

フェノフィブラートによる肝機能検査値上昇の危険因子に関する研究

早川 達,^{*,a,c} 林 明美,^a 宮川舞子,^a 下山光一,^a
関谷 繁,^a 関口雅友,^b 猪爪信夫^c

**Studies on the Risk Factors for Fenofibrate-induced Elevation
of Liver Function Tests**

Toru HAYAKAWA^{*,a,c} Akemi HAYASHI,^a Maiko MIYAKAWA,^a Koichi SHIMOYAMA,^a
Shigeru SEKIYA,^a Masatomo SEKIGUCHI,^b and Nobuo INOTSUME^c

*Department of Pharmacy^a and Department of Internal Medicine,^b Sapporo Kosei Hospital, Higashi-8,
Kita-3, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0033, Japan and Department of Pharmacology
and Therapeutics, Hokkaido College of Pharmacy,^c 7-1 Katsuraoka-cho,
Otaru, Hokkaido 047-0264, Japan*

(Received September 13, 2001; Accepted November 19, 2001)

We evaluated risk factors for elevation of liver function test values after administration of fenofibrate to 45 hyperlipidemic patients. The effects of 23 factors of physical examinations, clinical laboratory test values, and the background of the patients on the elevation of liver function test values were analyzed by the logistic regression method. The increase of the values of liver function tests was found to be correlated with BMI, serum levels of triglycerides, and ALP before therapy, especially sex, serum γ -GTP level before therapy and reduced serum triglyceride levels. These results suggest that caution must be exercised to avoid liver dysfunction in patients treated with fenofibrate.

Key words—fenofibrate; liver function tests; hyperlipidemia; risk factor

緒 言

フェノフィブラートは血清トリグリセリド低下作用とともに血清総コレステロール及び低比重リポタンパクーコレステロール (LDL-C) 低下作用, 高比重リポタンパクーコレステロール (HDL-C) 増加作用を持つフィブラート系高脂血症用薬である。¹⁾ フェノフィブラートは 35—48% と高い血清トリグリセリド低下作用を持つため,^{2,3)} IIb 型及び IV 型を中心に広く用いられている。しかしながら, フェノフィブラート投与により血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び血清 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) などの肝機能検査値上昇が 20—27% と高率に報告されており,^{3,4)} 投与中止に至る症例も少なくない。肝機能検査値上昇への関連因子を明らかにすることは, フェ

ノフィブラート治療や副作用発現防止対策への有用な情報になると考えられる。

本研究では, 患者の背景因子 19 項目と薬物治療に関連した 4 項目の合計 23 項目を選び, 多変量解析 (多重ロジスティック回帰分析) を用いて各因子の肝機能検査値上昇に対するリスクを検討した。

対象及び方法

対象は札幌厚生病院内科外来を受診し, 高脂血症と診断されフェノフィブラート投与を受けた患者のうち, 血清トランスアミナーゼが正常値上限の 2 倍を超える患者及び肝臓疾患治療薬の投与を受けている患者を除いた 45 例 (男性 31 例, 女性 14 例) である。被験患者には本研究の目的を説明し, 口頭にて同意を得た。

フェノフィブラート投与後に AST, ALT, γ -GTP, 血清乳酸脱水素酵素 (LDH) 及び血清アルカリフォスファターゼ (ALP) のいずれか 1 項目以上が正常値上限を上回るか, 又はフェノフィブラート投与前に異常値を示している場合には投与後

^{a)}札幌厚生病院薬局, ^{b)}札幌厚生病院内科, ^{c)}北海道薬科大学薬物治療学研究室
e-mail: hayakawa@hokuyakudai.ac.jp

Table 1. Analysis of Demographic Data

	Abnormal (n=14)	Normal (n=31)	Statistical results
Sex (male/female)	6/8	24/7	$p=0.023$
Age (years)	59.1±9.1	59.3±12.6	NS
BMI (kg/m ²)	23.9±2.0	25.9±2.6	$p=0.015$
WHO classification			NS
Iib	9	16	
IV	5	14	
V	0	1	
Complication			NS
Diabetes mellitus	5	17	
Hyperuricemia	1	9	
Hypertension	8	9	
Liver disease	5	5	
Heart disease	4	5	
Gastrointestinal disease	0	1	
Smoker (yes/no)	4/10	13/18	NS
Alcohol (yes/no)	8/6	20/11	NS

Values are expressed as means±S.E. NS: not significant.

の臨床検査値が投与前値より10%以上増加を示した症例を異常群とし、いずれにもあてはまらない症例を正常群とした。異常群、正常群それぞれについて23項目の検討項目を調査した。

検討項目は患者の背景因子として、性、年齢、Body Mass Index (BMI)、高脂血症の世界保健機構 (WHO) 分類、合併症、喫煙、飲酒、フェノフィブラート投与前の各臨床検査値として血清総コレステロール、血清トリグリセリド、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、血清総ビリルビン、血清総タンパク、血清アルブミン、尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン、薬物治療に関連した因子として、高脂血症薬物治療歴、フェノフィブラート投与量、血清総コレステロール低下率、血清トリグリセリド低下率として解析した。

臨床検査値は本院臨床検査部にて、血清総コレステロール、血清トリグリセリドはオキシダーゼ法、AST、ALT、ALPはJapanese Society of Clinical Chemistry (JSCC) 標準化対応法、 γ -GTPはJSCC/International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) 標準化対応法、LDHはWroblewski-Ladue法、血清総ビリルビン、血清クレアチニンは酵素法、血清総タンパクはビューレット法、血清アルブミンはBCG法、BUNはアンモニア消去法により測定した。

異常群と正常群の2群間の検討項目の平均値及び比率の比較にはStudent-*t*検定及びChi-Square検定を用い、有意水準は5%とした。

上記解析において異常群と正常群間に統計学的有意差の認められた項目を危険因子として、オッズ比及び95%信頼区間を求めた。危険因子の単変量及び多変量解析にはStatView 5.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を使用した。多変量解析は有意水準5%を選択基準として変数減少法により変数選択を行った。

結 果

1. 異常群と正常群の患者背景の比較 異常群と正常群の患者背景に関わる項目の検討結果をTable 1に示す。異常群は14例で男性6例、女性8例、正常群は31例で男性24例、女性7例であり、性別において両群間に有意差が認められた。年齢は異常群が59.1歳、正常群が59.3歳で両群間において有意差は認められなかった。BMIについては正常群の25.9 kg/m²に対し、異常群が23.9 kg/m²と異常群が有意に低値であった。高脂血症のWHO分類については、異常群がIib型9例、IV型5例で、正常群はIib型16例、IV型14例、V型1例と、両群間に有意差は認められなかった。合併症については、糖尿病、高尿酸血症、高血圧、肝疾患、

Table 2. Analysis of Clinical Data

	Abnormal	Normal	Statistical results
Total serum cholesterol (mg/dl)	219.0±11.3	222.3±6.9	NS
Serum tryglyceride (mg/dl)	405.0±45.1	303.1±22.2	$p=0.027$
AST (IU/l)	31.7±4.4	26.1±2.0	NS
ALT (IU/l)	32.9±5.0	29.6±3.0	NS
γ -GTP (IU/l)	172.0±63.0	63.3±9.2	$p=0.016$
LDH (IU/l)	356.6±21.2	319.0±10.6	NS
ALP (IU/l)	276.0±25.5	203.9±10.5	$p=0.003$
Total serum bilirubin (mg/dl)	0.7±0.1	0.7±0.1	NS
Serum protein (g/dl)	7.3±0.1	7.1±0.1	NS
Serum albumin (g/dl)	4.4±0.1	4.4±0.1	NS
BUN (mg/dl)	15.8±1.4	17.2±0.9	NS
Serum creatinine (mg/dl)	0.66±0.02	0.74±0.03	NS

Values are expressed as means±S.E. NS: not significant.

Table 3. Analysis of Drug Therapy Data

	Abnormal	Normal	Statistical results
Medication history of hyperlipemia (month)	34.1±30.5	28.5±27.5	NS
Dosage (mg)	214.5±77.1	208.5±74.3	NS
Reduced serum total cholesterol levels (%)	5.1±2.7	0.2±2.2	NS
Reduced serum trygriceride levels (%)	39.4±7.1	5.9±6.4	$p=0.003$

Values are expressed as means±S.E. NS: not significant.

心疾患，消化器疾患についてそれぞれ検討したが，有意差は認められなかった。喫煙，飲酒の有無についても両群間に有意差は認められなかった。

2. 異常群と正常群の臨床検査値の比較 異常群 14 例の異常検査値の内訳は，AST 上昇 5 例，ALT 上昇 7 例， γ -GTP 上昇 7 例，LDH 上昇 3 例，ALP 上昇 2 例の延べ 24 例（同時上昇例を含む）であった。上昇の程度は，医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年薬安第 50 号）によるグレード 2 が 1 例のみ，23 例はすべてグレード 1 の範囲であり，重症肝障害を示唆し，投与中止となる症例は認められなかった。

異常群と正常群のフェノフィブラート投与前の各臨床検査値の検討結果を Table 2 に示す。血清脂質値については，血清総コレステロールは異常群が 219.0 mg/dl，正常群が 222.3 mg/dl と両群間に有意差は認められなかった。しかし，血清トリグリセリドは正常群の 303.1 mg/dl に対し異常群は 405.0 mg/dl と異常群が有意に高値であった。肝機能・胆道系検査値については，AST は異常群が 31.7 IU/l，正常群が 26.1 IU/l，ALT は異常群が 32.9 IU/l，

正常群が 29.6 IU/l，LDH は異常群が 356.6 IU/l，正常群が 319.0 IU/l，総ビリルビンは異常群が 0.7 mg/dl，正常群が 0.7 mg/dl と，いずれも両群間に有意差は認められなかった。しかし γ -GTP については，正常群の 63.3 IU/l に対し異常群が 172.0 IU/l，ALP についても正常群の 203.9 IU/l に対し異常群の 276.0 IU/l と，いずれも異常群が有意に高値であった。血清総タンパクは異常群が 7.3 g/dl，正常群が 7.1 g/dl，血清アルブミンは異常群が 4.4 g/dl，正常群が 4.4 g/dl といずれも両群間に有意差は認められなかった。腎機能検査値についても，BUN は異常群が 15.8 mg/dl，正常群が 17.2 mg/dl，血清クレアチニンは異常群が 0.66 mg/dl，正常群が 0.74 mg/dl と，いずれも有意差は認められなかった。

3. 異常群と正常群の薬物治療関連因子の比較 異常群と対象群の薬物治療に関連した因子の検討結果を Table 3 に示す。高脂血症の薬物治療歴については，異常群が 34.1 カ月，正常群が 28.5 カ月と有意差は認められず，他の高脂血症治療薬併用の有無についての違いも認められなかった。フェノフィブ

Table 4. Odds Ratios and 95% Confidence Intervals of Risk Factors for Hepatic Enzymes Increased Using Logistic Regression Analysis

Risk factors	r	OR	95%CI
Sex	1.520	4.571 ^{*a)}	1.182–17.680
BMI (kg/m ²)	-0.441	0.663 ^{*b)}	0.463–0.948
Triglyceride before therapy (mg/dl)	0.050	1.051 ^{*c)}	1.003–1.101
γ -GTP before therapy (IU/l)	0.089	1.093 ^{*d)}	1.066–1.188
ALP before therapy (IU/l)	0.163	1.178 ^{*d)}	1.034–1.342
Reduced serum triglyceride levels (%)	0.331	1.392 ^{*e)}	1.089–1.778

r: logistic regression coefficients, OR: Odds Ratio, * $p < 0.05$, CI: Confidence Intervals, a) Odds ratio for male, b) Odds ratio per the level of 1 kg/m², c) Odds ratio per the level of 10 mg/dl, d) Odds ratio per the level of 10 IU/l, e) Odds ratio per reduction of 10%.

Table 5. Correlation Matrix between Risk Factors

	Sex	BMI	Triglyceride before therapy	γ -GTP before therapy	ALP before therapy	Reduced serum triglyceride levels
Sex	1.000					
BMI	-0.401*	1.000				
Triglyceride before therapy	-0.021	-0.104	1.000			
γ -GTP before therapy	-0.170	-0.064	0.434**	1.000		
ALP before therapy	0.038	-0.138	0.311*	0.103	1.000	
Reduced serum triglyceride levels	0.168	-0.026	0.233	0.120	0.461**	1.000

Values are expressed as correlation coefficient * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

ラート 1 日投与量は異常群が 214.5 mg, 正常群が 208.5 mg と有意差は認められなかった. 異常群の異常発現までの総投与量の中央値は 6 g (最頻値 3 g, レンジ 75 g) であった. 治療に対する反応性の指標となる血清総コレステロール低下率については異常群が 5.1%, 正常群が 0.2% と有意ではないが異常群で低下率が大きい傾向が認められた. また, 血清トリグリセリド低下率については正常群の 5.9% に対し異常群が 39.4% と有意に高値であった.

4. 危険因子のオッズ比と各因子間の影響の検討
上記解析において異常群と正常群の間に統計学的有意差の認められた項目を危険因子として, ロジスティック回帰分析によりオッズ比と 95% 信頼区間を求めた結果を Table 4 に示す. 性では男性に対する女性のオッズ比が 4.571 となり, 有意に女性が肝機能検査値上昇のリスクが高い結果となった. BMI では, 1 kg/m² あたりのオッズ比が 0.663 となり, 有意に肝機能検査値上昇を抑制する結果となった. 投与前血清トリグリセリド値は, 10 mg/dl あたりのオッズ比が 1.051 となり, 投与前血清トリグリセリド値が高値であるほど有意に肝機能検査値上昇の

リスクを増加させる結果となった. 投与前 γ -GTP は 10 IU/l あたりのオッズ比が 1.093 となり, 投与前 γ -GTP が高値であるほど有意に肝機能検査値上昇のリスクを増加させる結果となった. 投与前 ALP 値は, 10 IU/l あたりのオッズ比が 1.178 となり, 投与前 ALP 値が高値であるほど有意に肝機能検査値上昇のリスクを増加させる結果となった. 血清トリグリセリド低下率では, 10% 低下に対するオッズ比が 1.392 となり, 血清トリグリセリド低下率が大きいほど有意に肝機能検査値上昇のリスクを増加させる結果となった.

上記変数間の相関関係を検討した結果を Table 5 に, 各因子を共変量としてロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行った結果を Table 6 に示す. BMI は性と, 投与前血清トリグリセリド値は投与前 γ -GTP 値及び投与前 ALP 値とそれぞれ相関があり, また投与前 ALP 値は血清トリグリセリド低下率と相関があったために変数から削除され, 最終的に選択された変数は性, 投与前 γ -GTP 値, 血清トリグリセリド低下率であった. オッズ比は性が男性に対して 12.155 ($p < 0.0189$), γ -GTP は 10 IU/l

Table 6. Multiple Conditional Logistic Regression Analysis of Risk Factors for Hepatic Enzymes Increased: Final Model

Risk factors	<i>p</i> value	OR	95%CI
Sex	0.0189	12.155 ^{a)}	1.511–97.753
γ -GTP before therapy (IU/L)	0.0415	1.174 ^{b)}	1.066–1.370
Reduced serum triglyceride levels (%)	0.0942	1.255 ^{c)}	0.962–1.638

OR: Odds Ratio, CI: Confidence Intervals, a) Odds ratio for male, b) Odds ratio per the level of 10 IU/l, c) Odds ratio per reduction of 10%.

あたりのオッズ比が 1.174 ($p < 0.0405$) であり、統計学的に有意であった。血清トリグリセリド低下率は 10%あたりのオッズ比が 1.255 ($p < 0.0942$) であり、統計学的に有意ではなかった。このモデルの適合度は検定の結果、尤度比 $p < 0.0001$ であり、的中率は 84.4%であった。

考 察

フェノフィブラート投与によるトランスアミナーゼ上昇の機序として、peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) の活性化を介するトランスアミナーゼタンパクの増加,⁵⁾ トリグリセリドから産生され肝臓内に取り込まれた遊離脂肪酸による間接作用が報告されているが,^{6,7)} そのメカニズムは確定していない。このメカニズムの解明及び臨床における適正な薬物治療のためには、肝機能検査値上昇に影響を及ぼす要因についての検討が重要であると考えられる。

肝機能検査値上昇のリスクを考える上で、フェノフィブラート投与前肝機能検査値及び肝疾患合併症を持つ患者との関係は重要である。とくにフェノフィブラート投与による AST, ALT 異常の発現率は高く、これら検査値との関係に興味を持たれた。しかし、投与前 AST 値, ALT 値及び肝疾患合併患者と肝機能検査値上昇との間に関連は認められなかった。今回検討した患者群の投与前 AST 値, ALT 値の平均値はいずれも正常範囲であり、肝疾患を合併した患者の投与前 AST 値及び ALT 値の最高値は、それぞれ 76IU/l, 75IU/l と比較的軽度であった。このことから、投与前 AST 値, ALT 値が正常域または軽度肝機能異常を示す患者については、投与前 AST 値, ALT 値が肝機能検査値上昇に影響を及ぼさないと考えられるが、中等度以上の肝機能障害のある患者については検討課題と考えられる。

胆道系酵素については、投与前 γ -GTP 値及び ALP 値と肝機能検査値上昇との間に関連が認められたが、投与前 LDH 値, 総ビリルビン値については関連が認められなかった。 γ -GTP 値上昇は飲酒との関係が強いことが知られているが、今回の検討では異常群と正常群の飲酒の有無に有意差が認められておらず、飲酒の影響は否定された。高脂血症患者において γ -GTP 値と血清トリグリセリド値との間に関連が認められたとの報告⁸⁾ や、他のフィブラート系高脂血症用薬投与による γ -GTP の低下率⁹⁾ や ALP の低下率¹⁰⁾ と血清トリグリセリド低下率との間に相関が認められたとの報告など、高トリグリセリド血症と γ -GTP 異常及び ALP 異常との関連性が示されている。今回の検討でも投与前血清トリグリセリド値と γ -GTP 値及び ALP 値との間に相関が認められた。このことから、なんらかの脂質代謝機序が肝機能検査値上昇に影響を及ぼしていることが推察される。さらに、フェノフィブラートは脂溶性が高く肝臓に最も多く分布し、腸肝循環率が高い薬物として知られている。¹¹⁾ 腸肝循環が胆道機能障害によって阻害されてフェノフィブラートが肝臓に蓄積し、肝機能検査値上昇に影響を及ぼすことも 1 つの機序として考えられる。胆道疾患や肝内胆汁うっ滞、脂質代謝変化や薬物の腸肝循環などの因子がどのような機序で肝機能検査値上昇に影響を及ぼすかは、今後の検討が必要である。

フェノフィブラートを投与した 17 例の検討で、AST, ALT が上昇した 4 例は、いずれも投与前総コレステロールが 6.5 mmol/l 以上で、かつ 3 カ月後に 25% 以上低下した患者であったという。さらに、投与前トリグリセリドが高いほどトリグリセリド低下率は大きかったと報告¹²⁾ しており、脂質代謝及びフェノフィブラートに対する生体反応性と肝機能検査値上昇との関係を述べている。今回の検討で

も血清コレステロール低下率は有意ではないが異常群が高い傾向が認められ、血清トリグリセリド低下率は正常群の 5.9% に対し、異常群が 39.4% と有意に異常群が高かった。しかし、投与前血清トリグリセリドと血清トリグリセリド低下率との間には有意な相関は認められず、ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析では投与前血清トリグリセリド値は投与前 γ -GTP 及び ALP と相関が強いために変数から削除され、血清トリグリセリド低下率が最終的に選択された。このことは、投与前血清トリグリセリドが高いことが必ずしも血清トリグリセリド低下率が高いことにはならず、血清トリグリセリド低下率のほうにより肝機能検査値上昇との関連が深いことを示していると考えられる。

女性及び BMI 低値者が肝機能検査値上昇との間に有意な関連が認められた。今回の検討では、女性に BMI 低値者が多かったために性と BMI 間に相関関係が認められている。脂質代謝異常の発現には性差があることが知られており、^{13,14)} エストロゲンなどのホルモンとの関係が報告されている。¹⁵⁾ また肥満者では肝トリグリセリドと血漿インスリンに正の相関があることが認められており、¹⁶⁾ インスリン抵抗性との関連も考えられる。フェノフィブラートがリガンドとなる PPAR はインスリン抵抗性に関与することから、これらのさまざまな要因が複雑に絡み合った結果であることが推察されるが、詳細な検討が必要である。

フェノフィブラートは腎障害患者で蓄積性があることが知られている。¹⁷⁾ しかし、腎機能の指標となる BUN、血清クレアチニンとの関連は認められず、薬物動態と関連すると思われる他の要因（喫煙、血清総タンパク、血清アルブミン）との関連も認められなかった。

肝機能検査値上昇に関しての各要因のオッズ比については、投与前トリグリセリド値が 200 mg/dl の患者に比べて 210 mg/dl の患者の肝機能検査値上昇は 1.1 倍であるが、300 mg/dl の患者の場合には 2.4 倍、400 mg/dl の患者では 5.9 倍となる。 γ -GTP 値については正常群の平均 63.3 IU/l の患者に対して異常群の平均 172.0 IU/l の患者では、肝機能検査値上昇は 2.1 倍、ALP 値については正常群の平均 203.9 IU/l の患者に対して異常群の平均 276.0 IU/l の患者では肝機能検査値上昇が 3.3 倍と

なる。血清トリグリセリド低下率については 10% 低下した患者では低下率 0% の患者に比べて肝機能検査値上昇が 1.4 倍であるが、40% 低下した患者では 3.7 倍となり、これらの影響度には特に注意すべきと考えられる。

各危険因子の相対的な影響の強さについては、女性、フェノフィブラート投与前 γ -GTP 値は独立した危険因子であることが認められた。血清トリグリセリド低下率については独立ではないが、性、投与前 γ -GTP 値について影響を及ぼす因子であった。各危険因子間の関係では、変数選択の過程で BMI、投与前血清トリグリセリド値、ALP 値は削除された。しかし、これらの因子は独立した危険因子とはならないものの、互いに密接に関与し肝機能検査値上昇に影響を及ぼしていると考えられる。したがって、フェノフィブラート投与の際には、性、 γ -GTP 値、血清トリグリセリド値、ALP 値、BMI に留意した上で肝機能検査値をモニターし、かつ投与後の血清トリグリセリド低下に伴う肝機能検査値上昇に注意が必要であると考えられる。

結 語

外来高脂血症患者 45 名においてフェノフィブラート投与による肝酵素上昇に影響を及ぼす要因を検討した。その結果は以下の 2 点に要約される。

1. 性、BMI、投与前血清トリグリセリド値、投与前 γ -GTP 値、投与前 ALP 値、血清トリグリセリド低下率が肝機能検査値上昇に影響を及ぼす要因と考えられた。

2. 各危険因子の相対的影響の強さをロジスティック回帰分析を用いた多変量解析にて統計学的に検討したところ、性、投与前 γ -GTP 値、血清トリグリセリド低下率が肝機能検査値上昇に影響の強い危険因子として抽出された。

REFERENCES

- 1) Blane G. F., *Cardiology.*, **71**, 1-13 (1989).
- 2) Itakura H., Goto Y., Yasugi T., Hata Y., Nakaya N., Saito Y., Tsushima M., *Prog. Med.*, **17**, 635-659 (1997).
- 3) Goto Y., Saito Y., Itakura H., Hata Y., Nakaya N., Mabuchi H., Nakai T., Hidaka H., Kita T., Matsuzawa Y., Tsushima M., *Geriatr. Med.*, **33**, 909-938 (1995).

- 4) Brown W. V., Dujovne C. A., Farquhar J. W., Feldman E. B., *Arteriosclerosis*, **6**, 670–678 (1986).
- 5) Edger A. D., Tomkiewicz C., Costet P., Legendre C., Aggerbeck M., Bouguet J., Staels B., Guyomard C., Pineau T., Barouki R., *Toxicol. Lett.*, **98**, 13–23 (1998).
- 6) Fitcher B. A., Klaassen-Schluter C. M., Stremmel W., *Biochim. Biophys. Acta.*, **1256**, 47–51 (1995).
- 7) Yu K., Bayona W., Kallen C. B., Harding H. P., Ravera C. P., McMahon G., Brown M., Lazer M. A., *J. Biol. Chem.*, **270**, 23975–23983 (1995).
- 8) Martin P. J., Martin J., Goldberg D. M., *Br. Med. J.*, **1**, 17–18 (1975).
- 9) Hukuo Y., Kitami S., Nomoto T., Kaku A., *J. Adult. Dis.*, **7**, 893–899 (1996).
- 10) Ono T., Kido Y., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **9**, 397–406 (1981).
- 11) Mogi M., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **23**, 1117–1133 (1995).
- 12) Steinmetz J., Marin C., Panek E., Siest G., Drouin P., *Clin. Chim. Acta*, **112**, 43–53 (1981).
- 13) Henze K., Wallmuller-Strycker A., Bauer M., Barth C., Wolfram G., Zollner N., *J. Clin. Chem. Biochem.*, **19**, 1013–1019 (1981).
- 14) Olefsky J., Farquhar J. W., Reaven G. H., *Eur. J. Clin. Invest.*, **4**, 121–127 (1974).
- 15) Wahl P. W., Walden C. E., Knupp R. H., Warnick G. R., Hoover J. J., Hazzard W. R., Albers J. J., *Metabolism*, **33**, 502–508 (1984).
- 16) Kral J. G., Lundholm K., Bjorntorp P., Sjostrom L., Schersten T., *Metabolism*, **26**, 1025–1031 (1977).
- 17) Nakaya N., Hukuhara H., Mogi M., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **23**, 1617–1626 (1995).