

## 症例報告

HbA1c 偽高値から異常ヘモグロビン症と診断された  
2型糖尿病の1例磯田 雅代<sup>1</sup>, 長坂昌一郎<sup>1</sup>, 永島 秀一<sup>1</sup>, 安藤 明彦<sup>1</sup>, 岡田 健太<sup>1</sup>, 海老原 健<sup>1</sup>, 石橋 俊<sup>1</sup><sup>1</sup> 自治医科大学内分泌代謝科, 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

## 要 約

症例は65歳男性。2型糖尿病の診断でグリメピリド1mg/日を内服した状態で当院紹介となり、初診時の空腹時血糖129mg/dl, HbA1c (JDS) 5.3%でコントロール良好であった。2005年4月まではHbA1c (JDS) 5%台で推移していたが、2005年6月空腹時血糖147mg/dl, HbA1c (JDS) 8.1%とHbA1cの上昇を認めた。治療強化を行ったがHbA1c (NGSP) 7~8%と改善を認めず、一方で問診上昼食前等の低血糖が疑われた。2014年に、本患者の長女がHbA1c高値からHb Toranomomであることが判明した。本患者のCGMでは血糖値とHbA1c値が乖離していることが判明し、遺伝子検査の結果、長女と同様、Hb Toranomomを認めた。Hb Toranomom患者において、旧式のHbA1c測定法では、Tosoh G3では概ね血糖を反映し、Arkray HA-8150では他の測定法と比較して低く測定されるが、Tosoh G5以降の新機種では高く測定されると報告されている。本症例においても、当院におけるHPLC測定法の変更(Arkray HA-8150→Tosoh G7)時期とHbA1cの上昇時期は合致していた。臨床上注意すべきと考え報告する。

(キーワード: 異常ヘモグロビン症, Hb Toranomom, HPLC)

## 緒言

ヘモグロビンの構造遺伝子に塩基置換・脱離・挿入などの変異が生じ、異なったアミノ酸組成をもつグロビンによって形成されたヘモグロビンが、異常ヘモグロビンである。異常ヘモグロビン症の多くでは、HbA1c値が低値となるため血糖との乖離により発見されやすい<sup>1)</sup>。今回我々は、Hb Toranomom患者においてHPLCの機種変更によってHbA1cが異常高値となりコントロール不良とみなされた症例を経験し、臨床上注意が必要であると考え報告する。

## 症例

患者: 65歳 男性

主 訴: HbA1c高値

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 長女がHb Toranomom。その他特記すべき事項なし。

現病歴: 1999年に2型糖尿病と診断され、グリメピリド1mg/日を内服していた。2004年5月に当院紹介、空腹時血糖129mg/dl, HbA1c (JDS) 5.3%でコントロール良好であった。2005年4月まではHbA1c (JDS) 4.9~5.5%で推移していたが、2005年6月空腹時血糖147mg/dl, HbA1c (JDS) 8.1%とHbA1cの上昇を認めた(表1)。グリメピリド2mg/日に増量されたが、その後HbA1c

(NGSP) 7~8%と改善なく、投薬は強化された。一方、問診上昼食前等の低血糖が疑われた。2012年9月に本患者の長女がHbA1c (JDS) 6.9%と高値であるのに対しグリコアルブミン13.0% (基準値11.0~16.0%)と正常、75g経口ブドウ糖負荷試験も正常型(空腹時血糖86mg/dl, 負荷後2時間値77mg/dl)であり、異常ヘモグロビン症が疑われていた。その後2014年に、遺伝子検査にてHb Toranomomであることが判明した。そのため本患者についても、血糖コントロール状態、異常ヘモグロビンの有無等について精査が進められた。

現 症: 身長162cm, 体重54kg, BMI 20.6kg/m<sup>2</sup>, 血圧120/80 mmHg, 網膜症: 両眼なし, 理学所見に異常所見なし。

## 検査所見(表1)

2005年4月4日外来時 HbA1cの測定HPLC機種: Arkray HA-8150

血算, 尿所見に異常なく, 空腹時血糖125mg/dl, HbA1c (JDS) 5.4%, グリコアルブミン17.7%であった。

2005年6月27日外来時 HbA1cの測定HPLC機種: Tosoh G7

空腹時血糖147mg/dl, HbA1c (JDS) 8.1%と空腹時血糖とHbA1cの上昇を認めた。

表1 検査所見

2005/4/4 外来時 HbA1c測定:Arkray HA-8150				2005/6/27 外来時 HbA1c測定:Tosoh G7			
<血算>		<生化学>		<尿検査>		<生化学>	
WBC	5400 / $\mu$ l	尿酸	6.5 mg/dl	比重	1.025	尿酸	6.8 mg/dl
RBC	514万 / $\mu$ l	TG	277 mg/dl	PH	5.5	TG	94 mg/dl
Hb	15.1 g/dl	TC	233 mg/dl	蛋白	(-)	TC	203 mg/dl
Plt	20.9 万/ $\mu$ l	HDL-C	48 mg/dl	糖	(-)	HDL-C	47 mg/dl
<尿検査>		LDL-C	129 mg/dl	ケトン体	(-)	LDL-C	137 mg/dl
比重	1.025	血糖	125 mg/dl	潜血	(-)	血糖	147 mg/dl
PH	5.5	HbA1c(JDS)	5.4%			HbA1c(JDS)	8.1%
蛋白	(-)	グリコアルブミン	17.7%				
糖	(-)						
ケトン体	(-)						
潜血	(-)						

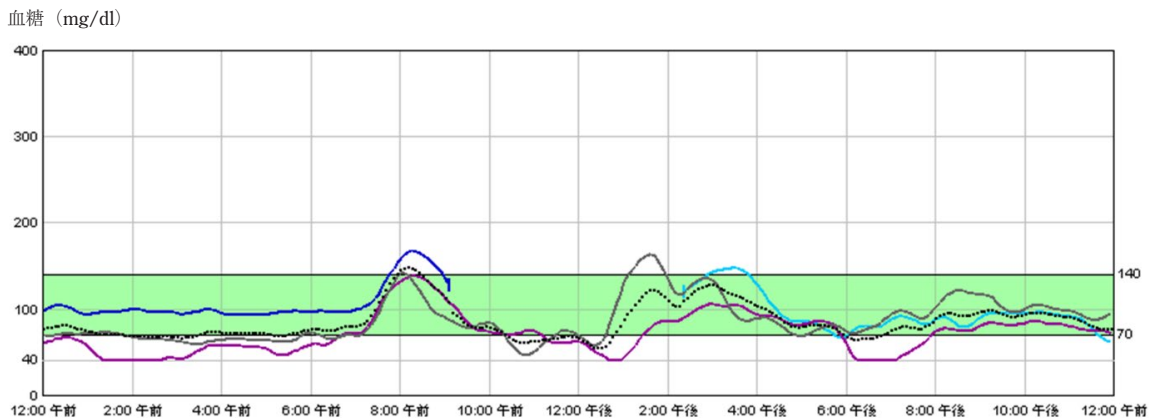


図1 CGM解析 (2014/9/30-10/3外来時に施行)

平均血糖86mg/dl, SD26mg/dl, グリコアルブミン14.2%, 1,5-アンヒドログルシトール30.2 $\mu$ g/ml, HbA1c (NGSP) 7.8%と、平均血糖・グリコアルブミン・1,5-アンヒドログルシトールとHbA1cが乖離していることが判明した。

実施した遺伝子検査		結果
CAP-PCR	$\alpha$ -globin遺伝子の広範囲欠失 -3.7型	陰性
	$\alpha$ -globin遺伝子の3重複 anti3.7	陰性
Sequencing	$\beta$ -globin	<b>Hb Toranomom Codon112 TGT(Cys)<math>\rightarrow</math>TGG(Trp)</b>
	$\alpha$ 1-globin	異常検出せず
	$\alpha$ 2-globin	異常検出せず

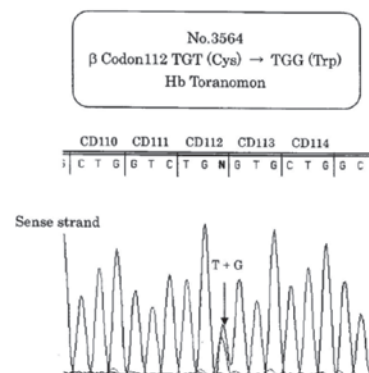


図2 遺伝子検査

$\beta$ -グロビンにおけるCodon112 TGTからTGGの変異を認め、Hb Toranomomの診断となった。

**持続血糖モニタリング (CGM) :** 本患者のCGM解析 (図1) では, ビルダグリプチン 100mg/日, メトホルミン塩酸塩1000mg/日, グリメピリド 1 mg/日の内服下で, 平均血糖値86mg/dl, 血糖値の標準偏差 (SD) 26mg/dl, グリコアルブミン14.2%, 1,5-アンヒドログルシトール30.2  $\mu$ g/ml (基準値14.4~44.7  $\mu$ g/ml), HbA1c (NGSP) 7.8%であり, 平均血糖値・グリコアルブミン・1,5-アンヒドログルシトールとHbA1c値が乖離し, HbA1cが異常高値であることが判明した。昼食前, 夕食前, 夜間には, 低血糖も認められた。

**ヘモグロビン遺伝子検査 :** 異常ヘモグロビン症を疑い遺伝子検査を行ったところ (図2),  $\alpha$ -グロビンの広範囲欠失と3重複,  $\alpha 1$ -及び $\alpha 2$ -グロビン遺伝子の塩基配列には異常を認めなかったが,  $\beta$ -グロビンにおけるCodon112 TGT (Cys) からTGG (Trp) の変異を認め, Hb Toranomomの診断となった。

なお本患者, 本患者の長女の遺伝子検査は, 検査内容について文書による同意を得て, 臨床診断として福山臨床検査センター (<http://www.fmlabo.com/main/jigyodna.html>) に委託して行った。

**当院におけるHbA1c測定法の変遷とその後の経過 :** 図3に当院におけるHbA1cの測定法の変遷と本患者のHbA1c値 (すべてNGSP値に換算済み) を示す。2005年5月にArkray HA-8150からTosoh G7に変更後, 一貫してHbA1cが高値となっていた。また, 2014年11月の時点で測定したHbA1c (Tosoh G8) は7.8%であったのに対し (図4), ラテックス凝集法 (SRL社) で測定したHbA1cは5.8%であった。CGMの結果を受けてグリメピリドを中止後, 低血糖は消失し外来にて通院加療を継続している。

**考察**

ヘモグロビンの構造遺伝子に塩基置換・脱離・挿入など

の変異が生じ, 異なったアミノ酸組成をもつグロビンによって形成されたヘモグロビンが異常ヘモグロビンである。世界で約1200種の異常ヘモグロビン症の報告があり, 本邦における頻度は約3000人に1人とされている<sup>2)</sup>。ほとんどの異常ヘモグロビン症は常染色体優性遺伝の形式をとり, 貧血や赤血球増多による症状を伴う例は約20%で, 残りの約80%は無症候性であるとされている<sup>2~4)</sup>。異常ヘモグロビン症でHPLCによるHbA1c測定に影響を与える因子には, 不安定なヘモグロビンによって赤血球寿命が短縮するためにHbA1cが低値となる例がある。また, 異常ヘモグロビンによって等電点が移動する場合もあり, その種類によって様々な分画に溶出され, HbA1c値へ影響を及ぼす。このことは糖化した異常ヘモグロビンについても同様である。異常ヘモグロビン成分と糖化異常ヘモグロビン成分がHbA0分画に溶出され, HbA1cが低く測定されることが多いとされているが, 異常ヘモグロビンのピークがHbA1cのピークと重なって高値, またはピークの幅が広がるため測定不能となる例もある<sup>5~7)</sup>。

HPLCによるHbA1c測定装置は, 測定時間の短縮などを目的に, 新規機種が開発されている。現在当院で採用されているTosoh G8は, 非多孔性陽イオン交換クロマトグラフィーの分離方式を採用していて, 第1液のみでHbA1a, HbA1b, HbFまで溶出し, 次に第2液で不安定型A1c (L-A1c) と安定型A1c (s-A1c) を溶出する。最後に第3液でカラムに残っているHbA0を溶出する (図4)。その後, 第1液でカラムの平衡化をはかり次のインジェクションに備える, このサイクルを1分間で繰り返している<sup>8)</sup>。Tosoh G8では本来, 異常ヘモグロビンは不安定型A1c (L-A1c) のピークに溶出されるが, 測定時間のサイクルが短くなっており, 各分画の間隔も狭くなっている。このため, Hb Toranomomでは, 異常ヘモグロビンが安定型A1c (s-A1c) のピークに泳動され, 見かけ上, 安定

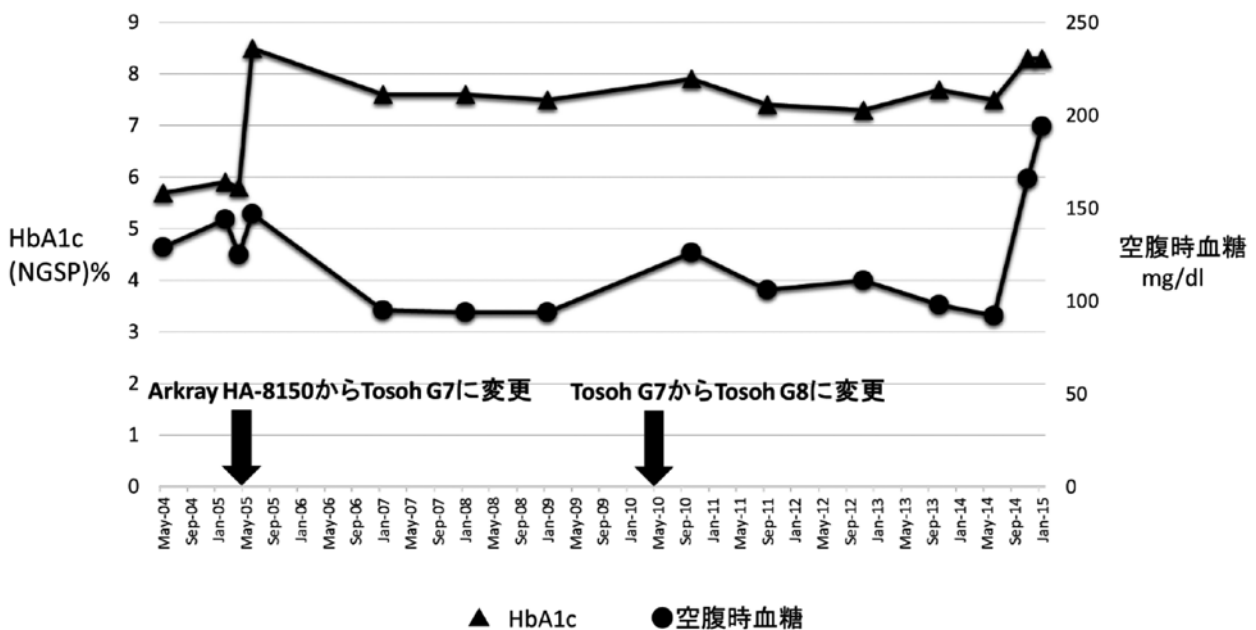


図3 当院におけるHbA1cの測定法の変遷と本患者のHbA1c値  
2005年5月にArkray HA-8150からTosoh G7に変更後, HbA1cは高値となった。

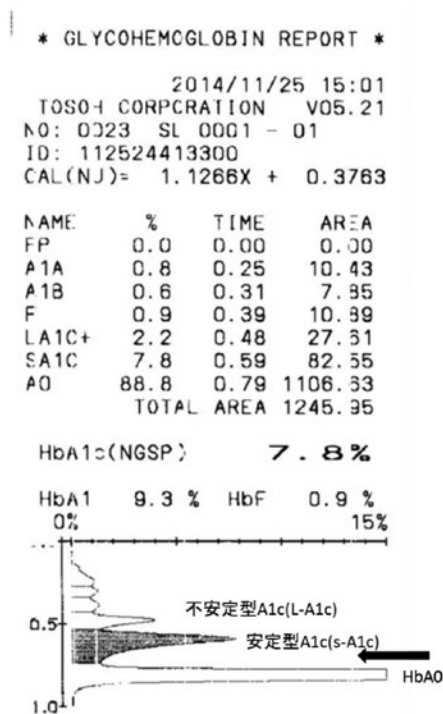


図4 本症例におけるHPLC法(Tosoh G8)HbA1c測定結果とクロマトグラフ

安定型A1cとHbA0のピークの基線(→で示す)が通常波形と比較して高くなっている。

型A1cの測定値が高値となると推測されている<sup>4)</sup>。本症例におけるHPLC(Tosoh G8)のクロマトグラフ(図4)では、異常ピークを認めなかったが、安定型A1c(s-A1c)とHbA0のピーク間の基線が通常波形と比較して高くなっており、異常ヘモグロビン症に合致する所見であった<sup>9)</sup>。異常ヘモグロビン症において、同じHPLCの測定原理であってもHPLCモデルによってヘモグロビンの分離方式や溶離液またはカラム内の充填剤が異なるため、HbA1c値に乖離が認められることに留意しておくべきである。

本症例において、持続血糖モニタリング(図1)の結果を受けて2014年11月25日にグリメピリドを中止後、低血糖は消失したが、空腹時血糖とHbA1cは共に上昇を認めた(図3)。本症例のTosoh G7, G8によるHbA1c測定値は血糖と乖離して異常高値を示したが(図1, 3), Tosoh G8によるHbA1c測定値は、グリメピリド中止による血糖値の上昇をある程度反映していると考えられた。

Hb Toranomonは原野らによって初めて報告された、β-グロビン鎖におけるCodon112のCysからTrpの塩基置換によって生じる異常ヘモグロビン症である<sup>10)</sup>。我が国においては、新機種のHPLC法によるHbA1c測定法が普及するにつれて報告例が増加しているが<sup>4) 11) 12)</sup>、正確な頻度は未だ明らかではない。異常ヘモグロビン症の多くではHbA1cが偽性低値を示すため、臨床的に気付かれやすい<sup>1)</sup>。一方頻度は少ないが、Hb ToranomonのようにHbA1cが測定法によっては偽性高値を示す例が存在する。HbA1cが偽性高値を示す糖尿病に対して血糖コントロール不良と判断し治療強化を行うと、低血糖をきたす恐れがある。HbA1cが偽

性高値となる異常ヘモグロビン症が存在することを認識し、血糖値とHbA1c値の乖離が疑われる場合には、ラテックス凝集法でのHbA1c測定や、HbA1cではなくグリコアルブミンや1,5-アンヒドログルシトールなどの他の血糖コントロール指標も測定してみる必要がある。

#### 利益相反の開示

著者全員は本論文の報告内容について、報告すべき利益相反を有しません。

#### 引用文献

- 1) Miyazaki A, Kohzuma T, Kasayama S, et al. Classification of variant forms of hemoglobin according to the ratio of glycosylated albumin. *Ann Clin Biochem* 2012; **49**: 441-444.
- 2) 原野昭雄. 日本人のヘモグロビン異常症の現状とその解析. *臨床病理* 1999; **47**: 215-223.
- 3) 原野昭雄. 日本人の異常ヘモグロビン. *遺伝*1988; **42**: 29-36.
- 4) Ijima H, Jinnouchi H, Hamaguchi K, et al. Cases with Hb Toranomon show abnormal HbA1c levels measured by upgraded high-performance liquid chromatography models. *Diabetol Int* 2011; **2**: 202-207.
- 5) 宮崎彩子, 清水 章. 異常HbがHbA1c値測定に及ぼす影響-質量分析による検討-. *SRL室函*1998; **22**: 226-231.
- 6) 田中康富, 佐倉 宏, 土屋真美, 他. HPLC機種間におけるHbA1c測定値の差異. *糖尿病*2005; **48**: 249-255.
- 7) 岸田 修, 鷺見誠一, 鈴木興康, 他. 血糖値とHbA1c値との著しい解離により発見された新型異常ヘモグロビン症. *糖尿病*2000; **43**: 681-685.
- 8) 平岡葉月, 水野洋子, 中尾隆之, 他. Hisカラムを用いたHbA1c測定の基礎的検討. *臨床検査機器・試薬* 1998; **20**: 267-273.
- 9) 成瀬桂子, 小林泰子, 中村信久, 他. 日常検査用HPLC法HbA1c測定におけるs-A1cとA0ピーク間の波形異常より発見された異常ヘモグロビン症の1例. *糖尿病*2014; **57**: 118-123.
- 10) Harano T, Harano K, Kawasaki R, et al. Hb Toranomon [beta 112 (G14) Cys→Trp]: a new unstable electrophoretically silent hemoglobin. *Hemoglobin* 1996; **20**: 361-369.
- 11) 井島廣子, 宮崎真理子, 川口はるみ, 他. HbA1c値低値乖離例に見いだされたHb Toranomonヘテロ接合体を有する2型糖尿病の2例. *糖尿病* 2007; **50**: 499-503.
- 12) 清水彩洋子, 平良暁子, 畑崎聖弘, 他. HbA1cが偽高値を示したために経口血糖降下薬の投与を受けた非糖尿病異常ヘモグロビンの2例. *糖尿病* 2015; **58**: 121-127.

# A case of diabetes mellitus diagnosed as having variant hemoglobin due to spurious HbA1c elevation

Masayo Isoda<sup>1</sup>, Shoichiro Nagasaka<sup>1</sup>, Syuichi Nagashima<sup>1</sup>, Akihiko Ando<sup>1</sup>, Kenta Okada<sup>1</sup>, Ken Ebihara<sup>1</sup>, Shun Ishibashi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

## Abstract

A 65-year-old man with diabetes mellitus was referred to our hospital. His fasting glucose and HbA1c (Japan Diabetes Society) levels were 129 mg/dl and 5.3%, respectively, while taking 1 mg of glimepiride daily. Although his glycosylated hemoglobin (HbA1c) level was 4.9-5.5% (JDS) until April 2005, the level suddenly and spontaneously increased to 8.1% (JDS) in June 2005. Although his anti-diabetic medication was increased, HbA1c levels remained unchanged at 7-8% (National Glycohemoglobin Standardization Program). On the other hand, he was prone to developing hypoglycemia. His daughter was diagnosed as having Hb Toranomom due to spurious HbA1c elevation in 2014. Continuous glucose monitoring revealed a discrepancy between his daily glucose levels and the HbA1c level. He was also diagnosed as Hb Toranomom by genetic testing of his hemoglobin, as in his daughter. Reportedly, in patients with Hb Toranomom, HbA1c levels measured by the old Tosoh and Arkray models of high performance liquid chromatography (HPLC) are equal to or lower than actual glucose levels, while those measured by the new Tosoh models are higher. In this case, the period when HPLC models used to measure HbA1c at our hospital were changed (Arkray HA-8150→Tosoh G7) corresponded to the time of his spurious HbA1c elevation.

(Key Words : Hb Toranomom; high performance liquid chromatography; Variant hemoglobins)