

《原 著》

各種消化器疾患、特に肝疾患を中心とした血清 ferritin 測定の臨床的意義

田代 篤信* 藤山 重俊* 永広 武* 高野 博子*
荒木 一文* 相良 勝郎* 佐藤 辰男*

要旨 正常者ならびに肝疾患を中心とした各種消化器疾患患者の血清 ferritin 値を測定し、その臨床的意義を検討した。一般に良性疾患では、肝炎および脾炎の急性期、胆石症発作時、さらに肝硬変の非代償期に高値を示したが、多くは症状の改善とともに下降した。悪性疾患では、肝癌、脾癌、および食道癌で明らかに上昇がみられた。肝細胞癌では、AFP との相関は明らかではなく、AFP の低値例で ferritin が高値を示す例もみられた。肝硬変より発癌過程を追跡した例、および肝癌切除例では AFP と ferritin の解離がみられた。他方、転移性肝癌では、大部分が ferritin または CEA の高値を示し、肝癌以外の消化器癌では、CEA 5.0 ng/ml 以下の半数に ferritin の上昇がみられた。以上より、血清 ferritin の測定は、単独では治療効果の判定ならびに発癌の早期診断の有用性に乏しく、AFP、CEA との組み合わせにより、特にこれらの低値群で診断的価値が認められた。

I. はじめに

ferritin は生体内のほとんどあらゆる組織に存在し、特に肝、脾、造血組織に多量に含まれる鉄貯蔵蛋白である。最近、radioimmunoassay 法の発達により、血清中 ferritin の微量測定が可能となり、種々の疾患で増加することが知られるようになってきた¹⁻⁷⁾。特に肝疾患をはじめとする良性消化器疾患、白血病、あるいは各種の悪性腫瘍での上昇が報告され、その臨床的意義が論じられている。しかし肝疾患、とくに原発性肝癌もしくは転移性肝癌、さらに肝硬変に併発した肝癌などの変動、AFP ならびに CEA との相関、ならびに肝癌切除前後の推移などに関しては、未だ甲論乙駁の状態である。そこで著者らは上記の問題解明を試み、とくに肝疾患における ferritin 値の再検討を行ない、その臨床的意義について考察した

ので報告する。

II. 対象ならびに方法

対象は、各種消化器疾患患者計 302 例で、良性疾患 214 例、悪性疾患 88 例である。良性疾患の内訳は、急性肝炎 10 例、慢性肝炎 100 例、肝硬変 58 例、胆石および胆のう炎 8 例、脾炎 7 例、その他 16 例で、悪性疾患のそれは、肝細胞癌 38 例、胆管細胞癌 2 例、胆のうおよび肝外胆管癌 3 例、脾癌 9 例、食道癌 5 例、胃癌 15 例、ならびに大腸癌 16 例である。これらのうち 19 例に肝転移が認められた。(原発巣は胃 7 例、大腸 7 例、胆のう 2 例、脾 3 例)。また肝細胞癌は全例肝硬変を合併していた。さらに対照として健常人 53 例(男性 27 例、女性 26 例)および鉄欠乏性貧血患者 7 例についても検索した。

血清 ferritin の測定は、早朝空腹時の安静臥床状態で採血し、直ちに血清に分離し、抗 ferritin 抗体処理のプラスチック球を固相とするサンドイッチ型 two-site immunoradiometric assay 法による RIA-GNOST Ferritin Kit (Behringwerke 社製) を用いて行なった (Fig. 1)。さらに悪性疾患では、同時に α -fetoprotein (AFP)、および carcinoem-

* 熊本大学第 3 内科

受付: 55 年 2 月 20 日

最終稿受付: 55 年 6 月 16 日

別刷請求先: 熊本市本荘 1 丁目 1 番 1 号 (〒 860)

熊本大学医学部第 3 内科

田代 篤信

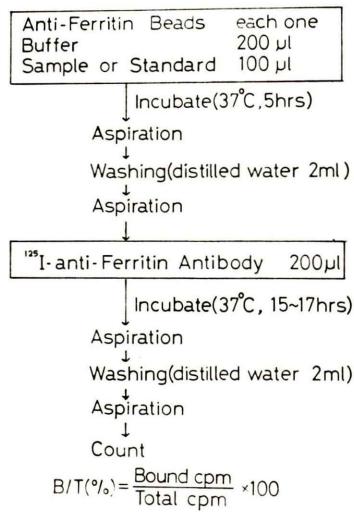


Fig. 1 Assay procedures of serum ferritin by RIA-GNOST Ferritin Kit.

bryonic antigen (CEA) の測定も行ない、血清 ferritin 値との比較検討を加えた。また手術による腫瘍切除例では、その前後での ferritin 値の推移を追跡した。良性疾患では、ferritin 値の経時的変化とともに transaminase, 血清鉄, ICG, およびコリンエステラーゼ (Ch-Ease) なども測定し、検討した。

AFP, CEA の測定は、それぞれ α -フェトリアキット II ならびに CEA リアキット (Dainabot 社製) により行なった。

III. 結 果

1) 健常人の血清 ferritin 値

健常人の血清 ferritin 値は、血液センターより提供された献血者53例の血清を用いて測定し、男性46~320 ng/ml (平均 120.4 ng/ml), 女性 10~119 ng/ml (平均 36.1 ng/ml) であり、男性が女性より高値を示した。これらの結果よりわれわれは、正常 ferritin 値を 300 ng/ml 以下とし、これ以上を異常高値と定めた (Fig. 2)。

2) 各種消化器疾患における ferritin 値

各種消化器疾患患者の血清 ferritin 値は Fig. 3 の如くである。すなわち良性疾患では 214 例中67例 (31.3%), 悪性疾患では 88 例中46例 (52.3%) で

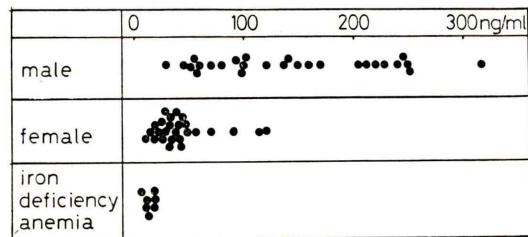


Fig. 2 Serum ferritin levels in normal subjects and patients with iron deficiency anemia.

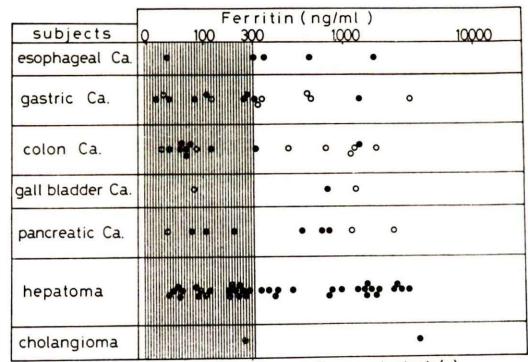
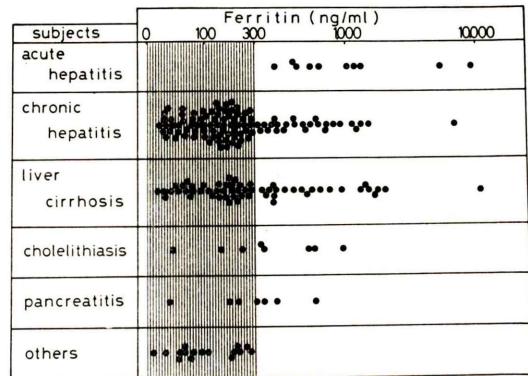


Fig. 3 Serum ferritin levels in various benign diseases and malignant tumors of gastrointestinal tract.

高値を示した。疾患別には、急性肝炎発病初期には10例全例で、慢性肝炎では急性増悪をきたした26例 (26%) に、肝硬変では58例中22例 (37.9%), 胆石および胆のう炎 8 例中 5 例 (62.5%), 膵炎 7 例中 4 例 (57.1%) で高値を示した。しかしながら他の疾患16例では 300 ng/ml 以上を示す例はみられなかった。

悪性疾患では、肝細胞癌38例中19例(50%)、胆管細胞癌2例中1例(50%)、胆のうおよび肝外胆管癌3例中2例(66.7%)、肺癌9例中5例(55.6%)、食道癌5例中4例(80%)、胃癌15例中7例(46.7%)、大腸癌16例中7例(43.8%)に高値を示した。

3) 肝疾患における ferritin 値の経過による変動

急性肝炎発病初期および慢性肝炎急性増悪期には血清 ferritin 値は高値を示し、transaminase の動きとほぼ平行した動きを示した (Fig. 4)。肝硬変では末期ないしは非代償期に高値を示し、全身状態や肝機能の改善とともに下降する例が多くみられたが、末期の症例では動搖する例、あるいは上昇する例が数例認められた。これに対して肝細胞癌非手術例では、動搖を示すものの上昇する例が多くみられた (Fig. 5)。ただし、図の Case a と Case b の2例は、肝硬変より発癌過程を追跡した例であるが、ferritin の上昇はみられなかっ

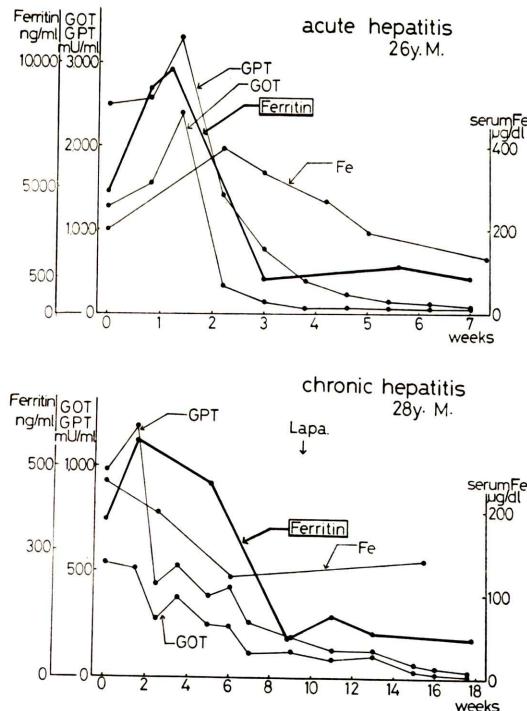


Fig. 4 Changes of serum ferritin and transaminase levels in two cases with acute hepatitis and chronic hepatitis.

た。

4) ferritin と各種肝機能検査との対比

急性肝炎および慢性肝炎においては、Fig. 4 の如く ferritin は transaminase と良く相關したが、ICG をはじめとする他の肝機能検査との相關は明らかではなかった (Fig. 6)。他方、肝硬変では、transaminase や ICG などとの相關はみられなかつたが、Ch-Ease とはある程度相關がみられ、Ch-Ease 低値例で ferritin 高値を示す傾向がみられた (Fig. 7)。

5) 肝細胞癌における ferritin と AFP の対比

肝細胞癌は計33例で AFP と ferritin 値を測定した。両者の関係は Fig. 8 の如く、28例(85%)で AFP は 500 ng/ml 以上の有意の上昇がみられたが、ferritin との間には明らかな相関は認められなかつた。しかし、AFP が 500 ng/ml 以下の5

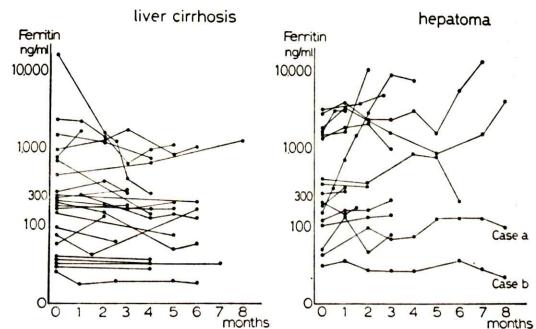


Fig. 5 Evolution of serum ferritin levels in liver cirrhosis and hepatoma (non-operation).

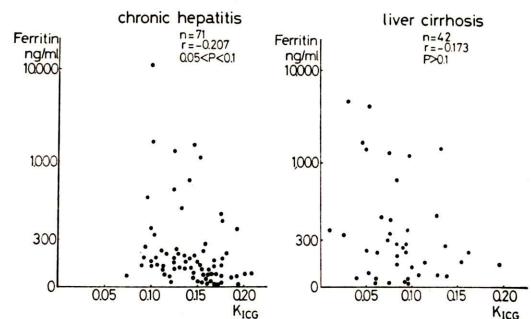


Fig. 6 The relationship between KICG and serum ferritin levels in chronic hepatitis and liver cirrhosis.

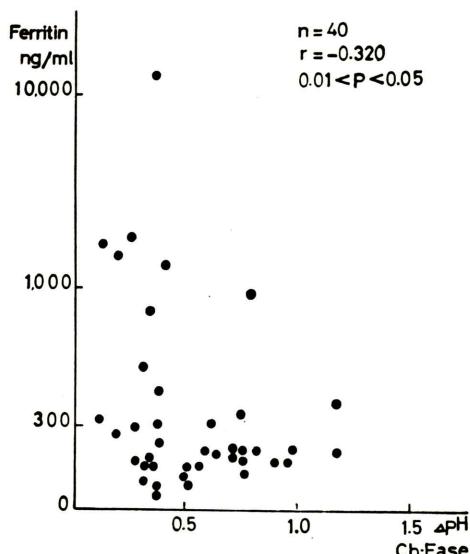


Fig. 7 The relationship between Ch-Ease and serum ferritin levels in liver cirrhosis.

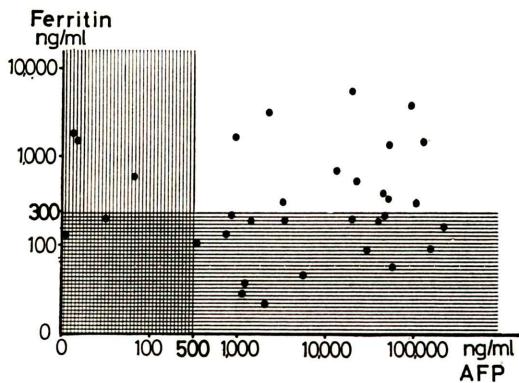


Fig. 8 The relationship between serum ferritin and AFP levels in hepatoma.

例では、3例で ferritin は高値を示した。Fig. 9 は、肝癌切除例での ferritin と AFP の術前後の変動を示したものである。すなわち ferritin は切除後上昇する例が多かったのに対し、 AFP は術前より低値の1例を除いて他はすべて術後減少ないし正常化した。術後再発した例 (Case 1) では AFP は再上昇したにも拘らず、 ferritin の有意の変動は認めなかった。また、前述の如く、肝硬変より発癌過程を追跡できた2例では AFP は徐々に上昇してきたが ferritin の上昇はみられなかつ

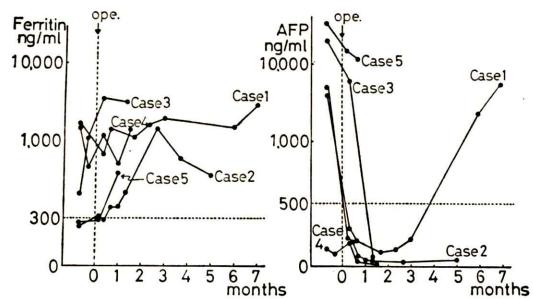


Fig. 9 Changes in serum levels of ferritin and AFP before and after resection of hepatoma.

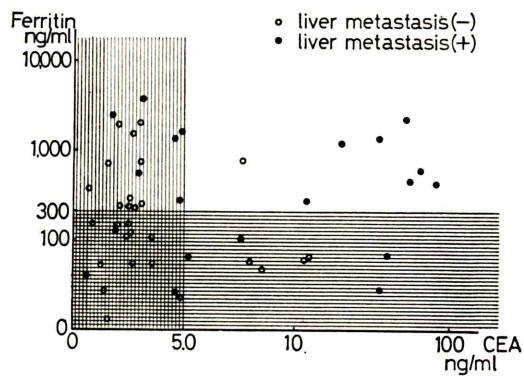


Fig. 10 The relationship between serum ferritin and CEA levels in various malignant tumors.

た。すなわち、 ferritin と AFP との間には明らかな解離がみられた。

6) ferritin と CEA の対比

各種消化器癌における ferritin と CEA の関係をみると (Fig. 10), 明らかな相関はなく、むしろ CEA 5.0 ng/ml 以下の32例中17例 (53.1%) で ferritin は高値を示した。また肝転移例では19例中13例 (68.4%) で ferritin が高値を示した。

7) ferritin と血清鉄の対比

鉄欠乏性貧血患者では、全例 ferritin 値は 20 ng/ml 以下であった (Fig. 2)。急性肝炎の発症期および慢性肝炎の急性増悪期には ferritin は血清鉄とともに上昇し、transaminase の改善とともに正常化した (Fig. 4)。肝硬変では一般に血清鉄は上昇するが、必ずしも ferritin との相関はみられなかった。また悪性疾患では血清鉄は低値の例が

多くみられ、一部には出血例も含まれていたが、ferritinとの間に明らかな相関は認められなかった。

IV. 考 案

血清 ferritin 値の測定は、主としてヒトの肝 ferritin または脾 ferritin を用い、それぞれの抗体を作製して用いる点が基本となっている。しかし浅川ら⁸⁾は、良性疾患での測定にはヒト肝 ferritin 抗体を用いた方が感度に優れ、悪性腫瘍の場合には、腫瘍由来の ferritin の把握のため、肝 ferritin よりはむしろ腫瘍 ferritin に近似の抗ヒト胎盤 ferritin 抗体を用いた方がよいと報告している。今回我々が用いた RIA-GNOST Ferritin Kit は、抗肝 ferritin と抗胎盤 ferritin の両者を用いたサンドイッチ型の Kit であり、それ故、多目的の解析には適しているものと思われた。

ferritin 値の正常値は、測定法の相違もあり発表者間で必ずしも一定していないが、我々は53例の健常人の値より 300 ng/ml を正常上限とした。また男性が女性より高値を示すとの報告がほとんどであり^{3,9-12)}、今回の成績もこれを裏付けた。この点に関しては、女性は潜在的に鉄欠乏状態にあるためと解されているが、一方、ヘマトクリット値、血清鉄、不飽和鉄結合能、総鉄結合能の同時測定でこれらの異常例を除外した場合、男女間に明らかな差は認めなかったという報告もなされている¹³⁾。

良性疾患で ferritin 値の上昇を示したものは全例の 31.3% にみられた。急性肝炎、慢性肝炎では transaminase の動きとほぼ同様の変動を示した。これらの疾患での ferritin 上昇の機序については、炎症による細胞の崩壊によって ferritin が血中に逸脱してくるためと考えられており、特に貯蔵臓器としての肝の炎症では血中値が高値を示すといわれている^{5,8,13-16)}。急性脾炎、慢性脾炎急性増悪期、それに胆石発作、胆のう炎における ferritin 上昇も同様な機序によって起こるものと考えられ、著者らの成績もこれを支持するものと思われた。従って上記疾患の経過観察の指標として ferritin

の測定は或る程度有用と思われた。良性疾患で ferritin 値の上昇する疾患としては、上記疾患の他に肝硬変がある。肝硬変での ferritin 上昇の機序についての報告はほとんどなく不明であるが、われわれの検討によれば、本疾患での上昇例は末期または非代償期にあるものがほとんどで、transaminase や ICG などとは相関せず、Ch-Ease とある程度相関がみられた。また、末期で死亡するような症例で上昇していく傾向がみられたことなどより、ferritin はある程度肝細胞障害の軽重を反映しているのではないかと考えられ、肝硬変の予後判定の指標となりうるものと思われた。しかしこの場合、出血を来たした例、あるいは輸血を行なった例などが含まれており、これらの点を考慮する必要があろう。

他方、悪性疾患では、臓器別には胃癌や食道癌で ferritin が高値を示すという報告もあるが¹⁷⁾、一般には実質臓器である肝癌や脾癌で高値を示すとの報告が多く^{5,13,16,18,19)}、我々の成績も肝転移のない胃癌や大腸癌よりも、原発性および転移性肝癌、あるいは脾癌での上昇が著明であった。

肝癌の診断における AFP および CEA の意義については、すでに著者らも報告しているが^{20,21)}、これらの検査と ferritin との相関をみた報告では、Niitsu ら²²⁾は血清 ferritin と AFP は平行して上昇すると述べ、他方 Kew ら²³⁾は、ferritin は貯蔵鉄、腫瘍の大きさ、transaminase の値、肝硬変合併の有無などとは全く関係せず、AFP と ferritin は逆の相関を示したと報告している。これに対して中野ら¹⁶⁾は、AFP が 10⁴ ng/ml 以上の例では ferritin と正の相関を、10⁴ ng/ml 以下では負の相関を示すとし、上述の Kew と Niitsu の相反する報告は、AFP 値をこのように 2 群に分けることによって矛盾なく説明できると述べている。また原発性肝癌では、AFP 低値のものはいずれも ferritin が 1000 ng/ml 以上を示し、逆に ferritin 値があまり高くないものは AFP が高値を示すとの報告もあり、一定の結論が下されていない²⁴⁻²⁶⁾。今回の我々の成績では、AFP と ferritin 値には相関がみられなかったが、AFP 500 ng/ml 以下の 5 例

中3例がferritinの高値を示していた。すなわち、 AFP低産生例でも大半がferritinの著増を示していたわけであり、従って肝細胞癌では AFPの測定に劣るが、 AFP低産生ないし陰性肝細胞癌の場合には、 ferritinの同時測定がある程度有用であると思われた。

次に実地上、肝硬変に肝癌を併発した場合が問題となる。すでに述べた如く、肝硬変のみでも ferritin 値の上昇が 37.9% にみられ、経過とともに下降する例と逆に上昇する例がみられた。他方、肝癌例では、多くの場合経過とともに上昇した。さらに、2例ではあるが肝硬変より発癌過程を追跡した例では、 AFP の上昇はみられたものの ferritin の上昇は明らかではなかった。これらの点より、肝硬変で ferritin 値が上昇していく場合には、発癌の可能性もあるが、肝硬変自体の悪化とも考えられ、逆に ferritin 値が上昇しないからといって癌の合併は否定できず、 ferritin 値のみでは肝癌の早期診断については問題が残ると判断された。さらに肝細胞癌の腫瘍切除例では、 AFP は術後著明に下降するが²¹⁾、 ferritin は上昇する傾向もあり、 AFPとの解離が報告されている¹⁶⁾。我々の手術例は計9例あるが、術前より経過を追跡した5例では、 AFP は1例が術前より低値を示し、他の4例はすべて術前には高値で、術後著明な下降がみられた。これに対して ferritin 値は、一過性の下降を示した例もみられたが、大部分の例はむしろ上昇した。このことは、手術時の輸血の影響などを考慮する必要もあるが²⁷⁾、高後ら⁵⁾が述べている如く、(1)腫瘍細胞の浸潤、転移による組織破壊、(2)腫瘍細胞からの腫瘍特異 ferritin の産生、(3)悪性腫瘍患者にみられる貧血に伴う網内系への鉄貯蔵の増加、などの点を示唆するものと思われた。いずれにせよ ferritin は、 AFP の如く治療効果の判定の指標とはなり難いと考えられた。

肝細胞癌を除く各種悪性腫瘍における CEA と ferritinとの関係は、明らかな相関は認められなかつたが、 CEA 5.0 ng/ml 以下の約半数に ferritin の上昇がみられ、更に、 CEA または ferritin のい

ずれかの異常を示すものが約7割にみられた。また肝転移例をみると、ほとんどの例で CEA または ferritin は高値を示し、両者ともに低値のものは10%弱にすぎなかつた。これらの事より、両者の同時測定は、これらの疾患の診断をより補強しうるものと考えられた。

V. 結 語

各種消化器疾患、とくに肝疾患患者を中心として血清 ferritin 値を測定し、以下の結果を得た。

1) 健常人の血清 ferritin 値は、男性 46~320 ng/ml、女性 10~119 ng/ml であり、女性は低値を示した。また、鉄欠乏性貧血患者は全例 20 ng/ml 以下であった。

2) 悪性腫瘍での ferritin 上昇例は 52.3% を占め、良性疾患の 31.3% に比べて明らかに高値を示した。特に原発性あるいは転移性肝癌、および脾癌での上昇が著明であった。良性疾患では急性肝炎の初期、慢性肝炎急性増悪期、脾炎の急性期、胆石発作時、ならびに肝硬変の非代償期で高値を示した。

3) 肝細胞癌では ferritin と AFPとの間に明らかな相関は認められなかつた。しかし AFP 低値の例では ferritin の高値を示す例が多く、また、肝硬変より肝癌の発生をみた例、および外科的切除の肝癌例では ferritin と AFPとの間に明らかな解離が認められた。

4) 肝細胞癌以外の悪性腫瘍における ferritin と CEA の関係は、明らかな相関はみられなかつたが、 CEA ならびに ferritin の高値を示すものは肝転移例が多かつた。

以上より、血清 ferritin 値の測定は、良性疾患での経過観察、特に肝硬変での予後の推定の指標としてある程度有用と思われた。他方、悪性腫瘍では、特に AFP、CEA 低値例での診断には有用と思われるが、肝癌の早期診断、経過観察ならびに治療効果の判定などの指標としては問題が残ると思われた。

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 Pathol* **25**: 326-329, 1972
- 2) Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, et al: Measurement of serum ferritin by a 2-site immuno-radiometric assay. *Anal Biochem* **61**: 209-224, 1974
- 3) Halliday JW, Gera KL, and Powell LW: Solid phase radioimmunoassay for serum ferritin. *Clin Chim Acta* **58**: 207-214, 1975
- 4) Marcus DM and Zinberg N: Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: results in normal individuals and patients with breast cancer. *J Nat Cancer Inst* **55**: 791-795, 1975
- 5) 高後 裕, 新津洋司郎, 渡辺直樹, 他: 血清 ferritin の radioimmunoassay 法とその消化器疾患における臨床的応用に関する研究. *日消誌*, **73**: 1553-1566, 1976
- 6) Niitsu Y, Kohgo Y, Yokota M, et al: Radioimmunoassay of serum ferritin in patients with malignancy. *Ann N Y Acad Sci* **259**: 450-452, 1975
- 7) 浅川英男: Isoferritin. *日本臨床*, **37**: 1540-1543, 1979
- 8) 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
- 9) Jacobs A, Path FRC and Worwood M: Ferritin in serum: Clinical and biochemical implications. *N Eng J Med*, **292**: 951-956, 1971
- 10) Walters GO, Miller FM, and Worwood M: Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol* **26**: 770-772, 1973
- 11) Cook JD, Lipschitz DA, Miles LEM, et al: Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr* **27**: 681-687, 1974
- 12) 辻野大二郎, 佐々木康人, 千田麗子, 他: Two-site immunoradiometric assay 法による血中フェリチン測定の検討. *核医学*, **16**: 771-776, 1979
- 13) 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
- 14) 中治隆治: ヒト肝フェリチンの Radioimmunoassay に関する基礎的研究. *核医学*, **14**: 887-896, 1977
- 15) Prieto J, Barry M, Sherlock S, et al: Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases. *Gastroenterol* **68**: 525-533, 1975
- 16) 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. *日消誌*, **76**: 1306-1314, 1979
- 17) 久保敦司, 高木八重子, 安藤 裕, 他: Immuno-radiometric assayによる血中フェリチンの測定——とくに悪性腫瘍患者における血中フェリチン値について——. *Radioisotope*, **27**: 730-733, 1978
- 18) Mori W, Asakawa H, Taguchi T, et al: Human isoferitin and malignant neoplasma. *Acta Haem Jap* **41**: 1309-1317, 1978
- 19) 小関純一, 新津洋司郎, 後藤義朗, 他: 血清フェリチン測定におけるスペックキットの検討. *Radioisotope*, **28**: 639-641, 1979
- 20) 藤山重俊, 相良勝郎, 東輝一朗, 他: 原発性肝癌における免疫学的診断法の臨床的意義——あわせて長期観察例における検討. *肝臓* **20**: 1164-1173, 1979
- 21) 藤山重俊, 相良勝郎, 佐藤辰男: 各種肝疾患における血中 Carcinoembryonic antigen の臨床的研究. 第1報 肝癌における血中 CEA の変動とその臨床的意義. *肝臓* **19**: 942-950, 1978
- 22) Niitsu Y, Ohtsuka S, Kohgo Y, et al: Hepatoma ferritin in the tissue and serum. *Tumor Res.*, **10**: 31-41, 1975
- 23) Kew MC, Torrance JD, Derman D, et al: Serum and tumour ferritins in primary liver cancer. *Gut* **19**: 294-299, 1978
- 24) 吉井正雄, 森田陸司, 高坂唯子, 他: RIA 法による血中 Ferritin 値の測定とその悪性腫瘍特に肝腫瘍診断における有用性について. 第65回日本消化器病学会総会抄録集. 553, 1979
- 25) 大屋敬彦, 大屋文彦, 斎藤 宏, 他: 悪性腫瘍特に肝腫瘍診断における血中 Ferritin の測定の有用性について. 第14回日本肝臓学会西部会講演抄録集, 64, 1979
- 26) 金戸 昭, 酒見泰介, 金子寿興, 他: 原発性肝癌における血清フェリチン測定の臨床的意義. *肝臓*, **20**: 77, 1979
- 27) Letsky EA, Miller F, Worwood M, et al: Serum ferritin in children with thalassaemia regularly transfused. *J Clin Pathol* **27**: 652-655, 1974

Summary

Serum Ferritin Levels as a Marker of Various Digestive Diseases

Atsunobu TASHIRO, Shigetoshi FUJIYAMA, Takeshi NAGAHIRO,
Hiroko TAKANO, Kazufumi ARAKI, Katsuro SAGARA and Tatsuo SATO

*Third Department of Internal Medicine, Kumamoto University
Medical School, Kumamoto, Japan*

Using two-site immunoradiometric assay, serum ferritin levels were determined in various types of digestive diseases, and compared with their AFP and CEA levels. Serum ferritin levels were found to be raised in malignant diseases, especially in cancer of the liver and the pancreas. However, there was no significant correlation between serum ferritin and AFP levels. In 60% of patients with hepatoma who had AFP levels less than 500 ng/ml, ferritin levels were more than 1000 ng/ml. The high levels of ferritin persisted even though AFP dropped postoperatively in patients with hepatoma. Two patients who were discovered hepatoma during their follow-up study of cirrhosis showed low

levels of ferritin. Contrarily, the AFP increased progressively and significantly. In 50% of patients with other malignant diseases of digestive organs, whose CEA levels were below 5.0 ng/ml, increased ferritin levels were observed. From these results, we concluded that the assay of serum ferritin was useful for diagnosing of some malignant diseases of digestive organs, particularly in cases whose AFP and/or CEA was relatively low. However, it should be kept in mind that the ferritin alone was less valuable in detecting and monitoring these malignancies.

Key words: serum ferritin, radioimmunoassay, AFP, CEA