

## 腎細胞癌患者における血清可溶性インターロイキン2受容体値： 手術前後の変化についての検討

日立総合病院泌尿器科（部長：石川 悟）  
塚本 定\*, 石川 悟, 山内 敦

茅根病院泌尿器科  
斉 藤 真 介

### SERUM SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR LEVELS IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA: A COMPARISON OF VALUES BEFORE AND AFTER SURGERY

Sadamu TSUKAMOTO, Satoru ISHIKAWA and Atsushi YAMAUCHI  
*From the Department of Urology, Hitachi General Hospital*

Shinsuke SAITOU  
*From the Department of Urology, Chinone Hospital*

This study was carried out in order to find out whether soluble interleukin II receptor (sIL-2R) levels were useful as a treatment biomarker in patients with renal cell carcinoma (RCC).

The subjects consisted of 17 patients with RCC who had been scheduled for radical or partial nephrectomy. Serum levels of sIL-2R were measured before surgery and 1 and 3 months after surgery. We also analyzed the relationship of preoperative sIL-2R to pathologic TNM-stage, grading and presumptive tumor volume.

The mean value of pre-operative sIL-2R in patients with RCC was 496.5 U/ml as compared with 302.7 U/ml in the control group ( $p=0.056$ ). Pre-operative sIL-2R values were 411.1 U/ml in stage I ( $n=6$ ), 481.4 U/ml in stage III ( $n=11$ ) and 1,330 U/ml in stage IV ( $n=1$ ). There was no significant difference between stage I and stage III. As compared with pathologic grading, pre-operative sIL-2R levels in patients with grade 2 were significantly higher than those with grade 1 (609.8 U/ml versus 288.7 U/ml,  $p=0.016$ ). There existed a significant correlation between preoperative sIL-2R and presumptive tumor volume ( $r=0.61$ ,  $p=0.008$ ). Three months after surgery, sIL-2R values were significantly higher than before surgery. Serum sIL-2R levels seemed to bear some relationship to the extent of disease in patients with RCC. Values of sIL-2R were significantly higher after than before surgery at least for a three-month postoperative period, suggesting a response to trauma of surgery. Further long term studies were required to clarify if sIL-2R could predict the progression of disease.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 695-699, 2000)

**Key words:** Renal cell carcinoma, Soluble interleukin-2 receptor, Tumor marker

### 緒 言

腎細胞癌には有用な血清マーカーがなく、病態の評価は画像診断に頼らざるを得ないのが現状である。また他の固形癌と異なり転移巣の自然消退や術後5年以上経過しても転移巣が出現することなどから免疫学的特異性の関与が指摘されており、種々のサイトカイン療法が試みられている。一方、インターロイキン2は免疫機構の制御において最も重要なサイトカインの1つであるが、近年、血清中に遊離した可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) の測定が可能となり<sup>1)</sup>,

悪性リンパ腫の化学療法における腫瘍マーカーとしての有用性が期待されている<sup>2)</sup>。また固形癌においても病期の上昇と共に sIL-2R が増加することが報告され、予後規定因子としての有用性が示唆されている。本研究では腎細胞癌において sIL-2R が悪性度や病期と関連するか、治療経過観察のうえでマーカーとなるかについて検討するため、原発巣に対する手術が予定された腎細胞癌患者の術前後の sIL-2R を測定しその推移を検討した。

### 対 象 と 方 法

対象は1997年4月から1998年3月までに日立総合病院および茅根病院において腎細胞癌の手術が行われた

\* 現：筑波大学臨床医学系泌尿器科

Table 1. Patient characteristics

|                    |                           |            |
|--------------------|---------------------------|------------|
| No. of patients    |                           | 17         |
| Median age (range) |                           | 59 (37-71) |
| Sex                | Men                       | 13         |
|                    | Women                     | 4          |
| Symptom            | Incidental (asymptomatic) | 11         |
|                    | Symptomatic               | 6          |
| Nephrectomy        | Radical                   | 14         |
|                    | Partial                   | 3          |
| TNM-stage          | I                         | 10         |
|                    | III                       | 6          |
|                    | IV                        | 1          |
| Grade              | 1                         | 6          |
|                    | 2                         | 11         |
| Histology          | Clear cell                | 15         |
|                    | Granular cell             | 2          |

患者17名である。患者のプロフィールを Table 1 に示した。性別は男性13人、女性4人。平均年齢59.0歳。発見契機は偶発癌11例、有症状6例。術式は根治的腎摘除術14例、腎部分切除術3例であった。病期は stage I が10例、stage II なし、stage III が6例、stage IV が1例。組織型は淡明細胞癌が15例、顆粒細胞癌が2例。組織学的分化度は grade 1 が6例、grade 2 が11例で grade 3 はなかった。コントロールとして健常成人10名の血清も採取した。sIL-2R は山之内製薬の供給する測定キット（セルフリー SIL-2R, 酵素免疫吸着測定法 ELISA）を用いた。手術前、術後1カ月、術後3カ月に血清中 sIL-2R を測定しその推移について検討した。手術前の sIL-2R 値は stage 病期、組織学的分化度、推定腫瘍容積との関連について検討した。腫瘍容積は原則としてホルマリン固定標本における腫瘍径3方向を測定し、楕円球または円球の体積を算出し推定値とした。病理学的事項および stage 病期は腎癌取り扱い規約（第3版）に準じた<sup>3)</sup> 統計解析には以下の方法を用いた（StatView 4.5）。対照群との比較および組織学的分化度による比較：Mann-Whitney test. 推定腫瘍容積との相関：Bartlett test. 術前後の推移：Friedman test および Wilcoxon の符号付順位検定。

## 結 果

まず正常対照群と RCC 群の術前 sIL-2R 値の比較を Fig. 1 に示した。RCC 群 (n=17) の平均は 496.5 U/ml, 正常対照群 (n=10) は 302.7 U/ml で有意差は認められなかったが ( $p=0.056$ ), RCC 群で高値となる傾向を認めた。各病期別の術前 sIL-2R 値の分布を Fig. 2 に示した。Stage I の平均は 411.1 U/ml, stage III は 481.4 U/ml, stage IV (1例のみ) は 1330 U/ml であり stage I と stage III の2群間の比較では有意差はなかった ( $p=0.97$ )。また顆粒細胞癌

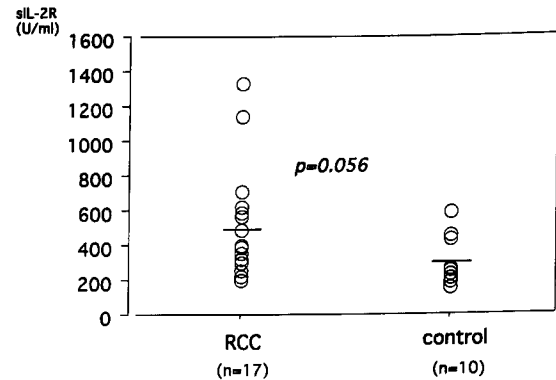


Fig. 1. Serum levels of sIL-2R: RCC group vs. control group.

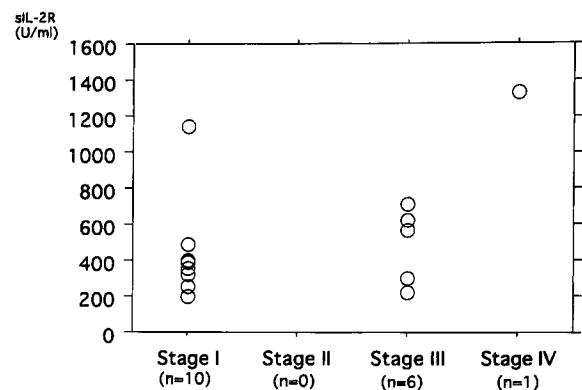


Fig. 2. Serum levels of sIL-2R in patients with RCC: Comparison with clinical stages.

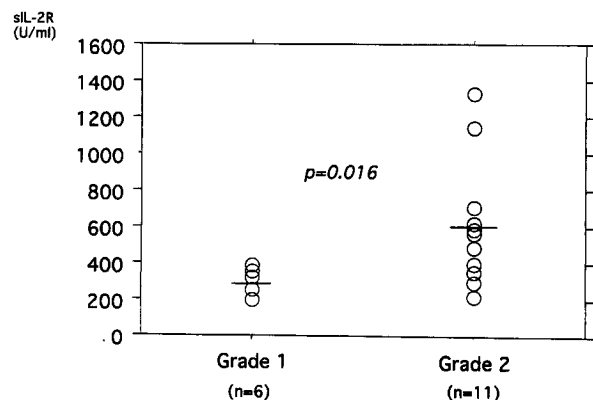


Fig. 3. Serum levels of sIL-2R in patients with RCC: Comparison with histopathological grades.

の2例はいずれも stage III であり術前 sIL-2R は 219 および 564 U/ml であった。術前 sIL-2R 値と組織学的分化度との関連については grade 3 症例がなかったため grade 1 と grade 2 での比較を行った (Fig. 3)。Grade 1 の平均 288.7 U/ml に対し grade 2 は 609.8 U/ml であり、grade 2 で有意に sIL-2R 値が高値であった ( $p=0.016$ )。次に術前 sIL-2R 値と推定腫瘍容積の分布を Fig. 4 に示した。17例中6例が 20 cm<sup>3</sup> 以下の小さい腫瘍であったが sIL-2R 値

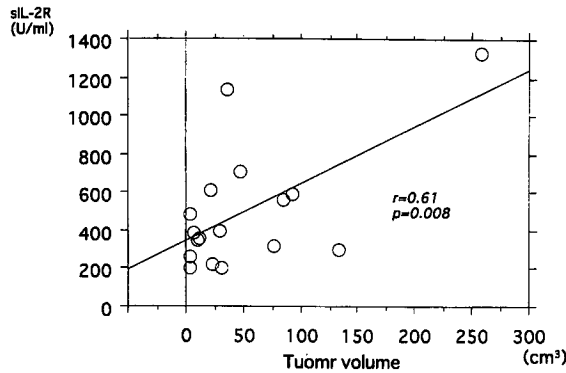


Fig. 4. Relationship between preoperative sIL-2R and presumptive tumor volume.

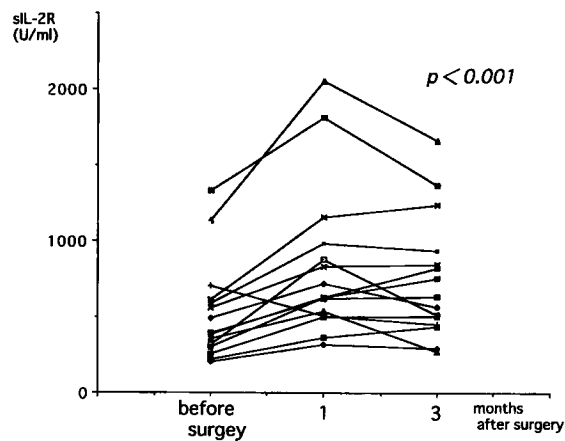


Fig. 5. Serum levels of sIL-2R before surgery and 1 and 3 months after surgery in patients with RCC.

と推定腫瘍容積の間に有意な正の相関が確認された ( $r=0.610$ ,  $p=0.008$ ).

術前, 術後1カ月, 術後3カ月での sIL-2R 値の推移を Fig. 5 に示した. なお17例中2例においては術後1カ月のデータが欠損してしまったため残り15例について解析を行った. 15例中12例では sIL-2R 値は術後1カ月目では上昇し, 術後3カ月目で横這い~やや下降するという変化であった. また3例では3カ月後にさらに数値が上昇しており, うち2例は stage III で1例は腫瘍径 24 mm の stage I 偶発癌であった. 統計学的にも術後 sIL-2R 値は術前に比べ有意に増加していることが確認された ( $p<0.001$ ). また全17例について術前と術後3カ月の2ポイントでの変化についても解析したが, 術前より低下したのは2例のみであり (stage I : 1例, stage III : 1例), 同様に sIL-2R 値は術後に有意に増加するという結果となった ( $p=0.0026$ ).

## 考 察

sIL-2R は活性化あるいは腫瘍化したT細胞の細胞表面の IL-2 受容体  $\alpha$  鎖が培養上清中や血中に出現してきたものである<sup>1)</sup> 血液悪性腫瘍, 特にリンパ球系

の悪性腫瘍では腫瘍細胞自身も sIL-2R を産生すると考えられており<sup>4)</sup>, 化学療法中のマーカーとしても用いられている. sIL-2R は全身性エリテマトーデス (SLE)<sup>5)</sup> や慢性関節リウマチ (RA)<sup>6)</sup> をはじめとする自己免疫性疾患や, 結核などの感染症<sup>7)</sup>, IL-2 製剤投与<sup>8)</sup> などの免疫賦活状態において増加が認められる一方で, AIDS や悪性リンパ腫など免疫能異常の状態においても増加しており<sup>9)</sup>, 血清中の sIL-2R 値のみから個々の病態を判断するのは困難と考えられる. 固形癌に関しては既に卵巣癌, 大腸癌, 胃癌, 乳癌, 肺癌などで sIL-2R の増加が確認され<sup>10)</sup>, 予後規定因子としての有用性も示されている. なお固形癌においては血液悪性腫瘍とは異なり腫瘍細胞に反応して活性化したリンパ球が sIL-2R を産生していると推測されるが, その機序は十分に解明されていない. 一般に sIL-2R は IL-2 と結合すると言われており, 細胞表面の IL-2 受容体と競合することによって IL-2 自体の効力を低下させ腫瘍免疫を抑制しているとの仮説が提唱されている<sup>1)</sup> 一方, sIL-2R の IL-2 に対する結合親和性は低いので血中 sIL-2R が高値であっても IL-2 を介する免疫を抑制するまでは至らないとする報告もある<sup>11)</sup>

腎癌と sIL-2R に関してはまだ報告が少なく<sup>12,13)</sup>, 多数の症例での検討をしているのは Matsumoto らの報告のみであり, 病期との関連や予後因子としての有用性を示している<sup>12)</sup> まず本研究においては RCC 患者全体での術前 sIL-2R 値は10人の正常対照群と比べ有意差は僅差で検出されなかったものの明らかに高値の傾向であった. sIL-2R の正常値は  $459.8 \pm 126.9$  ( $n=46$ ) または  $394 \pm 140$  ( $n=23$ ) などと報告されており<sup>14)</sup>, 今回測定した対照群と比べ大きな差はない. また Matsumoto らは正常対照群と比べ RCC 群で有意に sIL-2R が高値であったとしているが, 旧 TNM 分類 (第4版) での stage I 症例が含まれていない. 本研究においては腫瘍径が 25 mm 以下の小さい偶発癌が17例中4例と多く含まれていることが対照群との差が検出されなかった原因の1つと考えられた. Stage 病期別では, TNM 第5版で T1 と T2 の腫瘍径の境界が 7 cm となった影響もあり今回の検討では stage II が存在せず十分な解析ができなかったが, 術前値においては stage I と stage III の間に有意差は認められなかった. 一方, 組織学的分化度においては grade 2 群が grade 1群に比べ有意に高値であり, また腫瘍容積とも正の相関が示されていることから, 治療前の sIL-2R 値は腎細胞癌においても腫瘍の悪性度や進行度とある程度反映すると考えられた.

術前後の sIL-2R の推移は Fig. 5 に示したが, 多くは1カ月目に増加して3カ月目では横這いまたは少し下降するというパターンをとっており, 術後3カ月

目においてもなお術前より有意に高値であった。一般に major surgery の術後は一過性に免疫能低下状態に陥ると考えられている。Brivio らは悪性腫瘍または良性疾患の major surgery が予定された患者を対象に術前および術後7日目に sIL-2R を測定し、両者とも術後有意に sIL-2R が増加したと報告し、これは手術侵襲による免疫機能低下状態を反映していると結論づけている<sup>15)</sup> 同様に卵巣癌における研究でも術後5～7日目での sIL-2R の有意な増加が観察されている<sup>16)</sup> また Tisi らは肺癌患者において術前、術後7日目、術後1カ月における sIL-2R の測定を行い、術後7日目では同様に術前より増加していたが、術後1カ月目では術前値より低値となる群と高値となる群に分けられ、後者は短期間のうちに再発をきたす頻度が高いことを示している<sup>17)</sup> 一方、Sharma らは乳癌での検討で術後有意に sIL-2R は低下したとしている<sup>18)</sup>。このように固形癌の場合術前後の sIL-2R 値は原発臓器によって多様に反応するようである。今回の腎細胞癌における研究では術後1カ月目での sIL-2R の上昇は手術侵襲を反映したものと考えられるが、術後3カ月目でもほとんどの症例がなお術前よりも高値となっていた。また対象症例中には腫瘍径 25 mm 以下ではほぼ curable と考えられた偶発癌が4例含まれているがすべて術前よりも術後で sIL-2R が高値となっており、sIL-2R 高値が予後不良因子と仮定するならば少なくとも3カ月の経過観察においては術前後の sIL-2R の変化から予後を推測するのは困難と考えられた。今回の研究は短期間であり、今後は個々の症例で sIL-2R の相対的变化をもとに転移を予測するマーカーとして有用か否かを検討することが課題である。

## 結 論

1. 腎細胞癌患者において手術前の sIL-2R 値は組織学的 grade や腫瘍容積との相関を示したことから、腫瘍の悪性度や進行度をある程度反映するものと考えられた。

2. 術後3カ月の時点では sIL-2R は術前より有意に上昇しており、腫瘍マーカーとして有用かどうかは転移出現前後での推移について明らかにする必要がある。

本研究は茨城県がん臨床研究費補助金の助成を受けた。

## 文 献

- 1) Rubin LA, Kurman CC, Lelson DL: Soluble interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* **135**: 3172-3177, 1985
- 2) Motokura T, Kobayashi Y, Fujita A, et al.: Clinical

- significance of serial measurement of the serum levels of soluble interleukin-2 receptor and soluble CD8 in malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma* **16**: 355-362, 1995
- 3) 腎癌取り扱い規約・第3版: 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編. 金原出版, 東京, 1999
- 4) Pui CH, Ip SH, Kung P, et al.: High serum interleukin-2 receptor levels are related to advanced disease and a poor outcome in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* **70**: 624-628, 1987
- 5) Tokano Y, Murashima A, Takasaki Y, et al.: Relation between soluble interleukin 2 receptor and clinical findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **48**: 803-809, 1989
- 6) Symons JA, Wood NC, Di Giovine FS, et al.: Soluble IL-2 receptor in rheumatoid arthritis. correlation with disease activity, IL-1 and IL-2 inhibition. *J Immunol* **141**: 2612-2618, 1988
- 7) Takahashi S, Setoguchi Y, Nukiwa T, et al.: Soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with pulmonary tuberculosis. *Chest* **99**: 310-314, 1991
- 8) Lotze MT, Custer MC, Sharrow SO, et al.: In vivo administration of purified human interleukin-2 to patients with cancer: development of interleukin-2 receptor positive cells and circulating soluble interleukin-2 receptors following interleukin-2 administration. *Cancer Res* **47**: 2188-2195, 1987
- 9) Rubin LA and Nelson DL: The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med* **113**: 619-627, 1990
- 10) Lissoni P, Barni S, Rovelli F, et al.: The biological significance of soluble interleukin-2 receptors in solid tumors. *Eur J Cancer* **26**: 33-36, 1990
- 11) Jacques Y, Le Mauff B, Boeffard F, et al.: A soluble interleukin 2 receptor produced by a normal alloreactive human T cell clone binds interleukin 2 with low affinity. *J Immunol* **139**: 2308-2316, 1987
- 12) Matsumoto T, Furukawa A, Sumiyoshi Y, et al.: Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in renal cell carcinoma. *Urology* **51**: 145-149, 1998
- 13) Ostenstad B: Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with malignant melanoma and renal cell cancer. *Acta Oncol* **31**: 413-415, 1992
- 14) 瀬戸山陽子: 非ホジキン悪性リンパ腫における血清可溶性 IL-2 レセプター  $\alpha$  鎖値測定の有用性. *臨病理* **42**: 834-842, 1994
- 15) Brivio F, Lissoni P, Mancini D, et al.: Effect of antitumor surgery on soluble interleukin-2 receptor serum levels. *Am J Surg* **161**: 466-469, 1991
- 16) Barton DP, Blanchard DK, Micheline-Norris B, et al.: Serum soluble interleukin-2 receptor alpha levels in patients with gynecologic cancers: early

- effect of surgery. *Am J Reprod Immunol* **30**: 202-206, 1993
- 17) Tisi E, Lissoni P, Angeli M, et al.: Postoperative increase in soluble interleukin-2 receptor serum levels as predictor for early recurrence in non-small cell lung carcinoma. *Cancer* **69**: 2458-2462, 1992
- 18) Sharma S, Saha K, Shinghal R N, et al.: Serum soluble interleukin-2 (IL-2) receptor levels in women with breast carcinoma and its correlation with IL-2 receptor expression on blood lymphocytes and lymphocytic infiltration within the tumour. *Cancer Immunol Immunother* **33**: 198-202, 1991
- (Received on December 24, 1999)
- (Accepted on June 6, 2000)