

## 糖尿病コントロール指標としての血中フルクトサミンの意義

(分担研究：小児糖尿病における合併症早期診断基準の設定と合併症発症・促進因子の解析に関する研究)

松浦 信夫・藤枝 憲二・原田 正平・奥野 章裕

要約：HbA1cに比べてより短期間の血糖の変化を反映するとされ、またその測定がHbA1cより簡便で安価である血清フルクトサミン(FRT)が、小児糖尿病のコントロールの指標として有用かどうか検討した。IDDM患児(n=48、過去6カ月間の平均HbA1c 10.6%)の平均FRTは、 $3.6 \pm 0.7$  mmol/L(M $\pm$ SD)で、健常対照(n=52)の平均値  $2.1 \pm 0.2$  に比し有意に( $p < 0.01$ )高値であった。同時測定したHbA1cとFRTは、 $r = 0.880$ ( $p < 0.01$ )と強い相関を示したことから、小児においても血糖コントロールの指標となりうると考えられた。

見出し語：IDDM、血清フルクトサミン、HbA1c

### 研究方法

(1) 対象：北海道大学医学部小児科に、定期的に通院しているIDDM患児48名(男18名、女30名)を対象とした。年齢は4歳3カ月から21歳11カ月(平均14歳)であり、罹病期間は8カ月から13年(平均5年1カ月)である。眼合併症としては、Background retinopathy が2名いるが重大なものはない。また腎合併症として持続的蛋白尿を示すものはおらず、神経合併症を有するものもない。インスリン療法としては、ほぼ全例が中間型と即効型の混注2回法を行なっている。

正常対照として、北大小児科に通院中で糖代謝異常・肝疾患・腎疾患を有しない0-24歳の小児52例

を用いた。

(2) 方法：IDDM患児は、毎月の糖尿病外来受診時(早朝空腹時)に採血を行ない、それぞれ血液生化学・空腹時血糖・HbA1c・血清フルクトサミン(以下FRT)を測定した。FRTは主に1988年1・2月に測定し、それに先立つ1987年9月以降の他のデータを検討した。FRTの測定は、テトラゾリウム塩(NBT)がフルクトサミンにより還元され生成する青紫色のホルマザンを比色定量するJohnson等の方法にもとずき行った。単位は、同時に測定した総蛋白濃度で補正した単位血清蛋白質量あたりの濃度( $\mu\text{mol/g} \cdot \text{protein}$ )と、単位血清量あたりの濃度(mmol/L)の両者を比較した。HbA1cの測定は

アフィニティークロマトグラフィー（グリクエアフィン・GHb）により測定した。FRTとGlycated albumin（GA）、HbA1、空腹時血糖との関係を相関係数及び一次回帰式で検討し、有意差検定は、Student-t検定によって行なった。

## 結果

(1) 健常者52名のFRT年齢別正常値を表1に示す。mmol/L表示では、0-3歳、4-9歳、10-14歳、15-24歳の4群間で比較すると各年齢群の間に差がみられ、低年齢群で低く、0-3歳群では15-24歳群に比し有意に低値であった（表1）。健常者全例の平均値は $2.10 \pm 0.19$ （ $M \pm SD$ ）mmol/Lであった。

(2) FRTとGlycated albumin（GA）

従来測定されてきた、糖化蛋白の一つであるGAとFRTは、 $r = 0.925$ と正の相関を示した（図1）。

(3)  $\mu\text{mol/g} \cdot \text{protein}$ とmmol/Lの表示方法の変更で比較検討をしたが、相関係数 $r = 0.948$ と両表示方法の間には良好な相関（ $p < 0.01$ ）があり、いずれの表示方法でも評価可能と考えられた。

(4) FRTとHbA1

FRTと3カ月前、2カ月前、1カ月前のHbA1とは各々、 $r = 0.556$ 、 $r = 0.695$ 、 $r = 0.657$ といずれも正の相関（ $p < 0.01$ ）がみられた（表2）。特に、同じ日に測定したHbA1とは $r = 0.880$ と強い相関（ $p < 0.01$ ）が認められた。総蛋白で補正した場合も、同じ日に測定したHbA1とは、 $r = 0.882$ とほぼ同様の相関を認めた。

(5) FRTと空腹時血糖（FBS）

FRTと来院時1回の血糖値との間では表3に示す如く有意の相関はみられなかった。しかし、自己血糖測定を7回以上行っている児に於て、FBSの平

均値を求めて、FRTとの関係をみたところ、1回血糖よりは強い相関がみられた。表4に示す如く、相関係数のみから判断すると、2週間前（過去8日から14日）の平均FBSとの相関が最も強かった。しかし、同じ対象におけるHbA1とFBSとの相関の方がより強く（表5）、例数が少ないことと自己血糖記録の正確性の評価ともあいまって、その意味付けについては今回はこれ以上の検討はできなかった。

考案：1日における血糖の変動の激しい小児IDDM患児において、血糖コントロールの指標として現在HbA1が用いられており、その評価もほぼ定まってきた。赤血球の平均寿命が約120日であることからHbA1は、過去1-2カ月の平均的血糖を反映しているとされ、より短期間の血糖コントロールの指標が求められている。また測定方法によっては、HbFや不安定型HbA1等の干渉の問題もあり、検体の大量迅速処理に難点がある。我々は、アフィニティークロマトグラフィー法を用いているが、コスト的にやはり難点がある。

一方、血清蛋白に結合した糖鎖、即ち糖化蛋白は総蛋白全体の60%を占めるアルブミンの平均寿命が約19日であることから、過去1-2週間とより短期間の平均血糖を反映すると報告されている。Johnson等の提案した血清フルクトサミンの測定法は蛋白質に結合した糖鎖、すなわちフルクトサミンの還元能を応用し、NBTを還元して生成されるホルマゼンを比色定量する方法で、検体の迅速大量処理を可能とし、HbA1と比しコスト的にも安価である。

FRTの有用性について成人領域の糖尿病において報告が相次いでいることから、小児糖尿病においても有用かどうか、またHbA1との比較に於てどのような利点が考えられるか検討を加えた。第一に、従

来の方法で測定された糖化アルブミン (GA) と FRT は  $r = 0.925$  と正の相関を示し NBT 法による血清フルクトサミンは、糖化アルブミン測定に変わり得ると考えられた。第二に、小児の正常値について検討すると 10 歳以上であればほぼ成人と同様と考えられたが、乳幼児においては若干低値を示す傾向があった。この傾向は、総蛋白で補正することにより消失したが、更に多数での検討が必要と考えられた。第三に、表示方法としては、蛋白補正を必要とする  $\mu\text{mol/g} \cdot \text{protein}$  と  $\text{mmol/L}$  の間に  $r = 0.948$  と良好な相関があり、乳幼児や血清蛋白代謝に異常のある症例以外では単位血清量あたりの表示で充分と考えられた。

HbA1 及び空腹時血糖との相関では、同時に測定した HbA1 と  $r = 0.880$  と強い相関がみられ、成人糖尿病の従来報告より良好であった。これは小児において、HbA1 自体が成人より短期間の血糖を反映しているためと考えられた。また、1 回血糖との相関は、逆に悪くなり、小児の IDDM での血糖変動の激しさを示唆していた。例数は少なかったが自己測定による血糖値からの検討では、例数は少ないが、2 週間前 (過去 8 日から 14 日) の平均値と最もよく相関した。このことは、FRT が小児においても成人同様、HbA1 に比し短期間の血糖変動の指標として有用と考えられたが、自己血糖記録の正確さの評価を十分には成し得なかったため、今回はこれ以上の結論は出せなかった。

## 文献

- 1) Johnson R. N, et al. Fructosamine : a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. Clinica, Chimica Acta, 127:87-95, 1982.
- 2) Hindle E. J, et al. Serum fructosamine and glycated haemoglobin measurements in diabetic control. Archiv. Dis. Child, 61:113-117, 1986
- 3) 倉八博之 他. 糖尿病者における血清フルクトサミン値の臨床的意義. 糖尿病, 30:987-994, 1987.

表1：フルクトサミン年齢別正常値

年齢	例数	平均値±偏差 (mmol/L)
0-3	14	1.90±0.15
4-9	14	2.12±0.15
10-14	16	2.16±0.14
15-24	8	2.30±0.12
全例	52	2.10±0.19

※p<0.05, ※※p<0.01

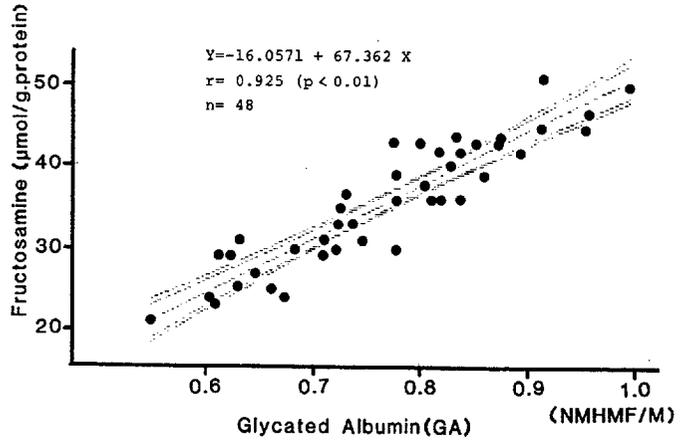


図1：血清フルクトサミンとGlycated albumin (GA)

表2：Correlation between Fructosamine and HbA1

		r	
Fructosamine : HbA1	(-3M)	0.610	(n=99)
(μmol/g·protein)	(-2M)	0.723	
	(-1M)	0.696	
	(0M)	0.882	
Fructosamine : HbA1	(-3M)	0.556	
(mmol/L)	(-2M)	0.695	
	(-1M)	0.657	
	(0M)	0.880	

すべてp<0.01

表4：血清フルクトサミンと平均空腹時血糖

		r	
Fructosamine : FBS	(-4W)	-0.105	(n=17)
(mmol/L)	(-3W)	0.201	
	(-2W)	0.380	
	(-1W)	-0.165	

r : not significant

表3：Correlation between Fructosamine and FBS

		r	
Fructosamine : FBS	(-3M)	0.158	(n=99)
(mmol/L)	(-2M)	0.246※	
	(-1M)	0.088	
	(0M)	0.146	

※p<0.05

表5：HbA1と平均空腹時血糖

		r	
HbA1 : FBS	(-4W)	0.384	(n=17)
(%)	(-3W)	0.496※	
	(-2W)	0.536※	
	(-1W)	0.133	

※p<0.05



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:HbA1 に比べてより短期間の血糖の変化を反映するとされ、またその測定が HbA1 より簡便で安価である血清フルクトサミン(FRT)が、小児糖尿病のコントロールの指標として有用かどうか検討した。IDDM 患児(n=48、過去 6 ヶ月間の平均 HbA1 10.6%)の平均 FRT は、 $3.6 \pm 0.7 \text{ mmol/L}$ (M ± SD)で健常対照(n=52)の平均値  $2.1 \pm 0.2$  に比し有意に( $p < 0.01$ )高値であった。同時測定した HbA1 と FRT は、 $r = 0.880$ ( $p < 0.01$ )と強い相関を示したことから、小児においても血糖コントロールの指標となりうると考えられた。