

前立腺癌の尿中 Hydroxyproline の検討

長 田 尚 夫・井 上 武 夫・工 藤 治
黒 子 幸 一・吉 尾 正 治

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室（主任：井上武夫教授）

URINARY HYDROXYPROLINE IN
CARCINOMA OF THE PROSTATETakao OSADA, Takeo INOUE, Osamu KUDO,
Koichi KUROKO and Masaharu YOSHIO*From the Department of Urology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki
(Director: Prof. Takeo Inoue)*

Urinary hydroxyproline has been attracted attention as an early index of bony metastasis in carcinoma of the prostate. We estimated urinary hydroxyproline excretion in patients with carcinoma of the prostate and the following results were obtained.

(1) Hydroxyproline measurements in 24-hour urine samples of 23 normal male adults were done in order to determine the normal value.

The results indicated that 24-hour urinary hydroxyproline output was 30.7 ± 7.1 mg/day (mean $\pm$ SD) and 24-hour urinary hydroxyproline/creatinine ratio was 24.6 ± 3.7 mg/g (mean $\pm$ SD).

(2) Both 24-hour urinary hydroxyproline excretion and hydroxyproline/creatinine ratio were elevated in patients with carcinoma of the prostate with osseous metastasis when compared to those of normal male adults, patients with benign prostatic hypertrophy and patients with carcinoma of the prostate without osseous metastasis ($P < 0.01$).

(3) Both 24-hour urinary hydroxyproline excretion and hydroxyproline/creatinine ratio tended to decrease in patients with carcinoma of the prostate with osseous metastasis who were responding favorably to hormonal manipulation.

(4) Hydroxyproline and hydroxyproline/creatinine ratio in an early morning urine and a spot urine were well correlated with those in 24-hour urine, thus, an early morning urine or a spot urine could be the specimen.

This results presented here indicate that urinary hydroxyproline excretion may be a sensitive tumor marker of bony metastasis in carcinoma of the prostate.

は じ め に

前立腺癌の臨床において正確な stage（臨床的進展度）をすばやく決定することが重要である。それは治療法の適正な選択と適応を判断するさいに必須のことであるためである。

前立腺癌は早期より骨転移をきたしやすいことは周知の事実である。その診断には、骨 X線検査、骨シン

チグラフィー、酸性およびアリカル性フォスファターゼ測定、骨生検、骨髓吸引による細胞学的検査などがおこなわれている。それぞれ一長一短があり、確実に診断するには何種類かを組合わせて実施しているのが現状である。さらにすぐれた診断法の開発が望まれている。

最近、癌の骨転移に対する早期指標として尿中 hydroxyproline（以下 HP と略す）が注目されて興味

がもたれている。HP は体内の collagen に由来する。collagen の分解により、大半は proline を含む peptide の形で尿中に排泄され、一部は遊離の HP として排泄される。したがって尿中 HP は collagen 代謝に異常をきたす疾患の診断的価値が高い。生体の collagen の 2/3 は骨にあり、これは骨有機基質の 90% を占めている。ゆえに転移性骨疾患において尿中 HP の排泄増加が観察される。

前立腺癌は早期から骨転移を生じやすいので、尿中 HP 排泄量の測定が骨転移診断に役立つと考えた。そこで、その臨床的有用性について検討したので報告する。

対象および方法

対 象

聖マリアンナ医大病院および同東横病院を受診し、病理組織学的に前立腺癌と診断された 30 例を対象とした。

このうち、23 例は研究期間中に新患として受診したもので、未治療群に分類した。残る 7 例はすでに治療中のもので、これに前者の 23 例のうち治療を開始して追跡した 15 例を加えた合計 22 例を治療群として分類した。そして、これを治療が奏効している有効群 19 例と、治療が無効となった末期癌群 3 例とに二分した。また、前立腺癌 30 例中、骨転移を有するもの 17 例、認められなかったもの 13 例であった。骨転移の有無は、骨 X 線検査（骨盤、脊椎、肋骨、胸骨は全例におこない、その他の骨は適宜加えた）および骨シンチグラフィ（ $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 用いた）により診断し、そのいずれかまたは両者が陽性であったものを転移ありと判定した。治療法については、ホルモン療法を原則とし、全例除手術をおこない、エストロゲン剤を投与した。（使用製剤はジェチルスチルベステロール 2 磷酸ナトリウム、ヘキサステロール、ときにはゲスターゲン製剤である酢酸クロルマジノンを用いた。）症例により放射線療法、化学療法を併用したものもある。

そして、前立腺肥大症 23 例、および正常成人男子 23 例を対照群として比較した。前者は全例病理組織学的に診断を確定したものである。

尿中 HP 測定法

Prockop 法（1960¹⁾、1961²⁾、1967³⁾）を用いた。その原理はクロラミン T を用いて酸化させた生成物をトルエンで抽出して定量するものである。1 μg の HP 定量が可能であるといわれている。その測定操作を Fig. 1 に示す。おもな手順は検体尿に 6N 塩酸を等量混和後、120°C、15 時間加水分解をおこなう。蒸留水

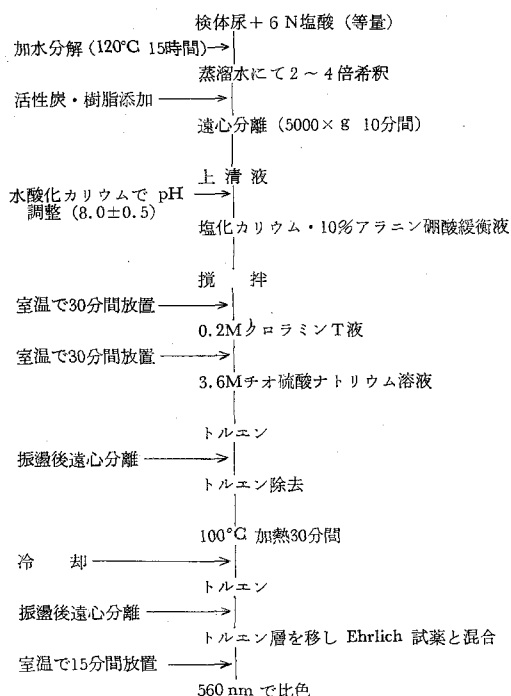


Fig. 1. Assay of urinary hydroxyproline

で希釈して活性炭、樹脂を加え遠心分離後、上清液の pH を水酸化カリウムで 8.0 に調整してから、飽和塩化カリウム、10% アラニン、磷酸緩衝液を加えて室温に 30 分放置し、0.2M クロラミン T 液を加え酸化させる。30 分後 3.6 M チオ硫酸ナトリウムで反応を停止させる。ついでトルエンを加え、振盪、遠心沈澱後、トルエンを捨て、100°C、30 分加熱し、冷却後、トルエンで抽出し、これに Ehrlich 試薬を加え、室温 15 分放置後、560 nm で比色する。

尿中 creatinine 測定法 (Cr と略す)

Folin-Wu 法による。

採尿法

検体採取のための採尿法は次の 3 種類である。

1. 24 時間尿
2. 早朝尿：早朝起床時排尿検体である。
3. 随意尿：昼間の廻診時または外来診察時の排尿検体である。

いずれも採尿後ただちにプラスチック容器に密栓して -20°C 凍結保存し、すみやかに測定に供した。

成 績

A. 基礎的検討

1. 本測定法による HP の標準曲線は直線性を示した。

2. 尿に HP を内部標準液として加えた場合の標準曲線も直線性を示した。

3. 同一測定内での再現性は13.1%と良好であった。

B. 臨床的検討

1. 1 日尿 HP 中排泄量 (24 hHP と略す)

(1) 正常成人男子

正常成人男子23例の 24 hHP は Fig. 2 に示す。その mean $\pm$ SD は 30.7 ± 7.1 mg/day で、最高値は 47.6, 最低値は 18.3 mg/day である。

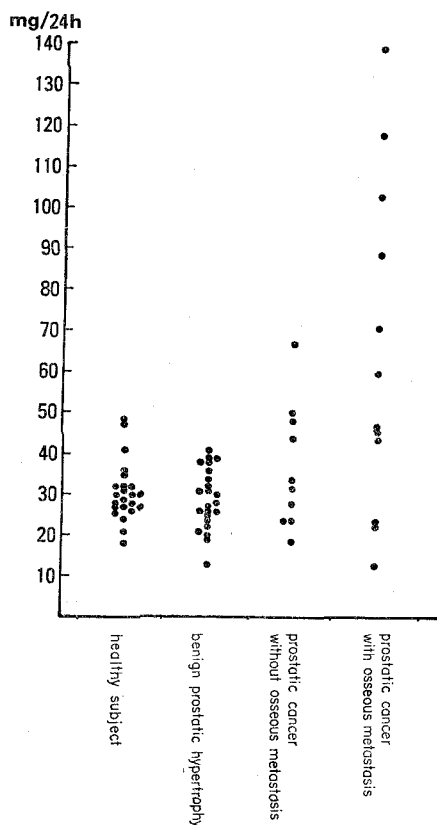


Fig. 2. Urinary hydroxyproline excretion in benign prostatic hypertrophy patients and untreated prostatic cancer patients with and without osseous metastasis (24-hour hydroxyproline (mg/day))

(2) 前立腺肥大症患者

前立腺肥大症患者23例の診断確定時治療における 24 hHP は Fig. 2 に示す。その mean $\pm$ SD は 28.9 ± 7.4 mg/day で、最高値は 41.4, 最低値は 13.0 mg/day である。

(3) 前立腺癌患者

① 骨転移が認められない前立腺癌患者10例の診断確定時治療前における 24 hHP は Fig. 2 に示す。その mean $\pm$ SD は 38.2 ± 14.8 mg/day である。最高値は 67.4, 最低値は 18.9 mg/day である。

② 骨転移を有する前立腺癌患者12例の診断確定時治療前における 24 hHP は Fig. 2 に示す。その mean $\pm$ SD は 64.7 ± 40.0 mg/day である。最高値は 139.0, 最低値は 13.3 mg/day である。

骨転移を有する前立腺癌患者群は、正常成人男子群、前立腺肥大症患者群、骨転移が認められない前立腺癌患者群のそれぞれよりも有意に増加していた ($P < 0.01$)。

(4) ホルモン療法中の前立腺癌患者

① 骨転移が認められない前立腺癌患者で、ホルモン療法が奏効している4例 (③—①の治療前患者と必ずしも同一症例ではない) の 24 hHP の mean $\pm$ SD は 36.1 ± 13.1 mg/day で、Fig. 3 に示す。

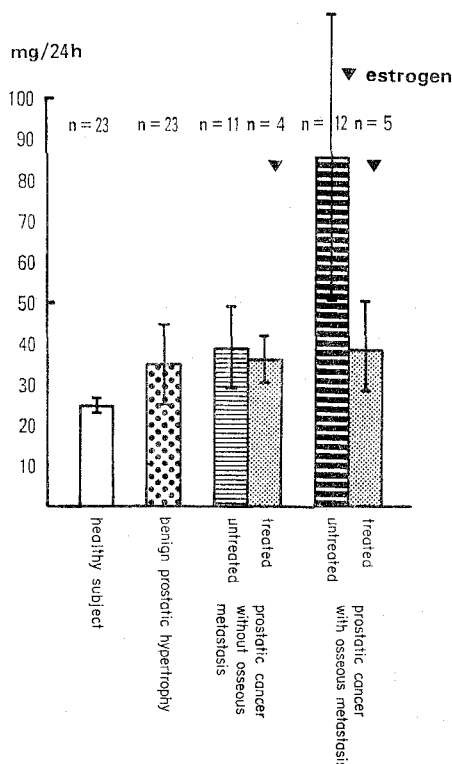


Fig. 3. Mean value of urinary hydroxyproline excretion in prostatic cancer patients with and without skeletal metastasis: Comparison of untreated cases to those treated with estrogen (24-hour hydroxyproline (mg/day))

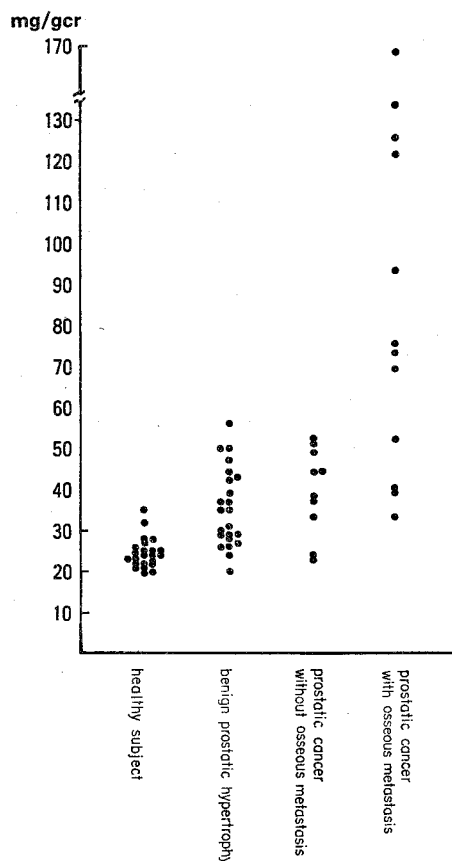


Fig. 4. Urinary hydroxyproline excretion in benign prostatic hypertrophy patients and untreated prostatic cancer patients with and without osseous metastasis (24-hour hydroxyproline/creatinine (mg/g))

② 骨転移を有する前立腺癌患者で、ホルモン療法が奏効している4例 (③—②の治療前患者と必ずしも同一症例ではない) の24hHPのmean±SDは33.5±7.2 mg/dayで、Fig. 3に示す。逆にホルモン療法が無効となって末期癌である5例の24hHPのmean±SDは65.4±21.0 mg/dayである。

2. 1日尿中HP排泄量/Cr排泄量(24hHP/Crと略す)

(1) 正常成人男子

正常成人男子23例の24hHP/CrはFig. 4に示す、そのmean±SDは24.6±3.7 mg/gである。最高値は35.2, 最低値は19.2 mg/gである。

(2) 前立腺肥大症患者

前立腺肥大症患者23例の診断確定時治療前の24hHP/CrはFig. 4に示す。そのmean±SDは35.3±

9.6 mg/gである。最高値は56.8, 最低値は19.8 mg/gである。

(3) 前立腺癌患者

① 骨転移が認められない前立腺癌患者10例の診断確定時治療前の24hHP/CrはFig. 4に示す。そのmean±SDは39.3±10.5 mg/gである。最高値は51.5, 最低値は22.6 mg/gである。

② 骨転移を有する前立腺癌患者12例の診断確定時治療前の24hHP/CrはFig. 4に示す。そのmean±SDは85.0±43.5 mg/gである。最高値は167.5, 最低値は33.2 mg/gである。

骨転移を有する前立腺癌患者群は、正常成人男子群、前立腺肥大症患者群、骨転移が認められない前立腺癌患者群のそれぞれよりも有意に増加していた($P < 0.01$)。

(4) ホルモン療法中の前立腺癌患者

① 骨転移が認められない前立腺癌患者で、ホルモン療法が奏効している5例 (③—①の治療前患者とは必ずしも同一症例ではない) の24hHP/Crのmean±SDは36.0±6.3 mg/gで、Fig. 5に示す。

② 骨転移を有する前立腺癌患者で、ホルモン療法が

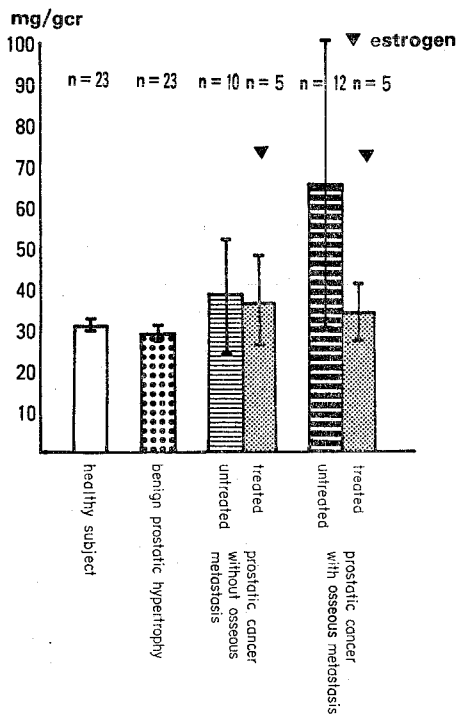


Fig. 5. Mean value of urinary hydroxyproline excretion in prostatic cancer patients with and without osseous metastasis: Comparison of untreated cases to those treated with estrogen (24-hour hydroxyproline/creatinine (mg/g))

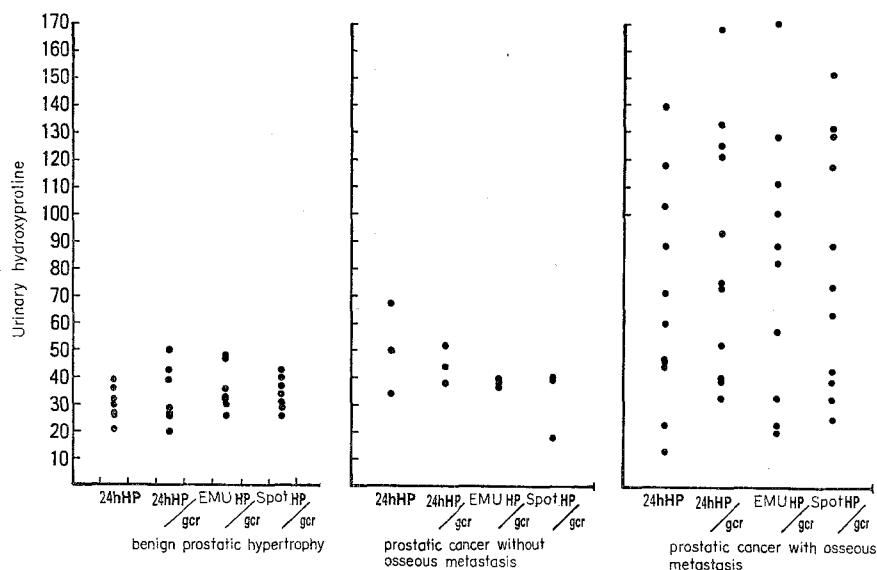


Fig. 6. Urinary hydroxyproline excretion expressed as output in mg/day and as output in mg/g creatinine in 24-hour urine, early morning urine (EME) and a spot urine sample

奏効している5例 (③—⑤) の治療前患者とは必ずしも同一症例ではない。) の 24 hHP/Cr の $\text{mean} \pm \text{SD}$ は $37.7 \pm 12.3 \text{ mg/g}$ で Fig. 5 に示す。逆にホルモン療法が無効となって末期癌である5例の 24 hHP/Cr の $\text{mean} \pm \text{SD}$ は $131.7 \pm 117.3 \text{ mg/g}$ である。

3. 24時間尿, 早朝尿, 随意尿による HP 排泄量/Cr 排泄量 (HP/Cr と略す)

同一時期における24時間尿, 早朝尿, 随意尿の3種類の採尿検体について HP/Cr を比較検討するとともに, 24 hHP と対比した。

(1) 前立腺肥大症患者

前立腺肥大症患者8例についてみると, 24 hHP, 24 hHP/Cr, 早朝尿 HP/Cr, 随意尿 HP/Cr の4項目についてプロットしたのが Fig. 6 である。いずれも 50 mg 以下で, 著しい高値を示したものはなかった。

(2) 前立腺癌患者

骨転移が認められない前立腺癌患者3例の診断時治療前の測定値と, 骨転移を有する前立腺癌患者11例の診断時治療前の測定値とを比較すると (Fig. 6), 4項目とも後者の方がバラツキが大きいこと, 著しい高値を示すものがみられることである。どの採尿法をとっても異常に高値を示すものは骨転移が存在していることとなる。

4. 24時間尿 HP/Cr と早朝尿 HP/Cr および随意尿 HP/Cr との相関性

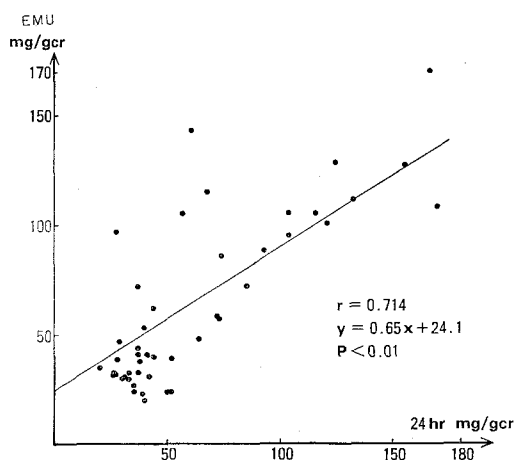


Fig. 7. Correlation between 24-hour and early morning urine (EMU) sample expressed as output in hydroxyproline mg/g creatinine

疾患の種類を問わず, 同一時期における24時間尿, 早朝尿, 随意尿の3種類の採尿検体についてのHP/Crを測定し, それぞれの相関性を調べた。

(1) 24 hHP/Cr と早朝尿 HP/Cr との相関性

47例について調べたところ, 相関係数 $r=0.714$ で, 両者の間にかなりよい相関が得られた ($P<0.01$) (Fig. 7)。

(2) 24hHP/Cr と随意尿 HP/Cr との相関性

34例について調べたところ、相関係数 $r=0.664$ で、両者の間にかなりよい相関が得られたが、早朝尿でのHP/Crの方が高い相関性が示された($P<0.01$)。

考 察

骨に転移をおこす悪性腫瘍として前立腺癌は最もポピュラーである。骨転移の有無は前立腺癌の治療方針を決めるうえで重要な意義をもっている。従来の検査法では必ずしも満足できるものではなかった。たとえば、X線撮影では30%以上骨基質が破壊されていないと明らかなではなく、血清フォスファターゼ測定ではfalse negativeがかなり認められている。骨シンチグラフィは鋭敏であるが骨転移以外の病変でも陽性となる。骨生検や骨髄吸引はルーチンにおこなうにくい。最近、前立腺癌骨転移のマーカーとしてHPの有用性が注目されている⁴⁻¹⁴。

前立腺癌患者の24 hHPを調べた報告では、ほとんどが骨転移を有するときには増加している。Pust¹¹はstage Dの $T_4N_{1-4}M_{1b-d}$ において多くの症例で増加しており、false negativeは少なく、stage Dでも $T_4M_{1-4}Mo$ では増加しているものが少なく、false positiveも少数で、stage CやB、それに非癌患者とも差が認められなかった。Bishop and Fellows⁵も骨転移を有する未治療癌では全症例で増加しており、逆に骨転移が認められない全症例に正常値であったので、他のマーカーよりも骨転移の有用な指標であると述べている。Harzmann⁶は90%の信頼性で骨転移の証明が可能であったという。Mundy¹⁰は骨転移を有する未治療癌では全例が正常域を越えており、骨転移を認めない症例のfalse positiveは20%のみであった。Heller⁸は骨転移を有する未治療癌の平均値は骨転移を認めないものよりも有意に増加しており、しかも後者は対照と相異を認めず、骨転移のスクリーニングテストとして最初におこなうと述べている。Harzmann⁶は骨転移を有するものの90%以上に増加を証明した。

一方、前立腺癌患者の24 hHP/Crでも骨転移診断の有用性が論じられている。Mooppan¹³は骨転移を有する前立腺癌では骨転移を認めないものと明らかに有意差を認め、しかも後者は前立腺肥大症と相異がなく、false negative, false positiveもみられなかった。骨転移の鋭敏なマーカーだと結論している。また、Bishop and Fellows⁵は骨転移を有するものは増加していることを観察している。

24 hHPと24 hHP/Crとの優劣については、両方で相異を認めないというものと、そうでないという意

見とがある。尿中HP排泄量は体内のすべてのcollagen量の影響をうけるので、体表面積、身長、体重などで補正する必要があるという考えがありAllison¹⁵によると尿中HPとCrとの比で表現すると体表面積で補正したこととなり、また正常値の範囲が狭くなると述べている。尿中Cr排泄はGFRとほぼ等価的意義を有し、1日の排泄量は一定している。Guzzo¹⁶、Mooppan¹³が24 hHP/Crの方が有用であるという理由として明らかな日差変動がないことをあげていることは肯定できる。われわれの成績でも24 hHP/Crの方が24 hHPよりも正常成人男子群での変動巾が小さかった。しかも早朝尿や随意尿との成績と比較するためには24 hHP/Crの方が理論的であると考えている。

一方、尿中HPの正常値は多少の測定方法の違いはあるが、文献上次のように記載されている。24 hHPでは、Bishop and Fellows⁵ 15~43 mg/day, Kontturi⁴ 15~60 mg/day, Mundy¹⁰ 15~45 mg/dayである。24 hHP/Crでは、Mundy¹⁰ 39 mmol/mol Cr以下、正常人ではないが対照とした前立腺肥大症でMooppan¹³ 25.8±2.8 mg/gである。われわれの成績もこれとほぼ一致しており、正常成人男子では変動巾が比較的狭いと考えている。また、年齢による相異については、Hellers⁸によると男子では青壮年と老年との間に差が認められていないので、われわれの成績もとくに年齢層による考慮は必要ないと考えている。

前立腺癌に対する治療の予後判定因子としてHPが有用であるという報告もなされている。一般に尿中HP排泄は治療によって減少するといわれている。Heller⁸はエストロゲン療法によって骨転移を有するものも認めないものもいずれも治療癌は未治療癌よりも有意に減少したことを報告している。Bishop and Fellows⁵はホルモン療法や放射線療法が有効なときは減少し、その正常化は症状の寛解に相関していることを確め、逆に増加したものは治療が奏効しなかった。連続的な測定は治療に対する効果を予知できるとしている。Mooppan¹³も同意見で、stage Dでホルモン療法が奏効すると減少するので、予後の指標となると述べ、Pust¹¹もホルモン療法をおこなっても増加するのは、治療が奏効しないか病変が進行していることを示しているとしている。自験例では長期間にわたる追跡が充分でないため推計学的に結論を出すことができなかったが、骨転移を有する癌で治療が奏効しているものはやはり減少の傾向がみられた。さらに連続的な検索により解明されなければならない

い。

False positive に関して Pust ら¹¹⁾は食事の影響、蓄尿の不正確、さらに明らかにされない疾患（とくに骨疾患）の存在により、尿中 HP 排泄を増加させるとしている。前立腺癌患者は高齢者であるから、24時間尿を正確に採取しにくいこと、採尿前に gelatin の多い食事を控えるという注意が守られにくいことが問題となる。とくに外来患者では正確さをチェックすることはできない。両者の欠点を除いて、より簡単な検査法として早朝起床時第1回尿を検体として検討してみた。Powles ら¹⁷⁾は食事性 gelatin の日差変動は少ないもので、一晚禁食しただけでよいとしており、おそらく尿中排泄に対する食事摂取の影響が長続きしないためと述べている。Mundy¹⁰⁾は骨転移を有する未治療癌では早朝尿 HP/Cr が増加していて、骨転移が認められないものと異っていた。そして、治療中の癌ではそれが正常範囲内のものと増加しているものとがあり、後者はすべて臨床的に病態が進行していた。どちらも他の検査より早くから変動するという。そこで早朝尿 HP/Cr が 24 hHP よりも正確であると結論している。また、一回の随意尿で測定した HP/Cr は 24 hHP と同じように有用だったという Guzzo ら¹⁶⁾、Powles ら¹⁷⁾の報告もあり、ともに24時間にわたる採尿を必要としないという利点がある。われわれの成績から早朝尿 HP/Cr と 24 hHP/Cr とはよい相関を示しているため、検討の価値がある。

しかし、尿中 HP は collagen のターンオーバーの指標であって、癌に特異的なものではない。骨病変においても良性、悪性にかかわらず骨形成または骨吸収の過剰状態をみるのであって、いろいろな病態で尿中 HP 排泄は増加する。そして外因性の collagen の影響も受ける。食事性のもの、とくに gelatin が問題となる。藤島ら¹⁸⁾の研究では厳密には食事の規制をおこなう必要があるが、通常では普通食で可能であると述べており、Mundy¹⁰⁾の研究も食事制限をおこなわずになされてきれいな成績を得ている。われわれも大学病院栄養部に調べて貰ったが、食事の collagen や gelatin 量の日差変動は少ないということであった。事実、正常成人男子でのわれわれの成績はいろいろな環境におかれているにもかかわらず、バラツキが少なく、食事の関与が少ないものと考えている。

以上、尿中 HP 排泄量測定は前立腺癌の骨転移診断の1つとして臨床的に有用である。また、前立腺癌に対する治療効果の判定や予後の推測のパラメーターとしても利用しうる可能性がある。今後さらに症例を重ねるとともに、臨床経過を追跡することによって、前

立腺癌骨転移の臨床的評価を検討することになっている。

結 語

尿中 HP が骨転移に対する早期指標として注目されているので、前立腺癌について臨床的に検討し、次の成績を得た。

1) 正常成人男子23例について調べ、正常値を検討した。24 hHP は 30.7 ± 7.1 mg/day (mean $\pm$ SD), 24h HP/Cr は 24.6 ± 3.7 mg/g (mean $\pm$ SD) であった。

2) 前立腺癌を骨転移(+)と骨転移(-)とに分けて、診断確定時、治療前値でみると、骨転移(+)前立腺癌群では 24 hHP および 24 hHP/Cr の両者とも、正常者群、前立腺肥大症群、骨転移(-)前立腺癌群のいずれよりも増加していた ($P < 0.01$)。

3) ホルモン療法が奏効している骨転移(+)前立腺癌群では 24 hHP および 24 hHP/Cr の両者とも、減少の傾向を示していた。

4) 採尿検体として、24時間尿のほかに、早朝尿、随意尿について HP/Cr を検討したところ、比較的よい相関が得られ、代わりうる可能性が推測された。

以上の成績から、尿中 HP 測定は前立腺癌骨転移診断の1つとして有用であることが示唆された。

(本論文の要旨は第69回日本泌尿器科学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Prockop DJ and Udenfriend S: A specific method for analysis of hydroxyproline in tissues and urine. *Analyt Biochem* **1**: 228-239, 1960
- 2) Prockop DJ and Sjoerdsma A: Significance of urinary hydroxyproline in man. *J Clin Invest* **40**: 843-849, 1961
- 3) Prockop DJ and Kivirikko KJ: Relationship of hydroxyproline in urine to collagen metabolism. *Annals Inter Med* **66**: 1243-1266, 1967
- 4) Kontturi MJ, Sotaniemi EA and Larmi TK: Hydroxyproline in the early diagnosis of bone metastases in prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* **8**: 91-95, 1974
- 5) Bishop MC and Fellows GS: Urine hydroxyproline excretion — a marker of bone metastases in prostatic carcinoma. *Brit J Urol* **49**: 711-716 1977
- 6) Harzmann R und Bichler KH: Derzeitiger

- Stand der Diagnostik und Stadienzuordnung des Prostatakarzinomas. *Med Klin* **72**: 1649-1654, 1977
- 7) Guarino A, Comar OB, Taccone W et Cicalese V: Escrezione dellidrossiprolina urinaria nelle malattie dell'apparato urinario. *Arch Sc Med* **136**: 249-254, 1979
- 8) Heller W, Harzmann R, Bichler KH and Schmidt K: Urinary hydroxyproline in healthy patients and in prostate patients with and without bone metastases. *Curr Probl Clin Biochem* **9**: 249-256, 1979
- 9) Jacobi GH: Labordiagnostische Möglichkeiten beim Prostatakarzinoma. *Urologe A* **18**: 311-315, 1979
- 10) Mundy AR: Urinary hydroxyproline excretion in carcinoma of the prostate. A comparison of 4 different modes of assessment and its role as a marker. *Brit J Urol* **51**: 570-574, 1979
- 11) Pust R, Rost A, Weidner W und Rothauge CF: Zur Wertigkeit der Hydroxyprolin-(HPA) Ausscheidung in Urin bei Patienten mit Prostatakarzinom. *Z Urol Nephrol* **73**: 159-170, 1979
- 12) Javadpour N: Tumor markers in urologic cancer. *Urology* **16**: 127-136, 1980
- 13) Mooppan MMU, Wax SH, Kim H, Wang JC and Tobin MS: Urinary hydroxyproline excretion as a marker of osseous metastasis in carcinoma of the prostate. *J Urol* **123**: 694-696 1980
- 14) Catalona WJ and Menon M: New screening and diagnostic test for prostate cancer and immunologic assessment. *Urology* **17**: 61-65, 1981
- 15) Allison DJ, Walker A and Smith QT: Urinary hydroxyproline: creatinine ratio of normal humans at various ages. *Clin Chim Acta* **14**: 729-734, 1966
- 16) Guzzo CE, Pachas WN, Pinals RS and Krant MJ: Urinary hydroxyproline excretion in patients with cancer. *Cancer* **24**: 382-387, 1969
- 17) Powles TJ, Rossert G, Leese CL and Bondy PK: Early morning hydroxyproline excretion in patients with breast cancer. *Cancer* **38**: 2564-2566, 1976
- 18) 藤島妙子・岡部紘明・野間昭夫: 尿中ハイドロキシプロリン定量法に関する検討. *臨床病理* **23**: 815-818, 1978

(1981年7月14日受付)