

# クレアチンキナーゼ欠損症

Creatine kinase deficiency

**小柴 賢洋** Masahiro Koshiba, MD, PhD

兵庫医科大学 臨床検査医学講座 主任教授  
Department of Clinical Laboratory Medicine, Hyogo College of Medicine (Chief Professor)

**中野 正祥** Masayoshi Nakano, MD

兵庫医科大学 臨床検査医学講座 レジデント  
Department of Clinical Laboratory Medicine, Hyogo College of Medicine (Resident Doctor)

キーワード ■■ クレアチンキナーゼ (CK)、遺伝子変異、急性心筋梗塞

01

## はじめに

クレアチンキナーゼ(creatine kinase: CK)は、筋肉や心臓、脳などの組織に含まれ、クレアチンおよびクレアチンリン酸間におけるリン酸基転移反応を触媒する酵素である。クレアチンリン酸はATPの供給源となるため、筋肉などのエネルギー消費の大きい組織においてCKは化学エネルギーの貯蔵と供給の両面で重要な役割を有していると考えられている。

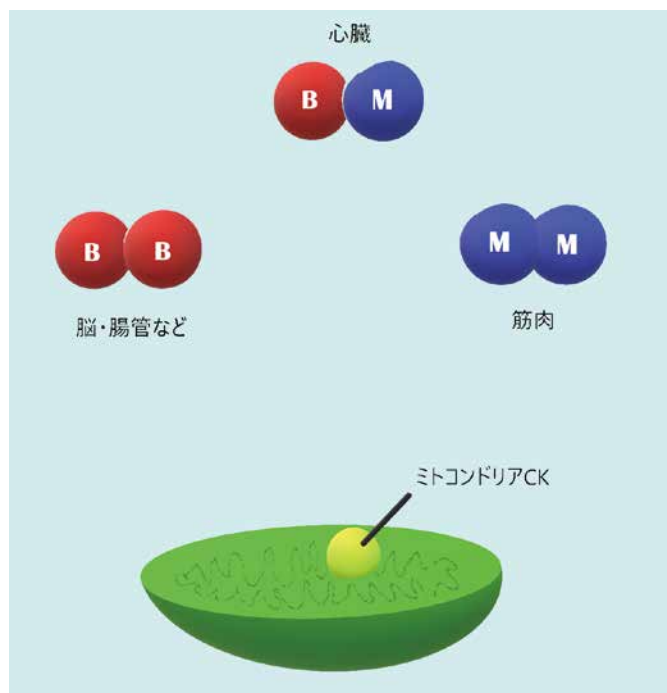


図1 CKアイソザイムと臓器局在性

医療における臨床検査分野においては、上記の組織中の細胞が破壊された場合に血液中に漏れ出す酵素、すなわち逸脱酵素として測定されており、心筋梗塞や骨格筋疾患などで血中濃度が増加する。CKは同じ反応を触媒するが構造が異なる酵素、すなわちアイソザイムを有している。CKはCK-muscle (CK-M)とCK-brain (CK-B)の2種類のサブユニットが2量体を形成しており、サブユニットの組み合わせによってCK-MM、CK-MB、CK-BBの3種類のアイソザイムが存在する。これらは等電点の違いから電気泳動によって陽極側からCK-BB、CK-MB、CK-MMと分離できる。CK-MMBは骨格筋、CK-MBは骨格筋と心筋に多く含まれているため、血液中における比率を測定することによって疾患の存在部位を推定することが可能となる。CK-BBは脳や平滑筋(腸管や子宮)に含まれている(図1)。通常は脳-血液関門(Blood-Brain Barrier; BBB)が機能していることもありCK-BBの血液中への逸脱は少なく無視しうる程度であるが、脳損傷や悪性腫瘍などで増加することがある(表1)。

表1 CKアイソザイムの臨床的意義

MB増加	心筋梗塞 心筋炎 開心手術後 筋ジストロフィー など
BB増加	脳損傷 中枢神経手術後 悪性腫瘍 絞扼性腸閉塞 など
MM増加	横紋筋融解症 多発性筋炎・皮膚筋炎 挫滅症候群 など

CK-Mサブユニットは血液中でカルボキシペプチダーゼによってC末端のLys残基が切断される。これによってMMアイソザイムは3種類(MM<sub>1~3</sub>)、MBアイソザイムは2種類(MB<sub>1,2</sub>)のアイソフォームを生じることが報告されている。心筋梗塞の発症直後は組織型のCK-MM<sub>3</sub>の比率が上昇するため、CK-MM<sub>3</sub>と終末産物であるCK-MM<sub>1</sub>の比を計測することによって心筋梗塞の早期診断に貢献することが可能となる<sup>1)</sup>。また、CK-MBの組織型アイソフォームであるCK-MB<sub>2</sub>も心筋梗塞の超急性期より末梢血に認められ、診断への応用が期待されていた<sup>2)</sup>。しかしCKアイソフォームは測定が比較的煩雑で測定キットもすでに販売中止となり、心筋梗塞でより早期に上昇する心筋トロポニン(トロポニンT、トロポニンI)が迅速測定も可能なことから、現在は日常臨床では測定されず保険適用からも外れている。

## 02 CK欠損症について

CK欠損症は日本国内では我々の報告<sup>3)</sup>がある。我々の症例は急性心筋梗塞症例において血中CK活性値が増加しなかったことを契機にCK欠損症と診断された。この症例の血液中ではCK-MB活性は検出されず、骨格筋や心筋組織におけるCK活性値もコントロール群と比べて10%未満の低値となっていた。さらに詳しく調べた結果、CK-M遺伝子のエクソン2のアデニンがグアニンに変化していることが確認され、これによって翻訳されるアミノ酸がアスパラギン酸からグリシンに変化し、このミスセンス変異がCK活性の欠損につながったと考えられる。

家族性発症の可能性も報告されているが<sup>4)</sup>、CK欠損症は非常に稀な疾患であり、その有病率は明らかではない。我々は108名の健常人でCK-Mエクソン2のミスセンス変異の有無を検討したが、同変異は検出されなかった<sup>3)</sup>。すなわちその頻度は相当低いものであることが示唆される。CK欠損症患者は日常生活において明らかな症状を呈さず、また特定健康診査や会社などの定期健康診査ではCKは測定項目に含まれないため、急性心筋梗塞や皮膚筋炎/多発筋炎などの炎症性筋炎、あるいは挫滅症候群など本来CKをはじめとする筋原性酵素が血中で増加する筋疾患を発症しない限りその発見は困難であると考えられる。我々の症例でも急性心筋梗塞発症以前に脱力などの筋疾患を疑わせる症状は存在していなかった。動物モデルとしてはCK-M欠損マウスが作製されているが、ヒトCK欠損症と同様に外見上であきらかな症状は認められていない。筋活動後のクレアチンリン酸の回復も保たれており、ミトコンドリアCKによる補完の可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。ミトコンドリアCKは細胞小器官であるミトコンドリアの内膜に存在するCKであり、CK-Mと同様にクレアチンリン酸を基質としたリン酸基転移反応を触媒する。CK-MノックアウトマウスおよびCK-M / ミトコンドリアCKダブルノックアウトマウス、野生型マウスを比較したMomkenらによる報告によると、ダブルノックアウトマウスは野生型マウスに比べて総走行距離が10分の1程度と短く、CK-M単独ノックアウトマウスはその中間程度で

あった。一方、走行時の最大速度に関しては、ダブルノックアウトマウスでは低下していたが、CK-M単独ノックアウトは野生型マウスと差が無かった<sup>6)</sup>。このノックアウトマウスを用いた報告からも、筋組織におけるCKによるエネルギー供給システムはCK-MとミトコンドリアCKの総和として実現されている可能性が示唆され、CK-M単独欠損の場合は最大運動強度にあきらかな低下を認めず、自覚症状が出ないことが推測される。

## 03 遭遇した時の対応

過去のCK欠損症の症例報告においては、急性心筋梗塞を疑う状況下でCK活性値が増加しなかったことを端緒として発見されている。胸痛に加えて心電図上でのST上昇や血中白血球数、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、乳酸脱水素酵素(LD)値の増加などの所見を認めて急性心筋梗塞を強く疑う状況下でCK高値を伴わなかった場合にCK欠損症を疑うことになるが、こういった特殊な状況下以外で本疾患を発見することは難しいと考えられる。Shibuyaらの症例報告では血中CK値が基準範囲下限値以下であった<sup>4)</sup>が、日常臨床においては甲状腺機能亢進症の他、高齢や長期臥床による筋力低下・筋萎縮でもCK低値となる患者が散見されるため、単純に血中CK値のみでの発見も困難である。

検査室スタッフから各診療科へのアナウンスメントとしては、CK欠損症の存在は臨床医の間でも認知度が低いためこの疾患の存在を周知すると共に、CK低値が必ずしも急性心筋梗塞の否定の根拠にはならないことを再確認いただくよう提言していく必要がある。日本循環器学会発行の急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版)に記載されているように、臨床的に急性心筋梗塞が疑われる場合には心筋トロポニンの測定を優先させるべきである。

CK欠損症に関しては未だ不明な点が多く残っているが、病態や体格と一致しない血中CK低値を認めた際には、CK欠損症の可能性を考慮してアイソザイム分画の実施を検討してもよいのかもしれない。

## 04 関連事項およびトピックス

CKの基質であるクレアチンに関する欠損症の報告は国内外で数多く報告されている<sup>7)</sup>。脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDS)は、日本国内の小児慢性特定疾病に指定されている疾患であり、脳組織内のクレアチンが欠乏することによって、知的障害や言語発達遅滞、てんかんなどの症状が認められる。発症の原因としては、クレアチンの生合成に必要な酵素の欠損もしくはクレアチン輸送タンパクの欠損が報告されている。

一方、脳血管疾患患者の梗塞部位においては、クレアチンおよびクレアチンリン酸の枯渇が報告されている。ラットを用いた実験では、あらかじめ組織にクレアチンを補充しておくことによって酸素欠乏による神経細胞死を遅らせることが可能であったと報告されている<sup>8)</sup>。ヒトにおいても、低酸素によって誘発される注意力の低下をクレアチンのサプリメント摂取によって軽減できたとの報告もある<sup>9)</sup>。

さらに、虚血性の組織障害が原因となる疾患に関しては、経静脈的にクレアチンリン酸を心筋梗塞後の患者に投与することによって不整脈の合併を減少させた報告がある<sup>10)</sup>。

以上のように、CK-クレアチン系は全身の細胞においてエネルギー源として重要なATPの高エネルギーリン酸結合の保存と供給を担う極めて重要なシステムであり、その欠乏や欠損は様々な疾患の原因となり得ると考えられる。脳血管障害や心筋梗塞などの日本国内での死亡率の多数を占める疾患において治療開発の糸口となる可能性を秘める一方で、一般にスポーツ選手向けなどにサプリメントとして市販されるなど、社会における位置付けも幅広い大変興味深い生体システムであるといえる。当研究室は臨床検査を専門とする立場から、CKを中心としたエネルギー供給系の病態への関与や臨床検査としての有用性に関して研究を行っていきたい。

#### 参考文献

- 1) T. Suzuki, K. Tomita, H. Tsubota, Y. Uji, H. Sugiuchi, H. Okabe, Y. Takagi, K. Gomi, K. Yoneda, Y. Katayama, *Rinsho Byori* **39**(4), 383-388 (1991).
- 2) J. Zimmerman, R. Fromm, D. Meyer, A. Boudreaux, C. C. Wun, R. Smalling, B. Davis, G. Habib, R. Roberts, *Circulation* **99**(13), 1671-1677 (1999).
- 3) H. Yamamichi, S. Kasakura, S. Yamamori, R. Iwasaki, T. Jikimoto, S. Kanagawa, J. Ohkawa, S. Kumagai, M. Koshiha, *Clin. Chem.* **47**(11), 1967-1973 (2001).
- 4) J. Shibuya, T. Matsumoto, K. Takahashi, K. Sugisawa, N. Yasutomi, S. Kawashima, H. Naruse, J. Tateishi, T. Iwasaki, T. Tozawa, *Intern. Med.* **31**(5), 611-616 (1992).
- 5) J. van Deursen, A. Heerschap, F. Oerlemans, W. Ruitenbeek, P. Jap, ter Laak, B. Wieringa, *Cell* **74**(4), 621-631 (1993).
- 6) I. Momken, P. Lechêne, N. Koulmann, D. Fortin, P. Mateo, B. T. Doan, J. Hoerter, X. Bigard, V. Veksler, R. Ventura-Clapier, *J. Physiol.* **565**(3), 951-964 (2005).
- 7) S. Mercimek-Andrews, G. S. Salomons, in *GeneReviews*, M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, A. Amemiya, Ed. (University of Washington, Seattle, 2009), pp. 1-29.
- 8) D. Kitzenberg, S. P. Colgan, L. E. Glover, Creatine kinase in ischemic and inflammatory disorders. *Clin. Transl. Med.* **5**(1), e31 (2016).
- 9) C. E. Turner, W. D. Byblow, N. Gant, *J. Neurosci.* **35**(4), 1773-1780 (2015).
- 10) M. Y. Rud, M. B. Samarenko, N. I. Afonskaya, V. A. Saks. *Am. Heart. J.* **116**(2), 393-397 (1988).