

7日間の長期入院拘束が健常人の生化学検査結果に与える影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金丸, 光隆 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1358

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 81号	学位授与年月日	平成 2年 2月 9日
氏名	金丸光隆		
論文題目	7日間の長期入院拘束が健常人の生化学検査結果に与える影響		

論文の内容の要旨

臨床薬理第Ⅰ相試験の連続投与試験において健常被験者を長期間拘束し安静を保たせると、投与した薬剤によるとは考えられないGPTを主体とした肝機能検査結果の異常を観察することが多い。プラセボを服用させた被験者について過去の連続投与試験を検討したところ20例中6例に正常範囲を越えるGPT値の異常を認めた。また、あるキノロン系薬剤の拘束下7日間連続投与試験で観察した6例中5例の正常範囲を越えるGPT値上昇を同一薬剤の通常勤務下での再試験では認めなかった。これらの結果から、この肝機能検査結果の異常値出現は健常人を拘束下で安静を保たせ食事等の摂取に制限を加えないために生じた過剰カロリーに由来する肝臓への脂肪沈着に起因すると考えられた。この異常値出現機序の解析を目的として、健常被験者を7日間入院させ拘束安静を保たせる群(C群)と運動を負荷する群(E群)とに分け摂取カロリーと消費カロリーとを比較し肝機能検査結果に対する影響を観察した。

12名の健常被験者を、年齢・肥満度・GPT値・GOT/GPT比がかたよらないようにC群とE群とに均等に割り付けた。両群共に試験前日から入院させ、連日朝食前に臨床検査を実施し、8日目に退院させた。食事は同一内容として摂取カロリーがなるべく等しくなるように配慮した。被験者全員に体動を感知して消費カロリーを算出するカロリーカウンターを携帯させ、総消費カロリーと運動による消費カロリーとを計測した。

被験者の試験開始時の平均年齢・身長・体重は、C群が36.3才・166.7cm・62.8kg、E群が31.2才・171.5cm・62.8kgであった。終了時の体重はC群で1.0kg、E群で0.1kg増加していた。1日平均総消費カロリーは、C群が 1654.1 ± 19.6 kcal、E群が 2362.7 ± 79.1 kcalであった。運動による消費カロリーは、C群が 110.3 ± 18.3 kcal、E群が 706.1 ± 80.6 kcalであった。主食の米飯を300g摂取したとして摂取カロリーを概算すると平均2534 kcalであった。以下の統計学的検定にはF-TESTとDunnnettの多重比較とを用いた。

C群のGOT値は1日目(16.5 ± 1.8 KU)との比較で7日目(23.0 ± 6.3 KU)と8日目(24.7 ± 5.9 KU)とに有意差($P < 0.05$)を認めたがいずれも正常範囲内の変動であった。GPT値は1日目(13.3 ± 2.7 KU)との比較で7日目(26.0 ± 11.2 KU)と8日目(30.3 ± 12.2 KU)とに有意差($P < 0.01$)を認め、8日目には2例が正常値を越えていた(43, 46 KU)。GOT/GPT比については経時的な低下を認め、1日目(1.27 ± 0.23)との比較で6日目(1.00 ± 0.18 , $P < 0.05$)、7日目(0.94 ± 0.19 , $P < 0.01$)と8日目(0.86 ± 0.16 , $P < 0.01$)とに有意差を認めた。E群では、GOT値・GPT値・GOT/GPT比について特に変動を認めなかった。コリンエステラーゼ値はC群で5日目まで上昇、以後下降を示し、E群では終始低下傾向を示した。

肥満者、脂肪肝の患者ではGPT値の上昇とGOT/GPT比の下降・逆転が認められ、健常者に短期間の高カロリー食を与えるとトランスアミナーゼが上昇するとの報告もある。本試験のC群に認められた摂取カロリーの相対的過剰において生ずる異常はこれらの報告と一致する部分が多く、この異常は肝臓への脂肪沈着によって起こっている可能性が強い。この異常値と薬剤による肝障害との鑑別も重要であるが、このような異常値を出さないために摂取カロリーと消費カロリーとのバランスをとることが必要である。

論文審査の結果の要旨

臨床薬理第Ⅰ相試験の連続投与試験は健常被験者を対象として行なわれるものである。しかし、被験者を長期間拘束し安静を保たせると、投与した薬剤によるとは考えられないGPTを主体とした肝機能検査の異常を観察することが多く第Ⅰ相試験で問題とされていた。

そこで、申請者はこの現象の解明のために健常被験者を7日間入院させ拘束安静を保たせる群(C群)と運動を負荷する群(E群)とに分け摂取カロリーと消費カロリーとを比較し肝機能検査結果に対する影響を観察した。

そこで得られた結果は以下のごとくである。

- 1) 試験期間中の体重の変動は、C群では平均1.0kgの増加を示し、E群では0.1kgの増加にとどまった。
- 2) 一日当りの摂取カロリーは、約2,500kcal程度であり、消費総カロリーは、C群で 1.645 ± 19.6 kcal、E群で $2,364 \pm 79.1$ kcalであった。その中で運動による消費カロリーはC群で 110.3 ± 18.3 kcal、E群で 706.1 ± 80.6 kcalであった。
- 3) 両群のトランスアミナーゼの変動について、GOT値ではC群は1日目(16.5 ± 1.8 KU)との比較で7日目(23.0 ± 6.3 KU)と8日目(24.7 ± 5.9 KU)とに有意差($P < 0.05$)を認める上昇を観察したが正常範囲内の変動であった。GPT値は1日目(13.3 ± 2.7 KU)との比較で7日目(26.0 ± 11.2 KU)と8日目(30.3 ± 12.2 KU)とに有意差($P < 0.01$)を認める上昇が観察され、8日目には2例が正常値上限を越えていた。
GOT/GPT比については経日的に低下を認め、1日目(1.27 ± 0.23)との比較で6日目(1.00 ± 0.18 , $P < 0.05$)、7日目(0.94 ± 0.19 , $P < 0.01$)と8日目(0.86 ± 0.16 , $P < 0.01$)とに有意な低下を認めた。しかし、E群では、いずれの検査値でも特に変動を認めなかった。
- 4) コリンエステラーゼ値はC群で5日目まで上昇、以後下降を示し、E群では試験期間中低下傾向を示した。
- 5) 血清脂質はC群では、上昇傾向、E群では不変か低下傾向を示した。

申請者は、以上の結果から本試験のC群に認められたトランスアミナーゼを中心とした肝機能異常は摂取カロリーの相対的過剰において肝臓への脂肪沈着によって惹起された可能性を論じた。したがって、臨床薬理第Ⅰ相試験では、この異常値と薬剤による肝障害との鑑別が重要となるので、摂取カロリーと消費カロリーとのバランスをとることの必要性を示した。

以上の結果に対して、拘束のあり方などの実験条件、脂肪沈着の推定法、運動負荷の条件、検査値の評価のあり方、などが討論され、審査が行なわれた。その結果、本論文は、臨床薬理第Ⅰ相試験の実施条件を設定するのに重要なポイントを指摘したものとして評価され、全員一致でこの研究が学位授与にふさわしいものと判定した。

論文審査担当者

主査 教授 菅野 剛 史

副査 副学長 阪口 周 吉

副査 教授 藤井 喜一郎

副査 教授 市山 新

副査 助教授 金子 栄 蔵