

HbA1c 国際標準化

これまでの経緯

1. 我が国の JDS 値と、我が国以外のほとんどの国で使用されている NGSP 値との間には、お互いの数値の IFCC 値との関係から推測される換算式($NGSP = 1.019 \times JDS + 0.30$)から、臨床上問題になる範囲においては 0.4%の差があることがわかった。低値域や高値域では、更に 0.1%程度ずれることが想定されていたが、JDS 値にも NGSP 値にもある範囲の測定誤差が認められているため、すべての領域で 0.4%の差としても実際上は問題にならないと考えられた。
 2. したがって、現在の JDS 値に 0.4%を加えることで NGSP 値に相当する値が得られることは分かったが、NGSP 値を呼称するためには、NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program)から我が国の JDS 値の標準物質を作成・管理している検査医学標準物質機構 (ReCCS) が測定に関する認証を受ける必要があり (その交渉状況については学会は知らされていなかった)、それは極めて困難との認識から JDS+0.4%を国際標準値として国際標準化を進めることとし、厚生労働省および関係団体に説明し、基本的な合意を得た。
 3. 日本糖尿病学会は、ReCCS が 2011 年 10 月 1 日に NGSP より認証を受けたことを、10 月 16 日に報告された。認証については全く予想外であったが、この認証により、JDS 値と NGSP 値の直接比較が初めて可能になり、現在の我が国の高い精度を持った HbA1c の測定法を用いて $NGSP = 1.02JDS + 0.25$ の関係があることがわかった (この JDS は現在の測定法で得られる JDS 値である)。ここでもこれまでの JDS 値と NGSP 値には臨床的に問題となる JDS 値で 5.0%~10% の範囲では、0.4%の差があることが再確認された。またこの認証により、JDS の標準物質を使って測定し上記の式を一定の誤差範囲で満たす数値を NGSP 相当値ではなく、NGSP 値と呼称することが可能となった。また、JDS 値も NGSP 値も一定の測定誤差を許容している (JDS 値は 3%未満) ため、上記の換算式を全ての区間で機械的に運用せず、全ての区間で JDS 値と NGSP 値の差を 0.4%としても妥当であることを ReCCS に確認した。
- このようなことを勘案し、今後 HbA1c の国際標準化とこれまでの JDS 値との関連づけ、また来年度の特定健診における JDS 値の報告の仕方には下記の様な方法があることが想定される。

案 1

国際標準値の測定法：測定機器において、これまでの JDS 値と $NGSP = 1.02JDS + 0.25$ の関係が成り立つ HbA1c を測定値として報告する。

JDS 値の測定法：上記の関係を満たす従来の JDS 値と完全に一致する値を報告する。

国際標準値と JDS 値との関係：国際標準値 = NGSP 値であり、JDS 値 5.0%～10.0% の範囲では、0.4% の差であるが、低値域では 0.3%、高値域では 0.5% の差となる。

特定健診・日常臨床における受診者・患者への説明：平成 23 年度以前の HbA1c あるいは 24 年度において特定健診で用いられている HbA1c は、日常臨床で用いられている HbA1c に比して 0.4% 低く表示されている。

利点：国際標準値は、定義に則った NGSP 値と完全に一致し、JDS 値もどの範囲でも従来の測定値と変わらない値である。学術論文などでも、どの範囲においても国際標準値 (=NGSP 値) そのままの数値を採用して良い。

欠点：これまで、国際標準 = $JDS + 0.4\%$ と説明してきていることと、低値域・高値域においてはずれが生じる。臨床的に問題にはならないと考えられるが、受診者・患者への説明がある範囲では厳密には正しくない。ただし、健診受診者は、JDS 値のみの報告を受けるので、上記のずれを認識することはない。

案 2

国際標準値の測定法：測定機器において、これまでの JDS 値と $NGSP = 1.02JDS + 0.25$ の関係が成り立つ HbA1c を測定値として報告する。

JDS 値の測定法：上記で求められる NGSP 値 - 0.4% を JDS 値として報告する

国際標準値と JDS 値との関係：国際標準値 = NGSP 値であり、JDS 値とはどの範囲でも、0.4% の差となる。

特定健診・日常臨床における受診者・患者への説明：平成 23 年度以前の HbA1c あるいは 24 年度において特定健診で用いられている HbA1c は、日常臨床で用いられている HbA1c に比して、どの範囲でも 0.4% 低く表示されている。

利点：国際標準値は、定義に則った NGSP 値と完全に一致する。国際標準値 (=NGSP 値) と JDS 値との差が、これまでの関連団体への説明通り、どの範囲においても 0.4% である。学術論文などでも、どの範囲においても国際標準値 (=NGSP 値) そのままの数値を採用して良い。

欠点：臨床的には、全く問題にならないが、これまでの方法で測定された JDS 値に比してこれまでの JDS 値 5.0%未満と 10% 以上の領域では、ずれが 0.1%生じることとなる。

案 3

国際標準値の測定法：測定機器において、これまでの JDS 値+0.4%を HbA1c を測定値として報告する。

JDS 値の測定法：上記で求められる NGSP 値-0.4%を JDS 値として報告する

国際標準値と JDS 値との関係：上記の値は、NGSP 認証を受けた現在では測定誤差の許容範囲を考えれば NGSP 値と呼んで差し支えないが、低値域や高値域では、厳密には国際標準値=NGSP 相当値である。国際標準値と JDS 値との差は、どの範囲でも 0.4%となる。

特定健診・日常臨床における受診者・患者への説明：平成 23 年度以前の HbA1c あるいは 24 年度において特定健診で用いられている HbA1c は、日常臨床で用いられている HbA1c に比して、どの範囲でも 0.4%低く表示されている。

利点：国際標準値と JDS 値との差が、これまでの関連団体への説明通り、どの範囲においても 0.4%である。

欠点：臨床的には、全く問題にならないが、国際標準値が JDS 値 5.0%未満と 10%以上の領域で定義上の NGSP 値とずれが 0.1%生じることとなる。学術論文などでも、国際標準値そのままの数値を採用しても多くの場合 NGSP 値と完全に一致するが、低値域・高値域を含む場合換算式を用いる必要があるかもしれない。海外への販売などを考えると、機器メーカー側にこのような設定をするメリットがない。

平成 23 年 11 月 27 日の日本糖尿病学会定例理事会では、「糖尿病関連検査の標準化に関する委員会」柏木厚典委員長の出席のもと、別添資料とともに上記の 3 案を検討した。①認証された通りの国際標準化された HbA1c が計測値として報告されること、②これまでの JDS 値と全く同じ測定値が報告されること、③臨床的に問題となる範囲ではこれまでの説明通り国際標準値と JDS 値との間の差は 0.4%であること、などから日本糖尿病学会では案 1 を取る方針としたい旨を関係各団体に説明・お願いすることとなった。

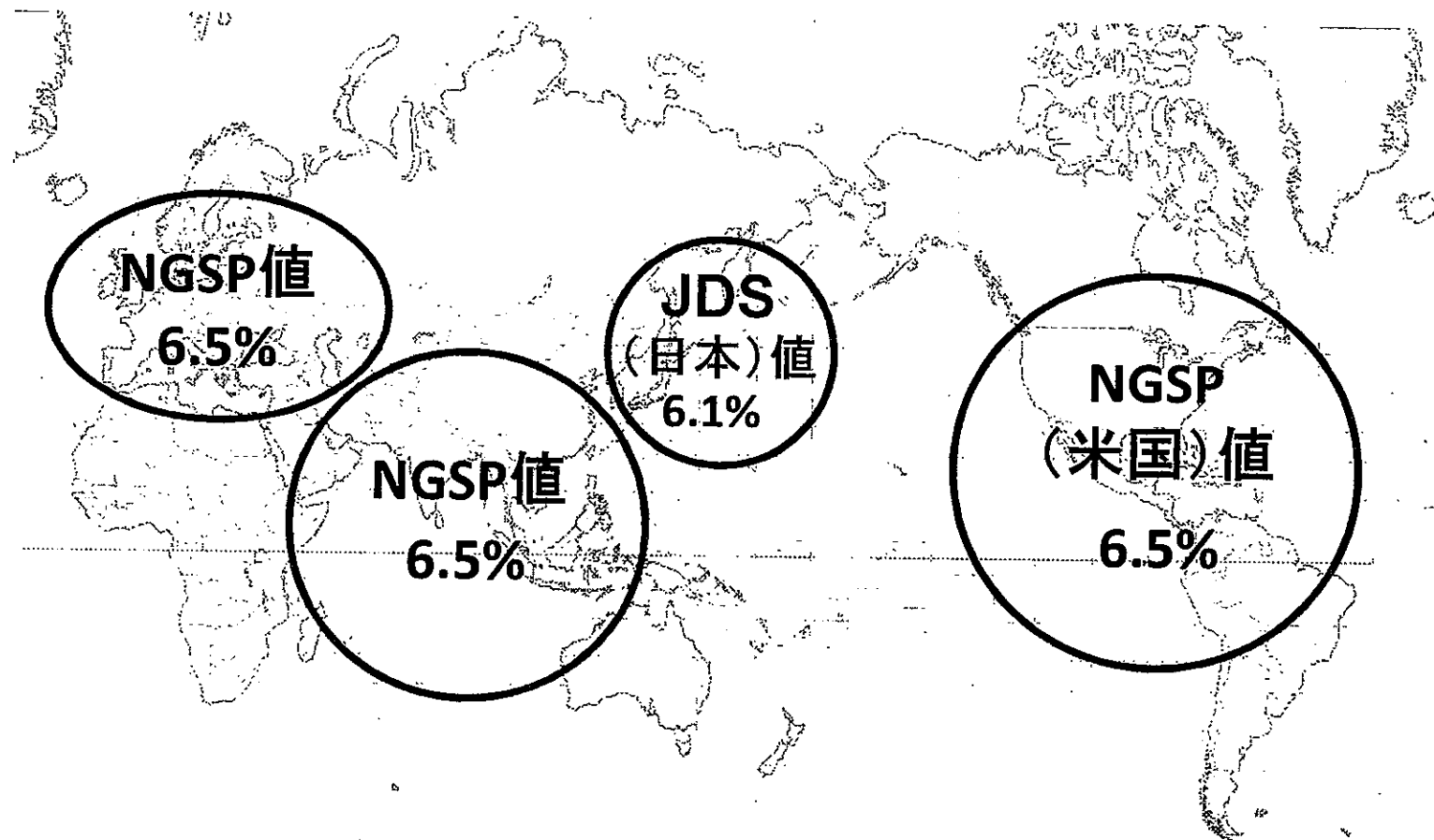
平成23年11月27日

日本糖尿病学会理事会への参考資料

HbA1cの国際標準化に向けた検討課題

日本糖尿病学会
糖尿病関連検査の標準化に関する委員会
委員長 柏木厚典

HbA1cの国際標準化-1



**HbA1c(JDS値)とHbA1c(NGSP値)では、
0.4%の差がある！**

HbA1cの国際標準化-2

5

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

2010年7月1日
新しい診断基準の施行

201◎年◎月◎日
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

2012年4月1日以降
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

準備
活動

広報
活動

現行のHbA1c
(JDS値)

現行のHbA1c
(JDS値)

現行の
HbA1c
(JDS値)
を継続して
使用

2010年7月1日以降

国際標準化
された
新しいHbA1c
(国際標準値)
を用いる

2012年4月1日以降を検討

国際標準化された
新しいHbA1c
(国際標準値)
に変更

HbA1c国際標準化開始後の取り決め (平成22年7月1日より論文・学会での使用)

1) $\text{HbA1c (国際標準値)} = \text{HbA1c (JDS値)} + 0.4$

→2010年7月1日から英文雑誌への投稿論文や海外学会での報告に適用

→ $\text{HbA1c (国際標準値)} = \text{HbA1c (NGSP相当値)}$ であり、 HbA1c (NGSP値) との誤差 $\pm 0.1\%$ を誤差範囲として近似した値である。実際の両者の関係式は $\text{NGSP} = 1.019 \times \text{JDS} + 0.30$ と報告されている。

2) HbA1c (国際標準値) は、IFCC値と混同されやすかった。

→ HbA1c (国際標準値) の国際標準値とは、臨床の領域で国際的に用いられている HbA1c 値のことで、NGSP

相

当値を意味する。

3) 日本ではNGSPで認証された測定システムを用いていないことからNGSP値という表記は、正式には使えずNGSP相当値および国際標準値を用いた。

換算式の検証

2010年7月の時点で新診断基準移行に際しての検討会

現JDS値(%)	新HbA1c値(%)	NGSP値(%)	NGSP (DCCT) 値(%)	NGSP (7SRLs) 値(%)	差(%)
	HbA1c=JDS+0.4	NGSP (JDS Lot 4) =1.02×JDS+0.3	NGSP (DCCT) 1.01×JDS+0.35	NGSP (7SRLs) =1.062×JDS	NGSP-HbA1c
4.3	4.7	4.7	4.7	4.6	-0.1~0.0
5.0	5.4	5.4	5.4	5.3	-0.1~0.0
5.5	5.9	5.9	5.9	5.8	-0.1~0.0
5.8	6.2	6.2	6.2	6.2	0.0
6.0	6.4	6.4	6.4	6.4	0.0
6.1	6.5	6.5	6.5	6.5	0.0
6.5	6.9	6.9	6.9	6.9	0.0
7.0	7.4	7.4	7.4	7.4	0.0
8.0	8.4	8.5	8.4	8.5	0.1~0.0
9.0	9.4	9.5	9.4	9.6	0.2~0.0
10.0	10.4	10.5	10.5	10.6	0.2~0.1

* 補正值はNGSP(DCCT)値と最もよく一致した。

JDS値からNGSP値への換算式

JDS Lot 4 (JCCRM411 : 2009)

$$\text{NGSP値}(\%) = 1.019 \times \text{JDS値}(\%) + 0.30 \%$$



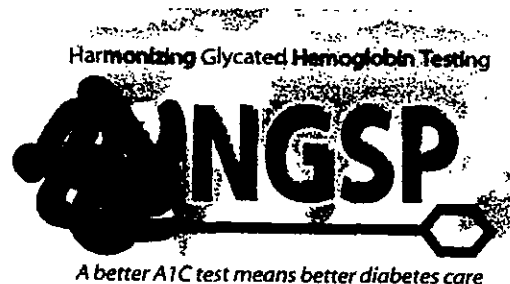
両測定法の差は0.4%~0.5%であり、
HbA1c測定の変動幅2~3%を考慮して
以下の式でNGSP相当値を計算する。

$$\begin{aligned} \text{NGSP相当値} &= \text{HbA1c(国際標準値)}(\%) \\ &= \text{JDS値}(\%) + 0.4 \% \end{aligned}$$

NGSP相当値をHbA1c(国際標準値)と表現し、一方、現在使用しているHbA1c測定値をHbA1c(JDS値)と表現する。

HbA1c国際標準化に向けての検討課題 ①

- 特定保健診査・保健指導におけるHbA1cの測定結果は平成25年3月31まで現在のHbA1c(JDS値)を用いることが決定された。
- 日本糖尿病学会としては、平成24年4月1日から新しい国際標準化対応HbA1c(国際標準値)を使用すべく準備を進めてきた。
- 専用の測定装置(HPLC法)、免疫法や酵素法などについて、各々測定系の国際標準化対応を進める必要がある(情報システム等の準備に約6ヶ月かかる)。



Certificate of Traceability

Network Laboratory Certification

This certifies that **Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards (ReCCS)**, using **KO500 HPLC** has participated in and successfully completed NGSP Network Laboratory certification and is traceable to the **Diabetes Control and Complications Trial** Reference method. The comparison was performed with: **University of Missouri CPRL**

The system evaluated was:

Instrument: Tosoh HPLC 8020	Calibrator Lot: JDS Lot 4 (JCCRM 411)	Column Lot: Tosoh TSK gel HSi NPR Lot S0008
Reagent Lot: In-house	Calibrator Assigned Values: 4.64%, 5.25%, 6.97%, 9.27%, 11.73%	Program, Conversion Equation Gradient elution, NGSP=1.02(JDS)+0.25

Date of Certification: October 1, 2011

NGSP Steering Committee Chair

NGSP Network Coordinator

CPRL director/ supervisor

わが国におけるHbA1c測定法の継続性と NGSPのCPRLによる認証

- ・ 2011年10月1日：検査医学標準物質機構(ReCCS)がJDS値をきめるKO500法で、NGSPのCPRL (Central Primary Reference Laboratory, Missouri大学) のアジア地区基準測定施設(ASRL：Asian Secondary Reference Laboratory)の認証を取得した。
 - ・ 今後我国で標準化された値は、NGSP値であると表現できる。そこで、新HbA1c国際標準化対応値をHbA1c(国際標準値)またはHbA1c(NGSP)値と命名する。
 - ・ $\text{HbA1c(NGSP)} = 1.02 \times \text{HbA1c(JDS)} + 0.25$
(NGSPで認証された式)
 - ・ 一方、 $\text{NGSP} = \text{JDS} + 0.4$ の近似式はJDS値5.0%～9.9%の範囲で完全に成り立ち、更に測定誤差2～3%を考慮すると全ての測定範囲で成り立つ。日常診療では上記近似式でこれまでのJDS値を推定することが可能である。

JDS値とNGSP値の換算表(Ver.1.1)

説明用：JDS値とNGSP値の換算表 (Ver.1.1)

JDS(%)	NGSP(%)	NGSP(%)	差	JDS(%)	NGSP(%)	NGSP(%)	差	JDS(%)	NGSP(%)	NGSP(%)	差
4.0	4.3	4.330	0.3								
4.1	4.4	4.432	0.3	7.1	7.5	7.492	0.4	10.1	10.6	10.552	0.5
4.2	4.5	4.534	0.3	7.2	7.6	7.594	0.4	10.2	10.7	10.654	0.5
4.3	4.6	4.636	0.3	7.3	7.7	7.696	0.4	10.3	10.8	10.756	0.5
4.4	4.7	4.738	0.3	7.4	7.8	7.798	0.4	10.4	10.9	10.858	0.5
4.5	4.8	4.840	0.3	7.5	7.9	7.900	0.4	10.5	11.0	10.960	0.5
4.6	4.9	4.942	0.3	7.6	8.0	8.002	0.4	10.6	11.1	11.062	0.5
4.7	5.0	5.044	0.3	7.7	8.1	8.104	0.4	10.7	11.2	11.164	0.5
4.8	5.1	5.146	0.3	7.8	8.2	8.206	0.4	10.8	11.3	11.266	0.5
4.9	5.2	5.248	0.3	7.9	8.3	8.308	0.4	10.9	11.4	11.368	0.5
5.0	5.4	5.350	0.4	8	8.4	8.410	0.4	11.0	11.5	11.470	0.5
5.1	5.5	5.452	0.4	8.1	8.5	8.512	0.4	11.1	11.6	11.572	0.5
5.2	5.6	5.554	0.4	8.2	8.6	8.614	0.4	11.2	11.7	11.674	0.5
5.3	5.7	5.656	0.4	8.3	8.7	8.716	0.4	11.3	11.8	11.776	0.5
5.4	5.8	5.758	0.4	8.4	8.8	8.818	0.4	11.4	11.9	11.878	0.5
5.5	5.9	5.860	0.4	8.5	8.9	8.920	0.4	11.5	12.0	11.980	0.5
5.6	6.0	5.962	0.4	8.6	9.0	9.022	0.4	11.6	12.1	12.082	0.5
5.7	6.1	6.064	0.4	8.7	9.1	9.124	0.4	11.7	12.2	12.184	0.5
5.8	6.2	6.166	0.4	8.8	9.2	9.226	0.4	11.8	12.3	12.286	0.5
5.9	6.3	6.268	0.4	8.9	9.3	9.328	0.4	11.9	12.4	12.388	0.5
6.0	6.4	6.370	0.4	9.0	9.4	9.430	0.4	12.0	12.5	12.490	0.5
6.1	6.5	6.472	0.4	9.1	9.5	9.532	0.4	12.1	12.6	12.592	0.5
6.2	6.6	6.574	0.4	9.2	9.6	9.634	0.4	12.2	12.7	12.694	0.5
6.3	6.7	6.676	0.4	9.3	9.7	9.736	0.4	12.3	12.8	12.796	0.5
6.4	6.8	6.778	0.4	9.4	9.8	9.838	0.4	12.4	12.9	12.898	0.5
6.5	6.9	6.880	0.4	9.5	9.9	9.940	0.4	12.5	13.0	13.000	0.5
6.6	7.0	6.982	0.4	9.6	10.0	10.042	0.4	12.6	13.1	13.102	0.5
6.7	7.1	7.084	0.4	9.7	10.1	10.144	0.4	12.7	13.2	13.204	0.5
6.8	7.2	7.186	0.4	9.8	10.2	10.246	0.4	12.8	13.3	13.306	0.5
6.9	7.3	7.288	0.4	9.9	10.3	10.348	0.4	12.9	13.4	13.408	0.5
7.0	7.4	7.390	0.4	10.0	10.5	10.450	0.5	13.0	13.5	13.510	0.5

NGSP値は、 $NGSP(\%) = 1.02 \times JDS(\%) + 0.25$ で少数第3位まで計算し、小数第2位を四捨五入し、少数第1位まで示す。

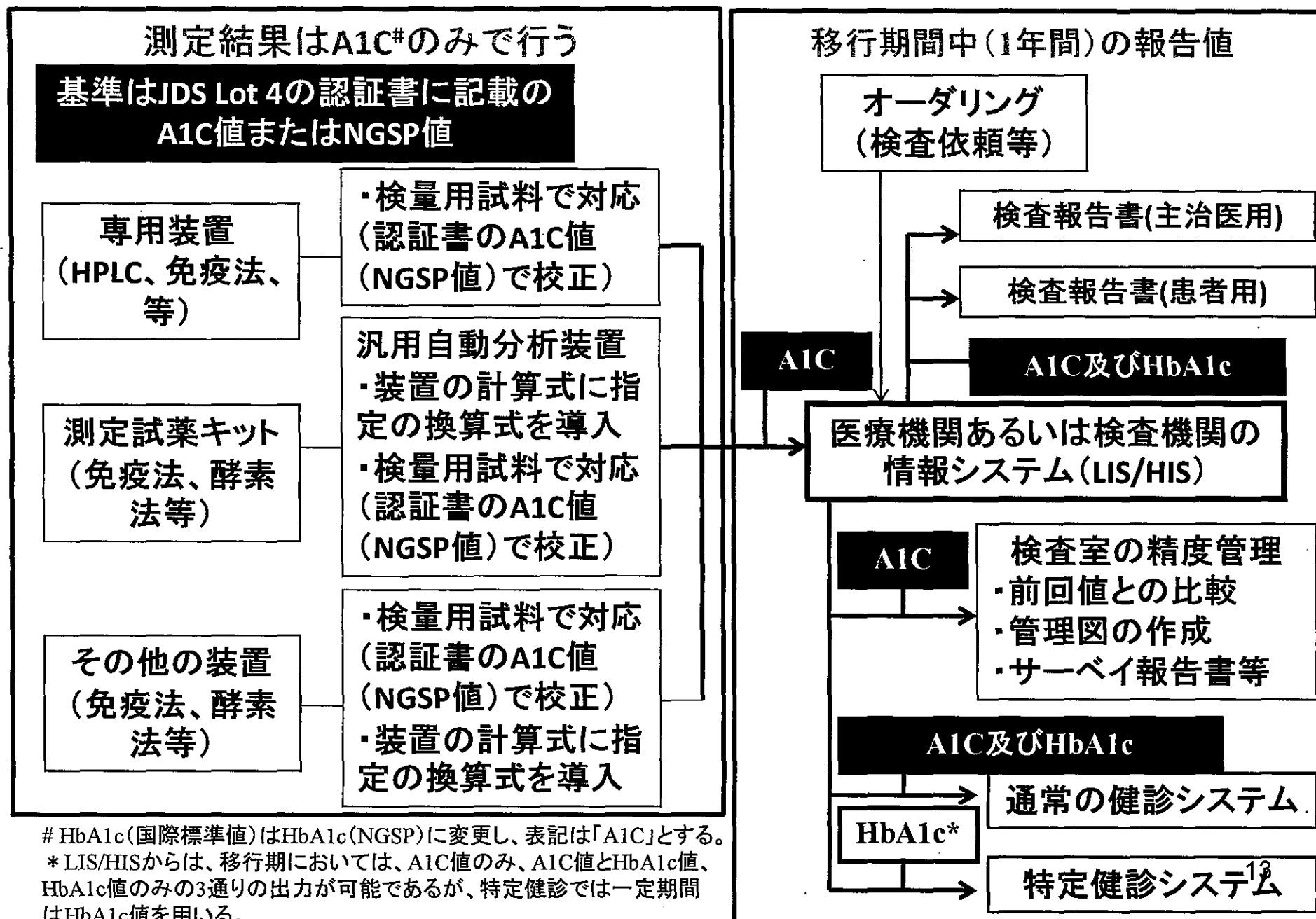
HbA1c国際標準化に向けての検討課題 ②

- また臨床の混乱を避けるために、一定期間これまでのHbA1c(JDS値)と新しいHbA1c(国際標準値)(=HbA1c(NGSP値))の二重表記が必要であるとの意見が委員会で提案された。なお測定は全てHbA1c(NGSP値)で出力される。
- 二重表記のためには、測定系からHbA1c (NGSP)を医療機関、検査機関の情報システム(LIS/HIS)にデータを送った後に、計算式でHbA1c (JDS値)に変更して両値を印字する必要がある。
- その際、特定健診には現在のHbA1c(JDS値)のみを送ることになり、その他の医療機関では、両データを送ることになるという操作が必要となる。

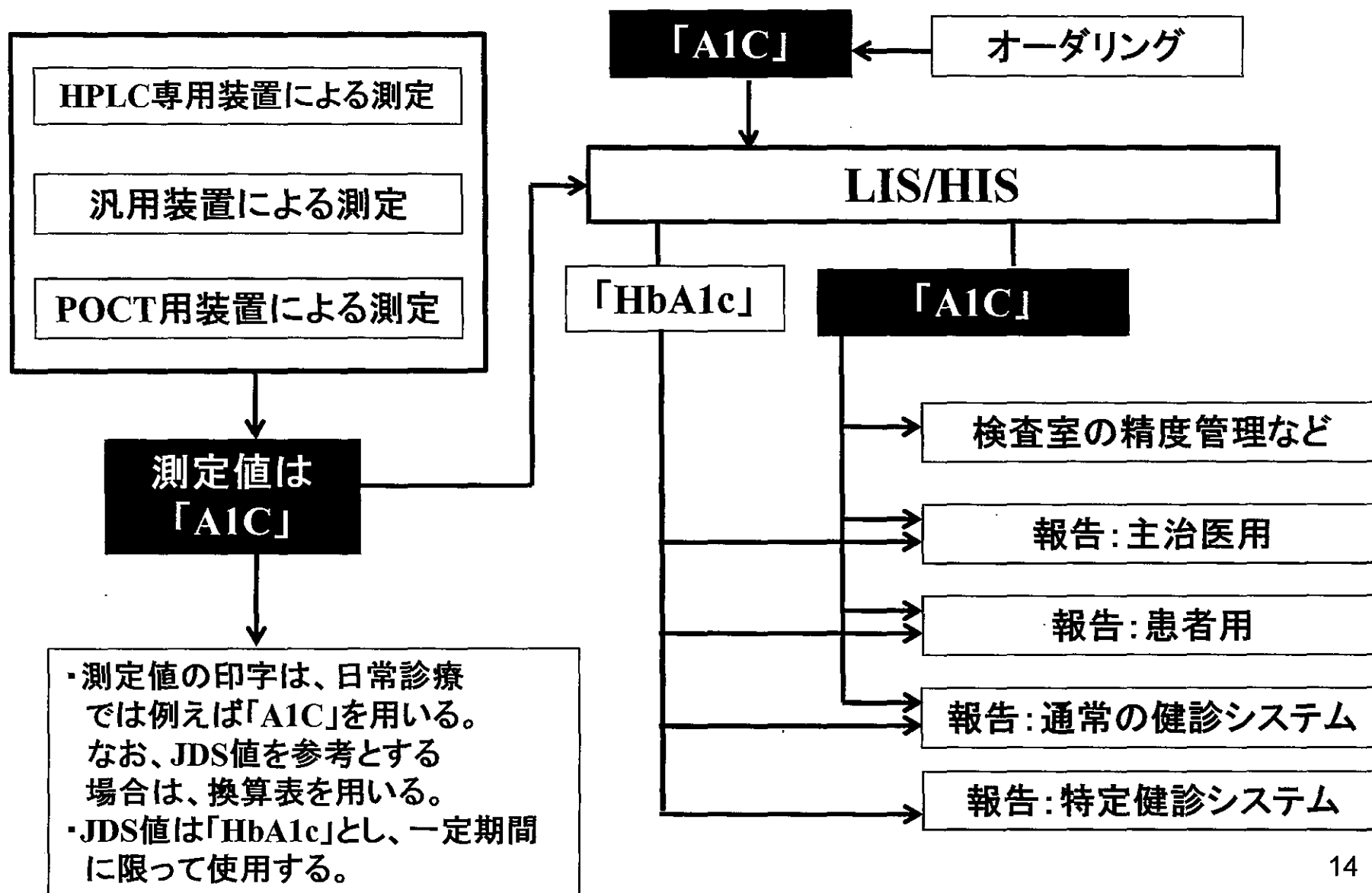
HbA1c国際標準化に向けての検討課題 ③

- この際の最も大きな問題は、これまでのHbA1c値であるHbA1c(JDS値)を継続した上で、新しいHbA1c(国際標準値)(=HbA1c(NGSP値))を併記しなければならない。そのためには項目識別のためにLIS/HISに従来のJDS値に対してのJLAC10のコード番号と異なる新コード番号を設定しなければならない。
- また、これまでのHbA1c(JDS)に用いていた旧コードのコード名はヘモグロビンA1cなので、新しいコードは別の名前(例えばA1C)で登録する必要がある。理由は、装置からはHbA1c(NGSP)として出力される。このうち装置からの直接印字あるいはLIS/HISを介しての直接印字が5文字以内の制限で必要とされるものがあることから、HbA1c(NGSP)を"A1C"として表記すれば対応できる。

HbA1c (NGSP) による測定・オーダリング及び特定健診での報告内容の概要



HbA1c測定のアーダリング及び出力内容の概要



新しいHbA1c(NGSP)値をこれまでの HbA1c(JDS)値と区別するためにA1Cを使う

JLAC10コード

(新規コードの申請)

	現コード		新設コード
ID	596	597	
運用コード	302870	302880	
15桁コード	3D0450000019062	3D0450000019204	
分析物	3D045	3D045	
材料	019	019	019
測定法	062	204	
分析物名	ヘモグロビンA1c	ヘモグロビンA1c	A1C
材料名	全血(添加物入り)	全血(添加物入り)	全血(添加物入り)
測定法	ラテックス凝集比濁法 LA法、LPIA法を含む	高速液体クロマトグラフィー	高速液体クロマトグラフィー

例えば以下のような検討が可能である。(未決定)

- ① 現コードによる測定値は、HbA1c(JDS)値を意味、「HbA1c」表記し、印字は「HbA1c」を用いる。
- ② 新設コードは、HbA1c(NGSP)値に対応するものを設定し、表記は「A1C」あるいはHbA1c(NGSP)を用いる。

糖尿病診療に用いるHbA1c(NGSP)値からこれまでの HbA1c(JDS)値はNGSP-0.4%計算し基準値とする

表1 糖尿病診療に用いるHbA1c(国際標準値)=HbA1c(NGSP)値

項目	HbA1c(国際標準値)=HbA1c(NGSP)	HbA1c(JDS)
基準範囲	4.6%～6.2%	4.3%～5.8%
診断基準	≥6.5%	≥6.1%
コントロール目標値	<6.9%	<6.5%
糖尿病疑いが否定できない	6.0%～6.4%	5.6%～6.0%
将来の糖尿病発症の高リスク群	5.6%～5.9%	5.2%～5.5%

表2 血糖コントロールの評価とその範囲

評価		HbA1c(国際標準値)=HbA1c(NGSP)	HbA1c(JDS)
優		6.2%未満	5.8%未満
良		6.2%～6.9%未満	5.8%～6.5%未満
可	不十分	6.9%～7.4%未満	6.5%～7.0%未満
	不良	7.4%～8.4%未満	7.0%～8.0%未満
不可		8.4%以上	8.0%以上

表3 特定健康診査項目の判定値

項目名	保健指導判定値	受診勧奨判定値
HbA1c(JDS)	≥5.2%	≥6.1%
HbA1c(国際標準値)	≥5.6%	≥6.5%

IFCC値, JDS値, NGSP値の相互関係式 ~新国際標準値[HbA1c(NGSP値)]変更後~

IFCC値, 学術

$\text{IFCC (mmol/mol)} = 10.93 \times \text{NGSP (\%)} - 23.52$
(Cas Weykamp et al. Clin Chem 54:240-248, 2008)

JDS値, 日本

NGSP値, 国際

関係式 $\text{NGSP値(\%)} = 1.019 \times \text{JDS値(\%)} + 0.30$ * (これまでの関係式)

$\text{NGSP値(\%)} = 1.02 \times \text{JDS値(\%)} + 0.25$ (NGSPで認証)

情報システムでのNGSP値からJDS値への変換は以下による

$\text{JDS値(\%)} = 0.980 \times \text{NGSP(\%)} - 0.245$ となるが、 $\text{JDS値} = \text{NGSP値} - 0.4\%$
の近似式は測定誤差2~3%の範囲内にあり臨床的には、使用可能である。