

原 著

大腸癌進展における interleukin-6 の検討 悪性度指標としての意義

東京医科大学八王子医療センター消化器外科, 東京都立豊島病院外科¹⁾,

同 病理²⁾, 東京医科大学外科³⁾

葦沢 龍人 寿美 哲生 高木 真人 山崎 達之
青木 利明 富岡 英則 丸山 祥司¹⁾ 瀧本 雅文²⁾
青木 達哉³⁾ 小柳 泰久³⁾

目的: Interleukin-6 (IL-6) の血中レベルと大腸癌のリンパ節転移・肝転移との関連性および予後に及ぼす影響を検討し, IL-6 の悪性度指標としての意義を明らかにする. **方法:** 大腸癌 65 例を対象とし, 健常者 20 例を対照とした. IL-6 の術前血清値 (pg/ml) について 1) Dukes 分類, 2) リンパ節転移 (n), 3) 肝転移 (H'), 4) IL-6 関連サイトカイン, 5) 転移関連接着因子との関連性を検討した. 6) 非リンパ節転移・非肝転移群 25 例の IL-6 値 (平均値 + 2SD) より仮のカットオフ値 (5.81) を設定し, 2 群間の累積生存率を全症例およびステージ別 (III, IV) に比較した. 7) 腫瘍組織における IL-6 の発現性を検索した. **結果:** 1) Dukes C 群, D 群の IL-6 平均値 (7.12, 18.57) は, 対照群 (1.05) と比較して有意に高値であった. 2) IL-6 値とリンパ節転移度および肝転移の有無の間に有意な相関を認め, n2, 3 (+) 群の平均値 (10.20, 14.23) は, n (-) 群 (3.27) と比較して有意に高値であった. また, H' (+) 群の平均値 (18.57) は H₀ 群 (4.93) と比較して有意に高値であった. 3) IL-6 値と HGF, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin との間に有意な相関を認めた. 4) IL-6 値 5.81 以上を陽性とした場合, 全症例およびステージ別比較において IL-6 高値群の累積生存率は低値群に比べ有意に不良であった. 5) IL-6 25pg/ml 以上の全症例の腫瘍細胞質に IL-6 の陽性所見を認めた. **結論:** IL-6 は大腸癌のリンパ節転移・肝転移成立に促進的に関与することが示唆され, その血清値は予後をよく反映し悪性度指標になりえる.

緒 言

多くの癌細胞は周囲間質細胞との相互作用により浸潤・転移を高めるとされるが, その作用には癌組織から産生される種々のサイトカインが密接に関与することが明らかになってきている^{1,2)}. 従来, 間質細胞由来と考えられる hepatocyte growth factor (以下, HGF と略記) は, 癌細胞との相互作用により大腸癌, 胆嚢癌, 肺癌, 乳癌, 前立腺癌, 卵巣癌などの浸潤および転移に促進的に作用し, HGF が過剰に発現している症例は予後不良と報告されている³⁾⁻⁸⁾. また, われわれも血清 HGF

値と大腸癌のリンパ節転移・肝転移の有無との関連性から, Dukes C 群 (リンパ節転移陽性例) および D 群 (肝転移陽性例) の分類における, HGF の臨床的意義について報告してきた⁹⁾. Interleukin-6 (以下, IL-6 と略記) は HGF に対し促進因子とされるサイトカインであるが^{10,11)}, 当初, 活性化 B 細胞を抗体産生細胞に分化させる因子 (B cell stimulating factor-2; BSF-2) として同定された¹²⁾. その後, さまざまな細胞から産生されることが明らかとなり, 多彩な生理活性が報告されてきている¹³⁾⁻¹⁶⁾. 本研究では大腸癌症例を対象として, IL-6 の術前血中レベルとリンパ節転移・肝転移の有無との関連性, 血清 IL-6 値の予後に及ぼす影響を検討し, IL-6 の悪性度指標として

<2004年1月28日受理> 別刷請求先: 葦沢 龍人
〒193 0998 八王子市館町 1163 東京医科大学八王子医療センター消化器外科

の意義を明らかにする。

対象および方法

1. 対象

平成10年1月より平成14年8月までに病理組織学的に大腸癌と診断された65例を対象とし、健康者(非担癌者)20例を対照とした(Table 1)。Dukes A群8例の内訳はsm4例、mp4例、B群17例はse4例、ss12例、a11例、C群19例はn1(+)11例、n2(+)5例、n3(+)3例であった。Dukes D群21例はすべて画像診断により同時性肝転移(H(+))を認めた。

2. 検討項目

IL-6の術前(48時間以内)血清値(pg/ml)について、1) Dukes分類、2) リンパ節転移(n)(Dukes D群21例を除くA、B、C群44例を対象とした。)、3) 肝転移(H')、4) IL-6関連サイトカイン(HGF(ng/ml)、interleukin-1 β (以下、IL-1 β と略記)(pg/ml)、tumor necrosis factor- α (以下、TNF- α と略記)(pg/ml)、transforming growth factor- β 1(以下、TGF- β 1と略記)(ng/ml))、5) 転移関連接着因子(intercellular adhesion molecule-1(以下、ICAM-1と略記)、vascularcellular adhesion molecule-1(以下、VCAM-1と略記)、endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1(以下、E-

selectin と略記))との関連性を検討した。6) IL-6の予後に及ぼす影響を評価するために、非リンパ節転移・非肝転移(Dukes A、B群)25例のIL-6平均値より、仮にカットオフ値を設定した。全症例およびステージ別(III、IV)症例における、IL-6高値群(カットオフ値以上)と低値群(カットオフ値未満)の累積生存率を比較検討した。さらに、7) 腫瘍組織におけるIL-6の発現性について免疫組織化学的検索を行った。

各サイトカインの血清値の測定は、IL-6はサンドイッチ法を用いた化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay: CLEIA)により、IL-6 Kit(富士レビオ社)を用いた。IL-6関連サイトカインはサンドイッチ法を用いたenzyme-linked immunosorbent assay(以下、ELISAと略記)法により測定し、HGFはHGF ELISAキット(大塚製薬)、IL-1 β はIL-1 β EASIAキット(Bio Source Europa社)、TNF- α はTNF- α 測定キット(日本抗体研究所)、TGF- β 1はTGF- β 1 Immuoassayキット(R & D Systems社)をそれぞれ用いた。免疫染色は抗ヒトIL-6モノクローナル抗体(コスモ・バイオ社)を使用し、ペルオキシダーゼ標識酵素抗体間接法により行った。

3. 統計学的解析方法

IL-6とリンパ節転移、IL-6関連サイトカイン、転移関連接着因子との関連性を評価するために相関係数(r)を求め検定を行った。また、IL-6と肝転移の有無の関連性を調べるために、2 \times 2カイニ乗検定(フィッシャーの直接確率試験)を利用した。さらに、IL-6をDukes分類別、リンパ節転移度別に群間比較をするために一元配置分散分析(Non-repeated Measures ANOVA)を利用し、各群間の比較はSNK(Student-Newman-Keuls test)検定により行った。IL-6の予後(生存期間)に及ぼす影響は、Kaplan-Meier法から累積生存率を算出し、Log-rank検定および一般化Wilcoxon検定を用いて評価した。いずれの検定も両側検定とし有意水準は便宜的に0.05に設定した。

なお、病理組織学的所見の記載は大腸癌取扱い規約第6版¹⁷⁾に従った。

Table 1 Patients' characteristics

Number of patients	65
Age (years)	
Median	65.5
Range	26 - 89
Sex (%)	
Male	46 (70.8)
Female	19 (29.2)
Location (%)	
Cecum	7 (10.8)
Ascending	9 (13.8)
Transverse	8 (12.3)
Descending	1 (1.5)
Sigmoid	14 (21.5)
Rectum	26 (40.0)
Dukes' classification (%)	
A	8 (12.3)
B	17 (26.2)
C	19 (29.2)
n ₁ (+)	11 (16.9)
n ₂ (+)	5 (7.7)
n ₃ (+)	3 (4.6)
D (H(+))	21 (32.3)

結 果

1. IL-6 値 (pg/ml) の Dukes 分類別比較

D 群 21 例の平均値 (18.57 ± 19.90) は A 群 8 例 (3.0 ± 1.46), B 群 17 例 (3.39 ± 1.20), C 群 19 例 (7.12 ± 9.60) および対照群 20 例 (1.05 ± 0.46) の各平均値と比較して有意 (p < 0.01) に高値であった。また, C 群の平均値は対照群と比較して有意 (p < 0.05) に高値であった。一方, A 群, B 群および対照群の各群間に IL-6 値の有意差は認められなかった (Fig. 1)。

2. IL-6 値 (pg/ml) とリンパ節転移の関連性

IL-6 値とリンパ節転移度の間に関連性 (r = 0.46864, p < 0.01) を認め, n2 (+) 群, n3

(+) 群の IL-6 平均値 (10.20 ± 15.94, 14.23 ± 10.79) は, n(-) 群の平均値 (3.27 ± 1.27) と比較して有意 (p < 0.01) に高値であった。一方, n1 (+) (3.78 ± 2.95), n2 (+), n3 (+) の各群間に IL-6 値の有意差は認められなかった (Fig. 2)。

3. IL-6 値 (pg/ml) と肝転移の有無との関連性

肝転移群 (21 例) の IL-6 平均値 (18.57 ± 19.90) は, 非肝転移 (H₀') 群 (44 例) の平均値 (4.93 ± 6.57) と比較して有意 (p < 0.01) に高値であった (Fig. 3)。IL-6 と肝転移の関連性を評価するために, H₀' 群の “平均値 + 標準偏差” を仮にカットオフ値 (11.50pg/ml) として設定し, IL-6 と肝転移の有無との間に有意な相関 (Fisher prob = 0.000001, p < 0.01) を認めた。

4. IL-6 と関連サイトカインとの相関性

IL-6 と HGF の間に有意な正の相関 (r = 0.53226, p < 0.01) を認めた。一方, IL-1β (r = 0.0517, NS), TNF-α (r = 0.12136, NS), TGF-β1 (r = 0.14326, NS) との間に有意な相関は認められなかった。

5. IL-6 と転移関連接着因子との相関性 (対象 54 例)

IL-6 と ICAM-1 (r = 0.39806, p < 0.01), VCAM-1 (r = 0.57744, p < 0.01), E-selectin (r = 0.54833, p < 0.01) との間に有意な正の相関を認めた。

6. IL-6 の予後 (生存期間) に及ぼす影響

術後生存期間の追跡が可能であった 63 例を対象とした。非リンパ節転移・非肝転移群 (25 例) の

Fig. 1 Comparison of IL-6 according to Dukes' classification

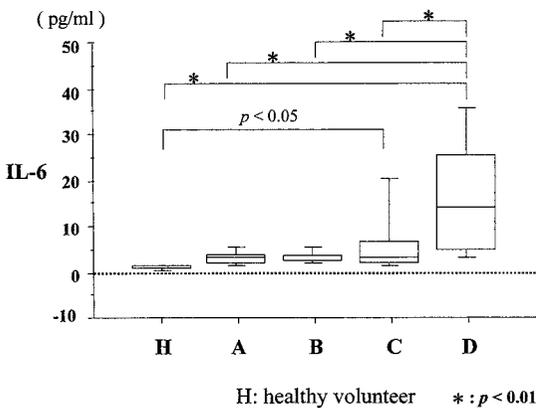


Fig. 2 Correlation between IL-6 and lymph node metastasis

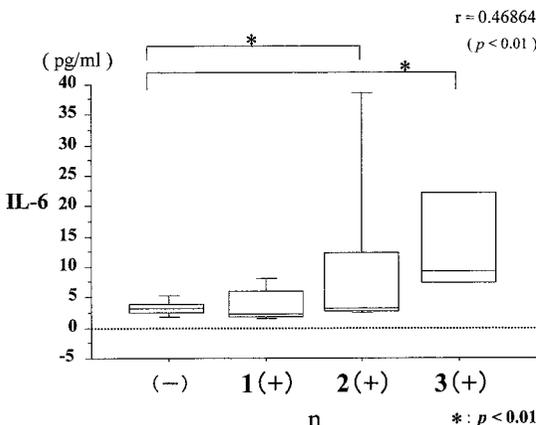


Fig. 3 Correlation between IL-6 and hepatic metastasis

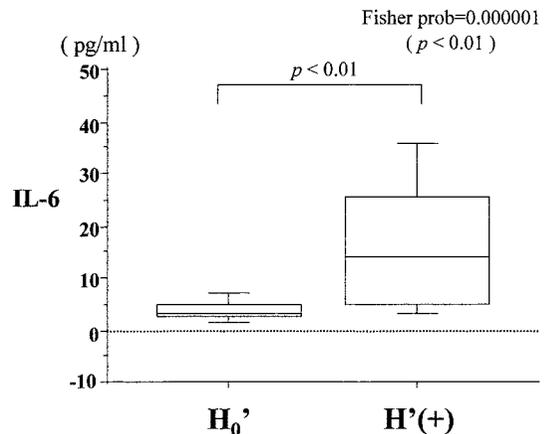
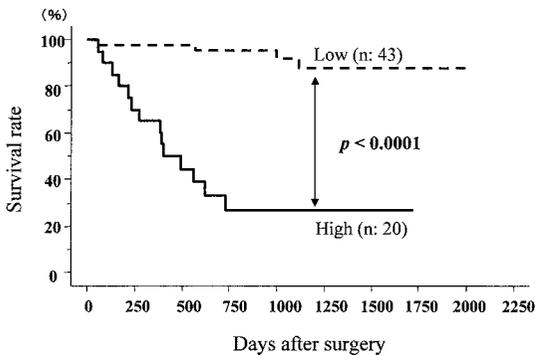


Fig. 4 Overall cumulative survival curves of high or low serum IL-6 values in 63 patients (Kaplan-Meier method)



“IL-6 平均値 + 2 × 標準偏差”より仮にカットオフ値 5.81 (pg/ml) を設定し、高値群 (20 例) と低値群 (43 例) の生存時間分布を比較することにより予後に及ぼす影響を評価した。2 群間の累積生存率は Log-rank 検定 ($p < 0.0001$) および一般化 Wilcoxon 検定 ($p < 0.0001$) でもに有意差を認め、高値群の 1 年および 3 年累積生存率 (65.0%, 26.7%) は低値群 (97.7%, 91.6%) と比較し極めて不良であった (Fig. 4)。さらに、背景因子をそろえるため病期別に同一根治度症例 (stage III 根治度 A: 19 例 高値群 7 例, 低値群 12 例), stage VI 根治度 C: 16 例 (高値群 12 例, 低値群 4 例)) について IL-6 の予後に及ぼす影響を評価し、stage III, VI とともに 2 群間の累積生存率に有意差 ($p < 0.05$) を認めた (Fig. 5, 6)。stage III 高値群の 1 年および 3 年累積生存率 (85.7%, 57.1%) は、低値群 (100%, 100%) と比較し不良であった。また、stage VI 高値群の 1 年累積生存率 (50.0%) も、低値群 (75.0%) と比較し極めて不良であった。なお、stage I および II の 25 例はいずれも低値群であり、予後比較の対象から除いた。

7. 免疫組織化学的検索

IL-6 値 25.0 (pg/ml) 以上の 6 例および 2.0 (pg/ml) 以下の 4 例を対象として、抗ヒト IL-6 モノクローナル抗体を用いた免疫染色を行った。IL-6 値 25.0 以上の全例の腫瘍細胞質に IL-6 の不均一な陽性所見を認めたが、間質細胞に陽性所見はみられなかった。一方、2.0 以下の 4 症例に対する染色

Fig. 5 Cumulative survival curves of high or low serum IL-6 values in 19 patients with stage III (Kaplan-Meier method)

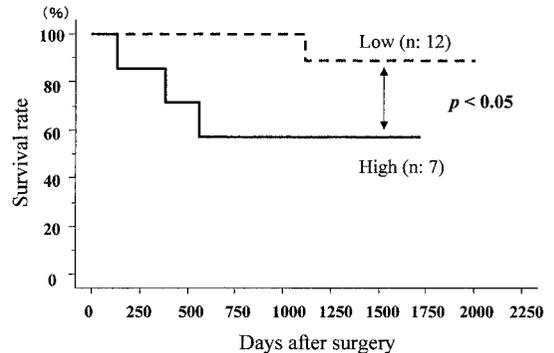
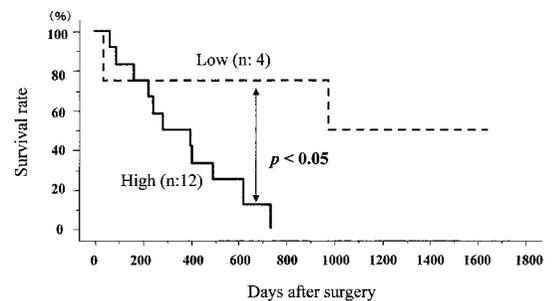


Fig. 6 Cumulative survival curves of high or low serum IL-6 values in 16 patients with stage IV (Kaplan-Meier method)



ではいずれの腫瘍細胞あるいは間質細胞にも、IL-6 の陽性所見は認められなかった。

考 察

IL-6 は 28 個のシグナルペプチドを含む 212 個のアミノ酸残基からなる 21~28kD の分泌型糖タンパク質で、1986 年遺伝子がクローニングされた¹²⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。一方、IL-6 の受容体システムは、80kD の糖タンパク質 IL-6 受容体 (IL-6R) とシグナル伝達を担う 130kD の糖タンパク質 gp130 からなる²⁰⁾。IL-6 は細胞膜上の IL-6R に結合することによって細胞内にシグナルを伝達し、オートクラインあるいはパラクラインにサイトカインネットワークを形成する。本研究では Dukes C 群, D 群の IL-6 値が、対照群および A 群・B 群と比較して有意に高値を示し、また IL-6 とリンパ節転移・肝転移との間に有意な関連を認めることより、

IL-6 のリンパ節転移・肝転移成立への関与が強く示唆された。通常、癌細胞が転移巣を形成するためには、多段階のステップを経ることが必要である²¹⁾。IL-6 は癌細胞に対しオートクラインに遊走能を高める機能をもち²²⁾、転移巣形成システムのうち“血管内移動”のステップに関連すると考えられる。さらに、パラクラインにも癌細胞の浸潤・転移に関与することが明らかとなった¹⁰⁾¹¹⁾。つまり、癌細胞から産生された IL-6 は周囲間質細胞から HGF の分泌を促し、HGF は癌細胞に発現する受容体 (c-Met) と結合して自己 (癌細胞) の運動能、遊送能を高め、転移標的臓器への移動を促すものと考えられる。本研究からも IL-6 値と HGF 値の間に有意な正の相関を認め、IL-6 は HGF を介してパラクラインに癌細胞の運動能を高め、リンパ節転移あるいは肝転移成立に促進的に関与することが示唆される。

IL-6 は ICAM-1, E-selectin の血清値との有意な相関²³⁾や、上流に位置する IL-1 β , TNF- α など proinflammatory cytokine²⁴⁾²⁵⁾との協調作用により、血管内皮細胞における ICAM-1, VCAM-1, E-selectin などの発現を regulate し、癌細胞の接着を促進することが報告されている²⁶⁾。本研究でも IL-6 値と転移関連接着因子 (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) の血清値との間に、有意な正の相関を認めた。IL-6 が自己 (癌細胞) のみならず転移標的臓器に対しても、より転移巣を形成しやすい環境造りに働いていることが示唆され、IL-6 による接着因子の発現亢進は腫瘍サイドからみて極めて合理的である。しかし、IL-1 β あるいは TNF- α の血清値と IL-6 値の間に、有意な相関はみられなかった。両サイトカインとも現行の測定キットでは微量測定が不十分なため、ほとんどの症例 (IL-1 β 56 例 (86.2%), TNF- α 59 例 (90.8%)) の血清値が検出限界以下であり、これら 115 例 (重複 51 例) の測定値を仮に検出限界値 (IL-1 β は 10pg/ml, TNF- α は 5pg/ml) として解析したため、有意な相関がみられなかったものと思われる。

今回の免疫組織化学的検索から、IL-6 25.0pg/ml 以上の高値症例の癌細胞質に IL-6 の陽性所見を認めたが、2.0pg/ml 以下の低値症例には陽性所見

を認めず、血清 IL-6 値の上昇は癌細胞から分泌された IL-6 の反映であることが強く示唆される。しかし、癌細胞内の IL-6 産生がいかなるメカニズムにより regulate されているかについて、いまだに明らかではない。近年、CEA の誘導に伴う IL-6 の血中レベルの上昇が、腫瘍の増殖・転移性を高めることが報告され²⁷⁾、本研究 65 症例でも IL-6 値と CEA 値の間に有意な正の相関 (Spearman 順位相関係数 = 0.59726, $p < 0.01$) を認めた。腫瘍細胞内 IL-6 の up-regulate に関わる CEA の役割は、IL-6 の上流に位置する IL-1 β , TNF- α との関連性を含め、今後の重要な研究課題と考えている。

IL-6 は臨床的にさまざまな病態を反映することから、その血清値には多くの不確定なバイアスのかかる可能性がある。また、対照群と Dukes A 群、B 群との間に有意差を認めず、IL-6 は大腸癌のスクリーニングを目的とした場合、必ずしも適当とはいえない。しかし、Dukes C 群および D 群の結果より、IL-6 は大腸癌のリンパ節転移あるいは肝転移の有無の評価に利用しうる。また、IL-6 高値群と低値群の累積生存率を全症例 (63 症例) および stage 別 (III, IV) に比較した結果、高値群はいずれも低値群に比べ有意に不良であることから、血清 IL-6 値は大腸癌の予後をよく反映し悪性度指標とともにリンパ節転移あるいは肝転移の predictor になりえる。さらに、術前 CRP 上昇を示す大腸癌症例では IL-6 産生腫瘍を考慮し²⁸⁾²⁹⁾ (本研究では IL-6 高値群 21 例中 17 例 (81.0%) が CRP の上昇を示した。) 血清 IL-6 値の測定および腫瘍細胞における IL-6 発現の検索は、臨床的にリンパ節転移あるいは肝転移ハイリスク群の設定に有用と考えられる。

一般に手術侵襲の大きさにより、術後さまざまな程度で IL-6 の一過性上昇がみられる³⁰⁾³¹⁾。また、手術侵襲に伴い腫瘍進展が促進され、予後不良となる症例のあることが以前より知られており³²⁾³³⁾、術後 IL-6 の上昇が遺残癌細胞の activity を高め、宿主に対し悪影響を及ぼす可能性は否定できない。そのため高度進行癌症例に対し非根治的手術を施行せざるをえない場合、不必要な過大侵襲は厳に慎むべきものと考えられる。

本論文の要旨は第57回日本消化器外科学会総会(2002年7月,京都)において発表した。

文 献

- 1) Tahara E : Growth factors and oncogenes in human gastrointestinal carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 116 : 121-131, 1990
- 2) 江上 寛, 蒲原英伸, 小川道雄ほか : 大腸癌: 浸潤・転移の基礎と臨床 6. 大腸癌の浸潤, 転移とサイトカイン. *日外会誌* 99 : 425-429, 1998
- 3) Jiang WG, Lloyds D, Puntis MCA et al : Regulation of spreading and growth of colon cancer cells by hepatocyte growth factor. *Clin Exp Metastasis* 11 : 235-242, 1993
- 4) Matsumoto K, Date K, Shimura H et al : Acquisition of invasive phenotype in gallbladder cancer cells via mutual interaction of stromal fibroblasts and cancer cells as mediated by hepatocyte growth factor. *Jpn J Cancer Res* 87 : 702-710, 1996
- 5) Rubin JS, Chan A M-L, Bottaro DP et al : A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 415-419, 1991
- 6) Jin L, Fuchs A, Schnitt SJ et al : Expression of scatter factor and c-met receptor in benign and malignant breast tissue. *Cancer* 79 : 749-760, 1997
- 7) Nishimura K, Kitamura M, Takada S et al : Regulation of invasive potential of human prostate cancer cell lines by hepatocyte growth factor. *Int J Urol* 5 : 276-281, 1998
- 8) Ueoka Y, Kato K, Kuriaki Y et al : Hepatocyte growth factor modulates motility and invasiveness of ovarian carcinomas via Ras-mediated pathway. *Br J Cancer* 82 : 891-899, 2000
- 9) 葦沢龍人, 青木達哉, 寿美哲生ほか : 大腸癌進展における hepatocyte growth factor (HGF) の検討. *Dukes 分類における HGF の臨床的意義*. *日消外会誌* 35 : 480-486, 2002
- 10) Kitamura N, Miyazawa K, Uehara Y et al : Gene expression and regulation of HGF-SF. *EXS* 65 : 49-65, 1993
- 11) Liu Y, Tolbert EM, Sun AM et al : Primary structure of rat HGF receptor and induced expression in glomerular mesangial cells. *Am J Physiol* 27 : F679-F688, 1996
- 12) Hirano T, Yasukawa K, Harada H et al : Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324 : 73-76, 1986
- 13) Hirano T, Kishimoto T : Interleukin-6. Edited by Sporn MB. *Handbook of experimental pharmacology*. vol 95. Springer-Verlag, Berlin, 1990, p633
- 14) Akira S, Taga T, Kishimoto T : Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 54 : 1-78, 1993
- 15) Ueda T, Shimada E, Urakawa T : Serum levels of cytokines in patients with colorectal cancer : Possible involvement of interleukin-6 and interleukin-8 in hematogenous metastasis. *J Gastroenterol* 29 : 423-429, 1994
- 16) Takeda K, Fujii N, Nitta Y et al : Murine tumor cells metastasizing selectively in the liver : ability to produce hepatocyte-activating cytokines interleukin-1 and/or -6. *Jpn J Cancer Res* 82 : 1299-1308, 1991
- 17) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約. 第6版. 金原出版, 東京, 1998
- 18) Zilberstein A, Ruggieri R, Korn JH et al : Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines. *EMBO J* 5 : 2529-2537, 1986
- 19) Haegeman G, Content J, Volckaert G et al : Structural analysis of the sequence coding for an inducible 26-kDa protein in human fibroblasts. *Eur J Biochem* 159 : 625-632, 1986
- 20) Hibi M, Murakami M, Saito M et al : Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell* 63 : 1149-1157, 1990
- 21) Fidler IJ : Selective of successive tumor lines for metastasis. *Nat N Biol* 242 : 148-149, 1973
- 22) Tamm I, Cardinale I, Sehgal PB : Interleukin-6 and 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate act synergistically in inducing cell-cell separation and migration of human breast carcinoma cells. *Cytokine* 3 : 212-223, 1991
- 23) Zhang G-J, Adachi I : Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in metastatic breast carcinoma : correlations with clinicopathological features and prognosis. *Int J Oncol* 14 : 71-77, 1999
- 24) Shalaby MR, Waage A, Aarden L et al : Endoxin, tumor necrosis factor- α and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. *Clin Immunol Immunopathol* 53 : 488-498, 1989
- 25) Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL et al : Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 β and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J Exp Med* 170 : 1627-1633, 1989
- 26) Gangopadhyay A, Lazure DA, Thomas P : Adhesion of colorectal carcinoma cells to the endothelium is mediated by cytokines from CEA stimulated Kupffer cells. *Clin Exp Metastasis* 16 : 703-712, 1998

- 27) Belluco C, Nitti D, Frantz M et al : Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 7 : 133-138, 2000
- 28) Gauldie J, Richards C, Harnish D et al : Interferon β 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 7251-7255, 1987
- 29) Nijsten MWN, de Groot ER, ten Duis HJ et al : Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 2 : 921, 1987
- 30) Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H et al : Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation. *Clin Immunol Immunopathol* 50 : 399-401, 1989
- 31) 江上 寛, 荒川博文, 小川道雄ほか : 手術侵襲とサイトカイン . *外科治療* 65 : 149-155, 1991
- 32) 浜田惇一, 武市紀年, 細川真澄男 : 癌細胞の悪性化と正常細胞との相互作用 . *Mebio* 9 : 45-49, 1992
- 33) Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H et al : Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Jpn J Surg* 28 : 576-579, 1998

The Study of IL-6 in the Spread of Colorectal Cancer The Role of IL-6 as a Prognostic Factor

Tatsuto Ashizawa, Tetsuo Sumi, Makoto Takagi, Tatsuyuki Yamazaki, Toshiaki Aoki, Hidenori Tomioka, Syouji Maruyama¹⁾, Masafumi Takimoto²⁾, Tatsuya Aoki³⁾ and Yasuhisa Koyanagi³⁾
Department of Digestive Tract Surgery, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University
¹⁾Department of Surgery and ²⁾Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital
³⁾Department of Surgery, Tokyo Medical University

Purpose : We studied the relationship between serum interleukin-6 (IL-6) and lymph node and hepatic metastasis from colorectal cancer, clarifying the role of IL-6 as a prognostic factor. **Patients and Methods :** In 65 patients with colorectal cancer and 20 healthy volunteers, we statistically assessed the correlation of preoperative IL-6 value (pg/ml) with 1) Dukes 'classification, 2) lymph node metastasis (n) 3) hepatic metastasis (H) 4) IL-6-related factors (HGF, IL-1 β , TNF- α , TGF- β 1), 5) adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin). 6) Supposing that cutoff value of IL-6 was set at 5.81(mean + 2SD for 25 Dukes 'A and B patients), we determined the association between IL-6 elevation and prognosis regarding to stage III, IV and all patients. 7) We also examined the expression of IL-6 in tumor tissue. **Results :** 1) IL-6 in Dukes 'C and D cases (7.12, 18.57) was significantly higher than in control cases (1.05 \bar{x} p < 0.01) 2) A significant relationship was seen between IL-6 and lymph node metastasis. IL-6 in n2(+) and n3(+) cases(10.20, 14.23) was significantly higher than in n(-) cases (3.27 \bar{x} p < 0.01) And IL-6 in H(+) cases (18.57) was significantly higher than in H₀ (4.93), showing a significant relationship between IL-6 and hepatic metastasis(p < 0.01). 3) A significant relationship was seen between IL-6 and HGF(p < 0.01), ICAM-1(p < 0.01), VCAM-1(p < 0.01) and E-selectin (p < 0.01) 4) When the cutoff value of IL-6 was set at 5.81, overall cumulative survival for 43 patients with IL-6 exceeding 5.81 was significantly lower than for 20 patients with IL-6 of 5.81 or less (p < 0.01) The significant relationship remained among patients in stage III and IV. 5) In all cases with high serum level(more than 25.0 pg/ml) of IL-6, immunohistochemical staining showed positive findings for IL-6 in the cytoplasm of cancer cell. **Conclusion :** We suspect that IL-6, which may be released from colorectal cancer cells, is involved in the invasive phase during the development of lymph node and/or hepatic metastasis. Our results indicate that serum IL-6 could be used as a prognostic factor in colorectal cancer patients.

Key words : IL-6, colorectal cancer, lymph node metastasis, hepatic metastasis, prognostic factor

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 37 : 656-662, 2004]

Reprint requests : Tatsuto Ashizawa Department of Digestive Tract Surgery, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University
1163 Tate-machi, Hachioji-shi, Tokyo, 193-0998 JAPAN