

〈企業特集：検査機器・試薬・技術の新たな展開〉

間質性肺炎の血清マーカーKL-6について

岩田 亮一

KL-6, a serum marker for interstitial pneumonia

Ryoichi Iwata

Summary KL-6 is one of the MUC1 antigens that is expressed on type II pneumocytes, and is used as a biomarker for interstitial pneumonia. KL-6 is useful for making a differential diagnosis between interstitial pneumonia and other kinds of pneumonia; it is also recognized as being useful for assessing the disease activity of interstitial pneumonia. In idiopathic pulmonary fibrosis, patients whose serum KL-6 levels at the time of diagnosis exceeded 1,000 U/mL are said to have a poor prognosis, compared with those with levels below 1,000 U/mL. The guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced lung disease were released in April 2012. In the flowchart for diagnosing drug-induced lung disease, the guidelines recommend following a course by which the value of KL-6 prior to administration of the drug in question is used as a reference, in blood tests performed before and during administration as well as when the disease is suspected. In view of the characteristics of the test item, laboratory results for KL-6, which is used to aid the diagnosis of interstitial pneumonia and drug-induced lung disease, must be fed back rapidly. Since measurements of KL-6 using Lumipulse® system series and general-purpose automatic analyzers have now become possible, the usefulness of in-hospital measurements has increased. KL-6 is therefore being widely used in daily clinical practice.

Key words: KL-6, KL-6/MUC1, Interstitial Pneumonias, Drug-Induced Lung disease, Biomarker

I. はじめに

KL-6は、1999年に間質性肺炎の体外診断用医薬品として保険適用された。近年、分子標的薬や免疫抑制剤などの薬物治療の進歩はめざましく、新規開発治療薬の切れ味は極めて鋭い。し

かし、その一方で、薬物治療の副作用である、「薬剤性肺障害」の報告頻度が増加していることも現実である。本稿では、間質性肺炎の病態、KL-6の物質特性および、薬剤性肺障害におけるKL-6の測定意義について報告する。

エーディア株式会社 営業本部 企画室
〒101-0032 東京都千代田区岩本町1-10-6

EIDIA Co., Ltd.
Planning Sales & Marketing Division
1-10-6 Iwamoto-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0032,
Japan

II. 間質性肺炎

間質性肺炎とは、肺の間質（狭義では肺胞隔壁、広義では小葉間間質、胸膜近傍などを含む）を炎症の場とする疾患の総称である。肺胞は、皮膚同様、外界に接しているため上皮細胞で覆われており、肺胞上皮細胞には、扁平型のI型肺胞上皮細胞と立方型のII型肺胞上皮細胞がある。正常な肺では肺胞表面の95%がI型肺胞上皮細胞で覆われている。また、肺胞表面はII型肺胞上皮細胞が分泌するリン脂質（サーファクタント）を境に肺胞被覆液で覆われている¹⁾。

間質性肺炎とは、何らかの刺激により肺胞上皮および肺胞壁で炎症が起こる。この炎症により、I型肺胞上皮細胞が脱落し、修復のためにII型肺胞上皮細胞が増生される。刺激が継続することで、II型肺胞上皮細胞が過形成される。II型肺胞上皮細胞は、種々の線維芽細胞遊走因子を産生し、炎症部位に線維芽細胞が遊走され、線維化が進行する。

間質性肺炎の原因として、薬剤性肺炎や放射性肺炎など医原性原因によるもの、粉塵の吸入や過敏性肺炎など、職業・環境性因子によるもの、膠原病（関節リウマチ、多発性筋炎/皮膚筋炎、全身性強皮症など）やサルコイドーシスなどの全身性疾患に付随して発病するものなど様々であることが知られているが、原因が特定できないものを「特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias; IIPs）」として大別されている

る。日本呼吸器学会の「特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き（改訂第2版）」では、IIPsの分類を病理組織パターンに基づき、①特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）、②非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP）、③特発性器質化肺炎（cryptogenic organizing pneumonia: COP）、④急性間質性肺炎（acute interstitial pneumonia: AIP）、⑤剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia: DIP）、⑥呼吸器細気管支を伴う間質性肺疾患（respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: RB-ILD）、⑦リンパ球性間質性肺炎（lymphocytic interstitial pneumonia: LIP）の7疾患に分類されている。IIPsの中でもIPFは、最も頻度が高く、慢性かつ進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行して不可逆性の蜂巣肺形成をきたす予後不良の疾患である。平成24年度のびまん性肺疾患に関する調査研究班報告書によれば、IPF患者の生存曲線からの生存期間中央値は、IPF確定診断後35ヶ月という結果であり、有効な治療法が乏しいことから、IPFは、他のIIPsを区別して取り上げなければならない重要な疾患単位といわれている^{1),2)}。

III. KL-6

1) KL-6の物質特性

1985年に河野修典ら（現広島大学分子内科学教授）は、ヒト肺腺癌由来細胞株（VMRC-LCR）

組織	陰性	陽性		
		弱	中等度	強
正常細胞	肺胞	I型肺胞上皮細胞	II型肺胞上皮細胞	
	気管支	気管支線毛細胞 気管支腺粘液細胞	終末細気管支上皮 (基底細胞)	呼吸細気管支 上皮細胞 気管支腺漿液細胞
	その他	胃表層粘液細胞 幽門腺細胞 十二指腸上皮細胞 結腸・直腸上皮細胞 膵腺房細胞 白血球、赤血球	噴門腺細胞 膵管上皮細胞 乳管上皮細胞	
間質性肺疾患	肉芽腫、巨細胞	再生II型上皮細胞		
悪性細胞	一部の悪性細胞	多くの悪性細胞	肺腺癌、膵癌、乳癌	

図1 免疫染色による、KL-6の組織分布 河野修典;呼吸,16(3),391(1997)

をマウスに免疫することで数種類のモノクローナル抗体を作成した。これらのモノクローナル抗体は肺癌（Krebs von den Lungen）細胞を用いて作成したことにより、KLと命名された。抗KL-6抗体はその6番目の抗体を意味する。KL-6抗体は、Ⅱ型肺胞上皮細胞上に発現するMUC1を認識する抗体である。すなわち、KL-6（抗KL-6抗体が認識する物質）は、MUC1の一部と考えられており、200 kDa以上の分子量をもつ巨大な糖蛋白である³⁾。

KL-6の免疫染色では、肺においてはⅡ型肺胞上皮細胞に存在し、Ⅰ型肺胞上皮細胞には存在していない。また、肺以外においては、膵管、乳管などに存在し、悪性腫瘍での発現が確認されている³⁾。（図1）

間質性肺炎によって肺胞上皮が傷害を受けた場合、細胞膜直上部において切断されたKL-6が肺胞腔内に遊離すると考えられており、実際に間質性肺炎患者の肺胞上皮被覆液中には高濃度のKL-6が存在していることが知られている。血清中のKL-6が上昇する機序として、再生されたⅡ型肺胞上皮細胞からKL-6が産生され、肺胞上皮・基底膜傷害に伴って肺胞－血管透過性が亢進しているため、肺胞腔内のKL-6が血液中に漏れ出ると考えられている³⁾。（図2）

最近の報告では、間質性肺炎の免疫染色で、KL-6がリンパ管に多量に存在することも判明

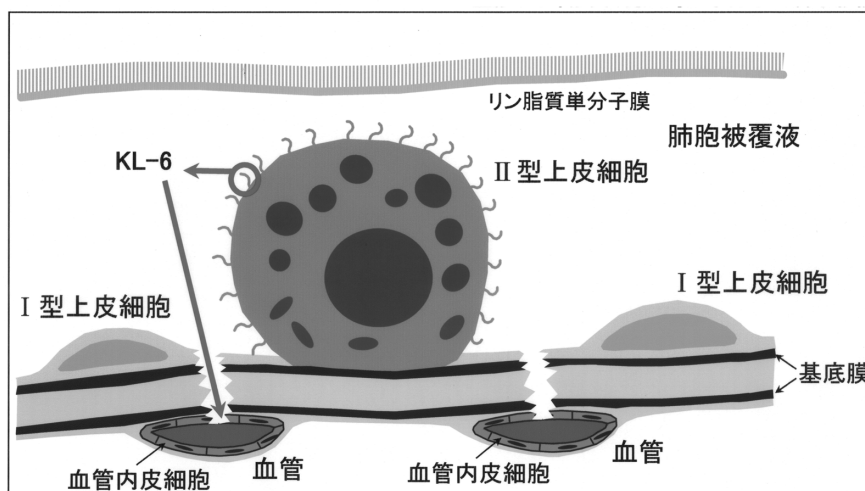
し、血管のみならずリンパ管を經由して、KL-6が全身循環に移行している可能性も示唆されている^{4),5)}。

血清KL-6値は、IPF、膠原病関連間質性肺炎、過敏性肺炎、放射性肺炎などの間質性肺炎で高値を示し、健常者や細菌性肺炎、肺気腫などのその他の肺疾患ではほとんど上昇しないことから、間質性肺炎のマーカーとして測定されている⁶⁾。

2) KL-6の基準範囲とカットオフ値

20から60歳代までの男女各20例ずつの健常者200例と、肺炎32症例、肺気腫42症例、気管支拡張症28症例、肺結核59症例および膠原病（間質性肺炎なし）64症例の有疾患対照群225症例、ならびに特発性間質性肺炎（IIP）40症例、過敏性肺臓炎（HP）29症例、膠原病に合併した間質性肺炎（CVD-IP）53症例の間質性肺炎群122症例、合計547検体を対象に基準範囲およびカットオフ値を検討した。基準範囲の設定は、NCCLSガイドライン（National Committee of Clinical Laboratory Standards: Document C28-P, 1992）にもとづき、市原らの方法に準拠して求めた。また、カットオフ値はROC解析により設定した⁷⁾。

健常者におけるKL-6値の分布は、図3に示したように非正規分布であったため、Box-Cox変換により正規分布に変換した。変換後、再度統



監修：河野修典（現広島大学分子内科学教授）

図2 KL-6の血中への移行

計処理を行い、中央値±1.96SDの値は、105～401 U/mLを基準範囲とした。(図3) さらに、図4に示したように、間質性肺炎群と有疾患対照群とのROC解析の結果、最適なカットオフ値は500 U/mLであったことから、KL-6のカットオフ値は500 U/mLに設定した⁷⁾。(図4)

清中KL-6値の分布および陽性率について検討を行った。健常者、膠原病、肺炎、肺気腫および気管支拡張症では、ほとんどの症例がカットオフ値以下であり、肺結核では、他の有疾患対照群に比べると高値例が多かった。IIP、HP、CVD-IPの測定値は低値から7203 U/mLまでの広い範囲に分布した。陽性率は、健常者0.5%、膠原病1.6%、肺炎3.1%、肺気腫2.4%、気管支拡張症10.7%および肺結核23.7%に対して、IIP 95.0%、HP 89.7%、CVD-IPでは58.5%であった。群間比較では、間質性肺炎群は健常者および有

3) 健常者および各種呼吸器疾患における血清中KL-6値の分布と陽性率

上述した健常者、有疾患対照群、間質性肺炎群 (IIP、HP、CVD-IP) の合計547例を対象に血

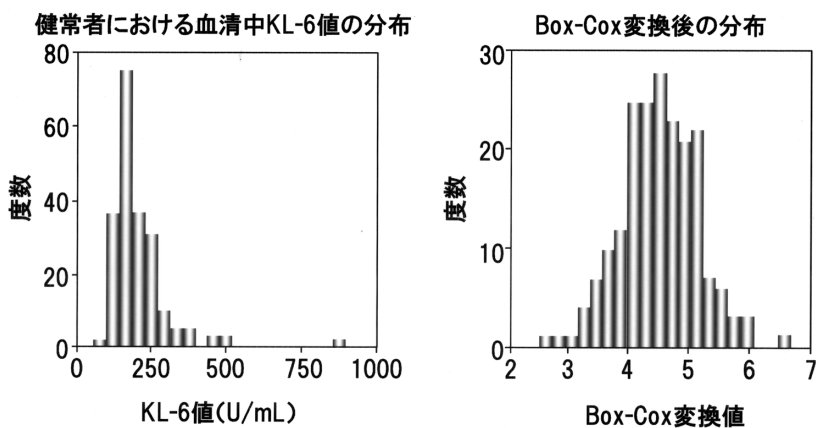
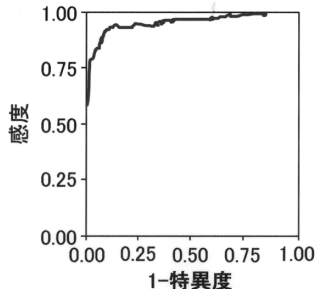


図3 KL-6の基準範囲の検討 河野修興ら：臨床と研究, 75：217 (1998)

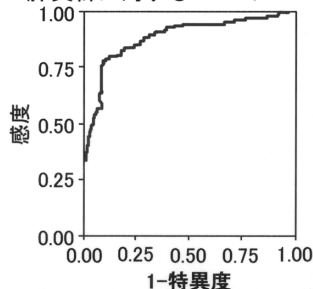
カットオフ値はROC解析により設定した。

健常者を対照とした間質性肺炎群に対するKL-6のROC曲線



カットオフ	感度	特異度	正診率
550<	74%	100%	90%
500<	78%	100%	91%
450<	80%	99%	91%
400<	81%	98%	91%

有疾患対照群を対照とした間質性肺炎群に対するKL-6のROC曲線



カットオフ	感度	特異度	正診率
550<	74%	92%	86%
500<	78%	91%	86%
450<	80%	87%	84%
400<	81%	83%	82%

河野修興ら：臨床と研究, 75：217 (1998)

図4 KL-6のカットオフ値の検討

疾患対照群と比較して有意に高い陽性率を示した ($p < 0.0001$)。以上のようにKL-6は、間質性肺炎と他の肺炎との鑑別診断に有用であると考えられる⁷⁾。

また、間質性肺炎群における活動性の有無についても検討した。疾患活動性の評価は、組織学的所見、胸部単純X線写真、胸部CT、Gaシンチグラムなどの画像所見、気管支肺胞洗浄液所見、血液ガス、肺機能検査値などの推移、自覚症状の変化などをもとに、主治医判定により決定した。その結果、非活動性症例は541±298 U/mLに対して、活動性症例では2257±1823 U/mLと有意に高値であった ($p < 0.0001$)。従って、KL-6は、間質性肺炎の疾患活動性の評価として有用である⁷⁾。(図5)

4) 病態変化と血清中KL-6値

間質性肺炎の経過中に、病態が明らかに改善したと判断された改善例10症例、あまり変化しなかった不変例6症例、および悪化した悪化例6症例のKL-6値の経時的な変化を検討した。その結果、KL-6値は改善例では低下し、不変例では殆ど変化せず、悪化例では上昇していた。このようにKL-6は、全ての症例において間質性肺炎の病態の変化にともない推移していることが

確認された⁷⁾。(図6)

5) 血清中KL-6値と予後予測の関係

組織学的検査もしくはHRCTを含む臨床所見によって診断された27人のIPF患者の臨床的パラメータと予後の関係について、レトロスペクティブに検討した。その結果、多変量解析によるIPFの予後予測との関係は、診断時の血清中KL-6値が1,000 U/mL以上の場合には、1,000 U/mL未満に比べて予後が不良であった。血清中KL-6値が低い群の中央生存期間は、36ヶ月以上であり、血清中KL-6値が高い群では18ヶ月であった。このように、IPF患者の予後予測に診断時の血清中KL-6値が有用であることが報告されている⁸⁾。(図7)

IV. 薬剤性肺障害

1) 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き

2006年4月に日本呼吸器学会は、「薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン」を発刊した。このガイドラインを発刊した背景として、2002年7月、世界に先駆けてわが国で上市されたgefitinibによる急性肺障害・間質性肺炎の多発が大きな社会問題になったことが挙げら

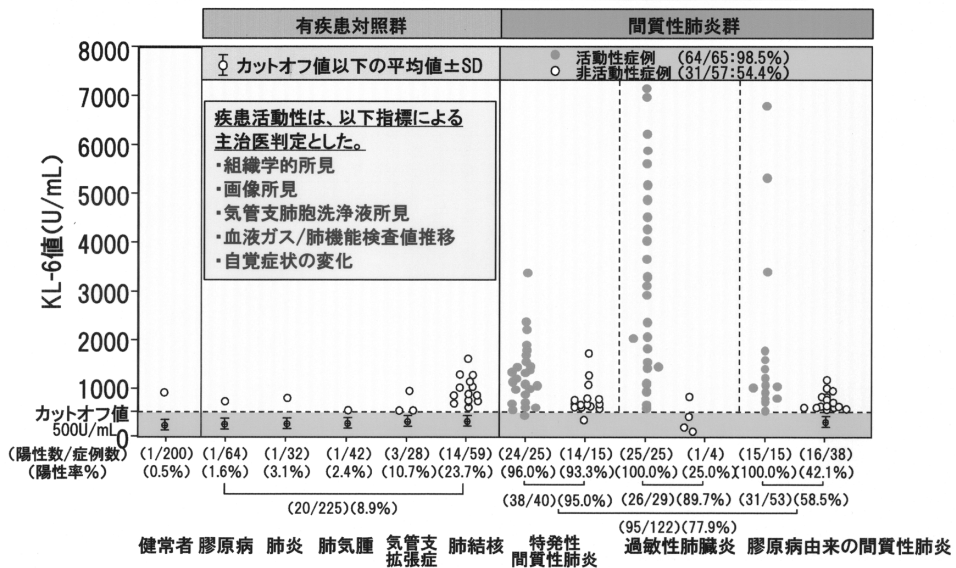


図5 健康者及び各種呼吸器疾患における血清中KL-6値の分布と陽性率

河野修興ら：臨床と研究, 75 : 217 (1998)

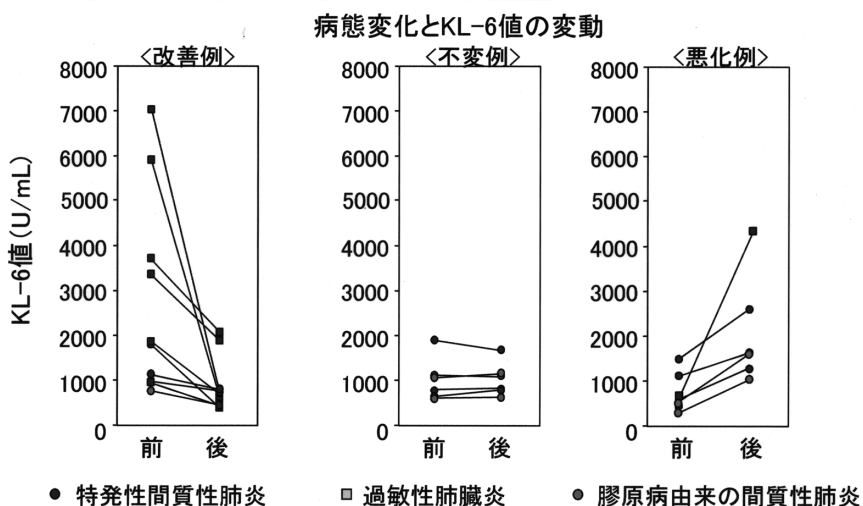
れる。その後、薬剤性肺障害を起こし得る薬剤数は、分子標的薬や生物学的製剤の相次ぐ開発、上市などもあり、減少することなく、むしろ増加傾向にある(図8)。この要因として、感染症の迅速診断や間質性肺炎の診断法の進歩などにより、薬剤性肺障害の診断能力が向上したことも考えられるが、新規薬剤それ自体が高頻度に肺障害を惹起する可能性も否定できない⁹⁾。

このような現状を踏まえ、日本呼吸器学会は2012年4月に「薬剤性肺障害の評価、治療につ

いてのガイドライン」を改訂し、「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」を発刊した。この手引きでは、呼吸器内科以外の臨床医にも分かりやすく解説されている⁹⁾。

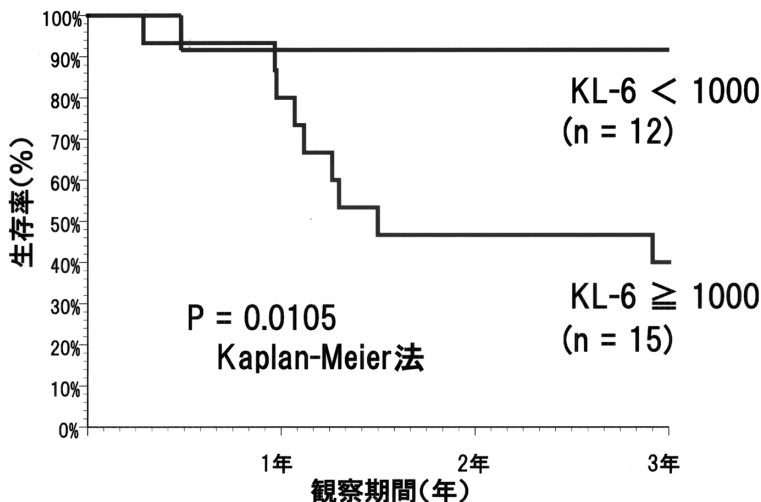
2) 薬剤性肺障害診断の診断基準

薬剤性肺障害の診断・治療の手引きには、すべての薬剤は肺障害を起こす可能性があり、薬剤投与中のみならず投与終了後にも発生することを念頭に置くことから始まると記載されてい



河野修興ら：臨床と研究, 75 : 217 (1998)

図6 病態変化と血清中KL-6値



Respirology, 2006 Mar; 11(2): 164-8.

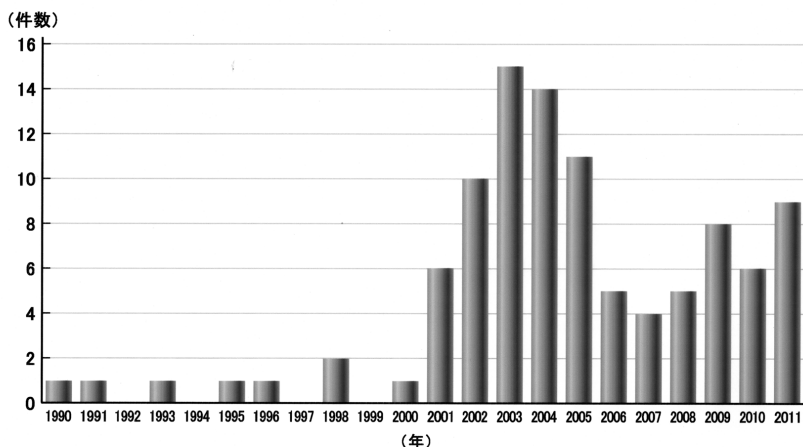
図7 特発性肺線維症における血清中KL-6値と予後予測の関係

る。新たな肺病変の出現に際して、薬剤性肺障害の発症を検討しつつ、肺・胸膜病変を基礎疾患に伴う例では既存の肺・胸膜病変の悪化、特に免疫能や感染防御が低下した症例では日和見感染症と鑑別することが重要である。

薬剤性肺障害を疑うポイントとして、①原因となる薬剤の摂取歴、②薬剤に起因する臨床病型の報告、③他の原因疾患の否定、④薬剤の中止による病態の改善、⑤再投与による増悪があり、この診断基準に従って診断し、原因となる薬剤を特定する⁹⁾。

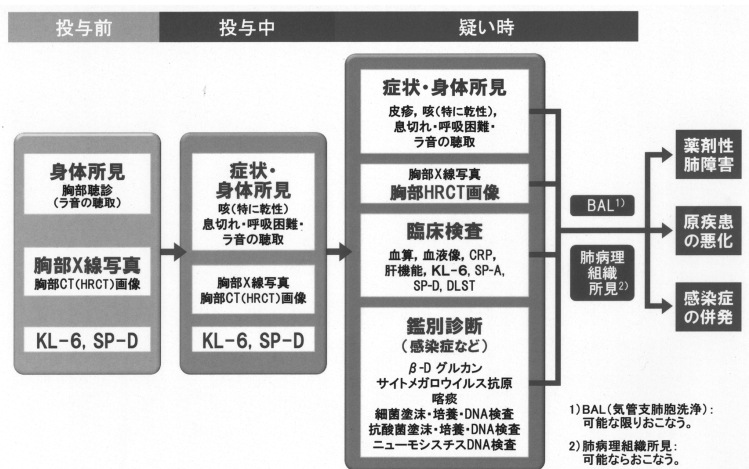
3) 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャートには、「投与前」「投与中」「疑い時」において各種検査の実施が推奨されている(図9)。薬剤投与前には既存の肺病変、胸膜病変の有無を確認し、特に、間質性肺炎、肺線維症は薬剤性肺障害のリスク因子であり、投与禁忌の薬剤もある。抗リウマチ薬(DMARDs)のように疾患の治療に必要な薬剤は、十分注意して使用する。また、新たな呼吸器症状が発症した際には、薬



薬剤性肺障害の診断・治療の手引きより引用、改変

図8 薬剤性(間質性)肺炎をきたす薬剤数



薬剤性肺障害の診断・治療の手引きより引用、改変

図9 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート

剤投与開始前の画像所見と比較し、血清マーカー、呼吸器機能検査などを併用して薬剤性肺障害の発症を念頭に置き、既存の肺病変の悪化や感染症の検索を進めると記載されている。この血液検査において、KL-6値は投与前値を参考値として経過を追うことが勧められ、基準値内の変動でも薬剤性肺障害発症を疑う指標とする^{9), 10)}。KL-6値変動の指標として、放射性肺炎における検討ではあるが、KL-6値が放射線治療中あるいは治療後に治療前と比較して1.5倍以上に上昇した症例では重篤な放射性肺炎を発症する可能性が報告されている¹¹⁾。

また、KL-6値の上昇は、既存の間質性肺炎、肺線維症の増悪、肺癌の進行、日和見感染症も反映するため、基礎疾患に関連する肺病変の鑑別診断の絞り込みにも用いられる。

V. まとめ

KL-6は間質性肺炎のバイオマーカーとして日本で始めて誕生し、今日、日常診療において広く使用されている。2011年にはアメリカ胸部疾患学会(ATS)、欧州呼吸器学会(ERS)、日本呼吸器学会(JRS)、中南米胸部学会(ALAT)から「エビデンスに基づいた特発性肺線維症の診断と治療に関するガイドライン(An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management)」が発表された¹²⁾。本ガイドラインでは、数あるバイオマーカーのうち、本邦で臨床応用されているKL-6が最初に紹介されている。また、2013年には、ATSとERSによる特発性間質性肺炎の国際集学的分類(An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias)が改訂され、診断に有用なバイオマーカーとしてKL-6がここでも紹介されている¹³⁾。今後、KL-6が日本国内のみならず、国際的にも臨床研究に応用されることが期待される。

参考文献

1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎—診断と治

療の手引き 改訂第2版, 南江堂, (2011)

- 2) 千葉弘文, 林 伸好, 高橋弘毅: 北海道における臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の疫学調査. 厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班, 平成24年度報告書.
- 3) 河野修興: KL-6. 呼吸, 16: 391-397, 1997.
- 4) Ohtsuki Y, Nakanishi N, Fujita J, Yoshinouchi T, Kobayashi M, Ueda N, et al.: Immunohistochemical distribution of SP-D, compared with that of SP-A and KL-6, in interstitial pneumonias. Med Mol Morphol, 40: 163-167, 2007.
- 5) Hisata S, Kimura Y, Shibata N, Ono S, Kobayashi T, Chiba S, Ohta H, Nukiwa T, and Ebina M: A Normal Range of KL-6/MUC1 Independent of Elevated SP-D Indicates a Better Prognosis in the Patients with Honeycombing on High-Resolution Computed Tomography. Pulm Med, Article ID 806014, (doi: 10.1155/2011/806014), 2011.
- 6) 服部 登, 河野修興: [疾患マーカー] KL-6を中心に. Mebio, 28(8): 38-46, 2011.
- 7) 河野修興, 日和田邦男, 小林 淳, 北村 諭, 伊藤喜久, 伊東鉦一, 針谷正祥, 中島 洋, 原まさ子, 柏崎禎夫, 早川啓史, 白井正浩, 内山 啓, 平島智徳, 川瀬一郎: 電気化学発光免疫測定法によるKL-6測定キットED066の間質性肺炎に対する診断能. 臨床と研究, 75: 217-222, 1998.
- 8) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al.: Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology, 11: 164-168, 2006.
- 9) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. メディカルレビュー, 2012.
- 10) Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, et al.: Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. Thorax, 58: 872-875, 2003.
- 11) Goto K, Kodama T, Sekine I, Kakinuma R, Kubota K, Hojo F, et al.: Serum levels of KL-6 are useful biomarkers for severe radiation pneumonitis. Lung Cancer, 34: 141-148, 2001.
- 12) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med, 183: 788-824, 2011.
- 13) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med, 188: 733-748, Sep 15, 2013.