

## 《原 著》

## 各種疾患時における血清フェリチンの測定とその臨床的意義

梅村 創\* 小鶴 三男\* 船越 顕博\* 木村 寿成\*  
 山内 孝\* 井林 博\*

**要旨** 血清鉄値が正常であった成人の血清フェリチンを肝フェリチン-抗肝フェリチン抗体を用いたラジオイムノアッセイ法 (SPACT<sup>TM</sup> Ferritin Kit, 第一アイソトープ社) によって定量し, 男性 (20 名)  $97.0 \pm 46.7$  ng/ml, 女性 (16 名)  $43.5 \pm 27.1$  ng/ml の正常値を得た. 血清フェリチンの低値を示す疾患は鉄欠乏性貧血, 真性多血症, 発作性夜間血色素尿症の 3 疾患であり, 鉄欠乏の診断に血清フェリチンが有用であることを述べた. 血清フェリチン値の増加する疾患は多数にのぼるが, 血清フェリチン上昇の機序を (1) 貯蔵鉄量の増加によるもの (ヘモクロマトーシス, 再生不良性貧血など), (2) 炎症, 悪性腫瘍に伴うもの (悪性リンパ腫, 肺癌など) (3) 実質臓器内フェリチンの血中逸脱によるもの (急性肝炎, 急性膵炎) に分けて考察した. 貯蔵鉄量の増加によって血清フェリチンの増加している疾患群においては, 血清フェリチンはトランスフェリン%飽和度と有意の正相関 ( $r=0.72, p<0.01$ ) を, 不飽和鉄結合能 (UIBC) と極めて高い逆相関 ( $r=-0.72, p<0.01$ ) を示した.

悪性リンパ腫, ホジキン病においてはトランスフェリン%飽和度は増加していないにも拘わらず血清フェリチン値は増加を示した. 肺癌においては血清フェリチンは CEA, 血清膵 RNase と良く相関して増加しており, 肺癌細胞でのフェリチン生成亢進が示唆された. 急性膵炎, 急性肝炎においては血清フェリチンは増加を示すが, 急性膵炎においては血清膵エラスターゼ I, 急性肝炎においては GOT と良く相関して変動し, 実質細胞からの逸脱による血清フェリチン上昇機序が推定された.

## I. 緒 言

フェリチンは, 主として網内系細胞, 肝細胞などの細胞内にのみ存在し, 血清中には証明できないところの貯蔵鉄蛋白と考えられてきた. Mazur and Shorr は 1950 年に肝疾患のときに例外的に血清中に逸脱することを観察していた<sup>1)</sup>. 1972 年頃から, フェリチンのラジオイムノアッセイが開発されて以来, 正常人血清中にも ng/ml の濃度にフェリチンが証明されるに至った<sup>2,3)</sup>. 著者らは最近, 第一アイソトープ社より提供された radioimmunoassay-Kit を用いて, 正常成人および各種疾

患患者の血清フェリチンを定量したので報告する. 特に血清フェリチン値と, 血清鉄, TIBC, トランスフェリン%飽和度との相関を検索することによって血清フェリチンの臨床的意義を明らかにすることを目的とした.

## II. 方 法

## 1. 血清フェリチンの測定

血清フェリチンの測定は, 肝フェリチン-抗肝フェリチン抗体を用いるラジオイムノアッセイキット (第一ラジオアイソトープ研究所開発スパックフェリチンキット) によった.

## 2. CEA の測定

血中 CEA の測定は CEA RIA キット (ダイナボット社) によった<sup>3)</sup>.

## 3. 血清 Ribonuclease の定量

polycytidylic acid (poly C) を基質とする Reddi

\* 九州大学医学部第 3 内科

受付: 54 年 7 月 11 日

最終稿受付: 54 年 10 月 18 日

別刷請求先: 福岡市東区馬出 3-1-1 (☎ 812)

九州大学医学部第 3 内科

小 鶴 三 男

らのヒト血清中腓由来 RNase の微量測定法を一部改変した<sup>5)</sup>。

4. 検討対象

正常成人36名(男20名,女16名)のほか,再生不良性貧血(6例),溶血性貧血(4例),鉄欠乏性貧血(12例),鉄芽球性貧血(1例),発作性夜間血色素尿症(1例),急性骨髄性白血病(12例),急性リンパ性白血病(1例),赤白血病(4例),慢性骨髄性白血病(1例),真性多血症(2例),悪性リンパ腫(4例),ホジキン病(2例),膵癌(30例),肺癌(2例),大腸癌(1例),胸腺嚢胞(1例),急性感染症(7例),慢性肺炎(10例),膠原病(2例)の各種疾患患者103名の血清フェリチンを測定した。これらの対象症例の一部において,血清鉄,UIBC,CEA,膵RNaseなどを検索した。

III. 成績

1. 血清フェリチンの正常値

血清鉄値が正常な成人男性20名の血清フェリチン値は  $97.0 \pm 46.7 \text{ ng/ml}$  (M $\pm$ S D), 成人女性16名の血清フェリチン値は  $43.5 \pm 27.1 \text{ ng/ml}$  であった (Fig. 1)。

2. 血清フェリチン値の疾患時の変動

各種貧血における血清フェリチン値は,再生不良性貧血(6例)  $1,162 \pm 848.1 \text{ ng/ml}$ , 溶血性貧血(4例)  $294 \pm 123.0 \text{ ng/ml}$ , 鉄欠乏性貧血(12例)  $29 \pm 18.2 \text{ ng/ml}$ , 鉄芽球性貧血(1例)  $924 \text{ ng/ml}$ , 発作性夜間血色素尿症(1例)  $16 \text{ ng/ml}$  であり,ヘモクロマトーシス(9例)では  $1,986 \pm 881.9 \text{ ng/ml}$  と高値を示した。各種白血病における血清フェリチン値は,AML(12例)  $1,579 \pm 1,045.4 \text{ ng/ml}$ , ALL(1例)  $462 \text{ ng/ml}$ , 赤白血病(4例)  $838 \pm 459.8 \text{ ng/ml}$ , CML(1例)  $74 \text{ ng/ml}$ , 真性多血症(1例)  $27 \text{ ng/ml}$  であった。また,悪性リンパ腫(14例)  $545 \pm 362.5 \text{ ng/ml}$ , 膵癌(30例)  $1,158 \pm 804.9 \text{ ng/ml}$ , 肺癌(2例)  $1,415 \text{ ng/ml}$  の血清フェリチン値を示し,悪性リンパ腫,癌のとき血清フェリチン値が増加することが認められた。

急性炎症7例(急性膵炎2例,腎周囲膿瘍1例,粟粒結核1例,肺結核1例,胆石を伴った急性胆

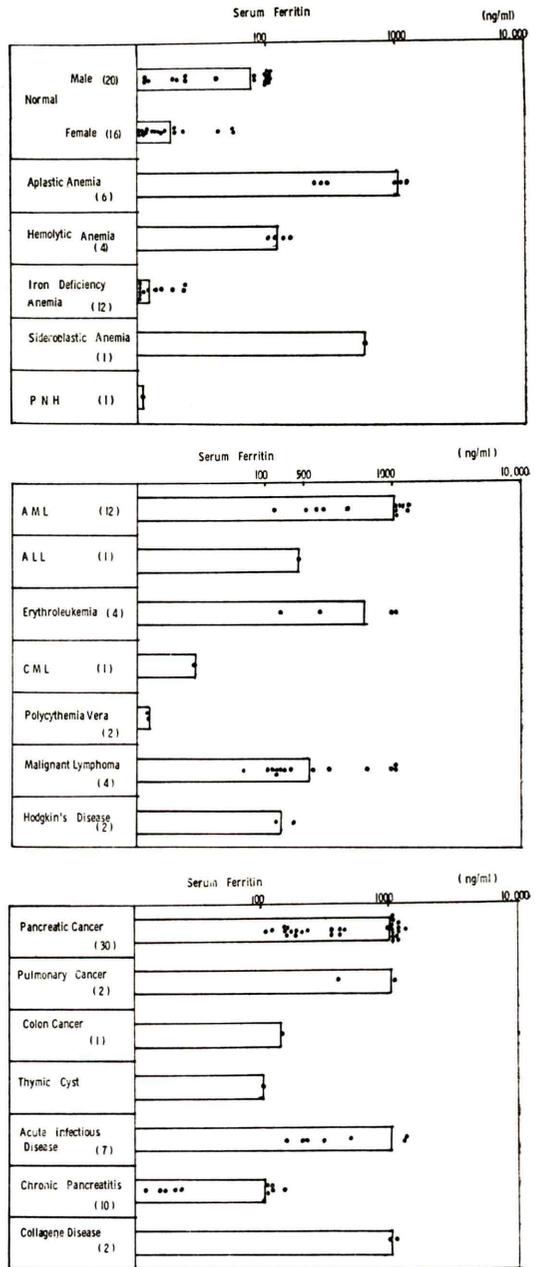


Fig. 1 正常人および各種疾患時の血清フェリチンの変動

囊炎1例,間質性肺炎1例)の血清フェリチン値は  $1,419 \pm 1,279.9 \text{ ng/ml}$  を示し,急性症状を伴った膠原病2例(SLF,大動脈炎症候群)では平均

1,350 ng/ml と増加した。慢性肝炎 (10 例) では血清フェリチンは  $151 \pm 128.9$  ng/ml であった。すなわち、炎症症状の強い病態時に血清フェリチンは増加した。

### 3. 血清フェリチンと血清鉄、鉄結合能との相関

炎症、腫瘍を伴っていない各種貧血症とヘモクロマトーシスにおける血清フェリチンと血清鉄、TIBC, UIBC- トランスフェリン%飽和度との相関係数は夫々、0.68, 0.53, -0.72, 0.72 であり、

血清フェリチン値は UIBC と有意の逆相関を示し ( $p < 0.01$ ), トランスフェリン%飽和度と極めてよく正相関した ( $p < 0.01$ )。これに対し悪性リンパ腫, ホジキン病, 癌, 急性炎症における血清フェリチンの増加は, UIBC またはトランスフェリン%飽和度の増加を伴っていない。従って, 血清フェリチン-トランスフェリン%飽和度との相関図 (Fig. 2a) に, 悪性リンパ腫, ホジキン病, 癌, 急性炎症時の血清フェリチンをプロットすると, 左上に位置している (Fig. 2b)。このことから,

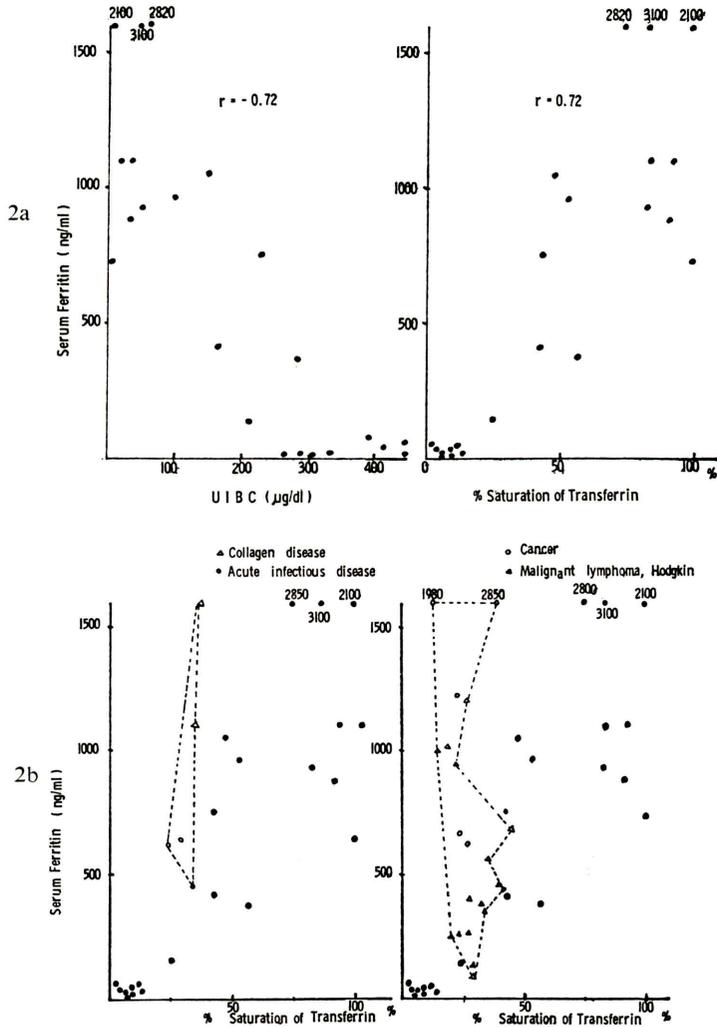


Fig. 2 血清フェリチンと UIBC, %飽和度との相関

腫瘍、炎症を伴わないときには血清フェリチンは貯蔵鉄量を反映していると解される。すなわち、癌、炎症、悪性リンパ腫、ホジキン病においては貯蔵鉄増加以外の機序によって血清フェリチンが増加することが示唆された。

#### 4. 急性膵炎、急性肝炎における血清フェリチンの動加

急性炎症における血清フェリチン増加の機序を追及する手段の1つとして、急性膵炎において、血清フェリチンとアミラーゼ、血清膵エラスターゼ I との関連、急性肝炎における血清フェリチンと GOT との相関を観察した。

Fig. 3a は、慢性膵炎が疑われる患者に施行した逆行性膵胆管造影前後の血清フェリチン、血清膵エラスターゼ I、血清アミラーゼの動態を示している。血清膵エラスターゼ I は膵実質障害の際、実質細胞から逸脱することにより上昇し、膵臓の炎症を敏感に示すものと考えられているが、血清フェリチンは血清エラスターゼ I とほぼ同じ経過で、24時間後には前値に近いレベルまで低下した。一方、Fig. 3b に示す如く急性肝炎においては血清フェリチンは血清 GOT と正の相関をもって変動し、相関係数  $r=0.89$  を示した。このように急性膵炎、急性肝炎においては実質細胞からの逸脱により血清フェリチンが上昇すると考えられる。

#### 5. 膵癌における血清フェリチンの増加

癌における血清フェリチン値増加の機序を追及する目的で、膵癌における血清フェリチンと血清膵 RNase, CEA との相関について検討した<sup>4,5)</sup>。膵癌では、一般に大量の消化管出血を伴うことがなく、従って血清フェリチン値は出血による鉄欠乏に影響されることが少ない。手術または剖検によって肝転移の有無の明らかな20例の膵癌において、血清フェリチンと血清膵 RNase との相関係数は、非肝転移群 (7例)  $r=0.77$ 、肝転移群 (13例)  $r=0.194$  を示した。また、血清フェリチン値と血清 CEA 値とは、膵癌 20例において、 $r=0.43$  の相関を示した。非肝転移群膵癌症例で、CEA 値が 2.5 ng/ml 以下の正常域にある4例のうち2例は RNase 正常であるにも拘わらず、血清フェリチン

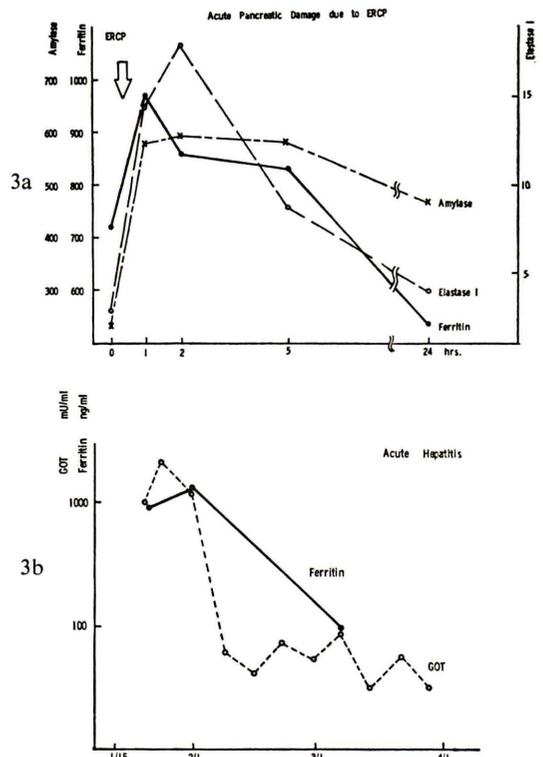


Fig. 3 急性膵障害、急性肝炎における血清フェリチンの推移

値は全例高値を示したことは注目に値する (Fig. 4)。以上のことから、膵癌における血清フェリチンの上昇には、膵癌細胞でのフェリチン生成亢進が関与していることが示唆された。

#### 6. 続発性ヘモクロマトーシスにおける血清フェリチン値の変動

49歳、男性 (HT)。約30年間飲酒2~3合/日を続け、昭和51年6月慢性肝炎の診断をうけた。昭和51年11月に九大第3内科に入院し、肝硬変、糖尿病、続発性ヘモクロマトーシスの診断をうけた。その後、外来で経過観察中のところ糖尿病悪化のため昭和52年10月再入院した。肝は剣状突起下で3横指触知、脾は1横指触知する。Hb 14.8 g/dl, RBC  $493 \times 10^4$ , WBC 3,100, Th  $5.8 \times 10^4$ , 血清総蛋白 7.1 g/dl, Alb 57.5%,  $\alpha_1$  3.5%,  $\alpha_2$  6.3%,  $\beta$  7.9%,  $\gamma$  24.9%, BSP 23.5% TTT 4.2, ZTT 11.8, ICG 32.8%, PSテスト3因子共正常を示した。血

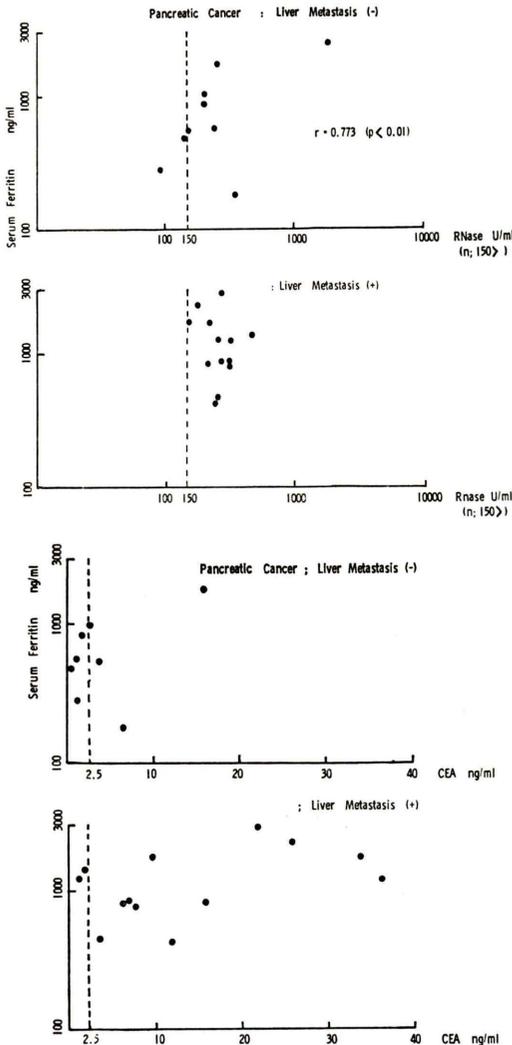


Fig. 4 膵癌における血清フェリチンと血清膵 RNase, CEA との相関

血清鉄 241  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , TIBC 279  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $\alpha$  胎児タン白 200  $\text{ng}/\text{ml}$  であった。続発性ヘモクロマトーシスに対する治療としてデスフェラル 500  $\text{mg}/\text{日}$  筋注を施行したところ、血清鉄の低下を認め、治療前 220  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上のことが多かったのが退院時には 200  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以下となり、トランスフェリン%飽和度も 90~80% が 50% まで下降した。血清フェリチン 3,360  $\text{ng}/\text{ml}$  がデスフェラル 500  $\text{mg}/\text{日}$  筋注の治療後 1 か月で 880, 3 か月で 205  $\text{ng}/\text{ml}$  と低下した (Fig. 5)。

#### IV. 考 察

血清鉄の正常値は、女性は男性よりも一般に低値を示し、その差はおよそ 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ぐらいである。血清フェリチンの正常値も男女差が大きく、血清鉄が正常値を示す成人において検討し、男性 97.0  $\pm$  46.7  $\text{ng}/\text{ml}$ , 女性 43.5  $\pm$  27.1  $\text{ng}/\text{ml}$  の値を得た。これは、主として女性では月経によって体内鉄の排泄が、男性の約 2 倍多いことになっている。

血清フェリチン値の増加する疾患は、多数にのぼるが、血清フェリチン値の減少する疾患は鉄欠乏性貧血真性多血症、発作性夜間血色素尿症である。生体が鉄欠乏におちいるとまず貯蔵鉄が減少し、次いで血清鉄、血色素の順に減少する。従って貧血のない鉄欠乏状態の診断には血清フェリチンは極めて有用な指標となる。

血清フェリチンの増加する疾患は多数にのぼるが、血清フェリチン上昇の機序を考察する場合に、(1) 貯蔵鉄量の増加によるもの、(2) 炎症、悪性腫瘍に伴うもの、(3) 実質臓器内フェリチンの血中逸脱によるものに分けて考えると簡便でかつ合理的である。事実、正常者および鉄欠乏性貧血、再生不良性貧血、ヘモクロマトーシス等の炎症、悪性腫瘍を伴わない疾患群における血清フェリチン値と血清鉄、TIBC、UIBC、% 飽和度との相関係数  $r$  は夫々、0.68, 0.53, -0.72, 0.72 であった。すなわち、炎症、悪性腫瘍を伴っていない場合には、血清フェリチンは UIBC と逆相関しトランスフェリンの%飽和度と最も良く相関し、概して貯蔵鉄量を表わしていると理解できる<sup>6)</sup>。Lipschitz, DA (1974) らは正常人、鉄欠乏症、鉄過剰症の他に腎疾患、炎症、肝疾患において検討し血清フェリチン値は TIBC に逆相関することを指摘しており<sup>7)</sup>、正常人では血清フェリチン 1  $\text{ng}/\text{ml}$  は貯蔵鉄 8  $\text{mg}$  に相当するとの報告もある<sup>8)</sup>。

血清フェリチンのラジオイムノアッセイの確立される以前の 1956 年頃から、肝の実質障害時には末梢血液中にフェリチンの出現をみるのが免疫拡散法を用いて実証されていた<sup>9)</sup>。今回の著者らのラジオイムノアッセイによる測定においても、

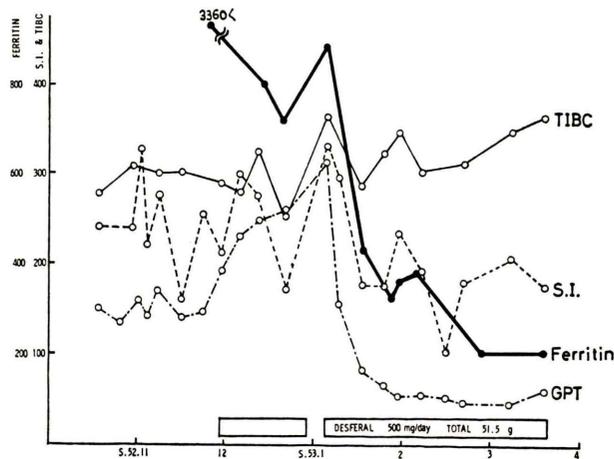


Fig. 5 続発性ヘモクロマトーシス症例におけるデスフェラル治療前後の血清フェリチン

急性肝炎において血清フェリチンは上昇し、GOTと良く相関して消長することが観察された。また、急性膵障害時に血清フェリチンは増加し、血清エラスターゼIと相関して消長した。すなわち、肝、膵の実質細胞の急性障害の場合には、実質細胞内のフェリチンが末梢血液中に逸脱する機転によって血清フェリチンが増加すると考えられる。

炎症の時には、鉄は網内系細胞に集積し、特に炎症は鉄の網内系細胞から血漿中への放出を抑制する<sup>10)</sup>。一般に鉄はフェリチン生成の細胞内刺激と見做されており、炎症時に網内系細胞中に集積した鉄は益々、フェリチン生成を亢進させて、結局血清フェリチンは増加すると考えられる<sup>11)</sup>。勿論、炎症部位の細胞内フェリチンが血中に逸脱する機序も関与していると推定される。急性感染症<sup>12)</sup>の時には血清鉄の低下、TIBCの低下と並んで、血清フェリチンの上昇は診断学的にも重要な病態の1つであることが明らかとなった。

著者らの今回の研究において、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、ホジキン病、膵癌、肺癌の血清フェリチンの上昇を観察したが、悪性腫瘍における血清フェリチン値増加のメカニズムが問題である。ホジキン病においては、病期(Stage)の進行と共に、血清フェリチン値は増加の傾向を示し、同じ病期でもBはAよ

り血清フェリチン値は高値を示す<sup>13)</sup>。このことから、Jacobs, A<sup>13)</sup>らはホジキン病においては、網内系細胞が悪性疾患に対して非特異的に反応し二次的に鉄代謝の異常を来たした結果、網内系細胞でのフェリチン生成が亢進すると推論している。急性骨髄性白血病においては、一般に血清鉄値は増加しているところから貯蔵鉄量上昇により血清フェリチン値の増加を招来すると考えられるが、White, GP<sup>14)</sup>らは、急性骨髄性白血病細胞でのフェリチンの生成と細胞外放出の亢進を証明しており、また急性白血病においては貯蔵鉄の増加を伴っていないとのParry, DH<sup>15)</sup>らの報告もあり、急性白血病における血清フェリチン増加の機序に関しては今後の研究の進歩に期待したい。

固形癌の代表として、特に膵癌をとり挙げて血清フェリチンを測定すると同時に血清膵RNase, CEAとの相関を観察した。非肝転移群では血清フェリチンは血清膵RNaseと相関して増加し、血清CEA 2.5 ng/ml以下を示した4例の膵癌症例においても血清フェリチン値は増加した。

血清膵RNase,<sup>4,5)</sup>CEAは、共に膵癌細胞由来であることが証明されており、血清フェリチンの上昇も主として膵癌細胞由来である可能性を推定したが、なお血中におけるacidic ferritin<sup>16,17)</sup>の割合、網内系細胞の鉄代謝異常などの面からも追

究していく必要がある。

## V. 結 語

血清鉄値が正常であった成人の血清フェリチンをラジオイムノアッセイ法で定量し、男性 (20名)  $97.0 \pm 46.7$  ng/ml, 女性 (16名)  $43.5 \pm 27.1$  ng/ml の正常値が得られた。血清フェリチンの低値を示す疾患は鉄欠乏性貧血, 真性多血症, 発作性夜間血色素尿症であり, 鉄欠乏の診断に血清フェリチンが有用であることを述べた。血清フェリチンの上昇する疾患は多数にのぼるが, 血清フェリチン上昇の機序を, (1) 貯蔵鉄量の増加によるもの, (2) 炎症, 悪性腫瘍に伴うもの, (3) 実質臓器内フェリチンの血中逸脱によるものに分けて考察した。

## 文 献

- 1) Mazur A, Shorr E: A quantitative immunochemical study of ferritin and its relation to the vasodepressor material. *J Biol Chem* **182**: 607-627, 1950
- 2) Addison GM, Beamish MR, Hales CN, et al: An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and overload. *J Clin Path* **39**: 326-335, 1972
- 3) 漆崎一朗: 血液学における ferritin の意義. 日本血液学会誌 **39**: 571-583, 1976
- 4) 中山影親, 三沢 正, 養田俊二, 入佐俊武, 早川 滉, 井林 博: Sandwich 法による血中CEA 測定 (RIA) の検討. 臨牀と研究 **53**: 3652-3659, 1976
- 5) 船越頸博, 松本雅裕, 若杉英之, 井林 博: 脾癌における血清 Ribonuclease 定量の診断的意義. 日消会誌 **75**: 59-62, 1978
- 6) 小鶴三男, 高橋 尚, 竹内和昭: 鉄代謝と造血. 代謝 **8**: 104-113, 1971
- 7) Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Engl J Med* **290**: 1213-1216, 1974
- 8) Walters GO, Rowe JA, Mezey SE, et al: Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Path* **26**: 770-772, 1973
- 9) Reissman KR, Dietrich MR: On the presence of ferritin in peripheral blood of patients with hepatocellular disease. *J Clin Invest* **35**: 588-595, 1956
- 10) Cartwright GE, Lee GR: The anaemia of chronic disorders. *Brit J Haemat* **21**: 147, 1971
- 11) Konijin AM, Hershko C: Ferritin synthesis in inflammation. *Brit J Haemat* **37**: 7-16, 1977
- 12) Birgegard G, Hällgren R, Killander A, et al: Serum ferritin during infection. *Scand J Haemat* **21**: 333-340, 1978
- 13) Jacobs A, Slater A, Whittaker JA, et al: Serum ferritin concentration in untreated Hodgkin's disease. *Brit J Cancer* **34**: 162-166, 1976
- 14) White GP, Worwood M, Parry DH, et al: Ferritin synthesis in normal and leukemic leukocytes. *Nature* **250**: 584-586, 1974
- 15) Parry DH, Worwood M, Jacobs A: Serum ferritin in acute leukaemia at presentation and during remission. *Brit Med J* **1**: 245-247, 1975
- 16) Drysdale JW, Alpert E: Carcinofoetal human isoferritin. *Ann N Y Acad Sci* **259**: 427-434, 1975
- 17) Cragg SJ, Jacobs A, Parry DH, et al: Isoferritin in acute leukaemia. *Br J Cancer* **35**: 635-642, 1977

## Summary

### Measurement of Serum Ferritin in Various Diseases and its Clinical Significance

Tsukuru UMEMURA, Mitsuo KOZURU, Akihiro FUNAKOSHI, Toshinari KIMURA,  
Takashi YAMAUCHI and Hiroshi IBAYASHI

*The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University*

Serum ferritin levels were measured in adult men and women with normal serum iron level by radioimmunoassay using human liver ferritin and anti-human liver ferritin. The normal values obtained were  $97.0 \pm 46.7$  ng/ml and  $43.5 \pm 27.1$  ng/ml on 20 males and 16 females respectively. Low serum ferritin levels were found in patients with iron deficiency anemia, polycythemia vera and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, therefore it is useful for diagnosis of iron deficiency to determine serum ferritin levels, however, the mechanisms of its elevation can be classified and discussed on the viewpoints of 1) reflection of increased storage iron (hemochromatosis, aplastic anemia etc.), 2) existence of inflammation or malignant tumor (malignant lymphoma, pancreatic cancer etc.), 3) deviation of ferritin from parenchymal cells into blood circulation (acute hepatitis, acute pancreatitis).

Serum ferritin level showed extremely high correlation with % transferrin saturation and was inversely proportional to unsaturated iron binding capacity, in diseases with high serum ferritin due to the increase of storage iron. Serum ferritin in malignant lymphoma and Hodgkin's disease also increased, however, % transferrin saturation did not. In the cases of pancreatic cancer, elevation of serum ferritin concentration coincided with increase of serum CEA and RNase, which suggests the stimulated formation of ferritin in the cancer cells. In the cases of acute pancreatitis and acute hepatitis, serum ferritin varied in concordance with serum pancreatic elastase and GOT, respectively, which suggests the deviation of ferritin from parenchymal cells.

**Key words:** Serum ferritin, Transferrin, Hemochromatosis, Iron deficiency, Anemia due to cancer