発現間隔が長くなっている。

次に教室の症例には8例の広島での原爆被爆者が含まれているが、この8例の発現間隔の平均は6年10ヵ

月と長くなっている。またこのうち3例は第1癌に対し、放射線治療が行なわれているが、この3例の発現間隔の平均が12年5カ月と、とくに長くなっている。文献的には、西森²⁷⁾らが長崎での原爆被爆者における重複癌症例の報告を行なっているが、被爆者は非被爆者に比べ、発現間隔が6カ月以上の異時性の症例が多いと述べている。

また、放射線治療歴を有する重複癌症例を三橋²⁸⁾らが報告しているが、第2癌の発生部位が放射線治療部位と一致する22例の発現間隔の平均が14.7年であるのに比し、照射部位と第2癌の発生部位が異なっている12例の平均は5.8年であったとしている。

教室での症例数は少ない為、推測の域をでないが、放射線被爆が第2癌誘発に何らかの影響を与えているものと思われる。また少なくとも臨床医は、被爆歴を有する人々に対しては、発癌を念頭において長期の経過観察を続ける必要があると思われる。

重複癌の組み合わせ

重複癌の組み合わせについては、Cook²⁹⁾、中村ら³⁰⁾が詳細な報告を行なっているが、Cookは、1940年～1963年の23年間に於ける393例の重複癌症例を検討し、肺と喉頭、膀胱尿管と前立腺、また女性性器相互といった解剖学的あるいは内分泌学的に関連した臓器間の組み合わせが多いと報告している。中村らは、1958年～1969年の12年間について日本剖検輯報より1,121例の重複癌を抽出し、その組み合わせを検討しているが、本邦では一般の単発癌の発生頻度を反映して消化器系の組み合わせ、中でも胃癌との合併が多く、続いて肺癌、甲状腺癌、食道癌、子宮癌、肝癌等との合併が多いとしている。しかしCookの設定したpairingを肯定する相関関係は認められなかったとしている。

教室の症例でも、同一系統臓器に多い特徴は認められなかったが、36例中25例(69%)に消化器系の癌が関与していた。また、甲状腺癌との合併が36例中12例(33%)と多かった。

重複癌の発生機転

悪性腫瘍の発生機序としては、発癌物質や発癌ウィルス、放射線等の外来性の刺激と、遺伝、体質、免疫などの宿主側の因子が考えられる。重複癌の検討は、この複雑な発癌のメカニズムに何らかの示唆を与えるものとして注目されている。

われわれは8例の原爆被爆者重複癌を経験し、外来性刺激の1つである放射線の影響について若干の情報を得たが、浜田³¹⁾、若林ら¹¹⁾は広島での原爆被爆者、ま

た西森ら²⁷⁾は長崎での被爆者を検討し、非被爆者と比較して重複癌の発生率が高いと報告している。

また、MoertelらはMayo Clinicにおいて1944年～1953年の10年間に経験した1,909例の重複癌症例を報告しているが、その中で、第1癌に対する化学療法、放射線療法、外科的療法が、第2癌を誘発する可能性のあることを指摘している。さらに、Harris²⁰⁾により、“抗癌剤”の発癌性について報告がなされており、興味深い。

一方、Tondreau³²⁾、赤崎ら¹⁰⁾は重複癌患者の体質的因子を重要視しており、またLynch³³⁾らは癌家系の詳細な症例報告を行なっているが、教室の症例においては、36例中13例(36.1%)に3親等以内の癌の家族歴を認めている。

最近、重複癌患者の免疫能に関する研究が行なわれつつある。しかしDellon³⁵⁾らは42例の重複癌症例についてHL-A studyを行なったが特定の組織適合抗原の保有者に多いという有意の差は得られなかったと報告している。しかし、現在進歩の著しい研究分野であり、さらに進んだ検討が期待される。

またSpratt³⁶⁾らは重複癌の発生を単に加齢現象と関連づけているが、現在日本の人口構成は高齢者が増加する傾向にあり、わが国においても関心の深い事項である。

結 語

1) 教室において1968年～1980年12月までに36例の重複癌症例を経験した。うち8例が、広島での原爆被爆者であった。この期間における悪性腫瘍患者総数は1,757例で、重複癌症例は総数の2.1%の頻度であった。

2) 臓器別頻度では大腸、甲状腺、肺に発生率が高かった。

3) 好発年齢は男性70歳代、女性60歳代で、男女比は1:1.4で女性に多かった。

4) 発現間隔は同時性15例、異時性21例で、平均4年3カ月であった。男女別には女性に長い傾向がみられ、また原爆被爆者8例の平均が6年10カ月と長かった。

5) 組み合わせには同一系統臓器に多い特徴は認められなかった。なお、36例中25例(69%)に消化器系の癌の関与を認めた。

6) 予後は単発癌に比べ、特に不良とは言えず、異時性が同時性よりやや良好であった。

7) 各癌疾患に対する治療成績の向上、また高齢者の増加により、重複癌発生率の上昇が今後予想される。

臨床医は第 1 癌の治療に際し、常に次発癌発生を念頭において放射線療法、化学療法、免疫療法を施行すべきである。

なお、本論文の要旨は第 43 回日本臨床外科医学会総会において発表した。

文 献

- 1) Billroth, C.A.T.: [文献 2) より引用]
- 2) Warren, S. and Gates, O.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Amer. j. Cancer*, 16: 1358—1414, 1932.
- 3) Watson, T.A.: Incidence of multiple cancer. *Cancer*, 6: 365—371, 1953.
- 4) Fried, B.M.: Primary multiple cancers. *Arch. Surg.*, 77: 730—741, 1958.
- 5) Moertel, C.G., Dockerty, M.B. and Baggenstoss, A.H.: Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer*, 14: 221—247, 1961.
- 6) 北畠 隆, 金子昌生, 木戸長一郎 他: 重複悪性腫瘍の発現頻度に関して, 癌の臨床, 6: 337—345, 1960.
- 7) 山下久雄, 網野三郎, 五味 誠 他: 多発性原発性悪性腫瘍, 特に重複癌について, 臨床放射線, 8: 797—806, 1963.
- 8) 龍村俊樹, 瀬川安雄, 中川正昭 他: 当院における重複癌症例の検討, 癌の臨床, 25: 1126—1130, 1979.
- 9) 西土井英昭, 岡本恒之, 木村 修 他: 重複癌 60 例の臨床的検討, 癌の臨床, 27: 693—697, 1981.
- 10) 赤崎兼義, 若狭治毅, 石館卓三: 原発性重複癌について, 日本臨床, 19: 1543—1551, 1961.
- 11) 若林俊郎, 井 洋平: 多発性腫瘍の研究, 日本公衆衛生雑誌, 18: 251, 1971.
- 12) 森田豊彦: 一般剖検における重複癌と肺癌を含むものの検討, 癌の臨床, 23: 1033—1041, 1977.
- 13) 中上和彦, 井藤久雄, 梶原博毅 他: 三重重複癌の 1 剖検例, 広島医学, 33: 1059—1065, 1980.
- 14) 阿南敏郎, 宮部雅次, 辻 秀男: 当科における重複癌 31 例の検討, 外科診療, 22: 697—701, 1980.
- 15) Hurt, H.H. and Broders, A.C.: Multiple primary malignant neoplasms. *J. Lab. Clin. Med.*, 18: 765—773, 1933.
- 16) Stalker, L.K., Phillips, R.B. and Pemberton, J. J.: Multiple primary malignant lesions. *Surg. Gynec. & Obst.*, 68: 595—602, 1939.
- 17) 森 亘, 足立山夫, 岡辺治男 他: 悪性腫瘍剖検例 755 例の解析, 癌の臨床, 9: 351—374, 1963.
- 18) 平田弘昭, 伊藤慈秀, 妹尾 巖 他: 原発性重複癌について, *Medical postgraduates*, 13: 498—508, 1975.
- 19) Chabner, B.A.: Second neoplasm, —A complication of cancer chemotherapy. *The New Engl. J. of Med.*, 294: 213—214, 1977.
- 20) Harris, C.C.: The carcinogenicity of anticancer drugs. *Cancer*, 37: 1014—1023, 1976.
- 21) Hutchison, G.B.: Late neoplastic changes following medical irradiation. *Cancer*, 37: 1102—1107, 1976.
- 22) 表原文多, 大城久司, 中川研一 他: 重複癌—胃癌と他臓器癌との重複例, 広島医学, 31: 776—780, 1978.
- 23) 丸林誠二, 藤原 博, 砂川保幸 他: 甲状腺癌と合併した他臓器重複癌, 癌の臨床, 23: 14—19, 1977.
- 24) 犬塚貞光, 高野平八郎, 平塚隆三 他: 重複癌の問題点, 外科, 39: 779—786, 1977.
- 25) 西 満正, 関 正威: 重複腫瘍の問題点—とくに胃癌を中心としての考察, 医学のあゆみ, 80: 188—192, 1972.
- 26) 馬場謙介, 下里幸雄, 渡辺 漸 他: 重複癌の統計とその問題点, 癌の臨床, 17: 424—436, 1971.
- 27) 西森一正, 宮崎純一, 滝口健郎 他: 長崎における原爆被爆者の悪性腫瘍, 特に重複癌について, 広島医学, 33: 298—305, 1980.
- 28) 三橋紀夫, 伊藤 潤, 新部英男: 重複腫瘍と照射歴との関連について, 日本医学放射線学会雑誌, 39: 243—251, 1979.
- 29) Cook, B.G.: A comparison of single and multiple primary cancers. *Cancer*, 19: 956—966, 1966.
- 30) 中村恭二, 相沢 幹: 組み合わせよりみた重複癌の検討, 癌の臨床, 18: 662—666, 1972.
- 31) 浜田忠雄, 石田 定: 被爆者にみられた重複癌について, 長崎医学会雑誌, 47: 311—318, 1972.
- 32) Tondreau, R.L.: Multiple primary carcinomas of the large intestine. *Amer. J. Roentgenol.*, 71: 794—807, 1954.
- 33) Lynch, H.T. and Krush, A.J.: Differential diagnosis of the cancer family syndrome. *Surg. Gynec. & Obst.*, 136: 221—224, 1973.
- 34) 藤井俊宏, 西亀正之, 奥道恒夫 他: 肺と他臓器との重複癌症例の検討, 日本胸部臨床, 40: 744—749, 1981.
- 35) Dellon, A.L., Chretien, P.B., Claude Potvin, et

al.: Multiple primary malignant neoplasms. A search for an immunogenetic basis. Arch. Surg., 110: 156—160, 1975.

36) Spratt, J.S. and Hoag, M.G.: Incidence of multiple primary cancers per Man-Year of follow up. Ann. Surg., 164: 775—784, 1966.