

# 血清フェリチンの測定の意義

—その理論と実際—

鈴木 義浩\*      沢井 美雪\*      中内 美貴\*      大林千代美\*  
林 公代\*      大西 祥平\*      山崎 元\*

る。

## 1. はじめに

生体内での鉄は、成人で約4g存在し種々のタンパク（ヘモグロビン、ミオグロビン等）と結合して酵素の運搬や細胞の酸化還元機構へ関与し、生命維持に必須の役割を演じている。

フェリチンは肝臓、脾臓などの諸臓器に広く分布する鉄貯蔵タンパクである。主な役割は、血液中における鉄輸送タンパクであるトランスフェリンとの相互間で、鉄のやりとりをして、閉鎖系の代謝である血清鉄を一定のレベルに維持し、無害な形にして鉄を細胞内に貯蔵することである。また最近では腫瘍マーカーの一つとしても注目されている。血清中のフェリチンは、網内系や臓器の細胞で産生されたものと、細胞崩壊により放出されたものがあり、肝臓、脾臓の急性炎症や悪性腫瘍で上昇する。本稿では、このフェリチンについての動態、測定などに関する解説を試み

## 2. フェリチンの構造と代謝

フェリチンは分子量45万で、24個のサブユニットからなる鉄を含む球状の可溶性貯蔵タンパクである。各臓器によりフェリチンにおける鉄の含有量は不均一である。アポフェリチンと呼ばれるフェリチンの外殻を構成するタンパクは、分子量21,000と20,000の二種類の異なったサブユニット（H及びL）からなり、規則的な立体構造を取る。二つのサブユニットの量比は臓器により異なり、肝臓ではL-サブユニットが、心臓ではH-サブユニットの割合が多い。この比の差から、分子量、表面荷電、免疫学的特性に差が生じ、アイソザイムになって、イソフェリチン (isoferitin) とも呼ばれる。L型の多いものほど、等電点が塩基性で、H型の多いものほど酸性である。それぞれを塩基性フェリチン、酸性フェリチンと言う。また鉄過剰状態ではL型が増加し、結果的には塩基性の泳動パターンを示し、逆に鉄欠乏状態では、H型の相対比が増加し、酸性のパターンを取る。酸性イソフェリチン

\* 慶應義塾大学保健管理センター  
同スポーツ医学研究センター

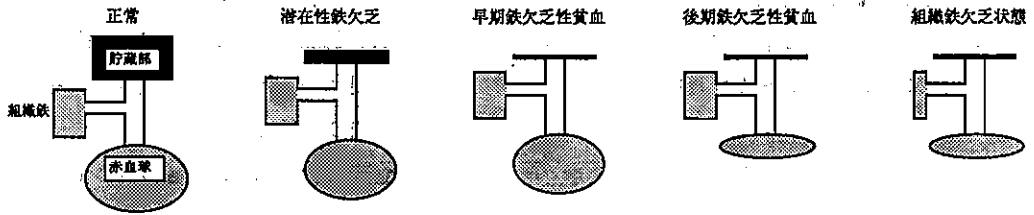


図 1 鉄欠乏の重症度

まず貯蔵鉄の減少があり、組織鉄は比較的末期まで保たれる。

は塩基性イソフェリチンに比べて抗体産生能が低く、高力価の抗血清を得ることがしばしば困難である。その理由として、1. もともとイソフェリチンの determinants が生体にとって認識されにくい(免疫原性が低い)、2. アジュバントを混合させる操作で抗原変性が起こりやすい、3. 塩基性イソフェリチンと構造的ホモロジーが多いため、特異抗体が得にくい、ことが挙げられる。

フェリチンは元来細胞内にあり鉄を貯蔵しているが、ごく微量が血清中に存在する。血清中のフェリチンは組織中のフェリチンと異なり糖を結合しており、血中からのクリアランスが遅く半減期は30時間である。フェリチン(正確には鉄を含まないアポフェリチン)の産生は遊離鉄の細胞内の転入によって促進され、鉄が存在しないとフェリチン分子が膜付着ポリゾームに結合したままで新たなフェリチン生成は起こらない。従って、体内の貯蔵鉄量をよく反映し、その1 ng/mlは8 mgの体内の貯蔵鉄量に相当する。血清フェリチン正常値は測定法により多少変動するが新津らによれば、男子 $117.2 \pm 62.3$  ng/ml、女子 $55.9 \pm 54.2$  ng/mlであり、男性が女性の2~3倍の値をとる。この性差は10~40歳代において認められ、50歳代に入ると男女とも上昇し、特に女性では閉経後、男性に近い値をとる。

### 3. 異常値を示す疾患

貧血は、図1のような過程を経て表面化してくるため、血清フェリチン値の低い疾患として代表的なものは鉄欠乏性貧血である。妊娠、授乳、栄養不良や鉄吸収の減少、出血、造血の亢進においてもみられる。上昇する疾患として鉄の吸収が増加するヘモクロマトーシス、多量の輸血、鉄剤の投与などによるヘモジデロシスがある。その他肝疾患では高値となり膠原病の全身性エリテマトーデスではやや低値、シュグレン症候群ではほぼ正常であるとされている。悪性腫瘍の場合白血病を含めて高値を示すことが多い。しかし出血をとともなう消化管癌では正常または低値を示すこともある。

短期間の鉄剤経口投与では血清フェリチンの変化は少なく、数箇月間の投与にて鉄欠乏性貧血が改善するにつれ血清フェリチンの値も上昇する。静脈投与では、一回にFelg程度注射すれば、血清フェリチンは一過性に上昇するが、反応性の血清フェリチンの上昇であり、貯蔵鉄が十分補充されたことを意味しない。すなわちヘモグロビン合成に利用され、肝実質細胞内に再分配されると、血清フェリチンは低下する。ラットの実験では、鉄の静

脈投与後約10時間で血清フェリチン値はピークに達し、約72時間で半減する。人体の場合は、一定になるまで2~4カ月を要する。

#### 4. 測定法

##### ① Radioimmunoassay 法 (RIA)

抗フェリチン血清からフェリチンの特異抗体である免疫グロブリンをアフィニティクロマトグラフィーで精製し、これを放射性元素で標識したものを使用方法である。

RIAにはいくつかの方法がある。immunospecific assay (IRMA) は<sup>125</sup>I-フェリチン抗体血清中のフェリチンと完全に結合させた後、抗原であるフェリチンを固相化したものを加え、未反応の<sup>125</sup>I-フェリチン抗体を結合させ、その後遠心し、上清に存在する血清フェリチン抗体結合物を $\gamma$ 線カウンターで<sup>125</sup>Iを測定する方法である。

また、2-site immunoradiometric assay は抗フェリチン抗体を固相化し、血清中のフェリチンを結合させ、その後<sup>125</sup>I-抗フェリチン抗体を加え結合させその放射線を測定する方法である。

さらには二抗体法とサンドイッチ法の組み合わせ法がある。標準フェリチン溶液あるいは未知検体に、フェリチンのモノクローナル抗体を第一抗体として、標識されたポリクローナル抗体を加えて免疫反応を行なわせ(サンドイッチ法)、その後モノクローナル抗体に対する第二抗体を加え(二抗体法)、その免疫複合体を遠心分離して放射比活性を測定する方法である。

##### ② Electrosynthesis (ES) 法

counter immunoelectrophoresis(交流電気泳動法)ともよばれ、寒天を支持体とした電気泳動法の一つである。

被検血清を陰極側に、フェリチンに対する抗血清を陽極側において通電すると電気泳動上 $\alpha$ 領域にあるフェリチンと、抗血清中の $\gamma$ グロブリンとが沈降反応を起こし、白いバンドが現われる。その有無によってフェリチンの存在が確認できる。

##### ③ Reversed passive haemagglutination (R-PHA法)

逆受け身赤血球凝集反応を利用した方法で、グルタルアルデヒドおよびタンニン酸処理を行なった羊赤血球(SRBC)に、精製した人胎盤フェリチン抗血清を吸着させ、マイクロプレートに2°に希釈した被検血清に加えると、フェリチンが存在すれば球状の凝集が見られることにより判定できる。

##### ④ Enzyme immunoassay (EIA法)

EIA法は、RIA法における放射性物質における標識を酵素に置き換えたものである。つまり酵素標識抗体が反応し結合したものに、基質溶液を加え発色させ、濃度を測定する。

##### ⑤ Latex photometric immunoassay (LPIA法)

ラテックス粒子に抗フェリチン抗体を吸着させたものがフェリチン溶液中で凝集し、そこに近赤外線 940 nm を当てて、その透過光を測定する方法(比濁法)である。

## 5. 各種測定法の長所・短所

ES法の利点は、被検血清が微量でよいのと多数の検体が処理できることである。しかし測定感度が低く ( $10^3$  ng/ml) かつ定量性がないため実用的ではない。

R-PHA法の場合、RIAのように細かい数字では表現できないが、感作血球の凝集素価がわかれば、おおよその値に換算することは可能である。市販の測定キットで2.5 ng/mlまで感度が高められているので、凝集素価に2.5 ng/mlを乗ずればよく、10 ng/mlのオーダーである正常人の血清フェリチンの測定はもちろん、鉄欠乏性の検体においても使用でき、また簡便でかつ大量の検体を敏速に処理でき、スクリーニングという点で、臨床上有用であるといえる。

RIA法はもちろんその測定感度と選択性のよさから、定性、定量のどれをとっても申し分ない。そのうちIRMA法では高濃度で標準曲線が曲がるhook現象 (high dose hook effect)があるため注意が必要で、血清フェリチンが高値だと予測される検体は、あらかじめ希釈が必要である。それに比し2-site immunoradiometric assayは測定するタンパク質がフェリチンのように分子量が大きい場合は、分子中に抗原決定基が多く、 $^{125}$ I-抗フェリチンが数多く結合するため、他の方法に比べて高い感度で測定できる。ただし放射性物質を扱うのでそれなりの注意が必要であり、放射性廃棄物の処理の点が難点となる。

EIA法は、その測定法もRIA法と似ており、酵素反応の高い特異性で、測定感度は

RIA法に匹敵し、またいつでも、誰でも、どこでも行なえるので有用な方法である。近年の生化学の進歩により、より特異性の高い酵素、基質、発色系列が開発されてきており、臨床に広く応用できるものと思われる。

LPIA法は、近年の高純度のラテックス粒子の開発により、感度の高い凝集反応が得られるようになったため、測定感度もRIA、EIA法に匹敵するようになった。凝集反応のため特異性に少し劣る点があったが、改良され、日常検査には充分たえられるようになった。1時間に30~40検体の処理能力の早さも魅力である。

この様に血清フェリチンの測定にはいくつかの方法があるが、その多くが臨床の場で十分に耐えうるものであると言える。

## 6. 検体の取り扱い方

通常の採血法で行ない、血清分離し、血清を検体とする。 $-70^{\circ}\text{C}$ の凍結保存で長期間安定で4ヵ月間は変化しないが、 $4^{\circ}\text{C}$ の冷蔵保存では3日目で血清フェリチンの低下が起る。共存物質の影響は少ない。すなわち、抗凝固剤 (EDTA, ヘパリン, クエン酸)、還元型グルタチオン、アスコルビン酸の存在下でも影響は見られず、また高ビリルビン血清や溶血血清でもフェリチン測定値に影響はない。しかし最近、血清中にフェリチン結合タンパクが存在すると、血清フェリチンが低値を示すとの報告があり、特に悪性疾患ではフェリチン結合タンパクが多く存在している可能性があり、その場合には結合タンパクの有無を調べたうえで血清フェリチン値を評価す

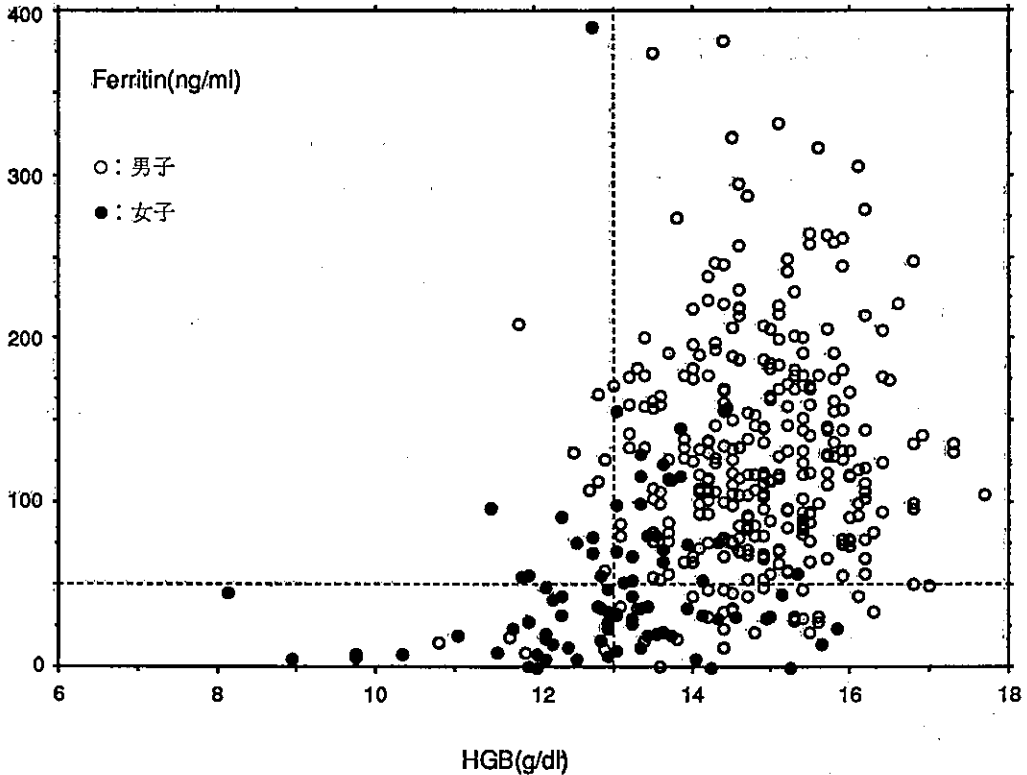


図 2 自験例417例の HGB とフェリチンの関係

る必要がある。

### 7. 自験例での検討

1990年春秋に慶應義塾大学体育会部員417名(男子330名, 女子87名)を対象として末梢血検査およびフェリチンの測定を行なった。フェリチンは協和メディックス自動免疫化学分析装置 EL-1000 を用いて LPIA 法により測定した。HGB の平均値は男子  $14.8 \pm 1.0$  g/dl, 女子  $12.9 \pm 1.3$  g/dl であり, またフェリチン値は男子  $127.6 \pm 66.3$  ng/ml, 女子  $50.7 \pm 53.3$  ng/ml であった。

鉄欠乏性貧血の診断基準を HGB が男子 13 g/dl 未満, 女子 12 g/dl 未満, フェリチンが 50

ng/ml 未満とすると, それを満たす頻度は男子 1.5% (5名), 女子 11.5% (10名) であった。

ヘモグロビンと血清フェリチンとの関係を見ると(図2), ヘモグロビン値が正常範囲であっても血清フェリチン値が 50 ng/ml 未満の部員は男子の 9.1% (30名), 女子 50.6% (44名) にみられ, 女子の過半数が潜在性鉄欠乏性貧血であると判断された。

このような潜在性鉄欠乏性貧血を有する部員は激しいトレーニングを継続することにより顕在性の鉄欠乏性貧血に進行する可能性があり, 今回の検討では全体の 21.3% (89/417) の者が鉄分の摂取を増やすための栄養指導ならびに鉄剤投与による鉄欠乏状態の改善が必要であるという結果が得られた。

参考文献

- 1) 牧野義彰：血清フェリチンの測定. *Medical Technology*, 19 : 393-398, 1981
- 2) 新津洋司郎, 後藤義明：検査と技術, 16 : 670-672, 1988
- 3) 浅川英男, 森亘：フェリチン. *Medical Technology*, 11 : 239-242, 1983
- 4) 浅川英男, 松崎貴子 その他：フェリチン. *Medical Technology*, 14 : 809-813, 1986
- 5) 新津洋司郎：血清フェリチンによる潜在性鉄欠乏状態の診断. *臨床血液*, 20 : 1-7, 1979
- 6) 斉藤宏, 石川薫：フェリチン. *日本臨床*, 40 : 90-92, 1982
- 7) 藤岡成徳：フェリチン. *臨床血液*, 47 : 153-154, 1989