健常成人男子の血清 GPT 上昇に関する検討
—GOT/GPT および肥満度との関連性—

丸山一伸*1 瀬戸米蔵*1 岡知正*1
四宮雅子*1 望月則子*1 淡田修久*2

健常者を対象とした臨床第一相試験において、長期拘束をしばしば肝機能系関連酵素の異常を観察することがある。この項目のうちよく顕著に上昇するのは血清 GPT で、プラセボ投与時においても異常が見られる。そのため、スクリーニング検査の段階で GPT の上昇しやすい被験者を選別できれば、より正確な判断を下しやすいと考えられる。近年、この GPT 上昇と拘束前の GOT/GPT 比の逆転および肥満度との関連性が示唆されており、GOT/GPT 比逆転者または肥満者において GPT が上昇しやすいとされている。そこで今回、拘束前の GOT/GPT 比および肥満度と長期拘束度の GPT 上昇率との関連性を検討した。

方法：大阪臨床薬理研究所で実施された臨床第一相試験参加者のうちからプラセボを連続投与された健常成人男子 77 例 (22.3 ± 2.2 歳) を対象とした。なお、スクリーニング検査時の肥満度が 80～120% の範囲内の者を試験参加者として採用している。各被験者の血清 GOT および GPT の測定は、プラセボ投与前の投与後 4 日、8 日および 12 日目に実施した。投与前 GOT/GPT 比 (O/P) と 8～12 日拘束後の GPT 上昇率および絶対増加量との相関性、さらに投与前肥満度と 8～12 日拘束後の GPT 上昇率および O/P との相関性を求めた。

結果：1)プラセボ投与前の GOT および GPT の平均値は 12.6 IU/L (8～25)，9.0 IU/L (2～31) であった。O/P はプラセボ投与前の平均値 1.8 (0.5～6.5) から、4，8，12 日にはそれぞれ 1.7 (77 例)，1.5 (74 例)，1.5 (51 例) となり、特に時には低下した。これは GPT の上昇によるものである。投与前 O/P と投与後 (8 または 12 日目) の GPT 上昇率および絶対増加量との相関性は、おのおの相関係数 r = 0.17 および 0.10 となり、わめて低いものであった。2)プラセボ投与前の肥満度は 82.2% (78.8～119.7%) であった。この肥満度と GPT 上昇率および O/P (投与後 8 と 12 日目) との相関性もまたのr = 0.24 および 0.31, 0.21 と低いものであった。

考察：臨床第一相試験における長期拘束試験で、薬剤に起因した異常とは考えにくい血清 GPT の上昇をしばしば観察することがある。一方、プラセボ投与時においても同様の GPT 上昇が見られる。近年、この GPT 上昇と GOT/GPT 比および肥満度、過栄養等の関連性が示唆されている1,2)、GOT/GPT 比逆転者や肥満者で GPT が上昇しやすいとされている。そこで、プラセボ連続投与を受けた被験者を対象に GOT/GPT 比および肥満度を算出して GPT 上昇との関連性を検討した。その結果、投与前 GOT/GPT 比および肥満度と GPT 上昇との関連性はいずれも相関係数が 0.3 以下と低く、ほとんど認められなかった。これは事前のスクリーニング検査において GPT の上昇をきたしやすい被験者を選別することが事実上不可能であることを示唆するものと思われた。ま

*1 大阪臨床薬理研究所
〒565 吹田市春日 4-12-11
*2 大阪大学医学部第三内科
た、GOT/GPT 比が逆転し、かつ肥満度 100% 以上の被験者は 77 例中 3 例（3.9%）にすぎず、肥満度 100% 以上の被験者の出現頻度は O<P 群と O≦P 群の両群間で有意ではない。また、この 3 例の GPT は 27→39 IU/l, 29→26 IU/l, 31→26 IU/l の変動であった。1 例は軽度正常範囲を逸脱しているが、他の 2 例は低下し、一定の傾向を認めなかった。過去の報告との違いは、小林ら13 も中高年層を対象としたのに対し、今回の対象は若干層であり、対象者の違いを反映している可能性も考えられる。すなわち、中高年層では GOT, GPT の絶対値が高く、肥満度も平均で 100% 以上を示している。一方、若年層では肥満度の平均が 90% であり、また GOT/GPT 比が 1 以下の逆転者の肥満度も 97.7% (85.9～119.7; 13 例) で 100% 未満であった。また、常習飲酒者が GPT の上昇をきたしやすいとされているが、今回の対象者は r-GPT が約 15 U/l で、飯酒による影響はほとんど考慮する必要がないものと思われた。

結論：スクリーニング検査時の肥満度が 80～120% の範囲内にある被験者を対象としたとき、拘束前の GOT/GPT 比と長期拘束下における GPT 上昇との関連性は認められず、また肥満度と GPT 上昇および GOT/GPT 比との相関性も低く、事前検査値からあらかじめ GPT 上昇をきたしやすい被験者を予測、選別することは困難である。

文献