

《ノート》

各種悪性腫瘍患者における血清 ferritin 測定の診断的意義

Measurement of Serum Ferritin in Malignant Disease

多田 明* 油野 民雄* 利波 紀久* 久田 欣一*

Akira TADA*, Tamio ABURANO*, Norihisa TONAMI* and Kinichi HISADA*

*Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University, School of Medicine

I. はじめに

ferritin は植物界から動物界まで広く分布する鉄含有蛋白であり、哺乳動物では肝、脾、造血組織などに大量に存在し、心、腎、脾、胎盤などには比較的少ない。各種臓器にある ferritin は原則として鉄貯蔵蛋白として存在するが、血清中には存在しないものと以前は考えられていた。しかし、最近各種 assay 法の開発によって、血清中 ferritin の測定が可能となり^{1,2)}、種々の血液疾患を初め、悪性腫瘍の患者にも高 ferritin 血清の存在が判明するにつれて、tumor marker としての役割について検討されている³⁻⁵⁾。

今回、われわれは第一ラジオアイソトープ研究所より提供された SPAC ferritin kit を使用する機会を得たので、正常値、各種悪性腫瘍患者での陽性率と、特に原発性肝癌では、 α -フェトプロテイン（以下 AFP）値との関係について検討したので報告する。

II. 対象および方法

北陸中央病院人間ドックの受診者で、肝機能、血液検査、およびその他の血液生化学検査で正常

範囲にあり、日常健康にすごしている40例と、金沢大学医療技術短期大学学生19例の合計59例の健常者と消化器系良性疾病31例（急性肝炎7例、活動性慢性肝炎4例、肝硬変症16例、肝のう腫3例、肝膿瘍1例）、各種悪性腫瘍132例（肺癌5例、乳癌3例、胃癌30例、原発性肝癌32例、原発不明の転移性肝癌8例、胆のう、胆管癌5例、膵癌5例、大腸癌18例、子宮癌9例、卵巣癌7例、睾丸腫瘍5例、その他の悪性腫瘍5例）の合計222例に血清 ferritin 値を測定し、正常値の決定と、各種良性、悪性疾患での ferritin 陽性率を求めた。原発性肝癌32例については、RIA 法で測定した AFP 値との関係を検討した。

III. 結 果

1. 血清 ferritin の正常値

健常者の血清 ferritin 値の平均 \pm SD は男性（42例）で 100 ± 69 ng/ml、女性（17例）で 69 ± 64 ng/ml であった。また、男性42例中40歳以上の27例の平均 \pm SD は 124 ± 73 ng/ml であったが、30歳以下の13例については、 50 ± 18 ng/ml と有意の年齢差が認められた。

健常者における ferritin 値の分布は正規分布とならずに対数正規分布していた。そこで正常範囲は、59例の95%（56例）が含まれる範囲と考え、5 ng/ml から 240 ng/ml までと決定した。

* 金沢大学医学部核医学科

受付：55年1月14日

最終稿受付：55年3月21日

別刷請求先：金沢市宝町13-1 (☎ 920)

金沢大学医学部核医学科

多田 明

Key words: ferritin, α -fetoprotein, hepatoma

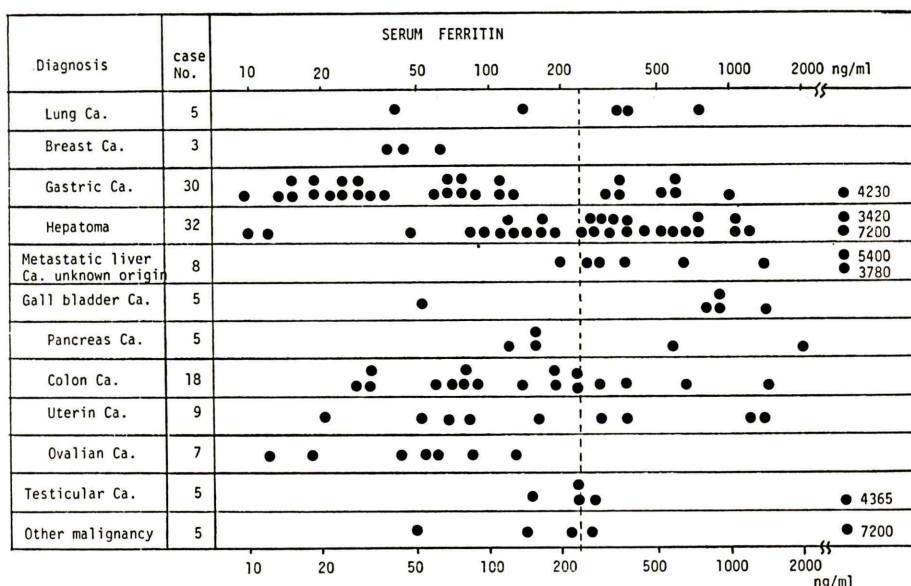


Fig. 1 Values of serum ferritin in patients with various malignancies. A dotted line indicates the upper limit of normal value of 240 ng/ml.

2. 良性疾患での血清 ferritin 値

急性肝炎 7 例では平均 \pm SD が 280 ± 154 ng/ml で、異常を示したのは 5 例 (71%) であった。活動性慢性肝炎 4 例では 585 ± 499 ng/ml で 4 例全例が異常を示した。肝硬変症 16 例では 378 ± 613 ng/ml で、8 例 (50%) が異常を示した。肝のう腫では 160 ± 56 ng/ml で全例正常であった。1 例の肝膿瘍では、ferritin 値は 774 ng/ml と異常を示し、AFP は 140 ng/ml と偽陽性であった。

3. 悪性腫瘍患者での血清 ferritin 値

Fig. 1 に示すように、肺癌 5 例では、平均 \pm SD が 336 ± 250 ng/ml、3 例 (60%) で陽性であった。乳癌では 47 ± 11 ng/ml で全例陰性であった。胃癌 30 例では 302 ± 765 ng/ml で 8 例 (27%) に陽性であった。原発性肝癌 32 例では $677 \pm 1,320$ ng/ml で 20 例 (63%) で陽性。原発不明の転移性癌 8 例では $1,547 \pm 1,842$ ng/ml、7 例 (88%) で陽性。胆道系悪性腫瘍 5 例では、 780 ± 416 ng/ml、4 例 (80%) で陽性。大腸癌 18 例では 227 ± 327 ng/ml、4 例 (22%) で陽性。子宮癌 9 例では、 373 ± 440 ng/ml、4 例 (44%) で陽性。卵巣癌 7 例では、56

± 35 ng/ml で全例陰性。睾丸腫瘍 5 例では、 $1,082 \pm 1,642$ ng/ml、4 例 (80%) で陽性。その他の悪性疾患 5 例では、悪性リンパ腫と急性白血病で陽性であった。

4. 血清 ferritin 値と AFP 値の相関

Fig. 2 に 32 例の原発性肝癌での血清 ferritin 値と AFP 値の関係を示した。AFP の陽性基準を 200 ng/ml 以上⁶⁾ とすると、32 例中 23 例 (72%) が陽性であり、9 例 (28%) が陰性であった。

血清 ferritin の陽性率は 32 例中 20 例 (63%) であったが、AFP 陰性の 9 例中 5 例が ferritin 陽性であり、AFP と ferritin の両方、またはどちらか一方が陽性を示す確率は 32 例中 28 例 (88%) であった。

一方、肝硬変症 16 例における血清 ferritin 値と AFP 値の関係は Fig. 3 に示すとおりで、ferritin が 8 例 (50%) に陽性であるのに対して AFP は 1 例 (6%) のみの陽性であった。

5. 原発性肝癌の大きさと血清 ferritin 値

剖検、手術、あるいは血管造影所見から原発性肝癌の大きさを 3 群 (A: 直径 3 cm 以下, B: 3 ~

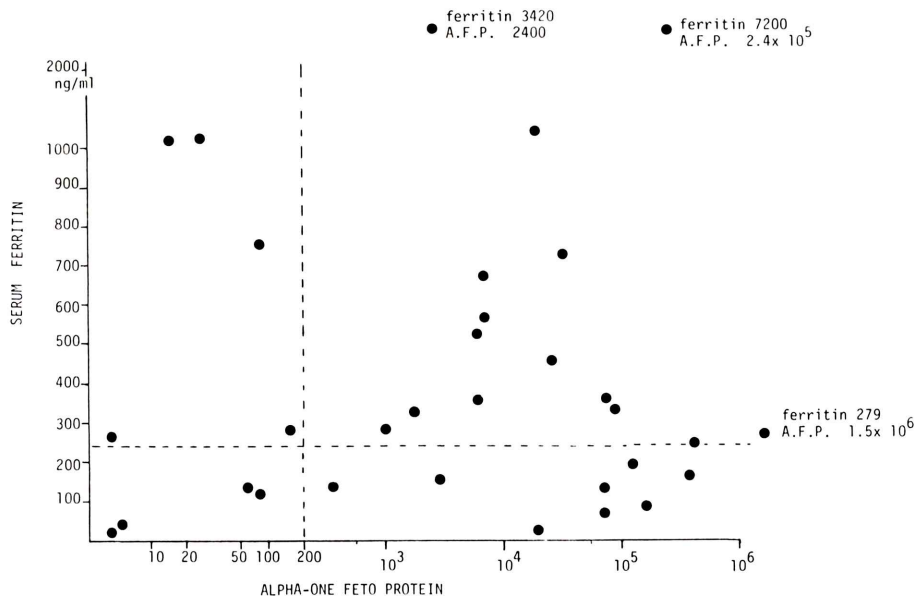


Fig. 2 Relation between serum ferritin and AFP in the case with hepatoma. A dotted line indicates the upper limit of normal value of 240 ng/ml for ferritin and 200 ng/ml for AFP.

7 cm, C: 7 cm 以上) に分類し, 大きさと ferritin 値について検討した.

A 群は 3 例あり, 平均 \pm SD は 205 ± 96 ng/ml であった. B 群は 12 例で 452 ± 281 ng/ml, C 群は 17 例で $730 \pm 1,754$ ng/ml であった. 平均値だけをみると原発性肝癌の大きさに比例して増加しているが, C 群でも半数近くの 7 例で血清 ferritin が陰性であり, 有意の差は認められなかった ($p > 0.1$).

IV. 考 案

正常値については, Addison ら¹⁾ は男性で 52 ± 51 ng/ml, 女性で 29 ± 33 ng/ml, 浅川ら⁵⁾ は男性で 115 ± 36 ng/ml, 女性で 77 ± 18 ng/ml, われわれと同じ kit を用いた中野ら⁷⁾ の成績では, 男性 59 ± 45 ng/ml, 女性が 27 ± 24 ng/ml, H 社製の kit を用いた吉井ら⁸⁾ の成績では, 男性 121 ± 45 ng/ml, 女性 96 ± 41 ng/ml と報告されている. assay の方法の違いもあるためかなりばらつきがみられるが, いずれも男性が女性よりも高値である. 正常の上限の決定については, 150 ng/ml か

ら 300 ng/ml⁹⁾ までとかなりの差が生じることと, われわれの結果で, 年齢による血清 ferritin 値に違いがあることから, さらに多くの検討が必要であろう.

良性疾患, 特に肝炎, 肝硬変症で血清 ferritin 値が高率に増加しているが, これは炎症による細胞の破壊によって ferritin が逸脱してくるためと考えられている. 急性肝炎では GOT 血清鉄と ferritin 値がよく相関することも知られている.

各種悪性腫瘍における血清 ferritin の測定では, 原発不明の転移性肝癌, 胆道系悪性腫瘍, 睾丸腫瘍で 80% 以上の高率に陽性を示し, ついで原発性肝癌, 肺癌でもそれぞれ 63%, 60% に陽性を示した. 他の報告でも, 肺癌, 膀胱癌, 胆道系悪性腫瘍で陽性率が高いが, 睾丸腫瘍で高率に ferritin が陽性を示すという報告⁹⁾ は少なく, さらに検討が必要であろう.

原発性肝癌は, 高率に血清 ferritin 値の増加を示すことが報告されており, Kew ら¹¹⁾ は 76%, 中野ら⁷⁾ は 74%, 吉井ら⁸⁾ は 13 例中 12 例の 92% の高

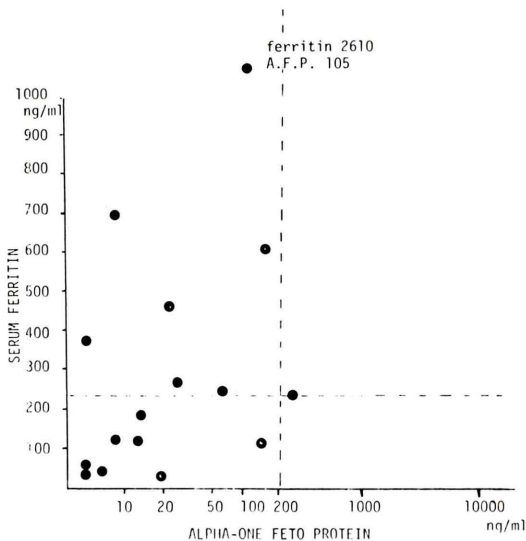


Fig. 3 Relation between serum ferritin and AFP in cases with liver cirrhosis.

率に ferritin の異常を認めている。

AFP と血清 ferritin 値の相関についていくつかの報告があるが、中野ら⁷⁾は、19例の原発性肝癌で14例に ferritin の増加を認め、AFP が 10^4 ng/ml 以上の場合には正の相関があり、AFP が 10^4 ng/ml 以下の場合には負の相関がみられ、かつ AFP が陰性の原発性肝癌では1例の例外を除いて、全て ferritin 値が 300 ng/ml 以上であったという。森田ら¹²⁾も同様に AFP 陰性の原発性肝癌の全例が ferritin 高値を示し、13例全例が、血清 ferritin と AFP の両方か、どちらか一方で異常を示したと報告している。

しかし、われわれの成績では、9例の AFP 陰性例のうち5例の56%にのみ ferritin の異常を認めたにすぎず、また、AFP と ferritin 値の間に何らの相関は認められなかった。

原発性肝癌の大きさと血清 ferritin 値の相関にしても、中野ら⁷⁾は、大きさと ferritin との間に有意の相関が認められたと報告しているが、われわれの結果では大きな腫瘍でも ferritin 陰性例が多くあり、有意差は認められなかった。

AFP と ferritin の2つの RIA によって原発性肝癌の陽性率は、88%に増加するが、肝硬変症や

転移性肝癌でも ferritin は、高率に異常を示すために、原発性肝癌に対する ferritin の診断的意義は乏しいと考えられる。

しかし、AFP 陰性の原発性肝癌が20~30%存在するため、AFP 陰性、ferritin 陽性の原発性肝癌症例に対しては経過観察の指標として ferritin の測定が重要になってくるものと期待される。

森田ら¹²⁾は、悪性腫瘍患者では貯蔵鉄と無関係に ferritin が増加すると考え、血清鉄と ferritin の比を求め、悪性腫瘍における ferritin の特異性を高くできたと報告しているが、全ての ferritin が悪性腫瘍から発生するのではないので、ある一定の値で正常、異常を決定するのは困難ではないかと考えられる。

V. 結 論

1) 正常者の血清 ferritin 値は95パーセンタイルで 5 ng/ml から 240 ng/ml であった。男女差と、年齢差がみられた。

2) 良性肝疾患でも高率に ferritin は増加していた。

3) 各種悪性腫瘍患者では、胆道系悪性腫瘍、転移性肝癌、肺癌、原発性肝癌で高率に異常を示した。

4) 原発性肝癌において AFP と ferritin との間に何ら相関は認められなかった。また、腫瘍の大きさと ferritin にも相関はなかった。

キットの提供を受けた第一ラジオアイソトープ研究所に感謝致します。

文 献

- 1) 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 iron overload. *J Clin Path* **25**: 326-329, 1972
- 2) Niitsu Y, Kohgo Y, Yokota M, et al: Radioimmunoassay of serum ferritin in patients with malignancy. *Ann New York Acad Science* **259**: 450, 1975
- 3) Jacobs A, Worwood M: Ferritin in serum—Clinical and Biochemical Implications. *New Engl J Med* **292**: 951-956, 1975

- 4) 漆崎一郎：血液学における Ferritin の意義. 第38回日本血液学会総会, 宿題報告, 1976
- 5) 浅川英男, 田口智也, 酒井亮二, 他：悪性腫瘍と ferritin. 医学のあゆみ **106**: 259-265, 1978
- 6) 久田欣一, 利波紀久, 油野民雄, 他： α -フェトプロテインのラジオイムノアッセイ. 日本医事新報 **2527**: 27-31, 1972
- 7) 中野 哲, 熊田 卓, 北村公男, 他：肝疾患における血清フェリチン測定の診断的意義. 日本消化病会誌 **76**: 1306-1314, 1979
- 8) 吉井正雄, 高坂唯子, 中島言子, 他：Immunoradiometric assay キットによる各種疾患患者の血中 ferritin 値の測定. 核医学 **16**: 785-794, 1979
- 9) 小関純一, 新津洋司郎, 漆崎一郎, 他：血清フェリチン測定におけるスパックキットの検討. Radioisotopes **28**: 639-641, 1979
- 10) 木戸 晃, 黒田 彰, 飯尾正宏, 他：泌尿器悪性腫瘍における ferritin 測定の意義. 核医学 **16**: 1149, 1979
- 11) Kew MC, Torrance JD, Derman D, et al: Serum and tumour ferritins in primary liver cancer. Gut **19**: 294-299, 1978
- 12) 森田陸司, 吉井正雄：悪性腫瘍の RI 診断——インビトロテスト——. 臨床放射線 **24**: 755-761, 1979