

## 消化器癌患者の血清フェリチン測定の臨床的意義

愛媛大学医学部第2外科

佐藤 元通 清水 英範 喜安 佳人  
 酒井 堅 大越 輝紀 木村 茂

### CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM FERRITIN DETERMINATION ON THE CANCER PATIENTS IN THE GASTROENTEROLOGICAL SURGERY

Motomichi SATO, Hidenori SHIMIZU, Yoshito KIYASU, Ken SAKAI,  
 Teruki OGOSHI and Shigeru KIMURA

2nd Department of Surgery, Ehime University School of Medicine

消化器癌患者79例を治癒手術群, 非治癒手術群, 末期群に分け血清フェリチンを検討した。健常男性の+2SD にほぼ相当する 200ng/ml 以上を陽性とした。癌進行とともに高値をとり, 治癒手術群では術前陰性が大多数で, 肝・胆道・膵癌で高く, 食道・胃・大腸癌で低いが後者でも末期進行例では高値をとった。手術後・化学療法施行中・進行癌のいずれも上昇が続くものは予後が悪く, 急激に上昇するものは死期が近かった。化学療法施行中は上昇するが有効例では終了後下がった。診断学的には CEA, AFP と, staging には  $\alpha_1$ -Antitrypsin と組み合わせ判断することが有用であった。以上, 消化器癌患者の血清フェリチンは Staging, 経過の monitoring に有用であると考えられる。

索引用語: serum Ferritin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin

#### はじめに

フェリチンは鉄貯蔵蛋白質で体内に広く分布するが, 肝・脾・造血組織などには多く存在する<sup>1)</sup>。従来正常人血清には見出されがたいとされてきたが, 1972年 Addison ら<sup>2)</sup>により raditimmunoassa% (RIA) 測定法が確立されて以来, 血清中の ng/ml レベルでの微量定量が可能となり, 生体の鉄欠乏・鉄過剰状態をよく反映することが知られるようになった<sup>2)3)</sup>。さらに近年では悪性腫瘍で生体の鉄貯蔵状態とつり合わない高値をとることが注目されている<sup>4)~6)</sup>。

今回著者らは消化器癌患者を対象に, 血清フェリチンを測定し, 癌の進行度, 発生臓器別差異, 臨床経過による変動, 他因子との対比につき検討し, 消化器外科領域における臨床的意義につき考察した。

#### I. 対象および方法

1980年10月より1981年10月までの1年間に愛媛大学附属病院第2外科に入院した79例の消化器癌患者を対象とした。その内訳を表1に示した。これらを手術施行例では根治度より治癒手術群26例, 非治癒手術群30

表1 対象疾患症例

	治癒手術群	非治癒手術群	末期群	計
食道癌	1	4	2	7
胃癌	19	11	6	36
大腸癌	5	1	3	9
膵癌	0	7	5	12
胆道癌	1	1	3	5
肝癌	0	5	4	9
他種悪性腫瘍	0	1	0	1
計	26	30	23	79

例に分け, 癌死23例は末期群とし, 3群に分類した。食道・膵・肝癌は非治癒手術に終わった例が多く, 末期群は各種の癌が混在している。対照として健常人の男25例, 女15例について測定した。

これら3群の血清フェリチンを比較検討し, 疾患別, 胃癌における術前後の推移, 化学療法施行前後の推移, 末期群での死亡に至るまでの長期間の推移をみた。さらに CEA,  $\alpha$ -Fetoprotein (以下 AFP),  $\alpha_1$ -Antitryp-

sin(以下  $\alpha_1$  AT), 末梢血単球数, コリンエフテラーゼ (以下 ch. E.), 血清 GOT などと対比させ検討した.

II. 測定方法

血清フェリチン: 第1ラジオアイソトープ社 SP-AC ferritin kit を用い RIA 法で測定.

血清 CEA: Roche 社 CEA kit を用いて Z ゲル法で測定.

血清 AFP: Dinabot 社 AFP kit を用い 2 抗体法で測定.

血清  $\alpha_1$  AT: Behlinger 社 Partigen を用い一元免疫拡散法で測定.

III. 結果

1) 健常人

男  $106 \pm 112$ , 女  $10.2 \pm 19 (\pm 2 \text{ SD}) \text{ ng/ml}$  と女で低値をとった. 男性の + 2 SD にほぼ相当する  $200 \text{ ng/ml}$  をもって cut off level としこれ以上を異常高値あるいは陽性とした.

2) 担癌患者 3 群の血清フェリチン (図 1)

治療手術群  $98 \pm 68$ , 非治療手術群  $288 \pm 283$ , 末期群  $1,018 \pm 951 \text{ ng/ml}$  で, 3 群間にも有意差が認められ ( $p < 0.05$ ), 病期の進行とともに高値をとった. また治療手術群は大多数でフェリチン陰性であった. なお黒丸で示したのは非治療手術群の中で原発性および転移性肝癌が術中確認された例 (13例) であるが, これらではフェリチン陰性を示す例もみられるが, 全体的には高値をとる傾向を示している.

図 1 担癌患者 3 群の血清フェリチン

●: 非治療手術群で原発性あるいは転移性の肝病巣を有した症例

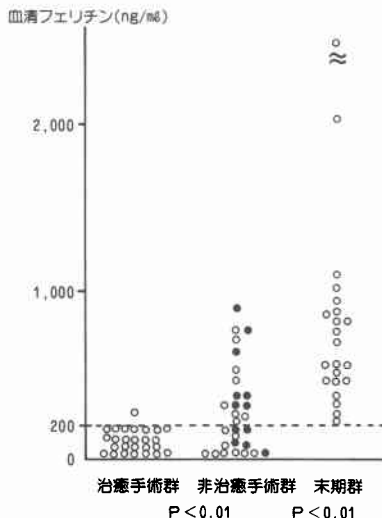


図 2 発生臓器別による血清フェリチン

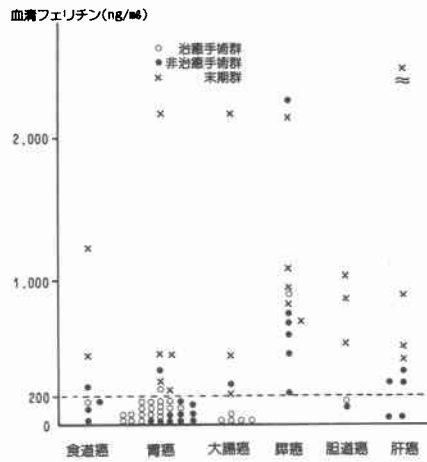
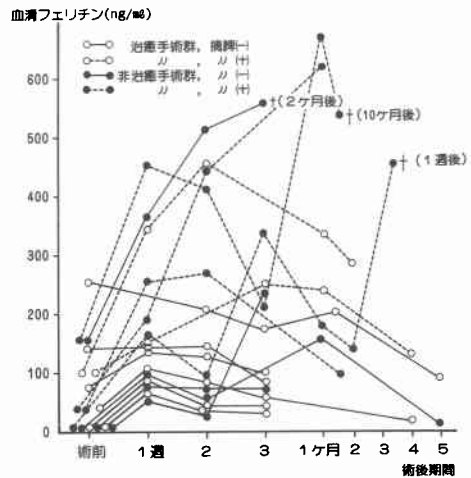


図 3 胃癌患者術後の血清フェリチンの推移



3) 発生臓器別による血清フェリチン (図 2)

食道・胃・大腸癌で低く, 肝・胆道・膵癌で高い傾向にあるが, 前者でも末期群では高値を示している.

4) 胃癌患者術後の血清フェリチンの推移 (図 3)

術前後にまたり 4 回以上測定し得た 17 例を at random に選び対象とした. うち治療手術群の例 (摘脾施行 2 例), 非治療手術群 8 例 (摘脾施行 4 例) である. 術前はいずれの群でも陰性で有意差は認められないが, 術後非摘脾の治療手術群はすべて 1~2 週まで一過性に軽度上昇し, 3 週目にはほぼ術前値に値に復する. 摘脾例はいずれの群においても術後陽性となり高値が遷延した. 一方非治療手術群では摘脾を施行しないのにもかかわらず, 術後の高値, 一度下降した後の再上

図4 化学療法施行例の血清フェリチンの推移

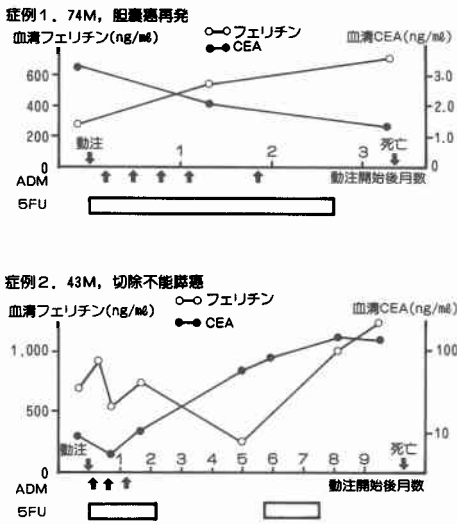
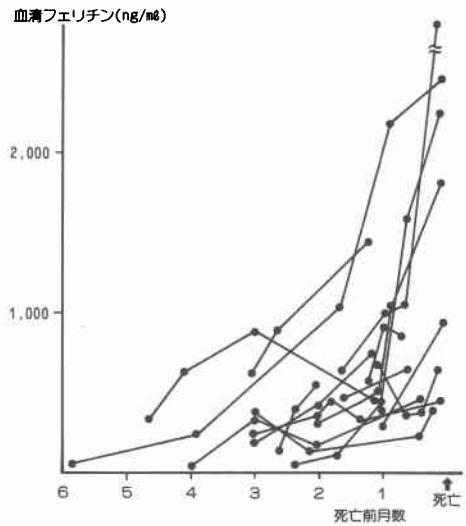


図5 末期群の癌死前の血清フェリチンの推移



昇例が3例でみられこれらはいずれも数カ月後の死亡が確認された。

5) 化学療法施行例の血清フェリチンの推移(図4)

切除不能な進行消化器症例に対し、私たちは亜選択的動注療法による5FU, ADMと共にOK432を投与しているが、この療法施行中評可能な8例のうちKarnofsky IA以上の効果がみられた3例でCEAとともに経過を追った。症例1ではCEAの低下に相反してフェリチンは上昇し続け両者の動態が解離していた。症例2は初回治療中一時CEAが下降したが以後上昇し続けた。一方フェリチンは初回治療中一過性に下がった後上昇したが、動注を中止し退院後低下した。しかし症状再燃により再入院加療すると同時に再び上昇し、動注中止後もフェリチンは上昇し続け死に至った。なお詳細は省略するが無効例ではフェリチンは上昇し続けた。

6) 末期群の癌死前の血清フェリチンの推移(図5)

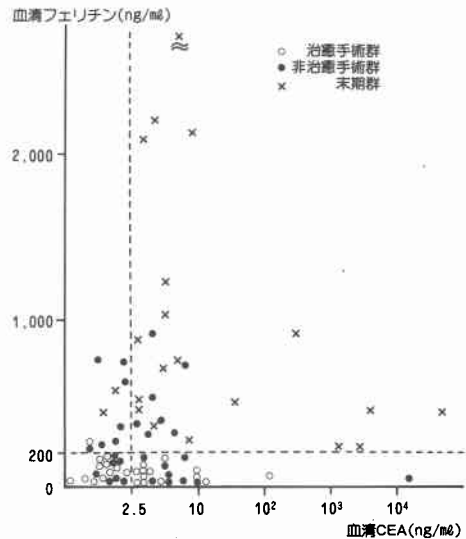
5)

末期群では経過中全例で増加傾向が認められ、死亡前3~4カ月頃より緩徐に上昇し始め、死亡前1カ月頃より急激な上昇がみられた。

7) 血清CEAとの対比(図6)

CEAを同時に測定した76例ではCEA 100ng/ml以下でも相関は認められなかった。CEA 2.5ng/mlをcut off levelとしこれ以上を陽性とした。フェリチン陽性・CEA陽性群は26例で、末期群の90%はこの範囲に含まれ、治療手術群はみられていない。また種々の癌

図6 血清CEAとの対比

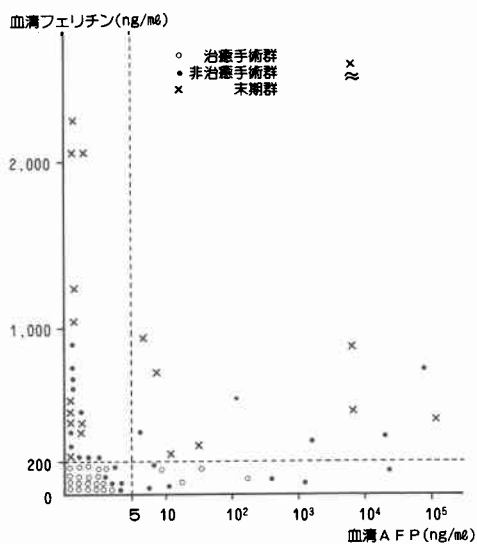
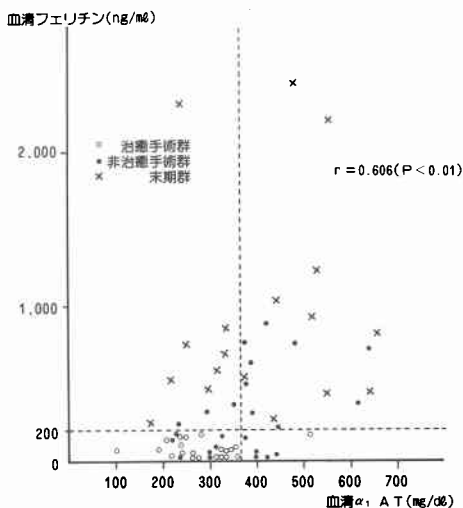


を含んでいた。フェリチン陰性・CEA陽性群22例には治療手術群が13例含まれ、疾患別では胃癌14、食道癌3、大腸癌3、胆道癌2例であった。フェリチン陽性・CEA陰性群は10例で肺癌3、肝癌2例のほかは食道・胃・大腸・胆道癌他が1例ずつであった。さらに両者とも陰性のものは18例で末期群は含まれておらず、胃癌12例の他、大腸癌3、肝癌2、食道癌1例であった。

8) 血清AFPとの対比(図7)

AFPを同時に測定した68例では相関は認められなかった。AFPを5ng/mlをもってcut off levelとす

図7 血清 AFP との対比

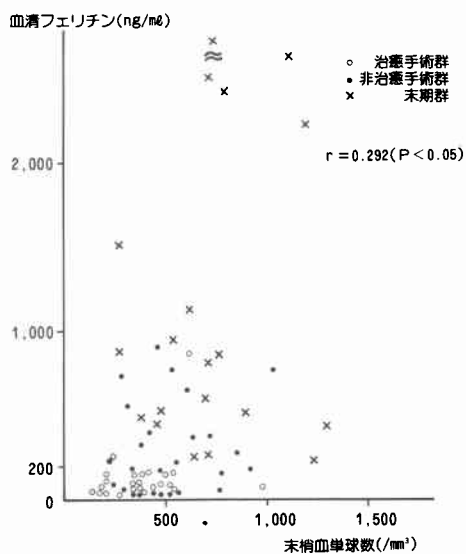
図8 血清  $\alpha_1$ AT との対比

ると、フェリチン・AFPともに陽性のものは12例のうち末期群が8例(67%)と大多数で治療手術群は含まれておらず、臓器別では肝癌が7例(58%)と多い。フェリチン陰性・AFP陽性例は10例で胃癌7、肝癌2、胆道癌1例で、胃癌症例は肝転移を有する2例を含め肝障害合併例であった。フェリチンが陽性でも、原発性・転移性肝癌、肝障害合併例以外ではAFPが陽性となるものはごく少なかった。

#### 9) 血清 $\alpha_1$ AT との対比 (図8)

$\alpha_1$  ATを同時に測定した66例では、治療手術群289±78、非治療手術群382±109、末期群446±144ng/

図9 末梢血単球数との対比



mlで治療手術群と後者2群の間に有意差がみられ( $p < 0.01$ ), 癌の進行とともに高値をとった。またフェリチンとも正の相関がみられ( $r = 0.606, p < 0.01$ ), 群別では治療手術群では相関はないが( $r = 0.079$ ), 非治療手術( $r = 0.453, P < 0.05$ ), 末期群( $r = 0.518, p < 0.05$ )と進行例ほど強い正の相関が認められた。 $\alpha_1$  ATは肝・腎障害合併胆道癌症例の1例を除くと治療手術群は360mg/dl以下にあり、この値をcut off levelとし、これ以上を陽性とする、フェリチン・ $\alpha_1$  ATの一方のみ陽性となるものは26%と比較的少ない。

#### 10) 末梢血単球数との対比 (図9)

同時に末梢血単球数を測定した69例では治療手術群401±222、非治療手術群499±205、末期群750±395/ $\text{mm}^3$ で末期群では前2者に比べ有意な高値をとった( $p < 0.01, p < 0.05$ )。またフェリチンとも正の相関が認められた( $r = 0.292, p < 0.05$ )。

11) 血清 ch.E. との対比 (図10) ch.E.を同時に測定した65例では治療手術群84±29、非治療手術群65±20、末期群38±21ch.E.Uと3群間に有意差が認められ( $p < 0.05$ ), 癌の進行とともにch.E.が低下することがわかる。またフェリチンとは負の相関関係を示し( $r = -0.455, p < 0.01$ ), 群別ではいずれも個々の群に限ると相関関係は認められなかったが、相関係数は-0.152, -0.232, -0.365と末期群になるほど負の相関に近づく。しかし図のごとく同一のch.E.値であっても末期群は治療手術群に比しフェリチンが高値となる

図10 血清 ch.E. との対比

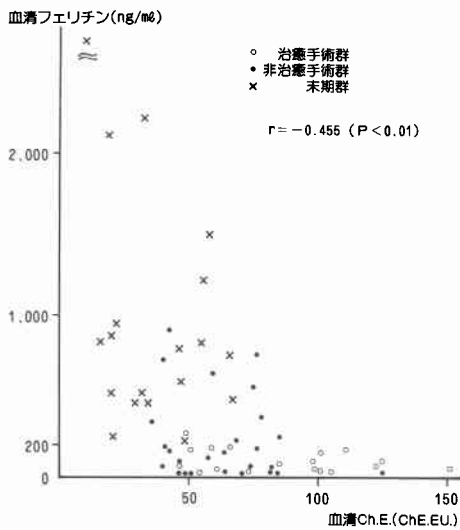
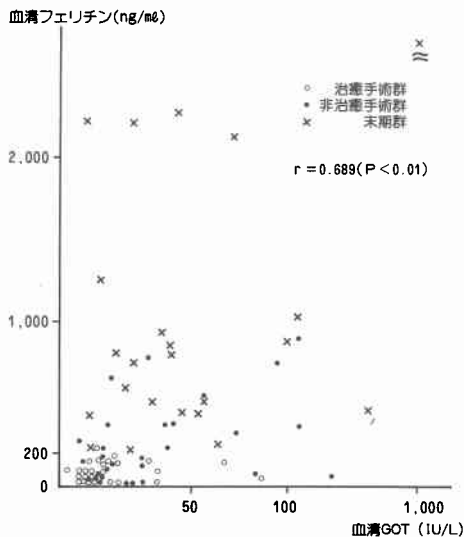


図11 血清 GOT との対比



傾向が認められた。

## 12) 血清 GOT との対比 (図11)

フェリチンと GOT は正の相関を示し ( $r=0.689$ ,  $p<0.01$ ), 群別では相関係数は治癒手術群0.165, 非治癒手術0.208, 末期群0.570で, 末期群で正の相関関係が認められた ( $p<0.01$ ).

## 考 察

### 1. 血清フェリチン

血清フェリチンの RIA 法による微量測定法が確立されて以来<sup>2)</sup>, 種々の疾患での動態が解明された。すな

わち減少するものとしては, 鉄欠乏性貧血<sup>2)9)</sup>があり, 上昇するものとしては, 良性疾患では, 鉄過剰症<sup>2)</sup>, 各種肝疾患<sup>3)10)</sup>, 脾疾患, 感染症, 腎疾患, 慢性関節リウマチ, 良性血液疾患<sup>1)</sup>で, 悪性疾患では造血管悪性腫瘍<sup>1)7)11)</sup>, 各種固形癌<sup>4)~8)12)</sup>などが挙げられている。初期には生体の鉄貯蔵状態を知る指標としての意義が注目されていたが<sup>2)9)</sup>, 近年では鉄貯蔵状態と相関しない上昇が悪性腫瘍でみられ, 腫瘍マーカーという観点から注目されている。吉井ら<sup>7)</sup>は血清フェリチン/血清鉄比が10以上をもって悪性腫瘍診断の目安としている。

また悪性腫瘍における高フェリチン血症の機序に関してはいずれも推論の域をこえないが, 次のようなことが考えられている。すなわち, 1) 悪性腫瘍よりの分泌<sup>4)8)13)14)</sup>, 2) 腫瘍細胞の浸潤・転移による組織破壊, 肝細胞よりの逸脱<sup>3)</sup>, 3) 悪性腫瘍患者の貧血に伴う網内系への鉄貯蔵増加の反映<sup>15)</sup>, などであるが, 現時点では1)の悪性腫瘍由来とされるものが重要と考えられている。渡辺ら<sup>9)</sup>は, ヒト癌移植ヌードマウス血清中に高フェリチン血症の出現を認め, さらに腫瘍摘出により消失することを見出した。また3' Me DAB 肝癌の発癌の発癌過程での高フェリチン血症<sup>14)</sup>, 白血病細胞は正常的血球の20倍のフェリチンを含有する<sup>11)</sup>などの報告もある。

今回の私たちの検討では, まず健常人では女性が男性より低値をとっていることは諸家の報告と一致し, 女性は潜在鉄欠乏状態にあるものと考えられている<sup>7)16)</sup>。そこで私たちは男子の+2 SD にほぼ相当する200ng/ml を cut off level としこれ以上を異常高値あるいは陽性とした。消化器癌患者の血清フェリチンは癌の進行とともに有意に上昇し, 術前陽性例は大多数で非治癒切除に終わるという成績が得られた。発生臓器別では新津<sup>4)</sup>と同様に食道・胃・大腸癌で低く, 肝・胆道・脾癌で高い傾向にあったが, 前者でも肝転移を伴う末期群では高値をとった。しかしながら胆汁うっ滞により組織破壊が起こることが知られており<sup>9)</sup>, 肝・胆道・脾癌で合併した黄疸がこれらの高値に関与しているものと思われる。逆に消化管悪性腫瘍では, 私たちの胃癌症例のごとく血清フェリチンが15.6ng/ml 以下の鉄欠乏性貧血がみられる例も多く, 潜在的な消化管出血, 胃酸濃度の低下による鉄吸収障害などの因子で相殺され低値をとることも考えられる。

### 2. 血清フェリチンによる経過の monitoring.

手術後は血清フェリチンは組織フェリチンの逸脱と acute phase reactant としての性格のため一過性的の上

昇がみられ、乳癌では術後3週以降に術前高値例は術前値より低下し、この原因を腫瘍分泌フェリチンの消失、炎症性組織の除去によるものとしている<sup>17)</sup>。私たちの胃癌術後の血清フェリチンの monitoring の成績では、術後は一過性の上昇がみられるが、一度下降した後の再上昇例、摘脾を施行してないのにもかかわらず高値をとるものは数カ月後に死亡し予後が悪いことがわかる。また摘脾例での術後の高値の遷延は、摘脾による網内系機能の低下と、脾臓による clearance mechanism が消失したことが関与しているものと思われる。フェリチンの生体における turn over を考える上で興味深い。

また化学療法下の血清フェリチンの monitoring については、箱崎ら<sup>18)</sup>は治療後に上昇し、特に予後不良例では増加率が高いとし、Groppら<sup>19)</sup>も肺癌化学療法施行中有効例では治療により低下するが、無効例では上昇が続くとしている。私たちの進行消化器癌症例では、治療中増加し、有効例では治療終了後下降するが、無効例では上昇が続き死に至り、これらはCEAの推移とは必ずしも一致せず両者の解離がみられることがある。しかしながらCEAの有用性は以前よりいわれ、上昇するものでは癌の増大を考えねばならない<sup>20)</sup>。いずれにせよCEA・フェリチン共に上昇するものは予後が不良であり、治療終了後両者が下がるような化学療法を心がけるべきであり、治療効果を monitoring する上でも血清フェリチンは有用であると考えられる。

最後に予後をみる上でも、血清フェリチンが上昇し続ける症例は死亡することが多く、急激に上昇するのは terminal phase に入り死期が1カ月以内に近づいていることを表わしているようである。

### 3. 血清CEA, AFP, $\alpha_1$ AT, 末梢血単球数との関係

近年は癌の診断率を向上させるため種々の腫瘍マーカーを組み合わせる combination assay が行われている。新津<sup>4)</sup>は肺癌でフェリチンを含む4種のマーカーを組み合わせ、その診断学的有用性を指摘している。また癌の進行度との関係において、CEAは進行とともに高値をとることが知られている<sup>21)</sup>。

私たちの成績ではフェリチンとCEAは相関がなく、胃癌・大腸癌などのフェリチンが陰性となることの多い消化管の悪性腫瘍でCEAが陽性となることより、診断学的立場より両者を combination assay することは意義があると考えられる。さらにCEA・フェリチンともに陽性のものは末期群が大多数で、両者とも

陰性のものに治癒手術群が含まれることより、進行度をみる上でも、両者を総合的に把握することは有用であろう。

一方AFPとは相関がなく、諸家の報告と同じく<sup>22)23)</sup>、原発性および転移性肝癌、肝障害例で血清AFPは陽性となった。それ以外ではフェリチンや陽性であってもAFPは陰性となるものがほとんどで、両者とも陽性の場合には肝癌である確率が高いことが判明した。

次に血清糖蛋白が悪性腫瘍患者血清中に増加することは以前より注目されており<sup>24)</sup>、糖蛋白の一種である $\alpha_1$  ATも炎症などで acute phase reactant として上昇するとともに癌患者でも高値をとることが報告されている<sup>24)25)</sup>またフェリチンにも糖が含まれており、Buffeら<sup>26)</sup>は $\alpha_2$ -H-globulin として発表したものが後にフェリチンであることが判明し、“a hepatic glycoferroprotein”と名づけ糖蛋白の一種としている。私たちの成績では癌の進行とともに $\alpha_1$  ATは上昇し、フェリチンとの間に相関がみられた。特に進行例で強い相関があることより、進行例では糖蛋白である $\alpha_1$  ATと類似した動態を示し acute phase reactant としての性格を呈してくるものと考えられる。また両者とも陽性例は末期群が大多数で一方のみ陽性となることが少ないことより、両者を組み合わせることによりより一層進行度が把握できるものと考えられる。

癌患者では monocytosis が起こることが知られている<sup>27)</sup>。また血球細胞中では赤血球、血小板層にはフェリチンは証明し難いが monocyte rich layer に多く含まれ<sup>11)</sup>、白血病の中でも単球性白血病で血清フェリチンが高値をとると言われており<sup>1)</sup>、単球が鉄貯蔵、フェリチン合成に重要な役割をもつものと思われる。私たちの成績では癌の進行とともに末梢血単球数は増加し、これと血清フェリチンとは正の相関がみられ、単球とフェリチンの関係を考えるうえで興味深く、臨床的には進行度の参考になるものと思われる。

### 4. 肝機能との関係

フェリチンは肝臓に多く含まれるため肝疾患で血清フェリチンは上昇し<sup>1)3)10)</sup>、消化器癌患者でも血清フェリチンに影響を及ぼすものとして肝機能を考慮せねばならない。高後ら<sup>28)</sup>、Kewら<sup>6)</sup>は原発性・転移性肝癌で血清フェリチンと逸脱酵素は必ずしも相関しないとしているが、私たちの成績では血清 GOT, ch. E. のいずれとも相関があり、特に非治癒手術群、末期群と進行するほど強い相関が認められたことより、進行例では

肝実質障害が血清フェリチンに強い影響を及ぼしているものと思われる。

以上より血清フェリチンは消化器癌患者の Staging, monitoring に有用であり、他種腫瘍マーカーと組み合わせることにより診断学上および Staging における有用性がさらに高まるものと考えられる。しかしながら進行例でみられるごとく肝障害の影響、acute phase reactant としての性格など多面性を有しており、また治癒手術の可能な早期例では陰性となることより、腫瘍マーカーとしての診断学的意義には限界があるものと思われる。今後はフェリチンの Heterogeneity を利用し、腫瘍が産生するといわれている acidic inoferritin<sup>5)13)14)</sup>の研究をさらに発展させ、各種腫瘍に特異的なフェリチンの subunit が見出されれば、消化器癌患者の診断、経過のモニターに一層有用となるであろう。

### 結 語

消化器癌患者79例を進行度により治癒手術群、非治癒手術群、末期群の3群に分け、血清フェリチンを進行度、疾患別に比較検討するとともに経過の monitoring、腫瘍マーカーをはじめとする他の因子、肝機能と対比させ、消化器外科における血清フェリチンの臨床的意義につき検討し次のような結論を得た。

1) 健常人での血清フェリチンは男 $106 \pm 112$ 、女 $10.2 \pm 19 \text{ ng/ml}$  ( $\pm 2SD$ )と女性で低く、男性の $+2SD$ にはほぼ相当する $200 \text{ ng/ml}$ を cut off level とし、これ以上は異常高値すなわち陽性とした。

2) 治癒手術群、非治癒手術群、末期群と癌の進行とともに血清フェリチンは有意に高値をとり病期の把握に有用であった。また治癒手術群はほとんどが術前陰性であり、術前陽性のものは非治癒切除に終わることが多かった。

3) 血清フェリチンは疾患による特異性は少ないが、肝・胆道・脾癌で高く、食道・胃・大腸癌で低いが、後者でも末期進行例では高値をとる。

4) 胃癌の手術後、化学療法施行中、進行癌のいずれにおいても血清フェリチンの上昇が続くものは予後が悪く、末期群で急激に上昇するものは死期が近い。

5) 化学療法施行中は上昇するのが有効例では治療終了後血清フェリチンは下降するのに対し、無効例では上昇が続く。またこれらの推移は血清 CEA の推移とは必ずしも一致しない。

6) 胃癌手術後は一過性に上昇するが、摘脾合併施行例では上昇が遷延する。

7) CEA, AFP とは相関がなく、 $\alpha_1$  AT, 末梢血単球数と相関がみられることより、診断学的には前者と、Staging の意味では後者と組み合わせることが有用である。

8) フェリチン陰性、CEA 陽性例は消化管悪性腫瘍に多く、フェリチン陽性・CEA 陰性例は肝・胆道・脾癌に多い。また AFP はフェリチンが陽性であっても大多数は陰性で両者とも陽性になるのは肝癌がほとんどであった。

9) 進行例になるほど  $\alpha_1$  AT, ch. E., GOT などと同じく変動し、acute phase reactant としての性格、肝障害の影響など多面性がみられる。

10) 以上より消化器癌患者の血清フェリチンは診断学的にはある程度限界があるのではないかと思われたが、患者の病期・予後の把握、経過の monitoring に有用であるものと考えられた。

### 文 献

- 1) 漆崎一郎：血液学における ferritin の意義。日血会誌 39：11—23, 1976
- 2) Addison, G.M., Beamish, M.R., Hales, C.M., 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
- 3) Prieto, J., Barry, M. and Sherlock, S.: Serum ferritin in patients with iron over load and with acute and chronic liver disease. Gastroenterology 68：525—533, 1975
- 4) 新津洋司郎：悪性腫瘍と血清フェリチン。臨血 21：1135—1143, 1980
- 5) Hazard, J.T. and Drysdale, J.W.: Ferritinemia in cancer. Nature 265：755—756, 1977
- 6) Kew, M.C., Torrance, J.D., Derman, D., et al.: Serum and tumor ferritin in primary liver cancer. Gut 19：294—299, 1978
- 7) 吉井正雄, 高坂唯子, 中島言子ほか：悪性腫瘍診断における血清フェリチン値および血清鉄測定の有用性について。核医 17：317—323, 1980
- 8) 渡辺直樹, 新津洋司郎, 小関純一ほか：悪性腫瘍における高フェリチン血症について。医のあゆみ 110：686—688, 1979
- 9) Lipschitz, D.A., Cook, J.D. and Finch, C.A.: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. New Engl J Med 290：1213—1216, 1974
- 10) 中野 哲, 熊田 卓, 北村公男ほか：肝疾患における血清フェリチン測定の診断的意義。日消病会誌 76：1306—1313, 1979
- 11) Lipschitz, D.A. and Finch, C.A.: Ferritin in

- formed blood elements. *Proc Soc Exp Biol & Med* 148 : 358—364, 1975
- 12) Marcus, D.M. and Zinberg, N.: Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: Results in normal individuals and patients with breast carcinoma. *J Natl Can Inst* 35 : 791—795, 1975
  - 13) Drysdale, J.W. and Singer, R.M.: Carcino-fetal human isoferritins in placenta and HeLa cells. *Cancer Res* 34 : 3352—3354, 1973
  - 14) Urushizaki, I., Ishitani, K., Natori, H., et al.: Heterogeneity of ferritin from 3'-Methyl-4-(Dimethylamino) azobenzene-induced hepatomas. *Gann* 64 : 237—246, 1973
  - 15) Jacobs, A. and Worwood, M.: Ferritin in serum *N Engl J Med* 292 : 951—956, 1975
  - 16) 齊藤 宏, 林大三郎, 大屋敬彦ほか: 血清フェリチンの臨床的意義. *臨血* 20 : 1317—1325, 1979
  - 17) Tappin, J.A., George, W.D. and Bellingham, A. J.: Effect of surgery on serum ferritin concentration in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 40 : 658—660, 1979
  - 18) 箱崎美砂子, 込田暉夫, 古江 尚: 化学療法ならびに免疫療法下でのフェリチンの推移. *癌と治療* 8 : 49—53, 1981
  - 19) Gropp, C., Havemann, K. and Lehmann, F.G.: Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. *Cancer* 42 : 2802—2808, 1978
  - 20) Hirai, H.: A collaborative clinical study of carcinoembryonic antigen in Japan. *Cancer Res* 37 : 2267—2274, 1977
  - 21) 神前五郎, 森 武貞: CEA—その基礎と臨床. *医のあゆみ* 106 : 242—250, 1978
  - 22) Alpert, M.E., Pinn, V.W. and Isselbacher, K.J.: Alpha-fetoprotein in a patient with gastric carcinoma metastasis to the liver. *New Engl J Med* 285 : 1058—1059, 1971
  - 23) Edynak, E.M., Old, L.J. and Vrana, M., et al.: A fetal antigen associated with human neoplasia. *New Engl J Med* 286 : 1178—1183, 1972
  - 24) Macheth, R.A.L. and Bekesi, J.G.: The effect of transplantable tumors on the seromucoid fraction of rat serum. *Cancer Res* 24 : 2044—2051, 1964
  - 25) 大塚泰亮: 悪性腫瘍患者の血清糖蛋白に関する臨床的研究. *岡山医会誌* 85 : 349—361, 1973
  - 26) Buffe, D. and Rimbant, C.:  $\alpha_2$ -H-globulin, a hepatic glycoferroprotein: Characterization and clinical significance. *Ann New York Acad Science* 259 : 417—426, 1975
  - 27) Carl, R.K. and Gerald, D.P.: A qualitative and quantitative study of monocytes in patients with malignant solid tumors. *Cancer* 41 : 2236—2241, 1978
  - 28) 高後 裕, 新津洋司郎, 渡辺直樹ほか: 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. *日消病会誌* 73 : 1553—1566, 1976