

悪性腫瘍患者の血液並びに腫瘍組織中の亜鉛量に関する研究

山口医科大学外科学教室第2講座 (指導: 徳岡俊次教授)

緒 林 健 治

(原稿受付 昭和33年12月16日)

STUDIES ON THE ZINC METABOLISM IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS: AMOUNTS OF ZINC IN TUMOR TISSUE, BLOOD AND URINE.

by

KENJI OBAYASHI

From the Second Surgical Division, Yamaguchi Medical School.
(Director: Prof. Dr. SHUNJI TOKUOKA)

The zinc metabolism in the patients with malignant tumors, which had been confirmed with surgical operations, was studied by measuring the amounts of zinc in the tumor tissue, in the blood (serum, red blood cells and whole blood) and in the urine with the dithizone method which had been modified by VALLEE and others. The results were also compared with the clinical pictures and pathological findings in the patients.

The amount of zinc in the malignant tumor tissue was increased markedly compared with that in the normal tissue from which the tumor had developed. In the both dried and fresh specimens from carcinoma, the amount of zinc was about twice that in the normal tissue. In case of sarcoma, it was 10 times as much as in the normal tissue.

The relation between the zinc content and the malignancy of the tumor cells was investigated. The more vigorously dividing the tumor cells and the lower the degree of cell differentiation, the more amount of zinc was found in the tumor tissue in general. The results are shown in Table II. In addition, the water content of the malignant tumor tissue was larger than that of the normal tissue.

The zinc content of the serum of the patients with malignant tumors was much smaller than that in the normal persons and in the non-carcinomatous patients. A directly proportional relationship was found between the serum zinc content and the hemoglobin level and the red blood cell count in the blood of the patients with malignant tumors, as show in Fig. 6. Thus, the higher the degree of anemia, the less the content of zinc in the serum.

The diminution in the serum zinc content in the non-carcinomatous patients with anemia was less marked than in anemic patients with carcinoma. The degree of the increase in the zinc content of the red blood cell in the non-carcinomatous patients with anemia was higher than that in the carcinomatous patients with

anemia. The amount of zinc in the whole blood of the patients with malignant tumors was less than that of the normal persons, as shown in Table VI and Fig. 4.

These facts indicate that the absolute amount of zinc in the blood is diminished in the patients with malignant tumors, even though there is a some transfer of zinc between the serum and the blood cells. The diminution of zinc in the serum of such patients is an essential change and progresses with the aggravation of clinical pictures of the tumor and the general physical conditions of the patients such as anemia.

In order to know the degree of the liver function impairment in the patients with malignant tumors, the serum cholinesterase level was measured. The decrease in the cholinesterase level was directly proportional to the decrease in the serum zinc content as shown in Table IV and Fig. 2. The serum albumin level and the serum zinc content were also proportional as well, as shown in Table IV and Fig. 3.

It is of interest to compare these results with the already known fact that albumin is increased in the tumor tissue and decreased in the serum. Zinc in the serum may be classified into two kinds, LZn, and FZn. LZn is dissociated with aluminum oxide and said to be present mostly in albumin, while FZn is not dissociated with aluminum oxide and is mainly in globulin fraction. Therefore, in the patients with malignant tumors, it is surmised that LZn with albumin is decreased markedly in the serum and increased in the tumor. Besides, the increase in the amount of spermine in the malignant tumor tissue and that in the zinc content were proportional as shown in Fig. 7. It is possible that zinc may be combined with this amine in the malignant tumor tissue.

Finally, the urinary excretion of zinc in the patients with malignant tumors was not altered markedly compared with that in the normal persons, except a mild decrease in the cases with markedly decreased serum zinc content (Table A and Fig. 5).

These results may show some facets in the zinc metabolism in the patients with malignant tumors.

内 容 目 次

緒 言	2) 悪性腫瘍患者の血清並びに赤血球亜鉛量
第1章 試料並びに定量法	3) 食血と血清並びに赤血球亜鉛量
第I項 試 料	4) 肝機能と血清亜鉛量
第II項 亜鉛定量法	5) 全血亜鉛量
第2章 検査成績	第IV項 非癌外科的疾患々々の血中亜鉛量
第I項 悪性腫瘍組織の含水量	第V項 尿中排出亜鉛量
第II項 悪性腫瘍組織の亜鉛含量	第3章 考 察
第III項 悪性腫瘍患者の血液中の亜鉛量	結 語
1) 健常人の血清並びに赤血球亜鉛量	主要文献

緒 言

悪性腫瘍組織と亜鉛が密接な関係にあるらしいという事は既に35年前 Cristol によって指摘されているが、悪性腫瘍に於ける亜鉛の意義に関する系統的な研

究は未だ乏しい。亜鉛の生物化学的意義が注目されるようになったのは最近のことであつて、その生理学的作用に関してはなお不明の点が多い。近年放射性同位元素を用いて亜鉛代謝を解明しようとした研究が続々と報告されるようになって、生体内の亜鉛の分布は漸

く解明の曙光をみるようになってきた。しかし生体に広汎に分布している亜鉛はその量が極めて僅微である為、体液内の亜鉛量の如きは精密な分析法によつても、なお報告者によつてその成績が区々である。Cristol⁵⁾は悪性腫瘍組織に含まれる亜鉛量が健康組織の亜鉛量にくらべて著しく多いことを初めて報告したが、其の後菅居³¹⁾及び牟礼²³⁾が夫マボーラグラフ法を用いて追試している。両氏の計測値には若干の逕庭はあるが、等しく悪性腫瘍組織の亜鉛量が明かに良性腫瘍組織の亜鉛量より多いことを確認している。Cristolは子宮筋腫組織の乾燥量1kg中の亜鉛量は270mgであるが、子宮癌、乳癌中の亜鉛量は筋腫の値の3倍に近い737mgであるといっている。菅居は良性腫瘍の新鮮組織1kg中に9.3mg、悪性腫瘍組織では16.8mg、乾燥量にすると前者に40.7mg/kg、後者に84.3mg/kgという亜鉛量を得ている。牟礼の成績では良性腫瘍悪性腫瘍の亜鉛量の差は更に大きく、新鮮並びに乾燥量1kg中に良性腫瘍では各々7.73mg、44.28mgであるが、悪性腫瘍では、各々30.01mg、192.04mgであつて、悪性腫瘍組織の亜鉛量は良性腫瘍のそれの実に3.9倍(新鮮)、4.3倍(乾燥)である。この様に悪性腫瘍組織中に増量している亜鉛の意義に就いて若干の実験成績が報ぜられている。即ち悪性腫瘍を移植した動物に塩化亜鉛を注射した成績から、亜鉛には腫瘍の發育を抑制する作用があるらしいとLevi¹⁷⁾、荒木²⁾、菅居³⁴⁾、橋田¹¹⁾等はいっているが、Simpson²⁸⁾等の如く之を否定している人もある。しかし亜鉛が悪性腫瘍の發育を積極的に増進させると言う報告は見あたらない。従つて先人の業績は概ね亜鉛が悪性腫瘍の發育を阻止するらしいと言う意見に傾いている。このように亜鉛量の著しく多い悪性腫瘍組織を灌流している血液中の亜鉛量の消長は、当然詳細に追究されるべき問題であるが、1938年菅居³³⁾によつて癌、肉腫患者の血中亜鉛量が初めて測定されているにすぎない。菅居はボーラグラフ法によつて癌患者10例、肉腫患者2例の血清亜鉛量に増量をもとめたが、その後2,3の追試がなされ、更に最近Wolff⁴⁴⁾が各種疾患々々の血清の亜鉛量を広汎にわたつて測定した結果、悪性腫瘍患者に血清亜鉛量の減少をみとめている。健康人の血中亜鉛量は1919年Delezenne⁶⁾が測定してから、既に多数の報告があるが、血清中の亜鉛量は微量である為、その測定誤差が大きく、且定量法も区々であるからその測定値は一定していない。従つて病態に於ける血清亜鉛量の実態は、今日迄の諸家の報告では容

易に知りたいもののである。亜鉛代謝の異常があれば、尿中に排出される亜鉛量の変動が当然予想されるが、菅居³³⁾は悪性腫瘍患者の尿中亜鉛量は健康人に比較して明かに増えているといっている。しかし同氏は24時間尿に就いてしらべたのではなく、早朝1回の排出尿から50mlを取つて定量しているの、亜鉛の尿中排出量の1日中の変動ということも考慮されるべきであつて、実態をつかんでいるとはいひがたいと思う。健康人の尿尿中の亜鉛量は既に古くWeitzel, Rost⁴¹⁾等によつて測られてはいる。其の後Batchelor, Fehnel, Thomson, Drinker,³⁾ Fairhal⁸⁾等多くの人の報告があるが、尿中亜鉛量は摂取食餌の亜鉛量に左右されるのに反し、尿中に排出される亜鉛量は食餌中の亜鉛量の多少にかかわらず、略一定しているということは注目値する。そこで私は悪性腫瘍患者について先づ腫瘍組織内の亜鉛量を検索し、腫瘍の発生母地と考えられる健康組織内の亜鉛量に較べて著明な増量のあることを確認し、更に悪性腫瘍患者の血清だけでなく、赤血球、全血中の亜鉛量をも測定した結果、血中亜鉛量の減少を確認した。又腫瘍組織の増殖、病像の進展につれて発現する貧血や肝機能障害と血中亜鉛量との関連を、非癌外科的疾患並びに貧血患者のそれと対比検討し、更に尿中に排出される亜鉛量の消長をも検索したので、之等成績の詳細とその検討に就いて述べたい。

第1章 試料並びに定量法

第I項 試料：検査に供した腫瘍組織並びに健康組織は本学外科並びに婦人科教室に於て、手術によつて得た新鮮摘出標本から必要量を切り取つて、亜鉛を含まない蒸留水を用いてよく水洗した。このように試料中の血液を十分に洗滌除去することによつて、血中亜鉛の混入による定量値の不確実になることをさけた。血液を可及的に除いた試料を亜鉛を含まない濾紙の上にとつて余分の水分を除いてから、化学天秤にて秤量して組織の新鮮量を求めた。更に組織片を2規定硝酸と蒸留水を以て完全に亜鉛を除いたるつばに取り、恒温乾燥器内で乾燥しながら秤量を繰返して、重量が一定した時をもつて乾燥量とした。完全に乾燥された組織片を電気炉中にて500°C、24~30時間で灰化した。試料の灰は2規定塩酸に溶し、サチゾン法によつて定量した。亜鉛の定量に供した同一試料に就いて含水量並びにスベルミンの定量を行い、更にホルマリン固定、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して組織学的検索

を行つた。手術前の悪性腫瘍患者及び対照健康人の血液は、早朝空腹時に肘静脈から採取した。採血に使用した注射器は2規定硝酸中に24時間浸漬してから、亜鉛を含まない蒸留水でよく洗滌した後、ガラス滅菌器中で亜鉛の附着しないように注意して消毒した。亜鉛を含まないことを確めた蓆酸ソーダを血液に加えて凝固を防止してから、溶血や塵埃混入を嚴重にさせて血球を遠心分離した後、更に亜鉛を含まない生理的食塩水を以て細心の注意の下に3回洗滌した。血清は、蓆酸ソーダを添加しない血液を氷室中にて自然凝固せしめて作つたものを定量に供した。血清、赤血球並びに全血ををつぼ中で灰化する方法は組織片と同じである。亜鉛の定量に供した血液の一部に就いて、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、コリンエステラーゼ値、アルカリ・フォスファターゼ値、アルブミン量並びにグロブリン量等を測定した。尿中の亜鉛の定量には24時間尿をバイレックスガラス製の蓄尿瓶に直接集めてからよく振盪混和させて定量に供した。日本人の習慣として尿と共に排尿され易いので、排尿前には必ず上述の蓄尿瓶に直接排尿させることを励行させた。尿試料は先づ徐々に加温濃縮して水分を蒸発させてから、はじめて灰化に移つた。

第II項 亜鉛定量法：亜鉛の定量法には重量法、滴定法比濁法、Lutzのウロビリネン法、ポーラログラフ法、スペクトログラフ法等があるが菅居³¹⁾、牟礼²³⁾の両氏は夫々ポーラログラフ法を推賞している。しかし体液殊に血清中の亜鉛の如く極めて微量を定量するには、上述の従来の方法ではいささか精度と鋭敏度に欠け、或は特殊な装置を要する憾みがある。この点チチゾン法が最も好適のようである。チチゾンを亜鉛の分析に初めて使用したのはFischer⁹⁾(1925)であるが、その後多くの人々によつて種々改良が加えられ、今日

Vallee³⁹⁾¹⁴⁾⁴³⁾法或はその変法が最も広く行われている。私はValleeの方法を若干改良して定量²⁴⁾した。即ち試料の灰を2規定の塩酸(10~30ml)に溶かしてから分液漏斗に移し、20%酒石酸ソーダ2mlを添加し更にアンモニア水にてpH5.5に規正した後、pH5.5の緩衝液(Na₂S₂O₃ c. p. 1100g, CH₃COONa c. p. 180g, KCN c. p. 20gを2000mlの亜鉛を含まない蒸留水にとかした)50mlを加え、5ml宛のチチゾンの四塩化炭素溶液を以て亜鉛の抽出を行つた。この際Zn-dithizonateは桃紅色に発色して四塩化炭素層に移行するから、最後にチチゾンが緑色になる迄抽出を繰返した。抽出されたZn-dithizonateはメスフラスコに集め、四塩化炭素液を一定量迄充し、次で硫化ソーダ液で過剰のチチゾンを除去した後にBeckmannの分光々電比色計で比色定量した。比色計による計測値から実際の亜鉛濃度を知るための濃度表を作成するには、塩化亜鉛を亜鉛を含まない蒸留水にとかして(1.0mlにZn 1.0γの割合)標準液を作り定量した。(表1)は同一人の血清2.0ml(全3.46γ)に標準液2.0ml(2.0γ)5.0ml(5.0γ)10.0ml(10.0γ),15.0ml(15.0γ)を加えたもの、並びに標準液単独の各組を夫々乾性灰化した後に定量したものであつて、前者は0.96±0.112γ/ml(ネット値)、後者は0.98±0.075γ/mlの測定値を得た。この成績は本法の精度の優れていることを実証すると共に、乾性灰化による亜鉛の損失の殆んどないことを示している。スペルミン量は徳岡教授によつてHarrison法に従い、ピクリン酸塩として秤量定量された。コリンエステラーゼ値、アルカリフォスファターゼ値は夫々高橋柴田法、Kind-king法によつて定量した。

第2章 検 査 成 績

第I項 悪性腫瘍組織の含水量：癌9例、肉腫1例

TABLE (I) Standardization of Zinc in Samples.

Amount analyzed		Stock solution dry ashed		Dry ashed with Serum 3.46 γ		
ml		total γ	γ per ml	total γ	net γ	γ per ml
2		2.21	1.11	5.41	1.95	0.98
		2.20	1.10			
5		4.89	0.98	8.08	4.62	0.92
		5.05	1.01			
10		9.71	0.97	12.44	8.98	0.90
		9.50	0.95			
15		13.21	0.88	15.93	12.47	0.83
		13.38	0.89			
20		19.06	0.95	26.71	23.25	1.16
		18.15	0.91			
Mean		0.98		0.96		
S. D.		±0.075		±0.112		

TABLE (II) Zinc Contents and Water Contents of Malignant Tumor Tissues.

Diagnosis Sex Age			Volum of fresh tissue	Volum of dry tissue	Water	Volum of ashes	Meter reading (L525m μ)	Zinc content (γ)	Zinc content		Mitotic figure	Lesser differentia
									Fresh tissue per/kg (mg)	Dry tissue per/kg (mg)		
Lingual cancer ♂ 56	C. T	R N. W	1 (0.8)	0.14 (0.11)	0.86 (0.69)	1/5	0.119	4.09	27.3	195	+	+
	N. T	R N. W	1 (0.58)	0.17 (0.1)	0.83 (0.48)	1	0.208	7.13	12.11	71.25		
Thyroidal cancer ♀ 46	C. T	R N. W	1 (1.35)	0.17 (0.23)	0.83 (1.12)	1/5	0.113	3.88	13.6	80	+	+
	N. T	R N. W	1 (0.85)	0.19 (0.16)	0.81 (0.69)	1	0.164	5.6	6.65	35		
Mammary cancer ♀ 23	C. T	R N. W	1 (1.9)	0.15 (0.29)	0.85 (1.61)	1/5	0.113	3.88	10.5	66.9	+	+
	N. T	R N. W	1 (1.2)	0.16 (0.19)	0.84 (1.01)	1	0.139	4.75	4.0	25		
Gastric cancer ♂ 53	C. T	R N. W	1 (3.3)	0.15 (0.5)	0.85 (2.8)	1/5	0.256	8.8	13.3	88	÷	-
	N. T	R N. W	1 (3.2)	0.17 (0.55)	0.83 (2.65)	1/5	0.180	6.16	9.5	56		
Gastric cancer ♀ 52	C. T	R N. W	1 (2.1)	0.15 (0.32)	0.85 (1.78)	1/5	0.227	7.81	18.7	125	+	+
	N. T	R N. W	1 (6.4)	0.16 (1.0)	0.84 (5.4)	1	0.209	7.14	11.4	71.4		
Gastric cancer ♂ 45	C. T	R N. W	1 (1.6)	0.16 (0.26)	0.84 (1.34)	1/5	0.155	5.30	16.3	101.9	+	÷
	N. T	R N. W	1 (3.5)	0.15 (0.53)	0.85 (2.97)	1/5	0.149	5.09	7.2	48		
Gastric cancer ♀ 39	C. T	R N. W	1 (4.55)	0.12 (0.55)	0.88 (4.0)	1/5	0.355	12.1	13.2	110	+	+
	N. T	R N. W	1 (3.95)	0.14 (0.56)	0.86 (3.39)	1/5	0.195	6.61	8.26	59		
Gastric cancer ♀ 37	C. T	R N. W	1 (4.25)	0.12 (0.5)	0.88 (3.75)	1/10	0.218	7.25	15.8	145	+	+
	N. T	R N. W	1 (3.02)	0.13 (0.4)	0.87 (2.62)	1/5	0.145	5	8.27	62.5		
Rectal cancer ♂ 69	C. T	R N. W	1 (2.9)	0.11 (0.32)	0.89 (2.58)	1/5	0.227	7.81	13.4	122	+	+
	N. T	R N. W	1 (2.3)	0.14 (0.32)	0.86 (1.98)	1/2	0.274	9.63	8.4	60.2		
Polygonal cell sarcoma ♀ 64	S	R N. W	1 (2.0)	0.15 (0.3)	0.85 (1.7)	1/10	0.356	12.16	78.0	320	+	+
	L	R N. W	1 (3.4)	0.16 (0.54)	0.84 (2.86)	1/5	0.154	5.25	5.6	35		

C. T.....Carcinomatous tissue

N. T.....Normal tissue

N. W ...Net weight (g)

S.....Sarcoma

L.....Lipiom

に就いて悪性腫瘍組織及びその発生母地である健常組織の含水量は(表II)の如くである。即ち含水量は癌では83~89%, 平均85.9%である。多型細胞肉腫組織では85%, 健常部では81~87%, 平均84.3%である。含水量の最も多いのは直腸癌の89%であつて、胃癌、舌癌の86%が之に次ぎ、多型細胞肉腫、乳癌は何れも85%, 最少は甲状腺癌の83%である。

第II項 悪性腫瘍組織の亜鉛含量：悪性腫瘍組織の亜鉛含有量は、乾燥試料1kgに就いての値は(表II)の如くである。癌組織では66.9~195mg, 平均113.8mg, 多型細胞肉腫では320mgである。胃癌5例の平均は114mgであつて健常胃粘膜亜鉛量の平均59.4mgの略々2倍である。直腸癌組織亜鉛量も健常直腸粘膜の平均亜鉛量66.2mgの略々2倍に当る122mgの高値を示して

いる。亜鉛含量の多いものから列記すると、舌癌(190mg)、直腸癌(122mg)、胃癌(114mg)、甲状腺癌(85mg)、乳癌(66.9mg)の順である。癌組織の平均亜鉛量は113.8mgであつて健常組織の平均亜鉛含量の略々2.1倍に増えている。肉腫例は放射線或は化学療法を専らとした為に腫瘍摘出の機会に乏しく、僅かに1例にすぎなかつたが、発生母地である脂肪腫の亜鉛含量34mg/kg に対し多型細胞肉腫組織は323mg/kg であつて、亜鉛量は発生母地の9.1倍に当る増加を認める。以上の値を新鮮組織の亜鉛含量に換算すると、腫瘍発生母地とみなされる健常組織1kg 中の亜鉛量は平均8.5mgであるが、癌組織では15.8mgもあつて約1.9倍の増加がみられる。このような新鮮湿試料に就いて亜鉛含量の最も多いのは舌癌の27.3mgであつて健常部の2.3倍に当る。乳癌は乾燥試料の場合と同様に、湿試料でも亜鉛含量は最も低く10.5mgにすぎないが健常部の6.65mgに較べるとなお1.6倍の増加が認められる。胃癌は舌癌に次で亜鉛量多く、平均15.46mgであつて、健常部の1.7倍に相当する。その他甲状腺癌の13.6mgは健常部の2倍、直腸癌の13.4mgは健常組織の1.6倍である。多型細胞肉腫ではその発生母地である脂肪腫の略々14倍の78mg もの多量の亜鉛含量である。即ち乾燥試料、新鮮湿試料の何れについても癌組織では健常組織の2倍内外、肉腫では10倍以上の亜鉛含量の増加

が認められた。全例の腫瘍組織を病理組織学的に詳細に検索した結果、腫瘍細胞の分裂像、未分化の程度と亜鉛含量との間に相関を認めえた。即ち表の如く、腫瘍細胞の分裂の旺なもの、又未分化なもの程組織亜鉛量の増加が著しい。多型細胞肉腫、亜鉛含量の多い胃癌の1例、並びに直腸癌では腫瘍細胞の分裂像著しく、未分化の程度も亦強い。しかし乳癌では亜鉛含量は最も低いにもかかわらず、細胞分裂像も未分化の程度も共に著しい点に就いては更に検索を要すると思う。

第Ⅲ項 悪性腫瘍患者の亜鉛量 1) 健常人の血清並びに赤血球亜鉛量：健常人の血中亜鉛量は(表Ⅲ)の如くである。健常人の血清亜鉛量は $1.58 \pm 0.35 \gamma / \text{ml}$ であつて標準偏差は22%であるが、大多数は1.54~1.59 γ / ml の間にある。赤血球亜鉛量は $11.78 \pm 1.05 \gamma / \text{ml}$ であつて、標準偏差は7%である。

2) 悪性腫瘍患者の血清並びに赤血球亜鉛量：悪性腫瘍患者の血清亜鉛量は(表Ⅳ)及び図(1)の如くである。舌、上顎、甲状腺、食道、直腸及び乳腺の癌各1例、子宮癌5例、胃癌14例、円形細胞、骨髄、繊維、多型細胞肉腫の各1例、総計29例の悪性腫瘍患者の血清亜鉛量を定量したが、癌患者の平均血清亜鉛量は $1.16 \gamma / \text{ml}$ (0.7~1.78 γ / ml)であつて、乳癌の1.78 γ / ml 胃癌の1例に見られた1.75 γ / ml を除けば、概ね健常人の血清亜鉛量の下限以下の低値を示し、癌患者の血清

TABLE (Ⅲ) Zinc Contents of Serum, Erythrocytes, Whole Blood in Normal Individual.

Serum		Erythrocytes		Whole Blood	
Meter reading (2ml)	Zinc content (γ per ml)	Meter reading (1ml)	Zinc content (γ per ml)	Meter reading (1ml)	Zinc content (γ per ml)
0.109	1.87	0.370	12.77	0.188	6.45
0.091	1.57	0.374	12.86	0.195	6.65
0.090	1.56	0.370	12.76	0.193	6.60
0.089	1.54	0.366	12.67	0.168	5.77
0.120	2.07	0.344	11.85	0.189	6.47
0.064	1.10	0.396	13.66	0.176	6.00
0.095	1.65	0.340	11.76	0.182	6.20
0.116	2.00	0.312	10.75	0.171	5.85
0.107	1.67	0.360	12.40	0.190	6.50
0.090	1.56	0.352	12.13	0.186	6.40
0.088	1.52	0.308	10.61	0.155	5.25
0.058	1.00	0.292	10.09	0.159	5.42
0.092	1.59	0.298	10.29	0.185	6.42
0.115	1.47	0.312	10.74	0.170	5.90
0.069	1.20	0.330	11.34	0.164	5.75
Mean	1.58		11.78		6.11
S. D.,...	± 0.35		± 1.05		± 0.43

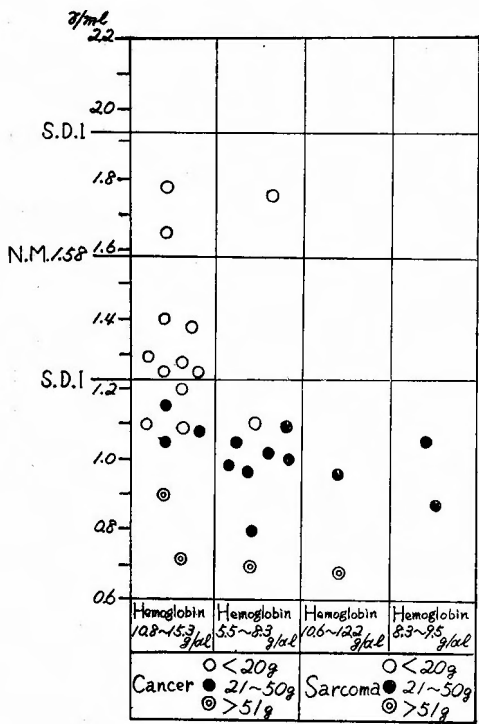
TABLE (IV) Zinc Contents of Serum, Erythrocytes and Hemoglobin Level in Blood, Cholinesterase, Albumin, Globulin, Alk-phosphatase in Serum of Patients with Malignant Tumor.

Name	Age	Sex	Diagnosis	Serum		Erythrocytes		Hemoglobin (g/ml)	Erythrocytes $\times 10^4$ Cells	Cholinesterase Δ pH	Albumin g/dl	Globulin g/dl	Alk- phosphatase
				Meter reading (2ml)	Zinc content (γ per ml)	Meter reading (1ml)	Zinc content (γ per ml)						
S. A.	50	♂	Lingual cancer	0.072	1.25	0.294	10.15	12.0	456	0.9	4.2		2.7
M. W.	34	♂	Maxillary cancer	0.072	1.25	0.262	9.0	12.8	400	1.0	4.0		3.0
H. T.	46	♀	Thyroidal cancer	0.064	1.28	0.298	10.25	11.6	360	0.8	3.4	3.8	2.2
T. H.	23	♀	Mammary cancer	0.103	1.78	0.292	10.06	11.0	436	1.0	4.1	2.6	2.0
H. M.	67	♂	Esophageal cancer	0.064	1.15	0.334	11.50	10.8	420	0.6	2.5	3.5	2.5
K. T.	42	♀	Gastric cancer (cardia)	0.059	1.02	0.406	14.10	Δ 8.3	300	0.65	3.3	3.5	2.6
K. J.	45	♂	Gastric cancer (cardia)	0.095	1.65	0.28	9.65	14.8	290	1.13	4.6	2.7	3.3
S. K.	54	♀	Gastric cancer (body)	0.04	0.7	0.386	13.35	Δ 7.5	200	0.45	2.5		2.0
T. K.	54	♂	Gastric cancer (body)	0.042	0.72	0.196	6.76	$\times$ 12.7	260	0.41	1.8	4.2	4.4
U. W.	51	♂	Gastric cancer (body)	0.057	0.97	0.378	13.0	Δ 7.0	300	0.8	4.0	2.6	3.1
S. Y.	45	♂	Gastric cancer (body)	0.061	1.05	0.326	11.25	11.4	470		3.0		3.0
F. F.	50	♀	Gastric cancer (body)	0.062	1.08	0.4	13.78	Δ 9.8	300	0.66	2.9		2.7
S. S.	39	♀	Gastric cancer (body)	0.063	1.09	0.404	13.90	11.6	320	0.6	3.1	2.5	3.5
T. O.	61	♂	Gastric cancer (body)	0.069	1.2	0.348	12.0	12.5	377	0.6	3.8	3.6	2.4
A. Y.	58	♂	Gastric cancer (body)	0.081	1.4	0.304	10.50	14.1	411	0.8	3.5	2.9	2.5
K. O.	46	♀	Gastric cancer (body)	0.101	1.75	0.192	6.63	Δ 8.3	280	0.62	2.3	2.7	2.8
S. S.	48	♂	Gastric cancer (pylorus)	0.052	0.9	0.270	9.25	$\times$ 15.3	400	0.5	4.2	2.6	2.3
K. S.	37	♀	Gastric cancer (pylorus)	0.058	1.0	0.414	14.25	Δ 6.5	350	0.3	3.2	2.8	2.6
N. U.	63	♀	Gastric cancer (pylorus)	0.06	1.05	0.450	15.53	Δ 5.55	179	0.35	2.6	3.0	3.1
G. W.	69	♂	Rectal cancer	0.063	1.1	0.314	10.70	14.0	326	0.8	4.0	2.6	3.1
M. K.	55	♀	Uterine cancer	0.046	0.8	0.434	15.0	Δ 7.65	290	0.5	2.6	3.6	1.7
R. F.	60	♀	Uterine cancer	0.056	0.99	0.336	11.54	Δ 7.65	200	0.45	2.6	5.9	3.1
M. Y.	51	♀	Uterine cancer	0.064	1.1	0.458	15.8	Δ 7.4	220	0.88	4.0	4.0	2.4
K. M.	47	♀	Uterine cancer	0.075	1.3	0.376	12.98	11.6	320	0.88	3.4	5.0	3.8
M. S.	63	♀	Uterine cancer	0.08	1.38	0.299	10.31	11.4	270	0.7	3.5		2.2
S. S.	49	♂	Round cell sarcoma (head, face)	0.055	0.96	0.438	15.06	9.5	448	0.63	3.3	3.5	4.2
M. A.	60	♂	Fibro sarcoma (axilla)	0.063	1.05	0.378	13.04	12.2	324	0.72	3.2	3.8	2.8
H. N.	47	♀	Myelo sarcoma (pelvis)	0.05	0.87	0.398	13.73	8.3	350	0.42	3.6	2.4	3.9
U. M.	64	♀	Polygonal cell sarcoma (thigh)	0.02	0.68	0.322	11.10	10.6	282	0.7	2.5	3.9	4.0

亜鉛量は明かに健常人の値よりも減少していることを認めた。減少の最も著しいものは胃体部癌の1例に見られた0.7 γ /mlであるが、胃癌14例の平均は1.11 γ /mlである。食道癌、直腸癌では夫々1.15 γ /ml, 1.1 γ /mlであつて健常人に較べて明かに低値である。舌癌、上顎癌では各々1.25 γ /ml, 甲状腺癌は1.26 γ /mlであつて

健常人の血清亜鉛量の平均値より低値であるが、著明な減少ではない。子宮癌5例の平均は1.11 γ /ml (0.8~1.38 γ /ml)である。円形細胞肉腫、繊維肉腫、骨髓肉腫、多型細胞肉腫の4例の血清亜鉛量の平均は0.89 γ /mlであつて全例凡て健常人の値より著しく低く、癌患者の平均値と比較しても血清亜鉛量の減少は著明である。

Fig (1) Zinc Contents of Plasma in Patients with Malignant Tumor.



之等腫瘍組織学的検索の結果、腫瘍細胞の分裂像、未分化の程度と血清亜鉛量との間には腫瘍組織の亜鉛含量に見られた如き明かな相関を認めがたかつた。しかし肉腫患者では癌患者に較べて、血清亜鉛量の減少が著しい傾向にあることは注目に値する。手術に際し及ぶ限り徹底的に摘出された腫瘍組織の総量、或は肉眼的

に観察された腫瘍の浸潤の程度が、血清亜鉛量の減少と相関にあるものの如くに思われるが、摘出標本から癌組織のみを取つて秤量することはむづかしく、又摘出されなかつた癌組織の量を正確に知りえない憾みはあるが、摘出標本に就いて、おおよそ知りえた癌組織の重量と血清亜鉛量の多少との間の関連性をみると、胃癌の2例が示す様に血清亜鉛量 0.9 γ/ml 、0.72 γ/ml の場合では、両者とも摘出腫瘍量は50g 以上である。

3) 貧血と血清並びに赤血球亜鉛量、悪性腫瘍患者には腫瘍の増殖、進展につれて殆ど例外なく招来されるヘモグロビン量の減少及び肝機能障害と血清亜鉛量の消長との関連性を検索した。(表Ⅳ)中△印をもつて示した貧血著明な(ヘモグロビン量8.3~5.5g/dl)癌患者10例の血清亜鉛量の平均は1.05 γ/ml であつて、全癌患者の平均1.16 γ/ml 及びこの10例を除いた他の癌患者15例の平均血清亜鉛量1.23 γ/ml に較べて著明な減少を認めた。対照とした非癌貧血患者の血清亜鉛量は(表Ⅴ)に示す如く、各種貧血患者8例(ヘモグロビン量9.0~4.3g/dl)の平均は1.31 γ/ml であつて、健常人の平均血清亜鉛濃度1.58 γ/ml より低いが正常動揺域の概ね下限にとどまつている。非癌貧血患者の赤血球亜鉛量の平均は17.8 γ/ml であつて健常人赤血球亜鉛量(11.78 γ/ml)より著しく高値である。特に高値を示す慢性白血病患者の38.08 γ/ml を除外した平均値でも14.65 γ/ml であつて健常人の値よりはるかに高い。ところが癌患者の赤血球亜鉛量は11.65 γ/ml であつて健常人の値と大差を認めないが、貧血の著明な癌患者10例の平均値は13.3 γ/ml と増えている。しかし貧血の程度を略々同じくする非癌貧血患者の赤血球亜鉛量に較べると明か

TABLE (V) Zinc Contents of Serum, Erythrocytes of Anemic Patients without Malignant Tumor.

Name	Age	Sex	Diagnosis	Serum		Erythrocytes		Hemoglobin g/dl	Erythrocytes $\times 10^4$ cells	Hematocrit %
				Meter reading (2ml)	Zinc content (γ per ml)	Meter reading (1ml)	Zinc content (γ per ml)			
K. T.	19	男	Duodenal ancylostomiasis	0.087	1.50	0.392	13.5	9.0	330	35.5
H. K.	52	男	Duodenal ancylostomiasis	0.069	1.20	0.490	16.9	8.8	280	31.4
S. M.	25	男	Duodenal ancylostomiasis	0.084	1.45	0.406	14.0	8.5	310	30.2
T. N.	13	男	Hemorrhage	0.064	1.10	0.580	20.0	5.6	195	16.5
K. O.	71	男	Duodenal ulcer	0.081	1.40	0.486	17.4	6.5	325	26.1
K. K.	46	男	Duodenal ulcer	0.081	1.40	0.374	12.9	8.1	215	30.3
Y. U.	35	男	Chronic nephritis	0.064	1.10	0.288	9.97	7.4	175	26.0
K. W.	30	男	Chronic leukemia	0.078	1.35	1.102	38.08	4.3	164	17.7

Fig (2) Relation between Serum Zinc Content and Serum Cholinesterase Level.

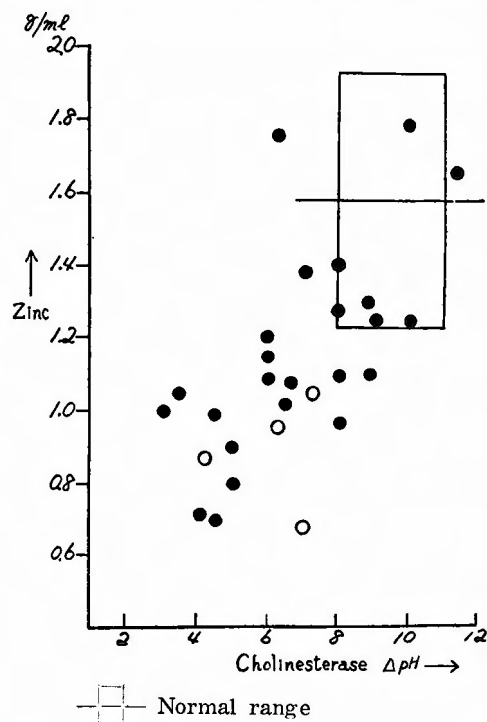
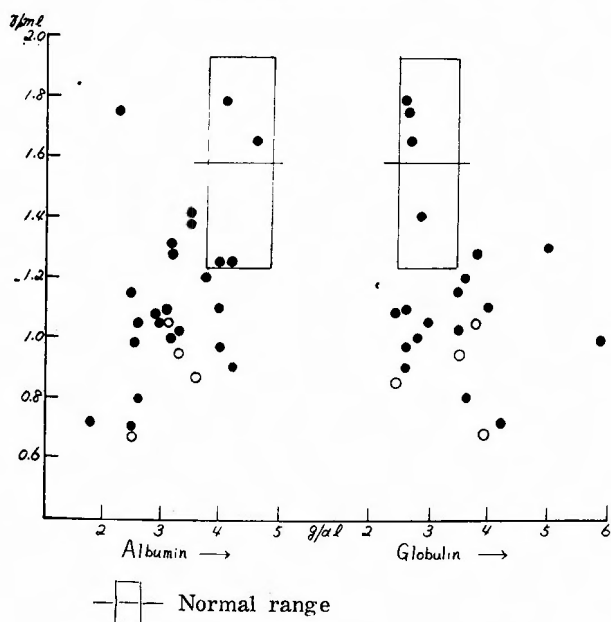


Fig (3) Relations between Serum Zinc Content and Serum Albumin, Globulin Level of Patients with Malignant Tumor.



に低値にある。即ち貧血の著明な癌患者の血清亜鉛量は非癌貧血患者の血清亜鉛量よりはるかに低いにかかわらず、赤血球亜鉛量では非癌貧血患者に見られる程の増量が認められなかつた。更に癌患者でも貧血が著明でない15例の赤血球亜鉛量は平均 10.54 γ /ml であつて、健常人の赤血球亜鉛量の下限以下に減少している。

4) 肝機能と血清亜鉛量、肝機能障害の一つの指標とも見られる血清コリンエステラーゼ値と血清亜鉛量との間には図(2)に示す如く、明かな相関が認められ、コリンエステラーゼ値が著明に減少している胃癌5例子宮癌2例(表Ⅳに×印をもつて示した)の血清亜鉛量は平均0.88 γ /mlという顕著な減少をみとめた。この7例中の5例には著明な貧血をみとめた。更に血清アルブミン量と血清亜鉛量との間にも図(3)に示す如く、相関が認められた。以上の成績から癌患者血清中の亜鉛量は腫瘍組織の浸潤が増大するにつれて減少し、更に進んで貧血や肝機能障害が著明になる時期に至ると、その減少の程度も亦益々増大するものの如くである。非癌貧血患者にも血清亜鉛量の減少を認めたが、癌貧血患者の血清亜鉛量減少の程度は著しく、又赤血球亜鉛量の消長は非癌貧血患者と趣を異にしている。即ち

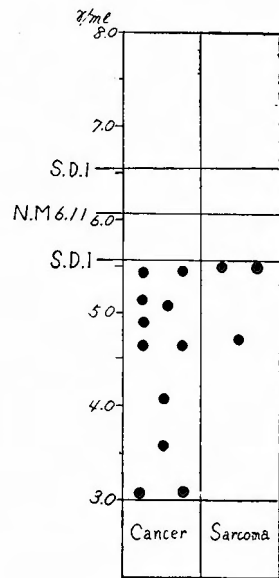
同程度の貧血を認める癌患者と非癌患者とでは、その血中亜鉛量は同じ消長の型を示さないことを確認した。尚臨床的に貧血や肝機能障害の殆んど認められない舌癌、上顎癌、子宮癌患者でも、勿論その減少の程度は低少ではあるが、明かに血清亜鉛量の減少を認めた。

5) 全血亜鉛量、上記の関係を更に明確にする為に、全血の亜鉛量を測定したが、上顎癌、乳癌、胃癌、子宮癌の11例の全血亜鉛量の平均は4.48 γ /mlであつて、健常人の6.11 γ /mlより著明に減少している(表Ⅵ)図(4)。このことは貧血その他の因子によつて血清と血球との間に亜鉛の移行が見られる場合でも血液中の亜鉛の絶対量が減少していることを示すものである。全血亜鉛量が最も減少しているのは胃癌の5例であつて、その平均は4.17 γ /mlであるが、胃体部癌の1例では3.12 γ /mlという最低値を示している。子宮癌の平均4.67 γ /ml、乳癌4.84 γ /ml、上顎癌5.17 γ /mlの順にやはり全血亜鉛量は健常人の値より減少している。

TABLE (V) Zinc Contents of Whole Bloods in Patients with Malignant Tumor.

Name	Age	Sex	Diagnosis	Whole Blood	
				Meter reading (1ml)	Zinc content (γper ml)
M. W.	34	♂	Maxillary cancer	0.151	5.17
T. H.	23	♀	Mammary cancer	0.142	4.84
K. I.	45	♂	Gastric cancer (cardia)	0.158	5.40
K. O.	46	♀	Gastric cancer (body)	0.09	3.12
T. K.	54	♂	Gastric cancer (body)	0.091	3.15
Y. F.	50	♀	Gastric cancer (body)	0.149	5.10
N. U.	63	♀	Gastric cancer (pylorus)	0.118	4.06
R. F.	60	♀	Uterine cancer	0.105	3.60
M. S.	63	♀	Uterine cancer	0.137	4.70
M. Y.	51	♀	Uterine cancer	0.138	4.73
K. M.	47	♀	Uterine cancer	0.158	5.40
S. M.	49	♂	Round cell sarcoma	0.118	4.06
M. A.	60	♂	Fibro sarcoma	0.161	5.50
H. N.	47	♀	Myelo sarcoma	0.138	4.73

Fig (4) Zinc Content of Whole Blood in Patients with Malignant Tumor.



多型細胞肉腫の各1例)に就いて24時間尿中に排出した亜鉛量を測定したが、(表IX) 図(5)に示す如く 0.286~1.091mgであつて、腫瘍の大きい3例では若干尿中排出亜鉛量に減少の傾向を認めたが、概ね排出亜鉛量の動搖著しく、その実態を確認しがたかつた。

第3章 考 察

悪性腫瘍の含水量に関する先人の報告は比較的多く、その成績に多少の逕庭はあるが悪性腫瘍組織の含水量が健常組織或は良性腫瘍のそれよりも著しく多い点では一致している。即ち Marvelli²²⁾, Walter, Cramer⁴⁾等は悪性腫瘍では76~87%, 良性腫瘍80~85%, としている。菅居³¹⁾は悪性腫瘍の平均含水量は78.70% (66.97~97.47%), 良性腫瘍76.84% (64.99~86.49%) といい、牟礼²³⁾は悪性腫瘍の含水量平均83%に対し、良性腫瘍は82%であるといつている。この様に悪性腫瘍組織に含水量が多いのを Roffo²⁶⁾, Vladimir, Morávek²¹⁾等はコレステリンの増量によるものであらうと解しているが、Cramer⁴⁾は腫瘍組織の異常分解過程に生ずる蛋白の中間分解産物によるものであらうといい Schlottmann²⁷⁾, Fischer²²⁾等はコロイドの膨化力にその原因を求めているし、Laut¹⁾はカリウムの著しい減少が組織の浸透圧を高めるための結果であらうと説明している。又成長の速い組織や胎生組織も同じように含水量が多いことから、腫瘍組織の発育力に関連性を求めている人もある²³⁾。私の成績でも含水

第Ⅳ項 非癌外科的疾患々々の血中亜鉛量：悪性腫瘍以外の外科的疾患々々11例の血中亜鉛量は、(表Ⅶ)に示す如く、血清、赤血球共に凡て正常域であつた。
第Ⅴ項 尿中排出亜鉛量：健常人10例の24時間に尿中に排泄された亜鉛量は0.45~1.123mg,平均0.75mg±0.22mgであつて、かなりの動搖が認められた(表Ⅲ)。癌8例(胃癌6例,子宮癌2例),肉腫2例(円形細胞,

TABLE (VII) Zinc Contents of Serum, Erythrocytes in non-Carcinomatous, non-Anemic Patients.

Name	Age	Sex	Diagnosis	Serum		Erythrocytes	
				Meter reading 2ml	Zinc content (γ per ml)	Meter reading 1ml	Zinc content (γ per ml)
T. E.	27	♀	Chronic mastopathy	0.084	1.45	0.324	11.1
M. K.	41	♀	Chronic mastopathy	0.085	1.46	0.304	10.5
K. F.	23	♂	Gastric ulcer	0.088	1.52	0.262	9.0
K. K.	18	♀	Cecum mobile	0.085	1.46	0.304	10.5
T. T.	56	♂	Inguinal hernia	0.084	1.45	0.372	12.8
A. H.	55	♀	Femoral hernia	0.092	1.6	0.342	11.8
M. M.	31	♂	Hemorrhoids	0.092	1.6	0.380	13.2
H. N.	23	♂	Hemorrhoids	0.122	2.1	0.292	10.2
S. K.	27	♂	Hemorrhoids	0.087	1.5	0.336	11.6
M. M.	20	♂	Acute appendicitis	0.090	1.55	0.278	9.55
K. T.	24	♂	Perianal abscess	0.094	1.63	0.364	12.5

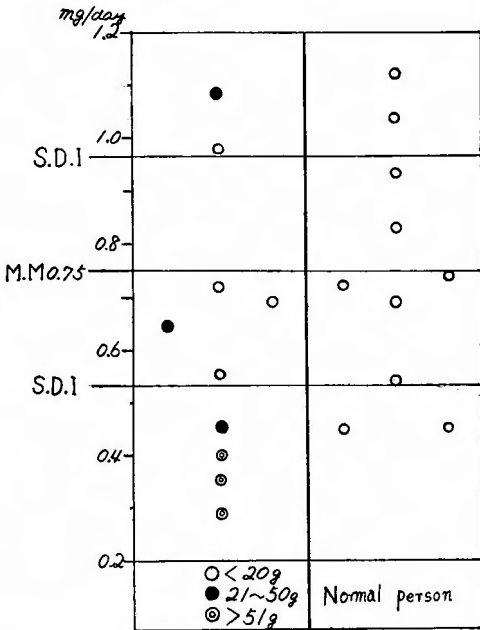
TABLE (VIII) Normal Urinary Excretion of Zinc in Health

Case No.	Urine volume ml (24 hours)	Meter reading (10ml)	Zinc content	
			Zinc per (10ml)	Total zinc per day (mg)
1	1090	0.193	6.61	0.720
2	1270	0.215	7.36	0.934
3	1500	0.201	6.90	1.035
4	1020	0.130	4.45	0.454
5	2000	0.108	3.92	0.744
6	850	0.155	5.27	0.450
7	1100	0.142	4.87	0.536
8	1900	0.126	4.35	0.827
9	1000	0.201	6.90	0.690
10	1800	0.182	6.22	1.123

TABLE (IX) Zinc Contents of the 24-Hour Urine Specimen of Patients with Malignant Tumor.

Name	Age	Sex	Diagnosis	Urine Volume (24 hours)	Meter reading (10ml)	Zinc content	
						Zinc per 10ml γ	Total Zinc per day (mg)
M. Y.	51	♀	Uterine cancer	880	0.238	8.18	0.720
K. M.	47	♀	Uterine cancer	1100	0.258	8.91	0.980
S. K.	54	♀	Gastric cancer	680	0.124	4.26	0.280
T. K.	54	♂	Gastric cancer	750	0.137	4.69	0.352
Y. F.	50	♀	Gastric cancer	1000	0.134	4.60	0.460
K. O.	46	♀	Gastric cancer	640	0.256	8.82	0.563
A. Y.	58	♂	Gastric cancer	1760	0.114	3.93	0.692
N. U.	63	♀	Gastric cancer	1600	0.198	6.83	0.092
S. M.	49	♂	Roundcell sarcoma	1100	0.176	5.86	0.645
U. M.	64	♀	Polygonal cell sarcoma	900	0.126	4.40	0.400

Fif (5) Zinc Contents of 24-Hour Urine Specimen of Patients with Malignant Tumor and Normal Persons.

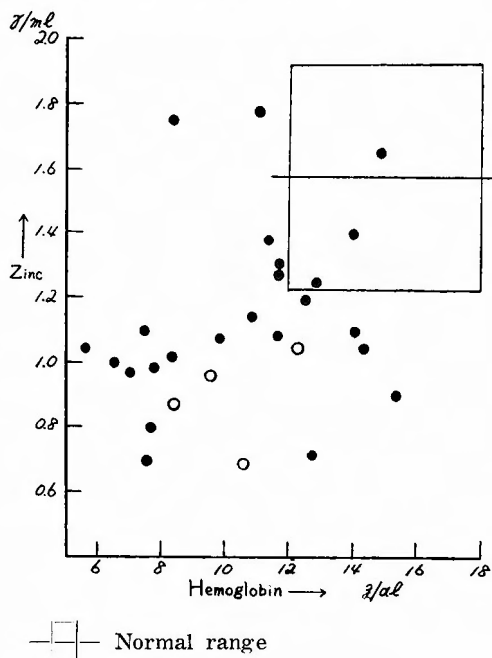


量は癌組織では85.9% (83~89%), 多型細胞肉腫85%であつて、その発生母地である健常部では平均 84.3% (81~87%) にとどまり、悪性腫瘍組織の含水量は僅かに増えている。しかし直腸癌、胃癌の1例の如く89%, 88%という含水量に有意の増加を示すものでは、腫瘍細胞の分裂像、未分化の程度も亦著明であるが、全体としては腫瘍組織の含水量と、腫瘍の悪性度並びに亜鉛量との間に有意の相関を認めがたい。悪性腫瘍組織の亜鉛量は(表Ⅱ)の如く、明かにその発生母地である健常組織の亜鉛量をしのぎ、癌腫では平均2.1倍(乾燥量)肉腫では約9.1倍の大量の増量を示している。新鮮湿量に就いても同様であつて、健常組織の癌は1.6倍、肉腫は14倍の亜鉛増量が認められた。癌組織に於ては乾燥量、湿量の何れについてもその亜鉛含量は、舌癌に最も多く、乳癌に最も少い。乳癌に比較的亜鉛量の少いことは菅居³¹⁾、牟礼²³⁾も認めているが、その発生母地である乳腺並びに乳汁に亜鉛量が少いからであろうとも説明されている。乳癌組織の亜鉛含量に就いて諸家の報告を見ると、Cristol⁵⁾は737mg/kg乾量、菅居³¹⁾は41.1mg/kg乾量、牟礼²³⁾ 100.24mg/kg乾量であつて、Cristolの737mg/kgは例外としても、菅居、牟礼の悪性腫瘍組織の平均亜鉛量81.4mg/kg乾量、192.04mg/kg乾量に較べて乳癌組織の亜鉛量はたしかに低

値にある。又1kg当り亜鉛量は舌癌 (195mg)、直腸癌 (122mg)、胃癌 (114mg) 甲状腺癌(80mg)、乳癌 (66.9mg) の順に多く、亜鉛の吸収並びに排泄が殆ど消化器系統で行われることから考えると、まことに興味ある配列であると思う。菅居は消化器系統の癌腫(胃癌、腸癌、直腸癌)に殊に多量の亜鉛を含むと述べているが、牟礼は外界との接触の多い癌腫(舌癌、気管支癌、上顎癌)に亜鉛は多いといつている。悪性腫瘍組織の亜鉛量が、健常組織或は良性腫瘍中の亜鉛量より多いことはCristol並びにその追試者の凡てが認めているところであつて、私の成績も亦之等先人の業績と全く一致している。それでは悪性腫瘍組織中に増量する亜鉛は如何なる生物学的意義をもつものであろうか。荒木²⁾、菅居³⁴⁾、橋田¹¹⁾等は亜鉛は実験癌に抑制的にはたらくと云つている。このような動物実験による制癌作用をもつて、直ちに人癌に対する抑制作用を言うことは勿論問題もあろうが、悪性腫瘍組織に増量している亜鉛が腫瘍の發育を抑制しようとする生体の一つの反応であろうかとも考えられないことはない。荒木はサメチル・アミノアゾベンゾールによる肝癌の發生を亜鉛は抑制し、癌形成を遅延さすといつてゐる。橋田はオルト・アミノアゾトルオールによるネズミ肝癌の發生は硫酸亜鉛の投与で著明に抑制され、この様な亜鉛投与群の死亡率は著しく少なかつたと述べてゐる。菅居は加藤系家兔肉腫、Flexnerネズミ癌は硫酸亜鉛、醋酸亜鉛、硝酸亜鉛等の亜鉛塩の注射によつて、腫瘍の發育が著しく抑制されると報じてゐるが、亜鉛でなくとも鉄、鉛、銅塩にも同じ様な抑制作用があるという人もある¹³⁾³⁴⁾。しかし実験動物の栄養は鉛、銅では強く障害されるが、亜鉛ではその障害は輕微である。勿論Simpson²⁸⁾の様に亜鉛に制癌作用は認められないと言う人もあるが、多くの研究者は亜鉛が悪性腫瘍の發育を著明に抑制するとしてゐるし、Levi¹⁷⁾の如く腫瘍組織が亜鉛によつて壊死に陥ることを確認している者すらある。従つて亜鉛が栄養を障害することなく明確に制癌作用を発揮するならば、癌の化学療法にとつて有力な手がかりとなるものであらう。ところが他面亜鉛は動植物の成長、發育に必須な重金属であるらしいことは既に多くの研究者の認めてゐるところである。このように動植物の發育、成長を促進するらしい亜鉛が何故に、悪性腫瘍組織には抑制的に働くのかという一見大なる矛盾に逢着する。この点に関して牟礼²³⁾は、次の如く説明している。即ち悪性腫瘍組織に特異的である嫌気性解糖を主とした物質代謝を

亜鉛は矯正、抑制するので、腫瘍発育の主エネルギーの供給を阻まれ、従つて腫瘍の発育を阻止するのではないかと述べている。悪性腫瘍組織の中にアルカリ・フォスファターゼが増加していることは既に遠藤によつて報告されているが、アルカリ・フォスファターゼは悪性腫瘍組織の旺盛なエネルギー産生機転に欠くべからざるものであつて¹⁸⁾、亜鉛はこのアルカリ・フォスファターゼに抑制的にはたらく²⁵⁾¹⁰⁾。即ち亜鉛がアルカリ・フォスファターゼの活性を抑制することも、悪性腫瘍組織の豊富なエネルギー源に重大な影響を与え、ひいては腫瘍の発育を抑制するのではないかと考えられる。血液中の亜鉛量は既述の如く、血清、全血並びに赤血球の何れも、癌及び肉腫患者では健康人より明かに減少している。菅居³³⁾は10例の癌患者及び2例の肉腫患者の血清中の亜鉛量は、健康人より増えていることを認め、亜鉛含量の著しく多い白血球が悪性腫瘍患者では増えている為の結果であろうと述べている。しかしWolff⁴⁴⁾⁴⁶⁾は45例の悪性腫瘍患者に就いて腫瘍の種類、部位を問わず、血清亜鉛量の減少を認めているが、血球、全血の亜鉛量を検索しておらず、従つてその減少の機転に関してもふれていない。私の成績では既述の如く、血清亜鉛量の減少は腫瘍組織の発育、浸潤の大きさ、病像進行の程度に概ね平行する傾向がある。悪性腫瘍患者の食血は病像の進展につれて増強し、殊に血中ヘモグロビン量は腫瘍の増殖につれて著明に減少するが、Strong²⁹⁾³⁰⁾は自然発生癌が未だ表面に現われない極めて初期でも既に血中ヘモグロビン量の低下を認めている。しかし杉村³⁵⁾等のようにローダミン肉腫を移植したネズミの食血は、腫瘍がかなり大きくなり認められないという人もある。Taylor³⁶⁾等はハツカネズミ乳癌を移植すると、血中ヘモグロビン量は20日後には正常値の40%に低下し、この際腫瘍の増大と食血の程度とは略々平行するとのべている。このように癌生体には一次的とも見られる食血が、腫瘍の成長と略々平行して起るが、私の成績では食血著明な癌患者10例の血清亜鉛量の平均は1.05 γ /mlであつて、健康人血清の平均亜鉛含量1.58 γ /mlは勿論、癌患者全例の平均1.16 γ /mlに比較しても、血清亜鉛量は著しく減少しておる。従つて悪性腫瘍患者の血清亜鉛量は食血の程度の強いもの程その減少の程度も亦著しいことが認められる。血清亜鉛量とヘモグロビン量、赤血球数との関係は表(IV)図(6)の如くであるが、Wolff⁴⁴⁾は貧血患者の血清亜鉛量が減少しているのは、血清中の亜鉛が赤血球に移行しているからら

Fig (6) Relation between Serum Zinc Content and Hemoglobin Level in Blood of Patients with Malignant Tumor.

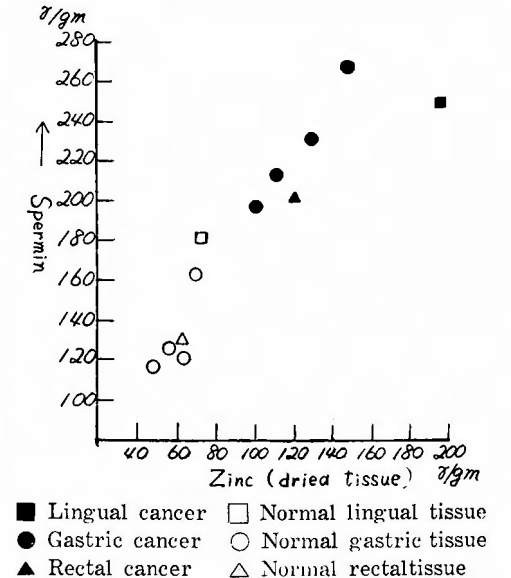


しいといつている。亜鉛は炭酸脱水酵素の有力な成分であつて、亜鉛含量はその酵素作用の強さと平行している¹⁵⁾。炭酸脱水酵素は赤血球中にあつて、血液と組織或は肺胞気との間に CO_2 交換を行うのに欠くことの出来ないものである。従つて赤血球数が減少した時には、この炭酸脱水酵素による CO_2 交換の機能を円滑に遂行するために、血液中の亜鉛は減少して、赤血球の亜鉛が増加し、炭酸脱水酵素の活性を大にするものであらうと考えられる。私の成績でも非癌貧血患者の血清亜鉛量は減少し、赤血球亜鉛量が増加していることを認めたが、癌貧血患者と非癌貧血患者の血清並びに赤血球中の亜鉛量とを比較検討してみると、その消長に大きな差異を認める。即ち癌貧血患者の血清亜鉛量は非癌貧血患者の血清亜鉛量よりはるかに低値であるにもかかわらず、癌貧血患者の赤血球亜鉛量には非癌貧血患者に見られる程の増量が見られない。このような差異を更に明確にするために、全血中の亜鉛量に就いて検討してみると、癌患者の全血中の亜鉛量は明かに健康人の全血中の亜鉛量に較べて減少が認められ、貧血その他の原因によつて血清と血球との間に亜鉛の移行が見られるような場合でも、血液中の亜鉛の絶対量は明かに減少していることを確認した。以上の事実

から悪性腫瘍患者の血清亜鉛量の減少は悪性腫瘍に本質的なものであつて、腫瘍の発育、進展、更には貧血の度を加えるにつれて、血清亜鉛量の減少も亦著しくなるものの如くである。肝機能障害は貧血と同様に悪性腫瘍をもつた患者には病像の進展と略々平行して高率に見られるものである。Abels¹⁾等は癌患者の肝機能を8類の試験法で検討した結果、胃、腸管に癌のある患者では肝機能の失調が著しいことを明かにしている。肝にその起源を求められる血清コリンエステラーゼの活性は癌患者でも肝機能の低下につれて減少が認められる¹²⁾。ところが悪性腫瘍患者の血清亜鉛量と血清コリンエステラーゼ値との間には、図(2)に示す如く明かな相関が認められる。血清コリンエステラーゼ値0.5Δ pH以下の癌患者7例の血清亜鉛量の平均は0.88γ/mlであつて、全癌患者の平均1.16γ/mlに比較して顕著な減少が見られ、肉腫患者でも血清コリンエステラーゼ値0.42ΔpHの骨髄肉腫の血清亜鉛量は0.87γ/mlの低値を示している。悪性腫瘍患者の血清亜鉛量は、臨床的には未だヘモグロビンや赤血球の減少が殆んど認められず、肝機能も亦略々健常と思われる初期に於てすら、既に減少の傾向にあつて、腫瘍組織が増殖、浸潤して貧血や肝機能障害を来すような時期になると血清亜鉛量の減少は著明になるものといふ。悪性腫瘍患者に度々見られる低蛋白血症は患者の栄養状態がさ程悪くない場合にも見られ、癌の増殖進展につれて減少の程度も強くなつてくる。悪性腫瘍患者の低蛋白血症は殆ど血清アルブミンの減少にある。ニワトリにRPL16系リンパ腫¹⁶⁾を移植すると、血清アルブミンが著明に減少するが、時にはグロブリンが増加することもある。悪性腫瘍患者の血清亜鉛量と血清アルブミン量との関係は(表IV)図(3)の如く、亜鉛の減少とアルブミンの減少との間には明かな相関が認められる。殊に血清アルブミンの減少が著しい(1.8g/dl)胃癌例では血清亜鉛量は0.72γ/mlと著明に減少している。亦血清アルブミン2.6g/dlの子宮癌2例では亜鉛量は夫々0.8γ/ml, 0.99γ/ml, 血清アルブミン2.5g/dlの多型細胞肉腫例では亜鉛量0.68γ/mlという様に、血清アルブミンの減少している者は悪性腫瘍患者の中でも最低の血清亜鉛量を示している。Zn⁶⁵を犬に経口的に投与すると、血清中Zn⁶⁵の28%はアルブミンに、21.27%は夫々α₁、α₂-グロブリンに、12%はβ₁-グロブリンに、9%はγ-グロブリンに移行する⁴⁶⁾。ところが血清中の亜鉛をVikabladh⁴⁰⁾、Wolff⁴⁵⁾等の様に酸化アルミニウムで結合の離れるLZnと、離れないFZnに分けると、ア

ルブミン、β₁-グロブリン中の亜鉛は大部分 LZn であつて、α₁, α₂-グロブリン中の亜鉛は殆んど FZn⁴⁶⁾ である。即ち LZn は概ねアルブミンに、FZn はグロブリンにあるものといえる。私の成績はこの LZn と FZn とを合せ測定したものであるが、悪性腫瘍患者の血清中には輸送型である LZn の減少が著しいものと考えられる。他方腫瘍組織ではアルブミン、ブソイドグロブリン(85%はα-グロブリン)が増加して、オイグロブリン(大部分はβ₂-グロブリン)が減少しているが血清中ではアルブミンが著しく減少し、α-グロブリンが増えている。即ちα-グロブリンは血清腫瘍組織の双方に増えているが、アルブミンの増減は血清と腫瘍組織とは全く逆になつてゐる。LZn の殆んどはアルブミン、βグロブリン(亜鉛量はアルブミンの半分以下)にあつて、FZn は殆んどαγ-グロブリンにあることは前述の如くである。従つて悪性腫瘍患者では輸送型である LZn が血清中には著しく減少し、逆に腫瘍組織には増えているものといふ。血清亜鉛量とアルカリ・フォスファターゼとの関係は(表IV)に示した如く、両者の間に有意の相関を認めがたい。悪性腫瘍組織にスperlmin (1,4-dipropylaminoputrescine) が増量していることは徳岡³⁷⁾によつて認められているが、腫瘍組織中の亜鉛量の増加とスperlmin 量の増加の間には図(7)に示す如く有意の相関が明かに認められる。

Fig (7) Relation between Amount of Spermin and Zinc Content in Malignant Tumor Tissue.



6例の癌組織（舌，直腸癌各1例，胃癌4例）スペルミン量は194～267 γ /g 湿試料であつて，対照の健常部臓器組織では118～180 γ /g 湿であるが，同一試料の亜鉛量は健常部及び癌組織では夫々48～71 γ /g，98～197 γ /g乾である。徳岡^{37a)}によれば癌患者の血清中スペルミン量は癌組織中と同様に増えているが，亜鉛量に関しては私の成績では癌患者の血清中には明かに減少しておつて，癌組織には著しく増えている。而も癌組織中の亜鉛量はスペルミンの増量と平行して増えているのであるから，亜鉛並びにスペルミンの結合対象は癌組織では同一のものか，或は極めて近似なものかであるが，血清中では夫々異つた対象に結合しているものであろうと推察される。肝臓は生体に於ける全新陳代謝機能の中心であつて，健常部には肝に最も多くの亜鉛が存在しているらしいが，悪性腫瘍が発生した場合はこの肝亜鉛量は如何ようであろうか検討してみると，菅居³²⁾は肉腫を移植した家兎及び Flexner ネズミ癌を移植したシロネズミの肝次で副腎の亜鉛量は諸他の臓器より増えているが，脾では減少しているという。しかし之等移植癌の発育転移は極めて旺盛であるから，果して癌浸潤を認めない肝組織の亜鉛量が測られたか否かは疑問である。牟礼は肝癌の癌組織亜鉛量は他の悪性腫瘍組織の亜鉛含量に較べて，亜鉛量の増加は極めて僅少であると述べ，岡本はネズミの肝内亜鉛を組織化学的にしらべ癌を移植した初期には肝内に亜鉛を証明したが，癌が成育すると肝内亜鉛はもはや証明できなかつた。Tupper³⁸⁾等は乳腺腫瘍をもつたハツカネズミにZn⁶⁵を種々の間隔をおいて注射すると，Zn⁶⁵は腫瘍部には正常乳腺より明かに有意の増加を来すが，肝，腎，肺，皮膚等のZn⁶⁵量は健常ハツカネズミのそれと大差のないことを認めている。悪性腫瘍患者の肝組織の亜鉛量は，未だ癌浸潤をみとめないような肝から敢て試料をとることが患者の予後に好ましくない影響を及ぼすことを慮つて，その追究を断念した。腸管からイオンの形で吸収された亜鉛は大部分直腸，十二指腸，胆汁，唾液を経て尿中に排泄される。私は単に尿中に排泄される亜鉛量を測定したが，尿中に排泄される亜鉛量が摂取亜鉛量に影響されるのに反し尿中排泄亜鉛量は食餌中の亜鉛量の多少にかかわらず略々一定^{31b)}しているから，悪性腫瘍患者の尿中亜鉛量の消長を知れば，亜鉛代謝の一端をうかがい得のではないかと考えたのである。Fairhall⁹⁾は健常人の尿中亜鉛量は5～19.7mg/dayであるが，亜鉛の含量が特に豊かな牡蠣（26～229.8mg/kg）をたべた後では

尿中亜鉛量は一過性に69.8mg/dayにも増えるといつてゐる。Drinker⁷⁾等は亜鉛の特に豊富な酵母（414.8mg/kg），牡蠣（26～229.8mg/kg）糠（139.2mg/kg）トーモロコシ（25.2mg/kg）ゼラチン（27.4mg/kg）で調製した特別食を人に与えたが，普通食グループの尿中亜鉛量0.89mg/day，尿中9.80mg/dayに較べて，特別食グループの尿中には198.25mg/dayの亜鉛の排出をみたが，尿中への亜鉛排出は正常食グループと大差を認めなかつた。Mc Cance¹⁹⁾は摂取亜鉛の殆んどが尿，尿中に排泄され，その尿中排泄量は常に1日0.3～4mgであつて一定しており，亜鉛を静脈内に注射した場合でも尿中排出亜鉛量は常に変らなかつたという。しかしアルブミン尿のある患者は健常人の約7倍の尿中亜鉛の排出がある。健常人の尿尿中へ24時間に排出される亜鉛の量は，Weitzel⁴¹⁾は尿中3～19mg，尿中0.6～1.6mgといい，Batchelor，Fehnel，Thomson，Drinker³⁹⁾等は尿中2.67～19.5mg，尿中0.75～1.75mgと報告している。私の成績では24時間の尿中排出亜鉛量は0.45～1.122mg，平均0.752mgであるが，その値の動揺は極めて大きい。Fairfall⁹⁾は腎炎，尿毒症，十二指腸潰瘍，結核，糖尿病等の各種疾患に於ける尿中排出亜鉛量を健常人のそれと対比検討したが，腎炎，十二指腸潰瘍，糖尿病等では略々正常と変りはないが3例の結核，4例の尿毒症では亜鉛量の増加を見ている。菅居³²⁾は癌12例，肉腫2例の尿中亜鉛量に就いて健常人より多量の亜鉛が排出されるといつてゐるが，同氏の尿中亜鉛量は24時間の全尿に就いての値ではなく，早朝1回の尿50mlに就いてであつて，尿中排出亜鉛の1日量の実体をうかがいえないように思う。私の成績では（表Ⅹ）図5)の如く腫瘍の大きい3例では尿中排出亜鉛量が若干減少の傾向にあるが，概ねその増減を認め難い。腎は肝に次で多量の亜鉛を含有し，家兎に種々の亜鉛塩類を経口的に投与すると，腎には亜鉛のかんりの増量が見られる³²⁾。亦家兎に肉腫を移植すると，10日前後では腎の亜鉛量は減少を示し，末期になると一般の臓器と共に亜鉛量は増加の傾向を示す³²⁾。即ち腎組織そのものに亜鉛の貯留増量が見られ，或は減少する事實は，Drinker⁷⁾やMc Cance¹⁹⁾等の実験で示された腎の選択的亜鉛排出調節作用の強さと共に，病的状態に於ける亜鉛排出量が他の尿中排泄物質とは軌を一にせず，尿中へ排出される亜鉛量は腎組織中の亜鉛量の大小や，血中亜鉛量の多少によつて簡単に増減するのではなく，ある限界迄は常に一定の量にあることを暗示している。

結 論

手術によつて確めえた悪性腫瘍患者の腫瘍組織、血液(血清、赤血球、全血)並びに尿中の亜鉛量をサチゾン法によつて定量し、各亜鉛量を臨床並びに病理検査の所見と対比検討した結果次の結論を得た。

- 1) 悪性腫瘍組織中の亜鉛量は、腫瘍の発生母地と考えられる健常組織中の亜鉛量に比較して、著明な増量が認められる。即ち癌腫では発生母地と考えられる健常組織亜鉛量の2倍内外、肉腫では10倍に増えている。
- 2) 悪性腫瘍組織中の亜鉛量は腫瘍細胞の分裂が旺なもの及び未分化の程度の強いもの程その増量は著しい。
- 3) 悪性腫瘍組織中の亜鉛量の増加とスベルミン量の増加との間には有意の相関が認められる。
- 4) 悪性腫瘍患者血清中の亜鉛量は健常人並びに非癌外科的疾患患者の血清亜鉛量に比較して著明な減少が認められる。
- 5) 悪性腫瘍患者の血清亜鉛量の減少と血中ヘモグロビン量並びに赤血球数の減少との間には相関が認められる。
- 6) 悪性腫瘍患者の血清亜鉛量の減少と血清コリンエステラーゼ値の減少並びにアルブミン量減少との間にも夫々相関が認められるが、血清グロブリン並びにアルカリ・フォスファターゼ値との間には夫々有意の

相関は認められない。

7) 対照とした非癌貧血患者の血清亜鉛量にも減少が認められるが、赤血球亜鉛量には著しい増加を認める。ところが癌貧血患者の血清亜鉛量の減少は非癌貧血患者の血清亜鉛量の減少より著明であるにもかかわらず、赤血球亜鉛量には非癌貧血患者にみられる様な著しい増加はみられない。

8) 悪性腫瘍患者の全血亜鉛量は健常人値より明かに減少しておつて、血清と赤血球との間に亜鉛の移行が若干認められる場合でも、血液中の亜鉛の絶対値は減少している。

9) 悪性腫瘍患者に見られる血清亜鉛量の減少は本質的なものであつて、腫瘍組織が増大、進展し、貧血肝機能障害の度を加えるにつれて、血清亜鉛量の減少も亦著しくなる。

10) 悪性腫瘍患者の尿中排出亜鉛量は、血清亜鉛量の著しく減少しているものでは若干の減少がみられるが、概ね有意の増減を認めない。

更に以上の結論の如く確認した悪性腫瘍患者の血清中の亜鉛量の減少と腫瘍組織中の亜鉛量の増加との因果関係に就いて若干の考察を加えた。

本稿の要旨は昭和30年7月3日第30回中国四国外科学会総会(米子市)、同年11月13日第78回近畿外科学会神戸市並びに昭和31年4月29日第56回日本外科学会総会仙台市に発表した。

文 献

- 1) Abels, J. C., Rekers, P. E., Binkley, G. E., Pack, G. T., et Rhoads, C. P.: Ann. Internal Med. **16**, 221, 1942.
- 2) 荒木正哉・三宅清雄・高岡譲次: 癌, **35**, 344, 1941.
- 3) Batchelor, R. P., Fehnel, J. W., Thomson, R. M. et Drinker, K. R.: J. Ind. Hyg., **8**, 322, 1926.
- 4) Cramer, W.: J. Physiol. (Brit) **50**, 322, 1916.
- 5) Cristol, P.: Bull. Soc. Chem. Biol. Paris, **5**, 23, 1923.
- 6) Delezenne, C.: Ann. Inst. Pasteur **33**, 68, 1919.
- 7) Drinker, K. R., Fehnel, J. W. et M. Marsh: J. Biol. Chem. **72**, 375, 1926.
- 8) Fairhall, L. T.: J. Biol. Chem. **70**, 495, 1926.
- 9) Fischer, H.: Wiss. Veroeffentl. Sie mens kongern., **4**, 158, 1925.
- 10) Fischman, Wm. H., Wayne, A., et Homburger, F.: Cancer Research **9**, 681, 1949.
- 11) 橋田雅人: 癌, **38**, 279, 1944.
- 12) 桶口助弘・五味誠: 日本医事新報 **1536**, 11, 1953
- 13) Hisaw, F. L., H. L. Fevdd et R. Greep: Am. J. Physiol. **17**, 68, 1936.
- 14) Hoch, F. L., et Vallee, B. L.: J. Biol. Chem. **181**, 295, 1949.
- 15) Keilin, D., et Mann, T.: Nature, **144**, 442, 1939.
- 16) Laura E. Krejci, Moris H. Ross, et Lueile Sweeny: Cancer Research **8**, 575, 1949.
- 17) Levi, A.: Arch. Farmacol. Sper. **46**, 189, 1929.
- 18) Maurice M. Black, Israe.: Cancer Research **7**, 818, 1947.
- 19) McCance, A. A., et Widdowson, E. M.: Biochem. J. **36**, 692, 1942.
- 20) Miyake, N.: Keijo J. Med. **4**, 247, 1933.
- 21) Morávek, W.: Z. Krebsforschg. **35**, 492, 1932.

- 22) 森茂樹・鈴江懐：実験腫瘍学 1 版，1935.
23) 牟礼一弥：京府医大誌. **46**, 35, 1949.
24) 緒林健治：山口医学 **5**, No. 2, 163, 1956.
25) Roche, Nguyen, Jean Marcellet, et Georges Desruisseaux.: Compt. Rend. Soc. Biol. **140**, 632, 1946.
26) Roffo, R. H.: Ref. in Ber. Physiol. **32**, 761, 1925.
27) Sehlottmann, H. et Rubenow, W.: Ebd. **36**, 120, 1932.
28) Simpson, B. T., et Marsh, M. C.: Ann. Surg. **93**, 169, 1931.
29) Strong, L. C., et Francis, L. D.: Arch. Pathol. **23**, 202, 1937.
30) Strong, L. C., et Francis, L. D.: Am. J. Cancer. **38**, 399, 1940.
31) 菅居正素：京府医大誌. **21**, 3, 1937.
32) 菅居正素：京府医大誌. **21**, 4, 1937.
33) 菅居正素：京府医大誌. **22**, 1, 1938.
34) 菅居正素：京府医大誌. **29**, 187, 1940.
35) 杉村隆・梅田真男・小野哲生：Gann, **47**, 87, 1956.
36) Taylor, A., et Pollack, M. S.: Cancer Research **2**, 223, 1942.
37) 徳岡俊次：a) Acta Schol. Med. Univ. Kioto. **27**, 241, 1950. 医学 **9**, 285, 1950. 日外会誌. **51**, 336, 1950. 最新医学 **9**, 889, 1954 b) 最新医学 **12**, 771, 1957.
38) Tupper, R. W. E. Watts, et Wormall, A.: Biochem. J. **59**, 264, 1955.
39) Vallee, B. L., et Gibson, J. G.: J. Biol. Chem. **176**, 435, 1948.
40) Vikbladh, J.: Scand. J. Clin. a. Labor. Invest. Suppl. 2, 1951.
41) Weitzel, A.: Zbl. Physiol. **28**, 766, 1914.
42) Woff, H.: Z. Krebsforsch. **3**, 95, 1905.
43) Wolff, H. P.: Biochem. Z. **320**, 291, 1950.
44) Wolff, H. P. et Amann, R.: Klin. Wschr. **29**, 316, 1951.
45) Wolff, H. P.: Verh. dtsh. ges. inn. Med. **53**, 461, 1952.
46) Wolff, H. P.: Klin. Wschr. **34**, 409. 1956.