

## 진도견의 creatine kinase 활성치와 isoenzyme

최 석 화  
충북대학교 수의과대학

### Creatine Kinase and its Isoenzymes in Jindo Dogs

Seok-hwa, Choi

College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, 361-763, Korea

**ABSTRACT :** This study was performed to investigate the serum creatine kinase(CK) activity and CK isoenzyme in Jindo dog. Serum CK activity and CK-isoenzyme were analyzed in 53 Jindo dogs of both sexes. The mean value and normal range of serum CK activity were 24.1 IU/l and 7-91 IU/l, respectively, in 29 female dogs, 24.8 IU/l and 8-89 IU/l in 24 male dogs. The CK activity of the puppy showed a tendency to be higher than that of the adult. There was no significance between puppy and adult. Three isoenzymes (CK-MM, CK-BB, and CK-MB) were recognized in serum. The mean percentages of female and male were as follows: 48.3% and 48.1% for CK-MM, 35.4% and 33.6% for CK-BB, and 8.2% and 10.1% for CK-MB in the puppy and 46.2% and 46.1% for CK-MM, 36.2% and 37.6% for CK-BB and 10.5% and 9.5% for CK-MB in the adult.

**Key word :** creatine kinase, creatine kinase isoenzyme, Jindo dog

## 서 론

세포질에 존재하는 creatine kinase(CK)는 ATP 대사에 관련된 전이효소로 골격근, 심근, 뇌 및 장에 많이 분포하고 있으며<sup>2,12,21</sup> 세포로부터 분비된 CK는 대부분이 림프계를 거쳐 혈장에 도달한 후 혈장성분(plasma compartment)으로 남으며<sup>2</sup> 반감기는 2시간으로 비교적 빠르게 소멸된다고 하였다<sup>1,12,13</sup>.

Aktas 등<sup>1</sup>은 개의 혈장 CK 활성치는 4°C에서는 약 1주일, -20°C에서는 약 1달정도 안정하다고 하였으며, 혈청의 CK 활성치가 혈장의 CK 활성치보다 높은 이유는 혈소판의 방해때문이라고 하였다.

CK는 근육의 특이인자로 CK 활성치는 정상적인 개에서도 계절적인 영향이 있으며<sup>11</sup> 성견보다 자견이 높고<sup>1,2,12</sup> 운동전보다 운동후에 일반적으로 상승한다고 하였다<sup>2,14</sup>. 이외에도 상승하는 원인으로 유전성 근질 환과 악성 과열열(malignant hyperthermia), 갑상선 저하증, selenium 결핍증, 지속성 욕창, 근육 주사 및 외과 수술후, 심근 경색 등에서 상승되기 때문에 CK 활성치를 측정하면 근육조직의 손상정도를 알 수 있다

고 하였다<sup>2,6,10,13,24,28</sup>.

CK-isoenzyme에는 3개의 band가 있는데 CK-MM은 골격근과 심근에 많이 분포하고, CK-MB는 평활근 조직과 심근, CK-BB는 대뇌와 평활근 조직에 많이 분포하고 있다고 하였다<sup>1,2,12,21</sup>. CK-isoenzyme은 검사 방법에 따라 약간의 차이가 있는데 현재 가장 널리 이용하고 있고 신뢰도가 높은 분석법은 전기영동법이라고 하였다<sup>2,12</sup>.

본 연구에서는 최근 임상병리 검사방법이 발달함에 따라 천연기념물로 지정되어 있고 순수한 혈종의 감별이 비교적 쉬운 우리 고유의 견종인 진도견을 대상으로 총 CK 활성치와 정상범위, CK-isoenzyme의 백분비를 나이 및 성별로 조사하여 골격근의 진단시 이를 자료로 활용하고자 보고한다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

백신을 접종하고 구충을 시킨 후 임상적으로 건강하다고 인정되는 진도견을 대상으로 하였다. 진도견을 1세미만인 자견군(암컷 11두, 수컷 14두)과 1세이상인 성견군(암컷 18두, 수컷 10두)으로 분류하였다.

<sup>1</sup>Corresponding author.

이들 진도전은 충북도내에서 집중적으로 진도전을 번식시키는 번식장의 진도전을 대상으로 하였다.

**실험재료**

요측피정맥에서 5 ml 채혈한 혈액을 실온에서 응고시킨 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 냉장보관하였다가 24시간 이내에 측정하였다. 혈청 중 CK 활성치는 CK UVAR(Hitachi, 712 autoanalyzer, Japan)을 이용하였고, CK-isoenzyme의 분석은 전기영동법을 이용하여 각 효소의 백분비를 측정하였으며 이들 band에서 CK-MM, CK-BB 및 CK-MB를 제외한 sub-bands는 제외하였다. 통계분석은 student *t*-test를 이용하여 연령별과 성별로 각 군간의 유의성을 검정하였다.

**결 과**

**혈청 creatinine kinase 활성치**

Table 1에서 보는 바와 같이 혈청 CK 활성치의 평균치와 범위는 1세미만인 자견의 암컷은 28.1±13.7 IU//l와 11~91 IU//l이었고, 수컷은 26.3±13.4 IU//l와 10~89 IU//l로 각각 나타났다. 1세이상인 성견 암컷의 평균치와 정상범위는 21.7±12.6 IU//l와 7~78 IU//l이었고, 수컷은 22.9±12.2 IU//l와 8~85 IU//l로 각각 나타났다.

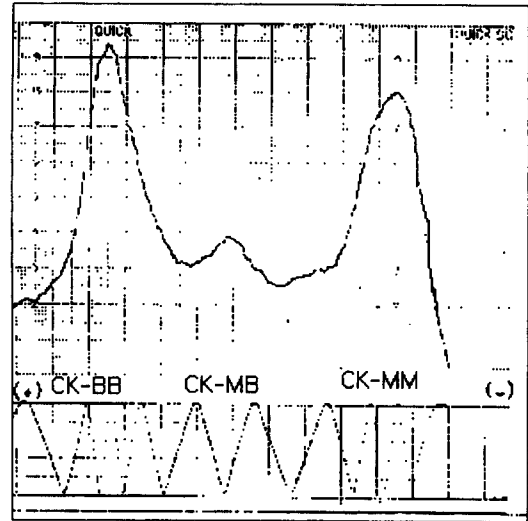
**혈청 creatine kinase isoenzyme**

혈청을 전기영동한 결과 Fig 1과 같이 나타났으며 각 분획의 값은 Table 2에서 보는 바와 같이 혈청 CK-MM의 평균치는 1세미만인 자견의 암컷은 48.3±12.7%이었고 수컷은 48.1±12.4%이었으며, 1세이상인 성견의 암컷 평균치는 46.2±12.6%이었고 수컷은 46.1±12.4%로 각각 나타났다.

혈청 CK-BB의 평균치는 1세미만의 암컷은 35.4±12.6%이었고 수컷은 33.6±12.4%를 보였으며, 1세이상의 암컷의 평균치는 36.2±11.8%이었고 수컷은 37.6±11.4%로 각각 나타났다.

**Table 1.** Serum creatine kinase activities of Jindo dogs. (unit: IU/l)

	Female		Male	
	Mean ± S.D	Range	Mean ± S.D	Range
Under 1 year	28.1 ± 13.7	11~91	26.3 ± 13.4	10~89
Over 1 year	21.7 ± 12.6	7~78	22.9 ± 12.2	8~85
Total	24.1 ± 13.1	7~91	24.8 ± 12.9	8~89



**Fig 1.** Electrophoresis of serum creatinine kinase isoenzymes in Jindo dog.

**Table 2.** Serum creatine kinase isoenzymes of Jindo dogs. (unit: %)

	CK isoenzymes	Female	Male
Under 1 year	CK-MM	48.3 ± 12.7*	48.1 ± 12.4
	CK-MB	8.2 ± 2.6	10.1 ± 2.4
	CK-BB	35.4 ± 12.6	33.6 ± 12.4
Over 1 year	CK-MB	10.5 ± 2.5	9.5 ± 2.7
	CK-BB	36.2 ± 11.8	37.6 ± 11.4

\*M ± S.D.

혈청 CK-MB의 평균치는 1세미만의 암컷은 8.2±2.6%이었고 수컷은 10.1±2.4%를 보였으며 1세이상의 암컷의 평균치는 10.5±2.5%이었고, 수컷은 9.5±2.7%로 각각 나타났다.

**고 찰**

**혈청 creatine kinase 활성치**

본 연구에서 혈청 CK 활성치의 평균은 1세이상인 성견의 암컷이 21.7 IU//l로 최저치를 보였고, 1세이하인 자견의 암컷이 28.1 IU//l로 최고치를 보였는데 이러한 결과는 Kikuda와 Onishi<sup>12</sup>가 일반 가정견과 비글견의 평균치가 각각 27.3 IU//l와 26.1 IU//l이었다는 보고와 비슷한 결과를 보였으나, Kaneko<sup>14</sup>의 평균치 6.25 IU//l보다는 다소 높은 성적이었다.

CK 활성치의 정상 범위는 일반 가정견이 8.0~72.0 IU//l이었고 비글견은 13.0~41.0 IU//l이었다는 Kikuda와

Onishi<sup>12</sup>의 보고와 성견에서 혈장 CK 활성치가 20~104 U/l의 분포를 보였다는 Aktas 등<sup>1</sup>의 보고, 정상 범위가 20~200 IU/l이었다는 Mitruka와 Rawnsley<sup>13</sup>보고와 비교하여 볼 때 본 연구의 성적이 이들 범위내에는 있었지만 Kaneko<sup>9</sup>의 1.15~28.40 IU/l보다는 다소 높은 성적이었다.

진도건의 혈청 CK 활성치는 본 연구에서 자견이 성견보다 높은 수치를 보였지만 두 군사이에는 통계적인 유의차는 없었고, 성별간에도 유의성은 인정되지 않았는데 이러한 결과는 Aktas 등<sup>1</sup>, Aktas 등<sup>2</sup>의 보고와 대체로 일치하는 결과이었다. 그러나, 진도건은 비글견과 같이 정상 범위의 성적분포가 대체로 고르지 못하고 일반 가정견과 비슷한 결과를 보였다. 이러한 결과는 진도견들이 혈통에서 분제가 있었는지 아니면 다른 요인이 있는지는 좀 더 연구하여야 할 것으로 사료된다.

Lewis<sup>15</sup>가 실험적으로 개에 뱀독을 투여하여 근육손상을 유발시켜 CK 활성치를 측정하였는데 활성치가 증가하였다는 보고와, Valentine 등<sup>28</sup>이 근질환을 유발시킨 개에서 CK 활성치가 증가하였다는 보고, DeFrancesco 등<sup>4</sup>과 Isobe 등<sup>7</sup>도 심근 경색(myocardial infarction)에 이환되었을 때 CK 활성치가 상승하였다고 보고하였다. 이러한 근육의 손상을 Spinale 등<sup>25</sup>이 실험적으로 돼지 우측의 관상동맥을 폐색시킨 결과 심근 조직에서 건강한 조직에 비해 손상된 근세포에서 CK가 사라졌다고 면역화학적 조직기법으로 이를 증명하였다. Kojima 등<sup>13</sup>은 CK 활성치의 반감기는 짧지만 심근경색 진단에서 손상의 정도를 측정할 수 있어 유용하다고 하였으며, Johnson 등<sup>8</sup>은 심장 수술후 심근손상의 지수로 CK 활성치와 함께 myoglobin을 이용한다고 하였다.

Gravel 등<sup>6</sup>은 경추 전굴(cervical ventroflexion)과 보행곤란, 근위약 증상을 보인 7두의 고양이중 5두가 CK 활성치가 상승하였는데 이는 potassium의 고갈이 원인이라고 하여 심근증과 감별 진단할 수 있다고 하였다.

Vaagenes 등<sup>26</sup>은 개에서 심장정지후에 뇌의 CK 활성치를 측정하였는데 뇌에서 CK 활성치의 변화는 일시적인 허혈성 뉴론 변화와 평행하였으며, 화학적 뇌생검법이 심정지와 소생후에 뇌척수액의 측정으로 뇌손상을 평가하는데 유익하다고 하였다.

Pancier<sup>19</sup>은 저감산성증에 이환된 개 66두를 5년간에 걸쳐 조사한 결과 18%가 높은 혈청 CK 활성치를 보였다는 보고도 있으며, Bowman 등<sup>3</sup>은 선모충(*Trichinella spiralis*)를 실험적으로 비글견에 감염시킨 후 CK 활성

치를 측정하였는데 감염총 수 또는 감염 시간과는 상관관계가 없었다고 하였다.

Valentine 등<sup>28</sup>은 근위축시 혈청 CK 활성치가 현저히 상승하였지만 심부전증에 이환된 성견에서는 CK 활성치가 정상치보다 5~15배나 감소하였다고 보고하였다.

이상과 같이 Aktas 등<sup>2</sup>은 개에서 CK는 골격근, 심근, 뇌와 장에 가장 많이 분포하고 있어 유전성 근질환, 악성 과고열, 갑상선 저하증, vitamin E-selenium 결핍증, 지속성 욕창, 근육 주사 및 외과수술 등의 근질환<sup>2,22,24,28</sup>과 심근 경색을 유발한 후 혈장 CK 활성치를 측정하면 상승한다고 보고하여 혈청 총 CK 활성치를 측정하면 심근의 손상 정도를 판단할 수 있어 경색의 진단에도 유용하다고 하였다<sup>6,10,13,14,17</sup>. 그러나 Oostenbroek 등<sup>18</sup>은 심근경색의 정도평가에서 CK 활성치를 측정하지만 간손상이 있으면 오류를 범할 수 있다고 하였다.

#### 혈청 creatine kinase isoenzyme

Table 2에서 보는 바와 같이 본 연구의 CK-MM과 CK-BB의 평균치는 Kikuda와 Onishi<sup>12</sup>가 일반 가정견의 평균치가 각각 46.3%와 38.5%이었고, 비글견은 각각 45.3%와 30.5%이었다는 보고와는 다소 차이를 보였는데 이러한 차이는 유전적인 배경과 사육 환경 등에 따른 차이로 사료된다.

CK isoenzyme중 CK-MB와 CK-BB는 개의 정상 혈청중에 보이지 않는다는 보고도 있지만 이들 band는 전기영동법의 검사에서 명료하였다는 보고<sup>2,12</sup>와 같이 본 연구에서도 Fig 1에서 보는 바와 같이 3개의 band가 나타나 CK isoenzyme 측정에는 전기영동 검사법이 유용하다고 사료된다.

Kikuda와 Onishi<sup>12</sup>는 CK-MM의 분리가 명료하지 않고 또 총 검체수의 약 43%에서 sub-bands가 인정되었다고 하였는데 이러한 결과는 콘트롤 발색제로 발색하지 않았기 때문이라고 하였으며 이들은 adenylate-kinase 또는 기타에 의한 비특이적인 반응으로 CK 분석법에서 sub-bands의 해석에 약간의 문제는 있지만 개의 CK isoenzyme 분석에는 유효하다고 하였다.

Vatner 등<sup>29</sup>은 관상동맥 폐색시 CK 활성치와 CK-MB가 유의성있게 상승하였다고 하였으며, Wolf 등<sup>32</sup>과 Graeber 등<sup>5</sup>은 심근 경색시 CK-MB가 상승하였고 작은 심장수술일지라도 lactate dehydrogenase와 같이 동반 상승한다고 하였다.

Siegel 등<sup>23</sup>은 심근세포가 괴사되면 CK-BB와 CK-MM이 조직내에서 소실된다고 이를 면역세포화학적

연구에서 증명하였다.

Voss 등<sup>36)</sup>은 좀 더 새로운 심근세포 손상의 특수인자로 cardiac troponin T(cTnT)를 연구하였는데 개와 사람의 정상과 병적인 심장조직의 cTnT와 CK-MB의 분포를 조사하여 개의 경색범위 평가에 혈청 cTnT를 이용하였다. 정상결은 좌심실보다도 우심실에서 cTnT가 높았지만 CK-MB는 낮았다고 하였다. 개 심장에서 경색 크기는 혈청 cTnT 또는 CK-MB 농도와는 상관관계는 없었다고 한다. 사람과 개에서 관상동맥 폐색시 심근조직의 cytosolic cTnT와 myofibril cTnT는 감소하였지만 CK-MB와 myoglobin은 증가하였다고 한다. 에너지 산생 단백질 CK-MB와 myoglobin은 세포 손상후 과다 순환하는 것으로 생화학적 변화를 암시하였다. 구조성과 조절성 단백질 cTnT는 세포손상과 괴사후 손실 단백질을 대체하기 위한 기전은 가지고 있지않다고 하였다.

Williams 등<sup>37)</sup>은 심근증을 유발한 개의 좌심실 기능부전에서 CK-BB mRNA가 유의성있게 증가한다고 하였다(p<0.01).

이상과 같이 CK isoenzyme에는 3개의 band가 있는데 CK-MM은 골격근과 심근질환, CK-MB는 평활근 조직과 심근, CK-BB는 대뇌와 평활근조직 질환진단에 지표가 될 수 있다고 시사된다.

## 결 론

임상적으로 건강하다고 판단된 53마리의 진도견을 대상으로 정상 혈청 creatine kinase(CK) 활성치와 그 효소치를 조사하였다. 암개 29두의 CK 활성치의 평균치와 범위는 각각 24.1 IU/l와 7~91 IU/l이었고, 수개 24두의 CK 활성치와 평균치는 24.8 IU/l와 8~89 IU/l로 각각 나타났다. CK 활성치는 1세미만인 자견들이 1세이상인 성견들보다 높은 수치를 보였지만 통계적인 유의차는 인정되지 않았다. 전기영동법에서 혈청 CK에는 3개의 band(CK-MM, CK-BB 및 CK-MB)가 있는데 각 band의 백분비 평균은 다음과 같다. 1세미만인 자견의 암컷과 수컷의 CK-MM은 48.3%와 48.1%, CK-BB는 35.4%와 33.6%, CK-MB는 8.2%와 10.1%이었고 1세이상인 성견의 암컷과 수컷의 CK-MM은 46.2%와 46.1%, CK-BB는 36.2%와 37.6%, CK-MB는 10.5%와 9.5%로 각각 나타났다.

## 참 고 문 헌

1. Aktas M, Auguste D, Concordet D, Vinclair P,

- Lefebvre H, Toutain PL, Braun JP. Creatine kinase in dog plasma: preanalytical factors of variation, reference values and diagnostic significance. *Research in Veterinary Science* 1994; 56: 30-36.
2. Aktas M, Auguste D, Lefebvre HP, Toutain PL, Braun JP. Creatine kinase in the dog: a review. *Veterinary Research Communications* 1993; 17: 353-369.
3. Bowman DD, Frongillo MF, Johnston KB, Johnson RC. Signs, larval burdens, and serological responses of dogs experimentally infected with *Trichinella spiralis* Owen, 1835. *Folia Parasitologica* 1991; 38: 245-253.
4. DeFrancesco TC, Atkins CE, Keene BW. Myocardial infarction complicating management of congestive heart failure in a dog. *JAAHA* 1996; 32: 68-72.
5. Graeber GM, Cafferty PJ, Wolf RE, Cohen DJ, Zajtchuk R. Creatine kinase and lactate dehydrogenase in the muscles encountered during median sternotomy and in the myocardium of the cardiac chambers. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1985; 89: 700-705.
6. Grevel V, Opitz M, Steeb C, Skrodzki M. Myopathy due to potassium deficiency in eight cats and a dog. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift* 1993; 106: 20-26.
7. Isobe M, Nagai R, Yamaoki K, Nakaoka H, Takaku F, Yazaki Y. Quantification of myocardial infarct size after coronary reperfusion by serum cardiac myosin light chain II in conscious dogs. *Circulation Research* 1989; 65: 684-694.
8. Johnson RN, Neutze JM, Kerr AR, Gillain B. Serum myoglobin concentration as an index of myocardial damage after cardiac surgery. *International Journal of Cardiology* 1983; 4(1): 33-47.
9. Kaneko JJ. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 4th ed. Academic Press, Inc. 1989: p893.
10. Karlsberg RP, Friscia DA, Aronow WS, Sekhon SS. Deleterious influence of hypothyroidism on evolving myocardial infarction in conscious dogs. *Journal of Clinical Investigation* 1981; 67: 1024-1034.
11. Keller P. Enzyme activities in the dog: tissue analyses, plasma values, and intracellular distribution. *Am J Vet Res* 1981; 42: 575-582.
12. Kikuda Y, Onishi T. Creatine kinase and its isoenzyme in dogs. *JJVMA* 1987; 40: 26-30.
13. Kojima T, Hashimoto H, Tsukamoto H, Ito T, Ogawa K, Satake T. Time dependent conversion of creatine kinase MM isoforms in man. *Cardiovascular Research* 1987; 21: 433-438.
14. Lassen ED, Craig AM, Blythe LL. Effects of racing on hematologic and serum biochemical values in greyhounds. *JAVMA* 1986; 188: 1299-1303.
15. Lewis PF. Some toxicity thresholds for the clinical effects of common tiger snake(*Notechis scutatus*) en-

- venomation in the dog. *Australian Veterinary Journal* 1994; 71: 133-135.
16. Mitruka BM, Rawnsley HM. Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans. 2th ed. Masson Publishing, Inc. 1981: p198.
  17. Mogelson S, Davidson J, Sobel BE, Roberts R. The effect of hyperbaric oxygen on infarct size in the conscious animal. *European Journal of Cardiology* 1981; 12: 135-146.
  18. Oostenbroek RJ, Willems GM, Boumans ML, Soeters PB, Hermens WT. Liver damage as a potential source of error in the estimation of myocardial infarct size from plasma creatine kinase activity. *Cardiovascular Research* 1985; 19: 113-119.
  19. Panciera DL. Hypothyroidism in dogs:66 cases (1987-1992). *JAVMA* 1994; 204: 761-767.
  20. Prasad K, Bharadwaj B, Card RT. Effects of blood and crystalloid cardioplegia on cardiac function at organ and cellular levels during hypothermic cardiac arrest. *Angiology* 1988; 39: 23-33.
  21. Roman D, Billadello J, Gordon J, Grace A, Sobel B, Strauss A. Complete nucleotide sequence of dog heart creatine kinase mRNA: conservation of amino acid sequence within and among species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1985; 82: 8394-8398.
  22. Sharp NJ, Kornegay JN, Bartlett RJ, Hung WY, Dykstra MJ. Notexin-induced muscle injury in the dog. *Journal of the Neurological Sciences* 1993; 116: 73-81.
  23. Siegel RJ, Said JW, Shell WE, Corson G, Fishbein MC. Identification and localization of creatine kinase B and M in normal, ischemic and necrotic myocardium. An immunohistochemical study. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology* 1984; 16: 95-103.
  24. Simpson ST, Braund KG. Myotonic dystrophy-like disease in a dog. *JAVMA* 1985; 186: 495-498.
  25. Spinale FG, Carabello BA, Schulte BA, Crawford FA Jr. Wavefront myocyte injury and relationship to function in right ventricular ischemia. *American Journal of Physiology* 1990; 258: H292-304.
  26. Vaagenes P, Safar P, Diven W, Moosy J, Rao G, Cantadore R, Kelsey S. Brain enzyme levels in CSF after cardiac arrest and resuscitation in dogs: markers of damage and predictors of outcome. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1988; 8: 262-275.
  27. Valentine BA, Blue JT, Shelley SM, Cooper BJ. Increased serum alanine aminotransferase activity associated with muscle necrosis in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990; 4: 140-143.
  28. Valentine BA, Cooper BJ, de Lahunta A, O'Quinn R, Blue JT. Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinical studies. *Journal of the Neurological Sciences* 1988; 88: 69-81.
  29. Vatner SF, Heyndrickx GR, Fallon JT. Effects of brief periods of myocardial ischemia on regional myocardial function and creatine kinase release in conscious dogs and baboons. *Canadian Journal of Cardiology, Suppl A*. 1986: 19A-24A.
  30. Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, Apple FS. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 1995; 119: 799-806.
  31. Williams RE, Kass DA, Kawagoe Y, Pak P, Tunin RS, Shah R, Hwang A, Feldman AM. Endomyocardial gene expression during development of pacing tachycardia-induced heart failure in the dog. *Circulation Research* 1994; 75: 615-623.
  32. Wolf RE, Graeber GM, Burge JR, DeShong JL, MacDonald JL, Zajtchuk R. Evaluation of serum creatine kinase and lactate dehydrogenase in experimental myocardial infarction, atriectomies, and thoracotomies. *Annals of Thoracic Surgery* 1986; 41: 378-386.