

## 第9回 日本臨床薬理学会 1988年11月11~12日 日本都市センター

## 長期拘束が健常人の生化学検査結果に与える影響 —安静群と運動負荷群との比較—

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>

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 を主体とした生化学検査結果の異常を観察することが多い。われわれは、1985年から1987年にかけて実施した5日間以上の期間の連続投与試験で、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 の上昇を認めた。そこでこの異常値出現機序の解析を目的として健常被験者を拘束し、安静を保たせる群 (R群) と運動を負荷する群 (E群) とに分けて観察した。

**方法:** 12名の健常被験者を、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、そのランクの和を求めて上位からR群とE群との両群に均等に割り付けた。両群とも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。

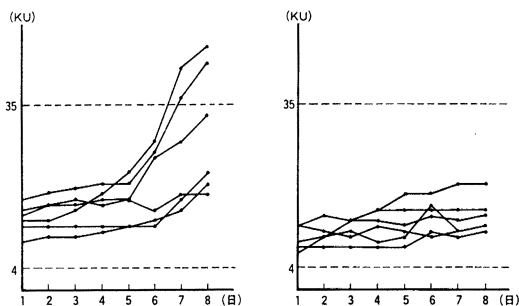


Fig. 安静群と運動群とにおける GPT 値の変動.

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。

試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 Kenz Calorie Counter) を携帯させ運動によるカロリー消費を1日当りR群で200 kcal 以下、E群で500 kcal 以上になるようにさせた。

**結果:** 被験者の試験開始時の平均年齢・身長・体重はR群が36.3歳・166.7cm・57.5kg, E群が31.2歳・171.5cm・62.8kgであった。終了時体重はR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、R群が1,654.1±19.6 kcal, E群が2,362.7±79.1 kcalであった。運動による消費カロリーは、R群が110.3±18.3 kcal, E群が706.1±80.6 kcalであった。一方、摂取カロリーは主食の米飯を一食当り300gずつ摂取したとすると1日当り平均2,534 kcalであった。

R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。F-TEST および多重比較により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=0.01)を認めた。GPT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), 多重比較で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)を認めた。GOT/GPT比については経日的な低下を認め、

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

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 ( $0.86 \pm 0.16$ ) とに有意差を認めた。

E群では, GOT 値, GPT 値, GOT/GPT 比についてとくに変動を認めなかった。

**考察:** 肥満者が高率に肝障害を合併するとの報告は多く<sup>1,2)</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>3,4)</sup>。すなわち, GPT を主体としたトランスアミナーゼの上昇と GOT/GPT 比の下降・逆転が指摘されている。また, 健常者においても短期間の高カロリー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>5)</sup>。本試験の安静群にみられた, 摂取カロリーの相対的過剰の状態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。このような投与薬剤と関連しない異常値を発現させないためには, E群に行ったように適当な運動負荷を課すのが有効であると考えられるが, 際には CPK

値は筋肉由来の上昇を示すことがあり薬剤の影響を評価できない難点がある。また, 長期間にわたる連続投与試験には, GPT の高めのものや GOT/GPT 比の小さいものは, 潜在的脂肪肝の可能性があり異常値を出しやすいと思われ, できるだけ被験者としての採用をひかえるのが無難である。

#### 文 献

- 1) 吉次通泰ほか: 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).
- 2) 吉次通泰ほか: 肥満者の肝障害に関する臨床薬理学的研究. 日消誌, **79**: 223-230 (1982).
- 3) 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).
- 4) 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).
- 5) 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).