

平成23年6月10日	参考人 提出資料
第2回保険者による 健診・保健指導等に関する検討会	

糖尿病の新しい診断基準と HbA1cの国際標準化 への対応

糖尿病関連検査の標準化に関する委員会
委員長
滋賀医科大学医学部附属病院長
柏木厚典

新しい糖尿病診断基準が策定された

清野裕他.「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」

糖尿病53(6):450, 2010 (平成22年7月1日から適用)

① 海外の診断基準との整合性

米国糖尿病学会で新診断基準が報告され、HbA1c (NGSP値) 6.5%以上を糖尿病の診断基準に取り入れた。Diabetes Care 33: S62~S69, 2010

② わが国の新診断基準にもHbA1cが取り入れられたが、これまでのわが国における臨床疫学研究から、わが国の測定値では、HbA1c(JDS値) 6.1%以上を糖尿病の新診断基準として取り入れられることとなった。

③ 国際的に大半の国でHbA1c(NGSP値)が使用され、わが国のみが、独自の基準値HbA1c(JDS値)になり、判断するHbA1c値が異なると、海外からわが国が糖尿病の診断を異なった値を用いて行なっていると誤解されることになる。実際には、補正の問題でHbA1c(NGSP値) 6.5%は、HbA1c(JDS値) 6.1%に一致する。

新しい糖尿病診断基準が策定された

清野裕他.「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」

糖尿病53(6):450, 2010 (平成22年7月1日から適用)

- ④ その理由は、 $\text{HbA1c(NGSP値)} = 1.019 \times \text{HbA1c(JDS値)} + 0.3\%$ の関係式が成立する。2~3%の測定値の変動幅を考慮すると、 $\text{HbA1c(NGSP相当値)} = \text{HbA1c(JDS値)} + 0.4\%$ で推算できる、この値をHbA1c(国際標準値)として使用する。この値は他のアジアを含む全世界で用いられているHbA1c(NGSP値)に相当し、世界で使用されている値と一致する。
- ⑤ このことによりわが国の糖尿病の診断基準、管理指針、臨床データ、治験データなどもグローバルと比較できることになり、海外のデータとの差を考えなくてデータを比較することが可能となった。

現行診断基準との継続性

1. 空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、75gOGTT2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 、随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ のいずれかを満足する。
これら基準値を超えても1回だけの場合は糖尿病型と呼ぶ。
2. 糖尿病型を示し、かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は、1回だけの検査でも糖尿病と診断できる。
 - ①糖尿病の典型的症状(口渇、多飲、多尿、体重減少)の存在
 - ②確実な糖尿病網膜症の存在
3. 慢性の高血糖状態をより良く反映する指標であるHbA1cを糖尿病診断基準の第一段階に取り入れる。

エビデンスに基づいた科学的妥当性

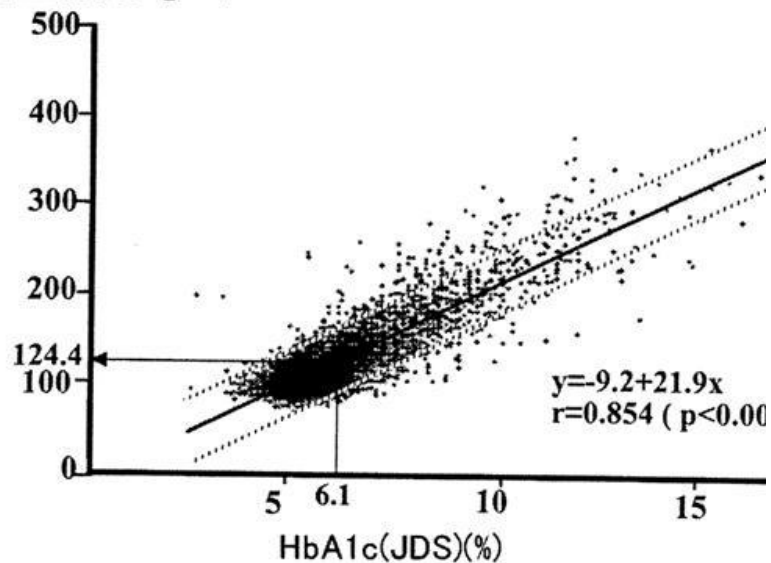
**HbA1cを従来の補助的診断基準から、
より上位の診断基準として取り入れる**

【理由】

- HbA1c値とFPG、75gOGTT2時間値との間には一定の直線相関関係がある。
- HbA1c値は網膜症の発症との間に一定の関係が認められる。

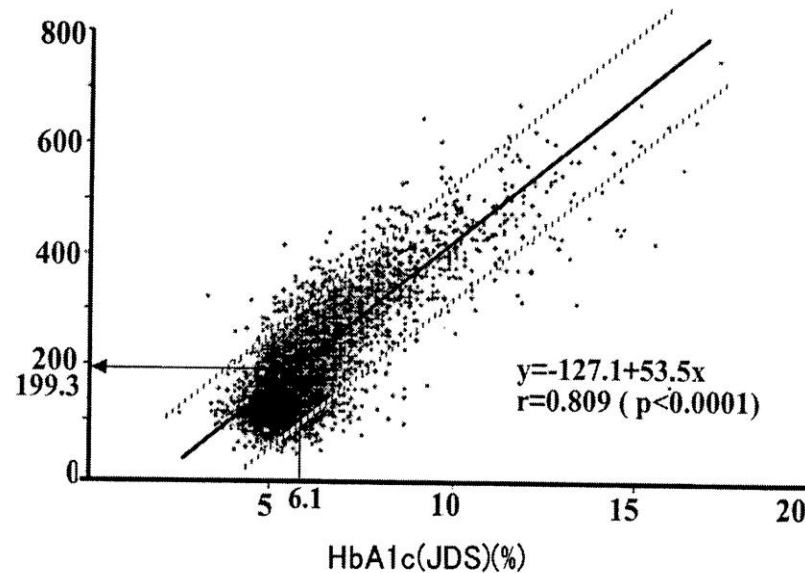
HbA1c(JDS)とFPG, 2h-PGの関係

空腹時血糖値(mg/dl)

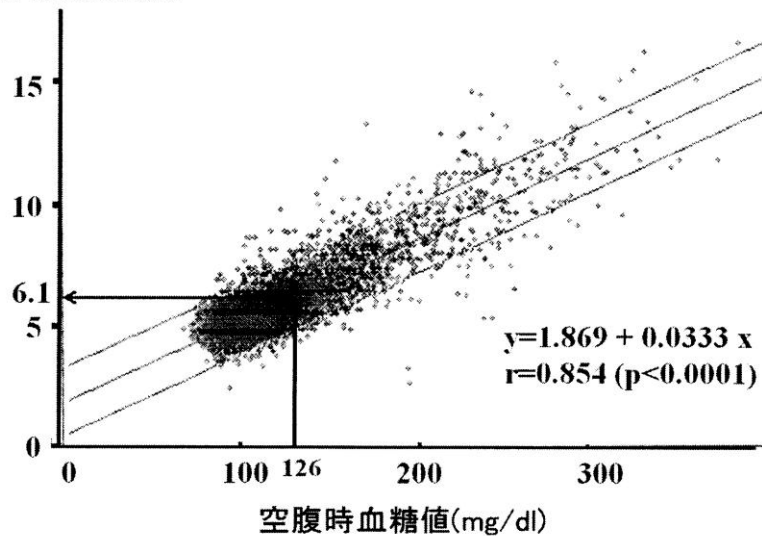


OGTT2時間値(mg/dl)

: n=6,658



HbA1c(JDS)(%)



伊藤千賀子先生のデータ

空腹時血糖値 126 mg/dl

||

2時間血糖値 200 mg/dl

||

HbA1c (JDS値)6.1%

(糖尿病53(6):450-467, 2010より一部⁶改変)

HbA1c (NGSP値)と糖尿病網膜症との関係

中等度糖尿病網膜症の有病率が上昇し始めるHbA1c(NGSP)値が6.5 %

(n:15,000)

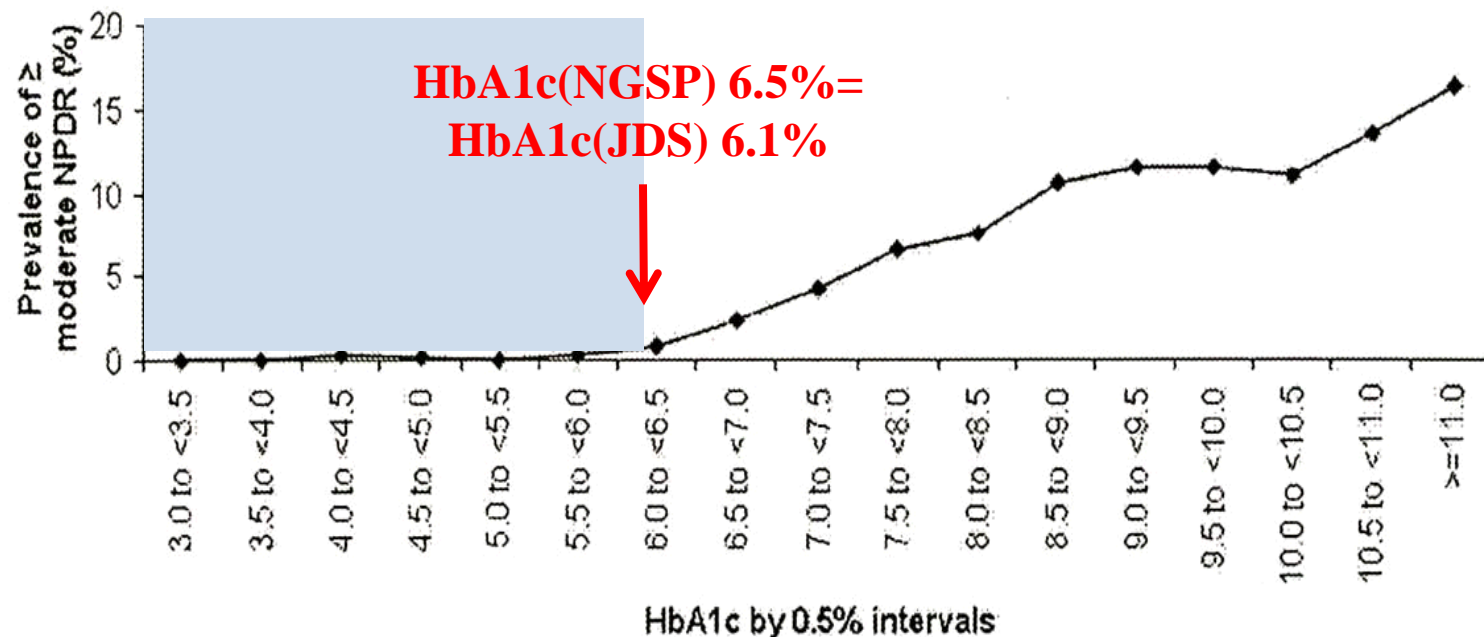


Figure 2—Prevalence of retinopathy by 0.5% intervals and severity of retinopathy in participants aged 20–79 years. NPDR, nonproliferative diabetic retinopathy. Adapted with permission from (S.C., personal communication).

新糖尿病診断基準のフローチャート

糖尿病型: 血糖値(空腹時 $\geq 126\text{mg/dl}$, OGTT2時間 $\geq 200\text{mg/dl}$, 随時 $\geq 200\text{mg/dl}$ のいずれか)
HbA1c (JDS値) $\geq 6.1\%$ [HbA1c (新たに使用する国際標準値) $\geq 6.5\%$]

「国際標準化変更日」まではJDS値を先に記載すること

血糖値とHbA1c
ともに糖尿病型

血糖値のみ
糖尿病型

HbA1cのみ
糖尿病型

HbA1cと血糖値の
同時測定を推奨
1回の検査で糖尿病と
診断できるものを
大幅に増やし、早期
診断・早期介入を促進

・糖尿病の典型的症状
・確実な糖尿病網膜症のいずれか

HbA1cのみ反復陽性
では糖尿病と診断
できない

有り

無し

糖尿病

再検査

なるべく
1ヶ月以内に

再検査
(血糖検査は必須)

血糖値とHbA1c
ともに糖尿病型

血糖値のみ
糖尿病型

HbA1cのみ
糖尿病型

いずれも
糖尿病型でない

血糖値とHbA1c
ともに糖尿病型

血糖値のみ
糖尿病型

HbA1cのみ
糖尿病型

いずれも
糖尿病型でない

糖尿病

糖尿病

糖尿病疑い

糖尿病疑い

* HbA1c(国際標準値)
は, JDS値に0.4%を加
えた値で表記する

3~6ヶ月以内に血糖値・HbA1cを再検査

糖尿病診断基準 ADA 2010

- ① HbA1c(NGSP値) $\geq 6.5\%$, 但し、Point of Care HbA1c測定機器を診断に用いるには十分な正確性が得られない。
- ② FPG ≥ 126 mg/dl
- ③ 75gOGTT2時間値 ≥ 200 mg/dl
- ④ 高血糖の自覚症状があつて随意血糖値 ≥ 200 mg/dl

①～④のいずれかが認められる場合、糖尿病と診断する

高血糖が明確に証明されない場合には、#1～3を再検して確認する必要がある。HbA1cの再検で確認されれば糖尿病の診断を可とする。

HbA1c値を糖尿病診断に用いる際の の注意点

- HbA1cの反復では糖尿病の診断を確定してはいけない。
- 溶血性貧血、肝硬変など赤血球の寿命短縮で低値になる場合がある。異常ヘモグロビン血症、高齢者、妊娠中の患者、鉄欠乏性貧血などでも血糖値と乖離することがある。
- POC機器の一部には測定精度上の問題があり、原則として診断に用いないことが望ましい。
- 血糖値の基準で確認する。両者の同時測定が望ましい。

臨床現場での実行可能性

- HbA1cの測定方法と精度管理については、「糖尿病関連検査の標準化に関する委員会」の検討により、十分な検証がなされており、HbA1cを診断基準に用いることができる。但し、POC機器の一部には測定精度上の問題があり診断に用いることは望ましくない。
- JDS値をHbA1c(JDS値)として標記し、NGSP相当値をHbA1c(国際標準値)と標記する。当面両者を併記し、日常診療ではHbA1c(JDS値)を用い診断・治療へ活用し、学会報告、治験、論文には国際標準値を用いる。

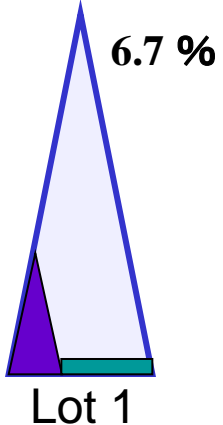
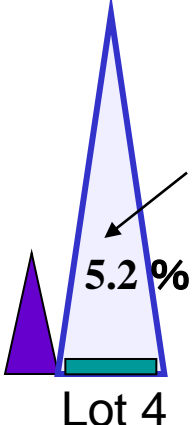
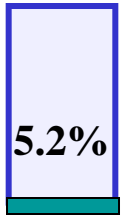
疫学調査・臨床研究・治験

- 糖尿病の頻度推定を目的とする疫学調査などでは、1回の検査だけによる「糖尿病型」の判定を「糖尿病」と読み替えてもよい。
- 今後臨床研究・治験などにおける糖尿病の診断は、今回の改訂診断基準を用いることを推奨する。その成果を国内外の論文発表、臨床研究あるいは国際学会での発表の場合には、必ずHbA1c (NGSP相当値)を用い、それを明記する。国内学会では、当面いずれを用いているかを明記する。

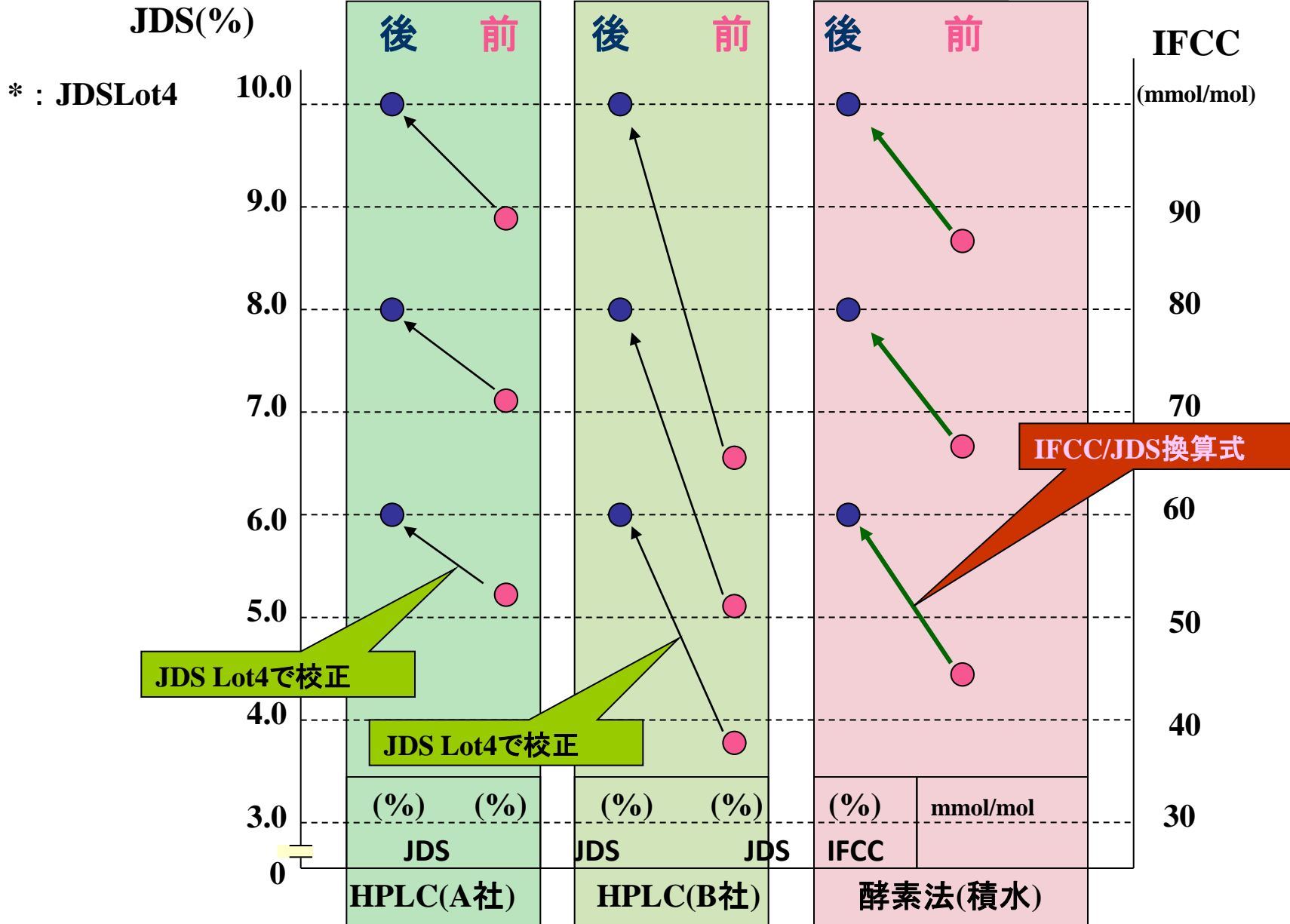
HbA1c値の表現法としてJDS値、NGSP値、IFCC値がある

- ① **IFCC値**はHbA1cの国際的に統一された定義上の値を示す。本来は、HbA1c値をIFCC値で示すべきであるが、現在使用されている値(%)とは大きく異なる表現(mmol/mol)となっているため、日常の臨床に用いるためには、一定の準備期間が要ると判断した(糖尿病関連検査の標準化に関する委員会報告、糖尿病(2009) 52: 811~18)(およその数値の目安は、現在のHbA1c(JDS値)を10倍して15を引いた値になる)。
- ② **HbA1c値を表記する場合のもっとも大きな問題**は、JDS値、NGSP値とも測定を始めた頃に比べて、現在は標準物質、測定法の改善があり、両値とも現在の測定法は定義上の値を正確に測定することが可能になっているのに、初期に設定した値に補正して報告している点である。(HbA1c(JDS値)では、測定値を約1.5%高値に修正し、またNGSP値では約1.9%補正して報告していることである)。

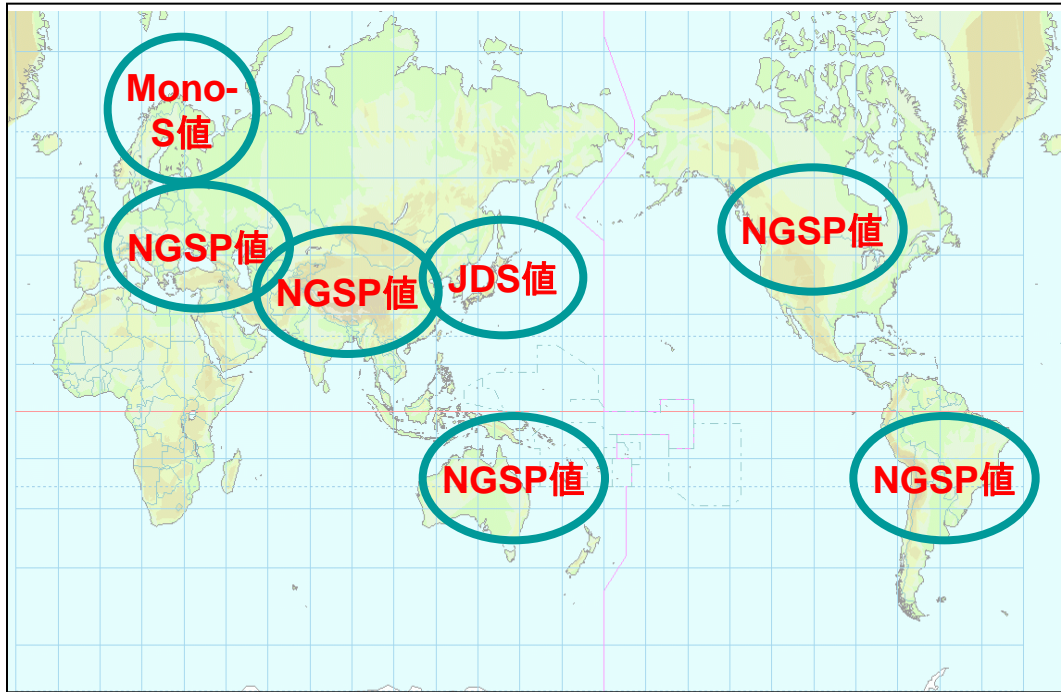
現在のHbA1c標準品Lot 4の値は、実際に測定された値をLot 1へ校正された値で示されている

表示値 (%)	6.7 % 5.2%を6.7%に補正して表示	
<p>HPLC法</p> <p>日本</p>	 <p>6.7 %</p> <p>Lot 1</p>	 <p>5.2 %</p> <p>Lot 4</p> <p>β-N1-deoxyfructosyl Hb</p> <p>現在の標準物質は以前と異なり夾雑物が少なく、HPLCの分離も正確になっている！</p>
<p>IFCC法</p>	<p>現在の測定法はHPLC法、酵素法、免疫法ともに、ほぼ正確に定義上のβ-N1-deoxyfructosyl Hbを正確に測定することが可能となっている。</p>  <p>5.2%</p> <p>β-N1-deoxyfructosyl Hb</p> <p>(IFCC表示 : 52 mmol/mol)</p>	

HbA1cの各種測定法における標準品*による校正前後の値の比較



HbA1cを診断に用いる場合には各国で測定されている HbA1c値の国際標準化が必要である！



世界の大多数の地域でNGSP値が
使用されている

(NGSP: National Glycohemoglobin
Standardization Program)

JDS値はわが国のみ
で使用されている。
この値はNGSP値より
0.4%低値である。

1. 我国のHbA1cは**HbA1c (JDS値)%**で表現されている。
2. 新しい国際標準化対応表現では、**HbA1c (NGSP相当値)**を
HbA1c (国際標準値)%と表現する。
3. $\text{HbA1c (国際標準値)\%} = \text{HbA1c (JDS値)\%} + 0.4\%$
で推算する。実際の関係式は **$\text{NGSP(\%)} = 1.019 \times \text{JDS(\%)} + 0.3$** であった。

糖尿病の診断・治療・予防法の確立と我国発のエビデンスの国際的発信を目指して

- **本学会の年次学術集会・地方会・刊行物などに加えて、関連学会とも協力し、またマスメディアなどを通じて新しい診断基準の普及を図る。**
- **厚生労働省および関連学会と協力して、特定健診や一般検診（人間ドック）などにおいても、新しい診断基準に基づいた糖尿病のスクリーニングや予防がなされるよう努力する。**
- **臨床現場においては、HbA1c（NGSP相当値＝国際標準値）とHbA1c（JDS値）を当面併用するが、可及的速やかにHbA1c（国際標準値）に一本化して、国際的な情報の共有化ができる体制を整える。**

今後のHbA1c表記法に対するJDSの方針

- 平成23年5月2日に、IFCCメンバーGarry John博士, Cas Weykamp博士を迎えて**IFCC/JDS expert meeting**をおこなった
- 世界の大半はHbA1c表記を① **ADAを中心とした HbA1c(NGSP)(%)**と② **IFCC値を用いる報告**となっている。ヨーロッパでは既に一部で2011年1月より、日常診療でもIFCC値のみの使用となっている国があるとの説明がなされた。
- わが国では、現在の標準物質、測定法を変更しないで、NGSP相当値をJDS値から推算し、2010年7月1日より論文などではそれを用いている。但し日常診療では混乱を避ける目的でJDS値を用いている。
- 今後は、**NGSP相当値（国際標準値）に変更した後、IFCC値を併記し、海外での動向も参考にし、将来的には日常診療もIFCC値で表記するよう**にもって行くことが必要となる。
- 変更にあたっては、測定機器の変更と臨床現場や検査センターでの値を表記する記録用紙等の変更を同時に行なう必要がある。この際、費用を誰が支払うかの問題があり、また約1年間の準備期間と明確な移行の道筋を公表する必要がある。具体的な問題 ①**費用は2年毎の診療報酬改定時に行なうと費用負担は各現場もちとなる。**②**測定値の印字は2種類までは可能である、**③**測定用新標準物質の作成は現在測定メーカーで準備が進行している。**

新しい糖尿病診断基準とHbA1c国際標準化への移行

日常臨床・検診・健康診断など

英文論文や国際学会の発表

2010年5月26日
新しい診断基準の策定

現行のHbA1c
(JDS値)

現行のHbA1c
(JDS値)

2010年7月1日
新しい診断基準の施行
啓発・広報活動

準備活動

2010年7月1日以降

現行の
HbA1c
(JDS値)
を継続して
使用

国際標準化
された
新しいHbA1c
(国際標準値)
に変更

2011年8月1日(希望)
新しいHbA1c
(国際標準値)への
全国一斉変更日時に
関する告知

広報活動

2012年4月1日以降

国際標準化された
新しいHbA1c
(国際標準値)
に変更

2012年4月1日(希望)
国際標準化変更日

新しいHbA1c(国際標準値)への
全国一斉変更を実施

HbA1cのJDS値から国際標準値への移行の作業概要(20110517)

赤枠は今後対応する箇所

全ての変更が終了するまでに約1年間かかる。

以下の黒字項目は変更準備は漸次変更可能な体制作りが
できている。

基準はJDS Lot 4の認証書に記載の国際標準値

専用装置
(HPLC、免疫法など)

・検量用試料で対応
(表示値に0.4%値を
加算)

測定試薬キット
(免疫法、酵素法など)

汎用自動分析装置
・装置の計算式に
0.4%値を加算
・検量用試料の表示
値に0.4%を加算

POCT装置
(免疫法、酵素法など)

・検量用試料で対応
(表示値に0.4%値を
加算)
・装置の計算式に
0.4%値を加算

オーダリング
(検査依頼など)

検査報告書(主治医用)

検査報告書(患者用)

医療機関あるいは検査
機関の情報システム

検査室の精度管理
・前回値との比較
・管理図の作成
・サーベイ報告書など