

## 齧歯類モデルを用いた経口糖質負荷試験における 血糖自己測定機器の測定差異

Measurement difference of self-monitoring of blood glucose devices on  
oral glucose-tolerance test performed in rodent models

久保和弘

Kazuhiro Kubo

岐阜大学教育学部 家政教育, 〒501-1193 岐阜市柳戸1番1

### 要旨

血糖自己測定（SMBG）機器は、糖尿病患者の血糖モニタリングを使用目的としているが、測定操作が簡便であるため、齧歯類を用いた糖質負荷試験においてもしばしば利用される。SMBGの測定原理は、酵素比色法と酵素電極法に大別され、さらに酵素の種類（グルコースオキシダーゼ（GOD）、グルコースデヒドロゲナーゼ（GDH））によって分類される。測定原理の違いにより、測定値は高値または低値を示すことが報告されているが、血糖変動パターンへの影響とそれに伴う糖質負荷試験の判定結果への影響については明らかではない。本研究では、2型糖尿病モデル動物を用いて経口グルコース負荷試験（OGTT）及び経口炭水化物負荷試験（OCTT）を実施し、測定原理の異なる典型的なSMBG機器を用いて血糖モニタリングの血糖変動パターンを比較した。対照は、体外診断薬であるグルコースCII-テストワコーを用いた。GOD比色法またはGDH電極法を採用する機器の値はいずれも、血糖濃度が高いほど、対照に比べて低値を示した。また、高血糖時に、GDH電極法はGOD比色法に比べてより低値を示した。血糖変動パターンは測定原理によって異なることから、糖質負荷試験の血糖モニタリングにSMBG機器を用いる場合は、測定値に影響を与える要因（特に血液の種類とヘマトクリット（Ht）値）に留意する必要がある。

### 1. 緒言

血糖自己測定（Self-monitoring of blood glucose: SMBG）機器は、糖尿病患者の血糖モニタリングを目的として広く普及している。少量（数 $\mu$ L）の血液で簡易に血糖濃度の変動を監視できることから、糖尿病予防を目的とした食品機能性素材等の研究において、ヒト<sup>1,2)</sup>以外に、ラット<sup>3-5)</sup>やマウス<sup>6,7)</sup>を対象とした経口グルコース負荷試験（Oral glucose tolerance test: OGTT）や経口炭水化物負荷試験（Oral carbohydrate tolerance test: OCTT）に利用する事例が見受けられる。SMBG機器の精度は、国際規格ISO 15197に準拠し、測定値の95%が、グルコース濃度75mg/dL未満の試料では $\pm 15$ mg/dL以内、グルコース濃度75mg/dL以上の試料

では $\pm 20\%$ 以内に入るように調整されている<sup>8)</sup>。すなわち、実測値の誤差の許容範囲は血糖濃度の上昇に伴って大きくなる。そのため、OGTTやOCTTにおいて、とくに高血糖時の測定値が機種によって大きく異なることが危惧される。SMBG機器の基本的性能について評価した研究報告<sup>9-11)</sup>や、犬及び猫への応用に関する研究報告<sup>12)</sup>がある。しかし、OGTTやOCTTを対象としたSMBG機器の比較研究は見当たらない。そこで本研究では、日本人に多くみられる非肥満・インスリン分泌低下型の2型糖尿病モデル動物によるOGTT及びOCTTを実施し、測定原理の異なるSMBG機器を用いて血糖モニタリングの血糖変動パターンを比較して、糖質負荷試験の判定結果への影響について検討した。

## 2. 実験方法

### 2.1 動物

本研究は、岐阜大学動物実験委員会の許可を得て、生命科学総合研究支援センター動物実験施設において実施された。動物の取り扱いについては、岐阜大学動物実験取扱規則及び岐阜大学大学院医学研究科動物実験要項を遵守した。

日本人の2型糖尿病の特徴である非肥満、インスリン分泌低下及びインスリン抵抗性を示すモデル動物としてGoto-Kakizaki (GK) ラットを使用した。日本エスエルシー(株)より購入したGK/SlcラットオスSPF (Specific Pathogen Free) に一般飼料CE-2 (日本クレア(株)) と水を自由摂取させ、個別ケージで飼育した。施設内の環境条件は、12時間の明暗サイクル、温度22°C±2°C、湿度60%であった。

### 2.2 OGTT及びOCTT

8週齢のGKラットを1週間馴化させ、9週齢の時点で16時間絶食した後、対照群及びSMBG機器2種の群(全3群、各群12匹)に分け、OGTT及びOCTTを実施した。経口投与した糖質は、OGTTにはグルコース(特級D(+)-Glucose(無水)、和光純薬(株))を、OCTTにはグルコースと $\alpha$ -コーンスターチ(日本配合飼料(株))の混合物(混合比1対1)を用いた。糖質投与量が200mg/5ml蒸留水/kg体重となるように胃ゾンデを用いて強制的に経口単回投与を行い、投与前(空腹時0分)、投与後15分、30分、60分、120分、180分に尾静脈から全血を採取した。

SMBG機器は後述する2機種を使用した。各機器に取り付けた専用センサーで、ラット尾静脈血(全血)を直接吸い取り、血漿中グルコース濃度として結果を表示させた。比較対照として、ヘマトクリット毛細管を用いて採血した尾静脈全血を遠心分離(12,000rpm×5分間、4°C)して、得られたヘパリン血漿のグルコース濃度を体外診断用医薬品グルコースCII-テストワコー(和光純薬工業(株))を用いて測定した。

### 2.3 SMBG機器

我が国では20種類以上のSMBG機器が普及している<sup>10)</sup>。これらの測定原理は、酵素比色法と

酵素電極法の2つに大別され、さらに使用する酵素の種類(グルコースオキシダーゼ(GOD)、グルコースデヒドロゲナーゼ(GDH))によって分類される(Table 1)。

Table1 SMBG機器の測定原理による分類

	GOD法	GDH法
比色法	GOD比色法	GDH比色法
電極法	GOD電極法	GDH電極法



Fig.1 テルモM (GOD比色法)  
(左: 本体, 右: センサー)



Fig.2 ニプロF (GDH電極法)  
(左: 本体, 右: センサー)

本研究では、GOD比色法を採用する機種としてテルモ・メディセーフフィット(以下、テルモM)(医療機器承認番号22100BZX00858)(Fig.1)を、また、GDH電極法を採用する機種としてニプロ・フリースタイルフリーダムライト(以下、ニプロF)(医療機器承認番号22200BZX00881A01)を使用した(Fig.2)。

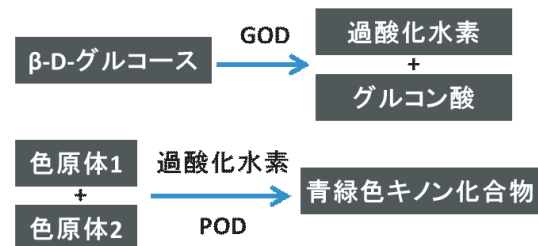


Fig.3 テルモM (GOD比色法) の測定原理

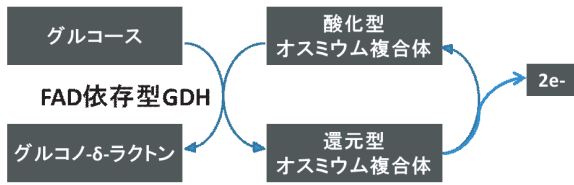


Fig.4 ニプロF (GDH電極法) の測定原理

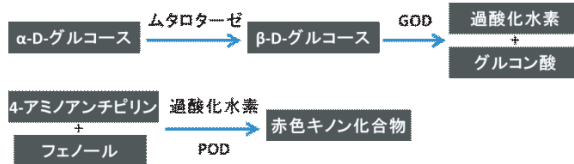


Fig.5 グルコースCII-テストワコー (ムタロターゼ・GOD比色法) の測定原理

テルモMの測定原理 (Fig.3) は、比較対照であるグルコースCII-テストワコー (和光純薬(株)) と同様に、GOD比色法を採用している。ただし、検体は血漿ではなく全血であり、また、専用センサーであるメディセーフフィットチップ中にムタロターゼを含まないことからβ-D-グルコースのみを測定し、これを機器本体に内蔵の専用検量線により校正して、血漿中グルコース濃度として結果を表示する。実際の取り扱いには、まず、テルモM本体に専用センサーを取り付け、ラット尾静脈血 (全血) を吸引すると、血中のβ-D-グルコースのみがセンサーに含まれるGODによって酸化されて過酸化水素とグルコン酸を生成する。生成した過酸化水素はペルオキシターゼ (POD) により、センサーに含まれる1-(4-スルホフェニル)-2,3-ジメチル-4-アミノ-5-ピラゾロン (以下、色原体1) 及びN-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメチルアニリンナトリウム (以下、色原体2) と反応して、青緑色のキノン化合物を生成するので、これを比色定量する。

ニプロFの測定原理 (Fig.4) は、フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) 依存型GDHとクーロメトリー法を用いた酵素電極法である。テルモMと同様に、検体は血漿ではなく全血であり、β-D-グルコース濃度を測定した後に専用の検量線で校正して血漿中グルコース濃度とし

て表示する。すなわち、ニプロF本体に専用センサーであるニプロFS血糖センサーライトを取り付け、ラット尾静脈血 (全血) を吸引すると、血中のβ-D-グルコースが、センサー電極中のFAD依存型GDHと反応して、グルコノ-δ-ラクトンに変換される。このとき起こる酸化型オスミウム複合体の還元に伴って放出される電子(e-)の量を専用電極で一定時間測定して電荷量を求め、電荷量は分子量に比例することから、血漿中グルコース濃度に変換して表示する。

SMBG機器の比較対照として体外診断用医薬品グルコースCII-テストワコー (和光純薬(株)) を用い、尾静脈全血から得たヘパリン血漿中のグルコース濃度を測定した。測定原理 (Fig.5) は、ムタロターゼとGODを組み合わせたムタロターゼ・GOD比色法である。すなわち、発色液中のムタロターゼにより、ヘパリン血漿中のα-D-グルコースがβ型へ変換され、β-D-グルコースはGODにより酸化されて過酸化水素とグルコン酸を生成する。生成した過酸化水素は共存するPODにより4-アミノアンチピリンとフェノールを定量的に酸化縮合させて赤色のキノン化合物を生成するので、これを比色定量する。比較対照法による血漿中のグルコース濃度は次の計算式により求めた。

$$\text{グルコース濃度 (mg/dL)} = (\text{Es} / \text{EStd}) \times 200$$

Es：血漿試料の吸光度

EStd：グルコース標準液 (200mg/dL) の吸光度

## 2.4 統計処理

空腹時 (0分) に対する経時的な血糖値変化について、Dunnettの多重比較検定法 (Dunnett's multiple comparison test) を用いて有意差検定を行った ( $p < 0.05$ )。また、同じ測定時間における測定方法間の差を比較するため、Tukey-Kramerの多重比較検定法 (Tukey-Kramer multiple comparisons test) を用いて有意差検定を行った ( $p < 0.05$ )。

3. 結果

OGTTの結果をFig.6に示した。0分と15分後の血糖値に関して、対照法（ムタロターゼ・GOD比色法）に比べ、テルモM（GOD比色法）はほぼ同じ値を示したが、ニプロF（GDH電極法）は有意に低値を示した（Fig.6A）。しかし、その変化量（Fig.6B）は3群間で有意差は認められなかった。血糖値（Fig.6A）のピークはいずれも60分後に現れ、その時、3群間の測定値の差が最大となった。血糖値は30分以降180分後まで3群間に有意差が認められ、対照>テルモM>ニプロFの順に高値を示した。一方、その変化量（Fig.6B）は、対照に比べてSMBG 2機種は有意に低値を示したが、2機種間では有意差が認められなかった。180分後、2機種の測定値

は0分レベルまで低下したが、対照値は低下しなかった（Fig.6A）。この傾向は、変化量についても同様であった（Fig.6B）。

OCTTの結果（Fig.7）は、血糖変動を除き、前述したOGTTの結果とほぼ同じであった。血糖値（Fig.7A）のピークはOGTTと同様に60分後に現れ、30分以降180分後まで3群間に有意差が認められた（対照>テルモM>ニプロF）。また、60分後の変化量（Fig.7B）は、テルモM（GOD比色法）がニプロF（GDH電極法）に比べて有意に高値を示した。一方、180分後の変化量は、テルモM（GOD比色法）の場合、空腹時（0分）との間に有意差が認められなかったが、ニプロF（GDH電極法）は、対照と同様に、空腹時（0分）との間に有意差が認められた（Fig.7B）。

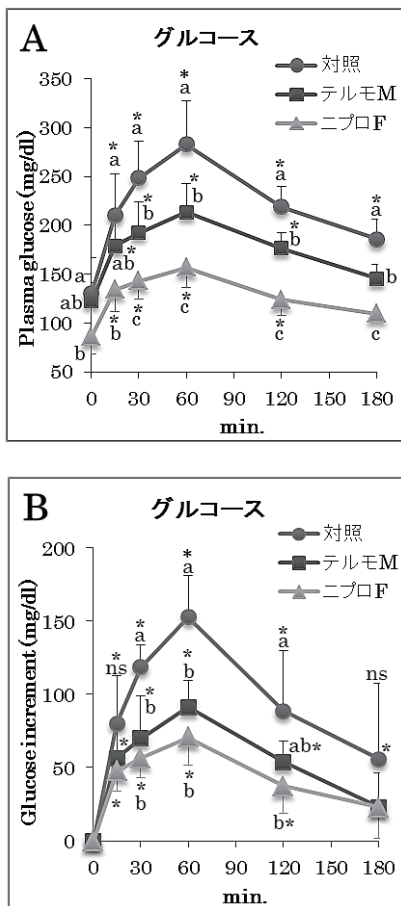


Fig.6 OGTTにおける血糖値及びその変化量  
A：血糖値，B：変化量，n=12。a,b,c：同じ経過時間において、異なるアルファベットを付したものは有意差がある ( $p<0.05$ )。\*：空腹時（0分）に対して有意差がある ( $p<0.05$ )。

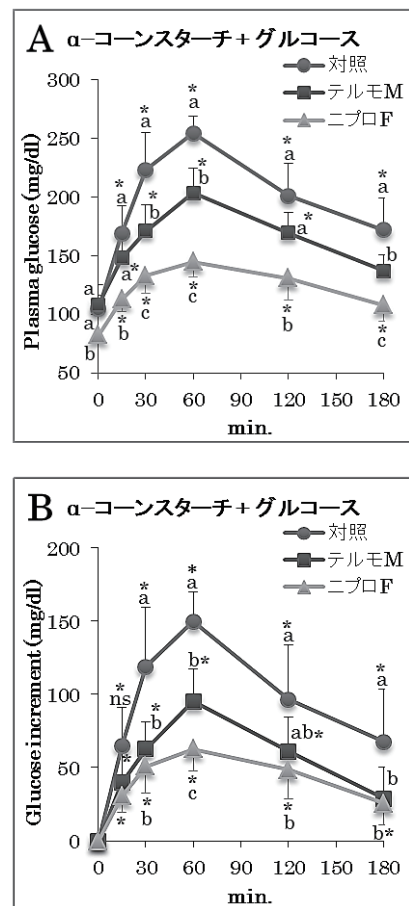


Fig.7 OCTTにおける血糖値及びその変化量  
A：血糖値，B：変化量，n=12。a,b,c：同じ経過時間において、異なるアルファベットを付したものは有意差がある ( $p<0.05$ )。\*：空腹時（0分）に対して有意差がある ( $p<0.05$ )。ns：同じ経過時間において有意差がない。

#### 4. 考察

血糖濃度が高いほど、SMBG機器の測定誤差の許容範囲は大きくなるため、OGTT及びOCTTにおける血糖モニタリングの血糖変動パターンは機種によって異なることが危惧される。実際に、本研究で使用した2機種の測定値の差は血糖濃度の上昇に伴い増大し、また、血糖値が空腹時レベルまで低下するのに要する時間は2機種で異なるケースが認められた。従って、SMBG機器の特性によって糖質負荷試験の判定結果が異なることが示唆された。SMBG機器5機種の臨床評価では、グルコース分析装置での測定値に比較して、GOD比色法及びGOD電極法の測定値は高く、一方、GDH電極法の測定値は低くなることが報告されている<sup>19)</sup>。本研究において、ニプロF (GDH電極法) の測定値がテルモM (GOD比色法) に比べて低値を示したと一致する。血糖値測定に影響を与える因子として、①D-グルコースのアノマー比、②SMBG機器の使用環境、③血中アスコルビン酸、④解糖阻剤としてのフッ化物、⑤血中脂質、⑥血液の種類、⑦ヘマトクリット (Ht)、⑧血中溶存酸素などが挙げられる。本研究結果とこれらの因子の関係について以下に整理した。

① 血中におけるD-グルコースのアノマー比 ( $\beta/\alpha$  比) は水中での平衡状態 (63.5/36.5) とほとんど同じであるため、血中の $\beta$ -D-グルコースは $\alpha$ -D-グルコースより1.73倍多く存在する<sup>13)</sup>。対照法 (グルコースCII-テストワコー) とテルモM (GOD比色法) の測定原理は、基本的に同じであるが、相違点として前者はムタロターゼによって血漿中のグルコースを全て $\beta$ 型に変換することで感度を高めている。 $\beta$ -D-グルコースのみを測定するSMBG機器2種に比べ、対照法は感度が高いため血糖値ピークがより高値を示した可能性がある。

② 測定環境は、温度 $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度60%、振動や塵埃のない室内であり、添付文書に記載されているSMBG機器2種の使用環境条件に合致していた。機器2種の周囲温度の適用範囲は $5^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ であり、この温度範囲内であれば測定値の安定性は高いと考えられる。対照法 (グ

ルコースCII-テストワコー) の測定温度条件は $37^{\circ}\text{C}$ であり、SMBG機器の使用温度 ( $22^{\circ}\text{C}$ ) に比べて高かった。しかし、各測定法の適温において測定された値であるため、この温度差が対照と機器2種の測定値の差異に反映したとは考えにくい。

③ 血液中の多量のアスコルビン酸は血糖値に影響を与える。一般的な汎用ラットであるWistar系オスの血漿アスコルビン酸濃度は $1.23 \text{ mg/dL}$ <sup>14)</sup>であるが、このレベルのアスコルビン酸濃度は測定値にほとんど影響を与えない。GKオスラットのそれは $0.5 \text{ mg/dL}$ <sup>15)</sup>とむしろ低値であることから、本研究において特段の影響はなかったと考えられる。

④ 解糖阻剤であるフッ化物を血液に多量に添加すると血糖値に影響を与える場合がある。しかし、本研究では採血時にフッ化物を用いなかった。

⑤ 血中脂質濃度は血糖測定値に影響を与える場合がある。添付文書の記載によると、ニプロF (GDH電極法) は、コレステロール $500 \text{ mg/dL}$ 、または、トリグリセライド $3000 \text{ mg/dL}$ までの濃度では、測定値に影響を与えない。一方、テルモM (GOD比色法) に関して該当する情報は見当たらない。本研究で使用したGKラットの血中脂質濃度は、10週齢においてコレステロール約 $100 \text{ mg/dL}$ 、トリグリセライド約 $40 \text{ mg/dL}$ と十分に低いことが分かっている<sup>16)</sup>。

⑥ 本研究で使用したSMBG機器2種は、毛細血管血 (capillary blood) であるヒトの指頭全血の血糖濃度をヘマトクリット (Ht) 値で補正して静脈血漿中の濃度に換算し表示する。換算する理由は、医療機関における採血が一般的に静脈血であり、その血漿を自動分析装置で測定するためである。一方、齧歯類を用いたOGTTやOCTTでは、毛細血管血ではなく尾静脈血の血糖濃度を測定することが一般的である。血糖濃度は動脈血で高く静脈血で低いので、動脈と静脈が繋がる毛細血管の濃度は動脈より低いと静脈より高いと考えられる。実際に、OGTT時の毛細血管血の血糖値は静脈血のそれより $30 \text{ mg/dL}$  (20~25%) 程度高いこと<sup>17)</sup>、一方、空腹時には、毛細血管血と静脈血の血糖値の差は

2 mg/dLしかないこと<sup>17,18)</sup>が報告されている。静脈血が毛細血管血に比べ低血糖であるならば、毛細血管血を測定することを目的としたSMBG機器で尾静脈血を測定すれば、その分、低値傾向を示すことは自明である。加えて、高血糖では機種間のHtによる補正誤差がさらに大きくなる。

⑦) Htが高い検体では血漿量が少ないため、排除体積効果により血漿の血糖濃度は全血に比べて高くなる。従って、ヒトと動物のHt値の違いが測定値に影響を与える可能性がある。SMBG機器の添付文書に記載されているHt値の適用範囲は、テルモM (GOD比色法) が20~60%、ニプロF (GDH電極法) が15~65%である。電極法は、使用する酵素 (GDH, GOD) に関わらずHt値40%でグルコース分析装置の測定値とほぼ一致するが、Ht低値 (40%以下) では高めに測定され、Ht高値 (40%以上) では低めに測定されることが報告されている<sup>19)</sup>。日本人のHtの平均値は、男性で39.8%、女性で35.8%である<sup>20)</sup>。一方、齧歯類のHt値はヒトのそれに比べて10%程度高い。すなわち、10週齢の場合、SDラットのオス48%、メス46%、F344ラットのオス50%、メス49%、ICRマウスのオス54%、メス53%、ddyマウスのオス54%、メス53%、C57BLマウスのオス50%、メス50%、BALBマウスのオス53%、メス52%などである。GKオスラットのHt値は、10週齢以降ではおよそ45%である<sup>16)</sup>。OGTT及びOCTTに用いたGKオスラットのHt値は、その週齢から40%以上であったと考えられる。従って、今回のGKラットを用いた経口糖質負荷試験において、ニプロF (GDH電極法) の測定値がテルモM (GOD比色法) に比べて低値傾向を示したと考えられる。当該2機種が採用している、ヒト指頭全血 (毛細血管血) の血糖値を静脈血漿の濃度に直す換算式は明らかではないが、換算式が機種間で異なるならば、測定結果も当然異なる可能性がある。筆者の所見では、一般的にHt値が齧歯類に比べて低いヒトの場合、これら2機種の測定結果は逆転することを確認している。すなわち、ニプロF (GDH電極法) の測定値はテルモM (GOD比色法) に比べて高値を示し、高血糖であるほどそ

の傾向は強くなる。

⑧) 色素法は溶存酸素濃度の影響を受けないが、電極法はその影響を受けることが知られ、低酸素血症では高値誤差、高酸素血症では低値誤差を与える。すなわち、静脈血検体は、動脈血検体より高値となる。動脈と静脈が繋がる毛細血管の濃度はその中間値を示すと考えられる。SMBG機器は毛細血管血の血糖濃度をHt値で補正して静脈血漿中の濃度に換算し表示するため、ニプロF (GDH電極法) の値は、これらの影響を反映した値と考えられる。

国際規格ISO 15197では、SMBG機器の測定値の評価に関して、ヒトの指頭全血をSMBG機器で測定した値と、ヒトの指頭全血から得た血漿を用いて検査室の日常検査法である自動分析装置により測定した値を比較する方法をとっている<sup>19)</sup>。SMBG機器2種の添付文書によると、自動分析装置の値に対する相関係数はいずれもR=0.99以上である。本研究では自動分析装置による測定は行っていないが、OGTT及びOCTTの全ての測定時間における血糖値 (Fig.6A, 7A) は、対照>テルモM>ニプロFの順に高値傾向を示し、血糖濃度が高いほど測定値間の差は大きくなった。国際規格ISO 15197は、グルコース濃度75mg/dL以上の試料は測定値が±20%以内に入ることを要求している<sup>9)</sup>。OGTT及びOCTTの血糖値ピークにおける2機種の平均値の差は20%程度、また、ニプロF (GDH電極法) は対照と比べて40%程度低値となった (Fig.6A, 7A)。これらの誤差は、臨床で使用するには精度が不十分であり、あくまで糖尿病患者が使用する血糖モニタリング機器であることを意味している。また、動物実験に用いる場合にも、SMBG機器の測定値は絶対値として扱うことができないことが改めて確認された。

糖尿病患者の血糖モニタリングを目的としたSMBG機器は、操作が容易で直ちに測定値を得られるため、齧歯類を用いたOGTTやOCTTにおいて使用する事例が見受けられる。しかし、本研究において、SMBG機器の測定値は、その測定原理や検体の種類などの要因によって変動することが分かった。SMBG機器は、同一機種、同一条件、同一採取部位のモニタリングに使用

することを基本としつつ、OGTTやOCTTの評価に用いる場合には、特に血液の種類とHt値に留意する必要がある。

## 文 献

- 1) 出口ヨリ子, 長田邦子, 内田和美, 木村広子, 芳川雅樹, 工藤辰幸, 保井久子, 綿貫雅章: グアバ葉熱水抽出物のdb/dbマウスにおける抗糖尿病効果及びヒト飲用試験による食後血糖値上昇抑制効果, 日本農芸化学会誌, 72 (8), 923-931 (1998)
- 2) 上村佑也, 橋口健司, 長田裕子, 坂智秀, 吉田睦子, 牧野陽介, 天野秀臣: 緑藻ヒトエグサの血糖値上昇抑制作用, 日本食品科学工学会誌, 57 (10), 441-445 (2010)
- 3) 森本聡尚, 澤純子, 吉田宗儀, 穂積俊樹, 末永謙治, 宮崎俊之, 北村育夫, 土井邦紘: 小麦アルブミン添加餌の長期投与がストレプトゾトシン糖尿病ラットの糖代謝へ及ぼす影響, 糖尿病, 43 (6), 421-430 (2000)
- 4) 内田あゆみ, 陶慧, 荻原淳, 松藤寛, 太田恵教, 櫻井英敏: ジャンボリーキが病態モデルラットへの血糖値及び肝機能に及ぼす影響について, 日本食品科学工学会誌, 55 (11), 549-558 (2008)
- 5) Okamura T., Pei X.Y., Miyoshi I., Shimizu Y., Takanashi-Yanobu R., Mototani Y., Kanai T., Satoh J., Kimura N., Kasai N.: Phenotypic Characterization of LEA Rat: A New Rat Model of Nonobese Type 2 Diabetes, *J Diabetes Res.*, 2013, ID 986462, p9 (2013)
- 6) 濱本純子: DPP-IV 阻害薬 Vildagliptin による膵β細胞保護作用の分子機構の解明 ~ 2型糖尿病モデル及び非糖尿病コントロールマウスを用いた検討, 川崎医学会誌, 37 (4), 195-210 (2011)
- 7) 下田将司: グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) による膵β細胞保護の分子機構の解明: ヒトGLP-1アナログリラグルチドによる糖尿病モデルdb/dbマウスへの介入実験からの検討, 川崎医学会誌, 3 (64), 313-325 (2010)
- 8) 厚生労働省: 自己検査用グルコース測定器承認基準の制定について, 薬食発第 0302006 号, 2007年3月2日
- 9) 厚生労働省, 報道発表資料: 簡易血糖自己測定器・自己血糖検査用グルコースキット (補酵素としてPQQを利用しているGDH法) に関する安全対策について, 2005年2月7日
- 10) 武田倬: II. 治療の進歩, 4. 血糖自己測定の使用, 日内会誌, 98, 761-767 (2009)
- 11) 野木岐実子, 池田律子, 清水陽子, 宮澤幸久, 山内俊一, 山岡桂子: 簡易血糖自己測定器9機種の評価, 糖尿病, 42 (5), 367-372 (1999)
- 12) 左向敏紀, 馬淵剛, 森昭博, 本池俊仁, 水谷尚, 廣瀬昶: 犬と猫における簡易血糖測定器の検討, 動物臨床医学, 16 (3), 77-81 (2007)
- 13) 奥田潤, 田口忠緒: D-グルコースα-及びβ-アノマーとそのアルデヒド型の生理化学, 化学と生物, 26 (6), 367-373 (1988)
- 14) 米倉政実, 鈴木一彦, 中谷哲郎: ラットの体内アスコルビン酸量及びアスコルビン酸合成酵素活性に及ぼすD-ガラクトノ-γ-ラクトン投与の影響, 日本畜産学会報, 60 (9), 852-856 (1989)
- 15) Kashiba M., Oka J., Ichikawa R., Kageyama A., Inayama T., Kageyama H., Ishikawa T., Nishikimi M., Inoue M., Inoue S.: Impaired reductive regeneration of ascorbic acid in the Goto-Kakizaki diabetic rat, *Biochem J.*, 351(2), 313-318 (2000)
- 16) 日本エスエルシー株式会社: 2003 実験動物データ集
- 17) Larsson-Cohn U.: Differences between capillary and venous bloodglucose during oral glucose tolerance tests, *Scand J Clin Lab Invest* 36, 805-808 (1976)
- 18) Lind T., De Groot H.A., Brown G., Cheyne G.A.: Observations on bloodglucose and insulin determinations, *BMJ* 3, 320-323 (1972)
- 19) 三浦文子, 吉野正代, 富岡光枝, 長谷川美彩, 田中康富, 嶺井里美, 尾形真規子, 佐藤麻子, 岩本安彦: 簡易血糖測定器5機種の臨床評価, 糖尿病, 52 (10), 865-870 (2009)
- 20) Kiyohara Y., Ueda K., Hasuo Y., Fujii I., Yanai T., Wada J., Kawano H., Shikata T., Omae T., Fujishima M.: Hematocrit as a risk factor of cerebral infarction: long-term prospective population survey in a Japanese rural community, *Stroke*, 17(4), 687-692 (1986)