

## 인듐 노출 근로자를 위한 생물학적 노출지표로써 혈청 Krebs von den lungen-6의 활용가능성

원용림 · 이광용 · 이미영 · 김은아\*

한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원

## Applicability of Serum Krebs von den lungen-6 as a Biological Exposure Index for Workers Exposed to Indium

Yong Lim Won · Gwang Yong Yi · Mi-Young Lee · Eun-A Kim\*

Occupational Safety and Health Research Institute, Korea Occupational Safety and Health Agency

### ABSTRACT

**Objectives:** Although several cases of lung diseases caused by indium have been reported in Japan, the United States and China, South Korea, which is estimated to have been the world's largest consumer of indium, has not yet established a criteria for the diagnosis of lung diseases caused by indium exposure. In this study, we tried to determine the applicability of the Krebs von den lungen-6, which has been widely recognized for its use with interstitial lung disease in Japan, as a biological exposure index for indium.

**Methods:** Methods: The analysis of indium in serum was conducted by inductively coupled plasma mass spectrometry and the analysis of KL-6 in serum was carried out using enzyme-linked immunosorbent assay kit.

**Results:** The indium levels in serum were distributed from below the detection limit to a peak of 125.78 µg/L, and the values of the KL-6 were distributed from 104.5 U/mL to 2162.2 U/mL. The serum indium and KL-6 showed good correlation ( $R^2=0.389$ ,  $p$ -fortrend=0.000) and smoking did not affect the KL-6.

**Conclusions:** The usefulness of KL-6 as a specific biomarker for interstitial lung disease has been recognized. In addition, it is expected that effective prevention of health problems can be achieved by determining the lung-damage progress at an early stage according to individual susceptibility.

**Key words :** indium, indium-tin oxide, KL-6

### I. 서 론

일본, 미국, 중국 등에서 인듐화합물에 의한 폐질환 사례가 보고되었다. 그러나 디스플레이산업의 핵심소재로 사용되는 인듐주석산화물타겟(Indium-Tin Oxide target, ITO target)의 소비량과 디스플레이 패널의 판매량으로 봤을 때 전 세계에서 가장 많은 양의 인듐(Indium)이 소비되고 있다고 할 수 있는 한국에서는 인듐에 의한 폐질환을 진단 할 수 있는 진단기준 및 생물학적 노출지표도 마련되어있지 않은 상황이다. 현

재 국내에서 적용 가능한 생물학적 노출지표로는 혈청 중 인듐이 있으나 혈청 중 인듐농도와 폐손상의 진행 여부가 완전히 일치하지는 않으며 혈청 인듐농도는 낮더라도 고해상도컴퓨터단층촬영(High Resolution Computed Tomography, HRCT) 소견에서 간질성변화가 발견되는 사례가 있었다. 따라서 인듐 노출에 대한 생물학적 노출지표로써 혈청 인듐농도의 보완수단으로 Krebs von den lungen-6(KL-6)의 활용가능성을 확인해보고자 하였다.

KL-6는 분자량 200 kD의 mucin-like glycoprotein

\*Corresponding author: Eun-A Kim, Tel: 032-510-0822, E-mail: toxneuro@kosha.net, Center for Occupational Safety and Health Research, Occupational Safety and Health Research Institute. 478 Munemi-ro, Bupyeong-gu, Incheon 403-711  
Received: June 13, 2013, Revised: June 18, 2013, Accepted: June 20, 2013

으로 정상적으로 Type II pneumocyte와 세기관지 상피 세포에서 분비되는 것으로 알려져 있다. 간질성폐질환 (interstitial lung disease, ILD) 환자의 혈청과 폐기관지세척액에서 그 분비량이 증가하는 것으로 보고되었는데 Kohno et al.(1989)은 간질성폐렴에서 손상되거나 재생되고 있는 하기도의 상피세포로부터 KL-6의 분비가 증가하는 것으로 추측하였으며 혈청 중 KL-6의 양은 폐조직의 손상상태를 반영한다고 하였고 간질성폐질환에 특이적인 마커로 활용될 수 있음을 주장하였다(Kohno et al., 1993; Kobayashi et al., 1995).

현재 일본 후생노동성에서는 인듐을 취급하는 사업장 근로자에 대해 자율적으로 검진을 실시하도록 권고하고 있으며 1차 검사항목으로 혈청 인듐과 함께 KL-6의 분석을 권장하고 있다(MHLW, 2010). 현재 한국에서는 ILD에 대한 진단지표로 KL-6가 인정되고 있지는 않으나 그 유용성에 대한 근거자료가 충분하며 인듐의 사용량이 스마트기기, 태양전지산업 등의 발달과 함께 점차 증가할 것으로 예상되므로 인듐을 취급하고 있는 근로자를 대상으로 생물학적 노출지표로써 KL-6의 활용성을 평가해보고자 하였다.

## II. 연구방법

연구는 산업안전보건연구원 생명윤리심의위원회의 심의를 거친 후 진행하였으며 국내에서 인듐 및 인듐 화합물을 취급하는 업체 중 연구참여에 동의한 10개 사업장의 근로자를 대상으로 하였다. 총 221명이 연구에 참여하였으나 여성근로자는 2개 공장에 치중되어 있었고 성별 및 과거병력에 따른 폐활량검사결과 및 생물학적 노출지표검사 결과의 차이 가능성 등을 고려하여 여성근로자와 호흡기질환, 당뇨병 등을 앓고 있는 사람을 제외한 207명의 남성근로자를 대상으로 하였다.

혈청 중 인듐 분석은 유도결합플라즈마-질량분석기(ICP-MS, Bruker, Australia)로 분석하였다. 표준시료는 시판되고 있는 인듐표준용액(Inorganic ventures, USA) 1,000 µg/mL를 사용하여 0.1~1.6 µg/L 범위로 조제하였으며 희석액은 0.1% Triton-X 100과 0.1% 질산을 사용하였다. 장비의 설정은 Table 1과 같고, 샘플은 희석액으로 20배 희석하여 주입하였으며 검출한계는 0.0072 µg/L이었다. 혈청 인듐 농도가 검출한계 미만으로 분석된 결과는 자료처리를 위해 검출한계의 1/2인 0.0036으로 치환하여 분석하였다.

**Table 1.** Analytical condition of indium in serum by ICP-MS

Parameter	Condition
Nebulizer	Micromist nebulizer (400 µL/min)
Spray chamber	Double passed scott spray chamber
RF Generator	Frequency : 27.12 MHz Power output : 600 W - 1600 W
Ar Flow rate	Plasma gas : 18.0 µL/min Auxiliary gas : 1.5 µL/min Nebulizer gas : 1.00 µL/min
Sampler cone	Pt 1.0 mm
Skimmer cone	Pt 0.5 mm
Vacuum	Interface < 4 torr, Quadrupole < 3×10 <sup>-6</sup> torr
Data acquisition	Peak hopping, 10 ms scan time, 30 scan rate, 3 replicate
Analysis mass	In 115
Measurement mode	Quantification mode

혈청 중 KL-6의 분석은 EIDIA사의 Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) kit(EIDIA Co., Ltd., Tokyo, Japan)을 사용하였다. 시료는 1차 101배 희석하여 분석하였으며 검량선을 벗어나는 시료에 대해 51~201배까지 희석배수를 달리하여 재분석하였다. 분석절차 및 반응시간은 시약 제조사에서 제안하는 방법에 따라 진행하였으며 microplate reader(Tecan, Salzburg, Austria)를 이용하여 405 nm에서 흡광도를 읽고 492 nm의 흡광도로 보정하였다. 모든 시료는 2회 분석 후 평균값을 사용하였다.

흡연보정을 위한 소변 중 코티닌의 분석은 HPLC(Agilent, California, USA)를 이용하였다. 코티닌 표준 용액(1000 mg/L)을 30% 메탄올 용액으로 희석하여 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10 mg/L 표준용액을 제조하여 검량선 작성에 사용하였고 내부 표준용액으로 p-니트로아닐린 10 mg/L 30% 메탄올 용액을 사용하였다. 소변 3 mL에 내부 표준용액 0.2 mL를 가하고 0.1 mL의 10 N 수산화칼륨 용액을 가한 후 3 mL의 디클로로메탄/n-부탄올 용액(9:1)을 가하여 10분간 교반하였다. 아래의 유기용액 층을 2 mL 취하여 증발건조시키고 잔사에 0.25 mL의 30% 메탄올 용액을 가하여 녹인 용액을 0.2 µm 여과막에서 여과한 후 HPLC에 주입하였다. 검출 파장은 자외부 260 nm이었다. 분석용 컬럼은 C18 컬럼(2.1 x 5 cm, 1.8 µm)을, 이동상은 100 mM 초산, 10 mM 초산나트륨, 10 mM 옥탄설폰산나트륨 수용액의 30% 메탄올 용액을 사용하였다. 코티닌의 검출한계는 0.22 mg/L이었으며 크레아티닌으로

보정하여 최종 농도를 계산하였다. 검출한계 미만의 분석결과는 통계처리를 위해 검출한계의 1/2인 0.11로 치환하여 분석하였다.

전체 참여자를 인듐농도에 따라 검출한계 미만에서 1.5미만은 그룹 I, 1.5이상에서 3.0미만은 그룹 II, 3.0이상에서 6.0미만은 그룹 III, 6.0이상에서 12.0미만은 그룹 IV, 12.0 이상에서 24.0미만은 그룹V 그리고 24.0이상은 그룹 VI로 전체 대상자를 6개의 그룹으로 나누어 그룹별로 결과를 분석하였다. 자료분석은 version 18.0 PASW Statistics 프로그램을 이용하였고 통

계적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

### III. 연구결과

#### 1. 연구대상자의 일반적 특성

연구대상자의 평균나이, 흡연율, 흡연자의 평균 흡연량은 인듐농도 그룹간 차이를 보이지 않았으나 현 공정 근무기간은 그룹간 차이를 보여 인듐농도 24.0  $\mu\text{g/L}$ 이상인 그룹 VI가 가장 짧은 것으로 나타났으며 그룹 V가 가장 길었다(Table 2).

**Table 2.** General characteristics of subjects

S-In ( $\mu\text{g/L}$ ) group	Total	I ~1.49	II 1.5~2.9	III 3.0~5.9	IV 6.0~11.9	V 12.0~23.9	VI 24.0~	p-value*
No. of subjects	207	131	16	20	15	12	13	
Average age (year)	$34.9 \pm 7.6$	$34.2 \pm 7.1$	$36.4 \pm 8.8$	$39.5 \pm 9.7$	$35.1 \pm 5.0$	$32.9 \pm 6.8$	$35.6 \pm 9.6$	0.072
No. of smokers (% rate)	121(58.5)	80(61.1)	8(50.0)	10(50.0)	9(60.0)	6(50.0)	8(61.5)	0.380
History of smoking (pack year)	$11.8 \pm 6.6$	$12.2 \pm 7.2$	$10.5 \pm 4.1$	$12.6 \pm 7.8$	$10.5 \pm 5.0$	$11.0 \pm 4.2$	$9.9 \pm 5.4$	0.878
Working duration (month)	$47.0 \pm 35.1$	$44.4 \pm 35.9$	$47.1 \pm 30.6$	$55.8 \pm 32.3$	$59.3 \pm 28.5$	$68.3 \pm 40.1$	$17.5 \pm 13.3$	0.008

\* ANOVA

S-In, Serum indium

**Table 3.** Levels of Indium and KL-6 in serum and urinary cotinine

S-In ( $\mu\text{g/L}$ ) group	Total	I ~1.49	II 1.5~2.9	III 3.0~5.9	IV 6.0~11.9	V 12.0~23.9	VI 24.0~	p for trend
No. of subjects	207	131	16	20	15	12	13	
Serum In( $\mu\text{g/L}$ )								
GM	0.18	0.02	2.21	4.13	8.10	15.73	58.47	0.000
GSD	28.20	7.22	1.21	1.23	1.24	1.21	1.60	
Minimum	ND	ND	1.64	3.30	6.32	12.77	24.37	
Maximum	125.78	1.48	2.95	5.96	11.74	23.68	125.78	
Serum KL-6(U/mL)								
GM	346.8	234.5	349.1	561.6	828.4	848.2	1355.8	0.000
GSD	2.09	1.53	1.52	1.78	1.74	1.66	1.50	
Minimum	104.5	104.5	177.2	167.0	265.5	289.0	446.8	
Maximum	2162.2	791.2	876.3	1584.4	1570.9	1665.6	2162.2	
Prevalence* (rate, %)	55(26.6)	8(6.1)	3(18.7)	9(45.0)	13(86.7)	10(83.3)	12(92.3)	
Urine cotinine(mg/g creatinine)								
GM	0.38	0.40	0.27	0.33	0.42	0.27	0.46	0.430
GSD	3.18	3.33	2.62	3.01	3.20	3.06	2.79	

\* Reference value regulated in Japan, KL-6 < 500 U/mL

KL-6, Krebs von den lungen-6; GM, geometric mean; GSD, geometric standard deviation

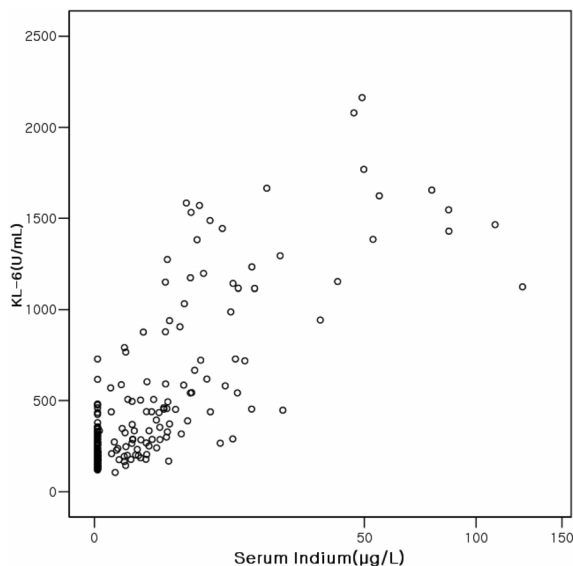
## 2. 인둠 농도 그룹 별 생체시료 분석 결과

전체 대상자의 혈청 인둠농도는 최저 검출한계 미만에서 최고 125.78  $\mu\text{g/L}$ 의 분포를 보였으며 KL-6는 최소 104.5 U/mL에서 최고 2162.2 U/mL의 분포를 보였다. 혈중 인둠농도의 일본 참고치 미만 그룹 I, II의 평균 혈청 KL-6농도는 234.5 U/mL와 349.1 U/mL로 일본의 KL-6참고치 500 U/mL미만이었으나 인둠 농도 3이상인 그룹 III, IV, V, VI의 KL-6 평균농도는 모두 500 U/mL를 초과하였다. 전체 참여자의 KL-6 일본 참고치 초과율은 26.6%이었으며 그룹별로 그룹 I이 6.1%로 가장 낮았고 그룹 VI은 13명 중 12명이 참고치를 초과하여 초과율은 92% 이었다.

KL-6 농도는 혈청 인둠농도 그룹의 변화에 따라 유의하게 증가하는 경향을 보였으나(p for trend=0.000) 흡연보정을 위한 소변 중 코티닌 분석결과와는 그룹별 경향을 보이지 않았다(p for trend=0.430)(Table 3).

## 3. 혈청 인둠 농도와 KL-6농도의 회귀분석 결과

나이, 흡연, 근무기간을 통제하고 혈청 인둠이 KL-6에 미치는 영향을 확인하였다.  $R^2$ 는 0.389로 비교적 좋은 상관성을 보였다(Figure 1).



**Figure 1.** Linear regression analysis result between serum indium and KL-6

$$\text{KL-6} = 370.593 + 15.742 \times \text{Indium}$$

R-square = 0.389

Controlled by age, smoking(urinary cotinine) and working duration

KL-6, Krebs von den lungen-6

## IV. 고 찰

본 연구 결과 KL-6는 혈청 인둠농도 그룹의 변화에 따라 유의하게 증가하는 경향을 보여 인둠의 생물학적 노출지표로써 활용가능성을 보여주었는데, 비교적 낮은 농도의 노출일 경우 혈청 인둠이 보여주는 인둠 노출에 대한 생물학적 노출지표로써의 한계, 즉 개인적 감수성에 따른 폐손상 정도의 차이를 보완할 수 있는 지표로 유용할 것으로 판단되었다. 일본을 중심으로 ILD의 진단에서 그 활용성이 인정되고 있는 KL-6에 관한 대부분의 연구 자료는 호흡성질환의 진단과 경과관찰을 위한 용도에 초점이 맞춰져있는데, 혈청 KL-6는 농도가 안정적이고 일간변동이 적어 ILD의 진단과 활동성의 평가에 유용한 것으로 평가되고 있다(Antje et al., 2009). 혈청 KL-6농도가 높은 그룹과 정상 그룹 간 경화(consolidation), 간유리성음영(ground glass opacity), 소엽간 격막 비후(interlobular septal thickening) 등 증상의 차이는 보이지 않았지만 기관지확장과 구조적인 변형 등은 높은 KL-6농도 그룹에서 더 많은 빈도로 관찰되었으며(Okada et al., 2009), 다양한 ILD 및 폐포 단백증의 진단과 진행경과를 확인하는데 유용함이 보고되었다(Nakajima et al., 1998; Ishikawa et al., 2002; Ohnishi et al., 2002; Kawase et al., 2011). 또한 높은 혈청 KL-6 농도는 HRCT상 심각한 섬유화 소견과 연관이 있어 섬유화소견자를 선별하는 용도로 가치 있음이 보고되기도 하였으며(Fumiko et al., 2004) 현재 일본에서는 500 U/mL가 참고치로 제안되고 있다.

KL-6는 호흡기질환 외에도 유방암(Ogawa et al., 2000), 췌장암(Kohno et al., 1994), 당뇨병(Takahashi et al., 2002)등에서 증가한다는 보고가 있었다. 직업과 관련해서는 석면(Abe et al., 2008) 및 베릴륨(Inoue et al., 1997) 노출근로자와 농부폐병(farmer's lung disease)(Takahashi et al., 2000)환자에서 혈액 중 KL-6농도가 증가하였다는 보고가 있었다. 특히 Nakano et al. (2009)은 혈청 인둠 농도와 KL-6농도간 명확한 용량-영향과 용량-반응관계가 성립되는 것을 확인하였으며 현재 일본에서는 이 연구 및 KL-6가 ILD에 특이적으로 반응하여 농도가 증가한다는 연구결과를 근거로 혈청 KL-6를 인둠취급근로자를 위한 1차 건강검진 항목으로 권고하였다. Nakano et al.(2009)의 연구 결과와 마찬가지로 본 연구에서도 혈청 인둠 농도와 KL-6의 농도는 좋은 상관성을 보였는데 흡연과 연령을 보정

한 상태의 혈청 인듐과 KL-6간의 선형회귀분석 결과는  $R^2=0.389$ 이었으며 인듐 농도 그룹별로 KL-6의 증가 경향이 확실하였다( $p$  for trend = 0.000).

KL-6의 영향요인으로 나이와 흡연을 고려하였으나 본 연구결과에서는 흡연과 나이에 따른 KL-6의 차이는 없는 것으로 분석되었다. Ishikawa et al.(2011)은 흡연과 나이가 증가함에 따라 plasma KL-6가 증가한다고 보고하여 본 연구결과와 상충되는 결과를 보였다. 그러나 Kobayashi et al.(2008)은 KL-6가 흡연상태로 영향을 받지 않는다고 하였으며 Nakano et al.(2009)의 보고에서는 비흡연자의 KL-6농도가 흡연자에 비해 높았다고 하였는데 흡연이 제2형 폐포세포와 세기관지의 상피세포로부터 KL-6 방출의 잠재적 억제인자라면 인듐노출이 있는 흡연 작업자에게서 KL-6는 과소평가될 수 있음을 지적하였다. 흡연과 KL-6의 상관성에 대해서는 연구자마다 다른 결과를 보고하여 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Satoh et al.(2006)은 ILD환자를 대상으로 한 연구에서 연구기간 중 사망한 사람들은 다른 사람들 보다 높은 KL-6농도를 보였다고 하였으며 KL-6는 ILD환자의 예후를 예측하는데 유용함을 주장하였는데 특히 1,000 U/mL 이상의 농도를 보이는 환자들은 사망률이 높음을 보고하였고 2750 U/mL이상의 환자는 5년 후 생존율이 5%라고 하였다. KL-6는 인듐폐질환의 진단뿐만 아니라 인듐폐질환자 치료의 경과관찰을 위해서도 유용할 것으로 판단된다.

본 연구는 한국의 산화인듐 및 ITO타겟 제조업체와 페타겟으로 부터 인듐을 추출하는 재생업체의 근로자를 대상으로 하였는데 여성근로자와 과거 또는 현재 KL-6의 농도에 영향을 줄 수 있는 병력을 앓았거나 앓고 있는 자는 연구대상에서 제외시켜 성별에 따른 폐활량검사결과와 차이와 기타 질병으로 인한 영향을 최소화하고자 하여 연구결과와 신뢰성을 높일 수 있도록 하였다. 한편, 본 연구의 한계로는 우리나라 인듐 취급 사업장 중 일부를 임의로 선택하여 수행된 바, 국내 인듐 노출근로자의 노출수준을 포괄적으로 반영할 수 없다는 점과 함께 연구대상의 수가 노출군별로 균등하지 않다는 것을 들 수 있다. 또한 KL-6농도와 인듐에 의한 폐손상 정도의 용량-반응 관계를 직접적으로 제시하지 못하고 선행연구의 결과에 의거하여 판단하였는데 향후 이를 보완하는 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

폐에 축적된 인듐은 폐질환을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으나 인듐폐질환을 정확히 진단하기 위해서는 작업환경측정과 더불어 혈청 중 인듐을 분석하고 고가의 HRCT촬영을 실시하여야 한다. 그런데 혈액 중 인듐 농도와 HRCT상의 소견이 반드시 일치하는 것은 아니며 혈액 중 인듐 농도가 낮더라도 개인의 감수성에 따라 폐손상이 진행될 수 있으므로 폐손상 여부를 간접적으로 확인할 수 있는 KL-6를 생물학적 노출지표로 활용한다면 혈액 중 인듐 농도와 함께 검토하여 HRCT촬영 여부를 결정함으로써 불필요한 방사선 노출 및 검진비용을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 개인적 감수성에 의한 폐 손상의 조기진행을 판단하여 선제적 건강장해예방의 효과를 거둘 수 있을 것으로 사료되므로 적절한 분석방법을 개발하여 진단에 활용할 필요성이 있다.

## V. 결 론

우리나라 일부 사업장의 인듐 노출근로자 207명을 대상으로 혈청 인듐과 KL-6를 조사한 결과, 혈청 인듐 농도는 최저 검출한계 미만에서 최고 125.78  $\mu\text{g/L}$ 의 분포를 보였으며 KL-6는 최소 104.5 U/mL에서 최고 2162.2 U/mL의 분포를 보였다. 전체 참여자의 KL-6 일본 참고치 초과율은 26.6%이었으며 혈청 인듐농도가 높은 그룹일수록 초과율은 증가하였고 흡연은 KL-6의 농도에 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다. 나이, 흡연, 근무기간을 통제하고 혈청 인듐이 KL-6에 미치는 영향을 확인한 결과  $R^2$ 는 0.389로 비교적 좋은 상관성을 보였다. KL-6는 혈액 중 인듐농도를 적절히 반영할 뿐만 아니라 개인적 감수성의 차이에 의한 폐 손상의 조기진행을 판단할 수 있는 유용한 지표로 판단되므로 안정적인 분석방법을 개발하여 진단에 활용할 필요성이 있다.

## 참고문헌

- Abe T, Oda J, Takizawa Y, Suzuki E, Gejyo F. [Evaluation of serum fibrosis markers in asbestos-exposed workers]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008;46(11):875-879
- Antje P, Joachim M-Q. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis. *Respirology* 2009;14(6):788 - 795

- Fumiko K, Hidefumi H, Hiromi H, Toshibumi K, Tadashi I et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir Med* 2004;98(11):1131 - 1137
- Inoue Y, Barker E, Daniloff E, Kohno N, Hiwada K et al. Pulmonary epithelial cell injury and alveolar-capillary permeability in berylliosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):109-115
- Ishikawa N, Kondo K, Oguri T, Kamitsuna M, Sakurai J et al. Usefulness of the modified lavage technique of Bingisser and KL-6 monitoring in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Intern Med* 2002;41(5):381-385
- Ishikawa N, Mazur W, Toljamo T, Vuopala K, Rönty M et al. Ageing and long-term smoking affects KL-6 levels in the lung, induced sputum and plasma. *BMC Pulm Med* 2011;11:22
- Kawase S, Hattori N, Ishikawa N, Horimasu Y, Fujitaka K et al. Changes in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced interstitial lung disease. *Respir Res* 2011;12:97
- Kobayashi H, Kanoh S, Motoyoshi K. Serum surfactant protein-A, but not surfactant protein-D or KL-6, can predict preclinical lung damage induced by smoking. *Biomarkers* 2008;13(4):385-392
- Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: A serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995;108:311 - 315
- Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(3):637-642
- Kohno N, Inoue Y, Hamada H, Fujioka S, Fujino S et al. Difference in sero-diagnostic values among KL-6-associated mucins classified as cluster 9. *Int J Cancer Suppl* 1994;8:81-83
- Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989;96:68-73
- Ministry of health, labour and welfare(MHLW) of Japan. The Technical Guideline for Preventing Health Impairment of Workers Engaged in the Indium Tin Oxide Handling Processes. 2010
- Nakajima M, Manabe T, Niki Y, Matsushima T. Serum KL-6 level as a monitoring marker in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 1998;53(9):809-811.
- Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M, Michikawa T et al. Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. *J Occup Health*. 2009;51(6):513-521
- Ogawa Y, Ishikawa T, Ikeda K, Nakata B, Sawada T et al. Evaluation of serum KL-6, a mucin-like glycoprotein, as a tumor marker for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6(10):4069 - 4072
- Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(3):378-381
- Okada F, Ando Y, Honda K, Tanoue S, Matsumoto S et al. Comparison of pulmonary CT findings and serum KL-6 levels in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Br J Radiol* 2009;82(975):212-218
- Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med* 2006; 260(5): 429 - 434
- Takahashi T, Munakata M, Ohtsuka Y, Satoh-Kamachi A, Sato R et al. Serum KL-6 concentrations in dairy farmers. *Chest*. 2000;118(2):445-450
- Takahashi T, Takamura K, Sakaue S, Ishii J, Yokouchi H et al. Elevated serum KL-6 concentrations in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2002;16(5):352 - 358