

放射線肺炎における血清 KL-6 , SP-D の有用性の検討

雑賀良典^{1,2}・土井健司^{1,2}・三崎敏正^{1,3}・

辰巳智章¹・小森 剛¹・榎林 勇¹

要旨 **目的・方法** . 大阪医科大学放射線科における肺癌を中心とする胸部への放射線治療施行症例に対して血清 KL-6 , SP-D を測定し , 同時期に施行した胸部単純写真 , 胸部 CT と比較し , 放射線肺炎における血清 KL-6 , SP-D の有用性について検討した . **結果** . 放射線肺炎の診断における血清 KL-6 , SP-D の sensitivity はそれぞれ 68.2% , 70.0% , specificity は 86.6% , 80.0% , accuracy は 82.0% , 77.8% であった . 病変の範囲 , 活動性と血清 KL-6 値の関係については , 照射野外に及ぶものは照射野内に限局するものより高値を呈し , 陳旧性のもは活動性のもより低値を呈する傾向があった . 経時的に血清 KL-6 , SP-D を測定し得た放射線肺炎発生例についての検討では , KL-6 は画像上の発見より遅れて上昇する傾向があったが , SP-D はそれ以前に上昇するものが多かった . また , 発生例における照射前と照射直後の値の比較では , SP-D で有意な上昇が見られた . **結論** . 血清 KL-6 , SP-D とともに , 放射線肺炎の診断における感度 , 特異度は満足のものであった . 血清 KL-6 は病変の範囲 , 活動性と相関が見られた . 血清 SP-D は早期発見の一助となり得ることが示唆された . (肺癌 . 2004;44:11-17)

索引用語 血清 KL-6 , 血清 SP-D , 放射線肺炎 , 放射線治療 , 肺癌

Usefulness of Serum KL-6 and SP-D in the Diagnosis of Radiation Pneumonitis

Yoshinori Saika^{1,2}; Kenji Doi^{1,2}; Toshimasa Misaki^{1,3};

Tomoaki Tatsumi¹; Tsuyoshi Komori¹; Isamu Narabayashi¹

ABSTRACT **Objective.** To investigate the usefulness of serum KL-6 and SP-D in the diagnosis of radiation pneumonitis. **Methods.** We measured serum KL-6 and SP-D in patients undergoing radiation therapy of the chest, primarily for lung cancer, in the Department of Radiology, Osaka Medical College and compared the results with the findings on plain chest X-ray films and thoracic computed tomography conducted at the same time. **Results.** The sensitivity of serum KL-6 and SP-D for diagnosing radiation pneumonitis were 68.2% and 70.0%, respectively, the specificity were 86.6% and 80.0%, and the accuracy were 82.0% and 77.8%. Examination of the relationship between lesion extent and activity and serum KL-6 showed that serum KL-6 values were higher when the lesion extended beyond the irradiation field than when the lesion was confined to within the irradiation field and that the value tended to be lower for old lesions than for active lesions. In patients with radiation pneumonitis in whom serum KL-6 and SP-D could be measured over time, KL-6 tended to increase after the lesion was discovered by imaging, whereas SP-D increased prior to this in many cases. Examination of the comparison between before radiotherapy and just after radiotherapy in the patients with radiation pneumonitis showed that SP-D had a consistent tendency to increase. **Conclusion.** Both serum KL-6 and SP-D

¹ 大阪医科大学放射線科 ; ² 現 京阪奈病院放射線科 ; ³ 現 枚方市民病院放射線科 .

別刷請求先 : 雑賀良典 , 京阪奈病院放射線科 , 〒573-0153 大阪府枚方市藤阪東町 1-2-1 .

¹ Department of Radiology, Osaka Medical College, Japan; ² Dr Saika and Dr Doi are now with the Department of Radiology, Keihanna Hospital, Japan; ³ Dr Misaki is now with the Department of

Radiology, Hirakata City Hospital, Japan.

Reprints: Yoshinori Saika, Department of Radiology, Keihanna Hospital, 1-2-1 Fujisakahigashi-machi, Hirakata-shi, Osaka 573-0153, Japan.

Received February 20, 2003; accepted November 27, 2003.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

had a satisfactory degree of sensitivity and specificity for diagnosing radiation pneumonitis. Serum KL-6 correlated with the extent and activity of the lesions. The results suggested that serum SP-D may be helpful for the early detection of radiation pneumonitis. (*JJLC*. 2004;44:11-17)

KEY WORDS Serum KL-6, Serum SP-D, Radiation pneumonitis, Radiation therapy, Lung cancer

はじめに

KL-6 は主に肺胞 II 型細胞から産生される高分子糖蛋白, SP-D は肺胞 II 型細胞およびクララ細胞から産生されるアポ蛋白で, 間質性肺炎で高値を呈することが知られており, その診断や活動性のモニタリング等に有用とされている血清マーカーである。

放射線肺炎は, 肺癌を中心とした胸部悪性腫瘍の放射線治療中にしばしば併発し, 時として重篤で致死的な経過をたどることがあり, その早期発見と迅速な治療のため, 簡便かつ鋭敏な血清マーカーが必要とされる。

今回, 我々は肺癌を中心とする胸部への放射線治療施行症例に対して可能な限り頻回に血清 KL-6 および SP-D を測定し, 同時期に撮像した胸部単純写真, 胸部 CT と比較し, 放射線肺炎の診断における有用性について検討したのでこれを報告する。

対象と方法

大阪医科大学附属病院放射線科にて, 肺癌およびその他の悪性腫瘍に対して胸部への放射線治療施行中, 施行後の症例で, 平成 11 年 3 月から平成 13 年 5 月に血清 KL-6, SP-D を測定した症例を対象とした。

放射線肺炎の診断は胸部単純写真もしくは胸部 CT にて行い, 照射前に認めなかった陰影が照射野にほぼ一致して認められた場合, 放射線肺炎と診断した。また, 陰影が照射野外に及んだ場合, 臨床所見, 各種抗体検査, 喀痰検査等にて細菌性肺炎, 異型肺炎, サイトメガロウイルス肺炎, カリニ肺炎等を除外した後, 放射線肺炎と診断した。

照射前の画像にて何らかの間質性陰影を認めた症例は除外した。

対象内訳は原発性肺癌 76 例 (扁平上皮癌 33 例, 腺癌 15 例, 小細胞癌 22 例, 大細胞癌 3 例, 腺扁平上皮癌 1 例, 分類不能癌 2 例), 転移性肺癌 3 例, 食道癌 6 例, 縦隔腫瘍 4 例 (悪性リンパ腫 2 例, 浸潤性胸腺腫 1 例, 未分化胚細胞腫 1 例) の計 89 例である。

年齢は 22 歳から 83 歳, 平均 63.8 歳, 性別は男性 72 例, 女性 17 例, 放射線照射線量は 8 Gy から 68 Gy, 平均 54.08 Gy, 化学療法を併用した症例は, 照射前が 11 例, 照射期間中が 39 例, 照射前および照射期間中が 3 例, 合計 53 例, 併用しなかった症例は 36 例であった (Table 1)。

1) 血清 KL-6, SP-D を照射前から照射後 2 ヶ月以上測定したものがそれぞれ 19 例, 7 例, 照射前から照射終了直後まで測定したものが 63 例, 35 例, 照射終了直後から 2 ヶ月以上測定したものが 2 例, 2 例, 放射線肺炎発生直後から測定したものが 5 例, 1 例, 以上 89 例, 45 例について, 放射線肺炎の発生の有無と血清 KL-6, SP-D 値の関係について検討した。

放射線肺炎発生例は画像上の発見後 2 週間以内におけるピーク値を, 非発生例は経過中のピーク値を採用し, カットオフ値は, KL-6 が 500 U/ml, SP-D が 110 ng/ml とした。

2) 前記の血清 KL-6 を測定した 89 例に, 放射線肺炎発生後 6 ヶ月以上経過し, 収縮性変化をきたしている陳旧性の症例 6 例 (原発性肺癌 4 例, 縦隔悪性リンパ腫 2 例) を加えた 95 例を, 放射線肺炎の範囲, 活動性により次の 4 つのパターンに分類した。

Type 0: 画像上放射線肺炎を認めない。

Type 1: 放射線肺炎が照射野内に限局している。

Type 2: 放射線肺炎が照射野外に及ぶ。

Type 3: 放射線肺炎発生後 6 ヶ月以上経過した陳旧性のもの。

Table 1. Comparison between patients with radiation pneumonitis and patients without radiation pneumonitis

	Radiation pneumonitis (+)	Radiation pneumonitis (-)	p-value
Number of patients	22	67	
Age	65.6 ± 10.3	63.4 ± 10.2	NS
Male/female	15/7	57/10	NS
Chemotherapy	16	37	NS
Total dose	53.2 ± 12.9	54.3 ± 7.0	NS

Table 2. Relationship between occurrence of radiation pneumonitis and serum KL-6

Serum KL-6	Radiation pneumonitis	
	(-)	(+)
Under 500 U/ml	58	7
Over 500 U/ml	9	15

Sensitivity: 68.2%; Specificity: 86.6%; Accuracy: 82.0%.

Table 3. Relationship between occurrence of radiation pneumonitis and serum SP-D

Serum SP-D	Radiation pneumonitis	
	(-)	(+)
Under 110 ng/ml	28	3
Over 110 ng/ml	7	7

Sensitivity: 70.0%; Specificity: 80.0%; Accuracy: 77.8%.

以上4つのパターンについて、放射線肺炎の範囲と血清KL-6値の関係についてType 0, Type 1, Type 2の3群を、放射線肺炎の活動性と血清KL-6の関係についてType 0, Type 1, Type 3の3群を比較検討した。

3) 放射線肺炎発生前から発生後にかけて経時的に血清KL-6, SP-Dを測定し得た放射線肺炎発生日15例, 7例について、画像上の発見時期と血清KL-6, SP-D値の上昇時期の関係について検討した。

4) 放射線照射前から照射終了直後まで血清KL-6, SP-Dを測定し得た放射線肺炎発生日16例, 8例, 非発生日60例, 34例について、照射前と照射終了直後の値を比較検討した。

この時、放射線肺炎が照射期間中に発生したものについては、画像上の発見より1週間以上前の値と照射前の値を比較した。

統計学的有意差検定はKruskal-Wallis test, Wilcoxon signed rank testを用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結果

1) 放射線肺炎の発生の有無と血清KL-6, SP-D値の関係 (Table 2, 3)

血清KL-6のカットオフ値を500 U/mlと設定すると、放射線肺炎発生日22例中血清KL-6値が500 U/ml未満のものが7例、以上のものが15例、放射線肺炎非発生日67例中血清KL-6値が500 U/ml未満のものが58例、以上のものが9例で、sensitivity 68.2%, specificity 86.6%, accuracy 82.0%であった。

血清SP-Dのカットオフ値を110 ng/mlと設定すると、放射線肺炎発生日10例中血清SP-D値が110 ng/ml

Table 4. Relationship between extent and activity of radiation pneumonitis and serum KL-6

	No. of cases	Serum KL-6 (mean \pm SD U/ml)
Type 0	67	516.4 \pm 693.3
Type 1	17	561.3 \pm 326.4
Type 2	5	1237.2 \pm 992.5
Type 3	6	481.8 \pm 158.1

Type 0	Type 0
Type 1	$p < 0.01$ Type 1
Type 2	$p < 0.01$ Type 3

未満のものが3例、以上のものが7例、放射線肺炎非発生日35例中血清SP-D値が110 ng/ml未満のものが28例、以上のものが7例で、sensitivity 70.0%, specificity 80.0%, accuracy 77.8%であった。

観察期間中のKL-6の最小, 最大, 中間値は発生日では492.9 U/ml, 817.1 U/ml, 655.0 U/ml, 非発生日では339.1 U/ml, 506.0 U/ml, 422.5 U/ml, SP-Dの最小, 最大, 中間値は発生日では82.58 ng/ml, 183.04 ng/ml, 132.81 ng/ml, 非発生日では71.16 ng/ml, 106.26 ng/ml, 88.71 ng/mlであった。

2) 放射線肺炎の範囲, 活動性と血清KL-6値の関係 (Table 4)

放射線肺炎の発生を認めなかったType 0の症例67例の血清KL-6値(平均 \pm 標準偏差)が516.4 \pm 693.3 U/ml, 放射線肺炎が照射野内に限局していたType 1の症例17例が561.3 \pm 326.4 U/ml, 放射線肺炎が照射野外に及んだType 2の症例5例が1237.2 \pm 992.5 U/ml, 放射線肺炎の発生日6ヶ月以上経過した陳旧性のType 3の症例6例が481.8 \pm 158.1 U/mlであった。

照射野外に及んだものは、照射野内に限局するものより高値を呈する傾向があり、陳旧性のものは活動性のものより低値を呈する傾向があった。

Type 0, Type 1, Type 2の3群間およびType 0, Type 1, Type 3の3群間にそれぞれ有意差を認めた。

3) 放射線肺炎の画像上の発見時期と血清KL-6, SP-D値の上昇時期の関係 (Figure 1, 2)

放射線肺炎発生前から発生後にかけて経時的に血清KL-6を測定し得た15例, 血清SP-Dを測定し得た7例について、画像上の発見以前にカットオフ値を超えて上昇したものが、KL-6が1例, SP-Dが3例, 画像上の発見とほぼ同時期に上昇したものが、KL-6が4例, SP-Dが2例, 画像上の発見後に上昇したものが、KL-6が6例, SP-Dが0例, 放射線肺炎発生日後も上昇しなかったものが、KL-6が4例, SP-Dが2例であった。

画像上の発見時点におけるsensitivityは、KL-6が

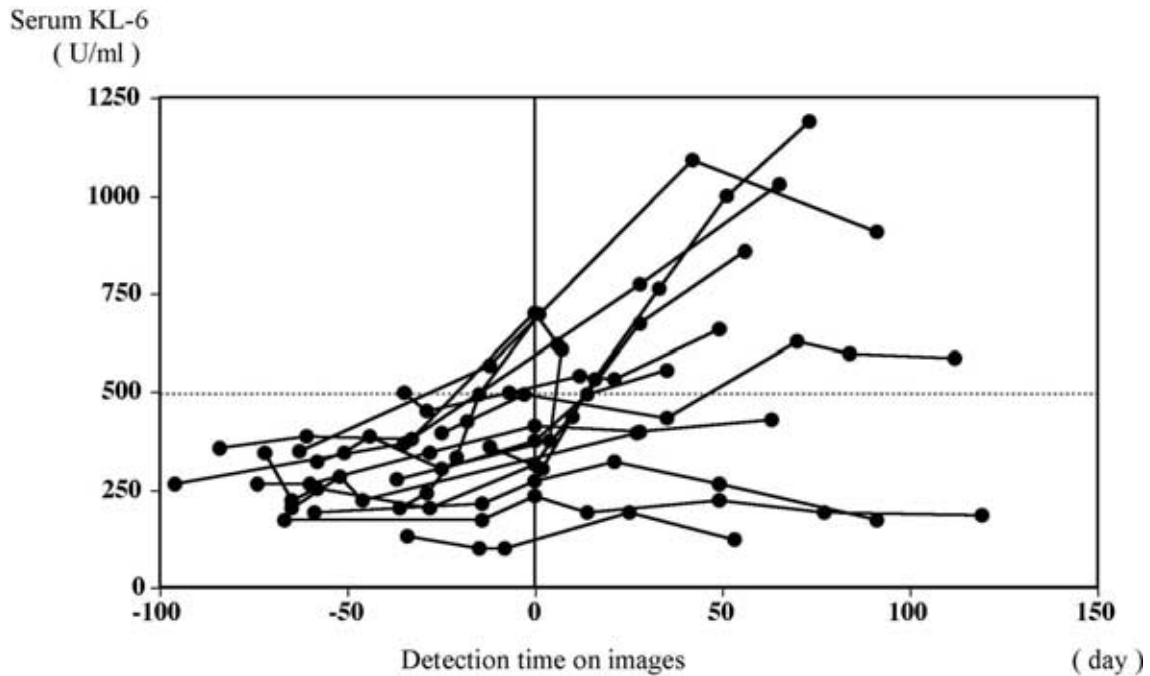


Figure 1. Relationship between detection time on images of radiation pneumonitis and serum KL-6.

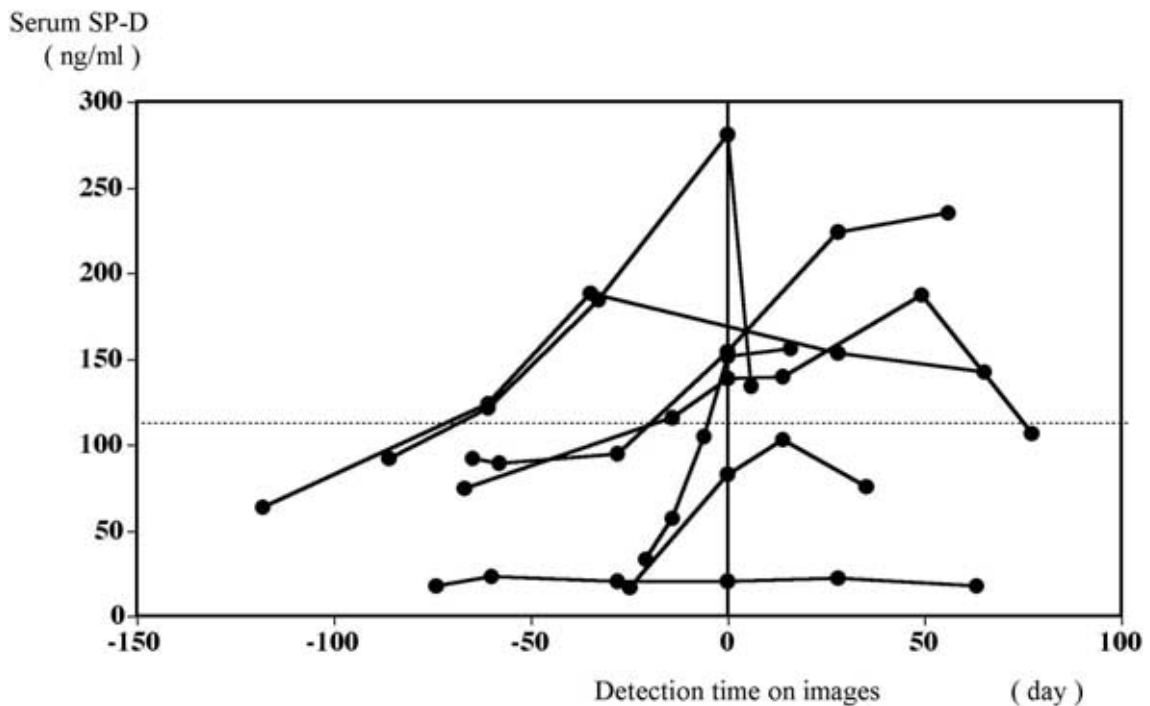


Figure 2. Relationship between detection time on images of radiation pneumonitis and serum SP-D.

33.3% , SP-D が 71.4% であった .

カットオフ値を超えていなくても , 照射前の値の 1.5 倍以上を有意な上昇とすると , sensitivity は , KL-6 が 40.0% , SP-D が 85.7% であった .

4) 血清 KL-6 , SP-D の発生例 , 非発生例における照射前の値と照射終了直後の値の関係 (Figure 3)

照射前および照射終了直後の血清 KL-6 , SP-D を測定し得た放射線肺炎発生例 16 例 , 8 例について , 照射期間

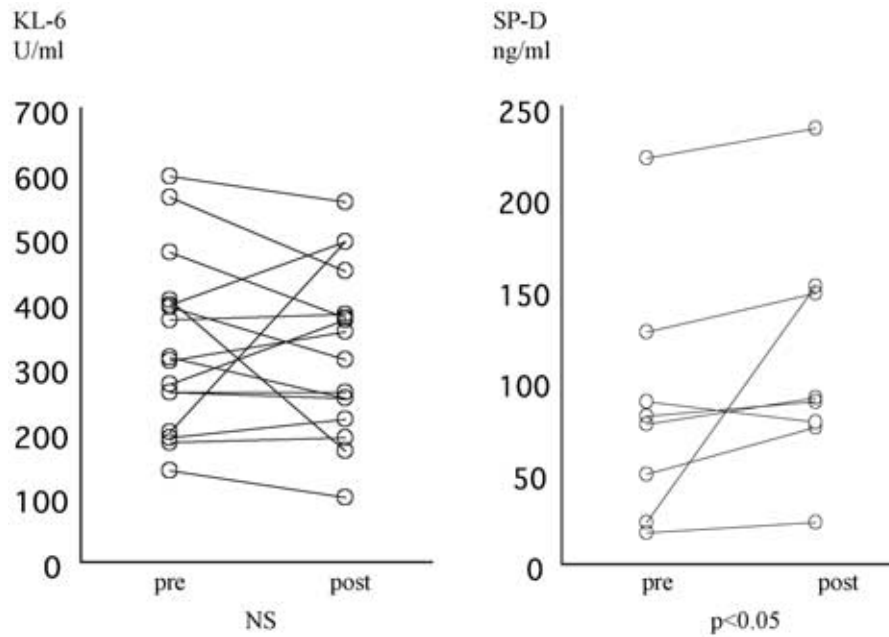


Figure 3. Serum KL-6 and SP-D concentrations at the initiation (pre) and at the completion (post) of radiotherapy in 16 and 8 patients with radiation pneumonitis.

中に発生したものが3例(28 Gy, 40 Gy, 58 Gy), 2例(40 Gy, 58 Gy), 照射終了後に発生したものが13例(3~150日後, 平均61.0日後), 6例(23~89日後, 平均59.5日後)であった。

血清 KL-6 の前値, 後値の平均±標準偏差は 334.8 ± 133.2 U/ml, 328.5 ± 129.9 U/ml, SP-D が 85.59 ± 65.88 ng/ml, 111.75 ± 65.72 ng/ml で SP-D のみ有意に上昇していた。しかし, SP-D の後値が前値の 1.5 倍以上を呈したものは 2 例のみであった。

非発生例 60 例の血清 KL-6 の前値, 後値の平均±標準偏差は 479.4 ± 632.1 , 417.6 ± 502.7 , SP-D 34 例においては 88.48 ± 71.48 ng/ml, 91.46 ± 79.93 ng/ml でいずれも有意差を認めなかった。

考 察

肺癌を中心とした胸部悪性腫瘍の放射線治療に伴う放射線肺炎の合併は, その予後を左右する重要な因子である。その病理像は, 初期には間質の浮腫, 肺胞腔内への炎症細胞浸潤, 血管内膜の肥厚に始まり, 経過とともに間質の線維化へと移行する。放射線肺炎には照射野内に限局し臨床的にあまり問題にならないものから, 照射野外に広がり重篤な経過をたどるものまで様々であり, 後者の場合, しばしばステロイド剤による治療が行われるが, 効果に乏しく予後不良なことが少なくない。したがって, 放射線肺炎の治療成績を向上させるためには, 発症早期における迅速な発見と治療が重要な鍵となる。現在,

放射線肺炎の発症を検出するのに, 乾性咳嗽, 発熱, 呼吸困難などの臨床症状, 胸部単純写真や胸部 CT などの画像所見, CRP や LDH の上昇, 動脈血ガス分析, 呼吸機能検査などが診断の一助とされているが, 特異的診断や早期診断が困難な場合が多いのが現状であり, 簡便かつ鋭敏な血清マーカーが求められている。

KL-6 は 1985 年に河野らが発見した糖蛋白抗原で, 肺細胞抗原のクラスター 9 (MUC1 ムチン) に分類される高分子蛋白であり, 主に肺胞 II 型細胞から産生される。間質性肺炎では再生肺上皮細胞が KL-6 を多量に産生することから気道被覆液中の KL-6 は増加し, さらに肺胞の炎症による血管透過性の亢進と相まって KL-6 が血液中に流入し血中濃度が上昇することが知られている。^{2,3} SP-D は肺胞 II 型細胞およびクララ細胞から産生される肺に特異的なアポ蛋白である。⁴ 肺サーファクタントとして SP-D の他に SP-A, SP-B, SP-C のサーファクタント蛋白が知られており,⁵ 特に血液中の SP-D は, SP-A とともに間質性肺炎で高値となることが明らかになっている。⁶⁻⁸

肺胞腔から間質にかけての浸出性, 炎症性変化と, これに引き続いて線維化をきたす放射線肺炎の診断においても, 河野らは, 血清 KL-6 は LDH より鋭敏な血清マーカーになり得ると報告しており,⁹ 今井らは, 血清 SP-D, SP-A が LDH, CRP, A-aDO₂ より鋭敏であると報告している。¹⁰

放射線肺炎の発生の有無と血清 KL-6, SP-D 値の関係

については、カットオフ値をそれぞれ 500 U/ml, 110 ng/ml と設定すると、それぞれ sensitivity 68.2%, 70.0%, specificity 86.6%, 80.0%, accuracy 82.0%, 77.8% と両者ともに比較的良好な結果が得られ、放射線肺炎のマーカーとして有用と考えられた。CRP は、放射線治療施行中の悪性腫瘍症例の場合、化学療法を併用していることも多く、骨髄抑制やそれに伴う感染症を併発することが少なくなく、他の要因により上昇することがあり、LDH は、肝機能障害や心筋障害、悪性リンパ腫のような原疾患があれば上昇する可能性があり、いずれも放射線肺炎に対して特異性のあるマーカーとは言えない。

その点、血清 KL-6, SP-D は、いずれも 80.0% 以上の specificity を有しており、本疾患に対して特異性の高いマーカーであると言える。

放射線肺炎非発生例で血清 KL-6 がカットオフ値を超えていた偽陽性症例は 9 例で、すべて原発性肺癌でそのうち腺癌が 3 例、扁平上皮癌が 3 例であった。7 例が放射線治療施行期間中に KL-6 値の減少が見られ、原疾患により上昇している可能性が示唆された。上皮系悪性腫瘍では、高頻度に MUC1 の過剰発現が認められ、肺腺癌では特にその発現が強く、血清 KL-6 値が異常値を示していた場合、間質性肺炎以外で留意すべき疾患として、肺腺癌、乳癌、膵癌があり、これらより頻度は低いが、扁平上皮癌においても血清値の増加を認めることがある、と言われている。¹¹ 一方、放射線肺炎非発生例で、血清 SP-D がカットオフ値を超えていたものは 7 例で、そのうち 5 例が原発性肺癌であったが、他に食道癌、悪性リンパ腫が含まれていた。放射線治療施行期間中に SP-D 値の減少が見られたのは 2 例のみで、血清 KL-6, SP-D 両者が上昇していた偽陽性は 2 例のみであった。SP-D も、肺腺癌で産生され BALF 中で高値を示すとされているが、¹² 杉本らは、肺癌症例における血清 SP-D 値の検討において、血中レベルでの有意な上昇はなかったとしている。¹³ KL-6 については、照射前に既に異常高値を呈する症例を除外することにより、さらに感度、特異度が増すものと考えられた。

放射線肺炎の病変の範囲と血清 KL-6 値の関係については、非発生例より発生例で高値を呈し、照射野内に限局するものより照射野外に広がるものがさらに高値を呈する傾向があった。Goto らは照射野外に広がる重篤な症例では診断後に上昇する傾向があったが、照射野内に限局する症例では上昇する傾向はなかった。¹⁴ としている。今回の検討では Type 0, Type 1, Type 2 の 3 群間に有意差を認め、放射線肺炎の病変の範囲と KL-6 値は相関があった。また、放射線肺炎の発生から 6 ヶ月以上経過し、既に収縮性変化をきたしているものは、活動性のあるものよりは低値であり、6 例中 4 例がカットオフ値

未満であった。Type 0, Type 1, Type 3 の 3 群間に有意差を認め、KL-6 値は放射線肺炎の活動性とも相関があった。Type 0 の平均値が Type 3 の平均値よりも高かったにもかかわらず有意差を認めたのは、Type 0 の中に原疾患のためにもともと KL-6 が著明に上昇していたものが数例含まれていたためと考えられた。

今回、照射野外に及んだものは 5 例全例ステロイド剤が投与されたが(2 例死亡)、病変が照射野内に限局しているのに臨床症状や炎症所見が強く、ステロイド剤による治療を必要とした症例が 3 例見られた。そのうち 2 例は、画像上陰影が収縮傾向を呈しているにもかかわらず、血清 KL-6 が上昇を続けており、放射線肺炎発生後の活動性のモニタリング、治療適応の決定において、画像所見に劣らない有用な指標となり得ることが示唆された。

今回、放射線肺炎が照射野外に広がった症例および陈旧性の症例において、血清 SP-D の測定ができておらず、SP-D が病変の活動性の指標となり得るかどうかが検討できなかったが、杉本らは、間質性肺炎の活動性と血清 KL-6, SP-D との関連性の検討で、KL-6 が活動性の間質性肺炎において非活動性のものに比べ有意に高値を示すのに対して、SP-D は活動性と非活動性のもの間で有意差を認めず、これは SP-D の増加幅が KL-6 に比べ小さいことが影響しているものと思われ、血中での半減期、turn over の相異が影響を及ぼしているかもしれない、と述べている。¹³

放射線肺炎の画像上の発見時期と血清 KL-6, SP-D 値の上昇時期の関係については、経時的に KL-6, SP-D を測定し得た放射線肺炎発生例において、画像上の発見時点での sensitivity がそれぞれ 33.3%, 71.4% と SP-D の方が優れていた。KL-6 は画像上の発見に遅れて上昇する傾向があり、残念ながら放射線肺炎の早期発見の指標とはなり得ないものと思われた。カットオフ値を超えていなくても、照射前の値の 1.5 倍以上を positive とすると、画像上の発見時点における sensitivity は KL-6 が 40.0%, SP-D が 85.7% で、SP-D は 7 例中 6 例が画像上の発見までに上昇しており、放射線肺炎の早期発見の有用なマーカーになり得ることが示唆された。

河野は、KL-6 と比べて SP-D, SP-A の分子量はかなり小さく、軽度の肺胞血管透過性の亢進によっても血管内に吸収されやすく、肺胞上皮機能の微小な変化まで捉え、より感度の高いマーカーであることが予想される。¹¹ としており、今回の結果もそれを裏付けるものとなった。

Takahashi らは照射前と照射終了 1 週間後の SP-D 値の比較にて有意な上昇を認め、その比が 1.6 以上を陽性とする sensitivity が 83%, specificity が 85% であった。¹⁵ としている。また Sasaki らは照射 50~60 Gy 時点における SP-D 値の sensitivity が 74%, specificity が 66%

であった¹⁶としている。

今回我々も照射前と照射終了直後の値を比較したが、やはりSP-Dでのみ有意な上昇を認めKL-6では認めなかった。しかしSP-Dの後値が前値の1.5倍以上を呈するものは8例中2例しかなく、これは今回放射線肺炎が照射終了後かなりの期間経過してから発生したものが多かったことにも起因しているものと考えられた。

以上のように、胸部への放射線治療施行症例においては、血清KL-6、SP-Dを有効に組み合わせることにより、放射線肺炎の早期診断、発生後の活動性のモニタリング等につき有用な情報が得られるものと考えられ、今後さらなる症例の蓄積が待たれる。

REFERENCES

1. Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1988;18:203-216.
2. Inoue Y, Barker E, Daniloff E, et al. Pulmonary epithelial cell injury and alveolar-capillary permeability in berylliosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:109-115.
3. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989;96:68-73.
4. Voorhout WF, Veenendaal T, Kuroki Y, et al. Immunocytochemical localization of surfactant protein D (SP-D) in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of rat lung. *J Histochem Cytochem*. 1992;40:1589-1597.
5. Kuroki Y, Voelker DR. Pulmonary surfactant proteins. *J Biol Chem*. 1994;269:25943-25946.
6. Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, et al. Surfactant proteins A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1408:334-345.
7. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1860-1866.
8. Honda Y, Kuroki Y, Shijubo N, et al. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significans. *Respiration*. 1995;62:64-69.
9. Kohno N, Hamada H, Fujioka S, et al. Circulating antigen KL-6 and lactate dehydrogenase for monitoring irradiated patients with lung cancer. *Chest*. 1992;102:117-122.
10. 今井良成, 高橋弘毅, 今 隼人, 他. 放射線肺炎発症の血清マーカーとしてのSP-A, SP-Dの有用性. 日本界面医学会雑誌. 1998;29:49-51.
11. 河野修興. 新しい血清マーカー (KL-6, SP-D, SP-A) の使い方. 日本医師会雑誌. 2002;128:218-222.
12. Takahashi H, Kuroki Y, Honda Y, et al. Lipid analysis and surfactant-associated protein expression in lung adenocarcinoma cells from pleural effusion. *Respiration*. 1996;63:390-396.
13. 杉本英弘, 岡田英子, 橋本儀一, 他. 各種呼吸器疾患における血清KL-6およびSP-Dの臨床的検討. 臨床病理. 2000;48:554-560.
14. Goto K, Kodama T, Sekine I, et al. Serum levels of KL-6 are useful biomarkers for severe radiation pneumonitis. *Lung Cancer*. 2001;34:141-148.
15. Takahashi H, Imai Y, Fujishima T, et al. Diagnostic significance of surfactant proteins A and D in sera from patients with radiation pneumonitis. *Eur Respir J*. 2001;17:481-487.
16. Sasaki R, Soejima T, Matsumoto A, et al. Clinical significance of serum pulmonary surfactant proteins A and D for the early detection of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:301-307.