

血清 KL-6 が高値を示した放射線肺臓炎の 1 例

中島 正光, 吉田耕一郎, 二木 芳人, 真鍋 俊明*, 松島 敏春

症例は65歳男性。1993年1月、咳、咽頭部の痛のため近医を受診、胸部X線写真を撮影したところ、結節陰影が認められたため呼吸器内科に入院となった。入院後、病理組織学的に扁平上皮癌と診断され、CDDP、VDS、MMCの経静脈的投与と、その後の肺癌原発巣に対する放射線療法(55Gy)を施行し、Partial responseを得た。しかし、退院後25日目から、発熱、呼吸困難、両側全肺野にわたるスリガラス状陰影を認め、放射線肺臓炎と診断され、再度入院となった。入院後メチルプレドニゾンによるパルス療法、免疫抑制剤の投与が行われたが、呼吸状態は増悪し、死亡した。本症例において肺胞II型上皮から主に産生、分泌されると考えられている糖蛋白抗原であるKL-6が高値を示し、さらに臨床症状、他の検査データに一致して変動した。

(平成9年9月30日受理)

A Case of Radiation Pneumonitis Associated with High Serum KL-6 Levels

Masamitsu NAKAJIMA, Kouichirou YOSHIDA, Yoshihito NIKI, Toshiaki MANABE* and Toshiharu MATSUSHIMA

A 65-year-old man was admitted to our hospital in January 1992 for chemotherapy and radiation therapy against primary lung cancer, which was diagnosed as a squamous cell carcinoma by a transbronchial lung biopsy. The lung tumor was decreased in size and he was discharged in May 1993. Twenty-five days after discharge, he experienced fever and dyspnea, and was readmitted to our hospital. His chest x-ray and laboratory data suggested that he had radiation pneumonitis and his serum KL-6 level was high. Despite the treatment with methylprednisolone, prednisolone and cyclophosphamide, his serum KL-6 levels rapidly increased and correlated with his serum LDH levels and reversely correlated with the levels of PaO₂ and opacities on chest x-ray films. An autopsy revealed a diffuse alveolar damage with proliferated type II pneumocytes, which was consistent with radiation pneumonitis, but was not associated with any infectious lesions. The findings in this case suggest that the serum KL-6 could be consistently high and that KL-6 levels could be a useful monitoring marker for radiation pneumonitis. (Accepted on September 30, 1997) *Kawasaki Igakkaishi* 23(2):121-126, 1997

Key Words ① KL-6 ② Radiation pneumonitis ③ Pulmonary fibrosis
④ Pulmonary Type II pneumocyte

はじめに

KL-6は糖蛋白抗原でMUC-1に分類されている¹⁾。当初腫瘍マーカーとして検討されていたが、その後、肺線維症の診断における有用性が見いだされるようになった。現在、肺線維症^{2)~5)}以外にも肺サルコイドーシス³⁾、薬剤性肺臓炎^{6),7)}、過敏性肺臓炎⁸⁾など多くの疾患において血清中で高値となることが報告されている。今回、私達は血清KL-6が高値を示した放射線肺臓炎を経験した。血清KL-6の有用性について考察した。

症 例：65歳，男性

主 訴：発熱，呼吸困難

既往歴：1993年1月から5月まで肺癌（扁平上皮癌）にて川崎医大呼吸器内科にて入院治療。

家族歴：特記することなし。

生活歴：日本酒2～3合/日（約24年），喫煙30本/40年（3年前より禁煙）

職業歴：公務員，粉塵暴露の可能性のある仕事に従事したことはない。

現病歴：1993年1月に発熱，咳が続くため近医を受診，胸部X線写真で結節陰影を認めたため，当科に入院となった。入院後，経気管支肺生検にて扁平上皮癌を認め，原発性肺癌と診断した。Cisplatin (CDDP)，Mitomycin (MMC)，Vindesine sulfate (VDS)の経静脈的投与とその後，3月から4月にわたり放射線療法（55Gy）を施行し，Partial responseを得た。しかし，退院後25日目から，発熱・労作時の呼吸困難，胸部X線写真上，両側肺野のびまん性陰影を認めたため，再度入院となった。

入院時現症：身長158cm，体重74.8kg，体温37.4℃，呼吸数24回/分，脈拍102/分・整，血圧134/102mmHg，チアノーゼ，貧血，黄疸は認められなかった。胸部聴診にて両肺底部に吸

気時の fine crackle を聴取した。腹部に異常なく，浮腫は認められなかった。神経学的に異常所見は認められなかった。全身リンパ節の腫大は触知しなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：白血球数7,700/ μ l (N. band 7%，N. seg. 72%，Eo. 1%，Ly. 10%，Mo. 10%)，赤沈（1時間値）150 mm，CRP 13.6mg/dlと炎症反応を認めた。LDH（基準値：49-92IU/l）は216IU/lと上昇しており，さらに血清中KL-6は960U/ml（基準値：500U/ml以下）と高値を示した。IgEは20IU/lと基準値以内であった。動脈血ガス分析では室内気でpH7.52，PaO₂ 36.7mmHg，PaCO₂ 27.7mmHgと明らかな低酸素血症，低炭酸ガス血症を認めた。血清 *Mycoplasma pneumoniae*，*Chlamydia psittaci*，*Chlamydia pneumoniae* 抗体価は陰性で，喀痰から有意な病原菌は分離されなかった。尿中CytomegalovirusのPCR (DNA)は陰性であった。tumor markerではCEA，CA19-9，SCC，NSEなど正常範囲内であった。心電図には異常

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		Blood Chemistry	
WBC	7,700/ μ l	TP	7.0 g/dl
N. band	7%	Alb	3.1 g/dl
N. Seg.	72%	BUN	19 mg/dl
Lympho.	10%	Crn	1.2 mg/dl
Mono.	10%	GPT	19 IU/l
Eosino.	1%	GOT	20 IU/l
Baso.	0%	LDH	216 IU/l
RBC	285 × 10 ⁴ / μ l	γ GTP	87 IU/l
Hb	9.6 g/dl	AlP	88 IU/l
Ht	28.8%	Mineral	
Platelet	27.4/ μ l	Na	139 mEq/l
ESR	150 mm/hr	K	4.1 mEq/l
Serology		Cl	96 mEq/l
CRP	13.6 mg/dl	Arterial blood gas	
KL-6	1481 U/ml	pH	7.52
IgE	20 IU/l	PaO ₂	36.7 mmHg
<i>Chlamydia</i>		PaCO ₂	27.7 mmHg
<i>psittaci</i> Ab.	negative	BE	+2.3 mEq/l
<i>pneumoniae</i> Ab.	negative	Tumor marker	
<i>Mycoplasma Pneumoniae</i> Ab.		CEA	2.2 ng/ml
CF<1:4, HA<1:20		CA19-9	<6 U/ml
Urine		SCC	0.8 ng/ml
Cytomegalovirus DNA (PCR)		NSE	9.2 ng/ml
	negative		

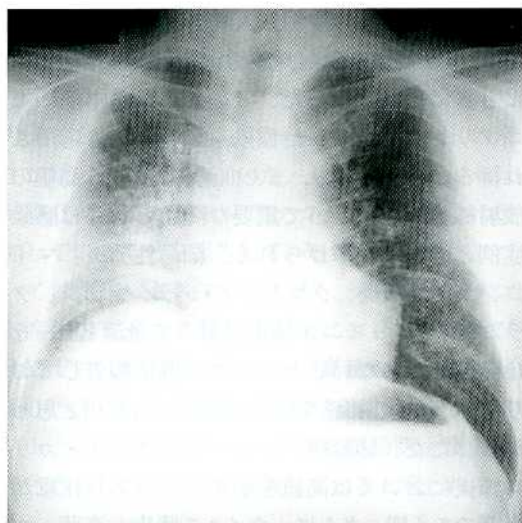


Fig. 1. A chest x-ray film revealing air space consolidation in the radiated part of the right lung, and showing diffuse opacities with linear and reticulonodular patterns in both lungs.

所見は認められなかった。

入院時胸部X線写真(Fig. 1)：入院時胸部X線写真では右肺野の含気の減少のほか、右優位で、肺門側優位の両側びまん性斑状、網状線状および粒状陰影が認められた。

入院後経過(Fig. 2)：入院後、放射線肺炎と診断し、抗菌薬の投与とともに methylprednisolone 1gの4日間の投与、その後の prednisolone 60mgの経口投与を行った。しかし、呼吸不全、異常陰影は増悪したので、さらに Cyclophosphamide 50mg/日の投与を追加したが、効果無く、低酸素血症は増悪した。この時点で血清KL-6は入院時よりさらに高値を示し3,256U/mlとなり、6月17日、呼吸不全にて死亡した。

肺のみの Necropsy の許可が得られ、病理所見は肺胞腔内のびまん性の線維化巣が認められ

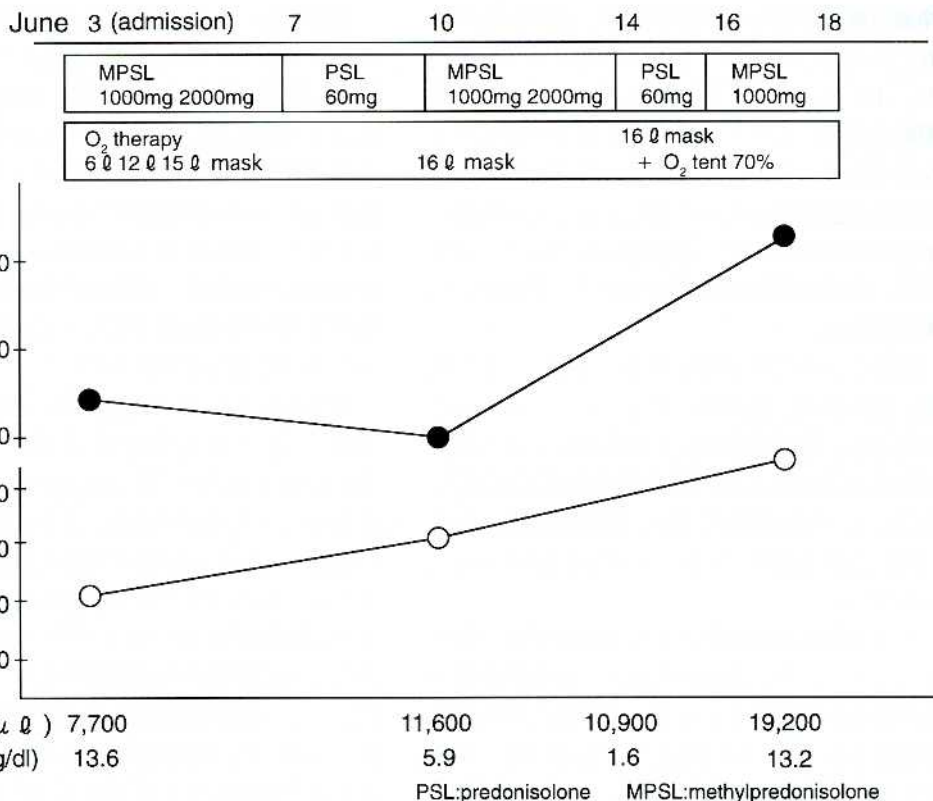


Fig. 2. Clinical course, serum KL-6 levels and serum LDH levels

た。また、膜様の線維化巣、肺胞腔内にマクロファージの出現を認めた。肺胞II型上皮の腫大、増生も認められた。これらは organized diffuse alveolar damage の像であった。ウイルス感染を疑う封入体、巨細胞は認められなかった。さらに、細菌、真菌、ニューモシスチス・カリニ感染を思わせる組織像も見られなかった。

考 察

放射線肺臓炎の中には照射部位以外の肺野に病変が広範囲に出現する型がある。これには過敏性免疫反応が関与していると考えられている。その根拠は以下のような報告による^{9)~13)}。1) 照射終了から発症までの期間が長いこと、2) 病変が非照射野、また非照射の対側肺などにも発症すること、3) 非照射野部位の組織、肺胞洗浄液の検討ではリンパ球の増加、浸潤が認められ、このリンパ球は T cell と報告されていること、4) ステロイドの効果があること、5) 非照射の対側にもガリウムの取り込みがあることなどである。しかし、これらの報告にみられるように過敏性反応により発症すると言う仮説があるにもかかわらず、本症例のようにステロイド剤、免疫抑制剤の効果が少ない、予後が悪い場合がある。

診断について特異的な検査法はなく、主に病歴、臨床症状、検査データなどにより診断が行われるが、鑑別疾患としては感染症、また腫瘍の再発が重要である。検査法は胸部 X 線写真、胸部 CT、動脈血酸素分圧、肺機能検査、血清 CRP、血清 LDH、⁶⁷Ga シンチなどが行われることが多い。

そこで私達は本症例において肺線維症、肺サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、薬剤性肺臓炎などで高値を示すとされている糖蛋白抗原である血清 KL-6^{2)~7)} を測定した。血清 KL-6 値は LDH と同様に高値となり、胸部 X 線写真、また動脈血酸素分圧と関連して高値となった。Hamada らは放射線肺臓炎において血清 LDH より血清 KL-6 の方が感度が高いことを報告し

ている¹⁴⁾。我々の症例も入院当初から血清中で KL-6 が高値を示し、放射線肺臓炎の増悪と共にさらに高値となった。このことから本症のモニタリング、さらに治療効果の判定にも応用され得ると考えられる。また血清、KL-6 高値の放射線肺臓炎にとって重要な問題としては感染症例との鑑別が挙げられる。細菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア・シッタシ肺炎、クラミジア・ニューモニエ肺炎において血清 KL-6 は高値とならないことを我々は既に報告しており⁹⁾、これらの肺感染症との鑑別にも有用と思われる。ただ、肺結核、ニューモシスチス・カリニ肺炎においては高値を示すことがあり注意が必要である¹⁵⁾。さらに、ウイルス感染、真菌、ニューモシスチス・カリニ肺炎など、他の多くの肺感染症においては KL-6 動態の検討が少なく今後の問題と考えられる。

血清 KL-6 の産生は主に肺胞II型上皮と考えられている。既に私達が報告している検討結果でも肺胞II型上皮から KL-6 が産生されていることを強く示していた。すなわち、肺線維症で肺胞II型上皮の増生のないパラコート肺では血清 KL-6 は基準値内であり⁴⁾、さらに肺線維症がなく、肺胞II型上皮のサーファクタントを含む糖蛋白の増生、分泌の亢進が起こっている肺胞蛋白症例で血清中 KL-6 が著明な高値を示している事などである^{16)~17)}。

放射線肺臓炎において血清 KL-6 が高値となる機序については未だ報告も少なく、さらなる検討が必要であるが、幾つかの推測ができる。本症例のような非照射部位、さらに対側まで病変が拡大する放射線肺臓炎の発症の機序として、血管内皮、肺胞II型上皮、肺胞I型上皮、気管支上皮の障害が知られている^{12)~13)}。さらに損傷を受けたこれら細胞成分が抗原となり、抗体産生が起こり、一種の過敏性肺臓炎が生じるとも言われている^{9)~13)}。放射線肺臓炎における KL-6 の産生は①肺胞I型上皮の障害に引き続く肺胞II型上皮の増生に伴う場合②免疫学的機序により、肺胞II型上皮が刺激され血清 KL-6 が高値となる場合、さらに③この両方による場合がある

と推測される。

さらに、放射線肺炎において肺胞II型上皮から産生されるサーファクタントの動態について考えると、従来本症ではサーファクタントの産生が減少するとされていた。しかし、Grossらは肺胞II型上皮からサーファクタントの産生は増加していることを報告している¹⁸⁾。この機序については明確にされていないが、サーファクタント産生の亢進する肺胞蛋白症において血清及びBALF中で著明なKL-6が高値となる事実があり¹⁶⁾、これらの結果はKL-6がサーファクタントと同じ機構により、肺胞II型肺胞上皮より産生されていることを示唆していると思われる。

ま と め

両側全肺野にわたる広範な放射線肺臓炎が時にステロイド療法に反応なく、呼吸不全に至ることがある。このような場合には感染症との鑑別が重要となってくるが、鑑別に血清KL-6の測定が有用と考えられた。また、今後KL-6が放射線肺臓炎において経過のモニタリング、また治療効果判定などに応用され得ると考えられた。今後さらに検討する必要がある。

稿を終えるに当たり、ご助言を頂いた川崎医療福祉大学副島林造先生、川崎医科大学呼吸器内科高谷麻里子氏に深謝致します。

文 献

- 1) Kohno N, Inoue Y, Hamada H, Fujioka S, Fujino S, Yokoyama A, Hiwada K, Ueda N, Akiyama M : Difference in sero-diagnostic values among KL-6-associated mucins classified as cluster 9. *Int J Cancer* (S) 8 : 81-83, 1994
- 2) Kohno N, Koizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M : New serum indicator of interstitial pneumonitis activity : sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 96 : 68-73, 1989
- 3) Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, Inoue Y, Yokoyama A, Hamada H, Fujioka S, Hiwada K : KL-6, a mucin-like glycoprotein in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 148 : 637-642, 1993
- 4) Nakajima M, Yoshida Y, Miyashita N, Nagatomo K, Niki Y, Soejima R, Manabe T : Correlation between KL-6 positive type II pneumocytes and serum KL-6 levels in pulmonary fibroses. *Am Rev Respir Disease* 87 : A72, 1995
- 5) 北村 論, 日和田邦夫, 小林 淳, 河野修典, 河合 忠, 佐藤篤彦, 粕川禮司, 川上義和, 安藤正幸, 中田紘一郎, 井上洋西, 伊藤幸治, 松島敏春, 小倉 剛, 荒川正昭, 山木戸道郎 : ED046による間質性肺炎症例の血清KL-6値の検討. *日胸疾会誌* 34 : 639-645, 1996
- 6) Nakajima M, Manabe T, Miyashita N, Kobashi Y, Kishimoto T, Niki Y, Matsushima T : High serum KL-6 level in Drug-induced pneumonia : An adjunct in differentiation from other pneumonias. *Am J Crit Care Med* 153 : A731, 1996
- 7) 中島正光, 真鍋俊明, 見手倉久治, 橋口浩二, 二木芳人, 松島敏春 : 血清KL-6が高値を示し、病勢に一致し変動した薬剤性肺炎の1例. *日胸疾会誌* 36 : 813-817, 1997
- 8) 小林 淳, 塚越正章, 萩原真一, 北村 論, 広田紀男, 斉藤 健 : 間質性肺炎のマーカーKL-6値を追跡しえた夏型過敏性肺臓炎の1例. *日胸疾会誌* 34 : 837-842, 1996
- 9) Gibson PG, Bryant DH, Morgan GW, Yeates M, Fernandez V, Penny R, Breit SN : Radiation-induced lung injury : a hypersensitivity pneumonitis? *Ann Intern Med* 15 : 288-91, 1988
- 10) Roswit B, White DC : Severe radiation injuries of the lung. *Am J Roentgenol* 129 : 127-36, 1977
- 11) Gross NJ : Surfactant subtypes in experimental lung damage : radiation pneumonitis. *Am J*

- Physiol260 : L302-310, 1991
- 12) Roberts CM, Foulcher E, Z Saunders JJ, Bryant DH, Freund J, Cairns D, Penny R, Morgan GW, Breit SN : Radiation pneumonitis : a possible lymphocytemediated hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 118 : 696-701, 1993
 - 13) Gross NJ : Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 86 : 81-89, 1972
 - 14) Hamada H, Kohno N, Akiyama M, Hiwada K : Monitoring of serum KL-6 antigen in a patient with radiation pneumonia. *Chest* 101 : 858-860, 1992
 - 15) Inoue Y, Nishimura K, Shiode M, Akutsu H, Hamada H, Fujioka S, Fujino S, Yokoyama A, Kohno N, Hiwada K : Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 76 : 230-233, 1995
 - 16) Nakajima M, Manabe T, Niki Y, Matsushima T : Serum KL-6 as a monitoring marker in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* (in press)
 - 17) 中島正光, 玉田貞夫, 吉田耕一郎, 杉村 悟, 沖本二郎, 二木芳人, 真鍋俊明, 副島林造 : 肺胞洗浄液中複数の腫瘍マーカーが高値を示した肺胞蛋白症の1例. *日胸疾会誌* 32 : 1109-1113, 1994
 - 18) Gross MJ, Narine KR : Experimental radiation pneumonitis. Corticosteroids increase the replicative activity of alveolar type 2 cells. *Radiat Res* 115 : 543-549, 1988