

子宮頸癌患者の唾液 P.H. 及び蛋白質に就いて

岡山大学医学部産科婦人科学教室 (主任：八木日出雄教授)

河 田 謙 二

全 編 の 緒 言

子宮癌の治療に当つて極めて重要な事は、早期発見、早期治療と云うことである。此の事は治療後に再発を来した場合でも同様であつて、再発を極めて早期に発見乃至予知出来れば、癌による死亡を未然に防ぐ事も不可能ではない。此の爲従来より子宮癌に対して多くの研究が行われているが、現在適切な診断法は見当らない。

子宮癌が局所疾患でありながら同時に全身疾患であり、局所症状の進行と共に全身状態に著明な変化を招来することは今日一般に認められている所である。又唾液は耳下腺、顎下腺、舌下腺及び口腔粘液腺からの分泌物の混合した液体であつて、口腔及び

食物を湿潤にして嚥下を容易にし、又消化酵素の作用により、澱粉を分解して糊精とし麦芽糖まで変化させる消化液であるが、各種局所的及び全身的疾患によつてその性状に影響を受けていることは幾多の先人によつて報告されている。果して子宮頸癌は唾液の性状に影響を及しているであろうか。又影響ありとすれば早期診断又は予後判定の補助診断法として価値あるものであろうか。余は子宮頸癌患者及び子宮頸癌治療後の患者の唾液に就いて、P.H. 総蛋白質量及び蛋白質分画を研究し次の結果を得たので報告する。

第 1 編 子 宮 頸 癌 患 者 唾 液 の P. H.

第 1 章 緒 言

健康人唾液 P.H. に関する業績は従来¹⁾²⁾³⁾⁻²⁶⁾ 数多く見られ、又唾液 P.H. に及ぼす各種条件に就いても多くの⁴⁾¹⁰⁾²¹⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾ 報告が見られる。病態唾液の P.H. に就いては、Bloomfield³⁾ (1920) は疾病時唾液 P.H. は健康人に対し酸性側に傾いている事を指摘し、前田²⁰⁾ (1931)、山崎²⁹⁾ (1938)、藤井²⁵⁾ (1942) は肺結核患者に就いて、Sharp¹³⁾ (1931) は口腔癌患者に就いて、又藤代³⁰⁾ (1939) は食道癌患者に就いていづれも唾液 P.H. が酸側移動している事を明かにしている。

余は子宮頸癌患者及び同治療後患者の唾液に就いて東洋濾紙で P.H. を測定した。

第 2 章 実 験 方 法

唾液採取は昼食前空腹時口腔を清水で数回含嗽した後、最初流出した唾液は捨てさせ、次に流出したものを予めクローム硫酸と蒸溜水とで十分に清浄した滅菌試験管に採取した。採取後 5 分以内に東洋濾紙 methyl-red, Bromthymolblue 及び Brom-

cresol-green によつて比色判定した。比色表はその中央部のみ採用した。又 Wulff 氏 Folieukoloriveter を同時に使用し参考とした。

第 3 章 実 験 成 績

第 1 節 治療前子宮頸癌患者の唾液 P. H.

1) 健康婦人の唾液 P. H.

健康非妊婦として試験掻破手術の爲に入院し非癌と診断された子宮腔部糜爛症患者及び本院勤務の看護婦 37 例を選び安静混合唾液の P. H. を測定し、最高 P. H. = 7.4, 最低 P. H. = 6.4, 平均値 P. H. = 6.84, 母平均の信頼限界 $6.98 \geq m \geq 6.60$, 母平均の棄部限界 $7.34 \geq X^0 \geq 6.35$ を得た。

従つて P. H. = 6.4 以上を安静混合唾液の正常動揺範囲とし、P. H. = 6.2 以下を陽性値と定めた。尚推計学信頼度はすべて 95% とした。

2) 治療前子宮頸癌患者の唾液 P. H.

岡山大学医学部産科婦人科教室へ入院した合併症を有しない治療前の子宮頸癌患者 189 例を国際分類³¹⁾ に依る進行期別に分類し比較検討した。

第 1 表に示す如く、平均値では期の進行と共に低

下が見られ、健康非妊婦とⅠ期 ($t=4.197>2.000$) との間には推計学的に有意差が認められる。Ⅰ期、Ⅱ期及びⅢ期の各期相互間には有意差は認められないが、Ⅰ期とⅢ期 ($t=2.433>2.000$) との間には有意差が認められる。

第1表 治療前頸癌患者の唾液 P. H.

期 別	例数	-	+	陽性率	平均 値	
健康非妊婦	37	37	0	0%	6.84±0.141	
子宮頸癌	Ⅰ期	51	38	13	25.4	6.50±0.174
	Ⅱ期	105	67	38	36.1	6.39±0.094
	Ⅲ期	36	19	17	47.2	6.27±0.197

陽性率に於ても平均値と同様、期の進行と共に陽性値を示すものが増加し、健康非妊婦とⅠ期 ($p=0.00039$) 以降との間に有意差が見られる。頸癌各期の間に於ては、Ⅰ期とⅢ期 ($\chi^2=4.41$) の間にはやはり有意差が認められるが、各期相互の間には有意差は見られない。

3) 頸癌治療前値と一般臨床検査成績との比較

a) Mandelstamm 六段法との比較

第2表に示す如く、両者の間に概ね平行関係が認められ、平均値に於ては、VVI型、IIIIV型、I II型と順次低値を示しているが推計学的に有意差は認められない。陽性率は、VVI型、III VI型、I II型と順次増加し、各型相互間には有意差は認められないが、I II型とV VI型 ($\chi^2=5.50$) の間には有意差が証明される。

第2表 Mandelstamm 六段法と唾液 P. H.

M型	例数	陽性数及陽性率	平均 値
I	9	8	6.00 } 6.35±0.30
II	25	9	
III	24	11	6.47 } 6.44±0.17
IV	34	12	
V	31	9	6.40 } 6.47±0.19
VI	32	5	

b) 赤血球沈降速度との比較

赤血球沈降速度と唾液 P. H. との関係を示す。平均値では、D) 群が稍高値を示すが、A) 群より、D) 群まで略々同じ値を示し、各群の間には推計学的に有意差は認められない。E) 群は他群に比べて著明に低値を示し、D) 群と、E) 群 ($t=3.472>2.021$) との間には推計学的に有意差が

認められる。

第3表 赤血球沈降速度と唾液 P. H.

群	1時間値	例数	-	+	陽性率	平均 値
A	1~15	48	37	11	22.9%	6.48±0.12
B	16~30	39	28	11	28.2%	6.43±0.11
C	31~45	18	11	7	38.8%	6.44±0.21
D	46~60	21	16	5	23.8%	6.54±0.17
E	61以上	28	8	20	71.4%	6.19±0.21

陽性率に於ては、A) 群が最低率を示し、D) 群は稍々低率を示すが、B) 群、C) 群、E) 群と順次高率を示すが、A) 群よりD) 群まで各期の間には推計学的有意差は認められない。E) 群とD) 群 ($\chi^2=10.88$) との間及びE) 群とD) 群以上 ($\chi^2=25.44$) との間にはやはり有意差が認められる。

c) 血色素量との比較

血色素量と唾液 P. H. との比較を第4表に示す。平均値では A) 群及び B) 群は略同値を示すが、C) 群は著明に低値を示し、B) 群と C) 群 ($t=7.547>1.980$) との間には推計学的有意差を示す。

第4表 血色素量と唾液 P. H.

群	ザ-リ-値	例数	-	+	陽性率	平均 値
A	80以上	61	42	19	31.1%	6.41±0.12
B	60~79	103	67	36	34.9%	6.42±0.10
C	59以下	18	5	13	72.2%	6.10±0.23

陽性率に於ても、A) 群と B) 群は略同率を示すが、C) 群は著明に高率を示し、B) 群と C) 群 ($\chi^2=7.36$) との間には推計学的に有意差を示す。

考 按

正常唾液の P. H. に関する業績の主なるものを挙げると、Michaelis¹⁾(1914), 6.77~6.92, Ferris²⁾(1921) 6.8~7.72, Bloomfield³⁾(1921) 6.6~7.1, Starr⁴⁾(1922) 6.60, Carlson⁵⁾(1924) 6.66~7.02, Turkheiu (1925) 6.85~7.82, Smith⁷⁾(1925)7.25, Gans⁸⁾(1926) 6.85~7.1, Rich⁹⁾(1927)6.82, Henderson¹⁰⁾(1927) 6.5~7.1, Me Reag¹¹⁾(1928) 5.7~7.7, Jonoff¹²⁾(1929) 6.8~7.6, Sharp¹³⁾(1931) 6.7, 齊藤¹⁴⁾(1931) 6.8, 今野¹⁵⁾(1934) 6.8, 永井¹⁶⁾(1935) 6.3~6.5, 今川¹⁷⁾(1936) 6.6~7.4, 河野¹⁸⁾(1937) 6.67, 牛窪¹⁹⁾(1937) 7.19, 前田²⁰⁾(1938) 7.06, 種村²¹⁾(1938) 6.5~6.9, 二宮²²⁾

(1941) 6.55, 馬²³⁾ (1941) 6.96, 須川²⁴⁾ (1942) 7.07, 藤井²⁵⁾ (1942) 7.1, 土井²⁶⁾ (1949) 6.97 以上の如く測定方法や測定条件の差異により, 測定値が著者によつて一定していないが, 大体中性附近を動揺するものとせられている。

余の実験で得た健康非妊婦37例の平均値6.84は今野¹⁵⁾及び齊藤¹⁴⁾の値に近似し, その動揺範囲7.4~6.4は今野の値に一致している。

子宮頸癌治療前患者に就いて行つた余の実験では, 癌の進行期に従つて平均値は酸側移動し, 陽性率は増加した。一般諸検査との比較では, Maudelstamm 六段法と略平行関係が認められ, 赤血球沈降速度は高度に速進したものに酸側低下が認められる。血色素量ではザリー値59%以下のものは著明な酸側移動が見られた。

唾液 P. H. と血液との関係を見るに, Benetato³²⁾ (1938) は重炭酸ソーダ及び塩化アンモニヤ溶液の静脈注射による人工 alkalosis & Acidosis の実験によつて血清 P. H. と唾液 P. H. が平行的に変動することを認め, 渡辺³³⁾³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾ (1940) は唾液 P. H. と血液「アルカリ」予備との間に密接な相関関係があり, その関係式は Vol% (Van Slyke-Cullen) = $12.5(P. H. - 6.8 + 46.0 \pm 1.5)$ で現され, 唾液 P. H. は血液 Acidosis の極めて忠実な標識と云うことが出来ると云つている。高岡³⁷⁾等 (1950) は $NaCO_3$ は唾液腺細胞の機能性透過性によつて濾過されるが, 血中遊離 CO_2 は自由に唾液に移行すると云つている。子宮頸癌患者に於ける唾液 P. H. の酸側移動は,

癌の進行と共に全身新陳代謝障礙が起り, 血液性状の変化が影響したものと考えられる。

頸癌患者の陽性率に於ては, I 期癌にも25.6%の値が健康非妊婦との間に有意差を認めるが, 頸癌にあつては直接視診出来ること及び比較的試験切片を採取出来る事等より, 頸癌の早期診断法として唾液 P. H. を測定することは不十分と考えられる。

小 括

東洋濾紙によつて子宮頸癌患者の唾液 P. H. を測定した。

- 1) 健康非妊婦37例の平均値は P. H. = 6.84である。
- 2) 頸癌患者は進行期の進むに従つて平均値は酸側移動し, 異常低値の出現率は増加する。
- 3) ザリー値59%以下の者は同60%以上の者に比べ平均値は低く, 異常低値の出現率は高率を示す。

第2節 治療後患者の唾液 P. H.

I] 治療終了時の唾液 P. H.

第1節に於て末処置頸癌患者に唾液 P. H. が酸側移動するものが多い事を確めた。頸癌に対する根治手術及び放射療法の影響を治療終了時に検査し, 治療前の成績と比較検討し, 治療後の経過との間に何等かの指針を得るのではないかと考えた。

1) 手術療法群

当科に於て根治手術療法を完了した21例の治療終了時の唾液 P. H. は第5表に示す。退院時の平均値は P. H. = 6.50 で, 同列の治療開始前に於ける P. H. = 6.48 と略同値を示している。陽性率に於ても共に5例 (23.8%) で同率であつた。

第5表 入院時及退院時の唾液 P. H.

	例数	入 院 時			退 院 時		
		陽性数	陽性率	平均値	陽性数	陽性率	平均値
手術療法	21	5	23.8%	6.48±0.28	5	23.8%	6.50±0.19
放射線療法	23	9	39.1%	6.38±0.23	12	52.2%	6.33±0.20
第1回目	11	4		6.40±0.30	4		6.40±0.31
	12	5		6.36±0.43	8		6.26±0.32

2) 放射線療法群

放射療法を完了した23例の治療終了時の唾液 P. H. は第5表に示す。退院時の平均値は P. H. = 6.33で, 同例の治療前に於ける平均値 P. H. = 6.38 と略同値を示している。陽性率に於ては12例 (52.2%) で, 同じく治療前に於ける9例 (39.1%) より稍々高率を示すが, 推計学的には有意差はない。

II] 治療後の経過と唾液 P. H.

子宮癌治療に当り早期診断, 完全治療が極めて大切な事は既に屢々云われている。時時に治療後少くとも5年間はその経過を観察して, 再発等に万全の注意を払い, 患者を永久治癒に導く事は前二者と同様極めて肝要な事であり, 子宮頸癌治療の一環として取扱われるべきであろう。此の為当科に於ては治

療後特に厳密な定期検診を行っており、治療後1年間は2ヶ月毎、次の2年間は3ヶ月毎、其の後は半年毎に検診を行い、同時に諸種の臨床検査法を併施している。治療後不幸再発を来す様な場合に於ても其の早期発見が重要なことは云う迄もないが、定期検診時に於ては試験切除による病理組織検査、或は腔内容塗抹検査等は、淋巴節転移の場合は勿論、局所の再発の場合に於ても組織の癩痕化等により必ずしも常に施行出来るとは限らない。従つて何等かの方法により癌の再発を早期に発見予知し得るならば、頸癌治療後の経過追及予後改善に重要な役割を占めるであろう。

本検査は操作は簡単であり材料も得易く繰返し行う事が出来るものである。ここに予後判定の補助診断としての価値を検討した。

実験材料は昭和31年6月より昭和32年5月までの1年間に定期検診に来院せる延666例に就いて行い、経過良好及び経過不良の群に就いて検討した。対照健康非妊婦値は第1節に用いた37例による。

1) 経過良好例

治療終了後経過良好な636例に就いて治療後の唾液 P. H. を調査した。

a) 手術療法例

I, II 及び III 期をすべて一括し、治療後4ヶ月未満、4ヶ月以上8ヶ月未満、8ヶ月以上1年未満、1年以上2年未満、2年以上3年未満、3年以上4年未満及び4年以上5年未満に分けて第6表に示す。平均値に就いては、表に明かな如く治療後年月日の経過するにつれて上昇し、1年未満以後5年未満までは略同値を示している。

第6表 手術後経過良好例の唾液 P. H.

経過年月	例数	-	+	陽性率	平均値
4ヶ月未満	49	37	12	24.4%	6.53±0.16
8ヶ月 "	71	57	14	19.7%	6.58±0.10
1年 "	99	89	10	10.1%	6.70±0.07
2年 "	133	123	10	7.5%	6.70±0.05
3年 "	47	44	3	6.3%	6.72±0.14
4年 "	32	30	2	6.2%	6.70±0.25
5年 "	34	32	2	5.8%	6.72±0.26

陽性率に於ても、同様に陽性率は低下し、2年未満以後5年未満は略同率を示している。

b) 放射療法例

放射例に於ても同様にして検討し第7表に示した。

手術例と同様年月の経過するに従い平均値は上昇し、陽性率は低下している。

第7表 放射後経過良好例の唾液 P. H.

経過年月	例数	-	+	陽性率	平均値
4ヶ月未満	20	16	4	20.0%	6.50±0.36
8ヶ月 "	23	19	4	17.3%	6.56±0.25
1年 "	19	17	2	10.5%	6.67±0.27
2月 "	17	16	1	5.8%	6.67±0.23
3年 "	17	16	1	5.8%	6.67±0.21
4年 "	15	14	1	6.6%	6.69±0.27
5年 "	6	6	0	0%	6.70±0.27

c) 経過良好例（再療法合計）と健康非妊婦値

手術及放射両療法後経過良好例の唾液 P. H. を調査したが、両者を比較すると第6表第7表から明かな如く全く有意の差を認めない。そこで両者を合計し第8表を掲げ健康非妊婦の値と比較検討すると、治療後1年以上を経過して始めて健康非妊婦との間に有意の差を示さなくなる。即治療後1年以内のものでは臨床的に経過良好と診断されており乍らも、なお生体内代謝異常の存在が認められる。

第8表 治療後経過良好例の唾液 P. H.

経過年月	例数	-	+	陽性率	健康人との比較値
4ヶ月未満	69	53	16	23.1%	P=0.00051
8ヶ月 "	94	74	18	19.1%	P=0.0013
1年 "	118	106	12	10.1%	P=0.032
2年 "	150	139	11	7.9%	P=0.082
3年 "	64	60	4	6.2%	P=0.15
4年 "	47	44	3	6.3%	P=0.17
5年 "	40	38	2	5.0%	P=0.26

2) 経過不良例

経過不良再発と明かに診断された54例に於ては第9表に示す如く、平均値は P. H. =6.47 で健康非妊婦、5年治療例及び経過良好例に比べて酸側移動を示すが、いづれにも推計学的有意差は認められない。

第9表 治療後経過不良例の唾液 P. H.

	例数	-	+	陽性率	平均値
健康非妊婦	37	37	0	0%	6.84±0.14
5年治療者	30	29	1	3.3%	6.66±0.14
経過良好者	582	526	56	9.6%	6.67±0.04
経過不良者	54	36	18	33.3%	6.47±0.14

陽性率は33.3%を示し、健康非妊婦 ($P=0.000087$)、5年治癒例 ($P=0.0041$) 及び経過良好例 ($\chi^2=24.86$) のいづれに対しても推計学的に有意差が認められる。

3) 盲目試験成績に就いて

上記の経過良好及び不良の2群を一括表示すると第10表の如く、判定陰性の93.6%は経過良好のものに属している。然し乍ら判定陽性であつても其の75.7%は経過良好群が占め、経過不良のものは陽性群の24.3%を占めるに過ぎない。従つて本反応陰性のものの93.6%は経過良好と云えるが、反応陽性であつても直ちに其の経過を不良と断定することは出来ない。

第10表 盲目試験成績

	例数	-	+	陽性率
良好	586	526	56	9.6%
不良	54	36	18	33.3%
経過不良の占める割合		6.4%	24.3%	

4) 治療後経過の個人追及

上述の盲目試験成績から見て1回の反応成績により其の経過を決定することは困難である。然らば本反応により治療後の経過を個人的に追及し、其の出現態度を観察し臨床経過との間に関連を有するや否やを、少くとも3回以上本反応を実施したものに就いて検討した。此の為に毎回検診時に常に反応陰性を示すものを連続陰性、2回以上連続して陽性を示すものを連続陽性とし、検診の度に或は陽性に或は陰性を示し出沒不定のものを反応不定として3群に分ち、各群を経過良好及び不良の2種に区分して第11表に示した。

第11表 個人追及成績

成績	例数	良好	不良	経過不良の占める割合
連続陰性	40	38	2	5.0%
不定	9	8	1	11.1%
連続陽性	10	4	6	60.0%

即連続陰性群の95.0%は経過良好のものであり経過不良の者は5.0%に過ぎない。反応不定群に於ては88.9%は経過良好である。之に反し連続陽性群の60.0%は経過不良の者に属しており、連続陽性群に明らかに経過不良の者が多い。

之を経過によつて見ると経過良好例50例中92%は

連続陽性乃至反応不定群に属し、経過良好であり乍ら連続陽性を示す者は8%に過ぎない。然るに経過不良の者では66.6%が連続陽性群に属し両者の間 ($\chi^2=14.65$) には推計学的有意差がある。

従つて毎回検診時に常に陽性出現が認められる所謂連続陽性者にあつては、其の経過に対し厳重な警戒を要する。此の事は治療後引き続き陽性出現を見る場合は勿論、一旦陰性化を見たものが陽性に転化して後陽性を持続する場合も同様の事が言える。

考 按

子宮癌の予後は再発の有無による所が大きく、治療後の経過を確実に判定し癌の再発を未然に防ぐ事に種々の努力が払われている。併し乍ら未だ満足すべきものがない。癌が肩所の疾患であり乍ら全身的な代謝異常を来し、又血液予備「アルカリ」と唾液 P. H. との間に密接な関係がある⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ ことから、唾液 P. H. を見ることは予後判定の上に重要な意義を持つと考えられる。前田⁽²⁰⁾ は結核患者の唾液 P. H. を測定し、健康人より昇開放性結核患者が低値を示し、更に開放性結核患者更に重篤喉頭結核患者と順次低値を示すと云っている。又山崎⁽²⁹⁾ は結核症では唾液 P. H. の数値が恒常的に低下している。P. H. が日により上下するのは疾患が亢進或は治癒の変化の過程にあると云っている。藤代⁽³⁰⁾ は食道癌患者唾液 P. H. 平均値は軽度の酸側移動を認めると発表し、唾液 P. H. と臨床所見とがよく並行関係にあることが述べられている。

治療終了時の唾液 P. H. に就いて行なつた本実験の成績では其の予後を推定する事は殆ど不可能ではないかと考えられる。

治療後の経過と唾液 P. H. の関係に就いて行なつた実験によると、予後良好例に於ても治療後1年を経過して初めて健康非妊婦と有意の差を見なくなる。又手術と放射相互の間に有意の差を見ない点から両療法の区別を付ける事なく利用出来る。

次に盲目試験の成績に見られる様に、経過良好例に9.6%、不良例に33.3%の陽性率を認め、経過良好群と不良群のものとの間に有意差を示すとは云え、本反応陽性出現を以て直ちに其の経過を不良と判定出来ない。即反応陰性群の93.6%は経過良好であると云えるが、反応陽性群にあつても75.7%は経過良好のものであつた。此の様な結果は本反応の如き非特異性反応を健康者の多い検診に用いた場合に当然起る現象で、本反応を予後判定に用いるに當つて唯

一回の検査により其の経過を推定することは多くの過誤を来すものと考えられ、必ず臨床所見を主体として其の判断の一助とする事が望ましい。

然しながら個人追及成績から見ると、連続陽性者の60.0%は経過不良であり、経過良好群の中、陽性者は8.0%に過ぎない事より、毎回検診時常に陽性を示すものにあつては臨床所見の如何にかかわらず其の経過に嚴重な警戒を要し、或は予防的処置を行つて癌再発を未然に防ぐ事も可能と考えられる。従つて毎検診時に反復して唾液 P. H. を測定することは経過判定の上に重要な指針を与え、頸癌治療後の検診に補助診断法としての価値を有するものと考えられる。

小 括

頸癌治療後の患者の唾液 P. H. を測定し次の結果を得た。

- 1) 治療終了時の唾液 P. H. は治療開始前の値と変わらない。
- 2) 治療経過良好者は手術及び放射治療に区別なく、治療後1年以上を経過して始めて健康非妊婦との間に有意差が無くなる。
- 3) 経過不良者は平均値 P. H. =6.47 を示す。陽性率は33.3%を占め健康非妊婦、5年治療及び経過良好者との間に有意差を認める。
- 4) 反応陰性中93.6%は経過良好者であるが、反

応陽性でも75.7%は経過良好者である。連続陰性中95.0%は経過良好者であり、連続陽性中60.0%は経過不良者が占めている。

総 括

頸癌に対する補助診断法として、唾液 P. H. 測定の評価を検討した。

1) 子宮頸癌患者の唾液 P. H. 値は健康非妊婦に比し酸側移動を認め、期の進行に従い著明となる。早期診断法としては、第1期25.6%の異常低値例を認め健康非妊婦と有意差を持つとは云え、其の応用価値は乏しい。

2) 治療後定期検診時経過良好の者に9.6%の異常低値例を認め、1年以上を経過して初めて健康非妊婦と有意差がなくなる。経過不良の者には33.3%の異常低値例を認め、異常低値例は経過不良の者に多い。

個人追及成績によると経過良好群に8.0%、不良群に66.6%の連続異常低値例を認め、連続異常低値例の60.0%は経過不良の者であつた。

以上の事から頸癌の治療後再発の早期発見の為に行う定期検診時恒常的に唾液 P. H. を測定する事により癌の再発を予知或は未然に予防する事が考えられ、治療後経過判定に重要な指針を提供するものとする。

第2編 子宮頸癌患者の唾液蛋白質

緒 言

唾液蛋白質の定量は1933年 Krasnow³⁸⁾ によりグリーンベルグ法を用い試みられた。二宮³⁹⁾ 及び緒方⁴⁰⁾ (1943) は各種疾患に於ける唾液グロブリンを定量し、肺結核患者に増量し、癌性疾患に減量していることを指摘した。二宮⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾ (1944) はエスパーハ試薬による総蛋白質量の定量が肺結核の補助診断として利用出来ると発表し、加藤及び成田⁴⁴⁾ (1955) は同法により子宮癌患者の総蛋白質量が減少していると報告した。又貝塚⁴⁵⁾⁴⁶⁾ (1943) はプルフリッヒ屈折計により唾液総蛋白質を知る関係式を発表した。一方唾液蛋白質分画に就いては Kinersly⁴⁷⁾ (1953) は濾紙泳動法により充分測定が出来ると云つている。

余はプルフリッヒ屈折計及び濾紙泳動法を用いて

子宮頸癌患者の唾液総蛋白質量及び蛋白質分画を測定したので、ここに其の成績を発表する。

実験方法

唾液採取は朝食前空腹時の間に行い、清水にて含嗽した後無刺戟に試験管内に流出せしめ、最初に出たものは之を捨てた。これを遠心沈澱管にとり1分間3000回転で30分遠沈し、その上澄部分を取り測定した。

総蛋白質量の測定にはツァイス製プルフリッヒ屈折計を用い、NaD 線に対する屈折率を測定した。屈折率の変化は温度により著しく影響を受けるので、この際温度を 0.1°C まで測定し、総て 17.5°C で測定した。

唾液総蛋白質量は、貝塚⁴²⁾⁴³⁾ の発表した唾液屈折率より蛋白質量を知る次の実験式より算出した。

$$X = \frac{nD - 1.33349}{119} \times 10^{-7}$$

X : 唾液蛋白質量 mg/dl

nD : 17.5°C に於ける合混

唾液の NaD 線に対する屈折率

蛋白質分画の測定には、先づ上澄部分を冷凍乾燥器にて原末として保存し、要に応じ原唾液量の1/5量の生理的食塩水で溶解した。泳動装置はグラスマン氏(48)49)50)51)52)53)54)55)改良装置を用い、緩衝液は Veronal-Na Veronal 液 (P. H. = 8.6), 濾紙は Carl Shleichen 2043号濾紙を使用し、0.02cc を8時間泳動した。蛋白質の確認は Brom-phensl blue 液で染色し、加熱熔融したパラフィン中を通して半透明にした濾紙片を光度計で定量した。

実験成績

第一節 子宮頸癌患者の唾液総蛋白質量

1) 健康非妊婦の唾液総蛋白質量

健康非妊婦として本院勤務の看護婦及び附添婦21例の唾液屈折率を測定した。1例は Smirnoff の棄

却検定法により異常値と見なし、この1例を除く20例より 平均値=1.33404 で蛋白質量は 46.2mg/dl である。母平均の信頼限界は $1.33396 \leq m \leq 1.33413$, 同棄却限界は $1.33374 \leq x_0 \leq 1.33435$ を得た。

従つて 1.33435 蛋白質量 72.26 mg/dl 以下を正常動揺範囲とし、1.33436 以上を陽性値と定めた。なお推計学的信頼度は総て95%とした。

2) 治療前子宮頸癌患者の唾液総蛋白質量

岡山大学医学部産婦人科教室へ入院した合併症を有しない治療前の子宮頸癌患者68例を国際分類³¹⁾による進行期別に分類し比較検討した。

第1表に示す如く、I, II及びIII期はどれも僅かに増量が見られるが健康非妊婦との間には推計学的有意差は認められない。IV期では著明な増加が見られ、健康非妊婦 ($t=3.072 > 2.074$) との間には推計学的有意差が認められる。

陽性率に於ては、各期とも健康非妊婦に比べ高率を示す、健康非妊婦とI期との間には有意差は認められないが、健康非妊婦とII期 ($P=0.021$) との間には有意差が認められ、又健康非妊婦と癌全体 ($P=0.023$) との間にも有意差が認められる。

第1表 子宮頸癌患者の唾液総蛋白質量

	例数	-	+	陽性率%	平均屈折率	平均蛋白質量 mg/dl	
健康非妊婦	21	20	1	4.8	1.33404 ± 0.000063	46.2 ± 5.29	
子宮頸癌	I 期	19	15	4	21.0	1.33409 ± 0.000265	50.4 ± 22.28
	II 期	38	27	11	28.9	1.33423 ± 0.000208	62.2 ± 17.47
	III 期	11	9	2	18.2	1.33415 ± 0.000548	55.5 ± 46.05
	IV 期	4	2	2	50.0	1.33443 ± 0.000254	79.0 ± 21.37
	計	72	53	19	26.4	1.33419 ± 0.000144	58.8 ± 12.10

3) 血色素量との比較

血色素量との比較を第2表に示す。平均値では、B) 群はA) 群に比し低い推計学的有意差は認められない。C) 群は増量が見られ、A) 群 ($t=2.964 > 2.052$), B) 群 ($t=2.881 > 2.042$) 及び

A) 群+B) 群 ($t=2.170 > 2.021$) いずれの群との間にも有意差が認められる。

陽性率に於ても、C) 群は高率を示すが、A) 群+B) 群 ($P=0.08$) との間には有意差は認められない。

第2表 血色素量と唾液総蛋白質量

群	ザーリー値	例数	-	+	陽性率%	平均屈折率	平均蛋白質量 mg/dl
A	80以上	19	13	6	31.6	1.33429 ± 0.000331	67.2 ± 28.83
B	79~60	29	26	3	10.3	1.33396 ± 0.000157	39.5 ± 13.17
C	59以下	10	5	5	50.0	1.33455 ± 0.000564	89.1 ± 47.42

第二節 子宮頸癌患者の唾液蛋白質分画

1) 健康非妊婦の唾液蛋白質分画

健康非妊婦として非癌と診断された子宮腔郊糜爛症患者及び附添婦8例の唾液蛋白質分画を測定した。

第3表に示す如く、アルブミンは最高20.0%、最低0.0%、平均5.8%を占めた。グロブリンは最高100.0%、最低80.0%、平均94.2%を占め、 γ グロブリンに最大の山を示し、 α 及び β グロブリンは著明な山を示さなかつた。

2) 治療前子宮頸癌患者の唾液蛋白質分画

岡山大学医学部産科婦人科教室に入院した合併症を有しない治療前の子宮頸癌患者18例の唾液蛋白質

分画を検討した。

第3表に示す如く、頸癌全体ではアルブミンは最高23.1%、最低0.0%、平均5.6%を占め、グロブリンは最高100.0%、最低0.0%、平均94.4%を占めた。グロブリンは γ グロブリンに最高の山を示し、 α 及び β グロブリンは著明な山を示さなかつた。癌進行期別にも一定の傾向を示さず、又健康非妊婦に比較し特異な相を示さない。

第3表 子宮頸癌患者の唾液蛋白質分画

	例数	アルブミン (%)			グロブリン (%)			
		最高	最低	平均	最高	最低	平均	
健康非妊婦	8	20.0	0.0	5.8	100.0	80.0	94.2	
子宮頸癌	I 期	5	10.3	0.0	2.0	100.0	89.7	98.0
	II 期	6	23.1	0.0	9.2	100.0	76.9	90.8
	III 期	4	7.8	0.0	4.3	100.0	92.2	95.7
	IV 期	3	19.4	2.6	8.7	97.4	80.6	91.3
	計	18	23.1	0.0	5.6	100.0	75.9	94.4
経過不良	6	15.8	0.0	3.8	100.0	74.2	96.2	

3) 治療後経過不良患者の唾液蛋白質分画

当教室に於て治療し、再発と診断された患者6例の唾液蛋白質分画を検討した。

第3表に示す如く、アルブミンは最高15.8%、最低0.0%、平均3.8%を占め、グロブリンは最高100.0%、最低84.2%、平均96.2%を占め、健康非

妊婦に比較し特異の相を示さない。

4) 血色素量と唾液蛋白質分画

第4表に示す如く、ザリー値60%以上ではアルブミンは4.8%を占め、同59%以下では8.0%を占めるが、推計学的有意差は認められない。

第4表 血色素量と唾液蛋白質分画

ザリー値	例数	アルブミン %			グロブリン %		
		最高	最低	平均	最高	最低	平均
60 以上	13	23.1	0.0	4.8	100.0	76.9	95.2
59 以下	5	19.4	2.6	8.0	97.4	80.6	92.0

5) 唾液総蛋白質量と唾液蛋白質分画

第5表に示す如く、総蛋白質量 72.25 mg/dl 以上ではアルブミンは3.5%を占め、同 72.26 mg/dl 以上では9.7%を占め、稍高率を占めるが、推計学

的有意差は認められない。

考 按

唾液総蛋白質量に関する先人の業績を見るに、グ

第5表 唾液総蛋白質量と蛋白質分画

唾液総蛋白質量 mg/dl	例数	アルブミン %			グロブリン %		
		最高	最低	平均	最高	最低	平均
72.25 以下	11	23.1	0.0	3.5	100.0	76.9	96.5
72.26 以上	7	19.4	2.6	9.7	97.4	80.6	90.3

リーンベルグ法による Krasnow³⁸⁾ の 286 mg%, 同法による Gorlin⁵⁶⁾ の 280.4 mg%, 又ブルフリッヒ屈折計による貝塚⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁵⁷⁾ の 53.04 mg/dl がある。余の健康非妊婦に於ける実験値 46.2 mg/dl は、貝塚の値に近似しているが、Krasnow 及び Gorlin の値に比べ著明に低値を示している。之は余及び貝塚のそれは安静無刺激唾液であるに反し Krasnow 及び Gorlin のそれはパラフィンを咀嚼せしめた為と考えられる。

癌疾患に於ける唾液総蛋白質量に関しては、貝塚⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁵⁸⁾ は胃癌患者に就いて屈折計により平均 106.2 mg/dl で健康人に比して著明に増加していると指摘した。之に反し加藤⁴⁴⁾ 等はエスバツハ法により子宮癌患者は唾液 1 cc 中総蛋白質量は 0.024 cc で健康人の 0.038 cc に比べ低下していると報告している。

子宮癌に關する余の成績では、各期とも健康非妊婦に比べ増量が見られ、IV期では 79.0 mg/dl で健康非妊婦との間に推計学的有意差が認められ、加藤等の成績に反する結果を示した。陽性率に於てはII期に28.9%で健康非妊婦との間に有意差は認められるが補助的診断法としての価値は乏しいと考えられる。

唾液総蛋白質量に増減に就いては、Faber⁵⁹⁾ は悪性貧血に多いと云われる口腔乾燥症患者に総蛋白質量の増加を認め、二宮⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾ 及び貝塚⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾ は結核患者の増量を交感神経刺激状態によるとし、又加

藤⁷⁾ 等は子宮癌に於ける減量を貧血と推論している。余の子宮癌に於ける実験ではザーリー値59%以下の貧血患者には総蛋白質量の増加が認められた。

唾液蛋白質分画に關する文献は少く、僅かに Kainersly⁴⁷⁾ は濾紙泳動法が唾液蛋白質分画に優れていると発表しているが、詳細な結果は見られなかつた。

余の実験成績では唾液蛋白質分画は健康非妊婦と子宮頸癌患者の間に相違は認められない。

総 括

子宮頸癌に対する補助診断法として、唾液総蛋白質量及び蛋白質分画を測定し検討した。

1) 子宮頸癌患者の唾液総蛋白質量は健康非妊婦に比べ僅かに増量を認め、IV期に於てのみ推計学的有意差が認められる。72.26 mg/dl 以上の異常高値例の出現率ではII期に於て28.9%で健康非妊婦との間に有意差を持つが、診断的価値は乏しい。

2) ザーリー値59%以下の貧血患者には総蛋白質量の増加が認められる。

3) 子宮頸癌患者の唾液蛋白質分画は健康非妊婦との間に差異を認めない。

稿を終るに臨み御指導御校閲を戴いた恩師八木教授に深謝すると共に橋本助教授の御指導御鞭撻を感謝する。

参 考 文 献

- 1) Michaelis L. Biochem Z., 59, 78, 1914.
- 2) Ferris H. C. Dent. Cosmos Phila., 63, 10, 93, 1921.
- 3) Bloomfield A. L. Bull Johns Hopk. Hosp. Balt., 31, 118, 1920.
- 4) Starr H. C. J. Biol. Chem. Balt., 54, 43, & 155, 1922.
- 5) Carlson V. R. Dent. Cosmos Phila., 66, 840, 1924.
- 6) Türkheim H. Deutsche Monat. zahnh. Berl., 43, 44, 1925.
- 7) Smith H. C. J. Dent. Res. Balt., 4, 5, 1922.
- 9) Rich G. J. Quart. J. Exp. Physiol., 17, 53, 1927.
- 10) Henderson M. J. Biol. chem., 75, 559, 1927.
- 11) Mc Reag R. H. Brit. Deut. J., 49, 346, 1928.
- 12) Jonoff M. : Jahrb. f. Kinderh., 123, 339, 1929.
- 13) Sharp G. Am. J. Roent., 25, 226, 1931.
- 14) 芥藤悦郎 医事公論, 1001, 5, 昭6.
- 15) 今野清一: 東北医師, 17, 177, 昭9.
- 16) 永井豊太郎: 臨床齒科, 7, 7, 72, 昭10.
- 17) 今川与曹: 口腔病学誌, 10, 4, 550, 昭11.
- 18) 河野康雄: 口腔病学誌, 11, 4, 374, 昭12.
- 19) 牛窪武男: 日齒口腔学誌, 19, 1, 10, 昭12.
- 20) 前田次郎: 日齒口腔学誌, 64, 15, 昭13.
- 21) 種村龍夫: 耳鼻咽喉科, 11, 9, 876, 昭13.
- 22) 二宮千代 皇紀2600年記念齒学誌, 128, 昭16.
- 23) 馬朝茂: 皇紀2600年記念齒学誌, 126, 昭16.

- 24) 須川豊：朝鮮医学誌, 2, 3, 173, 昭17.
 25) 藤井秀英：歯科学報, 47, 9, 昭17.
 26) 土井清：東北医学, 41, 31, 昭24.
 27) Mc Celland J. R. Am. J. Physiol., 63, 127, 1922.
 28) 山崎春三：大阪高等専門学誌, 4, 3, 369, 昭12.
 29) 山崎春三：治療学誌, 8, 4, 468, 昭13.
 30) 藤代善次郎：耳鼻咽喉科, 10, 1, 77, 昭14.
 31) 八木日出雄 八木産婦人科学婦人科編, 237.
 32) Benetato G. Biol. Compt. rend., 128, 113, 1938.
 33) 渡辺巖：東京医学誌, 54, 10, 886, 昭15.
 34) 渡辺巖：東京医学誌, 54, 10, 896, 昭15.
 35) 渡辺巖：東京医学誌, 54, 12, 992, 昭15.
 36) 渡辺巖：皇紀2600年記念歯学誌, 130, 昭16.
 37) 高岡涉：日生理学誌, 14, 9, 504, 昭25.
 38) Krasnow F. J. Deut. Res., 13, 239, 1933.
 39) 二宮秀夫及緒方盛雄 日本消化器誌, 42, 293, 昭18.
 40) 緒方盛雄：臨床と研究, 22, 11, 昭20.
 41) 二宮秀夫：日本医学, 3397, 1026, 昭19.
 42) 二宮秀夫：医学, 3, 231, 昭22.
 43) 二宮秀夫：日消化器学誌, 47, 7, 昭25.
 44) 加藤正成及成田豊 北海道婦誌, 6, 2, 昭30.
 45) 貝塚侑：耳鼻咽喉科, 41, 30, 昭30.
 46) 貝塚侑：耳鼻咽喉科, 42, 147, 昭24.
 47) Kinersly T. Yale J. Biol. med., 26, 211, 1953.
 48) Grassmann W. Nuturwiss, 38, 496, 1950.
 49) Grassmann W. Nuturwiss, 38, 200, 1950.
 50) Grassmann W. Dtsch. med. Wschr., 76, 333, 1951.
 51) Kendel M. med. Mschr., 76, 707, 1951.
 52) Eisenreich F. Kl. Wschr., 29, 60, 1951.
 53) Bucker T. Kl. Wschr., 325, 1952.
 54) Esser H. Kl. Wschr., 30, 228, 1952.
 55) 森五彦及小林茂三郎：濾紙電気泳動法の実際.
 56) Gorlin R. J. J. Deut. Res., 27, 603, 1948.
 57) 貝塚侑：耳鼻咽喉科, 21, 270, 昭24.
 58) 貝塚侑 京都医誌：49, 133, 昭26.
 59) Faber M., Act. med. Scandinav., 118, 457, 1944.

The P. H. and Proteins in the Saliva of Patients with Cervical Carcinoma

By

Kenji Kawada

Department of Obstetrics and Gynecology Okayama University Medical School
 (Director : Prof. Hideo Yagi)

As the auxiliary diagnosis for carcinoma of the cervix the author evaluated the pH, whole proteins, and protein fractions in the saliva; and obtained the following results:

1) The pH of the saliva in patients with cervical carcinoma is lower than that in the case of normal non-pregnant women, and it becomes more marked with the lapse of time. In 25.6 per cent of the patients in Stage I an abnormally low pH of under 6.2 can be observed, showing a significant difference as compared with the normal non-pregnant women; but as the percentage is low, it can not be so useful for an early diagnosis.

2) In 9.6 per cent of those whose improvement is good at follow-up examinations after treatment such an abnormally low pH can be found, and in them pH returns to the normal level only after one year. In 33.3 per cent of those whose prognosis is poor, an abnormally low pH value can be recognized. In the follow-up examinations successively abnormally low pH can be found in 8.0 per cent of those with a good improvement, and in 66.6 per cent of

those with a poor improvement. Sixty per cent of those showing abnormally low pH successively are those with a poor prognosis.

3) The amount of whole protein in the saliva of patient with cervical carcinoma shows a slight increase over 46.2mg/dl in the case of normal non-pregnant women. Statistically a significant difference at 79.0mg/dl can only be recognized in those at Stage IV. As for the percentage of those showing as abnormally high as 72.26 mg/dl, 28.9 per cent of those in Stage II show abnormally high value as compared with normal non-pregnant women, but it has little value for diagnosis.

4) An increase in whole protein can be recognized in the anemic patient showing sahli value of under 59 per cent.

5) No significant difference can be recognized in the protein fractions of the saliva in the patients with cervical carcinoma as compared with normal non-pregnant women.

From these data it is assumed that the evaluations of the whole protein content and protein fractions in the saliva are not so useful as an auxiliary diagnosis of cervical carcinoma, but the continuous follow-up estimations of pH of the saliva for the purpose of discovering the recurrence of cervical carcinoma at an early stage enable us to foresee it, and such follow-up examinations will offer us an important criterion for the judging of the conditions after treatment.
