

2025/9/8

Clinical Question

分野：血液 テーマ：診断検査

JHospitalist
Network

異常ヘモグロビン症 HbA1cで診る糖尿病診療の ピットフォール

国立病院機構 東京医療センター 総合内科

作成者：伊藤国秋

監修者：太良史郎・山田康博

緒言

- 糖尿病の診断や治療には、血中の糖化ヘモグロビンの割合(HbA1c)が代表的な指標として広く用いられている
- 一方、赤血球の寿命や糖化される時間の長短によっては、HbA1cが直近の平均血糖値の推移を適切に反映しない事象があることもよく知られている
- そのほか、Hbの遺伝子に変異してHb自体の立体構造に質的異常が生じた際に、HbA1cの測定が正しくできない場合がある(異常Hb症)

症例：モザンビーク出身の60代女性

主 訴：左上下肢脱力、頭痛、耳鳴

現 病 歴：数日前から出現した上記症状により救急外来を受診し、画像検査で右側頭葉の急性期脳梗塞が判明した。入院加療となり、全身管理の一環で毎食前・眠前の血糖測定を開始した。

既 往 歴：2型糖尿病、高血圧症、白内障

症例：モザンビーク出身の60代女性

常用薬：ニフェジピン 20mg 1T1x
カンデサルタン 4mg 1T1x
ヒドロクロロチアジド 6.25mg 1T1x
シタグリプチン 50mg 1T1x
セマグルチド 0.25mg 皮下注

アレルギー：食物：なし／薬剤：なし

家族歴：特記事項なし

生活社会歴：日常生活動作は全般に渡って完全に自立
日本で就労している娘づてに半年前に来日

入院時血液検査所見

血算

WBC 11,900 / μ L

RBC 435万 / μ L

Hb 11.1 g/dL

MCV 79.1 fL

MCH 25.5 pg

PLT 28.5万 / μ L

生化学

TP 6.7 g/dL

AST 16 U/L

ALT 7 U/L

ALP 97 U/L

Γ -GDP 12 U/L

T.Bil 0.42 mg/dL

LDH 199 U/L

Glu 231 mg/dL

BUN 39.6 mg/dL

Cre 2.05 mg/dL

Na 139 mEq/L

K 4.7 mEq/L

Cl 104 mEq/L

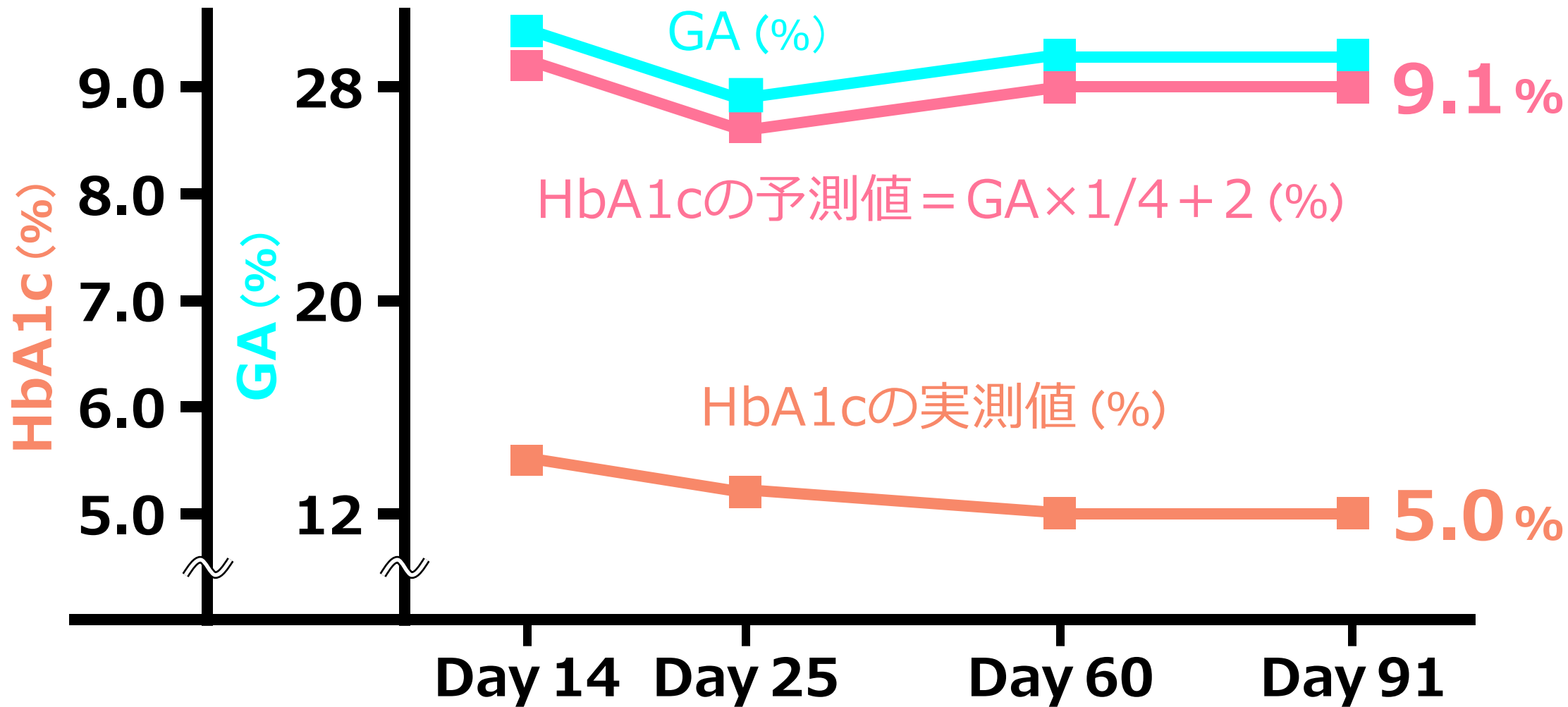
CRP 0.66 mg/dL

HbA1c 5.5 %

GA 26.9 %

- ✓ MCVがわずかに小さい小球性貧血
- ✓ GluやGAは高値だがHbA1cは正常範囲内

入院後からのHbA1cとGAの推移



HbA1cの予測値と実測値に乖離が生じている

血糖値の推移と臨床経過

- 入院後から高血糖が持続しており、入院時採血で測定したHbA1c 5.5%は不自然に低い印象であった
- グリコアルブミン(GA)を測定すると、GAは平均血糖値に矛盾しない高値を示していた
- HbA1cとGAの乖離からHbの質的異常(異常Hb症)を疑い、検査科を通じてHbの遺伝子検査を外部機関に依頼した

Clinical Questions

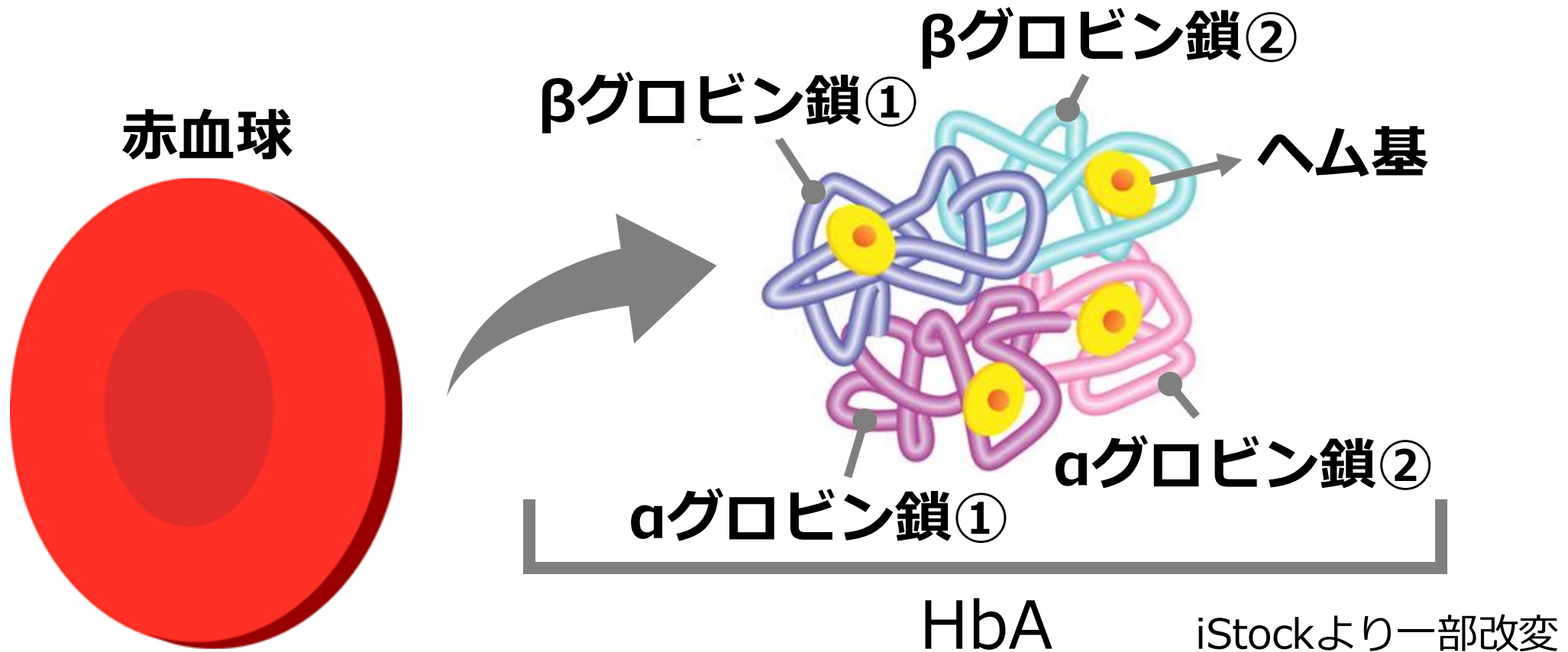
1. HbA1cはどのように測定されているのか
2. HbA1cと平均血糖値はいつ乖離するのか
3. 本症例はなぜHbA1cが偽性低値であったのか

Clinical Questions

1. HbA1cはどのように測定されているのか
 1. Hbの構造について
 2. HbA1cの測定原理
 3. HPLCチャートとHbA1c
2. HbA1cと平均血糖値はいつ乖離するのか
3. 本症例はなぜHbA1cが偽性低値であったのか

CQ1-1:Hbの構造について

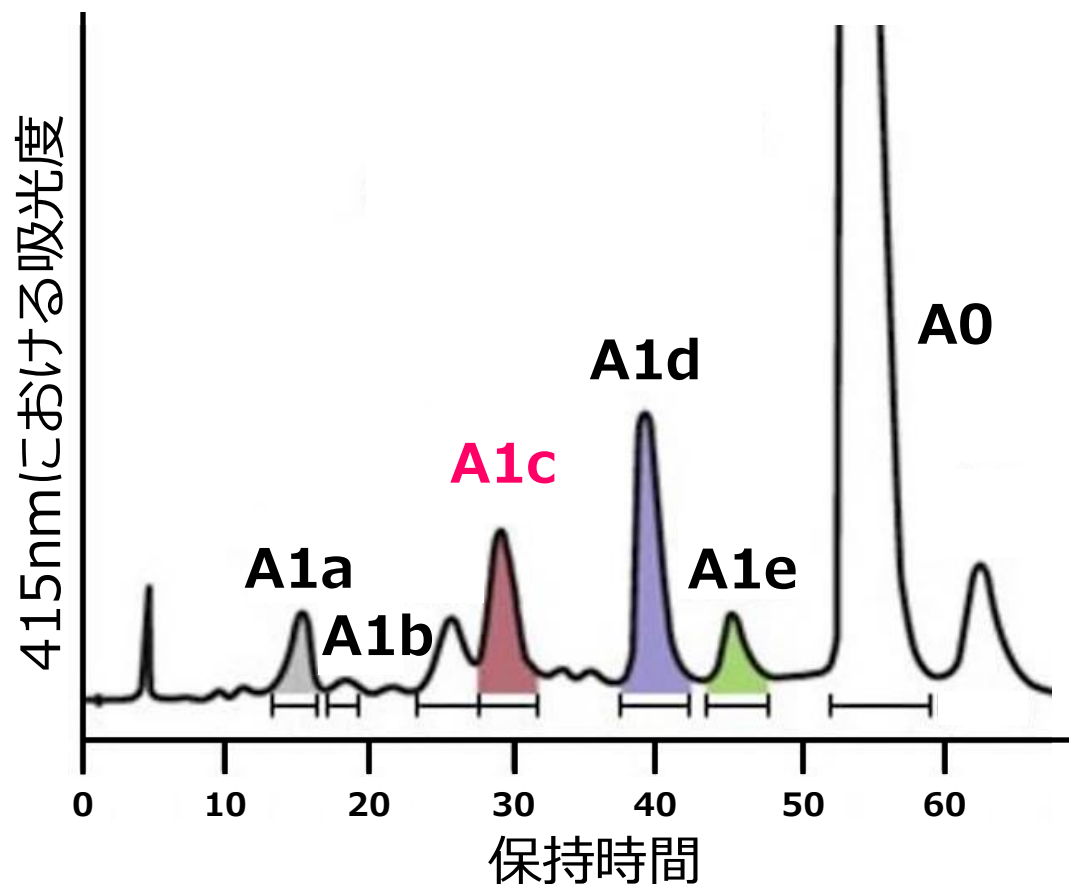
- α グロビン鎖2分子と非 α グロビン鎖2分子からなる4量体
例) 成人の97%を占めるHbA (A = Adult)の構造



CQ1-2:HbA1cの測定原理

■ イオン交換高速液体クロマトグラフィー：

High-Performance Liquid Chromatography ; HPLC



糖化やアミノ基の修飾などで
HbAの中でも荷電状態が変化



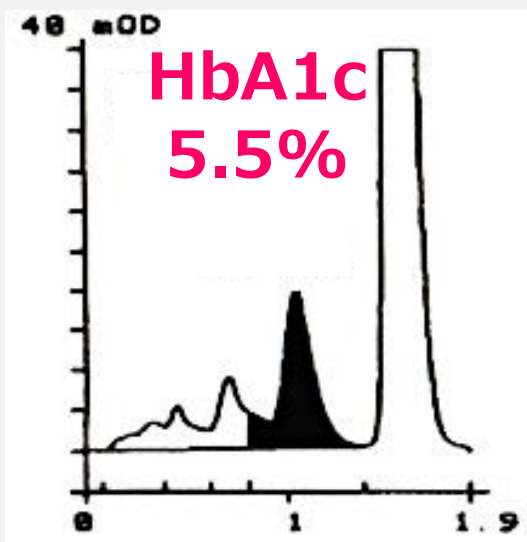
HPLCで電荷ごとに
分離して可視化

総HbAのうち糖化Hbの割合
= HbA1c(%)

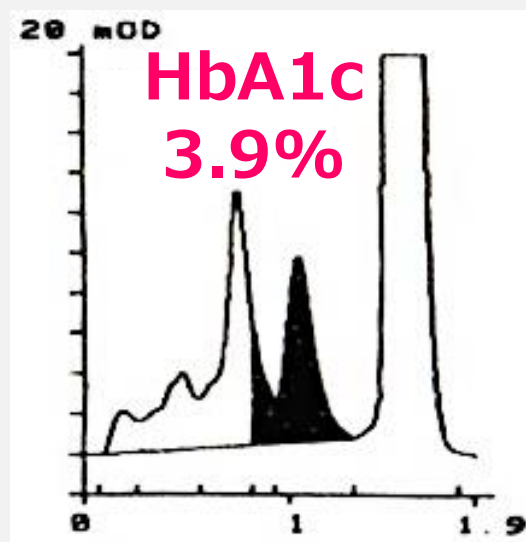
CQ1-3:HPLCチャートとHbA1c

$\text{HbA1c} = \text{A1cピーク面積} / \text{総HbAピーク面積}$

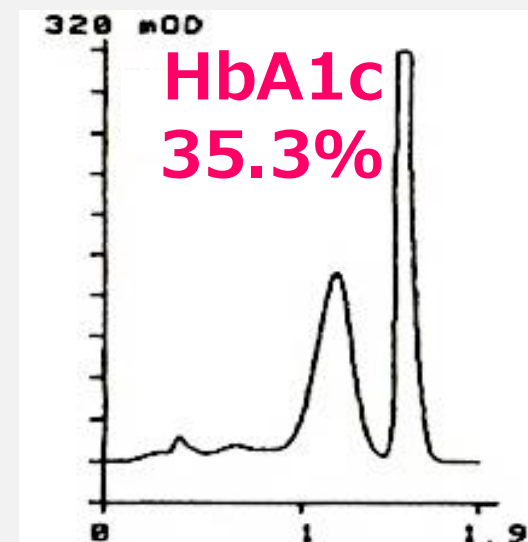
➤ 異常Hb症ではHbA1cのピークが正確に表れない



正常例



異常Hb症：
糖化成分が2分



異常Hb症：
溶出がA1cと重複

Clinical Questions

1. HbA1cはどのように測定されているのか
2. HbA1cと平均血糖値はいつ乖離するのか
 1. HbA1cの測定に誤差を与える要因
 2. Hb異常症とHbA1c
 3. Hb異常症の臨床疫学
 4. 糖尿病の診断アルゴリズム再考
3. 本症例はなぜHbA1cが偽性低値であったのか

CQ2-1:HbA1cの測定に誤差を与える要因

	偽性高値	偽性低値
赤血球生成	赤血球寿命の延長 (鉄欠乏、慢性腎不全)	赤血球産生の亢進 (鉄剤・造血剤の開始)
赤血球破壊	脾摘後	溶血 肝硬変(脾機能亢進) 薬剤性(抗ウイルス薬)
糖化	アルコール 慢性腎不全	なし
血漿成分	高ビリルビン血症	高トリグリセリド血症

CQ2-2:Hb異常症とHbA1c

■ Hbの異常全般の疾患群をHb異常症と呼び、

➤ 質的異常：異常Hb症

α鎖または非αグロビン鎖の構造変異(アミノ酸置換)

➤ 量的異常：サラセミア

α鎖または非αグロビン鎖の産生低下(量的不均衡)

に分類される

Hb異常症によりHbの電荷特性が変化するため

HbA1cは異常高値・低値どちらも示し得る

CQ2-3:Hb異常症の臨床疫学

- 本邦では約210種類が確認されており、3000人に1人の頻度で発見される

臨床血液 56(7):752-759, 2015

- 無症候性が80%を占め、健診やほかの疾患でHbA1cを測定した際の異常値から偶然に発見されることが多い

Clin Chem 47(2):153-63, 2001

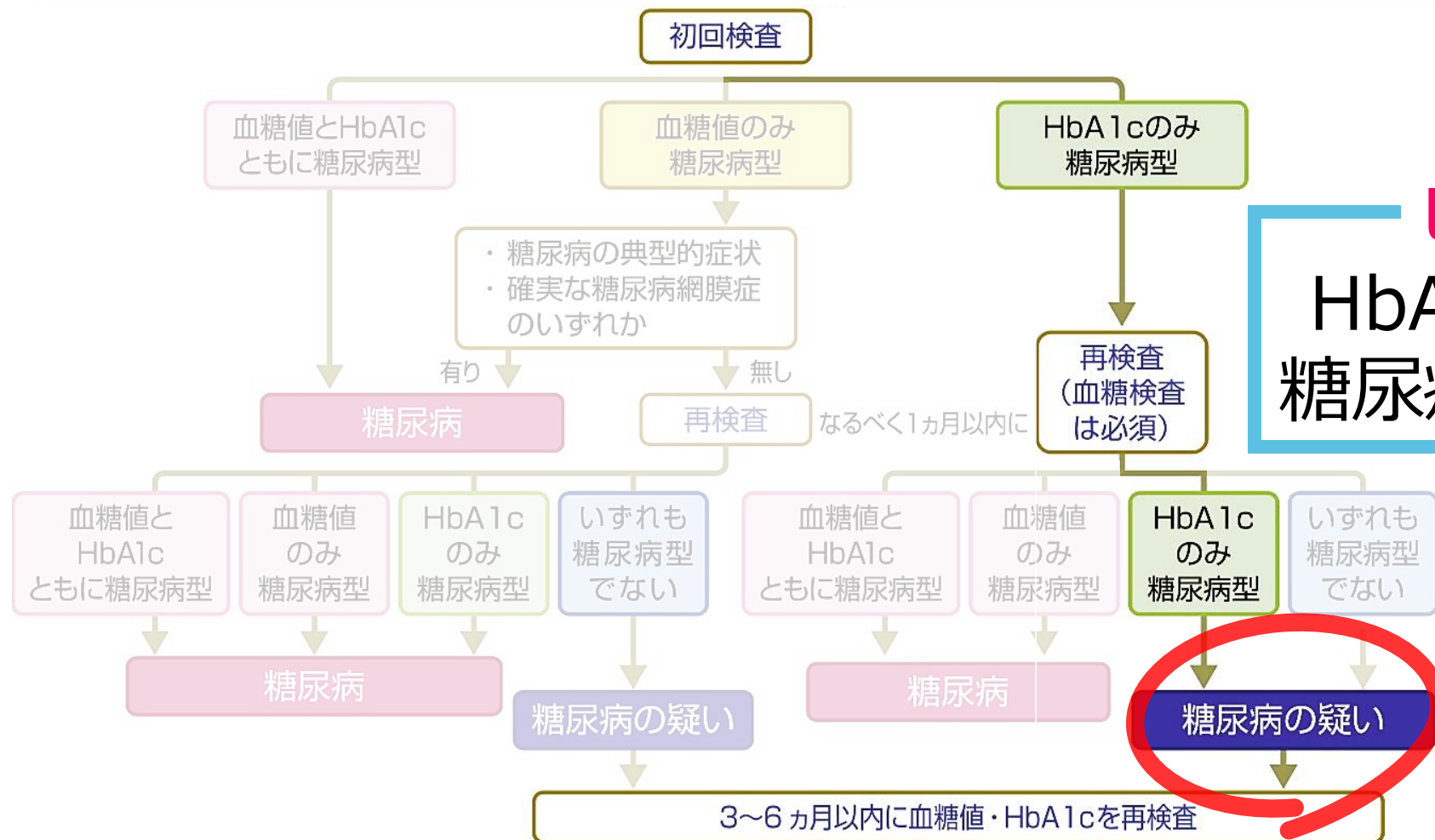
- HbA1cの偽性高値に対して経口血糖降下薬が処方され、医原性に低血糖を生じるなどの有害事象も報告がある

糖尿病 58(2):121-127, 2015

CQ2-4: 糖尿病の診断アルゴリズム再考

糖尿病型

- 血糖値(空腹時 ≥ 126 mg/dL, OGTT 2時間 ≥ 200 mg/dL, 随時 ≥ 200 mg/dL のいずれか)
- HbA1c $\geq 6.5\%$



ピットフォール

HbA1cだけを診ても
糖尿病と診断できない

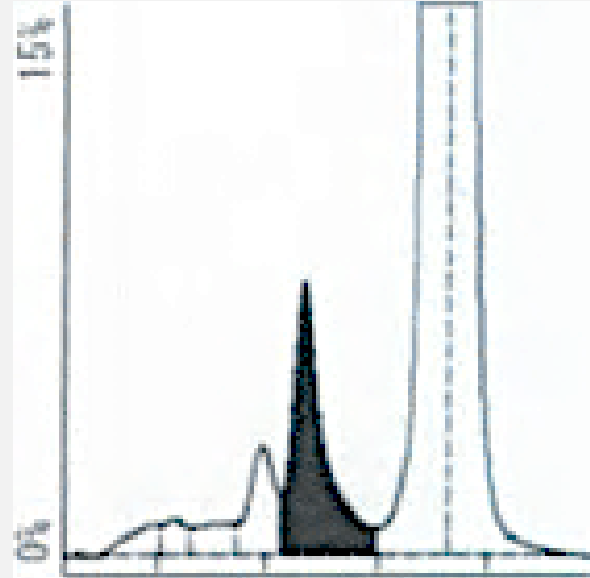
Clinical Questions

1. HbA1cはどのように測定されているのか
2. HbA1cと平均血糖値はいつ乖離するのか
3. 本症例はなぜHbA1cが偽性低値であったのか
 1. HPLCと電気泳動
 2. 遺伝子レベルの解析
 3. 本症例の総括

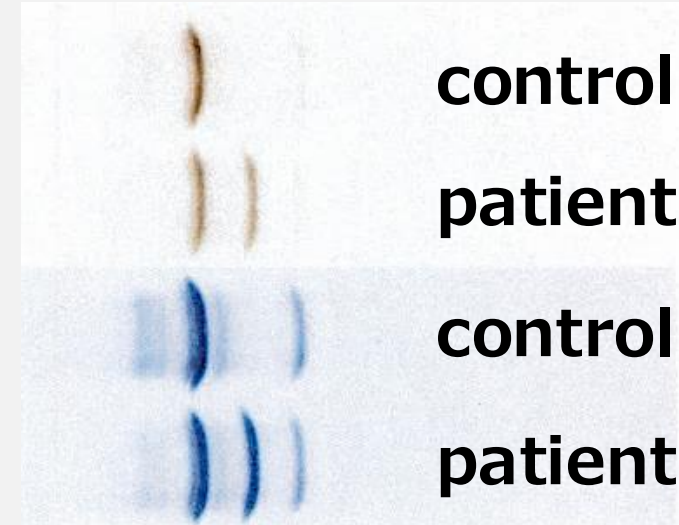
CQ3-1:HPLCと電気泳動

HPLCと電気泳動でHbの立体構造をスクリーニング

NAME	%	TIME	AREA
FP	0.0	0.000	0.00
Ala	0.8	0.107	4.41
Alb	0.6	0.127	3.69
F	0.6	0.163	5.07
LA1c+	2.0	0.203	11.95
SA1c	7.4	0.238	35.63
A0	89.6	0.348	525.41
H-VAR	34.7	0.372	311.03
TOTAL AREA			897.18
HbA1c (NGSP)	---	%	
HbF	---	%	



正確なHbA1cを測定できず



無染色

CBB染色

▲ CCB: Coomassie Brilliant Blue

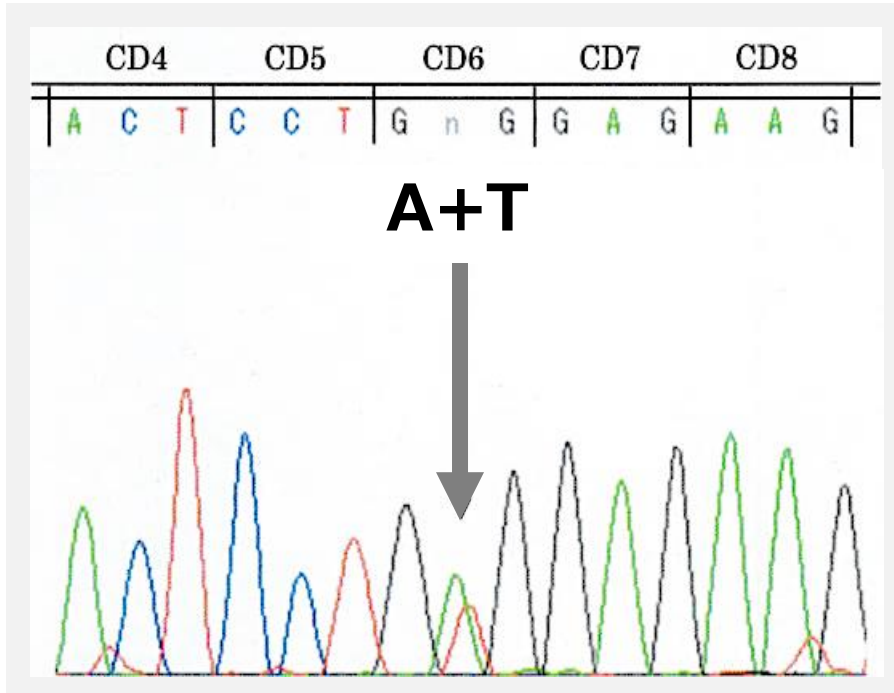
異常バンド(矢頭)を検出

通常の荷電状態では生じない異常バンドの存在

▶ 異常Hb症が疑われる

CQ3-2: 遺伝子レベルの解析1

- Hb βグロビン鎖の塩基配列解析：
塩基の置換・欠失・挿入の有無を検索
 - Hbの立体構造の変化(質的異常)を評価



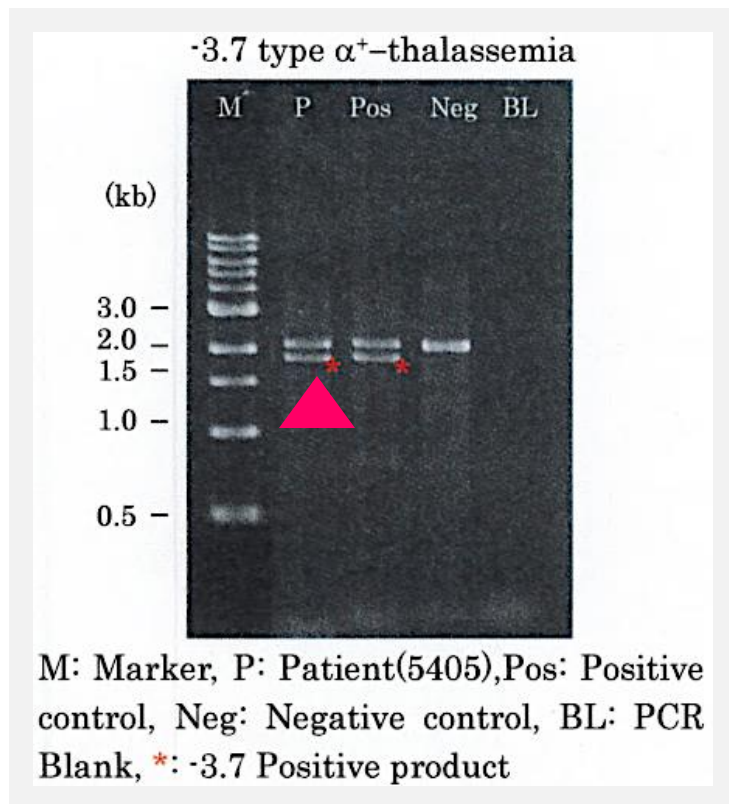
- βグロビン鎖の6番目の塩基が
Glu(GAG)→Val(GTG)に
 - HbS(鎌状赤血球症)を示す変異
 - ただしAとTが両方発現しており
ヘテロ変異(= **鎌状trait**)

CQ3-2: 遺伝子レベルの解析2

■ α グロビン遺伝子のGAP-PCR :

α グロビン遺伝子における欠失の有無を検索

➤ 欠失があるとPCRが成立してバンドが出現



■ GAP-PCRでバンド(矢頭)を検出

➤ 4本ある α グロビン遺伝子の1本に広範囲の欠失が判明

➤ **無症候性 α サラセミア(- α / $\alpha\alpha$)**
の診断

CQ3-3: 本症例の総括

- **鎌状赤血球症(HbS)のヘテロ変異(鎌状trait)**が判明した
 - ヘテロ変異のため無症候性であったが、異常HbゆえにHPLCの測定には干渉した
 - HbSは構造的に脆弱かつ脾臓で早期に破壊される
 - 赤血球寿命が短いため、鎌状traitも部分的に影響を受けてHbA1cが偽性低値になったと考えられた
- **無症候性 α サラセミア(- α / $\alpha\alpha$)**も合併していた
 - 軽度の小球性赤血球が出現することがあり、本症例の小球性貧血にも α サラセミアの関与が想起された

Take home messages

- HbA1cと平均血糖値のが乖離するときにはGAを併用し、HbA1cが正しく実態を反映しているかを確認する
- HbA1cの測定に誤差を与える要因を整理し、糖尿病の診断・治療にHbA1cが適切な指標とならない可能性を考慮する
- 日々の診療で頻用されるHbA1cの解釈に際しては、誰でも遭遇しうる異常Hb症への理解を備えておく必要がある