

ORIGINAL ARTICLE

KL-6 値と放射線性肺臓炎発症の危険性との関係に関する解析

猪又峰彦¹・岡澤成祐¹・神原健太¹・今西信悟¹・山田 徹¹・
三輪敏郎¹・山岸健太郎²・野村邦紀²・林 龍二³・戸邊一之¹

The Association Between the Serum KL-6 Level and the Risk of Radiation Pneumonitis

Minehiko Inomata¹; Seisuke Okazawa¹; Kenta Kambara¹; Shingo Imanishi¹; Toru Yamada¹;
Toshiro Miwa¹; Kentaro Yamagishi²; Kuninori Nomura²; Ryuji Hayashi³; Kazuyuki Tobe¹

¹First Department of Internal Medicine, ²Department of Radiology, ³Department of Medical Oncology, Toyama University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Radiation pneumonitis is known to be a major adverse event of radiation therapy for locally advanced lung cancer. We conducted a retrospective study to analyze the association between the serum KL-6 level and the risk of radiation pneumonitis. **Methods.** We reviewed cases of lung cancer treated with chest radiotherapy, excluding stereotactic radiotherapy, between 2004 and 2015. Patients were divided into 2 groups based on a serum KL-6 level of 500 U/ml. Preexisting fibrosis of the lung was evaluated by chest X-ray and computed tomography. **Results.** In total, 69 patients with lung cancer were evaluated. In the univariate analysis of the patients with fibrosis of the lung, those with an elevated serum KL-6 level showed a higher frequency of radiation pneumonitis than those with a lower level, although no such association was detected among the patients without fibrosis ($P = 0.029$, Fisher's exact test). In the multivariate analysis that included fibrosis of the lung, V20, and the serum KL-6 level as independent variables, the odds ratio (95% confidential interval) for the onset of radiation pneumonitis of KL-6 (per 100 U/ml increase) was 1.0 (0.7-1.2). **Conclusion.** These findings suggest that an elevated serum KL-6 level is associated with radiation pneumonitis in patients with fibrosis of the lung.

(JLCC. 2018;58:19-23)

KEY WORDS — Lung cancer, Radiation pneumonitis, KL-6

Corresponding author: Minehiko Inomata.

Received May 23, 2017; accepted November 30, 2017.

要旨 — **背景.** 局所進行肺癌に対する放射線治療の合併症として放射線性肺臓炎が挙がる。我々は KL-6 値と放射線性肺臓炎発症割合との関係を解析することを目的として後ろ向き観察研究を行った。**方法.** 2004 年から 2015 年の間に定位照射を除く胸部放射線治療を受けた肺癌症例を対象とした。X 線ならびに CT 所見から既存の線維化病変を評価し、血清 KL-6 値 500 U/ml をカットオフ値とし 2 群に分類した。**結果.** 69 例を解析した。単変量解析において線維化を伴わない症例では KL-6 上昇群と非上昇群との間で放射線性肺臓炎発症割合に差は認

められなかったが、線維化を伴う症例では KL-6 上昇群において放射線性肺臓炎の発症割合が高い結果が得られた ($P = 0.029$, Fisher の正確検定)。線維化の有無、V20、KL-6 を独立変数とした多変量解析では、KL-6 の 100 U/ml 上昇による放射線性肺臓炎発症に対するオッズ比 (95% 信頼区間) は 1.0 (0.7~1.2) であった。**結語.** 肺の線維化を有する症例において KL-6 が放射線性肺臓炎発症に関係している可能性が示唆された。

索引用語 — 肺癌, 放射線性肺臓炎, KL-6

はじめに

局所進行肺癌においては放射線治療または化学放射線治療が主な選択肢となる。しかし放射線治療の合併症として放射線性肺臓炎が挙げられ、肺の既存の線維化、¹ 20 Gy 以上の線量が照射される肺野体積割合である V20^{2,3} は放射線性肺臓炎の発症または死亡の危険因子として報告されている。

しかし放射線治療が施行された肺癌症例において 104 例中 18 例 (17.3%)、⁴ 651 例中 84 例 (12.9%)⁵ が既存の肺の線維化病変を伴っていたことが過去の観察研究で示されている。これらの観察研究では、肺の線維化領域の面積が放射線性肺臓炎発症の予測因子となることが報告されており、症例の選択によって肺の線維化病変を有する症例においても安全な放射線治療が行える可能性が示唆される。また KL-6 は II 型肺胞上皮の障害または再生によって上昇する糖タンパクであり、⁶ 牽引性気管支拡張所見、⁷ 特発性肺線維症の予後、⁸ 放射線性肺臓炎の病変分布⁹ と関係することなどが報告されており、間質性肺炎の病勢評価における有用な指標と考えられている。

今回我々は、KL-6 値が肺の線維化重症度を反映することから、KL-6 値が放射線性肺臓炎発症割合を予測する指標となり得ることを仮説として挙げ、放射線療法が行われた胸部悪性腫瘍症例を対象として後ろ向き観察研究を行った。

対象と方法

選択基準

以下の組み入れ基準を満たし、除外基準に該当しない症例を対象とした。組み入れ基準：1) 病理学的に肺癌と診断された症例、2) 2004 年から 2015 年の間に定位照射を除く胸部放射線治療を受けた症例。除外基準：1) 胸部画像所見の評価が不可能な症例、2) 放射線治療開始前の KL-6 値が参照できない症例、3) 放射線性肺臓炎未発症で観察期間が放射線治療開始から 30 日に満たない症例。本研究における診療データの取得および解析は富山大学臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会による承認のもとで行った (臨 28-57)。

KL-6 とその他臨床データの集計

血清 KL-6 値は放射線治療開始前に測定された値を集計し、500 U/ml をカットオフ値とした。その他、年齢、性別、performance status (PS)、喫煙歴、V20 値を診療録から集計し、年齢は 70 歳 (中央値 67 歳より)、PS は 0~1 と 2 以上、V20 は既報に準じて 25% をカットオフ値とした。²³ 喫煙歴は never smoker を「喫煙歴なし」と定義しそれ以外を「喫煙歴あり」と定義した。

画像評価

呼吸器専門医 2 名が線維化と気腫性変化の有無を判定した。線維化の有無は 6 mm スライス厚の CT 画像において線状影、粒状影、網状陰、牽引性気管支拡張、蜂巣肺の有無により判定した。さらに線維化を有する症例においては、線維化に該当する所見が X 線において検出可能かどうかを評価し、これらの結果から対象を以下の 3 群に分類した。1) 線維化を伴わない症例、2) CT によってのみ線維化が検出可能な症例、3) X 線によって線維化が検出可能な症例。

放射線性肺臓炎の重症度に対する評価

放射線性肺臓炎の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events 第 4 版に基づいて分類し、診療録から自覚症状を伴う Grade 2 以上の放射線性肺臓炎の発症の有無を集計した。本研究における評価項目は呼吸不全を伴う Grade 3 以上の放射線性肺臓炎発症割合とした。

統計解析

臨床指標による分類 (名義尺度) と Grade 3 以上の放射線性肺臓炎発症割合との関係ならびに線維化の有無別における KL-6 と Grade 3 以上の放射線性肺臓炎発症割合との関係を Fisher の正確検定により検定した。多重ロジスティック解析では KL-6 ならびに単変量解析によって $P < 0.05$ となった変数を独立変数として選択し、Grade 3 以上の放射線性肺臓炎発症を従属変数とすることとした。ただし肺の線維化^{1,3,5} と V20^{2,3} は複数の研究において一貫して放射線性肺臓炎発症と関係していることが報告されていることから P 値に関わらず独立変数に含めることとした。

結果

Table 1 に患者背景を示す。非小細胞癌 50 例 (腺癌 21 例、扁平上皮癌 21 例、その他 8 例) と小細胞癌 19 例を含む 69 例を解析対象とした。15 例 (21.7%) では CT または X 線により肺の既存の線維化病変が認められ、そのうち 5 例は X 線にて線維化の検出が可能な症例であった。抗癌剤と放射線治療との併用が 58 例 (84.1%) において行われ、11 例 (15.9%) では放射線治療が単独で行われた。放射線単独症例においては 70 歳以上の症例 (10 例, 90.9%) と PS 2 以上の症例 (4 例, 36.4%) の割合が高い結果となった。Grade 2 以上の放射線性肺臓炎は 69 例中 17 例 (24.6%) において発症し、そのうち 9 例は Grade 3 以上、5 例は Grade 5 であった。放射線単独症例 11 例中においても X 線により線維化が指摘可能で KL-6 が 500 U/ml 以上であった 1 例では Grade 3 以上の放射線性肺臓炎の発生があった。放射線治療開始から放射線性肺臓炎発症までの期間の中央値は Grade 2 の放射線性

Table 1. Patient Characteristics

Patient number		69
Gender	Male	61 (88.4%)
	Female	8 (11.6%)
Age (years)	<70	40 (58.0%)
	≥70	29 (42.0%)
Smoking history	Yes	63 (91.3%)
	No	6 (8.7%)
PS	0-1	61 (88.4%)
	≥2	8 (11.6%)
Histology	NSCLC	50 (72.5%)
	SCLC	19 (27.5%)
Chemotherapy	Yes	58 (84.1%)
	No	11 (15.9%)
Fibrosis	Yes (X-ray)	5 (7.2%)
	Yes (CT)	10 (14.5%)
	No	54 (78.3%)
Emphysema	Yes	37 (53.6%)
	No	32 (46.4%)
V20	≤25%	30 (43.5%)
	>25%	25 (36.2%)
KL-6	Unknown	14 (20.3%)
	<500 U/ml	49 (71.0%)
	≥500 U/ml	20 (29.0%)

NSCLC: non-small cell lung cancer, SCLC: small cell lung cancer.

Table 2. Results of a Univariate Analysis to Assess the Association Between Each Variable and the Proportion of Cases with Radiation Pneumonitis

Variables			P
Gender	Male	8/61 (13.1%)	1.000
	Female	1/8 (12.5%)	
Age (years)	<70	3/40 (7.5%)	0.151
	≥70	6/29 (20.7%)	
Smoking history	Yes	8/63 (12.7%)	0.582
	No	1/6 (16.7%)	
PS	0-1	7/61 (11.5%)	0.278
	≥2	2/8 (25.0%)	
Histology	NSCLC	6/50 (12.0%)	0.699
	SCLC	3/19 (15.8%)	
Chemotherapy	Yes	8/58 (13.8%)	1.000
	No	1/11 (9.1%)	
Fibrosis	Yes (X-ray)	2/5 (40.0%)	0.030
	Yes (CT)	3/10 (30.0%)	
	No	4/54 (7.4%)	
Emphysema	Yes	5/37 (13.5%)	1.000
	No	4/32 (12.5%)	
V20	≤25%	3/30 (10.0%)	0.521
	>25%	5/25 (20.0%)	
KL-6	Unknown	1/14 (7.1%)	0.109
	<500 U/ml	4/49 (8.2%)	
	≥500 U/ml	5/20 (25.0%)	

肺臓炎において4.8か月、Grade 3以上の放射線性肺臓炎において1.7か月であった。

Table 2に各臨床指標とGrade 3以上の放射線性肺臓炎発症割合との関係を示す。肺の線維化と放射線性肺臓炎発症との間に有意な関係が示された ($P = 0.030$, Fisherの正確検定)。

Figure 1に線維化の有無別におけるKL-6とGrade 3以上の放射線性肺臓炎発症割合との関係を示す。線維化を伴わない症例においてはKL-6非上昇群42例、上昇群12例ともに放射線性肺臓炎発症割合は3例(7.1%)、1例(8.3%)と同等であったが、CTによってのみ線維化が検出可能な症例での放射線性肺臓炎発症割合はKL-6非上昇群5例中1例(20.0%)、KL-6上昇群5例中2例(40.0%)、X線により線維化が検出可能な症例における放射線性肺臓炎発症割合はKL-6非上昇群2例中0例(0%)、KL-6上昇群3例中2例(66.7%)と差が認められた ($P = 0.029$, Fisherの正確検定)。

Table 3にGrade 3以上の放射線性肺臓炎発症の有無を従属変数とした多重ロジスティック解析結果を示す。X線により線維化が検出可能な症例、ならびにCTによってのみ線維化が検出可能な症例の放射線性肺臓炎発症に対するオッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ27.3(1.7~772.4)、2.7(0.3~22.7)であった。KL-6の100 U/

ml上昇による放射線性肺臓炎発症に対するオッズ比(95%信頼区間)は1.0(0.7~1.2)、V20の5%上昇による放射線性肺臓炎発症に対するオッズ比(95%信頼区間)は1.8(1.1~3.4)であった。

考 察

本研究では、線維化の指標としてX線またはCTにおける線維化所見の検出を用い、KL-6値と放射線性肺臓炎発症割合との関係性を評価した。単変量解析では線維化を有する群においてKL-6上昇群でのGrade 3以上の放射線性肺臓炎発症割合が高い結果が得られたが、多変量解析ではKL-6と放射線性肺臓炎発症との関係は示されなかった。

過去に行われた肺の既存の線維化と放射線性肺臓炎発症の危険性との関係に関する研究では、X線またはCT所見によって線維化が定義されている^{1,3-5}。本研究ではCTによってのみ線維化が検出可能な症例とX線により線維化が検出可能な症例とに分類して解析を行った。CTならびにX線により線維化が検出された症例群の放射線性肺臓炎の発症割合の差は、線維化が広範になるにつれ放射線性肺臓炎発症割合が高くなることを反映したものと考えられる。既報ではCT所見に基づいて評価された線維化病変の面積が放射線性肺臓炎発症の危険性に関

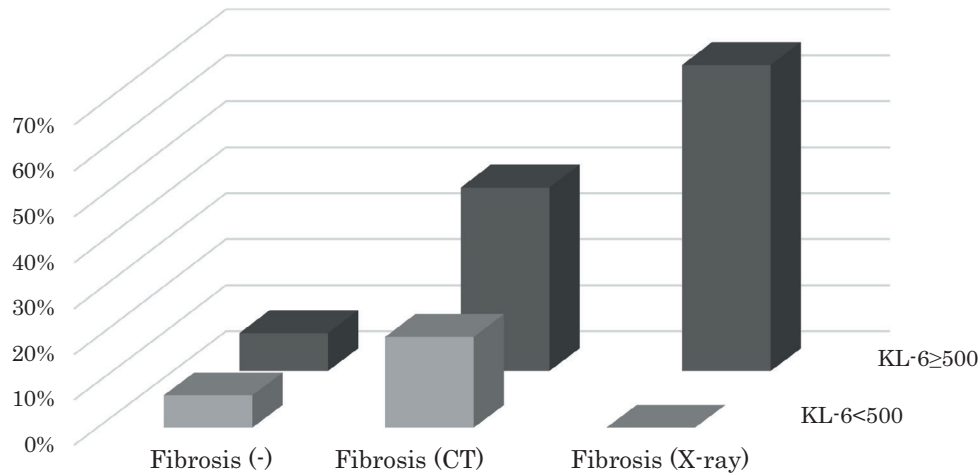


Figure 1. The association between the incidence of radiation pneumonitis \geq grade 3 and the KL-6 level in each group divided based on the findings of fibrosis. Fibrosis (CT) means cases in which fibrosis could be detected only by chest computed tomography. Fibrosis (X-ray) means cases in which fibrosis was observed on chest X-ray.

Table 3. Results of a Multivariate Analysis (Multiple Logistic Regression Analysis) to Assess the Association Between Each Variable and Radiation Pneumonitis

Variables		Odds ratio	95% CI
KL-6	Per 100 U/ml	1.0	0.7-1.2
V20	Per 5%	1.8	1.1-3.4
Fibrosis	Yes (X-ray)	27.3	1.7-772.4
	Yes (CT)	2.7	0.3-22.7
	None	1.0	

CI, confidence interval.

係していることが示されているが,³⁴ 本研究の結果もこれらの既報と矛盾しないものであったと考えられる。

KL-6 は間質性肺炎の病勢や予後、放射線性肺臓炎の診断に対する感度、特異度、また病変の分布と関係することが報告されているが、⁷⁻⁹ 放射線性肺臓炎発症の危険性との関連に関する報告は現在のところ多くはない。本研究では線維化を伴う症例において、KL-6 値が線維化の活動性、重症度を反映し放射線性肺臓炎発症と関係していることが示唆された。一方で線維化を伴わない症例においても KL-6 上昇群は存在しており、これらの群では KL-6 非上昇群と比較して放射線性肺臓炎の発症割合は同等であった。過去の研究では線維化を伴わない肺癌症例においても 33.7% が KL-6 の上昇を示したことが報告されており、¹⁰ 線維化を伴わない症例における KL-6 の上昇は癌細胞での産生など、線維化を反映したものではないことが推測される。これらのことが、線維化を有さない症例において KL-6 上昇群と非上昇群との間で放射

線性肺臓炎の発症割合が同等であったことの理由である可能性がある。

多変量解析では KL-6 と放射線性肺臓炎発症との有意な関係は示されなかった。KL-6 と放射線性肺臓炎発症の間には有意な関連がないという結論も導き出され得るが、症例数が少ないことや線維化を反映しない KL-6 の上昇が影響した結果であった可能性も考えられる。

V20 は複数の研究において放射線性肺臓炎発症の危険性と関連することが報告されている。^{2,3} 我々は既報に準じて 25% をカットオフ値として統計解析を行ったが、放射線治療計画ガイドラインでは臨床的な V20 の推奨値として 40% もしくは 35% 以下を挙げている。¹¹

本研究の問題点として症例数、Grade 3 以上の放射線性肺臓炎発症例数ともに少なく統計解析が不安定であることやバイアスの影響が大きい可能性があることが挙げられる。本研究の対象においては、線維化が広範囲に及ぶにつれ Grade 3 以上の放射線性肺臓炎発症リスクが高くなる一方で、KL-6 が低値である症例では放射線性肺臓炎発症割合が低い結果が得られたが、今後より大規模な研究によって実地臨床に適用可能な放射線性肺臓炎の発症を予測する指標が確立されることが望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, Hojo F, Kakinuma R, Matsumoto T, et al. Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37:54-63.
- Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y,

- Satouchi M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:110-115.
3. Lee YH, Kim YS, Lee SN, Lee HC, Oh SJ, Kim SJ, et al. Interstitial lung change in pre-radiation therapy computed tomography is a risk factor for severe radiation pneumonitis. *Cancer Res Treat.* 2015;47:676-686.
 4. Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014; 9:983-990.
 5. Ozawa Y, Abe T, Omae M, Matsui T, Kato M, Hasegawa H, et al. Impact of preexisting interstitial lung disease on acute, extensive radiation pneumonitis: retrospective analysis of patients with lung cancer. *PLoS One.* 2015;10: e0140437.
 6. Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, Inoue Y, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:637-642.
 7. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Johkoh T, Sumikawa H, Kimura T, et al. Serum KL-6 in fibrotic NSIP: Correlations with physiologic and radiologic parameters. *Respir Med.* 2010;104:127-133.
 8. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2006;11:164-168.
 9. 雑賀良典, 土井健司, 三崎敏正, 辰巳智章, 小森 剛, 楢林 勇. 放射線肺炎における血清 KL-6, SP-D の有用性の検討. *肺癌.* 2004;44:11-17.
 10. Miyazaki K, Kurishima K, Kagohashi K, Kawaguchi M, Ishikawa H, Satoh H, et al. Serum KL-6 levels in lung cancer patients with or without interstitial lung disease. *J Clin Lab Anal.* 2010;24:295-299.
 11. 公益社団法人日本放射線腫瘍学会. 放射線治療計画ガイドライン 2016 年版. 2016.