

ミニレビュー

間質性肺炎のバイオマーカーとしての肺サーファクタント蛋白質

阿部 庄作 高橋 弘毅

はじめに

間質性肺炎とは肺の間質を主たる病変の場とする炎症性疾患の総称であり、病因の明らかな膠原病肺、放射線肺炎、薬剤性肺炎、過敏性肺炎などの続発性間質性肺炎と病因の明らかでない特異性間質性肺炎に分けられる。間質性肺炎の多くは肺間質への肺胞マクロファージ、好中球、リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤にはじまり、炎症の修復過程で肺胞領域に線維化が引き起こされ、その多くは治療に抗する不可逆的变化となる。病理組織学的にも、臨床的にも多彩な形態、病態を示す疾患群である。

間質性肺炎の約半数を占める特異性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) は肺胞領域に形成された線維化が徐々に進展し、肺胞腔は虚脱すると共に硬化し、肺葉容積の減少による両側下肺葉が縮小する。呼吸機能の著しい低下を来し、ついには呼吸不全状態となる予後不良な疾患である。経過中急激に増悪し、致死的になることも稀でない。現在、根治的治療法はみられない。特徴的病理組織学的所見は usual interstitial pneumonia (UIP) で、線維性肥厚を認める胞隔炎と肺胞虚脱と蜂巢肺 (honeycomb lung) の形成である。IIP の診断は厚生省特定疾患びまん性肺炎疾患調査研究班の臨床的診断基準に準じてされている。

近年の HRCT 薄切画像は微小な肺病変、微細な変化を画像として描出することが可能となってきた。間質性肺炎の病理組織所見との対比研究により、HRCT の画像所見は IIP の病理形態的所見と対応して評価し得ることが明らかにされてきている¹⁾⁻³⁾。

HRCT 薄切画像所見により IIP の臨床診断が可能となってきている。しかし、IIP の多彩な病態の解析、疾患活動性の判定、ましてや IIP 患者の予後を推測するための臨床的に有用な指標は見られない。

最近、SP-A⁴⁾⁻⁷⁾、SP-D⁸⁾⁹⁾、KL-6¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾などの新たな血清バイオマーカーが開発され、IIP などの間質性肺炎の診断、病態解析、活動度の指標となり得るか検討されている。臨床的に有用なバイオマーカーの条件としては(1)

臓器特異性が高いこと、(2) 疾患特異性が高く、病態に応じて変化すること、(3) 検出感度が高く、測定サンプル採取が簡便であることが要求される。

われわれは主に肺胞 II 型上皮細胞より産生される肺サーファクタント蛋白質 (SP) のうち親水性の SP-A、SP-D の血清濃度が間質性肺炎、とくに IIP で高値を示すことを見いだした⁵⁾⁸⁾。本稿では間質性肺炎の臨床病態、疾患活動性と血清 SP-A、SP-D 濃度との関連を中心に解説する。

1) サーファクタント蛋白質の特性

肺サーファクタントおよびサーファクタント蛋白質の構造的、機能的特性についてはいくつかの優れた総説が刊行されているので参照していただきたい¹³⁾⁻¹⁶⁾。

SP-A、SP-D の主たる産生細胞は肺胞 II 型上皮細胞とクララ細胞である。SP-A、SP-D の臓器・組織・細胞特異性は非常に高い。SP-A、SP-D の測定は Sandwich ELISA 法で 2 種類のモノクローナル抗体を用いて行い、最小検出限界濃度は血清 SP-A が 2.0 ng/ml、SP-D は 1.6 ng/ml であり、検出感度は高い。また特異性間質性肺炎、膠原病肺、放射線肺炎、過敏性肺炎、ARDS、肺胞蛋白症で高値を示すことはこれまでの研究から明らかであり⁶⁾⁻⁸⁾、間質性肺炎を中心に疾患特異性が高い。SP-A、SP-D は間質性肺炎の臨床的診断、病態解析に有力なバイオマーカーになりえる。さらに、SP-A、SP-D の臓器、細胞特異性から肺腺癌の診断マーカーとして、とくに転移リンパ節、癌性胸水の原発腫瘍診断を目的に臨床的検査として普及してきており、有用性は非常に高い¹⁷⁾⁻²¹⁾。

2) 健常成人の血清 SP-A、SP-D 濃度

健常成人 (20~80 歳) の血清 SP-A 濃度は平均 24.6 ± 9.6 ng/ml、血清 SP-D 濃度は平均 49.0 ± 30.4 ng/ml であった⁹⁾²²⁾²³⁾。男女差はみられない。加齢に伴い血清 SP-A、SP-D 濃度は共にやや上昇する傾向をみるが有意差は見られない。喫煙者の血清 SP-A 濃度は平均 28.8 ± 1.4 ng/ml、血清 SP-D 濃度は平均 54.2 ± 5.2 ng/ml である。非喫煙者はそれぞれ 20.2 ± 0.7 ng/ml と 43.8 ± 3.7 ng/ml である。喫煙者の血清 SP-A ($p < 0.0001$)、SP-D ($p < 0.05$) 濃度は非喫煙者より有意に高値を示している。とくに SP-A で著しく、血清 SP-A 濃度は喫煙による肺上皮傷害でも変動することを示している。血清 SP-A 濃度の臨床的評価には喫煙の有無を考慮する必要もあると考えら

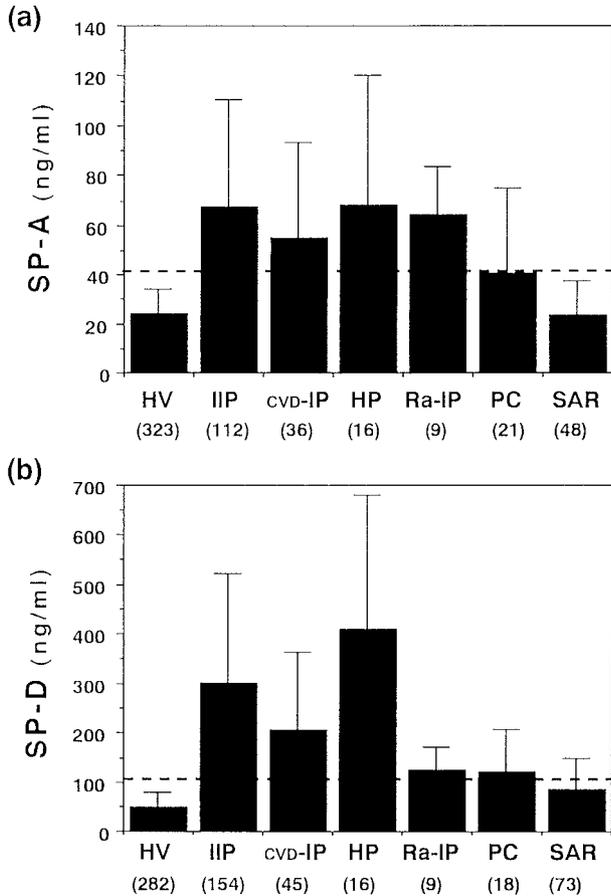


Fig. 1 Concentrations of SP-A and SP-D in serum samples from patients with diffuse pulmonary disease. HV : healthy volunteers, IIP : idiopathic interstitial pneumonia, CVD-IP : interstitial pneumonia complicated by collagen vascular diseases, HP : hypersensitivity pneumonitis, Ra-IP : radiation pneumonitis, PC : pneumoconiosis, SAR : sarcoidosis, Horizontal broken lines are cut-off levels, Data are expressed as mean + SD.

れる。血清 SP-A, SP-D 濃度のカットオフ値は平均 + 2 SD 以上とし, 血清 SP-A 濃度は 43.8 ng/ml, 血清 SP-D 濃度は 109.8 ng/ml と設定している。

3) 間質性肺炎の血清 SP-A, SP-D 濃度と陽性率

各種間質性肺炎患者の血清 SP-A, SP-D 濃度を Fig. 1 に示した。血清 SP-A 濃度は IIP で 67.9 ± 42.5 ng/ml, 膠原病肺で 55.3 ± 37.9 ng/ml, 過敏性肺炎で 68.1 ± 52.3 ng/ml, 放射線肺炎で 64.1 ± 19.4 ng/ml であった。血清 SP-D 濃度は IIP で 303.2 ± 217.6 ng/ml, 膠原病肺で 206.4 ± 157.7 ng/ml, 過敏性肺炎で 408.6 ± 272.7 ng/ml, 放射線肺炎で 124.5 ± 48.2 ng/ml であった。これら間質性肺炎患者の血清 SP-A, SP-D 濃度は健康成人のそれより高く, 明らかな有意差がみられた。間質性肺炎の疾患群により血清 SP-A, SP-D 濃度に相違が見られ, 過敏性肺炎でより高値を示した。疾患による差異は間質性肺炎の病

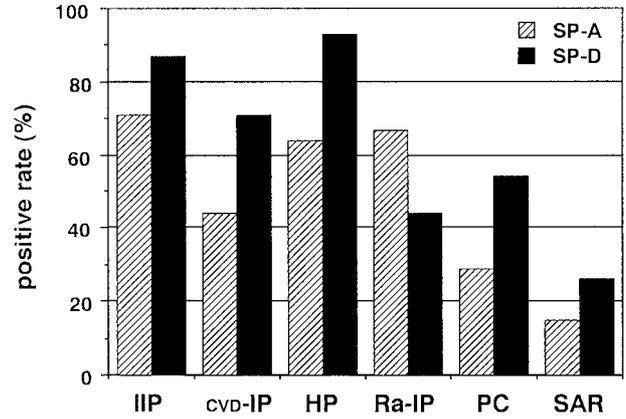


Fig. 2 Positive rates of serum SP-A and SP-D in diffuse pulmonary diseases. IIP : idiopathic interstitial pneumonia, CVD-IP : interstitial pneumonia complicated by collagen vascular diseases, HP : hypersensitivity pneumonitis, Ra-IP : radiation pneumonitis, PC : pneumoconiosis, SAR : sarcoidosis

変分布の拡がりの程度にもよると考えられるが, 間質性肺炎の疾患活動性や病理病態の因子が強く反映しているとも推察される。後で述べるように, IIP 患者の急性増悪時の血清 SP-A 濃度は平均 58 ng/ml から 125 ng/ml と約 2 倍に, 血清 SP-D 濃度は平均 302 ng/ml から 1,263 ng/ml と約 4 倍に上昇することからも示唆される。

血清 SP-A, SP-D 濃度のカットオフ値以上を示した間質性肺炎患者を陽性とする, Fig. 2 に示すように, SP-A の陽性率は IIP で 71%, 膠原病肺で 44%, 過敏性肺炎で 64%, 放射線肺炎で 67% であり, SP-D の陽性率は IIP で 87%, 膠原病肺で 71%, 過敏性肺炎で 93%, 放射線肺炎で 44% であった。膠原病肺では血清 SP-A の陽性率が低く, 放射線肺炎では血清 SP-D の陽性率が低かった。この理由として, 両疾患の病理形態の差異によると考えられた。

4) IIP の臨床病態との関連

IIP の臨床的診断基準の血液・免疫学的所見に示されている赤沈亢進, LDH 上昇と血清 SP-A, SP-D 濃度との関連を検討した。赤沈とは有意な関連は見られない。LDH とは正相関が見られ, とくに血清 SP-A 濃度と有意な正相関がみられた (Fig. 3)。IIP 診断における血清 SP-A, SP-D 濃度と LDH の ROC 曲線を比較し, これらの診断的有用性をみると, 血清 SP-A, SP-D, LDH の有病正診率はそれぞれ 73%, 87%, 50% であり, 無病正診率はそれぞれ 82%, 98%, 93% であった。LDH の感度は明らかに低率であった。SP-A, SP-D と同等の有病正診率となる LDH 値をカットオフ値とすると, 無病正診率は 47% となり, 特異度は著しく低下した。IIP の診断に血清 SP-A, SP-D 濃度は LDH に比して明らか

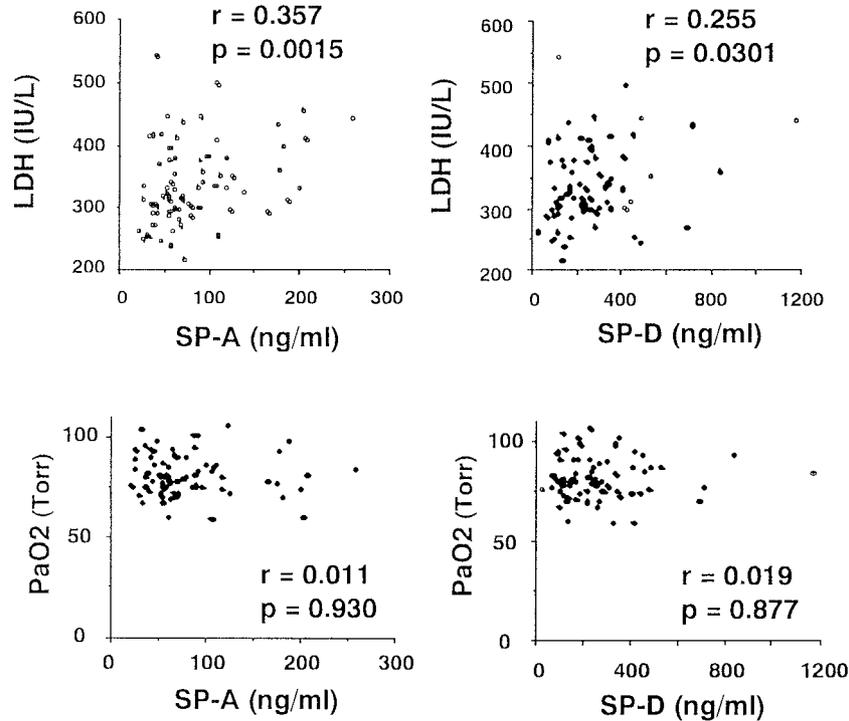


Fig. 3 Relationship between concentrations of SP-A and SP-D and other parameters.

に有用であることが示された。IIP 患者の重症度の指標ともされている動脈血酸素分圧 (PaO₂) との関連をみると、IIP の安定期における PaO₂ と血清 SP-A, SP-D 濃度とは有意な関連を見ない (Fig. 3)。血清 SP-A, SP-D 濃度は PaO₂ からみた IIP 患者の重症度と直接関連のない病態で変動していることが示唆された。

5) IIP の HRCT 所見との関連

HRCT 薄切画像による IIP の特徴的画像所見としては蜂巣肺 (honeycomb lung), 濃い肺野濃度上昇のスリガラス陰影 (ground glass opacity: GGO) (Fig. 4 a), 肺葉の縮みと traction bronchiectasis を伴う濃い肺野濃度上昇が示されている。GGO は病理組織学的にびまん性の肺泡隔壁の肥厚と液体や細胞などによる肺泡腔の部分的占拠の病変であり²⁴⁾, 濃い肺野濃度上昇はびまん性の胞隔の肥厚と肺泡領域の線維化に伴う肺泡、肺泡道の虚脱、内腔の容積減少による肺葉の縮小を示す病変を示しているとされている。われわれはこのような HRCT 所見を parenchymal collapse opacity (PCO) としている (Fig. 4 b)。IIP の HRCT 所見の分布範囲の程度と血清 SP-A, SP-D 濃度との関連を検討すると、honeycomb lung の分布程度とは有意な関連を見ない。GGO 所見が優位な IIP では血清 SP-A 濃度は 85.4 ± 49.1 ng/ml で陽性率 75%, 血清 SP-D 濃度は 241.4 ± 122.0 ng/ml で陽性率は 81% であり、血清 SP-A, SP-D とも高値を示す傾向にあった。PCO 優位な IIP の血清 SP-A 濃度は 40.3 ± 24.9 ng/ml で陽性率は 36%, 血清 SP-D 濃度は 204.2 ± 97.1 ng/

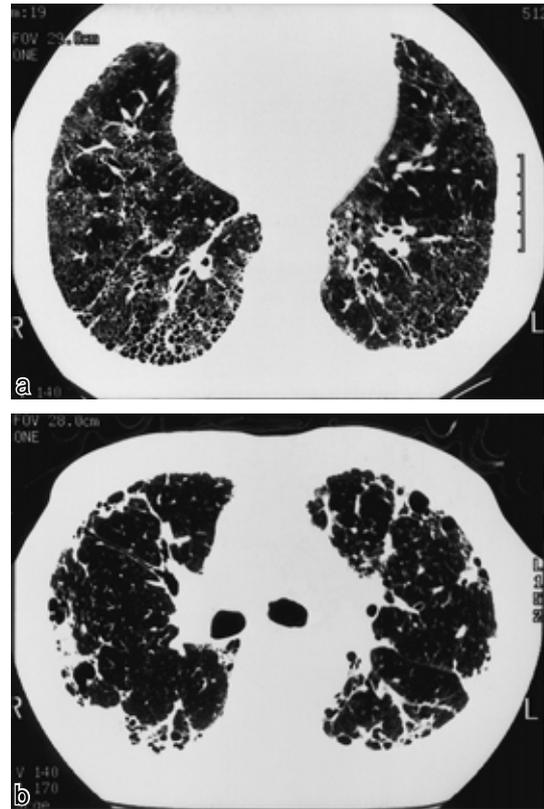


Fig. 4 Typical images of 2 types distinguished by characteristics on chest HRCT findings; (a): GGO-dominant type, (b): PCO-dominant type.

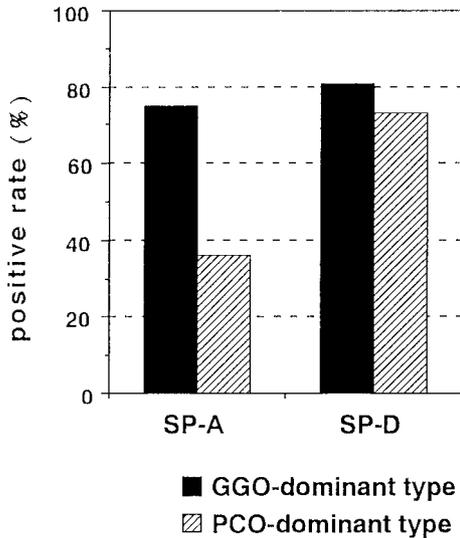


Fig. 5 Comparison of positive rates of SP-A and SP-D in different groups of IIP Patients divided by HRCT findings. Twenty-seven patients were grouped into 2 groups: 16 showing GGO-dominant type and 11 showing PCO-dominant type.

mlで陽性率は73%であった (Fig. 5). IIPの病態で胞隔炎を示すGGOが優位な段階で血清SP-A, SP-Dは共に上昇する傾向にあったが, 肺泡の虚脱, 肺葉の縮小を示すPCO優位なIIPでは血清SP-A濃度の平均値はカットオフ値以下で陽性率も低いが, 血清SP-D濃度は高値を示し, 陽性率も高い. IIPの進展が必ずしもGGOからPCOやhoneycomb lungになるとは言えないが, 血清SP-A濃度はGGO所見をよく反映しており, 血清SP-D濃度はGGOとPCO所見を反映していることが示された²⁵⁾. GGO所見と血清SP-A濃度との関係は軽度な放射線肺炎の発症に際しても示される. IIP患者の病態解析にはSP-AとSP-Dを組み合わせた検討が重要である.

6) 間質性肺炎の微小病変と血清SP-A, SP-D

IIPは進展すると不可逆的病変となり, その治療に難渋する. このような疾患の治療成績向上には微小な病変, 初期病変を早期診断し, 治療することが望まれるし期待される. 临床上, IIPの発症初期段階の病変に遭遇することは非常にまれである. われわれは全身性進行性強皮症 (PSS) 患者で呼吸器症状はなく, Fig. 6に示すように胸部X線写真でも明らかな間質性肺炎所見が診られず, CTでのみ両肺野背側の胸膜直下に微細な間質性肺炎所見を認めた場合を間質性肺炎の微小な初期病変ととらえて, 血清SP-A, SP-D濃度との関連を検討した²⁶⁾. PSS患者を胸部X線写真陽性例, 胸部X線写真陰性でCT陽性例, CT陰性例の3群に分けた. Fig. 7に示すように, 血清SP-A濃度とその陽性率は, それぞれ38.2

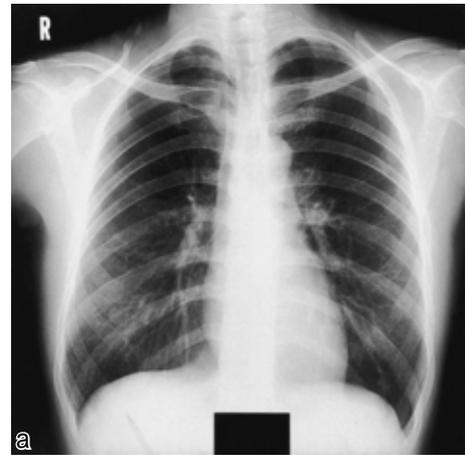


Fig. 6 A patient with progressive systemic sclerosis. (a) Chest X-ray film showing no abnormalities; (b) chest high-resolution CT scan showing mild ground-glass opacity in sub-pleural region.

± 17.0 ng/ml で33%, 37.9 ± 18.9 ng/ml で33%, 19.2 ± 9.8 ng/ml で0%であった. 血清SP-D濃度とその陽性率は, それぞれ 188.4 ± 128.5 ng/ml で75%, 157.8 ± 71.8 ng/ml で83%, 76.2 ± 42.5 ng/ml で17%であった. 血清SP-A濃度をみると, 胸部X線写真陽性例はCT陰性例に比し有意に高値を示したが, その平均値はカットオフ値より低く, 陽性率も低率であった. CTのみ陽性例とCT陰性例に有意差を見なかった. したがって, 血清SP-A濃度はPSSに伴う間質性肺炎の初期病変診断に有力なマーカーとは言いがたい. 血清SP-D濃度平均値をみると, 胸部X線写真陽性例およびCTのみ陽性例ではカットオフ値以上を示し, 陽性率も高率であった. CT陰性例に比し明らかな有意差がみられた. 血清SP-DはCTでのみ描出しえるような微小な間質性肺炎でも上昇することが示された. PSSに伴う間質性肺炎は微小な初期病変の段階でも, CTでGGO所見を示すことは少なく, 多くはPCO所見を示している.

このような病理病態の特性を反映して, 血清SP-Aよ

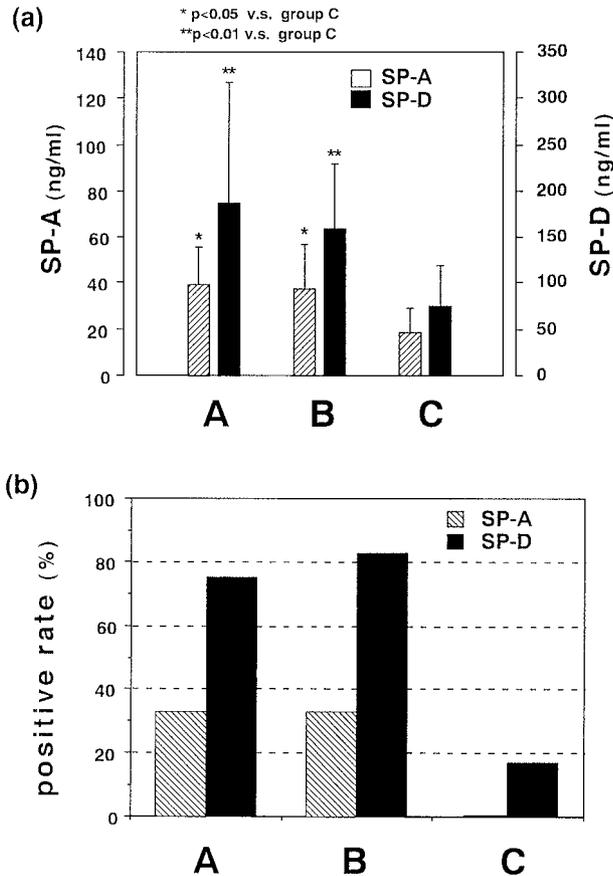


Fig. 7 Concentrations (a) and positive rates (b) of SP-A and SP-D in sera from 42 patients with progressive systemic sclerosis who were divided into 3 groups: group A showing IP on both CT and X-ray films, group B showing IP on CT but not X-ray films, and group C showing no abnormalities on CT and X-ray films.

り血清 SP-D が高値を示したと考えられた。GGO 所見が初期病変で高率に見られる放射線肺炎の血清 SP-A, SP-D 濃度は Fig. 1, Fig. 2 に示したように、カットオフ値以上を示したが、陽性率は SP-A が 67%, SP-D が 44% と SP-A で高率であり、血清 SP-A 濃度は GGO 所見に特異度が高いことが示されている。

間質性肺炎の微小病変の検索に血清 SP-A, SP-D 濃度の測定は有用であること、濃度は病理学的病態の差異に相応して変動することが示された。

7) IIP の臨床経過との関連

IIP は線維化が進行すると共に、肺葉容積の減少を示す。臨床的には胸部 X 線写真で肺葉の縮小と呼吸機能検査では肺活量の低下で示される。

初診時から 3 年以内での IIP 患者の%肺活量の減少率を 10% 以下と以上の 2 群に分けて、初診時の血清 SP-A, SP-D 濃度、陽性率との関連を検討した成績を Fig. 8 示

す。血清 SP-A 濃度とその陽性率は%肺活量の減少率が 10% 以下の IIP では平均 66.4 ± 55.4 ng/ml で 57% であり、10% 以上の IIP では平均 86.9 ± 30.1 ng/ml で 88% であった。%肺活量の減少率の高い IIP では血清 SP-A 濃度が高い傾向にあったが、明らかな有意差は認めなかった。血清 SP-D 濃度とその陽性率は%肺活量の減少率が 10% 以下では 19.0 ± 78.9 ng/ml で 86% であり、10% 以上の IIP では平均 34.1 ± 66.1 ng/ml で 100% であった。3 年間の臨床経過で肺活量の減少を示す IIP 患者は初診時より血清 SP-D 濃度が明らかに有意に上昇していた。血清 SP-D 濃度の上昇は肺活量の減少、言い換えれば IIP の肺葉容積の縮小、IIP の進展を予測する臨床的に有用な血清バイオマーカーになることが示された²⁵⁾。

8) IIP の急性増悪との関連

IIP の臨床経過中、確たる誘因もなく症状が増悪し、致死的状态に陥ることがある。このような経過をたどった IIP 患者の急性増悪前後の血清 SP-A, SP-D 濃度を検討した成績を Fig. 9 に示す。血清 SP-A 濃度とその陽性率は平均 58.4 ± 29.1 ng/ml で 64% から 124.8 ± 15.9 ng/ml で 100% に変動した。血清 SP-D 濃度とその陽性率は 301.8 ± 108.0 ng/ml で 100% から 1263.3 ± 334.8 ng/ml で 100% に変動した。血清 SP-A, SP-D とも全例、急性増悪後に明らかに有意に上昇した。殊に、急性増悪を示した IIP 患者の増悪前の血清 SP-D の陽性率は 100% であり、初診時より血清 SP-D 濃度の上昇している IIP は急性増悪する可能性があり、臨床経過を注意深く観察することが要求される。

9) IIP の予後因子としての血清 SP-A, SP-D 濃度

IIP 患者の予後は初診時の重症度や肺癌合併などの臨床病態によるが、5 年生存率は 40~50% とされており、予後不良である。IIP の重症度を判定する基準は PaO₂ の程度でなされている。初診時の PaO₂ が 70 Torr 以上(重症度 II 度以下)と軽度な低下を示す IIP 患者でも、進行度が速く、比較的短期間に呼吸不全状態になることも多い。IIP の重症度、予後を初診時の PaO₂ のみで判断しえないことは明らかである。確実性の高い IIP の予後因子は見られない。

初診時に血清 SP-A, SP-D 濃度を測定し、臨床経過を 3 年間観察しえた慢性型 IIP 患者の予後と血清 SP-A, SP-D 濃度との関連を検討した成績を Fig. 10 に示す。3 年間の経過中死亡した 9 例の IIP 患者のうち、初診時の PaO₂ が 70 Torr 以上と比較的軽症の IIP は 7 例(78%) にみられた。死亡例と生存例の初診時の血清 SP-A 濃度とその陽性率をみると、死亡した 9 例では 119.7 ± 70.3 ng/ml で 100% であったのに比して、生存例では 66.7 ± 33.1 ng/ml で 72% であった。血清 SP-D 濃度とその陽性率は、死亡例で 450.2 ± 180.4 ng/ml で 100% であったが、

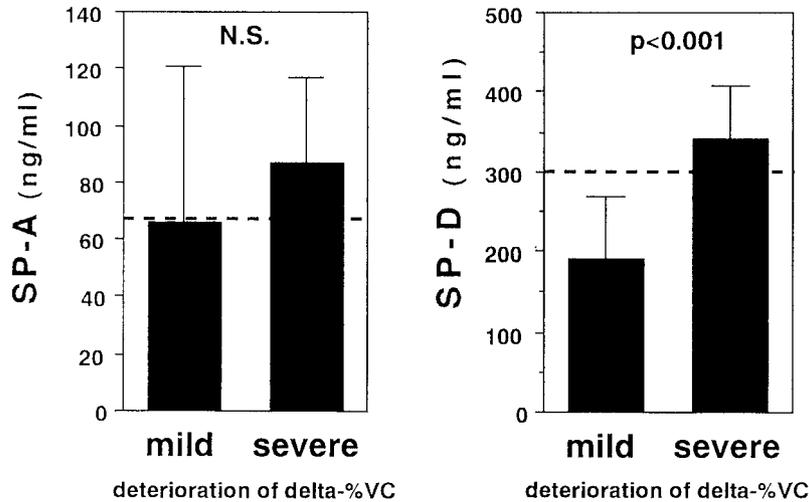


Fig. 8 Comparison of SP-A and SP-D at the start of follow-up for 2 groups, " mild " and " severe ", divided by deterioration of % vital capacity (VC) after 3 yrs of the follow-up period. The deterioration rates (delta-%VC) were calculated as follows : $[(\%VC \text{ at the final} - \%VC \text{ at the start}) / (\%VC \text{ at the start}) \times 100]$ The " mild " group showed delta-%VC less than 10%, while the " severe " group showed delta-% VC of 10% or more. Values are expressed as mean + SD. Horizontal broken line expresses mean value for all patients.

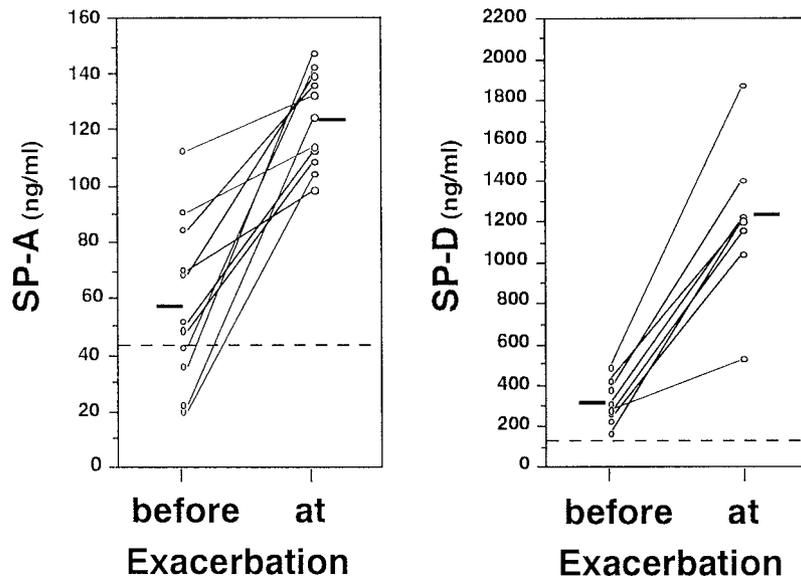


Fig. 9 Time course of SP-A and SP-D concentrations in sera from patients with IIP " before " and " at " exacerbation. Horizontal bars express mean values and broken lines express cut-off levels.

生存例では $244.2 \pm 180.4 \text{ ng/ml}$ で 86% であった。初診後 3 年以内に死亡した IIP 患者の初診時の重症度が比較的軽度であっても、血清 SP-A, SP-D 濃度がともに、初診時より明らかに有意に上昇しており、かつ全例カットオフ値以上を示していた²⁵⁾。

まとめ

病因が明らかでなく、多彩な臨床病態を示し、疾患活動性の評価基準も不明瞭な IIP を中心に、間質性肺炎と

血清 SP-A, SP-D 濃度との関連を解説してきた。

a) 血清 SP-A, SP-D 濃度は重喫煙者で高値を示し、SP-A の特異度が高い。

b) 血清 SP-A, SP-D 濃度は特発性間質性肺炎、膠原病肺、過敏性肺炎、放射線肺炎などの間質性肺炎で高値を示す。SP-D は陽性率は各疾患で高率であるが、SP-A の陽性率は放射線肺炎で高率で、膠原病肺 (PSS) で低率の傾向にある。SP-A, SP-D は肺病変の病態で異なる。

c) 血清 SP-A, SP-D 濃度は血清 LDH 値と相関する

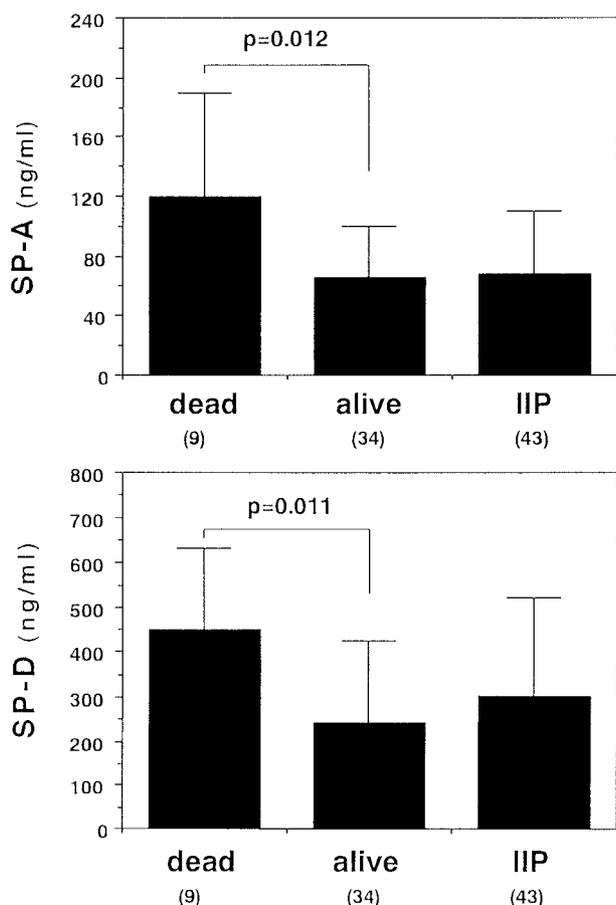


Fig. 10 Comparison of SP-A and SP-D at stat of 3 year follow-up for 2 groups, named " dead " and " alive ", divided by IIP patient outcome. Values are expressed as mean + SD.

が、LDH より有用な血清バイオマーカーとなる。PaO₂ の程度（重症度）とは相関しない。

d) IIP の HRCT 所見との対比で、血清 SP-A、SP-D 濃度は honeycomb lung の程度とは相関しない。GGO 所見の著明な IIP では SP-A、SP-D とも高値を示す。PCO 所見が著明な IIP では SP-D が有意な上昇を示すが、血清 SP-A 濃度は PCO の病変程度とは相関しなかった。血清 SP-A 濃度は GGO 所見に関連して変動することが示され、SP-A は GGO 所見に特異度が高いことが示唆された。

e) 経年的病態変化として、肺活量の減少率の速い IIP ほど初診時から血清 SP-D が高値を示す傾向にある。血清 SP-A 濃度とは明らかな関連をみない。血清 SP-D が高値な IIP の肺病変は肺葉の縮小を来す傾向にあることが示唆される。

f) 初診時より血清 SP-A、SP-D 濃度が共に著しく上昇している IIP は予後不良な経過をとる傾向にあり、血清 SP-A、SP-D は IIP の臨床的予後因子の一つになり得ることが示唆された。

g) SP-A、SP-D の産生細胞は同一であるが、血清 SP-A、SP-D は IIP の臨床病態の中で、異なる病変で変化することが示された。IIP の臨床病態解析と治療方針決定に有力な血清バイオマーカーになり得ると考えられる。今後、より多数例の検討が待たれる。

文 献

- 1) Hansell DM, Kerr IH: The role of high resolution computed tomography in the diagnosis of interstitial lung disease. *Thorax* 1991; 46: 77-84.
- 2) Muller NL, Miller RR: Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1206-1215.
- 3) Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al: Usual interstitial pneumonia: Histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992; 182: 337-342.
- 4) Kuroki Y, Fukada H, Takahashi H, et al: Monoclonal antibodies against human pulmonary surfactant apoprotein: specificity and application in immunoassay. *Biochem Biophys Acta* 1985; 836: 201-209.
- 5) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, et al: Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 723-729.
- 6) 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 significance. *Respiration* 1995; 62: 64-69.
- 7) Takahashi H, Honda Y, Kuroki Y, et al: Pulmonary surfactant protein A: a serum marker of pulmonary fibrosis in patients with collagen vascular diseases. *Clin Chim Acta* 1995; 239: 213-215.
- 8) Honda Y, Kuroki Y, Mastuura E, et al: Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860-1866.
- 9) Nagae H, Takahashi H, Kuroki Y, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay using F(ab')₂ fragment for the detection of human pulmonary surfactant D in sera. *Clin Chim Acta* 1997; 266: 157-171.
- 10) Kono N, Awaya Y, Oyama T, 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.
- 11) Kobayashi J, Kitamura S: KL-6; a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995; 108: 311-315.
- 12) Yokoyama A, Kono N, Kamada H, et al: Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*

- 1998 ; 158 : 1680 1684.
- 13) McCormack FX : Structure, processing and properties of surfactant protein A. *Biochim Biophys Acta* 1998 ; 1408 : 109 131.
- 14) Crouch EC : Structure, biologic properties, and expression of surfactant protein D (SP-D) *Biochim Biophys Acta* 1998 ; 1408 : 278 289.
- 15) Wright JR : Immunomodulatory functions of surfactant, *Physiol Rev* 1997 ; 77 : 931 962.
- 16) Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H, et al : Surfactant protein A and D ; disease marker. *Biochim Biophys Acta* 1998 ; 1408 : 334 345.
- 17) Mizutani Y, Nakajima T, Morinaga S, et al : Immunohistochemical localization of pulmonary surfactant apoproteins in various lung tumor ; Special references to nonmucus producing lung adenocarcinoma. *Cancer* 1988 ; 61 : 532 537.
- 18) Shijubo N, Honda Y, Fujishima T, et al : Lung surfactant protein-A and carcinoembryonic antigen in pleural effusions due to lung adenocarcinoma and malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 403 406.
- 19) Betz C, Paradopoulos T, Buchwald J, et al : Surfactant Protein gene expression in metastatic and micrometastatic pulmonary adenocarcinomas and other non-small cell carcinoma ; detection by reverse transcriptase-polymerase chain reaction, 1995 ; 55 : 4283 4286.
- 20) 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.
- 21) Saitoh H, Shimura S, Fushimi T, et al : Detection of surfactant protein-A gene transcript in the cells from pleural effusion for the diagnosis of lung adenocarcinoma. *Am J Med* 1997 ; 103 : 400 404.
- 22) 阿部庄作, 本田泰人, 安藤正幸, 他 : 各種肺疾患における血清肺サーファクタント蛋白質 A の臨床的意義 . *日胸疾会誌* 1995 ; 33 : 1219 1225.
- 23) 阿部庄作, 高橋弘毅 : 特発性間質性肺炎における肺サーファクタント蛋白質の動態と活動性の指標 . *内科* 1996 ; 77 : 664 666.
- 24) Engeler CE, Tashjian JH, Trenkner SW, et al : Ground-glass opacity of the lung parenchyma : A guide to analysis with high-resolution CT. *A J R* 1993 ; 160 : 249 251.
- 25) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al : Serum Levels of Surfactant Proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Resp Crit Care Med* (in press)
- 26) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al : Serum Levels of Surfactant Proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Resp Crit Care Med* (in press)

Abstract

Surfactant Proteins A and D as Biomarkers of Disease Activity in Diffuse Interstitial Pneumonia

Shosaku Abe and Hiroki Takahashi

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

We evaluated the clinical significance of surfactant proteins A (SP-A) and D (SP-D) as useful markers of disease activity in patients with diffuse interstitial pneumonia. Serum concentrations of SP-A and SP-D were measured by the sandwich ELISA method. The serum levels of SP-A and SP-D in patients with diffuse interstitial pneumonia (IIP, CVD-IP, HP, Ra-IP) were significantly higher than the levels in healthy controls, and showed high positive rates. IIP patients characterized by a predominantly ground-glass opacity (GGO) pattern on high-resolution computed tomograms had significantly higher concentrations of serum SP-A. Elevated SP-D levels reflected the extent not only of GGO but also of parenchymal collapse opacity (PCO) It is likely that the mechanisms behind the elevation of SP-A and SP-D do not correlate with pathologic changes in IIP. Serum SP-A and SP-D levels obtained at the time of initial evaluation from 9 patients who died after less than 3 years of follow-up were significantly higher than in patients with survival rates of more than 3 years. Serum SP-A and SP-D may be useful biomarkers of disease activity in patients with IIP.