

HbA1c値の評価が困難であったことから異常ヘモグロビン血症が疑われた症例

島尻キンザー前クリニック

島尻佳典、白根美保、島尻公彦、知花ともみ、喜屋武愛香

①

抄 録

【目的】 HbA1c値から異常ヘモグロビン血症を疑った症例に遭遇したので報告する。

【症例1】72歳、男性。

【現病歴及び検査】「ふらふら」を主訴に2011年7月19日来院。貧血なくこれまで糖尿病の指摘はないが、食後血糖やや高値(122mg/dl)であった。母方の従兄に糖尿病の家族歴がある。同日のHbA1c7.5%(JDS値で測定方法はHPLC法)は糖尿病を疑わせる所見であったが、泳動ピークに異常あり判定不能であった。10月9日75g糖負荷試験(OGTT)を施行したところ境界型(空腹時血糖82mg/dl, 30分161mg/dl, 120分142mg/dl)を呈した。HbA1c(JDS)の再検査はHPLC法6.7%(ピークに異常あり再度判定保留)、酵素法3.7%、ラテックス凝集法2.5%とも異なる値を示した。グリコアルブミン(GA)値は正常範囲(16.4%)で、HbA1c換算($GA/4+1.73$)にて5.8%となりOGTTの所見とほぼ一致した。

【症例2】64歳、男性。

【現病歴及び検査】2012年7月30日特定健診のため来院。空腹時血糖113mg/dlだがHbA1c3.7%(JDS, HPLC法)であった。HbA1c(JDS)の再検査は酵素法4.1%,ラテックス凝集法4.1%であった。再検の空腹時血糖96mg/dl、GA値は正常範囲(12.3%)、HbA1c換算は4.8%であった。

【考察】HbA1cは糖化を受けたヘモグロビンのA1c部分で判定し、その測定はHPLC法をゴールドスタンダードにしているが、2症例ともHPLC法によるHbA1c値は血糖値と乖離していた。症例の鑑別疾患として異常ヘモグロビン血症が考えられた。代表的な異常ヘモグロビン(サラセミア)は沖縄県では既に報告済みであるが、今回のようにHbA1c値が異常ヘモグロビンを疑わせる端緒となる報告は初めてと思われる。臨床症状のない異常ヘモグロビン血症の報告もあり確定診断には遺伝子解析が必要である。

【結語】HbA1cは基礎疾患や測定方法により値に差がある。沖縄県における新たな異常ヘモグロビン血症と考えられる症例を経験した。血糖コントロールの指標としてGA値は有用である。

②

HbA_{1c}

ヘモグロビンβ鎖N末端のバリンが糖化され安定型グリコヘモグロビンとなったもので、β-N-(1-deoxyfructosyl)-Hbと定義

グルコースは赤血球の膜を自由に通過できる

ヘモグロビンとグルコースの量的比より糖化はグルコース濃度に依存

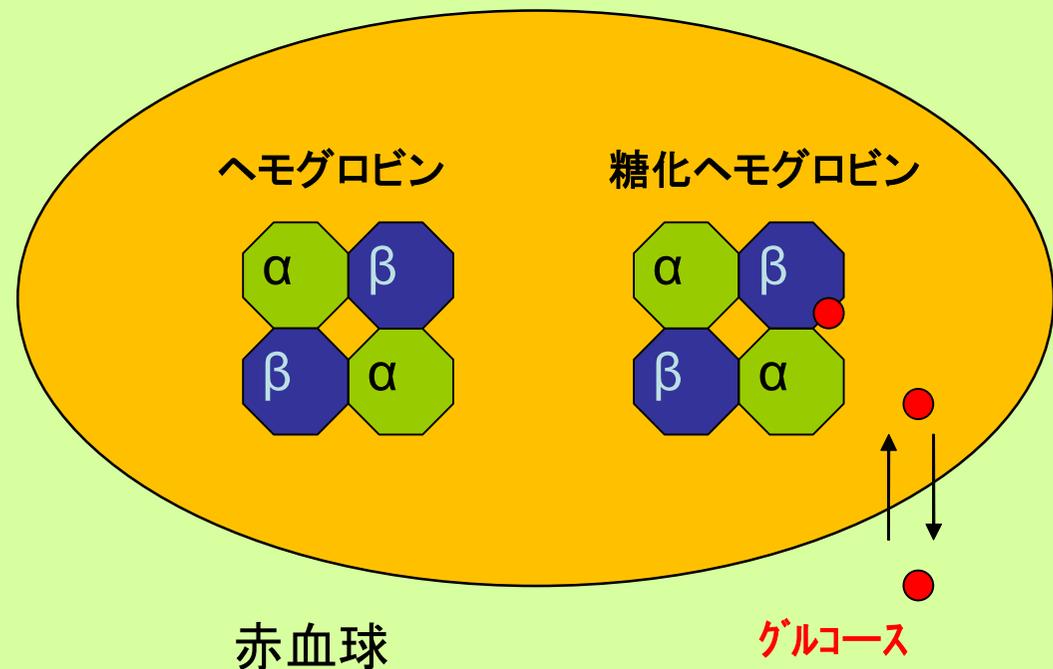
糖化部位は複数箇所

β Val-1 (60%)

α Val-1 (6%)

β Lys-17,20,66 (18%)

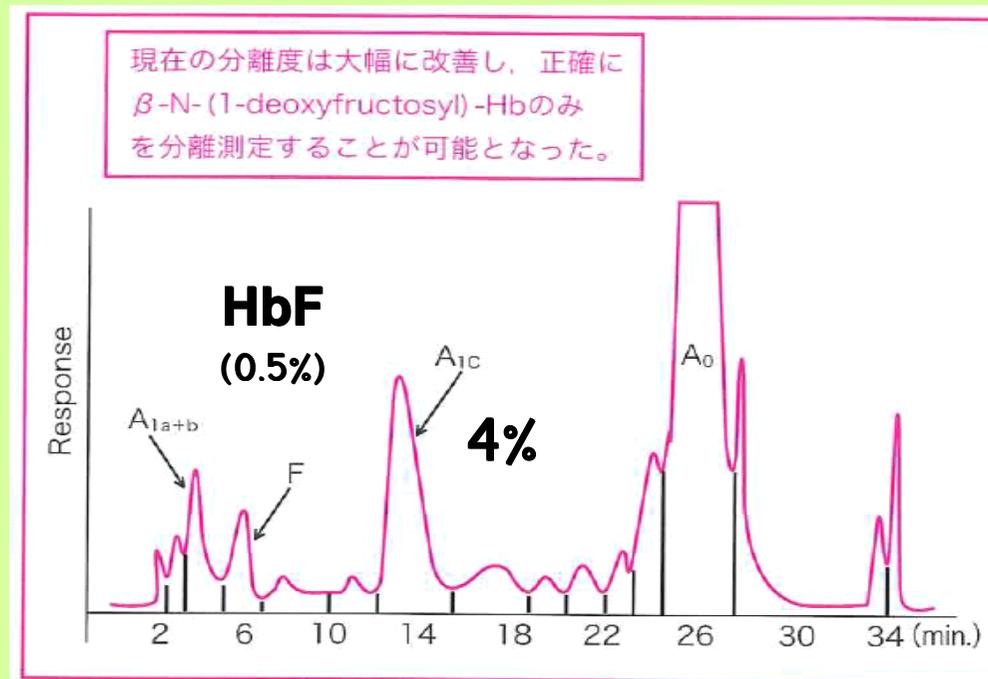
α Lys-7,16 (18%)



③

ヘモグロビンとHbA1c (HPLC法)

酸性条件下で陽イオン交換樹脂を用いたクロマトグラフィー(HPLC)を行うと、糖化により減弱した陽イオンの差で、溶出される順番にHbA1a、HbA1b、HbF、Labile A1c(不安定A1c)、Stable A1c(安定A1c)、HbA0 へ分画される。



DIABETES UPDATE
柏木、P25, Vol.1 No1.2012
より改編

HbA₂
(2%)

HbA₁
(7%)
=グリコヘモグロビン

HbA₀
(90%)

④

症例報告 1

【症例1】 72歳、男性

【現病歴】

「ふらふら」を主訴に2011年7月19日来院。これまで糖尿病を指摘されたことはないが、母方の従兄に糖尿病の家族歴があるため、糖尿病の検査を希望した。

【身体所見】

身長160.5cm、体重41.5kg (BMI 17.1kg/m²)、血圧150/78 mmHg
理学所見に特記事項なし

【内服薬】

アダラートCR(40) 1錠、ミカルディス(40) 1錠、シグマート(5) 1錠
バイアスピリン(100) 1錠、プラビックス(75) 1錠
ガスポートD (10) 1錠

⑤

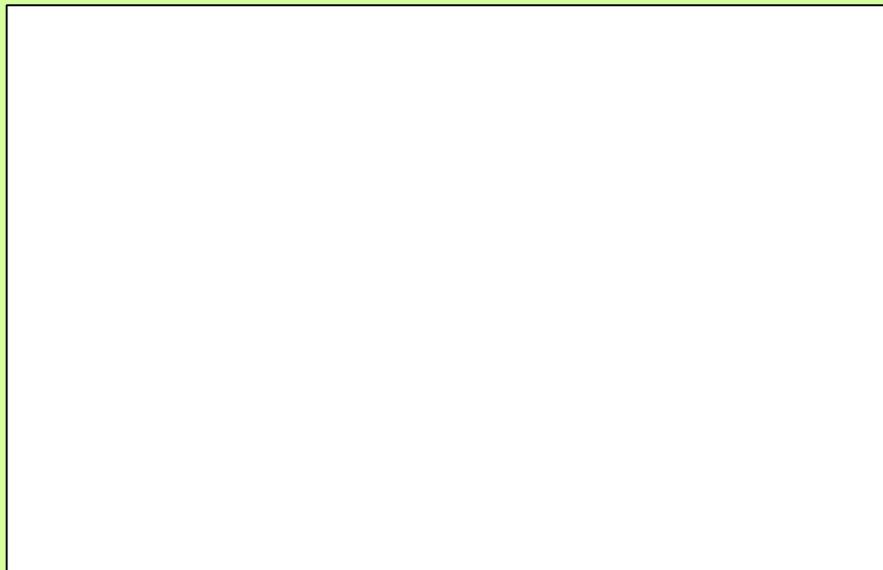
【検査】

末梢血一般: WBC 5800/ μ l, RBC 512万/ μ l, MCV 100.2 fl, MCH 32.0 pg,
MCHC 32.0 g/dl, Hb 16.4 g/dl, Hct 51.3 %, Plt 30.1万/ μ l

生化学検査: BUN 21.6mg/dl, Cre 0.99 mg/dl,
GOT 15 U/ml, GPT 6 U/ml, γ -GTP 21 U/ml
T-Cho 206 mg/dl, TG 72 mg/dl
Na 139 mEq/l, K 3.5 mEq/l, Cl 98 mEq/l
PPG 122 mg/dl, HbA1c 7.5 %

(JDS値, HPLC法。泳動ピークに異常あり判定不能)

< 75gブドウ糖負荷試験:10月9日 >



境界型



グリコアルブミン(GA)は16.4%
(正常範囲)

* HbA1c換算(GA / 4+1.73)

→ 5.8%

⑥

【HPLC】

カルテNo: 0103193000 男 72歳
 採血日時: 11月09日03時
 診療科: 内科 外来

項目名	結果	単位	基準値
ヘモグロビンA1c/LA	2.5	%	4.3 ~ 5.8
ヘモグロビンA1c/分画	6.7	%	4.3 ~ 5.8

本検体は低値のため、HPLC法で確認したところ、通常とは異なるピークが認められたため測定結果の確認が出来ませんでした。
 よって、今回の測定結果は参考値とさせていただきます。HPLC法のチャートをご参照下さいませようお願い申し上げます。

【測定チャート】

* GLYCOHEMOGLOBIN REPORT *

BML, SOUKEN V-13
 2011/09/06 08:21
 TOSOH CORPORATION V03.01
 NO: 0244 SL
 ID: 9732660019719
 CALIB Y = 1.1248X + 0.0618

TP 643

NAME	%	TIME	AREA
FP	0.0	0.00	0.00
A1A	1.2	0.28	18.06
A1B	2.4	0.38	34.51
F	1.4	0.53	21.17
LA1C+	7.0	0.82	103.10
SA1C	6.7	0.75	87.58
AO	82.0	0.95	1208.36

TOTAL AREA 1470.79

HbA1C 6.7%

HbA1 10.3% HbF 1.4%

【コントロールチャート】
Low Level Control

NO: 0382 BL
 ID: 0001 - 02
 CALIB Y = 1.1200X + 0.4128

TP 788

NAME	%	TIME	AREA
FP	0.0	0.00	0.00
A1A	0.6	0.28	8.29
A1B	1.2	0.37	19.24
F	0.3	0.50	6.11
LA1C+	1.7	0.81	28.88
SA1C	6.0	0.76	74.99
AO	82.5	0.94	1888.68

TOTAL AREA 1888.27

HbA1C 6.0%

HbA1 6.0% HbF 0.3%

High Level Control

NO: 0383 BL
 ID: 0001 - 03
 CALIB Y = 1.1200X + 0.4128

TP 747

NAME	%	TIME	AREA
FP	0.0	0.00	0.00
A1A	0.8	0.28	8.83
A1B	1.1	0.38	18.18
F	0.8	0.51	14.07
LA1C+	1.8	0.81	33.70
SA1C	10.2	0.76	160.81
AO	87.1	0.94	1894.61

TOTAL AREA 1831.30

HbA1C 10.2%

HbA1 11.8% HbF 0.8%

HbA1c(JDS)の再検査はHPLC法 6.7%
 (ピークに異常あり再度判定保留)

*ラテックス凝集法 2.5%、酵素法 3.7%

【ヘモグロビン分画】

性別 男 年齢 73歳 受付日 2012年07月27日
 診療科 内科 報告日 2012年07月30日
 病棟 検査室 検出医 材料

検査項目 ヘモグロビン分画

分画名	測定結果	正常参考値
1 Hb-A2	5%	2-6%
2 Hb-F	1%	0-1%
3 Hb-A	94%	93-97%

ヘモグロビン分画、赤血球形態
 (大小不同、奇形)に異常なし。

⑦

症例報告 2

【症例2】 64歳、男性

【現病歴】

2011年8月4日特定健診のため来院。この時の空腹時血糖は105 mg/dl, HbA1c 3.6% (JDS値、HPLC法)であった。

2012年7月30日、特定健診のため再び来院。糖尿病の家族歴は不明。

【身体所見】

身長166.3 cm、体重71 kg (BMI 25.8 kg/m²)、血圧126/80 mmHg

腹囲 92cm

【検査】

末梢血一般：RBC 522万/ μ l, Hb 16.9 g/dl, Hct 47.6 %, Plt 21.4万/ μ l

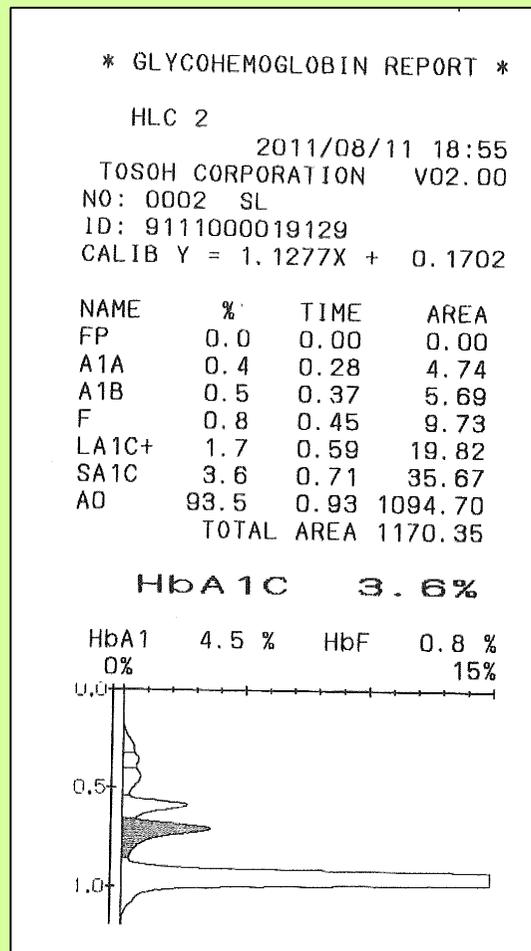
生化学検査：FPG 104 mg/dl, TG 72 mg/dl, HDL 46 mg/dl

HbA1c 3.7 % (JDS値, HPLC法)

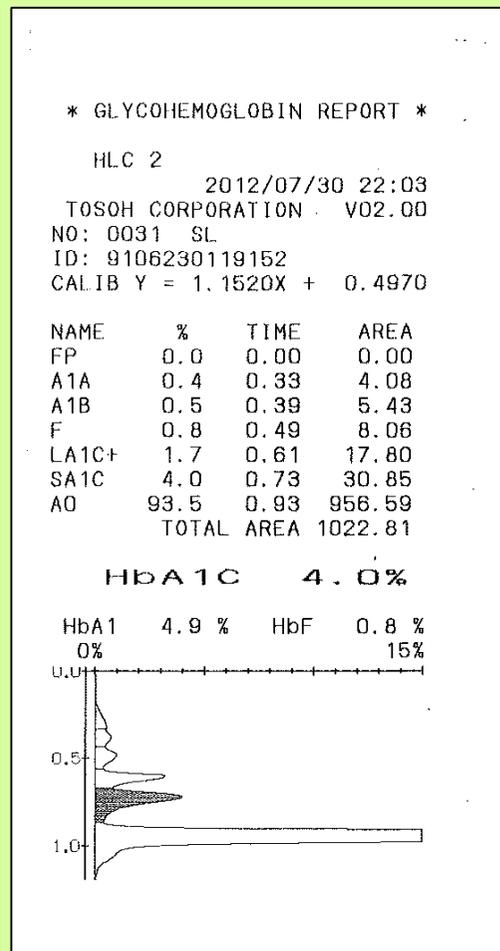
メタボリックシンドローム予備軍

⑧

【HPLC】



2011年8月4日



2012年7月30日再検査

GAは12.3%(正常範囲)
* HbA1c換算
→ 4.8%

ラテックス凝集法 4.1%
酵素法 4.1%

その他の検査
赤血球形態に異常なし
ヘモグロビン分画未提出
糖負荷試験未施行

⑨

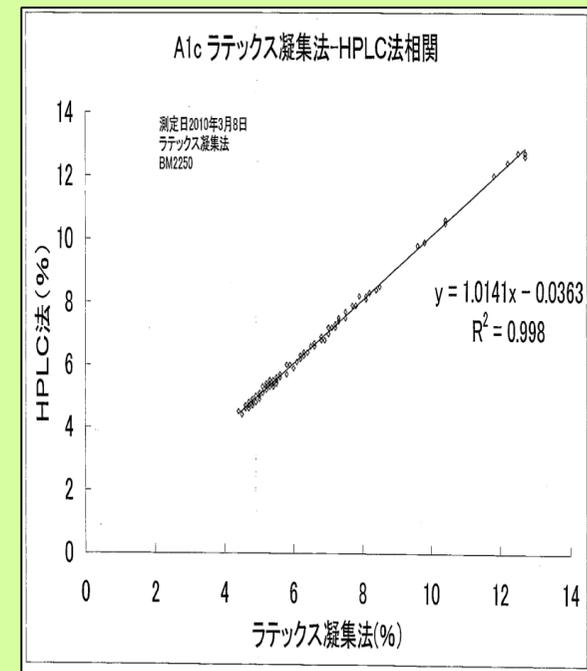
HPLC法と免疫法(ラテックス凝集)の比較

第110回沖縄県医学会総会

HPLC法(病院)	免疫法(B社)
4.7	4.3
4.9	4.5
5	4.8
5.3	5
5.3	5.1
5.4	5
5.6	5.3
5.7	5.4
6	6
6.1	5.9
6.2	6.2
6.6	6.1
6.7	6.4
6.9	6.5
7.6	7
8.1	7.6
8.5	8.1
8.6	8.6
8.6	8
8.9	8.8
10.3	9.9
10.8	10.2
11.7	11.1
12.3	12.5

HPCL法 (%) 相関直線

会社資料



24検体比較

LA法(%)

⑩

GAの測定が有用な疾患・病態

1. 急激な血糖コントロール状態の改善時・悪化時
2. 溶血性貧血・出血・輸血
3. 異常ヘモグロビン血症（鎌型赤血球、サラセミアなど）
4. 慢性腎不全（とくに人工透析時）
5. 鉄欠乏性貧血・鉄欠乏状態
6. 妊娠末期
7. 肝硬変
8. 劇症1型糖尿病の発症時
9. 血糖変動が激しい糖尿病（1型糖尿病など）
10. 胃切除後
11. 新生児糖尿病・高HbF血症

⑪

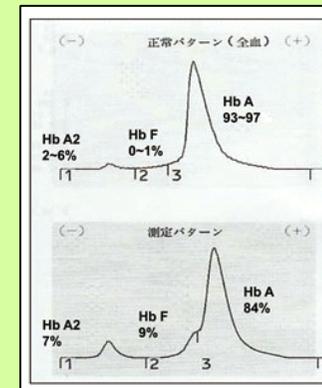
鑑別疾患

異常ヘモグロビン血症

1. サラセミア: 沖縄県医師会報 (こどもの貧血—よもやま話—
2008年2月号、百名伸之先生)

【症例】

2歳女兒、家族性の貧血あり
ヘモグロビン分析(図)を施行
遺伝子解析にて、 β サラセミアの診断



2. 無症候性異常ヘモグロビン血症

無症候性の異常ヘモグロビンが多数報告
大半の異常ヘモグロビンではHbA1c低値を示すが、高値もある

DIABETES JOURNAL, Vol. 40 No.1. 2012, P42
古賀、グリコアルブミン測定の意義

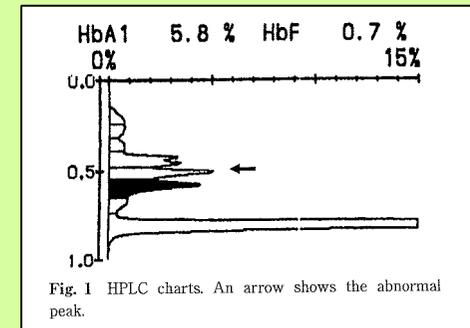
12

異常ヘモグロビン血症のいろいろ

異常ヘモグロビン血症 (Hb J-Lome) : 糖尿病、Vol.55, No.8, 2012

劇症1型糖尿病発症時のHbA1cが異常低値であることを契機に異常ヘモグロビン (Hb J-Lome)の合併が判明した1例、小野、P627~631より

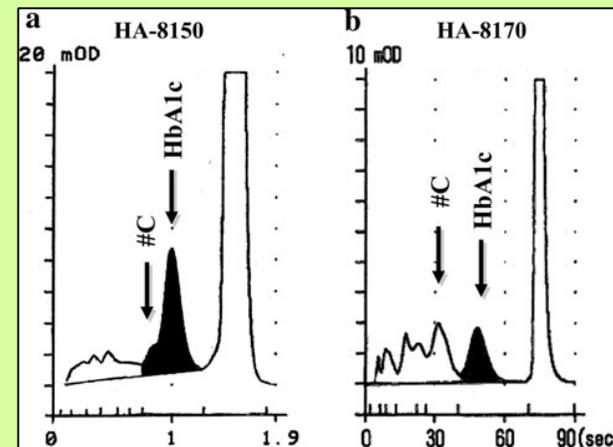
【症例】 47歳男性
空腹時血糖288mg/dl、HbA1c (JDS) 3.6%
GA 25.3%, GAD陰性
遺伝子解析でβ鎖codon59のAAG(Lys)
→AAC (Asn)のヘテロ変異(Hb J-Lome)



異常ヘモグロビン血症(虎ノ門)

: Diabetol Int (2011) 2:202-207

Cases with with Hb Toranomom show abnormal HbA1c levels measured by upgraded high-performance liquid chromatography models. H Ijima, et al.



⑬

まとめ

1. HbA1cは基礎疾患や測定方法により値に差がある。
2. 沖縄県における新たな異常ヘモグロビン血症と考えられる症例を経験した。
3. 血糖コントロールの指標としてGA値は有用である。

HbA1cは誰が発見したのでしょうか？

HbA1cの発見は日本人だったようです。山口県立医大の臨床病理学講座の柴田進先生が当時、異常ヘモグロビンの研究をしており、糖尿病の患者に異常なヘモグロビンを見だし、1962年(昭和37年)ヘモグロビン糖尿病(Hb Diabetes)と命名しました。残念ながら、日本国内での報告であったこと、本体が何かまでは踏み込んで究明されていなかったことなどの理由で、国際的には知られていません。右の日本血液学会の抄録で糖尿病との関連を見事に看破しています(日本血液学会雑誌25:579,1962)。

世界的にはイランの医師・生理学者であるS.Rahbar(サミュエル・ラーバー)が発見したとされています。彼は柴田先生とは異なる電気泳動(タンパク質を分析するひとつの方法)法で糖尿病患者に異常なヘモグロビンを見だし、1967年に報告しました。

S.Rahbarはその後ニューヨークに留学してグリコヘモグロビンの本体を詳しく分析して医学誌に発表しました。このような経緯で彼がグリコヘモグロビンの第1発見者という名誉ある地位を勝ち得たのです。

なお、この歴史的事実を含め、日本人研究者の糖尿病学における多大な貢献の数々については、日本内科学会雑誌の創立100周年記念号の「内科100年のあゆみ—糖尿病の歴史」(日本内科学会雑誌 91:1195, 2002)に詳しく記載されているようです。

(インターネット記事より抜粋編集)

203. 糖尿病患者の血液に見出される異常血色素様成分について：

柴田進, 宮地隆興, 上田智, 武田勇 (山口医大臨床病理)

われわれは種々なる患者の溶血液を寒天電気泳動法によって調べ、異常血色素の有無を検査しているうちに、偶然糖尿病患者の血液が異常血色素様成分を有することを発見した。この成分は寒天電気泳動法によってのみ検出し得るものであって、pH 7.0の寒天でHb Aおよび

Hb A₂より陰極側で、丁度Hb Fの位置に泳動する。pH 8.6の寒天では、含量の多いときにだけHb Aより陽極側に尾を引いたように姿を現わすが、分離が不完全である。このようにHb Fと一見区別ができないが、アルカリ抵抗性を有していない点がいちじるしくちがっている。

寒天電気泳動法で精製し、犬の血色素と一緒にしてhybridizationを行なったところ、 α chain anomalyを有することがわかり、またHb AおよびHb Fとは異なるfingerprintingを示した。

この異常血色素様成分は空腹時血糖200mg/dl以上の糖尿病患者に多く検出される。治療により症状が軽快すると認め難くなる。糖尿病の代謝異常が糖質のみならず、蛋白質である血色素にまでおよんでいることを暗示する事実として興味があると思う。