菌状息肉症

菌状息肉症における血漿チミジンキナーゼ活性

中川 俊文* 真鍋 幸代* 松井 紀予* 高岩 堯*

Summary

Thymidine kinase (TK) is the key enzyme in the salvage pathway for DNA synthesis. Elevated serum TK levels have been associated with increased tumor cell proliferative activity in patients with a wide range of different malignancies. We have evaluated plasma TK levels during the follow-up of seven patients with mycosis fungoides. TK levels were increased in advanced stages in comparison with earlier ones. TK levels decreased in patients who responded to treatment but increased in those who had relapses and those with progressive disease. These results indicate that plasma TK could be used both as a prognostic marker and to monitor the effect of therapy in patients with mycosis fungoides.

緒 言

チミジンキナーゼ (TK) はチミジンが DNA 代謝に組み入れられる際に関与する酵素であり¹⁾, その活性は細胞の分裂増殖の度を反映することから, 白血病²⁾, 非ホジキンリンパ腫³⁾, 多発性骨髄腫⁴⁾, 乳癌⁵⁾などの悪性腫瘍においては予後あるいは治療効果の判定の指標になることが報告されている。そこで今回, 菌状息肉症の血漿 TK 活性を測定した。

対象および方法

臨床, 病理組織, 免疫組織学的および血液学的所見により診断された 7 例の菌状息肉症 (紅

斑期: 1 例, 扁平浸潤期: 3 例, 腫瘤期: 3 例) を対象とした。血漿 TK 活性は, 5-ヨウ化デオキシウリジンを基質とした radioenzyme assay にて測定した (SRL 社)。正常値は 5U/l 以下である。また同時に LDH (正常値: 460U/l 以下) も測定した。

結 果

1) 病期と TK, LDH: 病期別に最も早い時期に測定した TK, LDH をみみると, TK については扁平浸潤期では正常値の 5 U/l を僅かに超える症例がみられ, 腫瘤期では 3 例全てが 10U/l 前後の高値を示していた。それに対して, LDH はいずれの病期においても正常域内にあった (図 1)。

2) TK および LDH の経時的変動: 扁平浸潤期および腫瘤期の症例では, TK は皮疹の悪化と共に上昇し, 治療による皮疹の改善と共に

* Toshifumi NAKAGAWA, Yukiyo MANABE, Kiyo MATUI, Takashi TAKAIWA: 香川医科大学皮膚科学教室

図 1. 菌状息肉症の病期と血漿チミジンキナーゼ (TK), LDH. ○: TK, □: LDH. 数字は症例の番号を示す

低下する傾向がみられた。また TK が持続して明らかに10U/lを超えるようになった腫瘤期の2症例では急速に進行して死亡した。それに対して LDH は、腫瘤期の末期になって初めて上昇する傾向がみられた。3症例の治療、経過および TK 値の変動を図2, 3, 4に示した。

考 察

菌状息肉症の予後判定および治療法の選択は病期に従ってなされることが多い⁶⁾。そしてその病期は、皮疹の性状によって紅斑期、扁平浸潤期、腫瘤期に分ける古典的分類あるいはこれに皮疹の範囲、リンパ節および内臓の侵襲の有無を加味した TNM 分類により決定されている。また、治療効果の判定も皮疹の改善度を中心に行われることが多い。しかしながら、病期決定に用いられる画像診断には早期病変の発見において問題があり、各病期の期間には症例によって長短があること、また、治療による皮疹の変化を正確に評価するのも必ずしも容易でないことは、日常診療で経験するところである。従って、菌状息肉症においても皮疹およびその延長上にある画像診断に加えて別種の指標が必要とされる所以である。

TK は salvage pathway (再利用経路) における DNA 合成過程の最初の段階で、チミンがリン酸化されてチミンモノフォスフェートになるのを触媒する酵素である。細胞分裂の盛

図 2. 症例 4, 57歳, 女性, 扁平浸潤期.
治療により TK は正常域を大きく出ることなく抑えられ、臨床症状の急激な進行もない

図 3. 症例 6, 72歳, 女性, 腫瘤期.
皮疹の悪化と共に徐々に上昇していた TK は、リンパ節腫大後に急激に上昇。化学療法によって一旦低下するも、再上昇し、その後間もなく死亡

図 4. 症例 7, 70歳, 女性, 腫瘤期.
初診時より TK は10U/lを超えており、治療による低下もみられず6カ月で死亡

んな細胞では TK 活性が高くなることが知られ、癌の増殖と TK 活性の関係も早くから注目されていた¹⁾。皮膚科領域においても1970年に、武田と佐川²⁾が有棘細胞癌や転移性皮膚癌の組織内の TK 活性を測定し、臨床経過と TK 活性の間には明らかな平衡関係が認められると報告

した。しかし、その後は測定手技の繁雑さのためか余り顧みられなかった。1980年代に入って radioenzyme assay 法が開発され、また血中 TK 活性が腫瘍細胞内の TK 活性を反映することが明らかになってから、悪性腫瘍の指標として再び注目されるようになってきた³⁾⁸⁾。

今回、7例の菌状息肉症において血漿 TK 活性を測定したところ、病期が進行するにつれて TK 活性は上昇する傾向があり、腫瘍期の3例では全例が10U/l前後の高値を示していた。更に、治療の効果に相関して TK 活性が低下するのが認められた。また、TK 活性が持続的に10U/lを超えるようになると急速に進行する傾向がみられた。以上の結果から TK は菌状息肉症の予後および治療効果の判定の指標の1つとして使用し得るのではないかと考えられる。

Hagberg ら⁸⁾は、141例のIII, IV期の非ホジキンリンパ腫において、TK, LDH, 血沈, β_2 -microglobulin などの9種類の指標を検討した。その結果、TK が最も予後との相関が高く、10U/l以下のものはそれを超えるものに比べて有意に予後が良く、また TK は治療効果の判定にも有用であったとしている。彼らの症例に菌状息肉症が含まれているかどうかは不明であるが、当然これらの結果は、菌状息肉症にもある程度当てはまると推察される。

今回は対象とした症例数が少ないため、統計的に検討できていないが、今後更に症例を増やして検討してゆきたい。

文 献

- 1) 藤井節郎, 有馬暎雄, 真板美智子: デオキシチミジンキナーゼ, 蛋白質 核酸 酵素, 16: 1023-1038, 1971.
- 2) 貞森直樹, 山口恭子, 計屋慧實, 他: 骨髓異形成症候群および急性白血病における血漿チミジンキナーゼ活性の測定. 臨牀と研究, 68: 1422-1428, 1991.
- 3) Gronowitz J.S., Hagberg H., Källander C.F.R. et al.: The use of serum deoxythymidine kinase as a prognostic marker, and in monitoring of patients with non-Hodgkin's lymphoma. Br. J. Cancer, 47: 487-495, 1983.
- 4) Brown R.D., Joshua D.E., Nelson M. et al.: Serum thymidine kinase as a prognostic indicator for patients with multiple myeloma: results from the MRC (UK) V Trial. Br. J. Haematol., 84: 238-241, 1993.
- 5) O'Neill K.L., Hoper M., Odling-Smee G.W.: Can thymidine kinase levels in breast tumors predict disease recurrence? J. Natl. Cancer Inst., 84: 1825-1828, 1992.
- 6) 中嶋弘, 石原和之: 皮膚T細胞リンパ腫, Skin Cancer, 9: 84-96, 1994.
- 7) 武田克之, 佐川禎昭: 皮膚悪性腫瘍の thymidine kinase について. 臨牀, 24: 229-234, 1970.
- 8) Hagberg H., Glimelius B., Gronowitz S. et al.: Biochemical markers in non-Hodgkin's lymphoma stages III and IV and prognosis: A multivariate analysis. Scand. J. Haematol., 33: 59-67, 1984.