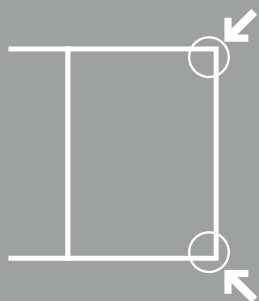
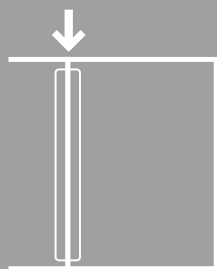


四隅 クリックでページ移動(全6ページ)



中央 クリックで全画面表示(再クリックで標準モードに復帰)



* OS・ブラウザのバージョン等により機能が制限される場合があります。

迷路にはまらない臨床検査値 の読み方・考え方

日本医事新報社 [編]



HbA1c値と血糖値の乖離を呈し、 糖尿病境界型から糖尿病へと進展した

49歳男性

症例紹介

症例は49歳、男性。主訴は会社健康診断時の尿糖指摘。身長161cm、体重55kg、BMI21.2、糖尿病の家族歴はない。喫煙は1日20本を17歳から、飲酒はビール1本/日程度。特記すべき既往歴なし。

糖尿病精査のために実施された75gブドウ糖負荷試験(75gGTT)では、血糖値は0分(114mg/dL)、30分(245)、60分(236)、120分(181)、インスリンは0分(2.8μU/mL)、30分(8.7)、60分(14.0)、120分(16.9)と糖尿病境界型(IGT & IFG)を呈していた。インスリン分泌指数[insulinogenic index ($\Delta IRI_{30}/\Delta BS_{30}$)]は0.05、HOMA-IRは0.79で、インスリン分泌能の低下、遅延がみられ、早期に糖尿病型への移行が考えられたため、1700kcalの食事指導にて定期的なフォローとなった。なお、初診時の生化学検査等では肝障害、腎障害、脂質異常、貧血などはみられなかった。

以後、2~3カ月ごとの外来受診でHbA1cは5%台で推移していたが、3年後に実施された75gGTT(図1)では糖尿病型への進展がみられた。その後もHbA1cは5%台で推移していたが、随時血糖が200mg/dLを超えており、尿糖の持続もあったため、食後過血糖是正のためにα-グルコシダーゼ阻害薬の投与が開始された。経過途中には糖化アルブミン(GA)、1,5-AG(1,5-anhydroglucitol)も測定され、23.8%、6μg/mLと、それぞれコントロール不良を示すデータであった。

その後、HbA1cが6.0%を超え、空腹時血糖も上昇してきたので再度GTTが実施され、耐糖能のさらなる悪化がみられ(図1)、ナテグリニドが併用された。HbA1cは若干改善したものの再度上昇し、空腹時血糖高値の持続からグルカゴン負荷試験とGAの測定が行われた。グルカゴン負荷試験からはインスリン分泌能の著明な低下がみられ、GAも31.0%、同時測定のHbA1cは6.4%で明らかな乖離がみられた。グルカゴン負荷試験からはインスリン分泌は極度に低下しているもののC-ペプチドの反応は残っており、GAD抗体も陰性(<0.4)であることから1型糖尿病とは判断されず、内服薬がナテグリニドからグリメペリドに変更された。

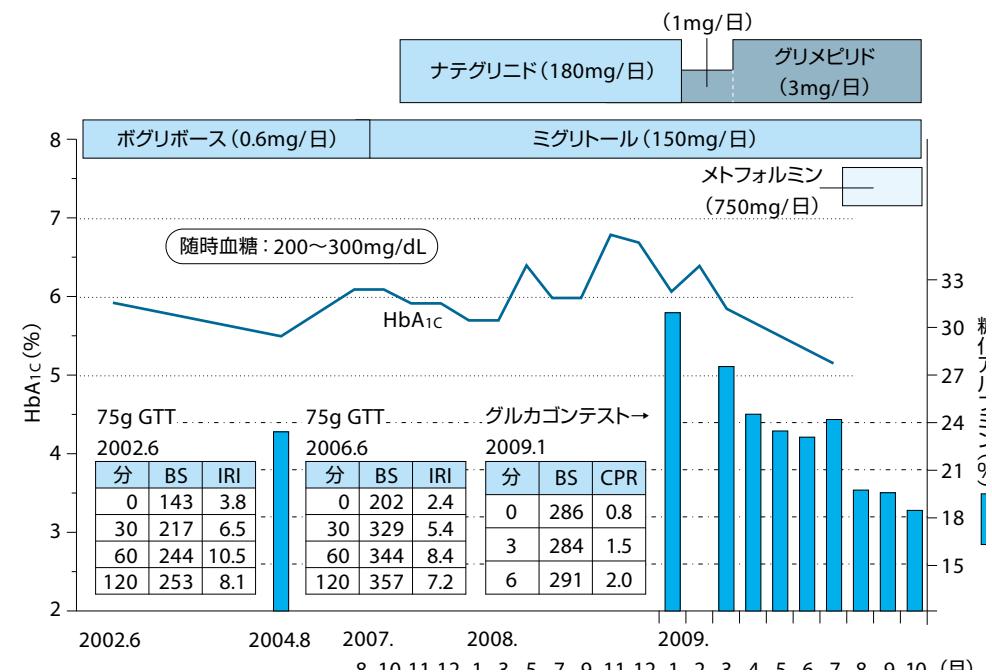


図1 臨床経過

問題点: 検査値のどこに悩んだか

臨床経過が示すように、当初、耐糖能状態は境界型であり、GTTの結果からみれば、その後のHbA1c値と乖離があるとは思われなかった。特にHbA1cが見せかけ上の低値を示すような疾患も背景には存在していなかった(表1)。ただし、インスリン分泌の著明な低下を認めていたため、緩徐進行1型糖尿病(slowly progressive type 1 diabetes mellitus; SPIDDM)も考えられたが、GAD抗体や後に実施されたグルカゴン負荷試験などからも否定的である。

本症例では、HbA1cが良好な値であっても食後過血糖がみられたため、α-グルコシダーゼ阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬が早期から処方されている。しかし、良好な食後血糖の改善には至っておらず、さらに強力な血糖降下薬の投与も考慮されたが、HbA1cの値から、しばらく経過観察となった。

問題を解く鍵はどこに?

HbA1cは1~2カ月前の血糖の平均値であり、糖尿病性血管合併症とHbA1cの関係は数々の大規模研究からも数多くのエビデンスが示されている。さらに最近、米国糖尿病学会のエキスパートコミッティーは、糖尿病診断もこのHbA1cだけで行うことを提唱している。

表1 HbA1cと平均血糖値に乖離があるときの考え方

HbA1cが高め	HbA1cが低め	どちらにもなりうる
急速に改善した糖尿病 乳び血漿 アルコール多飲 高ビリルビン 大量のビタミンC服用 大量のアスピリン服用 HbF 高値	急激に発症・増悪した糖尿病 溶血(赤血球寿命の短縮) 妊娠(稀釈性貧血) 失血後(赤血球生成の亢進) 輸血後 エリスロポエチンで治療中の腎性貧血 肝硬変(脾機能亢進などによる)	異常ヘモグロビン症

1日7回の血糖値の平均(平均血糖値)からのHbA1cの予測
 $HbA1c(\%) = \text{平均血糖値}(mg/dL) / 30 + 1.7$

しかし、HbA1c値については世界的に標準化がなされていなかったため、国際糖尿病連合ではHbA1cをヘモグロビンのβ鎖N末端の糖化された量と規定し、IFCC法を基準測定法にすることとした。この標準化によるわが国の対応は、2009年秋、日本糖尿病学会から報告されたところである〔糖尿病52(9):811-818, 2009〕。

いずれにせよ、HbA1cは今後も血糖コントロール指標のゴールドスタンダードであることに違いはない。しかし、表1のように見せかけ上の高値、低値も病態によっては存在する。また、初期の糖尿病状態で、HbA1cが高くない段階では、HbA1c値には食後血糖の影響が大きいとされている。本症例ではHbA1cが良好な値で推移しているものの随時血糖は高すぎる。このような場合には必ず1,5-AGのような別の指標を用いてチェックする必要がある。1,5-AGは尿糖排泄量に逆相関し、血糖変動に鋭敏な指標であり、HbA1cの動きが小さい6~8%の領域で大きく変動する。特に1,5-AGが10μg/mL未満では食後の高血糖が疑われる。実際に本症例でも1,5-AGは低値を示していた。

他の血糖コントロール指標としては約2週間前のコントロール状況を反映するGAがある。GAは治療の開始、変更直後における血糖の変動を観察するにはHbA1cよりも優れた指標と考えられている。また、表1のような病態でHbA1cがコントロール指標に適さない場合にも有用とされる。さらに臨床現場では表1,2にあげた病態以外にもHbA1cとGAが乖離することを多々経験する。以上からGAをコントロールの指標として用いることは有用な手段と思われるがGAについてはいまだ標準化がなされておらず、またGAと血管合併症との関連についてのエビデンスも少ない。

本症例では経過途中でGAが測定され23.8%であった。GA/3がほぼHbA1cの値に相当すると考えられるため、この値はHbA1cの8%程度と判断される。さらに、1,5-AG値や血糖値からもHbA1cが実際の血糖状況を反映していない可能性は十分に考えられた。

表2 糖化アルブミン(GA)

アルブミンの血中半減期が約13日であることから、過去1~2週間の血糖の変動を反映する ①不安定な糖尿病状態の判定、②溶血性疾患や貧血を伴う場合、③透析患者や異常ヘモグロビン症などの患者	
見かけ上低値 (アルブミンの半減期が短縮する疾患)	見かけ上高値 (アルブミンの半減期が延長する疾患)
・ネフローゼ症候群、重度の火傷(アルブミンの大量流出) ・甲状腺機能亢進症(アルブミンの代謝亢進)	・甲状腺機能低下症(アルブミンの代謝遅延) ・肝硬変(アルブミンの産生低下)

GAの基準範囲は11~16%とされているが、測定の標準化は未実施のため機器間差がある。血糖の安定した状態ではHbA1cの約3倍の値となる

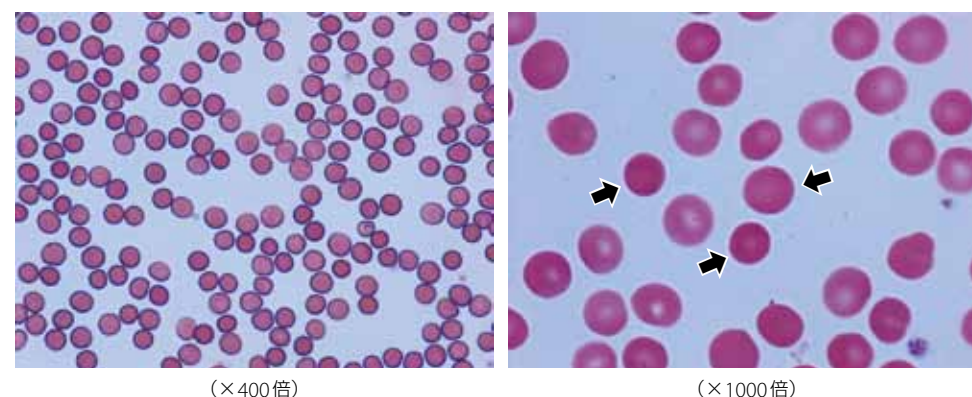


図2 末梢血液像(矢印のような球状赤血球が散見される)

最終診断名

軽度の球状赤血球症

異常ヘモグロビン症を疑ったが、クロマトグラムからHbFが若干高いものの異常のピークは検出されなかった。HPLC法、ラテックス免疫凝集法、GHbV型アフィニティー法などの各種検査にてもほぼ同様の結果であった。しかし、血液像からごく軽度の球状赤血球が疑われ、ハプトグロビンの低下(13mg/dL, 2-2型)や、網状赤血球(2.5%)、中等度の肝脾腫から代償された球状赤血球症による赤血球寿命の短縮が乖離の原因と考えられた(図2)。なお、総ビリルビンは1.5mg/dL(間接ビリルビン1.1mg/dL)、AST12、ALT11、LDH144U/L、赤血球 $437 \times 10^4 / \mu L$ 、Hb14.3g/dL、Ht38.3%で、経過中も明らかな溶血性貧血を示す値はみられなかった。

● 本例への対応とその後の経過

積極的な血糖コントロールのためにグリメピリドの増量を行いGAは低下し、さらにメトフォルミンの追加併用で空腹時、食後血糖ともに改善、GAは18.1%、1,5-AGも13.9 μ g/mL、(HbA_{1c} 4.9%)と良好なコントロールに至った。幸い、細小血管合併症は軽度の早期腎症を呈するのみで網膜症等もなく、動脈硬化の所見も認めていない。

● 本例の総括

糖尿病境界型の診断のもとに食事療法でフォローされ、経過中の食後血糖上昇から治療が開始されたが、経過と検査結果からHbA_{1c}の乖離が判明した症例である。HbA_{1c}は血糖コントロールの代表的な指標であり、特定健診をはじめとする健康診断などで糖尿病のスクリーニングとしても広く用いられている。しかし、血糖のコントロールは空腹時はもとより食後血糖値の管理も大切であり、1つの指標にとらわれることなく、他の指標も含めた注意深い観察が必要とされる。

● 診療スキルアップのための検査値の読み方のポイント

血糖コントロールの指標としてHbA_{1c}、GA、1,5-AGを病態に合わせてうまく使いわけていくことが肝要である。本例のような乖離例は別にして、平成20年4月より保険診療上でも1型糖尿病患者、インスリンや血糖降下薬を開始して6カ月以内の患者などについては月2回の算定が可能となった。HbA_{1c}で全体のコントロール状態を把握し、治療の目安(HbA_{1c}<6.5%)にするとともに、1,5-AGによる食後過血糖のチェックも大切である。また、短期的な治療の効果をみるには、HbA_{1c}より変化の早い1,5-AGやGAのほうが適している場合もある。これらの指標を適宜組み合わせた血糖管理が糖尿病による血管合併症防止につながるものと考えられる。

(河村孝彦, 堀田 饒)