

前方視的研究における HbA_{1c} 標準化の検討 -3 年間の集計-

(分担研究：小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、長期予後改善に関する研究)

研究協力者：雨宮伸

共同研究者：望月美恵*1、小林浩司*1、
横田一郎*2、内潟安子*3、佐々木望*4、
松浦信夫*5、小児インスリン治療研究会

要旨：多施設共同研究において血糖管理の有力な指標である HbA_{1c} を標準化して評価することは必須である。現在日本では糖尿病学会(JDS)報告に準拠した標準化が定着しつつある。これに準拠すると共に標準化の精度をさらに増すため、参加各施設のからの患者検体 4-6 検体を集中測定機関(RL)でも測定し各施設との補正用 1 次相関式をデータ収集の年3回各期毎に求めた。JDS 方式に準拠するための凍結乾燥準標品の測定の測定間誤差も特定 5 施設で各期毎で行った。凍結乾燥準標品の測定誤差が僅かながら標準化とデータの追跡性に影響すると考えられ、RL の測定値にのみ対し JDS 1 次標品による準標品の値付けを適用することとした。RL との患者検体による補正方式は米国 DCCT における標準化方式である指名比較法にも類似するが、JDS 方式への準拠を活かし施設間差を 3%以内に縮小すると期待される。これにより現在 3 年目までの標準化されたデータ解析が可能となり、至適治療・指導法のあり方を検討する本研究組織の前方視的研究において今後も精度の高い追跡性が維持できると考えられる。

見出し語：小児期発症 IDDM、前方視的研究、グリコヘモグロビン、標準化

[研究目的] 多施設共同研究参加施設の HbA_{1c} 測定の施設間差とその是正法を検討し、標準化された HbA_{1c} 値によって前方視的研究の解析を行う。

[研究方法] 各施設は基本的に日本糖尿病学会 (JDS) の HbA_{1c} 標準化に準じて検体測定を行った。特定 5 施設は JDS の 1 次凍結乾燥標品(MC)と同一会社製 4 準標品(SC-1a,SC-1b,SC-3a,SC-3b)を 3 ヶ月毎に測定した。内 1 施設は集中測定施設(RL)とし、MC で値付けした SC-1 値でこの期間の検体測定を補正した。各施設は 4-6 患者検体を RL と同時

測定し、相互の測定値を絶対相対誤差 (ARD%)で評価し、また同時期の他検体の補正用の 1 次相関式を求めた。参加患者の HbA_{1c} 測定値は各施設・各期毎の 1 次相関式で補正し、研究組織全体での標準化された HbA_{1c} 値で治療法等の妥当性の解析を行った。尚、各施設と RL とで同時測定した患者検体での 1 次相関式補正前後での値から標準化の期待 ARD を求めた。

[研究結果] 過去 3 年間の検討をまとめた。特定 5 各施設の SCの全期間 CVは最大3% : 全期間全体での SC-1a 測定値 CV は2.4%、

* 1 山梨医科大学小児科、*2 徳島大学医学部小児科、*3 東京女子医科大学糖尿病センター、*4 埼玉医科大学小児科、*5 北里大学医学部小児科 (小児インスリン治療研究会代表世話人)

SC-1b 測定値 CV は 2.0% であった。全期間全体での SC-3a と-3b の測定値 CV は 2.1%、MC で値付けした SC-1 値で補正すると 1.4% 未満となった。患者検体の各施設と RL での研究組織での標準化測定値との全体の直接 ARD 平均は 1-3 年目で 6.5%、3.1%、3.2% と有意 ($p < 0.001$) に改善を示し、さらに 1 次相関式補正後の期待 ARD では 2.2%、1.7%、1.9% であった。測定法別では HPLC による不安定分画の除去は徹底され、免疫学的測定法も JDS での値付けへの対応が取られてきている。施設別に見ると期間毎に直接 ARD の大きいこともあるが、殆どで 1 次相関式は有意な直線性が保たれていた。共同研究参加 IDDM505 症例の HbA_{1c} 標準化による 3 年間の解析の一部を示すと、HbA_{1c} 平均値は 1-3 年目で 8.5%、8.4%、8.2% と有意な改善を示した。3 年後現在の注射回数別 HbA_{1c} は、1 年目 2 回法 (111 例) 8.15%、3 回法 (101 例) 8.33%、4 回法 (291 例) 8.17% である。

[考察] JDS の HbA_{1c} 標準化は着実に効果を上げている。一方、メーカーからの準標品または補正法はその値付けに期間毎の変動を示す可能性がある。特に、メーカーからの準標品での 2 点補正のみでは変動を起こしやすく、データの追跡性には多少とも問題が残る。長期に亘る精度管理には各施設または研究組織での独自の準標品の確保が重要と考えられる。研究組織独自に確保した 4 準標品はその測定値は直線関係にあり、RL のみの測定値に対し JDS 1 次標品による準標品の値付けを適用することとした。このようにして求めた RL 測定値との患者検体補正は米国 DCCT における標準化の指名比較法 (designated comparison method) にも類似するが、施設間差を 3% 以

内に縮小すると期待される。将来の国際的 HbA_{1c} 標準化にも十分対応して前方視的研究の解析が可能であると考え。現在国際臨床科学会 (IFCC) では HbA_{1c} を純化し HbA₁₀ との重量比で 1 次検量を作成し、これを peptide mapping の技法で測定する基準測定法による国際的標準化との整合性と集積データの追跡性も併せ検討をすすめる。

[結論] 今回の多施設共同研究における RL 測定値との患者検体補正方式により今後も精度の高いデータの追跡性が維持できると考えられる。

[文献] 雨宮 伸、松浦信夫、佐々木 望、星野忠夫：多施設間のグリコヘモグロビン測定標準化の検討 糖尿病 40 : 4 : 219-229, 1997