

5. 精度管理
精度管理の頻度については、行政当局の規制や許可条件に従ってください。
既知濃度の精度管理物質を少なくとも1日1回、2濃度測定ください。測定結果が許容範囲外の場合は、各施設の手順に従い対処ください。
5重測定時の最大許容標準偏差は以下のとおりです。標準偏差が以下に示す値を超える場合は、何らかの異常の可能性あります。

濃度	最大許容標準偏差
5.6% (38mmol/mol)	0.6% (6.3mmol/mol)
9.4% (77mmol/mol)	0.5% (5.4mmol/mol)

サンプルカップには300～500μLの検体を分注ください。

【測定結果の判定法】

1. 基準範囲
4.2～6.3% (24～45mmol/mol)
血清グルコース試験結果に基づき選択した健康成人 (n= 183、男性：94名、女性：89名、年齢19～84歳)の全血検体を用いてHbA1c濃度分布を決定しました。検体の96.2%はHbA1c濃度が6.3% (45mmol/mol)以下でした。本品の基準範囲は、米国糖尿病協会 (ADA)が糖尿病患者ではない集団に対して推奨している範囲 (4.0～6.0%)と一貫性があります¹²。健康者のHbA1c濃度は、母集団内ではばらつきがあります。
各施設でディメンション ビスタ シリーズによる基準範囲を設定ください。
HbA1c濃度の上昇は、糖尿病患者に対して積極的な治療が必要であることを示します。ADAは治療の初期目標としてHbA1cを7%未満に下げることがかかげており、HbA1c値が持続的に8%を超える患者については、治療計画の再評価を行うことを推奨しています¹²。
2. EasyLink™ 情報システム内の計算アプリケーション
HbA1c↓：この結果ルールは、IFCCのHbA1c小委員会で検証された次式に示すIFCC-NGSP “マスター方程式”に基づき、HbA1c測定値をmmol/molから%に変換します。
IFCC → NGSP：HbA1c (%) = 0.09148 (HbA1c (mmol/mol)) + 2.152%
この計算結果は、HbA1c測定結果と共にEasyLink™情報システムに表示されます。
3. 判定上の注意
臨床的所見と検査結果に大きな相違がある場合は、検討が必要です。例えば溶血性貧血又は他の溶血性疾患、妊娠、大量失血など、何らかの原因により赤血球の寿命が短縮すると、赤血球とグルコースの反応が減少し、その結果HbA1c値が低下します。慢性的な失血のため赤血球寿命が変化している患者のHbA1c値は正確ではありません^{6,7,13,14}。
4. 測定限界
- ・結果 ：HbA1c濃度16% (151mmol/mol)、総ヘモグロビン濃度25g/dL (15.5mmol/L)、又はHbA1c濃度2.6g/dL (1.6mmol/L)を超えた場合、“測定上限以上”と報告されますので検体を希釈ください。同様の結果が続く場合、“16.0% (151mmol/mol)超過”と報告ください。
- ・希釈方法 ：精製水1容量に対しよく混和した検体1容量を混合し、測定結果が測定範囲に収まるように希釈ください。次いで再測定ください。
注意) 出力された結果 (HbA1c (%) (mmol/mol))が最終報告結果です。結果は、HbA1cと総ヘモグロビンの比に基づき計算されるため、希釈係数で補正しないでください。
- ・自動希釈法 ：本法では使用できません。
・結果が総ヘモグロビン濃度5.0g/dL (3.1mmol/L)未満又はHbA1c濃度0.3g/dL (0.2mmol/L)未満の場合、“測定下限以下”と報告されますが、このまま結果を報告することはお勧めしません。新たに全血300～500μLを分注し、再測定ください。このメッセージが続く場合は、弊社までご連絡ください。
- ・結果がHbA1c濃度3.5% (15mmol/mol)未満の場合、“3.5% (15mmol/mol)未満”と報告されますが、確認試験を行わずに“3.5% (15mmol/mol)未満”と報告することはお勧めしません。新たに全血300～500μLを分注し、再測定ください。このメッセージが続く場合は、弊社までご連絡ください。
5. エラーメッセージ
機器のプロセスエラーやステータス情報、及び測定結果エラーが、フラッグとコメントで表示されます。表示されたフラッグ及びコメントの詳細はディメンション オペレーターマニュアルを参照ください。メッセージの内容が解決されるまで結果出力用紙を破棄せず、各施設の手順に従い処理し、測定結果は報告しないでください。

【臨床的意義】

HbA1cの測定は、糖尿病患者の長期にわたるグルコース管理のモニタリングに有用です。
HbA1cはグルコースとヘモグロビンA1との非酵素的反応産物です。グルコースはヒト赤血球を自由に透過し、ヘモグロビンと非酵素的に結合してHbA1cを形成することができます。ヘモグロビンβ鎖N末端のバリンのα-アミノ基とグルコースとの間でこの非酵素的反応が生じると、不安定なアルジミン又はシッフ塩基中間体 (不安定型) が形成されます。この反応は緩徐で可逆的であり、その速度は血中のグルコース濃度に比例します。中間物質のアルジミンは、さらに不可逆性のアマドリ転位を受けて、安定したケトアミン1-グルコフルトバリン化合物となります。この反応は反応物濃度により促進されるため、総ヘモグロビンに対するHbA1c率として報告されるグリコシル化は、赤血球内のヘモグロビン血流寿命 (約120日)に関わる平均血中グルコース濃度に比例します^{15,16}。

HbA1c測定の有用性は、Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹⁷で立証されました。この研究の重要な成果は、血糖コントロールと長期的合併症の発症と進展に直接の相関が認められたことです。血糖コントロールの改善、すなわちHbA1cの低下が見られた患者では、神経障害、網膜症、腎障害といった微小血管合併症に関して予後に顕著な改善が見られました¹⁷。

【性能】

1. 性能
- (1)感度 ヘモグロビンA1c濃度0g/dLと約2.62g/dLの標準液の吸光度変化量の差は、66mAU以上です。
- (2)正確性 濃度既知管理用検体を測定するとき、その測定値は表示値の±15%以内です。
- (3)同時再現性 濃度既知管理用検体を各々複数回同時に測定するとき、その変動係数 (CV)は10%以下です。
- (4)測定範囲 HbA1c (%) ：3.5～16.0% (15～151mmol/mol)
総ヘモグロビン ：5.0～25.0g/dL (3.1～15.5mmol/L)
HbA1c ：0.3～2.6g/dL (0.2～1.6mmol/L)
これは、検体を直接測定した時の濃度範囲です。希釈や通常操作にない前処理はしていません。

2. 精密性^d

試料	平均値 (%)	標準偏差 (CV%)	
		再現性	施設内
ヒトEDTA全血、正常1	5.3	0.15 (2.8)	0.18 (3.4)
ヒトEDTA全血、正常2	6.2	0.15 (2.4)	0.17 (2.7)
ヒトEDTA全血、高値1	8.2	0.13 (1.6)	0.14 (1.7)
ヒトEDTA全血、高値2	11.7	0.18 (1.6)	0.20 (1.8)

IFCC標準化HbA1c値 (mmol/mol)			
試料	平均値 (mmol/mol)	標準偏差 (CV%)	
		再現性	施設内
ヒトEDTA全血、正常1	35	1.5 (4.2)	1.8 (5.0)
ヒトEDTA全血、正常2	43	1.5 (3.4)	1.6 (3.8)
ヒトEDTA全血、高値1	65	1.3 (2.0)	1.5 (2.3)
ヒトEDTA全血、高値2	104	2.1 (2.1)	2.4 (2.3)

- d.精密性の検討は、CLSI/NCCLS EP5-A2に従って実施しました¹⁸。各測定試料は2検体について1日2回20日間測定を行いました。

3. 相関性^{19,a}

比較法	傾き	95% 信頼区間	切片	95% 信頼区間	相関係数	n
フレックスカートリッジヘモグロビンA1Cキット HA1C						
(%)	0.93	0.89～0.97	0.71	0.43～0.96	0.982	124 ^c
(mmol/mol)	0.93	0.89～0.97	6.13	3.95～7.83	0.982	124 ^c
NGSP Network (Tosoh G7)	1.00	1.00～1.01	0.20	0.12～0.20	0.994	125 ^a

- e.相関性の検討は、CLSI/NCCLS EP9-A2に従って実施しました。直線回帰に使用した方法はPassing-Bablok法です。
注意) フレックスカートリッジヘモグロビンA1CキットHA1Cとの相関性の検討は、最小二乗法でも行いました。回帰式の期待誤差 (Sy/x)は0.47 (5.19)でした。
- f.相関性試験で検討した濃度範囲は、3.7～15.3% (17～144mmol/mol)でした。
- g.相関性試験で検討した濃度範囲は、3.7～15.5% (17～146mmol/mol)でした。

本法の性能は、NGSP reference networkとも比較しました。データはNGSPで採用されているBland-Altman分析を用いて評価しました²⁰。本法とNGSP network法 (Tosho HPLC)間の平均値差及びHbA1c濃度4～10%における差の95%信頼区間は次のとおりです。本法及びNGSP network法より得られた各検体のHbA1c値の差の95%は、95%信頼区間内に入ります。

比較法	平均値差 (%)	95%信頼区間 (%)		検体濃度範囲 (%)	n
		下限	上限		
NGSP (HPLC)	−0.04	−0.56	0.47	4.6～9.6	91

4. 検出限界 (LoD) 及びブランク上限 (LoB)^{n,21}
本法のLoDは3.5% (15mmol/mol)です。LoDはCLSI EP17-Aに従い、偽陽性 (α)5%未満、偽陰性 (β)5%未満、低濃度8検体を用いて、合計96測定より求めました。本法のLoBは2.2% (6mmol/mol)で、ブランク6検体を用いて、合計72測定より求めました。
h.LoDは信頼性よく検出可能な最小濃度です。LoBはブランク検体の最高濃度です。
5. 校正用の基準物質 (標準物質)
HbA1c：IFCC Reference Method
総ヘモグロビン：Cyanmethemoglobin method

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上 (危険防止)の注意
- 試料 (検体)は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査実施にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。
 - サンプルカップ及び使用済みキュベットは体液成分が含まれているため、直接皮膚に触れたり口に含んだりしないように十分に注意ください。
 - 標準液にはヒト由来成分が含まれています。原料は、米国で承認された検出法によりHIV-1、HIV-2、HBs抗原、及びHCV抗体が陰性であることを確認していますが、どのような検出法も完全とは言えませんので、GLPに従い使用時は感染の危険があるものとして取扱い上の注意を守り、皮膚に触れたり飲み込んだりしないでください。
- ※・本品の危険有害性情報、注意書きを以下に示します。

H412 P273, P501
長期的影響により水生生物に害を及ぼします。
環境への排出は避けてください。内容及び容器は、国及び地域の規制に従い廃棄ください。
含有：2-メチル-4-インチアゾリン-3-オン

2. 使用上の注意
- 本品は凍結を避け、貯蔵方法に従い保存ください。
 - 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
 - 装置に試薬カートリッジを装填しシールが未開封の状態では30日間安定です。一度開封された状態では5日間安定です。
 - 未開封の試薬カートリッジ及び標準液は2～8℃で外箱の使用期限まで安定です。調製した標準液は、蓋をした状態で25℃で8時間、2～8℃で48時間もしくは、−15～−25℃で2ヶ月間安定です。融解した標準液はすぐに使用し、再凍結しないでください。
 - 試薬の注ぎ足しはしないでください。
 - 廃棄上の注意：－ 試料 (検体)中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合がありますので、廃液、使用済み器具などは適切な消毒処理あるいは滅菌処理を行ってください。
－ 残った試薬や検体を廃棄する場合には、医療廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物又は産業廃棄物等区別して処理ください。
－ 試薬類や廃液などが飛散した場合には、拭き取りと消毒を行ってください。

【貯蔵方法・有効期間】

貯蔵方法 2～8℃

有効期間 12ヶ月 (使用期限は外箱に表示)

【包装単位】

240テスト (80テスト/カートリッジ×3)

【主要文献】

- King EJ. Alkaline hematin method for haemoglobin determination. Br Med J. 2(1):349-350, 1947.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard-Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard-Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline-Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Ceriello A, Giuliano D, Dello Russo P, Sgambato S, D’Onofrio F. Increased glycosylated hemoglobin A1 in opiate addicts. Evidence for hyperglycemic effect of morphine. Diabetologia 1962; 22:379.
- Goldstein DE, Wiedmeyer HM, England JD, Little RR, Parker KM. Recent advances in glycosylated hemoglobin measurements. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 1984; 21:187-228.
- Meidema K. Influence of hemoglobin variants on the determination of glycated hemoglobin. Klin Lab 1993;39: 1029-1032.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
- National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) website: www.ngsp.org accessed November 15, 2010.
- Hoelzel W, Weycamp C, Jeppson J, Meidema C, *et al*. IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden; A Method-Comparison Study. Clin. Chem. 50:1, 166-174, 2004.
- International Federation of Clinical Chemistry, Working Group on Standardization of Hemoglobin A1c website: http://www.ifccgha1c.net
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010 (Position Statement). Diabetes Care. 2010; 33 (Suppl. 1): S11-S61.
- Peacock I. Glycosylated haemoglobin: measurement and clinical use. J Clin Pathol 1984; 37:841-851.
- Lind RT, Cheyne GA. Effect of normal pregnancy upon the glycosylated hemoglobin. Br J Obstet Gyn 1979; 86:210-213.
- Bunn HF, Gabbay KH, and Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. Science 200; 21-27, 1978.
- Nathan DM. Labile glycosylated hemoglobin contributes to hemoglobin A1 as measured by liquid chromatography or electrophoresis. Clin Chem. 27:1261-1263, 1981.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329:977-986, 1993.
- Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
- Bland JM, Altman D.D., Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986;i:307-10.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.

【問い合わせ先】

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
カスタマーケアセンター
TEL：03-3493-8400

製造販売元

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

東京都品川区大崎1-11-1
ゲートシティ大崎ウエストタワー