

原 著

一過性の高 creatine kinase (CK) 血症で出現した
CK 結合性免疫グロブリンの臨床的意義

熱海総合病院 脳神経センター神経内科

ヤマネ キヨミ コモリ タカシ ナガヤマ タカシ
山根 清美・小森 隆司・長山 隆

東京女子医科大学 脳神経センター神経内科 (主任:丸山勝一教授)

シバタ コウイチ カメイ ヒアカズ キタムラ エイコ
柴田 興一・亀井 英一・北村 英子コバヤシ イツロウ マルヤマ ショウイチ
小林 逸郎・丸山 勝一

(受付 平成元年2月3日)

**Clinical Significance of Creatine Kinase (CK) Linked Immunoglobulin
Accompanying with Transient HyperCKemia****Kiyomi YAMANE, Takashi KOMORI and Takashi NAGAYAMA**

Department of Neurology, Neurological Institute, Atami General Hospital

**Koichi SHIBATA, Hidekazu KAMEI, Eiko KITAMURA, Itsuro KOBAYASHI
and Shoichi MARUYAMA**

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

Recently various enzyme linked immunoglobulins have been found. Clinical significance of creatine kinase linked immunoglobulin (CK-Ig) has been unknown.

We studied eight cases showing in the sera of the patient, CK-Ig was proved. The serum CK levels in transiently elevated period were from 253 to 6682 unit (normal value, 10—120 unit). CK-Ig were detected by the thin layer gel infiltration technique in hyperCKemia with these case. In CK isozyme, MM fraction was dominant (82—96%). Extraband between MM fraction and MB fraction was found in two cases. Tailing of MM fraction was found in four cases. The types of CK-Ig are IgA-A in six cases, IgA- κ · λ in one case and IgG·A- κ · λ in one case. But CK-Ig were not detected by the same technique when CK were normalized in these cases. The appearance of CK-Ig have been considered to associate specific disease, such as malignancy, myocardial infarction, lung fibrosis, neuromuscular disease, ulcerative colitis, and other autoimmune diseases. However, our study showed that detection of CK-Ig to correspond to elevation of serum CK levels.

We considered the appearance of CK-Ig was non-specific from the result of our study. Clinical significance of CK-Ig will be needed to be investigated in the future.

はじめに

酵素と免疫グロブリンが結合した酵素結合性免疫グロブリンが最初に報告されたのはアミラーゼ¹⁾においてであった。その後、ALP²⁾、LDH³⁾、creatin kinase (以下CK)⁴⁾などの酵素が、免疫グロブリンと結合した酵素結合性免疫グロブリン

が相次いで発見され、注目を集めている。しかし、その臨床的意義については、不明な点が多く、研究者により様々な意見がある⁵⁾。

CK 結合性免疫グロブリン (以下CK-Ig) については悪性腫瘍、潰瘍性大腸炎などの免疫異常に関連した疾患などの背景疾患の検索が重要であると

表1 CK一過性上昇を示した症例一覧

症例	性別	年齢	臨床病態	CK (単位)		CK アイソザイム (正常化時)					CK-Ig		LDH-Ig
				上昇時	正常化時	BB	MB	MM	arb	異常分画	上昇時	正常化時	
1. M. O.	男	20	筋打撲	6,662	60	1(↓)	3	94	3	テーリング	IgA-λ	(-)	
2. J. H.	女	72	過剰運動	622	63	1	1	95	1(↓)	バンド(3)	IgA-κ・λ		
3. K. A.	女	45	悪性症候群	912	10	1	2	96	0	テーリング	IgA-λ	(-)	
4. Y. H.	男	40	低酵素血症	1,328	61	1(↓)	4	87	1(↓)	バンド(9)	IgA-λ	(-)	
5. H. W.	男	69	低酵素血症	1,154	44	1	2	96	0	(-)	IgA-λ	(-)	
6. T. T.	男	61	低酵素血症	253	114	1(↓)	3	96	0	(-)	IgA-λ	(-)	
7. T. M.	男	63	低酵素血症	2,283	17	2	9	82	0	テーリング	IgG・A-κ・λ	(-)	(-)
8. S. T.	男	67	低酵素血症	363	15	2	2	93	3	テーリング	IgA-λ	(-)	

(CK 正常値, 10-120単位)

CK アイソザイムの1(↓)は1%以下を示す。異常分画のバンドの()内の数字はバンドの占める割合(%)を示す。

の報告が多い⁶⁾。一方、低頻度ながら健常者、およびCK高値を示す神経筋疾患などにおいて非特異的に出現するとの報告もある⁹⁾。我々は血清CKが一過性に上昇した症例で認められたCK-Igについて臨床的検討を加えた。その検討結果よりCK-Igの臨床的意義について考察したので若干の文献的検討を加えて報告する。

対象と方法

対象は当科入院中、一過性に高CK血症を呈した8症例である(表1)。症例の内訳は男6例、女2例で年齢は20歳より72歳に分布する。高CK血症に至った臨床病態は筋打撲、過剰運動、悪性症候群が各1例でショック(敗血症性)による低酸素血症が5例である。なお、ショックを起こした5症例の原疾患の内訳はミトコンドリア脳筋症1例、脳梗塞3例、パーキンソン病1例である。方法はこれらの8症例について、①経時的な血清CK値の測定(正常10-120単位)、②セルロース、アセテート膜を支持体とした電気泳動法によるCKのアイソザイム検査、③Sephadex G-200 superfineを担体とした薄層ゲル濾過法によるRF値(rate of flow 相対移動度)の測定(須藤ら⁷⁾の方法)、④免疫グロブリンの同定として須藤ら⁷⁾の方法に従い酵素免疫固定法を実施し、抗血清として、抗IgG、抗IgA、抗IgM、抗κ、抗λを用いた。

結果

高値を示していた時期の血清CK値は253-6,682単位(正常10-120単位)であった。CKの電気泳動ではMM分画が82-96%と主体であった。またエキストラバンド(余剰バンド)(図1左)を2例に認め、3-9%であった。またMM分画の陽極側にテーリングを4例に認めた。薄層ゲル濾過法では全例G(IgG)分画より高分子側に異常スポットが認められた。酵素免疫固定法ではCK-Igを全例に認め、そのタイプはIgA-λ型4例、IgA-κ・λ型1例、IgG・A-κ・λ型1例であった。なお症例7においてCK上昇時、LDH結合免疫グロブリン(LDH-Ig)の存在を調べているが検出されなかった。血清CK値は2週内に正常化し

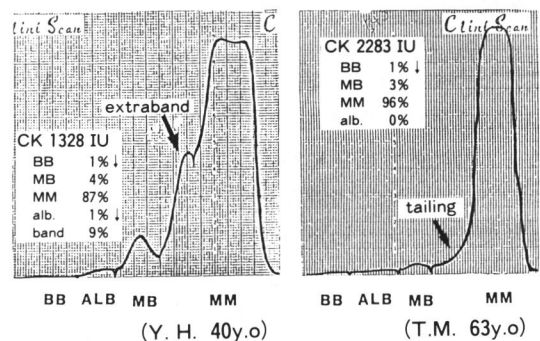


図1 CK isoenzyme pattern

左図は症例4で認められたextrabandを示す。右図は症例7で認められたtailingを示す。

た、CK 上昇がみられたのは筋打撲、低酸素血球等のエピソード直後より始まった、その際の血清 CK 値は17単位より114単位であった、このとき8例中7例においてCK アイソザイム、薄層ゲル濾過法、CK-Ig の検討を行った、CK アイソザイムにおける異常分画は出現していた6例中6例で消失し、薄層ゲル濾過法では7例全例で異常スポットは認められなかった、またCK-Ig は7例全例で消失していた、なおCK-Ig の存在した時には必ず血清CK 値は高値を示していた。

考 察

本研究は一過性に血清CK 値が上昇した症例をもとに血清中のCK-Ig の臨床的意義を明らかにすることであった、得られた結果からCK-Ig は血清CK 値が上昇した時には出現し、正常化した際には消失していることが8例では判明した。

血清中において酵素が免疫グロブリンと結合した状態で存在することを初めて報告したのは1964年、Wilding ら¹⁾である、Wilding ら¹⁾の症例ではアマラーゼと結合した免疫グロブリンであった、その後、同様の結合グロブリンがLDH²⁾、ALP²⁾、CK⁴⁾などにおいて報告されている、その産生機序や臨床的意義については議論があるが免疫複合体であることから背景疾患との関連が重視されている⁵⁾⁶⁾。

一方CK-Ig が存在した病態についてはまず神経疾患以外では悪性腫瘍、心筋梗塞、潰瘍性大腸炎、肺線維症などが挙げられるが健常者にみられたとの報告もある⁹⁾、日本電気泳動学会の酵素結合免疫グロブリンのワーキンググループが1984年にLDH、アマラーゼ、AL-P、CK などの疾患との関連についてまとめを行っている、そのなかでCK-Ig は悪性腫瘍患者の31例中11例で認められたことより悪性腫瘍群に頻度が高いことを注目すべきであるとした⁹⁾、1987年松橋と藤田は「酵素結合性免疫グロブリンの不可思議」と題する討論の中でCK-Ig についても自己抗体としてとらえるべきかどうかまだ結論が出せず困難な問題があると述べている⁹⁾。

次に神経疾患においてはCK 高値を示す筋疾患、神経疾患がある、板垣ら¹⁰⁾は神経筋疾患92名を

対象とし、多数のCK-Ig を見出し、CK-Ig はCK 活性の上昇に伴う非特異的反応である可能性を述べている、一方、長嶋¹¹⁾は血清CK の上昇した128例について検討し、そのうち5例のみ(3.9%)にCK-Ig を検出している、うち2例ではCK-Ig が筋組織に存在していることを免疫組織学的に証明し、ある種の筋疾患についてはCK-Ig の検出が免疫複合体病である可能性を示唆するのではないかと述べている、また我々は先に特発性高CK 血症に伴ってCK-Ig (IgA- λ)の出現した症例を報告した¹²⁾、さらに筋打撲に伴って一過性の高CK 血症をきたし、CK-Ig (IgA- λ)を伴った症例を報告した¹³⁾、また敗血症によるショックに伴ってCK-Ig が一過性に出現する場合のあることも報告した¹⁴⁾、このようにCK-Ig の出現についてはその頻度に差があり、その意義については今なお不明である、しかし、現時点では先に考察したようにCK-Ig が存在した場合、悪性腫瘍や免疫疾患などが背景疾患として重要とする考え方が多い、なお高CK 血症を呈する症例は神経内科の分野に多く、今後さらに症例を積み重ね検討することが重要と考える。

ところでCK で通常の電気泳動位置以外にエクストラバンドが存在する場合に考慮することとして、1) 高分子化したいわゆるマクロCK (巨大CK)の存在、2) MM、MB、BB のサブバンド(亜分画)の存在、2)の場合さらに、①免疫グロブリンとの結合、②免疫グロブリン以外の血中物質との結合、③CK の重合体、④ミトコンドリア由来のマクロCK がある¹⁵⁾、我々の症例では薄層ゲル濾過法と酵素免疫固定法で確認したように2)の①すなわちCK と免疫グロブリンとの結合が確認された。

最後にCK-Ig の出現した理由について我々の検討結果をもとに考察する、我々の検討ではCK 上昇時にはCK-Ig が存在しCK 正常化時にはCK-Ig が消失していた、このことから過剰のCK が血中に一定期間存在することによりCK の生化学的特性が変化し、免疫グロブリンと結合している可能性が考えられた、従ってCK-Ig はCK の上昇に伴って非特異的に出現している可能性が示唆

された。CK-Igの研究はまだ始まったばかりで症例の蓄積も少なく、その意義は不明な点が多いと言える。先に述べたように現時点では基礎疾患として悪性腫瘍と関連した症例が現時点で多く、tumor markerとしてその意義を検討している研究もある。しかし我々の検討では、CKの上昇に伴って非特異的にCK-Igが出現している可能性が強いと考えられた。なお1988年戸沢ら¹⁶⁾は進行性ジストロフィー患者血中のCK-Igを検討し、CK-Ig Aは高CK血症に伴う非特異的現象と結論し、我々同様の考え方を示した。

結 論

CK-Igは基礎疾患とは関係なく血清CKの上昇に伴って非特異的に出現する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Wilding P, Cook WT, Nicholson WF et al: Globulin-bound amylase. A cause of persistently elevated levels in serum. *Ann Intern Med* 60: 1053-1059, 1964
- 2) Nagamine M, Ohkuma S: Serum alkaline phosphatase isozymes linked to immunoglobulin G. *Clin Chim Acta* 65: 39-46, 1975
- 3) Gangrot PO: Lupoid cirrhosis with serum lactic acid dehydrogenase linked to an λ -A immunoglobulin. *Experientia* 23: 593, 1967
- 4) Bohner JW, Eggstirn M et al: Serum creatine kinase BB linked to immunoglobulin

- G. *Clin Chim Acta* 97: 83-88, 1979
- 5) 菅野剛史: 酵素結合性免疫グロブリン. *臨床検査* 31: 845-849, 1987
- 6) 五味邦英, 高木 康: CK結合免疫グロブリン. *臨床病理* 60: 105-118, 1984
- 7) 須藤加代子, 菅野剛史, 嵯峨実枝子ほか: 酵素結合性免疫グロブリン検出への免疫固定法の応用. *生物化学* 23: 145-149, 1979
- 8) 屋形 稔, 山田俊幸: 酵素結合性免疫グロブリンの検出と病態. *臨床病理* 60: 137-141, 1984
- 9) 松橋 直, 藤田清貴: 酵素結合性免疫グロブリンの不可思議. *臨床検査* 31: 850, 1987
- 10) 板垣泰子, 西谷 裕: 神経筋疾患におけるCreatine-Kinase結合性免疫グロブリン. *臨床神経* 24: 463-466, 1984
- 11) 長嶋淑子: CK免疫グロブリン複合体の臨床的意義. *Med Immunol* 11: 305-310, 1986
- 12) 江口 清, 山根清美, 佐藤玲子: CK結合性免疫グロブリン(IgA- λ)を伴ったIdiopathic hyperCK-emiaと考えられる1症例. *臨床神経* 26: 1169-1173, 1986
- 13) 山根清美, 江口 清, 柴田興一ほか: 筋の打撲による一過性の高CK血症でCK結合免疫グロブリン(IgA- λ)を伴った1症例. *神経内科* 27: 71-72, 1987
- 14) 山根清美, 小森隆司, 江口 清ほか: 敗血症によるショックに伴って一過性の高CK血症を呈しCK結合性免疫グロブリンを伴った5症例. *太田病年報* 22: 27-29, 1987
- 15) 五味邦英: CK結合性免疫グロブリン. *生物化学* 26: 429-433, 1982
- 16) 戸沢辰雄, 林 景子, 高橋桂一: Creatine kinase結合免疫グロブリン. *神経内科* 29: 395-400, 1988