透析患者における血中フルクトサミン値についての検討

野村 佳成 南條 輝志男* 角谷 佳城 別所 寛人
佐々木 秀行* 大星 隆司 雑賀 博子** 藤井 良一**
宮村 敬*

公立尾崎病院内科 和歌山県立医科大学第1内科* 藤井病院内科**
(昭和63年11月7日受付)

key words : フルクトサミン値, 血糖コントロール, 慢性腎不全透析症例, 糖尿病性腎症, ヘパリンの影響
〈要旨〉

糖尿病性腎症23名を含む慢性腎不全透析症例48例より透析前後に採血し, 血清(S)および血漿(P)フルクトサミン値(Fr)を測定し以下の成績を得た。1)透析前後とも, S-Frに比しEDTA-2Na採血後測定されたP-Frは有意の低値を示したが, 両者の間に有意の正相関が認められた。2)S-Fr, P-Frとも透析前後の値に差異は認められなかった。その一因に, 透析前に比し除水により高値となった透析後のFrが, 透析中に添加されたheparinの影響により, 測定法上, 低下をきたしたことが考えられる。また, 透析前のS-Frにおいて, 3)糖尿病性腎症のS-Frは非糖尿病性腎不全症例に比し高値を示した。4)S-Frは, 同時測定された血糖値よりも過去2週間の平均透析前血糖値($\overline{PG}$)の方が相関性が強く, affinity chromatography法によるglycated albumin and Hb値やHbA₁ and HbA_{1c}値とも有意の正相関を示した。しかし, 尿素窒素, 尿酸, クレアチニン, アセト酢酸, 3ヒドロキシ酪酸などの各値とは相関性を示さなかった。5) $\overline{PG}$ は, S-Fr/総蛋白のA/G ratio>S-Fr/アルブミン値>S-Fr>S-Fr/総蛋白値, の順に強い有意の正相関を示した。従って, Frの測定は糖尿病を含む慢性腎不全透析症例における過去2週間の長期的な血糖コントロール状態の指標として有用であることが実証された。また, S-Frを総蛋白のA/G ratioにより除すことにより, S-Frのみ, またはアルブミン値により除すFr補正值に比し, $\overline{PG}$ との相関がより一層強くなることが示唆された。さらに, 一回の血液透析過程がFrに及ぼす影響としては, 主として透析中に添加されるheparinが, 測定法上, 透析後のFrの低下をきたすことも分かった。

Fructosamine concentration in serum and plasma of hemodialyzed patients with chronic renal failure

Yoshinari Nomura M. D., Kishio Nanjo M. D.*, Yoshiki Kadoya M. D., Hiroto Bessho M. D., Hideyuki Sasaki M. D.*, Takashi Ohoshi M. D., Hiroko Saiga M. D.**, Ryoichi Fujii M. D.**, Kei Miyamura M. D.*

Department of Medicine, Ozaki Public Hospital. First Department of Medicine, Wakayama University of Medical Science*. Department of Medicine, Fujii Hospital**.

Blood samples were drawn before and after hemodialysis (HD) from 48 patients with chronic renal failure, including 23 patients with diabetic nephropathy, to measure fructosamine concentration (Fr) in serum (S) and plasma (P). The results obtained were as follows : 1) P-Fr with EDTA-2Na was found to be significantly lower than S-Fr. However, a significant positive correlation was recognized between P-Fr and S-Fr. 2) For both S-Fr and P-Fr, no significant difference was observed between Fr before and after HD. It seems that the addition of heparin during HD led to a reduction in Fr after HD, although Fr was higher after HD than before HD due to water loss. 3) An increased S-Fr before HD was recognized in hemodialyzed patients with diabetic nephropathy compared with those without diabetes. 4) S-Fr showed a closer correlation with mean values of plasma glucose before HD during the last 2 weeks ($\overline{PG}$) than plasma glucose values measured simultaneously. Significant positive correlations were shown between S-Fr and glycated albumin, glycated hemoglobin, HbA₁ and HbA_{1c}. However, no

野村 佳成 公立尾崎病院内科
〒599-02 大阪府泉南郡阪南町下出17(0724-71-3321)

significant correlation was recognized between S-Fr and concentrations of urea nitrogen, uric acid,

creatinine, acetoacetic acid and 3-hydroxybutyrate.

5) $\overline{PG}$ showed the following positive correlations, the S-Fr/A/G ratio of total protein > S-Fr/albumin value > S-Fr > S-Fr/total protein value (in decreasing order of strength).

Determination of Fr, therefore, proved useful as an indicator for the control of glucose levels during the last 2 weeks in hemodialyzed patients with chronic renal failure, including those with diabetes mellitus. $\overline{PG}$ demonstrated a closer correlation with the level of the S-Fr/A/G ratio than S-Fr only or the correct value for Fr obtained by dividing Fr by albumin value. Moreover, in terms of the effect of each HD on Fr, it was clarified that the addition of heparin during HD leads to a reduction in Fr after HD.

緒言

1982年, Johnson ら¹⁾は, 血中の糖化蛋白をアルカリ溶液中において nitroblue tetrazolium と反応させ, 発色した formazan を定量することによりフルクトサミン値 (Fr) として測定することに成功し, 翌年, Baker ら²⁾は, 糖尿病患者における1~3週間の血糖コントロール状態の指標としての Fr 測定の臨床的有用性を報告した. また, 最近では Fr を autoanalyzer により, 短時間に, しかも簡便に測定可能となったことにより^{3,4)}, 日常の臨床検査に取り入れられつつある.

現在, 糖尿病患者における Fr 測定についての報告は多数見られるようになってきたが^{5,6)}, 慢性腎不全透析患者についての臨床的検討は未だ少ないように思われる. 今回, 糖尿病性腎症を含む慢性腎不全透析症例において血清 (S) および血漿 (P) Fr を測定し, 一回の血液透析過程が Fr に及ぼす影響を検索するとともに, 過去2週間の長期的な血糖コントロール状態の指標としての有用性を検討した.

対象と方法

糖尿病性腎症23名 (インスリン治療群7名, 経口血糖降下剤治療群2名, 食事療法群14名) を含む慢性腎不全透析症例48名において透析前 (即ち, 朝食2時間後) と透析後に, 健常者17名においては朝食2時間後に採血し, Fr を測定するとともに以下の検索に供した. なお, 透析症例のうち過去2週間の平均透析前血糖値 ($\overline{PG}$) が120 mg/dl 以上の者は27名, 120 mg/dl 以下の者は21名であった.

1. 普通管と EDTA-2Na 管に採血され測定された S-Fr と P-Fr について, 透析前 (n=48), 透析後 (n=28) において両者を比較するとともに, その相関関係を調べた. また, 抗凝固剤 (heparin, EDTA-2Na) の Fr への影響を調べるため, 健常者より heparin 採血, EDTA-2Na 採血, または heparin 採血後 EDTA-2Na 管内に保存し, 各々の P-Fr を duplicate にて測定し S-Fr と比較した.

2. 血液透析過程の Fr への影響を調べるため, 同一症例 (n=28) の S-Fr, P-Fr について, 透析前後におけ

図1 透析前, 透析後における血清 (S) と血漿 (P) フルクトサミン値 (Fr) との相関関係

る両者の比較を行った. ただし, 上記の透析後に採血された血液には血液透析中に付加された heparin が混和されている.

また, 透析前の S-Fr について,

3. 慢性腎不全透析症例を原因疾患により糖尿病性腎症 (n=23) と非糖尿病性腎不全 (n=25) の2群に分類し, 両群における S-Fr を比較した. また, 透析症例のうち, $\overline{PG}$ が120 mg/dl 以上の群, $\overline{PG}$ が120 mg/dl 以下の群, ならびに健常者の3群において S-Fr を比較した.

4. S-Fr と, 同時採血した透析前血糖値 ($\overline{PG}$ -ST) や $\overline{PG}$ との間の相関関係を調べるとともに, glycated albumin (G. Alb), glycated hemoglobin (G. Hb), HbA_{1c}, HbA_{1c} の各値との相関関係も検索した. また, $\overline{PG}$ が120 mg/dl 以下の透析群において, S-Fr と同時測定した尿素窒素 (BUN), 尿酸 (UA), クレアチニン (Cr), アセト酢酸 (AA), 3-ヒドロキシ酪酸 (3HB), コレステロール (Chol), HDL-コレステロール (HDL), 中性脂肪 (TG)

図2 透析前後の血清 (S) または血漿 (P) フルクトサミン値 (Fr) の比較

図3 糖尿病性腎症と非糖尿病性腎不全群における血清フルクトサミン値 (S-Fr) の比較

の各値, ならびに BUN, UA, Cr については透析前における過去2週間の平均値 ($\overline{\text{BUN}}$, $\overline{\text{UA}}$, $\overline{\text{Cr}}$) と, S-Fr との相関関係も調べた。

5. S-Fr と同時測定した透析前血糖値 (PG-ST), 過去1, 2週間の平均透析前血糖値 ($\overline{\text{PG-1W}}$, $\overline{\text{PG}}$) と, S-Fr, S-Fr/総蛋白値 (S-Fr/Pro), S-Fr/アルブミン値 (S-Fr/Alb), S-Fr/総蛋白の A/G ratio (S-Fr/AGR) との相関関係を検索した。

なお, Fr はフルクトサミン測定キット (日本ロシュ, 東京) を用いて Cobas Mira により, G. Alb と G. Hb 値は Glyc-Affin System (Isolab, Ohio) と Glyc-Affin GHb キット (生化学工業, 東京) を用いて affinity chromatography 法により, HbA_{1c}, HbA₁ 値はイオン交換樹脂を用いた HPLC 法 (HA-8110; 京都第一科学, 京都) により測定した。結果は mean±SE で示す。また, 透析症例のアルブミン値は 3.3~5.2 g/dl, 総蛋白値は 5.9~8.0 g/dl, 総蛋白の A/G ratio は 0.97~2.46 の範囲であった。

結果

1. S-Fr, P-Fr は各々, 透析前 (n=48); 3.19 ± 0.09 , 3.02 ± 0.08 mmol/l, 透析後 (n=28); 3.18 ± 0.12 , 2.98 ± 0.12 mmol/l と S-Fr に比し P-Fr の方が低値を呈した ($p < 0.01$)。また, 透析前後とも S-Fr と P-Fr との間に有意の正相関 (透析前; n=48, $r = 0.972$, $p < 0.001$, 透析後; n=28, $r = 0.946$, $p < 0.001$) を認めた (図1)。健常者血の S-Fr (2.43 mmol/l) に比し, Heparin 採血, EDTA-2Na 採血の P-Fr は各々 2.27 mmol/l, 2.26 mmol/l と低値を示し, Heparin 採血後 EDTA-2Na 管内に保存した検体では 2.16 mmol/l とより一層の低下を示した。

2. 透析前後における S-Fr は各々, 3.19 ± 0.10 , 3.18 ± 0.12 mmol/l, P-Fr は各々, 2.99 ± 0.10 , 2.98 ± 0.12 mmol/l と透析前後の Fr に有意の差異は認めなかった (図2)。

3. 糖尿病性腎症群の S-Fr (3.33 ± 0.15 mmol/l) は非糖尿病性腎不全群 (3.05 ± 0.09 mmol/l) に比し高値を示した (図3)。また, $\overline{\text{PG}}$ が 120 mg/dl 以上の透析群 ($\overline{\text{PG}}$ 176 ± 10 mg/dl) の S-Fr (3.51 ± 0.11 mmol/l) は $\overline{\text{PG}}$ が 120 mg/dl 以下の透析群 (S-Fr 2.77 ± 0.08 mmol/l, $\overline{\text{PG}}$ 101 ± 2 mg/dl) や健常者群 (S-Fr 2.71 ± 0.06 mmol/l, $\overline{\text{PG}}$ 98 ± 3 mg/dl) に比し有意の高値を示したものの, $\overline{\text{PG}}$ が 120 mg/dl 以下の透析群と健常者群の S-Fr との間に有意の差異は認めなかった (図4)。

4. S-Fr は, PG-ST, $\overline{\text{PG}}$ との間に各々 $r = 0.627$, $r = 0.724$ と有意の正の相関関係 ($p < 0.001$) を認めたが, PG-ST に比し $\overline{\text{PG}}$ との方が相関性が強かった (図5)。また, S-Fr は G. Alb, G. Hb, HbA_{1c}, HbA₁ と有意の正の相関関係 ($p < 0.001$, $n = 46$) を認め, 各々の相関係数が $r = 0.868$, 0.742 , 0.608 , 0.576 であったことより, G. Alb と最も良く相関性を示すことが分かる。 $\overline{\text{PG}}$ が 120 mg/dl 以下の群では, BUN, UA, Cr, AA, 3HB, Chol, HDL, TG と S-Fr との間に相関性は認められなかった (表1)。

5. PG-ST, $\overline{\text{PG}}$ とともに, S-Fr とよりも S-Fr/Alb と, また, それよりも, S-Fr/AGR との間の相関が強かった (表2)。

考察

糖尿病を合併している慢性腎不全透析患者の予後に向

図4 慢性腎不全透析症例 ($\overline{\text{PG}} > 120 \text{ mg/dl}$ 群, $\overline{\text{PG}} \leq 120 \text{ mg/dl}$ 群) と健常者における血清フルクトサミン値 (S-Fr) の比較 ($\overline{\text{PG}}$: 過去2週間の平均透析前血糖値)

図5 血清フルクトサミン値 (S-Fr) と透析前血糖値 (PG-ST , $\overline{\text{PG}}$) との相関関係 (PG-ST : S-Fr と同時測定された血糖値, $\overline{\text{PG}}$: 過去2週間の平均透析前血糖値)

上させる上で、糖尿病の血糖コントロールを良好に保つことは重要ではあるが、實際上、腎での糖尿病終末段階と同様全身的に重症であることが多いこと、運動や食事に制限が加わること、腎不全物質や代謝障害による血糖値への悪影響、など血糖コントロールの困難なことが少なくない。その上、血糖値測定に加え、血清ケトン体値⁷⁾、 HbA_1 や HbA_{1c} ^{8,9)} などが、腎不全のない糖尿病患者では血糖コントロールの有用な指標として用いられているのに反し、腎不全患者では未だ問題の多いところである^{10,11)}。HbF や carbamylation¹²⁾ の影響を除外しえる affinity chromatography を用いた glycated hemoglobin (G. Hb) の測定は HbA_1 、 HbA_{1c} に比し、透析症例における血糖コントロール状態の指標としてはより一層有用な方法と考えられるものの¹³⁾、短縮された赤血球寿命の影響からは免れない。今回検討された Fr の長期 (過去2週間) における血糖コントロール状態の指標としての信頼性も、慢性腎不全透析症例における蛋白代謝、即ち、アルブミンやグロブリンの寿命や腎不全物質などの影響を考慮せねばならない。さらに、一回の血液透析の過程が Fr に及ぼす影響を考える上で、抗凝固剤 heparin の影響も検索する必要がある。

抗凝固剤である heparin や EDTA-2Na を用いた P-Fr が S-Fr に比し低値を示したことや、heparin を含む血液の EDTA-2Na 採血により一層 Fr が低下したことより、透析後の Fr は除水により濃度が増加していることが考えられるにもかかわらず、透析前後における Fr に差異が認められなかった (図2) のは、透析中に添加された heparin の影響により、測定法上、透析後の Fr の

低下を呈したことがその一因と思われる。従って、一回の血液透析過程が Fr 測定に及ぼす影響としては heparin の関与が大きいのと考える。

また、1) 非糖尿病性腎不全に比し糖尿病性腎症の Fr が高値 (図3)、2) $\overline{\text{PG}}$ が 120 mg/dl 以下の透析群に比し 120 mg/dl 以上の群の Fr が高値 (図4)、3) S-Fr が PG-ST に比し $\overline{\text{PG}}$ と相関が強かったこと (図5)、4) S-Fr が長期間の血糖コントロール状態を表す他の指標である G. Alb¹⁴⁾ や G. Hb¹⁵⁾ と強い相関性を示したこと、などより慢性腎不全透析症例における Fr の測定は長期的 (過去2週間) な血糖コントロール状態の指標として有用であると考えられる。

対象症例のほとんどが無尿または乏尿のため、低い Fr を示すネフローゼ症候群²⁾ のごとく蛋白の喪失が急激ではなかったこと、また、図4に示すごとく、健常者群と $\overline{\text{PG}}$ が 120 mg/dl 以下 (血糖値が健常者と同程度) の透析群との間に Fr の差異がなかったことより、非透析に比し透析症例の蛋白の turnover に著名な差異がないか、または、その turnover の亢進による Fr の低下を腎不全物質の付加により見掛け上補っているのかもしれない。しかし、S-Fr が BUN, UA, Cr と相関性を示さなかったこと (表1) より、腎不全症例にみられる Hb への carbamylation¹²⁾ と同一の反応や腎不全物質の付加が蛋白に生じているとしても Hb の場合に比べその短い turnover の故に Fr へのそれらの影響はより少ないものと思われる。

実際の臨床検査上、手間は倍加するものの、過去2週間の血糖コントロール状態の指標として S-Fr に比し、

表 1 $\overline{PG} \leq 120 \text{ mg/dl}$ の透析群における血清フルクトサミン値 (S-Fr) と尿素窒素 (BUN) 尿酸 (UA), クレアチニン (Cr), アセト酢酸 (AA), 3-ヒドロキシ酪酸 (3HB), コレステロール (Chol), HDL-コレステロール (HDL), 中性脂肪 (TG) の各値との相関関係。(文字上の一は過去 2 週間の平均値の項目, 他は S-Fr と同時測定項目を示す。)

	例 数	相関係数	相関関係
S-Fr と BUN	n = 21	r = 0.359	n. s.
UA	n = 21	r = -0.056	n. s.
Cr	n = 21	r = -0.135	n. s.
$\overline{BUN}$	n = 21	r = 0.271	n. s.
$\overline{UA}$	n = 21	r = -0.027	n. s.
$\overline{Cr}$	n = 21	r = -0.200	n. s.
AA	n = 21	r = 0.148	n. s.
3HB	n = 21	r = -0.287	n. s.
Chol	n = 10	r = -0.152	n. s.
HDL	n = 10	r = 0.075	n. s.
TG	n = 10	r = -0.266	n. s.

(n. s. : not significant)

S-Fr を総蛋白の A/G ratio により除す (S-Fr/AGR) ことにより, 一層, 血糖値との相関性が密になることが示唆された (表 2) が, これは Fr として一括して測定される糖化アルブミン, 糖化グロブリンの代謝速度の差や各々における糖化の程度の差を総蛋白の A/G ratio が良く反映しているためかもしれない。しかし, 今回の対象例における総蛋白値, アルブミン値は, 前述のごとく, 各々 5.9 g/dl , 3.3 g/dl 以上における検討例であり, それ以下の場合での解釈には注意を要するものと思われる。

結論

糖尿病患者を含む慢性腎不全透析例において, Fr の測定は過去 2 週間の長期的な血糖コントロール状態の指標として有用と考えられるが, 透析後の Fr の解釈には血液透析中に用いられる heparin の影響を考慮せねばならない。また, S-Fr を総蛋白の A/G ratio により除した補正值 (S-Fr/AGR) は, S-Fr に比し過去 2 週間の平均透析前血糖値とより一層強い相関性を示した。

本論文の要旨は第 33 回日本透析療法学会総会において発表した。

文献

- 1) Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR : Fructosamine : A new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic

表 2 血糖値 (PG-ST, $\overline{PG}$ -IW, $\overline{PG}$) と血清フルクトサミン値 (S-Fr), またはその補正值 (S-Fr/Pro, S-Fr/Alb, S-Fr/AGR) との間の相関における相関係数 (r) の比較。(PG-ST : S-Fr と同時測定された血糖値, $\overline{PG}$ -IW, $\overline{PG}$: 過去 1, 2 週間の平均透析前血糖値, Pro : 総蛋白値, Alb : アルブミン値, AGR : 総蛋白の A/G ratio)

	PG-ST	$\overline{PG}$ -IW	$\overline{PG}$
	n = 38	n = 16	n = 38
S-Fr	0.584	0.659	0.695
S-Fr/Pro	0.522	0.576	0.626
S-Fr/Alb	0.612	0.752	0.734
S-Fr/AGR	0.630	0.819	0.742

control. Clin Chim Acta 127 : 87-95, 1982

- 2) Baker JR, O'connor JP, Metcalf PA, Lawson MR, Johnson RN : Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. Br Med J 287 : 863-867, 1983
- 3) Baker JR, Metcalf PA, Johnson RN, Newman D, Rietz P : Use of protein-based standards in automated colorimetric determinations of fructosamine in serum. Clin Chem 31 : 1550-1554, 1985
- 4) 中 恵一, 下条信雄, 北橋 繁, 佐伯成子, 平井幹男, 奥田 清 : 血漿糖化蛋白・フルクトサミン測定に関する基礎的ならびに臨床的検討。臨床検査 31 : 679-682, 1987
- 5) 倉八博之, 森寺邦三郎, 石原 隆, 早稻田則雄, 笠倉新平, 五十嵐哲也, 真坂美智子, 岩丸 博 : 糖尿病患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 : 987-993, 1987
- 6) Bessho H, Nanjo K, Nomura Y, Hirayama J, Sasaki H, Ohoshi T, Kuriyama S, Satogami E, Kondo M, Sanke T, Miyamura K : Clinical usefulness of measurement of fructosamine concentration as an index for the plasma glucose control in diabetic patients. In : Best approach to the ideal therapy of diabetes mellitus, edited by Shigeta Y : p 559-562, Excerpta Medica ICS 754, Amsterdam, 1987
- 7) Harano Y, Kosugi K, Hyosu T, Suzuki M, Hidaka H, Kashiwagi A, Uno S, Shigeta Y : Ketone bodies as markers for Type 1 (insulin-dependent)

- diabetes and their value in the monitoring of diabetic control. *Diabetologia* 26 : 343-348, 1984
- 8) Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM : Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 44 : 859-864, 1977
 - 9) Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A : Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. *N Eng J Med* 295 : 417-420, 1976
 - 10) Casparie AF, Miedema K : Glycosylated hemoglobin in diabetes and renal failure. *Lancet* ii : 758-759, 1977
 - 11) 野村佳成, 南條輝志男, 宮野元成, 坂本健一, 岡井一彦, 曾和亮一, 栗山茂司, 菊岡弘芳, 里神永一, 木村 茂, 古田浩二, 宮村 敬 : 慢性腎不全透析症例における HbA₁ 値 (第 1 報) — 糖尿病性腎症における透析療法の影響 — : 透析会誌 17 : 153-158, 1984
 - 12) Flückiger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KH : Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Eng J Med* 304 : 823-827, 1981
 - 13) 野村佳成, 南條輝志男, 栗山茂司, 宮野元成, 三家登喜夫, 坂本健一, 岡井一彦, 曾和亮一, 古田浩二, 宮村 敬, 阿部富弥, 柏井利彦 : 慢性腎不全透析症例における glycosylated hemoglobin 値—affinity chromatography 法による検討—. 透析会誌 18 : 197-201, 1985
 - 14) Guthrow CE, Morris MA, Day JF, Thorpe SR, Baynes JW : Enhanced nonenzymatic glucosylation of human serum albumin in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 : 4258-4261, 1979
 - 15) Yue DK, McLennan S, Church DB, Turtle JR : The measurement of glycosylated hemoglobin in man and animals by aminophenylboronic acid affinity chromatography. *Diabetes* 31 : 701-705, 1982