

## 前増殖糖尿病網膜症の細分類と血糖コントロール —平均ヘモグロビン A<sub>1c</sub>値と増殖糖尿病網膜症発生の関連—

佐藤 幸裕<sup>1)</sup>, 李 才源<sup>1)</sup>, 林 洋一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>日本大学医学部附属駿河台病院眼科, <sup>2)</sup>日本大学医学部第3内科学教室

### 要 約

**目的**：前増殖糖尿病網膜症(PPDR)軽症における長期血糖コントロールと増殖糖尿病網膜症(PDR)発生の関連を検討した。

**対象と方法**：我々の提唱するPPDRの細分類における軽症45例を対象に、2年以上の平均ヘモグロビン A<sub>1c</sub>値(HbA<sub>1c</sub>値)とPDR発生の関連を検討した。

**結果**：全経過中のPDR発生率は27%であった。PDR発生例の平均HbA<sub>1c</sub>値は9.4%、非発生例では7.6%であり、前者で有意に高値であった。PDR発生は平均HbA<sub>1c</sub>値8.6%以上では48%、8.6%未満で8%で

あった。平均HbA<sub>1c</sub>値が1%上昇するとPDR発生率は約2倍になると推定された。2, 5, 10年目のPDR累積発生率は、平均HbA<sub>1c</sub>値8.6%以上では5, 28, 60%, 8.6%未満では0, 7, 14%と推定された。

**結論**：平均HbA<sub>1c</sub>値が8.6%以上の軽症では、内科および眼科的管理をより厳重に行うべきと考えた。(日眼会誌 105 : 322—325, 2001)

**キーワード**：前増殖糖尿病網膜症, 細分類, 軽症, 増殖網膜症の発生率, 平均ヘモグロビン A<sub>1c</sub>値

## Preproliferative Diabetic Retinopathy Sub-classification and Glycemic Control —Relationship between Mean Hemoglobin A<sub>1c</sub> Value and Development of Proliferative Diabetic Retinopathy—

Yukihiro Sato<sup>1)</sup>, Zeon Lee<sup>1)</sup> and Yohichi Hayashi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University

<sup>2)</sup>Third Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : We evaluated the relationship between long-term glycemic control and the proportion of patients developing proliferative diabetic retinopathy (PDR) in cases of mild preproliferative diabetic retinopathy (PPDR).

**Materials and Methods** : We evaluated the relationship between the mean hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) value during a period of at least 2 years and the proportion of patients developing PDR in cases of mild PPDR, based on our previously proposed sub-classification.

**Results** : During follow-up, 27% of all cases developed PDR. The mean HbA<sub>1c</sub> value in these cases was 9.4%, which was significantly higher than the 7.6% in cases which had not developed PDR. The proportion of patients developing PDR was 48% in cases with a mean HbA<sub>1c</sub> value 8.6% or more. In contrast, the proportion was 8% in cases with a

mean HbA<sub>1c</sub> value below 8.6%. It was estimated that the proportion of patients developing PDR will approximately double if the mean HbA<sub>1c</sub> value increases by one percent. The cumulative occurrence rates of PDR at two, 5, and 10 years were estimated to be 5, 28, and 60% in cases with a mean HbA<sub>1c</sub> value 8.6% or more and 0, 7, and 10% in cases with a mean HbA<sub>1c</sub> value below 8.6%, respectively.

**Conclusion** : Based on the above results, we conclude that more strict systemic and ophthalmological control is indicated for patients with a mean HbA<sub>1c</sub> value exceeding 8.6%. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 322—325, 2001)

**Key words** : Preproliferative diabetic retinopathy, Sub-classification, Mild type, Proportion developing proliferative diabetic retinopathy, The mean HbA<sub>1c</sub> value.

別刷請求先：101-8309 東京都千代田区神田駿河台1-8-13 日本大学医学部附属駿河台病院眼科 佐藤 幸裕  
(平成12年8月7日受付, 平成12年10月23日改訂受理)

Reprint requests to: Yukihiro Sato, M.D. Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University, 1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan

(Received August 7, 2000 and accepted in revised from October 23, 2000)

## I 緒 言

糖尿病網膜症の進行に関連する全身的因子に関し、船津ら<sup>1)</sup>は血糖コントロールのみが有意に関連していたと報告しているが、単純糖尿病網膜症を検討の対象としている。検索し得た範囲では前増殖糖尿病網膜症 (preproliferative diabetic retinopathy, PPDR) を対象として、増殖糖尿病網膜症 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) への進行と長期の血糖コントロールとの関連を検討した報告は見当たらない。

我々は PPDR を軽症、中等症、重症の 3 群に細分類し、1 年間経過を観察した結果を報告<sup>2)</sup>した。その後、軽症と中等症を対象とした 2 年以上の長期経過も報告<sup>3)</sup>している。今回は軽症の症例を対象に、長期間の血糖コントロールと PDR 発生との関連を検討し、若干の知見を得たので報告する。

## II 対象と方法

対象は駿河台日本大学病院眼科で、原則として 6 か月に 1 回の蛍光眼底造影を行いながら、2 年以上経過観察できた PPDR のうち、初診時に両眼が軽症と診断された 45 例である。

軽症と診断された時点での年齢は 37~75 (55.9±8.1, 平均値±標準偏差) 歳、全例が 2 型糖尿病で糖尿病罹病期間は 1~30 (10.8±6.4, 平均値±標準偏差) 年、経過観察期間は 2~12 (6 年 10 か月±3 年 6 か月) 年であった。なお、経過中に 25 例が中等症または重症へ進行し、血管閉塞領域に対する光凝固を受けている。

方法は、平均ヘモグロビン A<sub>1c</sub> 値 (HbA<sub>1c</sub> 値) を指標とした血糖コントロールと PRD 発生の有無との関連を Kaplan-Meier 生命表法などで検討した。なお、HbA<sub>1c</sub> 値は原則として 1 か月ごとに内科主治医が測定し、その値を眼科からのアンケート用紙に記入してもらい、眼科で平均値を算出した。有意差の検定は Unpaired t-test, Fisher の直接確率計算法や Logrank 検定を用い、危険率 5% 未満を有意とした。

なお、我々の提唱する細分類の軽症とは、検眼鏡検査では軟性白斑が散在するのみで、蛍光眼底造影でも軟性白斑に一致する充盈欠損以外には、明らかな血管閉塞領域がないもの (図 1 A)、中等症は軟性白斑と、蛍光眼底造影で軟性白斑に一致する充盈欠損以外の部位で明らかな血管閉塞領域があるもの (図 1 B)、重症は軟性白斑と血管閉塞領域が存在し、さらに、静脈の数珠状拡張があるもの (図 1 C) である<sup>2)</sup>。なお、静脈の数珠状拡張は基準写真を設定し、それと同等以上のものとした<sup>2)</sup>。

## III 結 果

### 1. 全経過での PDR 発生

全経過中に PDR が発生した頻度は 45 例中 12 例

(27%) であった。PDR 発生時の年齢は 42~84 (61.3±11.7) 歳、糖尿病罹病期間は 5~25 (16.3±5.6) 年であった。また、軽症の診断から PDR 発生までの期間は最短 2 年 3 か月、最長 14 年 10 か月 (6 年 2 か月±3 年 4 か月) であった。なお、初診時には両眼が軽症であったが、左右眼のいずれかが PDR に進行した時点で「PDR が発生した」として処理した。

### 2. 平均 HbA<sub>1c</sub> 値と PDR 発生の有無

経過中の平均 HbA<sub>1c</sub> 値と PDR 発生の有無との関連を検討した結果を示す。PDR が発生した 12 例の平均 HbA<sub>1c</sub> 値は 9.4±1.3 (平均値±標準偏差) %、発生しなかった 33 例では 7.6±1.4% であり、前者で有意に高値であった (Unpaired t-test, p<0.0004, 表 1)。

### 3. 平均 HbA<sub>1c</sub> 値と PDR 発生率

平均 HbA<sub>1c</sub> 値 8.6% 以上と 8.6% 未満で PDR 発生率に有意差があった。PDR 発生は平均 HbA<sub>1c</sub> 値 8.6% 以上の 21 例では 10 例 (48%)、8.6% 未満の 24 例では 2 例 (8%) であり、前者で有意に PDR 発生は高率であった (Fisher の直接確率計算法, p<0.004, 表 2)。

また、平均 HbA<sub>1c</sub> 値が上昇するに伴い、PDR 発生は高率となった。具体的には、平均 HbA<sub>1c</sub> 値 5% 台では 3 例中 0 例 (0%)、6% 台で 12 例中 1 例 (8%)、7% 台で 6 例中 1 例 (17%)、8% 台で 10 例中 1 例 (10%)、9% 台で 7 例中 4 例 (57%)、10% 台で 7 例中 5 例 (71%) であった (図 2)。6% 台と 9% 台および 10% 台、8% 台と 10% 台との間で有意差があった (Fisher の直接確率計算法, p<0.04)。また、Cox の比例ハザードモデルで検討すると、ハザード比は 1.89 であり、平均 HbA<sub>1c</sub> 値が 1% 上昇すると PDR 発生率は約 2 倍になると推定された。

### 4. PDR の累積発生率

Kaplan-Meier 生命表法で推定した PDR の累積発生率は、平均 HbA<sub>1c</sub> 値 8.6% 以上では、2 年目で 5%、5 年目で 28%、10 年目で 60% であった。一方、8.6% 未満では、2 年目で 0%、5 年目で 7%、10 年目で 14% と推定された (図 3)。8.6% 以上と 8.6% 未満で PDR 累積発生率に有意差があった (Logrank 検定, p<0.04)。

## IV 考 按

糖尿病網膜症の発症に有意に関連する全身的因子として、血糖コントロール、糖尿病診断時の年齢、罹病期間、性別、血糖コントロール方法などが報告<sup>4)</sup>されている。一方、糖尿病網膜症の進行に関連する全身的因子に関しては、船津ら<sup>1)</sup>が詳細な検討結果を報告しており、血糖コントロールのみが有意に関連していたと報告している。今回の調査は、すでに PPDR と診断された症例における、PDR への進行を検討するものである。このため、全身的因子として HbA<sub>1c</sub> 値を指標とした血糖コントロールを選択した。

また、我々は PPDR の軽症と中等症の症例における 2

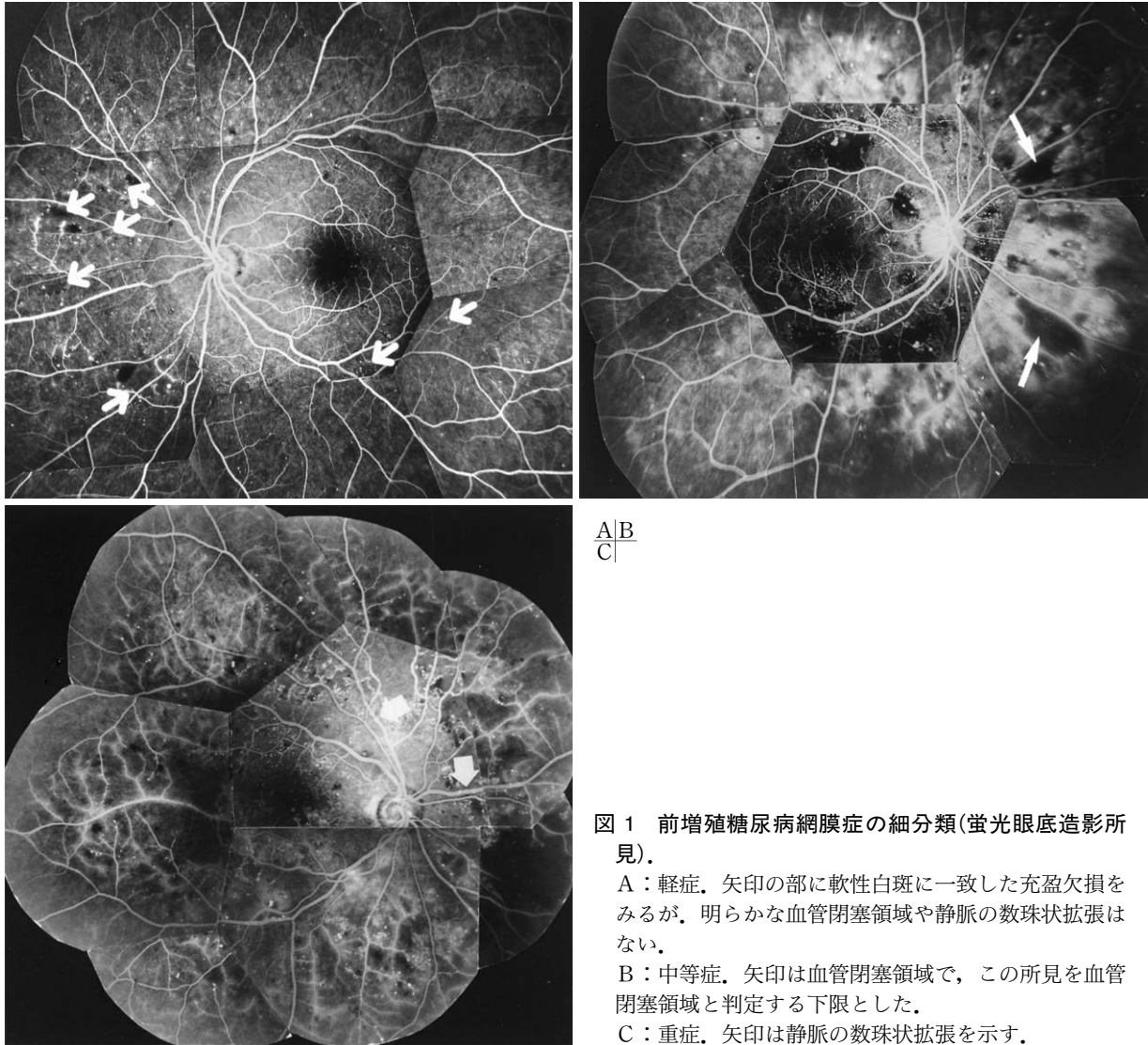


図1 前増殖糖尿病網膜症の細分類(蛍光眼底造影所見)。  
 A：軽症。矢印の部に軟性白斑に一致した充盈欠損をみるが、明らかな血管閉塞領域や静脈の数珠状拡張はない。  
 B：中等症。矢印は血管閉塞領域で、この所見を血管閉塞領域と判定する下限とした。  
 C：重症。矢印は静脈の数珠状拡張を示す。

表1 平均HbA<sub>1c</sub>値と proliferative diabetic retinopathy (PDR) 発生の有無

	PDR 発生(+)	PDR 発生(-)
平均 HbA <sub>1c</sub> 値	9.4±1.3%	7.6±1.4%
p 値	p<0.0004	

HbA<sub>1c</sub>：ヘモグロビン A<sub>1c</sub> 値 平均値±標準偏差

表2 平均HbA<sub>1c</sub>値と PDR 発生率、平均 HbA<sub>1c</sub> 値 8.6%以上と 8.6%未満での比較

平均 HbA <sub>1c</sub> 値	PDR 発生
8.6%以上	10/21 例(48%)
8.6%未満	2/24 例(8%)
p 値	p<0.004

年以上(平均6年3か月)の長期予後を検討し、診断から PDR 発生までの期間は、軽症では平均6年5か月を要したのに対し、中等症では平均2年と短いことを報告<sup>3)</sup>した。今回の調査目的は、2年以上の長期血糖コントロールと PDR 発生の関連を検討することにあるため、進行の遅い軽症を対象とした。

すでに述べたように、平均 HbA<sub>1c</sub> 値 8.6%以上と 8.6%未満で、PDR の発生率や Kaplan-Meier 生命表法で推定した PDR 累積発生率に顕著な差があった。具体的には、PDR 発生は全体では 27%であったが、平均 HbA<sub>1c</sub> 値 8.6%以上では約半数、8.6%未満では 10%未

満であった。また、PDR の累積発生率も、8.6%以上では、2年目では 10%未満であるが、5年目で約 30%、10年目では 60%と半数以上となった。一方、8.6%未満では、2年目で 0%、5年目で 10%未満、10年目でも 20%未満と著しく低率であった。

検索し得た範囲では、PPDR から PDR への進行と長期の血糖コントロールとの関連を検討した報告は見当たらない。以下は、網膜症がないか単純網膜症の症例を対象とした報告に関する考按である。

本邦の眼科領域からの報告には、船津ら<sup>5)</sup>の福田分類の病期変化との関連を検討した報告がある。船津らは糖

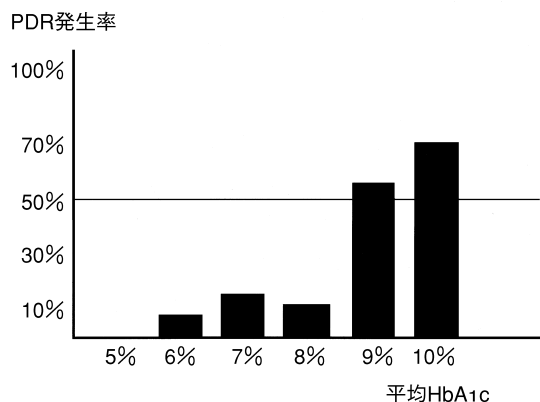


図 2 平均ヘモグロビン A<sub>1c</sub>(HbA<sub>1c</sub>)値と proliferative diabetic retinopathy (PDR) 発生率。HbA<sub>1c</sub>値 1%ごとの比較。

尿病網膜症の病期変化には HbA<sub>1c</sub>値の平均値が関連性が高く、平均 HbA<sub>1c</sub>値 9.53%を境に、それ以上では網膜症の悪化傾向がみられたと報告している。HbA<sub>1</sub>と HbA<sub>1c</sub>を単純に比較するのは問題があるが、健常者の平均値が HbA<sub>1</sub>で 6.9±0.7%、HbA<sub>1c</sub>で 4.3±0.6%と報告<sup>6)</sup>されていることから、船津らが報告した HbA<sub>1</sub>値で 9.53%は HbA<sub>1c</sub>値では 7.0%前後と推定される。

一方、我が国の内科領域からの代表的な報告には、2型糖尿病における網膜症を含む合併症の発症、進行を prospective に調査した Kumamoto Study<sup>7,8)</sup>がある。Kumamoto Study の結果では、網膜症の発生・進行が確実に阻止できる HbA<sub>1c</sub>値は 6.5%以下と非常に低い値が示されている。しかし、網膜症が悪化した群の HbA<sub>1c</sub>の実測値は 8.1±0.3%<sup>7)</sup>、9.3±1.1%<sup>8)</sup>と記載されている。

すでに述べたように、船津ら<sup>9)</sup>の報告、Kumamoto Study<sup>7,8)</sup>ともに対象は網膜症がないか単純網膜症である。また、船津らの報告では福田分類の病期変化で、Kumamoto Study では modified ETDRS grading of diabetic retinopathy における 2段階以上の変化で網膜症の悪化を判定している。一方、今回の検討における対象は PPDR の軽症であり、PDR への進行の有無で判定している。したがって、今回得られた HbA<sub>1c</sub>8.6%という値の妥当性を検討するのは困難であるが、Kumamoto Study の網膜症が悪化した群の HbA<sub>1c</sub>値を参考にすることが許されれば、今回の HbA<sub>1c</sub>8.6%という値は比較的妥当な結果と思われる。

以上、PPDR 軽症の症例を対象に、長期間の血糖コントロールと PDR 発生との関連を検討した結果を報告した。今回の検討では、PDR を発生した症例の平均 HbA<sub>1c</sub>値は有意に高値であり、HbA<sub>1c</sub>値 8.6%を境に PDR 発生に顕著な差があった。

したがって、PPDR 軽症では、平均 HbA<sub>1c</sub>値が 8.6%以上になると、PDR 発生が非常に高率になることを、全身的管理を担当している内科医に理解してもらう必要

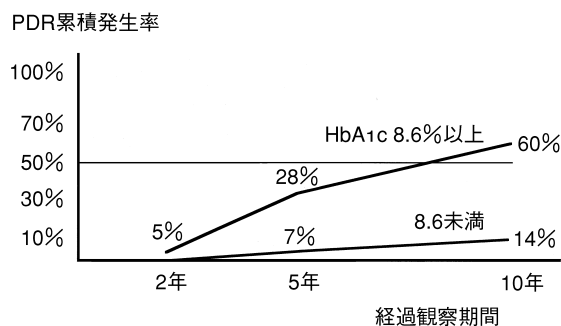


図 3 PDR の累積発生率。HbA<sub>1c</sub>値 8.6%以上と 8.6%未満での比較。

があると思われる。また、HbA<sub>1c</sub>値が 8.6%以上を持続する症例では、蛍光眼底造影をより頻回に行うなど、眼科的管理をより厳重に行うべきと考える。

なお、今回は軽症から中等症または重症へ進行した症例における血糖コントロールの影響は検討していない。今後はさらに症例を増やして、この点も検討していきたいと考えている。

稿を終えるに当たり、調査にご協力いただいた日本大学医学部第 3 内科学教室、一ツ橋診療所はじめ、内科主治医の諸先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 船津英陽, 堀 貞夫, 大橋靖雄, 石垣智子: 糖尿病網膜症の発症および悪化の危険因子. 日眼会誌 97: 939-946, 1993.
- 2) Sato Y, Kamata A, Matsui M: Subclassification of pre-proliferative diabetic retinopathy. Jpn J Ophthalmol 37: 490-498, 1993.
- 3) 佐藤幸裕, 李 才源: 前増殖糖尿病網膜症の細分類と長期経過. 日眼会誌印刷中.
- 4) 船津英陽, 山下英俊: 糖尿病網膜症の発生と進展に關与する因子 1. 全身的因子. 堀 貞夫(編): 眼科 MOOK No. 46. 糖尿病と眼科診療. 金原出版, 東京, 17-33, 1991.
- 5) 船津英陽, 北野滋彦, 萩原葉子, 溝渕京子, 堀 貞夫, 宮川高一: 糖尿病網膜症と臨床因子特に HbA<sub>1c</sub> 値との相関. 臨眼 41: 1121-1125, 1987.
- 6) 老靱忠正: ヘモグロビン A<sub>1</sub>. 日本臨床 1990 年増刊 糖尿病: 315-322, 1990.
- 7) 大久保康生, 岸川秀樹, 浦 幸子, 宮村信博, 宮田 高 雄, 榊田典治, 他: 厳格な血糖制御による網膜症の primary prevention, secondary intervention-5 年間の prospective study より一. 糖尿病性合併症 7: 62-69, 1994.
- 8) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-depebdent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-years study. Diabetis Res Clin Pract 28: 103-117, 1995.