

子宮癌患者の尿中活性 Estrogen に就いて

岡山大学医学部産婦人科教室 (主任: 八木日出雄教授)

森 久 米 彦

〔昭和33年3月15日受稿〕

内 容 目 次

第一章 緒 言

第二章 基礎実験

第一節 Estrogen の生物学的微量定量法

第一項 実験方法

- 1) 実験動物
- 2) 実験材料
- 3) 被検液注入方法
- 4) 判定法

第二項 実験成績

第二節 採尿法と尿中 Estrogen との関係

第一項 実験方法

- 1) 被検液作製法
- 2) 実験動物, 被検液注入法及び判定法
- 3) 採尿量中 Estrogen 量算出法

第二項 単位時間内採尿量と尿中 Estrogen 濃度との関係

第三項 昼夜間尿中 Estrogen 量の比較

第三節 考按ならびに小括

第三章 臨床実験

第一節 実験方法

第一項 実験材料

第1章 緒 言

癌の発生原因として Estrogen (以上「エ」と略称) もその関与組織に対する発育増殖作用等から Schinzinger⁴⁶⁾並びに Loeb³¹⁾等の発言に端を發し関与臓器に発生する癌との關聯性に就いて相当古くから疑を抱かれ、その後幾多の先人達によつて各種方面からの追求が行われて来た。これ等の諸研究に於いて「エ」と子宮癌発生との關聯性を追求した研究方法を概観すると、既に罹病した状態に於いて見出された事項或は実験動物の去勢による発癌抑制効果等に基いて推定せんとする間接法と、動物実験によつて過剰「エ」投与時にみられた発癌及び臨床上、同じく「エ」過剰投与により発癌したと推定された

第二項 定量方法

第二節 実験成績

第一項 非癌例の尿中 Estrogen 量

第二項 子宮癌例の尿中 Estrogen 量

第三項 子宮腔部癌例の尿中 Estrogen 量

- 1) 癌進行度と Estrogen 量
- 2) 閉経後経過年数と Estrogen 量
- 3) Estrogen 量異常増加例の頻度
- 4) 非癌例 Estrogen 量平均値信頼上限超過例の頻度
- 5) 非癌例 Estrogen 量平均値信頼下限以下例の頻度
- 6) 癌発育型と Estrogen 量
- 7) 癌原発巣可視部の大きさと Estrogen 量

〔附〕尿中 Estrogen 量, 子宮内膜像及び卵巣所見を比較し得た子宮腔部癌の一例

第四章 考按ならびに総括

第五章 結 論

参考文献

症例を以てする直接法とに大別されるが、これ等の諸研究にも拘らず「エ」と子宮癌発生との關聯性に就いては未だ充分な結論が得られていない。一方、「エ」定量は生物学的定量法 (以下, 生定法と略称), 化学的定量法 (以下, 化定法と略称) 共に改善が重ねられ癌患者の尿中乃至は血中「エ」量及び「エ」代謝状態が漸次解明されつつあるが月経周期変動のない閉経後婦人に就いて生定法中最も鋭敏性を認められている腔内法を用い尿中活性「エ」定量を行い子宮癌例と非癌例を比較すると共に更に癌例に就いて詳細に各進行期別等の比較をも併せ行つて検討を加えた文献は見当らなかつた。茲に於いて小林中山²⁶⁾法及び50% Glycerol 使用法より考案した一生定法を用い閉経後3年以上経過婦人の尿中活性

「エ」を生物学的に定量して生体内「エ」活性度を間接に窺い子宮癌と「エ」との関聯性に就いて聯か検討を加えてみた。

第2章 基礎実験

第1節 「エ」の生物学的微量定量法

「エ」定量法に関しては Allen-Doisy の発表以来多くの報告が見られるが、これ等は生定法と化定法に大別される。化定法は「エ」分割等をも測定し得る反面、微量測定の困難性と不純物による補正の必要性を伴い又生物学的活性度を必ずしも表わし得ない恐れも存在する。これに反して生定法は「エ」の総生物学的活性度を知り得る点に於いて化定法とは自ら異つた意義を有している。生定法は皮下法 (Allen-Doisy法)¹⁾、腔内法 (Berger 法)⁴⁾ 及び子宮重量法 (Astwood 法)³⁾ に大別されるが、これ等の中で腔内法が最も優つている点を列挙すれば次の如くである。(1) 微量定量に際し、その鋭敏度に於いて特に優秀である。(2) 被検物の性情による使用上の困難性をより良く克服し得る。(3) 比較的短時間内に反応の判定が可能である。(4) 使用動物の数量上利点を有する。

以上の利点を活用して小林中山法及び Emmens⁶⁾、Muehlbock⁴³⁾、山本⁵⁷⁾ 等の使用した50% Glycerol 使用法より考案した一生物学的微量定量法に就いて検討を試みた。

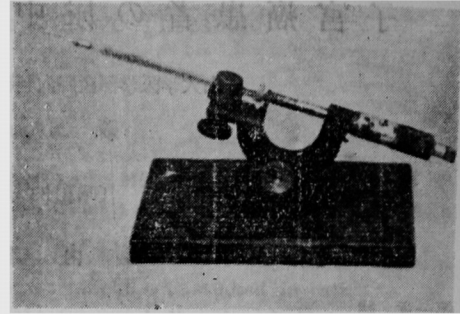
第1項 実験方法

1) 実験動物 腔脂垢検査により明らかに正常性周期を示す 100~150 g の成熟雌性白鼠の両側卵巢を周囲脂肪織と共に確実に剔除去勢し去勢後1週にして Priming 実施、又2週後より3週後迄、腔脂垢検査により発情を示さない事を確めて実験に供した。又これ等の動物15匹を以て1群を構成し各被検液に就いて1群を使用した。但し腔脂垢検査により白血球特に多く腔炎と断定されたものは除外した。

2) 実験材料 蒸溜水、50% Glycerol 及び Estradiol の50% Glycerol 液を作製し夫々を被検液とした。

3) 被検液注入方法 被検物の漏出を防ぐため予め実験動物の腔入口部を絹糸1本にて結紮し被検液 0.05 cc 宛24時間々隔で総量 0.1 cc 腔内に注入した。此の際先端を鈍磨した注射針を使用して腔粘膜の損傷を防ぐと共に Micrometer に注入用具を装着する事により被検物注入量の正確を期した(写真1)。又腔入口部の結紮糸は腔脂垢採取時に抜去した。

(写真 1)



4) 判定法 被検物初回注入後48時間して第1回腔脂垢採取を行い以後12時間々隔で計3回腔脂垢を採取した。腔脂垢採取方法は少量の生理的食塩水を腔内に注入し腔脂垢と共に吸引して、載物ガラス上に塗抹乾燥せしめギムザ染色を施して検鏡した。腔脂垢判定基準は第1表に示した如くであつて陽性(+)以上を本法の反応陽性とし疑陽性(±)以下を反応陰性とした。

第1表

判定	無核化上皮細胞	有核上皮細胞	白血球
反応陽性 (+)	強度	軽度又は無し	軽度又は無し
(+)	中等度以上	中等度以下	中等度以下
反応陰性 (±)	軽度	中等度以上	中等度以上
(±)	無し	著明	軽度~強度
(-)	無し	中等度以下	軽度~強度

第2項 実験成績

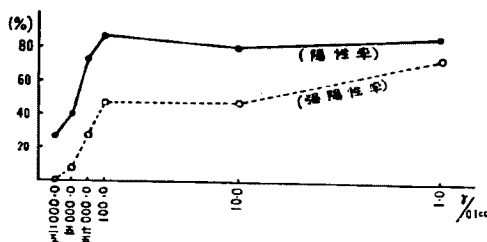
第2表に示す如く蒸溜水及び50% Glycerol の単

第2表

実験材料	判定					反応陽性率 (%)	
	(+)	強陽性率 (%)	(+)	(±)	(-)		
蒸溜水	0	0	0	0	15	0	
50% Glycerol	0	0	0	1	14	0	
エ有ス50ト%ラグチオリセロール含ル	0.1γ/0.1cc	11	73.3	2	2	0	86.7
	0.01γ/0.1cc	7	46.7	5	3	0	80.0
	0.001γ/0.1cc	7	46.7	6	2	0	86.7
	0.00075γ/0.1cc	4	26.7	7	3	1	73.3
	0.0005γ/0.1cc	1	6.7	5	8	1	40.0
0.00025γ/0.1cc	0	0	4	9	2	26.7	

猫注入例に於いては何れも発情作用を認め得なかつた。又 Estrodiol の50% Glycerol 液注入例では第1図の如く 0.001 r を境界として強陽性率及び反応陽性率の低下傾向が見られ又 0.00075 r を境界として反応陽性率の著明な低下が認められ 0.00075 r 以上に於いては何れも60%以上の反応陽性率を示した。茲に於いて小林中山法の如く1群の動物の60%以上に反応陽性を呈するに要する最少「エ」量即ち最小発情量を1厩単位(1 v. u.) とすると本定量法の 1 v. u. は 0.00075 r Estradiol に相当する。

(第 1 図)



第2節 採尿法と尿中「エ」との関係

長期間蓄尿の不便及び、それにより生じ易い採尿の不確実等の欠点を除き且つ尿中「エ」排泄状態の比較に適する採尿法を選定するため採尿期間及び採尿時期と尿中「エ」との関係に就いて検討を加えた。

第1項 実験方法

尿中「エ」定量法として尿に濃縮，抽出操作を加え被検液を作製し，これに生定法を応用した。

1) 被検液作製法 採取尿を濾過し濾過尿 100 cc を重湯煎中で 25 cc 迄濃縮し冷却後これに倍量の Aether 50 cc を加えて15分間振盪抽出し分液漏斗により分液し更にその残液を Aether 25 cc で同様に抽出分液した。抽出液は 50°~55°C の重湯煎中で Aether を揮発せしめ全量揮発前に Glycerol 1.5 cc を加えて完全に Glycerol 液となる迄蒸発せしめて冷却し，これに蒸留水 1.5 cc を添加して 50% Glycerol 液とし，これを被検原液として 50% Glycerol で適宜稀釈し注入用被検液を作製した。

2) 実験動物，被検液注入法及び判定法 各被検液に就いて実験動物 5 匹を使用し 3 匹 (60%) 以上反応陽性を以て 1 v. u. 以上とする他は既述の通りである。

3) 採尿量中「エ」量算法 60%以上反応陽性を示す最大稀釈倍数を a，採尿量を b とすると被

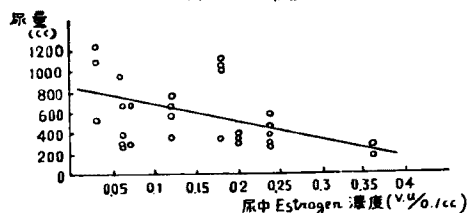
検原液量は 3.0 cc，腔内注入量は 0.1 cc であるから採尿量中「エ」量は次の式により算出される。

$$E(v. u.) = a \times \frac{3.0}{0.1} \times \frac{b}{100} \therefore E(v. u.) = \frac{3}{10} ab$$

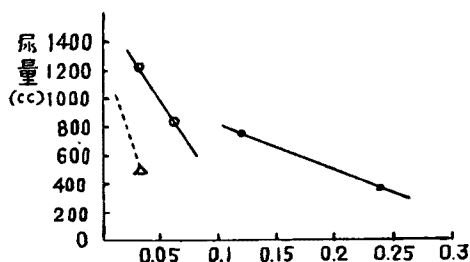
第2項 単位時間内採尿量と尿中「エ」濃度との関係

癌例及び非癌例を含む閉経後3年以上経過婦人群に就いて夜間12時間(午後7時—午前7時)を採取し測定し得た尿量及び単位尿量中「エ」量即ち「エ」濃度の関係を検討すると第2図の如くその分布状態から尿量と「エ」濃度との関係は略々斜線に示す如き傾向を以て反比例的関係にある事が推量される。更に3例の同一人に就き検討を加えると夫々2回の採尿量及「エ」量測定により明らかに同様の関係が認められる(第3図)。

(第 2 図)



(第 3 図)



第3項 昼夜間尿中「エ」量の比較

同一人に於ける昼間尿(午前7時—午後7時)及び夜間尿(午後7時—午前7時)中「エ」量の比較を3例の健康婦人に就いて実施した。その中1例は昼間尿量著明に多く測定値の比較は不可能であつた

第 3 表

	12時間尿中 Estrogen 排泄量(V. U.)	
	夜間	昼間
林 ○ 子	150	312以下
堀 ○ 坂 ○	812	900
尾 ○ 君 ○	366	498

が他の2例では尿量差に比して昼夜間尿中「エ」量に著差なく略々近似の値を示したが、何れも昼間尿に於いて僅かながら高値を示すのが認められた(第3表)。

第3節 考按並びに小括

「エ」の生定法は化定法と異り生物学的作用を直接応用する事により総発情物質活性度を知り得る特徴を有している。斯る意味で尿中「エ」活性度そのものを測定し得るのみでなく微量に至る迄これ等の比較をなし得る点に於いて腔内法は生体内「エ」活性度を窺知せんとする目的に極めて適切であると思われる。腔内法が皮下法に比し鋭敏度に於いて優る事は Berger⁴⁾ の報告以来 Biggers²⁴⁾, Emmens⁵⁾, Freud¹³⁾, Lyon-Templeton⁵⁴⁾, Muehlbock⁴³⁾, Yerby 等によつて主張されて来たが Lyon-Templeton 法に於いてさえ未だ皮下法の200倍の鋭敏度を示すに過ぎなかつた。然るに其の後小林、中山²⁵⁾は0.001 r Estrone-benzoate, 中山³⁹⁾は0.001 r Estradiol, Sulman¹¹⁾も0.001 r Estradiol迄測定可能と報告し更に山本⁵⁷⁾によつて1/180000 r Estradiolが測定可能と発表されて腔内法の鋭敏度は近來遽に高められ微量定量法としての価値が高められた。小林中山法に従い反応陽性率60%以上を基準とすると本実験により得られた本定量法の鋭敏度は0.00075 r Estradiol 測定可能を以て示され、山本の成績には及び難いが小林中山及び Sulman のそれに比し遜色なき鋭敏度であつて微量定量法として充分使用に値する事が示されている。次いで尿中「エ」抽出法に就いては Aether, Chloroform, Benzol 等を夫々単独に用い又は、これ等の併用による多数の報告が見られるが、田部井⁴⁹⁾、斉藤⁷⁾は比較検討により Aether 抽出法により最良の成績が得られたと報告し、殊に斉藤は短時間抽出に於ける Aether 抽出法の優秀性を実証している。以上の文献的考察により本実験では操作簡単で特殊装置を要せず且つ短時間内に良き抽出成績を納め得る Aether 短時間抽出法を選んだ。又「エ」の尿中排泄状態を知るためには1日乃至数日間の蓄尿が従来一般に使用されて来たが長期間採尿は往々にして採尿及び定量値の不確実を招き易い恐れが存在するので極力これを避け条件をも一定するため夜間12時間尿利用に着目し尿量と尿中「エ」濃度の関係を追求すると共に昼夜間夫々12時間尿中「エ」量の比較を行つて検討してみた。即ち単位時間内排尿量と尿中「エ」濃度は反比例的関係にあつて排尿量大なるものは「エ」濃度低

下し尿量小なるものは濃縮と同様結果を来し「エ」濃度の上昇傾向が認められる。此の事実は尿中「エ」排泄量が排尿量には左右されず寧ろ採尿期間により影響される事を明らかに示すものである。一方昼夜間各12時間尿中「エ」量の比較により両者間に著差は認められず唯昼間尿に僅かながら高値を示す傾向がみられた。これは恐らく昼間に多い外的刺激に、その原因を求むべきではないかと思される。以上の如く考察を加えると略々条件の一定した夜間12時間採尿で充分「エ」排泄状態を追求せんとする目的は達せられ又簡便にして尿中「エ」排泄量の比較にも適切な方法であると思われる。

第3章 臨床実験

「エ」生定法は「エ」の量的変動が著しい場合、夥しい動物群を必要とする不便が存在する。斯る状態を極力避け又月経周期変動による「エ」定量値比較の困難性を除くため閉経後の婦人を選んで生定法により定量し非癌例及び癌例に就いて尿中「エ」の生物学的定量値を比較すると共に癌例のみに就いて更に各方面から比較検討を加え生体内「エ」活性度と子宮癌との關聯性に追求を試みた。

第1節 実験方法

第1項 実験材料

腔脂垢検査により米倉⁶⁸⁾及び中島⁴⁰⁾は閉経後婦人に就いて閉経後3年以上経過例では高度の「エ」作用像は認められないと報告し Limburg³⁶⁾は閉経後2年以上経過例では「エ」作用は低下し活動像は認め得なかつたと記載している。本実験では閉経後の内分泌変動期を可及的に避ける意味で、すべて閉経後3年以上経過婦人を選んで定量を行つた。又これ等定量には何れも何等処置を施さない時期に於いて夜間12時間尿を採取して使用した。但し過去に開腹手術、放射線療法を受けたもの及び最近ホルモン治療を行つたもの或は臨床上明らかに肝疾患を合併していると認められたものは除外した。

第2項 定量方法

尿中「エ」定量は基礎実験に於いて既述した方法に従つた。

第2節 実験成績

第1項 非癌例の尿中「エ」量

非癌例9例に就いて「エ」定量を実施した結果は第4表に示す如くで最高812 v. u., 最低150 v. u. で平均478.7 v. u.であつた。又5%危険率に於いて平均値の信頼限界は $302.1 \leq m \leq 655.3$ (v. u.)で、

第 4 表

Nr.	氏 名	年齢(月)	閉 経 後 経過年数	Estrogen量 (V. U.)
1	赤○ア○ノ	54(8)	7	756
2	大○保○	52(4)	6	430.5
3	景○豊○	50(4)	4	240
4	村○ユ○	66(5)	19	648
5	田○モ○ヨ	57(9)	12	330
6	堀○坂○	56(0)	10	812
7	林 ○子	65(10)	16	150
8	尾○君○	50(4)	4	366
9	春○よ○	51(4)	3	576
平 均		56(1)	8.6	478.7

Estrogen 量平均値信頼限界 $302.1 \leq m \leq 655.3$

Estrogen 量棄却限界 $0 \leq X_0 \leq 1035.9$ (危険率 5%)

これ等非癌例定量値の棄却限界をみると $0 \leq X_0 \leq 1035.9$ (v. u.) である。これ等非癌例に就いては表示した如く年齢は50才4ヶ月乃至66才5ヶ月で平均56才1ヶ月であった。又閉経後経過年数は3年乃至19年で平均8.6年であり非癌例9例は子宮頸管癌の疑で組織学的検索の結果非癌であったもの2例、頸管カタル及び単純子宮腔部糜爛1例、粘膜ポリープ1例、

子宮下垂1例及び健康婦人4例である。

第2項 子宮癌例の尿中「エ」量

第5表の如く子宮腔部癌17例に子宮頸管癌及び子宮体癌の各1例を加え計19例に就いて尿中「エ」定量を行つた。これ等癌例の年齢は最高67才6ヶ月、最低49才10ヶ月で平均59才であり、又閉経後経過年数は3年乃至34年で平均年数11.2年であった。尚これ等は組織学的には何れも扁平上皮癌であった。これ等の「エ」定量値は最高1980 v. u., 最低153 v. u. を示し平均値を求めると806.9 v. u. で、これは非癌例平均値との間5%危険率では有意差を認め難いが非癌例平均値よりも高値を示している。又子宮体癌は僅か1例で扁平上皮癌例ではあつたが癌例中比較的低値を占める部に属し非癌例に比しても高値を示すとは云い難い。

第3項 子宮腔部癌例の尿中「エ」量

第5表及び第6表により明らかな如くⅠ期癌2例、Ⅱ期癌9例、Ⅲ期癌6例、計17例の子宮腔部癌患者に就いて定量を行つた。「エ」定量値は最高1980 v. u., 最低153 v. u. で平均795.3 v. u. であつて非癌例平均値よりも矢張り高値を示すが5%危険率では有意差は認められなかつた。

第 5 表

Nr.	氏 名	年齢(月)	閉 経 後 経過年数	臨牀診断	原発巣可視部 の大きさ (mm ²)	癌発育型	Estrogen量 (V. U.)
1	菅 ○ 久 ○	57(8)	10	腔部癌Ⅰ期	104	潰瘍状	1080
2	石 ○ テ ○	63(9)	15	Ⅰ	300	花菜状	381
3	入 ○ 次 ○	57(8)	3	Ⅱ	900	〃	800
4	三 ○ 貞 ○	66(3)	20	Ⅱ	220	噴火口状	750
5	岡 ○ 杉 ○	60(9)	10	Ⅱ	300	花菜状	912
6	橋 ○ 求 ○	58(0)	14	Ⅱ	750	噴火口状	1008
7	真 ○ ト ○ エ	53(9)	7	Ⅱ	375	花菜状	1965.6
8	藤 ○ オ ○ ヨ	62(0)	12	Ⅱ	100	〃	630
9	伊 ○ 寿 ○ 代	59(2)	8	Ⅱ	900	噴火口状	630
10	尾 ○ 三 ○	57(4)	7	Ⅱ	1200	潰瘍状	203
11	川 ○ サ ○ ノ	64(3)	11	Ⅱ	180	〃	168
12	志 ○ ツ ○ ヨ	62(10)	20	Ⅲ	900	噴火口状	900
13	塩 ○ ヲ ○ シ	67(6)	34	Ⅲ	750	〃	153
14	藤 ○ ヤ ○	58(0)	3	Ⅲ	625	〃	1980
15	荷 ○ 義 ○	56(0)	9	Ⅲ	900	糜爛状	576
16	菅 ○ ぶ ○	49(10)	4	Ⅲ	1050	花菜状	672
17	山 ○ 静	57(8)	18	Ⅲ	腔壁に及び 子宮腔部全体	噴火口状	712
18	伊 ○ 千 ○	53(8)	3	頸管癌Ⅱ期			1404
19	山 ○ 弥 ○ 恵	55(0)	5	体 癌			408
平 均		59(0)	11.2				806.9

第 6 表

	例数	平 均 値			
		年齢(月)	閉経後年数	Estrogen量 (V. U.)	
腔 部 癌	I 期	2	60(9)	12.5	730.5
	II 期	9	59(11)	10.2	785.2
	III 期	6	58(7)	14.7	832.2
	I~III期	17	59(7)	12.1	795.3
非 癌	9	56(1)	8.6	478.7	

尚これ等の年齢は最高67才4ヶ月, 最低53才9ヶ月で平均59才7ヶ月であり閉経後経過年数は最高34年, 最低3年で平均12.1年である。

1) 癌進行度と「エ」量

第5表及び第6表に示される如く癌進行期別「エ」定量値を検討するとI期癌は僅か2例の値はあるが平均730.5 v. u. を示し, II期癌は最高が1965.6 v. u., 最低が168 v. u., で平均785.2 v. u. であり, III期癌は最高1980 v. u., 最低153 v. u. で平均値は832.2 v. u. であつた。此れ等の「エ」量平均値は何れも非癌例平均値との間には5%危険率で有意差は認め難く, 又各進行期別平均値間にも有意差は認められないが各進行期別平均値共に非癌例平均値よりも高値を示し, 且つ癌進行に伴つて平均値の増加傾向が認められる。

2) 閉経後経過年数と「エ」量

閉経後経過年数によつて3~5年, 6~10年, 11年以上の3群に分け夫々I群, II群, III群とし, 各群の「エ」定量値を検討すると第5表及び第7表に

第 7 表

閉経後年数	例 数	Estrogen 量 平均値(V. U.)
3 ~ 5	3	1150.7
6 ~ 10	6	889.4
11 ~	8	575.3

示される如くI群では最高1980 v. u., 最低672 v. u. で平均1150.7 v. u., II群では最高1965.6 v. u., 最低203 v. u. で平均889.4 v. u., III群では最高1008 v. u., 最低153 v. u. で平均575.3 v. u. を示し閉経後経過年数の増加に従い「エ」量平均値の低下を認めるが, これは内分泌臓器の老衰現象と併せ考えれば当然の傾向と思われる。然るに子宮腔部癌例の進行期別平均閉経後経過年数は第8表の如くI期が12.5年, II

第 8 表

癌 進 行 期	例 数	平均閉経後年数	Estrogen 量 平均値(V. U.)
I	2	12.5	730.5
II	9	10.2	785.2
III	6	14.7	832.2

期が10.2年, III期が14.7年であるにも拘らず前述の如く癌進行期別「エ」量平均値は癌進行に従い増加を示し特にIII期例は閉経後年数の延長が見られるにも拘らず「エ」量平均値はI, II期例に比しても高値を示しているという興味ある関係が認められる。

3) 「エ」異常増加例の頻度

非癌例「エ」定量値の棄却限界は $0 \leq x_0 \leq 1035.9$ (v. u.) である事は既述の通りであるが此の棄却限界より逸脱するもの即ち非癌例に比し明らかに「エ」量の異常増加を示すものはI期癌, II期癌, III期癌に各1例宛存在するのみで子宮腔部癌17例中3例(17.6%)に過ぎなかつた。換言すれば子宮腔部癌例「エ」定量値の殆んどが非癌例「エ」定量値分布範囲内に存在している事が分る。

4) 非癌例「エ」量平均値信頼上限超過例の頻度

非癌例「エ」量平均値は既述の如く478.7 v. u. でその信頼上限は5%危険率に於いて655.3 v. u. であるが子宮腔部癌例で此の信頼上限を超過するもの即ち明らかに非癌例平均値を超過しているものの発現頻度に就いて検討すると第9表の如く非癌例に於

第 9 表

	全例数	非癌例母集団 平均値以上例	発現頻度(%)
非 癌 例	9	2	22.2
腔 部 癌 例	I 期	2	50.0
	II 期	9	55.6
	III 期	6	66.7
	I~III期	17	58.8

ける9例中2例(22.2%)に対して子宮腔部癌例ではI期に2例中1例(50%), II期に9例中5例(55.6%), III期に6例中4例(66.7%)で発現頻度間には5%危険率では何れも有意差は認め難いが子宮腔部癌例では各進行期共に非癌例よりも高い頻度を示し, 又癌進行に従つて発現頻度の増加を示すのが認められる。又以上の比較に際して見られた「エ」

異常増加例の介入による発現頻度への影響を考慮し前記「エ」異常増加例を除いて残余の子宮腔部癌例に就いて明らかに非癌例平均値を超過するものを、異常増加例に対して比較的増加例としてその発現頻度を検討すると第10表の如く子宮腔部癌例では14例

第 10 表

		全例数	比較的増加例	発現頻度(%)
非 癌 例		9	2	22.2
腔 部 癌 例	I 期	1	0	0
	II 期	8	4	50.0
	III 期	5	3	60.0
	I~III期	14	7	50.0

中7例(50%)で非癌例の9例中2例(22.2%)よりも高値を示し、又各進行期別に検討するとI期では1例中0(0%)、II期では8例中4例(50%)、III期では5例中3例(60%)でI期は特に少数例のため速断は許し難いが非癌例に比してII、III期では比較的増加例の発現頻度は増加を示し更にIII期はII期よりも高値を示している。即ち軽度の「エ」量増加を示すものが非癌例よりも子宮腔部癌例に多く更に癌進行に従い増加している事が認められる。

5) 非癌例「エ」量平均値信頼下限以下例の頻度
子宮腔部癌例中で非癌例「エ」量平均値の信頼下限以下の「エ」定量値を示すもの即ち明らかに非癌例「エ」量平均値以下であるものの発現頻度は第11表の如く17例中3例(17.6%)で進行期別に検討す

第 11 表

		全例数	非癌例母集団平均値以下例	発現頻度(%)
非 癌 例		9	2	22.2
腔 部 癌 例	I 期	2	0	0
	II 期	9	2	22.2
	III 期	6	1	16.7
	I~III期	17	3	17.6

るとI期で2例中は0(0%)、II期では9例中2例(22.2%)、III期では6例中1例(16.7%)であり非癌例に於いては9例中2例(22.2%)であつて子宮腔部癌例では非癌例に比し少々低値を示すとは云え殆んど非癌例に近い発現頻度を示し、進行期別

にみるとI期は特に少数例のため遽に断定を下し難いがII期では非癌例と等値を示しIII期では少々低下しているに過ぎない。更に、これ等「エ」量低値例の閉経後経過年数に就いて検討を加えると非癌例に於ける2例は4年及び16年でありII期癌の2例は7年及び11年、III期癌の1例は34年であつてIII期癌の1例は閉経後経過年数が特に長い事に当然考慮が払われねばならないが少くともII期癌例に於いては、その閉経後年数も非癌例に於けるそれと近似しており発現頻度の比較には便利であつた。以上の事実から子宮腔部癌II期例に於いても却つて非癌例と略々同程度に「エ」量低値を示すものが存在しIII期例ではその発現頻度が低下する傾向にあると思われる。

6) 癌発育型と「エ」量

第12表の如く癌の発育形式によつて花菜状のもの、

第 12 表

発育型	例数	癌進行期別例数	Estrogen 量平均値(V. U.)
花 菜 状	6	I 期 1	893.4
		II 期 4	
		III 期 1	
噴 火 口 状	7	I 期 0	876.1
		II 期 3	
		III 期 4	
糜 爛 状 ~ 潰瘍 状	4	I 期 1	506.8
		II 期 2	
		III 期 1	

噴火口状のもの、糜爛状乃至潰瘍状のもの3群に分ち「エ」量との関係に就いて検討を加えた。即ち花菜状のものに「エ」量平均値は最高を示し次いで噴火口状のものであつた。然しながら、これ等3群の閉経後経過年数平均値は花菜状のもの8.5年、噴火口状のもの16.7年、残余の1群は9.3年である。斯る閉経後経過年数を考慮しつつ各群の成員を第12表の如く癌進行期別に明らかにすると各群の「エ」量平均値は殆んど閉経後経過年数及び成員の癌進行度によつて左右されている事が分り「エ」量と癌発育型との間には何等特種関係は見出し得ない。

7) 癌原発巣可視部の大きさと「エ」量

子宮腔部癌原発巣の大きさと原発巣可視部の大きさは必ずしも平行関係にあるとは考えられないがその概貌を推定する方法として可視部の大きさをを用い原発巣の大きさと「エ」量との関係を検討してみた。原発巣可視部の大きさは内診時の子宮腔部可視

部病巣の前後及び左右の最大径を乗じて mm^2 で表した。斯くの如くして得た原発巣可視部の大きさを $0 \sim 400 \text{mm}^2$, $401 \sim 900 \text{mm}^2$, $901 \sim \text{mm}^2$ の3群に分つと各群の「エ」量平均値は第13表に示す如くで各「エ」量平均値間には何等意味づけるべき関係を見出し得なかつた。

第 13 表

原発巣可視部の大きさ (mm^2)	Estrogen 量平均値 (V. U.)
0 ~ 399	840.9
400 ~ 899	1047.0
900 ~	642.1

〔附〕 尿中「エ」量、子宮内膜像、卵巣所見を比較し得た子宮腔部癌の1例

僅か1例ではあるが子宮腔部癌Ⅱ期例の夜間12時間尿中「エ」量、組織学的子宮内膜所見及び肉眼的、組織学的卵巣所見を比較し得た。患者は57才8ヶ月、閉経後経過年数10年で原発巣所見は癌性潰瘍を呈し「エ」量は1080 v. u. で内膜像は増殖期の初期像を呈していたが卵巣は肉眼的に両側とも萎縮性であり組織像も同じく萎縮像を認めた。

第4章 考按並びに総括

子宮癌発生と「エ」との關聯性を追求した諸研究に於いて両者の關聯性を強調するもの根拠とされている事項を分類列挙すると次の如くである。(1) 子宮癌患者の尿中又は血中「エ」定量値の増加。(2) 子宮癌患者の腫脂垢検査に於ける角化指数の上昇。(3) 「エ」過剰投与により見られる子宮内膜の囊腺性増殖及び子宮体癌例に於ける子宮内膜の囊腺性増殖像と腺癌像の共存並びに移行像の組織学的証明。(4) 「エ」と発癌物質である Kohlenwasserstoff との化学構造上の類似性及び Kohlenwasserstoff の一部と「エ」とにみられる発情作用の共通性。(5) 「エ」の生物学的作用と子宮内膜及び子宮腔部上皮の増殖との密接な關係。(6) 動物実験に見られた「エ」投与による発癌乃至は発癌促進及び癌組織に対するその發育増殖促進。(7) 臨床上「エ」の大量乃至は長期投与例に認められた子宮癌の症例的發見。(8) 子宮体癌に於ける閉経年令の延長、更年期障礙例の僅少及び不妊状態の永続から推量した無排卵性周期等から為される「エ」活動性への推定。(9) 動物実験による去勢の発癌抑制効果。以上の如く各種方面から追求が試みられ、これ等の文献は枚挙にい

とまないが直接「エ」定量によつた研究は比較的少い。即ち Dingemans, Freud, de Jough, u. Laqueur⁸⁾ が1930年初めて19例の癌例に就いて定量し、その中子宮癌2例を非癌例10例と比較し血中「エ」増量がある事を認め子宮癌2例中1例に著明な「エ」増加を定量している。次いで Fellner¹²⁾ は1931年、癌移植鼠に Menformon の比較的大量を証明し1932年には Silberstein, Fellner, u. Engel¹⁴⁾ が腫瘍組織中及び血中「エ」を定量し癌組織中の「エ」の存在を証明したが血中「エ」に比し低値である事から腫瘍組織中で「エ」が生産され血中に更に高濃度に出されるとは考え難いと報告している。殆んど時を同じくして本邦では昭和8年小柴、大賀、岡本²⁶⁾ が Allen-Doisy 法により子宮癌患者10例全例に於いて尿中「エ」の定量が可能であつて殊に閉経後10年経過の1例に大量の「エ」を定量したと報告したが昭和10年田部井⁴⁹⁾ は Ra 照射直後の子宮癌例7例に於いてさえ全例「エ」を検出し得なかつたと小柴氏の発表に反論を加えている。又 Pincus & Graubard¹⁶⁾ は1940年に子宮癌5例を非癌例と比較し尿中「エ」増量を認め Estrone, Estriol 分割比から子宮癌患者に於ける Steroid 代謝障礙を強調しその他、Aichel は癌の婦人に「エ」増加を証明し Loewe も去勢動物で罹癌時に「エ」量が増加する事を証明している。更に近年では中山⁴¹⁾ が生定法により子宮頸癌患者の血中「エ」を測定し又化定法により血中及び尿中「エ」を定量して血中「エ」濃度及び尿中「エ」分割に就いて検討を加えた結果、子宮頸癌例では閉経の前後何れの時期に於いても正常性周期婦人と比較する時「エ」量は却つて低値を示す傾向があり「エ」分割及びホルモングリアランスによつて子宮頸癌例に「エ」代謝障礙が存在する事を証明しているが古賀、吉田、中島、秋元⁴⁷⁾ は子宮体癌例に於いて「エ」量の増加を認め、又子宮頸癌例を閉経前例と閉経後例に分ち夫々の非癌例と比較して化定法による尿中「エ」量の増加を癌例に認めている。又鈴木、増淵、田中⁴⁸⁾ は子宮体癌11例に就いて化定法を実施しその尿中総「エ」量並びに「エ」分割に体癌以外の患者との間に何等特別の差異は必ずしも認められなかつたと報告している。著者は小林中山法に比し遜色なき一生物学的微量定量法を考案し本定量法を応用して尿中「エ」排泄状態の比較に簡便且つ適切と思われる夜間12時間尿中「エ」量を測定した。即ち既述の実験成績より明らかな如く「エ」量平均値は子宮癌例に於いて非癌例よりも高

値を示し又子宮腔部癌例のみに就いて検討しても同様に非癌例よりも高値を示し且つ癌進行度に従つて増加傾向のあるのが認められる。又「エ」量異常増加例は非癌例には認められず子宮腔部癌例にも僅か少数例に認められるのみで子宮腔部癌例の殆んどが非癌例の正常分布範囲内の「エ」量値をとる事が分るが「エ」の軽度増加例は非癌例に比し子宮腔部癌例に多く且つ癌進行度と共に増加するのが認められる。子宮癌例に於ける斯る「エ」量増加並びに「エ」増量例発現頻度の増加の原因に就いて考察を加える時、尿中「エ」増量を来す諸原因の中で最も着目せられるのは「エ」代謝と密接な関係にある肝機能、副腎皮質機能及び卵巣機能の3機能であると思われる。子宮癌患者の肝機能に就いては既に馬尿酸合成試験、チモール混濁試験、H. S. P., Cephalin cholesterol 反応、ミロン反応、グロス反応等による Ptinada⁴⁴), 加来²⁸), Eufinger, Rothermundt, u. Wiesbader⁹), Irsigler²¹), 今泉²²), 長内⁴²), 高橋⁵⁰)及び当教室の向井³⁷), 国富²⁹)等の数多の報告が見られるが一般に子宮癌患者には肝障害が存在している事を認め又癌進行度に従つて肝機能障害は増強し且つ肝障害例が増加する事を認めている。向井はグロス反応により子宮頸癌Ⅱ期以上に肝障害例を認めⅢ期はⅡ期よりも増加すると報告し、国富は子宮頸癌例に就いて馬尿酸合成試験を行い既にⅠ期より肝障害例の存在する事を認め且つ癌進行期に従つて増加する事も認めたがⅣ期に於いても猶肝機能正常例が少数ながら存在する事を明らかにしている。又加来も同様の事実を指摘し子宮頸癌例は必ずしも全例が肝障害を来していない事を記載している。Ayre⁵⁵)は子宮癌例に V. B₁ 欠乏を認め子宮癌例の腔脂垢に於ける角化亢進の主因を V. B₁ 欠乏による肝機能低下に求めた。Anton¹⁸)は testosterone Propionate を使用して子宮頸癌患者の Steroid 代謝状態を追求すると同時に肝機能検査を行い、その代謝障害の主因を肝機能障害に求め古賀等³⁰)も testosterone の代謝状態から子宮癌患者に肝機能障害による Steroid 代謝障害の存在する事を認めている。更に「エ」クリアランスを行い小林(隆)³¹), 中山⁴¹), 小林(賀)³²), 等により子宮癌例に於ける「エ」不活化機能低下が明らかにされた。次に副腎皮質機能に就いては Anton¹⁸), Puck u. Sievert⁷)が子宮癌例に17 K. S. 排泄量の減少を認め森³⁸)は17 K. S. 及び11 O. S. ともに子宮頸癌Ⅰ, Ⅱ期では稍々高値を示しⅢ, Ⅳ期では低値を示す事を認めている。古賀³⁰)も子宮頸

癌婦人に於いて17 K. S. 及び CH. C. 排泄量が低値を示す事を認め Hübener¹⁹)は肝障害の際の17 K. S. 排泄減少の原因が17 O. S. の17 K. S. への変換の減少又は副腎皮質ホルモンの生成減少或は、これ等の両者にあるとしている。

Eymer & Moll¹⁰)が肝疾患々々に ACTH を注射しても尿中 Steroid 値の上昇をみなかつた事から古賀³⁰)は ACTH Gel 負荷により17 K. S. 及び CH. C. の尿中増加値と肝機能との関係を観察し頸癌患者の17 K. S. 及び CH. C. 排泄量増加値の低下を以て副腎皮質機能の障害を証明し、又その癌進行により著明となる事を認めている。又 Huggins et al²⁰)は進行した子宮癌で副腎皮質機能の低下しているのは癌に特有のものでなく消耗性疾患及び栄養欠乏による二次的のものと考えている。更に卵巣機能に就いては古賀²⁷)等は閉経後の子宮頸癌例にも比較的多くの活動像を卵巣の組織学的所見から認め「エ」過剰の起因をなすものと記載しているが藤平、久田¹⁵)は閉経後1年以上の非癌婦人212例中1/3に卵胞を認めているけれども顆粒膜細胞、夾膜細胞の増殖等の活動像を認めたものは4.7%で40~50才に多く体癌、頸癌の卵巣と比較し形態学的には活動像発現頻度に大差なしと述べ Grünberger⁵³)は閉経後2年以上経過した頸癌婦人で内膜に増殖期像を示す3例中2例の卵巣に萎縮像を確認している。同様に藤平、久田も子宮内膜増殖の頻度が卵巣活動像頻度に比し閉経後婦人に於いて高い原因を卵巣外刺激によるものと想像している。斯る報告と照合すれば著者の実験成績に附記した「エ」定量値、内膜像、卵巣所見を比較し得た一例に就いての成績も自ら頷かれるところである。

又教室の豊田¹¹)によると閉経後子宮頸癌患者の卵巣の肉眼的、組織的所見は極く少数例に間質の疎なるものを認める他悉く萎縮性であつた。以上の文献的考察及び著者の実験成績から少くとも子宮腔部癌例の卵巣が非癌例卵巣に比して明らかに機能が亢進しているとは考え難く、又 Parkes⁴⁵), Hill¹⁷)は卵巣からの Androgen 分泌を実験的に証明し池川²³)は卵巣の17 K. S. 生成の意義も可成り重要であると考えたと述べ Waugh⁵⁶)は卵巣の Hilar cell, Alexander²)は内夾膜細胞が Androgen 分泌細胞であると記載し又小西、大木³³)は卵巣に testosterone 様物質を組織化学的に証明しているが癌例に於ける17 K. S. 排泄減少という点からみても非癌例に比して癌例に著しい卵巣機能亢進が存在する事は疑わし

い、然るに閉経後「エ」分泌に関して重要視されている副腎皮質機能は前述の如く子宮癌例に於いて障碍されている事が明らかにされている。茲に於いて必然的に「エ」不活化に対して重要な役割を演ずる肝機能が問題になつてくると思われる。高橋⁵²⁾はグルクロン酸が副腎皮質に最も多く存在しグルクロン酸抱合でなされる Steroid 結合による不活化は殆んど副腎で行われるとしており斯る意味では副腎皮質機能障碍も「エ」定量値増加の一因となり得るとは考えられるが肝が「エ」不活化の主役を果す事は諸文献により既に明らかな事実であり子宮癌患者には一般に肝障碍の存在する事も諸種肝機能検査により既述の如く明らかであつて著者の臨床実験成績がこれ等子宮癌患者の肝機能検査成績とよく一致している事を併せ考えれば子宮癌例にみられた「エ」量増加、並びに「エ」量増加例の発現頻度にみられた高値は子宮癌例に於ける肝機能障碍の主因を求めるべきであらうと思われる。既述の如く子宮癌患者には一般に「エ」量の増加傾向を認めたが既に罹癌状態にあるものの斯る「エ」増量を以て直ちに発癌当時に「エ」活動性の亢進ありとする事は危険であつて「エ」と発癌の問題に関しては今後の研究に俟たねばならない。

第5章 結 論

1) 「エ」の一生物学的微量定量法を考案し使用した。本定量法に於ける 1 v. u. は 0.00075 γ Estradiol である。

2) 尿中「エ」排泄量は排尿量には殆んど影響さ

れず主に採尿時間により左右される。又昼夜間夫々12時間尿中「エ」量に著差は認められず尿中「エ」排泄状態の比較には夜間12時間採尿が簡便にして適切な方法であると思われる。

3) 平均「エ」定量値間には推計学的に有意差は認め難かつたが子宮癌例は非癌例に比し増加を示し子宮腔部癌例に於いても同様に増加を示し更に癌進行期別比較により癌進行に伴い増加する事を認めた。

4) 子宮癌例中で高度「エ」増量例は少数例に見られたのみで子宮腔部癌例の殆んどが非癌例の「エ」定量値分布範囲内に存在したが軽度「エ」増量例の発現頻度は非癌例よりも子宮腔部癌例に多く又癌進行に従い増加するのを認めた。

5) 子宮腔部癌Ⅱ、Ⅲ期に於いても「エ」の比較的 low 値を示すものが殆んど非癌例と同程度に見られるが癌進行に従い減少する傾向がある。

6) 子宮腔部癌例に於いては癌発育型、及び癌原発巣可視部の大きさと「エ」定量値との間には何等特別の関係は見出されなかつた。

7) 子宮腔部癌例に於ける「エ」量平均値の増加及び「エ」増量例の発現頻度の増加、更に癌進行に伴うこれ等の増加は肝及び副腎皮質の機能障碍が原因となつていていると考えられるが殊に子宮腔部癌例の肝機能障碍が主因をなすと思われる。

稿を終るに当り恩師八木教授の御指導御校閲に深謝し橋本助教授の御助言に感謝します。

参 考 文 献

- 1) Allen & Doisy: J. Amer. Med. Assoc. 81, 819, 1923.
- 2) Alexander, W. S. et al.: J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 60, 252, 1953.
- 3) Astwood, E. B.: Endocrinol. 23, 25, 1938.
- 4) Berger, M.: Klin. Wochenschr. 14, 1601, 1935.
- 5) C. W. Emmens: J. Endocrinol. 6, 302, 1950.
- 6) C. W. Emmens: J. Endocrinol. 2, 444, 1941.
- 7) C. Sievert & A. Puck: Klin. Wochenschr. 33, 57, 1955.
- 8) E. Dingemans et al.: Arch. für Gynäkol. 141, 225, 1930.
- 9) Eufinger et al.: Arch. Zschr. 151, 150.
- 10) Eymers & Moll: Arzt. Forsch. 38, 1954.
- 11) F. G. Sulman: Endocrinol. 50, 61, 1952.
- 12) Fellner, O.: Zschr. für Krebsforsch. 34, 658, 1931.
- 13) Freud, J.: Act. Brev. Neerland. 9, 11, 1939.
- 14) F. Silberstein et al.: Zschr. für Krebsforsch. 35, 420, 1932.
- 15) 藤平, 久田: 日産婦誌, 9 (臨増), 418, 昭32.
- 16) G. Pincus & M. Graubard: Endocrinol. 26, 427, 1940.
- 17) Hill, R. T. et al.: Endocrinol. 27, 79,

- 1940.
- 18) H. U. Anton: Z. Geb. u. Gynäk. 145, 239, 1956.
- 19) Hübner: 18) より引用.
- 20) Huggins, C. & Scott, W. W.: Ann. Surg. 122, 1031, 1945.
- 21) Irsigler: Deutsch. Zschr. 244, 101.
- 22) 今泉: 臨牀産婦, 15, 456, 昭15.
- 23) 池川: 日産婦誌, 8, 1447, 昭31.
- 24) J. D. Biggers: J. Endocrinol. 7, 163, 1951.
- 25) 小林, 中山: 日産婦誌, 4, 656, 昭27.
- 26) 小栄他: 近畿婦誌, 16, 1724, 昭8.
- 27) 古賀他: 産婦の世界, 8, 14, 昭31.
- 28) 加来: 日婦誌, 25, 678, 昭5.
- 29) 国富: 産婦の世界, 5, 30, 昭28.
- 30) 古賀他: 産婦の世界, 9, 433, 昭32.
- 31) 小林(隆): 産と婦, 24, 107, 昭32.
- 32) 小林(賀): 日産婦誌, 8, 1457, 昭31.
- 33) 小西: 日産婦誌, 7, 1585, 昭30.
- 34) Loeb, L.: J. Med. Research. 12, 18, 1919.
- 35) L. D. Yerby: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 36, 496, 1937.
- 36) Limburg: Zschr. für Geb. u. Gynäk. 135, 326, 1951.
- 37) 向井: 岡山医学会誌, 64, 1165, 昭27.
- 38) 森: 日産婦誌, 6, 133, 昭29.
- 39) 中山: 産婦の世界, 8, 24, 昭31.
- 40) 中島: 日産婦誌, 5, 1117, 昭28.
- 41) 中山: 日産婦誌, 8, 1337, 昭31.
- 42) 長内: 臨牀産婦, 3, 239, 昭24.
- 43) O. Mühlbock: Act. Brev. Neerland. 10, 42, 1940.
- 44) Ptinada: Zbl. für Gynäk. 1015, 1927.
- 45) Parkes, A. S.: Nature. 139, 965, 1937.
- 46) Schinzinger, F.: Verh. d. deutsch. Ges. f. Chirurg. 28, 1889.
- 47) 齊藤: 日産婦誌, 7, 473, 昭30.
- 48) 鈴木他: 日産婦誌, 9 (臨増), 424, 昭32.
- 49) 田部井: 日婦誌, 30 (後), 1079, 昭10.
- 50) 高橋: 臨牀産婦, 3, 351, 昭24.
- 51) 豊田: 岡山医学会雑誌, 8, 69, 昭32.
- 52) 高橋: 科学, 10, 283, 昭15.
- 53) V. Grüberger: Wien. Med. Wschr. 104, 56, 1954.
- 54) W. R. Lyon & H. J. Templeton: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 33, 587, 1935~1936.
- 55) W. B. Ayre et al.: Am. J. Obst. & Gynecol. 54, 363, 1947.
- 56) Waugh, D. et al.: J. Clin. Endocrinol. 9, 486, 1949.
- 57) 山本他: 日産婦誌, 5, 21, 昭28.
- 58) 米倉: 日産婦誌, 7, 71, 昭30.

On the Active Estrogen in the Urine of Uterine Cancer Patient

By

Kumehiko Mori

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

For a quite long time a considerable attention has been focused on the relationship between the etiology of cancer and estrogen, and experimental and clinical studies have been conducted from various angles. However, studies on this problem by a direct quantitative analysis of estrogen are still meager. The methods of quantitative analysis of estrogen, on the other hand, namely, both the biological and the chemical determinations, have recently been so improved that it is now possible to conduct microdetection of estrogen. Moreover, by chemical determination estrogen can now be estimated so that the actual estrogen metabolism *in vivo* is being clarified.

Therefore, an attempt has been made to explore the relationship between cancer and estrogen. First women over three years past menopause were selected so as to avoid the effect of variations in menstrual period as well as the effect of fluctuations in estrogen at menopause. Active estrogen in urine was then determined in order to estimate indirectly the active estrogen *in vivo*. These procedures were undertaken for both the non-cancer and the cancer cases for the comparison: and at the same time the active estrogen in cases with cervical cancer were studied in detail by dividing the duration of cancer progress into various stages. The purpose of this paper is to present the findings obtained from the foregoing study.

1) As for the sensitivity of the biological microdetection method devised by us and applied in experimental animals that proved to be over 60 per cent positive, it has been possible to detect 0.00075 γ estradiol. Moreover, in the application of this method for comparative study of estrogen excreted into urine, it has been found that the use of urine during 12 hours at night is simpler and more adequate.

2) As for the average estrogen quantity, cases with uterine cancer tend to show an increase as compared with that in non-cancer cases; in comparing solely the cases with cervical cancer the quantity likewise tends to show an increase in contrast with non-cancer cases; and in the cases with cervical cancer at various progressive stages it has been observed that the further advanced the cancer the greater tends to be the estrogen excreted in urine.

3) Among the patients with cervical cancer, only 17.6 per cent showed a marked abnormality in estrogen as compared with non-cancer cases; and the majority of them showed estrogen distribution within the range of that in non-cancer cases.

4) Excepting these abnormally increased cases, and designating those that clearly surpassed the average of estrogen content over the control (non-cancer group) as a relatively increased group, the rate of incidence of this relatively-increased group is higher in the cases with cervical cancer than that in the control; and the rate of such incidence is higher in a more advanced case.

5) However, even in the cases of cervical cancers in stage II and stage III, there were some cases showing about the same proportion of relatively low quantity of estrogen as in the control; and these results rather coincided accidentally with those of disturbances observable in the liver function in the cervical cancer as already reported in the literature. In addition, in a single case in which the quantity of estrogen has been possible to compare with histological findings of ovarian lesions, as no appreciable decrease in estrogen quantity can be observed in comparison with the findings of ovarian lesions, it is assumed that the causative factor for estrogen increment exists outside the ovarian lesions. As for the causative factor the functions of the liver and of the adrenal cortex seem to play important rôle. However, as can be assumed from the results of experiments so far described, the disturbances in the liver functions appear to play a principal rôle in elevating the quantity of active estrogen in urine of cervical cancer patient.

6) As regards the relationship between the pattern of cancer growth and the size of visible part of carcinogenic focus on one hand and the quantity of estrogen on the other, there is nothing especially noteworthy to mention.
