

Title	精巣腫瘍における血清フェリチン値の検討
Author(s)	高井, 計弘; 小島, 弘敬; 久米, 春喜; 武村, 民子; 森山, 信男; 村橋, 勲; 阿曾, 佳郎
Citation	泌尿器科紀要 (1991), 37(4): 357-362
Issue Date	1991-04
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/117163">http://hdl.handle.net/2433/117163</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 精巣腫瘍における血清フェリチン値の検討

日本赤十字社医療センター泌尿器科 (部長: 小島弘敬)

高井 計弘, 小島 弘敬, 久米 春喜

日本赤十字社医療センター病理 (部長: 武村民子)

武村 民子

東京大学医学部附属病院分院泌尿器科 (主任: 村橋 勲助教授)

森山信男, 村橋 勲

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)

阿曾 佳郎

## SIGNIFICANCE OF SERUM FERRITIN LEVEL IN TESTICULAR TUMOR

Kazuhiro Takai, Hiroyuki Kojima and Haruki Kume

*From the Department of Urology, Japanese Red Cross Medical Center*

Tamiko Takemura

*From the Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center*

Nobuo Moriyama and Isao Murahashi

*From the Department of Urology, Branch Hospital, Faculty of Medicine, the University of Tokyo*

Yoshio Aso

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo*

The clinical value of serum ferritin level in the patients with testicular cancer was studied.

Seven cases of seminoma and nine cases of non-seminoma from 1983 to 1989 were evaluated. The serum levels of ferritin, human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG),  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA) and lactate dehydrogenase (LDH) were estimated before and after the treatment. Abnormally high values of serum ferritin before the treatment were noted in 4/7 (57%) in seminoma, 3/9 (33%) in non-seminoma and 7/16 (44%) in total. The total rate showing abnormally high values of serum ferritin was lower than that of  $\beta$ -HCG and LDH. Meanwhile it was the same as that of AFP and higher than that of CEA.

Changes in the serum ferritin level did not always correspond with the clinical course. In 3 out of 6 tumor free patients, higher levels of serum ferritin before the treatment became normal after the treatment. In one patient with a high level of serum ferritin before the treatment, the level of serum ferritin remained higher and retroperitoneal lymph node metastasis developed after the treatment. In 9 cases with normal serum ferritin level, 7 showed the normal range of ferritin level throughout the treatment course.

These findings suggests that in some patients with testicular cancer, the serum ferritin level might serve as a tumor marker indicating the efficacy of the treatment and the tumor recurrence.

(Acta Urol. Jpn. 37: 357-358, 1991)

**Key words:** Testicular tumor, Serum ferritin level

### 緒 言

フェリチンは、ほぼすべての動物細胞、および一部の植物細胞に存在する分子量40~45万の水溶性鉄貯蔵

蛋白である。1分子あたり4,000個の鉄原子を含み、肝、骨髄、脾、胎盤組織などに広く分布する<sup>1,2)</sup>。血清中には微量に含まれるが<sup>3)</sup>、radioimmunoassay (以下RIA)法により測定が可能となった<sup>3)</sup>。最近種

々の悪性腫瘍において血清フェリチンが上昇することが知られ、新しい腫瘍マーカーとして注目されている。

泌尿器科領域の悪性腫瘍では、特に腎細胞癌、精巣腫瘍の血清フェリチン陽性率が約50%と高値を示し、腫瘍マーカーとして有用と考えられている<sup>5-7)</sup>。

今回われわれは、精巣腫瘍症例において、血清フェリチンを測定し、他の血液腫瘍マーカーとも比較検討したので、得られた結果を若干の考察とともに報告する。

### 対象および方法

当院にて血清フェリチンの測定が可能となった1983年1月より1989年6月までに17例の精巣腫瘍を経験した。このうち、治療の前後で繰り返し血清フェリチン

を測定できた14例に東大分院の2症例を加えて計16例について以下の検討を加えた。

(1) 血清フェリチンおよび血清β-HCG, AFP, CEA, LDH を測定し、それらの治療前の陽性率を検討した。

(2) 血清フェリチンと他の血清腫瘍マーカーの推移を検討し、血清フェリチンが精巣腫瘍の治療効果をモニターする手段として有用かどうかについて検討した。

すなわち、(1)治療前、(2)除手術後、(3)一連の治療終了後および(4)最終確認時の4点の値を測定し、経時的変化を検討した。(2)の除手術後の値としては、血清β-HCG, AFPの半減期による減衰を考え、除手術後2週後以降の値を採用した。また死亡例では、(3)、(4)の数値は治療後半の値および死亡直前の値とした。

Table 1. Clinicopathological findings of 16 cases

Case	Age	side	Histology	Stage	TNM	Treatment			Prognosis
						chemotherapy	radiation	surgery	
1. M.K	36	右	S	I	T3N0M0	—	P: 28Gy	—	1 Y 4 M NED
2. F.T	24	右	S	I	T1N0M0	—	P: 30Gy	—	1 Y 4 M NED
3. Y.H	39	右	S	II A	T3N2M0	CDDP 175mg VBL 10mg BLM 90mg	—	—	1 Y 9 M NED
4. M.N	46	右	S	II B	T4bN4M0	CDDP 840mg VBL 20mg BLM 125mg VP-16 800mg	P: 24Gy G: 35Gy	RLA	1 Y 10 M NED
5. T.A	42	右	S	II B	T4aN3M0	CDDP 700mg	P: 46Gy G: 26Gy	—	5 Y 4 M NED
6. H.S	38	右	S STGC	III 0	T3N0M×	CDDP 740mg VBL 12mg BLM 300mg	P: 34Gy	—	6 Y 1 M NED
7. S.H	36	右	S STGC	III 0	T3N0M×	CDDP 225mg VBL 3mg BLM 90mg	P: 41Gy	—	4 Y 1 M NED
8. A.N	36	右	E.T.S	I	T4aN0M0	CDDP 380mg VBL 55mg BLM 240mg	—	—	3 Y 6 M NED
9. K.E	24	左	E.T. S.C	I	T1N0M0	CDDP 175mg VBL 14mg BLM 90mg	—	—	2 Y 5 M NED
10. K.U	31	左	E.T.S	I	T4aN0M0	CDDP 350mg VBL 20mg BLM 180mg	—	—	1 Y 3 M NED
11. M.M	26	右	E.T	I	T1N0M0	CDDP 350mg VBL 26mg BLM 180mg	—	—	1 Y 2 M NED
12. J.H	26	左	E.C	II A	T3N2M0	CDDP 860mg VBL 86mg BLM 300mg	—	—	7 Y 6 M NED
13. H.H	27	右	IT	II A	T1N2M0	CDDP 250mg VBL 20mg BLM 150mg	—	—	1 Y 6 M NED
14. H.M	27	左	E.S	III B 1	T3N3M1	CDDP 450mg VBL 30mg BLM 225mg	—	RLA	2 Y 3 M NED
15. Y.Y	32	左	E C.T	III B 1	T4aN2M1	CDDP 660mg VBL 15mg BLM 150mg VP-16 1150mg	—	—	4 M death due to chemotherapy
16. I.K	18	右	E	III B 2	T4aN4M1	CDDP 1940mg VBL 98mg BLM 330mg	S: 60Gy	RPM	1 Y 10 M death due to cancer

S: Seminoma  
STGC: Syncytiotrophoblastic giant cell  
E: Embryonal carcinoma  
T: Teratomas  
IT: Immature teratomas  
C: Choriocarcinoma

CDDP: Cis-diammine  
dichloroplatinum  
VBL: Vinblastine  
BLM: Bleomycin  
VP-16: Etoposide

P: Para-sorta  
G: Groin  
S: Left subclavicular area  
RLA: retroperitoneal lymphadenectomy  
RPM: Resection of pulmonary metastasis

血清フェリチンは、RIA法(試験管固相法, 第一アイトソープ社)にて測定した<sup>9)</sup>。血清 $\beta$ -HCGはRIA法(2抗体法,  $\beta$ -HCGキットミドリ ミドリ十字)により, 血清AFPはRIA法(サンドイッチ法, ダイナポット社), 血清CEAはRIA法(サンドイッチ法, ダイナポット社), 血清LDHはピルビン酸を基質とする紫外線吸光度法によった。

病理学的検索, 病期分類は, 睾丸腫瘍取扱い規約に従った<sup>9)</sup>。最終予後調査は1990年3月末日である。

有意差検定は, Fisherの直接確率計算法によった。

## 結 果

本検討症例の内訳をTable 1に示した。初診時年齢は18歳から46歳(平均年齢 $31.8 \pm 7.6$ 歳)であった。患側は左側5例, 右側11例であった。病理組織所見はseminoma 7例, non-seminoma 9例であった。seminomaの2例ではsyncytiotrophoblastic giant cells(以下STGC)を確認した。病期はseminomaではIが2例, IIが3例, IIIが2例であり, non-seminomaではIが4例, IIが2例, IIIが3例であった。

全例に除睾術を行っている。化学療法はPVB療法を主体とし, 症例によってはPV療法またはCDDP単独療法, CDDP+VP-16併用療法を施行した。seminomaの7例中6例に放射線治療を施行した。non-seminomaの1例も左鎖骨上窩腫瘍に対し放射線治療を行った。

14例が癌なし生存であり, 期間は1年2カ月から7年6カ月(平均 $35.4 \pm 24.6$ カ月)であった。死亡はnon-seminomaの2例で, 1例は1年10カ月で癌死, 1例は4カ月で化学療法による骨髄不全にて死亡した。

Table 2. Cases with high tumor marker values according to the histological classification

	Cases with high tumor marker values (%)				
	Ferritin	$\beta$ -HCG	AFP	CEA	LDH
<b>Seminoma</b>					
I (N=2)	1 (50)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
II (N=3)	1 (33)	2 (67)	0 (0)	1 (33)	2 (67)
III (N=2)	2 (100)	2 (100)	1 (50)	0 (0)	2 (100)
Sum (N=7)	4 (57)	6 (86)	1 (14)	1 (14)	5 (71)
<b>Non-Seminoma</b>					
I (N=4)	1 (25)	3 (75)	2 (50)	0 (0)	1 (25)
II (N=2)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	1 (50)
III (N=3)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	0 (0)	3 (100)
Sum (N=9)	3 (33)	7 (78)	6 (67)	0 (0)	5 (56)
<b>Total (N=16)</b>	<b>7 (44)</b>	<b>13 (81)</b>	<b>7 (44)</b>	<b>1 (6)</b>	<b>10 (63)</b>

(1) 組織診断(seminoma/non-seminoma)別, および各病期別の治療前の血清フェリチン,  $\beta$ -HCG, AFP, CEA, LDHの異常高値を示した例数をTable 2にまとめた。血清フェリチン陽性率はseminomaでは57%, non-seminomaでは33%で, 全体では44%(7/16)であった。この陽性率(44%)は, 血清 $\beta$ -HCG陽性率(81%)よりも推計学的に低く( $P < 0.05$ ), また血清LDH陽性率(63%)よりも低い傾向にあった。しかし, 血清AFP陽性率(44%)と同率で, 血清CEA陽性率(6%)よりも有意に高値であった( $P < 0.05$ )。

(2) 前述の4点標示による各種瘍マーカーの推移をFig. 1~5に示した。実線は治療奏功例で現在活動病変のみられない症例であり, 破線は, 治療抵抗例で, 死亡例である。Table 1に対応した症例番号を各表に示した。血清フェリチン,  $\beta$ -HCG, AFP, LDHは片対数表を使用し, 対数変換値で示した。

この結果, 治療奏功例では特に血清 $\beta$ -HCG, AFP, LDHが治療経過を良く反映し, ほぼ全例で減衰傾向を示していた。しかし, 治療抵抗例の一部(症例15, 16)でも血清 $\beta$ -HCG, AFP, LDHは正常化してお

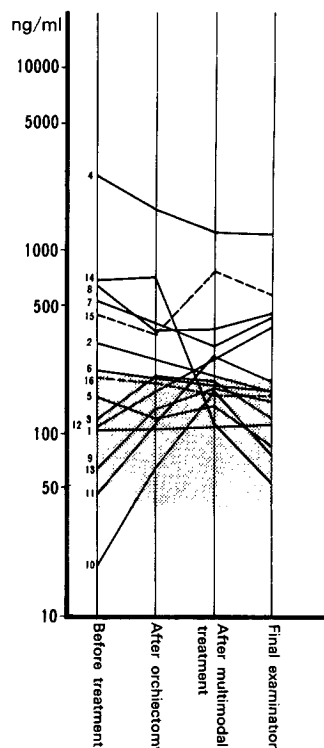


Fig. 1. Changes of serum ferritin values in each case

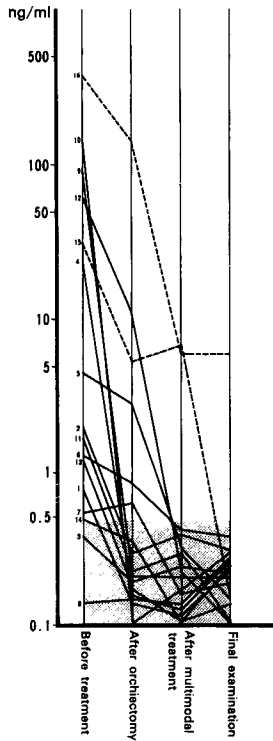


Fig. 2. Changes of serum  $\beta$ -HCG values in each case

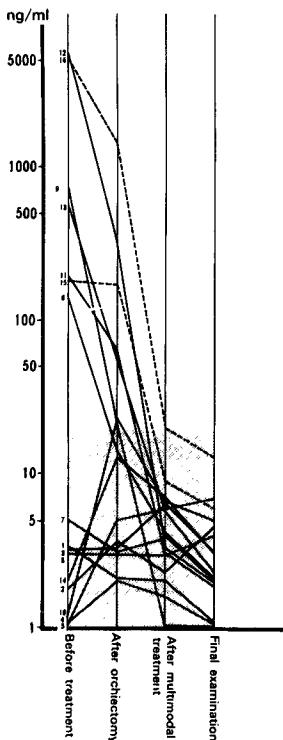


Fig. 3. Changes of serum AFP values in each case

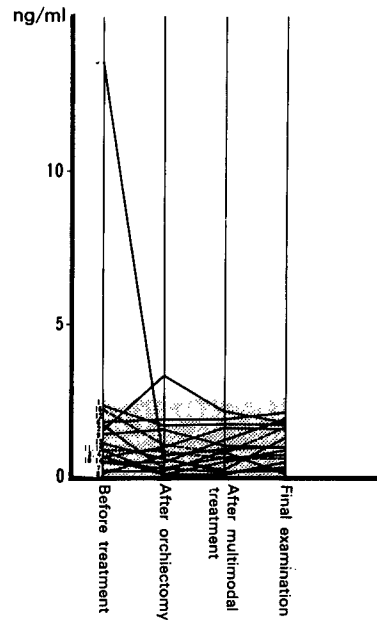


Fig. 4. Changes of serum CEA values in each case

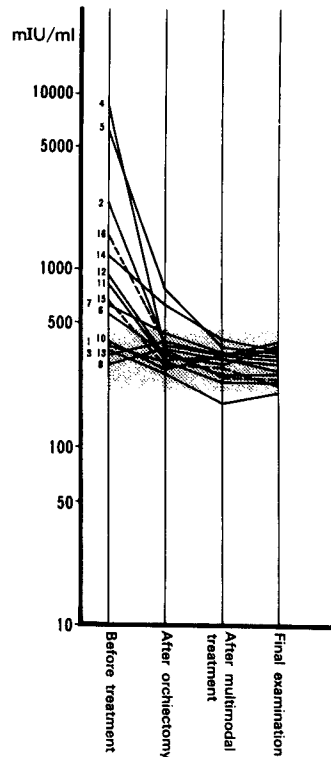


Fig. 5. Changes of serum LDH values in each case

り、臨床経過とこれらのマーカーの動向が合致せず、治療上の指標とはなっていない。

これに対し血清フェリチンの推移は一定の傾向は得られなかった。治療奏効例で、治療前の血清フェリチンが高値であった6例のうち、治療後正常化したものは3例、不変のものは3例であった。死亡例で治療前の血清フェリチンが高値であった症例15では、血清フェリチンは高値のままで、後腹膜転移も増大していた。治療前の血清フェリチンが正常であった9例中7例は、全経過を通じ正常範囲の変動であったが、2例は治療後血清フェリチンが高値を示すことがあった。

術前血清フェリチンが高値で、その後巨大転移巣を摘除し、現在寛解が得られている2症例での臨床経過を以下に示す

症例4: 巨大精巣腫瘍で、腹部、右鼠径部にも、それぞれ小児頭大の腫瘍を触知した。血清フェリチンは2,520 ng/ml と高値を示した。摘除精巣(重量: 5kg)は、検索した限りでは seminoma で、他の組織成分は認めなかった。さらに放射線治療、化学療法を行い、血清  $\beta$ -HCG、AFP は正常化した。しかし、なお血清フェリチン値は 1,000~2,000 ng/ml と高値を示していた。

血清  $\beta$ -HCG、AFP が正常値のため、腫瘍は活動性ではないと判断し、後腹膜リンパ節摘除術を施行した。摘出組織は線維化癒痕組織、壊死組織であった。

この症例の抗フェリチン抗体による免疫組織検索では、治療前の原発巣の精巣腫瘍組織は強陽性を示していた。治療後の後腹膜リンパ節組織でも壊死組織周囲の macrophage にフェリチンの局在がみられた。現在、血清  $\beta$ -HCG、AFP は正常だが、血清フェリチンは依然 1,410 ng/ml と高値である。一部大動脈周囲に癒痕と思われる組織を認めるが、その増大は認めていない。

症例14: 術前の血清フェリチン値は 675 ng/ml と高値であった。除勢術、化学療法後に後腹膜リンパ節郭清を施行し、後腹膜の巨大転移巣を摘除した。現在、血清フェリチン値は正常化し、血清  $\beta$ -HCG、AFP も正常である。

## 考 察

精巣腫瘍においては、血清  $\beta$ -HCG、AFP などの腫瘍マーカーが知られている<sup>9)</sup>。その陽性率は non-seminoma 例では血清  $\beta$ -HCG は50~60%、AFP は65~75%である<sup>10)</sup>。血清  $\beta$ -HCG あるいは血清 AFP のいずれか、または両者が高値となる non-seminoma は約90%である<sup>11)</sup>。

Seminoma 症例では、血清 LDH が72%に異常高値を示し、腫瘍マーカーとして報告されているが<sup>12)</sup>、他には有用なマーカーはない。

本検討では seminoma の治療前の血清  $\beta$ -HCG の陽性率は、6/7 (86%) と文献<sup>13)</sup>よりも高値であった。

また血清 AFP、CEA の上昇もそれぞれ1例ずつみられ、これらは文献と異なる結果であった。この2例は除勢術後血清 AFP、CEA がともに正常化し、摘出組織の詳細な検索でも、non-seminoma の組織は認めなかった。

Non-seminoma では、血清  $\beta$ -HCG、AFP の陽性率は、それぞれ78%、67%と文献<sup>13)</sup>とほぼ同様の陽性率であった。血清 LDH の陽性率は、本検討でも seminoma、non-seminoma とともに、それぞれ71%、56%と高値を示し、有用なマーカーと思われた。

血清フェリチンは、急性骨髄性白血病、膀胱癌、肝癌、肺癌などで増加し、有用な腫瘍マーカーと考えられている<sup>4)</sup>。泌尿器科悪性腫瘍でも、特に腎癌、精巣腫瘍で血清フェリチンの陽性率の高値が指摘されている<sup>6)</sup>。

木戸らによると、精巣腫瘍5例中3例(60%)で血清フェリチンの高値がみられ、その3例はいずれも絨毛上皮腫だったという<sup>6)</sup>。熊本らも、non-seminoma の1例で血清フェリチンと治療経過が良く相関したといい、血清  $\beta$ -HCG、AFP に加えて、血清フェリチンも、腫瘍マーカーとして利用しようものとして主張している<sup>5,7)</sup>。Grail は胚細胞腫瘍12例中10例に血清フェリチンの高値を認め、治療後の推移も臨床経過と合致し、血清フェリチンは治療効果を示す秀れた指標であるとしている<sup>14)</sup>。

本検討では血清フェリチンは seminoma の57%、non-seminoma の33%、全体の44%で異常高値を示していた。血清フェリチンの推移をみると、一定の傾向は得られなかったが、治療奏効例の一部では治療経過とともに正常化し、また死亡例では高値のまま推移していた。これより血清フェリチンは、 $\beta$ -HCG や AFP のように精巣腫瘍の診断にも役立つような特異的な腫瘍マーカーではないものの、治療前に高値を示した症例においては、その異常値の推移から予後をうらなうことのできる腫瘍マーカーになる可能性があると思われた。

悪性腫瘍における血清フェリチンの増加のメカニズムは、腫瘍よりの分泌、腫瘍細胞の壊死、肝を含む臓器転移に伴う正常組織からの逸脱、造血能障害、輸血による貯蔵鉄の増加など、様々な因子が挙げられている<sup>2,4,15)</sup>。

RIA 法は感度が高く有用ではあるが、悪性腫瘍で

その増加が認められるH型イソフェリチンは、本来心臓由来で、心臓や胎盤からも産生され、悪性腫瘍に特異的なものではない。このため血清フェリチンの測定においては、常に他臓器由来のフェリチンの影響による陽性の危険性を考慮しなければならないという<sup>16)</sup>。

しかし、肺癌、膀胱癌、腎癌でも、病期の進行に伴い陽性率ならびに、血清フェリチン値の上昇が認められ、血清フェリチンはいわゆる腫瘍量 (tumor burden) を反映するという<sup>3,4,17)</sup>。手術前後の血清フェリチン値の変動をみても手術の効果を比較的良好に反映し、腫瘍摘出に成功した症例では低下し、再発や転移のある症例では上昇ないし、高値を保ったという<sup>4,14)</sup>。

今回の検討でも、腫瘍の摘除に成功し血清フェリチンが正常化した症例もみられた。しかし、摘出組織で壊死組織であることを確認し、活動病変はないと考えられるも血清フェリチンは依然高値を示したままの症例もあり、その推移の意味を明確にするまでには至らなかった。

また今回の検討では、血清フェリチンは血清β-HCG、AFPに対し、相関を示さなかった。今後、β-HCG、AFPとは異なる腫瘍マーカーとして、精巣腫瘍における血清フェリチンを位置づけるために、現在観察中のフェリチン高値例の追跡を行い、さらに症例数も加えて、上昇の意義づけを行いたい。

## 文 献

- 1) 新津洋司郎, 漆崎一郎 フェリチン. 腫瘍マーカー. No.19. 臨床検査 Mook 137-148, 1984
- 2) 新津洋司郎, 後藤義朗: 腫瘍関連抗原. フェリチンとイソフェリチン. 内科 60: 665-668, 1987
- 3) 漆崎一郎: Isoferritin. 腫瘍マーカーマニュアル, pp. 12-19, ライフ・サイエンス, 東京, 1987
- 4) 新津洋司郎: 悪性腫瘍と血清フェリチン. 臨床血液 21: 1135-1143, 1980
- 5) 熊本悦明, 塚本泰司: 泌尿器科領域における血清

フェリチン. 血清フェリチン. 漆崎一郎編. pp. 229-234, 東洋書店, 東京, 1980

- 6) 木戸 晃, 町田豊平, 三木 誠, ほか: 泌尿器科領域の悪性腫瘍における ferritin 測定の意義 (第一報). 日泌尿会誌 71: 383-390, 1980
- 7) 大橋輝久, 東条俊司, 武田克治, ほか: 尿路悪性腫瘍患者における血清 Ferritin, CEA, β2-MG, PAP に関する検討. 泌尿紀要 29: 141-153, 1983
- 8) 泌尿器科・病理: 睪丸腫瘍取扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 金原出版, 東京, 1984
- 9) 飛田収一, 吉田 修: 睪丸腫瘍マーカー. 泌尿器外科 2: 203-207, 1989
- 10) Javadpour N: The role of biologic tumor markers in testicular cancer. Cancer 45: 1755-1761, 1980
- 11) Javadpour N: Serum and cellular markers in testicular cancer. In: Principles and Management of Testicular Cancer. Edited by N. Javadpour. pp. 155-166, New York, 1986
- 12) 菅原敏道, 古畑哲彦, 小川勝明, ほか: 睪丸腫瘍の臨床的研究—血中 LDH についての検討. 日泌尿会誌 77: 948-953, 1986
- 13) 三木 誠: 睪丸腫瘍の腫瘍マーカー. 臨泌 39: 387-393, 1985
- 14) Grail A, Bates G, Ward AM, et al.: Serum ferritin as a third marker in germ cell tumours. Eur J Cancer Clin Oncol 18: 261-269, 1982
- 15) 漆崎一郎: 血清フェリチン測定の臨床的意義. 血清フェリチン. 漆崎一郎編. pp. 111-120, 東洋書店, 東京, 1980
- 16) 渡辺直樹, 新津洋司郎 Ferritin. 医学と薬学 14: 619-627, 1985
- 17) 川村寿一, 伊藤 坦, 飛田収一, ほか: 腎細胞癌における <sup>67</sup>Ga-citrate 断層シンテグラフィーの意義. 核医学 22: 491-499, 1985

(Received on April 23, 1990)  
(Accepted on July 3, 1990)