

HbA1c高値と食前血糖正常値



先日、ある薬局さんで症例検討をした 72 歳糖尿病男性患者 A 氏の事例です。通常の食前血糖値は 100mg/dL 前後で正常範囲内なのですが、まれに昼食前 150 前後、夕食前 200 前後になり、HbA1c は 8.6% と高い状態です。超速効型インスリン「ノボラピッド®」を毎食直前、持効型インスリン「トレシーバ®」を寝る前に注射する強化インスリン療法を行っていますが、認知機能や ADL も自立していそうなので高齢者の血糖コントロール目標では HbA1c を 7~8% 未満の間に調整したいところです。

1) 食前血糖値(空腹時血糖値)は、ほぼ正常なのに、なぜ HbA1c が高いのか？

この問いが担当薬剤師さんからの疑問でした。糖尿病初期ではインスリン基礎分泌により空腹時血糖値は正常に保たれますが、インスリンの追加分泌が不足して食後血糖値が上昇するので平均血糖値が高くなり HbA1c が高値を示す今回のような現象はありえます。

しかし、A 氏は糖尿病が進み、インスリンの強化療法にまで進んでいます。このような状態でも糖尿病初期のような血糖値パターンになるのでしょうか？という疑問になります。糖毒性が進んで自分のインスリン分泌だけでは血糖をコントロールができない状態になっているわけですから、血糖値は体外から投与されるインスリンの種類と用量に依存するはずですが、A 氏の状況は追加分泌に相当するノボラピッド®の用量不足によって生じたのではないかと単純に考えてしまいます。またインスリン抵抗性の存在も当然考えられます。薬剤師としては基礎分泌相当のノボラピッド®増量の提案をすれば良いと結論できそうですが、それで片付けてよいかどうかと掘り下げることになりました。

2) 平均血糖値から食後血糖値を類推してみる。

数年前に菅野彊先生の研修会に参加した際に、HbA1c から 2 カ月前付近の平均血糖値を推測する次の 2 つの式を教えてくださいました。

$$\text{式 1: 推定平均血糖値 (mg/dL)} = 28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7$$

$$\text{式 2: 大体の平均血糖値 (mg/dL)} = (\text{HbA1c} - 2) \times 30$$

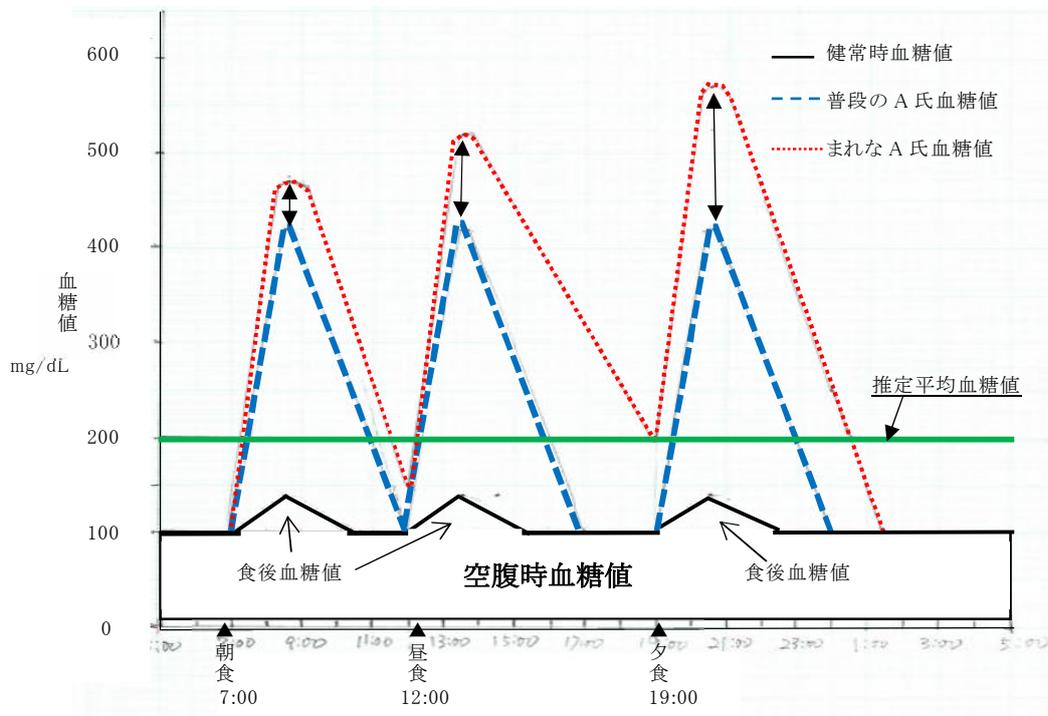
式 2 の方が簡単で覚えやすく使い勝手が良さそうなので、そこから A 氏の平均血糖値を求めますと $(8.6 - 2) \times 30 = 198$ mg/dL になります。これは最高血糖値でもなく最低血糖値でもない平均血糖値ですから、次の怪しげな手順で A 氏の血糖値の日内変動を推測してみました(次図)。

- ① A 氏の食前の空腹時血糖値を 100mg/dL とした時、次図の緑色線で示した推定平均血糖値との差 $(198 - 100 = 98$ mg/dL) が過剰分となる。
- ② 食後高血糖の曲線下面積を三角形(100mg/dL ラインを底辺とする)に近似し、かつ毎食後同じ面積になるとした時、血糖値は朝から昼までの少なくとも 5 時間で 100mg/dL に戻っているの、三角形の高さを h とした時、3 つの三角形の面積の総和は、 $3 \times (h \times 5 \div 2) = 7.5 \times h$ となる。
- ③ 上記の面積は過剰分 98mg/dL が 24 時間持続した四角形の面積(198mg/dL ラインと 100mg/dL ラインの間)と等しくなるはずなので、 $7.5 \times h = 98 \times 24$ の等式が成立する。ここで h を求めると、 $h = 98 \times 24 \div 7.5 = 313.6$ mg/dL が求められる。
- ④ A 氏の空腹時血糖値は 100mg/dL だったので食後最高血糖値は $100 + 313.6 = 413.6$ mg/dL になる。
- ⑤ まれに SMBG で測定される空腹時高血糖が普段より 50mg/dL または 100mg/dL 高いことを考慮し、朝食

後ピークに 50、昼食後ピークに 100、夕食後ピークに 150 を単純に加算してグラフ化した(赤点線)。まれにA氏の食後高血糖は 564mg/dL まで上昇しているかもしれない。

⑥夕食後から朝食後までの時間は最も長いので、夕食後の血糖値が異常に高かったとしてもトレシーバ[®]の現在用量で朝食前血糖値は十分に 100 まで下がっているとみなせる。

上記の点を考慮してA氏の血糖値の日内変動をグラフ化すると以下になりました。



このような血糖値パターンを是正するには、1)追加分泌相当のノボラピッドの増量を提案、2)α-G I 薬(ボグリボース等)を追加し、できるだけ食後血糖値を下げる提案、3)インスリン抵抗性改善を期待してビッグアナイド薬併用を提案(ただし、腎機能程度によっては禁忌)などの提案ができそうでした。

3) 落とし穴になるかも!? 偽 HbA1c 高値の可能性

HbA1c は赤血球内のヘモグロビンの糖化%なので様々な要因で変動します。そこで HbA1c と平均血糖値の間で解離がある例を「糖尿病治療ガイド 2020-2021」から抜粋・改変して以下に示します。溶血性貧血では赤血球の寿命が短くなるため HbA1c は低めになり鉄欠乏性貧血では代償的に赤血球の寿命が長くなって HbA1c は高めになると説明する解説書もありますが、この件は要検討なので次号へ続けます。

HbA1c 値が高め (表下※1 他資料より)	HbA1c 値が低め (表下※2 他資料より)
急速に改善する糖尿病、鉄欠乏性貧血、異常ヘモグロビン(異常ヘモグロビンでは低めにもなりうるので原著では双方に記載)	急激発症・増悪の糖尿病、鉄欠乏性貧血回復期(鉄剤投与時)、溶血性貧血(赤血球寿命↓)、失血後(赤血球生成↑)、輸血後、透析、エリスロポエチン治療中腎性貧血、肝硬変(脾臓機能亢進)

※1: 腎性貧血、高齢者、VitB1 欠乏、脾臓摘出、アルコール中毒(代謝物アルデヒドがヘモグロビンと結合)

※2: 腎性貧血(腎性貧血の HbA1c は高めと低めの報告がありますが低めの記載が多いようです)

4) 結論

先の提案をする前にA氏の食後血糖値が本当に高いかどうかを SMBG で確認してもらい、偽 HbA1c 高値の疑いを除くことが、最初の提案ではないかとなりました。もし偽 HbA1c 高値であれば、赤血球寿命に関与しない GA(グリコアルブミン)値での評価が考慮されます。(終わり)