

# フルマラソンによる肝機能負担の再検討

岡山大学 矢野里佐  
(共同研究者) 同 武田和久  
川崎医療 矢野博己  
福祉大学

## Reexamination of Liver Function in Healthy Runner on Full Marathon Race

by

Lisa Yano, Kazuhisa Taketa  
*Department of Public Health, Okayama  
University Medical School*  
Hiromi Yano  
*Department of Health and Sports Sciences,  
Kawasaki University of Medical Welfare*

### ABSTRACT

Marathon race has been shown to increase serum activities of AST and ALT even in healthy individuals. It has not been clarified whether the increase is due to liver damage or solely to the muscle. Therefore we reevaluated the results of liver function tests. Additionally, serum guanase activity (GU) and serum hyaluronic acid concentrations (HY) were determined in a marathon race (42.195 km). The subjects were 4 male and 1 female runners. The records of marathon were  $246 \pm 12$  mins.

As a result, there was a significant rise in CK, LDH, AST, ALT immediately or one day after the race. A high correlation was shown between CK and each of AST and ALT ( $r=0.88$ ,  $r=0.62$ , respectively). Although there was no correlation between CK, HY and GU also rose one day after the race.

Our results suggest that the elevation of AST and ALT were not sufficient to estimate injured liver function in the presence of muscle damage. However, the increase in GU that exist in hepatocyte specifically and the elevation of serum HY that was internalized and degraded in liver endothelial cells suggest that the marathon race affect not only muscle cells but also both hepatocyte and hepatic sinusoidal endothelia.

## 要 旨

健康なランナーであってもマラソン後に、AST (GOT), ALT (GPT) の上昇が認められることが報告されている。しかしながら、これらの上昇が肝由来のものか骨格筋より湧出したものかは明らかではない。今回われわれはフルマラソンレースが肝へ及ぼす影響を明らかにするため、フルマラソン初級者5名を被験者として、従来の血液生化学検査の再検討に加え、肝特異性の高い血清逸脱酵素グアナーゼ (GU) 活性および、血清ヒアルロン酸 (HY) 濃度の測定によりそれぞれ、肝実質細胞および肝類洞内皮細胞への影響を検討した。その結果、CK と AST および ALT の間に高い相関関係を認め、筋障害を反映している可能性が考えられた。同様に HY および GU は、レース1日後に上昇を認めたがそれぞれCKとの相関は低く、肝特異性の高いことが示された。

以上の成績から、骨格筋からの逸脱の可能性のある AST および ALT だけでは肝障害を示すには不十分であると考えられた。GU および HY の分析によってフルマラソンレースが、肝実質細胞および肝類洞内皮細胞へ影響することが示され、フルマラソンが骨格筋障害だけでなく肝障害を引き起こす可能性が示唆された。

## 緒 言

この数年のウォーキング、ジョギング、とりわけフルマラソンブームは一過性の流行と考えるより、健康の維持・増進に対する運動への関心が深

まった結果かと思われる。一方でレース中の急性心筋梗塞などの突然死による事故、また、レース後に体調不全などを訴えるケースも少なくない。マラソン後の各臓器障害の報告の多くは心疾患および骨格筋障害に関するもので内臓疾患に関する検討は希少である。消化器疾患として、McCabe (1986)ら<sup>1)</sup>、Moses (1993)<sup>2)</sup> は、フルマラソンレース後の腸管の出血を報告しており、レース経験の少ないランナーに多発することを指摘している。これら運動による消化器疾患は、内臓血流量の低下による酸素分圧の低下<sup>3, 4)</sup>、走運動による腹部圧迫等の物理的な刺激<sup>5)</sup> などによるものではないかと示唆されている。

一方、肝に関しては急性症状が少ないことから軽視されてきた。既に AST, ALT 活性などの肝機能検査成績が運動後に上昇するとの報告<sup>6, 7)</sup> もあるが、これらは筋組織からの逸脱で、しかも多くは一過性の上昇であるとの見解から、余り重要視されず検査値の捉え方は統一されていない。しかしながら、肝血流量は運動強度に伴って減少すること<sup>8, 9)</sup>、運動後回復期の肝門脈血流の減少の持続<sup>10)</sup>、さらに高強度運動で減少した肝門脈血流の回復成績が悪いこと<sup>8, 10~12)</sup> が指摘され、運動時には肝虚血が生じることが考えられる。また、走運動後上昇を認めた AST, ALT 活性値等が、正常値に回復しない例等も指摘されており、運動による肝への負担を改めて明確にすべきであると考ええる。そこで、市民ランナーによるフルマラソンが肝へ及ぼす影響を明らかにするため、従来の肝機能検査に加え、肝特異性の高い血中逸脱酵素グ

表1 被験者の身体的特徴

| n | age (yr)  | hight (cm) | body weight (kg) | full marathon record (min) |
|---|-----------|------------|------------------|----------------------------|
| 5 | 33.5±13.2 | 170.5±5.2  | 64.7±9.2         | 246±12                     |

アナーゼ (GU) 活性の測定により肝実質細胞への影響を, また血中ヒアルロン酸 (HY) 濃度の測定により肝類洞内皮細胞への影響の有無について検討を行った。

### 1. 方法

被験者は健常な成人男女5名 (年齢33.5±13.2歳, 身長170.5±5.2cm, 体重64.7±9.2kg) のフルマラソン初級者 (経験回数0から3回) とした (表1)。競技中は, 5km毎にエイドステーションを設置し, 自由摂食とした。フルマラソンレース直前, 直後, 1日後, 2日後, 3日後, 1週間後, 2週間後に採血を行った。血液生化学的検査項目は, 血清CK, LDH, AST, ALT活性に加え, 肝実質細胞障害を特異的に反映するとされている血中逸脱酵素GU活性, 肝類洞内皮細胞の障害を反映するとされているHY濃度とした。血清CK, LDH, AST, ALT活性は, UV法を用い, 血清GU活性は, 反応の結果生成されるアンモニアをインドフェノール反応により発色させ比色定量する藤井法 (マルホ社製) を用いた。血清HYの測定はHY結合蛋白を固相と酵素標識の両方に用いた sandwich enzyme binding assay による測定キット (中外製薬社製) を用いて分析を行った。成績の統計学的表示は, 結果は平均値±標準誤差で示し, レース前とレース後の平均値の比較は分散分析により, 有意なF値 ( $p<0.05$ ) が得られたとき Fisher 検定で行った。

### 2. 結果

被験者のフルマラソンの走行記録は4時間6分±12分であった (表1)。

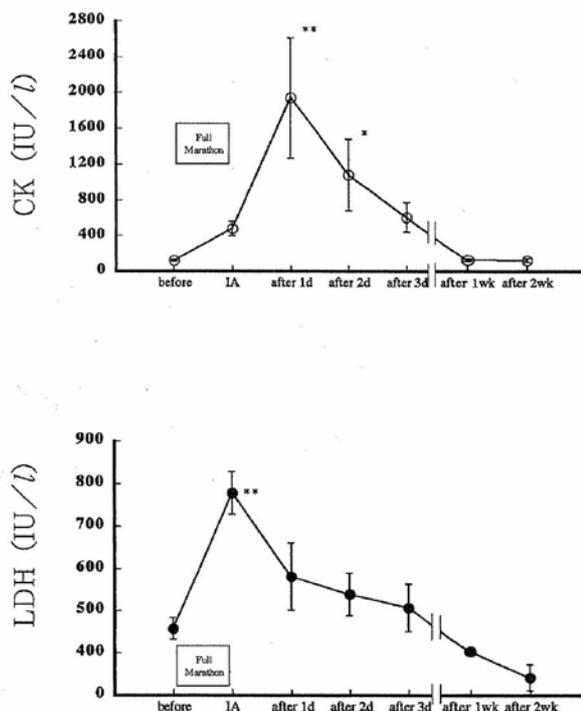


図1 フルマラソンによるCKおよびLDH活性値の変化

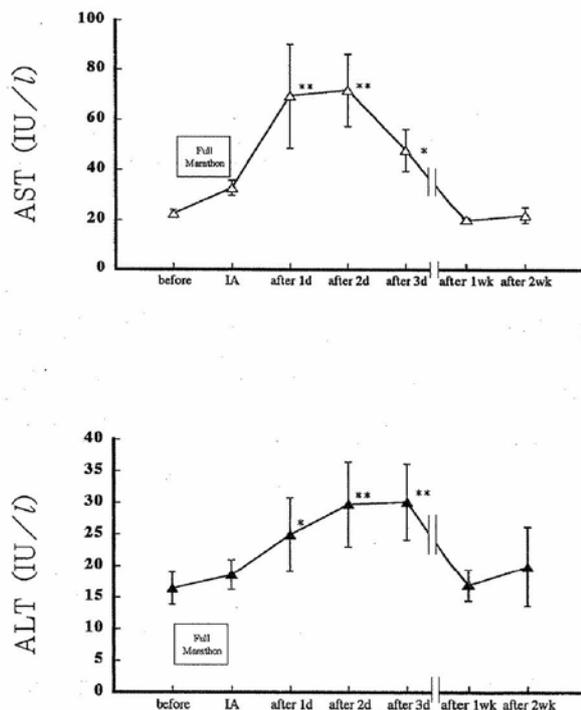


図2 フルマラソンによるASTおよびALT活性値の変化

図1に, CKおよびLDH活性値の経過を示した。CK活性は, レース前値123.4±9.4から1944.0±671.1IU/lで, レース後著明に上昇し, 1日後

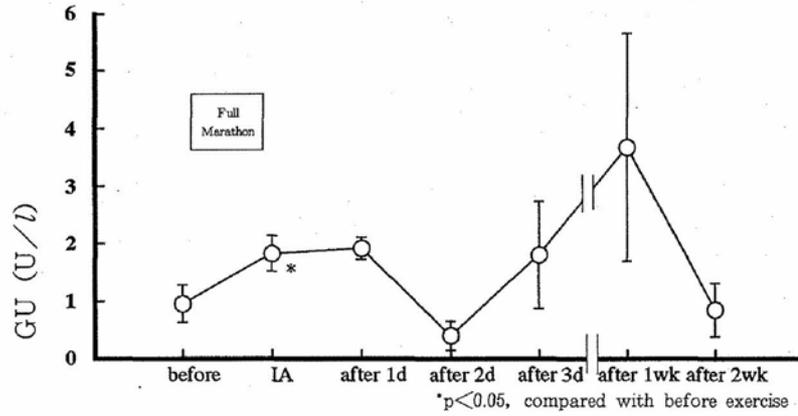


図3-1 フルマラソンによるGU活性値の変化

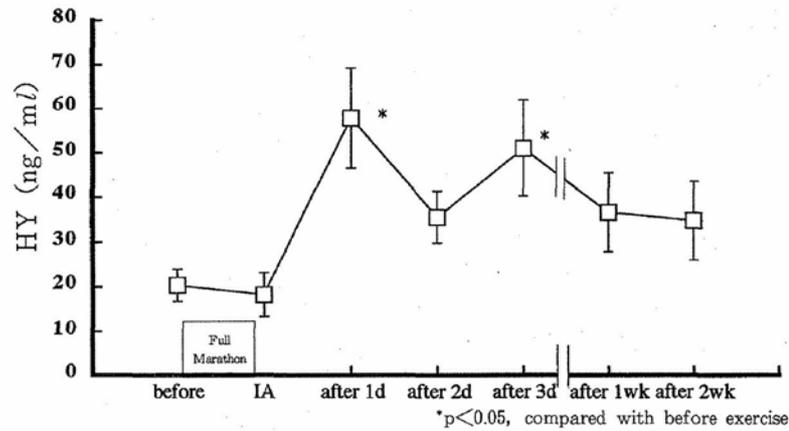


図3-2 フルマラソンによるHY濃度の変化

にピークを示し、2日後より減少傾向を示し、1週間後には、被験者すべて正常値域に回復した。

LDH活性も有意な上昇を認めた。CK活性値に付随してAST, ALT活性もレース1日後より有意に上昇し、CKと比較すると回復は遅延し、レース後3日後まで高値を示した(図2)。1週間後にはCKと同様にレース前値に回復した。

GU活性は、レース前に比較してレース直後に有意に上昇し(0.95±0.32から1.83±0.31U/l, p<0.05: 図3-1), 2日後には回復傾向を示したが、3日後、1, 2週間後は一定傾向を示さなかった。HY濃度はレース1および3日後に有意な上昇を認めたが(20.2±3.5から57.8±11.3ng/ml, p<0.05: 図3-2), その後一定の傾向は示さなかった。

### 3. 考察

被験者のフルマラソンの記録, 4時間6分±12分は、フルマラソン出場歴と併せて一般初級市民ランナーであると考えられた。

レース直後からのCK活性値の顕著な上昇(平

表2 各検査項目間の相関関係

|     | CK | HY   | GU   | ALT    | AST    |
|-----|----|------|------|--------|--------|
| CK  | —  | 0.24 | 0.11 | 0.62** | 0.88** |
| HY  | —  | —    | 0.26 | 0.33*  | 0.23   |
| GU  | —  | —    | —    | 0.01   | -0.03  |
| ALT | —  | —    | —    | —      | 0.74** |
| AST | —  | —    | —    | —      | —      |

均値で安静時の15倍, 最大32倍) から, 走運動による骨格筋障害が生じていることが考えられる. 同時に, AST および ALT 活性値の上昇から, 肝障害が生じている可能性が考えられる. これまでも, 運動後の肝機能検査における血清AST, ALT の上昇が報告されている<sup>13, 14)</sup>. 一方で, これらは運動による非外傷性筋肉障害による血清逸脱酵素の上昇, すなわち, 運動負荷によって筋肉組織から逸脱し血中に遊出したものであって, 肝障害によるものとは鑑別されるべきである<sup>14, 15)</sup> といった指摘もあり, 実際に運動が肝組織や肝機能にどの程度の障害を及ぼすのか否かは明らかではない. CK と AST および ALT の相関係数は, それぞれ  $r=0.88$  ( $p<0.001$ ),  $r=0.62$  ( $p<0.001$ ) と高い正の相関関係を示し (表 2), AST, ALT が筋組織より血中へ遊出している可能性は否めない.

GU は, 筋には存在せず肝に特異性が高い. 脳腎にも存在するが, 脳では脳関門の存在により遊出せず<sup>16)</sup>, 腎では大部分が尿管から排泄されてしまう. さらに肝に存在する GU は大部分が細胞質に存在することから肝障害の早期における異常を反映すると考えられる<sup>17, 18)</sup>. 本研究では, レース前に比較してレース直後に GU 活性は増加した. すなわち, レース時の肝血流量減少による低酸素が肝実質細胞に関与し<sup>7, 19)</sup>, 細胞損傷または細胞膜透過性の亢進などによって肝細胞から GU が逸脱したことが考えられる.

さらに, フルマラソンによる肝類洞内皮細胞への影響を検討するために血清 HY 濃度を測定した. 血清 HY は, 硬変肝等で見られるような肝類洞毛細血管化に伴った伊東細胞の増加からその産生が亢進し, 重ねて毛細血管化した類洞では小孔の消失や減少, 基底膜形成によって HY の取り込み (uptake), および分解が遅れることが知られている<sup>20)</sup>. フルマラソン後に採血を行なった結果から, 静脈血清中の HY 濃度はレース1および3日後に有意な上昇を認めた. 肝類洞細胞の一つである

伊東細胞が HY 産生を促進させているか, HY の uptake が低下させるか否かは不明であるが肝類洞細胞に変化が生じている可能性が示唆された. 運動後の門脈血中および, 肝静脈血中 HY 濃度との較差を分析した先行研究の結果では<sup>15)</sup> 運動後低下したことが示されている. このことから今回の静脈血中の HY 濃度の上昇は, フルマラソンによる肝流入血液量の減少と併せて, 肝類洞細胞障害を引き起こし, HY 産生の増加あるいは摂取の低下が生じたと考えられる.

これらの GU 活性値および, HY 濃度の測定結果からフルマラソンによる肝実質細胞および肝類洞細胞レベルへの影響が示唆されたが, 実際, 表 2 に示したように GU および HY は, CK との相関は低く (HY ;  $r=0.25$ ,  $p=0.16$ , GU ;  $r=0.11$ ,  $p=0.53$ ), 筋障害との関連性は考え難く, 肝特異性が高いものと思われる. また, HY 濃度および GU 活性値は 2 週間後にはレース前値への回復傾向を示したがその個体差は大きいことは見逃せない. 5 名中 2 名に再上昇が認められたが, これら 2 名はレース前値でも正常域値内ではあるが他の被験者に比べ比較的高値を示しており, 検査値の意義についてさらに追求すべき点と思われる. 一方, HY と GU の間に相関関係は認められず ( $r=0.26$ ,  $p=0.14$ ) (表 2), レースによる肝障害が肝のどのレベルで生じているかは個体差があると考えられる.

以上の結果, フルマラソンの肝に及ぼす影響の要因の複雑さが示された. CK に対する AST および ALT の高い相関から AST, ALT が筋障害を反映している可能性があるが, HY および GU は CK との相関は低く, 肝特異性の高いことが示された. HY および GU は, フルマラソン後 AST および ALT と同様に上昇を認めるが, 1,2 週間後の回復相の個人差は大きく, フルマラソンによる肝障害の機序を改めて追求しなければならない.

#### 4. 結 語

フルマラソン初級者5名を対象にレース前後のCK, LDH, AST, ALT, GUの活性値および, HY濃度の測定を行い以下の結論を得た.

1. CK, LDH, AST, ALT活性は, レース直後および1日後から有意に上昇し( $p < 0.05$ ), 1週間後にレース前値に回復した.

2. GU活性は, レース直後に有意な上昇を認めたが( $p < 0.05$ ), その後一定の傾向を示さなかった.

3. HY濃度は, レース1および3日後に有意な上昇を認めた( $p < 0.05$ )が, その後一定の傾向は示さなかった.

4. CKとASTおよびALTの間に高い相関関係を認めた(AST;  $r = 0.88$ ,  $p < 0.001$ , ALT;  $r = 0.62$ ,  $p < 0.001$ ).

5. CKとHYおよびGUの間に相関は認めなかった(HY;  $r = 0.25$ ,  $p = 0.16$ , GU;  $r = 0.11$ ,  $p = 0.53$ ).

6. HYとGUの間に相関は認められなかった( $r = 0.26$ ,  $p = 0.14$ ).

以上の成績から, 骨格筋からの逸脱の可能性のあるASTおよびALTだけでは肝障害を示すのには不十分であると考えられた. GUおよびHYの分析によってフルマラソンレースが, 肝実質細胞および肝類洞内皮細胞へ影響することが示され, フルマラソンが骨格筋障害だけでなく肝障害を引き起こす可能性が示唆された.

#### 文 献

- 1) McCabe, M.E., Peura, D.A., Kadaki, S.C., et al.; Gastrointestinal blood loss associated with running a marathon, *Dig. Dis. Sci.*, **31**, 1229-1232 (1986)
- 2) Moses, F.M.; Gastrointestinal bleeding and the athlete, *Am. J. Gastroenterol.*, **88**, 1157-1159 (1993)

- 3) Ahonen, J., Inberg, M.V., Jaaskelainen, A. J., et al.; Effect of oxygen ventilation in mesenteric arterial occlusion in the dog, *Scand. J. Gastroenterol.*, **7**, 9-16 (1972)
- 4) Heer, M., Repond, F., Hany, A., et al.; Acute ischemic colitis in a female long distance runner, *Gut*, **28**, 898-899 (1987)
- 5) Porter, A.M.W.; Marathon running and the caecal slap syndrome, *Brit. J. Sports Med.*, **16**, 178 (1982)
- 6) 井川幸雄; 運動負荷が血液検査と肝臓の組織学的変化に及ぼす影響, *臨床病理*, **28**, 39-44 (1980)
- 7) 井川幸雄, 伊藤 朗; 運動と血清酵素, *日医会誌*, **71**, 695-705 (1974)
- 8) 矢野博己, 矢野里佐, 宮地元彦; 仰臥位による肝門脈血流量の動態, *デサントスポーツ科学*, **15**, 200-205 (1994)
- 9) Rowell, L.B., Blackmon, J.R., Bruce R.A.; Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright man, *J. Clin. Invest.*, **43**, 1677-1690 (1964)
- 10) 矢野里佐, 矢野博己, 武田和久; 運動強度に違いによる座位および臥位での肝門脈血流動態の変化, *肝臓*, **35**, 264 (1994)
- 11) 矢野里佐, 矢野博己, 武田和久; 電磁血流計の半恒久的埋込により測定し得た肝門脈血流量に及ぼす運動強度の影響, *肝臓*, **36**, 173-174 (1995)
- 12) Yano, L., Yano, H., Taketa, K.; *Int. Hepato. Commun.*, **5**, 184-190 (1996)
- 13) 大野秀樹, 寺山和幸, 平田史子ら; 運動ストレスに関する研究: 第一報 運動負荷における種々のヒト血漿酵素活性の変動について, *日本衛生学雑誌*, **36**, 801-815 (1981)
- 14) 賀来正俊; マラソン・長距離選手における非外傷性筋肉障害と肝臓障害の鑑別判断, *臨床スポーツ医学*, **11**, 695-701 (1994)
- 15) 矢野里佐, 矢野博己, 木下幸文; 高強度運動が肝機能検査成績に及ぼす影響, *川崎医療福祉学会誌*, **5**, 133-138 (1995)
- 16) Delamirande, G., Allard, C., Cantero, A.; Purine metabolizing enzymes in normal rat liver and Novikoff hepatoma, *Cancer Reserch*, **18**, 952-958 (1958)
- 17) Coodly, E.L.; Serum guanase in diagnosis of liver diseases, *Am. J. Gastroenterol.*, **50**, 55-62 (1968)

- 18) 伊藤 進; グアナーゼ, 内科, 71, 1012 (1993)
- 19) 後藤芳雄, 堤達也; 運動負荷時の血清酵素活性ならびに血清電解質の変動, 体力研究, 21, 31-41 (1971)
- 20) 上野隆登, 犬養貞孝, 島村拓司ら; 肝疾患における血清ヒアルロン酸濃度測定の意義, 肝臓, 32, 767-774 (1991)