

令和 7 年 2 月 20 日

KL-6 と SP-D が免疫関連肺臓炎の診断に有用

<研究成果のポイント>

- 免疫関連肺臓炎は、免疫チェックポイント阻害剤により約 10%の頻度で発症し、時に致命的な転帰をたどる重大な副作用です。発症早期では咳や呼吸困難などの呼吸器症状を伴わないことも多く、非専門医が胸部レントゲンで発見することはしばしば困難です。また、肺炎や癌性リンパ管症など、免疫関連肺臓炎以外の急性肺疾患との鑑別もしばしば困難です。
- KL-6 と SP-D は間質性肺疾患の血液マーカーとして用いられますが、免疫関連肺臓炎の診断における有用性の報告はこれまでありませんでした。
- 免疫チェックポイント阻害剤の治療を受けたがん患者の電子カルテデータをレトロスペクティブに解析し、KL-6 と SP-D が免疫関連肺臓炎の診断に有用であることを報告しました。
- 本研究の成果から、免疫チェックポイント阻害剤投与中の患者において KL-6 と SP-D を測定することで、免疫関連肺臓炎のスクリーニングや確定診断に寄与することが期待されます。

※本研究成果は、「Respiratory Investigation」に 2 月 18 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 柄山正人講師、内科学第二講座 中井省吾医師（大学院生）、須田隆文教授（当時、現：理事・副学長）、放射線診断学講座 五島聡教授らの研究グループは、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）による治療を受けたがん患者の電子カルテ情報をレトロスペクティブに解析し、免疫関連肺臓炎（immune-related pneumonitis: irP）の診断における KL-6 と SP-D の有用性を報告しました。

irP は免疫チェックポイント阻害剤の治療において約 10%の頻度で発症し、時に重篤な経過をたどる重大な副作用です。免疫チェックポイント阻害剤治療の急速な発展に伴い、がん治療における irP のマネジメントの重要性は高まっています。irP に対しては高用量のステロイド治療を必要としますが、発症早期には咳や呼吸困難といった呼吸器症状を伴わないことも多く、また胸部レントゲンでの陰影の指摘が困難なことも少なくないため、特に非呼吸器専門医が発見することがしばしば困難です。また、がん患者では細菌性肺炎や癌性リンパ管症といった肺疾患を合併することも多く、これらの肺疾患と irP の鑑別はしばしば困難です。KL-6 と SP-D は間質性肺疾患の血液マーカーとして広く用いられる簡便な指標ですが、irP の診断における有用性はこれまで報告されていませんでした。

同研究グループは、2014 年 9 月から 2023 年 10 月に当院で ICI による治療を受けた 631 名のがん患者の電子カルテ情報をレトロスペクティブに解析し、irP の診断において KL-6 と SP-D が有用であることを報告しました。

本研究の成果から、免疫チェックポイント阻害剤投与中の患者において KL-6 と SP-D を測定することで、irP のスクリーニングや確定診断に寄与することが期待されます。

<研究の背景>

免疫チェックポイント阻害剤（immune checkpoint inhibitors: ICI）は、近年のがん薬物治療における最大の革新であり、従来の抗がん剤を凌ぐ有効性を示し、様々ながん種で広く使用されています。さらに現在も適応がん種の拡大、新薬や併用療法の開発が精力的に行わ

れており、今後のがん薬物療法における中心的な薬剤として更なる期待を集めています。

ICI は、自身の免疫細胞を介してがん細胞を攻撃するという、従来の抗がん剤とは大きく異なるユニークな仕組みで治療効果を発揮しますが、一方で、**従来の抗がん剤では経験したことがない特殊な有害事象**（≒副作用）が問題となっています。この有害事象は、患者自身の免疫が乱れることによって起きると考えられており、**免疫関連有害事象**（immune-related adverse events: irAE）と呼ばれています。優れた治療効果を示す ICI の恩恵を享受するためには、**irAE を克服することが非常に重要**です。irAE は全身の様々な臓器に起こることが知られていますが、中でも**免疫関連肺臓炎**（immune-related pneumonitis: irP）は、発生率は 5%~19%、死亡率は 2%~27%と、頻度と重症度の観点から**特に重要な irAE の一つ**です。

irP の発症を予測することは困難であるため、早期診断と適切な治療を行うためには、ICI 療法中の適切なモニタリングが重要です。irP の発症中央値は ICI 治療開始後 2~3 か月とされていますが、発症時期は治療開始後 1 週間未満から 1 年以上と幅広いです。さらに、ICI 治療の中断後にも irP が発症することも報告されています。そのため、ICI 療法中だけでなく、中断後も含めたがん治療全体を通じて irP の発症に注意を払う必要があります。

irP のモニタリングには、症状の慎重な経過観察、身体診察、および画像検査が用いられます。しかし、irP は無症状であることも多く、**胸部 X 線検査では検出が困難な場合があります、見逃されることもあります**。そのため、多様な手法を用いたモニタリングが、irP の早期かつ正確な診断には重要です。

Krebs von den Lungen-6 (KL-6) は、高分子シアル化糖タンパク質であり、II 型肺胞上皮細胞および呼吸細気管支上皮細胞によって産生されます。また、サーファクタントプロテイン-D (SP-D) は、II 型肺胞上皮細胞によって産生・分泌される肺特異的糖タンパク質です。KL-6 および SP-D は、いずれも間質性肺炎のバイオマーカーとして知られ、疾患活動性の診断やモニタリングに広く使用されています。しかし、KL-6 および SP-D が irP の診断に有用であるかについての報告は、これまでのところ存在しません。

<研究手法・成果>

2014 年 9 月から 2023 年 10 月にかけて、当院において 2 サイクル以上の ICI 治療を受けたがん患者をレトロスペクティブに解析しました。KL-6 および SP-D の irP 診断における有用性を評価するため、受信者動作特性 (ROC) 解析を実施しました。631 名の対象者のうち 64 名が irP を発症しました。ROC 解析の結果、KL-6 および SP-D の曲線下面積 (AUC) は、それぞれ 0.803 および 0.845 と高い診断精度を示しました。KL-6 が 500 U/mL 以上の場合、irP の感度は 65.6%、特異度は 83.4% でした。一方、SP-D が 110 ng/mL 以上の場合、感度は 66.7%、特異度は 88.6% でした。KL-6 500 U/mL 以上と SP-D 110 ng/mL 以上の両方を満たす場合、特異度は 96.6%、感度は 46.7% であり、irP の鑑別診断に適していると考えられました。一方、KL-6 500 U/mL 以上または SP-D 110 ng/mL 以上のいずれかを満たす場合、感度は 85.0%、特異度は 75.5% であり、irP の早期発見のためのモニタリングに適していると考えられました。また、SP-D の血中濃度は irP の重症度と有意に関連していました。一方、KL-6 の血中濃度と重症度の関連は認められませんでした。

<今後の展開>

現在、ICI 治療は新たなステージに突入し、ICI と新規治療薬との併用療法の開発が盛んに行われています。また、ICI の適応がん種の拡大に加え、早期がんへの周術期治療にも ICI が適応を拡大しており、**ICI を使用する患者はますます増加**することが見込まれます。これからの新時代の ICI 治療において、irP マネージメントの重要性はさらに高まると予想されます。今後、irP の早期発見および鑑別診断において、本研究の成果が役立つものと期待しています。

< 発表雑誌 >

Respiratory Investigation 2025; 63: 259-164
(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2025.02.005>)

< 論文タイトル >

Utility of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant protein-D levels for the diagnosis of immune checkpoint inhibitor-induced immune-related pneumonitis

< 著者 >

中井省吾、柄山正人、井上裕介、安井秀樹、穂積宏尚、鈴木勇三、古橋一樹、藤澤朋幸、榎本紀之、舟山慧、市川新太郎、五島聡、乾直輝、須田隆文

< 研究グループ >

浜松医科大学 医学部附属病院腫瘍センター、内科学第二講座、放射線診断学講座

< 本件に関するお問い合わせ先 >

国立大学法人 浜松医科大学 内科学第二講座
〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1
柄山 正人 (医学部附属病院腫瘍センター 講師)
Tel: 053-435-2263 Fax: 053-435-2354
E-mail: karayama@hama-med.ac.jp