

《ノート》

## 二抗体法 radioimmunoassay キットによる 血中 ferritin 値測定 of 検討

Measurement of Serum Ferritin Values by Double Antibody  
Radioimmunoassay Kit

吉井 正雄\* 高坂 唯子\* 森田 陸司\* 鳥塚 莞爾\*\*

Masao YOSHII\*, Tadako KOUSAKA\*, Rikushi MORITA\*  
and Kanji TORIZUKA\*\*

\*Central Clinical Radiology and Radioisotope Division, and

\*\*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto

### I. はじめに

Ferritin は哺乳動物ではほとんどあらゆる組織中に存在する分子量約45万の鉄貯蔵蛋白質である<sup>1,2)</sup>。血清中の ferritin は放射免疫測定法の開発によって ng/ml 単位で測定されるようになり<sup>3)-6)</sup>、その値は生体の鉄欠乏又は過剰状態をよく反映するものとして鉄代謝や血液疾患の分野でその動態が研究されている<sup>1,7)</sup>。更に最近では各種悪性腫瘍患者の血中で血清鉄と相関しない ferritin 値の増加が認められ、血中 ferritin 値は特に肝臓、脾臓、肺癌、子宮癌、悪性リンパ腫および急性骨髄性白血病などの診断や治療効果の判定に有用であるとの報告がなされている<sup>6,8,9)</sup>。著者ら<sup>10)</sup>も先に各種疾患々々について血清 ferritin 値と血清鉄値とを同時に測定しその比を求め、その比の悪性腫瘍診断における有用性について報告した。

今回著者らは、二抗体法 radioimmunoassay 法による Gamma Dab Ferritin RIA キット (トラ

ベノール社) を試用する機会を得たので、血中 ferritin 値測定 of 基礎的検討の結果と臨床応用について報告する。

### II. 対 象

健常人対象者51例(男20例, 女31例)は肝および腎機能検査, 血液検査(Ht値, UIBC 値および血清鉄値) およびその他の血液生化学的検査で正常範囲にあり, 正常の日常生活を営んでいるものとした。

各種疾患々々者 410 例 (悪性腫瘍 277 例, 悪性腫瘍以外の疾患 133 例) は京大病院の外来および入院患者で, 各種検査により臨床的に診断され, または手術, 剖検によって確認された症例である。悪性腫瘍患者についてはすべて病理組織学的に検索されている。

### III. 方 法

GammaDab Ferritin RIA キットの測定原理は二抗体法による radioimmunoassay 法で, 標準 ferritin や<sup>125</sup>I 標識 ferritin は人の肝 ferritin を用いている。

#### 1. キットの構成

キットの構成は下記の通りである。

**Key words:** Ferritin, Radioimmunoassay

\* 京都大学医学部附属病院放射線部

\*\* 同 核医学科

受付: 55 年 3 月 26 日

最終稿受付: 55 年 5 月 15 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部附属病院放射線部

吉 井 正 雄

- 1)  $^{125}\text{I}$  標識 ferritin (14 ml)
- 2) 家兎抗 ferritin 抗血清 (14 ml)
- 3) 沈澱用抗血清溶液 (130 ml)
- 4) 測定用緩衝液 (56 ml)
- 5) ferritin 標準品 (6 濃度各 2 ml)
- 6) ferritin-free 血清 (4ml)
- 7) 精度管理用コントロール血清 (2 種)

## 2. 測定方法

本法の測定手順は下記の通りで、その概略を Fig. 1 に示す。

- 1) ferritin 標準品または被検血清 25  $\mu\text{l}$  を各試験管に入れる。
- 2) 家兎抗 ferritin 抗血清 100  $\mu\text{l}$  を各試験管に加える。
- 3)  $^{125}\text{I}$  標識 ferritin 500  $\mu\text{l}$  を各試験管に加える。
- 4) 37°C で 3 時間インキュベートする。
- 5) 各試験管に 1000  $\mu\text{l}$  の山羊抗家兎抗血清を加え、37°C で 30 分間インキュベートする。

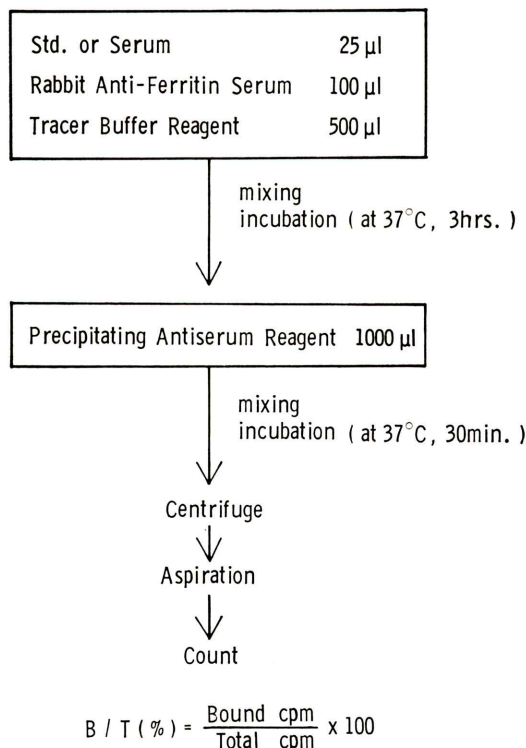


Fig. 1 Procedure of GammaDab Ferritin RIA kit.

6) その後、1000×g で15分間遠心分離を行い、上清を吸引除去する。

7) 各試験管の放射エネルギーを測定する。

8) 標準 ferritin の結合カウントより標準曲線を作成し、未知検体の ferritin 濃度を読み取る。

## IV. 成績

### 1. 基礎的検討

#### 1) 標準曲線

Fig. 2 に ferritin キットによる典型的な標準曲線を示す。この図によると 20 ng/ml 以下の濃度域では勾配が鈍下し感度が悪くなっているが、200 ng/ml 以上の高濃度域では感度は良くなっている。

#### 2) 反応温度

原法では反応温度は第1反応、第2反応ともに 37°C で行うようになっているが、若干の検討を行った。まず第2反応温度を 37°C にして、第1反応温度を 4°C、25°C および 37°C と変化した時の標準曲線とコントロール血清 1 および 2 の測定値 (ng/ml) を Fig. 3 に示す。これによると、4°C では結合がまだ十分でなく、25°C と 37°C ではコントロール血清の値はほとんど差はなかったが、37°C の曲線の方が若干急峻であり、第1反応温度は 37°C の方が良いと考えられた。

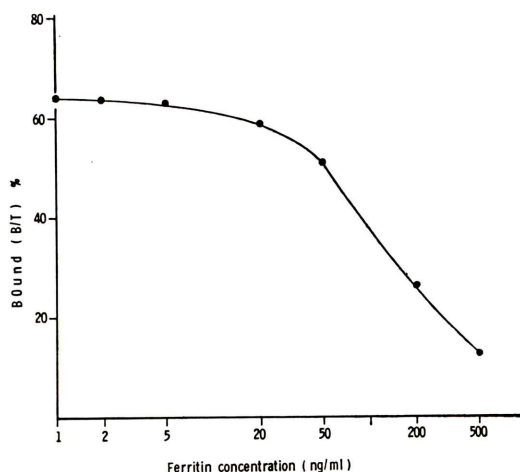


Fig. 2 Standard curve

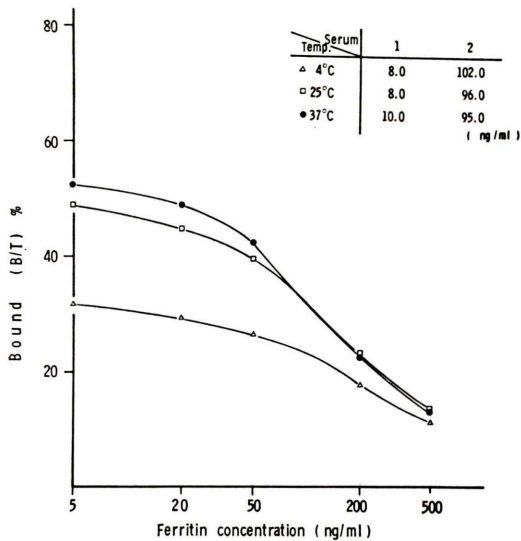


Fig. 3 Effect of first incubation temperature on standard curve.

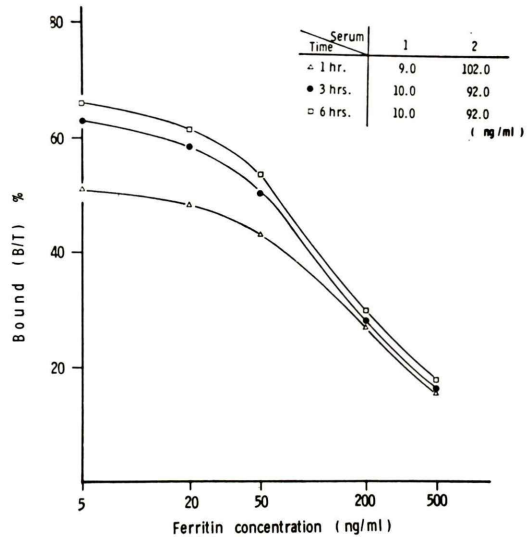


Fig. 5 Effect of first incubation time on standard curve.

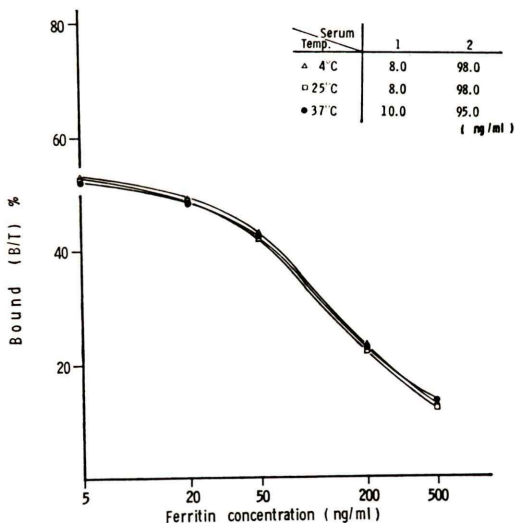


Fig. 4 Effect of second incubation temperature on standard curve.

Fig. 4 は第 1 反応温度を 37°C にして、第 2 反応温度を 4°, 25° および 37°C と変化させた時の標準曲線とコントロール血清 1 および 2 の値を示す。標準曲線はいずれの温度条件でもほとんど変化はみられず、コントロール血清の値にも大きな差はなく、第 2 反応は室温で充分と考えられるが、第

1 反応、第 2 反応とも同じ条件に設定する方が便利なので、以後の測定には 37°C を用いることにした。

### 3) 反応時間

Fig. 5 は第 2 反応時間を 30 分間に設定し、第 1 反応時間を 1, 3 および 6 時間と変化させた時の標準曲線とコントロール血清 1 および 2 の値を示す。これによると時間の経過とともに結合率は上昇しているが、コントロール血清の値は 3 時間と 6 時間では全く変わらず、第 1 反応時間は 3 時間で十分と考えられた。

次に第 1 反応時間を 3 時間に設定して、第 2 反応時間を 15, 30 および 60 分間と変化させた場合の結果を Fig. 6 に示す。これによると標準曲線にもコントロール血清 1 および 2 の値にもほとんど差は認められなかった。

### 4) 稀釈試験

ferritin 高濃度の患者血清 5 例について、キットに添付された ferritin-free 血清を用いて稀釈試験を行った結果を Fig. 7 に示す。いずれの血清においても良好な直線性が得られた。

### 5) 回収試験

ferritin 濃度が 29, 38 および 132 ng/ml の患者

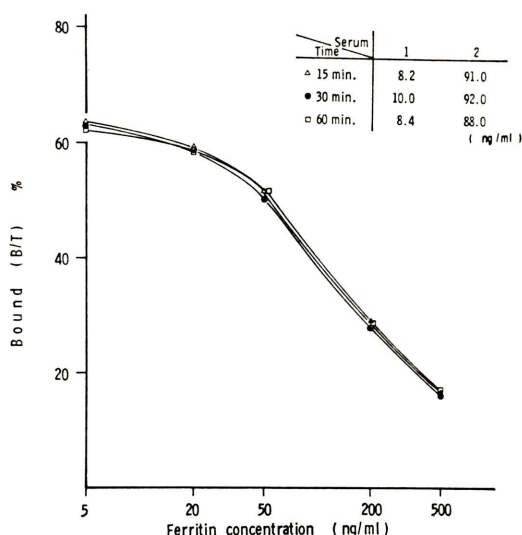


Fig. 6 Effect of second incubation time on standard curve.

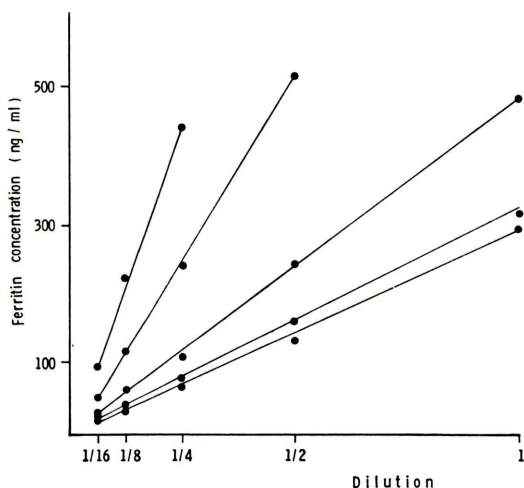


Fig. 7 Effect of dilution on ferritin values.

血清に標準 ferritin 25, 100 および 250 ng/ml を添加して測定した結果を Table 1 に示す。それぞれの回収率は, 109.6%, 104.6% および 111.8% であり, 平均回収率は 108.7% と良好であった。

#### 6) 再現性

Table 2 に同一測定内 (intraassay) および異なった測定間 (interassay) における再現性の成績を示す。同一測定内における再現性の検討には濃度の異なった 3 種の患者プール血清を用いて各々 10 回

の測定を行ったが, 各々の平均値および標準偏差は,  $122.4 \pm 6.7$ ,  $186.6 \pm 5.6$  および  $340.3 \pm 13.4$  ng/ml であり, 変動係数は各々 5.5, 3.0 および 3.9% と良好な成績が得られた。

次に異なる測定間における再現性の検討にはキットに添付されている 2 種のコントロール血清を用いて行ったが, 8 回の測定の平均値と標準偏差は各々  $10.1 \pm 0.7$  および  $97.1 \pm 3.9$  ng/ml であり, 変動係数は 6.9 および 4.0% で満足すべき成績であった。

#### 7) RIAGNOST Ferritin RIA キットとの関係

本キット (Y) および RIAGNOST Ferritin RIA キット (X)<sup>11)</sup> とともに測定しえた検体 75 例についてその測定値の相関々係をみたのが Fig. 8 である。全体に本キットでの測定値の方が低値をとる傾向がみられるが, 両者は非常に良く相関し, 相関係数  $r = +0.979$ , 回帰直線式  $Y = 0.524X + 1.876$  であった。

#### 2. 臨床応用

健康人, 悪性腫瘍以外の疾患々者および各種悪性腫瘍患者の血中 ferritin 値の分布を Fig. 9 に示す。

##### 1) 健康人の血中 ferritin 値

健康人男子 20 例, 女子 31 例の血中 ferritin 値の分布は Fig. 9 の最上段に示す。男子の幾何平均値 (および  $\pm$  標準偏差値) は,  $73.9$  ng/ml ( $41.5 \sim 131.6$  ng/ml), 女子は  $38.6$  ng/ml ( $23.4 \sim 63.9$  ng/ml) であり, 女子は男子より低値をとる傾向がみられた。また, 女子では非常に低い値を示すものが多く, 潜在性の鉄欠乏状態にあるものが多い事がうかがわれた。上の値より  $200$  ng/ml を正常上限値とし, この値を越えるものを陽性とした。

##### 2) 悪性腫瘍以外の疾患々者の血中 ferritin 値

再生不良性貧血 8 例では 2 例を除き 6 例が非常に高値を示したが, 逆に鉄欠乏性貧血 41 例では大部分が  $10$  ng/ml 以下を示した。

慢性肝炎 13 例と肝硬変症 16 例では低値から高値まで広く分布したが, 肝硬変症の 2 例で  $1000$  ng/ml を越えるものもみられた。

Table 1 Recovery test

		Ferritin added (ng/ml)			mean recovery (%)
		25	100	250	
29 ng/ml	measured	58.2	128.9	309.7	109.6
	recovered	29.2	99.9	280.0	
	recovery (%)	(116.8)	(99.9)	(112.0)	
38 ng/ml	measured	62.7	136.4	329.8	104.6
	recovered	24.7	98.4	291.8	
	recovery (%)	(98.8)	(98.4)	(116.7)	
132 ng/ml	measured	160.8	232	432.7	111.8
	recovered	28.8	100	300.7	
	recovery (%)	(115.2)	(100.0)	(120.3)	
					(108.7)

Table 2 Intraassay reproducibility and Interassay reproducibility.

Sample No.	Intra-assay N=10			Inter-assay N=8	
	1	2	3	4	5
Mean	122.4	186.6	340.3	10.1	97.1
S.D.	6.7	5.6	13.4	0.7	3.9
C.V. (%)	5.5	3.0	3.9	6.9	4.0

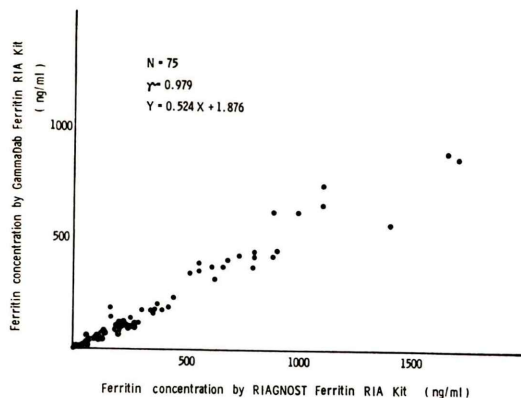


Fig. 8 Correlation between RIAGNOST Ferritin RIA kit and GammaDab Ferritin RIA kit.

その他の各種疾患々々55例では低値から高値まで広く分布したが 1000 ng/ml を越える例はなかった。

### 3) 各種悪性腫瘍患者の血中 ferritin 値

各種悪性腫瘍患者 277 例では、特に肝癌、肺癌および遠隔転移を有する子宮癌患者で血中 ferritin 値が非常に高値を示すものが多くまた陽性率も高

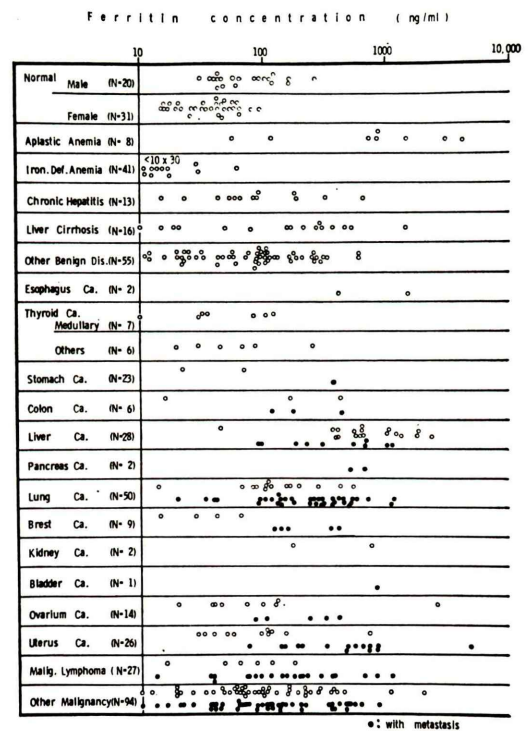


Fig. 9 Distribution of serum ferritin values in normal and various diseases.

かった。なお症例数は少ないが肺癌 2 例、食道癌 2 例および膀胱癌 1 例は非常な高値を示した。

甲状腺癌では髄様癌 7 例とその他の組織型の癌 6 例との ferritin 値の分布に大きな相違はみられなかった。

また、明らかな遠隔転移巣を有する症例と有し

ない症例とでは、子宮癌を除いて、著明な差は認められなかった。

## V. 考 案

ferritin は生体の鉄貯蔵蛋白質としてほとんどすべての組織中に存在し古くから研究されており<sup>12,13)</sup>、分子量約44万～48万で、蛋白の殻と中心の鉄ミセルから成る20～24個のsubunitから成り<sup>14)</sup>、各組織毎にmicroheterogeneityを示す事が知られている<sup>15,16)</sup>。

しかし血中のferritinの検出は比較的新しく、1956年 Reissman & Dietrich<sup>17)</sup> が immunoprecipitin 法で初めて行ったが感度は非常に悪かった。1972年 Addison<sup>3)</sup> らが radioimmunometric assay 法を開発して ng/ml 単位の血中値が測定されるようになり、その後血中 ferritin 値の測定法として Miles ら<sup>5)</sup> が two-site radio immunometric assay 法を、Niitsu ら<sup>6)</sup> が二抗体法による radio immuno assay 法 (RIA 法) を報告し、各種疾患患者の血中 ferritin 値が測定されるようになった。

その結果、血中 ferritin 値は生体の鉄欠乏または過剰状態をよく反映するものとして認められ<sup>1,7)</sup>、更に各種の悪性腫瘍患者で血清鉄と関連しない増加が認められ、悪性腫瘍に付随して増加する tumor-marker として注目されている<sup>8,9,10)</sup>。

我が国では1978年後半より血中 ferritin 値測定用キットが数社から市販されており、血液疾患および鉄代謝の分野で、また悪性腫瘍の補助的診断や経過観察の指標の一つに利用されている。特に肝癌、脾癌、肺癌、子宮癌悪性リンパ腫および骨髓性白血病での診断に有用であるとの報告が多い<sup>8,10,16,18)</sup>。

### 1. Gamma Dab Ferritin RIA キットの検討

今回検討した本キットは競合結合による二抗体法 radioimmunoassay の原理に基づく血清 ferritin の in vitro 測定用のキットで、測定系の ferritin には人肝 ferritin を用いている。

この測定系では被検血清を 25  $\mu$ l 使用し 2 ng/ml～500 ng/ml の範囲が測定可能となっている。Fig. 2 に示す如く低濃度域が高濃度域と比べ感度

の点では劣るが鉄欠乏性貧血や潜在性の鉄欠乏者の診断、また逆に悪性腫瘍診断などの高 ferritin 血症の診断を主な目的とする場合も十分使用可能であると思われる。

インキュベーションの反応時間および温度はキット添付書に示された通りに行って十分な成績が得られた。

稀釈試験では高濃度の患者血清 5 例で行ったがいずれも良好な直線性が認められ、所謂 high dose hook effect はみられず、高濃度検体の稀釈による測定も特に問題はないと考えられた。

回収試験の成績は平均で回収率 108.7% と満足すべき結果が得られた。

再現性については、異なる3種の検体の同一測定内 (intraassay) での再現性の変動係数は各々 5.5%、3.0% および 3.0% で、非常に良好な結果であった。また2種の検体の異なる測定間 (inter assay) での再現性の変動係数は、6.9 および 4.0% で、良好な結果であった。

本キット (Y) と RIAGNOST Ferritin RIA キット<sup>11)</sup> (X) とで測定した血中 ferritin 値の相関々係は、相関係数  $r=+0.979$  で非常に良好であるが、回帰直線式は  $Y=0.524 \times +1.876$  となり本キットでの測定値が低くなる傾向がみられた。これは両キットとも人肝 ferritin を用いているが、二抗体法 radioimmunoassay 法と two site solid phase immunoradio metric assay 法との測定法の相違や、用いる抗血清が、由来する臓器毎に種々な heterogeneity を示すものを含む血中の ferritin に対して反応性が異なるためと考えられる。

以上、本キットは精度、再現性、感度などは良好で操作も簡便であり、日常の臨床検査法として満足すべきものであると認められる。

### 2. 臨床応用について

本キットを用いて測定した健常人男子20例の血中 ferritin 値の幾何平均値 (および標準偏差値) は 73.9 ng/ml (41.5～131.6 ng/ml) で、女子31例では 38.6 ng/ml (23.4～63.9 ng/ml) であった。著者らは「健康」とする人にも血液 Ht 値、UIBC 値および血清鉄値を測定し正常範囲内にあるものを健

常人としたが、それでもなお女子では血中 ferritin 値が 20 ng/ml 以下の非常に低い値を示す者がみられ、潜在性の鉄欠乏状態にあると考えられ、これらの検出には血中 ferritin 値の測定が有用であると思われる。

鉄欠乏性貧血ではほとんどが 10 ng/ml 以上を示した。

再生不良性貧血では 8 例中 6 例が非常に高値を示し、鉄利用低下による相対的鉄過剰状態を反映した ferritin 値増加であると考えられる。

悪性腫瘍以外の疾患では低値より高値まで広く分布するが、慢性肝炎や肝硬変症で比較的高値を示すものがみられ、炎症などによる組織崩壊からの組織中 ferritin の血中への逸脱が主な原因と考えられる<sup>19,20)</sup>。

悪性腫瘍患者では人体に低値から非常に高値まで広く分布したが、特に肝癌、肺癌、脾癌、子宮癌などで非常に高値を示すものが多くみられた。

悪性腫瘍患者とそれ以外の疾患々者の血中 ferritin 値の分布より、1000 ng/ml を越える症例は悪性腫瘍が強く疑われる。しかし両者の分布にはかなりの重複が認められ、悪性腫瘍診断という観点からは血中 ferritin 値だけでは有効な指標になり得ないと考えられる。

著者ら<sup>10)</sup>は先に血中 ferritin 値と血清鉄値を同時に測定し、その比 (ferritin 値/血清鉄値) を求める事により、悪性腫瘍以外の疾患では 93.3% が比が 10 以下であるのに対して、悪性腫瘍では比が 10 以上を示すものが 51.9% にみられる事を示し、「比が 10 以上」が悪性腫瘍診断の一つの指標になり得ると報告した。

Ishitani ら<sup>21)</sup>は肺癌患者で血中 ferritin 値は 34 例中 21 例 61.8% に陽性となり、血中 CEA 値の陽性率 47.5% より高く、また両者を組み合わせる事により 89.5% の検出率になると報告している。また、Gropp ら<sup>22)</sup>は 4 例の肺癌患者の放射線治療または化学療法の経過中の経時的な測定で CEA と ferritin 値はよく平行したと報告している。

以上より血中 ferritin 値は各種の marker 組み合わせれば、特に肝癌、脾癌、肺癌、子宮癌など

で補助的診断や経過観察の一つの指標として有用であると考えられる。

なお甲状腺髄様癌は Calcitonin や CEA などによく産生し、これらの血中値を測定することにより他の組織型の甲状腺癌との鑑別が容易であるが<sup>23)</sup>、ferritin 値に関しては組織型による相違は認められなかった。

悪性腫瘍において血中 ferritin 値が上昇する機序に関しては種々な要因が考えられているが<sup>18)</sup>、未だ完全には解明されていない。しかし腫瘍組織から腫瘍に特異的な ferritin (acidic isoferritin<sup>24)</sup> または carcinofoetal isoferritin<sup>25)</sup> などの産生も考えられており、悪性腫瘍患者の血中 ferritin の増加の一つの要因になっていると考えられている<sup>26)</sup>。

今後悪性腫瘍診断の観点に立てば、腫瘍特異性の isoferritin の分離精製と RIA などの測定法の開発が望まれる。

## VI. おわりに

二抗体法 radioimmunoassay 法による ferritin 測定用キット、Gamma Dab Ferritin RIA キット (トラベノール社) を検討した結果、精度、再現性などは良好で、他の ferritin 測定用キットともよく相関し信頼性が高く、また測定操作も簡単で日常臨床検査法として満足すべきものであった。

臨床的応用に関しては、患者の鉄欠乏または過剰状態の判定や治療の指標として有用であり、更に悪性腫瘍、特に肝癌、脾癌、肺癌および子宮癌の補助的診断や経過観察の指標の一つとして有用であると考えられる。

稿を終るに臨み、Gamma Dab Ferritin RIA キットを提供された日本トランベール社に謝意を表します。

## 文 献

- 1) Munro HN, Linder MC: Ferritin; Structure, Biosynthesis, and Role in Iron Metabolism. *Physiol Rev* 8 (2): 317-396, 1978
- 2) Mason DY, Taylor CR: Distribution of transferrin, ferritin, and lactoferrin in human tissues. *J Clin Pathol* 31: 316-327, 1978
- 3) 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
- 4) Halliday JW, Gera KL, and Powell LW: Solid Phase Radioimmunoassay for Serum Ferritin *Clinica Chimica Acta* **58**: 207-214, 1975
  - 5) Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, et al: Measurement of Serum Ferritin by a 2-Site Immunoradiometric Assay. *Anal Biochem* **61**: 209-224, 1974
  - 5) 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) Bezwoda WR, Bothwell TH, Torrance JD, et al: The Relationship Between Marrow Iron Stores, Plasma Ferritin Concentrations and Iron Absorption. *Scand J Haematol* **22** (2): 113, 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** (5): 259-265, 1978
  - 9) Akahonai Y, Yachi A, and Wada T: Isoferritins: Clinical application. *Carcino-Embryonic Proteins* **11**: 441-450, 1979
  - 10) 吉井正雄, 高坂唯子, 中島言子, 他: 悪性腫瘍診断における血清フェリチン値および血清鉄値測定の有用性について. 核医学 **17** (3): 317-323, 1980
  - 11) 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** (5): 785-794, 1979
  - 12) Granick S: FERRITIN. I. Physical and Chemical Properties of Horse Spleen Ferritin. *J B C* **146**: 451-461, 1942
  - 13) Drysdale W, Ramsay WNM: The Separation of Ferritin and Haemosiderin for Studies in the Metabolism of Iron. *Bioche J* **95**: 282, 1965
  - 14) Bjork I, Fish WW: Native and Subunit Molecular Weights of Apoferritin. *Biochemistry* **10** (15): 2844-2848, 1971
  - 15) Arosio P, Adelman TG, Drysdale JW: On Ferritin Heterogeneity. Further Evidence for Hetero-polymers. *J Biol Chem* **253** (12): 4451, 1978
  - 16) 漆崎一朗: Ferritin の比較生化学——その heterogeneity について. 医学のあゆみ **87** (13): 685, 1973
  - 17) Reissmann KR, Dietrich MR: On the Presence of Ferritin in the Peripheral Blood of Patients with Hepatocellular Disease. *J Clin Invest* **35**: 588-595, 1956
  - 18) 新津洋司郎, 高後 裕, 大塚 忍, 他: 血中 ferritin の Radioimmunoassay による悪性腫瘍の新しい免疫学的診断法. 医学のあゆみ **95** (1): 12, 1975
  - 19) Prieto J, Barry M, Sherlock S: Serum Ferritin in Patients with Iron Overload and with Acute and Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* **68** (3): 525-533, 1975
  - 20) 小山和行, 林 三進, 木暮 喬, 他: 肝機能障害度からみた血清フェリチン値の検討. *Radioisotopes* **28** (4): 249-251, 1979
  - 21) Ishitani K, Niitsu Y, Watanabe N, et al: Clinical evaluation of serum ferritin for serodiagnosis of cancer. *Carcino-Embryonic Proteins*
  - 22) Gropp C, Havemann L, and Lehmann FG: Serum ferritin Levels in patients with lung cancer before and during therapy and in comparison to CEA determinations *Carcino-Embryonic Proteins* **11**: 451-454, 1979
  - 23) Hamada S, Ishikawa N, Yoshii M, et al: Roles of Circulating Carcinoembryonic Antigen and Calcitonin in Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparative Study. *Endocrinol Japan* **23** (6): 505, 1976
  - 24) Urushizaki I, Ishitani K, Natori H, et al: Heterogeneity of Ferritin from 3'-Methyl-4-(Dimethyl-amino) Azobenzene-Induced Hepatomas. *Gann* **64**: 237-246, 1973
  - 25) Alpert E, Coston RL, Drysdale JW: Carcino-Foetal Human Liver Ferritins. *Nature* **242**: 194-196, 1973
  - 26) Hazard JT, Drysdale JW: Ferritinaemia in Cancer. *Nature* **265**: 755-756, 1977