

口腔癌に対する器官温存手術の適用に 関する臨床病理学的研究

野口 誠, 宮崎晃亘, 久保田裕美,
木戸幸恵, 金城尚典, 小浜源郁

札幌医科大学医学部口腔外科学講座

Clinicopathological Study on Indications for Organ Preservation Surgery for Oral Cancer

Makoto NOGUCHI, Akihiro MIYAZAKI, Hiromi KUBOTA,
Yukie KIDO, Hisanori KINJYO, Gen-iku KOHAMA

Department of Oral Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine.

ABSTRACT

In recent years, following the introduction of reconstructive procedures such as major pedicled flap or free flap transfer, an increase in the indications for surgery for treatment of oral cancer has resulted in a marked improvement of patient survival rates. At present it is no exaggeration to say that any tissue defects of the oral cavity following tumor ablation can immediately be reconstructed. However, functional deficit is one of the major factors that adversely affects patients' quality of life, simply because morphological reconstruction of the oral cavity results in restricted movement and lack of function. Thus, if possible, it is better that organ preservation surgery be tailored to suit individual patients.

In this paper, we reviewed the clinicopathological studies on indications for organ preservation surgery for oral squamous cell carcinoma that have been performed in our department.

(Accepted February 25, 2003)

Key words: Oral cancer, Organ preservation surgery

1 はじめに

口腔癌（口腔扁平上皮癌）の治癒率は、1970年代における再建外科の手法の導入による根治手術の適用拡大から、飛躍的に向上した。現在では口腔のいかなる組織欠損に対しても即時再建が可能となったと言っても過言ではないが、形態の再建は必ずしも機能を満足するものではなく、術後の口腔機能障害が患者のQOLを著しく低下させる大きな要因となっている。

著者らの教室は1976年頃より、口腔癌治療に積極的に外科療法を取り入れた。当初は徹底的に癌組織を除去できる広汎切除によって根治性の向上をはかり、当時の国内外の他施設と比較して極めて良好な治療成績を得た。他方、当初の根治手術材料を病理組織学的に検討した結果、多くの症例でいわゆる over-surgery となっていることが示唆された。そこで、術前の臨床所見のみならず術前化学療法による腫瘍縮小効果と組織学的所見をも参考にして、手術術

式あるいは切除範囲を決定すれば個々の症例に見合った適正手術の適用が可能となると考え実践してきた。これらの治療経験から、非進展例ばかりではなく進展例の多くで、根治性と口腔の機能温存の両面を満足させ得ること（器官温存手術の適用）が示唆された^{1, 2)}。

本論文では、教室における口腔癌に対する器官温存手術の適用に関する臨床研究を総括し、本研究分野における将来展望に触れる。

2 口腔癌の浸潤先進部の検索

扁平上皮癌の脱分化は腫瘍の浸潤先進部（tumor invasive front）で起こる。近年、口腔癌の浸潤先進部における特性が、予後と密接に関連するという報告が集積されている^{3, 4)}。口腔癌の器官温存手術の適応を決定する際に、切除安全域の観点から、腫瘍の浸潤先進部の特性を探ることの意義は大きい。著者らは口腔癌の切除生検（incisional biopsy）に当たっては、癌の確定診断を得るばかりではな

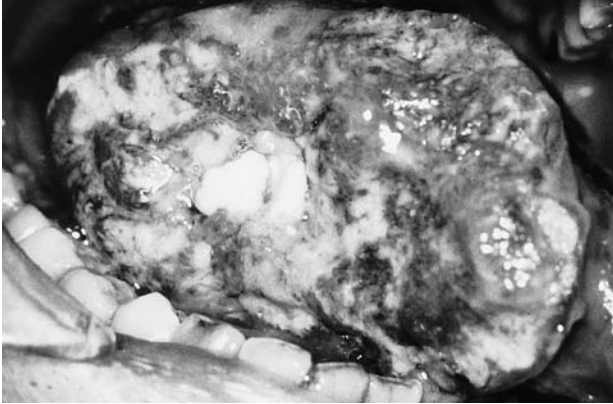


Fig. 1 舌高分化扁平上皮癌, T3N0M0.

く, 組織学的特性を検索する目的から, 腫瘍の浸潤先進部の腫瘍-宿主境界が観察できるよう深部組織を含めた楔状切除を行い検索に供してきた。

2・1 細胞性免疫

癌の浸潤先進部の腫瘍・宿主境界部における, 担癌生体が示す宿主抵抗性の反応として, 細胞性免疫反応がある。Hiratsuka ら⁵⁾ は舌癌組織内に浸潤するリンパ球亜群, T細胞亜群を同定し, おおののリンパ球の組織内分布を検索するとともに, その臨床的意義について検討した。舌癌組織間質においては, B細胞に比較してT細胞が有意に浸潤している症例が大多数を占め, T細胞は癌の浸潤先進部において癌細胞周囲に带状に浸潤していることを明らかにした。さらに, 癌浸潤先進部におけるT細胞浸潤の程度は癌の進展度, 化学療法効果ならびに根治手術後の生命予後と密接に関連していることを示した。単クローン抗体 (Leu-1, -2a, -3a) を用いた機能的T細胞亜群の解析では, 口腔癌組織においてはCD4陽性とCD8陽性の細胞浸潤が観察されたが, 非進展例にCD4陽性細胞の浸潤が有意な症例が多くみられ, 末梢血ではCD8陽性細胞が有意なことから担癌生体の局所におけるCD4陽性細胞の高度浸潤は宿主反応の一形態学的表現と考察した⁶⁾。

2・2 細胞外基質

細胞外基質は細胞の支持のみならず, 細胞の分化・増殖を司る細胞機能を調節している。固形癌における浸潤・転移形成の一連の過程のなかで, 細胞外基質は癌細胞の浸潤に対するbarrierとして, あるいは癌細胞の組織への接着・解離の場として働くことが知られている。

細胞外基質の一形態である基底膜は生理的に代謝回転が緩慢で安定した構造を有するが, 各疾患で構造的に変化が認められる。癌組織では, 腫瘍細胞が浸潤・転移をきたすためには, 基底膜を破壊・通過しなければならないことが実験的に確かめられている。口腔癌の発育先進部における, 基底膜蛋白であるラミニン, IV型コラーゲンならびにVII型コラーゲンの局在を免疫組織学的に観察すると, 各腫瘍の

基底膜に一致して線状に観察されるもの, 線状の陽性反応に断裂, 消失といった変化がみられる症例があった。一方, 基底膜蛋白の線状染色像が断裂する症例のなかに腫瘍細胞周囲にCD3陽性のT細胞が集簇し, 細胞内に浸潤しているものが観察される^{7, 8)}。腫瘍細胞の基底膜蛋白の陽性反応が線状の症例と断裂が観察されるもののなかでT細胞浸潤がみられる症例は, 他の染色所見を呈する症例に比較して転移頻度が低く, 治療後の生命予後が良好であった⁷⁾。

間質型コラーゲンであるI型, III型, V型, VI型コラーゲンの口腔癌組織における分布を免疫組織学的に観察すると, それらは間質結合組織増生の程度および単核細胞浸潤の程度により染色態度に違いがみられた。これらのコラーゲンの染色程度の弱い症例の組織学的悪性度は高く, 予後は不良であった⁸⁾。Sekiguchi ら⁹⁾ はI型コラーゲンの発現が弱い症例は術前化学療法に抵抗性の腫瘍が多く, 根治切除のsurgical marginがpositiveとなった症例が, I型コラーゲンの発現が著明な症例に比較して多くみられたとしている。

口腔癌の発育先進部における細胞性免疫反応 (T細胞浸潤) および線維性免疫反応 (細胞外基質) の所見は, 器官温存手術の適用を決定する上で重要と考えられる。さらに, 器官温存手術を成功裡に適用するためには, 宿主の間質反応を損なわないばかりかそれらを賦活化することにも力点を置いた治療 (補助療法) が必要であることを示唆している。

3 口腔癌の細胞特性の検索

3・1 癌細胞核DNA量と悪性度

癌細胞の核DNA量の測定から得られるDNAヒストグラムは, 染色体数の異常, 細胞集団のploidyならびに増殖動態を表す。核DNA量の測定には, 瞬時に大量の細胞の測定が可能であるという利点から, flow cytometry (FCM) が広く用いられている。しかしながら, FCMによる核DNA量の測定は, 癌組織に混在する非癌細胞の割合によって, 誤った測定結果が得られる可能性が指摘されている。



Fig. 2 術前化学療法 (bleomycin 60mg) 終了後の所見。腫瘍縮小率, 90%。

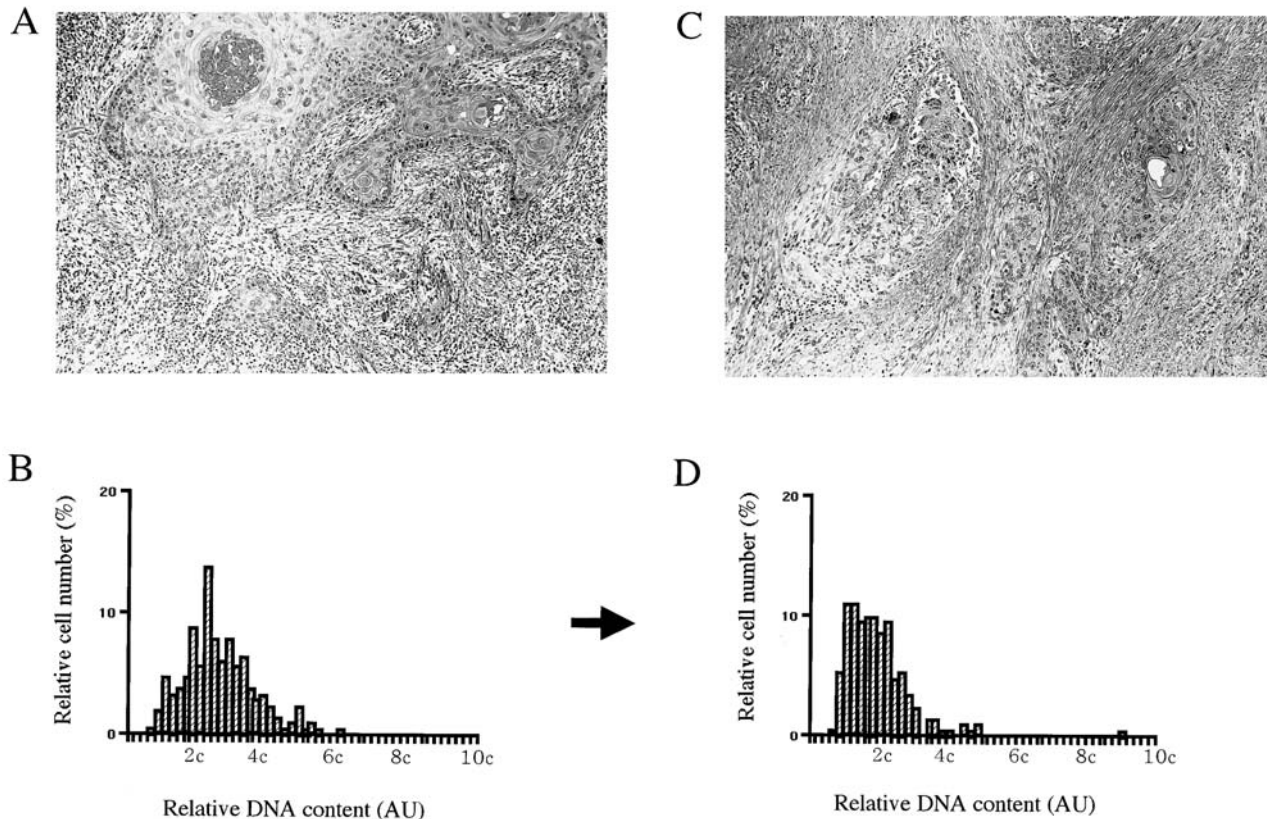


Fig. 3 A : 術前化学療法前の生検組織のHE染色所見 (x200). 癌浸潤様式2型を示す。

B : 術前化学療法前のDNAヒストグラム; 超4c率, 9.7%; 平均DNA量, 2.73C; 核分裂指数, 0.48%。

C : 術前化学療法後, 根治切除組織のHE染色所見. 残存腫瘍細胞は表在性に局限している (x200). D, 術前化学療法後のDNAヒストグラム; 超4c率, 3.8%; 平均DNA量, 2.05C; 核分裂指数, 0.3%. DNAヒストグラムは左方移動し, G0/G1期細胞の蓄積が示唆される。

仲盛ら¹⁰⁾, Noguchiら¹¹⁾は, 口腔扁平上皮癌組織の核DNA量をFCMとcytophotometry (CPM) による測定結果を比較検討し, FCMではDNA diploidyを示す症例のなかにCPMによって, DNA aneuploidyが示唆される高DNA量を有する細胞集団からなる症例が含まれていることを示した。以上のことに加えて, 口腔癌組織の浸潤先進部の核DNA量を選択測定する目的から, 教室ではCPMまたはCPMをコンピューター化したimage cytophotometry (ICPM) を用いている。

岩井¹²⁾は舌扁平上皮癌を対象として, Feulgen核酸染色を施した生検組織切片における癌細胞の核DNA量をCPMを用いて測定し, 臨床病理学的所見との関連を検討した。口腔癌のDNAヒストグラムはdiploid～hyperdiploid patternならびにnarrow～wide aneuploid patternの4型に分類され, wide aneuploid patternを示す症例は低分化で形態学的に高度浸潤性のモード4C (cord like invasion), 4D (diffuse invasion)が多く, 治療成績は極めて不良であることを報告した。

癌細胞核DNA量の測定結果の評価法には, 岩井の研究にみられるように得られたヒストグラムからDNA ploidyを判定する方法と, 核DNA量の定量的判定法がある。仲

盛ら¹³⁾は, 後者の方がより客観的判定法になると考え, 4cを越える核DNA量を有する細胞の割合 (超4c率) を求め治療成績との関連を検討した。通常, 口腔粘膜上皮のような増殖性幹細胞は, 非癌状態である限り, 二倍体のDNA量を有する。勿論, 測定癌細胞あるいは内部標準とするリンパ球の測定値のdeviationを考慮しなければならないので, 4cを越える細胞全てが異常とは言えないが, 超4c率は概ね正常細胞から逸脱した細胞の割合を反映していると言える。藤田¹⁴⁾によるclonal evolution theoryに従うと, 癌のprogressionの過程で, 二倍体癌細胞の細胞集団の中に異倍体細胞がサブクローンとして出現し集積してくるとされる。従って, 超4c率が高値であればあるほど, このような異常細胞からなるサブクロンの存在が強く示唆される。癌浸潤様式別の腫瘍長径と超4c率との関連性をみると, 癌浸潤様式1, 2型は超4c率0～15%に分布し, 3型では腫瘍長径の増大に伴い超4c率は高値を示し, 長径25mm以上では分散する傾向であった。高度浸潤性癌であるモード4C, 4Dは症例間の超4c率の分散が著明であり, なかなかモード4Dでは腫瘍径の小さい症例でも極めて高い超4c率を示す症例がみられ, progressionの早期の段階でのgenetic instabilityが示唆される。各々の癌浸潤様式ご



Fig. 4 根治切除後の口腔内所見。口腔機能障害なく、術後4年健在である。

とに、超4c率の中央値で症例を二分し治療成績をみると、いずれの型においても超4c率が高値を示す症例群で予後不良であった。癌浸潤様式と核DNA量の超4c率を複合することで、より確度の高い予後因子となることが示唆された。

3・2 癌細胞の増殖動態からみた化学療法効果

癌の化学療法や放射線療法の施行に先立って、対象とする癌の増殖動態を把握することは、治療効果の予測の上から極めて重要である。熊谷ら¹⁵⁾は口腔癌の生検組織における細胞動態と術前化学療法効果の関係について、CPMによる核DNA量の測定と³H-TdRオートラジオグラフィーを併用することにより解析した。BLMによる腫瘍縮小効果は、細胞周期のSG₂M期にある細胞集団の割合が少ない腫瘍で良好であることを示した。一般にBLMはDNAの一本鎖を切断することによって細胞分裂を阻害し、細胞周期上の主な作用点はG₂M期とされている。分化型扁平上皮癌では、細胞周期の大部分を占めるG₀G₁期の細胞は分化し、角化していく非増殖相の細胞が多数含まれており、実際にBLMの作用する増殖相のG₂M期細胞の比率が少ないことにより、有効な制癌効果が得られたものと考えられる。

一方、術前化学療法による核DNA量の推移を観察すると、化学療法後に核DNA量が減少しDNAヒストグラムが左方移動する症例、逆に核DNA量が増加しDNAヒストグラムが右方移動する症例あるいはDNAヒストグラムに変化が見られない症例がみられる。これらのDNAヒストグラムの所見に細胞分裂指数(MI)を併せ動態解析すると、DNAヒストグラムが左方移動した症例は全例MIも減少しており、化学療法薬により増殖動態が制御され細胞周期のG₀G₁期細胞が増加したものと考えられる(左方移動型)。他方、DNAヒストグラムが右方移動した症例のMIの推移をみると、MIが減少するものと不変または増加するものがみられる。これらのなかで、MIが減少した症例は化学療法薬によるS/G₂期蓄積と考えられる(右方移動型)。化学療法後にMIが増加した症例は、制癌効果が乏しく、あまつさえその間に癌のprogressionが促された可能性す

らある(無効型)。根治手術後の治療成績をみると、術前化学療法による増殖動態の制御が得られなかった症例の治療成績が不良であった。化学療法抵抗性の高悪性度癌は難治癌であり、これらの術前予測と治療法の改善が課題となる^{16, 17)}。

3・3 Ki-67陽性細胞率ならびにアポトーシス細胞の発現と化学療法効果

増殖性細胞の細胞動態の研究には、これまで述べてきたcytometryによる核DNA量の解析の他に、³H-thymidine, bromodeoxyuridineを用いた解析, polymerase α , proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Ki-67抗原といった増殖性細胞のマーカーを用いた免疫組織学的解析(immunohistochemical study)がある。この中でKi-67抗原はcell cycle上のG₁, S, G₂期およびM期の染色体上に発現し、増殖相(growth fraction)にある細胞集団を認識するとされている。

術前化学療法前後のKi-67陽性細胞率の推移をみると、前述の細胞核DNA量とMIに基づく増殖動態の制御の「左方移動型」「右方移動型」の大多数は化学療法後に陽性細胞率は低下しているが、「無効型」では半数の症例でKi-67陽性細胞率の上昇がみられる。すなわち、「無効型」は術前化学療法による増殖動態の制御が乏しいばかりか、その期間に増殖活性が高くなった可能性すら示唆される¹⁷⁾。一方、「左方移動型」「右方移動型」の中にも、術前化学療法後にKi-67陽性細胞率が増加した症例がみられる。増殖動態が制御されていることを前提にすると、増殖相のG₁, S, G₂期のいずれかに細胞蓄積し相対的に非増殖相(non growth fraction)の割合が減少したか、制癌効果によって非増殖相にはいる細胞が次々に細胞死を遂げていることを意味するのかもしれない。

3・4 増殖動態の制御とapoptotic index

術前化学療法によって増殖動態が制御された症例の多くは、Ki-67陽性細胞率が減少していた。裏返せば非増殖相にある細胞集団の増加を意味する。一般に、この現象は化学療法に抵抗性を示すdormant cellの増加と解釈される。しかしながら、このことは増殖動態が制御され、Ki-67陽性細胞率が低下した症例の多くが、臨床的にも著明な腫瘍縮小効果を示すことと矛盾する。そこで、細胞死の一形態であるapoptosisを観察した。HE染色標本の形態学的観察とTUNEL法による染色所見からapoptotic cellを同定し、核DNA量を測定したのと同部位の細胞、2000 - 10000個中の陽性率(apoptotic index, 以下AI)を算定した。「左方移動型」「右方移動型」はAIの上昇がみられたのに対し、「無効型」では化学療法前からAIが低値を示す症例が多く、また化学療法後も著明な上昇はみられなかった¹⁸⁾。

以上のことから類推すると、腫瘍縮小効果が良好で増殖動態が制御された症例では、化学療法後にみられるKi-67

陰性の細胞集団の多くは化学療法に抵抗性の dormant cell と考えるより、むしろ apoptosis などによる cell death をむかえる細胞と考えられよう。

3・5 アポトーシス関連遺伝子蛋白

ある種の化学療法薬あるいは放射線によって、癌細胞にアポトーシスが誘導されることが知られている。口腔癌においても同様の現象が観察される。口腔の扁平上皮癌におけるアポトーシス細胞の発現を TUNEL 法と HE 染色標本の形態学的観察によって同定すると、分化癌においては腫瘍胞巣の中心部の有核の角化細胞にアポトーシスが観察され、低分化癌では各胞巣内に散在性にアポトーシス細胞が観察される。前者は、正常扁平上皮のケラチノサイトの最終分化にみられる生理的アポトーシスと酷似している¹⁹⁾。

術前化学療法前後のアポトーシスの発現率 (apoptotic index: AI) をみると、口腔癌のおよそ 9 割の症例は程度の差はあっても AI は上昇する。なかんずく、分化癌で細胞核 DNA 量が少ない低悪性度癌は、アポトーシス誘導が著明で、臨床的にはいわゆる立枯れ壊死のような縮小効果として観察される。このような腫瘍では生活癌細胞は限局し周囲はコラーゲンの増生を伴う間質反応によって包囲され、器官温存手術のよい適応となる。

アポトーシス関連遺伝子蛋白として p53 と bcl ファミリーがある。癌組織において変異型 p53 の発現が予後不良因子であることが示され、口腔癌においても同様の結果が報告されている。Chen ら²⁰⁾ は口腔癌組織における bcl-2 と bax の mRNA の発現を検討し、bcl-2/bax mRNA の比は癌組織で高く隣接の正常上皮で低く、高分化癌に比して低分化癌で高いことを示した。Xei ら²¹⁾ は舌癌について免疫組織学的に検討し、高 bax 発現例は高 AI を示し、低 bax 発現例は予後不良で、多変量解析の結果 bcl-2/bax 発現比が独立した予後因子となり得ることを示した。また竹村ら²²⁾ は進展口腔癌における bax の発現と術前化学療法効果について検討し、bax 陽性例は陰性例に比較して化学療法効果が高く、根治手術後の生存率が良好であることを報告した。これらのアポトーシス関連蛋白の発現を観察することは、口腔癌における器官温存手術の適応を検討するうえで有益な情報を提供するものと言える。

4 まとめ

口腔癌の多くは分化型扁平上皮癌である。分化型扁平上皮癌では、増殖相にある細胞集団を制御することで、非増殖相にある細胞集団は角化またはアポトーシスを生じ、臨床的に著明な腫瘍縮小を生じる。残存する生活癌細胞は、組織の表層近くに限局し、器官温存手術のよい適応となる。この様な癌に対して器官温存手術が成功裡に適用されれば、患者の生命予後ばかりではなく、術後の口腔機能をも満足させ得ることが可能となり、口腔癌患者にとって大きな福音をもたらすものと確信する。

一方、術前化学療法によって、増殖抑制が得られない癌が口腔扁平上皮癌の約一割にみられる。これらの癌は広範囲切除が適用されたのにも関わらず、生命予後は極めて不良であった。従って、このような化学療法抵抗性の難治癌の術前予測が課題となる。形態学的にみた癌浸潤様式や核 DNA 量は、術前予測にある程度有用であるが必ずしも十分とは言えず、遺伝子レベルの解析を含めた総合的な検討を行っているところである。また、口腔の難治癌に対する新たな治療戦略の開発も今後の大きな研究課題の一つと言える。

参考文献

1. 小浜源郁, 野口 誠, 木戸幸恵, 久保田裕美, 金城尚典, 宮崎晃亘. 口腔扁平上皮癌の臨床所見と病理組織所見に基づいた外科療法—481 例の分析—. 日本口腔腫瘍学会誌 2001; 13: 33-41.
2. 木戸幸恵, 野口 誠, 金城尚典, 巢山 達, 久保田裕美, 宮崎晃亘, 米倉宣幸, 小浜源郁. 口腔扁平上皮癌の治療期間別の予後因子の解析. 日本口腔外科学会雑誌 2001; 47: 331-340.
3. Yamamoto E, Kohama G, Sunakawa H, Iwai M, Hiratsuka H. Mode of invasion, Bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 1983; 51: 2175-2180.
4. Bryne M. Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? Oral Dis 1998; 4: 70-77.
5. Hiratsuka H, Imamura M, Ishii Y, Kohama G, Kikuchi K. Immunohistologic detection of lymphocyte subpopulations infiltrating in human oral cancer with special reference to its clinical significance. Cancer 1984; 53: 2456-2466.
6. Hiratsuka H, Imamura M, Kasai K, Kamiya H, Ishii Y, Kohama G, Kikuchi K. Lymphocyte subpopulations and T-cell subsets in human oral cancer tissues: immunohistologic analysis by monoclonal antibodies. Am J Clin Pathol 1984; 81: 464-470.
7. Noguchi M, Kohama G, Hiratsuka H, Sekiguchi T. Clinical significance of laminin deposition and T-cell infiltration in oral cancer. Head Neck 1993; 15: 125-132.
8. Sekiguchi T, Noguchi M, Nakamori K, Hiratsuka H, Kohama G. Distribution of collagen types I, III, IV, V, and VII in human oral cancer: relation to histological malignancy. Dent Jpn 1995; 32: 71-74.
9. Sekiguchi T, Noguchi M, Nakamori K, Kohama G. Clinical significance of interstitial collagen deposition at the invading edge in oral cancer: immunohistochemistry for type I collagen. Int J Clin Oncol 1997; 2: 21-28.
10. 仲盛健治, 野口 誠, 金城尚典, 小田島哲世, 小浜源郁, 平塚博義, 砂川 元. 口腔扁平上皮癌における細胞核 DNA 量解析—flow cytometry 法と cytophotometry 法の比較—. 日本口腔外科学会雑誌 1998; 44: 617-624.
11. Noguchi M, Kinjo H, Kohama G, Nakamori K. Invasive

- front in oral squamous cel carcinoma: image and flow cytometric analysis with clinicopathologic correlation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 682-687.
12. 岩井正行. 舌扁平上皮癌の顕微蛍光測光法による核 DNA 量の解析とその臨床的意義. *札幌医学雑誌* 1985; 54: 195-214.
 13. 仲盛健治, 野口 誠, 小浜源郁. 口腔扁平上皮癌の核 DNA 量測定 of 臨床的意義—癌浸潤様式別の超 4c 率について—. *札幌医学雑誌* 1995; 63: 65-75.
 14. 藤田哲也, 杉原洋行, 土橋康成. 癌の多段階進展 (5) 核 DNA 量と ploidy pattern からみた癌の多段階進展のメカニズム. *臨床科学* 1991; 27: 1530-1537.
 15. 熊谷茂宏, 岩井正行. 口腔扁平上皮癌の細胞動態に関する研究—顕微蛍光測光法と ^3H -thymidine オートラジオグラフィ—の併用による解析—. *札幌医学雑誌* 1985; 54: 517-530.
 16. 金城尚典, 野口 誠, 小浜源郁. 核 DNA 量の画像解析法を用いた口腔癌の術前化学療法効果の評価. *札幌医学雑誌* 2000; 69: 45-54.
 17. Noguchi M, Kinjo H, Miyazaki A, Kubota H, Kohama G. Control of cell proliferation kinetics of tumor in neoadjuvant chemotherapy for advanced oral squamous cell carcinoma and its prognostic implications. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 138-144.
 18. Noguchi M. Control of cell proliferation kinetics of oral squamous cell carcinoma and organ preservation surgery. *日本口腔科学会雑誌* 2002; 51: 147-162.
 19. 谷口康子, 小田島哲世, 田中信幸, 仲盛健治, 米倉宣幸, 佐藤友昭, 小浜源郁. 口腔扁平上皮癌におけるアポトーシス発現細胞の局在. *頭頸部腫瘍* 1997; 23: 195-199.
 20. Chen Y, Kayano T, Takagi M. Dysregulated expression of bcl-2 and bax in oral carcinomas: evidence of post-transcriptional control. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 62-69.
 21. Xie X, Clausen OPF, Angelis PD, Boysen M. The prognostic value of spontaneous apoptosis, Bax, Bcl-2 and p53 in oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 1999; 86: 913-921.
 22. 竹村佳奈子, 野口 誠, 金城尚典, 久保田裕美, 木戸幸恵, 宮崎晃亘, 小浜源郁. 進展口腔癌における Bax の発現と術前化学療法効果. *日本口腔科学会雑誌* 2002; 51: 266-272.
-
- 別刷請求先：
〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目
札幌医科大学医学部口腔外科学講座 野口 誠