

学位論文の要旨

Clinical significance of serum KL-6 and serum HO-1 as a novel  
biomarker in patients with acute exacerbation of interstitial lung  
disease

(間質性肺疾患急性増悪患者における血清 KL-6 と  
新規バイオマーカー血清 HO-1 の臨床的意義)

March, 2024

(2024 年 3 月)

Yoichi Tagami

田上 陽一

Department of Pulmonology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 呼吸器病学教室

(Doctoral Supervisor: Takeshi Kaneko, Professor)

(指導教員: 金子 猛 教授)

# Clinical significance of serum KL-6 and serum HO-1 as a novel biomarker in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease

(間質性肺疾患急性増悪患者における血清 KL-6 と

新規バイオマーカー血清 HO-1 の臨床的意義)

<https://www.hindawi.com/journals/crj/2021/9099802/>

.....本文.....

## 1. 序論

間質性肺疾患急性増悪 (acute exacerbation-interstitial lung disease; AE-ILD) は、間質性肺疾患 (interstitial lung disease; ILD) 患者における最も致命的な肺合併症である。Krebs von den Lungen-6 (KL-6) は、高分子量のムチン様糖蛋白で、主に細気管支上皮細胞と II 型肺胞上皮細胞に発現し、血清 KL-6 は ILD の存在診断、活動性評価、予後予測に有用なバイオマーカーとして報告されている (Ishikawa et al., 2012)。本研究では、AE-ILD 患者における血清 KL-6 高値群・低値群の臨床像、予後規定因子について検討した。

## 2. 方法

2014 年から 2018 年にかけて横浜市立大学附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センターに入院した AE-ILD 患者を対象とした。急性増悪診断時の年齢、性別、チャールソン併存疾患指数 (Charlson Comorbidity Index score; CCIS)、6 か月死亡率などの臨床データを抽出し、血液検体より動脈血酸素分圧/吸入酸素分画 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ; P/F) 比、KL-6、乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase; LDH)、surfactant protein-D (SP-D) などを測定した。さらに、高分解能 CT (high-resolution CT; HRCT) におけるすりガラス様陰影 (ground-glass opacity; GGO)、蜂巣肺 (Honeycomb) の範囲を半定量化したスコアリングを行い、画像所見を評価した。対象症例を血清 KL-6 高値群 ( $\geq 1000$  IU/mL)・低値群 ( $< 1000$  IU/mL) に分類し、各群で抽出したデータを比較し、6 か月死亡率との関連性について後方視的に解析した。本研究は横浜市立大学大学院医学研究科の施設審査委員会 (承認番号 B171100003) の承認を得て実施した。

### 3. 結果

KL-6 高値群は 38 例, KL-6 低値群は 57 例となった. 両群の患者背景を比較すると, 年齢, 性別, CCIS, P/F 比, 血清 SP-D, Honeycomb score, 6 か月死亡率に有意差はみられず, 血清 LDH, Honeycomb score は KL-6 高値群で有意に高値を示した. Stepwise 法により選択された 6 か月死亡に寄与する因子のうち, KL-6 高値群では LDH ( $P < 0.001$ ), KL-6 低値群では, CCIS ( $P < 0.001$ ), 性別 ( $P = 0.033$ ) が有意であった. KL-6 低値かつ 6 か月死亡群において, うっ血性心不全, 呼吸困難を伴う慢性呼吸器疾患, 脳血管疾患, 転移性固形癌の割合が他の群に比べて有意に多かった ( $P < 0.05$ ).

### 4. 考察

血清 KL-6 は AE-ILD において重要な予後予測因子であることが報告されているが, AE 診断時の血清 KL-6 値には幅がある (Kishaba et al., 2014). 本研究では, KL-6 高値の AE-ILD 患者と KL-6 低値の AE-ILD 患者の死亡率は同程度であり, 2 群間で予後予測因子が異なることが示された (KL-6 高値群: LDH, KL-6 低値群: CCIS, 性別).

KL-6 高値は, II 型肺胞上皮細胞の再生, 肺胞上皮・基底膜傷害に伴う肺胞-血管透過性の亢進を反映し, 肺線維化の程度と関連することが報告されている. 一方, 非特異的バイオマーカーである血清 LDH は, ILD 患者の肺の炎症と細胞傷害を反映する. 本研究では, KL-6 高値群は KL-6 低値群よりも線維化の程度が強く, LDH が高い傾向があった. KL-6 高値群では, LDH 高値の患者は LDH 低値の患者より GGO score が高く ( $P < 0.001$ ), P/F 比が低かった ( $P = 0.004$ ). 以上より, 血清 KL-6 高値かつ LDH 高値の AE-ILD 患者は, 強い炎症, 肺胞-毛細血管の透過性亢進, 進行性の線維化を伴う重度のびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage; DAD) を有することが予想された.

併存疾患の存在は ILD の臨床経過に大きく影響することが知られている (Kreuter et al., 2016). また, 特発性肺線維症急性増悪 (acute exacerbation-idiopathic pulmonary fibrosis; AE-IPF) の病理所見は, DAD だけでなく, 器質化肺炎 (organizing pneumonia; OP), びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar haemorrhage; DAH) など多彩な病態を示すことが報告されている (Oda et al., 2014). KL-6 高値症例の肺組織は, 線維性病変を背景に DAD の所見を認めしたが, KL-6 低値症例の肺組織は, 線維性病変に DAH や肺血管血栓の所見を認め, DAD 所見は比較的軽度であった. どちらの症例も酸化ストレスマーカーであるヘムオキシゲナーゼ-1 (heme oxygenase-1; HO-1) が同程度発現しており, 主に肺胞マクロファージで観察され, 線維化病変での HO-1 の発現は目立たなかった.

本研究において, KL-6 低値の AE-ILD 患者は, 重度の DAD を有さず, DAH や血栓症などの様々な併存疾患や組織型が予後に影響を与える可能性が示唆された. AE-ILD 患者の臨床的特徴は血清 KL-6 値によって異なる傾向があるため, 血清 KL-6 値によって導かれるサブタイプに応じた臨床病理学的評価が必要であると考えられた.

AE-ILD では既存のバイオマーカー単一での予後予測は困難であり, より簡便な新規バイ

バイオマーカの開発が期待されている。我々は、AE-ILD の予後予測バイオマーカとしての血清 HO-1 の有用性について後方視的に検討した (Tagami et al., 2023)。AE-ILD 症例 51 例が登録され、血清 HO-1 は 12 週後死亡の主要な予測因子であった (P = 0.028)。HRCT をフォローした 41 例において、血清 HO-1 値は、Honeycomb 非進行例より Honeycomb 進行例で有意に高かった (P = 0.008)。したがって、単一バイオマーカである血清 HO-1 測定は、12 週後死亡および線維化の予測に有用である可能性が示唆された。

#### 引用文献

Ishikawa, N., Hattori, N., Yokoyama, A., & Kohno, N. (2012). Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*, 50, 3–13.

Kishaba, T., Tamaki, H., Shimaoka, Y., Fukuyama, H., & Yamashiro, S. (2014). Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*, 192, 141–149.

Kreuter, M., Ehlers-Tenenbaum, S., Palmowski, K., Bruhwylter, J., Oltmanns, U., Muley, T., Heussel, C. P., Warth, A., Kolb, M., & Herth, F. J. (2016). Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One*, 11, e0151425.

Oda, K., Ishimoto, H., Yamada, S., Kushima, H., Ishii, H., Imanaga, T., Harada, T., Ishimatsu, Y., Matsumoto, N., Naito, K., Yatera, K., Nakazato, M., Kadota, J., Watanabe, K., Kohno, S., & Mukae, H. (2014). Autopsy analyses in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 15, 109.

Tagami, Y., Hara, Y., Murohashi, K., Nagasawa, R., Fujii, H., Izawa, A., Yabe, A., Saigusa, Y., Kobayashi, M., Shiida, M., Hirata, M., Otsu, Y., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., & Kaneko, T. (2023). Serum heme oxygenase-1 as a prognostic biomarker in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease. *Sci Rep*, 13, 22639.

#### 論文目録

##### I 主論文

Comparison of Clinical Features between the High and Low Serum KL-6 Patients with Acute Exacerbation of Interstitial Lung Diseases

Tagami, Y., Hara, Y., Murohashi, K., Nagasawa, R., Nishikawa, Y., Tanaka, M., Aoki, A., Tanaka, K., Nakashima, K., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., Yamamoto, M., Kudo, M., Okudela, K., Kaneko, T.

*Canadian respiratory journal*, Vol. 2021, article ID. 9099802, 2021

## II 副論文

Serum Heme Oxygenase-1 as a Prognostic Biomarker in Patients with Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease

Tagami, Y., Hara, Y., Murohashi, K., Nagasawa, R., Fujii, H., Izawa, A., Yabe, A., Saigusa, Y., Kobayashi, M., Shiida, M., Hirata, M., Otsu, Y., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., Kaneko, T.

*Scientific report*, Vol. 13, No. 1, article ID. 22639, 2023

## III 参考論文

- 1 The Extent of Honeycombing on Computed Tomography Cannot Predict the Treatment Outcome of Patients with Acute Exacerbations of Interstitial Lung Disease

Nishikawa, Y., Hara, Y., Tagami, Y., Nagasawa, R., Murohashi, K., Aoki, A., Tanaka, K., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., Yamamoto, M., Kudo, M., Kaneko, T.

*Canadian respiratory journal*, Vol. 2021, article ID. 7456315, 2021

- 2 Additional efficacy of macrolide for patients with acute deterioration of interstitial lung disease requiring corticosteroid pulse therapy

Nagasawa, R., Hara, Y., Murohashi, K., Saigusa, Y., Nishikawa, Y., Tanaka, M., Aoki, A., Tagami, Y., Kobayashi, N., Kudo, M., Kaneko, T:

*American journal of therapeutics*, Vol. 30, No. 2, Page, 170–173, 2023

- 3 Assessment of diagnostic utility of serum hemeoxygenase-1 measurement for acute exacerbation of interstitial pneumonias

Kata, Y., Hara, Y., Tagami, Y., Yabe, A., Murohashi, K., Nagasawa, R., Nakashima, K., Fujii, H., Saigusa, Y., Shiida, M., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., Kaneko, T.

*Scientific reports*, Vol. 12, No. 1, article ID. 12935, 2022

- 4 Heme Oxygenase-1 in Patients With Interstitial Lung Disease: A Review of the Clinical Evidence

- Hara, Y., Nakashima, K., Nagasawa, R., Murohashi, K., Tagami, Y., Aoki, A., Okudela, K., Kaneko, T.  
*The American journal of the medical sciences*, Vol. 362, No. 2, Page, 122–129, 2021
- 5 Clinical importance of serum heme oxygenase-1 measurement in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis triggered by coronavirus disease 2019
- Hara, Y., Oshima, Y., Tagami, Y., Aoki, A., Fujii, H., Izawa, A., Seki, K., Kanai, A., Yabe, A., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., Kaneko, T.  
*Respiratory medicine case reports*, Vol. 36, article ID. 101615, 2022
- 6 The clinical impact of comorbidities among patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing anti-fibrotic treatment: A multicenter retrospective observational study
- Aoki, A., Hara, Y., Fujii, H., Murohashi, K., Nagasawa, R., Tagami, Y., Enomoto, T., Matsumoto, Y., Masuda, M., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., Kudo, M., Ogura, T., Kaneko, T.  
*PloS one*, Vol. 18, No. 9, article ID. e0291489, 2023
- 7 ILD-GAP Combined with the Charlson Comorbidity Index Score (ILD-GAPC) as a Prognostic Prediction Model in Patients with Interstitial Lung Disease
- Fujii, H., Hara, Y., Saigusa, Y., Tagami, Y., Murohashi, K., Nagasawa, R., Aoki, A., Izawa, A., Seki, K., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., Kaneko, T.  
*Canadian respiratory journal*, Vol. 2023, article ID. 5088207, 2023
- 8 < Editors' Choice > Comparison of clinical features between patients with acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia and collagen vascular disease-associated interstitial pneumonia
- Kata, Y., Hara, Y., Murohashi, K., Saigusa, Y., Nagasawa, R., Tagami, Y., Fujii, H., Aoki, A., Nishikawa, Y., Tanaka, K., Watanabe, K., Horita, N., Kobayashi, N., Yamamoto, M., Kudo, M., Kaneko, T.  
*Nagoya journal of medical science*, Vol. 85, No. 3, Page 602–611, 2023
- 9 Diagnostic utility of transbronchial biopsy for Hodgkin's lymphoma: A case study

- Hoshi, M., Kobayashi, N., Tanaka, K., Somekawa, K., Kaneko, A., Izawa, A., Seki, K., Tagami, Y., Aoki, A., Fujii, H., Watanabe, K., Horita, N., Hara, Y., Matsumura, M., Enaka, M., Hagihara, M., Kaneko, T.  
*Thoracic cancer*, Vol. 12, No. 23, Page, 3281–3285, 2021
- 10 Best regimens for treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%: A network meta-analysis
- Fukuda, N., Horita, N., Namkoong, H., Kaneko, A., Somekawa, K., Tagami, Y., Watanabe, K., Hara, Y., Kobayashi, N., Kaneko, T.  
*Thoracic cancer*, Vol. 13, No. 1, Page 84–94, 2022
- 11 Adverse events induced by durvalumab and tremelimumab combination regimens: a systematic review and meta-analysis
- Matsumoto, H., Somekawa, K., Horita, N., Ueda, S., Kaneko, M., Kaneko, A., Fukuda, N., Izawa, A., Kamimaki, C., Tanaka, K., Murohashi, K., Fuji, H., Tagami, Y., Aoki, A., Watanabe, K., Hara, Y., Kobayashi, N., Kaneko, T.  
*Therapeutic advances in medical oncology*, Vol. 15, article ID. 17588359231198453, 2023
- 12 Adverse events induced by nivolumab and ipilimumab combination regimens
- Somekawa, K., Horita, N., Kaneko, A., Tagami, Y., Fukuda, N., Matsumoto, H., Namkoong, H., Fujiwara, Y., Minegishi, K., Fukumoto, T., Watanabe, K., Hara, Y., Kobayashi, N., Kaneko, T.  
*Therapeutic advances in medical oncology*, Vol. 14, article ID. 17588359211058393, 2022
- 13 The best regimens for chemo-naïve incurable non-squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1, tumor proportion score 1-49%: a network meta-analysis
- Fukuda, N., Horita, N., Katakura, S., Namkoong, H., Kaneko, A., Somekawa, K., Tagami, Y., Watanabe, K., Hara, Y., Kobayashi, N., Kaneko, T.  
*Translational lung cancer research*, Vol. 10, No. 8, Page, 3550–3566, 2021

- 14 Whole-genome sequencing predicting phenotypic antitubercular drug resistance:  
meta-analysis

Tagami, Y., Horita, N., Kaneko, M., Muraoka, S., Fukuda, N., Izawa, A., Kaneko, A.,  
Somekawa, K., Kamimaki, C., Matsumoto, H., Tanaka, K., Murohashi, K., Aoki, A., Fujii,  
H., Watanabe, K., Hara, Y., Kobayashi, N., Kaneko, T.

*The Journal of infectious diseases*, jiad480, 2023. Advance online publication

- 15 コロナ禍における COPD 管理

田上陽一, 原悠, 金子猛

呼吸器内科 第 39 巻第 3 号 259 頁～264 頁 2021