

岡山医学会雑誌

第70巻 7号 (第753号)

昭和33年7月31日発行

616-006, 6 : 612, 118

耳鼻咽喉科領域に於ける癌の血清学的研究

岡山大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任：高原滋夫教授)

助手 伊達良則

〔昭和33年5月1日受稿〕

目次

緒言

第1編 酸濁反応

第1章 文献的考察

第2章 基礎実験

第1節 実験方法

第2節 実験材料

第3節 判定

第3章 実験成績及び考按

第1節 治療前の癌患者及び対照例

第2節 癌治療後の成績

第3節 経過観察例の値

第4章 結論

第2編 血清耐熱非凝固物質

第1章 文献的考察

第2章 基礎実験

第1節 実験方法

第2節 凝濁度の最高値及び判定

第3節 耐熱非凝固物質の量と凝濁度

第3章 実験成績及び考按

第1節 治療前の癌患者及び対照例

第2節 癌治療後の成績

第3節 経過観察例の値

第4章 結論

第3編 血清メチレン青還元脱色反応

第1章 文献的考察

第2章 基礎実験

第1節 実験方法

第2節 実験材料

第3節 判定

第3章 実験成績及び考按

第1節 治療前の癌患者及び対照例

第2節 癌治療後の成績

第3節 経過観察例の値

第4章 結論

総括的結論

緒言

癌の早期発見，早期治療の目的には有力な補助診断法の出現が要望されるが，従来夫に対し抗原抗体を利用した免疫反応と血清の物理化学的变化を応用した反応とが応用されて来た，中でも前者は古くより試みられて来たものでその主なるものを列記する Lehmann-Facijs 法，中川高杉法，Fuchus 法，今村酸濁法，砂田小見山法，松原法等がある．物理化学的变化を応用した反応には Kahn-Albumin 法，Kürten 血清煮沸法，Bothelho反応，七条血清特殊

乾燥像，Brdicka のポーログラフ法，Black-Huggins の稀釈血清熱凝固法，Black の Methylenblau 還元脱色時間測定法，ヨード 醋酸 指数定量法等がある．之等の諸反応は原法の報告者によれば好成績を示すと述べられているが，追試者によつては余り良い結果が得られているとは云えない．私は之等諸反応の内治療後の経過の良否によく一致すると述べられている酸濁反応，耐熱非凝固物質凝濁度測定法，Methylenblau 還元脱色時間測定法を耳鼻咽喉科領域の癌患者に試み，診断と術後の予後の判定についてその価値を検討した．

第 1 編 酸 濁 反 応

第 1 章 文 献 的 考 察

1931年 Klinke は結核患者血清に旧ツベルクリン液を加え塩酸を滴下してメヂウムの pH を変え濁度を測定する事により結核の活動性を診断した。之を応用し昭和12年今村は癌血清酸濁反応を発表し、その的中率は良好で91%陽性であつたと報告した。この反応は血清蛋白の等電点に於て、抗原が抗体と共存すればその血清のメヂウムに濁度を生ずる反応であると云つてゐる。昭和14年追試した泉山は的中率95.6%と報告した。昭和17年今村はこの反応について再度報告し、塩酸滴下を行う原法を改良して血清酸濁反応簡便法を考案し、その成績は良好で平均的中率96.5%であつたと云つてゐる。昭和26年三木は癌患者158例中134例84.8%陽性、非癌患者186例中158例86.8%陰性で平均的中率85.8%と云い、又昭和27年川田は子宮癌では153例中116例75.8%陽性、非癌患者63例中48例68.2%陰性で平均的中率72%であつたと述べてゐる。私も酸濁反応を耳鼻咽喉科領域の癌患者に実施し、特に予後との関係に注意して追試した。

第 2 章 基 礎 実 験

第 1 節 実 験 方 法

被検血清を2本の試験管に0.5cc づつ入れ1本には抗原を加え他の1本には対照として抗原は加えない。この2本を37°C の孵卵器に2時間入れ次に30分間室温に置く。之に各々緩衝液を20cc づつ加え内容50cc のピーカーに入れて pulfrich の photometer で正確に濁度を測定する。血清と緩衝液混合後5分乃至10分で濁度は一定して来る故、混合後正確に10分で濁度を測定し、抗原を加えたものと対照の抗原を加えないものの濁度の差を酸濁度とした。

被検血清は早朝空腹時に被検者より乾燥滅菌した注射器で採血し、小試験管に移してその血液が凝固後、之を一昼夜氷室中に放置した後遠心沈澱を行い血清を分離したものであり、抗原は滅菌的に得た癌組織を生理的食塩水で洗い、壊死組織及び血液をとり之を細切しホモゲナイザーでつぶし、之に10倍の蒸溜水を加えて氷室中に24時間放置した。次に Berkefeld V を用いて濾過し、それに0.5%の割合に右炭酸を混和したもので操作は無菌的に行つた。

抗原は予め健康人血清について繰返し検定を行つて其の使用量を決定しておく。今村、泉山の使用量は常に0.03cc、三木、川田は0.02~0.05cc を用いてゐる。私も上顎癌及び喉頭癌より作つた抗原の0.03cc~0.05cc を使用した。緩衝液の pH=5 で5分の1規定の醋酸曹達50cc、5分の1規定の醋酸15cc、生理的食塩水30cc、蒸溜水105cc を混和し、抗原を加えたものと抗原を加えない対照の2本の試験管内に、各々20cc づつ分注した。この緩衝液はその度に作り常に新鮮なものを用いた。以上は今村氏血清酸濁反応簡便法に依つたものである。

第 2 節 実 験 材 料

私は川田の報告と同じく外来空腹時と入院後早期空腹時に於ける酸濁度とに有意差を認めなかつたので、患者の外来空腹時と入院中は早朝空腹時に採血したものを実験材料とした。

第 3 節 判 定

今村氏血清酸濁反応簡便法を用い健康人に10名酸濁度を測定し、第1表の如くその棄却限界は9.31となつたので酸濁度10以上を陽性、それ以下を陰性とした。今村等も10以上を反応陽性としている。

第 1 表 健康人血清酸濁度

人 名	藤 〇	久 〇	赤 〇	中 〇	石 〇	石 〇	平 〇	安 〇	城 〇	坂 〇
数 値	3	6	5	6	7	4	5	2	8	4
$9.31 \geq X_o \geq 0.68$										

第 3 章 実 験 成 績 及 び 考 按

第 1 節 治 療 前 の 癌 患 者 及 び 対 照 例

耳鼻咽喉科領域に於て治療前に組織検査で癌と診断された患者及び対照例について酸濁度の成績を見ると、第2、3表の如く治療前の癌患者では53例中

第 2 表 治 療 前

病 名	検査数	陽 性	陰 性	的中率
喉 頭 癌	21	17	4	81%
上 顎 癌	18	12	6	66.6%
食 道 癌	5	4	1	80%
口 腔 癌	4	3	1	75%
外 耳 癌	3	2	1	66.6%
鼻 癌	2	1	1	50%
総 計	53	39	14	73.6%

第3表 対 照 例

症 例	例数	陽性	陰性	的中率
健 康 人	10	0	10	100%
中 耳 炎	5	0	5	100%
副 鼻 腔 炎	10	0	10	100%
扁 桃 炎	10	0	10	100%
扁桃周囲膿瘍	5	2	3	60%
喉 頭 結 核	4	2	2	50%
総 数	44	4	40	91%
鼻咽腔肉腫	4	1	3	75%
鼻咽腔纖維腫	2	0	2	100%
上顎内皮腫	2	1	1	50%
総 数	8	2	6	75%
全 総 数	52	6	46	88.5%

39例73.6%陽性で、対照例52例中46例88.5%陰性であり平均的中率は81%となつた。疾患別に見ると喉頭癌81%,食道癌80%,口腔癌75%,上顎癌66.6%,外耳癌66.6%,鼻癌50%陽性で消化器系に属する癌が陽性率が高い。対照例を分類すれば、非腫瘍患者では91%の陰性率での中率は良好であつたが、癌以外の腫瘍では鼻咽腔纖維腫を除いてはその成績は余り良好でなく全体として75%の的中率を示した。三木、川田等も急性炎症、妊娠、結核等に可成りの陽性率を示したと述べている。然し癌患者に於ては今村は96.5%,三木は84.8%,泉山は95%と本反応の陽性率は高率であつて、早期診断としての価値も相当認められてよいと述べているが、之等は消化器系の癌が主である。川田は子宮頸癌では75.8%陽性で子宮頸癌に於ける診断的価値は十分でないといつてゐる。私の成績に於ても癌の陽性率は73.6%で上顎

癌の如く相当に進行してから外来を訪れるものでも陽性率の低かつた事から、耳鼻咽喉科領域に於ける癌の診断的価値は余り十分ではないと云える。

第2節 癌治療後の成績

癌治療後の成績は第4表の如く、喉頭癌では21例

第4表 治 療 後

病 名	例数	陰 性	陽 性
喉 頭 癌	21	16 (76%)	5 (24%)
上 顎 癌	18	13 (72%)	5 (28%)
食 道 癌	5	4 (80%)	1 (20%)
口 腔 癌	4	4 (100%)	0 (0%)
外 耳 癌	3	2 (67%)	1 (33%)
鼻 癌	2	1 (50%)	1 (50%)
総 計	53	40 (75.4%)	13 (24.6%)

中16例76%陰性となり、上顎癌では18例中13例72%,食道癌では80%,口腔癌100%,外耳癌67%,鼻癌50%陰性となり、全例53例中40例75.4%陰性を示した。之は治療前に比して明らかに陽性率が減じ陰性化している。

第3節 経過観察例の値

上顎癌11例について血清酸濃度と治療後の経過との関係を追求するに、第5表の如く大体予後と酸濃度の値は一致したが、第2例に於ては9ヶ月目と12ヶ月目に陽性を示すに拘らず再発は見られなかつた。又第9例は8ヶ月目に陰性であるに拘らず再発を見た。然し再発例中他の5例を見るに第1例は術後引続き陽性で癌の転移を起し3ヶ月目に死亡した又第5例、第8例は再発と陽性化が大体同時であり、第10例は6ヶ月目に陽性で9ヶ月には再発を表してい

第5表 上 顎 癌

氏 名	術 前	術 後 経 過 月 数												予 後
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1 畑	12	16	18											死
2 兵	15		3	7			5			10			11	良
3 瀬	13		4		5			7					8	良
4 谷	8		5			4							7	良
5 当	12		7	5		9		11						再
6 村	18		8		4				6					良
7 小	11		6				7			5			9	良
8 森	11		15	8				35						再
9 古	7		10	11		8			9					再
10 白	14		6		8		16			18				再
11 焼	10		4	6					15				14	再

移を認めた。他の3例は陰性で再発は認めなかった。泉山は動物実験により予後の良好、再発の予知は出来ないと云っているが三木、川田は予後判定の参考になると述べている。私も以上の成績より確定的に予後の良否を本法で定める事は出来ないが大体に於て予後と一致し、又再発に先行して陽性化した例もあり予後判定上の参考資料たり得ると考える。

第4章 結 論

1) 耳鼻咽喉科領域で今村酸濁反応簡便法を行い癌患者53例中39例73.6%陽性で対照例52例中88.5%陰性を示し平均的中率は81%となつた。対照例中喉頭結核、扁桃周囲膿瘍、鼻咽腔肉腫、上顎内皮腫で

は的中率が悪い故本法による耳鼻咽喉科の癌の診断的価値は夫程大きいとは云えない。

2) 治療後には53例中75.4%陰性を示し陽性率は非常に低下した。

3) 本反応と予後とは大体一致した。食道癌はラヂウムの為か一時陰性を示したが後陽性に返つた。他の癌の再発例を見るに上顎癌では3例は本反応陽性転化と同時に再発し、又2例は再発に先行して陽性化した。喉頭癌では1例は再発と陽性化とが同時であり、4例は陽性が再発に先行した。良好例中上顎癌1例、喉頭癌2例は陽性を示した。以上より本法は治療後の経過に於ける予後判定上の指針となり得ると考えられる。

第 2 編 血 清 耐 熱 非 凝 固 物 質

第1章 文 献 的 考 察

1909年 Bywater は動物の血液を加熱する事により除蛋白し、その濾液の中にアルコールで沈澱する物質がある事を発見しこの物質が Ovamucoid の性状に似ている点よりして之を Serummucoid と命名した。その後1936年に Ozaki, 1940年に Rimington はその定性定量に努め特に糖類に就て詳細に記載している。1938年 Brdicka は血清をズルホサルチル酸で処理して、沈澱した蛋白を除いて見ると癌患者血清のポーログラフの波が正常人血清の波より高いことを確認し、之は血清アルブミンが病的に破壊された為であると云つた。

次で1944年 Winzler u. Burk は悪性腫瘍をもつ白鼠及び兎を使用して血清を検した結果 Proteose が増加する事を認め、尚急性炎症でも同様であると述べた。更に1948年 Winzler はズルホサルチル酸処理による Seromucoid の組成及び量について研究発表している。1950年奥島は Bywater と同様に血清を加熱除蛋白して得た液から局方アルコールで沈澱する物質を得て之を比濁法で測定し、又定量も行い癌の診断に用うる事が出来ると述べている。この耐熱非凝固物質は前述の Bywater の方法と同様であるから、彼の所謂 Serummucoid の範囲に入るものである。奥島はこの物質のアミノ酸組成は Valine, Leucin, Alanine, Threonine, Glycine, Proline, Lysine 等で非癌の時と変つて居るのは Tyrosine が増量している事と Roberts の Underglutamic acid と思われる Spot を少量認める事であり、それ以外のアミノ酸組成の比率は非癌の時と同じであると云つている。又 Winzler u. Devor も Mucoprotein 中の Tyrosine が非癌血漿中より著しく増量していると述べている。又奥島, Winzler, 川田等は共に本物質は癌以外の他の悪性腫瘍、急性炎症、重症結核等にも増加するといつている。

奥島は此の方法により悪性腫瘍 110例をしらべ内 92例84%陽性を示し、そのうち消化器の癌に的中率が高いが非癌83例中では72例87%陰性を示したと述べ、川田は子宮頸癌に行ひ85例中61例71.8%陽性を示し対照例では59例中51例86.4%陰性であり、癌の進行と共に陽性率は高くなつていと報告している。

私も之を耳鼻咽喉科領域に於ける癌に応用しその診断的価値並びに経過中に於ける再発との関係につ

いて実験した。

第2章 基 礎 実 験

第1節 実験方法

早期空腹時に採血した血液を一昼夜冷蔵庫に保存して遠心沈澱し血清を分離した。この際血球を混じたり溶血したものは使用出来ない。使用器具は全部重クローム硫酸の液に一昼夜つけ、その後又一昼夜水洗し次に蒸留水で洗い乾熱滅菌を行い化学的に清潔にした。

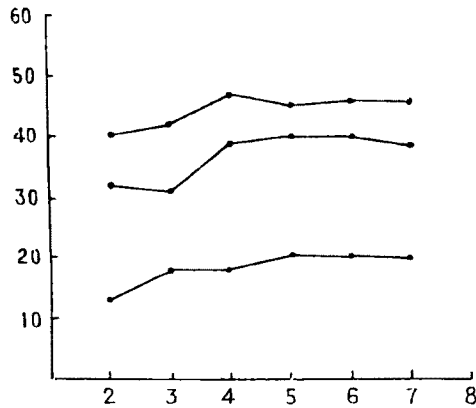
先づ赤沈採血用の試験管に血清 0.5 cc 取り100°C 湯中で5分間煮沸し、凝固血清を硝子棒で粉碎しそれに蒸留水 2.0 cc を加え攪拌し、次に之を10分間室温中に放置し更に毎分3000回転で5分間遠心沈澱を行いその上清を分離した。その上清を 0.5 cc 試験管にとり局方アルコール 1.5 cc をそれに加え、30秒振盪して混和し Pulfrich 氏の Stufenphotometer と之に附属する濁濁計を用いて濁度を測定する。この Photometer の使用法は照光ランプの附いた濁濁計を光度計に接続し、光路に綠色フィルター(L₂)を置き濁濁計の硝子板を濃淡4個に分けてある No. 4 を比較光線のスクリーンとするので出て来る正円の中の視野は綠色となり、唯濁濁計の平面液槽に被検物を入れない為之を通して来る半円のみが明るくなつてゐる。この平面液槽は内容 1 cc、層深 2.5 mm でその中に被検物を入れ右側の測定鼓を廻転して視野の両半円が同じ明るさになつた所で測定鼓の目盛を読む。

第2節 濁濁度の最高値及び判定

濁濁度の最高値は奥島は5分後に大体一定すると述べている。私もアルコール混和後1分毎にその濁濁度を測つて見たら、第1表の如く大体5～6分で最高値を示したので6分後の値を測つた。

判定基準については奥島は40以上を陽性、35～40を偽陽性、35以下を陰性としている。川田は健康人15人を測定しその棄却上限界が37.84で37以下を陰性、38以上を陽性、その中間を偽陽性としている。私も健康人10名に濁濁度を測定し第2表の如き結果を得た。よつてその棄却上限界を求めると38.24となり38以下は陰性、39以上を陽性、その中間を偽陽性とした。

第1表 最高値



第2表 健康人耐熱非凝固物質濁濁度

氏名	石	児	赤	平	安	石	坂	伊	石	佐
濁濁度	34	11	28	26	27	20	18	23	16	17

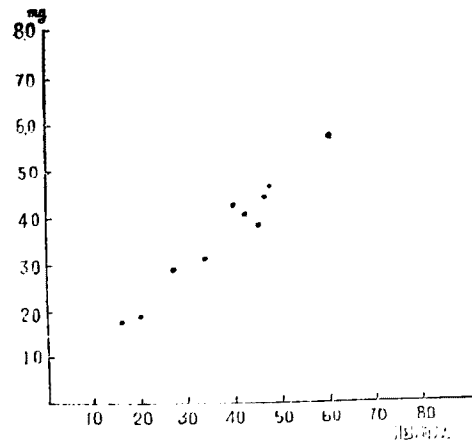
$$\bar{X} = 22.0 \quad U = 7.34 \quad 38.24 \geq X \geq 5.75$$

第3節 耐熱非凝固物質の量と濁濁度

次に耐熱非凝固物質の量と濁濁度との関係調べを為その物質の量を測定した。

測定方法は前述の濁濁度測定方法と同じく血清1cc をとり100°C で5分間煮沸し凝固血清を硝子棒で粉碎し、それに蒸留水4cc を加え攪拌し10分間室温で放置し、次で毎分3000回転で5分遠心沈澱を行い、その上清を分離し之を1cc とり局方アルコール3cc を加え一昼夜冷蔵庫に置き、更に遠心沈澱を行い生じた白色の沈澱物を取り之をエーテルで乾燥させると帯黄白色半透明の物質を得る。血清

第3表 耐熱非凝固物質の量と濁濁度



1cc に含有される量 (mg) を縦軸とし、その濁濁度を横軸とするグラフを画くと、第3表の如く大体各点は直線上にあつて濁濁度を増すと耐熱非凝固物質も増し、濁濁度により1cc 中にあるその物質の量も大凡は推測出来る。

第3章 実験成績及び考按

第1節 治療前の癌患者及び対照例

主に当科に入院した治療前の癌患者及び対照例の成績は第4表、5表の如く耳鼻咽喉科領域に於ける

第4表 治療前癌患者の耐熱非凝固物質の濁濁度

病名	総数	陽性	偽陽性	陰性
上顎癌	22	15(68.2%)	2(9.1%)	5(22.7%)
喉頭癌	25	18(72.0%)	2(0.8%)	5(20%)
食道癌	5	4(80.0%)	0	1(20%)
舌癌	4	3(75.0%)	0	1(25%)
外耳癌	3	2(66.7%)	0	1(33.3%)
総計	59	42(71.2%)	4(6.8%)	13(22.0%)

第5表 対照例

症例	例数	陽性	陰性	的中率
健康人	10	0	10	100%
副鼻腔炎	10	0	10	100%
扁桃炎	10	0	10	100%
扁桃周囲膿瘍	5	2	3	60%
喉頭結核	4	1	3	75%
総数	39	3	36	92.3%
鼻咽腔肉腫	4	1	3	75%
鼻咽腔繊維腫	3	1	2	66.7%
上顎内皮腫	4	1	3	75%
総数	11	3	8	72.7%
全総数	50	6	44	88.0%

癌患者59例中42例、71.2%陽性を示し、対照例50例中44例陰性で的中率は88.0%即ち平均的中率は79.6%であつた。之を疾患別に見ると癌患者では食道癌80%、舌癌75%、喉頭癌72%、上顎癌68.2%、外耳癌66.7%で消化器系に属する癌が高率を示している。対照例では癌以外の腫瘍11例中8例72.7%陰性を示し、腫瘍以外では39例92.3%陰性での中率は非癌腫瘍の方が低い。又腫瘍以外の症例中健康人、副鼻腔炎、扁桃炎は100%陰性を示したが扁桃周囲膿瘍は40%、喉頭結核は25%の陽性を示した。非癌腫瘍で

第 9 表 喉 頭 癌

氏名	術前	術 後 経 過 月 数												予後
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1 徳	53	32			26				35			41		再 良 再 良 良 良 良 再 再 再
2 赤	42	37				35				30		34		
3 三	43	40	55				60							
4 村	48	22			35			33				31		
5 森	46	35			28			30		24				
6 河	55	30	32				35			29		34		
7 恵	34	29			35								32	
8 秋	41	35			28				30 34			35		
9 植	52	46	48				40				45			
10 光	36	33				42	48							
11 池	33	26	30					32			41	46		
12 原	34	42	46											

第 1 例は術後11ヶ月目に陽性化しその1ヶ月後に頸部リンパ腺に再発を認めた。第10, 11, 12例は術後2年以上を経た後に何れも再発に先行して陽性化を示した。又放射療法のみ行つた例では一時陰性化したものも再び陽性となり良好例は見られなかつた。

次に第10表に見る如く食道癌の5例では全例共放

射療法のみを行つたもので、第3例は治療後一時陰性化するも又陽性にかえり、第5例は治療前後共に陰性であつたが之も陽性となり良好例はなかつた。

舌癌は第11表の如く4例中3例は術後陰性で予後も良好であつたが、1例は5ヶ月目に陽性化し6ヶ月目に顎下腺に転移を認めた。

第 10 表 食 道 癌

氏名	術前	術 後 経 過 月 数												予後
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1 福	42	40			43									再 " " " "
2 岡	55	50	45			46								
3 河	48	32			40									
4 山	53	46	42				49							
5 国	28	29	45											

第 11 表 舌 癌

氏名	術前	術 後 経 過 月 数												予後
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1 瀬	45	39				43	47							再 良 良 良
2 鳥	38	20			25			28						
3 山	51	25	23				30							
4 石	42	30			31		28							

此の診断法を患者に応用する時期に関しては奥島、川田は手術による影響で一時溷濁度は増加し術後20日位で術前値に返ると云つてゐるが、私も手術直後は溷濁度の増加を認めたので治療後大体1ヶ月以後の値を重視して此の検索を進めた事を附記しておく。

第 4 章 結 論

1) 血清耐熱非凝固物質の量と溷濁度をグラフに画けば奥島、川田の述べてゐる如く大体直線上にあつてその増減は平行した。

2) 治療前に於ける溷濁度は癌の総数59例中42例

即ち71.2%陽性であつた。対照例50例中44例88.0%陰性を示した。即ち平均適中率79.6%であつた。疾患別に見ると食道癌は80%、舌癌は75%、喉頭癌は72%、上顎癌は68.2%、外耳癌は66.7%で一般的に消化器系に属するものの方が陽性率が高い。以上よりして本反応は耳鼻咽喉科領域に於ける癌の早期診断法として価値が高いとは云えない。

3) 対照例中炎症疾患では的中率は92.3%、非癌腫瘍では72.7%であつた。川田等は炎症疾患では相当陽性率を示したと述べているが、私の例では副鼻腔炎、扁桃炎では100%の的中率であつた。然し非癌腫瘍、喉頭結核、扁桃周囲膿瘍等に或程度陽性例を見た事より、本反応は補助診断法として参考となり得る程度のものである。

4) 治療後癌患者52例中31例陰性化しその的中率は59.6%を示した。治療方法との関係では放射療法のみを行つた例では大部分が陰性化さず又陰性化したものもそれは一時的であつた。又手術を行い放射療法を併用し尚陽性を示した例は癌組織の残つていると思われたものに多かつた。

5) 耳鼻咽喉科領域に於ける癌患者の予後と濁濁度は大体一致した。術後癌患者の個人的追求例に於ては多く再発に先行し陽性を示した。特に喉頭癌では術後年余を経た場合陽性化した後に再発を認めた事は注目される。而し陽性で尚良好例もある故本反応は補助診断法として参考になるが余り重視出来るものではない。

第 3 編 血 清 メ チ レ ン 青 還 元 反 応

第1章 文 献 的 考 察

1945年 Savignac 等はアルカリとメチレン青を血清に入れ、加熱による脱色時間を測定した所、癌患者の血清は脱色時間の延長を認めた。1947年に Black はアルカリを加えずメチレン青のみを血清に入れ、加熱して脱色時間を測り癌患者に於ける血清メチレン青還元力は75~80%低下していたが、治療後には脱色時間が短くなつたと述べている。

高杉は胃癌681例に80%陽性であつたと云つてゐるが、1952年川田は子宮頸癌、124例中29.1%陽性で、対照例に於ても陰性率が悪く特に炎症、妊娠に陽性率が高く子宮頸癌の診断には余り価値がないと云つてゐる。私は耳鼻咽喉科領域に於ける癌に本法を行い特に予後との関係に重点をおき検討してみた。

第2章 基 礎 実 験

第1節 実験方法

Black は血清 1.0 cc を Wassermann の小試験管に入れ、之に0.15%メチレン青を 0.2 cc 加え、之を沸騰湯中に挿入しメチレン青の完全脱色時間を測定した。又川田は血清 0.5 cc と 0.15%メチレン青液 0.1 cc を赤沈採血用試験管に入れ混合し、ピーカーの沸騰湯中に挿入し完全脱色迄の時間を測定した。

私も血清 0.5 cc を長さ 10 cm の円錐形の遠沈用小試験管に入れ、之に0.15%メチレン青液を 0.1 cc 加えて混和し、あらかじめ試験管の大体上縁に来る様に沸騰湯を内容 300 cc のピーカーに入れ、尚試験管内に湯の入らない様に注意し乍らメチレン青の完全脱色迄の時間を測定した。

第2節 実験材料

1950年 Stettner 並 Baron はメチレン青還元脱色時間は血清蛋白の濃度の変化により動揺すると述べてゐるが、人間は血液蛋白の濃度に変化を示す体内の変動があつてもそれが僅少な場合には腎臓の調節作用により蛋白濃度は一定に保たれるものである。私は本法を外来空腹時と早朝空腹時に同一患者より採血して測定しその間に有意差を認めなかつたし、川田も同様に報告しているので両者を同一条件と見て実験材料に供した。

第3節 判 定

Black は血清メチレン青還元脱色時間 8.5分以内

を陰性、11分以上を陽性としその中間を偽陽性と判定している。Stettner 並 Baron は健康人 134 例の血清メチレン青還元脱色時間は平均 8 分で標準偏差 $\frac{3}{4}$ であると述べ、又川田は健康婦人 15 例を測定し棄却上限界は 8.63 で 8 分以内を陰性、9 分以上を陽性、その中間を偽陽性としている。私は第 1 表の如

第 1 表 健康人血清メチレン青還元値

人 名	赤 ○	里 ○	平 ○	安 ○	和 ○	伊 ○	石 ○	逸 ○	児 ○	坂 ○
値	7	5.5	8	7	6	6.5	5	7.5	6	6.5

$$\bar{X} = 6.5 \quad 4.15 \leq X \leq 8.37$$

く健康人男女各 5 名づつ計 10 名について本法を行い、棄却上限界は 8.37 となつたので 8 分以内を陰性、9 分以上を陽性、その中間を偽陽性とした。

第3章 実験成績及び考按

第1節 治療前の癌患者及び対照例

当科に入院した治療前の癌患者及び対照例の成績は第 2, 3 表の如く耳鼻咽喉科領域に於ける癌患者 60 例中陽性 29 例 48.3%, 偽陽性 22 例 36.7%, 陰性 9 例 15% で、対照例 48 例中陰性 27 例 56.2%, 偽陽性 8 例 16.7%, 陽性 13 例 27.1% であり平均的中率は 52.3% となり決して良好な中率とは云えない。疾患別にみると消化器系に属するもので食道癌が最高率で 60%, 舌癌は 33.3%, 非消化器系の喉頭癌は 54.2%, 上顎癌は 47.6%, 外耳癌は 25% 陽性であつた。以上よりみて消化器系と非消化器系との間の中率に有意の差は認められず又外耳癌では 50% 陰性を示した。対照例に於て健康人は全例共陰性を示したが炎症性のもものでは副鼻腔炎で 80%, 扁桃炎で 60%, 扁桃周囲膿瘍 25% 陰性を示し、喉頭結核では 1 例も陰性例はなかつた。(第 2 表参照)

又同じ対照例である非癌腫瘍では全例 11 例中陰性 2 例 18.2%, 偽陽性 3 例 27.3%, 陽性 6 例 54.5% での中率が非常に悪い。疾患別では第 2 表の如く鼻咽腔繊維腫、上顎内皮腫各々 1 例のみ陰性で鼻咽腔肉腫では 1 例も陰性を示さなかつた。以上より耳鼻咽喉科領域に於ける癌の診断的価値は全く認められないと云つてよい。

Black, Savignac, 高杉等は相当に高い陽性率を述べてゐるが、之等は消化器系の癌で体蛋白代謝障

第 2 表 対 照 例

病 名	例 数	陰 性	偽 陽 性	陽 性
健 康	10	10 (100%)	0	0
副 鼻 腔 炎	10	8 (80%)	1	1
扁 桃 炎	10	6 (60%)	2	2
扁桃周囲膿腫	4	1 (25%)	1	2 (50%)
喉 頭 結 核	3	0	1 (33.4%)	2 (66.6%)
総 数	37	25 (67.6%)	5 (13.5%)	7 (18.9%)
鼻 咽 腔 肉 腫	4	0	1 (25%)	3 (75%)
鼻咽腔纖維腫	3	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
上 顎 内 皮 腫	4	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
総 数	11	2 (18.2%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)
全 総 数	48	27 (56.2%)	8 (16.7%)	13 (27.1%)

第 3 表 治療前の癌患者の血清

メチレン青還元値

病 名	例数	陽 性	偽 陽 性	陰 性
上顎癌	21	10(47.6%)	7(33.3%)	4 (19.1%)
喉頭癌	24	13(54.2%)	9(37.5%)	2 (8.3%)
食道癌	5	3 (60%)	2 (40%)	0
舌 癌	6	2(33.3%)	3 (50%)	1 (16.7%)
外耳癌	4	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
総 数	60	29(48.3%)	22(36.7%)	9 (15%)

碍、肝障害を早く来すからと考えられ耳鼻咽喉科領域に於ける癌は川田の子宮癌等と同じく癌の進行が相当高度でなければ之等の障害を表さない為であろうと思われ、これは Stadie の述べている所と一致する。又此実験に於て対照例中炎症、結核、妊娠等に陽性率が高かつた事は多くの先人の実験成績とよく一致している。

第 2 節 癌治療後の成績

癌治療後の成績は第 4 表に示す如く、癌総数60例

第 4 表 治療後の癌患者の血清

メチレン青還元値

病 名	例数	陽 性	偽 陽 性	陰 性
上顎癌	21	9(42.8%)	6(28.5%)	6 (28.5%)
喉頭癌	24	10(41.7%)	9(37.5%)	5 (20.8%)
食道癌	5	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)
舌 癌	6	2(33.3%)	2(33.3%)	2 (33.3%)
外耳癌	4	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
総 数	60	26(43.3%)	19(31.7%)	15 (25%)

中15例25%陰性、26例43.3%陽性、19例31.7%偽陽性であつた。之を治療前と比較するに治療前は陰性9例で15%、陽性29例48.3%、偽陽性22例36.7%であつたものが治療後は陽性が僅か3例の減少を見たのみであつて、治療の前後の間にも有意差が現れなかつた。

第 3 節 経過観察例の値

当教室では手術不能の症或は末期の癌にはただに放射療法のみ行うのであるから、夫等症例に対し本反応を応用し経過を観察する事は意義が無いと考えられ、従つて手術例のみに於て本反応と経過を比較観察してみた。

上顎癌11例に於ては第 5 表の如く再発は其中で 6 例あり、第 4 例は術前と術後 1、2 ヶ月共に陽性で 3 ヶ月目に死亡した。第 6 例は再発と陽性化は同時期であつた。第 1、2 例は偽陽性で再発を認め第 3、9 例に於ては陰性であるのに再発をみた。以上より再発例は陽性、偽陽性、陰性が同数のものに見られ、陽性化が再発に先行する例は 1 例もなかつた。経過良好数は 5 例でその中陰性が 3 例で 1 例は偽陽性、1 例は陽性を示した。

以上より見て上顎癌の手術後の経過に於て再発と於反応との間に注意すべき関連を見出せなかつた。

喉頭癌12例を追求するに第 6 表の如く良好数 7 例中陰性 4 例、偽陽性 2 例、陽性 1 例であつた。又再発例を見るに第 6 表の第 1 例は陰性であるに拘らず再発を認め、第 8 例は偽陽性が続き 6 ヶ月目に再発と同時に陽性化を認めた。之は外癌に属する症例で癌組織の尚残存する事を疑わしめた故、術後引続きレントゲン放射療法を行つていたものである。第10、

氏名	術前	術 後 経 過 月 数												予後
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1 古	12	8	8.5		9			8.5	8.5		8.5		再 再 再 死 良 再 良 良 再 良 良	
2 焼	12	11	9					8.5						
3 白	8.5	12		8.5		8			8					
4 畑	10	13.5	11								8.5			
5 小	8.5	6				8			9					
6 当	13	8.5	9		8.5		8.5	11						
7 長	11	8.5	8			8			9		8			
8 谷	8	8.5			7									
9 森	10	8	9				8							
10 村	9	8	8.5	7				5.5			7			
11 瀬	11	7		8			6							

氏名	術前	術 後 経 過 月 数												予後
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1 德	8.5	8		8.5				7.5			8.5	8		再 良 良 良 良 良 再 良 再 再 再
2 河	11	8.5	6			8			7		8			
3 森	12	13		9			8.5			8				
4 秋	8.5	9.5		9				8.5			9			
5 惠	15	7.5		9				8				8.5		
6 植	10	8.5	7			5.5				6				
7 赤	8.5	8.5			9				8		7.5			
8 三	10	8.5	8.5			9								
9 村	15	7		8			8.5				8.5			
10 原	10	9	9											
11 光	13	10			10	8.5								
12 池	8.5	8	8.5				9			8	8.5			

食道癌は前述の如く手術不能で放射療法のみ行つた例であるが、第7表の如く第1例は6ヶ月目で尚陰性を示した。次に舌癌の追求例は第8表の如く4

[illegible]

第 8 表 舌 癌

氏名	術前	術 後 経 過 月 数												予後
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1 鳥	11	8.5	7				7.5							良 再 良 "
2 岡	9	10	8			8.5	8.5							
3 菊	8.5	8.5		6					8					
4 宮	8	7		8				7						

例中第2例は6ヶ月目に偽陽性であるが顎下腺に転移を来した。他の3例は経過もよく陰性を示した。之は他の癌に比して発見が早く早期に病竈が除去された為と思われ、この場合に於てのみ予後と反応は一致した。

以上述べた成績は上顎癌では再発、良好例共に指針とはなり得ない。又喉頭癌に於ても良好例では反応値と予後は一致しなかつたが、再発に於ては偽陽性、陽性の続くものは注意する必要があると観察され、舌癌のみ此反応値と予後の一致するを見た。

従つて本反応のみで予後に於ける再発、良好との推断は下し難く、本反応と予後との関係は余り緊密ではない。唯治療後陽性、偽陽性が永く続く時にのみその予後に注意を要するものの如く観察された。

第4章 結 論

1) 本反応は耳鼻咽喉科領域に於ける治療前の癌患者60例中29例48.3%陽性を示し、対照例48例中27例56.2%陰性で平均的中率は52.3%となり良的中率ではなかつた。又対照例に於て炎症性疾患及び非癌腫瘍に相当高い陽性率を見た事より、本反応は耳鼻咽喉科領域に於ける癌の診断に対して大した価値を有するものとは考えられなかつた。

2) 癌治療後の成績は60例中15例25%に本反応が陰性で治療によつて陰性化を示す率が極めて低かつた。

3) 経過観察例に於て上顎癌中再発例は陽性、偽陽性、陰性が同数であり、良好例も偽陽性、陽性を認め個人的追求の意義は認められなかつた。喉頭癌では偽陽性、陽性が永く続くものは一応再発を疑い予後に注意する必要がある。舌癌は予後と反応の一致を見た。従つて本反応と予後との関係は余り有意

義でなく本反応のみで予後の再発、良好の判定は下し難い。

総 括 的 結 論

抗原抗体反応を応用した酸濁反応、serummucoidの量を測定する耐熱非凝固物質測定法と sulfide イオンの酸化現象を利用したメチレン青還元脱色反応の3方法を耳鼻咽喉科領域の癌に追試してその価値を検討した。治療前の癌に於ては酸濁反応及び耐熱非凝固物質測定法では大体80%の平均的中率を示し補助診断法として有用である事を示したがメチレン青還元脱色反応の的中率は悪くその診断的価値は低いと見られた。何れの反応も対照例中喉頭結核、扁桃周囲膿瘍、癌以外の腫瘍等に割合高率の陽性反応を見た事は注意を要する。治療後にも之等反応を応用してみたがメチレン青還元値ではその陽性率が治療前と有意の差を示さなかつたに比し他の2反応では著明に低下し、即、癌反応陰性化を示した。治療後の経過に於てもメチレン青還元脱色反応はその経過と一致せず、唯喉頭癌に於てのみ偽陽性並びに陽性が続く時に再発が見られる様に観察した。他の2法は大体治療後の経過と一致し再発例に於て陽性は再発に先行するか、或は再発と同時に陽性化する事が多かつた。又経過良好例に於ても大体此の2方法は一致したが陽性で尚再発を認めなかつた例もあつた。然し之は将来再発を来す症例に於て反応の陽性化が先行しているものであるかもしれないがその点に関しては更に今後の長期に亘る実験に俟つべきである。

欄筆するに当り、御指導並びに御校閲を賜つた恩師高原滋夫教授又御便宜を与えられた津田教授に衷心より感謝の意を表します。

主 要 文 献

- 1) Klinke Münch. med. Wschr. 2190, 31.
- 2) Klinke Mschr. f. Kindheilk. 53, 46.
- 3) 今村：消化器病, 8巻, 2号, 119.
- 4) 有馬：大阪医学会誌, 37巻, 4号, 827.
- 5) 泉山 北海道医学会誌, 17年, 3号, 408.
- 6) 今村他 癌, 36巻, 274.

- 7) 三木：岡山医学会雑誌，63年，2号。
- 8) 今村他：癌，39巻，190。
- 9) 今村：癌，31巻，315。
- 10) 川田：岡山医学会雑誌，64巻，4号。
- 11) 津田：医学，Ⅲ巻。
- 12) Bywater：Biochem. Z. Bd. 15, 322。
- 13) Ozaki：J. Biochem. Vol. 24, 73。
- 14) Rimington, C.: J. Biochem. Vol. 34, 931。
- 15) Brdicka, R.: Natur. Vol. 139, 330, 1020。
- 16) Winzler：医学のあゆみ，8巻，4号，270。
- 17) 奥島：癌，42, 122。
- 18) Savignac, R. J.: 医学のあゆみ，8巻，4号，267。
- 19) 大橋，阿部：産婦人科の進歩，3巻，4号。
- 20) W. C. Stadie：Science. 108, 11, Aug. 27。
- 21) M. M. Black: Cancer. Vol. 7, Vol. 8。
- 22) M. M. Stettner, H. Baron：J. Lab. and Clin. Med. 35, 135。
- 23) 高杉：臨床外科，5巻，4号。
- 24) 引地：耳鼻咽喉科，6巻，7号，7巻，4号。
- 25) 安増：耳鼻咽喉科，7巻，6号，8巻，4号。

Serological Study of Cancer in the Field of Oto-Rhino-Laryngology

By

Yoshinori Daté

Department of Oto-Rhino-Laryngology Okayama University Medical School
(Director: Prof. Shigeo Takahara)

By applying three methods, namely, the precipitin reaction in acid medium with the antigen-antibody reaction, the measuring method of heat-noncoagulant protein in determining the serum mucoid content, and the methylene-blue reduction test using the oxidation phenomenon of sulfide ions, on the cancers occurring in the field of oto-rhino-laryngology as the follow-up study, the efficacy of these three methods has been evaluated. The following are the results of the present investigation:

In the case of cancer patient before treatment the reliability of the precipitin reaction in acid medium and the measuring method of heat-noncoagulant protein shows the average rate of 80 per cent in general; and these prove to be useful as auxiliary methods for diagnosis. However, the rate of the reliability of the methylene-blue reduction test is poor and therefore its usefulness in diagnosis is low. It is worthy of attention that all these tests gave relatively high rate of positive reaction even in the subjects with diseases such as pharyngeal tuberculosis, peritonsillar abscess and tumors other than cancer.

In applying these tests after the treatment, no significant difference can be recognized in the positive rate of methylene-blue reduction test as compared with that before treatment, but in the other two tests the positive rate has been markedly lowered, namely, cancer reaction tended to be negative.

With respect to the course after the treatment likewise the methylene-blue reduction test does not coincide with the course of the progress, and only in the case of pharyngeal cancer the recurrence of the cancer can be observed when pseudo-positive or positive continues. The other two methods usually coincide with the course; and in the majority of recurrence cases either positive reaction precedes the recurrence or it turns positive simultaneously with recurrence. Even in the cases with satisfactory improvement, these two methods generally coincide with the progress of the disease after treatment, but there have been a few cases which were positive yet without recurrence.