

定期健康診断における 血清グリコアルブミン測定の有用性

広瀬 寛* 河邊 博史* 齊藤 郁夫*
石橋みどり** 渡部 直美** 武井 泉**
村田 満**

現代の高脂肪食や運動不足などにより、わが国においても内臓脂肪型肥満やインスリン抵抗性を基盤とした糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、動脈硬化症といった生活習慣病が増加し、社会問題となっている^{1),2)}。これらの生活習慣病の病態は、いずれも動脈硬化症や心血管病の強力な危険因子である。しかも、これらの各因子は特定の個人に集積しやすく、これらの因子が重複するほど動脈硬化による心血管病のリスクが

相乗的に高まることが知られている。したがって、インスリン抵抗性を正すことは、動脈硬化症や心血管病の予防や管理に際して非常に重要である。このような背景から、2005年4月8日に日本内科学会など8学会からメタボリックシンドロームの診断基準が発表された³⁾(図1)。メタボリックシンドロームの病態としては、「LDL コレステロール (総コレステロール) の高値はそれだけで独立した心血管病の危険因子

危険因子	判定基準値
腹部肥満 (ウエスト径*)	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm (内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm ² に相当)
上記に加え、以下の2項目以上に該当する場合、メタボリックシンドロームと診断する	
中性脂肪 (トリグリセリド) かつ/または HDL コレステロール	≥ 150 mg/dl < 40 mg/dl (男女とも)
血 圧	収縮期 (最大) ≥ 130 mmHg かつ/または 拡張期 (最小) ≥ 85 mmHg
空腹時血糖	≥ 110 mg/dl

*ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で、臍が下方に偏移している場合は、肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。

図1 メタボリックシンドロームの診断基準

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学病院中央臨床検査部

であるが、それ以外に内臓脂肪蓄積（インスリン抵抗性）をベースにして、耐糖能異常、中性脂肪（TG）または HDL コレステロールの異常、血圧高値のうち2つ以上複合したのも、心血管病のハイリスクと考える」というものであった。今後、腹囲の値などの数字は変更になる可能性があるものの、内臓脂肪蓄積の重要性を示したこの概念は大変重要であり、世界的にもそういう流れになっている⁴⁾。また、メタボリックシンドロームは、糖尿病の早期病態を反映したり、糖尿病発症予防の対象としても、その意義は大変重要である。

当大学では、毎年5,000名弱の教職員（20～65歳）が定期健康診断を受け、保健管理センターがその健康管理を行っている。2005年秋から、一部地区の女性以外全員の腹囲（臍周囲径）を測定し、40歳以上の全員に対してグリコアルブミン（GA）の測定が開始となった。GAはグルコースとアルブミンが非酵素的に結合して生成される代表的な糖化蛋白で、過去1～2週間の食後を含めた平均の血糖値を反映する。したがって、GAは食後血糖と良好な相関を示し、血清中のビリルビンや貧血などの影響を受けにくいため、糖尿病の早期発見や血糖コントロー

ルの指標として大変有用と考えられている。糖尿病は初期の段階で介入することが非常に重要で、空腹時血糖では見つからない早期の食後高血糖の段階を診断するのにGAの測定は大変有効であると考えられている。

本研究では、GA測定の意義を、BMIや腹囲、血圧、血糖、脂質、HbA1cなどのマーカーとの関連から検討した。

対象と方法

2005年秋に定期健康診断を受診した教職員4,539名のうち、40歳以上の1,977名（男性1,271名、女性706名）に対してGAの測定を行った。採血は空腹時の者が多かったが、食後の者、午後から採血の者もいた。身長、体重、血圧（収縮期および拡張期）、心拍数などのほか、血糖、血清脂質〔総コレステロール、中性脂肪（TG）、HDLコレステロール、LDLコレステロール〕、尿酸などの血液項目を測定した^{5), 6)}。GAと各種臨床代謝指標、喫煙・飲酒・運動などの生活習慣、および慶應心臓血管病リスク指数（KCRI、表1）との相関を検討した。

信濃町地区の健康診断時には、過去1～2ヶ月間の血糖コントロールの指標であるHbA1c

表1 慶應心臓血管病*リスク指数（KCRI）

- | |
|--|
| 1. 体格指数（BMI）が25 kg/m ² 以上、または腹囲が85 cm以上である。 |
| 2. 収縮期血圧が130 mmHg以上、または拡張期血圧が85 mmHg以上、または降圧薬で治療中である。 |
| 3. 空腹時血糖が110 mg/dl以上、または食後2時間値140 mg/dl以上、または経口血糖降下薬かインスリンで治療中である。 |
| 4. 中性脂肪が150 mg/dl以上、または中性脂肪降下薬で治療中である。 |
| 5. LDLコレステロールが140 mg/dl以上、またはHDLコレステロール40 mg/dl未満である。 |
| 6. 現在喫煙している（一日1本以上）。 |
| 7. エタノール換算で、一日平均20グラム以上飲酒している（ビールで一日大瓶1本、または日本酒で1合以上）。 |
| 8. ほとんど運動しない（週に150分未満）。 |

*「心臓血管病」とは、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血、閉塞性動脈硬化症などを意味する。
メタボリックシンドロームの構成要素と生活習慣（ライフスタイル）の要素を加味した指数で、健康診断の結果で計算される。
上記の各項目に当てはまったら1点とし、0～1点＝低リスク、2～4点＝中程度リスク、5～8点＝高リスクと判定する。

の測定に関して同意の得られた教職員 276 名 [男性 109 名, 女性 167 名, 年齢 48.2±6.0 (SD) 歳] を対象に, GA, 空腹時血糖 (FPG), BMI, 血圧, 血清脂質などとの関連を検討した。

GA および HbA1c の測定は, 中央臨床検査部にて行なわれた。健診採血時の測定データの提供, および末梢血残余検体による HbA1c の測定および健診項目データ利用に対する協力の依頼には図 2 の書類を用いた。なお, 使用したのは, 年齢, 性別, 身長, 体重のほか, 腹囲, 血圧, 血液検査データおよび病歴や生活習慣に関する問診結果で, 個人情報保護には万全を尽くした。なお, これらの研究計画は, 慶應義塾大学保健管理センターの研究連絡会で承認を

得た。

成 績

1. 平成17年度教職員健康診断における GA の結果と事後措置

表 2 に示すように, GA 17.3%以上 (HbA1c で糖尿病領域とされる 6.1%以上に相当) の者は男性 74 名, 女性 16 名の計 90 名 (全体の 4.5%) であった。また, GA 16.0%以上 (HbA1c で境界型領域とされる 5.6%以上に相当) の者は男性 157 名, 女性 78 名の計 235 名 (全体の 11.9%) であった。この GA 16.0%以上の者のうち, 124 名は既に面接済みであり, 面接未了者の内訳を見ると, 「主治医を受診する」が

表 2 平成17年度教職員健康診断における GA の結果と事後措置

実施者数	GA≥16.0% (HbA1c5.6%に相当)						GA≥17.3% (HbA1c6.1%に相当)								
	人数			%			人数			%					
	男	女	合計	男	女	合計	男	女	合計	男	女	合計			
センター本部	355	91	446	31	9	40	8.7	9.9	9.0	15	2	17	4.2	2.2	3.8
三 田	359	105	464	58	21	79	16.2	20.0	17.0	28	4	32	7.8	3.8	6.9
湘南藤沢	67	25	92	10	5	15	14.9	20.0	16.3	4	0	4	6.0	0.0	4.3
信濃町	462	484	946	53	42	95	11.5	8.7	10.0	24	9	33	5.2	1.9	3.5
志木高	28	1	29	5	1	6	17.9	100.0	20.7	3	1	4	10.7	100.0	13.8
合 計	1,271	706	1,977	157	78	235	12	11	12	74	16	90	6	2	5

	事後措置											
	面接実施者 (GA≥16.0%)						糖尿病治療中の者 (GA≥16.0%)					
	人数			%			人数			%		
	男	女	合計	男	女	合計	男	女	合計	男	女	合計
センター本部	7	1	8	22.6	11.1	20.0	12	1	13	38.7	11.1	32.5
三 田	44	16	60	75.9	76.2	75.9	11	0	11	19.0	0.0	13.9
湘南藤沢	5	0	5	50.0	0.0	33.3	1	0	1	10.0	0.0	6.7
信濃町	23	25	48	43.4	59.5	50.5	17	4	21	32.1	9.5	22.1
志木高	3	0	3	60.0	0.0	50.0	2	0	2	40.0	0.0	33.3
合 計	82	42	124	52.2	53.8	52.8	43	5	48	27.4	6.4	20.4

	面接未了の内訳		
	呼び出し不応	主治医受診済	その他
センター本部	0	7	0
三 田	14	1	4
湘南藤沢	0	1	9
信濃町	42	5	0
志木高	1	0	2
合 計	57	14	15
		86	

湘南藤沢分室：その他 9 名は次年度の健診で経過観察

14名、呼び出し不応者が2006年1月下旬現在57名であった。また、面接の有無に関わらず、病歴から分かった糖尿病治療中の者は48名であった(表2)。

2. GA と臨床代謝指標との相関

1,977名全体で、GA との相関係数が0.2以上のものは、年齢($r=0.216$) および血糖($r=0.607$, どちらも $p<0.0001$)であった(表3A)。男女別で見ると、男性1,271名では年齢と $r=$

0.256, 血糖と $r=0.681$ で、女性706名の年齢と $r=0.118$, 血糖と $r=0.304$ に比較すると、男性の方が強い関連であった(いずれも $p<0.0001$)。

表3Bに示すように、GAが16.0%以上であった235名で検討したところ、年齢との相関はなくなったが、BMI, 腹囲, 血圧, 血糖, LDLコレステロール, ALT, γ GTP, Hct, KCRIと強い正の相関を、またHDLコレステロールと

<p>各位</p> <p style="text-align: right;">2005年8月</p> <p style="text-align: right;">大学保健管理センター 所長・医師 XX XX</p> <p style="text-align: center;">血糖コントロールマーカー研究協力をお願い</p> <p>保健管理センターからの通知にてご存知かと思いますが、本年度より40歳以上の教職員の方々を対象として健診項目にグリオアルブミン(GA)が追加されました。</p> <p>GAは過去約2週間の血糖コントロールの指標として臨床の場では広く測定されている項目です。糖尿病は初期の段階で介入することが重要で、空腹時血糖値では見つかからない早期診断においてGAが有効であると考えられています。</p> <p>本年度より導入されたGA測定の有用性を深く検証するため、健診採血時の測定データのご提供と、残余検体による過去1-2ヶ月の血糖コントロールの指標として測定されているHbA1c測定にご協力をいただきたく、ここにお願い申し上げます。<u>この測定のための別採血は必要ありません。</u></p> <p>なお、使用させていただきますのは、検査データ、年齢、身長、体重のみで、個人情報(ID)は一切公表いたしません。</p> <p>ご協力いただけます内容についてチェック(レ)をお願いいたします。</p> <p style="text-align: right;">本研究に関する問い合わせ先: 中央臨床検査部 XX XXX (内線 XXXXX, XXXXX)</p> <p>.....</p> <p><input type="checkbox"/> 1. 健診項目測定データのみ可</p> <p><input type="checkbox"/> 2. 1. に加え、HbA1c 測定も可</p> <p><input type="checkbox"/> 3. 協力を辞退する</p> <p>個人番号 _____ 名前 _____</p> <p>採血日 2005年9月 _____ 日</p>
--

図2 HbA1c 検査および健診項目データ利用に対する協力依頼文書

有意な負の相関を認めた (いずれも $p < 0.0001$)。また, やや弱いながらも, 喫煙と $r = 0.170$ ($p = 0.0095$), 飲酒とは $r = 0.166$ ($p = 0.0112$) の関係が認められた。

3. GA および血糖による糖尿病診断の感度および特異度

病歴聴取および面接結果から糖尿病であると判明した 83 名を対象に, GA 17.3% 以上と血糖値 126 mg/dl 以上のどちらが糖尿病患者をスクリーニングするのに有効であるかを検討した。この中には, インスリン使用 4 例を含む薬物治療により血糖コントロールが良好となっている例も含んでいる。

GA 17.3% 以上による感度 (糖尿病を糖尿病と診断する精度) は 78.3% (65/83) であり,

血糖値 126 mg/dl 以上による感度の 72.3% (60/83) よりも良好であった。また, GA 17.3% 以上による特異度 (非糖尿病を非糖尿病と診断する精度) は 98.7% (1,869/1,894) であり, 血糖値 126 mg/dl 以上による特異度の 98.6% (1,868/1,894) とほぼ同等であった。

4. GA と HbA1c との比較検討

HbA1c の測定に同意の得られた 276 名のデータを検討したところ, GA は HbA1c と $r = 0.40$ ($p < 0.001$) と強い関連を認めたが, 血糖値は食後のデータもあったためか, GA と血糖の相関係数は $r = 0.26$ と比較的弱いものであった。

表 3 1,977 名全体 (A), 糖尿病予備軍 (B: GA \geq 16.0%) 235 名および糖尿病相当群 (C: GA \geq 17.3%) 90 名におけるグリコアルブミン (GA) と臨床代謝指標との相関

vs. GA	A. 全例		B. GA \geq 16.0%		C. GA \geq 17.3%	
	r	p	r	p	r	p
<i>n</i>	1,977		235		90	
年齢	0.216	<0.0001	0.085	NS	-0.249	0.0175
BMI	-0.009	NS	0.434	<0.0001	0.345	0.0008
腹囲 (ウエスト)	-0.009	NS	0.437	<0.0001	0.445	<0.0001
収縮期血圧	0.024	NS	0.349	<0.0001	0.278	0.0077
拡張期血圧	0.007	NS	0.356	<0.0001	0.295	0.0045
血糖	0.607	<0.0001	0.771	<0.0001	0.711	<0.0001
総コレステロール	-0.043	NS	0.162	0.0124	0.183	0.0840
中性脂肪	-0.118	<0.0001	0.241	0.0002	0.106	NS
LDL コレステロール	-0.046	0.0388	0.278	<0.0001	0.261	0.0127
HDL コレステロール	0.064	0.0044	-0.297	<0.0001	-0.145	NS
AST	0.001	NS	0.249	0.0001	0.273	0.0091
ALT	-0.056	0.0122	0.262	<0.0001	0.207	0.0498
γ GTP	-0.034	NS	0.323	<0.0001	0.356	0.0005
Hct	-0.138	<0.0001	0.307	<0.0001	0.248	0.0184
KCRI	0.016	NS	0.466	<0.0001	0.356	0.0005
喫煙	-0.045	NS	0.170	0.0095	0.194	0.0724
飲酒	-0.060	0.0076	0.166	0.0112	0.105	NS
運動習慣	0.012	NS	0.101	NS	0.199	0.0632

BMI: 体格指数, KCRI: 慶應心臓血管病リスク指数, NS: 有意差なし ($p > 0.1$)。

考 察

現代の疾病構造をわが国の死亡率から考えると、第1位はがん（悪性新生物、30.5%）であるが、第2位の心疾患（15.7%）と第3位の脳血管疾患（13.0%）を合わせた「心血管病」としてみると、第1位のがんに近いレベルとなる（2004年人口動態統計）。また、2002年の糖尿病実態調査によると、HbA1c 6.1%以上で糖尿病が強く疑われる人は740万人、HbA1c 5.6%以上 6.1%未満で糖尿病の可能性を否定できない人は880万人と推計された。糖尿病と糖尿病予備軍を合計すると1,620万人であり、これはわが国成人の6人に1人に相当する。この糖尿病実態調査は5年に一度行われているが、前回の1997年と比較すると糖尿病の人は50万人増加し、糖尿病予備軍は200万人も増加したことになる。

糖尿病患者では虚血性心疾患の発症率が非糖尿病患者の2倍から4倍高いことが知られており⁷⁾、糖尿病患者の増加と相まって、心血管病の患者が今後ますます増えることが危惧されている。数々の大規模疫学研究において、空腹時血糖よりも食後血糖の高いことが冠動脈疾患や死亡率により強く影響することが、欧州で行われた DECODE 研究⁸⁾ や山形県の舟形町研究⁹⁾ で報告されている。

今回の我々の検討から、血糖値のみから糖尿病をスクリーニングした場合の問題点としては、1) 空腹時血糖が正常でも食後血糖が高い耐糖能異常 (IGT) や糖尿病の人を見落としてしまう危険性が高いこと、2) 食後血糖で判断する際の問題点としては、食後血糖は食事の量や質および食後の経過時間によって値が大きく違ってしまふ点が挙げられる。3) 75g ブドウ糖負荷試験を行うのが理想的だが、0, 30, 60, 120分の採血が必要な点や、インスリン測定に費用

がかかることを考えると、健康診断で全員に行うことは現状では不可能と考えられる。

今回、GA が測定項目に加わった利点としては、1) 心血管病のリスク評価に重要な、食後高血糖をよく反映する安定した指標であり、2) 残血清を用いて全自動の機械で測定できるので採血の本数も増えず、比較的安価であること、などが挙げられる。さらに、3) GA \geq 16.0% を糖尿病予備軍、GA \geq 17.3% を糖尿病に相当するとみなすことにより、治療対象者や重点指導対象者を絞り込みやすくなった。

以上まとめると、定期健康診断の採血項目に GA を導入したことにより、食後血糖をよく反映する重要なマーカーを見れるようになり、糖尿病やその予備軍の対象者を決めることが可能となった。今後、空腹時血糖や食後2時間血糖値、HbA1c、メタボリックシンドロームの頻度などと比較・検討することにより、より有効に活用していきたい。また、40歳未満でも現に糖尿病で治療中の人もあるし、最近では比較的若年層からも2型糖尿病患者が出ていることを考えると、GA によるスクリーニングの対象をもっと広げた方がよいと考えられる。

総 括

本研究では、今年度より健康診断での血液検査項目に導入されたグリコアルブミン (GA) の意義を検討した。

1. 糖尿病領域以上と考えられる GA 17.3% 以上は、男性74名、女性16名の計90名（全体の4.5%）であった。また、糖尿病の境界域以上と考えられる GA 16.0% 以上は、男性157名、女性78名の計235名（同11.9%）であった。
2. GA と各種臨床代謝指標との相関を見ると、年齢と $r=0.216$ 、血糖と $r=0.607$ であり、有意な正の相関を示した（どちらも $p <$

0.0001)。男女別で見ると、男性の方が強い相関であった。GA が 16.0%以上であった 235 名で検討したところ、年齢との相関はなくなったが、BMI、腹囲、血圧、 γ GTP、血糖、LDL コレステロール、ALT、 γ GTP、Hct、慶應心臓血管病リスク指数 (KCRI) と強い正の相関を、また HDL コレステロールと有意な負の相関を認めた (いずれも $p < 0.0001$)。また、やや弱いながらも、喫煙と $r=0.170$ ($p=0.0095$)、飲酒とは $r=0.166$ ($p=0.0112$) の関係が認められた。

3. 病歴聴取および面接結果から糖尿病であると判明した 83 名を対象に検討したところ、GA 17.3%以上の基準による糖尿病診断の感度は 78.3%であり、血糖値 126 mg/dl 以上の基準による感度の 72.3%よりも良好であった。また、GA 17.3%以上による特異度は 98.7%であり、血糖値 126 mg/dl 以上による特異度の 98.6%とほぼ同等であった。
4. HbA1c の測定に同意の得られた 276 名 (男性 109 名、女性 167 名) のデータを検討したところ、GA は HbA1c と $r=0.40$ ($p < 0.001$) と強い関連を認めたが、血糖値は食後のデータもあったためか、GA と血糖の相関係数は $r=0.26$ と比較的弱いものであった。

以上より、定期健康診断の血液検査項目に GA を導入したことにより、食後血糖をよく反映する重要なマーカーを測定できるようになり、糖尿病やその予備軍の対象者を絞り込みやすくなった。今後、空腹時血糖や食後 2 時間血糖値、HbA1c、メタボリックシンドロームの頻度な

どと比較・検討することで、より有効に活用していきたい。

文 献

- 1) Matsuzawa Y, et al: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines • adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 892: 146-154, 1999
- 2) 広瀬 寛, 他: インスリン抵抗性とサイトカイン. *Diabetes Frontier* 12: 590-596, 2001
- 3) Matsuzawa Y: Metabolic syndrome: definition and diagnostic criteria in Japan. *J Jpn Soc Int Med* 94: 188-203, 2005
- 4) Zimmet P, et al: The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 12: 295-300, 2005
- 5) Hirose H, et al: Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 51: 314-317, 2002
- 6) Yamamoto Y, et al: Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 87-90, 2004
- 7) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45 (Suppl 3): S14-16, 1996
- 8) The DECODE study group. Diabetes Epidemiology Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 21: 617-621, 1999
- 9) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999