

マクロ CK 血症を合併した CK 産生性肺腺癌の 1 切除例

A Resected Case of Creatine Kinase Producing Adenocarcinoma of the Lung With Elevated Levels of Serum Macro-CK

田村光信¹・廣島健三²・池田康紀¹・長井千輔¹・嶋田晃一郎¹

要旨：56 歳男性で検診にて胸部異常陰影を指摘され近医受診。気管支鏡検査で右 S¹⁰ 原発の肺扁平上皮癌と診断され当院に紹介入院となった。入院時に分画異常のない高クレアチンキナーゼ (CK) 血症と CK 結合免疫グロブリン (type IgA-λ) を認めた。皮膚筋炎や多発性筋炎などの筋疾患を精査したが除外診断された。これらの事実より肺癌由来の高 CK 血症と考えられた。臨床病期 IIIB と診断され、カルボプラチンとエトポシドによる導入化学療法施行後、右下葉の拡大区域切除術を施行した。病理組織学的には、扁平上皮癌を伴った中分化乳頭型腺癌であった。免疫染色で腺癌細胞に CK-MM と CK-BB の局在が証明され、腫瘍から産生された CK が CK 結合性免疫グロブリンと結合してマクロ CK 血症をもたらしたという可能性が強く示唆された。本例は CK-MM も腫瘍で産生されることを示している。導入化学療法および腫瘍切除により血中 CK 値は一時低下したが、腫瘍の再発転移とともに再び上昇し、患者は術後 9 カ月で DIC を併発し死亡した。

〔肺癌 41 (2) : 151 ~ 156, 2001, JJLC 41 : 151 ~ 156, 2001〕

Key words : Lung cancer, Creatine kinase, Macro-creatin kinase, Creatine kinase-immunoglobulin complexes

はじめに

クレアチンキナーゼ (Creatine Kinase ; CK) は M, B 2 種類のサブユニットからなり、アイソザイムとして MM, MB, BB が知られている。ある種の癌患者では、血清 CK 値の上昇を認め電気泳動による分析で異常分画として検出される場合があり、なかでもアイソザイムである CK-BB が上昇し腫瘍マーカーとして有用であることが諸家により報告されている¹⁾²⁾。肺癌においても特に小細胞癌では癌の CK-BB 産生により高 CK 血症を呈するとされ、非小細胞肺癌でも約 30% の陽性率を示したとする報告がされている^{3)~5)}。他に悪性腫瘍において高 CK 血症を呈する原因の一つに CK が免疫グロブリン (酵素免疫グロブリン) と結合し高分子化した、いわゆるマクロクレアチンキナーゼ (macro-creatin kinase ; マクロ CK) がある⁶⁾⁷⁾。

今回、我々は原発性肺腺癌症例で、腫瘍産生性の CK と CK 結合免疫グロブリンとの結合によりマクロ CK 血症を呈し、免疫組織化学的に肺癌組織における CK-MM と CK-BB の両酵素を同定し得た一切除例を経験したので報告する。

症 例

患者：56 歳，男性。

職業：左官業

主訴：咳嗽，微熱。

既往歴：1. 屋根から転落し左踵骨骨折 (36 歳)。2. 48 歳より原因不明の左腓骨神経麻痺。3. 外傷性脳出血で入院 (54 歳) 4. 脳動静脈奇形に対して塞栓術施行 (55 歳)。

家族歴：父親が脳出血で死亡 (52 歳)。

喫煙歴：一日 30 本，40 年間。

現病歴：1997 年 3 月，検診で右下肺野の異常陰影を指摘されるも放置していた。1998 年 3 月，再度指摘をうけ近医受診。気管支鏡検査で肺癌と診断された。5 月初旬から咳嗽と微熱が持続し，入院加療を勧められ同年 6 月 28 日当院当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 160cm。体重 67kg。血圧 146/84 mmHg。脈拍 67 回/分。整。呼吸数 18 回/分。心音純，呼吸音清。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄染もなかった。表在リンパ節は触知せず，皮膚所見に異常はなかった。左総腓骨神経支配領域に一致する筋は高度に萎縮し drop foot (垂れ足) がみられた。左側に高度感音性難聴を認めた。

入院時検査成績 (Table 1) : 血液生化学検査で GPT は 49 IU/l, LDH は 643 IU/l, γGTP は 101 IU/l, Total CK は 423IU/l と高値を示した。CK のアイソザイムでは，B. B は 3.8IU/l (0.9%)，M. B は 14.4IU/l (3.4%)，M. M は 403.1IU/l (95.3%) と異型はみられなかったが，CK 結合免疫グロブリン (type IgA-λ) が同定された。腫瘍マ-

1. 獨協医科大学胸部外科

2. 千葉大学肺癌研究施設病理

別刷請求先：田村光信 獨協医科大学胸部外科

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

TEL : 0282-87-2160

FAX : 0282-86-6390

Table 1 . Laboratory data on admission

(Hematology)	(CK isoenzyme)	(Urinalysis)
WBC 5.3 × 1.0 ³ /μl	M. M 403.1 IU/ℓ (95.3%)	ミオグロビン 10 ng/ml 未満
RBC 390 × 1.0 ⁴ /μl	B. B 3.8 IU/ℓ (0.9%)	クレアチン 0.30 mg/dl
Hb 13.5g/dl	M. B 14.3 IU/ℓ (3.4%)	(Blood gas analysis)
Ht 39.1%	(Serology)	PH 7.40
Plt 15.5 × 1.0 ⁴ /μl	CK 結合免疫グロブリン	PCO ₂ 40.5 mmHg
(Blood chemistry)	Type Ig-A	PO ₂ 87.1 mmHg
GOT 38IU/l	抗核抗体 1280 倍(nucleolar)	(Pulmonary function)
GPT 49IU/l	(Tumor marker)	VQ (%) 3.47 ℓ (101.1)
GGTP 101IU/l	CEA 24.3 ng/ml	FEV1.ℓ (%) 2.49 ℓ (74.1)
LDH 643IU/l	(Coagulation test)	DLco 15.19 ml/min/mmHg
T-Bil 0.2mg/dl	PT 10.7 sec	
Na 141mEq/l	APTT 25.4 sec	
K 4.4mEq/l	Fbg 324 mg/dl	
Cl 106mEq/l	ESR 13 mm/hr	
Cre 0.8mg/dl		
CK 423IU/l		
TP 6.2g/dl		

カーは CEA (24.3 ng/ml) が高値を示した。凝固系ではフィブリノーゲンが 324mg/dl と増加していた。抗核抗体は 1,280 倍 (nucleolar pattern) を示した。血沈の亢進を認めた。肺機能検査では DLco が 15.19 ml/min/mmHg と拡散能低下を認めた。心電図検査では軽度右軸偏位と III, aV_F で small Q 波を認めた。

入院時胸部 X 線 (Fig. 1A): 右下肺野に腫瘤影を認めた。

入院時胸部 CT (Fig. 1B): 右 S¹⁰ に径 6cm の辺縁不整、内部不均一な腫瘤影を認め、右 # 1, #2, #3, #10, #11, 左 # 3 の縦隔リンパ節の腫大を認めた。

気管支鏡検査による右 B^{10b} の擦過細胞診で扁平上皮癌が検出された。他臓器検索の結果、臨床病期 IIIB (T2 N3M0) の原発性肺扁平上皮癌と診断した。

入院後経過：入院時検査で血清 CK 値の上昇を認めたため多発性筋炎 (Polymyositis ; PM) や皮膚筋炎 (Dermatomyositis ; DM) の合併を疑ったが、PM にみられる左右対称性の四肢近位筋、頸筋、咽頭筋の筋力低下による脱力感、仰臥位での頭部挙上困難、嚥下障害や四肢近位筋の自発痛、把握痛などの筋炎症状は認められず、また、DM に特徴的なヘリオトロープ疹 (顔面から上半身にかけての浮腫状紅斑)、ゴットロン徴候 (手指関節背側面の角質増殖や皮膚萎縮を伴う紫紅色紅斑)、四肢伸側の紅斑などはなかった。徒手筋力テストによる筋力評価法では左前頸骨筋で 0/5 以外すべて 5/5 であった。また、総腓骨神経支配領域に一致した温痛覚低下と左下肢の位置覚および振動覚の低下を認めた。筋電図検査では、右前頸骨筋に明らかな神経原性変化が認められ、左前頸骨筋は筋収縮負荷不十分に評価不能であった以外は正常範囲であった。神経伝導速度検査にて腓骨神経の波形消失を

認めたことから末梢神経障害に伴う筋萎縮および筋力低下と考えられた。筋生検で神経原性筋萎縮であることが確認された。

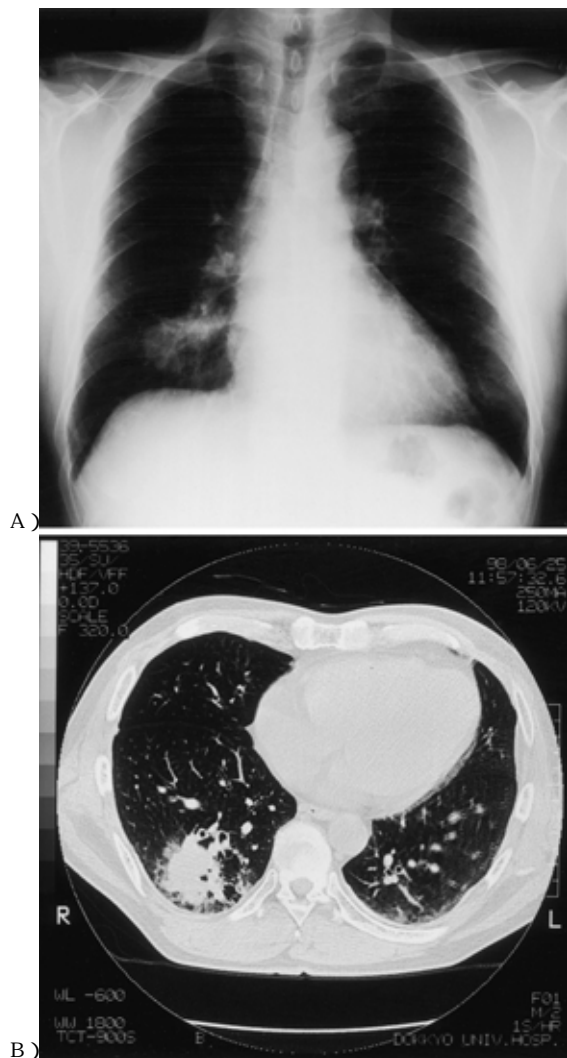
以上より肺癌に伴う PM または DM、その他筋疾患による筋組織由来の CK 値の上昇は否定され、その原因が肺癌由来であると考えた。

IIIB 期進行肺癌であることより強力な化学療法を考慮した。神経原性筋疾患および左側高度難聴を認めたためシスプラチンによる神経毒性を懸念し、カルボプラチン (CBDCA) とエトポシド (VP-16) を併用した導入化学療法 (EC 療法) を開始した。しかし、高度の骨髄抑制と薬剤性皮膚炎が出現し、本人も化学療法を拒否したため 1 クールで中止した (98.7.15 ~ 7.28)。化療後の画像効果判定は NC の評価であったが、CK 値は 300IU/L 台に低下した。化学療法は奏効しなかったが本人の希望もあり 98 年 9 月 17 日手術を施行した (Fig. 2)。

手術所見：腫瘍は右 S¹⁰ に著明な胸膜陥入を伴う弾性硬の腫瘤で、縦隔リンパ節は硬く腫大していた。右 A⁶ および中幹肺動脈管と # 11 リンパ節の強固な癒着により剥離不可能であったため、同リンパ節の一部と S⁶ を残した右下葉拡大区域切除術および縦隔リンパ節のサンプリングを施行した (ND0)。

病理所見：肉眼所見では最大径 5cm で灰白色充実性、内部不均一で著明な dust 沈着を伴う辺縁が不整形な腫瘍で、周囲肺組織との境界は不明瞭であった (Fig. 3)。組織所見は、癌組織の多くは比較的高度異型性を示す小～中型、立方状ないし円柱状の癌細胞が明らかな乳頭状配列を示したが、多角～紡錘形の癌細胞が索状ないし充実性増殖を示す癌巣が約 40% 程度混在し、多角型、好酸性で角化を伴う原形質から成る癌巣が約 10% 認めら

Fig. 1. Chest X-ray film on admission showed a mass in the right lung field (A) and a Chest CT showed an ill-defined and irregular-shaped mass in S¹⁰ of the right lung (B)



れたため、扁平上皮癌を伴った中分化乳頭型腺癌 (moderately differentiated papillary adenocarcinoma with foci of squamous cell carcinoma) と診断した (Fig. 4A, B)。化学療法後の組織学的効果判定は Ef. 1a であった。

免疫組織学的所見：免疫組織学的所見：12 種類の一次抗体を用いて検索を行った。主に乳頭状増殖や角化した癌胞巣では keratin, EMA, CEA の発現が強く、充実性に増殖した癌胞巣では vimentin, NSE を軽度発現した。腺癌細胞に CK-MM と CK-BB の発現を認め、扁平上皮癌細胞には発現が認められなかった (Fig. 5A, B)。使用した抗体と希釈倍率および染色結果を Table 2 に示す。

術後経過 (Fig. 2)：術後、血清 CK 値は低値を示した。1998 年 10 月 31 日退院後、血清 CK 値の上昇と右肺門リンパ節腫大がみられ、12 月 8 日入院後、右肺門部に総線

量 60Gy の放射線照射を施行した。照射後、右肺門リンパ節の縮小と血清 CK 値の低下および CK 結合免疫グロブリンの消失を認めたが、小脳転移が確認され CK 値も再上昇した。1999 年 2 月 15 日一時退院後、頭部 CT で腫瘍の増大が確認され 3 月 3 日右後頭下小脳腫瘍摘出術と総線量 30Gy の全脳照射を施行した。4 月 24 日の血中 CK 値は 78IU/l と正常値を示した (Fig. 3)。家族の希望により近医へ転院したが、局所再発と右大腿骨頸部の病的骨折および DIC により 1999 年 6 月 27 日死亡した。

考 察

CK は何らかの病態下で時として分画異常が出現する場合があります⁸⁾。通常、健常者の CK 分画⁹⁾は MM>94%、MB<5%、BB<1% であるが、分画異常を示す原因として、1) CK が高分子化した状態、いわゆるマクロ CK の存在 2) CK-MM, MB, BB のサブバンドの存在 3) 腫瘍産生 CK の存在、などが考えられている。しかし、必ずしも分画異常として認められず正常分画を示す場合もある。上記分類で、マクロ CK は高分子化した状態により 1) 免疫グロブリンとの結合 2) 免疫グロブリン以外の多糖体やリポ蛋白との結合 3) CK の重合体の存在 4) ミトコンドリア CK (m-CK) が何らかの機転により巨大分子化した状態、に分類される¹⁰⁾。

悪性腫瘍を基礎疾患として高 CK 血症を呈した場合、CK は腫瘍マーカーとして有用である。なかでも CK-BB は代表的であり肺小細胞癌でも高い陽性率を示す³⁾⁻⁵⁾。それ以外の高 CK 血症を示す機序として、血中半減期が長いとされるマクロ CK が挙げられる¹¹⁾。マクロ CK のなかでも免疫グロブリン結合性 CK は悪性腫瘍で高頻度に出現するとされ¹²⁾、五味らは、免疫グロブリン結合性 CK を有する患者 31 例中 11 例 (35%) が悪性新生物で最も多く、胃癌は 4 例 (12.9%)、直腸癌は 2 例 (6.5%)、肺癌は 1 例 (3.2%)、胆管癌は 1 例 (3.2%)、乳癌は 1 例 (3.2%) で、免疫グロブリン結合性 CK は悪性腫瘍のマーカーとして有用であると報告し、免疫グロブリン発生機序に関して何らかの免疫異常を考えている¹⁰⁾。

Kanemitsu ら¹³⁾は、電気泳動的に CK が異常分画を示した癌患者 5 例 (肺癌 2 例、胃癌 1 例、直腸癌 1 例、乳癌 1 例) について検討し、患者 CK が IgA (λ) と結合し CK-IgA の見かけの酵素の基質に対する親和性 (Km 値) が MM 型と一致していることから、複合体を構成しているアイソザイムは CK-MM で、全例高齢の癌患者であり、その発生機序に何らかの免疫異常を想定している。

CK 値の上昇をきたす疾患は多数あるが、本例では左前頸骨筋の筋萎縮、脳動静脈奇形による塞栓術の既往、高血圧があり CK 値は 500IU/l 程度であったことから以下の合併疾患により高 CK 血症を呈している可能性もあり鑑別を要した。1) PM/DM, 神経原性ミオパチー, 筋ジ

Fig. 2. Changes in serum CK level

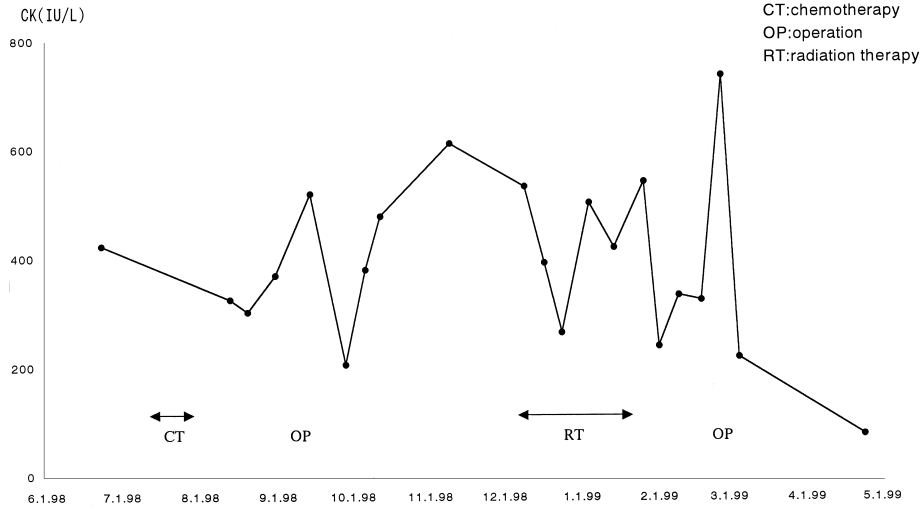


Fig. 3. Macroscopic appearance of the resected tumor. The tumor was located in S¹⁰ and was about 5cm in diameter.

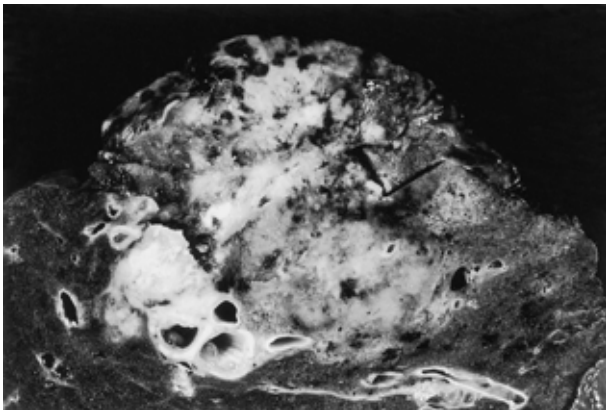
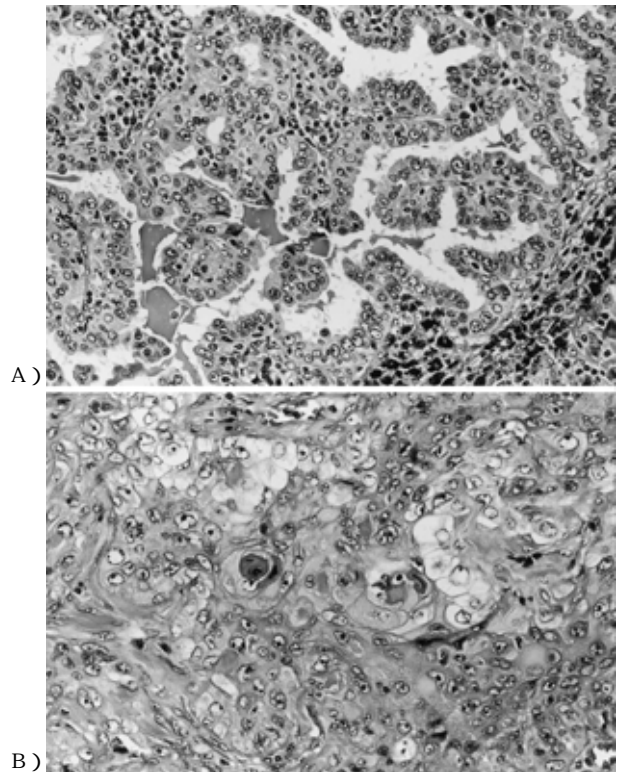


Fig. 4. Microscopic views of the tumor, showing moderately differentiated papillary adenocarcinoma (A) with foci of squamous cell carcinoma (B) (H & E stain, × 80)



ストロフィーなどの神経筋疾患 2)脳梗塞 3)心筋梗塞, 心筋炎等の疾患が挙げられた. 1)の神経筋疾患はCK アイソザイムに異常なく,筋電図で遠位筋に神経原性変化を示し,筋生検で神経原性筋萎縮であったことからCK値の上昇が筋組織崩壊によるものでないことが証明された. 2)の脳梗塞は入院時のCTおよび神経学的所見から否定された. 3)の心筋梗塞・心筋炎に関しては心不全症状なく,CK値の上昇が持続的であるにも関わらず心電図変化がなかったこと,CK-MBが正常範囲であったことから否定された.

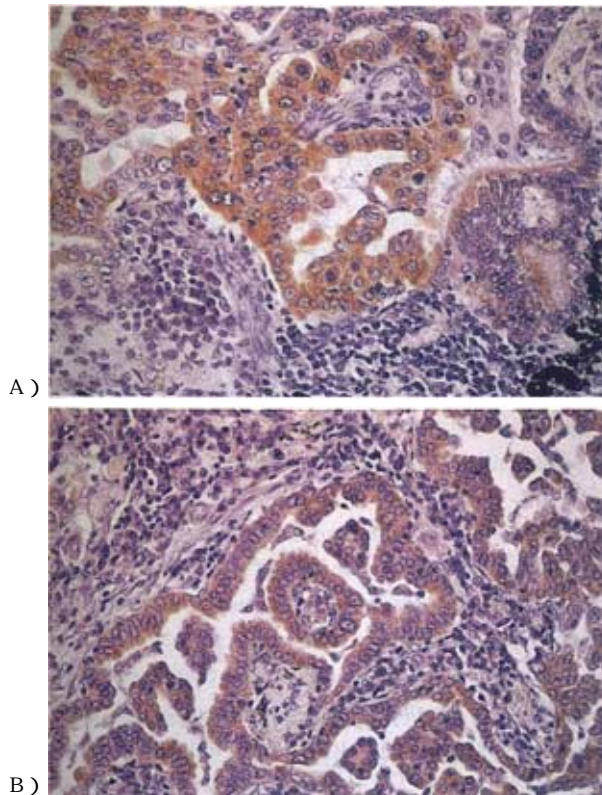
以上の事実から,血中に同定されたCK結合免疫グロブリン(type IgA-λ)とCKが結合することによって生じたマクロCKによりCK値が上昇したものと考えられた.

本例ではCKの分画異常は検出されなかったが,高CK血症を認めてもアイソザイムの分画異常を示さない症例

が報告されている¹⁰⁾.このように分画異常を認めない場合,免疫グロブリンと結合しているCKの由来とアイソザイムに関して興味もたれる.

Kanemitsuらの報告¹²⁾では癌患者で検出される免疫グロブリンはIgA(λ)でCK-MMとの複合体形成を証明しているが,その由来については述べていない.本例にお

Fig. 5. Immunostaining of the tumor with anti-CK-MM (A) (×80) and anti-CK-BB (B) (×80) antibodies. The cytoplasm of papillary adenocarcinoma cells was strongly stained with both antibodies.



いて CK のアイソザイムが正常である根拠 ,CK 結合免疫グロブリンの産生機序については検索し得なかったが , 高 CK 血症を呈した原因として , 1) 血中の CK 結合性免疫グロブリンの存在 2) 肺癌の CK 産生 , の 2 点が考えら

文 献

- 1) Coolen R, Pragay D, Nosanchuk J, et al : Elevation of brain-type creatine kinase in serum from patients with carcinoma. *Cancer* 44 : 1414-1418, 1979.
- 2) Rubesny ED, Doran JF, Thompson RJ : Brain type creatine kinase BB as potential tumor marker ; serum levels measured by radioimmunoassay in 1015 patients with histologically confirmed malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18 : 951-956, 1982.
- 3) Carney DN, Zweig MH, Ihde DC, et al : Elevated serum creatine kinase BB levels in patients with small cell lung cancer. *Cancer Res* 44 : 5399-5403, 1984.
- 4) 碓氷章彦, 藤田興一, 今泉宗久, 他 : Creatine kinase BB (CK-BB) および Neuron specific enolase (NSE) の肺癌腫瘍マーカーとしての意義 . *癌の臨床* 33 : 1763-1770, 1987.
- 5) 碓氷章彦, 藤田興一, 今泉宗久, 他 : 肺癌腫瘍マーカーとしての Creatine Kinase Isozyme の意義 . *日胸疾患誌* 24 :

Table 2 . Results of immunohistochemical stain

Antibody(dilution, source)	Papillary growth	Solid growth
Keratin(×600, DAKO)	+	+
Vimentin(, Immunotech)	-	+(focal)
S-100(, Histofine)	-	+(focal)
NSE(, IBL)	-	+(focal)
Myoglobin(, Nichirei)	-	-
Chromogranin A(, Immunotech)	-	-
Synatophysin(×100, DAKO)	-	-
EMA(, Nichirei)	-	-
CEA(×300, DAKO)	+	+
Leu-7(×30, Becton Dickson)	-	-
CK-MM(×80, Biogenesis)	+	+
CK-BB(×250, Biogenesis)	+	+

Abbreviation(+ : positive, - : negative)
: ready to use

れた . 癌における CK-MM 産生に関して検索し得る範囲では過去報告はなく , 碓井ら⁴⁾は肺癌患者血清および肺癌組織で上昇を示すのは CK-BB のみで , CK-MM , CK-MB は変化しないことを報告している . CK-BB 切除標本に対して抗 CK-MM 抗体および抗 CK-BB 抗体を用いた免疫染色を施行した結果 , 腫瘍細胞において両酵素の局在性が確認され , 肺癌において CK の産生が証明された .

本例は IIIB 期の非小細胞肺癌で , 術前の化学療法も奏効しなかった . 術後早期に再発転移が顕在化しており , 本例に対しては , より強力な抗癌化学療法や放射線療法を優先して施行し , 著効が得られてから外科的手術を考慮すべきであった .

謝辞 : 神経内科学的見地よりご指導いただいた獨協医科大学神経内科学教室田中秀明先生に深謝いたします .

- 1071-1077, 1986.
- 6) 高木 康 : マクロクレアチンキナーゼ (type1 と type2) . *Med Technol* 10 : 1161-1162, 1982.
- 7) Stein W, Bohner J, Steinhart R, et al : Macro-creatine kinase : Determination and differentiation of two types by their activation energies. *Clin Chem* 28 : 19-24, 1982.
- 8) Lim F : Significance and applications of CPK isoenzyme subbands in the clinical laboratory. *Clin Chem* 21 : 975, 1975.
- 9) 五味邦英, 鷗澤龍一, 安井辰夫, 他 : クレアチンキナーゼ . *臨床病理* 55 : 80-100, 1983.
- 10) 五味邦英, 高木 康 : CK 結合性免疫グロブリン . *臨床病理* 60(増) : 105-118, 1985.
- 11) 永井良三 : クレアチンキナーゼ (CK) とアイソザイム . *臨床検査ガイド* , Medical Practice 編集委員会編 , 文光堂 , 東京 , 220-223 頁 , 1999.
- 12) Kanemitsu F : Clinical significance and characteristics of

creatine kinase-immunoglobulin complexes in sera from patients with malignant tumors. Clin Chem 160 : 19-26, 1986.

13) Kanemitsu F, Kawanishi I, Mizushima J : Complex of Creatine Kinase MM and Immunoglobulin A . 生物物理化学 24 : 13-20, 1981.

(原稿受付 2000 年 11 月 14 日/採択 2001 年 1 月 25 日)

A Resected Case of Creatine Kinase Producing Adenocarcinoma of the Lung With Elevated Levels of Serum Macro-CK

Mitsunobu Tamura, Kenzo Hiroshima , Yasunori Ikeda,
Sensuke Nagai and Koichiro Shimada*

Department of Thoracic Surgery, School of Medicine, Dokkyo University

*Division of Pathology, Institute of Pulmonary Cancer Research, School of Medicine, Chiba University

Background : We report a case of adenocarcinoma of the lung producing creatine kinase (CK) with elevated levels of serum macro-CK.

Case : A 56-year-old man was referred to our hospital because of a mass in the right lower lung field. Cells of squamous cell carcinoma were detected in smears obtained by bronchoscopy from the mass located in S¹⁰. A diagnosis of primary lung cancer with a clinical stage of IIIB, (T2N3M0) was given after serial examinations with CT and scintigraphy. The serum CK level elevated to 423IU/l with a regular pattern in the electrophoretic mobility of its isoenzymes. Further studies revealed that the native CK was a macromolecule consisting of a CK-immunoglobulin complex and that the binding protein was IgA of which the light chain linking to CK was λ type. Clinical or neurophysiological examinations did not show any finding of either polymyositis (PM) or dermatomyositis (DM) suggesting that CK may be produced by lung cancer. After induction chemotherapy consisting of carboplatin (CBDCA) and etoposide (VP-16) right lower extended segmentectomy S¹⁰ with lymph node sampling was performed. The histologic type of the neoplasm was shown to be moderately differentiated papillary adenocarcinoma with foci of squamous cell carcinoma. Immunohistochemically, adenocarcinoma cells were stained focally with both anti-CK-MM and anti-CK-BB antibodies. Although both the chemotherapy and the surgical resection resulted in a transient decline of the serum CK level, it rapidly elevated with tumor relapse and metastasis. The patient died of disseminated intravascular coagulation (DIC) 9 months after surgery.

Conclusion : We concluded that adenocarcinoma cells of the lung in this case produce CK, resulting in the formation of macromolecules consisting of CK-immunoglobulin complexes, and demonstrate that non-small cell lung cancer may produce not only CK-BB but CK-MM.

{ JJLC 41 : 151 ~ 156, 2001 }