

糖尿病患者コントロール指標としての1, 5-AGの有用性

津島 公, 広川 泰嗣, 尾山 秀樹, 江口 毅, 住友 正治,
八幡 愛弓, 河合洋二郎, 松木 道裕, 西田 聖幸, 堀野 正治*

1, 5-anhydro-D-glucitol(1, 5-AG)は, 糖尿病患者で減少することが報告され, 新しい糖尿病マーカーとして期待されている. 我々は, 70名の糖尿病患者, インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 9名とインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 61名でその有用性を検討した. NIDDM 8名で75g 経口ブドウ糖負荷テストを施行し, 短時間の1, 5-AGの変動を検討したが, 血糖値の上昇にかかわらず, 1, 5-AGに有意な変動は認めなかった. HbA_{1c}, フルクトサミンとは良好な相関性を示した. NIDDM53名で血糖状態改善に伴う1, 5-AGの変動を検討した. 血糖改善により1, 5-AGは有意な上昇を認めたが, 入院時平均血糖値200 mg/dl以上のコントロールの不良群は200mg/dl以下の良好な群に比し1, 5-AGの改善率は大であった. 血糖コントロール状態の同様なNIDDMとIDDMでは, 1, 5-AGに有意差は認めなかった. 1, 5-AGは糖尿病状態の新しいマーカーとして今後が期待される.

(平成4年2月4日採用)

The Usefulness of Plasma 1, 5-AG for a Marker of Glycemic Control in Diabetic Patients

Kou Tsushima, Yasushi Hirokawa, Hideki Oyama, Takeshi Eguchi, Shoji Sumitomo, Ayumi Yawata, Youjiro Kawai, Michihiro Matsuki, Seikoh Nishida and Masaharu Horino*

The plasma concentration of 1,5-anhydro-D-glucitol (1,5-AG), a pyranoid polyol, is known to decrease in diabetic patients. We examined the usefulness of plasma 1,5-AG as a marker of glycemic control in 70 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). During 75 g oral glucose tolerance tests, no changes were observed in the concentrations of 1,5-AG in 8 NIDDM. Plasma 1,5-AG concentration correlated clearly with fructosamine ($r = -0.543$), HbA_{1c} ($r = -0.555$) in the same group. Plasma 1,5-AG was examined in 53 NIDDM before and after glycemic control. After recovery from the deterioration of glycemic control, 1,5-AG increased from 4.3 ± 4.1 to $7.6 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.001$). However, the rates of increase of 1,5-AG differed from those under the glycemic control conditions; 210% in the poor control group and 165% in the better control group. Under the same glycemic control conditions, there were no differences in plasma 1,5-AGs among NIDDM and IDDM. We propose that plasma 1, 5-AG can be used as a new marker for glycemic control. (Accepted on February 4, 1992) *Kawasaki Igakkaishi* 18(1): 21-24, 1992

川崎医科大学 内科内分泌部門
〒701-01 倉敷市松島577

*川崎医療福祉大学 臨床栄養学科

Division of Endocrinology, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-01 Japan

Department of Clinical Nutrition, Faculty of Medical
Profession, Kawasaki University of Medical Welfare

- Key Words** ① 1, 5-anhydro-D-glucitol
 ② Non-insulin-dependent diabetes mellitus
 ③ Insulin-dependent diabetes mellitus

はじめに

1, 5-anhydro-D-glucitol (1, 5-AG) は、グルコースの1位の-OH基が-H基に置換された単糖類の一つで、ヒト以外種々の動物、食物に広く、存在している。その体内動態には不明な点も多く今後の検討が必要とされるが、1, 5-AGの血中濃度が糖尿病患者において低値であることが見いだされた。そのため、糖尿病のコントロールの指標として用いられる可能性があり、その有用性を認めた報告が最近相次いでいる。^{1),2)} この血中1, 5-AG濃度の低下は、尿糖排泄の増加による尿細管の1, 5-AGの再吸収の低下に起因するものであるといわれている。^{3),4)} 今回、我々は1, 5-AGの血糖コントロール状態の把握に対する有用性を検討する機会を得たので報告する。

対象および方法

対象は当科受診中のインスリン依存型糖尿病 (IDDM) 9名、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 61名で、これらの患者の平均年齢は 56.9 ± 2.2 歳 (mean \pm SEM, 以下同)、平均糖尿病罹病期間は 11.1 ± 1.2 年である。患者の平均入院期間は 32.4 ± 3.4 日、入院時平均body mass index (BMI) は、 21.8 ± 3.2 kg/m² であった。

方法は75g-経口ブドウ糖負荷テスト (OGTT) 並びに入院時、退院時の各食前、食後、22時の計7回の平均血糖値、外来患者では朝食後2時間の血糖値を測定し、この時全例で1, 5-AG, HbA_{1c}, フルクトサミンを測定した。血糖はglucose oxidase法、1, 5-AGは、比色法(日本化薬製キット)を用いて測定した。

結 果

NIDDM 8名の75g-OGTTにおける血糖値

と1, 5-AGの変化をFigure 1に示す。血糖値が前値 111.8 ± 11.3 mg/dl から90分で最大の 240.5 ± 34.8 mg/dl に上昇した時、1, 5-AGは前値 11.1 ± 2.7 μ g/ml, 30分値 10.4 ± 6.6 μ g/ml, 60分値 11.4 ± 2.8 μ g/ml, 90分値 11.6 ± 2.8 μ g/ml, 120分値 11.9 ± 3.0 μ g/ml, 180分値 11.4 ± 2.6 μ g/ml とすべての時間で有意な変動は認めなかった。

NIDDM 53名の入院時並びに退院時の平均血糖値、フルクトサミン、HbA_{1c}, 1, 5-AGをFigure 2に示す。平均血糖値は 196.1 ± 7.5

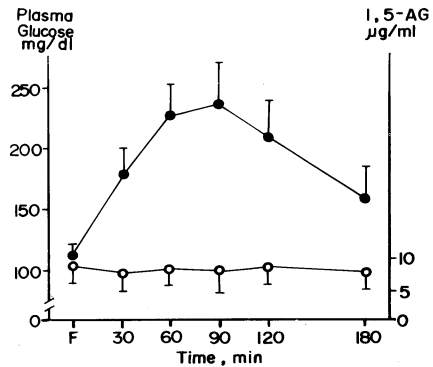


Fig. 1. Plasma glucose and 1, 5-AG during 75g oral glucose in NIDDM
 n = 8, M \pm SEM, ●—● plasma glucose, ○—○ 1, 5-AG

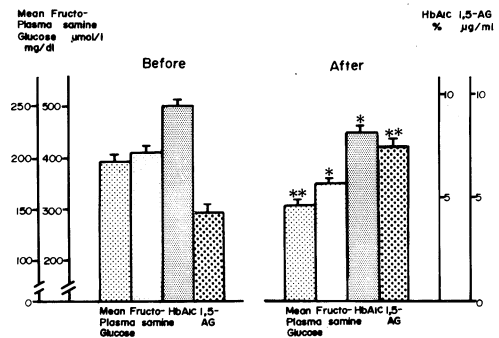


Fig. 2. Plasma glucose, fructosamine, HbA_{1c} and 1, 5-AG before and after glycemic control in NIDDM
 p < 0.01, p < 0.001 against before values.

mg/dl から 153.5 ± 5.5 mg/dl ($p < 0.001$)へ、フルクトサミンは 409.3 ± 14.8 μ mol/l から 352.4 ± 9.1 μ mol/l ($p < 0.01$)へ、HbA_{1c}は $9.5 \pm 2.3\%$ から $8.3 \pm 1.5\%$ ($p < 0.01$)へと有意に改善した状態で、1,5-AGは入院時 4.3 ± 4.1 μ g/ml から退院時 7.6 ± 4.7 μ g/ml ($P < 0.001$)へと有意な上昇を認めた。

入院時の平均血糖値 200 mg/dl 以下の比較的血糖コントロールの良い患者群18名と200 mg/dl 以上の血糖コントロールの悪い患者群35名で、1,5-AGの改善度を調べた (Fig. 3)。平均血糖値が200mg/dl 以下の患者群では、1,5-AGは入院時 5.3 ± 4.7 μ g/ml、退院時 8.7 ± 4.9

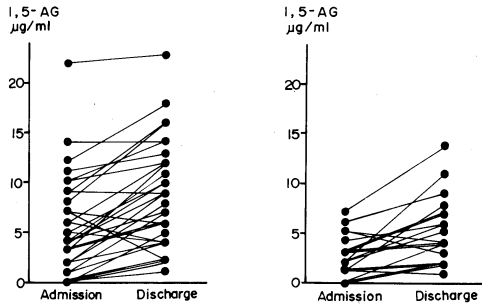


Fig. 3. 1,5-AG before and after glycemic control in NIDDM

left : mean plasma glucose < 200mg/dl on admission (N=35)
right : mean plasma glucose > 200mg/dl on admission (N=18)

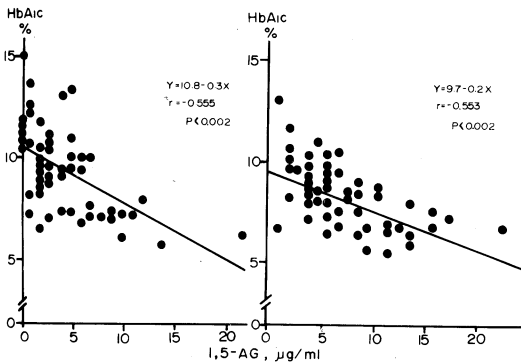


Fig. 4. Correlation between 1,5-AG and HbA_{1c} before (left) and after (right) glycemic control. N=53

μ g/ml であり、200 mg/dl 以上の患者群では、それぞれ 2.6 ± 2.1 μ g/ml、 5.4 ± 3.3 μ g/ml と両群とも $p < 0.05$ で有意な上昇を認めた。この結果1,5-AGの改善率は200 mg/dl 以下の患者群では165%、200 mg/dl 以上の群では210%であり、後者のほうが有意差は認めなかったもの大であった。

1,5-AGとHbA_{1c}との相関性を Figure 4 に示す。入院時、 $Y=10.8-0.3X$, $r=-0.555$, 退院時、 $Y=9.7-0.2X$, $r=-0.553$ と、ともに $p < 0.002$ で有意な負の相関性を示した。

1,5-AGとフルクトサミンとの相関性を Figure 5 に示す。入院時、 $Y=468-13.8X$, $r=-0.543$, 退院時、 $Y=409-7.6X$, $r=-0.529$ ともに $P < 0.002$ で有意な負の相関性を示した。

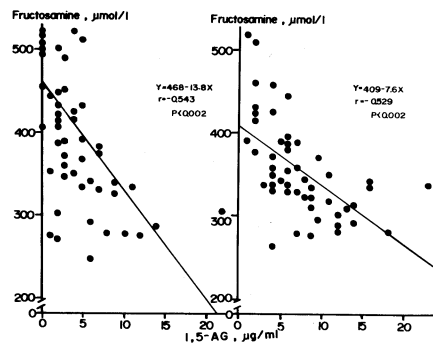


Fig. 5. Correlation between 1,5-AG and fructosamine before (left) and after (right) glycemic control
before N=51, after N=50.

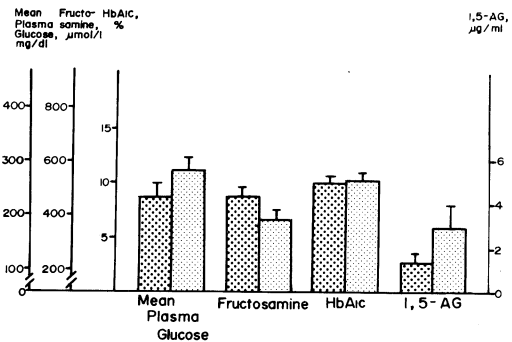


Fig. 6. Differences of 1,5-AGs between IDDM and NIDDM under the same glycemic control

▨ IDDM (N=9), ▩ NIDDM (N=9)

同程度の血糖コントロール状態にある IDDM 群と NIDDM 群, 各々 9 名の 1, 5-AG 濃度を Figure 6 に示す. IDDM 群で平均血糖値, フルクトサミン, HbA_{1c} はそれぞれ 234.4±28.6 mg/dl, 469.9±22.9 μmol/l, 10.1±0.5%, NIDDM 群ではそれぞれ 282.1±24.4 mg/dl, 419.7±34.7 μmol/l, 10.3±0.6% と血糖コントロール状態に有意差を認めない 2 群で, 1, 5-AG は IDDM 群においては 1.4±0.4 μg/ml, NIDDM 群では 3.3±1.0 μg/ml と有意な差は認めなかった.

考 察

1, 5-AG は主に経口的に摂取され, 体内に均一に行き渡り, 健常者では 1, 5-AG の代謝はきわめて緩慢で, その血中濃度は食事に影響することもない. また日内変動もほとんどないといわれている.²⁾ 本研究でも, 糖尿病患者で 75 g-耐糖能試験では 1, 5-AG に変動は認めず, 短時間には変化しないことを認めた. 一方, 血中 1, 5-AG はコントロール不良の糖尿病患者において減少していることが, 最近報告されている.^{1)~6)} 我々も今回, 入院患者において血糖改善に伴い, 1, 5-AG は有意な上昇を認めたことから, この

ことが支持できると考えている. 従来 of 血糖コントロール指標としての HbA_{1c} やフルクトサミンとも相関性は良好であったことから, このことが裏付けされるであろう. 一方, 1, 5-AG は血糖悪化の early alarm, すなわち一日以内の time lag でその濃度は減少するといわれており, 血糖コントロール状態の把握に HbA_{1c}, フルクトサミンとは異なった意義も注目されている.^{2),5)} しかし今回の我々の検討では, この点は明らかにされなかった.

従来より研究者によっては 1, 5-AG は NIDDM より IDDM で低値をとるとの報告がされている.²⁾ 我々は, 血糖コントロールの同等な群で両者を比較したが差は認めなかった. このことから 1, 5-AG の濃度は血糖値に依存しており, 糖尿病の病型に依存するものではないと思われる.

以上, 新しい血糖コントロール指標として 1, 5-AG を測定し, その臨床的有用性を認めた. 従来 of HbA_{1c} やフルクトサミンと比較したその特異的意義については今後の課題と思われる.

稿を終えるにあたり, 1, 5-AG の測定に協力していただいた (株) BML に深謝いたします.

文 献

- 1) Yamanouchi, T., Akanuma, H., Asano, T., Konishi, C., Akaoka, I. and Akanuma, Y.: Reduction and recovery of plasma 1, 5-anhydro-D-glucitol level in diabetes mellitus. *Diabetes* 36: 709-715, 1987
- 2) 赤沼宏史: 1, 5-アンヒドロ-D-グルシトールとその代謝. 「糖尿病学 1988」(小坂樹徳, 赤沼安夫編), 第 1 版. 東京, 診断と治療社. 1988, pp. 163-187
- 3) Akanuma, Y., Morita, N., Fukuzawa, N., Yamanouchi, T. and Akanuma, H.: Urinary excretion of 1, 5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients. *Diabetologia* 31: 831-835, 1988
- 4) Yamanouchi, T., Minoda, S., Yabuuchi, M., Akanuma, Y., Akanuma, H., Miyashita, H. and Akaoka, I.: Plasma 1, 5-anhydro-D-glucitol as new clinical marker of glycemic control in NIDDM patients. *Diabetes* 38: 723-729, 1989
- 5) 山内俊一, 赤沼安夫, 豊田隆謙, 葛谷 健, 河合 忠, 河津捷二, 吉岡重威, 金澤康徳, 太田明生, 馬場茂明, 小坂樹徳: 糖尿病における血中 1, 5-anhydroglucitol 測定の臨床的意義. *糖尿病* 33: 41-47, 1990
- 6) Yamanouchi, T., Akanuma, H., Nakamura, T., Akaoka, I. and Akanuma, Y.: Reduction of plasma 1, 5-anhydroglucitol (1-deoxyglucose) concentration. *Diabetologia* 31: 41-45, 1988