

研究協力者研究報告書

前方視的研究における HbA_{1c} 標準化-国際的標準化への対応
(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**1

共同研究者：小林基章*1、望月美恵*1、小林浩司*1、星野忠夫*2

研究要旨：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。今回は JDS 方式に準拠するための凍結乾燥標準品を今後の国際的標準化に利用されると予測される peptide mapping の 1 つ HPLC-capillary electrophoresis(CE 法)で測定し(臨床化学国際連合；IFCC 方式)、市販 HPLC での測定 2 施設と日本臨床化学会の IFCC 方式導入時実用基準法候補である K0500 でのこれら凍結乾燥標準品の測定値を補正した。また、患者検体も各測定法で併せ測定した。HbA_{1c} として測定するものが CE 法と従来の HPLC では異なるため、標準品で補正しても臨床検体測定値に若干の相違が生じた。K0500 での測定は glycated hemoglobin をより厳密に測定していることが確認され、今後市販 HPLC での厳密な HbA_{1c} 測定が望まれる。IFCC 方式への追跡性を確保するための標準品と補正法の確立には未だ若干の検討を要する。

見出し語：peptide mapping、前方視的研究、グリコヘモグロビン、標準化

A. 研究目的

前方視的研究における HbA_{1c} 標準化において、従来から導入している日本糖尿病学会 JDS 方式での蓄積データが今後の臨床化学国際連合 IFCC 方式による国際的標準化への移行で追跡性を保てるか否かを検討する。

B. 研究方法

JDS の 1 次凍結乾燥標準品(MC)と同一会社製 4 標準品(SC-1a, SC-1b, SC-3a, SC-3b)および患者検体を以下の 4 つの方法で測定した。従来の HPLC 法として、集中測定機関(RL)および大学付属病院(YMU)ではそれぞれ別会社の市販専用機、さらに日本臨床化学会での IFCC 方式導入時実用基準法候補である K0500 の 3 つを用いた。IFCC 方式はその認定施設での HPLC-CE (capillary electro-phoresis: CE

法)を用いた。各測定法間の測定値の違いは絶対相対誤差(ARD%)で評価した。

C. 研究結果

CE 法と他の方法での患者検体測定値の 1 次相関を図に示す。CE 法では glycated Hb のうち 鎖 N 末端 6 番目の valine 残基に対するもののみを HbA_{1c} と定義し、この部位の hexapeptide を特異的酵素解裂し glycation の有無の割り合いで表す。従って、CE 法値と K0500 値と相関では他の 2 種の市販 HPLC 法測定値との場合と較べ明らかに Y 切片が小さいことから、共に glycated Hb のみを測定したと考えられる。CE 法値は K0500 値より HbA_{1c} が高値になることから、HPLC 上の HbA_{1c} 分画以外の glycated Hb も測定していることが示唆された。一方市販 HPLC 法測定値では K0500 値に較べ CE 法値

*1 山梨医科大学*2 病態解析研究所

との1次相関係数は小さくまたY切片が大きいことから、HbA_{1c}分画内のglycated Hb以外のHbの混入し、その割り合いも検体により一定でない可能性があった。JDS 1次凍結乾燥標準品(MC)のCE法値による値付けについてはその公表は時期早尚とされているので、今回の検討ではその測定値を5.5%と10.5%として標準品のJDS値を決めた。これら標準品によるそれぞれの測定法での患者検体JDS補正値はCE法値に対し、K0500値、RL値およびYMU値のARDはそれぞれ4.32、5.33および2.16%であった。これらの誤差は、両方式間のデータの追跡性としては改善すべき点が残るが、6%未満の許容範囲であった。

D. 考察

JDSのHbA_{1c}標準化は着実に効果を上げている。一方、今回の国際的HbA_{1c}標準化への対応の検討において、JDS方式に利用している凍結乾燥標準品と患者検体のCE法に対する1次相関式は必ずしも同一でなかった。標準品は必ずしもJDSで品質保証されていないこと、また患者検体と測定までの処理法に相違があり、マトリックス効果も想定される。今後これらの点を含め、集積データの追跡性を高めるには補正方式の更なる改善が必要である。また、将来の実用基準測定法候補K0500はCE法とは患者検体測定値に高い1次相関性を示すが、市販HPLCでの患者検体測定値とは若干相違する。今後市販HPLCでのHbA_{1c}分画内へのglycated Hb以外のHbの混入をより少なくする必要がある。

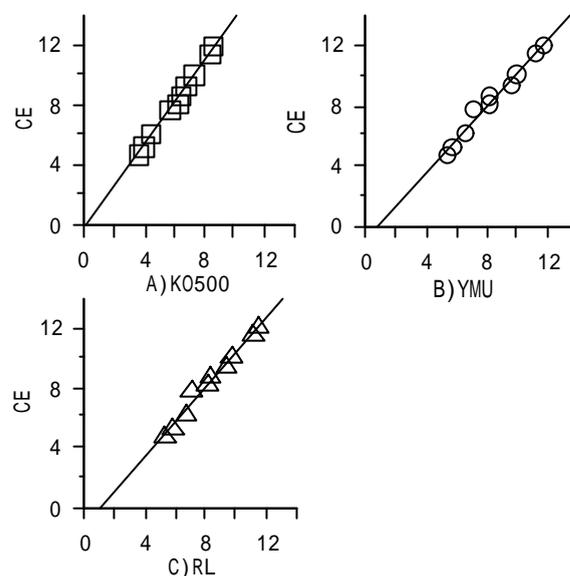
E 結論

IFCCとJDS方式との追跡性を得るため研究組織独自に確保した4標準品をCE法によりJDS値への値付けを行った。IFCC方式での日本の実用基準法候補K0500はglycated Hbを特異的に測定していた。従来のJDS方式に準じた集積データのIFCC方式移行時の追跡性を確保のため、今後別のpeptide mapping法を含め、さらに検討を加える。

[文献]

1. 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
2. 雨宮 伸、望月美恵、小林浩司、横田一郎、内潟安子、佐々木 望、松浦信夫、小児インスリン治療研究会：前方視的研究におけるHbA_{1c}標準化の検討；3年間の集計 糖尿病 42：suppl：s-259, 1999

図 Peptide mapping (CE法)と従来のHPLC法との患者検体HbA_{1c}値の比較



A) vs. K0500: $Y=1.417X-0.265$ ($R^2=0.998$)

B) vs. YMU: $Y=1.09X-0.68$ ($R^2=0.98$)

C) vs. RL: $Y=1.162X-1.162$ ($R^2=0.98$)