神戸大学医学部第二内科

老 粂 宗 忠◇ 石 川 和 夫 川 崎 富 泰
窪 田 伸 三 高 木 潔 丹 家 元 陽
吉 村 幸 男 馬 場 茂 明

HbA1 as a monitor of blood glucose in diabetic treatment

Munetada OIMOMI, MD, Kazuo ISHIKAWA, MD, Tomihiro KAWASAKI, MD,

Shinzo KUBOTA, MD, Kiyoshi TAKAGI, MD Genyo TANKE, MD,

Yukio YOSHIMURA, MD and Shigeaki BABA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine, Kobe

概要 Hemoglobin A1 (HbA1) およびHbA1cを糖尿病患者の血糖コントロール基準として臨床応用する場合、なお二、三の問題があり、今回それらの問題を検討し、以下の結論をえた。1) HbA1あるいはHbA1cは糖尿病患者の約1カ月前の血糖コントロール状態を示す指標となる。2) 糖尿病患者の血糖コントロールの目標値はHbA1で9%, HbA1cで6%とした。3) 糖尿病患者では、labile HbA1/HbA1は健常者との間に差はなく、約13%であつた。4) 不安定型糖尿病症例では、健常者と比較してlabile HbA1値およびlabile HbA1/HbA1値は共に大であつた。

緒 言

糖尿病患者の長期の血糖コントロールの指標として、HbA1あるいはHbA1cが用いられてきた。しかしながら、HbA1あるいはHbA1cを臨床応用する場合、どれ程以前の血糖コントロールを反映しているのかを追求した報告は、Koenigらの臨床経過例¹⁾、あるいはGabbayらによる尿糖排泄量とHbA1との関係をみたもの²⁾などがあるが、詳細な成績を示したものは少ない。さらにHbA1あるいはHbA1cによる血糖コントロールの目標値の設定などの若干の問題がある。そこでHbA1, HbA1cを血糖コントロール基準として臨床応用する場合のこれら2～3の問題点を検討した。

方法および対象

HbA1並びにHbA1cの測定にはColeらの方法³⁾を改良し、1×10cmのカラムにBio Rex 70(minus 400 mesh)を用いてイオン交換クロマトグラフィーを行なつた。bufferとしてはpH 6.65、およ

びpH 6.45のphosphate bufferを用い、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用してHbA1およびHbA1cを測定した⁴⁾。

HbA1のlabile HbA1分画を除去する方法⁵⁾として、30mM semicarbazide, 12mM anilineを洗浄赤血球に添加し、37℃で、30分間のincubationを行なつた。incubation前後の赤血球でHbA1値を測定し、labile HbA1分画を算出した。

糖尿病患者を血糖コントロール良好群、血糖コントロール不良群、impaired glucose tolerance群、不安定型糖尿病群に分けた。血糖コントロール良好例としては1カ月前の空腹時血糖(FBS)、並びにHbA1およびHbA1c採血時のFBSが120mg/dl以下、さらに過去1カ月間の1日尿糖量が5g以下で、この間低血糖のなかつた症例とした。本群の1カ月前のFBSの平均は100.6±4.5mg/dl、採血時点のFBSの平均は101.1±5.1mg/dl(Mean±SE)であつた。血糖コントロール不良例としては1カ月前のFBS、並びにHbA1およびHbA1c採血時のFBSが200mg/dl以上の症例とし

[昭和58年3月11日受稿]

た。今回の不安定型糖尿病症例はtype Iの糖尿病症例で、しばしば1日の血糖変動が少なくとも200 mg/dl以上ある症例とした。なお、コントロール良好例、不安定型糖尿病例は入院観察可能な症例のみとした。

成 績

ケトアシドーシス、あるいは不安定型糖尿病症例を除いた糖尿病症例のFBSとHbA₁、並びにHbA_{1c}との相関をみた (Table 1)。HbA₁はHbA_{1c}採血時点より遡って3~4週前のFBSと $r=0.762$ と最も良好な相関がみられた。HbA_{1c}についても同様に3~4週前のFBSとの間で、 $r=0.757$ と最も良好な相関がみられた。一方、HbA₁、HbA_{1c}は共に5~6週前 $r=0.439$, $r=0.401$, 7~8週前 $r=0.571$, $r=0.558$ とそれぞれ軽度の相関がみられたが、3~4週前のFBSに比較して相関

Table 1. Correlation between HbA₁ and HbA_{1c} antecedent FBS.

Correlation of HbA₁ to antecedent FBS

FBS collection	n	linear regression equation	r	
immediate (0~3 days)	77	$y = 4.0x + 78.1$	0.268	$P < 0.05$
1 week (4~10 days)	32	$y = 5.1x + 90.5$	0.263	$P < 0.2$
2 weeks (11~17 days)	52	$y = 9.8x + 21.2$	0.513	$P < 0.001$
3~4 weeks (18~31 days)	54	$y = 14.4x - 30.7$	0.762	$P < 0.001$
5~6 weeks (32~45 days)	49	$y = 10.0x + 22.3$	0.439	$P < 0.01$
7~8 weeks (46~59 days)	59	$y = 11.3x + 5.7$	0.571	$P < 0.001$

Correlation of HbA_{1c} to antecedent FBS

FBS collection	n	linear regression equation	r	
immediate (0~3 days)	77	$y = 2.6x + 106.0$	0.141	$P < 0.3$
1 week (4~10 days)	32	$y = 6.6x + 95.8$	0.301	$P < 0.1$
2 weeks (11~17 days)	52	$y = 12.2x + 40.2$	0.518	$P < 0.001$
3~4 weeks (18~31 days)	54	$y = 17.7x - 1.7$	0.757	$P < 0.001$
5~6 weeks (32~45 days)	49	$y = 10.3x + 58.2$	0.401	$P < 0.01$
7~8 weeks (46~59 days)	59	$y = 12.8x - 36.2$	0.558	$P < 0.001$

Table 2. HbA₁ and HbA_{1c} levels in normal subjects and diabetics

The data represent the mean $\pm$ S.D.

^a $p < 0.001$ versus normal subjects, ^b $p < 0.005$, ^c $p < 0.001$ versus impaired glucose tolerance.

	HbA ₁	HbA _{1c}
Normal subjects n = 25	6.9 ± 0.7	4.3 ± 0.6
Patients with impaired glucose tolerance n = 24	8.4 ± 0.9^a	5.7 ± 0.6^a
Good controlled diabetic patients n = 22	$9.2 \pm 1.3^{a,b}$	$6.1 \pm 1.1^{a,c}$

係数の低下がみられた。

血糖コントロール良好例を選択し、そのHbA₁およびHbA_{1c}を求めた (Table 2)。健常者のHbA₁、HbA_{1c}がそれぞれ 6.9 ± 0.7 , $4.3 \pm 0.6\%$ (Mean $\pm$ SD)であるのに対し、血糖コントロール良好な糖尿病症例では、それぞれ 9.2 ± 1.3 , $6.1 \pm 1.1\%$ であつた。なおimpaired glucose tolerance群の

Fig 1. Rapid changes of HbA₁ and HbA_{1c} in normal subjects and diabetic patients.

Parentheses represent the number of cases. The data represent the mean $\pm$ S.E.

Fig 2. Clinical course of a case of unstable diabetes.

HbA_{1c}, HbA_{1c}はそれぞれ 8.4 ± 0.9 , $5.7 \pm 0.6\%$ であった。

HbA_{1c}中に存在するlabile HbA_{1c}分画の測定から (Fig 1), labile HbA_{1c}分画は糖尿病症例では健常者に比べて高値を示し、血糖コントロール良好な糖尿病症例よりも血糖コントロール不良例が高値であった。一方、HbA_{1c}値に占めるlabile HbA_{1c}値 (labile HbA_{1c}/HbA_{1c} × 100) は血糖コントロール不良群では $13.8 \pm 1.4\%$ と、健常者群 $12.5 \pm 1.4\%$ (Mean ± SE) との間に有意の差はみられなかった。血糖コントロール不安定型糖尿病症例ではlabile HbA_{1c}、並びにlabile HbA_{1c}/HbA_{1c}値も共に健常者群および血糖コントロール不良、あるいは良好群に比べて有意に高値を示した。

Fig 2は26才の不安定型糖尿病症例の臨床経過と、HbA_{1c}およびlabile HbA_{1c}/HbA_{1c}を示したものである。本例は出産後不安定型糖尿病状態を呈した。入院時は血糖の日内変動が著明であったが、各種の治療によって血糖の日内変動がやや少なくなってきたが、血糖値あるいはM値は依然高値を持続した。これに対して、HbA_{1c}は高値のまま推移したが、labile HbA_{1c}/HbA_{1c}は入院時30.7%から、

第45～60病日にはほぼ健常者のレベルに低下した。

考 案

HbA_{1c}およびHbA_{1c}は、Hbとグルコースの非酵素的な結合によつて徐々に生成されることから、糖尿病の長期の血糖コントロールの指標になりうるものと考えられている¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾。今回HbA_{1c}およびHbA_{1c}が過去のいつの血糖コントロールを最もよく反映しているのかを判定しようと試みた。このような検討には対象とした症例によつて多少成績が異なる可能性があるため、ケトアシドーシスあるいは不安定型糖尿病症例を除いた多数の糖尿病症例でHbA_{1c}およびHbA_{1c}を測定した。さらにHbA_{1c}, HbA_{1c}を測定した時点よりさかのぼつた8週以前の各時点でのFBSとの相関をみた。HbA_{1c}およびHbA_{1c}は3～4週前の各時点のFBSとの間に最も良好な相関を示し、以前に我々が報告した成績⁶⁾と同様に、HbA_{1c}およびHbA_{1c}は約1カ月前の血糖コントロール状態を最もよく反映しているものと考えられた。

HbA_{1c}あるいはHbA_{1c}を血糖コントロール指標として用いる場合、HbA_{1c}およびHbA_{1c}を健常者レベルにまで低下させることを目標とすると、低血糖を生ずる可能性があり、どれ程までHbA_{1c}およびHbA_{1c}を低下させればよいかという問題があるが、この問題に明確な回答を行なつたものは少ない。我々は正常者のHbA_{1c}の変動域を考慮し、血糖のコントロール良好例のHbA_{1c}, HbA_{1c}の平均値9.2, 6.1%を参考にし、HbA_{1c}で9%, HbA_{1c}で6%以下をコントロール目標と考えた。なお、これらの値はimpaired glucose tolerance群のHbA_{1c}あるいはHbA_{1c}の平均値よりは高値であった。今回、血糖コントロール良好例を選択したにもかかわらず、HbA_{1c}は7から12%, HbA_{1c}は4.5から8.5%の間に分布していた。この事実は、血糖コントロール良好例においても長期間の間には、FBSでは把握しえない血糖の上昇が存在していたことを示しているのではないかと考えられ、血糖測定では表現しえない血糖のコントロール指標としてのHbA_{1c}, あるいはHbA_{1c}の有用性を示し

ているものと思われる。

最近、HbA₁にはSchiff base結合の一部に、血糖の変動につれて可逆的に変動するlabile HbA₁が存在し、これは主としてHbA_{1c}分画に存在するものと考えられてきた。Goldsteinら⁸⁾は、HbA_{1c}の10~20%がlabile HbA₁であろうと述べているが、今回の成績からは、極端な血糖変動を示す場合の他は、糖尿病の血糖コントロール良好例、血糖コントロール不良例共に、HbA₁に占めるlabile HbA₁の比率に有意差はみられず、labile HbA₁/HbA₁ × 100は約13%と考えられた。この事実からは、HbA₁の臨床応用において、labile HbA₁を常に除去する必要は少ないものと考えられた。不安定型糖尿病症例のlabile HbA₁が高値を呈するのは、Hbとグルコースの結合が可逆性であり、実験的にも赤血球を高グルコースあるいはグルコースを除去したmediumでincubationする場合、数時間でlabile HbA₁が生成されたり除去される⁹⁾。この事実を考えると、不安定型糖尿病症例でlabile HbA₁が高値を示した事実は、血糖の変動が顕著な場合に、低血糖の期間よりも、むしろ一日のうちでは高血糖の期間が長いためのものか、あるいはSchiff base結合のHbからグルコースが解離する反応よりも、血液のpHなどの要因が作用して¹⁰⁾、Hbにグルコースが結合する反応が容易に進行するためではないかとも考えられる。

以上のように糖尿病症例で、labile HbA₁並びにlabile HbA₁/HbA₁ × 100を観察することにより、最近の血糖コントロールの不安定状態の有無を判定することが可能になるものと思われる。

結 論

本研究によつて次の事が結論された。

- 1) HbA₁あるいはHbA_{1c}は糖尿病患者の約1

カ月前の血糖コントロール状態を示す指標となる。

- 2) 糖尿病患者の血糖コントロールの目標値はHbA₁で9%、HbA_{1c}で6%とした。

- 3) 糖尿病患者では、labile HbA₁/HbA₁は健常者との間に差はなく、約13%であった。

- 4) 不安定型糖尿病症例では、labile HbA₁値およびlabile HbA₁/HbA₁も大であった。

文 献

- 1) Koenig RT, et al: Correlation of glucose regulation and hemoglobin Alc in diabetes mellitus. *New Engl J Med* 295: 417, 1976.
- 2) Gabbay KH, et al: Glycosylated hemoglobin and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 859, 1977.
- 3) Cole RA, et al: A rapid method for the determination of glycosylated hemoglobins using high pressure liquid chromatography. *Metabolism* 27: 289, 1978.
- 4) 老榎宗忠, 他: HbA₁分画測定の意義. *糖尿病* 24: 989, 1981.
- 5) Nathan DM, et al: A rapid chemical means for removing labile glycohemoglobin. *Diabetes* 30: 700, 1981.
- 6) 老榎宗忠, 他: 糖尿病患者におけるglycosylated hemoglobin及び赤血球2, 3-diphosphoglycerateの臨床的意義に関する研究. *糖尿病* 22: 677, 1979.
- 7) Gonen G, et al: Hemoglobin A₁. An indicator of the metabolic control of diabetic patients. *Lancet* ii: 734, 1977.
- 8) Goldstein DE, et al: Effect of acute changes in blood glucose on HbA_{1c}. *Diabetes* 29: 623, 1980.
- 9) Svendsen PA, et al: Rapid changes in chromatographically determined hemoglobin Alc induced by short-term changes in glucose concentration. *Diabetologia* 19: 130, 1980.
- 10) 老榎宗忠, 他: 腎不全患者におけるglycosylated hemoglobin. *日腎誌* 22: 259, 1980.