

原 著

極低出生体重児における血清中KL-6値の測定意義 —慢性肺疾患と非慢性肺疾患の比較—

吉井英樹^{1, 2)}山口大学医学部分子制御系・小児科学講座¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)山口県立中央病院小児科²⁾ 防府市大崎77 (〒747-8511)

Key words : KL-6, 新生児慢性肺疾患 (CLD), 極低出生体重児, 新生児呼吸窮迫症候群 (RDS)

和文抄録

新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, RDS) を発症した極低出生体重児75例の血清中Krebs von den Lungen-6 (KL-6) を出生時から生後3ヵ月まで1ヵ月毎に測定した。また、新生児慢性肺疾患 (chronic lung disease, CLD) を発症したCLD群25例と発症しなかった非CLD群50例にわけて比較検討し、CLDにおける血清中KL-6測定の臨床的有用性について検討した。

出生時の血清中KL-6値は在胎週数と出生体重に影響されずほぼ一定で、基準範囲は55~160U/ml (中央値102) / 105±53U/ml (平均値±1.96SD) だった。また出生時の血清中KL-6値はCLD群と非CLD群で有意差は認めなかったが、両群とも出生時から生後1ヵ月にかけては有意に上昇し ($p<0.0001$)、生後1ヵ月時の血清中KL-6値はCLD群が 220.2 ± 15.7 U/ml (平均値±SE) で非CLD群の 147.6 ± 6.1 U/mlに対して有意に高値を示した ($p<0.0001$)。ROC曲線から得られた生後1ヵ月のCLD発症診断のカットオフ値は178U/mlで感度76%、特異度82%であった。

RDSを発症した極低出生体重児における生後1ヵ月での血清中KL-6値 >178 U/mlはCLD発症の客観的指標となり、診断の補助として有用であると考

えられた。

はじめに

Krebs von den Lungen-6 (KL-6) は糖蛋白抗原のひとつで、II型肺胞上皮細胞、呼吸細気管支上皮細胞、気管支腺漿液細胞などに発現している。肺胞領域のリモデリングをきたす炎症性疾患では肺胞上皮細胞再生によりKL-6抗原の発現が増強して血清中に可溶性抗原として遊離して高値を示すことが報告されている¹⁾。

血清中KL-6は臓器特異性が高く、成人領域では基準値が設定されており、間質性肺疾患の活動性を示すマーカーとして臨床応用されている²⁾。小児科領域でも小児期の基準値や各種肺炎での検討がなされ³⁻⁶⁾、未熟児新生児領域では胎便吸引症候群などで高値を示すことが報告されている⁷⁻⁹⁾。

新生児慢性肺疾患 (chronic lung disease, CLD) は極低出生体重児で発症頻度が高く、急性肺障害と肺胞領域のリモデリングをきたす炎症性肺疾患である。最近、血清中KL-6値がCLDの発症予測や診断の指標として有用であるとの報告も散見するが⁸⁻¹⁰⁾、いずれも検討症例数が少なく、経過観察期間も短い。本研究では、新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, RDS) を発症した極低出生体重児について、血清中KL-6値を出生時から生後3ヵ月まで経時的に測定した。そしてCLD発症群と

平成17年2月4日受理

非発症群について比較検討し、CLDにおける血清中KL-6値測定 of 臨床的有用性について検討した。

対象および方法

対象は1997年1月から2004年6月までに山口県立中央病院で出生し、出生体重が1500g未満で、RDSを発症し、人工換気療法及び人工肺サーファクタント補充療法を行った極低出生体重児75例である(表1)。重篤な合併症があった症例と1ヵ月以上生存できなかった症例は除外した。またCLD発症例をCLD群、非発症例を非CLD群とした。CLDの診断は肺の先天奇形を除外し、RDSが先行して酸素投与が必要な呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢28を越えて続くもので、胸部X線およびまん性の泡状陰影か不規則索状気腫陰影を呈するものをI型CLD、それらに至らなくともびまん性の不透亮像を呈するものをII型CLDとした(厚生省心身障害研究班)。

事前に保護者の承諾を得て、治療上児に必要な血液検査を行う際に約0.5mlの末梢血を採取し、血清中KL-6値を測定した。出生時(生後24時間以内)、生後1, 2, 3ヵ月(前後3日以内)の4回をサンプルポイントとし、出生時を含めて最低2回以上測定した。

血清中KL-6値はEIA法によるKL-6測定試薬キット(エイテストKL-6:エーザイ)で測定した。

統計学的解析はソフトウェアStat View 4.1を使用してMann-Whitney検定, Wilcoxon検定, 多変量解析(因子分析), Fischerの直接確立計算法を行い, Spearmanの順位相関係数を算出した。基準範囲の設定は米国臨床化学検査標準化委員会(NCCLS)

表1 対象症例の臨床像

	全体 (n=75)	~999g (n=32)	1000~1499g (n=43)
在胎週数	29.1週 (23.2-36.3)	26.4週 (23.2-30.1) *1	29.1週 (27.1-36.3)
出生体重	1120g (476-1499)	774g (476-998) *1	1386g (1028-1499)
人工換気日数	5日 (1-9)	15日 (2-90) *1	2日 (1-10)
酸素投与日数	25日 (4-150)	40日 (15-150) *1	14日 (4-70)
Appgar score 1min	6点 (0-9)	3点 (0-7) *2	7点 (1-9)
5min	7点 (3-9)	6点 (3-9) *2	8点 (4-9)
CLD 症例数	25例 (33%)	19例 (59%) *1	6例 (14%)
HOT移行症例数	3例	3例	0例

中央値(最小値-最大値)を示した。
*1 P<0.0001: ~999gvs1000-1499g
*2 P<0.01: ~999gvs1000-1499g

ガイドラインに沿った市原らによる統計学的解析法に従い求めた¹²⁾。カットオフ値はソフトウェアSPSSでCLD群と非CLD群の血清中KL-6値から受動者動作特性曲線(receiver operating characteristic curve, ROC曲線)を作成し、左上のポイント(感度100%, 1-特異度0%)から最も近い距離にあるポイントを算出して設定した。

結 果

1) 対象症例の臨床像について(表1)

対象75例中、超低出生体重児(~999g)は32例、1000g以上の極低出生体重児は43例だった。超低出生体重児は人工換気日数、酸素投与日数が有意に多かった(p<0.0001)。CLDを発症したのはそれぞれ19例(59%)、6例(14%)で、超低出生体重児が有意に多かった(p<0.0001)。長期に酸素投与を必要とする在宅酸素療法(home oxygen therapy, HOT)へ移行した3例はすべて超低出生体重児であったが、いずれも1年以内に離脱できた。

2) CLD群と非CLD群の臨床像について(表2)

対象75例中、CLD群は25例、非CLD群は50例だった。CLD群は非CLD群より在胎週数と出生体重は有意に小さく(p<0.001)、人工換気日数と酸素投与日数は有意に多かった(p<0.001)。CLDの病型はI型が9例、II型が16例だった。I, II型で出生体重と在胎週数に有意差は認めなかったが、人工換気日数(p<0.05)、酸素投与日数(p<0.001)は有意にI型が多かった。またHOTに移行した3症例(p<0.05)、CLDの治療としてステロイド投与を必要とした8症例(p<0.001)はすべてI型で有意に多かった。

3) 出生時および生後1ヵ月時の血清中KL-6値と出生体重、在胎週数、人工換気日数、酸素投与日数との関連について

多変量解析では出生時血清中KL-6値(n=75)は出生体重、在胎週数ともに有意な相関は認めなかった。

生後1ヵ月時の血清中KL-6値(n=74)は酸素投与日数(r=0.49, p<0.0001)(図1A)と人工換気日数(r=0.27, p=0.02)(図1B)と正の相関がみられ、多変量解析でも酸素投与日数、人工換気日数の順で有意な相関を認めた。

表2 CLD群と非CLD群の臨床像の比較

	CLD群			非CLD群 (n=50)
	全体 (n=25)	I型 (n=9)	II型 (n=16)	
在胎週数	26.6週 (23.2-31.0) **	26.1週 (24.3-29.1)	27.8週 (23.2-31.0)	30.2週 (25.1-36.3)
出生体重	777g (476-1498) **	770g (558-1104)	883g (476-1498)	1303g (670-1499)
人工換気日数	11日 (2-90) **	30日 (5-90) **	7日 (2-37)	3日 (1-29)
酸素投与日数	69日 (30-150) **	94日 (69-150) **	53日 (30-120)	16日 (4-30)
HOT移行症例数	3例	3例*	0例	0例
ステロイド投与症例数	8例	8例*	0例	0例

中央値 (最小値-最大値) で示した。
 * 1 p<0.05: CLD群vs非CLD群
 * 2 p<0.05: I型vsII型
 * 3 p<0.001: I型vsII型

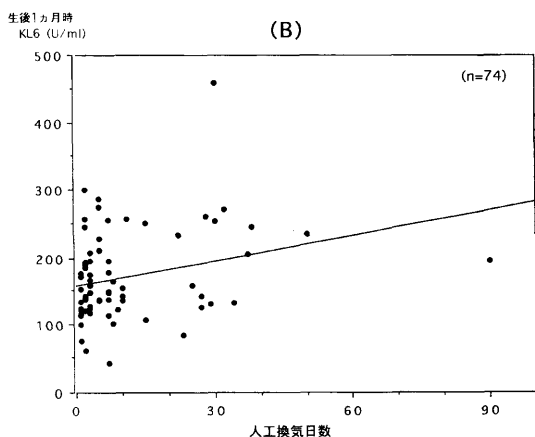
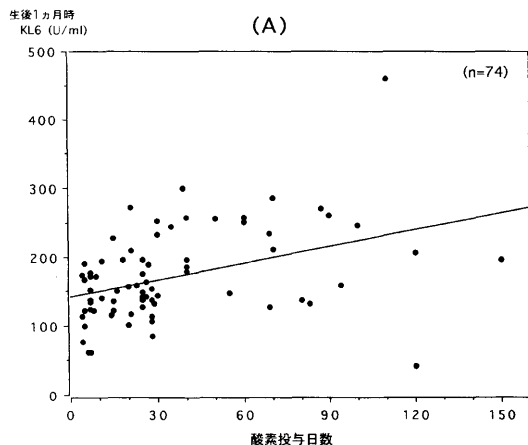


図1 生後1ヵ月時の血清中KL-6値と酸素投与日数 (A) と人工換気日数 (B) との相関
 (A) $(y=143.236+0.819x : r=0.49, p<0.0001)$
 (B) $(y=159.098+1.237x : r=0.27, p=0.02)$

4) CLD群と非CLD群の血清中KL-6値について (図2)

CLD群の血清中KL-6値は出生時 119.6 ± 12.2 U/ml (平均値 \pm SE, n=25), 1ヵ月時 220.2 ± 15.7 U/ml (n=25), 2ヵ月時 229.5 ± 22.4 U/ml (n=22), 3ヵ月時 203.7 ± 15.7 U/ml (n=16) で, 出生時から生後1ヵ月にかけて有意に増加し ($p<0.0001$), 以後有意な変化はなかった。

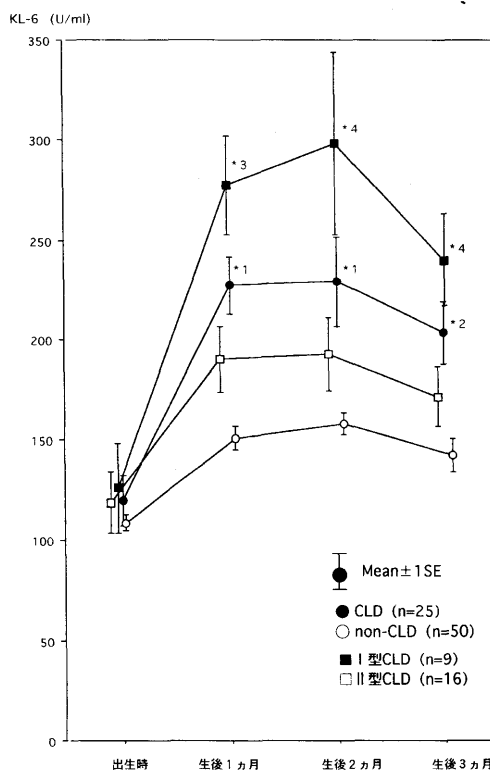


図2 CLD群と非CLD群の血清中KL-6値の経時的推移 (Mean \pm SE)

- * 1 $p<0.01$: CLD群vs非CLD群
- * 2 $p<0.05$: CLD群vs非CLD群
- * 3 $p<0.01$: I型vsII型
- * 4 $p<0.05$: I型vsII型

非CLD群の血清中KL-6値は出生時 105.4 ± 3.8 U/ml (n=50), 1ヵ月時 147.6 ± 6.1 U/ml (n=49), 2ヵ月時 154.8 ± 5.6 U/ml (n=32), 3ヵ月時 139.0 ± 8.3 U/ml (n=4) で, CLD群と同様に出生時から生後1ヵ月にかけて有意に増加 ($p<0.0001$) したが, 以後有意な変化はなかった。

CLD群の血清中KL-6値は非CLD群に比し, 出生時は有意差を認めなかったが, 生後1ヵ月時 ($p<0.0001$), 2ヵ月時 ($p<0.001$) および3ヵ月時 ($p<0.05$) は有意に高値を示した。

またI, II型CLDにわけて検討すると, 血清中KL-6値はそれぞれ, 出生時は 121.4 ± 22.2 U/ml (平均値 \pm SE), 118.6 ± 15.0 U/ml, 1ヵ月時は 273.2 ± 24.7 U/ml, 190.0 ± 16.4 U/ml, 2ヵ月時は 294.1 ± 45.6 U/ml, 192.6 ± 18.5 U/ml, 3ヵ月時は 236.0 ± 23.0 U/ml, 171.4 ± 15.0 U/mlで, 出生時は有意差を認めなかったが, 生後1ヵ月時 ($p<0.01$), 2ヵ月時 ($p<0.05$) および3ヵ月時 ($p<0.05$) はI型が有意に高値を示した。

5) 血清中KL-6値の非CLD群の基準範囲とCLD発症診断のためのカットオフ値

非CLD群における出生時血清中KL-6値の基準範囲は55~160U/ml (中央値102) であり, 平均値±1.96SDは105±53U/mlであった. 生後1ヵ月時ではそれぞれ71~236U/ml (143) /148±83U/ml, 生後2ヵ月時では93~216U/ml (149) /155±62U/mlであった. 生後3ヵ月時はサンプル数が少数のため算出しえなかった. ROC曲線を作成して (図3) 算出した生後1ヵ月時のCLD発症診断のためのKL-6カットオフ値は178U/mlで感度76%, 特異度82%であった.

6) CLD発症診断のKL-6カットオフ値とCLDの予後予測について

生後1ヵ月時のCLD発症診断のKL-6カットオフ値はCLDの予後予測が可能な指標になりうるかを検討するために, CLD群25例をカットオフ値178U/ml以上の19例と178U/ml未満の6例に分けて, この2群の予後を比較した. 予後の指標としては, 酸素投与日数, 人工換気日数, 入院日数, 出生体重に復帰するのに要した日数, 出生体重に復帰した日から退院までの1日あたりの体重増加, ステロイド投与の必要性, HOTに移行したかについて検討した. その結果, 2群間ではどの予後指標も有意差は認めなかった.

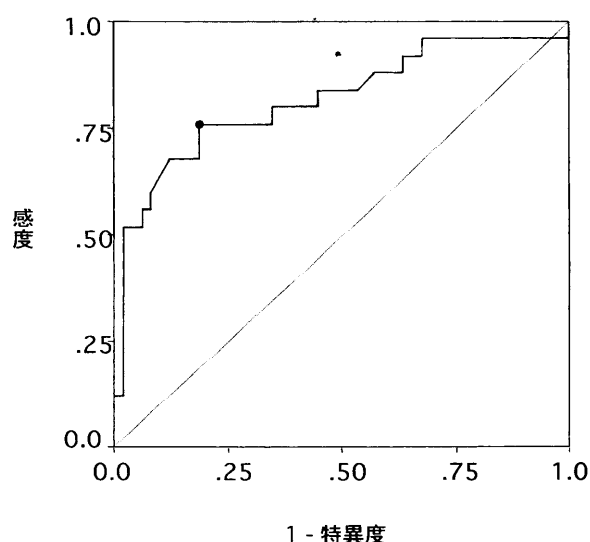


図3 生後1ヵ月時のCLD発症診断のKL-6カットオフ値設定のためのROC曲線

考 察

CLDは6型に分類され, RDSが先行したものはI, II型で, 両者でCLD全体の6~7割を占めており, I型がII型より重症である¹³⁾. その病態についてはいまだ十分には解明されていないが, 肺の発達因子と修復因子が欠乏している未熟肺の成長過程で酸素, 人工換気, 感染, 動脈管開存症などの急性肺損傷促進因子により, 肺組織に異形成が生じ, 肺胞血管系の発達が停止した状態であると考えられている¹⁴⁻¹⁶⁾. 近年, 超低出生体重児の救命率の向上に伴いCLDの発症率が増加しており, 2000年の厚生省研究班の全国調査ではCLDの発症率は超低出生体重児で約54%, 受胎後36週で酸素投与が必要な重症CLD発症率は34%, HOT移行率は3.5%, 死亡率は3.2%と報告されている¹⁷⁾. CLDは児の長期的な身体発育と神経学的発達に重要な疾患であるにもかかわらず, 現在CLDの発症予測や発症診断および予後 (重症度) 評価に応用されている有用な客観的指標はない.

本研究はCLDにおける血清中KL-6値測定の臨床的意義を検討するために, RDSを発症した極低出生体重児の血清中KL-6値を生後3ヵ月までの長期間にわたり経時的に測定した. 現在までに新生児の出生時血清中KL-6値の基準範囲についての報告をまとめると, RDS発症CLD非発症の低出生体重児16例 (平均在胎29.0週) では72.8±41.1U/ml (平均値±1.96SD)¹⁰⁾, 呼吸障害のない低出生体重児16例 (平均在胎35.4週) では72.7±46.4U/ml¹⁰⁾, 正常正期産児40例では50.8~226.3U/ml (中央値107.2)³⁾と報告されている. 今回検討したRDS発症の極低出生体重児の出生時血清中KL-6値の基準範囲は55~160U/ml (中央値102), 105±53U/ml (平均値±1.96SD)と, 過去の報告と同程度だった. 出生時の血清中KL-6値は出生体重, 在胎週数には影響されずほぼ一定であると考えられた.

出生時の血清中KL-6値はCLD群と非CLD群で有意差は認められず, CLD発症予測の指標にはならなかった. 荻原ら¹¹⁾は出生時の血清中KL-6値はCLD発症予測に有用であったと報告しているが, 彼らの検討では極低出生体重児のCLDは12例と少数で, CLDの病型分類に言及していないため, 子宮内感染の影響を強く受け出生時から血清中KL-6

高値を示すⅢ型CLD^{18, 19)}が含まれている可能性がある。

生後1ヵ月では血清中KL-6値はCLD群が非CLD群に比べて有意に高値を示した。山崎ら^{8, 10)}やKurotobiら⁹⁾も症例数は少ないが、本研究と同様に血清中KL-6値はCLD群と非CLD群では出生時では有意差はなく、日齢14~28でCLD群が有意に高値を示したと報告している。これはリモデリングを起こしているCLDの状況を反映していると考えられ、生後1ヵ月の血清中KL-6値はCLD発症の補助診断として有用な客観的指標になり得ると考えられた。ROC曲線から求めた生後1ヵ月でのCLD発症診断のKL-6カットオフ値は178U/mlであり、感度76%、特異度82%であった。また生後1ヵ月の血清中KL-6値は人工換気日数、酸素投与日数と正の相関がみられたことより、急性肺損傷の程度を間接的に反映している可能性が示された。

生後1ヵ月の血清中KL-6値は臨床的に重症であるI型がII型より高値で、KL-6はその時点での重症度を反映していたが、CLDの予後予測指標としては有用ではなかった。その理由として、生後1ヵ月以降の治療によって予後が変わるために必ずしも生後1ヵ月の時点でのカットオフ値では予測しえないことと、KL-6はCLDのリモデリングの程度を反映するが、必ずしもCLDの炎症の程度を反映しないことなどが考えられた。

RDSを発症した極低出生体重児の血清中KL-6値の生後3ヵ月間の経時的推移を初めて明らかにした。CLD群と非CLD群は同様の推移パターンを示し、出生時から生後1ヵ月にかけて著明に増加し、以後有意な変化は示さず、2群間の差は生後1ヵ月が最大だった。非CLD群の血清中KL-6値の経時的推移は、RDS発症後の極低出生体重児のII型肺胞上皮細胞の分化、成熟²⁰⁾および急性肺損傷促進因子による肺損傷の変化に伴うII型肺胞上皮細胞、再生肺胞上皮細胞増生によるKL-6産生亢進の状態を反映していると考えられ^{8, 10)}、RDS発症後の急性肺損傷でもCLDに至らないリモデリング傾向が生じている可能性が示唆された。

今回の研究でRDSを発症した極低出生体重児における生後1ヵ月の血清中KL-6値 $>178\text{U/ml}$ はCLD発症の客観的指標となり、診断の補助として有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり御指導、御高閲を賜りました山口大学医学部 生殖・発達・感染医科学講座(発達医学, アレルギー学領域)教授古川漸先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 河野修興. KL-6, 呼吸 1997; 16: 391-398.
- 2) 小林 淳, 伊藤喜久, 北村 論, 河合 忠. 間質性肺炎の血清マーカーKL-6抗原の基準範囲, カットオフ値の設定に関する研究. 臨床病理 1996; 44: 653-658.
- 3) 高瀬真人, 今井丈英, 向後俊昭. 正常新生児および非呼吸器疾患小児における血清KL-6値. 日小呼疾会誌 1999; 10: 99-104.
- 4) 高瀬真人, 今井丈英, 今井大洋. 肺疾患の血清診断 - 小児におけるKL-6, SP-A, SP-Dの動態 -. 小児科 2001; 42: 1801-1807.
- 5) Imai T, Takase M, Takeda S, Kougo T. Serum KL-6 level in pediatric patient: Reference values for children and level in pneumonia, asthma, and measles patients. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 135-141.
- 6) 鈴木里香, 鈴木葉子, 伊藤けい子, 和田恵美子, 杉原茂孝. 小児における血清KL-6値の基準範囲の設定および有用性の検討. 日児誌 2001; 105: 703-710.
- 7) 高見 剛, 武井章人, 立花真紀, 熊田 篤, 宮島 祐, 星加明德. 胎便吸引症候群における急性期血清KL-6およびSP-Dの検討. 日児誌 2002; 106: 383-388.
- 8) 佐野葉子, 山崎俊夫, 宮田昌史, 鈴木研史, 小林朱里. 早産呼吸障害児における細胞接着因子, KL-6の動態. 日未新児会誌 2002; 14: 53-60.
- 9) Kurotobi S, Maekawa S, Hara T, Hamana K, Inada N, Kawakami N, Honda A, Matsuoka T, Fujita H, Nagai T. Serum KL-6 level in newborns with meconium aspiration syndrome. *Pediatr Int* 2003; 45: 517-521.
- 10) 山崎俊夫. 新生児慢性肺疾患 (CLD) とKL-6. 小児科 2003; 44: 79-85.
- 11) Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, Ogawa S, Hiroi M, Ban R, Ogihara H, Tamai H. KL-6, a

- mucinous glyco-protein, as an indicator of chronic lung disease of the newborn. *J Pediatr* 2000 ; **137** : 280-282.
- 12) 市原清志. 正常値 (基準値, 基準範囲) ・異常値に対する考え方. *日本臨床* 1995 ; **53** : 9-28.
 - 13) 藤村正哲. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究班「新生児期の疾患とケアに関する研究」平成7年度研究報告書. 1996, 35-39.
 - 14) Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease : Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967 ; **276** : 357-368.
 - 15) Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003 ; **8** : 9-17.
 - 16) Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003 ; **8** : 29-38.
 - 17) 川本 豊, 藤村正哲, 小川雄之亮. CLDは減ったかー本邦でのCLD全国調査10年間の推移の検討ー. *日未新児会誌* 2002 ; **14** : 352.
 - 18) Takami T, Kumada A, Takei Y, Miyajima T, Hoshika A. A case of Wilson-Mikity syndrome with high serum KL-6 levels. *J Perinatol* 2003 ; **23** : 56-58.
 - 19) 轟夕起子, 塚原宏一, 川谷正男, 小畑浩一郎, 木村宏輝, 大嶋勇成, 平岡政弘, 眞弓光文. 致死適経過をたどったWilson-Mikity症候群の新生児例: 肺傷害の評価. *小児科診療* 2001 ; **64** : 420-423.
 - 20) 長 和俊, 山田秀人, 奥山和彦, 藤本征一郎. 呼吸窮迫症候群 (RDS) の発症予知. *産婦人科の世界* 2000 ; **52** : 1065-1072.

Clinical Significance of Serum KL-6 Determination in Very Low Birth Weight Infants : A Comparison between Infants with and without Chronic Lung Disease.

Hideki YOSHII^{1, 2)}

- 1) *Department of Pediatrics and Reproductive, Pediatric & Infection Science,
Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*
- 2) *Department of Pediatrics, Yamaguchi Prefectural Central Hospital,
Oosaki 77, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan*

SUMMARY

The level of serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) was measured every month from birth to 3 months of age in 75 very low birth weight infants with infant respiratory distress syndrome (RDS) . Also, in 25 patients with chronic lung disease (CLD) and 50 patients without CLD, the clinical usefulness of serum KL-6 level in CLD was investigated.

The level of serum KL-6 in very low birth weight infants at birth was in a reference interval of 55 to 160 U/ml (median 102) , and not correlated to gestational age and birth weight. There was no significant difference between the serum KL-6 level at birth of CLD and non-CLD infants. In both CLD and non-CLD infants, the level of serum KL-6 increased significantly until the age of 1 month after birth ($p<0.0001$) . The average serum KL-6 level for the CLD infants at the age of 1 month was 220.2 ± 15.7 U/ml (mean \pm SE) and for the non-CLD infants was 147.6 ± 6.1 U/ml, and there was a significant difference between the two groups ($p<0.0001$) . The cutoff value for CLD diagnosis obtained from the ROC curve at the age of 1 month was 178 U/ml, respectively, with respective sensitivities of 76% and specificities of 82%. The level of serum KL-6 at the age of 1 month of >178 U/ml in very low birth weight infants with RDS can serve as a objective diagnostic indicator for CLD.