血清 Interleukin-6 (IL-6) 高値を示す肝細胞癌症例の 臨床的、病理組織学的検討

関 寿人 城 知宏 中川 泰一 若林 正之
 松下 匡孝 田川 善啓 国枝 恒治 中谷 正
 福井 康 奥野 裕康 内藤 雄二 藤並 滋
 井上 恭一* 岡村 明治**

緒言：肝細胞癌(HCC)症例において血清 IL-6高値を示す症例についてその臨床像、病理組織像を検討した結果、血清 IL-6高値例が特異な病像(随伴症状)を呈する HCC の新しい臨床型となりえることが示唆されたので報告する。

対象および方法：当院で超音波ガイド下生検にて HCC と診断され、さらに腹水、感染症、重篤な肝不全徴候が無く、他臓器に慢性炎症の所見を認めない77例を対象とした。血清 IL-6値は、抗ヒト IL-6モノクローナル抗体(富士レビオ製)¹⁾を用い ELISA 法により測定した。血清 IL-6の値により50pg/ml 以上の高値例6例(A群)、4.0pg/ml 以上50pg/ml 未満の軽度一中等度上昇群42例(B群)、測定下限の4.0pg/ml 未満の低値例29例(C群)の3群に分けてその臨床像、病理組織学的特徴について検討した。臨床的検討項目は、体温(BT)、赤沈(ESR: 1h)、C-reactive protein(CRP)、 γ グロブリン(γ -glob)、自己抗体(抗核抗体: ANA、抗平滑筋抗体: ASMA、抗ミトコンドリア抗体: AMA)、HCV 抗体の有無、肉眼的進行程度(Stage、画像所見より)、リンパ節転移の有無(腹部超音波検査で確認後、超音波ガイド下生検あるいは吸引細胞診にて判定)。

病理学的検討は、H & E 染色にて分化度の判定、および Argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR) 染色にて score を算出し腫瘍の増殖能を評価した。AgNOR 染色は、Crocker らの方法に金置換を加え1標本当たり、細胞200個中の AgNOR を100倍の対物油浸レンズで数え、1細胞当たりの平均値を算出した。なお、統計学的処理は、Wilcoxon 検定を用い $p < 0.01$ を有意差ありとした。

成績：血清 IL-6値は、A 群で 129.1 ± 72.5 pg/ml (平均 $\pm$ SD)、B 群では 13.4 ± 9.7 pg/ml であった。A 群では全例 $37.2 \sim 38.0^\circ\text{C}$ の発熱をみとめ、Table に示すように B、C 群に比べて明らかに ESR の亢進、CRP 高値、 γ -glob 高値の傾向を認めた。また ANA の陽性率も A 群では100%であり B、C 群に比べて有意に高率であった。B 群の ANA 陽性は8例(陽性率20%)でこれらの症例の血清 IL-6値は、それぞれ4.3, 5.2, 5.6, 6.3, 10.9, 16.8, 18.5, 29.4 pg/ml であったが、臨床的に炎症反応陽性を示す症例はみられなかった。C 群の ANA 陽性は4例(陽性率13%)にみとめた。ASMA に関しては A 群で2例陽性であったが、B、C 群では陽性例は認めなかった。AMA は、3群ともに全例陰性であった。HCV 抗体陽性率は、3群間に差は認めなかった。Stage は、A 群ではすべてIII以上、リンパ節転移は5例に認めた。これら症例の腫瘍は、rapid growth で TAE, PEIT を試みたが治療に抵抗し予後は不良で確診後1年以内に全例死亡した。1例のみ一時的に TAE, PEIT に反応し血清 IL-6値の低下、抗核抗体の消失、自覚症状の改善を見たが、短期間の間に血清 IL-6値は再上昇し腫瘍の進展および炎症反応持続によると思われる肝不全にて死亡した。B 群の Stage は I ~ IV であったがリンパ節転移は全例にみられなかった。C 群も同じく Stage は、I ~ IV でリンパ節転移は認めなかった。病理組織学的検討にて A 群では腫瘍の分化度は中一低分化でありまた非腫瘍部は肝硬変でリンパ球浸潤程度は軽一中等度であり形質細胞の浸潤は著明ではなく自己免疫性肝炎を思わせる活動性の肝障害の所見は認めなかった。A 群の AgNORs score は 7.4 ± 4.7 、B 群の分化度は、高一中分化、AgNORs score は 4.6 ± 2.4 であった。C 群の分化度も高一中分化、AgNORs score は 4.0 ± 1.9 であり A 群がより悪性度の高い腫瘍であることが確認された。

* 関西医科大学第3内科

** 同 中検病理

<受付日1992年6月22日>

Table Clinical and laboratory data in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) according to serum IL-6 level.

Group	Serum IL-6 (pg/ml)	BT (°C)	ESR (1mm/h)	CRP (mg/dl)	γ -glob (g/dl)	ANA positive rate (%)
A	50 < 129.1 ± 72.5 (n=6)	37.8 ± 0.6	98.0 ± 32.5	4.19 ± 4.0	2.6 ± 0.7	100
B	4 ≤ ≤ 50 13.4 ± 9.7 (n=42)	36.8 ± 0.8	21.5 ± 36.6	0.57 ± 0.8	2.3 ± 2.9	20
C	< 4 (n=29)	36.7 ± 0.7	10.0 ± 17.6	0.39 ± 0.5	2.0 ± 3.3	13

BT : Body temperature

 γ -glob : γ -globulin

mean ± SD

ESR : Erythrocyte sedimentation rate

ANA : Antinuclear antibody

* : p < 0.01

CRP : C-reactive protein

** : p < 0.001

考察 : IL-6 が悪性腫瘍より分泌され腫瘍細胞の増殖を促進する autocrine growth factor の可能性や IL-6 の異常産生が腫瘍の随伴症状(発熱, ESR の亢進, CRP 上昇, 自己抗体の出現)の出現に深く関わっていることが腎細胞癌や心房粘液腫を対象とした研究にて報告されている^{2,3)}。しかし臨床および病理学的に HCC と血清 IL-6 との関連を検討した報告はない。今回の我々の検討では、臨床症状および臨床経過より発熱, ESR の亢進, CRP 高値, γ -glob 高値, 自己抗体陽性を随伴症状とする HCC 症例では IL-6 が深く関わっていることが示唆された。また病理組織学検討(分化度, AgNORs score)⁴⁾および腫瘍の肉眼的進行程度より血清 IL-6 高値例では、腫瘍の悪性度(腫瘍増殖能が強い, 転移が高頻度)が高いことが確認された。IL-6 は、種々の細胞から産生されるため腫瘍細胞あるいは非腫瘍細胞

からも産生されている可能性がある。今回の検討では治療により血清 IL-6 値が低下し随伴症状の軽快を確認はしたが、HCC 自体が IL-6 を産生していることは確認されていない。今後は、HCC 症例において IL-6 産生細胞の同定、解析が必要でありさらに腫瘍細胞の増殖に対する IL-6 の関わりについても検討がなされねばならない。

索引用語 : 肝細胞癌, インターロイキン 6, AgNOR

文献 : 1) Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T : Eur J Immunol 18 : 951—956, 1988 2) Miki S, Iwano M, Miki Y, et al : FEBS Lett 250 : 607—610, 1989 3) Hirano T, Taga T, Yasukawa K, et al : Proc Natl Acad Sci USA 84 : 228—231, 1987 4) 城知宏, 関寿人, 井上恭一, 他 : 肝臓 33 : 399—404, 1992

Clinical and histopathological study of hepatocellular carcinoma with marked elevation of serum interleukin-6 level

Toshihito SEKI, Tomohiro SHIRO, Taiichi NAKAGAWA, Masayuki WAKABAYASHI,
Masataka MATSUSHITA, Yoshihiro TAGAWA, Kouji KUNIEDA, Sei NAKATANI,
Yasushi FUKUI, Hiroyasu OKUNO, Yuji NAITO,
Shigeru FUJINAMI, Kyoichi INOUE*
and Akiharu OKAMURA**

* Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University (Osaka)

** Department of Clinical Pathology, Kansai Medical University (Osaka)