

## 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

金丸 光隆\*<sup>1</sup> 長嶋 悟\*<sup>1</sup>  
植松 俊彦\*<sup>1</sup> 中島 光好\*<sup>1</sup>

(受付: 1988年11月7日)

### Influence of 7-day Hospitalization for Phase I Study on the Biochemical Laboratory Tests of Healthy Volunteers

Mitsutaka KANAMARU\*<sup>1</sup> Satoru NAGASHIMA\*<sup>1</sup> Toshihiko UEMATSU\*<sup>1</sup>  
and Mitsuyoshi NAKASHIMA\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Hamamatsu University of Medicine, 3600 Handa-cho,  
Hamamatsu 431-31, Japan

Influence of the imbalance between calorie intake and calorie consumption in an excess intake condition during 7-day hospitalization was studied in healthy male volunteers. Each member of one group (constrained state; n=6: group C) kept his calorie consumption, by exercise, to less than 200 kcal/day and each member of the other group (exercise; n=6: group E) kept it to more than 500 kcal/day. The results are summarized as follows:

(1) The mean body weight of group C increased from 57.5 kg on day 1 to 58.5 kg on day 8, while that of group E increased from 62.8 to 62.9 kg.

(2) The mean daily calorie intake was calculated to be about 2,500 kcal in both groups. On the other hand, the mean total calorie consumption was 1,654.1±19.6 kcal/day in group C and 2,362.7±79.1 kcal/day in group E. The mean calorie consumption attributable to exercise was 110.3±18.3 kcal/day and 706.1±80.6 kcal/day, respectively.

(3) Five subjects in group C showed the elevation of s-GOT value on day 8, but all values remained within the normal limits. The mean value of s-GOT in all subjects of group C showed a statistically significant increase on days 7 and 8 as compared with the value of day 1. The value of s-GPT of group C also elevated with time in a similar way and the values were out of the normal range in 2 out of 6 subjects on day 8. The ratio of GOT/GPT in group C decreased significantly after day 6. The values of these parameters in group E showed no significant changes.

(4) The value of ChE elevated until day 5, and decreased from day 6 in group C.

In group E the same parameter lowered throughout this trial.

(5) Some serum lipids showed an elevation in group C, and showed a decrease in group E.

These results indicate that healthy volunteers under a condition of excess calories may show abnormalities of liver function test due to lipid deposit in the liver. To prevent these occurrences, the control of calorie intake and moderate calorie consumption by exercise are recommended.

**Key words** : constrained state, healthy volunteer, excess calories, transaminase abnormalities

## 緒言

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しばしばある。われわれは、1985年から1987年にかけて実施した5日間以上の期間にわたる連続投与試験で、プラセボを服用した被験者について検討したところ、20例中6例に正常範囲を越えるGPT値の上昇を認めた(Fig. 1)。また、1988年2月に実施したキノロン系抗菌剤の7日間連続投与試験において6例中5例に正常値を越えるGPT値の上昇を認めたため、再度7日間の連続投与試験を通常勤務下で実施したところ1例に正常値範囲内の軽度GPT値上昇を認めたのみであった(Fig. 2)。われわれは、このような肝機能検査の異常値出現が、拘束下で安静を保ったための消費カロリーの減少と、摂取カロリーをコントロールしなかったことにより結果的に過剰カロリーとなって生じた可能性が強いと考えた。そこで、この現象の発生機序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と運動を負荷する群とに分け摂取カロリーと消費カロリーとを比較し臨床検査結果に対する影響を観察した。

## 方法

試験の主旨を説明し承諾を得た志願者にスクリーニング検査を行い12名の健常被験者を選択し対象とした。全被験者を年齢、肥満度、GPT値、GOT/GPT比(小さい値を上位とする)についてランクづけを行い、そのランクの和をもとめて上

位から拘束群(C群)と運動群(E群)とにおのおの6名ずつ均等に割り付けた。C群の年齢27~47歳(平均 $36.3 \pm 7.1$ 歳)、身長159.9~175.5cm(平均 $166.7 \pm 5.2$ cm)、体重47.1~67.8kg(平均 $57.5 \pm 6.9$ kg)であった。E群の年齢28~35歳(平均 $31.2 \pm 3.7$ 歳)、身長163.7~188.0cm(平均 $171.5 \pm 8.6$ cm)、体重52.9~70.5kg(平均 $62.8 \pm 7.0$ kg)であった。いずれの背景因子についても平均値の差の検定の結果C群とE群との間には有意差を認めなかった。

両群ともに試験前日夕方から入院させ、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。被験者全員に万歩計類似のカロリーカウンター(K.K.スズケン製Kenzi Calorie Counter)を携帯させ、運動によるカロリー消費を1日当りC群で200kcal以下、E群で500kcal以上になるようにさせた。

なお、本試験は1988年6月20~28日に医療法人社団新風会丸山病院(浜松市)で実施した。

## 結果

### 1. 体重の増加

試験終了時の体重をみると、C群は6名全員が試験開始時に比較して増加を示し、平均で1.0kg増え58.5kgになっていた。E群は増加をみたものと減少をみたものが半数ずつで、平均では0.1kgの増加の62.9kgを示した。

### 2. 消費カロリー

1日平均総消費カロリーは、C群が $1,654.1 \pm 19.6$  kcal、E群が $2,362.7 \pm 79.1$  kcalであった。運動による消費カロリーは、C群が $110.3 \pm 18.3$

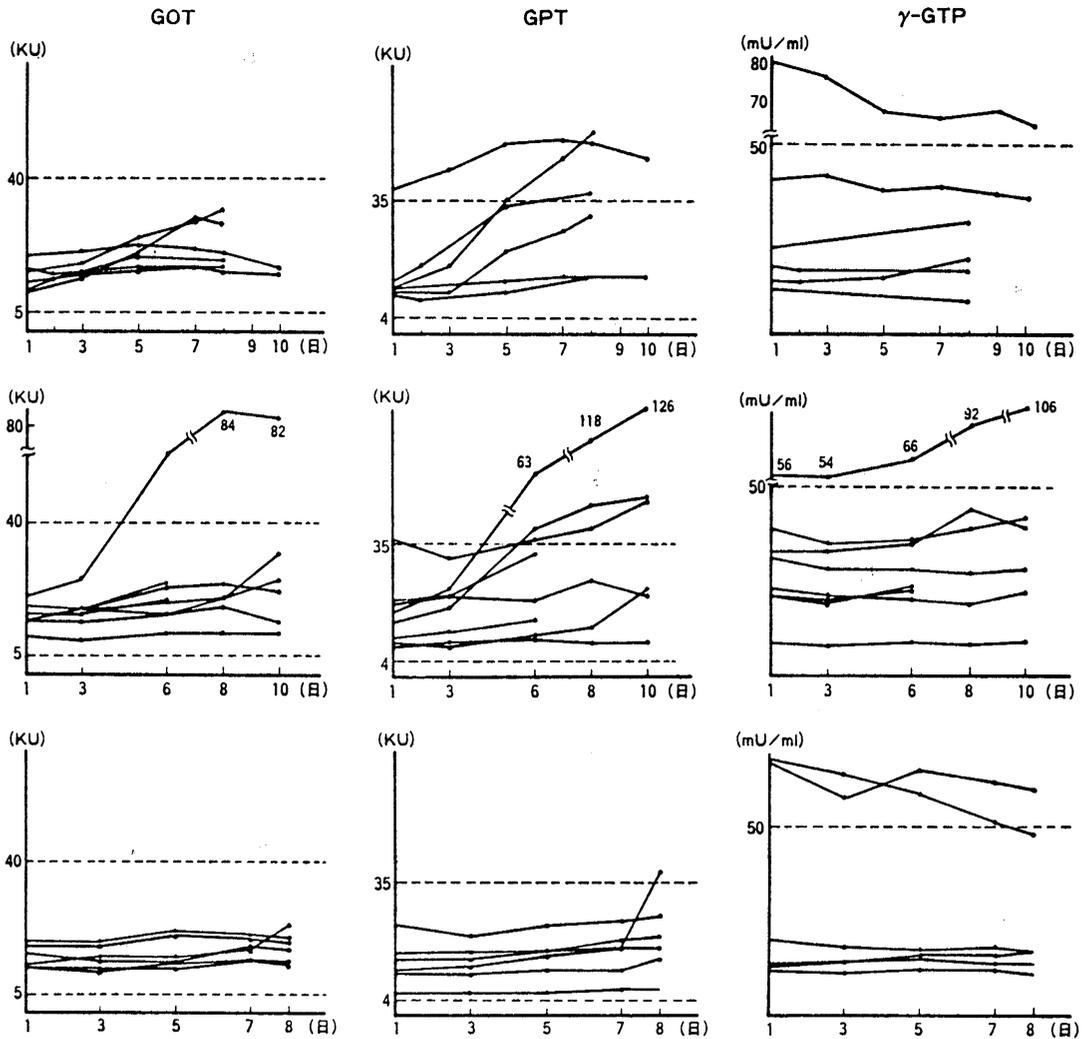


Fig. 1 プラセボ投与被験者にみられた GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP の異常 (20例中6例).

kcal, E群が  $706.1 \pm 80.6$  kcal であった.

### 3. 摂取カロリー

1, 4, 7日目の献立から, 主食の米飯を 300g ずつ摂食したとして1日当りの摂取カロリーを計算すると, 2,388, 2,456, 2,757 kcal で平均すると 2,534 kcal であった.

### 4. 臨床検査結果

検定は F-TEST で行い, 多重比較は Dunnett 法を用いて1日目のデータと比較した. C群の GOT 値は, 半数の被験者で6日目に, また8日目には 5例がいずれも正常範囲内の上昇を示したが, 1

日目 ( $16.5 \pm 1.8$  KU) との比較で7日目 ( $23.0 \pm 6.3$  KU) と8日目 ( $24.7 \pm 5.9$  KU) に有意差 ( $P < 0.01$ ) を認めた. GPT 値も GOT 値と同様の変化を示したが, 8日目の結果では2例が正常域を越えており (43, 46 KU), 1日目 ( $13.3 \pm 2.7$  KU) との比較で7日目 ( $26.0 \pm 11.2$  KU) と8日目 ( $30.3 \pm 12.2$  KU) とに有意差 ( $P < 0.01$ ) を認めた. GOT/GPT 比については経日的な低下を認め1日目 ( $1.27 \pm 0.23$ ) との比較で6日目 ( $1.00 \pm 0.18$ ,  $P < 0.05$ ), 7日目 ( $0.94 \pm 0.19$ ,  $P < 0.01$ ) と8日目 ( $0.86 \pm 0.16$ ,  $P < 0.01$ ) とに

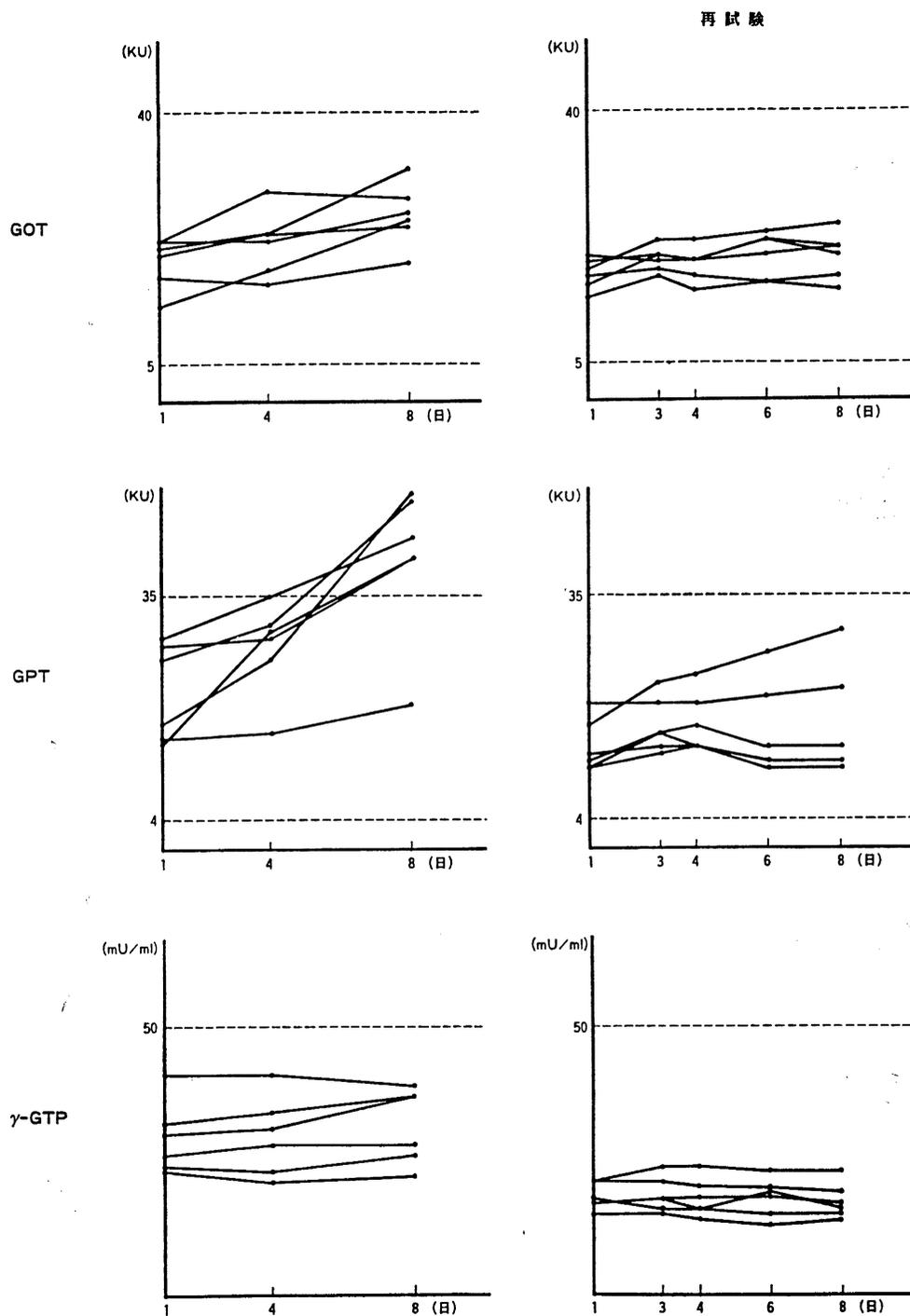


Fig. 2 キノロン系抗菌剤の7日間連投試験の GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP 値.

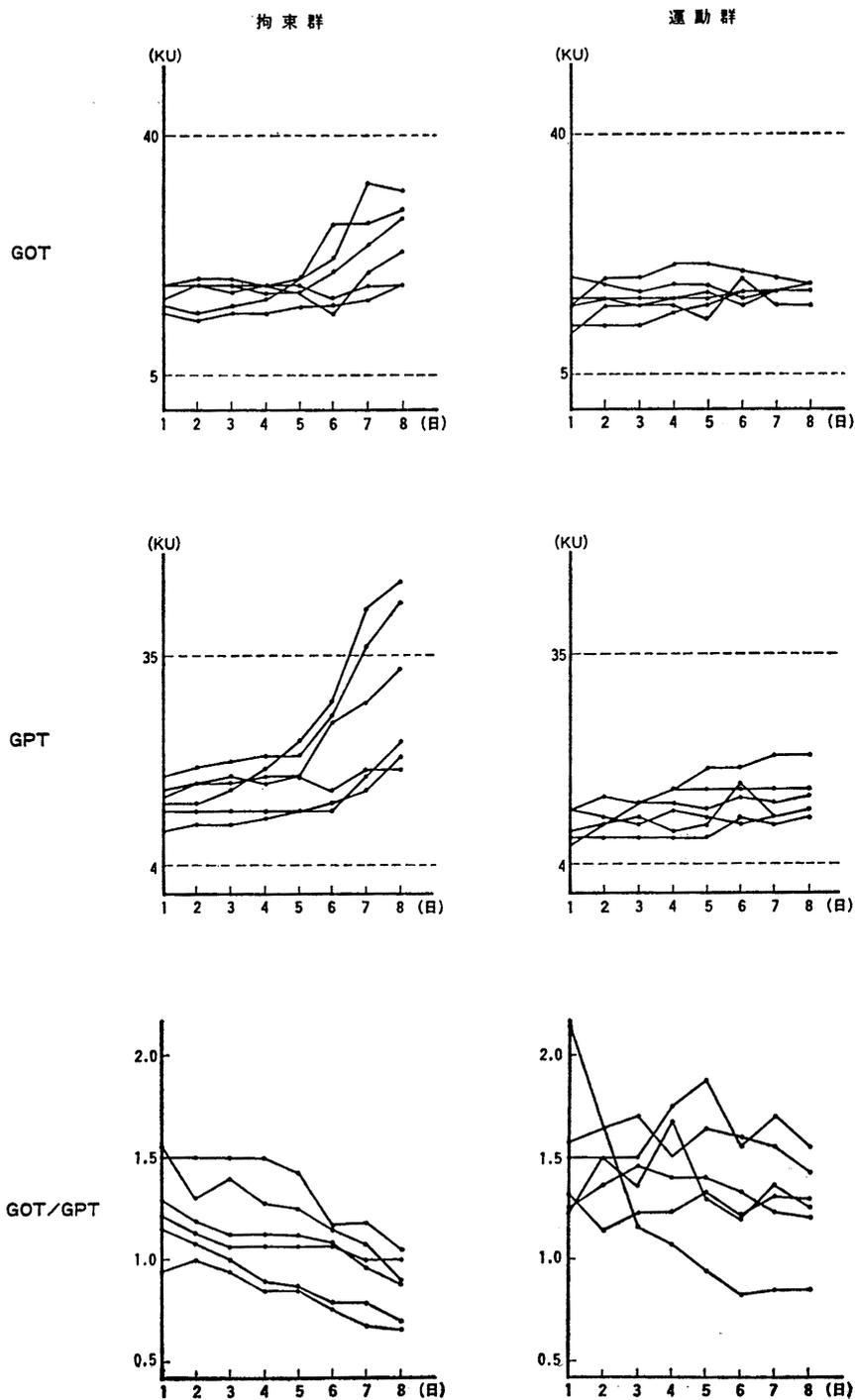


Fig. 3 拘束群と運動群の GOT, GPT, GOT/GPT 比.

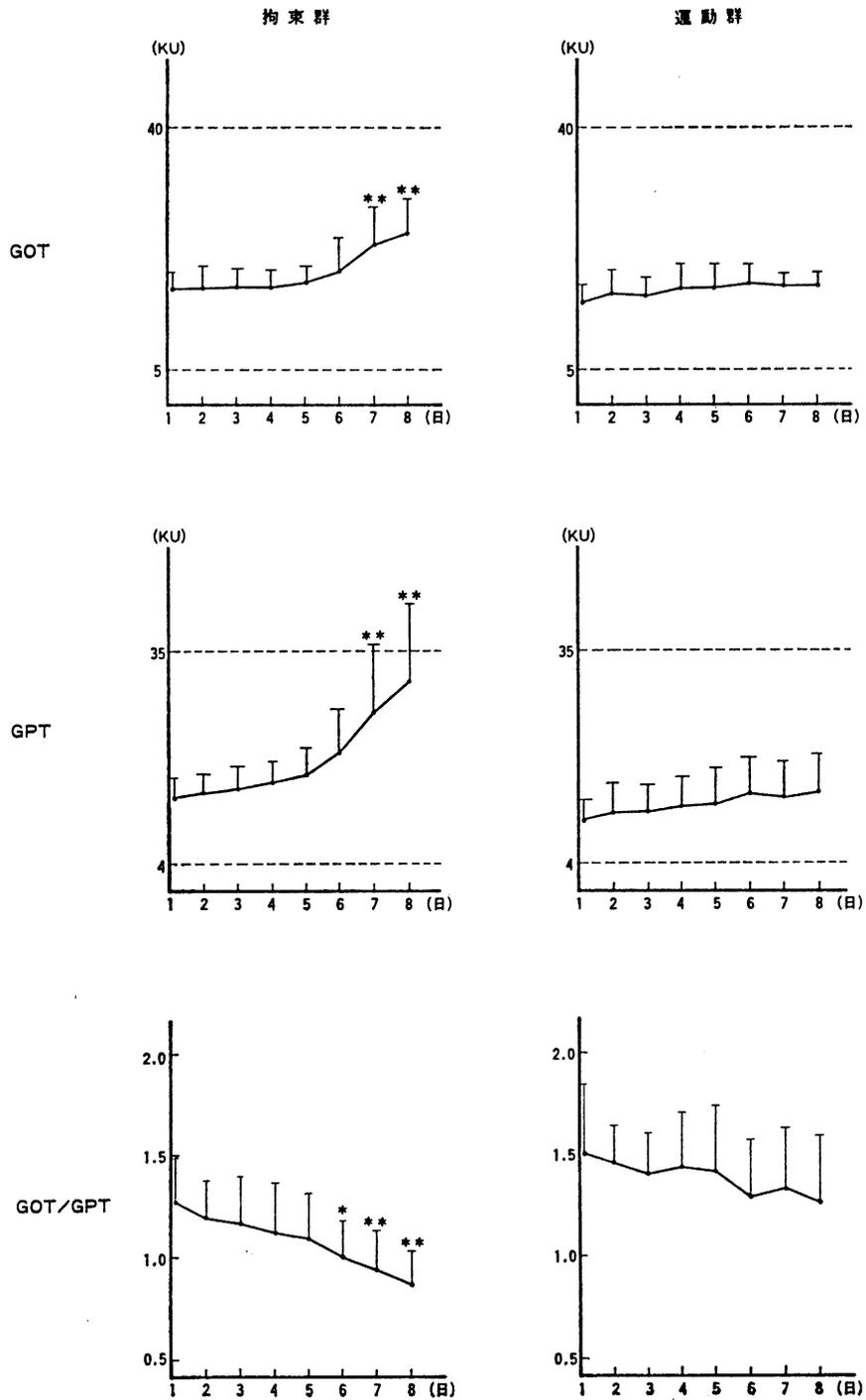


Fig. 4 拘束群と運動群の GOT, GPT, GOT/GPT 比.  
 Mean±S. D., \* P<0.05, \*\* P<0.01.

有意差を認めた。上昇した GOT 値と GPT 値は試験終了後 1 週間で 1 例を除いてほぼ試験開始時近くに回復していた。残りの 1 例もさらに 1 週間後には回復をみている (Fig. 3, 4)。

E 群では, GOT 値, GPT 値, GOT/GPT 比についてはとくに変動を認めなかった (Fig. 3, 4)。

$\gamma$ -GTP 値については, C 群では若干の上昇傾向を, E 群では低下傾向を認めるが有意差はない (Fig. 5, 6)。

CPK 値は C 群では低下傾向を, また E 群では明らかに運動による上昇を認めるがばらつきが大きく, 両群ともに有意差はなかった。

コリンエステラーゼ値は, C 群で 4・5 日目まで上昇を, 6 日目以後はかえって低下傾向を示していた (1 日目:  $0.957 \pm 0.104$ , 4 日目:  $1.013 \pm 0.122$ , 5 日目:  $0.995 \pm 0.111$ , 8 日目:  $0.927 \pm 0.108$   $\Delta$ pH)。E 群では終始低下傾向を認めた (1 日目:  $0.968 \pm 0.149$ , 8 日目:  $0.905 \pm 0.149$   $\Delta$ pH)。生データをそのまま処理した場合は有意差がみいだせないが 1 日目のデータに対する比を求めて検定すると, C 群の 4 日目が 1%, 2・3・5 日目が 5% の水準で有意な上昇を認め, E 群の 4 日目が 5%, 6・7・8 日目が 1% の水準で有意な低下を示していた (Fig. 5, 6)。

空腹時血糖値は, C 群で 1 日目 ( $93.8 \pm 3.8$  mg/dl) に比し 4 日目 ( $88.2 \pm 3.9$  mg/dl,  $P < 0.05$ ), 8 日目 ( $81.0 \pm 3.1$  mg/dl,  $P < 0.01$ ) は低下を示し, 同様に E 群でも 1 日目 ( $91.0 \pm 9.4$  mg/dl) に比して, 4 日目は有意差はなかったが ( $90.5 \pm 5.6$  mg/dl), 8 日目 ( $80.8 \pm 3.1$  mg/dl,  $P < 0.05$ ) は低下を認めた。総コレステロール値については, C 群では有意な変動は認めなかったが, E 群では 1 日目 ( $157.2 \pm 8.3$  mg/dl) に比して, 8 日目 ( $138.8 \pm 8.8$  mg/dl,  $P < 0.01$ ) は低下を示していた。トリグリセライド値は C 群は 1 日目 ( $100.0 \pm 19.5$  mg/dl) の値と比較すると 8 日目 ( $141.8 \pm 46.4$  mg/dl) の値は上昇を示し, E 群では 1 日目 ( $103.0 \pm 32.9$  mg/dl) と比べて 8 日目 ( $57.0 \pm 14.4$  mg/dl) は低下を示していたが有意差は認めなかった。リン脂質値については, C 群では有意な変動は認めなかったが, E 群では 1 日目 ( $192.8 \pm 8.1$  mg/dl) に

比して, 4 日目 ( $170.8 \pm 16.5$  mg/dl,  $P < 0.05$ ), 8 日目 ( $168.3 \pm 13.3$  mg/dl,  $P < 0.01$ ) と低下を認めている。ベータリポ蛋白値は C 群は 1 日目 ( $442.7 \pm 146.8$  mg/dl) の値と比較すると 8 日目 ( $511.2 \pm 168.1$  mg/dl) の値は上昇を示し, E 群では 1 日目 ( $383.3 \pm 100.4$  mg/dl) と比べて 8 日目 ( $305.2 \pm 82.9$  mg/dl) は低下を示していたが有意差はなかった。

以上に挙げた変動以外には, 血液生化学検査・末梢血液検査結果にとくに問題となるような変化を認めていない。

## 考 察

臨床薬理第 I 相試験において安全性の検討に関してしばしば出現するのが GOT・GPT 値の異常で代表される肝機能障害である。とくに連続投与試験で被験者を長時間拘束した場合に高頻度で観察されるが, 緒言でふれたようにプラセボ服薬群にも 30% 程度同様な肝機能障害が出現するため, この異常が薬剤によるものかどうかの判断が非常にむずかしい。

薬剤の投与とは関連しないが, 肥満者が高率に肝障害を合併すると報告は多く<sup>1-5)</sup>, また過栄養による脂肪肝の患者における肝障害もこれに類似した異常を示すといわれる<sup>6,7)</sup>。すなわち, GPT を主体とする軽度のトランスアミナーゼの上昇と GOT/GPT 比の下降・逆転を指摘する報告が多い。健常者においても短期間の高カロリー一食により体重が増すとトランスアミナーゼ値が上昇するという報告もある<sup>8)</sup>。一方, 肥満者・高脂血症患者に高コリンエステラーゼ血症と肝脂肪化との相関を認めるとも報告されている<sup>9,10)</sup>。被験者に安静を保たせて消費カロリーを減少させ, 相対的に摂取カロリー過剰の状態にして生ずる異常はこれらの報告と一致する部分が多く, 臨床薬理第 I 相試験のとくに連続投与試験において観察される肝機能異常の多くが肝臓への脂肪沈着によって起こっている可能性が強い。

今回の試験中に摂取した 1 日当りのカロリーを 2,500~2,600 kcal と仮定すると, E 群の平均体重が試験中にほとんど変化しておらず, 摂取カロ

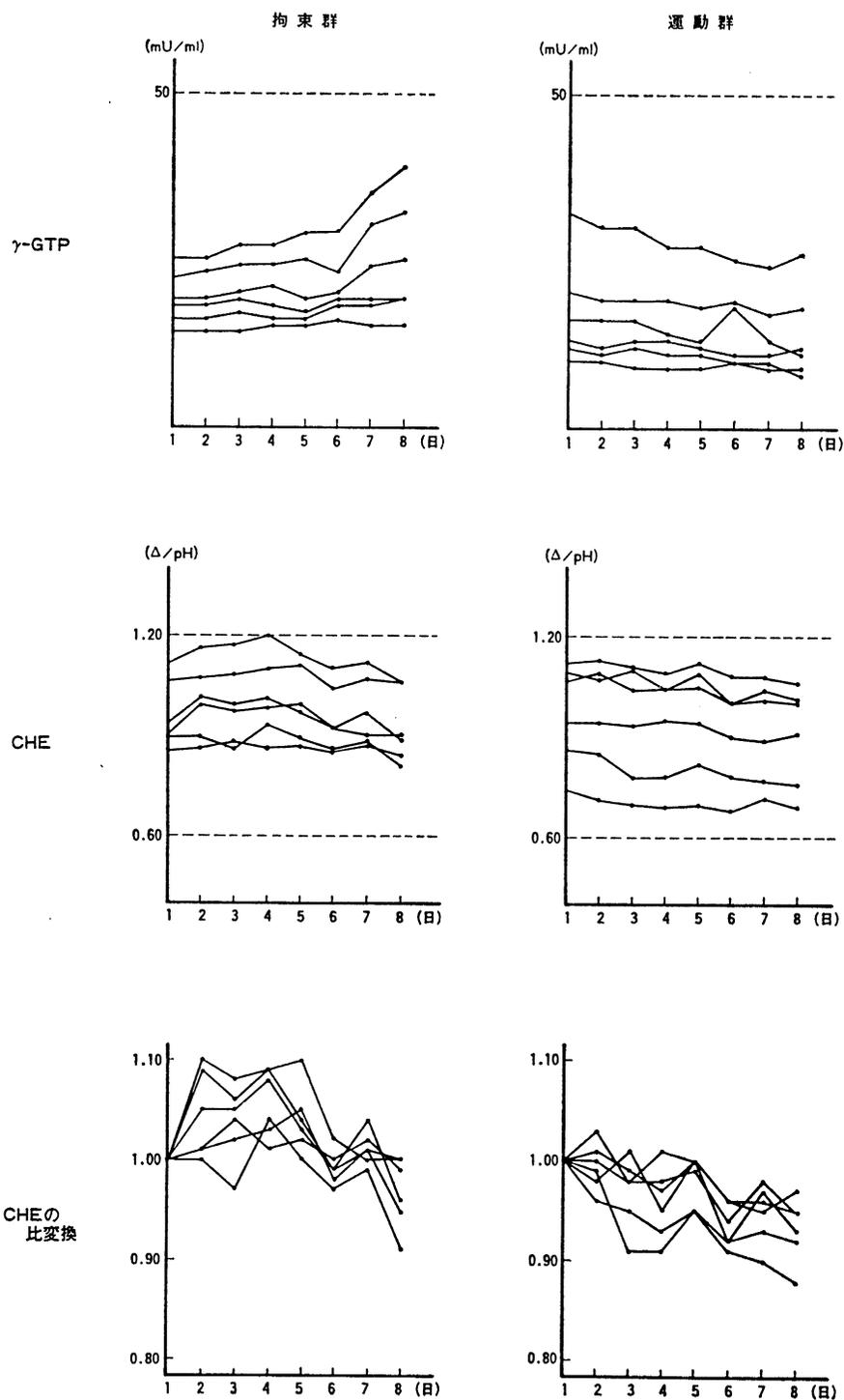


Fig. 5 拘束群と運動群の  $\gamma$ -GTP, CHE, CHE の比変換.

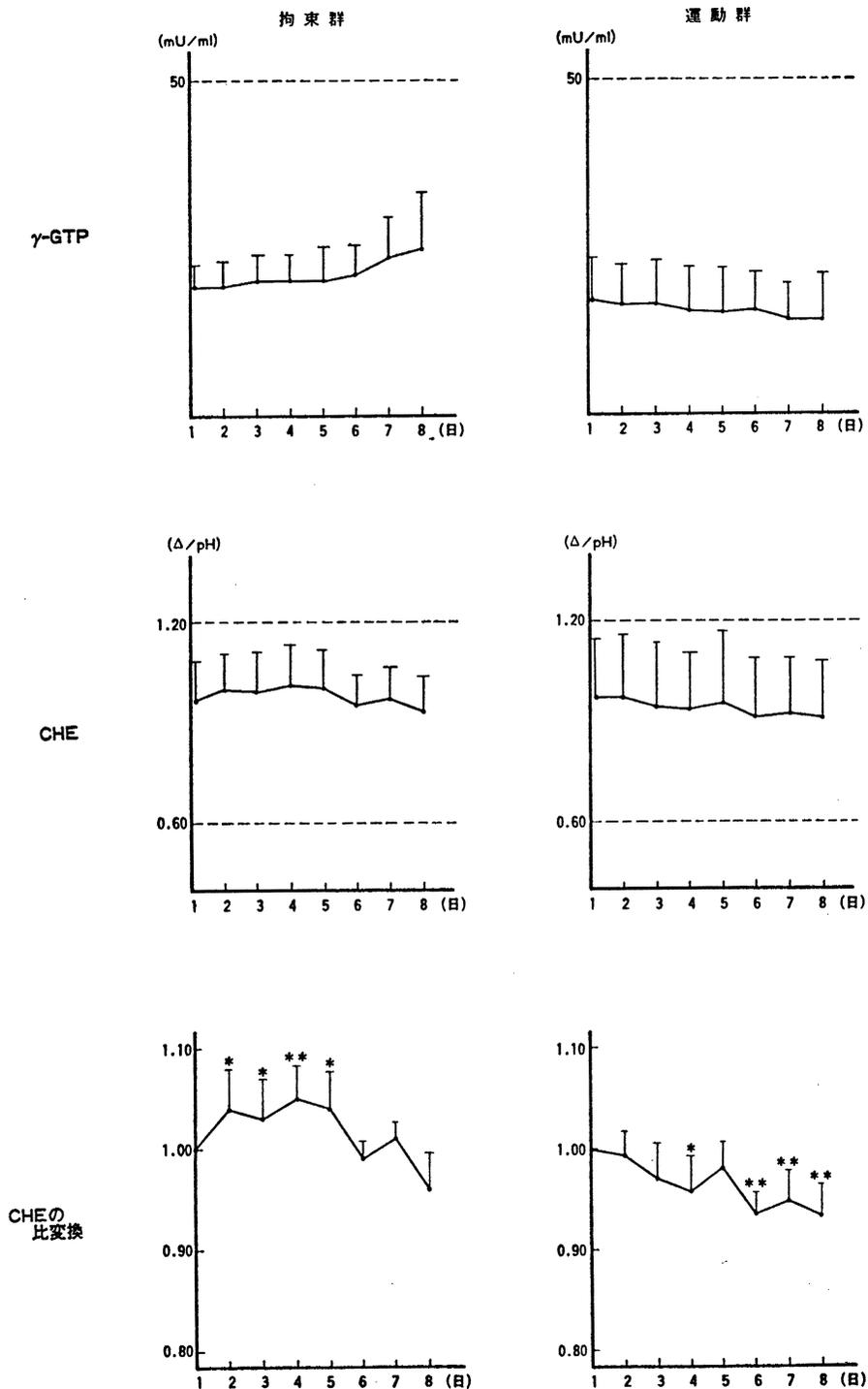


Fig. 6 拘束群と運動群の  $\gamma$ -GTP, CHE, CHE の比変換.  
 Mean  $\pm$  S. D., \* P < 0.05, \*\* P < 0.01.

リーと消費カロリーの出納はほぼバランスがとれていたものと考えられる。E群カロリーカウンターによる消費カロリーが1日当りおよそ2,400 kcalであったことからカロリーカウンターで捕えられないカロリー消費や誤差が約10%あるものと考えられる。これをC群にあてはめて、C群の1日当り消費カロリーを1,654 kcalの10%増しの約1,800 kcalと見積もると1日当り700~800 kcalのカロリー過剰となる。7日間の総過剰カロリーは4,900~5,600 kcalに達し、全カロリーが脂肪に転換されて体内に蓄積されたとすればおよそ0.5~0.6 kgの体重増にむすびつくことになる。実際の平均体重増加が1.0 kgであったことから実際の摂取カロリーが、飲み物や間食分でもっと多かった可能性もあるがいずれにしてもかなりの量の脂肪蓄積が生じたことが想像される。また、諸検査結果の異常が6日目ごろから明らかになったことから考えると、過剰カロリーが5日分の3,500~4,000 kcalに達するあたりが異常値を示す臨界点であると思われる。

C群で認められたトランスアミナーゼ値の上昇は、肥満者や脂肪肝患者についての報告に類似した変動を示し、正常値内のGOT値の軽度上昇とそれに優るGPT値の上昇、およびその結果としてのGOT/GPT比の低下としてまとめることができよう。高度の肥満や過栄養性脂肪肝では $\gamma$ -GTP値の上昇も認められる<sup>9)</sup>が今回の試験では $\gamma$ -GTP値の上昇は明らかではなく、 $\gamma$ -GTP値が薬剤に起因する肝機能障害との鑑別に参考となるパラメータと思われる。

CPK値のC群での低下傾向とE群での上昇傾向は運動量を反映する筋肉由来の変動であると考えられ、運動を负荷した場合に薬剤のCPK値に対する影響が評価できないことを示している。

高コリンエステラーゼ血症と肝脂肪化との相関があるとすればC群の途中まで認められたコリンエステラーゼ値の上昇は肝脂肪化との関連が疑われ、E群で認められた低下傾向は逆に肝脱脂肪化を示す可能性がある。

C, E両群で観察された空腹時血糖の低下についての臨床的意義はよくわからない。血清中の脂

質の動きは、全体とすればC群で不変もしくは上昇傾向であり、E群では不変もしくは低下傾向としてまとめることができる。この結果についても、C群での体内脂肪蓄積とE群での脂肪分解傾向で説明可能と思われる。

以上の結果から、健常被験者に安静を保たせて消費カロリーを減少させ、摂取カロリー過剰の状態を長期間続けると、肝臓への脂肪沈着に由来すると考えられるGPT優位のトランスアミナーゼ値の異常をきたすといえる。この異常値出現の予測パラメータとしては、GOT/GPT比の低下とコリンエステラーゼ値の上昇が有用であり、血清脂質の上昇も参考になる。しかし、いったん出現した異常値と投与した薬剤との関連は、 $\gamma$ -GTP値が参考になる場合もあるが完全に否定することは不可能である。そこで、このような薬剤と関連しない異常値をださない工夫が必要となる。ひとつの解決策としては、被験者の選択において脂肪肝の存在が疑われる者を選避することである。すなわち、GPT値が高い者、GOT/GPT比の小さい者（とくに1.0以下で逆転現象が認められる者）、コリンエステラーゼ値の高い者、高脂血症を伴う者などを長時間の連続投与試験に被験者として採用するのを避けるのが望ましい。次に、試験中の摂取カロリーと消費カロリーとのバランスを崩さない配慮が必要となる。すなわち、過剰カロリーが過大にならないような食事内容の工夫をはじめとする摂取カロリーのコントロールや、消費カロリーの減少を防止するための適度の運動負荷によるカロリー出納の均衡が異常値出現の予防策となる。たとえば、7日間の連続投与試験の場合、過剰カロリーの臨界値を3,500 kcalとして1日当りの許容過剰カロリーが500 kcalとなり、1日当り基礎代謝量が1,500 kcalと仮定して、1日当りの摂取カロリーを2,500 kcalとすれば500 kcal以上のカロリーを運動によって消費すればよいことになり、また摂取カロリーを少なくコントロールしてやることにより運動負荷を減らすことが可能である。本試験実施後の第I相試験の長期連続投与試験では被験者にカロリーカウンターを携行させ、500 kcal以上の運動によるカロリー消費の

協力を得ているが、6名ずつの3試験を経験して問題になるような異常値を認めていない。

### 結 語

健常男子被験者 12 名を、年齢・肥満度・GPT 値・GOT/GPT 比とを考慮して拘束群 (C 群) と運動群 (E 群) との 2 群に均等に割り付け、運動によるカロリー消費を C 群で 200 kcal 以下、E 群で 500 kcal 以上になるようにして 7 日間観察し次の結果を得た。

1) 試験開始時の体重と終了時の 6 名ずつの平均体重が C 群では 57.5 kg から 58.5 kg へ 1.0 kg 増加したのに対し、E 群では 62.8 kg から 62.9 kg へ 0.1 kg のみの増加であった。

2) 1 日当りの摂取カロリーは約 2,500 kcal 程度であり、1 日当りの総消費カロリーは平均で C 群が  $1,654.1 \pm 19.6$  kcal, E 群が  $2,362.7 \pm 79.1$  kcal であった。1 日当りの運動による消費カロリーは平均で C 群が  $110.3 \pm 18.3$  kcal, E 群が  $706.1 \pm 80.6$  kcal であった。

3) C 群の GOT 値が 6 例のうち半数の被験者で 6 日目に、8 日目には 5 例が正常範囲内の上昇を示し、平均値では 1 日目と比較して 7・8 日目に有意な上昇を認めた。GPT 値も同様の変化を示したが、8 日目には 2 例が正常範囲を越える異常値を示した。GOT/GPT 比は平均値で 6 日目以後有意な低下を示した。E 群の GOT 値・GPT 値には異常を認めなかった。

4) コリンエステラーゼ値が C 群で 1 日目と比較して 5 日目まで上昇し、以後は低下傾向を示した。E 群では終始低下傾向を認めた。

5) 血清脂質は C 群で不変または上昇傾向、E 群で不変または低下傾向を示した。

以上の結果から次の結論を得た。健常者を長期間拘束し安静を保たせると消費カロリーが減少

し、摂取カロリーとのバランスが崩れ過剰カロリーが蓄積する。これが肝臓への脂肪沈着をきたし肝機能検査異常を示すことが明らかになった。この異常値出現の予防のためには、摂取カロリーと消費カロリーのバランスをとることが重要であり、拘束下での摂取カロリーのコントロールや適度の運動負荷が有効であると考えられる。

本論文の要旨は第 9 回日本臨床薬理学会において発表した。

### 文 献

- 1) Zelman, S.: The liver in obesity. Arch. Int. Med., 90: 141-156 (1952).
- 2) Westwater, J.O., Fainer, D.: Liver impairment in the obese. Gastroenterology, 34: 686-693 (1958).
- 3) Rozental, P., Biava, C., Spencer, H. et al.: Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. Am. J. Dig. Dis., 12: 198-208 (1967).
- 4) 吉次通泰, 岩瀬 透, 佐々隆之: 肥満・高脂血症・耐糖能異常が生化学的肝機能検査に及ぼす影響. 日消誌, 75: 1960-1970 (1978).
- 5) 吉次通泰, 前原 操, 菅谷 仁ほか: 肥満者の肝障害に関する臨床病理学的研究. 日消誌, 79: 223-230 (1982).
- 6) 関谷千尋: 過栄養性脂肪肝の病態に関する研究. 肝臓, 25: 1023-1031 (1984).
- 7) 大久保昭行: 健康肥満者の血清トランスアミナーゼ値の上昇と過栄養性脂肪肝患者の値との差異. 肝臓, 27: 1526-1530 (1986).
- 8) Porikos, K.P. and Van. Itallie, T.B.: Diet induced changes in serum transaminase and triglyceride levels in healthy adult men. Am. J. Med., 75: 624-630 (1983).
- 9) 柴田久雄, 外山久太郎, 熊田博子ほか: 高コリンエステラーゼ血症を呈した症例. 肝臓, 16: 423-430 (1975).
- 10) 柴田久雄, 外山久太郎, 渡辺恵幸ほか: 高コリンエステラーゼ血症を呈した症例. その 2) 肝脂肪化診断上の意義. 肝臓, 17: 755-762 (1976).