

肺癌患者における血清可溶性 インターロイキン 2 受容体

Serum Soluble Interleukin-2 Receptor in Patients
with Lung Cancer

多田 敦彦¹・河原 伸¹・佐藤 利雄²・西井 研治³

要旨 : 未治療の肺癌患者 54 症例を対象に血清可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) を測定し , その臨床的意義について検討した .

肺癌患者の血清 sIL-2R の測定値は 751 ± 432 U/ml であり , 37 例 (69%) が 530 U/ml (健常人の平均値 + 2 S. D.) 以上であった . 血清 sIL-2R は病期 III/IV 期では病期 I/II 期に比して有意に高値であった . 小細胞癌では同じ病期の非小細胞癌に比較して血清 sIL-2R は低値であった . 血清 sIL-2R と血清アルブミンおよび血清 choline esterase との間には有意な負の相関関係 , 血清 sIL-2R と血清 CRP との間には有意な正の相関関係が認められた . 非小細胞癌においては血清 sIL-2R 高値 (600 U/ml 以上) のものは予後不良の傾向が認められた .

以上より , 血清 sIL-2R は肺癌患者 , 特に非小細胞肺癌患者の腫瘍量の有用な指標であり , 予後因子となりうる可能性が示唆された .

[肺癌 40(1) : 23 ~ 27, 2000, JJLC 40 : 23 ~ 27, 1999]

Key words : Soluble interleukin-2 receptor, Lung cancer

はじめに

抗原あるいは mitogen により刺激され活性化された T リンパ球は細胞表面にインターロイキン 2 受容体 (IL-2R) を発現し¹⁾ , 同時に IL-2R の可溶性部分が可溶性 IL-2R (sIL-2R) として細胞外に遊離する²⁾ . sIL-2R は T リンパ球以外にも B リンパ球 , 単球からも産生される³⁾ . 血清 sIL-2R の測定は , 血清を用いることにより簡便に病巣局所での免疫細胞の活性化の状態を知ることができる . そこで , 血清 sIL-2R は血液悪性腫瘍や自己免疫疾患などにおいて疾患の活動性の評価 , 治療効果判定 , 病態解明などに有用とされている⁵⁾⁻¹¹⁾ .

今回われわれは肺癌患者の血清 sIL-2R を測定し , 病期 , 組織型 , 栄養学的指標 , 炎症反応 , 予後との関連性を検討し , 血清 sIL-2R 測定の臨床的意義を検討したので報告する .

対象と方法

対象は未治療の肺癌患者 54 症例であり , 年齢の平均値 68.7 歳 (39 ~ 88 歳) , 男性 45 例 , 女性 9 例 , 組織型は腺癌 23 例 , 扁平上皮癌 18 例 , 大細胞癌 4 例 , 小細胞癌 9 例 , 臨床病期は IA 期 5 例 , IB 期 10 例 , IIB 期 5 例 , IIIA 期 11 例 , IIIB 期 11 例 , IV 期 12 例であった .

sIL-2R は , cell-free IL-2 Receptor testkit (T cell Diagnostics 社) を用いたサンドイッチ酵素免疫測定法により測定した . IL-2 産生能は , 末梢血より分離した単核球を Con A で刺激し , その培養上清中の IL-2 を RIA (2 抗体法) により定量した . PHA リンパ球幼若化反応は , 末梢血より分離した単核球を PHA で刺激し ³H-TdR uptake を測定した .

血清 sIL-2R の測定値は , 平均値 \pm 標準偏差 (S. D.) で示した . 2 群間の測定値の比較には Mann-Whitney の U 検定 , 多群間での測定値の比較には一元配置分散分析 , 相関関係の検定には Spearman の順位相関係数を用いた . 生存率は Kaplan-Meier 法で算出し , 他病死はその時点での打ち切り例とした . 生存率の各群間の有意差検定は log-rank test を用いた . また , 多変量解析は Cox の比例ハザードモデルをステップワイズ法を用いて行った . いずれの検定も $p < 0.05$ をもって統計学的に有意であるとした .

結 果

血清 sIL-2R の平均値は , 肺癌全症例では 751 ± 432 U/ml であり , 健常人 116 名の平均値 370.4 U/ml , 標準偏差 77.4 U/ml より算出された基準値 (220 ~ 530 U/ml) の上限以上であったものは 37 例 (69%) であった .

臨床病期別の血清 sIL-2R は , IA 期 679 ± 224 U/ml , IB 期 557 ± 222 U/ml , IIB 期 590 ± 156 U/ml , IIIA 期 693 ± 271 U/ml , IIIB 期 917 ± 655 U/ml , IV 期 911 ± 517 U/ml であ

1 . 国立療養所南岡山病院内科

2 . 国立岡山病院呼吸器科

3 . 結核予防会岡山県支部

Fig. 1. Association of clinical staging with serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels in patients with lung cancer (NSCLC : non-small cell lung cancer, SCLC : small cell lung cancer)

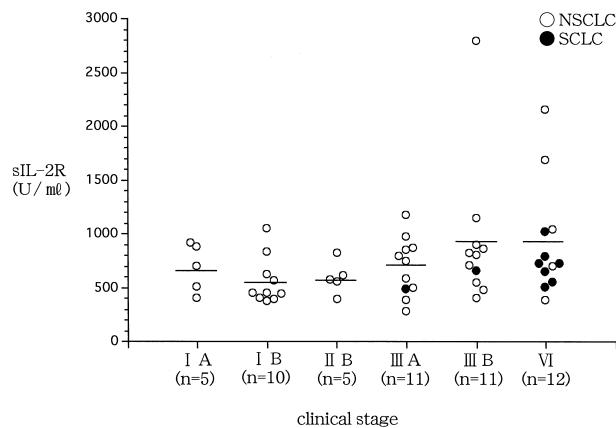
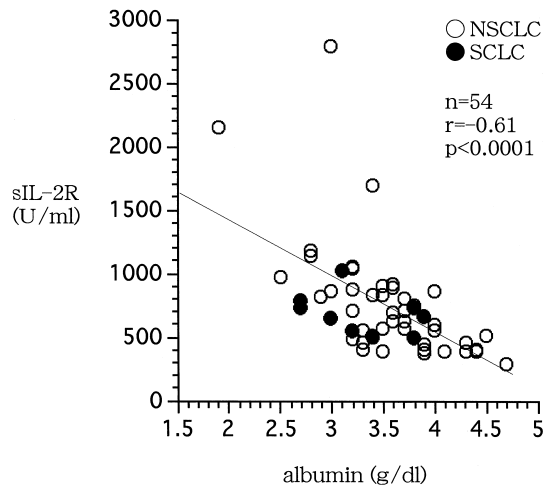


Fig. 2. Correlation between serum sIL-2R levels and serum albumin levels in patients with lung cancer.



り、血清 sIL-2R は病期が進行するほど高値である傾向が認められ、I/II 期 (n=20) の 596 ± 204 U/ml に比して III/IV 期 (n=34) では 842 ± 502 U/ml であり有意に高値であった ($p < 0.05$) (Fig. 1)。

組織型別の血清 sIL-2R は、腺癌 773 ± 617 U/ml、扁平上皮癌 766 ± 244 U/ml、大細胞癌 720 ± 278 U/ml、小細胞癌 680 ± 164 U/ml であり、組織型による有意差は認められなかった。しかし、腺癌の 3 例 (III B 期 1 例、IV 期 2 例) では 1500 U/ml 以上の著明な高値であった。また、小細胞癌の 9 例は全例が進行期症例 (III A 期 1 例、III B 期 1 例、IV 期 7 例) であったが、血清 sIL-2R は同じ病期の非小細胞癌症例に比して低値であり、9 例中 8 例が各病期での平均値以下であった (Fig. 1)。

次に、血清 sIL-2R と血清アルブミンとの相関性を検討したが、両者には相関係数 -0.61 にて有意な負の相関関係

Fig. 3. Correlation between serum sIL-2R levels and serum choline esterase levels in patients with lung cancer.

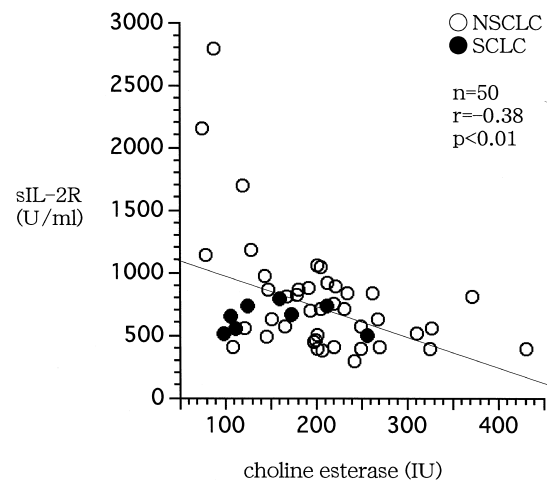
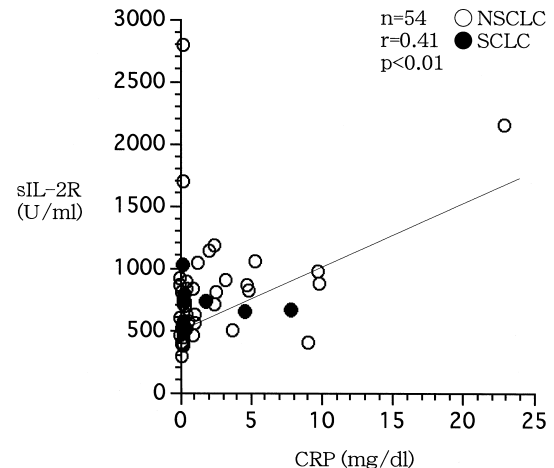


Fig. 4. Correlation between serum sIL-2R levels and serum C-reactive protein levels in patients with lung cancer.

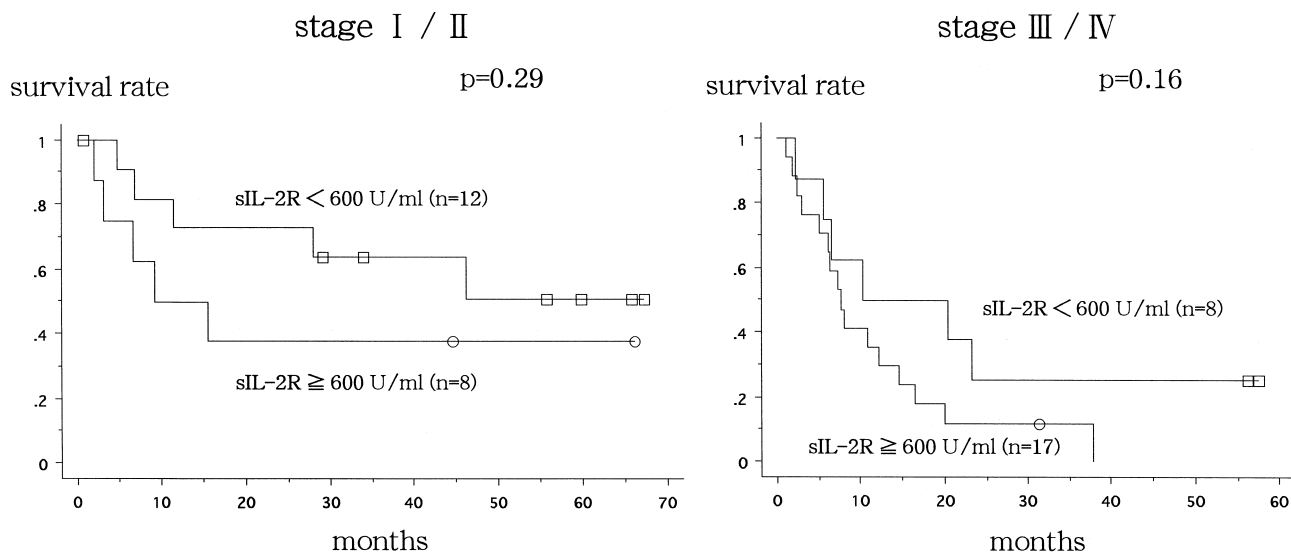


係が認められ ($p < 0.0001$)、低アルブミン血症のものほど血清 sIL-2R は高値であった (Fig. 2)。また、血清 sIL-2R は血清 choline esterase と相関係数 -0.38 で有意な負の相関関係が認められた ($p < 0.01$) (Fig. 3)。以上より、血清 sIL-2R は栄養状態が不良のものほど高値であるという結果であった。

また、血清 sIL-2R と血清 CRP との相関性を検討したが、両者には相関係数 0.41 にて有意な正の相関関係が認められ ($p < 0.01$)、炎症反応が大きいものほど血清 sIL-2R は高値であった (Fig. 4)。

8 例で末梢血単核球の IL-2 産生能測定と PHA リンパ球幼若化試験を施行し、血清 sIL-2R との相関性を検討したが、IL-2 産生能との相関係数は -0.12 ($p = 0.78$)、PHA リンパ球幼若化試験との相関係数は -0.19 ($p = 0.65$) であり、有意な相関関係は認められなかった。

Fig. 5. Survival curves of patients with non-small cell lung cancer, according to the serum sIL-2R level.



次に、非小細胞癌 45 例において、血清 sIL-2R が 600 U/ml 以上の高値群と 600U/ml 未満の低値群に分けて生存期間を比較検討した。非小細胞癌全体では、50% 生存期間は高値群 (n=25) では 8.0 カ月、低値群 (n=20) では 28.1 カ月であり、高値群の生存期間が有意に短かった ($p < 0.05$)。また、病期 I/II 期 20 例と病期 III/IV 期 25 例に分けて生存期間を検討したが、I/II 期における 50% 生存期間は、高値群 (n=8) では 9.3 カ月、低値群 (n=12) では累積生存率曲線は 50% に達していなかった。III/IV 期における 50% 生存期間は、高値群 (n=17) では 7.6 カ月、低値群 (n=8) では 10.3 カ月であった。いずれの病期の群においても、高値群の生存期間が低値群よりも短かったが有意差は認められなかった (I/II 期 $p = 0.29$ III/IV 期 $p = 0.16$ (Fig. 5))。

また、非小細胞癌において、Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析をステップワイズ法により、病期 III/IV 期、血清 sIL-2R (600U/ml 以上)、血清アルブミン (3.5g/dl 以下)、年齢 (70 歳以上) の 4 因子について予後への影響を検討した。その結果、病期 I/II に対する病期 III/IV 期のハザード比は 2.63 であり有意差が認められた ($p < 0.05$)。血清 sIL-2R では $p = 0.086$ 、血清アルブミンでは $p = 0.18$ 、年齢では $p = 0.31$ であり、いずれにも有意性は認められなかった。

考 察

活性化された T リンパ球は細胞表面に α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖より構成される IL-2R を発現し¹⁾、血中には IL-2R の可溶性部分を sIL-2R として放出する²⁾。sIL-2R は低親和性ではあるが IL-2 との結合能を有し、*in vitro* では濃度依存性に IL-2 の作用を抑制し¹²⁾、免疫調節に関与してい

る可能性が考えられている。sIL-2R は発見当初は T リンパ球活性化の指標と考えられていたが²⁾、その後の研究では sIL-2R は B リンパ球や単球からも産生されることが示されている³⁾⁴⁾。単球では sIL-2R は細胞質内で固有の mRNA より産生される⁴⁾。

血清での sIL-2R の増加は、成人 T 細胞白血病 (ATL)⁵⁾、悪性リンパ腫⁶⁾、全身性エリテマトーデス (SLE)⁷⁾、甲状腺機能亢進症⁸⁾、サルコイドーシス⁹⁾、ネフローゼ¹⁰⁾、肺結核¹¹⁾などの各種疾患で報告されており、その上昇の程度はリンパ球由来腫瘍細胞量あるいは病巣での免疫細胞活性化を反映すると考えられており、これらの疾患での疾患活動性の評価、治療効果判定、病態解明などに有用とされている。

一方、固形癌では、子宮癌¹³⁾、卵巣癌¹⁴⁾、腎癌¹⁵⁾、乳癌¹⁶⁾、大腸癌¹⁷⁾、胃癌¹⁸⁾、頭頸部癌¹⁹⁾、肺癌^{20)~22)}などにおいて血清 sIL-2R の高値が報告されている。今回の検討では、未治療の肺癌患者 54 例を対象に血清 sIL-2R を測定したところ、血清 sIL-2R は肺癌患者の 69% において高値であった。

病期あるいは腫瘍量と血清 sIL-2R との関連性の検討では、他の報告^{14)~21)}では進行期症例や腫瘍量の多いものほど血清 sIL-2R は高値であったと報告されているが、今回の検討においても同様の結果が得られた。

肺癌における組織型別の検討では、今回の検討では病期を無視して比較すると組織型による有意差は認められなかったが、小細胞癌では同じ病期の非小細胞癌に比較して血清 sIL-2R は低値であった。Yano らもわれわれと同様に小細胞癌症例では腺癌や扁平上皮癌に比較して、進行期症例であっても血清 sIL-2R の上昇が認められなかったと報告している²¹⁾。

固形癌における血清 sIL-2R の上昇にはいくつかの機構が考えられる。第 1 は、Frydecka らが推察するように活性化された腫瘍浸潤リンパ球による sIL-2R の産生である¹³⁾。この説に従えば、腫瘍が増大すれば浸潤細胞が増加し血清 sIL-2R は上昇する。また、小細胞癌では腫瘍量が少ない時期から転移しやすいため同じ病期の非小細胞癌に比して血清 sIL-2R 値が低値であると考えられた。

第 2 は、癌細胞が産生した炎症性サイトカインによって刺激された腫瘍内あるいは腫瘍外の免疫細胞からの sIL-2R の産生である。今回の検討では、腺癌の 3 例は血清 sIL-2R が 1500U/ml 以上の著明な高値であったが、そのうち 1 例は、血清 sIL-2R 2150U/ml、抗菌薬が無効であり腫瘍熱と考えられる発熱、CRP 22.9mg/dl、WBC 18900/μl、好中球 77%、血小板 51.8 万/μl、という臨床像を呈し、何らかのサイトカインを産生していた可能性が考えられた。

第 3 は、癌細胞による sIL-2R の産生である。Yano らは肺腺癌細胞の培養上清に sIL-2R を検出し、抗 sIL-2R 抗体を用いた免疫組織染色により腺癌細胞が陽性に染色されたことを報告し²³⁾、一部の肺腺癌では腫瘍細胞が sIL-2R を産生している可能性が示唆されている。今回の検討症例に sIL-2R 産生肺癌が含まれているは否かは不明である。

第 4 に、癌に 2 次的に付随した感染病巣からの sIL-2R 産生がありうるが、今回の検討ではその可能性のある症例は含まれていない。

血清 sIL-2R と臨床的パラメーターとの相関性については、今回の検討では、血清 sIL-2R と血清アルブミン値

および血清 choline esterase 値とは有意な負の相関関係、血清 CRP 値とは有意な正の相関関係が認められ、血清 sIL-2R は栄養状態が不良のものほど高値、炎症反応が大きいものほど高値であるという結果であった。Matsumoto らは腎癌において血清 sIL-2R と CRP 値とは有意な正の相関関係があるとの報告をしており¹⁵⁾、Berghella らは大腸癌患者においては増加した血清 sIL-2R は免疫反応に抑制的に働くことを報告しており¹⁷⁾、今回の検討結果は従来の報告と矛盾しない結果であった。

血清 sIL-2R を固形癌の予後因子とする報告が、腎癌¹⁵⁾、胃癌¹⁸⁾、頭頸部癌¹⁹⁾などでなされている。肺癌では、Vibe-Petersen らが非小細胞肺癌において血清 sIL-2R と生存期間との相関性を検討し有意な相関関係は認められなかったと報告しているが²²⁾、肺癌における血清 sIL-2R と予後との詳細な検討は未だほとんどなされていない。今回の検討では、非小細胞癌全体では、血清 sIL-2R 高値の群は有意に予後不良であり、病期 I/II 期と病期 III/IV 期に分けて検討したが、いずれの病期の群においても、有意差は認められなかったものの高値群の生存期間が低値群よりも短かった。これらは血清 sIL-2R が非小細胞肺癌の予後因子となりうる可能性を示唆する結果と考えられた。

以上の結果より、血清 sIL-2R は肺癌患者、特に非小細胞肺癌患者の腫瘍量の有用な指標であり、予後因子となりうる可能性が示唆された。

本研究の一部は、厚生省がん研究助成金 (7 - 23) による。

文 献

- 1) 中村正孝, 菅村和夫: インターロイキン 2 (IL-2). 臨床免疫 27[Suppl. 16]: 29-38, 1995.
- 2) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al: Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells *in vitro*. J Immunol 135: 3172-3177, 1985.
- 3) Sugamura K, Fujii M, Kobayashi N, et al: Retrovirus-induced expression of interleukin 2 receptors on cells of human B-cell lineage. Proc Natl Acad Sci USA 81: 7441-7445, 1984.
- 4) Kniep EM, Strelow I and Lohmann-Matthes M-L: The monocyte interleukin-2 receptor light chain: production of cell-associated and soluble interleukin-2 receptor by monocytes. Immunology 75: 299-304, 1992.
- 5) Yasuda N, Lai PK, Ip SH, et al: Soluble interleukin 2 receptors in sera of Japanese patients with adult T cell leukemia mark activity of disease. Blood 71: 1021-1026, 1988.
- 6) Wagner DK, Kiwanuka J, Edwards BK, et al: Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with undifferentiated and lymphoblastic lymphomas: correlation with survival. J Clin Oncol 5: 1262-1274, 1987.
- 7) Raziuddin S, Al-Janadi MA and Al-Wabel AA: Soluble interleukin 2 receptor levels in serum and its relationship to T cell abnormality and clinical manifestations of the disease in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 18: 831-836, 1991.
- 8) Koukkou E, Panayiotidis P, Alevizou-Terzaki V, et al: High levels of serum soluble interleukin-2 receptors in hyperthyroid patients: correlation with serum thyroid hormones and independence from the etiology of the hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 73: 771-776, 1991.
- 9) 伊奈康孝, 高田勝利, 野田正治, 他; サルコイドーシスにおける血中遊離 IL-2 レセプター, 特にその起源に関する検討. 日胸疾会誌 29: 316-321, 1991.
- 10) Ohno I, Gomi H, Matsuda H, et al: Soluble IL-2 receptor in patients with primary nephrotic syndrome. Jpn J Nephrol 33: 483-489, 1991.
- 11) Brown AE, Rieder KT and Webster HK: Prolonged elevations of soluble interleukin-2 receptors in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 139: 1036-1038, 1989.
- 12) Treiger BF, Leonard WJ, Svetlik P, et al: A secreted form of the human interleukin 2 receptor encoded by an "anchor minus" cDNA. J Immunol 136: 4099-4105, 1986.
- 13) Frydecka I, Rusiecka M, Kuliczowski K, et al: Serum sol-

- uble interleukin 2 receptor α and soluble CD8 levels in patients with gynecological malignancies undergoing radiotherapy. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 44 : 123 126, 1996.
- 14) de Bruijn HWA, ten Hoor KA, van der Zee AGJ : Serum and cystic fluid levels of soluble interleukin-2 receptor-alpha in patients with epithelial ovarian tumors are correlated. *Tumor Biology* 19 : 160 166, 1998.
- 15) Matsumoto T, Furukawa A, Sumiyoshi Y, et al : Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in renal cell carcinoma. *Urology* 51 : 145 149, 1998.
- 16) Sharma S, Saha K, Shinghal RN, 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.
- 17) Berghella AM, Pellegrini P, Del Beato T, et al : The significance of an increase in soluble interleukin-2 receptor level in colorectal cancer and its biological regulating role in the physiological switching of the immune response cytokine network from TH1 to TH2 and back. *Cancer Immunol Immunother* 45 : 241 249, 1998.
- 18) Nakata B, Chung KH-YS, Kato Y, et al : Serum soluble interleukin-2 receptor level as a prognostic indicator in gastric cancer. *British J Cancer* 77 : 1820 1824, 1998.
- 19) Tartour E, Deneux L, Mosseri V, et al : Soluble interleukin-2 receptor serum level as a predictor of locoregional control and survival for patients with head and neck carcinoma. Results of a multivariate prospective study. *Cancer* 79 : 1401 1408, 1997.
- 20) De Vita F, Turitto G, di Grazia M, et al : Analysis of interleukin-2/interleukin-2 receptor system in advanced non-small cell lung cancer. *Tumori*. 84 : 33 38, 1998.
- 21) Yano T, Yoshino I, Yokoyama H, et al : The clinical significance of serum soluble interleukin-2 receptors in lung cancer. *Lung cancer* 15 : 79 84, 1996.
- 22) Vibe-Petersen J, Tvede N, Diamant M, et al : Soluble interleukin-2 receptor and soluble CD8 antigen levels in serum from patients with non-resectable lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 33 : 121 127, 1991.
- 23) Yano T, Fukuyama Y, Yokoyama H, et al : Interleukin-2 receptors in pulmonary adenocarcinoma tissue. *Lung cancer* 16 : 13 19, 1996.

(原稿受付 1999年9月29日/採択 1999年12月6日)

Serum Soluble Interleukin-2 Receptor in Patients with Lung Cancer

Atsuhiko Tada¹, Shin Kawahara¹, Toshio Sato², Kenji Nishii³

1) Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital

2) Department of Respiratory Disease, National Okayama Hospital

3) Anti Tuberculosis Association, Okayama Branch

Objective : Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels may reflect the state of immunocompetent cells involved in autoimmune diseases and several malignancies. We evaluated the clinical significance of serum sIL-2R levels in patients with lung cancer.

Materials and Methods : We measured sIL-2R in sera of 54 patients with untreated lung cancer, using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Results : The serum sIL-2R level of all patients was $751 \pm 432\text{U/ml}$ (the mean \pm SD), while that of 116 normal volunteers was 370 ± 77 . The levels were higher in advanced stages (stages III and IV) than in early stages (stages I and II). At the same stage, patients with small cell carcinoma had relatively lower sIL-2R levels than those with non-small cell carcinoma. Both serum albumin and choline esterase activity inversely correlated with serum sIL-2R levels. On the other hand, there was a positive correlation between serum sIL-2R and C-reactive protein levels. These results indicate that the serum sIL-2R level may elevate in cases with malnutrition and/or severe inflammatory process, suggesting that its elevation may correlate with poor prognosis.

Conclusion : Serum sIL-2R levels in patients with non-small cell lung cancer may act as a prognostic factor.

[JJLC 40 : 23 ~ 27, 2000]