

原 著

推算平均血糖値は患者に理解可能か？

東京女子医科大学医学部内科学（第三）

ナガイ	カヤ	サトウ	アサコ	クヌギ	タカコ	ハラダ	マヤ
永井	香弥	・佐藤	麻子	・功刀	高子	・原田	真耶
サカイ	ケイコ	ヨシノ	マサヨ	イワモト	ヤスヒコ		
酒井	敬子	・吉野	正代	・岩本	安彦		

(受理 平成23年2月21日)

Whether It Is Understandable for Ordinary Diabetic Patients to Translate HbA1c
Into Estimated Average Glucose?

Kaya NAGAI, Asako SATO, Takako KUNUGI, Maya HARADA,
Keiko SAKAI, Masayo YOSHINO and Yasuhiko IWAMOTO

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Background and Aim: The American Diabetes Association advocates HbA1c-derived average glucose, which is a way of translating HbA1c into average glucose (AG). Nathan et al suggested that $AG = 28.7 \times A1C - 46.7$ mg/dl. We examine the correlation between one plasma glucose level and HbA1c, and compare to the Nathan's correlation formula. Then we investigate whether it is understandable for ordinary diabetic patients to translate HbA1c into AG with ADA recommendation form. **Subject and Method:** Subjects were 1,000 outpatients, 62 ± 15 years (means \pm SD) including 123 patients with type 1 DM, 828 patients with type 2 DM. We measured plasma glucose levels and HbA1c, and then applied liner regression models to estimate the relationship between HbA1c and plasma glucose. Furthermore, we examined whether there was a change in the correlation coefficient in age, sex, therapy, anemia and presence of chronic kidney disease. **Result:** Average plasma glucose was 165 ± 73 mg/dl, and average HbA1c was $7.2 \pm 1.3\%$. Liner regression analysis between HbA1c and plasma glucose provided significant correlations ($plasma\ glucose = 28.7 \times HbA1c - 40.7$ mg/dl, $p < 0.001$), and similar to Nathan's formula. In the analysis of covariance, the correlation coefficient did not differ significantly across subgroups based on sex, therapy, or type of DM. **Conclusions:** We could use estimated AG at out-patients clinic, when we explain the meaning of HbA1c with familiar words to diabetic patients.

Key Words: HbA1c, A1C-derived average glucose (ADAG), average glucose (AG)

はじめに

HbA1cは過去1~2ヵ月の血糖のコントロールを反映し、糖尿病の診断と治療の指標として幅広く用いられている。しかし、HbA1cは国ごとに測定対象物などが統一されていないため、HbA1cには日本のJDS(Japan Diabetes Society)値と、米国を中心としたNGSP(National Glycohemoglobin Standardization Program)値が存在する。このため、HbA1cの国際標準化の流れがでており、今後IFCC値という現在とは単位も全く異なる表記法に統一化されることが検討されている¹⁾²⁾。この統一化の前段階とし

て、日本ではNGSP値に相当する国際標準値を使用することになった(換算式³⁾: $HbA1c$ (国際標準値) = $HbA1c$ (JDS値) + 0.4%)。

また、同時にHbA1c値を解釈するためHbA1c(NGSP値)を平均血糖値(average glucose: AG)に換算するHbA1c-Derived Average Glucose(ADAG)という概念が提案された。ここでいう平均血糖値は、単に測定した血糖値を平均化したものではなく、換算式を用いてHbA1cから換算した推算平均血糖値(estimated average glucose: eAG)を指している。米国糖尿病学会(ADA)のホームページ

Table 1 Baseline characteristic

Age (years)	62 ± 15
Sex (male)	609
Diabetes Type	
IGT	19
Type 1	123
Type 2	828
Other	30
Treatment	
Diet	135
OHA	372
Insulin	493
Hb (g/dl)	13.7 ± 1.7
Cr (mg/dl)	0.94 ± 0.82
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	71.7 ± 26.0
Date are means ± SD.	(n = 1,000)

では、実際に測定した HbA1c を入力すると平均血糖値が推算されるようになっており⁴⁾、Nathan らは $eAG (mg/dl) = 28.7 \times HbA1c (NGSP \text{ 値}) (\%) - 46.7$ という推算式を確立した⁵⁾。今後は、この推算平均血糖値を前述した HbA1c の IFCC 値や NGSP 値と併記することも検討されている¹⁾²⁾。推算平均血糖値は、表記方法が今後移り変わっていく HbA1c 値を解釈するのに役立つと考えられているが、もし外来で測定した随時血糖値と推算平均血糖値が大幅に解離していたら、患者にとってはこの推算平均血糖値を理解することは難しいと考えられる。

このため、今回我々は、外来で測定したそれぞれの HbA1c (国際標準値) に対応する随時血糖値が、ADA が提示している平均血糖値の範囲から逸脱していないかを検討し、患者に推算平均血糖値を用いて説明した場合、患者がその値を無理なく実感としてとらえることができるかどうかを検討した。

対象と方法

2009 年 10 月に当科外来を受診した 3~92 歳 (男性 609 例、平均年齢 62 ± 15 (平均 ± 標準偏差) 歳) の糖尿病患者 1,000 例を対象とした。

血糖値の採血時間は随時とし、血漿を用い (plasma glucose : PG), ARCRAY GA 1060[®] (Arcray JAPAN) にて測定した。HbA1c (JDS 値) は全血を用い、ARCRAY 8060[®] (Arcray JAPAN) にて HPLC 法で測定した。随時血糖値と HbA1c は同時採血であり、それぞれ採血後 30 分以内に測定結果を出した。測定された HbA1c (JDS 値) は、前述した換算式を用いて NGSP 相当である HbA1c (国際標準値) に換算した。

糖尿病の分類 (1 型糖尿病, 2 型糖尿病, その他)

は、日本糖尿病学会 糖尿病診断基準に関する委員会による分類に従った³⁾。治療方法は採血時の治療法とし、食事療法、経口血糖降下薬、インスリン療法の 3 つに分類した。経口血糖降下薬とインスリンの併用療法はインスリン療法に含めた。

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) を血清クレアチニン (Cr) (酵素法) と年齢から 2009 年の CKD 診療ガイド⁶⁾ に従い次の式より算出した ($eGFR (ml/min/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$))。eGFR < 60 ml/min/1.73m² を CKD と定義し、貧血は男性でヘモグロビン (Hb) < 14 g/dl、女性で Hb < 12 g/dl とそれぞれ定義した。

統計

各 HbA1c (国際標準値) に対応する随時血糖値を算出するため、外来で測定した 1 回の随時血糖値と HbA1c (国際標準値) の間で回帰分析を施行した。その回帰直線式を用い、各 HbA1c (国際標準値) に対応する随時血糖値を 95% 信頼区間で示し、それらが Nathan らの推算式から算出した ADA が提示している平均血糖値の範囲から逸脱していないかを検討した。

さらに、糖尿病の病型や CKD・貧血の有無、性別、治療法別でのそれぞれの回帰係数を一変量分散分析で比較した。データは平均 ± 標準偏差で示し、統計は SPSS[®] statistics 17.0 統計ソフトを用いた。p 値は < 0.05 を統計学的に有意とした。

結果

対象 1,000 例の臨床像は、男性 609 例、平均年齢 62 歳であった。糖尿病の病型に関しては、耐糖能異常 19 例、1 型糖尿病 123 例、2 型糖尿病 828 例、その他の糖尿病 30 例 (膝疾患 14 例、肝疾患 3 例、ステロイド性 7 例、MODY1 例、ミトコンドリア脳筋症 1 例、その他 4 例) であった。治療法に関しては、食事療法のみが 135 例、経口血糖降下薬が 372 例、インスリンが 493 例であった。また、CKD は 279 例に、貧血は 321 例に認められた (Table 1)。

対象 1,000 例の平均の血糖値は 165 ± 73 (26~576 (最小値~最大値)) mg/dl、平均 HbA1c (国際標準値) は 7.6 ± 1.3 (5.0~14.3) % であった。

HbA1c (国際標準値) と随時血糖値で回帰分析を施行したところ相関を認め、 $PG (mg/dl) = 28.7 \times HbA1c (国際標準値) (\%) - 52.2 (R^2 = 0.25)$ という回帰直線式が得られた (Figure)。この HbA1c (国際

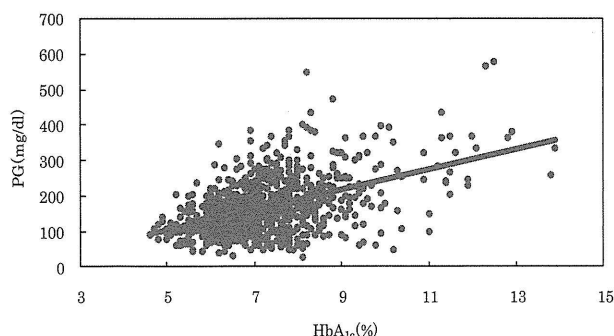


Figure Linear regression of PG and HbA1c

PG (mg/dl) = 28.7 × HbA1c (%) - 52.2 mg/dl (R² = 0.25)
 The value for HbA1c (%) is estimated as an NGSP equivalent value (%) calculated by the formula HbA1c (%) = HbA1c (JDS)(%) + 0.4%

標準値)と随時血糖値の関係式の回帰係数とNathanらの求めた推算式の間係数がどちらも28.7と等しいことから、この2直線は平行であると言える。さらに、各HbA1c(国際標準値)に対応する随時血糖値の95%信頼区間と、ADAが提示するNathanらの推算式から算出した平均血糖値の範囲とを比較し、Table 2に示した。外来で実際に測定された随時血糖値とADAが提示する推算平均血糖値の95%信頼区間に大きな解離は認めなかった。

また、糖尿病の病型、性別、治療法、貧血・CKDの有無で、回帰係数に影響があるか一変量分散分析で比較したところ、CKDと貧血の有無で有意差を認めた(Table 3)。

考 察

今回、1,000人の耐糖能異常者において、外来で測定した1回の随時血糖値とHbA1c(国際標準値)の間に相関を認めた。この回帰係数は、Nathanらの示した回帰係数と一致しており、これまでの外来でのHbA1cの変化率と随時血糖の変化率は、ADAが提示しているHbA1cの変化率と推算平均血糖値の変化率と同等であると言える。さらに、各HbA1c値における随時血糖値とADAの推算平均血糖値の95%信頼区間に大きな解離は認めなかった。また、CKDや貧血を合併すると、回帰係数は有意差を認めたことから、HbA1cを推算平均血糖値で示したとき、通常外来の随時血糖より大きく解離する可能性が考えられた。

Nathanらは1型糖尿病268人、2型糖尿病159人、非糖尿病患者80人を対象とし、持続血糖モニタリング(CGM)を行った群と、1日7検の血糖測定(ターゲット)を行った群で、平均血糖値とHbA1c

Table 2 PG and estimated average glucose

HbA1c (%)	PG (mg/dl)	HbA1c (%) (NGSP)	**eAG (mg/dl)
5	91 (53-130)	5	97 (76-120)
6	120 (78-162)	6	126 (100-152)
7	149 (104-149)	7	154 (123-185)
8	177 (129-226)	8	183 (147-217)
9	206 (155-257)	9	212 (170-249)
10	235 (181-289)	10	240 (193-282)
11	264 (206-321)	11	269 (217-314)
12	292 (232-353)	12	298 (240-347)

Data in parentheses are average (95% confidence interval).

*Linear regression.

PG (mg/dl) = 28.7 × HbA1c - 52.2.

The value for HbA1c (%) is estimated as an NGSP equivalent values (%) calculated by the formula HbA1c (%) = HbA1c (JDS) (%) + 0.4%

**eAG (mg/dl) = 28.7 × HbA1c (NGSP) - 46.7.

の関連性について検討した⁵⁾。その結果、平均血糖値とHbA1cの間に強い相関を認め、HbA1cから平均血糖値を推算するためのeAG (mg/dl) = 28.7 × HbA1c(NGSP値)(%) - 46.7という推算式を確立した。また、CGM群とターゲット群だけでなく、病型や人種、喫煙の有無などで比較してもその関係性は影響を受けなかった。

今回、各HbA1c(国際標準値)に対応する随時血糖値の95%信頼区間は、ADAが提示している推算平均血糖値の95%信頼区間と一致してはいないが、逸脱はしていなかった。もとより、2~5%といわれる少しの測定誤差を認めるHbA1c値と10~20%のCV(変動係数)を認める血糖値の比較であるため、解離はないということが可能と考えられた。このことより、もし、外来でHbA1c値を推算平均血糖値に置き換えて患者に説明した場合、患者はその値をこれまでの外来での随時血糖値とHbA1cの関係と照らし合わせ、無理なく理解できると考えられた。

今回の研究は、現在外来通院している患者に推算平均血糖値を利用することが可能か検討する一手段として、本来意味合いの違う随時血糖と推算平均血糖というものを比較している。そのため、難しい症例もいくつか考えられる。Nathanらの推算式は3ヵ月間、治療法を変えずにCGMやターゲットを行ってからHbA1cを測定しこの式を導いた。3ヵ月間CGMを行ったわけではないが、糖化ヘモグロビンの性格をできる限り正確に反映した式と考えられる。つまり、外来でのHbA1cがあまり変動なく何回も経過している患者には、随時血糖とHbA1cの関

Table 3 Comparison of regression equations PG and HbA1c for subgroups

			Slope	p value
Diabetes type	Type 1	(n = 123)	25.0	0.200
	Type 2	(n = 828)	30.3	
Treatment	Diet	(n = 135)	27.1	0.401
	OHA	(n = 372)	31.3	
	Insulin	(n = 493)	26.6	
CKD	+	(n = 279)	17.8	<0.001
	-	(n = 721)	32.5	
Anemia	+	(n = 321)	20.6	0.002
	-	(n = 679)	31.8	
Sex	Male	(n = 609)	27.7	0.454
	Female	(n = 391)	30.1	

係は相関式に近いものになると考えられる。逆に、短期間で急激に血糖が悪化もしくは改善した症例や血糖変動が大きい症例にこの概念を利用する場合は、測定されたHbA1cと随時血糖値自体に大きな解離を認めると考えられる。つまり、推算された平均血糖値と随時血糖値にも解離を認めることになり、患者に理解されにくく、説明には適さないと考えられる。

また、CKD・貧血の有無では、回帰係数が有意差をもって異なることから、随時血糖値と推算平均血糖値が解離する可能性が考えられた。これらの症例では、HbA1cを推算平均血糖値を用いて説明された場合、その値が自分の随時血糖より低いものとなり、混乱を招くことになるため使用は避けるべきと考えられる。これは、HbA1cが貧血で見かけ上低値となるためであり(その他の病態としては肝疾患、透析、大出血、輸血、慢性マラリア、異常ヘモグロビン症など)⁹⁾、CKDに関しては、腎性貧血の影響が考えられる。このように、平均血糖値はHbA1cから推算するため、HbA1cの測定法や人種、腎障害、妊娠、小児などで影響を受ける可能性があると言われており⁷⁾、今後さらなる検討が必要と思われる。

現在、HbA1cの国際標準化の過渡期であり、日本で今後使用予定の国際標準値は、現在の値と0.4%差があり、さらに最終的に統一されるIFCC値は単位も異なる。HbA1cを推算平均血糖値で表現することは、現在の過渡期におけるHbA1cの表記方法の変化に対応しなければいけない患者の理解を助ける手段の1つになると考えられ、糖尿病関連学会のコンセンサスステートメントにも大きく提示されている¹⁾²⁾。日本では、糖尿病教育がある程度なされており、HbA1cという概念も浸透しており、患者に

HbA1cを理解させるために推算平均血糖値を使用する機会は非常に少ないと考えられる。しかし、今後、国際標準化でHbA1c値がプラス0.4%になり、その後IFCC値を採用しHbA1cの単位が「mmol/mol」に変わるとき、血糖値と同じ単位である「mg/dl」で表している推算平均血糖値がHbA1cの変化のつなぎ役となるかもしれない。

また、世界では、オランダで糖尿病診断基準に推算平均血糖値の使用が適するか検討を行っており⁸⁾、イギリスではHbA1c(NGSP値)が9%以上のコントロール不良群の患者に、HbA1cを実際に平均血糖値で説明し、7ヵ月間の追跡期間で血糖の改善を認めたという報告がある⁹⁾。今後、どのように推算平均血糖値の概念が日本や世界で浸透していくかは注意深く見守る必要がある。

HbA1c(国際標準値)と外来の随時血糖値の相関性は、 $R^2=0.25$ であった。Nathanらは、約24,000ポイントの夜間も含めた血糖値とHbA1cの関係を求め、決定係数は $R^2=0.81$ と高値であった。オランダの一般集団において、HbA1cと血糖値の相関は食後2時間より早朝空腹時の方が強く、決定係数も高値であったという報告がある⁸⁾。我々の研究のように、ばらつきの多い随時血糖値で検討すれば相関性が弱くなる。しかし、今回我々は日本におけるHbA1cと平均血糖値の関係を求めたのではなく、ADAの推奨する推算平均血糖値を、これまで外来で随時血糖とHbA1cの結果を同時に受け取っていた患者に使用する状況を想定しての検討であった。このため、あえてばらつきのある随時血糖値で検討する必要があった。

今回、1回の随時血糖値とHbA1c(国際標準値)の間に相関を認め、この結果から得られた各HbA1c(国際標準値)に対応する随時血糖値は、ADAが提示している推算平均血糖値の範囲から逸脱していなかった。これらのことから、外来などで測定される随時血糖値とADAが提示している推算平均血糖値に大きな解離はなく、患者に推算平均血糖値で説明した場合、無理なくその値を理解できるのではないかと考えられた。

文 献

- 1) **Consensus Committee:** Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International

- Diabetes Federation. *Diabetes Care* **30**: 2399–2400, 2007
- 2) **American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Diabetes Federation**: Consensus statement on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabetologia* **50**: 2042–2043, 2007
 - 3) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* **53** : 450–467, 2010
 - 4) <http://professional.diabetes.org/GlucoseCalculator.aspx> (accessed on February 14, 2011)
 - 5) **Nathan DM, Schoenfeld D, Kuenen J et al**: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* **31**: 1473–1478, 2008
 - 6) 社団法人 日本腎臓病学会編：「CKD診療ガイド2009」, pp12–13, 東京医学社, 東京 (2009)
 - 7) **Yong IS**: The reporting of estimated glucose with hemoglobin A1c. *Clin Chem* **56** (4): 547–549, 2010
 - 8) **van't Riet E, Kostense PJ, Alsema M et al**: Relationship between A1C and glucose levels in the general dutch population. *Diabetes Care* **33**: 61–66, 2010
 - 9) **Iqbal N, Morgan C, Maksoud H et al**: Improving patients' knowledge on the relationship between HbA1c and mean plasma glucose improves glyce-mic control among persons with poorly controlled diabetes. *Ann Clin Biochem* **45**: 504–507, 2008