

증식성 질환에서 뇨중 유리형 L-fucose의 진단적 유용성 평가

아주대학교 의과대학 임상병리학교실 및 소화기내과학교실*

전 희 선 · 곽 연 식 · 이 상 인*

Evaluation of Urinary Free L-Fucose as a Useful Marker for Rapidly Proliferating Lesions

Hee Sun Jeon, Yun Sik Kwak and Sang In Lee*

Departments of Clinical Pathology and Medicine*,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: L-fucose is a rare carbohydrate present at non-reducing ends of glycochains of glycoconjugate of plasma membrane. L-fucose is suggested to be related to some cancers and proliferative diseases. Thus this study has been conducted to elucidate the usefulness of urinary L-fucose as a marker for rapidly proliferating lesions.

Methods: Total 81 random spot urine samples were collected once from randomly selected inpatients in Ajou University Hospital of the following disease categories and number of patients: hepatoma 11, liver cirrhosis 18, upper gastrointestinal bleeding 6, hepatitis 8, pancreatitis 6, other carcinomas 14, pulmonary tuberculosis 8 and diabetes mellitus 10. Additional 22 random spot urine samples collected from healthy adult were used as normal control. These urine specimens were subjected to measurement of L-fucose and creatinine levels. The results were expressed as L-fucose $\mu\text{mol/g}$ of creatinine. The urinary L-fucose was determined using UFC test kit (TaKaRa, Japan) on Hitachi 7070 autoanalyzer. The principle of the measurement is enzymatic method using L-fucose dehydrogenase with NAD^+ . The Urinary creatinine was measured by Jaffe method on Hitachi 7070.

Results: The mean \pm standard deviation of L-fucose in urine established from the control group was $164 \pm 38.8 \mu\text{mol/gCr}$. The L-fucose levels were significantly elevated in the following diseases: hepatoma 301 ± 90.9 , liver cirrhosis 351 ± 90.9 , hepatitis 201 ± 58.8 , diabetes mellitus 315 ± 181.7 , carcinomas 289 ± 124.1 and pulmonary tuberculosis 350 ± 125.9 . The other disease groups did not show increase of urinary L-fucose.

Conclusion: Urinary L-fucose level appears to be elevated in cases associated with malignancy and wound healings. Thus it is a potential candidate as a marker for rapidly proliferating lesions. But it does not discriminate malignancy from benign condition.

Key Words: L-fucose, Urine, L-fucose dehydrogenase, Proliferating lesions, Malignancy

서 론

L-fucose(6-deoxygalactose)는 L-형으로 자연에 존재하
저자연락처: 전희선, (442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천
동 산 5, 아주대학교병원 임상병리과, Tel (0331) 219-5780

는 희귀한 당의 일종으로서 hepatoglycochains 복합체의
비환원 말단부에 존재한다^{1,2}. 이는 혈액형 항원 분자사
이에 message transfer 및 glycochain의 공급자 역할을 하
며², α -fetoprotein이나 CA 19-9 같은 종양표지자의 gly-
cochain에 붙으므로 발암이나 세포전이 현상에 관련이

있으리라 생각되고 있다^{1,3,4}. 또한 L-fucose의 대사가 각종 암과 증식성 질환에 관련이 있어 뇨중 유리형 L-fucose 배설이 정상인보다 증가한다는 보고^{1,5}가 있는 이후 L-fucose 대사작용과 발암작용과의 관련을 확인하려는 몇몇 연구들이 진행되고 있다⁶. 그러나 아직까지 L-fucose의 측정은 임상에서 이용된 적이 없으며 각종 암이나 증식성 질환과의 관련성에 대하여 자세히 밝혀진 것이 없는 실정이다.

최근 개발된 뇨중 유리형 L-fucose 측정법은 L-fucose dehydrogenase를 이용한 효소법으로 자동화된 화학 검사기기를 사용하여 정확하게 정량측정할 수 있으며², 특히 채취하기 쉬운 단회 소변만으로 빠르고 간편하게 측정할 수 있으므로 저자들은 뇨중 유리형 L-fucose가 각종 암이나 양성질환 중 창상 치유를 동반하는 증식성 질환의 진단에 유용한지 알아보하고자 본 연구를 시도하였다.

재료 및 방법

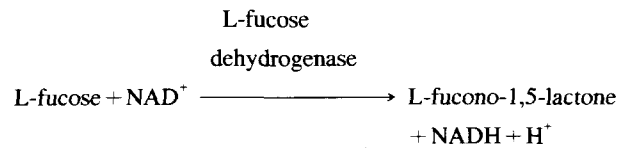
1. 대 상

본 연구의 대상은 1995년 9월에 본원 내과 병동에 입원했던 각종 질환 환자군 81명과 정상대조군 22명의 단회 소변을 무작위로 채취하였다. 환자군의 분포양상을 보면 간암 11명, 간경화증 18명, 위장관출혈 6명, 간염 8명, 췌장질환 6명, 당뇨 10명, 폐결핵 8명, 그리고 각종암 14명이었다. 정상 대조군은 건강검진을 받기 위하여 본원에 내원하였던 사람 중 모든 검사결과가 정상이었던 사람들로 제한하였다.

2. 방 법

단회소변의 creatinine의 측정은 Jaffe 반응을 이용하였고, 일본의 第一化學藥品회사 제품을 사용하여 HITA-CHI 7070으로 측정하였다.

L-fucose의 측정은 L-fucose dehydrogenase를 이용한 효소법으로 정량측정을 하였으며, 일본 TaKaRa회사 제품인 UFC test kit를 사용하였고 자동화된 화학 검사기기인 HITACHI 7070으로 측정하였다. 측정방법은 단회 소변 10 μl를 300 μl의 반응완충액과 혼합하고 37℃에서 5분간 방치한 후 흡광도 340 nm에서 측정(A1)하였고, 여기에 100 μl의 효소인 L-fucose dehydrogenase를 첨가한 후 위와 동일한 방법으로 다시 측정(A2)하므로써 아래의 반응에서 생성된 NADH 생성량을 측정하였다. 그리고 L-fucose에 의한 흡광도의 증가(ΔO.D.=A2-A1)를 계산하므로써 L-fucose의 농도를 산출하였다.



뇨중 유리형 L-fucose 측정치는 각각의 소변내 L-fucose(mmol/L) 농도에 creatinine(mg/dL) 농도를 보정해 준 μmol/gCr으로 표시하였다.

3. 통계 처리

통계처리는 SPSS통계방식에서 student t-test를 이용하였다.

결 과

1. 정상 대조군과 각종 환자군에서의 뇨중 유리형 L-fucose 측정치

정상 대조군에서 뇨중 유리형 L-fucose 측정치의 평균값과 표준편차는 164 ± 38.8 μmol/gCr이었고, 각종 환자군에서의 뇨중 유리형 L-fucose 측정치의 평균값과 표준편차는 Table 1에 나타나 있다.

2. 정상 대조군과 각종 환자군에서의 뇨중 유리형 L-fucose 측정치의 비교

뇨중 유리형 L-fucose 측정치 비교에서 정상 대조군

Table 1. Mean and standard deviation of free L-fucose levels excreted in urine of normal control and various diseases

	Number	Mean ± Standard Deviation (μmol/gCr)
Control	22	164 ± 38.8
Hepatitis	8	201 ± 58.8*
Pancreatitis	6	214 ± 63.2
UGI bleeding**	6	256 ± 150.7
Other cancers	14	288 ± 124.1*
Hepatoma	11	301 ± 90.9*
Diabetes mellitus	10	315 ± 181.7*
Tuberculosis	8	350 ± 125.9*
Liver cirrhosis	18	351 ± 90.9*

*P<0.05: Comparison of free L-fucose levels between control and each disease.

**UGI: upper gastrointestinal

에 비해 간암, 간경화증, 간염, 각종암, 당뇨 및 결핵 환자군에서 뇨중 유리형 L-fucose 측정치는 통계적으로 유의하게 증가되었다($P < 0.05$).

그러나 간염, 간경화증, 당뇨병, 폐결핵과 간암 및 기타암 환자군 사이의 뇨중 유리형 L-fucose 측정치는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며($P > 0.05$), 양성질환과 악성질환군간에도 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

고 찰

L-fucose는 glycoconjugate의 비환원 말단부에 존재하며 일부의 암이나 증식성 질환에서 L-fucose의 대사작용이 변하게 되는데, L-fucose 대사에 관계되는 α -L-fucosidase와 fucosyltransferase 등의 농도가 일부의 암 환자에서 증가되며 glycoconjugates의 구조도 변화된다^{4,6-8}. 또한 L-fucose가 α -fetoprotein이나 CA 19-9같은 종양표지자의 glycochain에 붙으므로 발암이나 세포전이 현상에 연관성이 있다는 보고가 있다^{1,3,4}. 간암환자의 혈청에서 α -L-fucosidase의 활성도가 증가하며^{7,9}, 대장암 환자의 선암조직에 L-fucose를 가진 당지질이 축적되고¹⁰, 폐암 세포에서도 fucosyltransferase 농도가 증가됨¹¹이 이미 보고되어 있다.

Endo 등⁵이 간암과 간경변증 환자의 소변에서 뇨중 유리형 L-fucose를 측정하여 이들 환자군에서 건강인군에 비해 뇨중 배설이 증가되었음을 보고한 이래 뇨중 유리형 L-fucose의 임상적 가치에 관한 관심을 갖게 되었다. 뇨중 유리형 L-fucose의 배설이 증식성 질환에서 증가하는 이유는 α -L-fucosidase가 증가하면 glycoconjugate로부터 많은 양의 L-fucose가 유리되며, α -L-fucosidase 기질양이 증가하게 되고 L-fucose의 생성이 자극되거나 L-fucose 분해가 억제되기 때문으로 생각되고 있다¹.

또한 1990년 Sakai 등¹은 뇨중 유리형 L-fucose를 측정하여 일부의 암들, 즉 유방암, 폐암, 위암, 간암, 췌장암, 대장암, 난소암 혹은 자궁암 환자에서 정상인에 비해 측정치가 증가하였음을 보고하므로써 종양표지자로서 가능성을 보여 주었다. 그 후 몇몇 연구가 진행되었으나 아직까지 뇨중 유리형 L-fucose가 종양표지자로서 혹은 각종 증식성 질환군의 특이적 진단 지표로 밝혀 지지는 않았고, 임상적으로도 쉽게 측정되지는 못하였다.

최근에 개발된 뇨중 유리형 L-fucose 측정법은 L-fucose dehydrogenase를 이용한 효소법으로서 정량측정을 가능하게 하였다². 이는 비침습적 검사 방법이며, 단

회뇨를 사용하므로 손쉽게 검체를 얻을 수 있고, 자동화된 화학 검사기기를 사용하여 측정이 매우 간편하며, Corynebacterium을 이용하여 생성된 L-fucose dehydrogenase를 사용하여 측정하므로써 특이도와 정확도가 우수한 방법이다^{1,12}.

본 연구에서 정상대조군의 뇨중 유리형 L-fucose 측정치는 $164 \pm 38.8 \mu\text{mol/gCr}$ 로서 Sakai 등이 보고한 18~66세 사이의 건강한 남녀 260명의 측정치인 $148 \pm 33 \mu\text{mol/gCr}$ 보다는 약간 높은 수치를 보였으나, 이는 대조군과 측정조건의 차이로 생각되며 정상대조군의 측정치는 검사 kit내의 참고정상치인 80~210 $\mu\text{mol/gCr}$ 범위 내에 드는 측정치였다.

본 연구에서 각종 증식성 질환군에서의 뇨중 유리형 L-fucose 측정치는 정상 대조군에 비해 간암, 각종암, 간경화증, 췌장질환, 당뇨 및 폐결핵 환자군에서 매우 증가되어 증식성 질환에서 통계적으로 유의하게 차이가 있었다. 그러나 이는 간염, 간경화증, 췌장질환, 당뇨병, 폐결핵과 간암 및 기타암 환자군 사이에 유의한 차이가 없었으므로 뇨중 유리형 L-fucose 측정치는 각종 증식성 질환을 감별해주는 특이적 진단 가치는 적었다. 또한 양성질환군과 악성질환군간에도 유의한 차이가 없었으므로 뇨중 유리형 L-fucose 측정치는 종양표지자로서의 유용성은 없었다. 그러나 정상인에 비해 각종 증식성 질환에서 뇨중 유리형 L-fucose 배설이 매우 증가하므로 빠르고 간편한 선별검사로서의 사용은 가능하리라 생각된다.

결 론

뇨중 유리형 L-fucose 측정은 정상대조군에 비해 각종 증식성 질환에서 증가되었지만 양성 및 악성질환군에서 모두 증가되므로 각종 증식성 질환을 감별해주는 특이적 진단 가치는 적으며, 양성질환군과 악성질환군간에도 유의한 차이가 없었으므로 종양표지자로서의 유용성은 없었다. 그러나 각종 증식성 질환에서 뇨중 유리형 L-fucose 배설이 매우 증가하고 단회뇨를 사용하여 빠르고 간편하게 측정할 수 있으므로 증식성 질환을 초기에 선별진단하는데 도움을 주리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Sakai T, Yamamoto K, Yokoto H, Hanako-Usul K, Hino F and Kato I: Rapid, simple enzymatic assay of free L-fucose in serum and urine, and its use as a marker for cancer,

- cirrhosis, and gastric ulcers. *Clin Chem* 36(3): 474-476, 1990
2. TaKaRa: A test kit to quantify L-fucose in urine with use of enzymatic assay in UFC test kit manual in Shiga, Japan, Takara Shuzo, Co, Biomedica Group. 1993, p1-6
 3. Shamberger RJ: Serum sialic acid in normals and in cancer patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 22: 647-651, 1984
 4. Yamaguchi M: Urinary level of L-fucose as a marker of alcoholic liver disease; Alcoholism. *Clin Exp Res* 17(2): 268-271, 1993
 5. Endo M, Matsu H, Sato S, Majima M and Hiyama N: Enzymic determination of urinary free L-fucose. *Clin Chem Acta* 103: 269-275, 1980
 6. Yamaguchi M: Urinary L-fucose; A new marker for the diagnosis of chronic liver disease. *Intl Hepatol Comm* 1: 222-227, 1993
 7. Tatsumura T, Sato H and Mori A: Clinical significance of fucose level in glycoprotein fraction of serum in patients with malignant tumors. *Cancer Res* 37: 4101-4103, 1977
 8. Tautu C, Verazin G, Prorok JJ and Alhadeff JA: Improved procedure for determination of serum lipid-associated sialic acid; application for early diagnosis of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 80: 1333-1337, 1988
 9. Deugnier Y, David V and Brissot P: Serum α -L-fucosidase; a new marker for diagnosis of primary hepatic carcinoma? *Hepatology* 4: 889-892, 1984
 10. Hakomori S, Nudelman E, Lavery SB and Kannagi R: Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma.1. Glycolipids with di- or trifucosylated type 2 chain. *J Biol Chem* 259: 4672-4680, 1984
 11. Holmes EH, Ostrander GK and Hakomori S: Enzymatic basis for the accumulation of glycolipids with X and dimeric X determinants in human lung cancer cells (NCL-H69). *J Biol Chem* 260: 7619-7627, 1985
 12. Tsay GC and Dawson G: A sensitive spectrophotometric method for detection of L-fucose. *Anal Biochem* 78: 423-427, 1977
-