

●グローバル化時代の医療・検査事情 7

HbA1c の国際標準化について



たけ い 泉
武 井 泉
Izumi TAKEI

I. HbA1c と糖尿病の診断

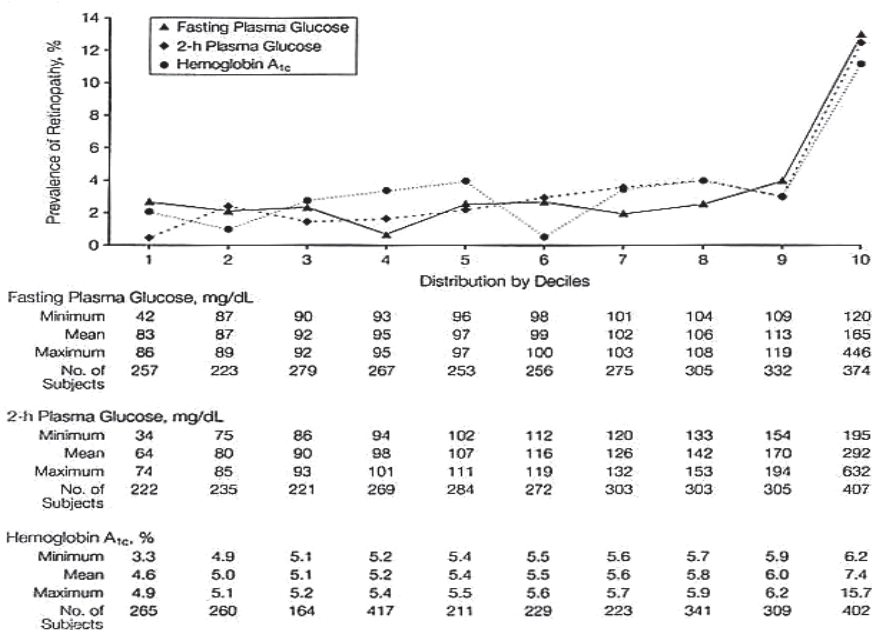
糖尿病は紀元前より記載があり、かなり以前より存在が判明していた。その歴史についても多くの著書がある。しかしながら、その病態が不明であると同時に糖尿病の診断は古くははっきりした定義が決められていなかった。1916年のJoslinの教科書初版には「糖尿病と尿糖」という項目があり“糖尿病の定義は不満足にしかできないが炭水化物の正常な

利用が損なわれ、そのため尿にグルコースが出る病気である”、“尿糖が陽性の場合それが糖尿病に由来するのではないことが証明されるまでは糖尿病として扱う”と書かれている。その後、経口ブドウ糖負荷試験による診断が行われた。

1997年のアメリカの公衆衛生サーベイの結果、糖尿病網膜症の頻度より空腹時血糖値 126mg/dl、2時間血糖値 200mg/dl、HbA1c 6.5%が糖尿病診断値として適切であると決められた(図1)。

さらに糖尿病が最も多く出現するピマインディア

Figure 5. Prevalence of Retinopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey



Taken from unpublished data on 40- to 74-year-old participants (Katherine Flegal, PhD, written communication, July 1997). To convert hemoglobin A_{1c} from percentage of total hemoglobin to proportion of total hemoglobin, multiply by 0.01. To convert glucose from milligrams per deciliter to millimoles per liter, multiply by 0.05551.

(JAMA, 281 (13):1209, 1999)

図 1

ンの結果よりブドウ糖負荷試験後2時間値 200mg/dl が最も診断に有用であると決められた。

そのような結果を踏まえ、1997年にアメリカの糖尿病協会は糖尿病の診断基準を大幅に変更した。さらに日本では1999年、日本糖尿病学会が糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告でその診断基準をアメリカに準ずる形で変更を行い、さらにそのときよりHbA1cを診断手順に加えた。すなわち、HbA1c 6.5% (JDS値)を診断基準の値として用いた。そして2010年、糖尿病の新たな臨床診断のフローチャートが作成された。血糖値(空腹時及び負荷後随時)に加え、HbA1cが糖尿病の診断に重要視された経緯がある。現在、糖尿病の診断価値を高めて検査として広く用いられている。

II. HbA1c のメカニズム・歴史

1959年、Schroederらは、イオン交換クロマトグラフィーを用いて、正常人の溶血液中のヘモグロビンを分析し、カラムから溶出される順序に従って分画をA_{1a}、A_{1b}、A_{1c}、A_{1d}、A_{1e}、AII(A₀)、AIII_a、AIII_bと命名した。これがHbA1cに関する最初の報告である。分析の結果、ヘモグロビンA_{1c}(HbA1c)はHbA(アミノ酸連鎖141個のα鎖2個とアミノ酸連鎖146個のβ鎖2個よりなる4量体)が糖質で修飾されていることが想定された¹⁾。

その後、1962年、日本では異常ヘモグロビン研究の過程で、その物理化学的性質の解析が進められた。電気泳動法で正常人ヘモグロビンの主成分HbAの陰極側に分離される成分が見出され、さらに糖尿病患者血液に多くみられることから、糖尿病患者に出現するヘモグロビン成分であろうと推定され、Hb diabetesと命名された。

1967年には、セルロースアセテート膜電気泳動法により正常ヘモグロビンより速く泳動する成分があること、この異常なヘモグロビン泳動縞を示した血液検体は重症糖尿病患者のものであること、糖尿病患者検体はいずれもこのヘモグロビン成分を有していることが確認され、diabetes hemoglobin componentsと命名された²⁾。

次いで高分離能のクロマトグラフィーによってこの成分を分離し、それが正常人血液にも含まれているHbA1c分画の可能性を明らかにし、精製分離から

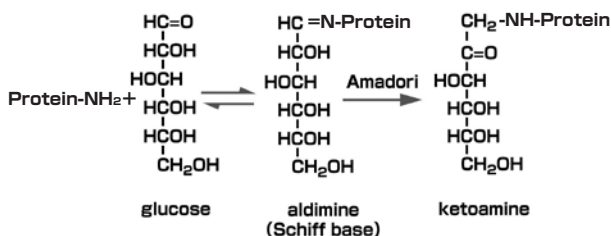
HbA1cの成分に一致することが確認された。このことからHbA1cは糖尿病患者特有の異常なヘモグロビン成分ではなく、正常人においてもヘモグロビンの1~4%を占める成分であることが解明された。

グルコースによるタンパク質の修飾反応は、本来酵素を介さず、化学反応によって進行し、その反応速は、ブドウ糖濃度とタンパク質の血中寿命によって規定されている(図2)。ヘモグロビンの血中寿命は約120日であることから、HbA1c濃度は血糖濃度の1~3カ月の平均値を表している。

HbA1cは糖尿病診断・治療において必要な検査として当初、1977年より総HbA1として広く用いられた。その後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法の導入により測定精度が飛躍的に改善したTrivelliらの方法が推奨され、Bio-Rex 70として使われるようになった³⁾。また1993年大規模臨床試験Diabetes Control and Complication Trial(DCCT)においてMissouri大学Goldstein教授の下HbA1cの測定が行われ、糖尿病コントロール指標として使用され、HbA1cを用いた血糖コントロール目標と合併症の関係が明らかにされたことから、その後、血糖コントロール指標の代表となった。アメリカのNational Academy of Clinical BiologyはHbA1cの標準化を強調し、その後、United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)においてもHbA1cが使用され、血糖コントロールの重要な検査として確固たる位置を築いた⁴⁾。

その後、HbA1cの普及のためにはその値の正確性

Glycation of Protein



- glucose conc 5mM
- response of glucose 0.001%
- 5×10^{-5} mM
- Hb conc 9 mM act pos 100mM
- Alb conc 0.6 mM " 2.4mM

グルコース濃度に比較してタンパク濃度は大過剰なため、グリケーションの生成物は実質decided by gulcose conc

図2

が要求されるようになり、標準化作業が注目された。

標準化は基本的観点より、臨床化学は血液や尿などの成分を分析し、病気の診断や治療方針の情報を提供すると共に、病気の機序も解明する糸口となるものである。診断や治療において臨床検査は有力な手段であり、健診では予防医学としても役割を果たしていることはよく知られている。近年、臨床検査では分析データの信頼性への要求が増し、測定精度が強く求められるようになった。一方、分析は分析化学の主要な手法であることから、合理性による手段の組み立てが進歩し、これを基に国際的にも共通の判断が得られるようにするための標準化作業が進められている。

世界的な標準化作業は、国際臨床化学連合 (International Federation of Clinical Chemistry : IFCC)⁵⁾ の活動が中心となっている部分が多く、基本的測定方法と統一された標準物質の設定について、加盟する世界各国の臨床化学会の協力のもとに活動が活発に行われている。この活動は国内におけるこれまでの標準化作業を、国際的標準化へ連動させ、より強力に促進するものである。

Ⅲ. HbA1c の国内標準化

1980年代、HbA1c測定値は装置による差異があることが推測され、1993年、日本糖尿病学会“グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会”(委員長；島健二)が発足し、グリコヘモグロビン測定の標準化作業は日本糖尿病学会の活動として始まった。全国107施設を対象に行ったHbA1c測定の精度管理調査の結果、施設間変動係数(CV%)は約10%と大きく、測定値は著しくばらついていることがわかった。その要因の一つは測定法により不安定型HbA1cを含んで測定している施設と安定型HbA1cのみを測定している施設が混在していることが挙げられる。もう一つの因子は、用いている機種ごとの検量物質の値付けの差から生じる方法間差である。その後、HbA1c測定は安定型のみとし、共通の標準品を用いて測定値補正を行うこととした。その結果、1994年に同一施設を対象に実施した精度管理調査では健常者検体でCVは3.88%に、また糖尿病患者検体で2.82%と明らかに縮小し、施設間差が是正されていることが判明した⁶⁾。また、この状況は

凍結乾燥血液検体を用いた場合においても同様であった。

その後、日本臨床化学会では化学的根拠に基づく測定法をめざし、1995年より標準化活動が始動し、糖尿病関連指標専門委員会“HbA1c標準化プロジェクト”と一体で標準化が検討されるようになった。さらに日本糖尿病学会“糖尿病関連検査の標準化に関する委員会”と連携してグリコヘモグロビンの標準化作業が行なわれた。グリコヘモグロビン標準化の作業は、IFCC HbA1c標準化ワーキンググループ、米国臨床化学会(AACC)の標準化委員会のグリコヘモグロビン小委員会(National Glycohemoglobin Standardization Program : NGSP 1993年に発足、アメリカのHbA1cネットワークとなっている)⁷⁾とも連携をとりながら進められるようになった。

国内に於ける標準化としては、当初の結果を踏まえ、不安定型グリコヘモグロビンを除きHbA1cを測定し、HbA1c標準化測定値を日本糖尿病学会が認定した国際試薬作成の標品Lot1で補正し測定することで始められた。この手法を基に各施設はHbA1cを測定し、その結果、施設間差は大幅に縮小された。しかし、標品Lot1の表示値は当時、唯一の標品として用いられていた日常法測定値の平均値で値付けられたものであり、この表示値は化学的根拠が乏しい点が問題であった。

糖尿病関連指標専門委員会グリコヘモグロビン標準化プロジェクトは、HbA1cの定義をIFCCが定めた β 1-fructosyl hemoglobinとしてこれを遵守し、そのほぼ一画分として分離可能な高性能高速液体クロマトグラフィーによるJSCC基準測定操作法案KO500法(JSCC-RMP)を用いた。さらにグリコヘモグロビン実試料標準品Lot2が作製され、新たな基準測定体系が作成された。2001年3月以降、グリコヘモグロビンはこの測定体系に準じ化学的に定義された単一のグリコヘモグロビンを基準に測定されるように努力されてきたが、その表示値は、標品測定の変更に伴う数値変更で予想される混乱を避ける可及的措置として、Lot1の値を引き継いで値付けがなされた。

このようにして国内のグリコヘモグロビン測定の標準化体系が確立し、基準測定施設網の構築が行なわれて基準測定施設網による適正な管理により化学量論にのっとった施設間差の縮小が試みられた。日

IFCCリファレンスラボラトリー

IFCC Reference Labs

Approved

Prof. Hoshino, Japan
Dr. Umemoto, Japan
Prof. Takei, Japan
 Dr. Vesper, USA (2X)
 Prof. Mosca, Italy (2X)
 Dr. Kobold, Germany
 Prof. Reinauer, Germany
 Prof. Jeppsson, Sweden
 Dr. Miedema, Netherlands
 Dr. Weykamp, Netherlands

Candidates

Dr. Little, USA
 Dr. Gleason, USA
 Prof. Siekmann, Germany

DCM's

NGSP
 Dr. Little, USA
 Dr. Gleason, USA
 Dr. Bucksall, USA
 Dr. Cole, USA
 Dr. Lampert, USA
 Dr. Miedema, NL, 2X
 Dr. Weykamp NL, 2X
 (Dr. Goodall Aus)

JDS

Prof. Hoshino
Dr. Umemoto
Prof. Takei

Mono-S

Prof. Jeppsson, Sweden

Manufacturers

ARKRAY
 TOSOH
 Abbott
 Bayer
 Beckman-Coulter
 Primus
 Dade-Behring
 Roche
 Bio-Rad
 Provalis
 Axis Shield
 Drew
 Menarini



(IFCC ホームページより一部改変)

図 3

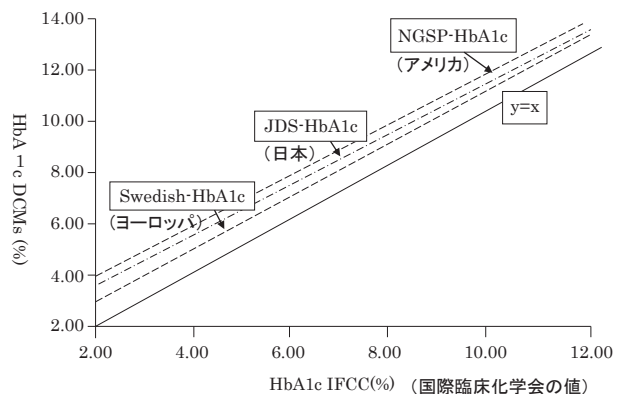
常測定に於いては、各日常測定法のキャリブレーションを Lot2 で値付けすることになり、 β 1-fructosyl hemoglobin に適応した測定が可能となる。現在は更に Lot を継続して移行した経緯がある。

日本臨床化学会糖尿病専門委員会の委員長を 1997 年より引き受け、更に国際臨床化学会 (IFCC) HbA1c 測定ワーキンググループとして参加した (図 3)。

IV. IFCC HbA1c 標準化作業グループ

HbA1c の測定は、HPLC 法以外にアフィニティ法⁸⁾や免疫法⁹⁾、最近では酵素法が開発され、30 種類以上の測定キットが用いられている。標準化についてはアメリカの NGSP 値、日本の JDS 値、スウェーデンの MONO-S 値がそれぞれ独自に測定体系を作成していた (図 4)¹⁰⁾。そのため、各国測定値を国際的に共通の評価が可能となるよう標準化が要求されるようになった。すなわち HbA1c 測定の問題点が集約され、HbA1c の定義の不明確さ、DCCT 値の信頼性、日常検査法の特異性などについて再検討が必要となった経緯がある。最終的には基準となる測定法と、これを伝達する標準物質の設定作業を国際的に行うことと結論付けられた。

1984 年に Peterson らによって¹¹⁾、HbA1c 標準化のため、検査施設間の内部構成と再現性の検討が行



HbA1c values measured in the five inter-comparison studies by the IFCC Network of Reference Laboratories, The NGSP Network of Secondary Reference Laboratories, The JDS/JSCC Network of Reference Laboratories and the Swedish Reference Laboratory. The lines are the regression lines and the $y=x$ line respectively. The regression lines are: for IFCC (x) vs NGSP (y): $y=0.915x+2.15$; for IFCC (x) vs JDS/JSCC (y): $y=0.927x+1.72$; for IFCC (x) vs Sweden/MonoS (y): $y=0.989x+0.88$. DCM, designated comparison method

(Diabetologia (2004) 47 : 1143-1148 DOI 10.1007/s00125-004-1453-0より一部改変)

図 4

われ、その後、DCCT の大規模臨床試験の発表によって 1993 年 Goldstein らは DCCT の多施設 HbA1c 測定を NGSP の下に行った¹²⁾。しかしながらその時点では国際間の標準化は行われなかった。

1994 年、IFCC HbA1c 標準化作業グループ (IFCC Working Group HbA1c Standardization)¹³⁾ は、化学量論に基づく指標を国際協調の下に確立することを

基本とし、これにより、測定の時期、場所にかかわらず、統一した値が得られることを目標として活動が行われた。IFCC 作業グループは 1995 年 7 月、ロンドンで開催された IFCC の会議でペプチドマッピングによる化学量に基づくグリコヘモグロビンの測定体系をまとめた。基準測定法は IFCC 法に基づき、HbA1c を β 鎖の N 末端 6 ペプチドの糖化とし、酵素水解処理後の HPLC での分画を質量分析法あるいはキャピラリー電気泳動法を用いて測定する方法である。この測定体系は測定対象 HbA1c を β 1-fructosyl hemoglobin と定義し、一次標準物質を作成し、科学的に理論付けられたものである。標準化作業は国際的に組織された Kor Miedema を委員長とするワーキンググループにより、11 名の委員と 13 施設の基準測定施設網で行われていた¹⁴⁾。その活動は現在も IFCC の HbA1c 標準化作業グループとして継続されている。

具体的には、一次標準物質の供給、二次標準物質の開発、共同実験を通じ、施設網測定の整合性の確認、標準操作手順 (SOP) の見直し、各国比較対照法 (designated comparison method : DCM) 間の恒常性確認、市販測定法値と IFCC 値との関連調査を行い、技術的には国際的な標準化が可能な体制が確立している。

V. HbA1c のコンセンサス

IFCC 値は化学量論的に基づく指標であることは認められているが、各比較対照法 (designated comparison method : DCM) 値との相関は互いに一定の関係で認められていたにもかかわらず、その値については一致していなかった。IFCC 値で統一表示するには、従来とは異なる IFCC 定義から測定されている値で表示されているため、混乱を招くことを避けなければならない。

2004 年 HbA1c の世界的な共同歩調がアメリカ糖尿病協会 (ADA)、ヨーロッパ糖尿病学会 (EASD)、IFCC、国際糖尿病連合 (IDF) の間で合意され、HbA1c 国際標準化の動きが具体化した (図 5)。

少なくとも一定期間において、現行 HbA1c の IFCC 値への移行が必要と考えられ、2011 年 1 月を目標に IFCC 値移行を予定していた。

Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement

The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation

1. The HbA_{1c} results should be standardized worldwide, including the reference system and results reporting.
2. The IFCC reference system for HbA_{1c} represents the only valid anchor to implement standardization of the measurement.
3. The HbA_{1c} assay results are to be reported worldwide in IFCC unit (mmol/mol) and derived NGSP unit (%), using the IFCC-NGSP master equation.
4. If the ongoing "average plasma glucose study" fulfills its *a priori* specified criteria, an HbA_{1c}-derived average glucose (ADAG) value will also be reported as an interpretation of the HbA_{1c} result.
5. Glycemic goals appearing in clinical guidelines should be expressed in IFCC units, derived NGSP units, and as ADAG.

(Diabetes Care, 30(9):2399-2400, 2007より一部改変)

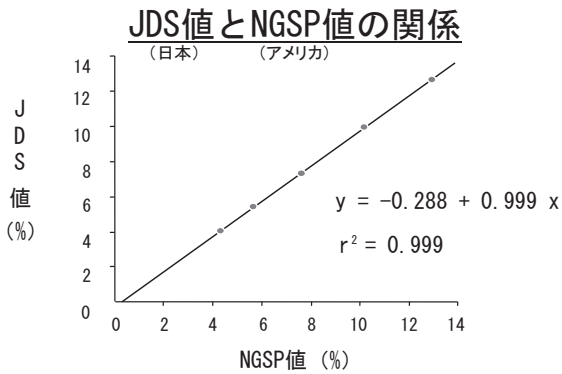
図 5

VI. 日本糖尿病学会の HbA1c NGSP 対応

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は、柏木厚典委員長の下、2008 年 2 月、IFCC 法による国際標準化に賛同し、IFCC 値を用いることとする方針の下、5 月に開催の第 51 回日本糖尿病学会総会時に、HbA1c 国際標準化に関するシンポジウムを開催した。

その後、2009 年 11 月開催の糖尿病の診断基準と HbA1c の国際標準化に関する公開シンポジウムで討議が行われ、HbA1c 測定の国際標準化への対応として、IFCC 値、JDS 値併記として進めてきたが、新たな表記法として「NGSP 相当 HbA1c 値 (国際標準値)」を導入することに変更する方針を確認した。これは HbA1c の臨床的評価について米国との国際的な整合性を現状で図るものである。新たな HbA1c 値 (国際標準値) は、HbA1c JDS 値 (%) に対して 0.4% を加えたものとするのが討議された。その理由は 2006 年以降、HbA1c JDS 値と HbA1c NGSP 値比較では 0.4% HbA1c JDS 値が低いと確認されている。1993 年当時、NGSP の HbA1c 測定は BIO Rex. 70 の HPLC 機器を使用していたため、その分析能力が悪く、そのままその値を現在も堅持している NGSP 値と JDS 値は乖離し、分析能力が良くなった最新の日本製 HPLC 機器との測定差が生じたためと考えられる (図 6)。このように、HbA1c IFCC 値への移行は見送られ、HbA1c NGSP 相当値 (国際標準値) への移行検討が前向きに行われてきた。

日本糖尿病学会 (JDS) が国際標準値を導入する目的は、現状ではまだ IFCC 値が広く国際的に一般



2006年以降:JDS値(%)=NGSP値(%)−0.4%
日本のHbA1cはアメリカのHbA1cより0.4%低い

図 6

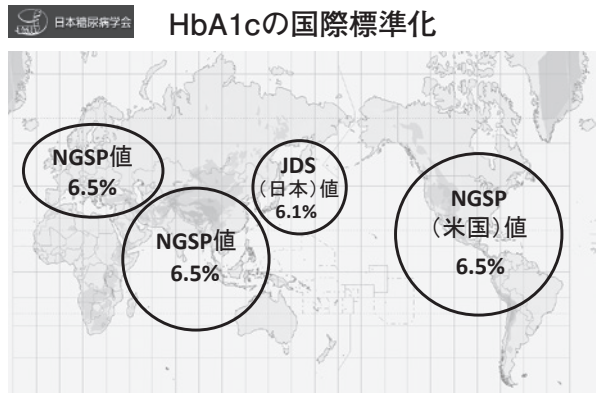
的になっていないこと、NGSP 値が北米及び日本を除く周辺アジアその他多くの国々で用いられており(図7)、HbA1c JDS 値との整合性が臨床的に必要になっていること、2010年ADAの提案による糖尿病診断値A1C(HbA1c NGSP 値)6.5%が、新規国際標準値6.5%に診断基準変更に伴う値と一致するため日本でも混乱なく使用できるようになることに由来する。

これまで欧米を中心に、「日本の糖尿病患者は海外に比べ軽症」とか、「日本の糖尿病患者は血糖コントロールが良い」という誤解を招いていたと考えられる。

2型糖尿病の大規模臨床試験United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)ではHbA1c 7.0%以下で細小血管症を抑制できると報告されている一方、わが国の2型糖尿病合併症抑制大規模臨床試験熊本スタディでは6.5%未満が抑制可能域としており、日本における糖尿病コントロール指標が欧米と比較し低いと思われていたが、実は0.4%の差を考慮すると全く同じことを意味するものである。

国際標準値(%)=JDS値(%) + 0.4%で算出し、国際標準値(%)とHbA1c JDS(%)の二重表記を進めていく方針を採択し、世界の動向をみて将来的にはIFCC値表記を進める方針を示した。

HbA1c(国際標準値)の運用開始は、日本糖尿病学会としては平成24年4月1日からとして準備を進め、平成24年度の診療報酬の改定に応じてプログラム変更を行うことが適切であると決定した経緯がある。JDSの説明を受けた後、特定健診は平成24年度まで(平成25年3月31日まで)、HbA1cは



HbA1c(NGSP値)に相当する値:
HbA1c(国際標準値)=HbA1c(JDS値)+0.4%
(出典:日本糖尿病学会「平成24年4月1日以降のHbA1c国際標準化について」)

図 7

HbA1c JDS 値を用いることを保持することとした。

その後、2011年10月にReCCSがNGSPからKO500法の測定よりAsian secondary reference laboratory(ASRL)としてのNGSP認証を取得し、関係式が $NGSP = 1.02JDS + 0.25$ が認められた。これにより国内でもNGSP値そのものが使えることとなった。

2010年にNGSP値を使用しなかった大きな理由は、NGSP値名称は、米国団体が認証した測定系、機器や試薬を使用した場合のみNGSP値と名乗ることができるが、それ以外はNGSP値名称を使用できないからである。そのため2012年4月からはNGSP相当値(国際標準値)からHbA1c NGSP値に変更可能となった経緯がある。

2012年4月以降、日常臨床で問題となる範囲、HbA1cがJDS値5.0%~9.9%では、国際標準値として呼んでいた値と全く同じで+0.4%の差がある。JDS値が4.9%以下では、+0.3%、10%~14.9%では+0.5%、15%以上になると+0.6%になるが、そのような極端な帯域では0.1%~0.2%の差は測定誤差に吸収されうる程度の違いに過ぎず、通常+0.4%と考えて問題ないと思われる。

2012年4月1日以降の日常診療においては、当面HbA1c NGSP値とHbA1c JDS値の併記とする。また論文投稿規程ではHbA1c NGSP値使用は2012年4月1日以降とすることが、日本糖尿病学会及びホームページに掲載されている。HbA1c(NGSP)あるいはA1Cについては、測定項目として新たにJLAC10コードを設定することにより、HbA1c JDS値と、HbA1c NGSP値の混乱を回避する目的で使

用されることが予定されている。

2010年より、HbA1c(国際標準値)がすでに使われていることから、今後の方向としてはHbA1c NGSP値に変えていくことになる。NGSP値が日本でも使用可能になり、さらに日本がアジア地域の糖尿病に関するHbA1cの標準化について連携の上、指導的役割を果たし得る状況であるといえる。

一方、アメリカでのHbA1c NGSP値も日本でのHbA1c JDS値もいずれもIFCC法がアンカーであり、それらの関係式が決定されている。すなわちIFCC derived NGSP値であり、これらIFCC値から換算したHbA1c NGSP値として用いることとする。ヨーロッパの論文投稿ではIFCC値の表記が明記され、記載が必要である。その換算式はIFCC値(mmol/mol) = 10.93 × NGSP値(%) - 23.52(mmol/mol)である。

2011年12月、国際糖尿病連合(IDF)においてHbA1c Consensus Meetingが開催され、IDF Mbanaya会長が次回のIDF会議でHbA1cの標準化作業に取り組む姿勢を強調した。一方、その会議でもヨーロッパの主要な論文には、HbA1c IFCC値(mmol/mol)が継続して記載されることも確認された。しかし、日本におけるIFCC値導入、併記に関しては、IFCC Integrated Project HbA1c標準化委員長のJohn Garry教授が日本糖尿病学会とも折衝を続ける姿勢であり、今後の動向が待たれる。

2012年11月26日、IFCC HbA1c標準化委員長John Garry教授とNGSPのchairman David Sacks博士(現在NIH所属)、Nottingham大学Emma English講師、滋賀大学医学部病院長柏木厚典先生(糖尿病関連検査の標準化に関する委員会委員長)と私(日本臨床化学会糖尿病関連指標専門委員会委員長)が京都で対談を行い、日本でのHbA1cの扱いについて討議した。しかしながら、平成25年度以降における、HbA1c国際標準化の運用計画(厚生労働省日本医師会保険者団体の協議を行い、2012年4月1日よりの日常診療におけるHbA1cの運用を決定した)を2012年10月24日に決定し、平成26年4月1日をもって、我が国における使用されるHbA1cの表記を全てNGSP値のみとし、日常臨床等におけるJDS値の併記は行わないと決定した。IFCC値導入はNGSP値が普及後に検討することにした。

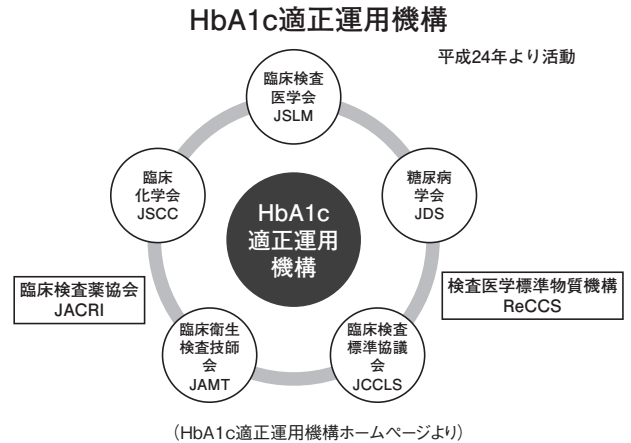


図 8

一方、HbA1cの今度の課題としてHbA1cの適正運用を日本臨床検査医学会、日本糖尿病学会、日本臨床化学会、日本臨床衛生検査技師会、日本臨床検査標準協議会から構成される組織を2012年に作成し、日本臨床検査薬協会より技術専門委員を加え、6団体で組織作りをし、実質的な管理者として群馬大学検査部村上正巳教授が委員長として、私が副委員長として任命され、運営を行っている(図8)。

この組織によってHbA1cの日本での整合性が維持される予定であると思われる。更に各施設間のHbA1c測定値の格差の是正を行い、HbA1cの認証を行っていくことが重要である。

文 献

- 1) W. R. Holmquist and W. A. Schroeder: A New N-Terminal Blocking Group Involving a Schiff Base in Hemoglobin A1c, *BIOCHEMISTRY* vol. 5 No. 8: P2489-2503, 1966.
- 2) Rahbar S et al: Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus, *Biochem Biophys Res Comm* 1969; vol.36: P833-843.
- 3) Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 353-357.
- 4) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 5) www.ifcc.org
- 6) 島 健二, 遠藤治郎, 老耜宗忠, 他: グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会報告. *糖尿病* 37: 855-864, 1994.
- 7) <http://www.ngsp.org/>
- 8) Mallia AK, Hermanson GJ, Krohn RI, Fujimoto EK, Smith

- PK(1981)Preparation and use of a boronic acid affinity support for separation and quantitation of glycosylated haemoglobin. *Anal Lett* **14** : 649-661.
- 9) John WG, Gray MR, Bates DL, Beacham J(1993)Enzyme immunoassay : a new method for the estimation of haemoglobin A1c. *Clin Chem* **39** : 663-666.
- 10) K. Miedema, Towards worldwide standardization of HbA1c determination. *Diabetologia* (2004) **47** : 1143-1148 DOI 10.1007/s00125-004-1453-0
- 11) Peterson CM, Jovanovic L, Raskin P, Goldstein DE. A comparative evaluation of glycosylated haemoglobin assays : feasibility of references and standards. *Diabetologia* 1984 ; **26** : 214-217.
- 12) The diabetes control and complications trial research group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *The New England Journal of Medicine* 1993 ; vol.329 no.14 : P977-986.
- 13) <http://www.ifccbalc.net/>
- 14) Hoelzel W, Miedema K. Development of a reference system for the international standardisation of HbA1c/glycohemoglobin determinations. *J Int Fed Clin Chem* 1996 ; **9** : 62-67.