



Title	Interleukin-6 Activity in Urine and Serum in Patients with Bladder Carcinoma
Author(s)	瀬口, 利信
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38351
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名瀬口利信
 博士の専攻分野の名称 博士（医学）
 学位記番号 第10518号
 学位授与年月日 平成5年2月5日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位論文名 Interleukin-6 Activity in Urine and Serum in Patients with Bladder Carcinoma
 (膀胱癌患者における尿中・血中IL-6活性の検討)
 論文審査委員 (主査) 教授 奥山 明彦
 (副査) 教授 岸本 忠三 教授 松田 晖

論文内容の要旨

【目的】

Interleukin-6 (IL-6) は、極めて多彩な生物活性を有し、特に感染症や外傷に際しては生体防御上重要な役割を担っているサイトカインと考えられるが、その一方で、一部の悪性腫瘍に対しては逆に増殖因子となりうることも報告されている。そこで、泌尿器科領域では最も頻度の高い悪性腫瘍である膀胱腫瘍を対象に、IL-6の臨床的意義を探る目的で、個々の症例の治療前後の尿中・血中IL-6活性の検討を行った。

【対象と方法】

43例の膀胱癌症例（男：女=39：4、42-91歳、平均65.6歳）を対象とした。全例、治療前に尿路感染を伴わず、組織学的には移行上皮癌であった。また15名の健常男子（25-38歳、平均29.1歳）をControlとした。血清・尿は、全例未治療状態で採取するとともに、治療（手術）を行った症例については、手術前後で採取を行った。

血清は採取後直ちに56°C、30分の加熱処理を行った後、-20°Cで保存した。尿は早朝第二尿を採取し、10³Gで5分間遠心の後、最終濃度が1mMとなるようPMSFを加えた後、28Å pore の透析チューブを用いてPBS（-）で2回、RMP Iで1回、各3hr (4°C条件下) の透析を行った。これらの処理の後、対象 sample を-20°Cで保存し、3ヶ月以内にIL-6の測定を行った。

IL-6濃度の測定は、細胞工学センターより供与されたヒト recombinant IL-6 の標準 sample (1 unit=200pg) と MH60. BSF 2株 (IL-6 dependent hybridoma) を用いた bioassay により行った。96穴平底 plate を使用し、1穴当たり10⁴個の MH60. BSF2, 180 μl の medium (RPMI & 10%FCS), 20 μl の対象 sample (複数個の希釈倍数を設定) を入れ、triplicateで48hr 培養を行った。最終6hrでの³H-Thymidine の取り込み量 (1穴当たり、各々0.4 μCi 添加) を測定し、IL-6の標準 sample により作成した標準曲線から、対象 sample の IL-6 濃度を計算した。

【成績】

15例の健常例で、血清 IL-6 は 0.046~0.145 U/ml (0.085±0.030 U/ml)、尿中 IL-6 は全例測定限界以下 (<0.025~0.035 U/ml) となったことから、血清については平均+3SD、尿については測定限界×3以上を陽性とした。

尿中 IL-6 は stage の進展とともに統計上有意に上昇した (p=0.0079, Kruskal-Wallis test)。血中 IL-6 も、stage

の進展に従い上昇する傾向を示し ($P=0.0402$, K.-W. test), 特に pT4 の進行癌で, 表在癌 ($\leq pT1$) に比べ有意な上昇を示した ($P=0.0112$)。一方, 血中・尿中 IL-6 は, ともに腫瘍の grade とは有意な相関を示さなかった。

次に, 腫瘍塊の消失による尿中・血中 IL-6 の変化を検討した。まず術前尿中 IL-6 が陰性 ($<0.1 \text{U/ml}$) であった症例 (17例) について, 外科的侵襲による尿中 IL-6 への影響を検討したところ, 17例中 7 例に, 手術直後から一過性の (術後 1~6 日) 尿中 IL-6 の上昇が認められた。そこで腫瘍塊消失後のデータとしては, 術後 7 日目以降のものを用いた。術前尿中 IL-6 が陽性であった 11 例全例で尿中 IL-6 濃度の著しい低下がみられた ($P=0.009$)。24hr 尿に換算しても, やはり統計上有意な低下を示した。

【総括】

膀胱癌の中には, 血中あるいは尿中 IL-6 が異常高値を呈する症例が多数存在すること, そして尿中 IL-6 異常高値例については手術による腫瘍の消失により尿中 IL-6 が速やかに低下することを確認した。Grade と IL-6 濃度との間には相関を認めなかつたが, stage 進行とともに尿中 IL-6 は有意に高値を示し, 血中 IL-6 も, pT4 の進行癌で表在癌 ($\leq pT1$) に較べ有意に高値であった。すなわち, IL-6 濃度は腫瘍の進行に従い上昇するものであり, 膀胱癌でのこの尿中・血中 IL-6 の上昇については, 2 つの相反する可能性, すなわち腫瘍からの産生, 肿瘍への反応としての宿主側からの産生が考えられた。

論文審査の結果の要旨

膀胱癌患者における尿中・血中 IL-6 活性の検討を行った。膀胱癌には, 血中あるいは尿中 IL-6 が異常高値を呈する症例が多数存在すること, そして尿中 IL-6 異常高値例については手術による腫瘍の消失で尿中 IL-6 が速やかに低下する事を確認した。腫瘍の異型度と IL-6 活性との間には相関を認めなかつたが, stage の進行とともに, 尿中・血中 IL-6 は, 有意に上昇することが判明した。

一部の悪性腫瘍で, IL-6 が増殖因子として作用しうることが既に報告されているが, 新たにヒト膀胱癌においてもその病期の進行過程で IL-6 が関与していることを, 臨床的に初めて明かにしたもので, 学位論文に値する。