

高齢者における血漿フルクトサミン値の評価について

阿部奈々美 柏木 厚典 紀田 康雄 繁田 幸男
服部 昭男* 山本 正弘* 加藤 守彦*

〈要 約〉 最近、血漿フルクトサミン値（以下F値と略す）が前1～2週間の血糖のコントロールの指標として用いられて来ている。われわれは65歳以上の高齢者におけるF値の臨床的意義および問題点を検討した。対象は65歳未満の非糖尿病患者81名（A群）と65歳以上の高齢非糖尿病患者で日常生活を自力で成しうる75名（B群）、介助を要する86名（C群）及び高齢糖尿病患者26名（D群）である。M±2SDでもとめた非糖尿病患者のF値上限はA群3.1mmol/l、B群2.5mmol/lでB群が24%低値であったが、F値/血清アルブミン値比（以下F/ALBと略す）で見ると両群に差はなかった。年齢とF値には負の相関があり（ $p<0.01$ ）、これは年齢によるアルブミン低下により説明された。C群についてはアルブミン低下にもかかわらずF値はB群より高値であった。65歳以上の高齢者においてF値で血糖を評価する場合はアルブミン補正值（F/ALB）を考慮したほうがよいと思われる。またActivities of daily lifeの低い高齢者は血糖値、HbA_{1c}値、HbA_{1c}値と合わせて評価する必要がある。

Key words：血漿フルクトサミン、低アルブミン血症、高齢者、糖尿病

緒 言

従来血糖の長期コントロールの指標として、糖化ヘモグロビンが用いられてきたが、最近新たに糖化蛋白であるフルクトサミンが比較的短期コントロールの指標として有用と考えられている^{1)~4)}。しかし血漿フルクトサミン値（以下F値と略す）は血清アルブミン、ビリルビン、アスコルビン酸などにより値が修飾される可能性がある¹⁾。またこれまでのフルクトサミンに関する報告は小児および60歳前後までの成人を対象としており、さらに高齢の老人、特に非糖尿病患者を対象とした検討は成されておらず、臨床的有用性に関して依然検討の余地を残している。今回われわれは高齢者を対象としてF値の臨床的意義ならびにその問題点を検討した。

対象および方法

調査は老人ホーム福寿荘と琵琶湖養育院病院で実施した。対象は総数268名であり、これを次のA、B、C、Dの4群に分けた。A群はホームおよび病院に勤務す

る職員から成る18～64歳の非糖尿病健常者81名、B群はホーム入荘中の日常生活を自力で成しうる65歳以上の非糖尿病患者75名、C群は脳梗塞、老年期痴呆、高血圧症などの慢性疾患により長期臥床状態で養育院病院入院中の65歳以上の非糖尿病患者86名、D群は日常生活で介助不要の65歳以上の糖尿病患者26名である。

糖尿病の診断は65歳以上、65歳未満ともにWHOの基準に従った。非糖尿病患者群に糖尿病患者の混入することを考慮し、糖尿病の既往はないが空腹時血糖値が100mg/dlを越えるか、あるいはHbA_{1c}値が8.2%以上、示す症例は、75g OGTTを施行し糖尿病の有無を確認した。全例肝硬変、腎不全（血清クレアチニン値 ≥ 2.0 mg/dl）、持続性蛋白尿の合併はなく、血清ビリルビン値は正常であった。F値（mmol/l）は日本ロシュ社製キットを用いてAutoanalyzer法にて測定し⁵⁾血漿グルコースはヘキソキナーゼ法、HbA_{1c}・HbA_{1c}は第一科学社製高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。血清蛋白質はBiuret法、血清アルブミンはBCG法にて測定した。

データはすべて平均±標準偏差で示した。各値は一元配置分散分析法にて検討し、各群間の有意差はScheffe法を用いて危険率5%以下の統計的有意とした。

N. Abe, A. Kashiwagi, Y. Kida, Y. Shigeta：滋賀医科大学第三内科

* A. Hattori, M. Yamamoto, M. Kato：琵琶湖養育院病院

受付日：1990. 10. 19, 採用日：1991. 1. 31

成 績

4 群の臨床的特徴を Table 1 に示した。A 群と B 群を比較すると空腹時血糖値には差を認めなかったが HbA₁ 値、HbA_{1c} 値は B 群が A 群に比し有意に ($p < 0.01$) 高値であった。D 群の空腹時血糖値、HbA₁ 値、HbA_{1c} 値はいずれも他の 3 群に比し有意に高値 (各々 $p < 0.01$) であった。

Table 2 に 4 群の F 値、血清アルブミン値および両者の比 (以下 F/ALB と略す) を示した。B 群の F 値は $2.1 \pm 0.2 \text{ mmol/l}$ と A 群の $2.5 \pm 0.3 \text{ mmol/l}$ に比べて有意 ($p < 0.01$) に低値であった。血清アルブミン値も B 群では $3.4 \pm 0.3 \text{ g/dl}$ と A 群の $3.8 \pm 0.4 \text{ g/dl}$ に比し有意 ($p < 0.01$) に低値であった。F/ALB で見ると B 群 0.66 ± 0.08 、A 群 0.63 ± 0.08 で両群間に差はなくなった。

次に D 群と A、B 両群を比較すると、D 群の F 値は B 群と比べ 20% 高く、その差は有意であったが ($p < 0.01$) A 群との間に差は認めなかった。しかし F/ALB で見ると D 群は A、B 両群より約 30% 高値を示し、差は更に明瞭であった (各々 $p < 0.01$)。一方血清グロブリン (血清総蛋白質値 - 血清アルブミン値) 値は A 群 $3.7 \pm 0.5 \text{ g/dl}$ 、B 群 $3.6 \pm 0.5 \text{ g/dl}$ と、両群間に差を認めなかった。非糖尿病の A、B 群計 156 名を対象として F 値と血清アルブミン、グロブリン値との相関を見た。

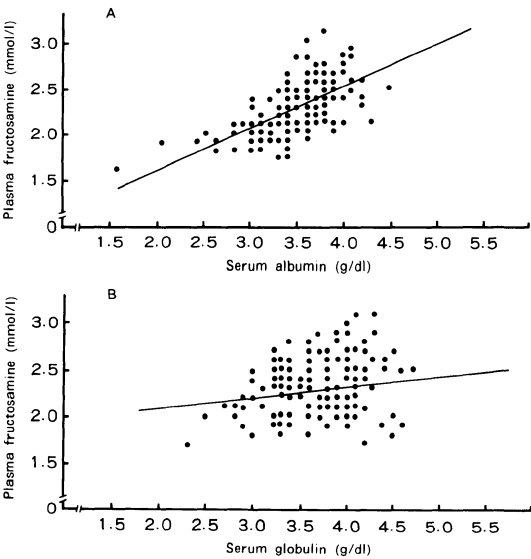


Fig. 1 Relationship between plasma fructosamine concentration and serum albumin (Fig. 1A) or serum globulin (Fig. 1B) in group A and B subjects.

Correlation coefficient :
F vs albumin ; $r = 0.61$ ($n = 156$, $p < 0.01$), F vs globulin ; $r = 0.21$ ($n = 156$, $p < 0.05$)

Fig. 1A に示すように F 値と血清アルブミン値の間には $r = 0.61$ の有意 ($p < 0.01$) な正相関を示した。し

Table 1 Characteristics of subjects

Group	n	Age (yrs)	FPG (mg/dl)	HbA ₁ (%)	HbA _{1c} (%)
A	81	36 ± 17	89 ± 10	6.5 ± 0.5	4.6 ± 0.3
B	75	82 ± 7	89 ± 13	7.0 ± 0.6	5.0 ± 0.5
C	86	81 ± 7	91 ± 13	#6.7 ± 0.6	#4.8 ± 0.4
D	26	79 ± 7	136 ± 60	8.2 ± 1.9	6.1 ± 1.6

* $p < 0.01$

Abbreviation : FPG = Fasting plasma glucose, #Subject number ($n = 20$)

Table 2 Plasma fructosamine and serum albumin concentrations

Group	n	Fructosamine (mmol/l)	Albumin (g/dl)	F/ALB
A	81	2.5 ± 0.3	3.8 ± 0.4	0.66 ± 0.08
B	75	2.1 ± 0.2	3.4 ± 0.3	0.63 ± 0.08
C	86	2.1 ± 0.4	2.9 ± 0.5	0.73 ± 0.10
D	26	2.5 ± 0.6	3.2 ± 0.5	0.80 ± 0.15

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

F/ALB : fructosamine/albumin

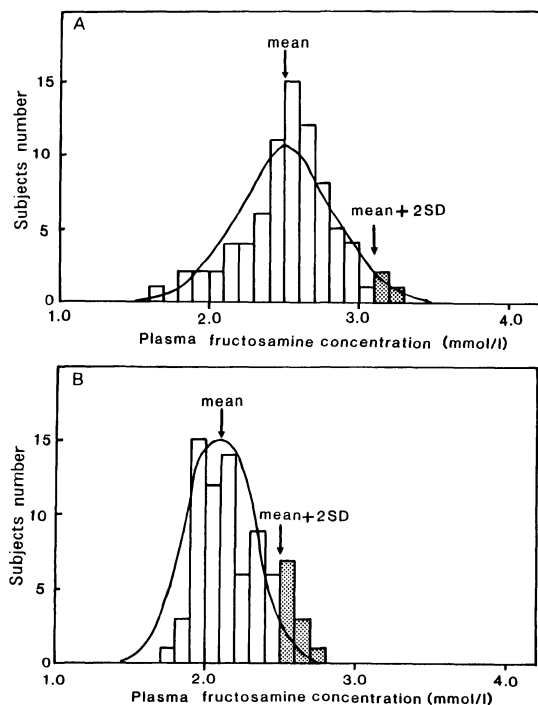


Fig. 2 Distribution of plasma fructosamine concentration in group A (A) and group B (B) subjects

かし F 値と血清グロブリン値の間には (Fig. 1B) $r = 0.21$ と相関度はアルブミンとの相関に比し低値であった。A 群, B 群を対象とした F 値分布を各々 Fig. 2A, 2B に示した。A 群および B 群の平均 $\pm 2SD$ で示す正常上限値は A 群 3.1 mmol/l , B 群 2.5 mmol/l となり B 群が 24% 低かった。

A, B 2 群全体を対象に年齢と HbA_{1c} , F 値, F/ALB の関係を Fig. 3 に示した。 HbA_{1c} は年齢に伴って上昇した。対照的に F 値は低下し (Fig. 3B) 両者の評価には年齢の影響が無視できない結果となった。しかし F/ALB は年齢の影響を受けなかった (Fig. 3B)。

次に高齢非糖尿病患者で Activities of daily life (ADL) に差のある B, C 群を比較した。両群間で年齢, 空腹時血糖値, HbA_1 , HbA_{1c} 値に差はなかった。Table 2 に示すごとく血清アルブミン値は B 群に比し有意に ($p < 0.01$) C 群で低値であった。B, C 間で F 値には差を認めなかったが, F/ALB で見ると C 群が B 群に比し有意に ($p < 0.01$) 高値であった。アルブミン値の影響を除去するために血清アルブミン値が 3.2 から 3.4 g/dl の症例について B, C 間で比較した。アルブミン

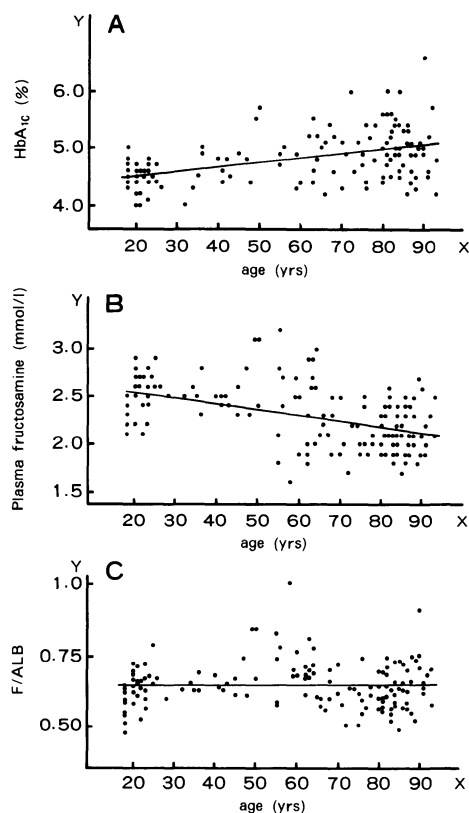


Fig. 3 Relationship between age and HbA_{1c} (A), fructosamine (B) or fructosamine/albumin ratio (C)

Correlation coefficient :

age vs HbA_{1c} ; $r = 0.48$ ($n = 145$, $p < 0.01$), age vs fructosamine ; $r = -0.48$ ($n = 156$, $p < 0.01$), age vs fructosamine/albumin ratio ; $r = 0.00$ ($n = 156$)

値の平均は B 群平均 $3.3 \pm 0.08 \text{ g/dl}$ (24名), C 群 $3.3 \pm 0.08 \text{ g/dl}$ (22名) であり, この 2 群で F 値を比べると C 群 $2.4 \pm 0.3 \text{ mmol/l}$ は, B 群 $2.1 \pm 0.2 \text{ mmol/l}$ に比し有意 ($p < 0.01$) に高値であった。このことから, 血糖値に差のない非糖尿病患者でも ADL の良否がアルブミンの高低とは別の機序で F 値に影響を及ぼすものと考えられた。

考 察

近年, 糖化蛋白であるフルクトサミンが 1 ~ 2 週間前の血糖コントロールの指標として測定されるようになった^{1)~4)}。フルクトサミンはアルブミンを中心にグロブリンなどが glycation を受けたものであり, 血中のアルブミン量や蛋白の turnover の影響を受けるも

のと考えられる。本調査はこれらの因子に変化が報告されている老人糖尿病におけるフルクトサミン測定の実用性および問題点について検討した。加えて ADL 不良な高齢者の問題点についても検討した。

F 値分布図 (Fig. 2) に示す様に血清フルクトサミン正常上限値は高齢者が 2.5mmol/l 、 3.1mmol/l であり高齢者は成人に比べて 24% 低値であった。また HbA_{1c} が年齢と正の相関があったのに対し、F 値は負の相関があり対照的であった。 HbA_{1c} については高齢者で高くなるという報告⁶⁾と年齢による影響は認めないという報告⁷⁾があり一致した見解は得られていないが、われわれの結果は前者と一致した。空腹時血糖値と年齢の相関は $r=0.12$ で認めなかった。F 値と血清アルブミン値には密接な正の相関を認め (Fig. 1)、高齢者の F 値が低いのは主に血清アルブミン低値に伴うものと考えられた。高齢者の血清アルブミン値が成人に比べて低値であることは報告されている⁸⁾⁹⁾。以上は血清アルブミン値が F 値に影響を与えるという報告^{10)~12)}を支持するものであったが、従来の報告はネフローゼなどの病的原因に起因する低蛋白血症の影響を示すものであり対象年齢も 65 歳前後であった。本調査は更に高齢者を含めて非糖尿病患者を中心に検討した結果、高齢者を対象とする場合は F 値単独より F/ALB と共に評価する方がよいと思われた。F/ALB は加齢による影響はなく高齢糖尿病患者群と他群との分離も良好であった。ただし高齢者においても脳梗塞後遺症などによって寝たきりもしくはこれに近い状態の患者 (C 群) は、低アルブミン値、正常血糖にもかかわらず F 値は相対的に高かった。小児では血清アルブミンの turnover が大きいために F 値が低値になることが報告されている¹³⁾。C 群では逆にアルブミン代謝の低下により¹⁴⁾¹⁵⁾、B 群に比し F/ALB 値が高値になった可能性が考えられた。また、高齢者で身体的活動が極度に制限されると運動量減少、筋肉量減少などにより耐糖能が障害されることが知られている¹⁶⁾。C 群においても糖尿病患者は除外したが食後高血糖による F 値の上昇も考えられた。しかし B、C 群との間で HbA_{1c} の平均値に差はなく耐糖能異常者の混入している頻度が大であるために F 値が高値であったとは考えにくかった。以上から、高齢者の F 値は血清アルブミン値およびその代謝速度などに少なからぬ影響を受けると考えられその評価に当たっては注意が必要である。

今回われわれは高齢、若年ともに糖尿病の診断は OGTT により WHO の基準に従った。しかし高齢者

では耐糖能異常が高率に生じることが言われており¹⁷⁾ 高齢者の糖尿病の基準についても依然として問題は残っている。また従来から糖尿病の一次 screening の問題点として討議されているが、非糖尿病患者とみなされた群に糖尿病患者の混入する可能性がある。佐々木¹⁸⁾によれば空腹時血糖値で 100mg/dl 以上の基準で陽性とする と把握される糖尿病患者は 84.7% であったという。われわれは非糖尿病患者のなかでも空腹時血糖値 $\geq 100\text{mg/dl}$ あるいは $\text{HbA}_{1c} \geq 8.2\%$ の症例に対して全例 OGTT を施行して糖尿病患者の除外に努めた。しかし高齢者で HbA_{1c} /空腹時血糖値比が上昇することもあり¹⁹⁾、上記基準での高齢、若年の対象者の選択に問題も残るため、非糖尿病群を空腹時血糖値のみの criteria (それぞれ $<110\text{mg/dl}$ 、 $<100\text{mg/dl}$ 、 $<90\text{mg/dl}$ の 3 種) と $\text{HbA}_{1c} < 8.2\%$ のみの criteria で選択した場合の計 4 種類について内容を各々検討し直したが本論文の結果に一致しており、大きな問題とはならなかった。

以上、ADL の高い老人に対しては F 値単独よりも F/ALB 値を併用するほうが好ましく、F 値の高齢者における正常上限は 2.5mmol/l と考えられた。ADL の低い老人における血糖コントロール指標としては F 値と同時に血糖値、糖化ヘモグロビン値を合わせて測定し総合的判断が必要と考えられた。

稿を終えるに際し、ご協力を賜りました琵琶湖養育院病院山本正弘院長ならびに検査部の服部昭男氏に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 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.
- 2) Baker JR, Metcalf PA, Holdaway IM, Johnson NR: Serum fructosamine concentration as measure of blood glucose control in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. Br Med J 290 : 352—355, 1985.
- 3) Baker JR, Johnson RN, Scott DJ: Serum fructosamine concentrations in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus during changes in management. Br Med J 288 : 1484—1486, 1984.
- 4) Honey JE, Bennet WM, Browning MCK, Jung

- RT, Fraser CG: Clinical utility of assays of glycosylated haemoglobin and serum fructosamine compared: Use of data on biological variations. *Diabetic Med* 6 : 793—795, 1989.
- 5) Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR: Fructosamine: A new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 127 : 87—95, 1982.
- 6) Arnetz BB, Kallner A, Theorll T: The influence of aging on hemoglobin Alc (HbAac). *J Gerontol* 37 : 648—650, 1982.
- 7) Kabadi UM: Glycosylation of proteins. Lack of influence of aging. *Diabetes Care* 11 : 429—436, 1988.
- 8) 宮田 学: 血清蛋白, 酵素. *臨床病理* 36 : 1158—1161, 1988.
- 9) 稲田雅美: 老年者の代謝とその特徴. *臨床栄養* 73 : 801—804, 1988.
- 10) Dominiczak MH, Orrell JM, Finalay WEI: The effect of hypoalbuminaemia, hyperbilirubinaemia and renal failure on serum fructosamine concentration in non-diabetic individuals. *Clin Chim Acta* 182 : 123—130, 1989.
- 11) Van Dieijen-Visser MP, Seynaeve C, Brombacher PJ: Influence of variation in albumin or total-protein concentration on serum fructosamine concentration. *Clin Chem* 32 : 1, 1986.
- 12) Flückiger R, Woodtli T, Berger W: Evaluation of the fructosamine test for the measurement of plasma protein glycation. *Diabetologia* 30 : 648—652, 1987.
- 13) 宮本直紀, 白川悦久, 黒田泰弘, 阿部房江, 島 健二: 非糖尿病小児における血清フルクトサミン値の加齢に伴う変動について—小児期の血清フルクトサミン値—. *糖尿病* 32 : 215—217, 1989.
- 14) Lewis SEM: The effects of aging and chronic dietary restriction on whole body growth and protein turnover in rat. *Exp Gerontol* 20 : 253, 1985.
- 15) 福井四郎: 高齢者の外科における蛋白代謝と糖代謝. *日臨外医会誌* 42 : 595, 1981.
- 16) Hollenbeck CB, Haskell W, Rosenthal M, Reaven GM: Effect of habitual physical activity on regulation of insulin-stimulated glucose disposal in older males. *J Am Geriatr Soc* 33 : 273—277, 1985.
- 17) DeFronzo RA: Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care* 4 : 494—501, 1981.
- 18) 佐々木陽: 糖尿病の集団検診, 糖尿病の臨床. *日本糖尿病学会編, 講談社, 東京, 1986, p61—64.*
- 19) Sako Y, Matsumoto M, Kameyama M: Age-related increase in HbA1 concentrations in normoglycemic subjects. *Abstracts of 13th International Congress of Gerontology*, p364, 1985.

Abstract

Evaluation of the Measurement of Plasma Fructosamine Concentration in Aged Subjects

Nanami Abe, Atsunori Kashiwagi, Yasuo Kida, Yukio Sigeta, Akio Hattori*,
Masahiro Yamamoto* and Morihiko Kato*

Recently, plasma fructosamine concentration has been used as an indication of mean plasma glucose level preceding at last 1 to 2 weeks. In the present study, to characterize the clinical significance and problems of plasma fructosamine concentration in aged subjects (≥ 65 yrs), we determined plasma fructosamine concentration as well as serum albumin, total protein, HbA1c, AbA1c and fasting plasma glucose concentrations in 81 (<65 yrs) non-diabetic subjects (group A), 161 aged (≥ 65 yrs) non-diabetic subjects and 26 aged diabetics (group D). Aged non-diabetic subjects were further classified into 75 subjects with good ADL (group B) and 86 with poor ADL (group C). The normal limit of plasma fruc-

tosamine concentration (mean \pm 2SD) in group A was 24% higher (3.1 mmol/l) than that in group B (2.5 mmol/l) but the plasma fructosamine/serum albumin ratio (F/ALB) was similar in these two groups. Plasma fructosamine correlated negatively ($p < 0.01$) with age. This aging effect was explained by the reduced serum albumin in aged subjects. However, in group C, reduced plasma albumin was not associated with reduced plasma fructosamine. Plasma fructosamine corrected by albumin (F/ALB) is a useful parameter of blood glucose control in aged subjects. In aged subjects with poor ADL, HbA1c, AbA1c and plasma glucose should be determined with fructosamine.

key words: *plasma fructosamine, hypoalbuminemia, aged subjects, diabetes mellitus*
(Jpn J Geriat 28: 530—535, 1991)

Third Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

* Biwako Youikuin Hospital