

泌尿器科領域における血清 ferritin の検討 (第1報)

安城更生病院 泌尿器科 (部長: 和志田 裕人)

和志田 裕 人・神 野 浩 彰

伏 見 登・津ヶ谷 正 行

CLINICAL EVALUATION OF SERUM FERRITIN LEVELS
IN UROLOGIC DISEASES

Hiroto WASHIDA, Hiroaki JINNO, Noboru FUSHIMI and Masayuki TSUGAYA

*From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital**(Director: H. Washida, M.D.)*

Serum ferritin was measured using SPAC Ferritin Kit (Daiichi Radioisotope, Co., Ltd.) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH: 32 cases), carcinoma of the prostate (26 cases), carcinoma of the bladder (male; 23 cases, female; 5 cases), and carcinoma of the kidney (6 cases). Mean values of serum ferritin were 89.4 ± 50.6 ng/ml in BPH, 247.3 ± 513.3 ng/ml in carcinoma of the prostate, 80.6 ± 72 ng/ml in carcinoma of the bladder of men, 81.0 ± 37.1 ng/ml in that of women and 132.7 ± 37.1 ng/ml in carcinoma of the kidney.

It was suggested that serum ferritin could be contributory for following up patients with carcinoma of the kidney.

Key words: Serum ferritin, Urologic carcinoma

緒 言

1937年 Laufberger が馬の脾臓より ferritin を分離結晶化して以来 ferritin についての研究が進み, 1972年 Addison ら²⁾ により immunoradiometric assay が報告され, それまで血清中には存在しないとされていた ferritin が, ごく微量ながらも血清中に存在することが明らかにされた. さらに新津ら³⁾による double antibodies radioimmunoassay 法の実用化, two site immunoradiometric assay 法⁴⁾の開発から kit 化され, 血清 ferritin の測定方法が容易となった. 測定方法の普及に伴い各種疾患と血清 ferritin の関連について多くの研究がなされ, 特にそれらのなかでも, tumor marker として, CEA, AFP に次ぐ癌胎児性蛋白としての臨床的意義についての検討が始められている.

われわれは SPAC Ferritin Kit (第一ラジオアイソトープ) を用いて, 泌尿器科領域の悪性腫瘍における

血清 ferritin の動態についての検討を行ってきており, 今回その概略を報告する.

方法および対象

SPAC Ferritin Kit はチューブを抗体で固相化した two site immunoradiometric assay 法であり, 試薬の調製および測定手技はキットに添付された摘操作方法に従った. (Fig. 1)

対象は -80°C のディープフリーザーに保存してあった血清のうち, 未治療の患者 (腎癌については治療後も含めた) について検討した, 検査までの最長保存期間は3年であった. 疾患内訳は 前立腺肥大症 32例 (平均年齢72.6歳), 腎癌 6例 (いずれも男性, 平均年齢54.7歳), 膀胱癌 28例 (男性23例・平均年齢67.4歳, 女性5例・平均年齢57.8歳), 前立腺癌 26例 (平均年齢74.4歳) の計92例である. いずれも生検あるいは摘出標本により組織学的に確認されている.

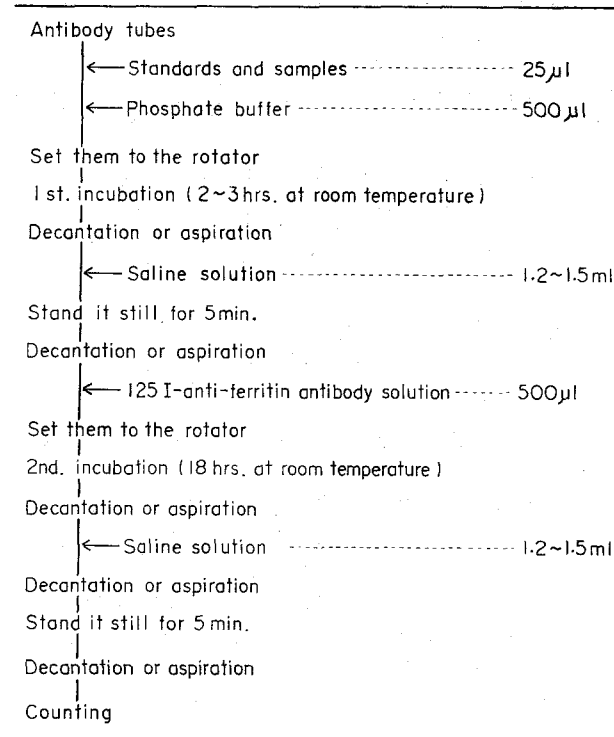


Fig 1. Assay procedure of serum ferritin using SPAC Ferritin Kit

Table 1. Correlation among serum ferritin, Fe and UIBC in patients with bladder cancer (grade III)

	Ferritin (ng/ml)	Fe (μg/ml)	UIBC (μg/ml)
1.	10.1	21	364
2.	14.3	53	291
3.	13.2	41	358
4.	17.6	65	297
5.	14.3	23	264

成 績

I. 前立腺肥大症および前立腺癌 (Fig. 2)

前立腺肥大症32例における最低値は 18.2 ng/ml, 最高値 220ng/ml で平均は 89.4 ± 50.6 ng/ml であった。この値は諸家がすでに報告している SPAC Ferritin Kit による健常者の血清フェリチン値とほぼ同様の値であった。前立腺癌 (全例とも腺癌) 26例については、最低 19.3 ng/ml ~ 最高 2640 ng/ml 平均 247.3 ± 513.3 ng/ml であった。Stage D において 957, 2640 ng/ml と2例の高値を除外した平均は 118.1 ng/ml であった (Fig. 2 点線で示す)。前立腺癌を stage 別に

分類し、血清 ferritin との関連をみると、stage B (5例) : 52.3 ± 34.3 ng/ml, stage C (2例) 22.9 ± 3.6 ng/ml, stage D (19例) : 322 ± 582.5 ng/ml であった。stage D において異常高値の2例を除く平均は 148.6 ng/ml であった。なお stage C, D の患者の全例において、血清総酸・前立腺性酸フォスファターゼあるいはアルカリフォスファターゼのうちいずれかが高値を示していた。

II. 膀胱癌 (Fig. 3)

男性・女性ともに組織像は移行上皮細胞癌であった。

1. 男性：男性23例の血清 ferritin 値の平均は 80.6 ± 72 ng/ml であった。Grade 別では grade I (5例) : 119.0 ± 91.3 ng/ml, grade II (3例) : 133.5 ± 77.9 ng/ml, grade III (10例) : 40.8 ± 35 ng/ml, grade IV (5例) : 90.0 ± 54.5 ng/ml であった。Grade III において血清 ferritin 値が 20 ng/ml 以下であった5例ともに UIBC は正常であったが、血清鉄の著減を認めた (Table 1)。

2. 女性：女性5例の平均は 81.0 ± 37.1 ng/ml であった。Grade 別では grade I (1例) : 20.4 ng/ml, grade II (2例) : 73.7 ± 12.1 ng/ml, grade IV (2例) : 118 ± 2.5 ng/ml. grade が高くなるにつれ血清 ferritin の上昇をみるが症例数がすくないので断言

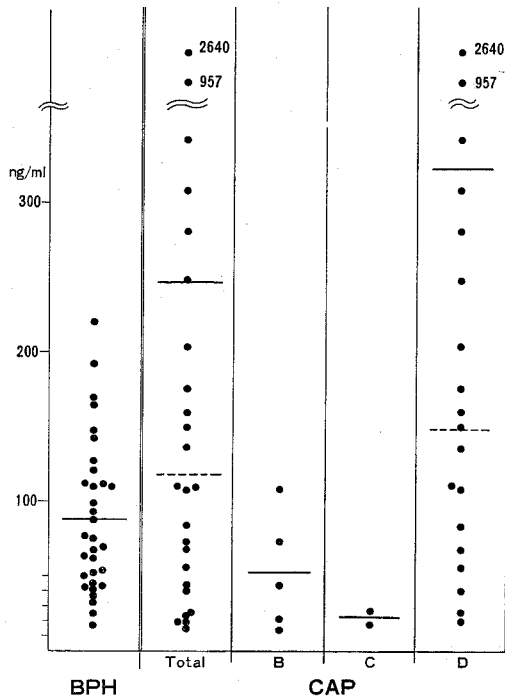


Fig. 2. Serum ferritin levels in benign prostatic hyperplasia (BHP) and carcinoma of the prostate (CAP).
B, C, D : Clinical stage.

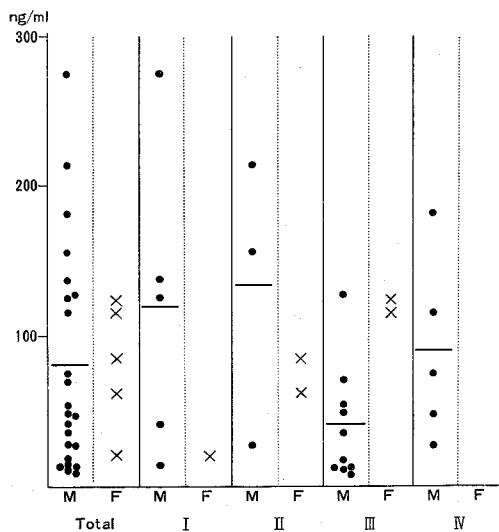


Fig. 3. Serum ferritin levels in carcinoma of the bladder (CAB). I, II, III, IV : histological grade

Table 2. Serum ferritin levels in carcinoma of the kidney (CAK)

Age	Ferritin (ng/ml)
57	18.7
41	330.0
55	143.0
59	61.6
66	121.0
52	149.0

Table 3. Follow up data (serum ferritin, CEA and AFP) in a case of carcinoma of the kidney

Date	Ferritin (ng/ml)	CEA (ng/ml)	AFP (ng/ml)
Apr. 3	61.6	ud*	12
June 10	Rt. nephrectomy		
Sep. 11	418	—	—
Oct. 9	314	ud	4
Oct. 26	Died		

* ud; undetectable

Table 4. Serum ferritin levels before and after nephrectomy in patients with CAK

Cases	Side	Age	Pre	~1M.	~6M.	~12M.
1. S.T.	Lt.	41	330	—	23.1	29.7
2. H.N.	Lt.	55	143	187	290	—
3. H.S.	Lt.	66	121	—	—	561

はできない。

III. 腎癌

6例ともに組織学的には腺癌であった。Table 2に示したように、症例2、41歳の330 ng/ml以外は正常範囲内であり、平均 132.7 ± 101.7 ng/mlであった。初診より死亡までの経過において、血清 ferritin 値が追跡できた1例について、血清 ferritin 値 CEA および AFP の変化について Table 3 に示した。

症例は59歳男性で血尿、右側腹部腫瘍を主訴として来院、精査にて右腎癌 (stage D) と診断された。術前の血清 ferritin は 61.6 ng/ml 血清鉄 : 69 ug/dl、: UIBC : 235 μ g/dl、赤血球 : 3586/mm³、Hb : 10.8 g/dl、CEA; undetectable、AFP; 12 g/dl であった。1980年6月10日、右腎摘出術が施行され、この際に大量輸血 (3000 ml) が行なわれた。術後約1カ月目で

は血清 ferritin 値は 82.5 ng/ml であったが、術後5カ月には 418 ng/ml と上昇し、術後約6カ月すなわち死亡の直前では 314 ng/ml であった。全経過中 CEA, AFP の上昇は認めなかった。この症例は血清肝炎を併発し、6月下旬には GOT: 1320 mU/ml, GPT: 1084 mU/ml と上昇したが、7月下旬には正常値となり以後 GOT, GPT の上昇は認めていない。

この症例の経過より、血清 ferritin 値が、病勢を反映する可能性のあることが考えられたので、腎癌術後で経過観察中の3例についての血清 ferritin 値の推移を示したのが Table 4 である。術前 330 ng/ml と高値を示していた例では、術後低値を続け、術後9カ月も 29.7 ng/ml であり現在のところ再発の徴候を認めていない。術前 143 ng/ml, 121 ng/ml の2症例では術後それぞれ290 (2カ月), 561 (8カ月) ng/ml と上昇を認めたので、現在この上昇が再発を意味するものかどうか精査中である。

考 案

血清 ferritin の微量測定が可能となり、各方面の研究成果より、1) 生体内貯蔵鉄を敏感に反映する。2) 実質臓器の炎症、壊死により血清中に逸脱してくる。3) 悪性腫瘍は ferritin を産生し血中に遊出することが判明してきた⁵⁾。特に第3の項目については、CEA, AFP につづく第3の癌胎児性蛋白としての意義についての研究がなされつつある。泌尿器科領域においては木戸らの論文⁶⁾をみるだけで、いまだ十分検討がなされているとはいえない。木戸ら⁶⁾によると膀胱癌では異常値を示す例はすくなく、前立腺癌でも24%の異常陽性率であったと報告しており、これはわれわれの成績でも同様の傾向であった。

特に膀胱癌において 20 ng/ml 以下であった全症例では血清鉄の低下、UIBC: 正常、でありこのことより持続する出血により鉄欠乏性貧血状態となっているために血清 ferritin 値が修飾されている可能性を示唆するものと考えられる。この点について、漆崎ら⁷⁾もヒト胃癌において消化管出血による血清 ferritin の修飾の可能性を示唆していることと似ていると考えられる。

前立腺癌の進行したものでは血清総酸・前立腺性アルカリフォスファターゼの上昇することはよく知られているところであり、今回われわれの stage C, D

の症例では前記フォスファターゼのいずれかが上昇しているものが全例であり、この点血清 ferritin の陽性率は劣っていた。

腎癌においては木戸らは46%、漆崎らは55.6%に陽性であったと報告しており、われわれでは6例中1例の陽性率であり彼等の成績より劣っていた。この点について、木戸らは RIAgnost Ferritin Kit (ヘキスト社)を用いており、使用した Kit の差による可能性もあり、現在検討中である。

木戸らによれば腎細胞癌においては、腫瘍性 ferritin が産生されるとしており⁶⁾、臨床経過と腎癌の血清 ferritin はよく相関しているため腎癌における tumor marker として注目されるとの報告もあり⁷⁾、これは今回われわれの症例においても認められたところであり、さらに症例数をまして追跡する予定である。

結 論

SPAC Ferritin Kit を用いて、前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱癌、腎癌の未治療時(腎癌においては治療後も含めた)の血清 ferritin を測定した。いずれの疾患においても高値を示す陽性率は高くなかったが、腎癌においては経過観察に有用性のあることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Laufberger MV: Bull Soc chim Biol 19: 1575, 1937
- 2) Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A: J Clin Pathol 25: 326, 1972
- 3) Niitsu Y, Kohgo Y, Yokota M, Urushizaki I: Ann NY Acad Sci 259: 450, 1975
- 4) Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD: Analyst Biochem 61: 209, 1974
- 5) 漆崎一郎: 血清 ferritin, 初版, 東洋書店, 東京, 1980
- 6) 木戸 晃・町田豊平・三木 誠・大石幸彦・佐々木忠正・上田正山・柳沢宗利・田代和也: 日泌尿会誌 71: 383, 1980
- 7) 漆崎一郎・新津洋司郎: 癌と化学療法 7: 1505, 1980

(1981年7月21日迅速掲載受付)