

ORIGINAL ARTICLE

## 肺癌における癌マーカーとしての尿中ジアセチルスペルミンの臨床的意義

加藤雅人<sup>1</sup>・大西秀哉<sup>2</sup>・鈴木宏往<sup>2</sup>・  
鶴田伸子<sup>3</sup>・樋口和行<sup>3</sup>・片野光男<sup>2</sup>

### The Clinical Significance of Urine Diacetylspermine Level as a Tumor Marker for Lung Cancer

Masato Kato<sup>1</sup>; Hideya Onishi<sup>2</sup>; Hiroyuki Suzuki<sup>2</sup>;  
Nobuko Tsuruta<sup>3</sup>; Kazuyuki Higuchi<sup>3</sup>; Mitsuo Katano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Hamanomachi General Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Cancer Therapy and Research, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan; <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Hamanomachi General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The aim of the present study was to define the usefulness of a urine tumor marker, diacetylspermine (DiAcSpm) in patients with lung cancer. **Materials and Methods.** Of the patients who were treated for lung cancer from August 2003 to September 2010 in our hospital, 308 (non-small cell lung cancer-296, small cell lung cancer-12) were enrolled in this study. We compared the urine tumor marker, DiAcSpm with serum tumor markers (CEA, CYFRA21-1 and Pro-GRP). **Results.** The sensitivity of urine DiAcSpm (46.4%) was significantly higher than that of serum CEA (32.7%) and serum CYFRA21-1 (23.7%). The specificity of urine DiAcSpm (90.6%) was similar to that of serum CEA (87.5%) and serum CYFRA21-1 (93.8%). We then compared the sensitivities of DiAcSpm and other markers among subjects according to tumor stage. The sensitivity of DiAcSpm was higher than that of CYFRA21-1 in Stage IA and IB patients, and CEA in Stage IIIB and IV patients, while the proportion of positive results for each marker increased with progression of the cancer. In particular, DiAcSpm was markedly elevated in 25.5% and 42.6% of Stage IA and IB patients, respectively, whereas only 5.4% and 18.5% of these patients were CYFRA21-1-positive, respectively. Pathologically, the sensitivity of urine DiAcSpm was markedly higher in patients with adenocarcinoma (39.5%) compared to CYFRA21-1 (17.3%), and in squamous cell carcinoma (62.0%) compared with CEA (33.3%) and SCC antigen (49.0%). **Conclusion.** These results suggest that urine DiAcSpm is useful as a tumor marker for lung cancer, because it is more sensitive than the serum markers currently in clinical use.

(JJLC. 2011;51:787-792)

**KEY WORDS** — Diacetylspermine in urine, Tumor marker, Lung cancer

Reprints: Masato Kato, Department of Surgery, Hamanomachi General Hospital, 3-5-27 Maizuru, Chuou-ku, Fukuoka 810-8359, Japan (e-mail: kato@hamanomachi.jp).

Received March 9, 2011; accepted October 3, 2011.

**要旨** — **目的.** 尿中ジアセチルスペルミン (DiAcSpm) の肺癌における腫瘍マーカーとしての有用性を検討する. **対象と方法.** 2003年8月より2010年9月までに当院で治療を受けた肺癌の患者308例(非小細胞癌296例,

小細胞癌12例)を対象とし, 尿中DiAcSpmを測定した. **結果.** 尿中DiAcSpmは肺癌308例中143例で陽性(46.4%)を示し, 血清中のCEAの32.7%, CYFRA21-1の23.7%より有意に高い感度を示した. 尿中

<sup>1</sup>国家公務員共済組合連合会浜の町病院外科; <sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院先端医療医学部腫瘍制御学分野; <sup>3</sup>国家公務員共済組合連合会浜の町病院呼吸器内科.

別刷請求先: 加藤雅人, 国家公務員共済組合連合会浜の町病院

外科, 〒810-8359 福岡市中央区舞鶴3-5-27 (e-mail: kato@hamanomachi.jp).

受付日: 2011年3月9日, 採択日: 2011年10月3日.

DiAcSpm の腫瘍マーカーとしての特異度 (90.6%) は、CEA (87.5%), CYFRA21-1 (93.8%) とほぼ同じであった。肺癌の進行度別に各腫瘍マーカーを測定すると、進行度とともに腫瘍マーカーの陽性率は増加したが、尿中 DiAcSpm は Stage IA, IB において CYFRA21-1 と比較し、また Stage IIIB および IV において CEA と比較し、有意に高い陽性率を示した。特に、Stage IA および IB 患者における尿中 DiAcSpm 陽性率は、各々 25.5% および 42.6% であり、同 Stage の患者の CYFRA21-1 陽性率

(5.4% および 18.5%) と比較し、有意に高い陽性率を示した。組織型別では尿中 DiAcSpm は、腺癌 (39.5%) で CYFRA21-1 (17.3%) と比較し、また扁平上皮癌 (62.0%) で CEA (33.3%) および SCC 抗原 (49.0%) と比較し有意に高い陽性率を示した。結論、尿中 DiAcSpm は肺癌の腫瘍マーカーとして高い感度を示し、肺癌の腫瘍マーカーとして有用であることが示唆された。

**索引用語**——尿中ジアセチルスベルミン、腫瘍マーカー、肺癌

## はじめに

肺癌は他臓器癌に比べ早期診断が難しく罹患数、死亡数ともに増加の一途を辿っている。従来、肺癌の診断には主に胸部 X 線検査や喀痰細胞診が施行されてきたが、これらのみでは肺癌の早期診断は難しく、最近では CT スキャンによる肺癌検診での早期発見に期待が高まっている。一方、肺癌診断における腫瘍マーカーの役割については現在のところ補助的と考えられている。肺癌は他臓器の癌と異なり多様な組織型を示すことが知られている。しかし、現在、臨床的に用いられている肺癌の腫瘍マーカーは肺癌に対する感度および特異度において必ずしも十分とは言えず、より優れた腫瘍マーカーの開発が望まれている。

ポリアミンとは多数のアミノ基を持つ低分子量のアルキルアミンの総称で、細胞分裂時に細胞内に出現し、役割を果たしたポリアミンは細胞外に放出され、肝臓でアセチル化されて尿中に排泄される。尿中ポリアミンは癌患者で上昇することが 1970 年代に報告されていた。近年、ポリアミンの代謝産物のなかで N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-ジアセチルスベルミン (以下略: DiAcSpm), N<sup>1</sup>, N<sup>8</sup>-ジアセチルスベルミジンという 2 種類のジアセチルポリアミンが尿中に微量に排泄されることが見出され、特に DiAcSpm は偽陰性が少なく、癌の検出感度が高いこと、治療効果をよく反映した動きを示すことが報告された。最近、この DiAcSpm の腫瘍マーカーとしての有用性が検討されているが、今回、我々は原発性肺癌患者の尿中 DiAcSpm 濃度を測定し、肺癌における腫瘍マーカーとしての有用性について検討した。

## 対象および方法

2003 年 8 月より 2010 年 9 月までに当院で治療を受けた肺癌の患者 308 例を対象とした。尿中 DiAcSpm の有用性を検討するため、従来の血清腫瘍マーカーである CEA, CYFRA21-1, Pro-GRP を同時に測定した。対象は

男性 199 例、女性 109 例で、年齢は 25~89 歳 (66.9±10.4) であった。症例の内訳は手術不能症例を含む治療前肺癌患者 308 例であり、組織型別では腺癌 200 例、扁平上皮癌 71 例、腺扁平上皮癌 13 例、小細胞癌 12 例、その他 12 例であった。肺癌の病期は本邦の肺癌取扱い規約 (第 7 版) による Stage 分類で行い、Stage IA が 98 例、Stage IB 68 例、Stage IIA 12 例、Stage IIB 20 例、Stage IIIA 41 例、Stage IIIB 39 例、Stage IV 30 例であった (Table 1)。対照症例として肺癌術後の長期無再発症例 32 例 (1997 年 5 月から 2000 年 4 月までに手術を行い、3 年以上無再発経過中の症例) の測定を行った。検体は治療前日までの早朝尿と血液を採取し、尿中 DiAcSpm は

**Table 1.** Patient Characteristics

Patients with Lung Cancer	308 cases				
Controls*	32 cases				
Gender (male/female)	199/109				
Age, years (median)	66.9±10.4				
Range	25-89				
Pathological stage		(Ad	SCC	SCLC	Others)
IA	98 (78	15	1	4)	
IB	68 (40	25	1	2)	
IIA	12 (5	2	1	4)	
IIB	20 (6	9	1	4)	
IIIA	41 (28	9	1	3)	
IIIB	39 (21	12	3	3)	
IV	30 (20	0	5	5)	
Histologic type					
Adenocarcinoma	200				
SCC	71				
Ad-SCC	13				
SCLC	12				
Others	12				

\*Patients without recurrence for more than 3 years after surgery for lung cancer.

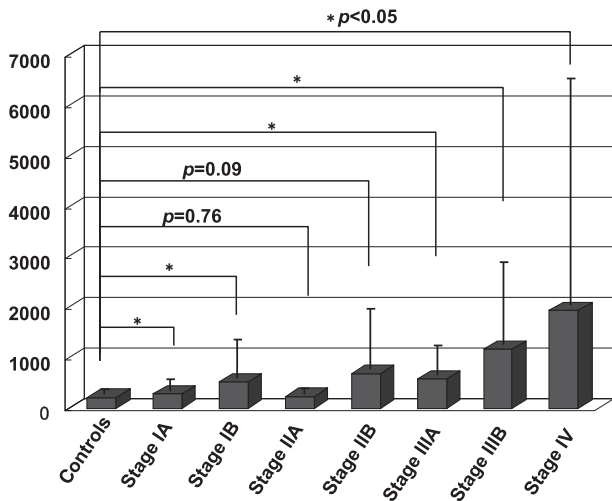
SCC; Squamous cell carcinoma, Ad-SCC; Adenosquamous carcinoma, SCLC; Small cell carcinoma.

**Table 2.** Urinary Diacetylspermine, Serum CEA and CYFRA21-1 in Lung Cancer Patients and Controls

	Urinary diacetylspermine		CEA		CYFRA21-1	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Lung cancer	143	165	100	206	66	212
Controls	3	29	4	28	2	30
Sensitivity	46.4% *		32.7%		23.7%	
Specificity	90.6%		87.5%		93.8%	

Note: *p* values were obtained by McNemar test.

\**p* = 0.0153 compared with CEA and *p* = 5.8521 × 10<sup>-8</sup> compared with CYFRA21-1.



**Figure 1.** Urine DiAcSpm levels in non-small cell carcinoma according to clinical stage. Values are expressed as means ± standard deviation (SD). \*, *p* < 0.05.

Alfreda Pharma 社製の金コロイド凝集法を用いて Alfreda Pharma 社で測定し、尿中クレアチニン値で除し、尿量、腎機能を補正した。尿中 DiAcSpm のカットオフ値は Yamaguchi らの報告<sup>1</sup>に従って 325 nmol/g・Creatinine とした。血清 CEA (正常値 < 5.0 ng/ml) は CLEIA 法 (chemiluminescent enzyme immunoassay) で、血清 CYFRA21-1 (正常値 < 3.5 ng/ml) は ECLIA 法 (electrochemiluminescence immunoassay) で、また Pro-GRP (正常値 < 45.9 pg/ml) は CLEIA 法で測定した。数値は平均 ± 標準偏差で示し、統計学的解析には McNemar 検定を用いた。危険率 5% 未満を統計上有意差ありとした。全症例、書面による informed consent を行い、同意を得た。

**結果**

**A. 肺癌患者における尿中 DiAcSpm と血清腫瘍マーカーの陽性率**

肺癌症例において尿中 DiAcSpm は、308 例中 143 例において陽性(陽性率 46.4%)であった。一方、血清 CEA は陽性率 32.7% であり、血清 CYFRA21-1 は 23.7% であった。尿中 DiAcSpm、血清 CEA、CYFRA21-1 の肺癌に対する特異度は 90.6%、87.5%、93.8% であった。これらの結果より、尿中 DiAcSpm は敏感度においては CEA や CYFRA21-1 より有意に優っており、特異度においては CEA、CYFRA21-1 と同等であった (Table 2)。

**B. 非小細胞肺癌の Stage 別における尿中 DiAcSpm と血清腫瘍マーカー**

非小細胞肺癌の進行度別での尿中 DiAcSpm は Stage IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV で、それぞれ 294.2 ± 224.5, 527.2 ± 743.3, 236.6 ± 107.7, 697.9 ± 1134.2, 588.1 ± 559.5, 1178.2 ± 1558.3, 1948.4 ± 4241.7 nmol/g・Creatinine であり、Stage IIA と IIB 以外の各 Stage で有意差をもって control 群 (222.8 ± 91.8) より高値を示した (Figure 1)。尿中 DiAcSpm、CEA、CYFRA21-1 の各 Stage 別陽性率は Stage IA : 25.5%, 18.6%, 5.4%, Stage IB : 42.6%, 32.3%, 18.5%, Stage IIA : 33.3%, 16.7%, 30.0%, Stage IIB : 65.0%, 42.1%, 25.0%, Stage IIIA : 51.2%, 39.0%, 26.3%, Stage IIIB : 66.7%, 53.8%, 56.3%, Stage IV : 83.3%, 43.3%, 58.3% であり、尿中 DiAcSpm 値は、Stage IA, IB において CYFRA21-1 と比較し、また Stage IIIB, IV において CEA と比較し高い陽性率を示した。Stage IA と IB では CYFRA21-1 に対して高い陽性率を示していることより、尿中 DiAcSpm 値は肺癌の IA, IB 期の補助診断に有用であると考えられた (Table 3)。肺癌は組織学的多様性を有するため、今回の症例で最も症例の多かった腺癌において Stage 別検討を行ったところ、尿中 DiAcSpm 陽性率は Stage IA および IB において CYFRA21-1 と比較し有意に高い陽性率を示し

**Table 3.** Tumor Stage and Urinary Diacetylspermine, Serum CEA and CYFRA21-1 by Lung Cancer Stage

	Urinary diacetylspermine			CEA	CYFRA21-1
	Positive	Negative	Sensitivity (%)	Sensitivity (%)	
Stage IA	25	73	25.5*	18.6	5.4
Stage IB	29	39	42.6 <sup>†</sup>	32.3	18.5
Stage IIA	4	8	33.3	16.7	30.0
Stage IIB	13	7	65.0	42.1	25.0
Stage IIIA	21	20	51.2	39.0	26.3
Stage IIIB	26	13	66.7 <sup>‡</sup>	53.8	56.3
Stage IV	25	5	83.3 <sup>§</sup>	43.3	58.3

Note: *p* values were obtained by McNemar test.

\**p*=0.0005 compared with CYFRA21-1, <sup>†</sup>*p*=0.0037 compared with CYFRA21-1, <sup>‡</sup>*p*=0.0133 compared with CEA, <sup>§</sup>*p*=0.0133 compared with CEA.

**Table 4.** Tumor Stages in Adenocarcinoma Patients and Urinary Diacetylspermine, Serum CEA and CYFRA21-1 Levels

	Urinary diacetylspermine			CEA	CYFRA21-1
	Positive	Negative	Sensitivity (%)	Sensitivity (%)	
Stage IA	21	59	26.3*	15.0	3.9
Stage IB	13	27	32.5 <sup>†</sup>	32.5	8.3
Stage IIA	0	5	0	20.0	0
Stage IIB	4	2	66.7	66.7	20.0
Stage IIIA	13	15	46.4	44.4	23.1
Stage IIIB	11	10	52.4	57.1	55.6
Stage IV	18	2	90.0 <sup>‡</sup>	50.0	75.0

Note: *p* values were obtained by McNemar test.

\**p*=0.0001211 compared with CYFRA21-1, <sup>†</sup>*p*=0.021270 compared with CYFRA21-1, <sup>‡</sup>*p*=0.00467 compared with CEA.

た。また尿中 DiAcSpm は Stage IV で CEA より有意に高い陽性率を示したが、その他の Stage では CEA および CYFRA21-1 の陽性率とほぼ同等であった (Table 4)。さらに腺癌における TNM 別の検討では尿中 DiAcSpm の陽性率は、CEA の陽性率と比較し、M1 症例で有意に高い陽性率を示し、また、CYFRA21-1 陽性率と比較して T4, N1, N3, M1 症例以外の全例で有意に高い陽性率を示した (Table 5)。

### C. 肺癌の組織型と尿中 DiAcSpm と血清腫瘍マーカー

肺癌の組織型別で検討したところ、尿中 DiAcSpm 値は腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌ではそれぞれ  $434.1 \pm 537.1$ ,  $800.7 \pm 1012.5$ ,  $538.8 \pm 426.9$ ,  $2052.1 \pm 3088.2$  nmol/g・Creatinine であり、特に扁平上皮癌と小細胞癌で高値を示した。組織型別での尿中 DiAcSpm の陽性率は腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌ではそれぞれ 39.5%, 62.0%, 53.8% であり、CEA の 31.3%, 33.3%, 15.4%, CYFRA21-1 の 17.3%, 47.6%, 38.5% に比してい

ずれの組織型でも陽性率が高い傾向を示した。特に尿中 DiAcSpm は、腺癌では CYFRA21-1 と比較し、また扁平上皮癌においては CEA および SCC 抗原と比較し有意に高い陽性率を示した。一方、小細胞肺癌においても CEA の 41.7% に対して尿中 DiAcSpm は 66.7% と陽性率が高い傾向を示したが、現在臨床で広く使用されている Pro-GRP の 88.9% よりも陽性率が低い傾向であった (Table 6)。

### 考 察

一般的に腫瘍マーカーとは、癌細胞が血液や体液中に産生するか、あるいは他の細胞が癌に反応して産生した物質が検出され、それらが健常人や良性疾患の患者よりも異常高値を示すものとして定義されており、癌の補助診断や治療効果判定の指標、予後の予測や再発の検出に利用されている。わが国において臨床的に使用されている腫瘍マーカーの多くは血清のマーカーであり、肺癌

**Table 5.** Tumor Stages in Adenocarcinoma Patients and Urinary Diacetylspermine, Serum CEA and CYFRA21-1 Levels

	Urinary diacetylspermine			CEA	CYFRA21-1
	Positive	Negative	Sensitivity (%)	Sensitivity (%)	
T1	32	71	31.1*	21.4	8.5
T2	37	42	46.8 <sup>†</sup>	38.5	25.7
T3	6	2	75.0 <sup>‡</sup>	75.0	25.0
T4	5	5	50.0	40.0	50.0
N0	39	89	30.5 <sup>§</sup>	21.3	6.6
N1	8	10	44.4	44.4	26.7
N2	25	16	61.0 <sup>  </sup>	42.5	36.1
N3	8	5	61.5	76.9	58.3
M0	62	118	34.4 <sup>¶</sup>	30.3	12.1
M1	18	2	90.0 <sup>#</sup>	40.0	75.0

Note: *p* values were obtained by McNemar test.

\**p*=0.00008 compared with CYFRA21-1, <sup>†</sup>*p*=0.0093 compared with CYFRA21-1, <sup>‡</sup>*p*=0.0455 compared with CYFRA21-1, <sup>§</sup>*p*=0.0000059 compared with CYFRA21-1, <sup>||</sup>*p*=0.033895 compared with CYFRA21-1, <sup>¶</sup>*p*=0.000002 compared with CYFRA21-1, <sup>#</sup>*p*=0.004678 compared with CEA.

**Table 6.** Pathology and Urinary Diacetylspermine, Serum CEA and CYFRA21-1

	Urinary diacetylspermine			
	Adenocarcinoma	SCC	Ad-SCC	SCLC
Positive	79	44	7	8
Negative	121	27	6	4
Sensitivity (%)	39.5*	62.0 <sup>†, ‡</sup>	53.8	66.7
CEA (%)	31.3	33.3	15.4	41.7
CYFRA21-1 (%)	17.3	47.6	38.5	12.5
SCC antigen (%)		49.0		
Pro-GRP (%)				88.9

Note: *p* values were obtained by McNemar test.

\**p*=1.906×10<sup>-6</sup> compared with CYFRA21-1, <sup>†</sup>*p*=0.014 compared with CEA, <sup>‡</sup>*p*=0.0029 compared with SCC antigen.

SCC; Squamous cell carcinoma, Ad-SCC; Adenosquamous carcinoma, SCLC; Small cell carcinoma.

マーカーとしてはCEA, SLX, CA19-9, SCC抗原, TPA, CYFRA21-1, NSE, Pro-GRPなどがある。しかし肺癌は多様な組織型を示すため、ただ1種類の腫瘍マーカーだけでは満足する結果は得られず、数種類のマーカーが組み合わされて臨床応用されている。今日、一般的には非小細胞癌に対する第一選択の腫瘍マーカーとしてCEA, CYFRA21-1, SCC抗原が、また小細胞肺癌に対してPro-GRPやNSEが汎用されている。<sup>24</sup>今回測定したポリアミンとは多数のアミノ基を持つ低分子量のアルキルアミンの総称であり、核酸やその他のアニオンとの相互作用により蛋白合成や核酸合成の過程に関与することが知られているが、<sup>5</sup>その生理的機能はまだ十分には解明されていない。しかし、活発に増殖する組織にはポリアミン

が多量に含まれており、細胞内で役割を果たしたそれらのポリアミンはアセチル体として細胞外に排出されることから、癌患者においてポリアミンの排泄量が増加することは容易に想像される。文献的には、1971年にRussellが癌患者において尿中ポリアミンの排泄量が増加することを最初に報告した。<sup>6</sup>その後多くの研究が行われたが、当時は尿中ポリアミン全体を測定していたため、偽陽性例が相当数あり癌マーカーとしての有用性は否定されていた。これは、炎症を含む癌以外の病態でも細胞分裂の亢進により尿中ポリアミンの上昇がみられるためであった。しかし、1995年にHiramatsuらが尿中アセチルポリアミンのうち、微量に存在するジアセチルポリアミンの測定法を確立して尿路悪性腫瘍の患者で測定した結果、

DiAcSpm は癌に対し高感度で、しかも高特異度であることが立証された。<sup>7,8</sup> その後、膀胱癌や、大腸癌、乳癌などでも患者の尿中 DiAcSpm が高い頻度で上昇することが報告されている。<sup>1,9</sup>

特に、大腸癌では早期より高い陽性率を示すことが報告されている。<sup>9</sup> 本研究の目的は、肺癌患者における尿中 DiAcSpm を測定し、従来の血清マーカーの感度や、特異度などと比較検討することであったが、その結果、肺癌患者における尿中 DiAcSpm, CEA, CYFRA21-1 の感度はそれぞれ 46.4%, 32.7%, 23.7% であり、従来の血清マーカーより統計的に高い感度を示した。また、尿中 DiAcSpm, CEA, CYFRA21-1 の特異度はそれぞれ 90.6%, 87.5%, 93.8% であり、CEA や CYFRA21-1 とほぼ同等であった。肺癌の組織型別に検討してみると、尿中 DiAcSpm は非小細胞肺癌の代表的な組織型である腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌のいずれの組織型においても従来の血清マーカーより陽性率が高い傾向を示した。一方、小細胞癌においては、尿中 DiAcSpm (陽性率は 66.7%) は小細胞癌の特異的血清マーカーである Pro-GRP の 88.9% よりはやや低い傾向であったが、CEA の 41.7% よりも陽性率が高い傾向を示した。肺癌の進行度別の検討では、尿中 DiAcSpm は I 期の肺癌から高い陽性率を示した。一般的に、現在使用されている血清マーカーは進行癌では比較的高い陽性率を示すが、他方、I 期肺癌においては陽性率が低いため、I 期肺癌に対しての補助診断としての有用性が低いと考えられている。今回の検討では、IA 期と IB 期で CYFRA21-1 がそれぞれ 5.4% と 18.5% の陽性率であったのに対して、尿中 DiAcSpm は 25.5% と 42.6% と有意に高い陽性率を示した。この結果は、尿中 DiAcSpm が I 期肺癌の補助診断においては CEA と同等かそれ以上の有用性を示しており、胸部 X 線検査や喀痰検査では早期診断が難しい肺癌のハイリスクグループにおけるスクリーニングや、検診において有用な腫瘍マーカーである可能性を示している。肺癌の組織型は多様性に富んでおり、Figure 1 の Stage IB, IIB, IIIA, IIIB 期で尿中 DiAcSpm の測定値が高値を示したのは、これらの Stage において扁平上皮癌の症例が多く含まれていた可能性がある。そこで今回の検討で最も症例が多かった腺癌において進行度別の検討を行ったところ、Stage II を除いて全ての Stage で CYFRA21-1 よりも陽性率が高い傾向を示し、CEA との比較では Stage IV で CEA より有意に高い陽性率を示

した。今回の検討では II 期の肺癌症例が少ないため、統計学的検討を行うことができなかったが、今後症例を増やして検討することによって、肺癌における腫瘍マーカーとしての尿中 DiAcSpm の有用性や、化学療法などの治療効果の判定や予後予測、再発診断における有用性などが確立されることを期待する。

## まとめ

尿中 DiAcSpm は肺癌症例において高い陽性率を示した。また I 期肺癌症例でも従来の腫瘍マーカーより高い陽性率を示したことから、尿中 DiAcSpm は肺癌の診断やスクリーニングに有用な腫瘍マーカーであることが示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Yamaguchi K, Nakamura M, Shirahane K, Konomi H, Torata N, Hamasaki N, et al. Urine diacetylspermine as a novel tumour marker for pancreatobiliary carcinomas. *Dig Liver Dis.* 2005;37:190-194.
2. 河野修興. 呼吸器疾患と腫瘍マーカー. 日本内科学会雑誌. 1999;88:141-147.
3. 仁保誠治, 新海 哲. 腫瘍マーカー. 肺癌. 癌と化学療法. 2001;28:2089-2093.
4. 六車博昭, 矢野聖二, 曾根三郎. 早期診断のために—肺癌の腫瘍マーカーの読み方—. 臨牀と研究. 2005;82:224-228.
5. 五十嵐一衛. 神秘の生命物質—ポリアミン. 未来の生物科学シリーズ 28. 東京: 共立出版; 1993.
6. Russell DH. Increased polyamine concentrations in the urine of human cancer patients. *Nat New Biol.* 1971;233:144-145.
7. Hiramatsu K, Sugimoto M, Kamei S, Hoshino M, Kinoshita K, Iwasaki K, et al. Determination of amounts of polyamines excreted in urine: demonstration of N1,N8-diacetylspermidine and N1,N12-diacetylspermine as components commonly occurring in normal human urine. *J Biochem.* 1995;117:107-112.
8. Hiramatsu K, Sugimoto M, Kamei S, Hoshino M, Kinoshita K, Iwasaki K, et al. Diagnostic and prognostic usefulness of N1,N8-diacetylspermidine and N1,N12-diacetylspermine in urine as novel markers of malignancy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123:539-545.
9. Hiramatsu K, Takahashi K, Yamaguchi T, Matsumoto H, Miyamoto H, Tanaka S, et al. N1,N12-Diacetylspermine as a sensitive and specific novel marker for early- and late-stage colorectal and breast cancers. *Clin Cancer Res.* 2005;11:2986-2990.