

# 肺結核症の重症度評価および治療効果のモニタリングにおける血液バイオマーカーの前向き比較検討

<sup>1,2</sup>榎本 泰典    <sup>1</sup>萩原 恵里    <sup>1</sup>小松 茂    <sup>1</sup>西平 隆一  
<sup>1</sup>馬場 智尚    <sup>1</sup>小倉 高志

**要旨：**〔目的〕肺結核症の病勢評価に有用な血液バイオマーカーを明らかにする。〔方法〕2013年2月から4月までに肺結核症の診断で新規入院となった計27例を対象に前向き検討を行った。治療前および細菌学的改善確認日の2点で、サーファクタントプロテイン-A, -D (SP-A, -D), KL-6, C反応性蛋白 (CRP), 赤血球沈降速度 (ESR) の5項目を検査し、治療前値と疾患重症度の対比および治療前後のデータ推移を検討した。〔結果〕男性19例, 女性8例であった。各マーカーの治療前値は細菌学的, 放射線学的重症例で概ね高値となる傾向を示した。治療開始中央値56日後に再評価され, 治療前後の各マーカー中央値はそれぞれ, SP-A (ng/mL) 55.3; 39.2, SP-D (ng/mL) 71.5; 38.5, KL-6 (U/mL) 365; 374, CRP (mg/dL) 3.8; 0.4, ESR (mm/hr) 69; 46と変化した。治療によりSP-A, SP-D, CRPの3項目は統計学的に有意に低下した。〔結論〕SP-A, SP-D, CRPは疾患重症度を反映する傾向があり, かつ経時的評価にも有用なバイオマーカーである可能性が示唆された。

**キーワード：**肺結核症, サーファクタントプロテイン-A, サーファクタントプロテイン-D, KL-6, バイオマーカー

## はじめに

肺結核症治療における病勢の判定には, 喀痰の塗抹所見および培養コロニー数による細菌学的な定量あるいは半定量評価が標準的な方法である<sup>1)2)</sup>。ただし喀痰検査に関しては肺機能や全身状態, 患者の喀出努力などの要素で必ずしも良質な検体が得られないことが時に問題となる。また塗抹所見は必ずしも病勢を反映せず, さらに培養結果が出るまでの時間差があるため, リアルタイムの評価に役立たないことが日常臨床ではよく経験される。喀痰の代用で胃液が用いられることもあるが, その侵襲性や手技の煩雑さ, そしてやはり同様に培養されるまでのタイムラグは喀痰と同様の問題点である。補助診断として胸部X線やCTといった放射線学的評価も行われるが, X線では器質化をきたした例等での評価の不確かさ, 再現性の問題があり<sup>3)</sup>, CTでは被爆と費用の問題が大きい。一方, 血液検査はこれらの問題点を解決しう

る可能性のある検査法であり, 末梢血液から本症の重症度および経時的変化を正確に評価できるバイオマーカーの存在が望まれる。

肺サーファクタントの主成分であるサーファクタントプロテイン-A, -D (SP-A, -D), シアル化糖鎖抗原であるKrebs von den Lungen-6 (KL-6) は主に現在, 間質性肺疾患の予後予測や病勢評価において, その有用性が証明されている血液バイオマーカーである。これらは間質性肺疾患以外にも, ニューモシスチス肺炎や肺胞蛋白症など, 様々な肺疾患で上昇することが知られており<sup>4)~7)</sup>, 肺結核症においても高値を示すこと, またその重症度を反映する可能性があることは過去の文献で報告されている<sup>8)~11)</sup>。一方, それらの報告において, その治療に伴う変動に関してはあまり検討されておらず, 経時的な病勢評価バイオマーカーとしての意義は不明である。また本症においてこれら3項目が同時に比較検討された報告はこれまでにない。一般に感染症分野における病勢評価の

<sup>1</sup>地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科, <sup>2</sup>現・社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院呼吸器内科

連絡先：榎本泰典, 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院呼吸器内科, 〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453 (E-mail: yasuyasuyasu29@yahoo.co.jp)  
 (Received 5 Feb. 2014/Accepted 18 Apr. 2014)

血液バイオマーカーとして、血清C反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) と赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate: ESR) が頻用されており、肺結核症においても潜在的なマーカーとして既に認知されている<sup>2)</sup>。ただし両マーカーとも全身炎症を反映するため臓器特異性に乏しく、並存症や副腎皮質ステロイド剤等の薬剤の影響を受けてしまうことがある。こういった背景を踏まえ、われわれは、比較的肺に特異性が高く、肺結核症でも上昇することが知られているSP-A, SP-D, KL-6が、肺結核症の病勢をより正確に反映する血液バイオマーカーになりうるのではと仮説を立てた。

本研究の目的は、活動性肺結核症患者を対象に、SP-A, SP-D, KL-6, CRP, ESRの5項目に関して、病勢評価のための血液バイオマーカーとしての有用性を比較検討することである。

### 対象と方法

神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて、2013年2月から4月までに排菌陽性の活動性肺結核症の診断にて新規入院となり、本研究に同意が得られた連続30症例の中から、治療開始後死亡転帰となり2回目のマーカー測定ができなかった3例(結核死1例、誤嚥性肺炎1例、老衰1例)を解析から除外し、計27症例を対象に検討を行った。全例で治療開始前(入院日)および細菌学的改善確認日の2点において、SP-A, SP-D, KL-6, CRP, ESRの5項目を検査した。細菌学的改善確認日は喀痰塗抹2回連続陰性化あるいは喀痰培養1回陰性化のいずれかを先に確認した日と定義した。喀痰検査は入院日から起算して2週間ごとに連続して行われ、入院時のみ液体培地で、以後はすべて固形培地で培養が行われた。喀痰の自己喀出ができない患者では、5%食塩液吸入による誘発あるいは吸引処置にて喀痰を採取した。カルテレビューにより、性別、年齢、既往歴、喫煙歴、病型、喀痰、血液検査、胸部画像検査所見、培養陰性化までの日数(喀痰培養が3回連続して陰性となった際の、1回目の喀痰採取日)等を記録・評価した。血清SP-A, SP-D, KL-6の測定はすべてビー・エム・エル社(株)に依頼し、SP-A, SP-Dは酵素免疫法(EIA法)で、KL-6は電気化学発光免疫測定法(ECLIA法)にて測定を行った。

データは人数(および%)、中央値(および四分位範囲)で示し、群間比較にはMann-WhitneyのU検定、治療前後のマーカー変動評価にはWilcoxonの符号付順位和検定、相関評価にはSpearmanの順位相関係数を用いた。有意水準は5%に設定した。統計解析ソフトはSPSS software version 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。

本研究は神奈川県立循環器呼吸器病センター倫理審査

委員会にて承認され、対象となったすべての患者あるいはその家族より、検査前には書面によるインフォームドコンセントが得られた。

### 結 果

患者背景をTable 1に示す。男性19例(70%)、女性8例(30%)と男性が多く、年齢中央値は66歳であった。BMIは中央値19.5 kg/m<sup>2</sup>、血清アルブミンは中央値3.0 g/dlであり、やせ型で栄養状態が優れない患者が多かった。既往に活動性の悪性腫瘍、間質性肺疾患(病歴および治療前CT評価による)、HIV感染症がある患者、および、結核症治療開始前から副腎皮質ステロイド剤の全身投与を受けている患者はいなかった。薬剤感受性検査の結果、多剤耐性あるいは超多剤耐性結核症の患者はいなかった。治療開始前の各マーカーの値はばらつきが大きく、正規分布に従わなかった。

次に、各マーカーのベースライン値と細菌学的、放射線学的重症度との関連性を検討した。Table 2に示したとおり、各マーカーの中でCRPのみが入院時喀痰塗抹Gaffky 号数および培養陰性化までの日数と統計学的に有意な正の相関関係を有し、細菌学的重症度をよく反映していた。その他のマーカーでは有意性は示されなかったが、喀痰塗抹に関してはSP-Aで、培養陰性化までの日数に関してはKL-6で、同様の傾向が確認された。Table 3では学会分類の病型に基づいた画像所見ごとに各マーカーを比較した。概ねすべてのマーカーにおいて、両側(>片側)、空洞あり(>なし)、拡がり3(>1 or 2)、胸膜炎あり(>なし)の群で、高値を示す傾向がみられ、放射線学的重症度を反映していた。特にKL-6, CRP, ESRの3項目で関連性が強かった。

治療開始日から中央値56日(四分位範囲35~84日)後に細菌学的改善が確認され、各マーカーの再評価が行わ

**Table 1** Baseline characteristics and laboratory results

Male/Female	19 (70%)/8 (30%)
Age (year)	66 (46–81)
Smoking, Current and Former/Never	17 (63%)/10 (37%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.5 (16.2–21.8)
Diabetes*, Yes/No	10 (37%)/17 (63%)
Albumin (g/dL)	3.0 (2.3–3.7)
SP-A (ng/mL)	55.3 (38.5–84.0)
SP-D (ng/mL)	71.5 (23.1–94.6)
KL-6 (U/mL)	365 (293–556)
CRP (mg/dL)	3.8 (0.1–6.2)
ESR (mm/hr)	69 (40–100)

Data are presented as number with % or median with interquartile range.

BMI: body mass index; SP-A, -D: Surfactant protein-A, -D;

KL-6: Krebs von den Lungen-6; CRP: C-reactive protein;

ESR: erythrocyte sedimentation rate

\*HbA1c (NGSP)  $\geq$  6.5%

れた。治療前後の比較では中央値（四分位範囲）はそれぞれ、SP-A (ng/mL) 55.3 (38.5–84.0); 39.2 (24.0–55.3), SP-D (ng/mL) 71.5 (23.1–94.6); 38.5 (19.8–89.1), KL-6 (U/mL) 365 (293–556); 374 (279–660), CRP (mg/dL) 3.8 (0.1–6.2); 0.4 (0.1–2.5), ESR (mm/hr) 69 (40–100); 46 (16–106) と変化し、SP-A, SP-D, CRP の 3 項目のみ統計学的に有意な低下がみられた (Fig.)。反対にこれら 3 項目の低下がみられなかった患者に関してさらに検討すると、そのほとんどがベースライン値の上昇が比較的乏しい患者であった。SP-A が低下しなかった 7

例では全例ベースライン値が 84.0 ng/mL 以下、SP-D が低下しなかった 10 例では 94.6 ng/mL 以下、CRP が低下しなかった 7 例では 1.32 mg/dL 以下であった。

## 考 察

肺結核症の病勢を評価するバイオマーカーとして、血液検査を比較検討した文献は少なく、エビデンスとして確立したものはない。本研究では日常臨床で頻用されている CRP, ESR に加え、肺疾患特異的に変動すると考えられた SP-A, SP-D, KL-6 の 3 項目に関して、その病勢

**Table 2** Correlations of baseline values in five biomarkers with Gaffky scale values of sputum smear and time to sputum culture conversion analyzed by Spearman's correlation coefficient

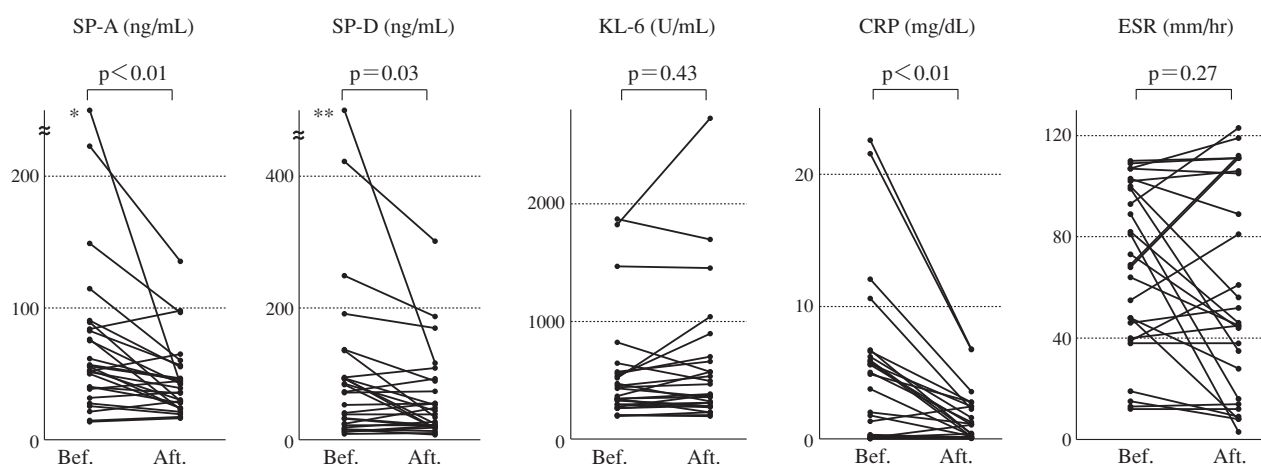
	Median (IQR)	SP-A	SP-D	KL-6	CRP	ESR
Gaffky scale	5 (2–7)	r=0.34 (p=0.09)	r=0.27 (p=0.18)	r=0.26 (p=0.19)	r=0.39 (p=0.05)	r=0.10 (p=0.63)
Culture conversion (days)	27 (18–60)	r=0.29 (p=0.14)	r=0.28 (p=0.16)	r=0.33 (p=0.09)	r=0.54 (p<0.01)	r=0.21 (p=0.30)

IQR: interquartile range

**Table 3** Comparison of baseline values in five biomarkers with radiological findings

	N	SP-A (ng/mL)	SP-D (ng/mL)	KL-6 (U/mL)	CRP (mg/dL)	ESR (mm/hr)
Bilaterality, Yes/No	18/9	55.6/52.1 (p=0.30)	78.1/31.9 (p=0.12)	436/327 (p=0.05)	5.7/0.2 (p<0.01)	82/48 (p=0.05)
Cavity, Yes/No	13/14	55.8/46.0 (p=0.23)	92.4/39.6 (p=0.15)	534/330 (p<0.01)	5.7/0.2 (p=0.01)	89/48 (p=0.03)
Extent, 3/1 or 2	12/15	69.9/52.1 (p=0.07)	84.2/31.9 (p=0.04)	446/332 (p=0.10)	6.0/0.3 (p=0.03)	91/48 (p=0.01)
Pleuritis, Yes/No	6/21	69.9/52.6 (p=0.07)	115.0/40.7 (p=0.05)	512/341 (p=0.04)	6.1/1.8 (p=0.07)	105/55 (p<0.01)

Data are presented as number or median. All p values are evaluated by Mann-Whitney U test.



**Fig.** Changes in five biomarkers before and after treatment

All p values are evaluated using the Wilcoxon signed-rank test.

\*: 342 ng/mL; \*\*: 1969 ng/mL



評価マーカーとしての有用性を比較検討した。

各マーカーともそのベースライン値は細菌学的重症度および病型を概ね反映する傾向がみられ、従来から指摘されているCRP、ESRと同様、SP-A、SP-D、KL-6の3項目に関しても、本症における炎症マーカーとしての可能性が示唆された。特に細菌学的重症度に関してはCRPが、病型としての重症度に関してはKL-6、CRP、ESRの3項目の有用性が示された。過去の文献では、肺結核症患者において、SP-A:  $37.5 \pm 19.3$  ng/ml ( $n=31$ )<sup>8)</sup>、SP-D:  $140.6 \pm 18.2$  ng/ml ( $n=49$ )<sup>9)</sup>、KL-6:  $518 \pm 693$  U/ml ( $n=57$ )<sup>10)</sup>;  $578.3 \pm 33.2$  U/ml ( $n=188$ )<sup>11)</sup>と報告されており、それぞれ対照群である健常者より有意に高値を示したとされている。また重症例でより高値を示したとも報告されており、本研究結果と一致している。なお、本研究のデータ値との差が目立つが、これは症例数の問題や重症度の違い、あるいはこれらの項目が本症ではばらつきが大きいことを示唆しているものと考えられた。肺結核症で血清SP-A、SP-D、KL-6が上昇する機序は十分に解明されていない。Goldらの研究では、肺結核症患者では、活動期の気管支肺胞洗浄液中のSP-Aは減少し、逆に回復期には正常に復すると報告されている<sup>12)</sup>。気管支肺胞洗浄液中のSP-A減少は間質性肺疾患でも報告があり、逆に血中でSP-Aが上昇する理由として、同疾患では活動期にSP-Aが肺胞間質から血中へ移行しやすくなる機序が提唱されている<sup>13)14)</sup>。気管支洗浄液濃度と血中濃度との逆相関の共通性から、肺結核症においても同様の機序でSP-Aが上昇しているのかもしれない。またSP-Dに関しても、SP-Aとの構造上、機能上の類似性<sup>15)</sup>から、同様の説明が成り立つと考えられた。KL-6に関する免疫組織学的な検討では、増殖期の肺結核症病変では乾酪壊死周囲のII型肺胞上皮細胞および、壊死内部では残存肺胞面にKL-6の発現が目立ったと報告されている<sup>16)</sup>。本症ではこういった病巣周囲を中心とした局所的な間質性変化およびそれに伴うKL-6産生亢進が起これ、その結果血中でも濃度上昇がみられていると推測された。肺結核症、特にその重症例でSP-A、SP-D、KL-6が高値を示す傾向があることは、本症および他の肺疾患のマネジメントのうえでも、呼吸器内科医、感染症科医が留意しておくべき事象であろう。

各種マーカーの治療前後の比較では、SP-A、SP-D、CRPの3項目で統計学的に有意な低下が確認された。本研究条件のような亜急性変化の経時的病勢評価マーカーとして、特にベースライン値が比較的高値の症例において、これら3項目の有用性が示唆された。一方でKL-6、ESRに関しては、細菌学的改善の確認後も有意な変化が認められなかった。間質性肺疾患の研究では、KL-6はII型肺胞上皮細胞の再生、線維化を反映する、比較的慢性

経過の変化を反映することが多いとされる。反対にSP-AおよびSP-Dは、線維化や画像上の蜂巣肺のみでは上昇しにくく、活動性の胞隔炎やそれに対応すると推測されるスリガラス影に対して上昇しやすいことが報告されている<sup>17)18)</sup>。これらの性質は肺結核症における周囲の間質性変化においてもあてはまると推測され、本研究におけるSP-AおよびSP-DとKL-6との変動の違いを説明するものと考えられた。換言すれば、肺結核症では菌量の減少による活動性炎症が消退した後でも、病理学的な線維性変化は持続していることを示唆しているのかもしれない。また、本研究では1例だけではあるが、SP-A、SP-Dはともに低下したにもかかわらず逆にCRPが上昇した症例があった。本例では検査2日前に外傷の既往があり、CRP上昇はその影響によるものと判断された。SP-AおよびSP-Dの臓器特異性の利点を示す典型例と考えられた。

本研究における問題点として、症例数が少ないこと、および改善例だけを評価対象としていることがあげられる。病勢を反映するか否かの評価には、改善例でマーカーが低下することだけでなく、逆に悪化例でそれらが上昇することも示す必要がある。ただし現代の肺結核症治療において、薬剤感受性に大きな問題がなく、適切な治療が行われれば改善が見込めない例は稀であり<sup>1)</sup>、実際今回解析対象から外れた死亡転帰3例のうち、純粋な結核死は1例のみであった。悪化例を評価するには非常に多くの症例数が必要であること、また初期悪化等の問題もあり、経過やその他の検査所見から治療中悪化していると判断する定義が必ずしも確立していないことの2点から、本研究では改善例のみを対象として検討を行った。また、これによりカットオフ値や減少率の設定を行うことはできなかった。ただし、各マーカーとも患者間のデータのばらつきが大きかったことを踏まえると、これらの設定は困難であることが予想された。

活動性肺結核症患者を対象に、SP-A、SP-D、KL-6、CRP、ESRの5項目の血液検査における、病勢評価バイオマーカーとしての比較検討を行った。全項目とも概ね、ベースライン値は疾患重症度を反映する傾向がみられたが、特に細菌学的重症度に関してはCRPが、病型としての重症度に関してはKL-6、CRP、ESRの3項目が優れていた。治療による改善に伴いSP-A、SP-D、CRPは、特にそのベースライン値が比較的高値の例で有意な低下が確認され、ベースラインの重症度評価だけでなく、病勢をリアルタイムに反映する経時的マーカーとしての可能性も示唆された。以上、これらの血液バイオマーカーは、喀痰検査や画像検査に追加して行う診断補助ツールとして有用であると考えられた。今後、より多数例での検討が必要である。

## 謝 辞

データ集積にご協力いただいた、患者様および神奈川県立循環器呼吸器病センタースタッフ一同に感謝致します。

著者のCOI (conflict of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 文 献

- 1) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 : 603-662.
- 2) Nahid P, Saukkonen J, MacKenzie WR, et al.: CDC/NIH Workshop. Tuberculosis biomarker and surrogate endpoint research roadmap. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 184 : 972-979.
- 3) Koppaka R, Bock N: How reliable is chest radiography? In: Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring — questions and answers, 2nd ed., Frieden T, ed., World Health Organization, Geneva, 2004, 51-60.
- 4) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al.: New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest.* 1989 ; 96 : 68-73.
- 5) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al.: Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162 : 1109-1114.
- 6) Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, et al.: Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2002 ; 19 : 439-446.
- 7) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al.: Comparative Study of KL-6, Surfactant protein-A, Surfactant Protein-D, and Monocyte Chemoattractant Protein-1 as Serum Markers for Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 165 : 378-381.
- 8) 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.
- 9) 近藤有好, 涌谷典弘, 丸山倫夫, 他: 肺結核における血清サーファクタントプロテイン-D (SP-D) の意義. *結核.* 1998 ; 73 : 585-590.
- 10) Inoue Y, Nishimura K, Shiode M, et al.: Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease.* 1995 ; 76 : 230-233.
- 11) Miwa S, Suzuki Y, Shirai M, et al.: Assessment of serum KL-6 as a prognostic marker in pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 ; 17 : 240-242.
- 12) Gold JA, Hoshino Y, Tanaka N, et al.: Surfactant protein A modulates the inflammatory response in macrophages during tuberculosis. *Infect Immun.* 2004 ; 72 : 645-650.
- 13) Honda Y, Takahashi H, Shijubo N, et al.: Surfactant protein-A in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 1993 ; 103 : 496-499.
- 14) Honda Y, Takahashi H, Matsuura E, et al.: Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ; 152 : 1860-1866.
- 15) Kuroki Y, Voelker DR: Pulmonary surfactant proteins. *J Biol Chem.* 1994 ; 269 : 25943-25946.
- 16) 井上健男, 石田 明, 山本崇人, 他: 肺結核組織におけるKL-6の局在に関する免疫組織学的研究. *日呼吸会誌.* 2001 ; 39 : 553-558.
- 17) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al.: Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162 : 1109-1114.
- 18) Takahashi H, Shiratori M, Kanai A, et al.: Monitoring markers of disease activity for interstitial lung diseases with serum surfactant proteins A and D. *Respirology.* 2006 ; 11 : S51-S54.

## Original Article

COMPARISON OF BIOMARKERS OF PULMONARY TUBERCULOSIS ACTIVITY  
— Serum Surfactant Proteins A and D, KL-6, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate —Yasunori ENOMOTO, Eri HAGIWARA, Shigeru KOMATSU, Ryuichi NISHIHIRA,  
Tomohisa BABA, and Takashi OGURA

**Abstract** [Objective] To evaluate serum surfactant proteins A and D (SP-A and SP-D), KL-6, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as biomarkers for monitoring the activity of pulmonary tuberculosis.

[Methods] Patients with recently diagnosed and sputum smear-positive pulmonary tuberculosis were consecutively recruited between February and April 2013 at the Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center. Serum levels of SP-A, SP-D, KL-6, and CRP, and ESR were measured twice before treatment initiation and after confirmation of disease improvement (indicated by two consecutive negative smears or one negative sputum culture). The relationship of those biomarkers with disease activity was evaluated by comparing the baseline values with the biological and radiological disease severities and by assessing the changes in those values before and after treatment.

[Results] Twenty-seven patients with pulmonary tuberculosis were enrolled in the study. The median age was 66 years, and the male/female ratio was 19/8 for the entire cohort. The baseline levels of most biomarkers significantly or relatively increased in patients with severe biological and radiological outcomes, which were indicated by findings such as long-term positive sputum culture, and the presence of cavities and

shadows on chest radiographs. A second measurement of these biomarkers was performed after a median treatment period of 56 days. The changes in the median levels for these biomarkers were as follows (before/after treatment): SP-A (ng/mL), 55.3/39.2 ( $p < 0.01$ ); SP-D (ng/mL), 71.5/38.5 ( $p = 0.03$ ); KL-6 (U/mL), 365/374 ( $p = 0.43$ ); CRP (mg/dL), 3.8/0.4 ( $p < 0.01$ ); ESR (mm/hr), 69/46 ( $p = 0.27$ ). After treatment, the levels of SP-A, SP-D, and CRP significantly decreased.

[Conclusion] The levels of SP-A, SP-D, and CRP reflected not only the baseline values but also the chronological disease activity. Therefore, these biomarkers could be useful for the management of pulmonary tuberculosis.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis, Surfactant protein A, Surfactant protein D, KL-6, Biomarker

Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

Correspondence to: Yasunori Enomoto, Department of Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara General Hospital, 3543, Mikatahara-cho, Kita-ku, Hamamatsu-shi, Shizuoka 433-8558 Japan. (E-mail: yasuyasuyasu29@yahoo.co.jp)