

CASE REPORT

IL-6 産生悪性胸腹膜中皮腫の 1 例

濱田 努¹・佃屋 剛¹・水野圭子¹・
寒川卓哉¹・井上博雅¹

A Case of IL-6 Producing Malignant Pleuroperitoneum Mesothelioma

Tsutomu Hamada¹; Go Tsukuya¹; Keiko Mizuno¹;
Takuya Samukawa¹; Hiromasa Inoue¹

¹Department of Pulmonary Medicine, Advanced Therapeutics Course, Cardiovascular and Respiratory Disorders, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan.

ABSTRACT — **Background.** In mesothelioma, there are no clinically specific tumor markers, and it is difficult to evaluate an effective therapy from serum markers. **Case.** A 64-year old man presenting with general malaise and abdominal distension was admitted for observation showed elevated serum CRP, and ascites recognized by abdominal ultrasonography. The patient showed continuing high fever, and high levels of WBC and CRP, and was scheduled for diagnostic laparoscopy. A laparoscopic examination revealed a peritoneal tumor, and epithelial mesothelioma was observed histopathologically from the biopsy finding. This case was diagnosed as malignant thoracoabdominal mesothelioma, because thoracoabdominal enhanced CT showed abdominal mass, ascites, diffuse peritoneal thickening of 30-50 mm, and abnormal pleural thickening along the diaphragm. The antitumor drugs, pemetrexed and cisplatin were prescribed and while effective in reducing the volume of ascites, showed no effect on the thoracoabdominal thickening. Serum IL-6 level was high, and IL-6 antibody staining was positive. An IL-6-producing tumor was diagnosed and IL-6 production was thought to be accompanied by the onset of leukocytosis, thrombocytosis, elevated CRP levels, and fever. STAT3 antibody staining was positive, indicating the JAK-STAT pathway. **Conclusion.** The serum IL-6 level in this case was considered reflective of therapeutic efficacy.

(JJLC. 2012;52:290-295)

KEY WORDS — IL-6, Malignant mesothelioma, STAT3, JAK-STAT pathway

Reprints: Tsutomu Hamada, Department of Pulmonary Medicine, Advanced Therapeutics Course, Cardiovascular and Respiratory Disorders, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima City, Kagoshima 890-8520, Japan (e-mail: k5064132@kadai.jp).

Received July 11, 2011; accepted April 18, 2012.

要旨 — **背景.** 悪性中皮腫には、治療効果判定として臨床応用されている血清マーカーは存在せず、病勢の判定が困難である。血清 IL-6 が治療効果を反映した 1 例を経験した。**症例.** 症例は 64 歳男性。2008 年 3 月に全身倦怠感・腹部膨満を主訴に近医を受診。炎症反応高値および腹部超音波検査で腹水を指摘され、精査目的に入院。38℃ 台の発熱が続き、白血球増多や CRP 高値を呈した。2008 年 4 月腹腔鏡検査にて生検を行い、上皮型中皮腫と病理組織学的に診断された。胸腹部造影 CT にてびまん性腹膜肥厚と腹腔内腫瘍、腹水貯留に加え、横隔膜直上に不

整な胸膜肥厚を認め、悪性胸腹膜中皮腫の診断となった。cisplatin (CDDP) と pemetrexed (PEM) の併用療法を施行され腹水の著明な減少を認めた。本症例は血清 IL-6 が高値であり、腫瘍細胞の IL-6 抗体免疫染色が陽性を呈し、IL-6 産生腫瘍と診断した。そして、抗癌剤治療により腹水が減少するとともに血清 IL-6 の減少がみられた。一方、腫瘍細胞のリン酸化 STAT3 の免疫染色も陽性であった。**結論.** 本症例では血清 IL-6 値がより治療効果を反映しており、今後悪性中皮腫の有用な指標となりうると考えられた。

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学。

別刷請求先：濱田 努，鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学，〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 (e-mail:

k5064132@kadai.jp)。

受付日：2011 年 7 月 11 日，採択日：2012 年 4 月 18 日。

索引用語 — IL-6, 悪性中皮腫, STAT3, JAK-STAT 経路

症 例

症例：64 歳，男性。

主訴：全身倦怠感，食欲低下，体重減少。

現病歴：2008 年 3 月から全身倦怠感・食欲不振・寝汗・腹部膨満が出現し，近医を受診した。炎症反応高値および腹部超音波検査で腹水を指摘され，精査目的に前医に入院した。38℃ 台の発熱が続き，白血球増多や CRP 上昇を伴うため，細菌性腹膜炎が疑われ抗菌薬治療が施行されたが改善はみられなかった。また，結核性腹膜炎も疑われたがクオオンティフェロン陰性や腹水中抗酸菌塗抹培養陰性，結核菌 PCR 検査陰性，adenosine deaminase が正常範囲内であることから否定的であった。精査の目的で 4 月に腹腔鏡検査を受けたところ，腹膜に腫瘤性病変を指摘され，生検での病理組織所見から中皮腫と診断された。2008 年 5 月，中皮腫に対する化学療法目的に当科紹介入院となった。

既往歴：特記すべき事項なし。

生活社会歴：飲酒：焼酎 2 合/日。

喫煙歴：なし。

職業歴：17 歳から約 30 年間空調ダクト取り付け作業に従事，アスベスト曝露歴あり。

家族歴：類縁疾患なし。

入院時現症：身長 150.5 cm，体重 37.9 kg，体温 37.8℃，脈拍 111/分，整，血圧 94/68 mmHg，意識清明。結膜に貧血はなく，強膜に黄染はない。表在リンパ節は触知せず，皮疹認めず。呼吸音に異常なし。心音に異常なし。

腹部全体に膨満を認め，腹壁は硬く抵抗があるが自発痛・圧痛を認めない。筋性防御なし。反跳痛なし。腸音に異常はなく，腹部に手術痕を認める。肝・脾は触知せず。両下腿に浮腫なし。

経過：入院時胸腹部造影 CT 検査 (Figure 1) では，3 cm から 5 cm の腹膜肥厚と腹水貯留に加え，横隔膜直上の不整な胸膜肥厚を認め，前医で病理組織学的に中皮腫と診断されていることより悪性胸膜中皮腫の病変も存在すると考えた。腹腔鏡検査にて得られた病理像 (Figure 2) では，類円形の細胞がシート状に増殖し，大型の核や核小体が目立つ所見であった。また免疫染色においてカルレチニン，サイトケラチン 5/6，メソセリン陽性であり，組織学的形態から中皮腫上皮型と診断した。遠隔転移の検索のために頭部 MRI，骨シンチを施行したが，明らかな転移巣は認めなかった。以上の結果より臨床病期分類は，IMIG (International Mesothelioma Interest Group) 国際分類¹ に従い T4N0M1, stage IV と判断した。治療は PEM + CDDP の併用療法 (PEM 500 mg/m², day 1 + CDDP 75 mg/m², day 1, 3 週毎) を施行した。第 1 クールでは day 7 から 10 にかけて grade 2 の骨髄抑制を認めたものの，それ以外の副作用は認めず計 4 クールを行った。治療効果は腹水の著明な減少を認めたが腹膜や胸膜の肥厚には変化がみられず (Figure 3)，修正 RECIST の治療効果判定基準² により SD と判断した。

今回の入院時血液検査結果 (Table 1) では CA125, CYFRA, IL-6, VEGF の高値を認め，血小板や白血球増多，発熱などは高 IL-6 血症に伴う所見と考えられた。腫

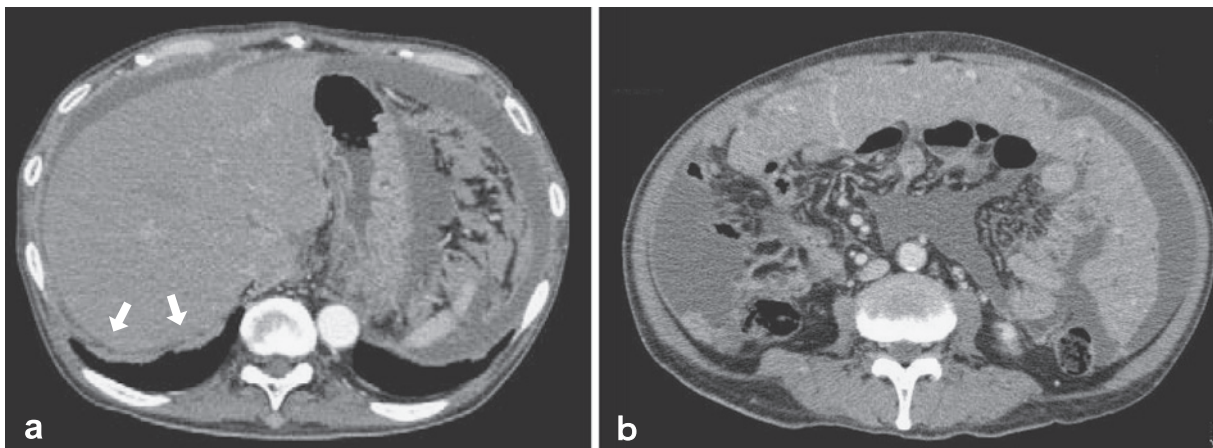


Figure 1. An enhanced CT showed (a) localized pleural thickening (arrows) and (b) a large volume of ascites and a thickening of nodes in the parietal pleura.

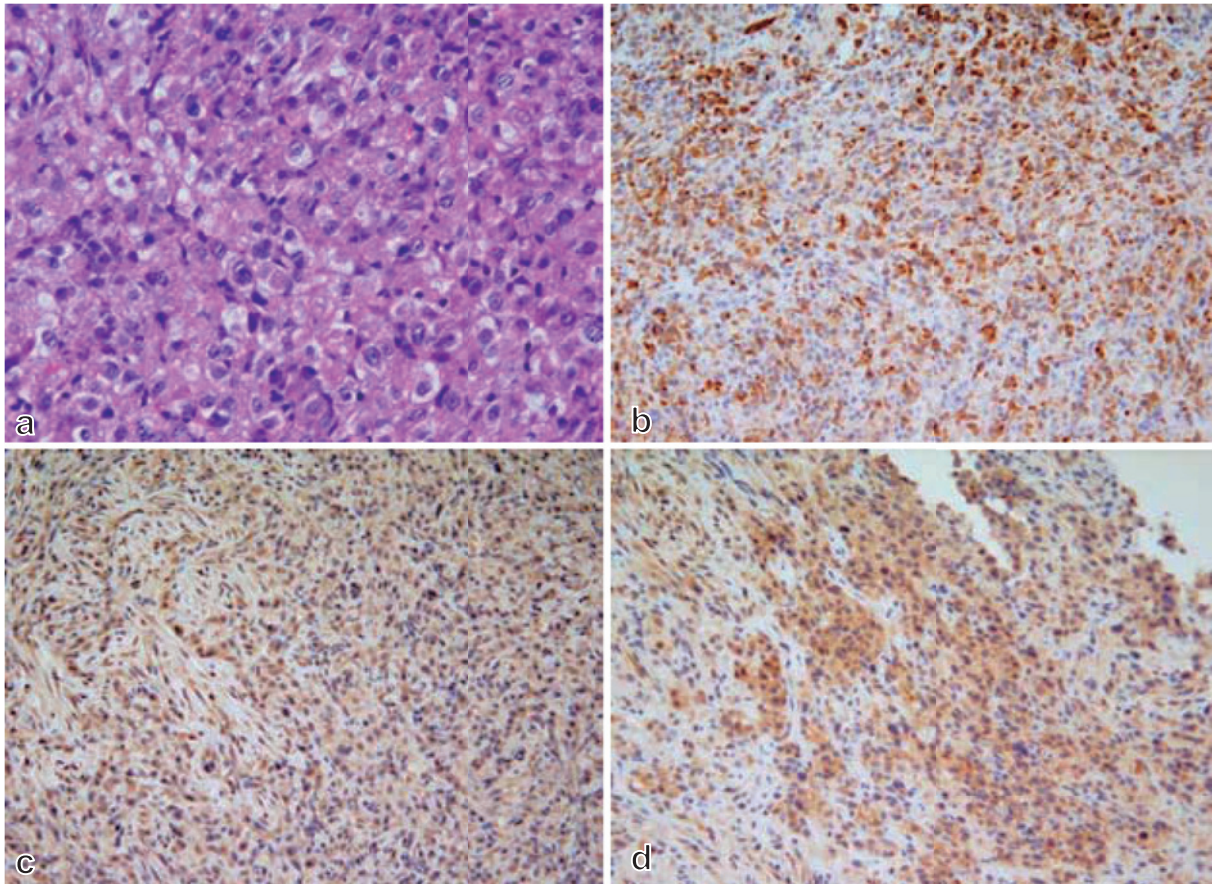


Figure 2. Histopathological findings. (a) HE staining, (b) calretinin staining, (c) cytokeratin 5/6 staining, (d) mesothelin staining.

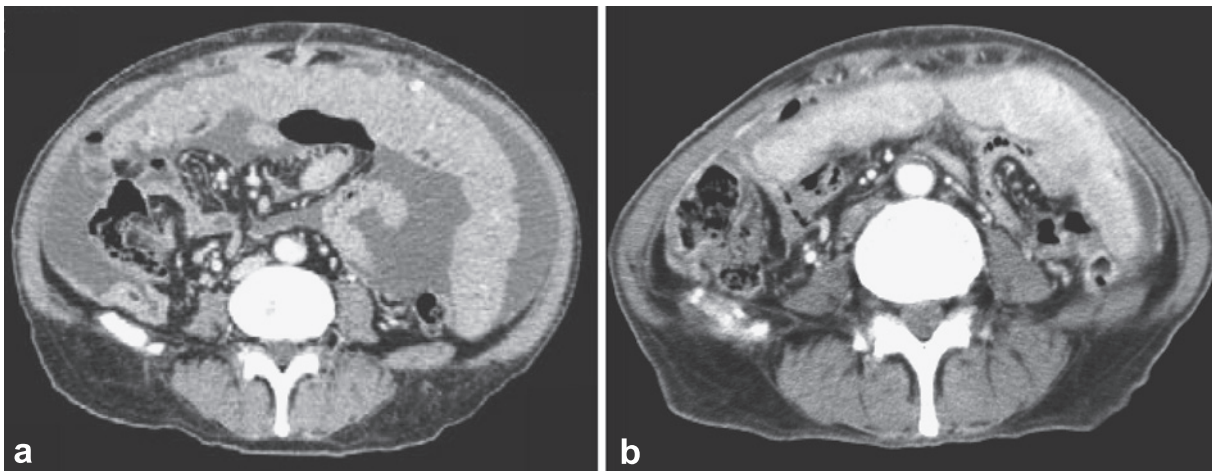


Figure 3. (a) Enhanced chest CT scan before chemotherapy on May, 2008. (b) Enhanced chest CT scan after 4 cycles CDDP + PEM on November, 2008 shows reduction of ascites.

瘍マーカーの推移は CA125 は治療前 277.8 U/ml から治療後 130.5 U/ml へと低下し, CYFRA は 22.6 ng/ml から 21.9 ng/ml へと低下していた. 血清 IL-6 は治療前 77.2 pg/ml (基準値 4.0 pg/ml 以下) から治療後 26.4 pg/ml

と治療に反応して減少がみられ, またそれに伴い発熱などの随伴症状の改善もみられた (Figure 4).

血清 IL-6 値が高値を呈していたため, 中皮腫からの産生を疑い腫瘍細胞の免疫染色を行ったところ, IL-6 が陽

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	12,420/ μ l	TP	6.4 g/dl	CEA	0.6 ng/ml
Neu	71%	AST	52 IU/l	CA19-9	<0.6 U/ml
Lym	15%	ALT	35 IU/l	CYFRA	22.6 ng/ml
Mon	13%	LDH	160 IU/l	CA125	277.8 U/ml
Eos	1%	γ -GTP	37 IU/l	NSE	8.3 ng/ml
Bas	0%	ChE	52 IU/l	ProGRP	15.1 pg/ml
RBC	$450 \times 10^4/\mu$ l	T-Bil	0.4 mg/dl	SCC	<0.1 ng/ml
Hb	12.5 g/dl	BUN	7.4 mg/dl	Ascites	
Ht	20.3%	Cre	0.5 mg/dl	WBC	1,700/ μ l
PLT	$52.6 \times 10^4/\mu$ l	Serology		Neu	2.0%
		CRP	24.2 mg/dl	Lym	70.5%
		IL-6	65.1 pg/dl	LDH	292 IU/ml
		VEGF	1,180 pg/dl	Glu	61 mg/dl
				ADA	5.8 IU/l
				Hyaluronic acid	19,995 ng/ml
				IL-6	17,300 pg/ml
				Cultures	negative
				Cytology	class II

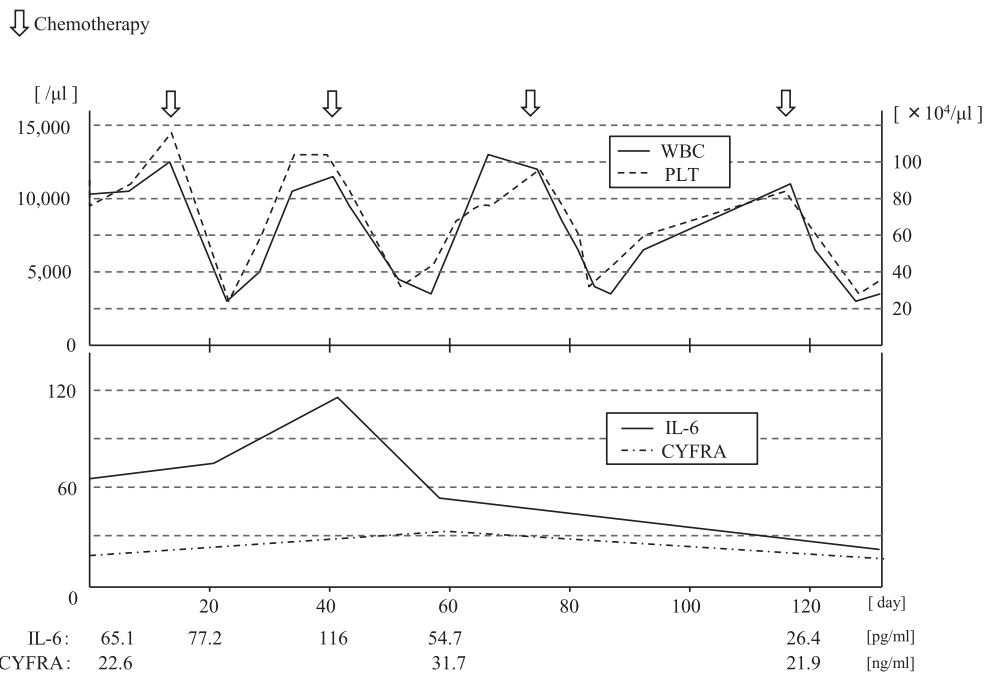


Figure 4. Clinical course.

性であった (Figure 5a). またリン酸化 STAT3 が陽性であった (Figure 5b). 免疫染色にはそれぞれ抗ヒト IL-6 ポリクローナル抗体 (R&D Systems 社), 抗ヒトリン酸化 STAT3 抗体 (Cell Signaling Technology 社) を用いた.

考 察

現在, 悪性中皮腫の腫瘍マーカーとして, 血清メソテリン関連タンパク質 (serum mesothelin-related protein; SMRP)³ やオステオポンチン⁴ が有用な血清マーカーであることや, また CYFRA や CA125 が上昇する

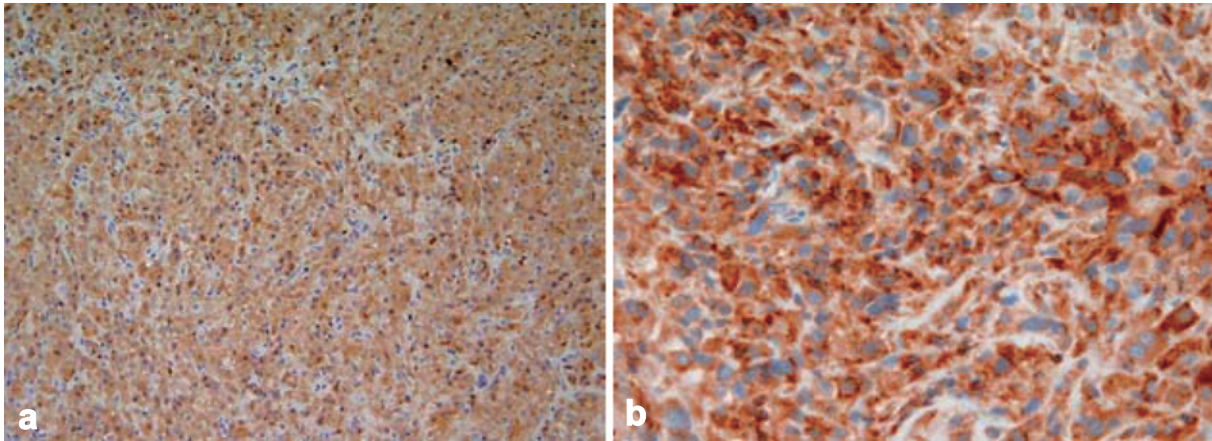


Figure 5. Histopathological findings. (a) IL-6 staining, (b) STAT3 staining.

との報告もあるが,^{5,6} 特異的な血清マーカーとして臨床応用されているものは未だ存在しない。確定診断は病理学的な検査により行うが、特異的なマーカーがないことが早期診断を困難とさせている要因の1つであると考えられる。また、臨床経過中効果判定を行う場合は画像所見に頼らざるを得ないため、病勢を反映する有用な血清マーカーが望まれる。そのうちCYFRAは、中村らが疾患活動性に応じて変化すると報告しているが、⁷ 本症例では病態を反映した変化はみられなかった。

本症例は、血清IL-6値高値および腫瘍細胞のIL-6の免疫染色陽性所見からIL-6産生悪性中皮腫と診断し、化学療法前後での臨床経過を血清IL-6値で観察することにより、血清マーカーとしての有用性を検討した。IL-6は炎症性サイトカインであり、胸膜炎に影響を受けた胸膜中皮細胞やマクロファージからパラクラインファクターとして産生されると同時に、中皮腫細胞においても過剰に発現することや、⁸ 細胞増殖と血管内皮増殖因子産生を誘導することが報告されている。⁹ また悪性中皮腫において多くの症例で血清IL-6高値を呈することが知られており、Nakanoらの検討では胸膜中皮腫25例全例で血清中、ならびに胸水中のIL-6の上昇が確認されており、血清中IL-6値の中央値は28.7 pg/mlであった。¹⁰ また、胸腔局所から血液中に漏出し腫瘍随伴徴候を来す¹¹ ことや、血清IL-6値が悪性中皮腫の予後あるいは病勢を反映するとした報告がある。¹² 本症例ではCYFRAも高値を呈したが、化学療法前後の臨床経過においては血清IL-6値がより病態を反映した推移を示し、有用な指標となることが示唆された。血清IL-6高値の機序として、胸膜中皮細胞などからパラクラインファクターとしての産生および腫瘍細胞からの直接産生、この2つが要因として関与していると考えられる。血液中に漏出したIL-6は血小板増加、CRPなどの急性期炎症蛋白の増加、腫瘍

熱などの腫瘍随伴徴候を呈するが、本症例においてはIL-6値が減少するに従って発熱やCRPなどの随伴症状の改善がみられた。

IL-6は多発性骨髄腫、カポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病などのautocrine growth factorの1つとされており、¹⁰ Yehらは肺癌においてIL-6産生が亢進し、STAT3活性化を介して病因に関与することを指摘している。¹³ 中皮腫ではAdachiらの研究で、IL-6がautocrine growth factorとなる可能性があり、さらにVEGFの産生も増強するとしている。⁹

本症例は腫瘍細胞をSTAT3で染色することにより、腫瘍にリン酸化STAT3が高頻度に出現していることを認めた。これはIL-6によりサイトカインシグナル伝達経路であるJAK-STAT経路が活性化することで、間接的に腫瘍細胞増殖に関わっていることを示唆する。現在、抗IL-6受容体抗体を用いた悪性中皮腫増殖抑制の報告や、JAKの阻害分子薬であるSOCS (suppressor of cytokine signaling) の治療薬としての臨床研究が現在行われており、¹⁴ 本症例のようにJAK-STAT経路の活性化を示す中皮腫症例においては治療応用が期待される。

今回、JAK-STAT経路の活性がみられたIL-6産生悪性胸膜中皮腫の1例を経験し、血清IL-6値が悪性中皮腫における有用な病勢のマーカーとなりうることが示唆されたので報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995; 108:1122-1128.
2. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for as-

- assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2004;15:257-260.
3. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003;362:1612-1616.
 4. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1564-1573.
 5. Alataş F, Alataş O, Metintaş M, Colak O, Harmanci E, Demir S. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer*. 2001;31:9-16.
 6. Simsek H, Kadayifci A, Okan E. High serum level of CA125 in malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Cancer*. 1995;31A:129.
 7. 中村 仁, 北田 修, 宮田 茂, 荒金和美, 兒玉 拓, 中込隆之, 他. CYFRA21-1の上昇を認めたDesmoplastic malignant mesotheliomaの1例. 日呼吸会誌. 2002;40:337-340.
 8. Bielefeldt-Ohmann H, Marzo AL, Himbeck RP, Jarnicki AG, Robinson BW, Fitzpatrick DR. Interleukin-6 involvement in mesothelioma pathobiology: inhibition by interferon alpha immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 1995;40:241-250.
 9. Adachi Y, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Takayama K, Curiel DT, Nishimoto N. Interleukin-6 induces both cell growth and VEGF production in malignant mesotheliomas. *Int J Cancer*. 2006;119:1303-1311.
 10. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, Tonomura A, Miyake M, Togawa N, et al. Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*. 1998;77:907-912.
 11. 中野孝司. 悪性中皮腫の診断と治療. 癌と化学療法. 2006;33:1215-1220.
 12. 小林良樹, 安場広高, 北 英夫, 山田 徹, 千葉 渉, 人見滋樹. 悪性胸膜中皮腫に対する局所的インターフェロン治療. 肺癌. 2008;48:39-42.
 13. Yeh HH, Lai WW, Chen HH, Liu HS, Su WC. Autocrine IL-6-induced Stat3 activation contributes to the pathogenesis of lung adenocarcinoma and malignant pleural effusion. *Oncogene*. 2006;25:4300-4309.
 14. Iwahori K, Serada S, Fujimoto M, Nomura S, Osaki T, Lee CM, et al. Overexpression of SOCS3 exhibits pre-clinical antitumor activity against malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer*. 2011;129:1005-1017.