

## HbA<sub>1c</sub>の国際標準化

東京歯科大学市川総合病院糖尿病・内分泌センター長

武井 泉

(聞き手 大西 真)

**大西** HbA<sub>1c</sub>の国際標準化というテーマで、お話をうかがいたいと思います。

HbA<sub>1c</sub>の標準化という問題が非常に大きなテーマになっていて、私が所属している病院でもこの4月から運用が開始されて、昔の値と併記したかたちで患者さんにお渡ししているのですけれども、この国際標準化の議論の経緯について、まず教えていただけますでしょうか。

**武井** HbA<sub>1c</sub>は、約50年前よりその存在が確認され、基礎的検討のあと、1983~93年の大規模臨床試験、通称DCCTにおいて、ミズーリ大学・ゴールドシュタイン教授のもと、HbA<sub>1c</sub>の測定が行われ、血糖コントロールの効果的判定指標として臨床的に多大な評価を受けました。その後、多くの糖尿病大規模臨床試験、糖尿病の診断基準、血糖コントロール指標、合併症の評価、新薬の評価、特定健診や人間ドックなどと、多岐にわたり用いられ、血糖評価のゴールデン・スタンダードとして

用いられています。

しかし、現時点においても各国間でのHbA<sub>1c</sub>値の相違や、各施設間における差異や測定法による差異などの問題を抱えています。

また、日本におけるHbA<sub>1c</sub>の国際標準化については、一定の見解が2012年になって確定されました。

**大西** HbA<sub>1c</sub>の測定法や、これまでの経緯、その基本的な背景を教えてくださいいただけますでしょうか。

**武井** 1959年、シュレイダーらはイオン交換クロマトグラフィを用いて、正常人の溶血液中のヘモグロビンを分析し、HbA<sub>1c</sub>を発見したといわれています。分析の結果、HbA<sub>1c</sub>はアミノ酸連鎖141個の $\alpha$ 鎖2個と、アミノ酸連鎖146個の $\beta$ 鎖2個より成る4量体が糖質で修飾されていることが想定されました。その後、さらに糖尿病患者の血液に多く見られることから、糖尿病患者に出現するヘモグロビン成分であろうと推定され、hemoglobin diabetesと命名されました。

HbA<sub>1c</sub>は、糖尿病診断・治療において必要な検査として、当初、1977年ごろより総ヘモグロビンA<sub>1</sub>として広く用いられました。その後、高速液体クロマトグラフィ（HPLC法）の導入により、バイオレックス70機器により測定され、先ほどお話ししたように、1983～93年、Diabetes Control and Complication Trial、DCCT大規模臨床試験において糖尿病コントロール指標として広く使用されたという経緯があります。

**大西** 標準化につきましては、アメリカの値、日本の値、ヨーロッパの値、いろいろあって、議論がなされてきたと思いますが、その経緯について教えてくださいいただけますでしょうか。

**武井** 標準化については、アメリカのNGSP（National Glycohemoglobin Standardization Program）値、日本のJDS値、ヨーロッパではスウェーデンのMono-S値、それぞれ独自の測定体系が作成されてきております。そのため、各国測定値を国際的に共通の評価が可能となるよう、標準化が要求されるようになりました。HbA<sub>1c</sub>測定の問題点が明確となり、HbA<sub>1c</sub>の定義の不確定さ、DCCT値の信頼性、日常検査法の特異性などについて再検討が必要となった経緯があります。最終的には、基準となる測定法と、標準物質の設定作業を国際的に行うことと結論づけられました。

**大西** HbA<sub>1c</sub>の標準化の国際作業グ

ループができたわけですね。そのあたりはいかがでしょうか。

**武井** これまでの流れのように、1994年になって、国際臨床化学会、IFCCと呼ばれていますけれども、HbA<sub>1c</sub>の標準作業グループが作成され、化学量論的に基づく指標を国際協調のもとに確立することを基本とし、これにより、測定の時期・場所にかかわらず、統一した値が得られることを目標として活動が行われました。このIFCCの作業グループは、1995年、ロンドンで開催されたIFCCの会議で、化学量に基づくグリコヘモグロビンの測定体系をまとめました。

基準測定法は、このIFCC法に基づき、HbA<sub>1c</sub>定義をβ鎖のN末端、6個のペプチドの糖化とし、酵素水解処理後のHPLCでの分画を質量分析法あるいはキャピラリー（capillary）電気泳動法を用いて測定する方法としました。その測定体系は、測定対象、HbA<sub>1c</sub>をβ1-fructosyl Hemoglobinと定義し、一次標準物質を作成し、科学的に理論づけられたものです。標準化作業は、国際的に組織された委員と施設の基準測定施設網で行われてきました。その活動は、現在もIFCCのHbA<sub>1c</sub>標準化作業グループとして継続されています。

**大西** HbA<sub>1c</sub>のコンセンサスはどのようになっているのでしょうか。

**武井** HbA<sub>1c</sub>のコンセンサスは、先ほどの経緯を受けて、2004年、HbA<sub>1c</sub>

の国際的な共同歩調が、アメリカ糖尿病協会（ADA）、ヨーロッパ糖尿病学会（EASD）、国際臨床化学会（IFCC）、そして国際糖尿病連合（IDF）、この4団体間で合意され、HbA<sub>1c</sub>国際標準化の動きが具体化しました。少なくとも一定期間において現行HbA<sub>1c</sub>のIFCCへの移行が必要と考えられ、IFCC値移行をこれまで予定していたというのが経緯です。

**大西** 日本糖尿病学会での議論や検討の過程はどのようになっていますでしょうか。

**武井** 日本糖尿病学会、糖尿病関連検査の標準に関する委員会は、2008年、IFCC法による国際標準化に賛同して、IFCC値を用いることとする方針のもと、日本糖尿病学会総会時にHbA<sub>1c</sub>国際標準化に関するシンポジウムを開催して、活動が始まった経緯があります。その後、2009年の糖尿病の診断基準と、HbA<sub>1c</sub>国際標準化に関する公開シンポジウムで討議が行われ、HbA<sub>1c</sub>測定の国際標準化への対応として、IFCC値、JDS値、併記として進められてきましたが、新たな表記法としてNGSP相当HbA<sub>1c</sub>値、その後、国際標準値と名づけられています。これを導入することに変更が確認されたという経緯があります。これはHbA<sub>1c</sub>の臨床的評価について、米国との国際的な整合性を現状で図るものです。

新たなHbA<sub>1c</sub>値、いわゆる国際標準

値は、HbA<sub>1c</sub>・JDS値に対して0.4%を加えたものとしています。このようなことが討議された理由は2006年以降、HbA<sub>1c</sub>・JDS値と、HbA<sub>1c</sub>・NGSP値、比較では0.4%、HbA<sub>1c</sub>・JDS値が低いとすでに確認されています。1993年当時、NGSPのHbA<sub>1c</sub>測定は、そのまま、その値を現在も変更なく堅持しているHbA<sub>1c</sub>・NGSP値とHbA<sub>1c</sub>・JDS値が乖離し、これは分析精度がよくなった最新の日本製HPLC機器との測定差が生じたためと考えられています。このように、HbA<sub>1c</sub>・IFCC値への移行が見送られ、HbA<sub>1c</sub>・NGSP相当値への移行検討が前向きに行われてきました。

日本糖尿病学会が国際標準値を導入する目的は、現状ではまだIFCC値が広く国際的に一般的になっていないこと、HbA<sub>1c</sub>・NGSP値が北米および日本を除く周辺アジア、その他、多くの国々で用いられており、HbA<sub>1c</sub>・JDS値との整合性が臨床的に必要になっていること、2010年、アメリカ糖尿病協会提案により、糖尿病診断値、HbA<sub>1c</sub>、6.5%が新規国際標準値、いわゆるHbA<sub>1c</sub>・JDS値の6.5%に一致するため、日本でも混乱なく使用できるということに由来するものです。

**大西** 実際の運用はこの4月から開始されているのでしょうか。

**武井** HbA<sub>1c</sub>・NGSPという名前が使われていますが、この運用開始は日本糖尿病学会として平成24年4月1日

からとして準備を進め、平成24年度の診療報酬の改定に応じてプログラム変更を行うことが適切であると決定した経緯があります。

**大西** 今後の方向性についてご教示いただけますか。

**武井** 2010年からHbA<sub>1c</sub>国際標準値がすでに使われていることから、今後の方向性としては、HbA<sub>1c</sub>・NGSP値に変えていくこととなります。NGSP値が日本でも使用可能になり、さらに日本がアジア地域の糖尿病に関するHbA<sub>1c</sub>の標準化について、連携のうえ、指導的役割を果たしうる状況であると

いえます。

一方、アメリカでのHbA<sub>1c</sub>・NGSP値も、日本でのHbA<sub>1c</sub>・JDS値も、いずれもIFCC値がアンカーであり、それらの関係式が決定されています。すなわち、IFCC derived NGSP値であり、これらIFCC値から換算したHbA<sub>1c</sub>・NGSP値として用いることになっています。ただし、2011年の12月、IDF学会におけるコンセンサスミーティングが開かれ、今後、HbA<sub>1c</sub>の標準化作業がIDF主体に決着をつける方向性が取られていくものと期待しています。

**大西** ありがとうございました。