

高リスク者の早期発見・介入に役立つ

空腹時血糖値とHbA1c値の長期観察

筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科研究室

平安座 依子

新潟大学大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科

曽根 博仁

日本人人間ドック受診者を対象としたわれわれの研究で、「米国糖尿病学会新ガイドラインによる判定で空腹時血糖値とHbA1c値の両方が異常の場合、糖尿病発症率が顕著に上昇すること」、また「2型糖尿病発症者では、発症の10年前からHbA1c値が5.6% (NGSP値) より高い状態が続くこと」が明らかになった。本稿では、これらの研究結果を解説する。高血糖者の保健指導の助となれば幸いである。

米国糖尿病学会のガイドラインでは、「血糖値が正常値よりは高いものの、まだ糖尿病と診断されるほどではない」状態を、Pre-diabetes (前糖尿病) と定義されている。

2010年に同ガイドラインが改訂され^{※1}、「HbA1c \geq 6.5%」(NGSP値)以下、本稿でのHbA1c値はNGSP値、すなわちJDS値より

0.4%高い値として示す)基準が、糖尿病の診断基準に追加された。一方、「HbA1c5.7 \sim 6.4%」高値の範囲が、新たにPre-diabetesの診断基準に追加された^{※1}。

HbA1cは過去1 \sim 2か月間の平均血糖値を反映する指標である。新しい基準が導入される時に懸念される点としては、新しい判定基準が、これまで使用されてきた基準とどの程度一致するか、ということが挙げられる。

日本人において、「HbA1c \geq 6.5%」基準により新たに糖尿病型と判定された者は、空腹時血糖値により判定された者とは、異なる臨床的特徴を示す可能性が認められた^{※2}。しかし、従来からPre-diabetesの診断基準として用いられてきた空腹時血糖値異常(100 \sim 125 mg/dL)と、新しいPre-diabetesの診断基準(HbA1c5.7 \sim 6.4%)によるスクリーニング精度の違いが、その後の糖尿病発症予測能にどのような影響を与えるのかは明らかではなかった。

そこで著者らは、米国糖尿病学会の新基準を用いて、空腹時血糖値異常とHbA1c高値の2つの判定を併用した、Pre-diabetesの臨床的意義を検討した^{※3}。

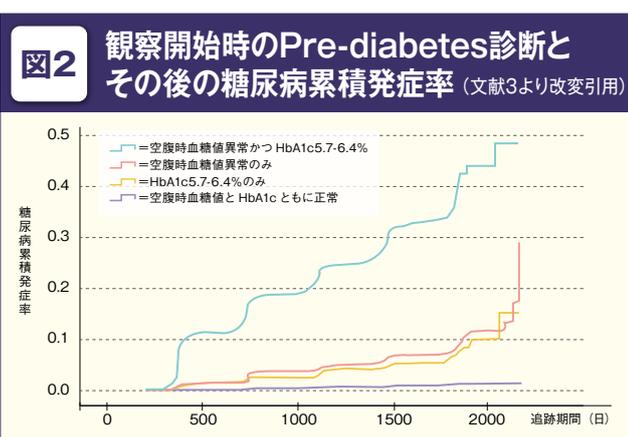
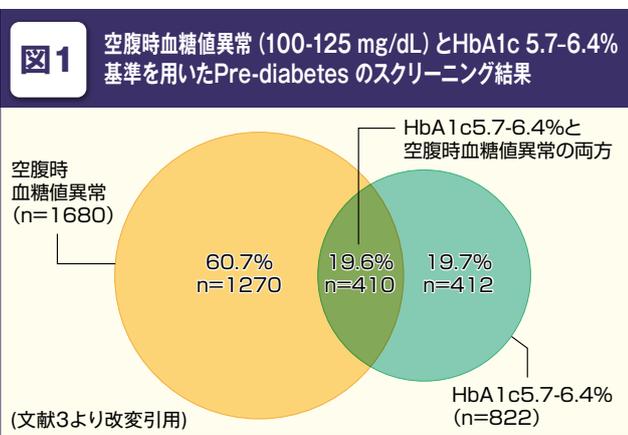
Pre-diabetesの診断にHbA1cを加える有効性

観察開始時に糖尿病のない6241名を対象に、糖尿病発症について4 \sim 5年間、毎年評価した。観察開始時点の血糖値とHbA1c値を評価し、対象者を①空腹時血糖値とHbA1cともに正常、②空腹時血糖値異常のみ、③HbA1c5.7 \sim 6.4%のみ、④空腹時血糖値異常とHbA1c5.7 \sim 6.4%の両方——の4グループに分類して、Pre-diabetesの新基準の

スクリーニング精度を検討した。その結果、HbA1cだけでスクリーニングした場合、多くの高リスク者を見逃す可能性があることが示された(図1)。

さらに、観察開始時に空腹時血糖値異常のみでPre-diabetesと判定された者と、HbA1cのみでそれと判定された者の発症率は有意に異ならなかった。その一方で、空腹時血糖値とHbA1c基準の両方でPre-diabetesと診断された者では、糖尿病発症率が著明に上昇した(図2)。

これまでの血糖値によるPre-diabetesの診断に「HbA1c5.7 \sim 6.4%」を追加導入することにより、これまで見逃されていた高リスク者や、将来糖尿病になる可能



性が極めて高い人の発見につながり、これらの人々を生活習慣改善などの重点介入の対象とすることが可能になることが示された。

一方、空腹時血糖やHbA1cは、どちらも正常範囲内の高値から、2型糖尿病発症リスクを増加させる^{※4,6}。われわれの他の研究結果では、HbA1c 5.4~5.8%の正常範囲内高値は、インスリン分泌能の低下と関連していた^{※7}。すなわち、HbA1c値や空腹時血糖値が正常範囲内の高値の者であっても、将来の糖尿病高リスク者である可能性に注意する必要があるといえる。

HbA1c値の長期変化を見る 発症の目安は「5・6%」か？

そこで次に著者らは、糖尿病発症前のHbA1c値の糖尿病発症前の変化を縦断的に評価し、「HbA1c値がどの程度高いと、特に毎年フォローアップが必要であるのか」という点について調査した^{※8}。観察時に糖尿病ではなく、10年間の追跡データが得られた1722名を対象に、糖尿病発症前のHbA1c値の変化を連続的に評価した。

その結果、観察開始時から10年後に糖尿病を発症した者のHbA1c値は、非発症者よりも有意に5・6%よりも高い値を示した(図3)。その経過を見ると、HbA1cは、長期間かけて徐々に上昇、発症1年前に5・

9%を示した後、0・3ポイント飛躍的に上昇して6・2%に達し、診断に至った。

これらの結果は、現在糖尿病と診断されない人であっても、特にHbA1c値が5・6%よりも高い人では、毎年HbA1c値を測定することの重要性を示唆している。

おわりに

耐糖能異常を示す予備群に対して、食事や運動などの生活習慣改善介入を行うことにより、糖尿病発症リスクを約50%低下させられることが報告されている^{※9}。糖尿病の有病者数は著しく増加し続けており^{※10}、その発症高リスク

者を効率的に見出して、早期介入により糖尿病を未然に防ぐことの重要性が一層高まっているといえる。

わが国でも、2010年に糖尿病診断基準が改訂され、同日に血糖とHbA1cが糖尿病型を示した場合に、糖尿病と診断することが可能となった^{※11}。また、糖尿病が疑われる場合には、血糖と同時にHbA1cの測定が推奨されている^{※11}。

このような背景のもと、著者らは血糖値とHbA1c値の血糖指標を糖尿病発症予測に同時併用する臨床的意義について、さまざまな視点から検討した。今後、他の臨床指標も含めた、最適な糖尿病スクリーニング法についての検討が必要である。

図3 2型糖尿病発症前のHbA1c値の変化
(文献8より改変引用)



参考文献

- ※1.American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1:S62-69.
- ※2.Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. Impact of introducing HbA1c into the diagnostic criteria on prevalence and cardiovascular risk profiles of individuals with newly diagnosed diabetes in Japan: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 2 (TOPICS 2). Diabetes Res Clin Pract 2012;95:283-290.
- ※3.Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. Lancet 2011;378:147-155.
- ※4.Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. N Engl J Med 2005;353:1454-1462.
- ※5.Bonora E, Kiechl S, Mayr A, et al. High-Normal HbA1c Is a Strong Predictor of Type 2 Diabetes in the General Population. Diabetes Care 2011;34:1038-1040.
- ※6.Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2010;33:1665-1673.
- ※7.Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al. High normal HbA(1c) levels were associated with impaired insulin secretion without escalating insulin resistance in Japanese individuals: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 8 (TOPICS 8). Diabet Med 2012. (in press)
- ※8.Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al. Longitudinal trajectories of HbA1c and fasting plasma glucose levels during the development of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 7 (TOPICS 7). Diabetes Care 2012;35:1050-1052.
- ※9.Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007;334:299.
- ※10.IDF. DIABETES ATLAS. 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation. 2011.
- ※11.日本糖尿病学会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 2010;53:450-467.

筑波大学大学院人間総合科学研究科
内分泌代謝・糖尿病内科研究室
平安座 依子(へいあんざよりこ)

平成21年、同志社女子大学卒業。23年、お茶の水女子大学大学院修士課程修了。筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻に進学。現在、博士課程2年。24年、研究科長賞・医学優秀論文賞に選出された。

新潟大学大学院医歯学総合研究科
血液・内分泌代謝内科
曾根 博仁(そねひろひと)

平成2年、筑波大学卒業。9年、米国ミシガク大学代謝内分泌内科 研究員。11年、筑波大学代謝内分泌内科講師。18年、お茶の水女子大学 生活習慣病医学センター。21年、筑波大学大学院水戸地域医療教育センター 内分泌代謝・糖尿病内科 教授。24年より新潟大学大学院 医歯学総合研究科 血液代謝・内分泌内科学講座 教授。長寿科学研究奨励賞(14年)、成人血管病研究会 興財団井村臨床研究奨励賞(18年)、日本糖尿病学会リリー賞(22年)などを受賞。内科学会・糖尿病学会・内分泌学会の各専門医・指導医。糖尿病学会、糖尿病合併症学会 内分泌学会 動脈硬化学会 生活習慣病学会 病態栄養学会などの評議員。

