

肝・胆道・膵癌患者における血清フェリチン測定の臨床的意義

鳥取大学医学部外科学第1教室

浜副 隆一 尾崎 行男 清水 法男 村上 篤信
金山 博友 前田 迪郎 西村 興亜 古賀 成昌

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM FERRITIN DETERMINATION IN PATIENTS WITH PRIMARY HEPATOMA, BILIARY TRACT CANCER AND PANCREATIC CANCER

Ryuichi HAMAZOE, Yukio OSAKI, Norio SHIMIZU,
Atsunobu MURAKAMI, Hirotomo KANAYAMA, Michio MAETA,
Okitsugu NISHIMURA and Shigemasa KOGA

1st Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチンを radioimmunometric assay 法にて測定し、血清フェリチンの腫瘍マーカーとしての意義について検討した。肝・胆道癌患者の血清フェリチン値は病期の進行したものと高値であったが、膵癌では治療手術群においても高値であった。フェリチン陽性率は肝癌82%、胆道癌63%、膵癌89%で、それぞれ alpha-fetoprotein または carcinoembryonic antigen 陽性率よりも高く、alpha-fetoprotein や carcinoembryonic antigen 陰性例の多くはフェリチンが陽性であった。以上より、血清フェリチン測定は肝・胆道癌では病期の把握に、膵癌では早期診断のためのスクリーニングとして意義をもつと思われる。

索引用語：血清フェリチン，肝癌，胆道癌，膵癌

はじめに

近年、radioimmunoassay 法の応用により血清フェリチンの微量測定が可能となり¹⁾、血清フェリチン値が生体の鉄貯蔵状態をよく反影することが明らかになった¹⁾²⁾。また最近では、体内の鉄貯蔵状態とは無関係に、悪性腫瘍患者血清中にフェリチンが増量することが知られるようになり^{3)~5)}、血清フェリチンの腫瘍マーカーとしての意義が注目されてきた。そこで、肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチンを測定し、その臨床的意義について検討したので報告する。

対象と方法

対象は最近約2年間に鳥取大学第1外科で入院加療を行った肝・胆・膵疾患79例で、表1に示すごとく良性疾患41例、悪性疾患38例であった。良性疾患としては胆石症29例、肝硬変症4例、慢性膵炎4例、その他

表1 対象症例

対象疾患	治療手術群	非治療手術群	計
胆石症	—	—	29
良性疾患	—	—	4
慢性膵炎	—	—	4
その他	—	—	4
悪性疾患	5	6	11
胆道癌	2	6	8
膵癌	3	16	19

4例で、悪性疾患としては原発性肝癌11例、胆道癌(胆嚢癌を含む)8例、膵癌19例であった。悪性疾患では非治療手術に終わった症例が多く、治療手術施行例は肝癌で11例中5例(45%)、胆道癌で8例中2例(25%)、膵癌で19例中3例(16%)にすぎなかった。対照として健常人(男性)19例について検索した。

フェリチンの測定は radioimmunometric assay 法(ヘキストジャパン社製 RIA-gnost® Ferritin kit)で

<1984年4月11日受理>別刷請求先：浜副 隆一
〒683 米子市西町36の1 鳥取大学医学部第1外科

行われた。なお、健常人の血清フェリチン値は平均94±58ng/mlで、平均値に標準偏差の2倍を加えた209ng/mlを血清フェリチン値の正常上限値とし、これを越えるものを異常値、すなわちフェリチン陽性と判定した。

carcinoembryonic antigen (以下 CEA と略す) の測定は Z-Gel 法 (Roche 社製 CEA kit) で行われ、5ng/ml 以上を異常値とした。alpha-fetoprotein (以下 AFP と略す) の測定は 2 抗体法 (Dinabot 社製 AFP kit) で行われ、20ng/ml 以上を異常値とした。immunosuppressive acidic protein (以下 IAP と略す) の測定にはアイビープレート (細菌化学研究所) を使用し、single radial immunodiffusion 法で行った。

成 績

1. 肝・胆・膵疾患患者の術前血清フェリチン値

肝・胆・膵疾患患者の術前の血清フェリチン値は図 1 に示したごとくである。すなわち、良性疾患では胆石症169±208ng/ml (n=29)、肝硬変症155±31ng/ml (n=4)、慢性膵炎366±312ng/ml (n=4)、その他86±37ng/ml (n=4)で、慢性膵炎症例は健常人より統計学的に有意に (p<0.01) 高い血清フェリチン値を示した。血清フェリチンの異常値例は胆石症29例中7例 (24%)、慢性膵炎4例中3例 (75%) に認められ、肝硬変症およびその他の症例にはみられなかった。良性疾患全体としては41例中10例 (24%) に異常値がみら

れた。

一方、肝癌例の血清フェリチン値は294±165ng/mlで健常人および肝硬変症例の値と比較し、統計学的に有意に (それぞれ p<0.01, p<0.05) 高値を示した。胆道癌例でも血清フェリチン値は1,202±1,142ng/mlで、健常人および胆石症例の値と比較し、統計学的に有意に (ともに p<0.05) 高値を示した。膵癌例の血清フェリチン値は948±767ng/mlで、健常人の値と比較し有意に (p<0.001) 高値を示したが、慢性膵炎例の値との間には統計学的に有意差は認められなかった。

肝・胆道・膵癌患者を手術の根治度から治癒手術群と非治癒手術群の2群に分け、術前の血清フェリチン値を比較した。その結果、肝癌例では治癒手術群161±126ng/ml (n=5)、非治癒手術群405±121ng/ml (n=6)と、非治癒手術群が治癒手術群に比べ統計学的に有意に (p<0.02) 高値であった。胆道癌例では治癒手術群89±101ng/ml (n=2)、非治癒手術群で1,573±1,193ng/ml (n=6)と、非治癒手術群で高値であったが、統計学的に有意差はみられなかった。一方、膵癌例では治癒手術群1,097±555ng/ml (n=3)、非治癒手術群921±812ng/ml (n=16)と、治癒手術群でも高値を示した。

2. 肝・胆・膵疾患患者の血清フェリチン値と血清鉄値との比率

肝・胆・膵疾患患者の血清フェリチン・血清鉄比は表2のごとく、良性疾患では慢性膵炎2例を含む34例全例が5未満の値であったが、悪性疾患では肝癌で10例中5例 (50%)、胆道癌で7例中5例 (71%)、膵癌で13例中10例 (77%) が5以上の値であった。

3. 肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチン陽性率と AFP または CEA 陽性率

肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチン陽性率と AFP または CEA 陽性率を表3に示した。肝癌ではフェリチンは11例中9例82%に、AFPは10例中8例80%に陽性を示した。また、AFP陰性の2例ではフェリチンが陽性であった。胆道癌ではフェリチン陽性率は8例中

図1 肝・胆・膵疾患患者の術前血清フェリチン値

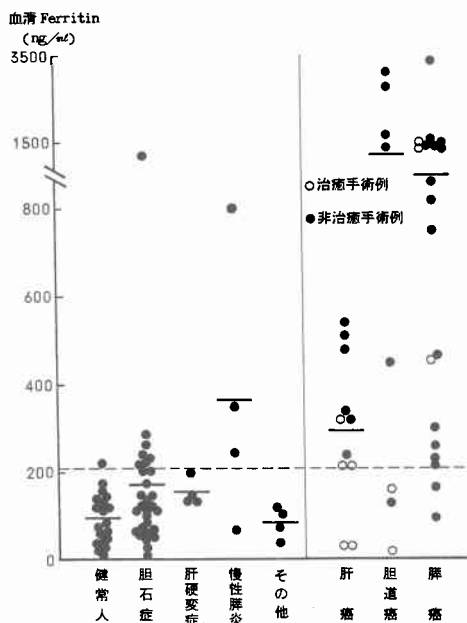


表2 肝・胆・膵疾患患者の血清フェリチン値と血清鉄値との比

疾 患	血清 Ferritin 値 / 血清鉄値			
	0~5	5~10	10~20	20~
良性疾患	34	0	0	0
肝 癌	5	1	3	1
胆道癌	2	0	0	5
膵 癌	3	1	4	5

5例63%, CEA陽性率は8例中4例50%で、フェリチン陽性率がCEA陽性率より高かった。膵癌ではフェリチンは19例中17例89%に、CEAは18例中12例67%に

表3 肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチン陽性率とAFPまたはCEA陽性率

悪性疾患	Ferritin陽性率	AFPまたは※CEA陽性率	FerritinとAFPあるいはCEAの両者またはどちらか一方の陽性率	
肝癌	治療手術群	3/5 (60)	5/5 (100)	5/5 (100)
	非治療手術群	6/6 (100)	3/5 (60)	6/6 (100)
	小計	9/11 (82)	8/10 (80)	11/11 (100)
胆道癌	治療手術群	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
	非治療手術群	5/6 (83)	4/6 (67)	5/6 (83)
	小計	5/8 (63)	4/8 (50)	5/8 (63)
膵癌	治療手術群	3/3 (100)	1/3 (33)	3/3 (100)
	非治療手術群	14/16 (88)	11/15 (73)	15/16 (94)
	小計	17/19 (89)	12/18 (67)	18/19 (95)

※：肝癌ではAFP、胆道・膵癌ではCEAの陽性率を示した
()：%

陽性を示し、フェリチンとCEAの両者またはどちらか一方が陽性を示す症例は19例中18例95%に認められた。

治療手術群についてみると、肝癌ではフェリチン陽性率は5例中3例60%で、AFP陽性率100%より低値であったが、膵癌ではフェリチン陽性率は3例中3例100%で、CEA陽性率33%より高かった。胆道癌ではフェリチンまたはCEAが陽性を示すものはみられなかった。

4. 肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチン値とAFP値、CEA値またはIAP値

肝癌および膵癌患者では血清フェリチン値とAFP値またはCEA値との間に相関関係は認められなかったが、胆道癌患者の血清フェリチン値とCEA値との間には図2のごとく、相関係数 $r=0.6806$ ($p<0.05$)で、統計的に正の相関が認められた。また、肝・胆

図2 肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチン値とCEA値またはIAP値

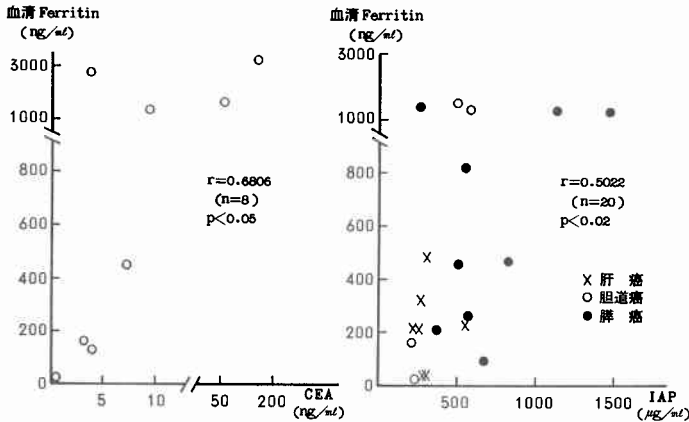
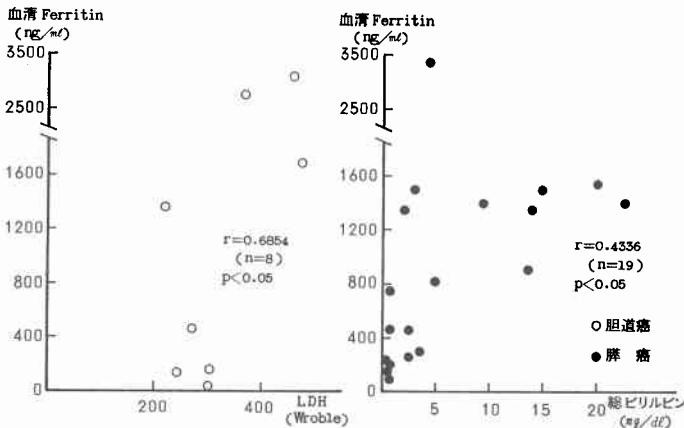


図3 胆道・膵癌患者の血清フェリチン値とLDH値、総ビリルビン値



道・膵癌患者の血清フェリチン値と IAP 値との間にも、相関係数 $r=0.5022$ ($p<0.02$) で、統計学的に正の相関が認められた。

5. 肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチン値と血液生化学的検査値

胆道癌患者の血清フェリチン値と LDH 値、および膵癌患者の血清フェリチン値と総ビリルビン値との間には図 3 のごとく、相関係数がそれぞれ $r=0.6854$ ($p<0.05$), $r=0.4336$ ($p<0.05$) で、統計学的に正の相関が認められた。血清フェリチン値とその他の検査値との間には相関関係は認められなかった。また、膵癌患者の血清フェリチン値とアミラーゼ値との間にも相関関係は認められなかった。

6. 肝・胆道・膵癌患者の末梢血中フェリチン値と門脈血中フェリチン値または体腔液中フェリチン値

肝癌 1 例と膵癌 4 例において経皮経肝門脈造影時に腫瘍近傍の門脈血を採血し、門脈血中のフェリチン値および CEA 値を測定した。その結果、門脈血中フェリチン値が 5 例中 3 例で、門脈血中 CEA 値が 3 例中 2 例でそれぞれ末梢血値より高かった(表 4)。また、体腔液中に癌細胞が認められた肝癌 1 例、胆道癌 1 例および膵癌 3 例において、血清と同時に体腔液中フェリチン値を測定した。その結果、5 例中 3 例で体腔液中フェリチン値が血清フェリチン値より高かった(表 5)。

表 4 肝癌・膵癌患者の末梢血中フェリチン値と門脈血中フェリチン値

症 例	Ferritin (ng/ml)		CEA (ng/ml)	
	末梢血	門脈血	末梢血	門脈血
1. 肝 癌	540	860	2.0	2.3
2. 膵 癌	1540	1100	6.2	6.0
3. 膵 癌	3400	3700	11	13
4. 膵 癌	1055	1200	—	—
5. 膵 癌	260	220	—	—

表 5 肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチン値と体腔液中フェリチン値

症 例	血 清			腹 水
	Ferritin (ng/ml)	CEA (ng/ml)	AFP (ng/ml)	Ferritin (ng/ml)
1. 肝 癌	510	8.3	100	1440
2. 胆道癌	540	8.5	1.2	240
3. 膵 癌	1000	510	10	5100*
4. 膵 癌	165	2.6	1.0	470
5. 膵 癌	1250	21	9.3	1040

* 本例は心のう液中フェリチン値を測定

考 察

フェリチンは生体では鉄結合組織蛋白としてほとんどの臓器組織中に存在している。しかし、血清中のフェリチンはきわめて微量であり、1972年 Addison ら¹⁾により RIA 法による測定法が確立され、はじめて血清フェリチンの測定が可能となった。当初は生体の鉄貯蔵状態をよく反映する指標として臨床応用されていたが¹⁾²⁾、最近白血病、悪性リンパ腫および種々の固形腫瘍患者血清中にフェリチンが増量することが知られるようになり、血清フェリチンの腫瘍マーカーとして意義が注目されている^{3)~5)}。

悪性疾患における高フェリチン血症の発現機序はいまだ不明の点が多いが、高後ら⁶⁾は、1) 腫瘍細胞の浸潤・転移による組織破壊、2) 悪性腫瘍からの腫瘍特異フェリチンの産生、3) 悪性腫瘍患者にみられる貧血にもなる網内系への鉄貯蔵増加の反映の3点をあげている。われわれは若干の症例に門脈血と体腔液中のフェリチンを測定したところ、腫瘍組織の存在部位より末梢の門脈血、あるいは腫瘍細胞を含む体腔液では、それぞれ5例中3例において末梢血値よりも高いフェリチン値を認めた。また膵癌の1例では、血清フェリチン値が210ng/mlであったのに対し、囊腫内容液中のフェリチン値は950ng/mlで、血清値の4倍以上の高値を示し、腫瘍細胞あるいは組織からのフェリチンの放出が強く示唆された。Urushizaki ら⁶⁾は3'-Me-DAB で誘発した実験ラット肝癌では、高 AFP 血症と同時に高フェリチン血症が出現したと報告し、渡辺ら⁷⁾は肝、膵、胃などのヒト悪性腫瘍を移植したヌードマウスでは、腫瘍の増大とともに血清フェリチンが上昇し、腫瘍摘出により下降したと報告している。悪性腫瘍患者の血清フェリチン値と各種生化学的検査値との対比では、対象全体としてはまったく相関は認められなかったが、胆道癌例での血清フェリチン値と LDH 値および膵癌例での血清フェリチン値と総ビリルビン値との間に正の相関が認められた。すなわち、血清フェリチンの増加は腫瘍産生性のもののみならず、実質臓器への転移・進展さらには胆汁うっ滞などによる組織破壊が、非特異的なフェリチンの合成および放出を促進させているのではないかと考えられる。消化器癌のうち食道・胃・大腸などの管腔臓器の癌では血清フェリチンは低値であるが、実質臓器である肝癌や膵癌では高値を示すとの報告が多い^{4)8)~10)}。われわれの検討でも、肝・胆道・膵癌では高率に高フェリチン血症が認められた。肝・胆道癌例の血清フェリ

チン値は、それぞれ肝硬変症例および胆石症例の血清フェリチン値と有意の差を示し、病期の進行したもののほど高値となり、かつフェリチン陽性率も高くなった。これは血清フェリチン値と癌の進行度との関連を示唆させるものであろう。一方、膵癌では3例の治癒手術例すべてが血清フェリチン陽性を示し、その上昇の程度も著明であった。膵癌における血清フェリチン測定は、早期診断のためのスクリーニングとしての意義をもつと考えられる。

しかし、慢性膵炎においても高フェリチン血症が高率にみられており、血清フェリチン値による膵癌と慢性膵炎との鑑別は困難といえる。吉井ら¹¹⁾は血清フェリチン値と血清鉄値との比を算出し、良性疾患ではほとんどが10以下であったが、悪性疾患ではその半数以上が10以上を示したことから、良性疾患と悪性疾患との鑑別には、血清フェリチン値と血清鉄値との比が有用であったと報告している。われわれの成績でも、良性疾患では全例が5未満であったのに対し、悪性疾患では30例中20例(60%)が5以上の値を示し、この比は膵癌と慢性膵炎との鑑別にも有用と思われる。

血清フェリチン値とCEA値またはAFP値との対比では、胆道癌患者血清フェリチン値とCEA値との間に軽度の正の相関が認められたが、肝癌・膵癌ではAFP値またはCEA値との間に相関は認められなかった。また諸家の報告のごとく⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾、フェリチン陽性率は肝癌におけるAFP陽性率や胆道・膵癌におけるCEA陽性率よりも高く、AFPやCEAが陰性でもフェリチンが陽性を示すものもみられ、血清フェリチンの診断的意義は高いと思われる。

最近、フェリチンが免疫抑制作用をもち、担癌患者の免疫抑制に関与していることが指摘されている¹²⁾¹³⁾。またわれわれは、胆道・膵癌患者のIAP値が非特異的免疫能をよく反映し、切除不能例では全身状態の改善にもなって低下することをすでに報告した¹⁴⁾。今回の検討では肝・胆道・膵癌患者の血清フェリチン値とIAP値との間に正の相関が認められ、血清フェリチン値は術前の病態把握にも有用ではないかと考えられる。血清フェリチン値の変動が治療効果や予後をモニターする上で有用であるとする報告も多くみられる³⁾⁵⁾⁹⁾¹⁵⁾。しかし、治癒手術前後の血清フェリチン値の変動をみると、術後1カ月目までの血清フェリチン値は術前値より高い傾向にあった。肝・胆道・膵癌では、実質臓器に直接に手術操作が加えられ、高度な実質臓器障害が惹起されるために、血清フェリチン値

が術後に上昇するものと考えられる。したがって、血清フェリチン値による術後早期の治療効果判定には実質臓器障害を十分に考慮する必要があると思われる。

結 語

肝・胆道・膵癌患者38例の血清フェリチンを測定し、以下の結果を得た。

1. 肝・胆道癌患者の血清フェリチン値は良性疾患患者に比べ有意に高値を示し、病期の進行したもののほど高値であった。
2. 膵癌患者では治癒手術群においても血清フェリチン値が高値であった。
3. 悪性疾患患者のフェリチン陽性率は肝癌82%、胆道癌63%、膵癌89%で、それぞれAFPまたはCEA陽性率よりも高く、AFPやCEA陰性例の多くはフェリチンが陽性であった。
4. 良性疾患患者のフェリチン陽性率は24%であったが、そのうち慢性膵炎では75%(4例中3例)と高率であった。
5. 血清フェリチン値と血清鉄値との比は良性疾患では全例が5未満であったが、悪性疾患では67%が5以上を示した。
6. 悪性疾患患者の血清フェリチン値とIAP値との間に正の相関が認められた。

文 献

- 1) Addison GM, Beamish MR, Hales CM 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
- 2) Powell LW, Halliday JW, Cowlshaw JL: Relationship between serum ferritin and total body iron stores in idiopathic haemochromatosis. *Gut* 19: 538-542, 1978
- 3) Jones PA, Miller FM, Worwood M: Ferritinemia in leukemia and Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 27: 212-217, 1973
- 4) 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应用に関する研究. *日消病会誌* 73: 75-88, 1976
- 5) Gropp C, Havemann K, Lehmann FG: Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. *Cancer* 42: 2802-2808, 1978
- 6) Urushizaki I, Ishitani K, Natori H et al: Heterogeneity of ferritin from 3'-Methyl-4-(Dimethylamino) azobenzene-induced he-

- patomas. Gann 64 : 237-246, 1973
- 7) 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
 - 8) 田代篤信, 藤山重俊, 永広 武ほか: 各種消化器疾患, 特に肝疾患を中心とした血清 ferritin 測定の臨床的意義. 核医 17 : 1249-1255, 1980
 - 9) 佐藤元通, 清水英範, 喜安佳人ほか: 消化器癌患者の血清フェリチン測定 of 臨床的意義. 日消外会誌 15 : 1379-1386, 1982
 - 10) 漆崎一朗, 新津洋司郎: 腫瘍とフェリチン. 癌と治療 7 : 1505-1519, 1980
 - 11) 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値測定 of 有用性について. 核医 17 : 317-323, 1980
 - 12) Buffe D, Rimbaut C : Immunosuppressive effect of a human hepatic glycoferroprotein, H globulin : A study on the transformation of normal human lymphocytes. Immunology 29 : 175-184, 1975
 - 13) 漆崎一朗, 石谷邦彦, 長井忠則ほか: 肝癌患者血清中の非特異的免疫抑制因子にかんする研究. 日消病会誌 74 : 910-923, 1977
 - 14) 尾崎行男, 牧野正人, 浜副隆一ほか: 胆道・膵癌と免疫抑制酸性蛋白 (IAP). 胆と膵 3 : 1057-1060, 1982
 - 15) 古江 尚, 箱崎美砂子, 込田暉夫ほか: 癌患者の血清 ferritin 値の観察. 癌の臨 28 : 283-287, 1982
-