

下顎歯肉と食道に発生した同時性重複癌の1例

丹羽 崇¹, 上松 隆司¹, 堂東 亮輔¹, 高橋 美穂¹, 高田 匡基¹,
丸川 和也¹, 松尾浩一郎², 武田龍太郎³, 前島 信也⁴, 古澤 清文¹

¹松本歯科大学 口腔顎顔面外科学講座

²松本歯科大学 障害者歯科学講座

³信州大学医学部附属病院 第二内科

⁴松本歯科大学 内科学講座

A case of synchronous double primary cancer of the lower gingiva and esophagus

TAKASHI NIWA¹, TAKASHI UEMATSU¹, RYOSUKE DOTO¹, MIHO TAKAHASHI¹,
MASAKI TAKADA¹, KAZUYA MARUKAWA¹, KOICHIRO MATSUO²,
RYUTARO TAKEDA³, SHINYA MAESHIMA⁴ and KIYOFUMI FURUSAWA¹

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Matsumoto Dental University

²Department of Dentistry for the Handicapped, School of Dentistry, Matsumoto Dental University

³Second Department of Internal Medicine, Shinshu University Hospital

⁴Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Matsumoto Dental University

Summary

A case of synchronous double cancers of the lower gingival and esophagus in a 60-year-old man is presented. The patient's history, such as heavy smoking, overconsumption of alcohol suggested that he might have a high risk of synchronous double primary cancers. The lower gingival carcinoma was histologically diagnosed as squamous cell carcinoma and successfully treated with segmental mandibulectomy, radical neck dissection and reconstruction using free radial forearm flap. Gastrointestinal fiberscopy (GIF) was performed before treatment of the lower gingival cancer revealed esophageal superficial cancer. After the resection of lower gingival cancer and reconstruction, we conducted swallowing rehabilitation by the balloon method to widen the esophageal tract. Three months after completion of treatment for the lower gingival cancer, endoscopic submucosal dissection (ESD) for large superficial cancer of the esophagus was performed. It is considered that examination of the upper gastrointestinal tract in the patients with oral and maxillofacial cancer by GIF and the postoperative swallowing rehabilitation were important for double primary cancers.

緒 言

異なる臓器にそれぞれ原発性の癌が存在するものを重複癌という。最近の診断技術の向上により重複癌の報告が年々増加している¹⁾。同時性重複癌ではそれぞれの臓器特異的な治療を適切に行うために適切な治療計画をたて、集学的治療を行う必要がある²⁾。口腔と食道の同時性重複癌では、ともに摂食嚥下に重要な役割を果たす臓器であることから手術方法や術後栄養管理に苦慮することがある。今回我々は下顎肉癌患者の上部消化管内視鏡検査 (upper gastrointestinal fiberoptic : GIF) によって食道粘膜に重複癌を検出し、集学的治療を行った1症例を経験したので文献的考察を加えその概要を報告する。

症 例

患者: 60歳, 男性

主訴: 下顎右側大白歯部歯肉の違和感

既往歴: 平成元年に十二指腸潰瘍で内科的治療を, 平成18年には左側上腕骨骨折のため非観血的整復固定術を受けている。Brinkman 指数³⁾は800でSake 指数⁴⁾は74.6であった。

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2009年3月に下顎右側白歯の動揺が生じたため近歯科を受診した。下顎右側第一・第二大白歯の抜歯術を受けたものの同部の歯肉腫脹と疼痛が改善されないため, 同月25日に松本歯科大学口腔外科を紹介され受診した。

全身所見: 体格中等度, 栄養状態は比較的良好であったが食欲は低下していた。

口腔外所見: オトガイ下部に1個, 右側顎下から上内頸静脈リンパ節領域に3個, 計4個の短径約10mmを超える, 類円形で弾性軟のリンパ節を触知した。発声, 構音, 下唇・オトガイ部皮膚の知覚, 顎運動, 嚥下運動に異常はみられなかった。

口腔内所見: 下顎右側第一・第二大白歯は欠損しており, 下顎右側犬歯から臼後部歯肉にかけて45mm×30mmの易出血性潰瘍を伴う肉芽型腫瘍を認めた(図1A)。右側臼後部から口蓋舌弓の一部には浮腫状紅斑とびらんがみられた。右側舌下腺は弾性硬で腫瘍に接していた。下顎右側犬歯と第二小白歯に動揺がみられた。

単純エックス線所見: 下顎右側第二小白歯遠心から第二大白歯部にかけて境界不明瞭な中間型の骨吸収像がみられ, 下顎右側第二大白歯部の骨吸収は, 下顎管に近接していた(図1B)。

超音波断層撮影(US)所見: オトガイ下部から右側顎下・上内頸静脈リンパ節にかけて短径10mmを超えるリンパ節が4個認められた。このうち上内頸静脈リンパ節領域の1個はリンパ門が不明瞭で短径が10mmであった。ドプラ法では僅かな血管走行の異常がみられ転移が疑われたものの, 血流信号の欠損やリンパ節辺縁部の血流信号の出現はみられなかった。これらのリンパ節の内部構造は壊死による無エコー域や角化による不定形高エコー域はみられなかった。また, 左側顎下リンパ節と上内頸静脈リンパ節にも反応性と思われる短径10mm以内のリンパ節腫脹がみられた。

造影CT所見: 下顎右側白歯部歯肉に僅かではあるが造影効果を示す腫瘍を認め, 下顎骨舌側の骨吸収は著名である。(図1C)。腫瘍は舌下腺に接しているものの明らかな連続性はみられなかった。両側顎下部, 上内頸静脈リンパ節に短径10mmを超える腫脹を認めるものの, rim enhancement はみられなかった。

PET/CT所見: 下顎右側白歯部と右側上内頸静脈リンパ節1個に2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose (FDG) の著しい集積を認めた(図1D)。他臓器には異常集積はみられなかった(図1E)。

GIF所見: ヨード染色法による色素内視鏡検査では胸部中部食道に1/2周性の0-IIb病変を認めた。食道USではT1a-LPM(M2)の深達度と考えられた。

口腔粘膜細胞診: Class V (下顎右側臼後部の肉芽型腫瘍部より擦過して採取)

臨床診断: 歯肉癌(下顎右側白歯部:T4aN2bM0, StageIVA), 食道癌(T1aN0M0, Stage0)

TNM分類およびStage分類は国際対癌連合(UICC)のTNM分類第6版(2002)に従う。

処置および経過: 2009年3月23日の初診時に施行した細胞診でClass Vと診断されたことから松本歯科大学病院内科および信州大学医学部附属病院内科に対診し治療方針を決定した。ヨード染色による食道色素内視鏡検査では早期食道表在癌と診

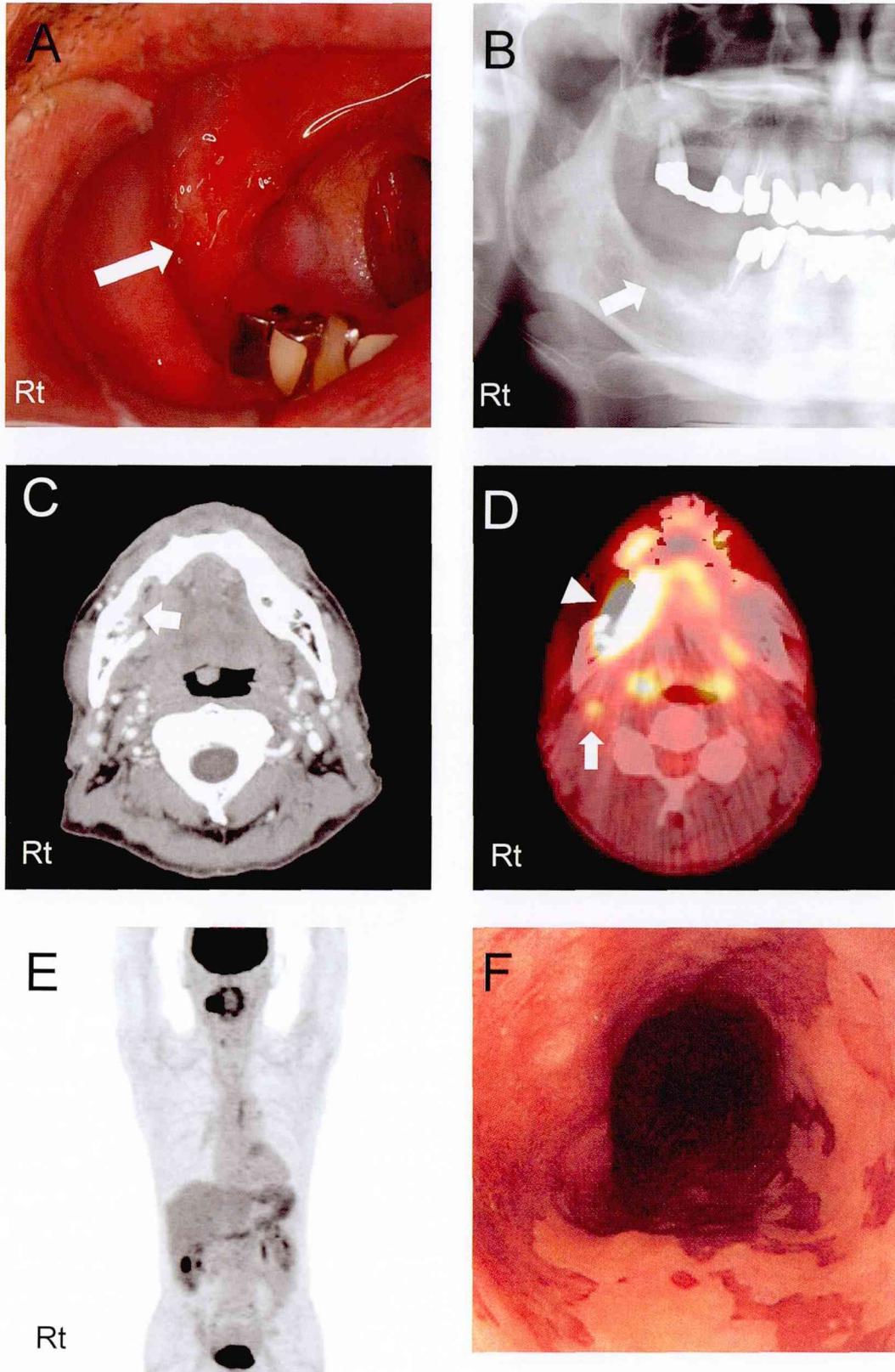


図1：初診時口腔内所見および術前検査

- A：初診時口腔内写真 下顎右側犬歯から臼後部にかけて45mm×30mmの易出血性潰瘍を伴う肉芽型腫瘤を認める。
- B：初診時パノラマエックス線撮影像 境界不明瞭な骨吸収像がみられ、一部は下顎管に近接している。
- C：造影CTエックス線像 下顎右側臼歯部歯肉に造影効果を示す腫瘤を認める。
- D：PET/CT（水平断像） 矢印は右側上内頸静脈リンパ節へのFDGの集積を、矢頭は歯肉の腫瘤部へのFDGの集積を示す。
Rt：右側を示す。
- E：PET/CT（正面全身像） 他臓器には異常集積はみられない。
- F：上部内視鏡像 胸部中部食道に1/2周性の表面平坦型病変を認め、食道USでは癌腫が粘膜固有層にとどまる深達度であった。

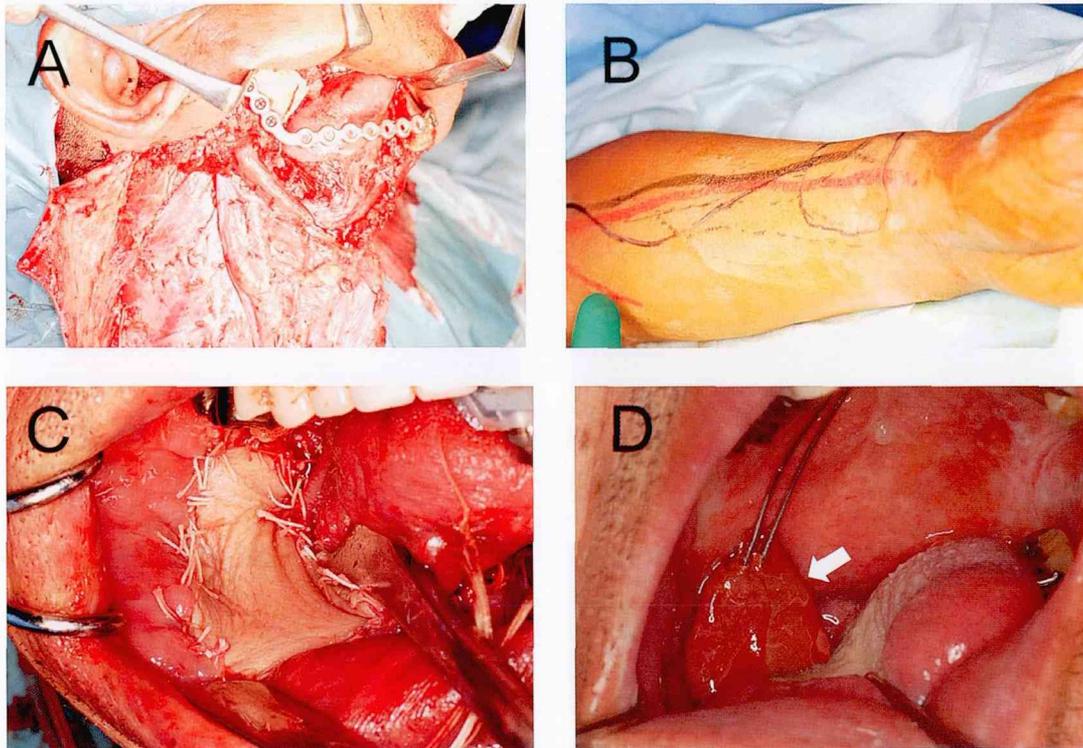


図2: 下顎歯肉癌の手術所見とスピーチエイドの装着

- A: 頸部郭清術後の下顎再建
下顎再建用プレートにより下顎再建を施行.
- B: 遊離前腕皮弁採取のデザイン
橈骨動脈, 橈骨静脈およびその伴行静脈から採取
- C: 遊離前腕皮弁移植
- D: スピーチエイドの装着 矢印は栓球を示す.
右側臼後部から軟口蓋部にかけての組織欠損部に装着.

断を得たことから局所進展が著しい下顎歯肉癌に対する外科手術を優先させ, その後食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を施行する予定とした. 同年4月21日, 全身麻酔下にて右側下顎区域切除術 (右側下顎犬歯~右側下顎枝部), 右側全頸部郭清術, 左側上頸部郭清術, 下顎再建用プレートによる下顎骨再建を行った (図2A). 左側前腕から採取した遊離前腕皮弁は橈骨動脈, 橈骨静脈およびその伴行静脈とともに採取し (図2B), 右側上甲状腺動脈, 右側外頸静脈にそれぞれ血管吻合術を施行して移植した (図2C). 切除された舌骨上筋群および舌骨下筋群は, 右側顎二腹筋前腹・後腹, 右側顎舌骨筋, 右側肩甲舌骨筋であった. 術後48時間で皮弁の血流不全を生じたため, 外頸静脈と前頸静脈に再血管縫合を行い, 術後感染予防としてアスピキシリン (ドイル®) 4g/日を投与した. 皮弁血流の再開はみられたものの同部に術後感染を生じたため

抗菌薬をリン酸クリンダマイシン (ダラシンS®) 1.2g/日に変更するとともに局所洗浄を行った. 感染菌の中には僅かではあるが緑膿菌が検出された. 栄養管理は, 術後3日から持続的経鼻経管栄養法を開始し, 口腔頸部瘻が閉鎖した術後10日目から初期嚥下訓練として口唇閉鎖, 舌運動, 氷なめ, 冷水飲み訓練を行った. 術後27日目に嚥下機能の低下と鼻咽腔閉鎖不全がみられたため, リラクゼーション, 筋訓練, アイスマッサージ, 声門越え嚥下, メンデルゾーン手技などで嚥下訓練を, 右側臼後部から軟口蓋部の組織欠損に対してはスピーチエイドを装着して (図2D) プロローイングなどの鼻咽腔閉鎖訓練を行った. 術後31日に嚥下造影検査 (Videofluorography: VF) にて食道入口部から上部食道に狭窄が認められたため狭窄部を機械的に拡張するバルーンカテーテル拡張嚥下訓練 (バルーン法) を開始した. 患者と家族に間欠的経口食道栄養法と胃瘻造設について説

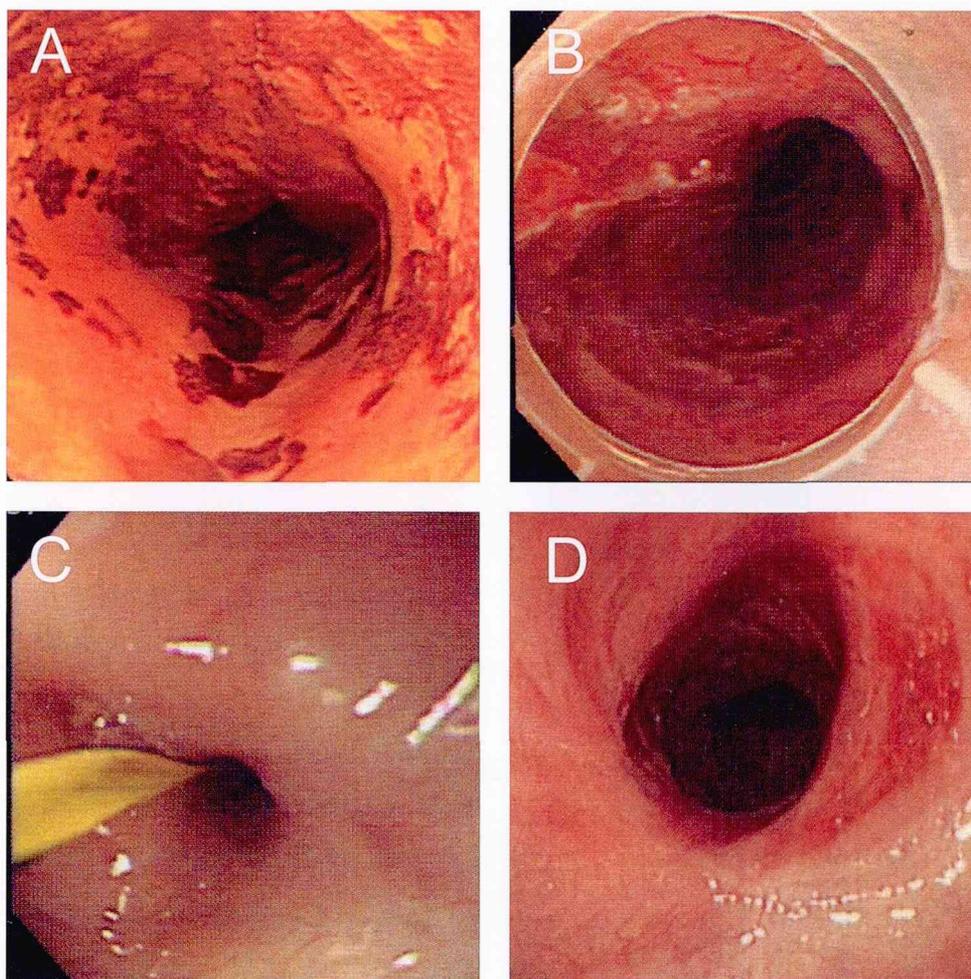


図3：GIF 所見

- A：ヨード染色による術前胸部中部食道所見，腫瘍部が不染帯として観察される。
 B：ESD 直後の GIF 所見
 C：食道狭窄部，狭窄部にバルーンを挿入
 D：バルーン法後の狭窄部の改善

明したものの，患者は経管栄養を希望し胃瘻造設の同意が得られなかったことから経管栄養を継続した．術後39日にはゼリー食が摂取可能となったが栄養管理のため胃管の留置が必要であった．術後44日のGIFでは，食道癌は1/2周性の表在平坦型で長径約50mmであった．喉頭挙上と嚥下動作は弱いながら確認されたが十分な摂食嚥下機能を獲得していないことから嚥下訓練と経管栄養法を継続した．術後59日にはミキサー食で経口摂取が可能となった．術後73日にヨード染色法による色素内視鏡検査で食道癌の再評価を行い，術前よりも広域で2/3周性の表在性食道癌〔肉眼型：0-IIb，深達度予測：M1-M2 (LPM)〕との診断を得た(図3A)．同年7月17日に食道癌の手術を目的に信州大学医学部附属病院第二内

科に転院し，同年8月11日にESDが施行された(図3B)．切除組織の病理組織検査では一部に粘膜下層(SM)浸潤がみられたが断端陰性であること，追加手術による嚥下機能含めQuality of life(QOL)を考慮して追加治療は行わず同月25日退院となった．ESD術後に胸部中部食道に全周性瘢痕・狭窄(図3C)が認められたため内視鏡下でバルーン法による食道拡張訓練を行い13.5mmの拡大が得られた(図3D)．現在外来で経過観察中であるが，術後6カ月を経過した現在，食道狭窄が改善され，癌腫の再発はみられない(図4A, B)．

病理組織診断：高分化型口腔扁平上皮癌(図4C)，高分化型食道扁平上皮癌

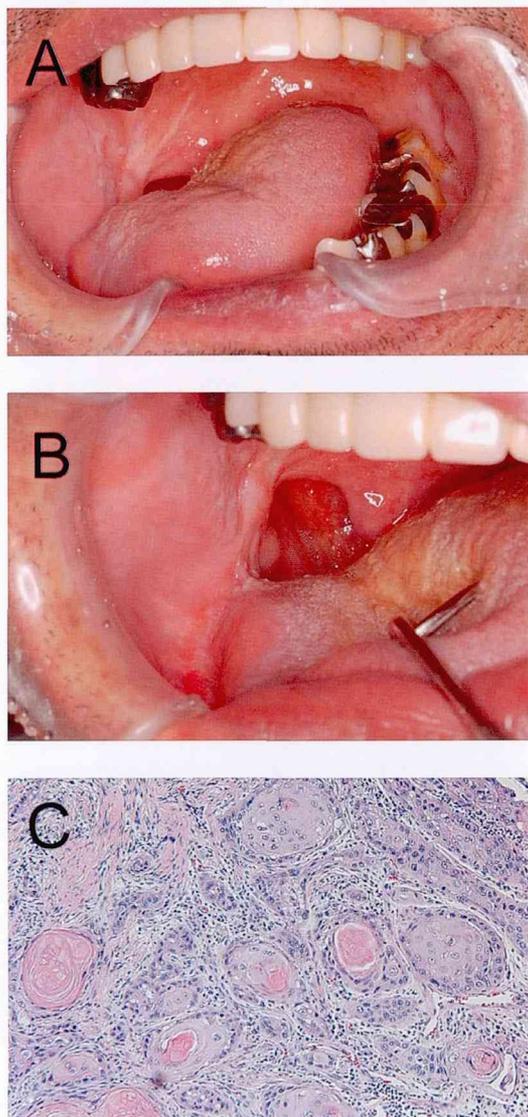


図4: 術後口腔内所見と切除標本の病理組織所見
 A: 術後6カ月の口腔内所見
 瘢痕形成による舌体部の患側偏位がみられる。
 B: 術後6カ月の右側口狭部の所見
 口狭部から側咽頭部粘膜に瘢痕形成がみられる。
 C: 病理組織染色 (HE 染色) 所見
 不規則な胞巣をつくり角化がみられ, さらに癌真珠の形成が見られる。

考 察

下顎右側臼歯部歯肉と胸部中部食道の重複癌を経験し, 歯肉癌の切除と組織再建を先行治療した後, 食道癌 ESD を行い良好な経過を得ることができた. 本症例は, ①口腔と食道の同時性重複癌であった, ②臨床病期は口腔癌が食道癌に比べ進展していた, ③術後に嚥下障害が生じた, ④病病連携が必要であったなどの特徴を有していた.

患者に原発と考えられる二つ以上の癌が発生し

た病態を多重癌といい, 再発や転移と区別されている. この多重癌のうち同一臓器に同じ組織型の複数の癌が発生した場合を多発癌と呼び, 異なる臓器や同一臓器であっても組織型が異なる複数の癌が発生した場合を重複癌という⁵⁾. 1932年に Warren と Gates⁶⁾は「重複癌とは各腫瘍が一定の悪性度を有し互いに離れた部位にあり, さらに一方が他方の転移でないことを証明できた癌をいう」と定義した. また, Shapshay⁷⁾は重複癌のうち一次癌の発生から6カ月以内に二次性癌が発見された場合は同時性重複癌, それ以外は異時性重複癌と定義している. 本症例は①口腔と胸部中部食道という異なる臓器に発生した癌腫である, ②食道癌は表在性であり口腔癌の転移ではない, ③口腔癌と食道癌が同時期に存在したことから同時性重複癌と診断した.

重複癌に関して Slaughter⁸⁾と Gluckman⁹⁾は field carcinogenesis または field cancerization として「頭頸部, 食道, 胃, 肺に癌を発生させる発癌物質は共通しており, 発癌物質が閾値を超えた部位や発癌物質に対する感受性が高い部位から発癌する。」という考えを提唱した. Vrabec¹⁰⁾は気道消化管は連続した重層扁平上皮からなる multicentric zone であり重複癌の発生母地であると述べている. 口腔はさまざまな環境要因に暴露されている multicentric zone の一部であり, 同じ環境要因に曝されている multicentric zone の他臓器から新たに発癌する可能性が高いことを認識する必要がある. 現在, multicentric zone のスクリーニングにおいて最も実用性がある検査法は GIF である. 口腔癌患者では GIF によって重複癌または前癌病変などの食道粘膜異常が比較的高頻度に検出されている¹¹⁻¹³⁾. 頭頸部領域の重複癌発生率をみると, 4.7% (堀内ら, 1955-83年)¹⁴⁾, 4.26% (久保ら, 1965-84年)¹⁵⁾, 4.7% (川本ら, 1967-78年)¹⁶⁾, 11.6% (宮原ら, 1978-1985年)¹⁷⁾, 14.2% (伊藤ら, 1979-88年)¹⁸⁾と増加傾向にある. 内田ら¹¹⁾は1976-1996年の20年間の口腔癌の重複癌症例を解析し, 前半10年は11.5%であるのに対して後半10年では23.5%で約2倍の増加を認めたと報告している. 上部消化管の重複癌は男性に多く¹¹⁾, 口腔領域では口底癌が最も多いとされている^{19,20)}. 食道癌患者を精査して重複癌の発生率をみた報告では57.1% (落合ら, 1985

年)²¹⁾, 36.9% (篠田ら, 1990年)²²⁾, 59.9% (幕内ら, 1997年)²³⁾と頭頸部領域に重複癌が最も多いという報告がある. 一方, 食道癌との重複癌は胃に次いで頭頸部領域に発症しやすいという報告もみられる^{24,25)}. いずれの報告においても口腔癌と食道癌ならびに胃癌の重複癌頻度は高率であり口腔癌患者に対してGIFを施行する重要性を認識しなければならない.

重複癌の環境要因としては, 喫煙と飲酒が関連しているとされている²⁶⁾. 喫煙はBrinkman指数³⁾, 飲酒はSake指数⁴⁾で嗜好度が評価され, 発癌の相対リスクのパラメーターとして用いられている. 喫煙に関して沼本ら²⁷⁾は, 一般に非喫煙者に比べ喫煙者の死亡比は口腔癌が2.85倍, 咽頭癌で3.29倍, 肺癌で4.45倍, 喉頭癌で32.5倍高いと述べている. 喫煙は上部消化管粘膜にベンゾピレンをはじめとする強力な発癌物質を暴露する他, 粘膜血流の低下による潰瘍や粘膜病変の発生, 胃酸やペプシンなどの侵襲因子の増強, 胃・十二指腸逆流現象²⁸⁾などを誘発し重複癌の最も重要な環境要因であると考えられる. 一方, 飲酒の口腔癌における相対リスクについてHirayama²⁹⁾は2.83であったと報告し, Takezakiら³⁰⁾は症例対照研究に基づく多変量解析を行い1.9であったと報告している. Boffettaら³¹⁾は飲酒によって発生するアルデヒドの発癌性を強調し, 発癌のメカニズムは2型アルデヒド脱水素酵素活性の低下によってアセトアルデヒドが代謝されないことが原因であると結論づけている. 喫煙と飲酒の関係についてWynderら²⁶⁾はタバコとアルコールの消費量と上部消化管重複癌との関連を検討し, 一義的なリスク要因はタバコで, アルコールとの相互作用がリスクを増強すると述べており, 宮原ら⁴⁾も口腔癌では喫煙が発癌の環境要因の主体で飲酒が発癌を促進すると報告している. 田中ら³²⁾はBrinkman指数700以上, Sake指数100以上の顎口腔癌患者では, field carcinogenesisとして軟口蓋, 口蓋, 食道に重複癌が発生する割合が有意に高いと報告している. 本症例ではBrinkman指数が800でSake指数が74.6であったことから, 喫煙による重複癌のハイリスク患者であったと考えられた.

同時性重複癌の治療では同時治療が望まれるが, 治療法に臓器特異性があり臨床病期を把握して臓器別に治療が行われている³³⁾. 口腔と食道の

重複癌では本症例のように口腔に比べ上部消化管の癌腫は早期癌である報告が多い^{34,35)}. これは口腔癌の診断時に無症状で経過している上部消化管の癌腫を検出したためと推測されるが, この癌腫の進展度が同時性重複癌治療の先行治療を決定する鍵となる. 齊川ら³⁶⁾は, 口腔, 中咽頭, 下咽頭癌における重複癌の5年生存率を検討したところ, 単発癌が41.5%で重複癌が42.1%と有意差がみられなかったと報告した. この結果は重複癌のうち先行治療した癌腫の78.4%が根治可能であったことや併存重複癌が早期であることから統計学的に有意差がみられなかったと述べている. この報告は先行治療の根治性が重複癌患者の生存率に影響を与えることを示唆しており, 先行治療では根治性があることが重要であると考えられる. 本症例では口腔外科, 消化器内科, 摂食嚥下リハビリテーション外来とのカンファレンスならびに信州大学医学部附属病院消化器内科との連携診療を行い, ①歯肉癌が食道癌に比べ進展しており再建が必要である, ②食道癌は早期癌でESDが適応となる, ③口腔癌と食道癌はともに外科的切除が適応であることから, 進展度が高い歯肉癌に対する外科的切除と組織再建を優先した. 重複癌治療における問題点として千葉ら³⁷⁾は先行した手術, 放射線, 癌化学療法により免疫能が低下し食道癌が進展することを指摘している. この食道癌の進展は一次癌の切除によって宿主, 一次癌, 二次癌との間に免疫学的機構の破綻が起り, 二次癌が急速に増大するのではないかと考察している. 本症例において, 術後に日和見感染菌の緑膿菌が創部から検出されたことや下顎歯肉癌の1次手術後に1/2周性から2/3周性へと表在性食道癌の進展がみられたことから, 先行治療において根治性が重要であるのに対して, 後続治療では宿主の免疫機構の低下やこれに伴う臨床病期の進行を考慮して, 先行治療後できるだけ早期に併存癌の治療を実施するなど治療方針を立案するべきであると思われた.

本症例では一次治療として行った下顎歯肉癌の手術後に嚥下機能障害が生じ栄養管理に苦慮した. 正常な嚥下運動では咽頭食道接合部の内圧が一過性に低下しその後上昇するが, この内圧変化によって摂取された食塊は咽頭から食道へと円滑に移送される. この内圧の低下は咽頭食道接合部

の括約筋である輪状咽頭筋の持続的自発活動の停止と喉頭ならびに舌骨の挙上によって生じ、内圧の上昇は輪状咽頭筋による接合部の収縮によって生じると考えられている³⁹⁾。本症例では下顎歯肉癌の術後に食道内視鏡検査とVFで嚥下機能を評価したところ、十分な食道入口部の開大がみられず喉頭挙上の低下も観察された。両側に及ぶ舌骨上筋群の切除を行うと嚥下時の舌骨の挙上量は低下するが片側の全頸部郭清術で顎二腹筋前腹・後腹、肩甲舌骨筋などを切除しても嚥下障害はみられないとされている³⁹⁻⁴¹⁾。本症例でも右側全頸部郭清術と左側上頸部郭清術を行っているが、舌骨上筋群は患側の一部のみ処置をしており、頸部郭清術自体が嚥下障害の原因となったとは考えにくい。歯肉癌の手術では右側舌根部や側咽頭近傍部にかけて切除し、顎下部に死腔を生じさせないために埋没縫合や牽引縫合を行っていた。このために軟組織の可動制限が生じ、さらに癒痕形成によって喉頭挙上や嚥下内圧の低下を生じたことが嚥下障害の原因の一つと考えられた⁴²⁾。また、本症例では術後感染により生じた口腔頸部瘻が閉鎖するまでに約10日間を要しており、この間全頸部郭清術時に露出した咽頭収縮筋に近接する茎突舌筋や茎突咽頭筋周囲に炎症が波及したと考えられた。下顎歯肉癌の治療後と食道癌ESD後に食道狭窄が生じたがバルーン法による拡張やりハビリテーションで嚥下機能の改善がみられた。口腔と食道の重複癌の治療では摂食嚥下機能を低下させる要因があり、食道内視鏡、VFによる嚥下機能評価と嚥下訓練のシステム化が早期機能回復には必須であると考えられた。さらに栄養管理は術後の病態で選択を余儀なくされることから、患者に対して術前から間欠的経口食道栄養法や胃瘻造設の必要性について十分説明する必要があると思われる。

結 語

下顎右側臼歯部歯肉と胸部中部食道の重複癌を経験し、一次治療として右側下顎区域切除術(右側下顎犬歯～右側下顎枝)、右側全頸部郭清術、左側上頸部郭清術、下顎再建用プレートによる下顎骨再建ならびに遊離前腕皮弁による組織再建を行った。二次治療としてESDによる食道癌の切除を行い、術後に生じた局所感染や癒痕形成によ

る摂食嚥下障害に対処した。本症例を通して口腔と食道の重複癌では、医科との連携診療が重要であり、正しい診断と正確な病期の把握が治療方針の決定に必須である。また、経時的なGIFと術前の栄養管理方法の検討の重要性と摂食嚥下評価が必要であると再認識した。

参 考 文 献

- 1) 山中正文, 飯田明彦, 高木律男, 小野和宏, 星名秀行, 藤田 一, 長島克弘, 池田順行, 福田純一, 小林龍彰 (2003) 顎口腔領域癌患者における上部消化管内視鏡検査(GIF)の検討. 日口外 **49**: 329-34.
- 2) 山中正文, 飯田明彦, 藤田 一, 星名秀行, 児玉泰光, 小山貴寛, 濃野 要, 高木律男 (2008) 内視鏡検査により上部消化管に重複癌が検出された顎口腔領域癌患者の臨床的検討. 口科誌 **57**: 303-10.
- 3) Brinkman GL and Coates EO (1962) The prevalence of chronic bronchitis in an industrial population. *Am Rev Respir Dis* **86**: 47-54.
- 4) 宮原 裕, 佐藤武男 (1981) 頭頸部悪性腫瘍の発癌要因(第3報)-喫煙, 飲酒の影響に関する臨床的検討-. 日耳鼻 **84**: 233-8.
- 5) 伊藤 聡, 畑 毅, 細田 超 (2001) 顎口腔領域悪性腫瘍における多重癌の臨床的検討. 日口外誌 **47**: 779-87.
- 6) Warren S and Gates O (1932) Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* **16**: 1358-414.
- 7) Shapshay SM, Hong WK, Fried MP, Sismanis A, Vaughan CW and Strong MS (1980) Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* **88**: 373-7.
- 8) Slaughter DP, Southwick HW and Smejkal W (1953) Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* **6**: 963-8.
- 9) Gluckman JL and Crissman JD (1983) Survival rates in aerodigestive tract. *Laryngoscope* **93**: 71-4.
- 10) Vrabc DP (1979) Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **88**: 846-54.
- 11) 内田育宏, 小宮善昭, 吉田俊一 (1998) 口腔癌の重複癌発生に関する臨床的検. 日口外誌 **44**: 292-302.

- 12) 鈴木 円, 宮田 勝, 岡部孝一, 高木純一郎, 田中眞也, 車谷 宏, 草間 薫, 坂下英明 (2003) 各々に根治的手術を行った同時性進行重複癌(下顎歯肉, 胃)の1例口腔腫瘍学 **15**: 197-203.
- 13) 川上美夕喜, 池村邦男 (2004) 口腔の扁平上皮癌患者における多重癌 5年生存率への影響. 口科誌 **53**: 9-13.
- 14) 堀内淳一, 渋谷 均 (1985) 口腔癌領域の放射線治療と二次癌-重複癌と誘発癌について-. 日癌治 **20**: 528-34.
- 15) 久保将彦, 坂倉康夫 (1985) 当教室における重複癌症例の統計的観察. 癌の臨床 **31**: 1303-10.
- 16) 川本誠一, 池田 恢 (1982) 頭頸部癌症例における重複癌-重複部位・頻度などの統計的考察-. 癌の臨床 **28**: 1-7.
- 17) 宮原 裕, 佐藤武男, 吉野邦俊, 馬谷克則, 鶴田至宏 (1990) 頭頸部癌における重複癌の実態と治療. 癌の臨床 **36**: 2529-663.
- 18) 伊藤恵子, 久保田 彰, 佃 守, 澤木修二 (1992) 頭頸部領域の重複癌. 癌の臨床 **38**: 675-8.
- 19) 鹿嶋光司, 有馬良治, 伊保木幹生, 迫田隅男, 芝 良祐 (1993) 頭頸部癌患者における重複癌の検討. 口科誌 **42**: 316-23.
- 20) 有地栄一郎, 神宮賢一, 本岡 慎, 増田康治 (1988) 口底癌患者における重複癌について. 口科誌 **37**: 654-9.
- 21) 落合正宏, 磯辺 潔, 安藤幸史 (1985) 食道癌と他臓器癌の重複例について. 臨外医 **46**: 492-7.
- 22) 篠田雅幸, 高木 巖, 国島和夫 (1990) 食道癌と他臓器重複癌症例の検討. 日臨外医 **51**: 2371-6.
- 23) 幕内博康, 田仲 曜, 島田英雄 (1997) 食道癌と重複腫瘍. 癌と化学療法 **24**: 1-7.
- 24) 山代 寛, 前田迪郎, 柴田俊輔 (1991) 食道癌症例における重複癌の検討. 外科 **53**: 853-7.
- 25) 鶴丸昌彦, 宇田川晴司, 梶山美明 (1992) 食道との重複癌. 外科治療 **67**: 401-7.
- 26) Wynder EL, Mushinski MH and Spivak JC (1977) Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* **40**: 1872-8.
- 27) 沼本 敏 (1997) 癌になるための条件. 高知市民病院紀要 **21**: 62-5.
- 28) 中澤三郎, 若林貴夫 (1995) 胃潰瘍とたばこ. からだの科学 **183**: 30-3.
- 29) Hirayama T (1990) Lifestyle and Mortality: A Large-Scale Census Based Cohort Study in Japan, Contributions to Epidemiology and Biostatistics Vol. 6. Karger (Basel).
- 30) Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Kuroishi T, Nakamura S, Koshikawa T, Matsuura H and Tajima, K (1996) Tobacco, alcohol and dietary factors associated with the risk of oral cancer among Japanese. *Jpn. J. Cancer Res* **87**: 555-62.
- 31) Boffetta P and Hashibe M (2007) Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* **7**: 149-56.
- 32) 田中 彰 (1997) 顎口腔領域における多重癌の臨床研究. 日口外誌 **43**: 596-609.
- 33) 藤田 一, 大橋 靖, 星名秀行, 鶴巻 浩, 森勝, 本岡 悟, 大平敦郎, 森山万紀子 (1994) 顎口腔領域における重複癌20症例の臨床的検討 口科誌 **43**: 460-5.
- 34) 糸数哲郎, 古謝静男, 真栄城徳秀, 下地善久, 真栄田裕行, 大輪達仁, 野田 寛 (1996) 初診時頭頸部, 上部消化管重複癌症例の検討. 耳鼻・頭頸外科 **68**: 710-2.
- 35) 土亀直俊, 西村龍一, 緒方一朗, 満崎克彦, 浦田譲治, 西東龍一, 馬場祐之, 中山善晴, 門田正貴, 伊牟田真功, 山下康行 (2003) 頭頸部腫瘍に合併する食道癌. 日本医放会誌 **63**: 148-53.
- 36) 斉川雅久, 海老原敏 (2000) 口腔・中咽頭・下咽頭癌における重複癌. 口腔・咽頭科 **12**: 349-60.
- 37) 千葉哲彦, 岩本昌士, 齊藤シオン, 八木澤潤子, 野本俊太郎, 市川秀樹, 成田真人, 伊藤亜希, 松崎英雄, 田中潤一, 高野伸夫 (2009) 根治手術を施行し得た同時性重複癌(進展舌癌と食道癌)の1例. 歯科学報 **109**: 192-200.
- 38) 福島伸一 (2004) 嚥下時の喉頭挙上および咽頭食道接合部内圧の神経生理学的研究. 新潟歯学会誌 **34**: 67-8.
- 39) 藤本保志, 長谷川泰久, 松浦秀博, 中山 敏 (1996) パーソナルコンピューターによる術後嚥下運動の定量的解析. 口腔・中咽頭癌手術例の検討. 頭頸部腫瘍 **22**: 72-7.
- 40) 松永和秀, 大部一成, 上石 弘, 大石正道 (2003) 側全頸部郭清術症例における術前, 術後の摂食・嚥下機能についての臨床的研究-全頸郭清術および術後放射線照射の影響について-. 顎機能誌 **10**: 53-9.
- 41) 松永和秀, 大部一成, 大石正道, 磯貝典孝 (2004) 画像解析装置を用いた片側全頸部郭清術症例の嚥下機能評価 -舌骨位置および食道入口部開大の解析-. 顎機能誌 **11**: 35-40.
- 42) 小松崎 篤 (2000) 気管切開術, 耳鼻咽喉・頭頸部手術アトラス (下巻), 2版, 125, 医学書院, 東京.