

膠原病における血清 KL-6, SP-D の検討

—KL-6, SP-D は膠原病性間質性肺病変を予知できるか—

大西 勝憲, 石田淳一, 安田 泉, 高岡 和夫
小野 百合, 青木 伸, 檜山 繁美, 関谷 千尋

札幌社会保険総合病院 内科

血清 KL-6 および SP-D が膠原病性間質性肺炎の診断や治療効果の判定に有用か否かを検討した。KL-6 および SP-D は年齢および喫煙の有無による影響をうけなかった。また間質性肺炎のある患者では間質性肺炎のない患者に比して KL-6 および SP-D が有意に高値をとっていた。さらに治療後は間質性肺炎の軽快とともに低下傾向を示した。KL-6 および SP-D は膠原病に併発した間質性肺炎の補助診断に有効であったが、治療効果判定には必ずしも有用ではなかった。

キーワード：膠原病性間質性肺病変、KL-6、SP-D

はじめに

KL-6 は MUC1 ムチン糖蛋白であり、II 型肺泡細胞の表面の膜蛋白であり、細胞膜貫通部分から遊離したフラグメントが血清中にも検出される。したがって健常人血清中にも一定量が検出される。一方 SP-D はサーファクタント D であり、KL-6 同様 II 型肺泡細胞により恒常的に産生されている分泌蛋白である。一般に肺泡性肺炎患者では KL-6 および SP-D は増加せず、II 型肺泡細胞が増殖する間質性肺炎患者では肺泡中や血清中において KL-6、SP-D の両者が増加すると報告されている^{1), 2)}。今回当科膠原病患者の血清 KL-6 および SP-D を測定し (1) 年齢および喫煙の有無による測定値の違いについて (2) 疾患による両者の測定値の異同の有無について (3) 間質性肺炎の有無による測定値の異同について検討した。

対象と方法

慢性関節リウマチ (RA) 103 例、シェーグレン症候群 (SJS) 30 例、RA+SJS 29 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 41 例、強皮症 (SSC) 10 例、多発性筋炎 (PM) / 皮膚筋炎 (DM) 5 例、混合性結合織病 (MCTD) 3 例、血管炎症候群 (PA) 4 例の計 225 例を対象とした。血清 KL-6 はエーザイ株式会社製の

エイテスト キットで測定し、血清 SP-D はヤマサ株式会社製のキットで測定した。なお KL-6、SP-D の測定に際しては株式会社エスアールエルに測定を依頼した。また一部の KL-6 についてはエーザイ株式会社で測定をおこなった。

結 果

(1) 血清 KL-6、SP-D の相関に関して

図 1 に示すように血清 KL-6、SP-D は同一の細胞から生成されるのにも拘わらず、 $R=0.12$ と相関を示さなかった。

(2) KL-6、SP-D の年齢による測定値の異同について

50 歳以下と 50 歳以上の 2 群に分けて検討した結果

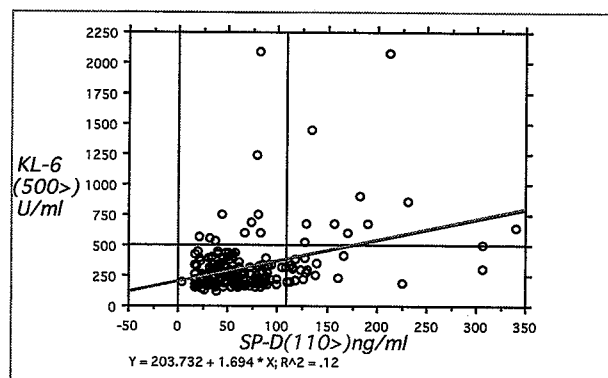


図 1 血清 KL-6 と SP-D との相関

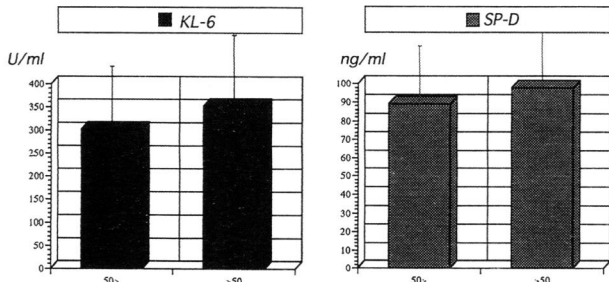


図2 年齢とKL-6, SP-D

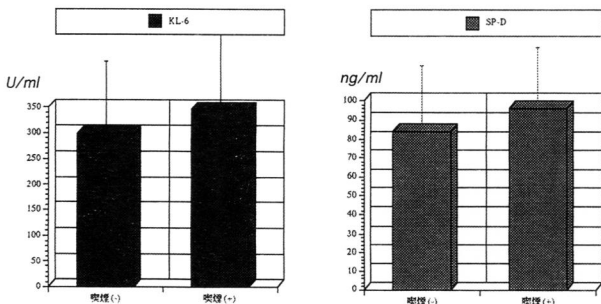


図3 喫煙とKL-6, SP-D

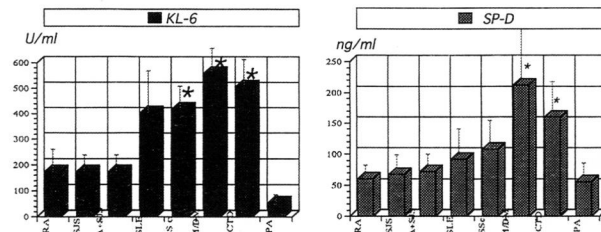


図4 膠原病各疾患とKL-6, SP-D

を図2に結果を示す。KL-6は50歳未満で302+/-136U/ml、50歳以上で352+/-155ng/mlであった。SP-Dは50歳未満で89+/-32ng/ml、50歳以上で98+/-33ng/mlであった。血清KL-6とSP-Dともに50歳未満と50歳以上の群間で有意差はなかった。

(3) KL-6、SP-Dの喫煙の有無による測定値の変動について

図3に結果を示す。KL-6は喫煙歴のない患者では298+/-142U/mlであり、20本以上喫煙している患者では346+/-148U/mlであった。一方SP-Dは喫煙歴のない患者では84+/-35ng/mlであり、喫煙患者では98+/-33ng/mlであった。血清KL-6およびSP-Dともに非喫煙群では喫煙群に比してやや高値をとっていたが、両群間に有意差はなかった。

(4) 各種膠原病疾患における血清KL-6、SP-Dについて

図4に血清KL-6とSP-Dの測定結果を示す。血

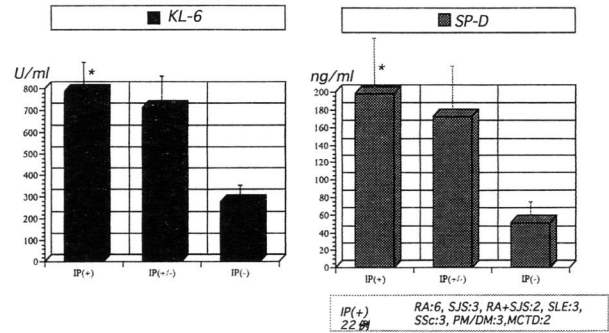


図5 間質性肺炎とKL-6, SP-D

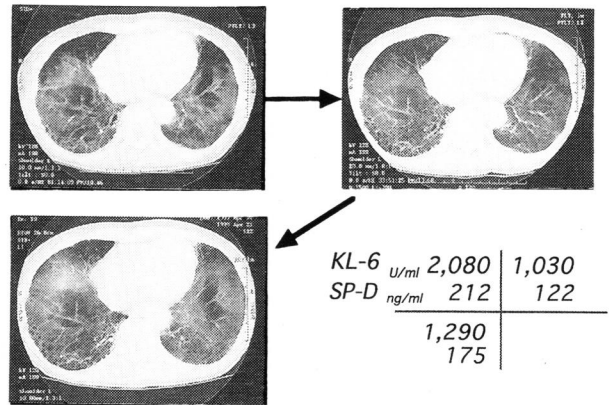


図6 SLE患者の間質性肺炎と血清KL-6とSP-D

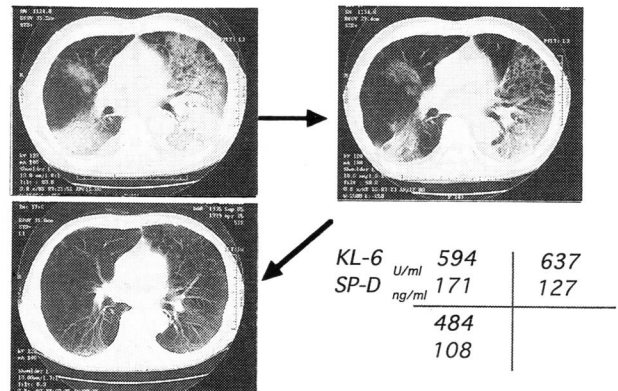


図7 皮膚筋炎患者の間質性肺炎と血清KL-6とSP-D

清KL-6はRA176+/-84(mean+/-SD)U/ml、SJS175+/-65、RA+SJS175+/-65、SLE406+/-164、SSC420+/-88、PM/DM560+/-98、MCTD508+/-106、PA186+/-54であった。SSC、PM/DMおよびMCTD例ではRA、SJS、RA+SJS、PA例に比較して有意に高値(それぞれP<0.02、P<0.02、P<0.05)であった。また血清SP-DはRA61+/-22(mean+/-SD)ng/ml、JS68+/-31、RA+SJS72+/-28、SLE92+/-49、SC108+/-46、PM/DM212+/-106、MCTD160+/-58、PA56+/-30であった。PM/DMおよびMCTD例ではRA、SJS、RA

+SJS、SLE、SSC、PA 例に比較して有意に高値（それぞれ $P < 0.02$ 、 $P < 0.05$ ）であった。

（5）間質性肺炎の有無による血清 KL-6、SP-D について

間質性肺炎のある症例（IP+群）（RA 6 例、SJS 3 例、RA+SJS 2 例、SLE 3 例、SSC 3 例、PM/DM 3 例、MCTD 2 例）と間質性肺炎のない症例（IP-群）または肺線維症となって治癒した症例（IP+/-群）について比較検討した。図 5 に示すように IP+群は IP-群に対して有意に KL-6 および SP-D ともに高値であったが（ $P < 0.001$ ）、IP+/-群との間には有意差はなかった。

（6）間質性肺炎を併発した膠原病患者の胸部 CT 所見と血清 KL-6、SP-D について

図 6 に SLE 患者、図 7 に皮膚筋炎患者の間質性肺炎の胸部 CT 所見と血清 KL-6、SP-D を対比して示した。両疾患に合併した間質性肺炎が治療（ステロイドホルモン大量療法など）により臨床症状および胸部 CT 所見の改善にともなって KL-6、SP-D が正常化または低下した。

考 察

血清で検出される KL-6 と SP-D は肺胞内にいったん放出された KL-6 と SP-D が血液中に流入したものが測定されている。したがって血清 KL-6 と SP-D が相関は示さなかった理由として以下の可能性が考えられた。KL-6 と SP-D の血清中への移行が分子量の違いや肺胞基底膜の透過性によって異なっていた可能性がまず考えられた。さらに膠原病各疾患によってそれぞれの生成量が一例ずつことなっている可能性や炎症にともなって KL-6 と SP-D がある時間差で生成されていた可能性も考えられた。血清 KL-6 と SP-D は年齢、喫煙の有無により有意差を認めず、血清 KL-6 は間質性肺炎を併発しやすい SSC、PM/DM、MCTD 例で他の疾患に比して有意に高値をとり、血清 SP-D は PM/DM、MCTD

例で高値をとっていたことから間質性肺炎の有無により影響を受ける可能性が考えられた。そこで胸部 CT 上明かに間質性肺炎のある症例を選択し、間質性肺炎の無い症例群と比較したところ、血清 KL-6 および SP-D ともに有意に高値をとっていた。したがって血清 KL-6 と SP-D は間質性肺炎の血清マーカーとして有用と考えられた。しかし治療により間質性肺炎が軽快した時期の血清 KL-6 と SP-D は間質性肺炎の活動期と比較して有意に低下はしていなかった。間質性肺炎を併発した症例を長期にわたって検討していないため明らかではないが、血清 KL-6 および SP-D は間質性肺炎の短期的な予後の指標としては使用できないと考えられた。しかし症例によっては短期間の間に間質性肺炎の軽快とともに両測定値が低下しており予後の推測に有用な症例が存在すると考えられた。

結 論

血清 KL-6、SP-D は膠原病患者に併発した間質性肺炎の診断に大変有用であった。またステロイドホルモンなどによる治療前後の血清 KL-6、SP-D 値は胸部 CT による間質性肺炎の活動時期と非活動時期の短期的評価では有意差はなかった。しかし症例によっては KL-6、SP-D が疾患の予後を見る上で有用と考えられた。

文 献

- 1) Kohno N et al: New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. : sialated carbohydrate antigen KL-6. Chest 96: 68-73, 1989
- 2) Honda Y et al: Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152: 1860-1866, 1995

KL-6 and SP-D in sera from patients suffering from collagen diseases with or without interstitial pneumonitis

Katsunori OHNISHI, Jun-ichi ISHIDA, Izumi YASUDA, Kazuo TAKAOKA
Yuri ONO, Shin AOKI, Shigemi HIYAMA, Chihiro SEKIYA
Department of Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

We analyzed KL-6 and SP-D in sera from patients suffering from collagen diseases to examine whether these parameters were predictive of interstitial pneumonitis and outcomes of interstitial pneumonitis. The titers of KL-6 and SP-D were not influenced by age and smoking. KL-6 and SP-D revealed significantly higher titers in patients with interstitial pneumonitis than those in patients without interstitial pneumonitis. After treating interstitial pneumonitis, KL-6 and SP-D were gradually decreased. However, those parameters did not reach the levels which were significantly lower than those in patients with active interstitial pneumonitis. We addressed that KL-6 and SP-D are useful parameters of active interstitial pneumonitis but are not useful predictors of their outcomes.
