

泌尿器科領域の悪性腫瘍における 血清 ferritin の検討 (第2報)

安城更生病院泌尿器科 (部長: 和志田裕人)

和志田 裕 人

伏 見 登

津ヶ谷 正 行

CLINICAL EVALUATION OF SERUM FERRITIN LEVELS IN UROLOGIC CANCER

Hiroto WASHIDA, Noboru FUSHIMI and Masayuki TSUGAYA

From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

(Director: H. Washida, M.D.)

By means of the RIA-Gnost Ferritin and Spac Ferritin kits, the serum ferritin levels of patients with some urological malignant diseases were quantitated; and, the clinical significance of these values as a tumor marker was discussed.

The normal (reference) level in serum obtained by the RIA-Gnost kit was 142.5 ± 67.5 ng/ml ($n=58$) for healthy males and 49.6 ± 28.8 ng/ml ($n=76$) for healthy females. The assay values for 22 cases of bladder cancer by both kits were somewhat lower than the normal range, and the positive rates presented were around 30%, being in rough agreement with each other. The positive rate for 22 patients with prostatic cancer was 45.5% by either method. The assay values obtained by the RIA-Gnost kit was higher and differed significantly ($p<0.1\%$) from those obtained on healthy males. Furthermore, the same tendency was found in 6 cases of renal cancer. The assay values of RIA-Gnost were significantly higher ($p<0.1\%$) than normal; and, the positive rate was 100% for RIA-Gnost and 67% for Spac.

In conclusion, serum ferritin determination especially that by the RIA-Gnost kit proved to be a useful and significant tumor marker for the detection of renal cancer.

Key words: Serum ferritin, Urologic cancer

緒 言

Ferritin は、人体における主要な鉄貯蔵蛋白であり肝、脾、骨髄、心、腎、腸、膵や胎盤などの組織細胞に広く分布している^{1,2)}。Ferritin は24個の subunit, からなる蛋白殻を形成し、その分子量は約45万である³⁾。血清中の ferritin は、鉄の過剰または欠乏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が⁴⁻⁶⁾、最近 radioimmunoassay の開発により⁶⁻¹⁰⁾、ferritin の測定が容易となり各種疾患と血清 ferritin の関係について検討

がなされてきており、とくに悪性腫瘍患者の血清中 ferritin の量が増加することが認められ、ある種の悪性腫瘍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⁹⁻¹⁸⁾。悪性腫瘍の診断において、癌胎児性蛋白が tumor marker としての有用性も認められており、 α -fetoprotein, CEA などとともに ferritin の意義も注目されてきている。

著者は、泌尿器科領域の悪性腫瘍患者に immuno-radiometric assay 法による SPAC Ferritin Kit (第一ラジオアイソトープ社、以下 SPAC) と RIA-Gnost Ferritin Kit (ヘキスト社、以下 RIA-Gnost)

Table 1. 2種キットの特徴

商 品 名	Spac-Ferritin	RIA-Gnost Ferritin
測 定 法	IRMA法 (抗体標識) 抗体をチューブに固相化	IRMA法 (抗体標識) 抗体をbeadに固相化
標準フェリチン	ヒト肝フェリチン	ヒト肝フェリチン
フェリチン抗体 の作製	固相化用— 抗原 肝フェリチン 動物 rabbit 標 識 用— 抗原 肝フェリチン 動物 rabbit	固相化用— 抗原 肝フェリチン 動物 rabbit 標 識 用— 抗原 胎盤フェリチン 動物 sheep
incubation time	1st... 2~3hrs.(room temp) 2nd... overnight(")	1st...5hrs. 37° 2nd...15~17hrs. 37°
標準フェリチン 濃度 ng/ml	1.56~800	6~400
感 度 ng/ml	1	5
血 清 量	25 μ l	100 μ l

Table 2. 健康正常人における年代別, 男女別血清 ferritin の平均値と標準偏差値 (I.S.D.)

RIA-Gnost Ferritin Kit (ng/ml)				
年代	n	男 性	n	女 性
20	20	124.1 $\pm$ 58.4	33	37.1 $\pm$ 24.0
30	18	139.2 $\pm$ 55.0	14	37.4 $\pm$ 21.2
40	15	157.2 $\pm$ 84.2	15	44.1 $\pm$ 30.3
50	5	149.5 $\pm$ 72.4	14	79.8 $\pm$ 39.5
計	58	142.5 $\pm$ 67.5	76	49.6 $\pm$ 28.8

の両測定法を用いて, 血清 ferritin 値を測定し, その tumor marker としての意義を検討したので報告する。

対象および方法

対象は, -80℃で凍結保存した泌尿器科領域悪性腫瘍患者の血清のうち, 未治療の血清について検討した。症例は, 膀胱癌22例(男性19例, 女性3例), 前立腺癌22例, 腎癌6例(男性6例)の計50例であった。いずれも生検あるいは摘出標本にて組織学的に確認されている。

SPAC, RIA-Gnost はいずれも two site immunoradiometric assay 法であり, 血清 ferritin の測定はすべて kit の指示通りおこなった。両者 kit の特徴を Table 1 に示したが, おもな相違点は, 標識用抗体として SPAC が肝 ferritin を, RIA-Gnost は胎盤 ferritin を用いているところにある。同一検

体について両者 kit を用いて測定し, 検討した。また, 健康正常人134例の血清 ferritin 値を RIA-Gnost により測定した。

結 果

健康 正常人における年代別, 男女別血清 ferritin の平均値と標準偏差値を Table 2 に示した (RIA-Gnost)。血清 ferritin 値は, 男子 142.5 $\pm$ 67.5 ng/ml (n=58), 女子 49.6 $\pm$ 28.8 ng/ml (n=76) であり, 女子が男子に比して低値を示した。また男女とも加齢とともに血清 ferritin の値は高くなるようである。SPAC による平均は男子 79.0 $\pm$ 30.4 ng/ml, 女子 26.7 $\pm$ 9.9 ng/ml を用いた¹⁹⁾。両測定法にて平均値 $\pm$ SD 値を正常値上限とし, RIA-Gnost において男子 210.0 ng/ml, 女子 78.4 ng/ml 以下を, SPAC において男子 109.4 ng/ml, 女子 36.6 ng/ml 以下をそれぞれ臨床的正常値と設定した。

1. 膀胱癌

膀胱癌患者22例 (grade 1, 2 男子7例, 女子2例, grade 3, 4 男子12例, 女子1例)の血清 ferritin 値は Fig. 1 のごとくである。SPAC において高値症例は7例であり, 内訳は grade 1, 2 の男子4例, 女子1例, grade 3, 4 の男子1例, 女子1例であった。RIA-Gnost においては6例が高値を示し, その内訳は grade 1, 2 の男子3例, 女子1例, grade 3, 4 の男子1例, 女子1例であった。両者測定法にて高値症例は5例であった。そして Table 3 に膀胱癌患者の血清 ferritin の平均と陽性率を示した。SPAC では男子 68.0 $\pm$ 68.2 ng/ml, 女子 74.1 $\pm$ 48.9 ng/ml 男女合わせての陽性率は31.8%である。RIA-Gnost においては, 男子 119.5 $\pm$ 102.5 ng/ml, 女子 178.8 $\pm$ 143.9 ng/ml 陽性率は男女合わせて27.3%である。SPAC, RIA-Gnost とともに男子膀胱癌患者の血清 ferritin 値は健康正常人の平均よりやや低値であり, 逆に女子の平均はやや高値の傾向を示した。

2. 前立腺癌

前立腺癌患者22例 (stage A, B 4例, stage C, D 18例)の血清 ferritin 値は Fig. 2 のごとくである。SPAC では, 10例が高値であり, すべて stage D であった。RIA-Gnost では10例が高値を示し, stage B 1例, stage D 9例の内訳であった。両測定法にて高値症例は8例 (stage D 8例) であった。とくに SPAC で2例, RIA-Gnost で4例が異常高値を示した。前立腺癌患者の血清 ferritin の平均, 陽性率を Table 4 に示した。SPAC では, 260.6 $\pm$ 568.8 ng/ml 陽性率45.5%である。いっぽう RIA-Gnost で

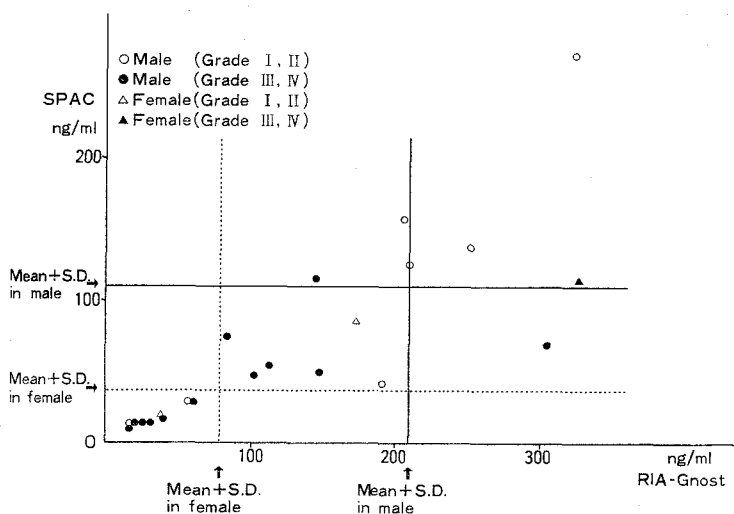


Fig. 1 Serum ferritin levels in patients with bladder cancer

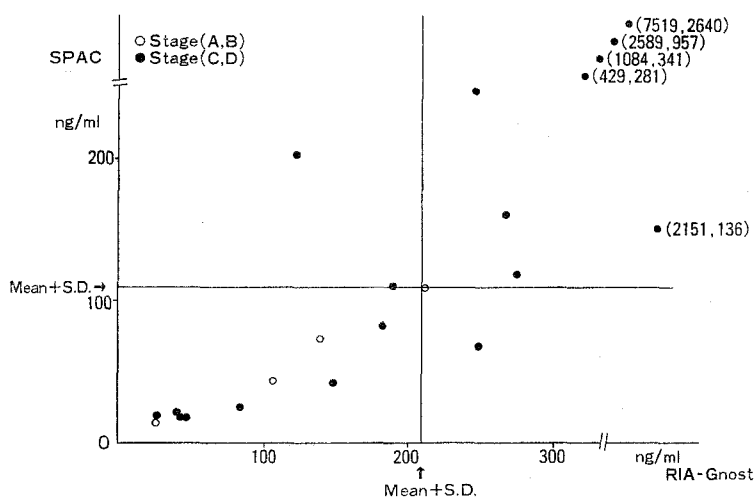


Fig. 2 Serum ferritin levels in patients with prostatic cancer

Table 3. 膀胱癌患者の血清 ferritin の平均値, 標準偏差値と陽性率

	男 性			女 性			計	
	$\bar{x} \pm S.D.$ (ng/ml)	高値例数 /例数	陽性率 (%)	$\bar{x} \pm S.D.$ (ng/ml)	高値例数 /例数	陽性率 (%)	高値例数 /例数	陽性率 (%)
SPAC	68.0 $\pm$ 68.2	5/19	26.3	74.1 $\pm$ 48.9	2/3	66.7	7/22	31.8
RIA-Gnost	119.5 $\pm$ 102.5	4/19	21.1	178.8 $\pm$ 143.9	2/3	66.7	6/22	27.3

は 734.9 ± 1659.2 ng/ml 陽性率45.5%であり, 健康男子との間に $P < 0.1\%$ で有意差を認めた. SPAC, RIA-Gnost ともに, 前立腺癌患者の血清 ferritin 値の平均は高く, 45.5%の陽性率を示した.

3. 腎 癌

腎癌患者6例 (stage 1, 2 2例, stage 3, 4 4例) の血清 ferritin 値は Fig. 3 のごとくである. SPAC では4例が陽性, RIA-Gnost では6例全例が陽性であった. そして Table 5 に腎癌患者の平均と陽性率を示した. SPAC は 132.7 ± 111 ng/ml 陽性率66.7%, いっぽう RIA-Gnost では 541.7 ± 213.3 ng/ml 陽性率100%であった. 腎癌患者の血清 ferritin 値の平均

Table 4. 前立腺癌患者の血清 ferritin の平均値, 標準偏差値と陽性率

	$\bar{x} \pm S.D.$ (ng/ml)	高値例数 /例数	陽性率 (%)
SPAC	260.6 $\pm$ 568.8	10/22	45.5
RIA-Gnost	734.9 $\pm$ 1659.2	10/22	45.5

Table 5. 腎癌患者の血清 ferritin の平均値, 標準偏差値と陽性率

	$\bar{x} \pm S.D.$ (ng/ml)	高値例数 /例数	陽性率 (%)
SPAC	132.7 $\pm$ 111	4/6	66.7
RIA-Gnost	541.7 $\pm$ 213.3	6/6	100

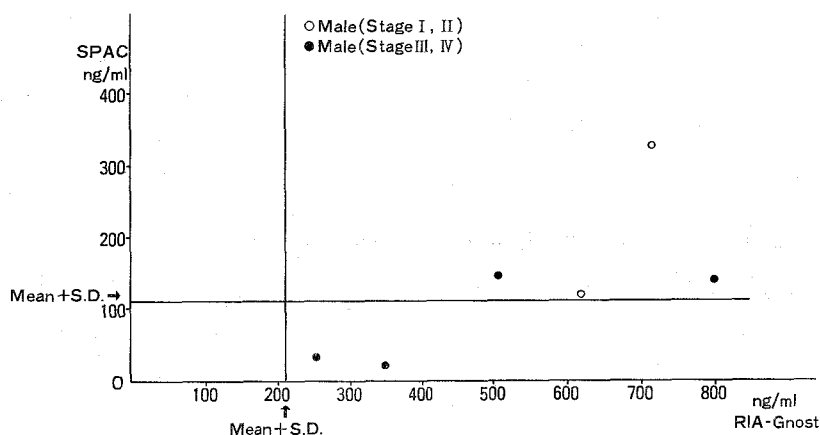


Fig. 3 Serum ferritin levels in patients with renal cancer

は SPAC では高く, RIA-Gnost では $P < 0.1\%$ で有意に高く, 100%の陽性率を示している。

考 察

RIA-Gnost を用いて著者が健康正常人の血清 ferritin 値を測定したところ, 男子 142.5 ± 67.5 ng/ml 女子 49.6 ± 28.8 ng/ml であった。これらの値は諸家の報告²⁰⁻²⁶⁾とほぼ一致しており, 男女の測定値の差は, 健康女子にも認められる潜在性の鉄欠乏と関係があると考えられている²⁷⁾。

膀胱癌患者の血清 ferritin 値は, SPAC, RIA-Gnost において, 男性はやや低値を示したが, 女性ではやや高値を示した。女性が高値を示しているが, これは3例と例数が少なく, 今後例数を増加しての検討が必要かと思われた。男子膀胱癌患者19例中10例に血清鉄の測定がなされており, 6例が正常値以下であった。その6例の血清 ferritin 値はいずれも高値を示していなかった。漆崎らが胃癌患者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おり²⁸⁾, 膀胱癌患者の血清 ferritin 値は, 著者がすでに報告した²⁹⁾ように持続する出血により鉄欠乏性貧血状態となり, 低値を示していると考えられた。

前立腺癌において, SPAC, RIA-Gnost による血

清 ferritin 値は一般に高値を示しているが, 陽性率は45.5%と低く, 前立腺癌の進行したものでは, serum acid phosphatase, serum alkaline phosphatase の上昇することはよく知られており, 今回の自験例においても stage C, D では全例にいずれかが陽性であり, それらよりも tumor marker として血清 ferritin 値が優れているという結果はえられなかった。

腎癌患者の血清 ferritin 値は, SPAC, RIA-Gnost の両者とも平均値は高く, とくに RIA-Gnost において著明であり, 健康正常人との間に $P < 0.1\%$ で有意差が認められた。陽性率は SPAC が66.7%, RIA-Gnost が100%であり, 腎癌患者における血清 ferritin の tumor marker としての意義があるものと考えられた。木戸ら²⁰⁾は RIA-Gnost を用いて, 腎癌患者の54%に血清 ferritin が高値を示し, 漆崎³⁰⁾は56%に陽性を認め, それぞれ診断の marker として有用であると報告しており, 著者の今回の成績においても彼等の報告と同様に有意性を認めるところである。さらに木戸ら²⁰⁾, 漆崎ら³⁰⁾は, 血清 ferritin が腎癌患者の臨床経過とよく相関していると報告しており, 著者もすでに報告した²⁹⁾。

SPAC, RIA-Gnost の測定原理は同様であるが,

もちいられる抗体にすこし差がある。固相化用としては、両測定法ともに rabbit の肝 ferritin を抗原としているところは同じであるが、標識用として、SPAC が rabbit の肝 ferritin 抗原を用い、RIA-Gnost が sheep の胎盤 ferritin を用いているところが異なっている。胎盤 ferritin は、等電点、鉄含有量などさまざまな角度からみて肝 ferritin などに比し、腫瘍性 ferritin と類似性が高いとされている³¹⁾。膀胱癌、前立腺癌では両測定法ともほぼ同様の結果であったが、腎癌においては、胎盤 ferritin を用いている RIA-Gnost が、肝 ferritin を用いている SPAC に比し陽性率が高く、悪性腫瘍が直接 ferritin を産生・遊出するという報告³²⁾を加味すると、腫瘍性 ferritin が腎癌患者の血清中に出現していることが示唆された。腎癌症例は6例と症例数が少なく、今後症例を追加して検討を重ねることが必要と考えられる。

結 語

泌尿器科悪性腫瘍患者を対象に、血清 ferritin を SPAC, RIA-Gnost により測定し、tumor marker としての意義を検討した。

RIA-Gnost における正常男子の血清 ferritin 値は、 142.5 ± 67.5 ng/ml ($n=58$)、正常女子は 49.6 ± 28.8 ng/ml ($n=76$) であった。

膀胱癌患者22例の血清 ferritin 値は、両測定法において正常よりやや低値を示し、陽性率はそれぞれ30%前後であった。前立腺癌患者22例においては、両測定法とも陽性率は45.5%であり、RIA-Gnost においては、前立腺癌患者の血清 ferritin 値は高く、正常男子との間に $P<0.1\%$ で有意差を認めた。腎癌患者6例の血清 ferritin 値は、RIA-Gnost において、 $P<0.1\%$ で有意に高く100%の陽性率であった。SPAC においては陽性率67%であった。

血清 ferritin は、とくに RIA-Gnost において腎癌患者の tumor marker として意義を認めた。

本論文の要旨は第70回日本泌尿器科学会総会に発表した。

文 献

- 1) Munro HN and Linder MC: Ferritin, structure, biosynthesis, and role in iron metabolism. *Physiol Rev* 58: 2, 317~396, 1978
- 2) Mason DY and Taylor CR: Distribution of transferrin, ferritin, and lactoferrin in human tissues. *J Clin Pathol* 31: 316~327, 1978
- 3) Bjork I and Fish WW: Native and subunit molecular weights of apoferritin. *Biochemistry* 10: 15, 2844~2848, 1971
- 4) Granic S: Physical and chemical properties of horse spleen ferritin. *J Biol Chem* 146: 451~461, 1942
- 5) Drysdale JW and Ramsay WNM: The separation of ferritin and haemosiderin for studies in the metabolism of iron. *Biochem J* 95: 282~288, 1965
- 6) Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A and Llewellyn P: 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
- 7) Halliday JW, Gera KL and Powell LW: Solid phase radioimmunoassay for serum ferritin. *Clin Chim Acta* 58: 207~214, 1975
- 8) Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP and Cook JD: Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Anal Biochem* 61: 209~224, 1974
- 9) 高後 裕・新津洋司郎・渡辺直樹・大塚 忍・小関純一・柴田恵子・漆崎一朗: 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: 12, 1553~1566, 1976
- 10) 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: 4, 791~795, 1975
- 11) 新津洋司郎・高後 裕・大塚 忍・漆崎一朗: 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, 12~14, 1975
- 12) Marcus DM and Zinberg N: Isolation of ferritin from human mammary and pancreatic carcinomas by means of antibody immunoadsorbents. *Arch Biochem Biophys* 162: 493~501, 1974
- 13) Niitsu Y, Kohgo Y, Yokota M and Urushizaki I: Radioimmunoassay of serum ferritin in patients with malignancy. *Ann N Y Acad Sci* 259: 450~452, 1975
- 14) Jones BM and Worwood M: An immuno-

- radiometric assay for the acidic ferritin of human heart: application to human tissues, cells and serum. *Clin Chim Acta* **85**: 81~88, 1978
- 15) Hazard JT and Drysdale JW: Ferritinaemia in cancer. *Nature* **265**: 755~756, 1977
 - 16) Asakawa H, Taguchi T and Mori W: Immunological heterogeneity in human ferritinemia. *Gann* **67**: 347~353, 1976
 - 17) Mori W, Asakawa H and Taguchi T: Antiplacental ferritin antiserum for cancer diagnosis. *Ann NY Acad Sci* **259**: 446~449, 1975
 - 18) 浅川英男・田口智也・酒井亮二・森 亘: 悪性腫瘍と ferritin. *医学のあゆみ* **106**: 5, 259~265, 1978
 - 19) 阿部真也: 血液疾患における血清フェリチンの研究. *東医大誌* **38**: 37~48, 1980
 - 20) 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・飯尾正宏・山田英夫・黒田 彰: 泌尿器科領域の悪性腫瘍における ferritin 測定の意義 (第1報). *日泌尿会誌* **71**: 383~390, 1980
 - 21) 小西奎子: 血中フェリチン測定の基礎的検討と血中高値の臨床病理学的意義について. *臨床成人病* **9**: 1043~1050, 1979
 - 22) 和田武雄・赤保内良和・谷内 昭・菅 充生・小池容史・小谷俊一: ferritin 動態からみた癌の化学療法. *癌と化療* **6**: 303~309, 1979
 - 23) 辻野大二郎・佐々木康人・千田麗子・染谷一彦・富樫 修・秋田 誠・松野和彦・新発田杏子: 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
 - 24) 山田英雄: 血液疾患に於ける血清及び赤血球フェリチンの特性. *Acta Haemato Japo* **41**: 1334~1338, 1978
 - 25) 吉井正雄・高坂唯子・中島言子・森田陸司・鳥塚莞爾: 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
 - 26) 岩本 均: 慢性透析患者における血清 ferritin 濃度について. *日内会誌* **70**: 43~50, 1981
 - 27) 斉藤 宏・林大三郎・大屋敬彦・大屋文彦・山田英雄: 血清フェリチンの臨床的意義. *臨床血液* **20**: 1317~1325, 1979
 - 28) 漆崎一郎・新津洋司郎: 腫瘍とフェリチン. *癌と化学療法* **7**: 1505~1519, 1980
 - 29) 和志田裕人・神野浩彰・伏見 登・津ヶ谷正行: 泌尿器科領域における血清 ferritin の検討 (第1報). *泌尿紀要* **27**: 1351~1354, 1981
 - 30) 漆崎一郎: 血清フェリチン, 東洋書店, 初版, 229~234, 東京, 1980
 - 31) 浅川英男・田口智也・酒井亮二・森 亘: 悪性腫瘍における鉄含有タンパクの動態. *癌と化学療法* **5**: 335~347, 1978
 - 32) Halliday JW, McKeering LV and Powell LW: Isoferritin composition of tissues and serum in human cancers. *Cancer Res* **36**: 4486~4490, 1976

(1982年8月6日受付)