

カネミ油症検診者に見られる血清クレアチンキナーゼとアルドラーゼの異常

吉村, 俊朗
長崎大学医学部保健学科

沖田, 実
長崎大学医学部保健学科

中野, 治朗
長崎大学第一内科

白石, 裕一
長崎大学第一内科

他

<https://doi.org/10.15017/18741>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 94 (5), pp.97-102, 2003-05-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

カネミ油症検診者に見られる 血清クレアチンキナーゼとアルドラーゼの異常

長崎大学医学部保健学科

吉村 俊朗, 沖田 実

長崎大学第一内科

中野 治郎, 白石 裕一, 岩永 洋

長崎北病院総合リハビリテーション部

友利 幸之介, 岡本 眞須美

Elevation of Serum Creatine Kinase and Low Serum Aldolase in the Patients with KANEMI YUSHOU

Toshiro YOSHIMURA and Minoru OKITA

School of Health Sciences, Nagasaki University, Nagasaki 852-8520

Jiro NAKANO, Hirokazu SHIRAISHI and Hiroshi IWANAGA

First Department of Internal Medicine, Nagasaki University, Nagasaki 852-8102

Kounosuke TOMORI and Masumi OKAMOTO

Department of Rehabilitation, Nagasaki-KITA Hospital, Nagasaki 852-8061

Abstract We studied the rates of the patient with the elevation of serum creatine kinase using the routine medical checkup data from KANEMI YUSHOU patients between 1995 and 2001. We also studied the serum aldolase level and light microscopic observation of muscle tissue in rats during strenuous exercise given the polychlorinated biphenyls. Fifteen percent of the patients showed the elevation of serum creatine kinase. The patients with the elevation of serum creatine kinase also showed a higher concentration of polychlorinated biphenyls in their blood. 47.7% of the patients show low aldolase. There is no interrelation between the aldolase levels and PCBs or PCQs. There is also no interrelation between the serum levels of aldolase and creatine kinase. The rats given polychlorinated biphenyls showed a slight increase of necrotic fibers during strenuous exercise. Polychlorinated biphenyls may play some role for muscle necrosis. We could not clarify the significance of low serum aldolase in KANEMI YUSHOU.

目 的

カネミ油症は、1968年、米ぬか油に混入したPCBsを経口摂取することにより発症した。その後、年に一回カネミ油症検診が行われている。血清クレアチンキナーゼ（以下、血清CK）の上昇がこの検診者の10～20%に認められる¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。一般に、血清CKの上昇は筋疾患や末梢神経の異常で認められ、さらに、甲状腺機能低下症でも血清CKは上昇するといわれている¹¹⁾。一方、PCBsは血中の甲状腺ホルモンの低下を来すこと⁵⁾¹⁰⁾¹³⁾や末梢神経障害を惹起すること²⁾⁷⁾、また、肝臓でのアル

ドラーゼの低下すること⁴⁾が動物実験で報告されている。

これまでに我々は、血中PCBs濃度高値が血清CK上昇の要因の一つである可能性を報告してきた¹⁷⁾。本研究ではカネミ油症検診者の血中PCBs濃度・PCQs濃度と血清CK上昇の関係を再度検討し、併せて、血清アルドラーゼ値についても検討した。また、PCBsを投与したラットに下り坂走行を負荷し、骨格筋に及ぼす影響を検討した。

研究と方法

1) 検診データ

a) 血清CKについて

1995年～2001年までのカネミ油症検診者のうち血清CKを測定できた延べ688名(内訳:平成7年84名,平成8年101名,平成9年97名,平成10年107名,平成11年107名,平成12年107名,平成13年90名)を対象とした。そして,血清CK値を基に対象を男女別に,正常群(男:CK<198 IU/L,女:CK<181)と上昇群(CK \geq 198 IU/L,女:CK \geq 181)に分け,この2群間の血中PCBs濃度・PCQs濃度を対応のないt検定(有意水準5%未満)を用いて比較した。

b) 血清アルドラーゼについて

2000年,2001年の検診者193名(平均年齢67.9 \pm 9.9歳)の血清からアルドラーゼ値を測定し,コントロールには,平均年齢71.2 \pm 12.6歳の11名の血清を用いた。そして,血清アルドラーゼ値を基に対象を男女別に,正常群(1.9 IU/L以上)と低下群(1.8 IU/L以下)に分け,この2群間の血中PCBs濃度・PCQs濃度を対応のないt検定(有意水準5%未満)を用いて比較した。また,男女別に血清アルドラーゼと血清CKの関連性を単相関分析を用いて検討した。

2) 動物実験

a) 材料

8週齢のWistar系雄ラットに濃度42%のPCB 42(東京化成工業)をサラダ油に100 mg/mlの分量で溶解し,ラット用ゾンデ針を用いて1回あたり0.15 mlの量を週5回,延べ2週間投与した。そして,ラットを運動群と非運動群に分け,運動群にはPCBs投与が終了した翌日に,傾斜-16度に設定した小動物用トレッドミル(シナノ製作所)を用い,分速16~20 mで90分間,下り坂走行を負荷した。

b) 筋の評価

筋の摘出の24時間前にラット腹腔内に1%エバンスブルー溶液を投与し,エーテル麻酔下でヒラメ筋(SOL)と長趾伸筋(EDL)を摘出した。なお,運動群においては,運動後48時間,72時間に筋を摘出した。摘出した筋は液体窒素で急速凍結させ,その連続切片を作成し,H&E染色後,光

学顕微鏡で検鏡した。また,切片の一部は未染色のまま蛍光顕微鏡で観察した。そして,貪食細胞の浸潤が認められる壊死線維,ならびにエバンスブルーによって蛍光を発色した筋線維の数を算出し,筋線維総数に対する割合を求めた。

結 果

1) 検診データ

血清CKの上昇を認めた者は1995年18名(21.4%),1996年22名(21.8%),1997年11名(11.3%),1998年16名(15.0%),1999年10名(9.4%),2000年12名(11.7%),2001年15名(16.7%)で,7年間の延べ数では104名(15.1%)であった(表1)。血清CK上昇群では,男女ともに血中PCBs濃度は有意に上昇していたが,PCQs濃度には有意差を認めなかった(図1)。

血清アルドラーゼ値は,92名(47.7%)で正常値以下を示し(表2,図2-a),コントロールと比べてもカネミ油症検診者の血清アルドラーゼ値は有意に低下していた(図2-b)。しかし,正常群と低下群の血中PCBs濃度・PCQs濃度には男女ともに有意差を認めなかった(図3)。また,血清アルドラーゼと血清CKの関連性についても男女ともに有意な相関関係を認めなかった(図4)。

2) 動物実験

SOLにおいては,非運動群は壊死線維の割合が0.06%,発色線維の割合が0.01%であったが,運動群では運動後48時間で壊死線維が0.29%,発色線維が0.22%,72時間で壊死線維が0.21%,発色線維が0.02%とやや増加していた。また,EDLにおいては,非運動群は壊死線維の割合が0.03%,発色線維の割合が0.01%であったが,運動群では運動後48時間で壊死線維が0.31%,発色線維が0.34%とやや増加していた(表3)。

考 案

今回の結果から,血清CKの上昇した群では,血中PCBs濃度が上昇していたが,血中PCQs濃度は血清CKの上昇と関連はなかった。一般に,血清CKはその95%以上が筋組織に由来し,筋組織障害の指標として知られている。また,健常人でも過度の運動負荷により血清CKの上昇が認められ¹⁾⁹⁾¹²⁾,さらに,筋細胞膜の透過性の亢進で

Table 1 Ratio of serum high CK

Years	Female	Male	Total
1995	12名 (21.4%) (n=56)	6名 (21.4%) (n=28)	18名 (21.4%) (n=84)
1996	12名 (19.7%) (n=61)	10名 (25.0%) (n=40)	22名 (21.8%) (n=101)
1997	5名 (9.3%) (n=54)	6名 (14.0%) (n=43)	11名 (11.3%) (n=97)
1998	9名 (12.9%) (n=70)	7名 (18.9%) (n=37)	16名 (15.0%) (n=107)
1999	3名 (4.7%) (n=64)	7名 (16.7%) (n=42)	10名 (9.4%) (n=106)
2000	9名 (12.3%) (n=73)	3名 (10.0%) (n=30)	12名 (11.7%) (n=103)
2001	11名 (17.7%) (n=62)	4名 (14.3%) (n=28)	15名 (16.7%) (n=90)
Total	61名 (13.9%) (n=440)	43名 (17.3%) (n=248)	104名 (15.1%) (n=688)

も上昇することがある⁶⁾。これまでの我々の先行研究では、PCBsを投与したラット筋細胞膜を freeze fracture 法で観察した結果、orthogonal array の増加が認められた¹⁷⁾。すなわち、PCBsは筋細胞膜に影響を与え、血清CKの上昇を惹起していると考えられる。また、カネミ油症検診者でも血清CKの上昇に運動量が関与している可能

性が考えられたため¹⁶⁾、今回、PCBs投与したラットに下り坂走行を負荷し、筋組織の変化を検索した。その結果、運動後は軽度ながらも壊死線維が増加していた。つまり、PCBsは、脂質代謝、糖代謝に関する酵素や脱水素酵素、ペルオキシゾーム酵素などの誘導や抑制を引き起こすことが報告されており⁸⁾、筋細胞の代謝にも影響を及ぼし、筋細

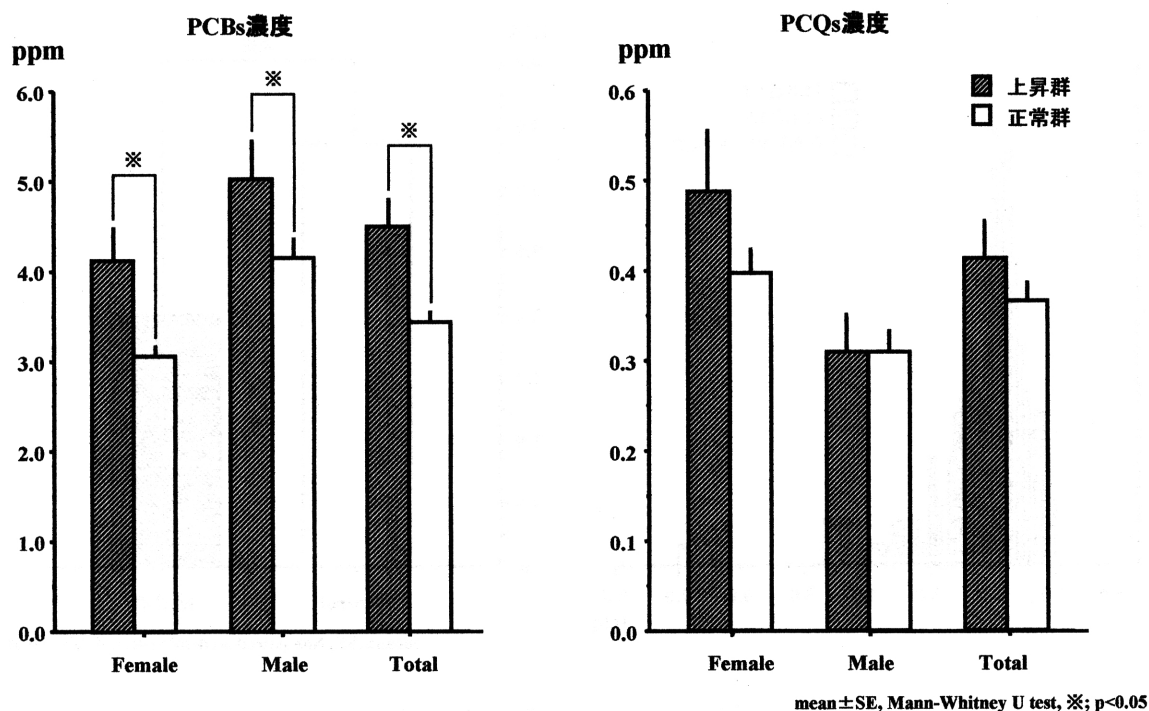


Fig. 1 Mean PCBs and PCQs concentrations in serum high CK and normal

Table 2 Ratio of serum low aldolase

Years	Female	Male	Total
2000	44名 (60.3%) (n=73)	19名 (63.3%) (n=30)	63名 (61.2%) (n=103)
2001	20名 (32.3%) (n=62)	9名 (32.1%) (n=28)	29名 (32.2%) (n=90)
Total	64名 (47.4%) (n=135)	28名 (48.3%) (n=58)	92名 (47.7%) (n=193)

胞壊死が生じるのではないかと推測される。そして、カネミ油症検診者では血清CKの上昇以外、筋力低下や筋肉痛などの症状はないが、過激な運動負荷は筋細胞壊死が生じる可能性があると思われる。

一方、PCBsはIL-6を介して肝でのアルドラーゼBの活性を低下させるとの報告がある³⁾。アルドラーゼは嫌気性解糖系酵素の一つで、フルクトース-1,6-二リン酸やフルクトース-1-リン酸に作用する。3種類のアイソザイムがあり、筋型(A)、肝型(B)、脳型(C)に分けられる。しかし、これまでカネミ油症検診者のアルドラーゼの異常について検討した報告はない。今回の結果では、カネミ油症検診者の47.7%に血清アルドラーゼ値の低下が認められ、コントロールと比較して

もカネミ油症検診者の血清アルドラーゼ値は有意に低下していた。しかし、血中PCBs濃度・PCQs濃度との関連性は認めず、PCBs、PCQsともに血清アルドラーゼ低下への関与は不明であった。また、血清CK値と血清アルドラーゼ値との有意な相関関係も認められず、血清アルドラーゼ値の低下がなぜカネミ油症検診者に認められるのかは現在のところ不明であり、今後検討を要する点と思われる。

結 論

カネミ油症検診者の47.7%で血清アルドラーゼ値の低下が認められたが、血中PCBs濃度・PCQs濃度との関係は不明であった。また、血清CKが上昇しやすいこと以外、筋力低下や筋痛な

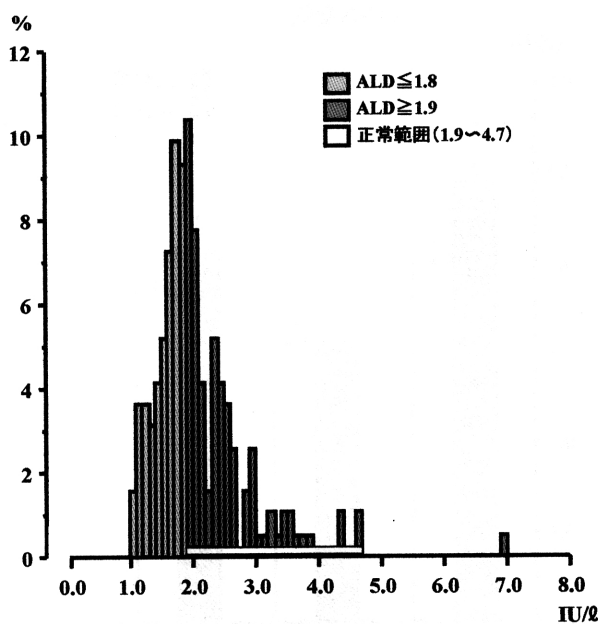


Fig. 2-a Histogram of serum aldolase

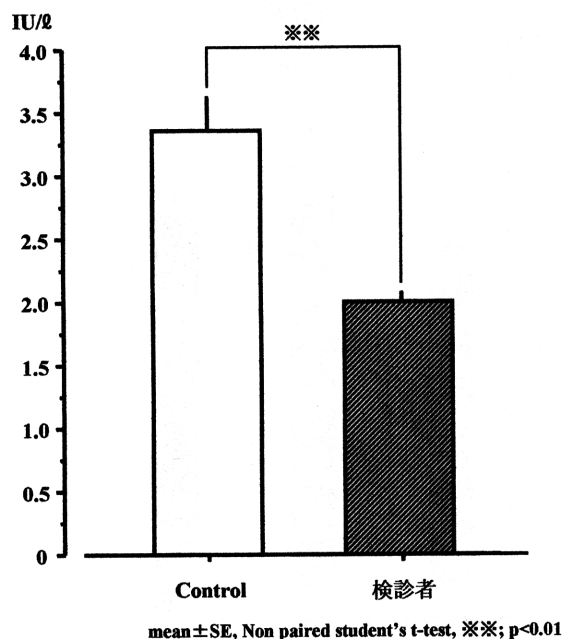


Fig. 2-b Mean values of serum aldolase in patient and control

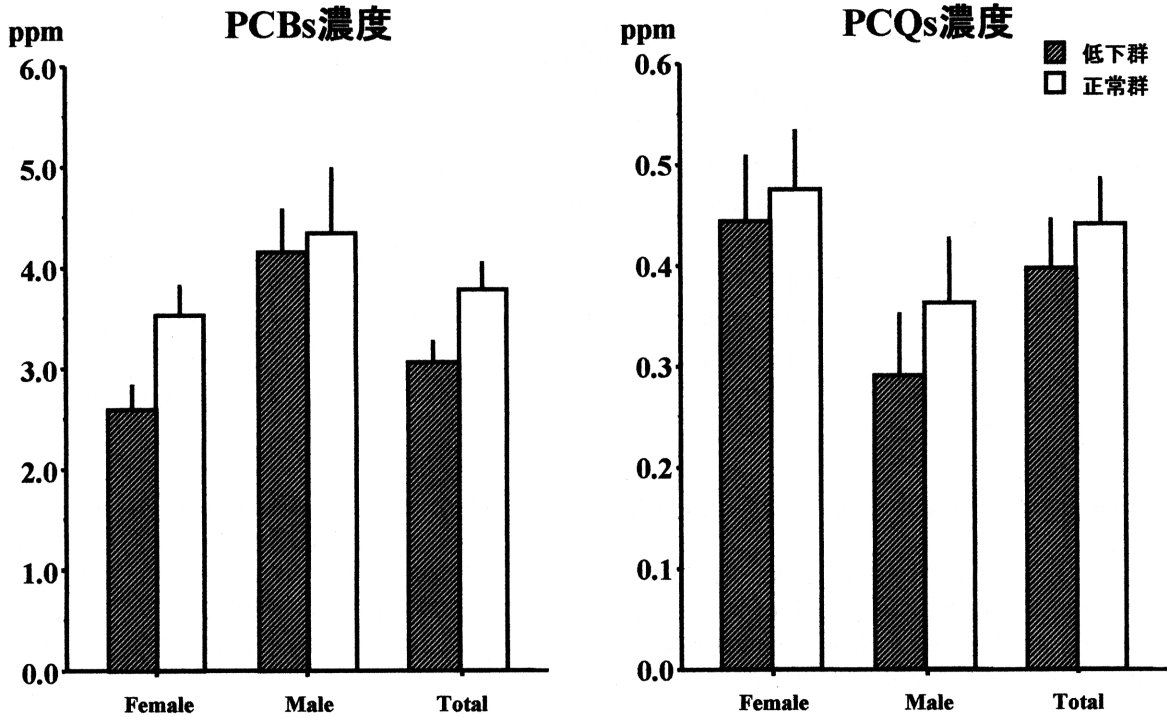


Fig. 3 Mean PCBs and PCQs concentrations in serum low aldolase and normal

どの臨床症状はないが、カネミ油症検診者で認められる血清CKの上昇は筋細胞壊死に伴い生じている可能性がある。

文 献

1) Aizawa H, Morita K, Minami H, Sasaki N and Tobise K: Exertional rhabdomyolysis as a result of strenuous military training. J

Neurol Sci 132: 239-240, 1995.

2) Chia LG and Chu FL: A clinical and electrophysiological study of patients with polychlorinated biphenyl poisoning. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 894-901, 1995.

3) Huang Y, Shinzawa H, Togashi H, Takahashi T, Kuzumaki T, Otsu K and Ishikawa K: Interleukin-6 down-regulates expressions of the aldolase B and albumin genes through a pathway involving the activation of tyrosin

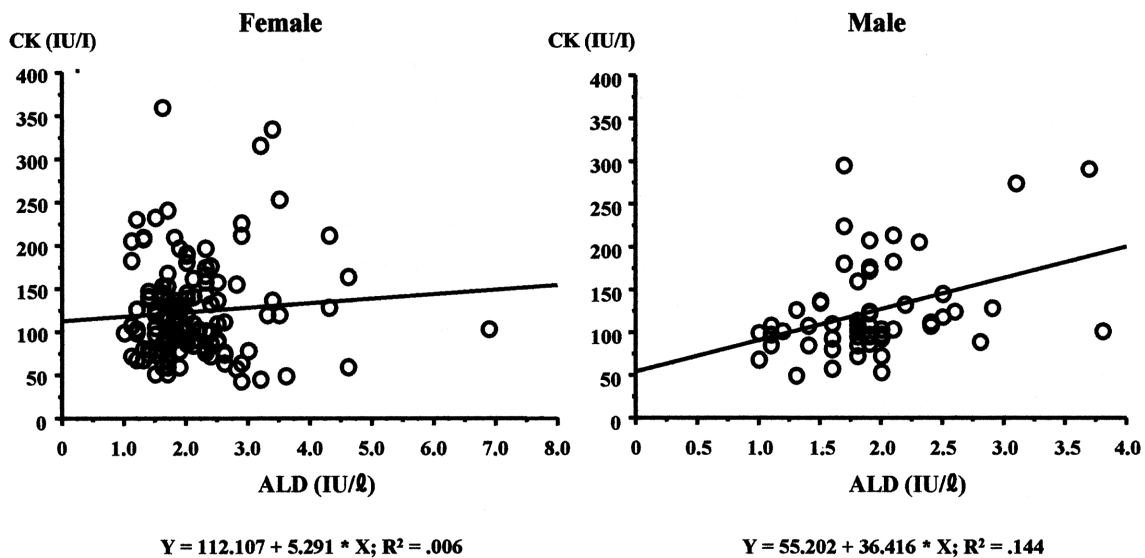


Fig. 4 Interrelation between serum aldolase and CK

Table 3 Ratio of necrotic fiber

		筋線維総数	壊死線維	発色線維
SOL	非運動群	6,971	4 (0.06%)	1 (0.01%)
	運動群			
	48時間後	2,763	8 (0.29%)	1 (0.22%)
	72時間後	5,696	12 (0.21%)	1 (0.02%)
EDL	非運動群	10,013	3 (0.03%)	1 (0.01%)
	運動群			
	48時間後	3,273	10 (0.31%)	11 (0.34%)
	72時間後	6,491	0 (0.00%)	0 (0.00%)

number (%)

- kinase. Arch. Biochem. Biophys. 320: 203-209, 1995.
- 4) Kato H, Ishii Y, Hatsumura M, Ishida T, Ariyoshi N and Oguri K: Significant suppression of aldolase B, carbonic anhydroase III and alcohol dehydrogenase in liver cytosol of rats treated with highly toxic coplanar PCB. JPN. Toxicol. Environ. Health 43, 20, 1997.
 - 5) Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Brouwer A and Sauer PJ: Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone states of pregnant women and their infants. Pediatr Res 36: 468-473, 1994.
 - 6) Kuipers H: Exercise-induced muscle damage. Int J Sports Med 15: 132-135, 1994.
 - 7) 黒岩義五郎, 村井由之, 三田哲司: 油症患者における神経学的所見. 福岡医誌 60: 462-463, 1969.
 - 8) 奥村恂: 内科的症状と所見. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆(編): 油症研究-30年の歩み-初版, pp.165-181, 九州大学出版会, 福岡, 2000.
 - 9) Schneider CM, Dennehy CA, Rodearmel SJ and Hayward JR: Effects of physical activity on creatine phosphokinase and the isoenzyme creatine kinase-MB. Ann Emerg Med 25: 520-524, 1995.
 - 10) Seo BW, Li MH, Hansen LG, Moore RW, Peterson RE and Schantz SL: Effects of gestational and lactational exposure to coplanar polychlorinated biphenyl (PCB) congeners or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on thyroid hormone concentrations in weanling rats. Toxicol Lett 78: 253-262, 1995.
 - 11) 庄司進一: クレアチンキナーゼ. 日本臨床広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査-その数値をどう読むか-第4版, 上銘外喜夫(編), pp. 262-265, 日本臨床社 大阪 1995.
 - 12) Sorichter S, Koller A, Haid C, Wicke K Judmaier W, Werner P and Raas E: Light concentric exercise and heavy eccentric muscle loading: effects on CK, MRI and markers of inflammation. Int J Sports Med 16: 288-292, 1995.
 - 13) Stone R: Environmental toxicants under scrutiny at Baltimore meeting, news. Science 267: 1770-1771, 1995.
 - 14) 吉村俊朗, 沖田実, 東登志夫, 上山裕文, 伊藤聖: カネミ油症検診者におけるクレアチンキナーゼ上昇の意義, 福岡医誌 88: 216-219, 1997.
 - 15) 吉村俊朗, 沖田実, 上山裕文, 伊藤聖, 後藤公文, 末松貴史: Polychlorinated Biphenyls (PCB) の末梢神経髄鞘におよぼす影響について. 福岡医誌 88: 211-215, 1997.
 - 16) 吉村俊朗, 沖田実, 川副巧成, 中野治郎, 中尾洋子: カネミ油症検診者における血清クレアチンキナーゼ上昇の要因に関する検討, 福岡医誌 90: 246-250, 1999.
 - 17) 吉村俊朗, 沖田実, 福田卓, 藤本武士, 中尾洋子: カネミ油症検診者における血清CK上昇の意義-ラット筋細胞膜のfreeze fracture法による変化-, 福岡医誌 92: 123-234, 2001.

(受付 2003-3-24)