トピックス

II. 各論

1. 糖尿病の臨床検査：HbA1cをめぐる話題

西尾 善彦

要 旨

HbA1cは糖尿病診療で最も重要な臨床検査値のひとつであるが、その値は国際標準化が進んでおらず日本においては永らく独自の値であるJDS値を用いていた。2012年4月より事実上の国際標準値であるNGSP値を日本でもJDS値と併用という形で導入され、2014年4月よりはNGSP値のみの使用となる。このような変更の背景とHbA1c値の持つ意義、問題点についてあらためて振り返ってみる。

〔日内会誌 102:3110~3116, 2013〕

Key words HbA1c

はじめに

HbA1c(ヘモグロビンA1c)はヘモグロビンにグルコースが非酵素的化学反応で安定的に結合した糖化ヘモグロビンであり、その血中濃度は過去1,2カ月間の平均の血糖コントロール状態を反映し、慢性血管合併症の発症・進展に関連することが明かにされている。日本糖尿病学会では血糖コントロール管理においてHbA1cを重視し、主要な判定はこれによって行うことを推奨している。また、糖尿病の診断基準も改訂され、HbA1c値の診断的意義を格上げする一方、基準値を従来のHbA1c(JDS:Japan Diabetes Society)6.5%よりHbA1c(NGSP:National Glycohemoglobin Standardization Program)6.5%以上に改変され、診断基準の1項目として

取り上げられている。

このようにHbA1c値は糖尿病診療のみならず、検診や一般臨床上においても極めて重要な臨床検査項目になっており、今後もその重要性は増していくことが予想できる。それだけにHbA1c値の意味、臨床的意義とその限界について十分把握しておくことは極めて重要と考えられる。

1. HbA1cとは何を測定しているのか

HbA1cはヘモグロビンにグルコースが非酵素的化学反応で安定的に結合した糖化ヘモグロビンである(図1)。ヘモグロビンへのグルコースによる糖化部位としては、ヘモグロビンβ鎖N末端のバリン(60%)が主な部位であるが、それ以外にα鎖N末端のバリン(6%)、β鎖のリジン(17, 20, 66番)(18%)、α鎖のリジン(7, 16

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科糖尿病内分泌内科学

New Era of Laboratory Testing. Topics: II. Particulars; 1. Clinical laboratory test for diabetes: Topics in HbA1c.

Yoshihiko Nishio: Department of Diabetes and Endocrine Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan.

図 1. 糖化ヘモグロビン (HbA1c)

番) (18%) など複数部位が報告されている。このように糖化部位および糖化数が異なる糖化ヘモグロビンが存在するため、国際臨床化学連合 (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : IFCC) ではHbA1cを“β鎖N末端のバリニンが糖化されているヘモグロビン (β1-fructosyl-Hb)”と定義している。この定義に基づいて測定されたHbA1c値はIFCC値と呼ばれ、1モルのヘモグロビンβ鎖当たりの糖化量ということで単位はmmol/molで表される。この値は現在の日本で使われているHbA1c(NGSP)値よりも約1.9% (19 mmol/mol) 低いことが分かっている。

2. なぜHbA1c(JDS)からHbA1c(NGSP)に変更されたのか

このように、現在使用しているHbA1c(NGSP)値とHbA1cの定義に基づくIFCC値に乖離が見られるが、その原因は現在の測定値を過去の測定

値と矛盾しないように補正を行っているためである。日常臨床で用いるHbA1c値の測定はHPLC (high-performance liquid chromatography) 法、免疫法、酵素法など様々であるが、現在ではそれぞれの測定法において技術の進歩によりHbA1cの定義に基づいて測定したIFCC値とはほぼ同程度の測定値を得るようになってきている。しかしながら、過去の測定ではその精度が十分でなく不純物を含めて測定していたため、現在の測定値よりも高い値に測定されていた。したがって過去のHbA1cの標準物質を現在の測定法で測定すると過去の値よりも低値になるのでこれを過去と同じ数値になるように補正して使用しているのである。この事情は国内外で同様であり、主に米国を中心に使用されてきたNGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値は1993年に発表されたDCCT (Diabetes Control and Complications Trial) 研究当時の値を維持しているためIFCC値と比較すると約1.9% 高値になっている。一方、我が国で使われてきてKumamoto研究¹⁾などに用いられたJDS値はIFCC値よりも約1.5% 高い値になっていた。このようにHbA1c値は定義上の値以外に、合併症予防、進展に関する臨床研究に基づく歴史的な背景を持つ臨床的重要な値が存在するため、その値は世界的に統一されることなくそれぞれの測定系で独自の値を維持してきた事情があった。

2007年に米国糖尿病学会 (ADA)、ヨーロッパ糖尿病学会 (EASD)、国際臨床化学連合 (IFCC)、国際糖尿病連合 (IDF) からHbA1cの国際標準化に関する合同のコンセンサス・ステートメントが発表され、速やかな国際標準化の実施を推奨した。わが国においては技術的には国際標準化に対応することは容易であった。しかしながら、前述のとおり、JDS値とIFCC値、NGSP値に乖離があるため、従来用いていた血糖コントロール基準値はそのまま使用できなくなってしまう、日常診療に大きな混乱が生じる可能性が大きい

トピックス

問題であった。そこで2009年に日本糖尿病学会では「糖尿病関連検査の標準化に関する委員会報告」を出して、わが国においてもIFCCの推奨に従うこととし、臨床現場での混乱を考慮し当面、臨床報告ではJDS(%)値とIFCC値(mmol/mol)を併記し、論文報告や国際学会報告ではIFCC値もしくはNGSP値で行う方針を打ち出した²⁾。その後の流れとして、アメリカ糖尿病学会ではNGSP値の表記にこだわっており世界的にIFCC値の表記のみで統一される可能性が低いことが明かになってきた。さらに、国際専門家委員会よりHbA1c値を糖尿病の診断基準として血糖値に代わりうる検査値として推奨する報告が出され³⁾、HbA1c(NGSP)6.5%が世界的に糖尿病の診断基準値の一つとして使用される可能性がでてきた。NGSP値6.5%はJDS値6.1%に相当することから、わが国でもHbA1c値を診断基準に取り入れる場合、欧米とは異なる数値を糖尿病の診断基準に用いることになる。すなわちJDS値を使い続けた場合、世界の診断基準はHbA1c 6.5%であるのに対し日本のみがHbA1c 6.1%を診断に使うことになり、日本の臨床研究や疫学的な調査が世界標準に則していないとみなされる危険性がある。そのため、日本糖尿病学会では糖尿病関連検査の標準化に関する委員会での検討を受け、日本においてもHbA1c(NGSP)を標準とすることを決めた。ただし、臨床上の混乱を避けるため2014年3月末までを移行期間としてHbA1c(JDS)とHbA1c(NGSP)の併用を認め、2014年4月以降はHbA1c(NGSP)のみを使用する決定を行った。

3. HbA1cの臨床的意義と留意点

HbA1cはヘモグロビンβ鎖N末端のバリンが非酵素的化学反応でグルコースと結合したものであることから、その血中濃度はヘモグロビンが暴露される血糖値に応じて変化し、その値はヘ

モグロビンの血中半減期に対応して過去1, 2カ月間の平均の血糖値を反映する。HbA1c値が糖尿病の血管合併症の発症予測、予防のための指標になりうることはDCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), Kumamoto研究¹⁾といった大規模介入試験の研究成果から、1型糖尿病および2型糖尿病において証明された。現在、慢性血管合併症の発症・進展・予防のための血糖コントロール状態を把握する指標として全世界の臨床および検診で最も活用されているのは、その有用性を示すエビデンスが確立しているためである。したがって、日本糖尿病学会では『血糖コントロール指標ではHbA1cを重視し、主要な判定はこれによって行う。』としている⁴⁾。また、血糖コントロールの評価として血糖正常化を目指す際の目標値としてHbA1c(NGSP)6.0%未満、合併症を予防のための目標値として7.0%未満、治療強化が困難な際の目標値として8.0%未満とする基準を示し(図2)、熊本宣言として社会にアピールした。これらの評価基準は、主としてKumamoto研究より得られたHbA1c値と血管合併症の関係より定められたものである。

このようにHbA1c値は極めて有用な臨床指標であるものの、その使用、解釈に関しては以下に示すようにいくつかの留意すべき点がある。

1) HbA1cは過去1, 2カ月の平均血糖値を反映するという特性上、血糖値の変動の大きい症例では血糖コントロール状態の実態を反映し難い。高度な高血糖状態が存在しても、低血糖が存在すると見かけ上HbA1cの値はそれほど上昇しない症例が存在する。低血糖は見かけ上のHbA1c値を良くしてしまうことから、治療強化によって低血糖を頻発する患者ではあえて厳格な血糖コントロール状態を目指さずに、HbA1c(NGSP) 8.0%未満が推奨されている⁴⁾。

2) 劇症1型糖尿病のように突然に高血糖状態

※この図のHbA1cはNGSP値

目 標	コントロール目標値 ^{注4)}		
	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130 mg/dl未満、食後2時間血糖値180 mg/dl未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

図2. 血糖コントロール目標（文献3より引用）

をきたす病態ではHbA1c値は高血糖状態を反映し得ない。逆に、経口薬、インスリン治療などによって高血糖の是正を開始した場合は血糖値の改善に遅れてHbA1c値が改善するため、治療結果が数カ月に渡って安定するまで治療の適切性をHbA1c値で判定することができない。この場合にはより短期間の血糖コントロール指標である、グリコアルブミン（GA）や1,5AG（anhydroglucitol）の測定が推奨される。

3) HbA1c値は赤血球の正常なturn overおよびその寿命に依存する。貧血の回復期や溶血性貧血、肝硬変などの赤血球寿命の短縮している病態では通常の血糖値とHbA1c値の関係が成り立たない。この場合にも赤血球寿命に関連しない血糖コントロール指標である、グリコアルブミン（GA）や1,5AGの測定が推奨される。

4) 妊娠中は機序はよくわかっていないものの、HbA1cが低下することが知られており、妊娠後期では約0.5% HbA1cが低下することが報告され

ている。

5) さらに注意が必要なのは上述のHbA1cに関する基準値は網膜症や腎症や末梢神経障害といった糖尿病の細小血管合併症を基に決められている点である。図3に示すように、糖尿病の大血管合併症に関してもHbA1c値とその発症率の間に関連性を認めるものの、その関連の程度は細小血管合併症とは異なっており⁵⁾、その基準値の妥当性についてはさらに検討が必要であり、十分なエビデンスが蓄積されているわけではない。現在、我が国においてDo It 3研究が進行中であり、この研究によりHbA1c 7%未満という目標値よりもより厳格な血糖コントロールが大血管合併症の予防に有用であるかどうかを明らかにしてくれることが期待されている。

トピックス

図 3. 血糖管理による合併症の抑制 (UKPDS) (文献 4 より改変)

図 4. HbA1c値と糖尿病網膜症有病率の関連 (文献 2 より引用)
NPDR : nonproliferative diabetic retinopathy

4. 糖尿病の診断基準としてのHbA1cの意義と限界

アメリカ糖尿病学会およびヨーロッパ糖尿病学会の専門家委員会が糖負荷試験に頼らずにHbA1c値 (6.5% 以上) に基づく簡便な糖尿病診断基準とその根拠を報告した³⁾。専門家委員会の報告では血糖値によらずHbA1c値を糖尿病診断

に用いる利点として、1) DCCTやUKPDS研究で用いられた値 (NGSP値) による測定値の標準化が進んでいること、2) 血糖値では直ちに血清分離を行わないと値が低下してしまう問題があること、3) 空腹時血糖値はHbA1c値に比較してばらつきが大きく、同一個人において空腹時血糖値のCV (変動係数) 値が5.6% であるのに対しHbA1c値は3.6% であり、さらにOGTT (oral glucose tolerance test) 2 h血糖値ならばCV値は

表. 75 g経口糖負荷試験 (OGTT) が推奨される場合

-
- (1) 強く推奨される場合 (現在糖尿病の疑いが否定できないグループ)
- ・空腹時血糖値が 110 ~ 125 mg/dlのもの
 - ・随時血糖値が 140 ~ 199 mg/dlのもの
 - ・HbA1c (NGSP) が 6.0 ~ 6.4% (HbA1c (JDS) が 5.6 ~ 6.0%) のもの
(明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く)
- (2) 行うことが望ましい場合 (糖尿病でなくとも将来糖尿病の発症リスクが高いグループ:
高血圧・脂質異常症・肥満など動脈硬化のリスクを持つものは特に施行が望ましい)
- ・空腹時血糖値が 100 ~ 109 mg/dlのもの
 - ・HbA1c (NGSP) が 5.6 ~ 5.9% (HbA1c (JDS) が 5.2 ~ 5.5%) のもの
 - ・上記を満たさなくても、濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの
-

(文献 6 より引用)

16.6% にもなることが報告されていること、4) 糖尿病性網膜症の発症に関する疫学研究のメタ解析でHbA1c 6.5% 以上が網膜症発症と密接に関連しており (図 4)、この関連は血糖値に比較してより密接であること、5) 測定に絶食が必要でないこと、6) 現在、既に糖尿病治療の評価や治療法の変更基準として臨床的に幅広く使用されていることなどを挙げている。

一方、HbA1cのみでの糖尿病診断には問題点も多い。まず問題になるのは、糖負荷試験を行わない場合、耐糖能障害という糖尿病発症危険群を同定できないこと、さらには妊婦、貧血患者や肝硬変患者をはじめ多くの病態において、HbA1c値と血糖値の関連が通常の関係からはずれるためHbA1c値を診断に用いる事ができないことが挙げられる。また、HbA1cの測定精度の問題も指摘されている。米国で 2003 年から 2007 年にかけて調査された“Analysis of the College of American Pathologists (CAP)”の結果ではHbA1c測定のCV値の平均は 2003 年において 6~7% あり、現在では 4% 程度まで改善してきているもののまだかなり大きいと報告されている。例えば、CV値が 4% の場合、統計的に有意とみなせるHbA1cの差は 0.8% 程度もあり、多くの臨床的判断が統計的には有意でない変化をもとに行われていることになる。まして糖尿病診断が一回のHbA1c値のみに基づいて判断した場合、

当然誤った診断が多くなってしまう。一方、診断基準値である 6.5% に関してもその妥当性に疑問を投げかける報告が新たにでてきている。

日本糖尿病学会でも上記のようなHbA1cを診断の中心に用いようという、欧米での動きに呼応して糖尿病の診断基準の見直し再検討が行われた。診断基準検討委員会で検討された結果、新しい診断基準が採用された⁶⁾。これまでの診断基準では、HbA1c (JDS) 値 6.5% 以上を補助的な基準値として採用していたが、新しい診断基準ではHbA1c (NGSP) 値の診断的意義を格上げする一方、基準値を従来のJDS値 6.5% よりNGSP 値 6.5% 以上にしている。しかしながら、上述のようにまだHbA1c値のみでの糖尿病診断には問題が多いことを考慮してHbA1c値単独での糖尿病診断を許容せず、HbA1c値以外に必ず空腹時血糖 126 mg/dl、75 g経口糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値 200 mg/dl、随時血糖値 200 mg/dl以上あるいは糖尿病の臨床所見と組み合わせて診断しなければならないとしている⁴⁾。また、75 gOGTTについて表の推奨基準を明らかにしており、血糖値、HbA1c値に加えてOGTTの必要性を明確にした⁶⁾。

おわりに

HbA1cの国際標準化が勧められ、新たにHbA1c

トピックス

(NGSP)値が導入され, 2014年4月よりはNGSP値に統一される。また, 診断基準も見直された結果, HbA1c値の診断的意義が高められた。しかしながら, その限界もあり 75 gOGTTをはじめ適切な検査を適切な状況で用いる必要は変わらない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Ohkubo Y, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
- 2) 糖尿病関連検査の標準化に関する委員会: HbA1c国際標準化に関するわが国の対応. *糖尿病* 52: 811-818, 2009.
- 3) The International Expert Committee: International Expert Committee Report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32: 1327-1333, 2009.
- 4) 日本糖尿病学会編: 糖尿病治療ガイド 2012-2013 血糖コントロール目標改訂版. 文光堂, 東京, 2013, 24-25.
- 5) Stratton IM, et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412, 2000.
- 6) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). *糖尿病* 55: 485-504, 2012.