

当科における扁平上皮癌の術前化学療法

向井 洋・川島清美・杉原一正・山下佐英

鹿児島大学 歯学部口腔外科学講座第1

Preoperative chemotherapy against squamous cell carcinoma in our clinic

Hiroshi Mukai, Kiyomi Kawashima, Kazumasa Sugihara and Sukehide Yamashita

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Kagoshima University Dental School,
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Abstract

To evaluate the preoperative chemotherapy, the retrospective study was performed on 168 patients with squamous cell carcinoma treated in our clinic from April 1980 to December 1990. Out of 168 patients, 99 were male and 69 were female giving a male : female ratio of 1.4 to 1. The age ranged from 23 to 92 years with a mean age of 61.8 years.

The patients were divided into four groups according to their therapies. Forty-three patients who underwent surgery alone belonged to Group I, 78 treated by both preoperative chemotherapy and surgery to Group II, 18 treated by preoperative chemotherapy, surgery and radiation therapy to Group III, and Group IV included 29 patients treated by the rest of treatment patterns.

The preoperative chemotherapy consisted of three main regimens. The first was composed of bleomycin and its derivative, peplomycin, the second of tegafur, and the third of combination chemotherapy of peplomycin, cisplatin and so on.

The 5-year cumulative survival rate of all cases was 64.5%, and those in Group I ~ IV were 60.6%, 64.5%, 79.1% and 46.4%, respectively. Regarding to the regimens, the combination chemotherapy was considered to give rise to the most favorable result. Comparing the cases which belonged to Stage I and II between Group I and II, the 5-year cumulative survival rate was 66.3% in Group I and 74.1% in Group II, which revealed that the preoperative chemotherapy, when combined with surgery, had

resulted in the better curability than surgery alone.

Key words

squamous cell carcinoma, preoperative chemotherapy, 5-year cumulative survival rate

I. はじめに

口腔領域に発生する悪性腫瘍は癌腫が最も多く、その中でも扁平上皮癌が圧倒的多数を占めている。われわれが日常経験する症例は、早期癌だけではなく進展癌も多く、それぞれに応じた対応を要求される。扁平上皮癌の治療法としては、外科療法が最も確実な方法であろう。すなわち、その結果として生じる組織欠損に対しては再建手術が施行されるが、最近の形成外科の発展・導入により、めざましい進歩がみられ、広範な切除および形態・機能の再建が可能となってきた。しかし、再建された組織は当然のことながら、形態的にも機能的にも本来の組織に及ぶべくもない。患者の Quality of life や社会復帰を考える時、治療の根治性を確保しつつ、種々の障害を後遺しない化学療法への期待が高じてくる。白血病の治療に化学療法が優れた効果を示していることは周知のごとくである。これに対して、固形癌では化学療法が奏効する症例も少なくないが、根治性という意味では、いまだ外科療法や放射線療法には及ばない。しかしながら、薬物効果があるという点では疑問はなく、Neo-adjuvant chemotherapy という概念のもと、当科においては外科療法の根治性を高める目的で術前化学療法を採用してきた。本稿では、過去に行ってきた術前化学療法の種類と変遷、そして予後との関係を検討し、その意義を retrospective に考察する。

II. 対 象

1980年4月から1990年12月までの10年9カ月間に、鹿児島大学歯学部附属病院第1口腔外科において治療を行った扁平上皮癌患者のうち、上顎洞原発および顎骨中心性のものを除く一次症例168例である。

III. 治療法と群分類

扁平上皮癌の治療法としては、外科療法（以下、S）、化学療法（以下、C）および放射線療法（以下、R）があり、それぞれ単独あるいは併用療法が行われている。術前化学療法の検討という観点より、対象症例168例を治療法によりI～IV群に分類した。即ち、I

群は43例、単独治療群で治療パターンはS、II群は78例、二者併用群で治療パターンはC→S、III群は18例、三者併用群で治療パターンはC→S→RあるいはC→R→S、IV群は29例、単独、併用を問わず、その他の治療パターン（術前化学療法を施行しなかった症例）が含まれる（表1）。

表1 群分類と治療法

分類	症例数	治療法	治療パターン
I群	43	単独療法	S
II群	78	二者併用	C→S
III群	18	三者併用	C→S→R, C→R→S
IV群	29	その他	C, R, S→C, R→S S→R, C→R, S→C→R

S：外科療法，C：化学療法，R：放射線療法

IV. 術前化学療法の種類および変遷

IIおよびIII群を対象として施行された術前化学療法は以下の通りであった。

A. ブレオマイシンを基本としたC

口腔扁平上皮癌に対する本格的なCは、梅沢により発見されたブレオマイシン（Bleomycin：以下、BLM）の導入^{1,2)}によって開始されたと言っても過言ではなく、当科においても1960年代より使用されてきた^{3,6)}。特に、1980～82年にかけては、BLMをエマルジョン化し、腫瘍細胞への長時間の作用を目的とした油性BLM（oil-BLM：以下、oBLM）の局所注射が頻用されていた⁷⁾。この薬剤の理論的背景は、BLMの殺細胞様式が濃度依存性であり、かつ一定濃度の下では時間依存性を示すという実験結果に基づくものである⁸⁾。具体的には、週1回30mg（2ml）を局麻下に原発巣周囲に注入（症例により減量）したが、oBLM単独注入が8例、5-フルオロウラシル（5-Fluorouracil：以下、5-FU）あるいはそのmasked compoundであるテガフル（Tegafur：以下、FT）の内服を併用したものが17例、BLMの誘導体であるペプロマイシン（Peplomycin：以下、PEP）の筋・静注を併用したものが3例、PEP及びFTを併用したものが2例であった。一方、oBLMを使用せず、PEP

の筋・静注のみを行ったものは4例、FTを併用したものは5例であった。投与量は、oBLMは30~120mg、平均58mg、PEPは5~120mg、平均40mg、両者を併用した症例では45~140mg、平均93mgであった。

B. FT 単独投与

従来、5-FUあるいはFTは腺癌に効果があると言われ、扁平上皮癌に関しては、その放射線増感作用という観点より、Rとの併用あるいはFAR療法として使用されて来た。単独投与による効果は疑問視される向きがあり、当科においても手術までの維持あるいは術後のAdjuvant chemotherapyとして^{9,10)}、または前述のごとく、BLM・PEPと併用される傾向にあった。しかし、少なくとも術前投与の場合、腫瘍の縮小を目的とすべきであろうという反省と、Cの効果は術後より術前が明らかに優れていること、さらに、ユーエフティー (UracilとFTをモル比4:1で配合:以下、UFT)の開発^{11,12)}が契機となり、1980年代中期からは、FT単独投与の評価が開始された。

一方、化学療法の判定方法としては、古くからKarnofskyの効果判定基準¹³⁾等が使用されてきたが、薬剤の投与期間や客観的評価方法が曖昧であり、新たに頭頸部癌を対象とした頭頸部がん治療効果判定基準¹⁴⁾が提唱された。すなわち、抗癌剤の投与期間は連続28日以上、また奏効度は腫瘍の縮小率により客観的に評価されるようになった。

基本的には、内服の場合はUFT 400-600mg/日¹⁵⁾、直腸内投与の場合はFT坐剤1000-2000mg/日¹⁶⁾(症例によっては750mg)を連続28日以上投与した。前者は7例で、投与量は11.2~40.2g、平均22.6g、後者は18例で、投与量は21~100g、平均58.9gであった。

C. 多剤併用療法

細胞は、G₁→S→G₂→Mの周期に従って分裂を繰

り返すが、癌細胞はG₀期を含めた、これら各期の細胞の集合体である。一方、抗癌剤は期特異性、即ち、特定の期の細胞にのみ作用すること、また、各期から次の期への進行を抑制することが判明してきた。これらの事実から、単独投与による効果には限界があり、腫瘍細胞のHeterogeneityとCell-kineticsを考慮した多剤併用療法が導入されるようになった。

最初に施行された療法は、宮本ら¹⁷⁾により報告されたBLMとマイトマイシンC (Mitomycin C:以下、MMC)を連続的に投与する療法(以下、BM療法)で、BLMがG₂期からM期への進行を抑制することを利用して癌細胞をG₂期に集め、G₂期の細胞に特異的に作用するMMCを投与し、殺細胞効果を期待する方法である。当科においては、BLMをPEPに置換し、5mg/日を7日間連続筋注、8日目にMMC 6-10mgを静注する方法を1クールとし、1週間の休薬期間をおき各コースを繰り返した(以下、PM療法¹⁸⁾)。PM療法は13例(2例はUFTとの併用)に施行し、内訳は、3コース行ったものが1例、2コースが7例、1コースが5例であった。

このCell-kineticsに基づく化学療法をさらに改変したのが、犬山ら¹⁹⁾の報告した4剤併用療法である。これは細胞周期のM期に細胞を同調させるため、まずビンクリスチン (Vincristine:以下、VCR) 1mg/日を2日間静注し、ついでG₁およびS期細胞に殺細胞効果を有するメトトレキサート (Methotrexate:以下、MTX) 30mg/日を2日間点滴静注し、さらにG₂およびM期細胞に効果を有するBLM 10mg/回を12時間ごとに3回筋注し、最後にMMC 10mgを静注する療法である。前述のBM療法同様、BLMをPEPに置換し、3週間の休薬期間をもうけ各コースを繰り返した(以下、VMPPM療法²⁰⁾)。VMPPM療法は、優

化学療法	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90年	備考
BLM・PEP を基本とし た Regimen	●●●● ■●●● ▲●●● △●●●	●●●● ■●●● ▲●●● △●●●	●●●● ■●●● ▲●●● △●●●	△△△ △△△	△△△ △△△			●				●: oBLM単独 ■: oBLM + 5-FU or FT ▲: oBLM + PEP △: PEP単独 △*: PEP + FT □: FT単独
FT 単 独				□	□□□	□□□	□□□	□□□		□□□	□□□	×: 多剤併用 ☒: FT → 多剤併用
PM			×	☒	×××	×××			×			PM: PEP + MMC VMPPM: VCR + MTX + PEP + MMC
多 剤 併 用					××	☒			×			MF: MTX + 5-FU CVP: CDDP + VCR + PEP CP: CDDP + PEP CF: CDDP + 5-FU
VMPM					××☒	×☒						
MF										×		
CVP							☒					
CP									×××	×	××	
CF									×		×××	

図1 各化学療法の年度別推移

れた臨床効果を有する反面、副作用が強く、UFTと併用した2例を含め5例に施行したのみで、3コースが1例、2コースが1例、1コースが3例であった。

また、PEPを含まない療法として、MTXと5-FUとの併用療法（以下、MF療法）を2例に施行した。

一方、新しいタイプの抗癌剤としてRosenbergら²¹⁾がシスプラチン（cis-diamminedichloroplatinum：以下、CDDP）の抗腫瘍効果を報告し、日本でも1984年に臨床に導入された。CDDP単独による抗腫瘍効果は、それ程高いものではないが、他の抗癌剤との併用で優れた効果を示す。最も基本となるのは、従来より扁平上皮癌に使用されてきたPEPとの併用で^{22,23)}、当科では1日目にCDDPを60~80mg/m²、その後PEP 5~7.5mg/m²/日を5日間投与し、2週間の休薬期間を設け、各コースを繰り返した（以下、CP療法）。CP療法は7例に施行し、2コース行ったものが4例、1コースが3例であった。CP療法に、さらにVCRを併用したもの（以下、CVP療法）を1例、また、CDDPと5-FUとの併用（以下、CF療法）も3例に施行した（図1）。

V. 結果ならびに考察

予後の指標としての生存率は、初診日を基点に1993年12月31日を追跡日として、Kaplan-Meier法²⁴⁾を用いて累積生存率を算出した。

A. 背景因子と予後

性別に関しては、国内のいずれの報告でも男性が多く男女比は1.6~2.9:1²⁵⁻²⁹⁾、また、欧米各国においても比率の差こそあれ、同様の傾向を示している³⁰⁻³²⁾。今回の症例でも、男性99例、女性69例で男性が多く、男女比は1.4:1であった。初診時年齢は23~92歳で、平均61.8歳、また、年齢分布では、50歳台（43例、25.6%）、60歳台（56例、33.3%）および70歳台（39例、23.2%）が全体の82.1%を占め、これらの結果も諸家²⁶⁻²⁹⁾と同様で、いわゆる癌年齢に相当していた。性別との関係では、男性は60歳台（41.4%）、女性は70歳台（31.9%）にピークが認められた（図2）。一方、群分類との関係では、I群は女性が多く男女比は1:1.7、II~IV群は男性が多く男女比は1.6~2.1:1であった。これは、女性は男性と比較すると体力的にやや劣り、また、比較的高齢者が多かったことより、患者への負担の軽いSが選択されたためと思われる。

発生部位としては、舌^{25-27, 29, 32-39)}、歯肉^{28, 40-42)}、口底^{30, 31)}に多いと報告され、今回の症例でも舌（72例、42.9%）、上・下顎歯肉（35例、20.8%）、口底（34例、20.2%）

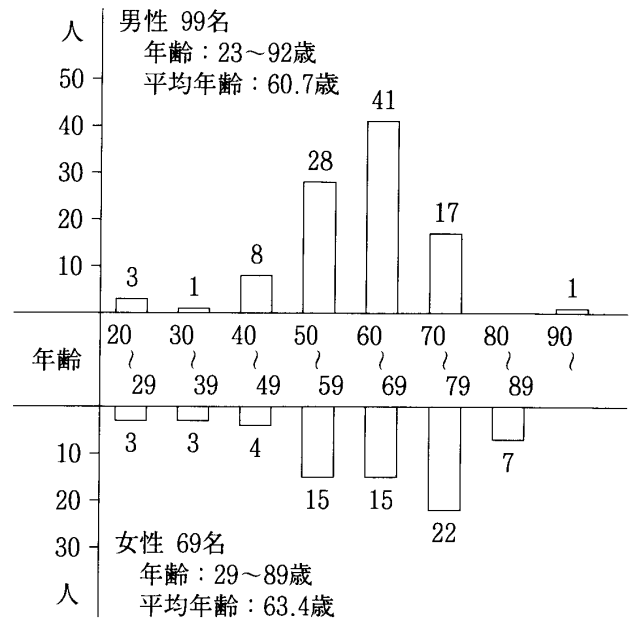


図2 性別および年齢別症例数

表2 発生部位と5年累積生存率(%)

部位	症例数 (%)	生存率
舌	72(42.9)	56.2
口底	34(20.2)	66.2
上顎歯肉	18(10.7)	70.1
下顎歯肉	17(10.1)	70.6
頬粘膜	14(8.3)	92.9
下唇	7(4.2)	85.7
口蓋	4(2.4)	75.0
口峽	2(1.2)	0
計	168(100)	64.5

に好発していた。これに対し、Krollsら⁴³⁾は下唇が最も多かったと述べているが、AFIPという施設の特異性と9割以上を男性が占めている点から、単純には比較できないと思われた。部位別の5年累積生存率は施設により異なるが^{26, 27, 29, 44)}、われわれの結果では頬粘膜が92.9%と最も良好な値を示し、平山ら⁴⁴⁾の報告と同様であった（表2）。

TNMおよびStage分類⁴⁵⁾別の症例数は、各施設でまちまちであるが、T2が最も多いとする報告が多く^{26, 36-38, 44, 46-48)}、われわれの施設でもT2が93例（55.4%）と半数を占めていた。N分類では、N0が111例（66.1%）と最も多く、T1~T4群の頸部リンパ節転移率は、それぞれ10.8%、32.3%、54.2%および71.4%で、Tが進行するにつれ転移率が増加し、下里らの報告²⁷⁾と同じ傾向が認められた。M分類は全例M0であっ

表3 TNおよびStage分類

T分類 N分類	T 1	T 2	T 3	T 4	計 (%)
N 0	33 I : 33	63 II : 63	11	4	111(66.1)
N 1	4	28	8 III : 51	4	44(26.2)
N 2	-	1	5	5	11(6.5)
N 3	-	1	-	1 IV : 21	2(1.2)
計 (%)	37(22.0)	93(55.4)	24(14.3)	14(8.3)	168(100.0)

表4 Stage分類と5年累積生存率 (%)

Stage	本報告	既報告*
I	74.8	71.4~100.0
II	72.1	63.0~ 74.6
III	58.3	52.4~ 65.5
IV	42.6	14.0~ 37.6
全症例	64.5	48.4~ 63.0

*文献^{26,27,29,34,38,44}より集計

た。従って、Stage分類はStage I (33例、19.6%) および Stage II (63例、37.5%) が57.1%、Stage III (51例、30.4%) およびStage IV (21例、12.5%) が42.9%で、早期症例と進展症例が相半ばしていた(表3)。また、T 1 および T 2 症例でも、約1/4はリンパ節転移をきたしていたという結果であった。一方、Stage別の5年累積生存率を過去の報告と比較してみると、ほぼ同様の値であったが(表4)、決して納得のゆく結果ではなかった。これを頸部リンパ節転移の有無(以下、N(+))およびN(-))で観察すると、N(+))群の5年累積生存率は53.9%、N(-))群は70.8%で、転移の有無が予後に強く反映していた。これは、美馬ら²⁹⁾、山城³⁴⁾の報告でも、N(+))群は35.2~43.2%、N(-))群は66.1~82.4%であり、同様の傾向がうかがえる。

B. 治療法と予後

対象症例168例の5年累積生存率は64.5%で、これを各群別にみると、I群は60.6%、II群は64.5%、III群は79.1%、IV群は46.4%であった。

治療法の基本となるのはSであり、今回の症例でも単独・併用を問わず、96.4%に施行されていた。しかし、I群の5年累積生存率は60.6%、また、Sが治療

の主体となるStage IおよびII症例でも74.8%および72.1%であり、決して満足すべき結果ではなかった。通常は、臨床所見に加え試験切除を行い、組織学的な分化度や浸潤様式⁴⁹⁾を考慮し治療計画を立案するが、Stage I・II症例では安易に切除される傾向がみられ、後発転移をきたし死亡する症例も少なくない。これは切除標本の検討不足を意味し、たとえ病理学的には完全に切除されていても、分化度が低く、浸潤様式が悪い場合は、術後照射の適応では

なかったかと反省させられた。しかし、術後照射に関しては、特に外来で切除した症例では癌告知の問題が生じてくるが、広い意味でのInformed consentに含まれ、今後、明確な方針を決定しなければならない。

化学療法別では、BLM・PEPを中心としたRegimenおよび多剤併用療法を施行した症例の5年累積生存率は、それぞれ62.2%および69.6%であり、これに対しFT単独投与を行った症例は54.1%に過ぎなかった(表5)。FTの効果に関しては、FTが著効を示した症例も経験したが⁵⁹⁾、奏効率は23.0~37.5%であり^{15,16)}、FT単独では各細胞周期に分散した癌細胞に対応しきれないのであろうと思われた。また、BLM・PEPを中心としたRegimenにおいてもFTを併用した症例が多く、Neo-adjuvant chemotherapyとして術前に積極的な腫瘍縮小を目的とする場合、多剤併用が望ましいと思われた。しかし、過去に施行したCell-kineticsに基づくC、特にPEPを中心とした多剤併用療法では、その奏効率は22.0~50.0%であったが^{18,20)}、著効率が極端に低く、いかに著効例を増やすかが課題となった。これを解決すべく、CDDPを組

表5 群分類と5年累積生存率 (%)

群分類	症例数	Stage分類				生存率
		I	II	III	IV	
I群	43	20	15	6	2	60.6
II群	78	10	30	31	7	64.5
BLM・PEP	39	6	15	16	2	68.2
FT単独	19	2	8	7	2	54.1
多剤併用	20	2	7	8	3	69.6
III群	18	1	6	9	2	79.1
IV群	29	2	12	5	10	46.4
計	168	33	63	51	21	64.5

表6 I・II群の早期症例の5年累積生存率(%)

群分類	Stage分類			生存率
	I	II	III	
I群	20	15	/	66.3
II群	10	30	(25)	74.1(62.0)

()内は、T1N1M0・T2N1M0症例

み込んだ多剤併用療法が開始され、現在では当科の標準的なCとして継続されており、その結果が期待される。一方、FTは副作用も比較的軽微で長期投与が可能であり、従来より行われてきたAdjuvant chemotherapyの薬剤として重用している。

術前化学療法の意義を明確にするため、Stage I・II症例に関しI群とII群との間で生存率を比較すると、I群の5年累積生存率は66.3%、II群はStage II症例が75%を占めたにも関わらず、生存率は74.1%であり、術前化学療法を施行することにより明らかに根治性が上昇していた。さらにII群では、T分類がT1あるいはT2で、N分類がN1のStage III症例でも、62.0%の5年累積生存率が得られた(表6)。前述の如く、III群の5年累積生存率は79.1%であり、症例数が少なく断定はできないが、術前化学療法に加えRを併用することにより、腫瘍細胞のHeterogeneityに幅広く対応できたのではないかと推測された。

VI. おわりに

癌の治療に際しては、患者の救命が第一義であることには異論はなく、拡大手術や再建手術が施行されるが、S単独の治療成績にはおのずと限界があり、RやCを併用すべき症例も認められる。反面、積極的な加療を行わず延命をはかることが、望ましい場合もある。Neo-adjuvant chemotherapyの目的は、Micrometastasisを考慮するという側面もあるが、積極的に患者のDownstageをはかり、Sによる組織欠損を必要最小限にとどめることにより、患者のQuality of lifeを向上させ、社会復帰を可能にすることである。治療が終了し、患者が退院していく姿を見ることは喜ばしいものである。反対に、患者の死に直面すると癌治療の難しさを痛感させられる。いずれにせよ、癌治療に携わる者としては、根治を目的とするにせよ延命をはかるにせよ、患者にとって、いかに最良の治療を提供できるかが課題と言えよう。

文献

1) 梅沢浜夫：制癌剤の考え方。癌と化学療法 2,

3-8, 1975.

- 2) 市川篤二：プレオマイシン。癌の臨床 21, 1051-1056, 1975.
- 3) 副島公生、肝付 正：プレオマイシン投与による口蓋癌の1試用例。日本歯科評論 321, 823-825, 1969.
- 4) 野井倉武憲、副島公生：プレオマイシン動注による治験例。日本歯科評論 324, 1246-1248, 1969.
- 5) 塩田重利、山下佐英、増田敏雄、副島公生、岡山秀昭、平山甲湜、新森彬博、加納 真、伊東隆利、肝付 正、永田 穰、宮田悠生秋、桐原哲也、上村芳記、内倉厚弘、王 皓恵：最近5年間における口腔外科入院患者および手術の統計的観察。鹿大医誌 23, 361-365, 1971.
- 6) 川平清秀、堂原義美、杉原一正、山田公一、藤波好文、朔 敬、山下佐英：口腔領域悪性腫瘍に対するNK 631の臨床使用経験。Jap J Antibiotics 32, 138-147, 1979.
- 7) 杉原一正、瀬口康隆、副島公生、黄 弼潯、井ノ上俊郎、山下佐英：口腔癌に対する油性プレオ局注の効果。診療手帖 78, 25-29, 1982.
- 8) 下山正徳：制癌剤のCell-Kill-Kineticsと至適投与方法。癌と化学療法 3, 1103-1110, 1976.
- 9) 吉元睦男、川平清秀、堂原義美、橋本賢二、山田公一、梶 祥幸：口腔癌に対するFT 207の臨床使用経験。臨床と研究 54, 677-682, 1977.
- 10) 堂原義美、川平清秀、杉原一正、藤波好文、向井 洋、井ノ上俊郎、藤崎松一、鶴野一洋、永谷義隆、重久清孝、友利優一、五反田盛孝、藤崎 誠、基 政敏、永浜俊宏、柳田 稔、今村光俊、黄 弼潯、山下佐英：口腔領域悪性腫瘍に対する“FT-207”坐剤の臨床使用。臨床と研究 57, 2759-2762, 1980.
- 11) Fujii, S., Ikenaka, K., Fukushima, M. & Shirasaka, T.: Effect of uracil and its derivatives on antitumor activity of 5-fluorouracil and 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. Gann 69, 763-772, 1978.
- 12) Fujii, S., Kitano, S., Ikenaka, K. & Shirasaka, T.: Effect of coadministration of uracil or cytosine on the antitumor activity of clinical doses of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and level of 5-fluorouracil in rodents. Gann 70, 209-214, 1979.
- 13) Karnofsky, D. A.: Meaningful clinical clas-

- sification of therapeutic responses to anticancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2, 709-712, 1961.
- 14) 犬山征夫：頭頸部がん治療効果判定基準. *癌と化学療法* 13, 2681-2689, 1986.
 - 15) 向井 洋, 川島清美, 杉原一正, 山下佐英：口腔領域悪性腫瘍に対する UFT の臨床成績. *臨床と研究* 62, 303-307, 1985.
 - 16) 向井 洋, 杉原一正, 川島清美, 大久保章朗, 山下佐英：口腔扁平上皮癌に対するテガフルの効果. *歯薬療法* 7, 117-121, 1988.
 - 17) 宮本忠昭, 高部 庸, 渡辺道典, 寺島東洋三：ブレオマイシンとマイトマイシンの連続的投与 (B-M) 療法による末期子宮頸癌の治療成績について. *癌と化学療法* 4, 273-291, 1977.
 - 18) 向井 洋, 山下佐英：過去 3 年間に行った BM 療法について. *歯薬療法* 5, 109-113, 1986.
 - 19) 犬山征夫, 甲能直幸, 増野精二：Cell kinetics に基づく癌化学療法. *日耳鼻* 83, 877-880, 1980.
 - 20) 向井 洋, 川島清美, 若松常信, 大久保章朗, 杉原一正, 山下佐英：癌化学療法中にみられた骨髄抑制について. *歯薬療法* 8, 209-213, 1989.
 - 21) Rosenberg, B., VanCamp, L., Trosko, J. E. & Mansour, V. H. : Platinum compounds : A new class of potent antitumour agents. *Nature* 222, 385-386, 1969.
 - 22) 犬山征夫, 増野精二, 藤井正人, 田中寿一, 高岡哲郎, 甲能直幸, 堀内正敏, 大築淳一：頭頸部癌に対する Cisplatin と Peplomycin による併用療法の検討. *癌と化学療法* 10, 97-109, 1983.
 - 23) 金田敏郎, 田口 望, 水谷英樹, 糟谷政代, 藤内 祝, 上田 実, 竹内 学, 松田匡房, 仲田憲司, 宇佐美雄司, 江幡晃治, 成瀬文和, 丹波大治, 竹内祐介, 丸山高広, 福岡保芳, 鶴飼 伸, 小谷久也, 蘇 百祿, 水野有功, 中井康寿, 後藤康之, 柳瀬章雅, 篠田鉄郎, 林 康司, 山家 誠：口腔、頭頸部癌に対する Cisplatin を主体とした化学療法. 第 1 報 臨床 1 次効果と予後. *口科誌* 36, 1-12, 1987.
 - 24) 日本癌治療学会編：日本癌治療学会・生存率算出規約, 1 版, 金原出版, 東京, 1985, 49-55.
 - 25) 宮川 明, 堤田良二, 高橋修史, 小谷 勝, 平塚博義, 京極順二, 永井 格, 山本悦秀, 小浜源郁：過去 10 年間における口腔悪性腫瘍 325 例の臨床統計的観察. *道歯誌* 42, 112-122, 1987.
 - 26) 大関 悟, 平河孝憲, 岡本 学, 笹栗正明, 原広子, 田代英雄, 岡 増一郎：教室 23 年間の口腔癌の臨床統計的観察. *口科誌* 37, 221-228, 1988.
 - 27) 下里常弘, 伊達岡陽一, 安井良一, 野村雅久, 田中浩二, 村上和億, 清見原正騎, 中井健富, 池本公亮, 山原幹正, 江崎正人, グススビタ, 西野宏, 林 綾子, 藤本明秀, 前田耕作, 田淵順治, 武内和弘, 奥井 寛, 石川武憲：当科における悪性腫瘍の臨床統計的観察. *日口外誌* 34, 2419-2429, 1988.
 - 28) 亀山忠光, 稗田照雄, 二見正人, 豊福司生, 田中俊一, 大楠道生, 竹中将純, 朱雀直道：当教室における過去 10 年間 (1973~1982) の口腔扁平上皮癌の臨床統計的観察と早期発見のための一つの試み. *日口外誌* 34, 2386-2393, 1988.
 - 29) 美馬孝至, 浦出雅裕, 白砂兼光, 杉山 勝, 綿谷和也, 杉 政和, 井上一男, 浜村康司, 白井 誠, 西尾順太郎, 松矢篤三：当科における過去 9 年間 (1978 年~1986 年) の悪性腫瘍の臨床統計的観察一特に口腔および上顎洞扁平上皮癌症例について一. *日口外誌* 34, 349-356, 1988.
 - 30) Rich, A. M. & Radden, B. G. : Squamous cell carcinoma of the oral mucosa : a review of 244 cases in Australia. *J Oral Path* 13, 459-471, 1984.
 - 31) Hemprich, A. & Müller, R.-P. : Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18, 39-42, 1989.
 - 32) Ledlie, E. M. & Harmer, M. H. : Cancer of the mouth : A report on 800 cases. *Br J Cancer* 4, 6-19, 1950.
 - 33) 堀 みどり, 三吉康郎, 板倉康夫, 鶴飼幸太郎, 山際幹和, 間島雄一, 大井益一：当教室 20 年間の口腔悪性腫瘍の臨床統計的観察. *耳鼻臨床* 74 (増2), 1025-1037, 1981.
 - 34) 山城正宏：口腔領域悪性腫瘍の臨床病理学的研究. 第 3 報 TNM 分類と予後. *口科誌* 34, 645-651, 1985.
 - 35) Wu, P. C., Pang, S. W., Chan K. W. & Lai, C.L. : Statistical and pathological analysis of oral tumors in the Hong Kong Chinese. *J Oral Pathol* 15, 98-102, 1986.
 - 36) 山城正宏, 新崎 章, 砂川 元, 金城 孝：口腔領域悪性腫瘍の臨床病理学的研究. 第 5 報 過去

- 13年間の実態と地域的考察. 日口外誌 34, 287-292, 1988.
- 37) 尾崎登喜雄, 広田重水, 米田和典, 山本哲也, 加藤 斉, 大野彰彦: 頭頸部癌75症例の臨床的ならびに免疫・組織学的検討. 日口外誌 34, 274-286, 1988
- 38) 田川俊郎, 平野吉雄, 乾 真登可, 齊藤弘, 野村城二, 紀平浩之, 大瀬周作, 橋本昌典, 畑中嗣生, 山本有一郎, 西岡秀穂, 森 喜郎, 古橋正史, 村田睦男: 当教室における過去11年間の悪性腫瘍についての臨床統計的観察. その1. 日口外誌 35, 1428-1435, 1989.
- 39) 平賀三嗣, 上橋陸海, 中馬浩一, 川畑 浩, 増田敏雄: 当科における過去9年間の顎口腔領域悪性腫瘍の臨床統計的観察. 日口外誌 36, 326-330, 1990.
- 40) 上野 正: 口腔癌の治療に関する研究. 口病誌 36, 4-19, 1969.
- 41) 筒井英夫, 吉田幸子, 中城 正, 寺井 宏, 堀部 紘, 佐々木英機, 大石和彦, 折原佳実, 佃 富夫, 大守明久, 川田雄祥, 豊田義正: 徳島大学医学部付属病院歯科において入院加療した悪性腫瘍患者の統計的観察. 四国医誌 28, 511-516, 1972.
- 42) 足立 尚, 飯塚忠彦, 野瀬将洋, 横江義彦, 川原郁子, 坪井陽一, 徳地正純, 森家祥行, 福井治英, 廣岡康博, 陳 亮宏, 西田光男, 日高淑樹, 村上賢一郎, 兵 行忠, 小野尊睦: 当科における過去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 33, 1442-1449, 1987.
- 43) Krolls, S. O. & Hoffman, S: Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race patients. JADA 92, 571-574, 1976.
- 44) 平山丈二, 早津良和, 辻 龍雄, 福田てる代, 伊田正道, 田辺 均, 松富貞夫, 安山泰吾, 中島嘉助, 篠崎文彦: 当科における顎口腔領域悪性腫瘍患者の臨床統計的観察. 口科誌 40, 415-422, 1991.
- 45) Harmer, M. H.: TNM classification of malignant tumor. Third Ed., 23-26, Geneva, 1978.
- 46) 内田安信: 口腔癌に関する口腔外科全国統計による疫学的研究. -1986年度1,508症例について-. 歯医学誌 7, 16-26, 1988.
- 47) 柴田 肇, 古澤信夫, 小林千晃, 櫻井久夫, 大坪慶子, 河原田 修, 小林伸之, 浅野 智, 加藤克彦, 江良謙次, 安川和夫, 須永芳弘, 伊藤 正, 揚井 孝: 当科における口腔癌患者の臨床統計. 口科誌 38, 238-247, 1989.
- 48) 金沢春幸, 谷本良司, 土屋晴仁, 高橋喜久雄, 花沢康雄, 内山 聡, 高原正明, 佐藤研一: 口腔癌の臨床統計. -教室過去10年の治療成績-. 日口外誌 36, 2509-2517, 1990.
- 49) Yamamoto, E., Kohama, G., Sunakawa, H., Iwai, M. & Hiratsuka, H.: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51, 2175-2180, 1983.
- 50) 向井 洋, 杉原一正, 川島清美, 山下佐英: サンフールレクタルカプセルが著効を示した下唇癌の1例. 臨床と研究 63, 3036-3038, 1986.