

## 泌尿器疾患における血清フコースの動態

—悪性疾患を中心として—

東海大学医学部泌尿器科学教室（主任：河村信夫教授）

村上 泰秀\*・白水 幹・川嶋 敏文

長田 恵弘・木下 英親・河村 信夫

## KINETICS OF SERUM FUCOSE IN UROGENITAL DISEASES

—WITH SPECIAL REFERENCE TO MALIGNANT DISEASES—

Yasuhide MURAKAMI, Miki SHIRAMIZU, Toshifumi KAWASHIMA,

Yoshihira NAGATA, Hidechika KINOSHITA and Nobuo KAWAMURA

From the Department of Urology, School of Medicine, Tokai University, Isehara, Japan

(Director: Prof. N. Kawamura)

Serum fucose is known to increase in malignant diseases. we measured the serum fucose of the patients with urogenital diseases, and found that the level of serum fucose was elevated beyond the normal limit in patients having progressed stage of tumors, pyelonephritis, marked inflammation such as prostatitis and in patients within 1 month postoperation.

Patients having cancerous cachexia had distinctly elevated serum fucose while patients having prostatic cancer sometimes had normal serum fucose even in the progressive stage of cancer.

In general, the elevation of serum fucose correlated with that of the erythrocyte sedimentation rate.

**Key words:** Urological malignancy, Urological inflammation, Serum fucose

## はじめに

フコースは六単糖の一種で, methylpentose であり自然界では海草などに存在するが, 哺乳動物の体組織内には微量にしか存在しない。しかしながら, 癌などの発生で生体の糖代謝過程に異常が生ずるとその量が増してくる。人体でも悪性腫瘍や炎症のときに, 血中または組織中にこの物質が増加してくることがあり, とくに乳癌では著明である。今回われわれは血中のフコースを測定することが, 泌尿器科的な癌の早期発見と治療効果の判定につながるかいなかを検討した。

## 対象と方法

1980年12月より1981年7月までに当院泌尿器科を受診した患者117名を対象にした。とくに癌または癌の疑

いのある患者を中心に, 血清中のフコースを測定した。

測定方法を Fig. 2 に示す。吸光度の差により血清中の他の糖類と区別できる。

悪性腫瘍患者57例, 対象として良性疾患々々者60例について血清フコースを測定した (Table 1)。

血清フコースの測定は Winzler により modify された Dishe and Shettles<sup>1)</sup>の方法によった。早朝空腹時に採取した静脈血血清 0.1 ml に95% ethanol 1 ml を加え 3,000 rpm で20分間遠心し, 上清を捨て, 沈澱物を95% ethanol で遠心洗浄する。沈澱物を 0.1 N NaOH 3 ml 中に溶解し, その溶解液 1 ml に 4.5 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 液を徐々に加え, 加冷しながら混和する。混和後, 沸騰水浴中に 3 分おき, 流水で冷却する。サンプルは 2 等分し, 一方に 3% シスチン 0.1 ml を加え混和し, 他方には control として蒸留水 0.1 ml を加え混和する。両方の検体を90分室温放置し, 日立

\* 現：清水市立清水総合病院泌尿器科

double beam 分光々度計 (型式124形) で 396 nm および 430 nm の吸光度を読みフコース濃度を算出した。算出式を Fig. 3 に示す。

また, 大部分の症例では, 採血時の溶血などでの誤差を最小限にするため Biuret 法<sup>2)</sup>を用いて同時に血

清蛋白値を測定し, 1 mg の蛋白量当りに換算している。

悪性腫瘍の病期分類は Karnofsky<sup>3)</sup> の performance status をもとにおこなった (Table 2). 悪性腫瘍57例をA~Cに分類し, 各病期における血清フコース値を比較した。

フコース採血時に種々の血液生化学的検査, 一般検査も施行した。

## 結 果

悪性腫瘍と良性疾患についての測定値を, Table 3, 4 に示す。良性疾患では蛋白量で比較するとフコース値は  $1.9 \pm 0.4 \times 10^{-3}$  mg/mg protein であり, 急性炎症性疾患とほかの疾患にわけると炎症では  $2.5 \pm 0.4$ , その

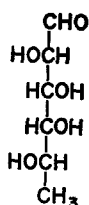


Fig. 1. Structure of L-fucose

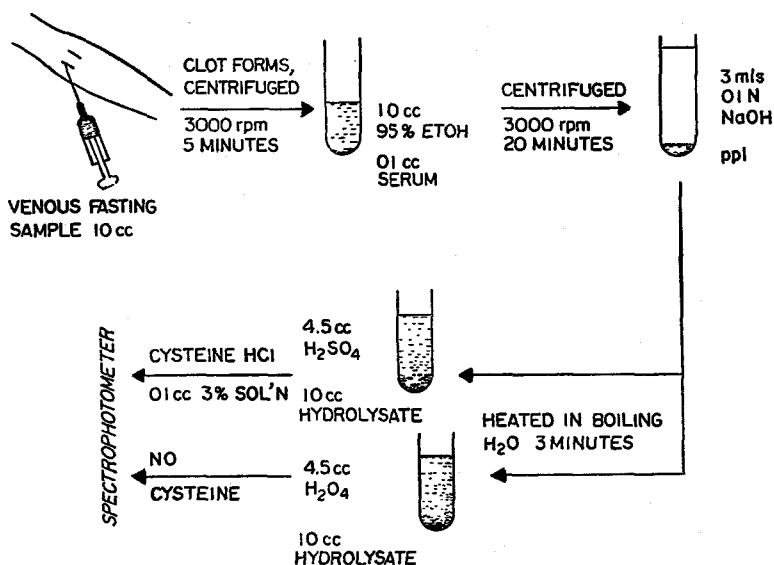


Fig. 2. Fucose の測定

Table 1. 対象患者の疾患と男女別例数

| Malignant cases                               |           | Benign cases                                  |           |
|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|
| < 46 male<br>11 female<br>age 28-92 (mean 66) |           | < 46 male<br>14 female<br>age 15-85 (mean 53) |           |
| Tumor type                                    | No. cases | Disease                                       | No. cases |
| Bladder                                       | 21        | Pyelonephritis                                | 8         |
| Prostate                                      | 19        | Urolithiasis                                  | 9         |
| Renal pelvis<br>or ureter                     | 7         | Pyelonephritis<br>+ Urolithiasis              | 5         |
| Renal parenchyma                              | 5         | Benign prostatic<br>hypertrophy               | 20        |
| Testis                                        | 3         | Acute epididymitis                            | 5         |
| Penis                                         | 2         | Prostatitis                                   | 3         |
| Total                                         | 57        | Others                                        | 10        |
|                                               |           | Total                                         | 60        |

$$\frac{(O.D. \text{ of A at } 396m\mu - O.D. \text{ of A at } 430m\mu) - (O.D. \text{ of B at } 396m\mu - O.D. \text{ of B at } 430m\mu)}{(O.D. \text{ of S at } 396m\mu - O.D. \text{ of S at } 430m\mu)}$$

$$\times 12 = \text{mg of fucose / 100 ml of serum}$$

OD = optical density, A = the unknown sample with cysteine,  
B = the unknown sample without cysteine, S = the standard, and  
12 = dilution factor

Fig. 3. フコース濃度の算出式

Table 2. Karnofsky's performance status

| grade      | status of patient                                                |
|------------|------------------------------------------------------------------|
| 80 - 100 % | capable of normal activity without — A<br>care                   |
| 50 - 70 %  | capable of ambulation but needs to — B<br>stay at home with care |
| 10 - 40 %  | incapable of normal activity and — C<br>hospital life required   |
| 0 %        | in death                                                         |

Table 3. Mean serum fucose value of malignancies

| Tumor type                | Mean serum fucose<br>value<br>mg/100ml serum | No.<br>Cases | Mean serum fucose<br>value<br>$\times 10^{-3}$ mg/mg protein | No.<br>Cases |
|---------------------------|----------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------|--------------|
| Bladder                   | $12.6 \pm 2.3$                               | 21           | $1.8 \pm 0.4$                                                | 20           |
| Prostate                  | $12.4 \pm 2.4$                               | 19           | $1.7 \pm 0.3$                                                | 13           |
| Renal pelvis<br>or ureter | $13.7 \pm 2.4$                               | 7            | $2.0 \pm 0.3$                                                | 7            |
| Renal parenchyma          | $16.0 \pm 3.4$                               | 5            | $2.4 \pm 0.4$                                                | 5            |
| Testis                    | $11.3 \pm 2.6$                               | 3            | $1.7 \pm 0.4$                                                | 3            |
| Penis                     | $10.7 \pm 1.0$                               | 2            | $1.5 \pm 0$                                                  | 2            |
| Total                     | $12.8 \pm 2.6$                               | 57           | $1.9 \pm 0.4$                                                | 50           |

Table 4. Mean serum fucose value of benign diseases

| Diseases                         | Mean serum fucose<br>value<br>mg/100ml serum | No.<br>Cases | Mean serum fucose<br>value<br>$\times 10^{-3}$ mg/mg protein | No.<br>Cases |
|----------------------------------|----------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------|--------------|
| BPH                              | $12.1 \pm 2.2$                               | 20           | $1.8 \pm 0.3$                                                | 14           |
| Pyelonephritis                   | $11.9 \pm 1.9$                               | 8            | $1.7 \pm 0.3$                                                | 5            |
| Urolithiasis                     | $11.7 \pm 1.4$                               | 9            | $1.8 \pm 0.2$                                                | 8            |
| Urolithiasis<br>+ Pyelonephritis | $15.5 \pm 2.3$                               | 5            | $2.3 \pm 0.4$                                                | 5            |
| Acute epididymitis               | $12.4 \pm 2.2$                               | 5            | $1.8 \pm 0.4$                                                | 5            |
| Prostatitis                      | $14.3 \pm 3.7$                               | 3            | $2.2 \pm 0.5$                                                | 3            |
| Others                           | $11.3 \pm 1.5$                               | 10           | $1.4 \pm 0.3$                                                | 9            |
| Total                            | $12.6 \pm 2.7$                               | 60           | $1.9 \pm 0.5$                                                | 49           |
| Acute inflammatory<br>diseases   | $16.4 \pm 2.2$                               | 11           | $2.5 \pm 0.4$                                                | 10           |
| Others                           | $11.8 \pm 2.0$                               | 49           | $1.7 \pm 0.3$                                                | 39           |

他は $1.7 \pm 0.3$ であり，急性感染症では高くなることが知られる．いっぽう，悪性腫瘍では，total  $1.9 \pm 0.4$ で，とくに腎実質の腫瘍では $2.4 \pm 0.4$ である．したがって，フコースは尿路の急性炎症性疾患と腎の悪性腫瘍例で上昇することが知られる．

このような傾向を示すものとして，まず血沈値が考えられよう．そこで血清フコース値と血沈値を良性お

よび悪性疾患の2群についてプロットし，その相関をしらべたところ，Table 5, 6 に示すごとく，両群間に $P < 0.01$ で相関々係がみとめられた．

フコース値 $13 \text{ mg/dl}$ を越えるものについて，血沈の1時間値が $40 \text{ mm}$ を越すものとの関連をみると，Fig. 4, 5のごとく，悪性疾患でも良性疾患でも，70%以上が，総計 (total) では73%が $40 \text{ mm/h}$ を越え

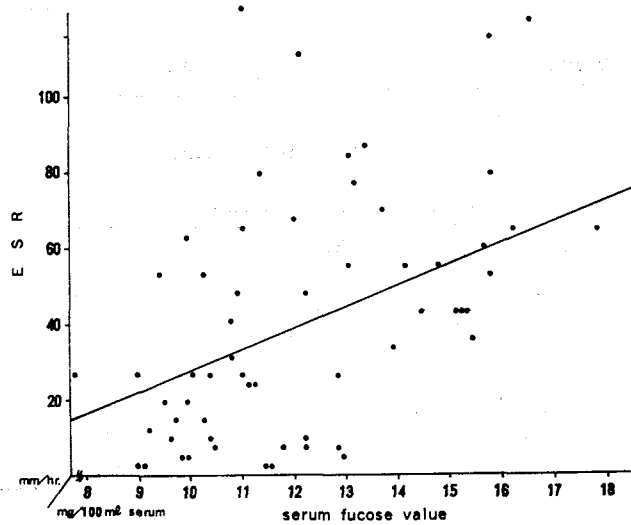


Fig. 4. Correlation between the serum fucose value and the erythrocyte sedimentation rate in benign cases correlation coefficient  $r = 0.4552$   $P < 0.01$

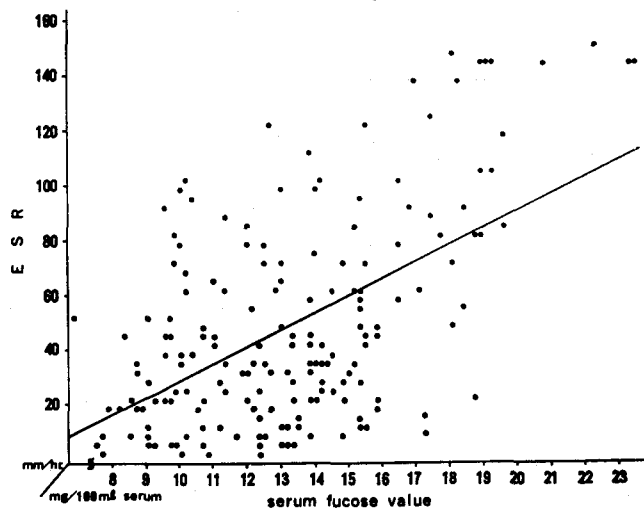


Fig. 5. Correlation between the serum fucose value and the erythrocyte sedimentation rate in malignant cases correlation coefficient  $r = 0.5449$   $P < 0.01$

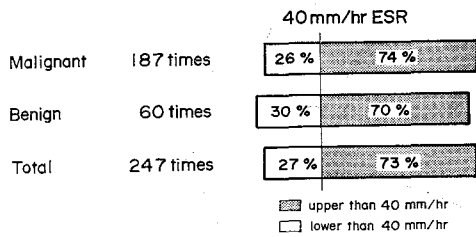


Fig. 6. Cases with over 13 mg/100 ml serum fucose value

ている。

つぎに、悪性腫瘍を Karnofsky の分類に従って A B C の 3 群にわけ (Fig. 6), 各群のフコース値をみたのが Fig. 7 である。病期が随行するにつれて、フコース値の高くなる傾向がみとめられるといえよう。

経時的にフコース値の変動を追った数例を図示する。第 1 例は 70 歳男性で急性腎盂腎炎と急性前立腺炎を合併し、発熱があって入院加療した例である (Fig. 8)。GOT, GPT は先行する治療のためか、すでに高く (drug induced hepatitis), 白血球数は 7,000 位であった。治療とともに GOT, GPT が下っていったが

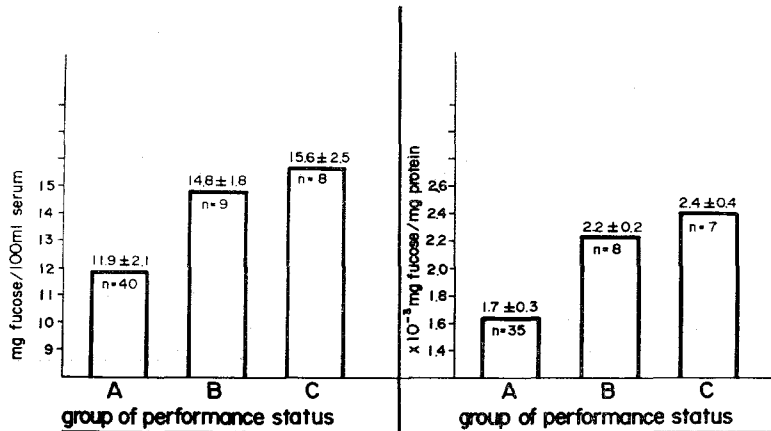
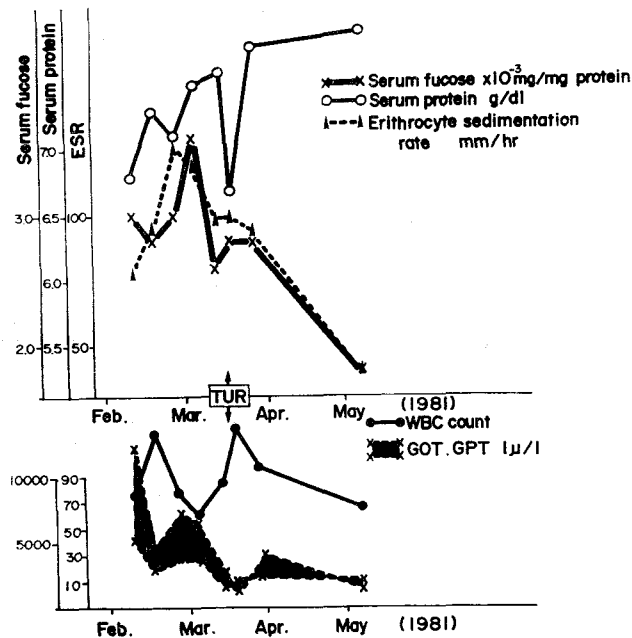


Fig. 7. Mean serum fucose value of A B C groups



M. Y. 70 y.o. male  
acute prostatitis+pyelonephritis

Fig. 8

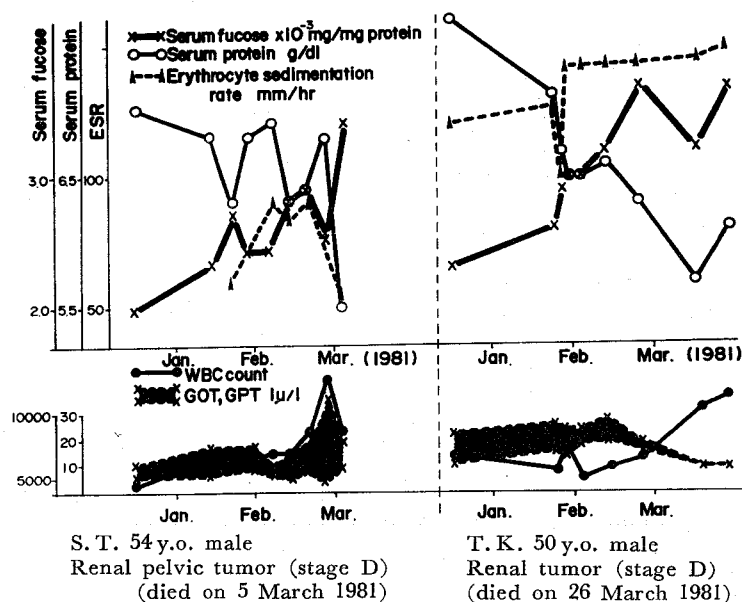


Fig. 9

血沈はしだいに上昇し、フコースはそれにすこし遅れてピークに達し、以後、正常に戻っている。途中で排尿困難のため経尿道的前立腺切除術を施行しているが、炎症消褪とともにフコース値の下った例である。

悪性腫瘍例のうち、54歳男性の腎盂腫瘍例、50歳男子の腎腫瘍例とともに stage D で死亡した例の経過を示す (Fig. 9)。ともに血沈亢進し、フコースも上昇してゆき、進行とともにさらに高くなる傾向がみられた。

## 考 按

血清フコースの正常値は、いろいろの文献により多少異なっている。Winzler<sup>4)</sup>によれば、 $8.9 \pm 0.6$  mg/dl serum, Macbeth and Bekesi<sup>5)</sup> は  $8.2 \pm 0.6$  mg/dl serum としている。われわれは健常人20例の血清フコース測定をおこなったが、平均値は  $9.7 \pm 1.5$  mg/dl serum とやや高かった。Rosato ら<sup>6,7)</sup>によれば 9-14 mg/dl を正常域とし、蛋白量に換算して  $3.35 \times 10^{-3}$  mg/mg protein を正常の上限としている。

血清フコースが悪性腫瘍の血清内マーカーとして使えるか、というのが本論文の主なるテーマである。フコースのマーカーとしての意義は、Wallack ら<sup>8)</sup>が発表しており、われわれはこのものの tumor マーカーとしての意義よりも、悪性腫瘍の経過の観察、治療効果の判定に対しての応用を考え、この測定を開始した。たしかに悪性腫瘍の進行度にしたがい、血清フコース値は高くなる傾向がみとめられたが、その傾向は感染

症についても同じであり、腫瘍に特異的なものではない。

いろいろの疾患における血清糖蛋白の変化は以前から報告されているが、なぜある疾患で血清糖蛋白値が上昇するのかは、病理学的にはあきらかにされていない。血清中で糖と結合する  $\alpha_2$ -グロブリンが主原因だとする説もある<sup>9)</sup>。乳癌についてはいろいろの血清糖蛋白の上昇と変動がみられることが報ぜられている<sup>10)</sup>。

われわれの得た値からみると、悪性腫瘍例と良性疾患例では平均値は変わらないが、悪性腫瘍のなかでは腎癌、腎盂尿管癌などの臨床的にも悪性度の高いものの血清フコース値が上昇しており、前立腺癌では比較的病期の進行したものも含まれているが、フコース値の上昇が小さいものもある。なお、この報告では膀胱、睪丸、陰茎の癌では病期の進行したものは含まれなかったため、これらの疾患のフコース値とその変動については不明である。

また、良性疾患例でも疾患の種類や患者の状態によりフコースの値は異なってくる。尿管結石と腎盂腎炎の合併例ではフコースの値は上昇し、前立腺炎でも上昇をみている。このことからみると、やはり急性炎症ではフコースの値が上昇すると判断でき、他の文献の報告とも一致する。

血沈値をフコースと同時に測定したのは悪性例で187回、良性例で60回あるが、相関係数は 0.5449, P value は 0.01以下で相関を示している。この理由はあきらかでないが、糖蛋白は血液凝固作用にも関与する

といわれているので、あるいは関連があるかもしれない。

また、Karnofsky の病期分類別のフコース値の変化をみてもわかるように、病期が進行するにつれてフコース値の上昇もいちじるしくなる。例示した2症例でも、進行癌で病期が進展してゆく過程での血清フコース値は徐々に上昇しているし、当然ではあるが血清蛋白値は下降している。

## 結 論

以上より次のごとく結論した。

1. 各種尿性器疾患患者の血清フコースを測定したところ
  - ①担癌患者の Stage の進行したもの
  - ②腎盂腎炎、前立腺炎などの炎症の著明なもの
  - ③術後の患者
 などでは正常より高値を示した。
2. 癌性悪液質に陥っているものはいちじるしい高値を示したが、前立腺癌では病期の進展は高度でも正常値のものがみとめられた。
3. 血清フコース値と血沈値は相関した。

本論文の内容は、第46回日本泌尿器科学会東部連合総会および、第5回アジア太平洋癌会議において発表した。

## 文 献

- 1) Disch Z and Shettles LB : A specific color reaction of methylpentoses and a spectro-

photometric micromethod for their determination. *J Biol Chem* 175: 595~603, 1948

- 2) 水野映二・仁科甫啓・北村元仕：血清総蛋白定量法の改良—界面活性剤による Biuret 反応の吟味。臨床病理 19: 427~430, 1971
- 3) Karnofsky DA : Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anti-cancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2: 709~712, 1961
- 4) Winzler RJ : Determination of serum glycoproteins., methods of biochem. Analysis 2: 279~311, 1955
- 5) MacBeth RAL and Bekesi JG : Plasma glycoproteins in various diseases states including carcinoma. *Cancer Res* 22: 1170~1176, 1962
- 6) Rosato FE and Seltzer MH: Serum protein-bound fucose and carcinoma of the female breast. *Am J Surg* 118: 61~64, 1979
- 7) Rosato FE, Wallack MK, Brown AS, Rosato EF, Rubin S and Johnson JL : Serum fucose as a monitor for recurrent malignancy. *J Surg Oncol* 10: 39~44, 1978
- 8) Wallack MK, Brown AS, Rosato EF, Ohnson JL and Rosato FE : Serum fucose as a monitor for recurrent malignancy. *Bull Internat de Chirurgie* 34: 449~502, 1975

(1983年1月21日受付)