特 集

血糖検査に影響を及ぼす内的・外的因子**

Internal and External Factors Interfering with Blood Sugar Determinations

猪 狩 淳*

JUN IGARI, M. D.

糖尿病の診断、経過観察および治療の面で血糖検査は欠くことのできない検査であり、また糖尿病のみならずその他の疾病の診断に糖の代謝異常をしらべる必要性が多くなり、いろいろな疾病で検査される機会が多くなって来ている。

現在では、どの病院でも血糖検査はルーチン検査の一つとして採用されており、最も検査件数の多いものの一つとなっている。

ここでは主として血糖検査法、血糖値に影響をおよぼす内的、外的な因子について解説する。

血糖検査法について

血液中の糖をはじめて証明したのは、1860年 Claude Bernard であり、血糖の定量法がはじめて紹介されたのは1913年 Bang によってである。以後その検出、定量法に関する数多くの報告があり、新しい方法がつぎつぎと開発され、現在に至っている。

しかしながら、これらの方法のうち臨床検査に応用されているものは比較的わずかである。その理由は臨床検査としての特殊性があげられよう。つまり、臨床検査は体液、ことに血液を試料としているためにサンプル採取量がきわめて限定されること。血液中の変動を頻繁に追跡し、ただちにその動きに対処する必要があるため、短時間で成績が得られなければならないこと。血液は複雑な有機物、無機物の混合溶液であり、したがってそ

れら非糖性諸成分の影響を受けないか、あるいは受けても最少であり、かつ糖に特異的な方法であること。さらに、日常の血糖検査件数は増加の傾向にあり、これに適応した分析法であること。などの諸点から、必然的にその方法は限定されてくる。

現在わが国の検査室で主に使用されている測定法をあげると表1のようになる。

表 1 血糖検査法のおもなもの

還元反応を利用

Hagedorn-Jensen 法

Somogyi-Nelson 法

Hoffman 法 (Auto-Analyzer 法)

縮合反応を利用

O-アミノビフェニル法

O-トルイジン法

O-トルイジンホウ酸法

3, 6-ジニトロフタル法

アンスロン法

酵素反応を利用

グルコースオキシダーゼ法

血糖定量法の大部分は、アルカリ性溶液中における糖の還元反応を利用するものであり、従来より使用されている Hagedorn-Jensen 法、Somogyi-Nelson 法、古典的な方法となりつつある Folin-Wu 法などがこれに属する。さらにオートアナライザーに使用されている Hoffman 法も糖の還元作用を応用しており、これはブドウ糖によるフェリシアン化カリウムの還元退色を比色する方法である。臨床化学分析の自動化が進むにしたがい、この Hoffman 法が広く用いられるようになって

* 順天堂大学医学部講師 (臨床病理学)

Department of clinical pathology, Juntendo University, school of Medicine

** 第190回順天堂医学会学術集会 (Sept., 19, 1974) (Oct., 21, 1974 受付)

きている。

また、糖と他の物質との種々の条件下における縮合反応を利用する方法も近時きわめて盛んに研究され、最近の臨床検査にとり入れられている。

0-アミノビフェニル法、0-トルイジン法、0-トルイジン硼酸法などが主に用いられ、ことに0-トルイジン法は方法の簡易化、試料の微量化、試薬の安定化に成功して愛用されており、試薬セット(キット化)として市販されている。

さらに酵素の抽出、純化の技術的進歩によって、血糖定量にもブドウ糖酸化酵素が利用されてきた。この酵素法はブドウ糖のみに、特異的に反応し、正しいブドウ糖量が得られるはずであるが、酵素作用は外的条件に左右され易く、その反応結果が変動しやすい欠点がある。

以上のように血糖定量法にはいろいろあるが、それぞれ利点、欠点があり、Bangにより血糖定量法が開発されて以来、60余年を経た今日でも、万人が認める定量法は確立されていないといえよう。

なお、血糖簡易検査法として、2～3の製品が発売されているが、なかでもブドウ糖酸化酵素を利用しているデキストロスティックス(Ames社)が繁用されている。この方法は試薬も器具も必要でなく、全血1滴を試料として、わずか1分で判定できる簡便な方法であり、ベットサイドですぐ判定できるので入院患者の緊急検査や一般開業の方々にも利用しやすい。また集団検診や糖尿病患者の day to day management にも有用と思われる。しかし、簡易法であるため本格的な定量分析の結果との同一を求めることは無理であり、とくに血糖値が高くなるとバラツキが大きくなり、信頼性が薄れるといわれている¹⁾。低血糖かあるいは非常な高血糖であるとか、大体正常範囲かを知るには便利である。

血糖検査法による成績のちがい

血糖検査法にはいくつかの種類があるが、どれも同一サンプルで同じ値となるわけではない。それぞれの方法の測定原理、測定条件、除タンパ

図1 測定法による結果の比較

ク方法の違いによって多少なりとも測定値にずれが生ずる。図1はブドウ糖酸化酵素法を基準とした場合の測定値の比較である。

Hagedorn-Jensen法はブドウ糖以外の還元物質も同時に測定してしまうため、当然他の方法にくらべて高い値を示す。北村²⁾は患者の全血試料(耳朶採血)をHagedorn-Jensen法とグルコースオキシダーゼ法で測定し、比較するとHagedorn-Jensen法は、60～350mg/dlの範囲で、平均して15mg/dl高値であると述べ、Jacobsen³⁾も同様の結果を報告している。同じ還元作用を利用したSomogyi-Nelson法は、Hagedorn-Jensen法より約10～20mg/dl低値にでる。これは除タンパク操作のちがいによるもので、Somogyi-Nelson法では除タンパク濾液中にグルクロン酸が非糖性還元物質として移行するのみで、グルタチオン、尿酸は移行せず、取り除かれてしまう。これに対し、Hagedorn-Jensen法の除タンパク操作ではグルタチオン、大部分のグルクロン酸、尿酸が濾液中に移行してしまい、高値となる⁴⁾⁵⁾。

Somogyi-Nelson法とグルコースオキシダーゼ法との差は全くないか⁶⁾⁷⁾、あるいは数mg/dl前者が高くでるにすぎない⁴⁾⁸⁾。0-トルイジン法との比較ではSomogyi-Nelson法はわずかに(約5mg/dl)高くでるにすぎない¹¹⁾。オートアナライザー法はSomogyi-Nelson法に近似した値を示し¹⁰⁾、

グルコースオキシダーゼ法と比較すると約7%高くでるといわれる⁹⁾。以上のように血糖定量法のちがいによって、あらわれる値が異なるので、血糖値を読む場合には、まず臨床検査室ではどの定量法をおこなっているか知っておかなければならない。さらに他病院から患者と共に検査成績が送られて来た場合、その病院ではどの方法を施行していたかを知った上で、成績を読まなければ思わぬ間違いをすることになる。

血糖値におよぼす諸因子—血糖値判定に さいしての注意点

1. 採血条件

(1) 採血時期

血糖値が食事摂取によりかなり変動することは周知のことであり、早朝空腹時に採血されなければならない代表的な血中成分である。したがって早朝空腹時に採血されたか、食後ならどのくらい糖質を摂取して、何時間後に採血されたかを知っておく必要がある。一般には12~16時間の空腹時間が空腹時血糖として測定される。

精神的あるいは肉体的ストレスは一過性の血糖上昇をきたし、運動については通院程度の軽い運動では血糖値にほとんど影響を及ぼさない。しかし長時間の激しい運動では高血糖となるなどの生理的変動が起こることも留意する必要がある。

(2) 採血部位

採血部位、つまり試料としての血液が動脈血(毛細血管血)か、静脈血かによって血糖値に明らかな差がみられる。一般に動脈血は静脈血にくらべて2~7mg/dl 高値といわれ¹²⁾、また、空腹時では約10mg/dl 程度の差であるが、食後や糖負荷にはこの差が開き、20mg/dl 以上の差となることがある¹³⁾。

2. 測定試料によるちがい

血糖値の測定試料としては測定法によって異なるが、全血、血漿、血清のいずれかが用いられる。

一般に全血は血清(漿)より5~10% 低い値が得られる。玄番ら¹⁴⁾は0-トリイジン法で正常人空腹時血液および血漿中ブドウ糖を定量したとこ

ろ、前者は68~100mg/dl に対し、後者は70~118mg/dl と平均11.6%後者が高値であったと報告している。同様なことが、グルコースオキシダーゼ法、オートアナライザー法でもみられる。これは赤血球中ブドウ糖含量が血漿(清)のその約80%しかないため、このような両者のブドウ糖量の差は、両者の水分量の差によって説明されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

3. 試料の保存条件

採血後血液がどのような状態でおかれたかによっても血糖値は変化する。

全血のまま放置すると、1時間あたり、37°Cでは約20mg/dl、25°Cでは8mg/dl、15°Cで2.5mg/dlの割で血糖は低下してゆくといわれている¹⁷⁾。これは血球中に解糖酵素が存在し、このために解糖現象(glycolysis)がおこるからである。この解糖作用を阻止するために、全血を用いる場合は採血後直ちに一定量の蒸留水の中に吹き込み溶血させるか、除タンパク液中に吹き込む。血漿や血清の場合はできるだけ速やかに血清分離して保存すれば解糖の心配はない。もしただちに血清分離あるいは測定できない場合は弗化ナトリウム(NaF)あるいはEDTA-NaFなどの解糖阻止剤を試料に混じて保存する。NaFを添加すれば12時間は安定であり¹⁸⁾、24時間で5~6%の低下をみる¹⁹⁾。また全血のまま氷室に保存すると、1時間に1~3mg/dlの割で低下し、血清や血漿のみの場合は6か月くらい安定しているという。

保存中に血糖値が増加する場合は、試料中の水分の蒸発による濃縮かまたは基準液の劣化などが考えられる²⁰⁾。

4. 共存物質による影響

(1) 溶血、黄疸

Hagedorn-Jensen 法、Somogyi-Nelson 法、グルコースオキシダーゼ法などの除タンパク操作をおこなう測定法であれば溶血、黄疸による影響はない。0-トリイジン法は除タンパクをしないで、血清をそのまま直接測定できる利便さはあるが、ビリルビンの影響が特に大きく、正の誤差を生ずる²¹⁾。ビリルビン3mg/dl 以上の黄疸血清では血

清ブランクを必要とする。同じ直接法でも0-トルイジン硼酸法は黄疸による影響は少ない²²⁾。

溶血がある場合、血清や血漿で測定する場合は赤血球中のブドウ糖濃度が、血漿のそれに近いため、ほとんど溶血による影響は無視できるが、ただしヘモグロビン自体の色により、方法によっては、たとえば0-アミノビフェニル法¹¹⁾、0-トルイジン法は影響を受ける¹⁴⁾。

(2) その他

一般に還元作用を利用した血糖検査法はビタミンC、尿酸、グルタチオン、クレアチニン、果糖などの還元物質により強く影響され、正の誤差を与える。その程度は前述したように除タンパク剤の種類によって異なる。Hagedorn-Jensen 法、Folin-Wu 法では真のブドウ糖値との差は10～15

mg/dl とされている。Somogyi-Nelson 法やオートアナライザー法 (Hoffman 法) はその影響の程度は小さい。

他方、グルコースオキシダーゼ法はこれらの物質により阻害を受け、さらに酵素標品の純度不良による正の誤差または負の誤差が知られている²⁾。

5. 薬剤による影響

服用あるいは注射薬剤によっても血糖値が大きく影響を受けることはよく知られている。その代表的な薬を表2²³⁾に示した。したがって、血糖値を判定する場合は常に投与している薬剤を考慮した上で、血糖値を読み、解釈しなければならないことは言うまでもない。

表 2 血糖値に影響を及ぼす薬剤

薬 剤	血 糖		薬 剤	血 糖	
	上昇	低下		上昇	低下
鎮静, 抗炎症剤			鎮 静 剤		
アスピリン, サリチル酸		○	バルビツール		○
インドメサシン	○		刺 激 剤		
オキシフェンブタゾン		○	カフェイン	○	
フェニルブタゾン		○	血 管 剤		
フェニラミドール		○	エピネフリン		
抗 凝 固 剤			(アドレナリン)	○	
ビスヒドロキシクマリン		○	塩酸プロプラノロール		○
抗生物質, 抗菌剤			トランキライザー, 抗うつ剤		
スルホンアミド剤		○	モノアミン酸化酵素抑制剤		○
パス, ヒドラジッド		○	クロールプロマジン	○	
クロラムフェニコール		○	雑		
利 尿 剤			プロベネシッド		○
サイアザイド剤	○		ニコチン酸 (大量)	○	
ホルモン剤			アルコール		○
成長ホルモン	○		サイオユラシール		
ACTH	○		(プロピルサイオユラシール)		○
副腎皮質ホルモン	○		ニコチン	○	
エストロジェン	○		マリファナ	○	
甲状腺ホルモン	○		LSD	○	
経口避妊薬	○		ピリベンザミン		○
グルカゴン	○				
エピネフリン	○				

(佐野隆志ら, 日本臨床 増刊. P. 88, 1973 より)

おわりに

血糖検査の種類および血糖値に及ぼす諸因子について、日常臨床面でよく遭遇する点を主にあげて解説を加えた。

血糖検査法は種々あるが、血糖値を正しく評価するには、採血操作が正しくおこなわれ、解糖作用をできるだけ抑制し、測定技術が正しくおこなわれることは勿論であるが、その他に血糖検査法について正しい知識、理解が是非とも必要である。つまり、それぞれの測定法の長所、短所をよく知り、同一方法でもいろいろな条件により血糖値が影響を受け、また血糖値が測定法によって異なることなどを理解しておくことが必要である。

文 献

- 1) 阿部, 日野, 斉藤, 玄番: “血糖測定法の問題点をめぐって” 臨床病理, 特集, **15**, 1968.
- 2) 北村元仕: Glucose Oxidase法, 臨床病理, 特集 **15**, 35, 1968.
- 3) Jacobsen, L. K.: Quantitative determination of blood glucose using glucose oxidase and peroxidase, Scand. J. Clin. & Lab. Invest. **12**, 76, 1960.
- 4) Volk, W. V., et al.: Blood saccharides in diabetes mellitus, J. Lab. & Clin. Med., **57**, 367, 1961.
- 5) Watson, D.: Reducing substances other than glucose in blood, Clin. Chem. Acta., **7**, 145, 1962.
- 6) False, F. W., et al.: Some application of the enzymic, reducing (Somogyi), and anthrone methods for estimating sugars, Clin. Chem. **7**, 289, 1961.
- 7) Kingsley, G. R., et al.: Direct ultramicro glucose oxidase method for determination of glucose in biologic fluids, Clin. chem. **6**, 466, 1960.
- 8) Saifer, A., et al.: The Photometric micro-determination of blood glucose with glucose oxidase, J. Lab. & Clin Med., **51**, 448, 1958.
- 9) Sunderman, F. W., et al.: Amer. J. Clin. Path., **33**, 369, 1960.
- 10) 野本昭三, 金井正光: Auto Analyzer法, 臨床病理, 特集 **15**, 21, 1968.
- 11) 佐々木匡秀, 他: O-Aminodiphenyl法, 臨床病理, 特集 **15**, 55, 1968.
- 12) 松谷衛ら: 血糖検査の諸問題について, 臨床病理 **7**, 375, 1963.
- 13) 後藤由夫ら: 血糖測定法・毛細管血と静脈血・ブドウ糖負荷量(50 g, 100 g)の相違による血糖曲線の評価, 臨床病理, **14**, 258, 1966.
- 14) 玄番昭夫ら: O-Toluidine法による全血および血漿(清)ブドウ糖定量の追加検討Ⅱ, O-Toluidine一般法に附帯する諸問題, 臨床病理, **15**, 580, 1967.
- 15) Mc Donald, G. W., et al.: Differences in glucose determinations obtained from plasma or whole blood, Pub. Health Rep., **79**, 515, 1964.
- 16) Somogyi, M.: Note on the distribution of blood sugar., J. Biol. Chem. **86**, 655, 1930.
- 17) 百瀬勉ほか: 百瀬法, 臨床病理, 特集 **15**, 64, 1968.
- 18) 佐々木, 上田, 北村, 中山共著: 人体成分のサンプリング血液, p. 236, 講談社サイエンティフィック, 東京, 1972.
- 19) 玄番昭夫ほか: 臨床検査, **11**, 247, 1967.
- 20) R. J. Henry.: Clinical Chemistry, p. 646, Harper & Row, 1964.
- 21) 佐々木楨一: O-Toluidineを用いる血糖の簡易定量法, 臨床病理, 特集 **15**, 45, 1968.
- 22) 佐々木匡秀: オルトトルイジン硝酸法による血糖超微量定量法, 臨床病理, **12**, 434, 1964.
- 23) 佐野隆志, 他: ブドウ糖・ブドウ糖負荷試験, 日本臨床, 増刊, p. 88, 1973.