

症例報告

CK-MB 逆転現象を契機として推測されたマクロ CK type1 による CK 持続的偽高値の一例

あがの市民病院、検査科；臨床検査技師

近藤 善仁、吉田 賢一、小林 光重

背景：CK-MBは、生化学自動分析装置を用いた免疫阻害法が一般的となっている。今回、CK-MB 活性値の逆転現象を契機として、原因不明の持続的なCK 活性高値がマクロ CK type1 によるものと推測された症例を経験したので報告する。

症例内容：81歳男性。2型糖尿病、慢性腎不全。2014年5月より透析治療を継続中。2017年7月28日に大動脈弁狭窄症による、うっ血性心不全増悪のため緊急入院した。入院時CK 活性値が859 IU/Lと高値であり、CK-MB 活性値を追加検査したところ1656 IU/Lと逆転した結果となった。原因究明のため精査を実施し、マクロ CK が強く疑われる結果となった。

結論：マクロ CK は、免疫グロブリンが結合した type1 と重合型ミトコンドリアCK の type2 がある。精査の結果とマクロ CK の特徴を考慮するとマクロ CK type1 の可能性が高く、免疫阻害法の特性上CK-MB はCK の2倍の活性値を示したと考えられた。マクロ酵素の場合、検査値を臨床診断に用いることができないため、代用検査項目の提案や精査の実施を臨床側へアプローチしていく必要がある。

キーワード：CK-MB、免疫阻害法、マクロ CK

背 景

クレアチンキナーゼ (creatin kinase、以下CK) はクレアチンとクレアチンリン酸との間を触媒する酵素で、エネルギー代謝において重要な役割を担っている。CK は B (brain) サブユニットと M (muscle) サブユニットの2量体で構成された細胞質由来のアイソザイムCK-MM、CK-MB、CK-BBと、ミトコンドリア由来のCK (以下Mt-CK) が存在する。(Mt-CKはサルコメリックMt-CKとユビキタスMt-CKの2つのアイソフォームがある(1)) この中でCK-MBは心筋に多く存在することから心筋障害を示唆する特異マーカーとして有用であり、迅速性・汎用性・経済性の観点から生化学自動分析装置を用いた免疫阻害法が一般的となっている。免疫阻害法とは、CK-M サブユニットに特異的な活性阻害抗体によりCK-M 活性を阻害し、残存したCK-B 活性を2倍乗じてCK-MB 活性値を求める方法である(CK-BBがごく僅かで測定に影響しないことが前提条件)(2)。しかし、血中に多量のCK-BBやMt-CK、免疫グロブリン結合CKなどが存在する場合、

抗CK-M 抗体では、それらCKの活性が阻害されないため、見かけ上CK-MB 活性が高値を示す問題がある。近年、Mt-CKを阻害する抗Mt-CK 抗体を添加した試薬も販売され、CKとCK-MBの活性値逆転現象は少なくなっているが、解消されたわけではない。今回、CK-MB 逆転現象を契機として、原因不明のCK 活性持続的高値が免疫グロブリン結合CKである『マクロCK type1』によるものと推測された症例を経験したので報告する。

症 例 内 容

81歳男性。既往歴：2型糖尿病、慢性腎不全、大動脈弁狭窄症。家族歴：特記すべき事項なし。現病歴：2014年5月より当院にて透析治療を継続中であり、2017年7月28日に胸痛を訴え、大動脈弁狭窄症による、うっ血性心不全増悪のため緊急入院した。入院時検査所見：2型糖尿病および慢性腎不全の既往歴により血糖値や腎機能などは、それらの病態を示すデータであったが、心不全マーカーであるNT-ProBNP (基準値：55 pg/mL以下) が88451 pg/mLと極めて高く、高感度トロポニンT (基準値：0.014 ng/mL以下) も0.367 ng/mLと陽性であり、心機能に深刻なダメージがあることが疑われた。そしてCK 活性値は859 IU/Lと高値で、その後追加検査したCK-MB 活性値が1656 IU/LとCKの約2倍の活性値となる逆転現象が発生し、CK-MB/CK 活性比 (AMI カットオフ：3% ≤ Ratio ≤ 20%)(3)が193%と非現実的な数値となった (Table 1)。尚、心電図および心エコー検査では急性心筋梗塞は否定された (Figure 1)。精査のためCK アイソザイム耐熱性試験 (45°C・5分間加温3重測定) を実施した(4)。CK-BBやCK-MBは熱に弱く活性比が低くなるが、症例では活性比に差がなく、耐熱性が確認された (Table 2)。また、CK アイソザイム分析ではCK-MMが98% (MBとMMの間に異常バンドを認めるとコメントあり) (Figure 2)、CK-MB 蛋白定量法 (CLIA法) (基準値：7.5 ng/mL以下) は9.2 ng/mLと基準値よりもやや高いが、総CK 活性値から考えると有意に上昇しているとは言い難く、CK 免疫グロブリン結合アノマリイ検査では、IgGとκ鎖およびλ鎖の結合が認められ、免疫グロブリン結合CKであるマクロCKの存在を示唆する結果となった。次に測定試薬に含まれる活性阻害抗体を添加してアイソザイム解析を実施した (Figure 3)。CK-MBとCK-MMの間 (CK-MMより陽極側) にマクロCKと考えられる非常

に濃い染色像があり、抗CK-M抗体、抗Mt-CK抗体を添加しても変化がなく、阻害できていないことが確認できた。一方、CK-MMは抗CK-M抗体で阻害され、その染色像は消失していた。また、当院では透析定期検査で3ヶ月に1度CK活性値を測定しており、本症例では、2017年1月から4月の間にCK活性値100 IU/Lから533 IU/Lと高値となったが、筋肉や心電図所見に特記すべきことはなく、入院後も700 IU/L前後と持続的に高値で推移していた。入院中に各種自己抗体検査（抗核抗体、抗Jo-1抗体、抗U1RNP抗体）を実施したが全て陰性で、同年9月16日に軽快退院となった（Figure 4）。

考 察

マクロCKはtype1とtype2が存在する(5)。マクロCKtype1は、CKに免疫グロブリンが結合したもの（CK-BBとIgGの結合が多い）であり、その疾患特異性は低く、長期間（1年以上）異常高値を示すのが特徴である。また、type2は、重合型（8量体）のMt-CKで悪性腫瘍・肝硬変・ロタウイルス胃腸炎などでみられ、マクロCK type1に比べれば異常値を示す期間は短い(6)。来院時の主訴が胸痛で、CKが高値であればCK-MBを追加し、その活性値やCK-MB/CK比を確認することは疾患の判別において重要であるが、今回、予想に反し、CK-MBがCKの約2倍の活性値を示す逆転現象がみられた。心電図検査ではCK上昇を裏付ける波形変化はなく、心エコー検査では駆出率（EF）が1年前より低下（65%→31%）しているが急性心筋梗塞は除外された。院内で簡便に行えるCKアイソザイム耐熱性試験（45℃ 5分間加温）を実施した結果、残存比は99%以上と未処理検体との差がなかった。星野らの報告ではCK-BBやCK-MBの残存比は50%以下となるため(4)、耐熱性があるマクロCKの可能性が示唆された。アガロース膜による電気泳動法でのアイソザイム結果は、見かけ上CK-MMが98%となったが、分画検査の性質上、あくまで機械的にエリア分けされた表記であり、CK-MBとCK-MMの間に検出された異常バンドが占める割合と考えるのが妥当であった。また、CK-MB活性比ではなく蛋白量を定量測定（CLIA法）（基準値：7.5 ng/mL以下）した結果、9.2 ng/mLと基準値よりもやや高いが、総CK活性値から考えると有意に上昇しているとは言い難く、CK免疫グロブリン結合アノマリー検査では、IgGとκ鎖およびλ鎖の結合が認められ、免疫グロブリン結合CKであるマクロCKの存在を証明する結果となった。当院では、CK-MB試薬に（株）シノテストのアクユラスオートCK-MB MtO[®]を使用しており、試薬に含まれている抗CK-M抗体と2種類の抗Mt-CK抗体の計3種類の活性阻害抗体を添加して、再度アイソザイム解析を実施した。未処理検体は、異常バンドとともにCK-MM領域に染色の薄いバンドが確認できるが、③の抗CK-M抗体を添加した検体では、そのバンドは消失しており、CK-MMを阻害していた。また、④と⑤の2種類の抗Mt-CK抗体を添加した検体の泳動像に変化はなかった。そして、CK-MMより陽極側にある異常バンドは3種類の活性阻害抗体を添加してもその泳動像は不変であり、当試薬では酵素活性を阻害できていないと考えられた。また、当院では透析定期検査で3ヶ月に1度CK

活性を測定しており、2017年1月から4月の間にCKが100から533、7月には791と経時的に上昇し、胸痛発作前から入院時および9月の退院以降も長期間持続的に高値を示していた。上昇していく間に3回心電図（2016年12月、2017年3月、6月）を測定しているが、いずれもCK上昇に関連する波形の変化はなかった。また、入院中に抗核抗体や抗Jo-1抗体、抗U1RNP抗体などの筋炎関係の自己抗体を測定したが、いずれも陰性であった。患者の既往歴や現状歴からもtype2でみられる疾患は否定的で、精査の結果とマクロCKの特徴を考慮すると、今回検出されたCKは、免疫グロブリン結合CKであるマクロCK type1（CK-MMとIgG-κ、IgG-λの結合）の可能性が高かった。CK-MB試薬に含まれている抗CK-M抗体は、免疫グロブリンと結合し立体障害を受けたマクロCK（CK-MM型）の活性を阻害できず、免疫阻害法の特性上、CK-MBはCKの2倍の活性値を示したと考えられた。突発的な原因不明のCK活性持続的高値がCK-MB活性値の逆転現象を契機にマクロCK type1によるものと推測され、CK活性の真値がマスクされる形となった。

結 語

本症例のように、臨床症状と合わない検査値や単独高値が長期間継続的に続くような場合、酵素が免疫グロブリンと結合し、マクロ化している可能性がある。マクロ酵素の場合、データが真値ではないため、その検査値を臨床診断に用いることができない。よって、代用検査項目の提案や原因究明のためのアイソザイム分析および免疫グロブリン結合アノマリー検査などの精査を臨床側へアプローチしていく必要がある。

文 献

1. Hass RC, Strauss AW. Separate nuclear genes encode sarcomere-specific and ubiquitous human mitochondria creatine kinase isoenzyme. *J Biol Chem* 1990; 265: 6921-7.
2. シノテスト. シグナスオー CK-MB MtO[®] 試薬添付文書. 第4版. 相模原: シノテスト; 2017.
3. 村上麻里子他. 抗ヒトMtCK活性阻害抗体を添加した新規CK-MB活性測定試薬における急性心筋梗塞のカットオフ値の設定. *臨床病理* 2011; 59: 649-55.
4. 星野忠他. 45℃熱処理後のCK-MB活性残存比を用いたCKアイソザイムの推定に関する検討. *日臨検自動会誌* 2014; 39: 221-6.
5. 五味邦英, 高木康. CK結合性免疫グロブリン. *臨床病理* 1984; 60: 105-17.
6. 星野忠. Q&A 読者質問箱. *検査と技術* 2014; 42: 490-3.

英文抄録

Case report

A case of CK sustained false high value by Macro CK type1 estimated on the occasion of reversal of CK-MB activity value

Agano City General Hospital, Department of Clinical laboratory ; Medical technologist
Yoshihito Kondo, Kenichi Yoshida, Mitushige Kobayashi

Background : CK-MB, it is generally immune-inhibition-method using a biochemical automatic analyzer. We report on a case in which the persistent CK activity high value of unknown cause is assumed to be due to Macro CK type1 triggered by the reversal phenomenon of CK-MB activity value.

Case report : The patient, 81-year-old male. Type2 diabetes, chronic renal failure. Dialysis treatment is continu-

ing from May 2014. On July 28, 2017, He was hospitalized due to exacerbation of congestive heart failure. The CK activity value at hospitalization was as high as 859 IU/L, and when the CK-MB activity value was additionally examined, the result was reversed to 1656 IU/L. We conducted a scrutiny to investigate the cause, resulting in a strong suspicion of Macro CK.

Conclusion : Macro CK has type1 in which immunoglobulin binds and type2 in polymerized mitochondrial CK. Considering the results of the scrutiny and the characteristics of Macro CK, the possibility of Macro CK type1 is high, and CK-MB was considered to have doubled the activity value of CK due to the characteristics of the immune-inhibition-method. In the case of macro-enzymes, since it is not possible to use the test value for clinical diagnosis, it is necessary to approve the clinical side to propose substitute examination items and conduct scrutiny.

Key words : CK-MB, immuno-inhibitory-method, MacroCK

Table 1. 入院時血液検査所見

	測定値	単位		測定値	単位		測定値	単位
AST	8	IU/L	Ca	8.5	mg/dL	NT-ProBNP TNThs CK-MB/CK	88451	pg/mL
ALT	6	IU/L	IP	4.4	mg/dL		0.367	ng/mL
LDH	246	IU/L	TP	7	g/dL		193	%
ALP	296	IU/L	GLU	245	mg/dL			
GGT	44	IU/L	CRP	4.52	mg/dL			
CK	859	IU/L	eGFR	8	mL/min/L			
CK-MB	1656	IU/L						
T-BIL	0.6	mg/dL	WBC	74.2	$\times 10^2/\mu\text{L}$			
AMY	60	IU/L	RBC	332	$\times 10^2/\mu\text{L}$			
BUN	35.9	mg/dL	Hb	9.4	g/dL			
CRE	5.77	mg/dL	Ht	28.7	%			
UA	3.9	mg/dL	PLT	19.9	$\times 10^2/\mu\text{L}$			
Na	137	mEq/L	MCV	86.4	fL			
K	4.9	mEq/L	MCH	28.3	pg			
CL	97	mEq/L	MCC	32.8	g/dL			

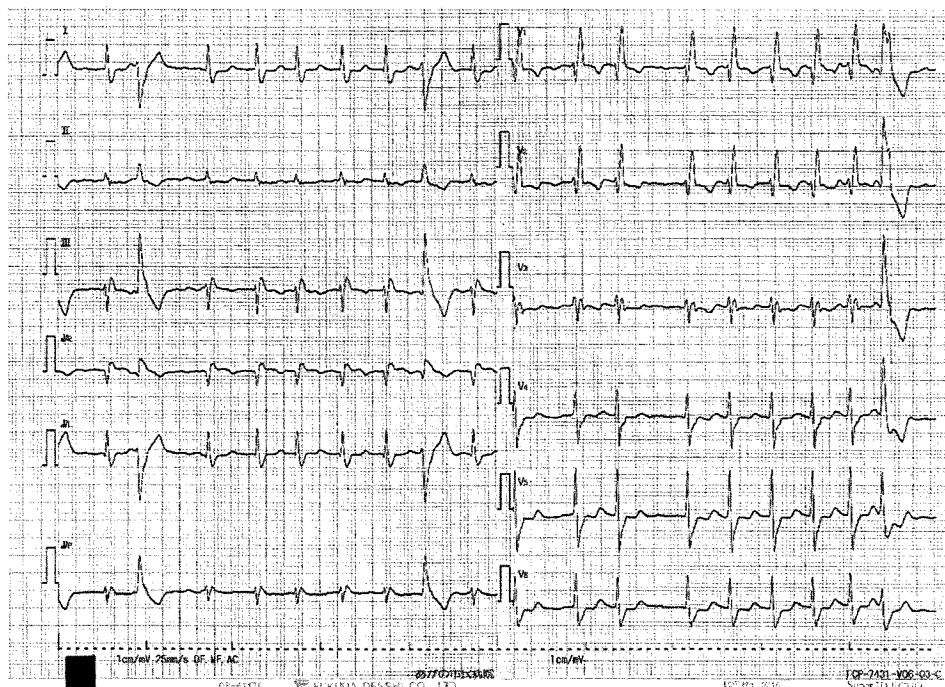


Figure 1. 入院時心電図検査所見

判読結果：心室期外収縮、心房細動、頻脈、完全右脚ブロック

7月28日 PM 12:43と PM 14:17に心電図検査を実施したが波形に変化はなかった。

Table 2. CK アイソザイム耐熱性試験結果 (45°C・5 分間加温 3 重測定)

	CK-MB	残存比
未処理	1516	—
①	1515	0.999
②	1507	0.994
③	1507	0.994

CK-MB 活性残存比の平均値±1SD (熱処理後 CK-MB/未処理 CK-MB)
 CK-BB=0.12±0.039、CM-MB=0.47±0.066、マクロ CK=0.95±0.025

検査項目 CKアイソザイム

分画名	測定結果	正常参考値
1 BB (CK1)	0 %	0 - 2 %
2 ALB	0 %	0 - 9 %
3 MB (CK2)	2 %	0 - 6 %
4 MM (CK3)	98 %	87 - 98 %
総活性値	852 U/L	活性値は下記参照下さい
1 BB (CK1)	0 U/L	
3 MB (CK2)	17 U/L	
4 MM (CK3)	835 U/L	

(-) 測定パターン (+)

The image shows a gel electrophoresis result with a single prominent peak at position 3. The x-axis is labeled with positions 4, 3, 2, and 1 from left to right. The peak is centered under position 3. The text '測定パターン' is written above the peak, with '(-)' on the left and '(+)' on the right.

コメント:

MB (CK2) とMM (CK3) の間に異常バンド (マクロCK1型と思われるバンド) を認めます。これらアノマリーと特定疾患との関連は、認められておりません。

Figure 2. CK アイソザイム分析結果
 見かけ上 CK-MM が98%だが、MB と MM の間に異常バンドを認めるとコメントがあった。

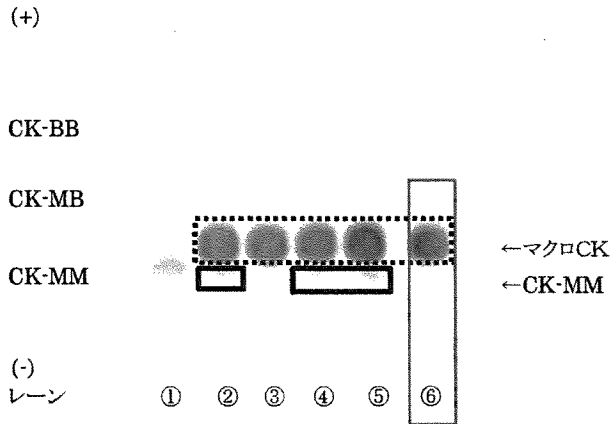


Figure 3. CK アイソザイム解析 (活性阻害抗体添加) 結果
 ①アイソザイムマーカー、②検体 (未処理)、③検体+抗 CK-M 抗体、④検体+抗 sarcomeric MtCK 抗体、⑤検体+抗 ubiquitous MtCK 抗体、⑥検体+活性阻害抗体 (3種類) (アキュラスオート CK-MB MtO®)



Figure 4. CK 活性値の推移
 CK が上昇していく間に3回 (2016/12/6、2017/3/7、2017/6/13) 心電図検査を実施。所見は完全右脚ブロックとQT延長でCK上昇に関連する波形変化はなかった。