

尿路性器悪性腫瘍患者血清中の銅および亜鉛濃度

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

眞田 俊吾*・小倉 啓司**

桐山 畜夫***・吉田 修

SERUM COPPER AND ZINC LEVELS IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASM OF THE UROGENITAL TRACT

Shungo SANADA, Keiji OGURA, Tadao KIRIYAMA
and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida)

Recently, the study of the physiological role of the essential trace elements is being emphasized. Some environmental and disease factors have been demonstrated to perturb trace element homeostasis. A number of recent studies have described alterations in serum copper levels (SCLs) and serum zinc levels (SZLs) in human cancer patients and the relationship between the magnitude of their perturbation and disease activity. This report describes SCLs, SZLs and SCL/SZL ratios in patients with malignant neoplasms of the urogenital tract at various clinical stages and the relationship of the levels of these trace elements to disease activity.

According to SCLs before treatment, patients with renal cell carcinoma appeared to be separated into two groups, normal SCL group and higher SCL group. In the higher SCL group, patients generally displayed increased erythrocyte sedimentation rate, CRP, α_2 globulin, β_2 microglobulin, ferritin and CEA. In this group, SCL was a useful index of disease activity. In the normal SCL group, SCLs remained within normal limit even in patients with advanced disease. In renal cell carcinoma, SZLs did not reflect disease activity.

In transitional cell carcinoma of the upper urinary tract, patients with metastasis had significantly elevated SCLs and significantly decreased SZLs, compared with normal controls or patients without metastasis.

In transitional cell carcinoma of the bladder, no distinct relationships were observed between these trace elements and extent of malignancy. But there was a trend toward increasing SCLs and decreasing SZLs with progressing stage and SCL/SZL ratios fairly reflect stage of disease.

Patients with prostatic cancer had nearly normal SCLs and SZLs, although there were a few exceptions.

Testicular cancer patients with distant metastasis had significantly elevated SCLs and initially high SCLs decreased in patients responding to therapy and increased again in relapse.

* 現：大阪赤十字病院泌尿器科

** 現：国立京都病院泌尿器科

*** 現：和歌山赤十字病院泌尿器科

SZLs and, hence, SCL/SZL ratios had no relationship to activity of testicular cancer.

Currently there is no satisfactory way of following the progress of malignancies of the urogenital tract except prostatic cancer with elevated acid phosphatase and non-seminomatous testicular tumors until the secondary tumor can be detected radiographically. Our study suggests that these trace element might be a useful indicator of disease activity of some of the urogenital malignancies.

Key words: Malignant neoplasms of the urogenital tract, Serum copper level, Serum zinc level

緒 言

近年生体内微量重金属に関する研究が注目されるようになり、種々の環境因子や各種疾患によってその恒常性に変化がもたらされることが知られてきた。悪性腫瘍患者においては一般に血清中銅濃度 (serum copper level, SCL) の上昇と血清中亜鉛濃度 (serum zinc level, SZL) の低下がみられ、ある種の悪性腫瘍ではその活動性 (degree and extent) を反映するものとして、診断や予後に重要な意義を有するといわれている。

悪性腫瘍患者の SCL の上昇については、胃癌¹⁾、乳癌²⁾、子宮癌³⁾、膀胱癌⁴⁾、肺癌^{5,6)}、骨肉腫^{7,8)}、悪性黒色腫⁹⁾ など報告されているが、とりわけ細網内皮系の悪性腫瘍に関するものが多い。Hrgovcic らは 236 例の悪性リンパ腫¹⁰⁾ をはじめ小児および成人の Hodgkin 病^{11,12)} について検討しているが、SCL の上昇は腫瘍活動性と相関し、また治療によく反応する症例では反応の悪い症例に比較して治療前の SCL が低値であったこと、治療のあとに再発をきたしたときには臨床症状に先立って SCL の上昇がみられたことを報告している。Warren ら¹³⁾ も SCL と Hodgkin 病の予後が密接な相関を有していたとしている。Hrgovcic ら¹⁴⁾ はまた急性白血病においても同様の事実を指摘しているほか、SCL が骨髓中の芽細胞の比率と相関していたことをあげている。急性白血病と SCL に関しては、Delves ら¹⁵⁾、Illicin ら¹⁶⁾ も治療に対する感受性と SCL は関係が深いと報告している。

いっぽう、悪性腫瘍における SZL の変化に関する報告も少なくない。Addink ら¹⁷⁾ は一般に悪性腫瘍患者の血液および血清中の亜鉛が低値を示し、治療によって SZL が正常化する場合には予後が良いことを報告しているが、同時に、亜鉛に富んだ組織から発生した悪性腫瘍では逆に SZL が高値を示し、治療によっても正常化しない場合は予後不良であったとも述べている。Delves ら¹⁵⁾ は小児白血病患者の血漿中亜鉛濃

度が低いこと、治療が奏功した場合には亜鉛濃度の正常化をみたことを報告し、McBean ら¹⁸⁾ は前立腺癌で SZL の低下を報告している。しかし McBean らはこの SZL の低下を患者の高齢によるものと考えた。Issell ら⁶⁾ は、肺癌患者の SZL が低値であり、しかも 45 $\mu\text{g/dl}$ 以下では予後がいちじるしく不良であったが、治療に対する腫瘍の反応と SZL の変化には相関がなかったとしている。Fisher ら⁷⁾ は骨肉腫における SZL について検討している。それによると、遠隔転移のない骨肉腫で SZL が上昇しているという点では、Addink らの亜鉛に富んだ組織より発生した腫瘍では SZL 高値との報告に一致するが、遠隔転移を有する骨肉腫では逆に SZL が低下していて、治療が奏功した場合には SZL の正常化がみられたという。

悪性腫瘍では SCL が上昇し SZL が低下することが多いことから、腫瘍活動性の指標として血清中の銅：亜鉛濃度比 (SCL/SZL) が有用であると報告するものも多い^{1-5,7,15)}。しかし Breiter ら⁸⁾ が骨肉腫で検討したところ、未治療患者での SCL の上昇は認めたが SZL に変動はみられず、また腫瘍の進展度や活動性と SCL, SZL あるいは SCL/SZL との間に相関はなかった。悪性黒色腫における Fisher ら⁹⁾ の報告でも SCL は進展度や予後と関係は深い、SZL は腫瘍活動性を反映しておらず、したがって SCL/SZL にも有用性をみいださなかったとしている。

このように各種悪性腫瘍におけるこれら微量重金属の変化に関する報告は少なくないが、泌尿器科領域における詳細な報告は見当たらない。本論文では尿路性悪性腫瘍における SCL, SZL, SCL/SZL の測定結果を報告するとともに、それらの有用性について検討する。

対象および方法

対象は 1981 年 4 月～1983 年 4 月の間に当科で経験された腎細胞癌 31、腎盂尿管移行上皮癌 17、膀胱移行上皮癌 72、前立腺癌 24、睪丸腫瘍 14 (extragonadal

germ cell tumor 2例を含む)の158症例である。正常群は20～29歳19(男11, 女8), 30～39歳19(男9, 女10), 40～49歳16(男8, 女8), 50～59歳21(男9, 女12), 60～69歳14(男4, 女10), 70～79歳13(男6, 女7)の102名であり, また良性疾患群としては尿路結石15, 腎疾患13(腎盂尿管移行部狭窄4, 腎嚢胞3, 特発性腎出血3, 萎縮腎2, 腎結核1), 前立腺肥大症18の46症例である。

悪性腫瘍患者はまったく未治療のものが大多数であるが, 一部根治手術後再発転移をきたしてまだ治療をおこなっていない症例も含まれる。また正常群, 良性疾患群および悪性腫瘍群のいずれにも, エストロゲンや副腎皮質ホルモンを使用しているもの, 糖尿病や肝障害を有するものは含まれていない。

測定に用いた血清は早朝 空腹時 末梢静脈血より得た。血清銅濃度(SCL)は当院中央検査部において, LANDERS-ZAK 比電比色法(和光純薬 Cu-test WAKO 使用)により測定された。血清亜鉛濃度(SZL)は血清1:蒸留水2の割合で希釈した後, 原子吸光法(島津原子吸光計 AA-646型, 分析線波長 213.8 mm)により測定した。採血, 測定に用いた器具は

重金属の汚染を受けないよう十分に注意した清浄なものを用いた。

成 績

I. 各群間における SCL, SZL および SCL/SZL の比較

SCL (Fig. 1): 正常群内では, 性差を認めないが年齢とともに上昇傾向がみられる。良性疾患群と正常群の間に差はない。悪性腫瘍群においては 150 $\mu\text{g/dl}$ 以上の高値を示す症例がかなり高率に認められ, ことに腎細胞癌, 睪丸腫瘍で著明であった。

SZL (Fig. 2): 正常群においては性別, 年齢によって特別な傾向は認めず, また正常群と良性疾患群, 悪性腫瘍群の間には有意差を認めない。ただ悪性腫瘍ではその高低に多少ばらつきがある。

SCL/SZL (Fig. 3): 正常群においては性別, 年齢によって特別な傾向を認めず, また正常群と良性疾患群の間に差はない。悪性腫瘍群では明らかな高値を示す症例がみられた。

以下各腫瘍患者の SCL, SZL, SCL/SZL について検討する。

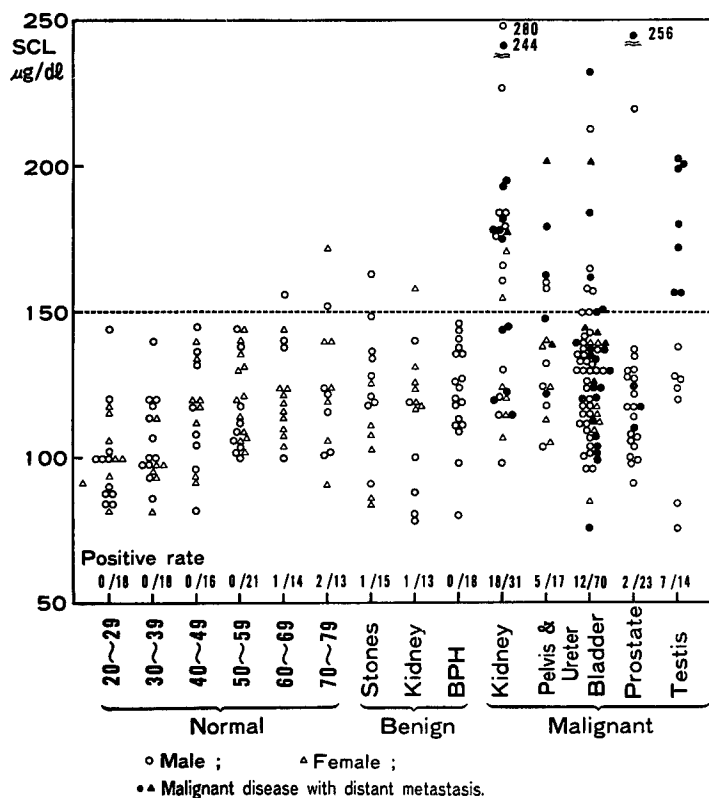


Fig. 1. Serum copper levels (SCLs) in normal subjects and patients with urologic diseases

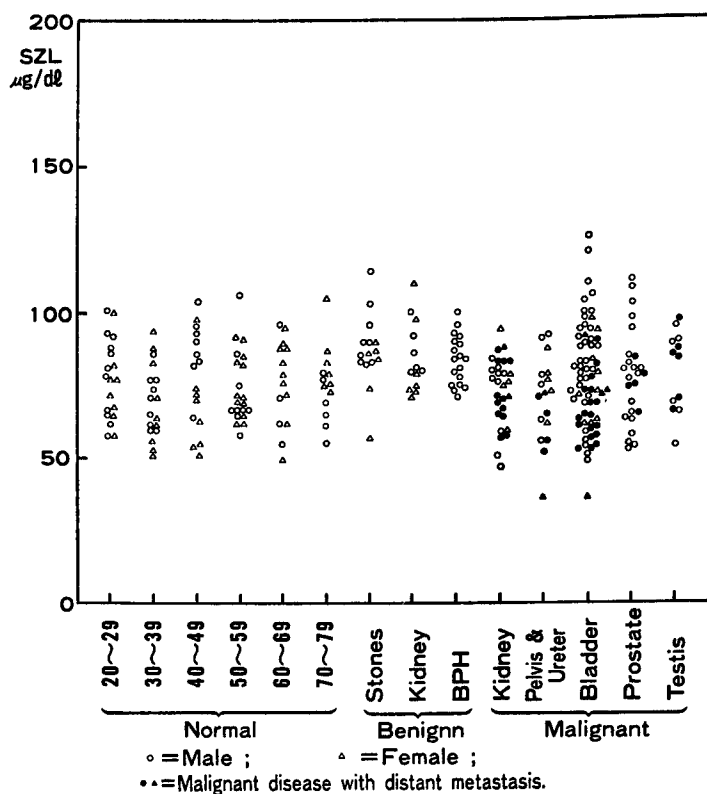


Fig. 2. Serum zinc levels (SZLs) in normal subjects and patients with urologic diseases

それぞれの対照としては、年齢、性別を考慮し、腎細胞癌では50～79歳男女正常人、腎盂尿管腫瘍および膀胱腫瘍では60～79歳男女正常人、前立腺癌では60～79歳男子正常人、睪丸腫瘍では20～39歳男子正常人を用いた。

平均値の比較にはt検定を用いたが、比較する両群の分散 (variance) に有意差がある場合には Welch 法を用いた。有意水準は5%を採用した。

Ⅱ. 腎細胞癌 (Table 1)

SCL: 他どの悪性腫瘍よりも 150 µg/dl 以上の高値を示すものの割合が高く (18/31, 58%), 対照群に比較して有意に上昇していた ($P \leq 0.001$)。遠隔転移の有無でみると、遠隔転移を有する症例ほど SCL 高値を示す傾向はあるが遠隔転移のないものとの間に有意差を認めず、転移のない症例でも高値を示すものや、広範な転移を有する症例でも正常範囲にとどまるものも少なくない (Fig. 4)。

腎癌患者を腫瘍の進展度によらず、150 µg/dl を境に SCL 正常群と SCL 高値群に分け、従来より進展度や予後と関係が深いといわれる血液生化学的検査値との関係を検討した (Fig. 5)。血沈 (1時間値)、

CRP、血清 α_2 グロブリン分画、血清 β_2 マイクログロブリン、血清フェリチン、CEA は、腫瘍の進展度とは無関係に SCL 高値群で異常値を示すものがあきらかに多い。すなわち、血沈 (ESR) 1時間値は SCL 正常群では正常または正常に近い範囲に分布しているのに対し、SCL 高値群ではすべてが異常な亢進を示している。CRP は SCL 正常群ではすべて1+以下、高値群ではすべて4+以上である。血清 α_2 グロブリン分画 (α_2G) は SCL 正常群ではすべて正常範囲内であり、高値群では1例を除き高値を示している。血清 β_2 マイクログロブリン ($S-\beta_2MG$) は腎尿管障害や悪性腫瘍患者に増加するものとして知られているが、SCL 正常群ではほぼ正常範囲内に分布しているのに対して、高値群では $S-\beta_2MG$ が増加している場合が多い。血清フェリチン (Ferritin) で正常上限を超えているものは SCL 正常群で 6/13 (46%)、高値群で 12/14 (86%)。CEA では SCL 正常群ではほぼ全例正常範囲内であるが、高値群では 7/11 (64%) が異常値を示している。なおここでは示していないが、LDH、アルカリフォスファターゼが異常な高値を示す場合は、SCL も上昇していることが多い。

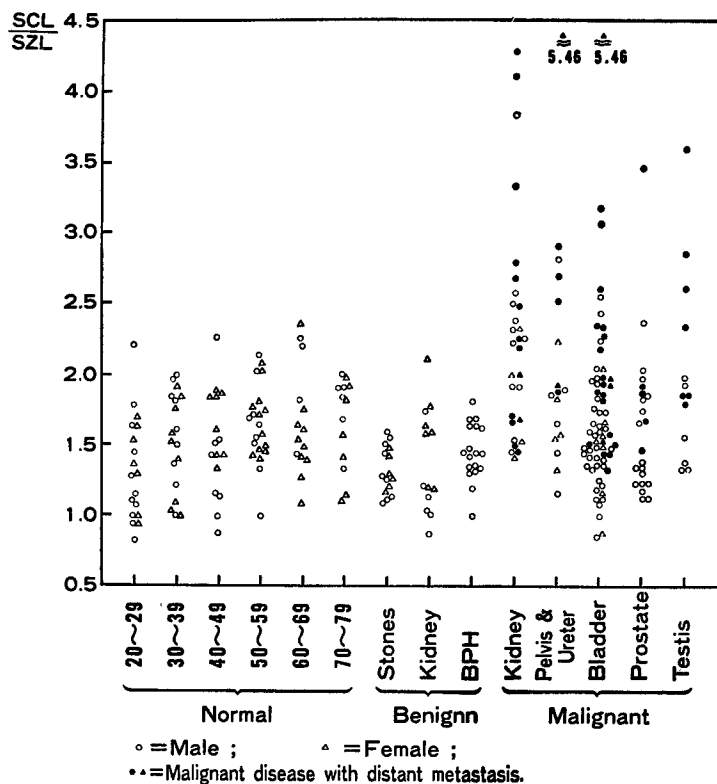


Fig. 3. SCL/SZL in normal subjects and patients with urologic diseases

Table 1. Comparison of SCLs, SZLs and SCL/SZL ratios in patients with renal cell carcinoma and normal controls

	N ⁺	Age $\pm$ S.D.	$\bar{X}$ [*]	S.D. [†]	F-ratio [‡]	Signif. of F-ratio	t(calc) ^{**}	d.f. ⁺⁺	Signif.
SCL									
Control	48	62.6 $\pm$ 8.7	121	17.1					
RCC Total	31	61.5 $\pm$ 8.8	157	43.1	29.44	P $\leq$ 0.001	4.43	36.2	P $\leq$ 0.001
RCC M (-)	16	63.6 $\pm$ 9.4	148	36.2	26.46	P $\leq$ 0.001	2.81	17.3	P $\leq$ 0.05
RCC M (+)	15	59.3 $\pm$ 7.8	168	48.4	26.53	P $\leq$ 0.001	3.63	15.1	P $\leq$ 0.01
SZL									
Control	48	62.6 $\pm$ 8.7	75	12.5					
RCC Total	29	61.4 $\pm$ 8.7	73	11.6	0.08	N.S.	0.70	75	N.S.
RCC M (-)	15	62.9 $\pm$ 9.4	73	12.9	0.00	N.S.	0.47	61	N.S.
RCC M (+)	14	59.8 $\pm$ 7.8	73	10.4	0.36	N.S.	0.63	60	N.S.
SCL/SZL									
Control	48	62.6 $\pm$ 8.7	1.66	0.32					
RCC Total	29	61.4 $\pm$ 8.7	2.25	0.79	16.58	P $\leq$ 0.001	3.85	33.4	P $\leq$ 0.001
RCC M (-)	15	62.9 $\pm$ 9.4	2.06	0.64	7.36	P $\leq$ 0.01	2.36	16.2	P $\leq$ 0.05
RCC M (+)	14	59.8 $\pm$ 7.8	2.48	0.90	22.30	P $\leq$ 0.001	3.36	14.0	P $\leq$ 0.01

+ Number of individuals

* Mean

† Standard deviation

‡ F-ratio of variances relative to control

** Calculated t-statistic after Welch's method when appropriate

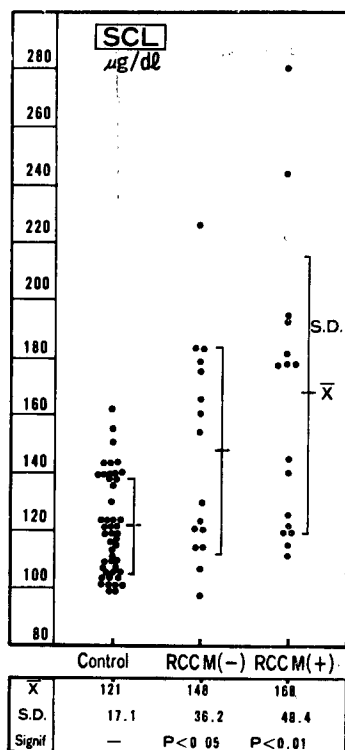
++ Degrees of freedom after Welch's method when appropriate

Control : 50-79 y. normal males and females

RCC Total : All patients with renal cell carcinoma

RCC M (-) : Renal cell carcinoma patients without distant metastasis

RCC M (+) : Renal cell carcinoma patients with distant metastasis



Control ; 50-79y. normal males and females
 RCC M(-) ; Patients with renal cell carcinoma,
 no distant metastasis
 RCC M(+); Patients with renal cell carcinoma,
 distant metastasis present

Fig. 4. Serum copper levels (SCLs) in normal controls and patients with renal cell carcinoma

つぎに腎癌患者の治療にさいしての SCL の反応をみるため、腎摘出術の術前および術後の SCL の変動について検討した（根治手術11, 姑息手術4の計15症例）。SCL 正常型では術直後一過性の SCL の上昇がみられ、その後正常範囲に復す傾向がみられる（Fig. 6, A）。この術直後の一過性の SCL 上昇は手術侵襲によるものと考えられる。いっぽう術前 SCL が $150 \mu\text{g/dl}$ 以上を示す高値型では、腎摘後大部分の症例で速やかな SCL の低下を認める（Fig. 6, B）が、これは原発巣摘出による SCL の低下が手術侵襲による SCL の上昇をうわまわっていることを示すものと考えられる。なお長期追跡例はいまだ数少ないが、根治手術の後に再発転移をきたした場合、SCL 高値型では術後いったん SCL の正常化がみられ、再発転移があきらかになった時期に相前後して SCL の再上昇が認められる。SCL 正常型の症例では再発

転移をはっきりした時点でも SCL の上昇はみられない。

以上より、腎細胞癌には進展度とは無関係に SCL 正常型と SCL 高値型の二型が存在すると考えられ、その性格は再発転移をきたした場合にも変わることはなく、また赤沈、CRP、 α_2 グロブリン、 β_2 マイクログロブリン、フェリチン、CEA などの検査所見のうえでも異った態度を示すようである。

Fig. 7 に治療前 SCL 高値を示し、根治手術後肺、脳に転移をきたした症例の臨床経過を示した。脳転移に対しては外科的切除を、肺転移に対してはインターフェロンと放射線照射を用いて、いずれも効果が得られたが、SCL の変動は腫瘍の進展度をよく反映している。

SZL, SCL/SZL : SZL については腎癌患者と対照群の間に有意差を認めず、進展度にも相関がみられなかった。また外科的治療やインターフェロン、放射線照射によっても特異的な変動はみられなかった。SCL/SZL は腎癌患者で高値を示しているが、SCL の上昇を反映しているものであり、特別な意義は認めなかった。

Ⅲ. 腎盂尿管腫瘍 (Table 2)

SCL : 遠隔転移を有する患者では、対照群、転移のない患者に比べて有意に上昇している（それぞれ $P < 0.001$, $P < 0.05$ ）。転移のない患者と対照群の間に有意差はなく、全腎盂尿管腫瘍患者の SCL の上昇（ $P < 0.05$ ）は、転移を有する患者の SCL 高値を反映していると考えられる（Fig. 8 A）。

SZL : 遠隔転移のある患者では低値を示しており対照群、転移のない患者に対して有意であった（それぞれ $P < 0.01$, $P < 0.05$ ）（Fig. 8 B）。

SCL/SZL : 遠隔転移を有する患者で高値を示す傾向があるが、対照群との間に有意差はない。ただ転移のない患者と比較すると有意に上昇していた（ $P < 0.05$ ）。

Ⅳ. 膀胱腫瘍 (Table 3)

SCL : 全膀胱腫瘍患者と対照群との間に有意差はないが、腫瘍の進展度（stage）が進むとともに SCL の上昇傾向を認める。

治療による SCL の変化については、TUR、放射線照射、膀胱全摘例につき検討した。TUR 例はすべて stage O~A であったが、治療前後に有意差はなかった。放射線照射については stage B, C の術前照射として、一部 stage D の姑息的治療としておこなわれた14症例につき検討した。照射前に比べて照射後は SCL の有意な低下を認めたが（ $P < 0.05$ ）、これ

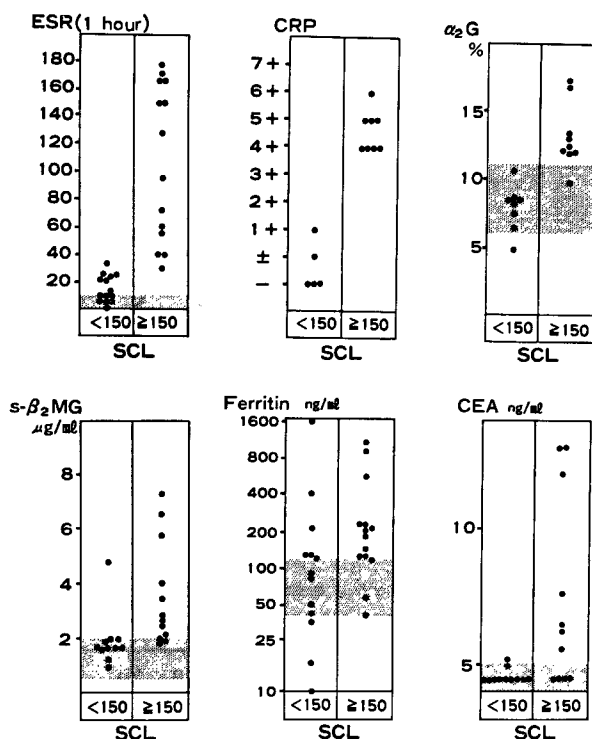


Fig. 5. Comparison of erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, α_2 globulin (α_2G), β_2 microglobulin (β_2MG), ferritin and CEA in the normal SCL group (SCL < 150 $\mu g/dl$) and the higher SCL group (SCL $\geq$ 150 $\mu g/dl$) of patients with renal cell carcinoma

□: normal range

は放射線療法の腫瘍に対する効果を反映するものか、放射線照射自体が SCL を低下させる効果をもつものかはあきらかではなかった。膀胱全摘例はすべての回腸導管造設術を併用しているが、術後2～6月の間は SCL の異常な高値がみられた。この現象は本手術の侵襲の大きさを反映していると考えられ、腫瘍の活動性とは無関係と思われる。

SZL: stage O～A からCまでの患者と対照群との間に差はないが、stage D 群では対照群に比較して SZL は有意に低下していた ($P < 0.01$)。

なお、外科的治療、放射線照射、化学療法などによって SZL は有意な変動を示さなかった。

SCL/SZL: 全膀胱腫瘍患者と対照群との間に有意差はないが、stage が進むにつれて SCL/SZL の上昇傾向がみられ、stage D 群と対照群の間には有意差を認めた ($P < 0.01$)。膀胱腫瘍の進展度 (stage) は SCL/SZL によってもっともよく反映されると考えられる (Fig. 9)。

V. 前立腺癌 (Table 4)

SCL: 前立腺癌患者と対照群あるいは前立腺肥大症患者との間に有意差を認めず、また進展度 (stage) によっても特別な傾向はみられない。ただ23例の前立腺癌患者のうち2例 (stage C および stage D 各1) が 200 $\mu g/dl$ 以上の高値を示した。

なお前立腺癌に対してエストロゲンによるホルモン療法をおこなうと、治療開始後2週～1月で SCL は 200 $\mu g/dl$ を超す高値を示すようになる。これはエストロゲンのセルロプラスミン生合成促進作用によると考えられる。

SZL: 対照群および前立腺肥大症患者との間に有意差を認めず、進展度 (stage) によっても有意の変化はみられない。むしろ前立腺癌および肥大症においては、対照群に比べて SZL はやや高い値をとり、肥大症患者では対照群に比較して有意の上昇を認める ($P < 0.001$)。

SCL/SZL: stage O～B 群では対照群に比べて有意の低値を示しているが特別な意義は認められない。全前立腺癌患者と対照群の間に差はない。

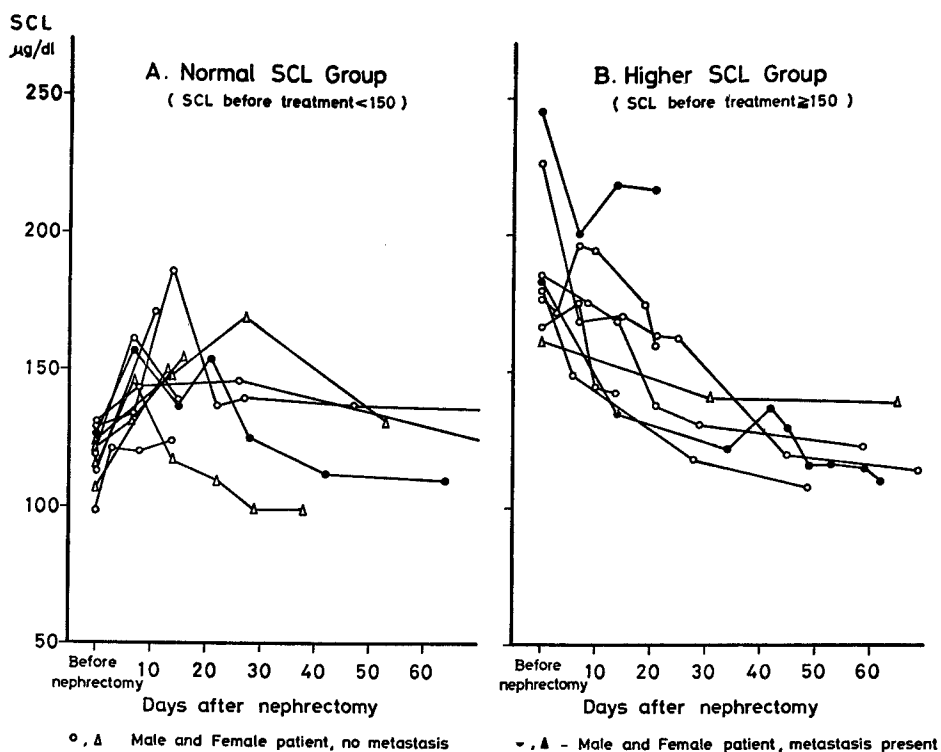


Fig. 6. The fluctuation patterns of serum copper levels (SCLs) in the normal SCL group (A) and the higher SCL group (B) of patients with renal cell carcinoma after nephrectomy

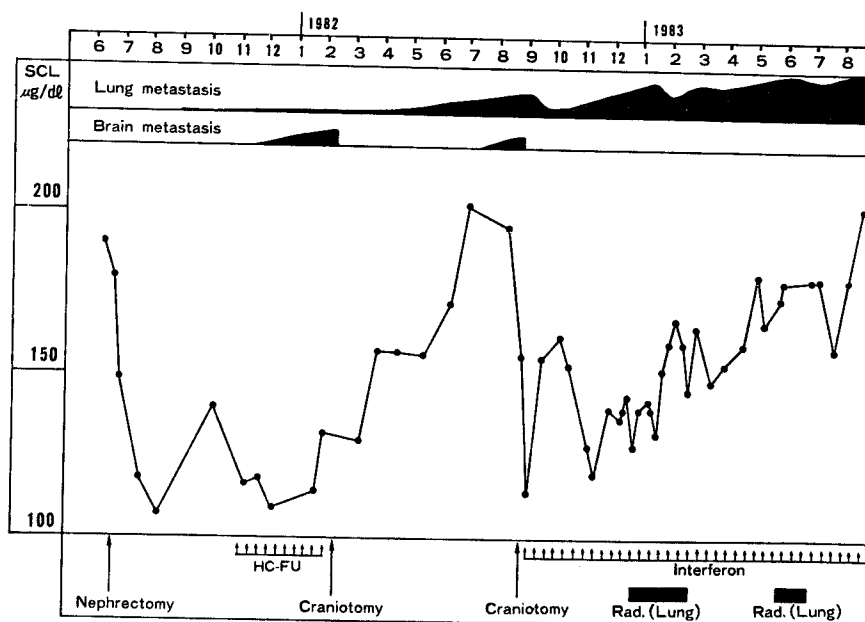


Fig. 7. Course of renal cell carcinoma in relation to serum copper level (SCL) in case S.N.

Table 2. Comparison of SCLs, SZLs and SCL/SZL ratios in patients with renal pelvic or ureteral tumor and normal controls

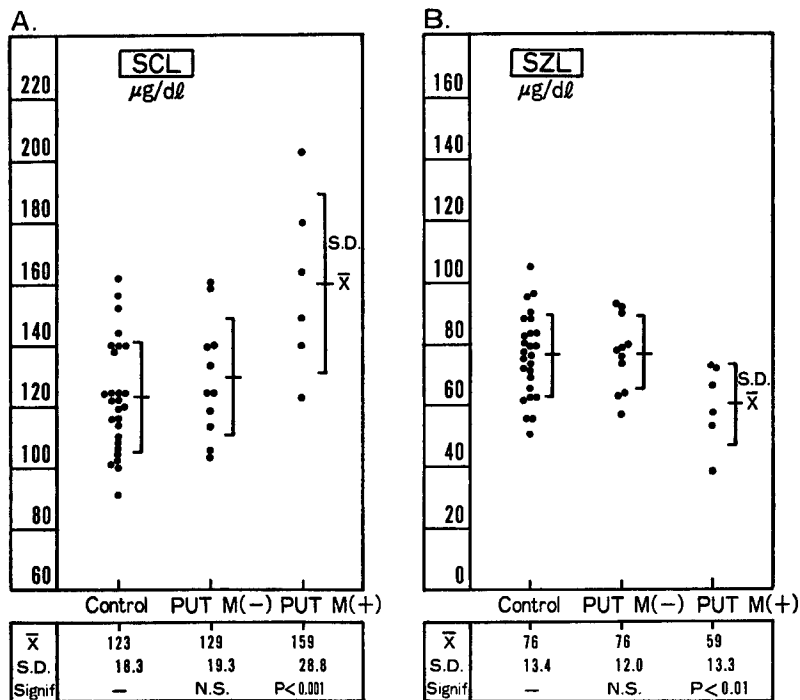
	N	Age $\pm$ S.D.	$\bar{X}$	S.D.	F-ratio	Signif. of F-ratio	t(calc)	d.f.	Signif.
SCL									
Control	27	69.0 $\pm$ 5.9	123	18.3					
PUT Total	17	68.0 $\pm$ 11.4	139	26.7	2.30	N.S.	2.43	42	P<0.05
PUT M(-)	11	66.7 $\pm$ 10.8	129	19.3	0.12	N.S.	0.89	36	N.S.
PUT M(+)	6	70.3 $\pm$ 13.1	159	28.8	2.37	N.S.	3.90	31	P<0.001
SZL									
Control	27	69.0 $\pm$ 5.9	76	13.4					
PUT Total	17	68.0 $\pm$ 11.4	90	14.7	0.21	N.S.	1.38	42	N.S.
PUT M(-)	11	66.7 $\pm$ 10.8	76	12.0	0.17	N.S.	0.02	36	N.S.
PUT M(+)	6	70.3 $\pm$ 13.1	59	13.3	0.00	N.S.	2.81	31	P<0.01
SCL/SZL									
Control	27	69.0 $\pm$ 5.9	1.66	0.35					
PUT Total	17	68.0 $\pm$ 11.4	2.16	1.00	6.89	P<0.05	1.99	18.5	N.S.
PUT M(-)	11	66.7 $\pm$ 10.8	1.76	0.46	0.40	N.S.	0.72	36	N.S.
PUT M(+)	6	70.3 $\pm$ 13.1	2.90	1.32	9.51	P<0.005	2.27	5.2	N.S.

Control ; 60-79 y. normal males and females

PUT Total ; All patients with renal pelvic or uteteral tumor

PUT M(-); Patients with renal pelvic or ureteral tumor, no distant metastasis

PUT M(+); Patients with renal pelvic or ureteral tumor, distant metastasis present



Control ; 60-79 y. normal males and females

PUT M(-); Patients with renal pelvic or ureteral tumor, no distant metastasis

PUT M(+); Patients with renal pelvic or ureteral tumor, distant metastasis present

Fig. 8. Serum copper levels (SCLs) (A) and serum zinc levels (SZLs) (B) in normal controls and patients with renal pelvic or ureteral tumor

Table 3. Comparisons of SCLs, SZLs and SCL/SZL ratios in patients with bladder tumor and normal controls

	N	Age $\pm$ S.D.	$\bar{X}$	S.D.	F-ratio	Signif. of F-ratio	t(calc)	d.f.	Signif.
SCL									
Control	27	69.0 $\pm$ 5.9	123	18.3					
BT Total	70	67.4 $\pm$ 10.9	131	26.6	1.26	N.S.	1.39	95	N.S.
BT O~A	25	67.6 $\pm$ 12.9	121	17.5	0.01	N.S.	0.46	50	N.S.
BT B	12	68.8 $\pm$ 8.7	127	14.7	0.57	N.S.	0.72	37	N.S.
BT C	8	68.4 $\pm$ 7.4	148	30.5	2.09	N.S.	2.97	33	P<0.01
BT D	25	66.2 $\pm$ 11.0	137	33.1	2.73	N.S.	1.86	50	N.S.
SZL									
Control	27	69.0 $\pm$ 5.9	76	13.4					
BT Total	68	67.4 $\pm$ 11.0	78	17.5	2.34	N.S.	0.46	93	N.S.
BT O~A	25	67.6 $\pm$ 12.9	84	16.9	1.62	N.S.	1.93	50	N.S.
BT B	12	69.8 $\pm$ 8.1	84	16.8	0.15	N.S.	1.70	37	N.S.
BT C	8	68.4 $\pm$ 7.4	82	16.7	0.25	N.S.	1.02	33	N.S.
BT D	23	65.6 $\pm$ 11.5	65	12.8	0.03	N.S.	2.74	48	P<0.01
SCL/SZL									
Control	27	69.0 $\pm$ 5.9	1.66	0.35					
BT Total	64	67.4 $\pm$ 11.3	1.76	0.66	1.99	N.S.	0.72	89	N.S.
BT O~A	24	67.7 $\pm$ 13.2	1.47	0.36	0.07	N.S.	1.99	49	N.S.
BT B	11	69.7 $\pm$ 8.5	1.52	0.21	4.89	P<0.05	1.49	29.5	N.S.
BT C	8	68.4 $\pm$ 7.4	1.87	0.47	2.34	N.S.	1.37	33	N.S.
BT D	21	65.5 $\pm$ 11.8	2.18	0.90	4.42	P<0.05	2.48	24.6	P<0.01

Control : 60-79 y. normal males and females
 BT Total : All patients with bladder tumor
 BT O~A : Patients with stage O-A bladder tumor
 BT B : Patients with stage B bladder tumor
 BT C : Patients with stage C bladder tumor
 BT D : Patients with stage D bladder tumor

なお前立腺肥大症患者においては対照群に比較して SCL/SZL が有意に低下しているが、前立腺 肥大 症 患者の SZL が上昇しているためと考えられる。

VI. 睪丸腫瘍 (Table 5)

対象となった14症例の進展度と組織学的なうちわけ はつぎのとおりである。

遠隔転移を認めないもの	計 7
pure seminoma	4
teratocarcinoma	2
embryonal carcinoma	1
遠隔転移を有するもの	計 7
pure seminoma	1
teratocarcinoma	3*
embryonal carcinoma	1
embryonal carcinoma+choriocarcinoma	2*

(* extragonadal germ cell tumor 各 1 例を含む)

SCL : 全睪丸腫瘍患者では対照群に比べて有意に 上昇している (P<0.01) が、これは遠隔 転移を有す る睪丸腫瘍患者の SCL の上昇による。遠隔転移を 有する睪丸腫瘍患者は組織型によらず、すべて 150 μ g/dl 以上の高値を示し、対照群、遠隔転移を有しな い睪丸腫瘍患者に 比べてあきらかな上昇がみられた

(いずれも P<0.001)。なお遠隔転移のない患者と対 照群の間には有意差を認めない (Fig. 10)。

遠隔転移を有する睪丸腫瘍に対して当科では Cis- platinum, Vinblastin, Bleomycin による PVB 療 法を原則としているが、SCL は治療に対する腫瘍の response をよく反映して低下し、また腫瘍の再発増 大にさいしては SCL の上昇が認められる。代表的 な症例の臨床経過と SCL の変動を Fig. 11, 12 に 示した。Fig. 11 は組織学的には teratocarcinoma で、最終的には広範な腫瘍の転移と肺炎の合併により 死亡した症例であるが、SCL は臨床的な腫瘍の活動 性や治療効果をよく反映し、AFP や HCG- β などの marker と平行した変化を示している。Fig. 12 は pure seminoma の症例で、除手術後15カ月を経て椎 骨、縦隔、肺に転移をきたし、放射線照射および Cis- platinum, VP-16, Bleomycin による salvage chemotherapy によって完全寛解が得られた。本症 例では特異的な腫瘍 marker はなかったが、臨床的 にみた腫瘍活動性や治療効果を SCL がよく反映し ている。

SZL, SCL/SZL : SZL は対象群との間に有意差 を認めず、したがって SCL/SZL の上昇にも特別な 意義はない。また進展度や治療効果と SZL に相関は

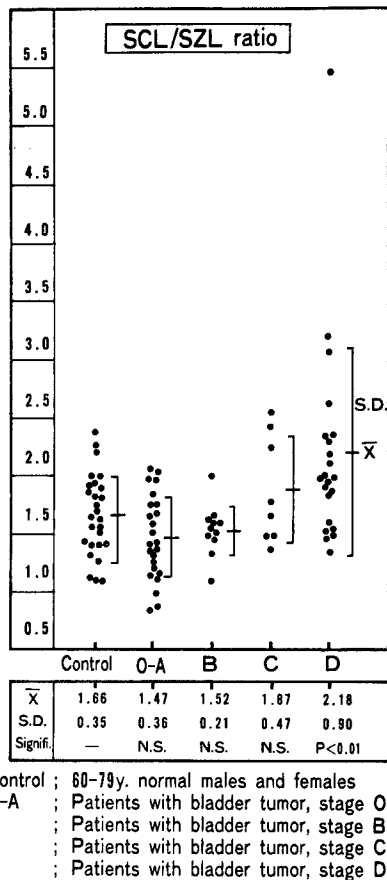


Fig. 9. SCL/SZL ratios in normal controls and patients with bladder tumor

なかった。

考 察

一般に悪性腫瘍患者においては血清中の銅濃度 (serum copper level, SCL) が上昇し、亜鉛濃度 (serum zinc level, SZL) が低下しているといわれており、各種悪性腫瘍におけるこれら微量重金属の変化に関する報告も多い。またその両者を反映する血清中銅：亜鉛濃度比 (SCL/SZL) をもって、腫瘍活動性の有力な指標と考えるものもある。SCL および SZL は種々の環境因子や各種疾患でその変動がみられ、腫瘍に特異的な marker とはいえないが、ある種の悪性腫瘍では腫瘍の活動性 (degree and extent) を反映し、治療の反応性や予後を占うための有力な指標といわれている。

血液中の銅は赤血球に約 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、白血球と血小板にはその約 1/4 が含有されているが、いずれもほぼ一定しているので、全血液銅の変動は血清銅の変動を

反映する。血清中の銅は2つの蛋白分画にあり、ひとつはアルブミンと緩く結合しているおもに組織へ運搬される銅である。他のひとつは銅が比較的固く結合しているセルロプラスミン銅であり、 α_2 グロブリン分画に在る。セルロプラスミン銅は全血清銅の95%を占めているが、疾患によりその比率は変動する¹⁹⁾。

Table 6 には SCL の異常をきたす原因を示してある¹⁹⁾。悪性腫瘍における SCL の上昇はセルロプラスミン値の上昇による。セルロプラスミンは肝臓でシアル酸がとれアシアロセルロプラスミンとなって急速に分解処理を受けるが、癌患者では血清、肝臓における sialyl transferase 活性が高くなってシアル酸とアシアロセルロプラスミンからセルロプラスミンに再合成される²⁰⁾。感染症においても同様の現象が認められ、なんらかの免疫機序がセルロプラスミンの分解阻止に関与しているものと考えられる²¹⁾。最近セルロプラスミンの上昇が炎症反応を軽減することが推定されている。セルロプラスミンには肝臓カタラーゼ活性を増す作用や、組織に有害なスーパーオキシドを直接酸素に転換処理する作用があるため、癌患者におけるセルロプラスミンの上昇は合目的なものと考えられる²²⁾。

いっぽう亜鉛は1939年 Keilin と Mann によって carbonic anhydrase に0.33%含まれていることがあきらかにされて以来、生体の必須元素として重視されるようになった。亜鉛は主として各種酵素の活性に大きな役割を果たしているが、細胞膜の安定化作用もまた重要である。carbonic anhydrase, alkaline phosphatase, carboxypeptidase A, B など生体内では多数の亜鉛含有金属酵素が存在するほか、DNA 合成に亜鉛が必須であることも知られていて、蛋白合成や細胞分裂のさかんな組織では亜鉛は不可欠とされている。Slater ら²³⁾は *E. coli* とウニの DNA polymelase が亜鉛を含有していることを、Scrutton ら²⁴⁾は *E. coli* の DNA dependent RNA polymerase が強く結合した亜鉛を含有していることを、それぞれ報告している。Duncan ら²⁵⁾は腫瘍組織における DNA 合成に亜鉛が関与している部位として thimidine kinase を推定している。亜鉛は自然界に広く存在し、魚貝類、肉類、牛乳、玄米、豆などの蛋白性食品に多く含まれ、野菜、果物類には少ない。人の亜鉛欠乏症は1961年イラン人男子での報告以来注目されるようになったが、生長遅延、性腺發育障害、味覚異常、皮膚症状などがみられる。

血液中では亜鉛の75～85%が赤血球、12～22%が血清中、3%が白血球に含まれる。赤血球中の亜鉛はす

Table 4. Comparisons of SCLs, SZLs and SCL/SZL ratios in patients with prostatic cancer and normal controls

	N	Age $\pm$ S.D.	$\bar{X}$	S.D.	F-ratio	Signif. of F-ratio	t(calc)	d.f.	Signif.
SCL									
Control	10	69.8 $\pm$ 6.8	125	20.8					
BPH	18	71.3 $\pm$ 6.8	121	17.6	0.64	N.S.	0.49	26	N.S.
PC Total	23	70.1 $\pm$ 8.9	126	37.8	0.25	N.S.	0.08	31	N.S.
PC O~B	5	68.4 $\pm$ 7.2	113	17.3	0.37	N.S.	1.08	13	N.S.
PC C	13	69.8 $\pm$ 10.4	126	31.8	0.10	N.S.	0.20	21	N.S.
PC D	5	72.4 $\pm$ 6.9	148	61.0	4.60	N.S.	1.08	13	N.S.
SZL									
Control	10	69.8 $\pm$ 6.8	69	12.6					
BPH	18	71.3 $\pm$ 6.8	84	8.1	1.73	N.S.	3.89	26	P<0.001
PC Total	24	70.2 $\pm$ 8.7	78	16.3	0.60	N.S.	1.53	32	N.S.
PC O~B	5	68.4 $\pm$ 7.2	82	14.1	0.00	N.S.	1.82	13	N.S.
PC C	13	69.8 $\pm$ 10.4	78	20.0	2.13	N.S.	1.30	21	N.S.
PC D	6	72.3 $\pm$ 6.2	73	7.9	0.98	N.S.	0.70	14	N.S.
SCL/SZL									
Control	10	69.8 $\pm$ 6.8	1.84	0.30					
BPH	18	71.3 $\pm$ 6.8	1.46	0.20	1.29	N.S.	4.05	26	P<0.001
PC Total	23	70.1 $\pm$ 8.9	1.67	0.52	1.81	N.S.	0.96	31	N.S.
PC O~B	5	68.4 $\pm$ 7.2	1.37	0.28	0.03	N.S.	2.93	13	P<0.05
PC C	13	69.8 $\pm$ 10.4	1.63	0.40	2.68	N.S.	1.41	21	N.S.
PC D	5	72.4 $\pm$ 6.9	2.08	0.79	3.74	N.S.	0.86	13	N.S.

Control : 60-79 y. normal males
 BPH : Patients with benign prostatic hyperplasia
 PC Total : All patients with prostatic cancer
 PC O~B : Patients with stage O-B prostatic cancer
 PC C : Patients with stage C prostatic cancer
 PC D : Patients with stage D prostatic cancer

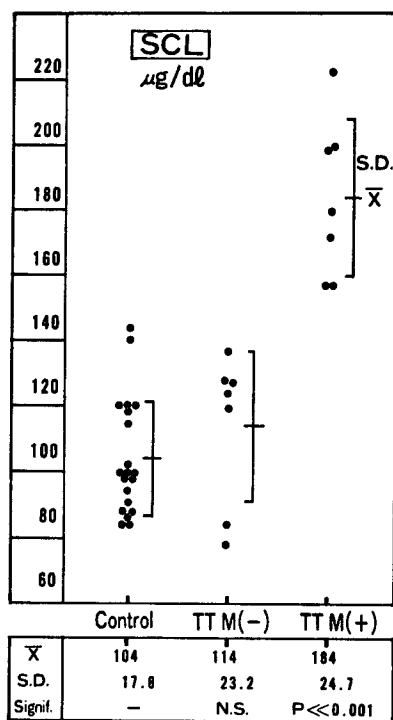
Table 5. Comparisons of SCLs, SZLs and SCL/SZL ratios in patients with testicular tumor and normal controls

	N	Age $\pm$ S.D.	$\bar{X}$	S.D.	F-ratio	Signif. of F-ratio	t(calc)	d.f.	Signif.
SCL									
Control	20	29.8 $\pm$ 5.0	104	17.8					
TT Total	14	28.6 $\pm$ 7.6	149	42.9	12.62	P<0.01	3.67	16.2	P<0.01
TT M (-)	7	27.9 $\pm$ 5.1	114	23.2	0.96	N.S.	1.14	25	N.S.
TT M (+)	7	29.3 $\pm$ 9.9	184	24.7	1.54	N.S.	9.19	25	P<0.001
SZL									
Control	20	29.8 $\pm$ 5.0	75	12.8					
TT Total	13	28.2 $\pm$ 7.8	78	13.5	0.32	N.S.	0.71	31	N.S.
TT M (-)	6	27.0 $\pm$ 5.0	77	16.4	1.37	N.S.	0.32	24	N.S.
TT M (+)	7	29.3 $\pm$ 9.9	80	11.7	0.10	N.S.	0.80	25	N.S.
SCL/SZL									
Control	20	29.8 $\pm$ 5.0	1.44	0.40					
TT Total	13	28.2 $\pm$ 7.8	2.03	0.66	2.30	N.S.	3.18	31	P<0.01
TT M (-)	6	27.0 $\pm$ 5.1	1.59	0.30	1.22	N.S.	0.81	24	N.S.
TT M (+)	7	29.3 $\pm$ 9.9	2.42	0.66	2.64	N.S.	4.62	25	P<0.001

Control : 20-39 y. normal males
 TT Total : All patients with testicular tumor
 TT M (-) : Testicular tumor patients without distant metastasis
 TT M (+) : Testicular tumor patients with distant metastasis

Table 6. Disorders associated with abnormality of serum copper level (SCL)

I. Causes of increase in serum copper level	
A. Hormons	Estrogen (including pregnancy and chemical contraception), Androgen, Anabolic steroid
B. Stress	Physical exercise, Mental stress, Surgery
C. Obstructive diseases of the biliary tract	
D. Anemia	Iron-deficiency anemia, Hypoplastic anemia
E. Infection	
F. Malignant neoplasms	
II. Causes of decrease in serum copper level	
A. Hormons	Corticosteroid
B. Hypoproteinemia	Liver cirrhosis, Protein-losing gastroenteropathy, Nephrotic syndrome
C. Congenital disorders of copper metabolism	Wilson's disease, Menkes' kinky hair syndrome



Control ; 20-39 normal males
 TT M(-) ; Patients with testicular tumor, no distant metastasis
 TT M(+) ; Patients with testicular tumor, distant metastasis present

Fig. 10. Serum copper levels (SCLs) in normal controls and patients with testicular tumor

べて carbonic anhydrase に由来する。白血球 1 個中には赤血球 1 個中の約 30 倍の亜鉛が含まれるが、その生理的意義はあきらかではない。血清中の亜鉛は約 1/3 が α_2 グロブリンに固く結合しており、残り 2/3 はアルブミンに緩く結合している²⁶⁾。

SZL の異常をきたす疾患を Table 7 に示した²⁷⁾。悪性腫瘍患者における SZL 低下のメカニズムはあきらかではない。悪性腫瘍患者では食物経口摂取が減少しており、これもひとつの要因であろう。感染症やエンドトキシン投与時あるいは組織の崩壊時には白血球より leucocyte endogenous mediators (LEM) の放出が起こり、その結果 SZL の低下をもたらされる²⁸⁾。悪性腫瘍の発育にともなう組織崩壊が好中球からの LEM の放出、ひいては SZL の低下をもたらすことも考えられよう。しかしもっとも有力な説は、腫瘍組織がその代謝に不可欠な亜鉛を血液中から多量に取り込み、その結果 SZL の低下を招くのであらうとするものである。これは細胞分裂のさかんな腫瘍組織においては DNA 合成に必須の亜鉛が大量に必要とされるとの考えに基いており、悪性腫瘍組織では亜鉛含有量が高いとの報告²⁹⁾や亜鉛欠乏食によって実験動物の腫瘍発育が抑制され延命効果が得られたとの報告³⁰⁻³⁵⁾は、この説を裏づけるものである。Pories は亜鉛が腫瘍に集積し腫瘍発育に促進的作用を有するであらうとの観点から、亜鉛の臨床的応用の可能性をいくつかあげている。すなわち、放射性亜鉛を用いての腫瘍局在の診断や腫瘍の破壊、あるいは亜鉛投与に

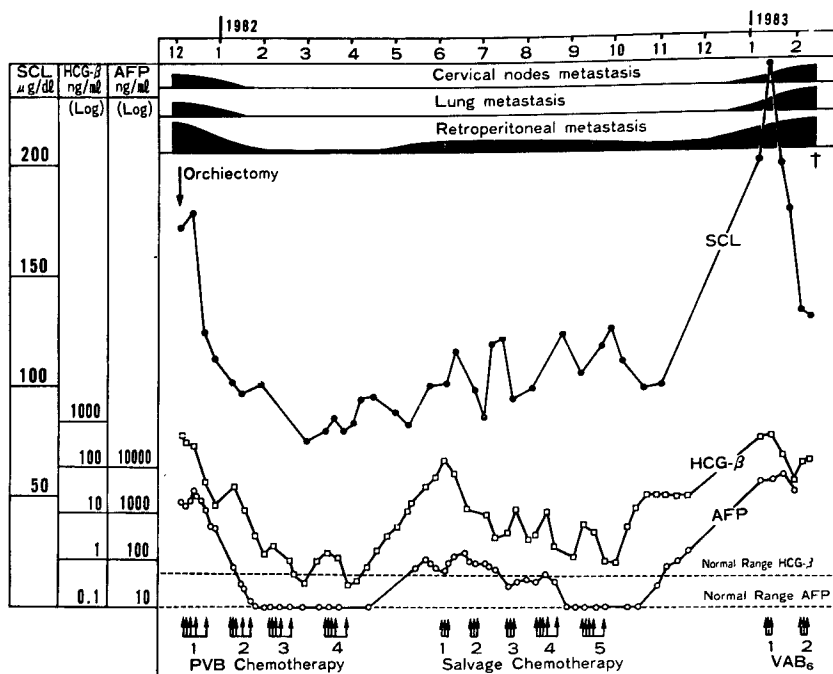


Fig. 11. Course of non-seminomatous testicular tumor in relation to serum copper levels (SCLs) in case H.A.

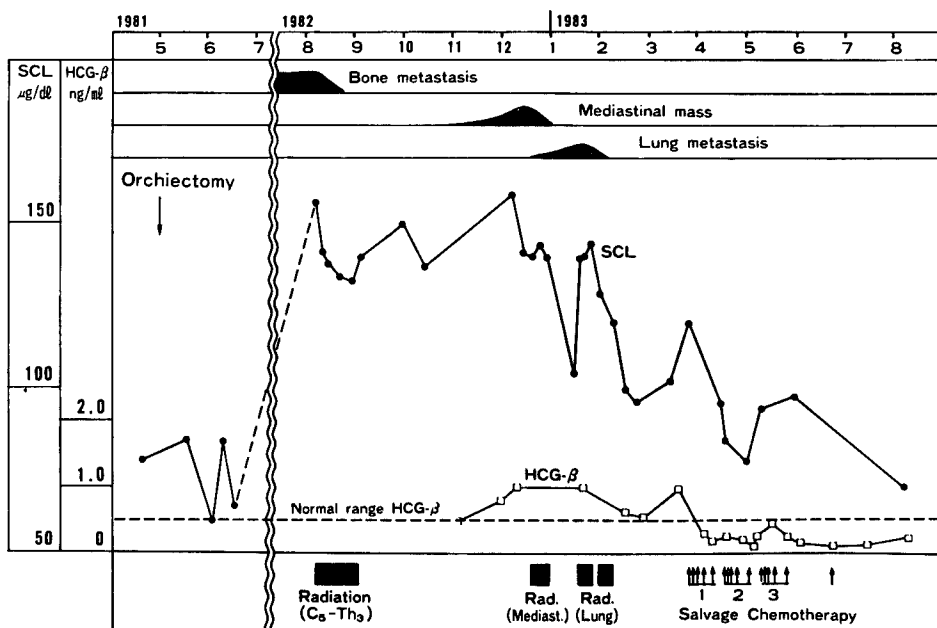


Fig. 12. Course of seminoma in relation to serum copper levels (SCLs) in case T.Y.

Table 7. Disorders associated with abnormality of serum zinc level (SZL)

I. Causes of decrease in serum zinc level	
A. Dietary zinc deficiency	
B. Abnormalities of absorption	
Acrodermatitis enteropathia, Gastrectomy,	
Malabsorption syndrome	
C. Increase in excretion of zinc	
Nephrotic syndrome, Glomerulonephritis	
Liver cirrhosis, Diabetes mellitus	
D. Anemia	
Iron-deficiency anemia, Hypoplastic anemia	
E. Myocardial infarction	
F. Adrenal insufficiency	
G. Infection	
H. Malignant neoplasms	
I. Miscellaneous	
Surgery, Bed sore, Burn, Hemodialysis,	
Hyperalimentation	
II. Causes of increase in serum zinc level	
A. Hormons	
Epinephrine, T ₄ (Basedow's disease),	
Corticosteroid (Cushing's syndrome)	
B. Hemolytic anemia, Polycythemia	
C. Radiation	

よって腫瘍発育を刺激して化学療法や放射線療法の効果を高めることなどである³⁰⁾。

今回われわれは尿路性器悪性腫瘍と SCL, SZL および SCL/SZL の関係について検討したが、その結果を要約するとつぎのようになる。

1. 腎細胞癌には SCL の上昇をとまなうものともなわないものの二型が存在すると考えられ、SCL 高値型では赤沈、CRP、血清 α_2 グロブリン、血清 β_2 マイクログロブリン、フェリチン、CEA が異常を示すことが多い。また SCL 高値型では SCL は腫瘍活動性を反映する有力な marker になりうると考えられる。SCL 正常型と高値型の悪性能力や予後が異なるかは不明であり、今後の追跡を待たねばならない。

腎細胞癌においては SZL に変動はみられず、したがって SCL/SZL にも特別な意義はなかった。

2. 腎盂尿管腫瘍(移行上皮癌)では、遠隔転移を有する患者の SCL 上昇、SZL 低下が認められた。ただ SCL/SZL には有意の上昇を認めず、SCL の上昇が必ずしも SZL の低下をとまなうものではないことを示すものかもしれない。

3. 膀胱腫瘍(移行上皮癌)ではあきらかな相関を認めないものの、腫瘍の進展度(stage)が進むとともに SCL 上昇、SZL 低下の傾向がみられ、SCL/

SZL がある程度腫瘍の進展度を反映していた。

4. 前立腺癌患者の SCL および SZL には有意な変動はみられなかった。SZL は対照群に比してむしろやや高い値を示しており、Addink ら¹⁷⁾が指摘しているように、前立腺のような亜鉛に富む組織より発生した悪性腫瘍では SZL は上昇傾向があるのかもしれない。

なお前立腺肥大症患者の SZL は、対照群と比較して有意に上昇していた。

5. 睾丸腫瘍では、遠隔転移を有する症例ではすべて著明な SCL の上昇を認め、治療に反応した場合には SCL の低下を、再発をきたしたときには SCL の再上昇を認めた。非セミノーマ性腫瘍では AFP、HCG などの有力な腫瘍 marker があり、種々の因子に影響を受ける非特異的な SCL がこれらの marker よりすぐれたものとはいえない。しかし特異的な marker のないセミノーマでは、SCL の変動は腫瘍活動性の有用な指標となる可能性がある。

睾丸腫瘍患者の SZL には有意な変化がみられず、したがって SCL/SZL にも特別な有用性は見い出せない。

SCL の上昇は諸家の報告からも悪性腫瘍に必ず随伴する現象ではなく、腫瘍の生物学的免疫学的な性格によって異なるようである。泌尿器科領域の腫瘍にかぎ

っても、SCLの有意な上昇は腎細胞癌、腎盂尿管腫瘍、睪丸腫瘍にのみ認められ、また同じ腎癌の中でもSCL高値を示すものと正常値を示すものの二型が存在するようである。膀胱腫瘍、前立腺癌ではSCLの有意な上昇はみられなかったが、なかには異常な高値を示す症例があり、いずれも進行した癌患者であったことから、他に原因がなくSCLの異常な高値を示す場合には進行した悪性腫瘍を疑うべきであろう。

SZLは尿路性器腫瘍では、遠隔転移をとともなう移行上皮癌(腎盂尿管および膀胱)以外に有意な変動を認めなかった。悪性腫瘍に対するSZLの態度も、腫瘍によって異なるようである。悪性腫瘍患者におけるSZLの低下が腫瘍組織への亜鉛の集積に起因するとの説が有力であり、また悪性腫瘍組織では亜鉛含有量が高いとの報告²⁷⁾から、われわれも手術時や剖検時に得られた標本より正常組織と腫瘍組織の亜鉛含有量を測定、比較した(湿式灰化法および原子吸光法による)。その結果、腎、膀胱、睪丸の各腫瘍組織では正常組織と同等またはやや減少、前立腺癌では著明に減少していた。この事実から、これらの腫瘍ではその代謝の過程で亜鉛をそれほど必要とせず、そのためSZLにも特別な影響を及ぼさないものと考えられる。なお前立腺は人体中もっとも亜鉛に富んだ組織であるが、正常前立腺、肥大症、癌について組織中の亜鉛含有量を測定したところ、肥大症でもっとも高く、ついで正常前立腺であり、癌ではもっとも低値であった。これはAddinkら¹⁷⁾、Talbotら³⁷⁾、Harper³⁸⁾、Dharら³⁹⁾、Jafaら⁴⁰⁾の報告と一致する。前立腺より精液中に分泌される亜鉛は妊孕性に重要な役割を果たしていると考えられ、多量の亜鉛を取り込み分泌することが前立腺の機能のひとつと考えられるが、亜鉛含有量からみると肥大症は機能の亢進、癌は本来の機能を失ったものと見做すことができる。また前立腺肥大症患者のSZLは有意に上昇していたが、食生活との関係や、SZLと血清テストステロンが正の相関を有していたとの報告⁴¹⁾などを考慮すると、病因論的な観点からも興味深い。

結 語

尿路性器悪性腫瘍患者の血清中銅濃度、亜鉛濃度、銅：亜鉛濃度比について検討したが、一部に興味ある結果が得られた。前立腺癌、非セミノーマ性睪丸腫瘍以外特異的なmarkerのない尿路性器腫瘍において、これらの微量重金属が腫瘍の活動性を反映する有力な指標となる可能性が示唆された。

なお本研究は一部文部省科学研究費および藤原記念財団の援助によりおこなわれ、その要旨は第33回泌尿器科中部連合総会において口演された。終りに重金属測定に御指導を賜った京都大学医学部衛生学教室糸川嘉則教授、高島眞知子助手に謝意を表します。

文 献

- 1) Keiderling W, Scharpf H : Über die klinische Bedeutung der Serumkupferung- und Serumeisenbestimmung bei neoplastischen Krankheitszuständen. *Münche Med Wschr* 95: 437~439, 1954
- 2) De Jorge FB, Goes JS, Guedes AB, De Ulhoa Cintra AB : Biochemical studies on copper, copper oxidase, magnesium, sulfur, calcium and phosphorus in cancer of the breast. *Clin Chim Acta* 12: 403~406, 1965
- 3) O'Leary JA, Feldman M: Serum copper alterations in genital cancer. *Surg Forum* 21: 411~412, 1970
- 4) Albert L, Hienzsch E, Arndt J, Kriester A: Bedeutung und Veränderungen des Serumkupferspiegels während und nach der Bestrahlung von Harnblasenkarzinomen. *J Urol* 8: 561~566, 1972
- 5) Kolaric K, Rogulic A and Fuss V: Serum copper levels in patients with solid tumors. *Tumori* 61: 173~177, 1975
- 6) Issell BF, MacFadyen BV, Gum ET, Valdivieso M, Dudrick SJ and Bodey GP: Serum zinc levels in lung cancer patients. *Cancer* 47: 1845~1848, 1981
- 7) Fisher GL, Byers VS, Shifrine M and Levin AS: Copper and zinc levels in serum from human patients with sarcomas. *Cancer* 37: 356~363, 1976
- 8) Brieter DN, Diasio RB, Neifeld JP, Roush ML and Rosenberg DN: Serum copper and zinc measurements in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer* 42: 598~602, 1978
- 9) Fisher GL, Spitler LE, McNeil KL, Rosenblatt BS and LS: Serum copper and zinc levels in melanoma patients. *Cancer* 47: 1838~1844, 1981
- 10) Hrgovic M, Tessmer CF, Thomas FB, Ong PS, Gamble JF and Shullenberger CC:

- Serum copper observations in patients with malignant lymphoma. *Cancer* **32**: 1512~1524, 1973
- 11) Tessmer CF, Hrgovcic M and Wilbur J: Serum copper in Hodgkin's disease in children. *Cancer* **31**: 313~315, 1973
- 12) Hrgovcic M, Tessmer CF, Thomas FB, Fuller LM, Gamble JF and Shullenberger CC: Significance of serum copper levels in adult patients with Hodgkin's disease. *Cancer* **31**: 1337~1345, 1973
- 13) Warren RL, Jelliffe AM, Watson JV and Hobbs CB: Prolonged observations on variations in the serum copper in Hodgkin's disease. *Clin Radiol* **20**: 247~256, 1969
- 14) Hrgovcic M, Tessmer CF, Brown BW, Wilbur JR, Mumford DM, Thomas FB, Shullenberger CC and Taylor G: Serum copper studies in lymphomas and acute leukemias. *Prog Clin Cancer* **V**: 121~152, 1973
- 15) Delves HT, Alexander FW and Lay H: Copper and zinc concentration in plasma of leukemic children. *Br J Haematol* **24**: 525~531, 1973
- 16) Illicin G: Serum copper and magnesium levels in leukemia and malignant lymphoma. *Cancer* **32**: 1512~1524, 1973
- 17) Addink NWH and Frank LJP: Remarks apropos of analysis of trace elements in human tissues. *Cancer* **12**: 544~551, 1959
- 18) McBean LD, Smith JC, Berne BH, Halsted JA: Serum zinc and alpha 2-macroglobulin concentration in myocardial infarction, decubitus ulcer, multiple myeloma, prostatic carcinoma, Down's syndrome and nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* **50**: 43~51, 1974
- 19) 清水盈行：セルロプラスミン。新版日本血液学全書 **8**: 46~70, 1981
- 20) Oberley LW and Buettner GR: Role of superoxide dismutase in cancer, A review. *Cancer Res* **39**: 1141~1149, 1978
- 21) Fisher GL and Shifrine M: Hypothesis of the mechanism of elevated serum copper levels in cancer patients. *Oncology* **35**: 22~25, 1978
- 22) 清水盈行：血液，尿中微量金属測定とその解釈，
C. 銅. 臨床医 **8**: 1631~1633, 1982
- 23) Slater JP, Mildvan AS and Loeb LA: Zinc in DNA polymelase. *Biochem Biophys Res Commun* **44**: 37~43, 1971
- 24) Scrutton MC, Wu CW and Goldthwait DA: The presence and possible role of zinc in RNA polymelase obtained from *Escherichia coli*. *Proc Nat Acad Sci USA* **68**: 2498~2501, 1971
- 25) Duncan JR and Dreosti IE: A site of action for zinc in neoplastic tissue. *S Afr Med J* **24**: 711~713, 1976
- 26) 山根靖弘：必須金属の生体内代謝と機能，b. 亜鉛. 臨床医 **8**: 1544~1546, 1982
- 27) 岡田 淳：血液，尿中微量金属測定とその解釈，
b. 亜鉛. 臨床医 **8**: 1627~1630, 1982
- 28) John DW and Miller LL: Regulation of net biosynthesis of serum albumin and acute phase plasma proteins. *J Biol Chem* **240**: 6134~6142, 1969
- 29) Schicha H, Klein HJ, Kasperek K and Ritzl F: Quantitative activation—analytical determination of several elements in several organs and in cancer tissue. *Beitr Pathol Anat* **138**: 245~271, 1969
- 30) Petering HG, Buskirk HH and Crim JA: The effect of dietary mineral supplements of the rat on the antitumor activity of 3-ethoxy-2-oxobutyraldehyde bis (thiosemicarbazone). *Cancer Res* **27**: 1115~1121, 1967
- 31) De Whys W, Pories WJ, Richter MC and Strain WH: Inhibition of Walker 256 carcinoma growth by dietary zinc deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* **135**: 17~22, 1970
- 32) McQuitty JT, De Whys W, Monaco L, Strain WH and Rob CG: Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency. *Cancer Res* **30**: 1387~1390, 1970
- 33) De Whys W and Pories W: Inhibition of a spectrum of animal tumors by dietary zinc deficiency. *J Nat Cancer Inst* **48**: 375~381, 1972
- 34) Duncan JR, Dreosti IE and Albrecht CF: Zinc intake and growth of a transplanted hepatoma induced by 3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene in rats. *J Nat Cancer Inst*

- 53: 277~278, 1974
- 35) 氏家重純・斉藤達雄: 担癌ラットの低亜鉛餌飼育による制癌効果について. 癌と化学療法 5 supplement I: 183~190, 1978
- 36) Studies firm up some metals' role in cancer. C & EN 17: 35~37, 1977
- 37) Talbot TR Jr and Ross JF: The zinc content of plasma and erythrocytes of patients with pernicious anaemia, stickle cell anaemia, polerythremia vera, leukaemia and neoplastic disease. Lab Invest 9: 174~184, 1960
- 38) Harper HA Water and mineral metabolism. Review of physiological chemistry. Lange Medical Publications Maruzen Co Ltd, Japan, Ed 12: 421~444, 1969
- 39) Dhar NK, Goel TC, Dube PC and Chowdhury AR: Distribution and concentration of zinc in the subcellular fractions of benign hyperplastic and malignant neoplastic human prostate. Exp and Mol Pathology 19, 139~142, 1973
- 40) Jafa A, Mahendra NM, Chowdhury AR and Kamboj VP : Trace elements in prostatic tissue and plasma in prostatic disease of man. Indian J cancer 17: 34~37, 1980
- 41) Hartoma R Serum testosterone compared with serum zinc in man. Acta Physiol scand 101: 336~341, 1977

(1984年12月14日受付)