

小児 2 型糖尿病の全身因子と網膜症発症

李 才源¹⁾, 佐藤 幸裕²⁾, 浦上 達彦³⁾¹⁾日本大学医学部眼科, ²⁾東邦大学医療センター佐倉病院眼科, ³⁾日本大学医学部小児科

要 約

目 的：小児 2 型糖尿病における全身因子と糖尿病網膜症発症について検討した。

対象と方法：小児 2 型糖尿病患者 36 例(男性 11 例, 女性 25 例)について, 網膜症発症と全身因子(性別, 糖尿病診断時期, 経過中の平均 HbA_{1c})の関係を生存分析で検討した。

結 果：平均 7 年 11 か月の経過観察期間中, 36 例中 10 例(28%)に網膜症が発症した。網膜症発症は全例女性であった。網膜症の発症には平均 HbA_{1c}のみが有意に影響していた($p=0.004$, ハザード比 1.71)。HbA_{1c} 8.0% 未満の症例における網膜症の累積発症率は, 5 年,

10 年では 0%, 15 年経過しても 5% であった。一方, HbA_{1c} 8.0% 以上の症例では, 5 年で 44%, 10 年, 15 年では 56% と高率であった。

結 論：HbA_{1c} 8.0% 以上で女性の症例では高率に網膜症を発症する可能性があるため, より厳重な血糖コントロールと眼科的管理が必要と考えた。(日眼会誌 111 : 397–400, 2007)

キーワード：小児 2 型糖尿病, 糖尿病網膜症, 全身因子, 血糖コントロール

Relationship between Retinopathy Development and Systemic Factors in Type 2 Childhood Diabetes

Zeon Lee¹⁾, Yukihiro Sato²⁾ and Tatsuhiko Urakami³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, Toho University Sakura Medical Center³⁾Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine

Abstract

Purpose : To clarify the relationship between systemic factors and the development of retinopathy in patients with type 2 childhood diabetes.

Subjects and methods : We evaluated the relationship between retinopathy incidence and systemic factors (i. e., sex, age at diagnosis, and mean HbA_{1c}) in 36 patients (11 boys and 25 girls).

Results : Ten of the 36 cases (28%) developed retinopathy during a mean observation period of 7 years and 11 months. Retinopathy was found only in female patients. The mean HbA_{1c} value correlated significantly with the onset of retinopathy. The incidence of retinopathy in the patients with mean HbA_{1c} values less than 8.0% was 0% at 5 and 10 years, and 5% at 15 years. On the other hand, the

incidence of retinopathy in the patients with mean HbA_{1c} values of 8.0% or more was 44% at 5 years, and 56% at 10 and 15 years after the diagnosis of diabetes.

Conclusion : As female patients with mean HbA_{1c} values of 8.0% or more have a high risk of developing retinopathy, strict blood glucose control and frequent ophthalmologic examinations are necessary.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 397–400, 2007)

Key words : Type 2 childhood diabetes, Diabetic retinopathy, Systemic factors, Blood glucose control

別刷請求先：101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13 駿河台日本大学病院眼科 李 才源

(平成 18 年 7 月 24 日受付, 平成 18 年 11 月 1 日改訂受理) E-mail : director@eyedoctors.jp

Reprint requests to : Zeon Lee, M. D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine. 1-8-13 Kanda Surugadai, Chiyoda-Ku, Tokyo 101-8309, Japan

(Received July 24, 2006 and accepted in revised form November 1, 2006)

I 緒 言

以前に我々は、小児1型糖尿病における全身因子と網膜症発症について検討し、思春期発症で平均HbA_{1c}値が8.0%以上の症例では高率に網膜症を発症する可能性があることを報告した¹⁾。しかし、小児2型糖尿病に関しては同様な検討を行っておらず、多様な全身因子と小児2型糖尿病における網膜症発症の関連について詳細に検討した報告は少ない²⁾³⁾。

このような背景から、小児2型糖尿病における全身因子と網膜症発症との関連を明らかにし、具体的な全身管理の目標を設定するべく検討を行った。研究はretrospectiveに行った。

II 対象と方法

対象は駿河台日本大学病院眼科と小児科において管理中の小児2型糖尿病患者36例である。男性11例、女性25例、糖尿病と診断された年齢は10～15歳(平均12.8歳)、眼科初診時の年齢は10～21歳(平均14.2歳)、経過観察期間は6～292か月(平均7年11か月)である。全例において眼科初診時に網膜症は認めなかった。

方法として、原則的に6か月に1度の眼底検査を行い、検眼鏡的に片眼でも単純網膜症が確認された時点をエンドポイントとした。網膜症を発症していない症例で、途中で経過観察を終了したものや、現在経過観察中のものは打ち切り症例とした。

統計処理は、Coxの比例ハザードモデルとKaplan-Meier法を併用した。変数選択は、ステップワイズ変数増加法を用いた。以前に行った小児1型糖尿病の報告¹⁾では、性別、発症様式、糖尿病診断時期、平均HbA_{1c}値の4項目について検討した。今回は小児2型糖尿病を対象としたため、発症様式は全例学校検尿であり検討項目から除外し、性別、糖尿病診断時期と経過中の平均HbA_{1c}値の3項目を検討した。糖尿病診断時期については、年齢そのものを共変量として扱うのではなく、一般に小児糖尿病における全身合併症と関連が指摘される^{1)4)～6)}思春期以前の発症であるか、思春期発症であるかの2群に分けて検討した。思春期の時期は男女に差があり、年齢についても諸説があるが⁴⁾⁷⁾、今回の検討では男性12歳、女性11歳とした。また、血糖コントロールの指標として、原則的に1か月に1回HbA_{1c}値を測定し、経過観察中の平均値を求めた。エンドポイントに達した症例、すなわち、網膜症を発症した症例は、その時点までの平均を求めた。また、前回の検討¹⁾同様、HbA_{1c}を8.0%未満(血糖コントロール良好群)と8.0%以上(血糖コントロール不良群)に分けても検討を行った。なお、生存分析ではエンドポイントまでを生存期間として取り扱う性質上、罹病期間は対象(共変量)から除外した。有意水準は5%未満とした。

III 結 果

1. 全経過中の網膜症発症率

全経過中の網膜症発症は36例中10例(28%)に認められた。網膜症の発症は男性0例(0%)、女性10例(40%)で女性に多い結果であった($p=0.02$, Fisher's exact test)。

2. HbA_{1c} 8.0% 未満と8.0% 以上での比較

経過中の平均HbA_{1c} 8.0%以上の症例は男性1例(10%)、女性10例(40%)であり、女性に平均HbA_{1c} 8.0%以上の症例が多い結果であった($p=0.04$, Fisher's exact test)。平均HbA_{1c}値を8.0%未満と8.0%以上の2群に分け、Kaplan-Meier法で生存関数を求めると、HbA_{1c} 8.0%以上のものは8.0%未満に比べ、網膜症発症までの期間が有意に短い結果であった(図1, $p=0.01$, log-rank 検定)。

3. 平均HbA_{1c}値と網膜症発症率の関係

生存分析で得られた累積生存率から、網膜症の累積発症率(1-網膜症非発症率)を求めると、平均HbA_{1c} 8.0%未満の症例における網膜症の累積発症率は、糖尿病と診断されてから5年目、10年目では0%、15年経過しても5%であった。一方、平均HbA_{1c} 8.0%以上の症例では、5年目で44%、10年目、15年目では56%と明らかに高率であった(図2)。

4. その他の全身因子を含めた検討

さらに、網膜症の発症と糖尿病診断時期との関連について調べるために、糖尿病診断時期(思春期以前の発症か、思春期発症か)と、平均HbA_{1c}値を共変量として、Coxの比例ハザードモデルを用いて解析した(36眼中、思春期前発症は7眼に対し思春期発症は29眼であった)。その結果、網膜症の発症には平均HbA_{1c}値のみが有意に影響している結果であった($p=0.004$, ハザード比1.71)。すなわち、平均HbA_{1c}値が1%上昇すると網膜症発症のリスクは1.71倍上昇すると推測された。なお、性別については、男性の網膜症発症がなかったため、モデルに含めて検討できなかった。

IV 考 按

今回、小児2型糖尿病における網膜症発症に関連する因子として、性別、糖尿病診断時期、平均HbA_{1c}について検討した。我々は、以前に小児1型糖尿病の網膜症発症に関して報告しているが¹⁾、今回もほぼ同様の手順で検討しているため、間接的に小児1型糖尿病と小児2型糖尿病の特徴が比較できると考えている。ただし、以下の条件に注意をする必要があると思われる。①小児2型糖尿病の患者は、小児1型糖尿病の患者に比べ、一般にコンプライアンスが不良と考えられること²⁾³⁾。②小児1型糖尿病では発症様式についても検討しているが、小児2型糖尿病はほとんどが学校検尿による発見である

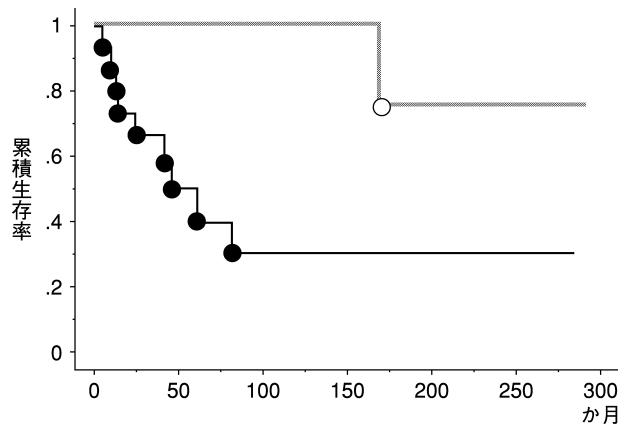


図 1 HbA_{1c}を 8.0% 未満と 8.0% 以上の 2 群に分け、Kaplan-Meier 法で生存関数を求めた。
○は HbA_{1c}値が 8.0% 未満，●は 8.0% 以上を示している。HbA_{1c} 8.0% 以上のものは 8.0% 未満に比べ、網膜症発症までの期間が有意に短い結果であった ($p=0.01$, log-rank 検定)。

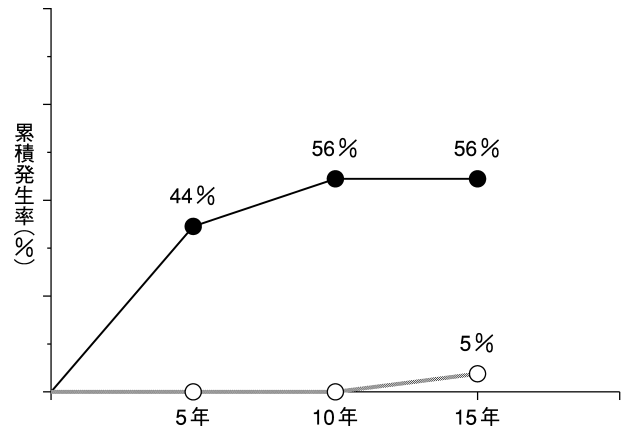


図 2 平均 HbA_{1c}値と網膜症の累積発症率。

○は平均 HbA_{1c}値が 8.0% 未満，●は 8.0% 以上を示している。平均 HbA_{1c} 8.0% 未満の症例では 5 年目、10 年目までは 0%，15 年目で 5% であった。一方、8.0% 以上の症例では、5 年目で 44%，10 年目、15 年目は 56% と高率であった。

ため、今回は検討していないこと。③Cox の比例ハザードモデルを用いるうえで、小児 1 型糖尿病では平均 HbA_{1c} 値を 8.0% 未満と 8.0% 以上に分けて解析したが、今回は平均 HbA_{1c} 値 8.0% 以上の症例におけるハザード比に着目するため連続変量のまま解析したこと、などである。

今回の検討の結果では、小児 2 型糖尿病の網膜症発症は全体の 28% であった。母集団の大きさは異なるものの、小児 1 型糖尿病を検討した際の発症率は 24% であり、ほぼ同等の結果であった。

Kaplan-Meier 法で検討した結果をみると、HbA_{1c} 8.0% 未満の症例では、糖尿病と診断されてから 5 年目、10 年目までは網膜症の累積発症率が 0%，15 年経過しても 5% であった。一方、HbA_{1c} 8.0% 以上の症例では、5 年目で 44%，10 年目、15 年目では 56% と高率であった。高橋ら⁸⁾⁹⁾は小児 1 型糖尿病、船津ら^{10)~12)}は成人の 2 型糖尿病における網膜症の発症・進行の危険因子を検討し、血糖コントロールが特に重要であることを指摘している。1 型と 2 型、小児と成人とそれぞれ違いはあるものの、今回の結果でも平均 HbA_{1c} 値は網膜症発症に対し、統計学的に有意に影響するという結果となった。また、平均 HbA_{1c} 8.0% という数値に関しては、小児 1 型糖尿病の網膜症発症について検討した際、平均 HbA_{1c} 8.0% 前後で網膜症の発症率が大きく異なり、血糖コントロール目標の指標になり得ると述べた¹⁾。今回の結果でも網膜症発症例と非発症例は平均 HbA_{1c} 値 8.0% 前後で大きく分かれていた。HbA_{1c} が 8.0% 未満でも網膜症は発症し、より厳密なコントロールが網膜症発症を防ぐのに有効ではあるが、網膜症発症のターニングポイントは、HbA_{1c} 値 8.0% 前後にある可能性も考えられる。

思春期については、男性と女性では年齢に差異があることが知られており⁴⁾、今回は Kostraba⁷⁾の意見を参考に、男性 12 歳、女性 11 歳とした。思春期以前の発症であるか、思春期発症かについては、今回は明らかな差異はなかった。2 型糖尿病では、1 型糖尿病に比べ診断時期が遅くなる傾向にあるため、思春期発症が多くなることも影響しているかもしれない。今後、症例数を増やして確認していきたいと考えている。

今回の小児 2 型糖尿病における網膜症発症は全例が女性であり、男性では網膜症発症がみられなかった点が特徴的であった。症例数が少ないことが一因である可能性は否定できないが、HbA_{1c} 8.0% 以上の症例は男性 10% に対して女性 40%，網膜症発症においては男性 0% に対して女性 40% であった。すなわち、血糖コントロール不良例、網膜症発症とも明らかに女性に多くなっていた。Yokoyama ら²⁾は、30 歳以下の早期発症型 NIDDM について、増殖糖尿病網膜症を発症した群は、発症しなかった群に対して女性の比率が有意に高かったと述べている。対象は Yokoyama らが 30 歳以下で増殖網膜症、我々は 18 歳以下で単純網膜症と、年齢も病状も異なるため同列に論じることができないが、若年者の 2 型糖尿病では女性により重症患者が多い可能性があると思われる。そこで、小児 2 型糖尿病において女性に網膜症発症が多い理由を考えてみたが、①男女のホルモンバランスの違い。②男女の生活習慣、psychosocial factor の影響の違い。③男女の肥満の違いなどがあげられる。

男女のホルモンバランスの違いに関しては、Amiel ら⁵⁾、Bloch ら⁶⁾は思春期前後で成長ホルモンや性ホルモンの分泌が増加するとしており、女性特有のホルモンバランスが血糖コントロールに影響を与え、網膜症発症

に関連している可能性が推測される。

次に、生活習慣の乱れは、特に思春期年齢の女性に多くみられ¹³⁾¹⁴⁾、男性に比較して女性の方が psychosocial factor すなわち、心理社会的要因の影響を受けやすいことも要因になっている可能性があると思われる。

また、2 型糖尿病においては女性に比較して男性で肥満の症例が多いとされており¹⁵⁾¹⁶⁾、男性の場合は肥満を是正すれば、多くの場合血糖コントロールは改善するが、女性の場合は肥満が解消されてもコントロール不良な症例がみられる¹⁵⁾¹⁶⁾。このような血糖コントロールの困難さも影響している可能性があると思われる。これらのすべての要因が、相互に関連して女性の網膜症発症率が高いのではないかと考えている。

以上、小児 2 型糖尿病における網膜症発症と全身因子との関連を検討した結果を報告した。小児 2 型糖尿病では、HbA_{1c} 値が 8.0% 以上で女性の症例では、高率に網膜症を発症する可能性が示唆された。このような症例に対し、特に注意して経過観察を行うなど、網膜症の早期発見に努める必要があると考えた。

本論文の要旨は第 110 回日本眼科学会総会(2006 年 4 月、大阪)で講演した。

文 献

- 1) 李 才源, 佐藤幸裕, 佐藤わかば, 浦上達彦: 小児 1 型糖尿病の全身的因子と網膜症発症. 眼紀 52 : 150—154, 2001.
- 2) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, et al : Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. Diabetes Care 20 : 844—847, 1997.
- 3) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al : Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. Kidney Int 58 : 302—311, 2000.
- 4) 信田和男, 安藤伸郎: IDDM 発症年齢と網膜症. 眼臨 88 : 440—442, 1994.
- 5) Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV : A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. N Engl J Med 315 : 215—219, 1986.
- 6) Bloch CA, Clemons P, Sperling MA : Puberty decreases insulin sensitivity. J Pediatr 110 : 481—487, 1987.
- 7) Kostraba J : Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complication in IDDM subjects. Diabetes Care 12 : 686—693, 1989.
- 8) 高橋広行, 佐藤幸裕, 松井瑞夫, 浦上達彦: 長期経過を観察できた小児インスリン依存型糖尿病の眼底所見. 眼紀 46 : 53—57, 1995.
- 9) 高橋広行, 佐藤幸裕, 松井瑞夫, 浦上達彦: 小児インスリン依存型糖尿病の眼底所見と全身的因子. 眼紀 46 : 154—158, 1995.
- 10) 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_{1c} 値との相関. 臨眼 41 : 1121—1125, 1987.
- 11) 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 46 糖尿病と眼科診療. 金原出版, 東京, 17—33, 1991.
- 12) 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.
- 13) 青野繁雄, 雨宮 伸, 五十嵐 裕, 一色 玄, 伊藤善也, 内潟安子, 他: 日本糖尿病学会(編): 小児・思春期糖尿病管理の手びき. 南江堂, 東京, 2001.
- 14) Rodin GM, Daneman D : Eating Disorders and IDDM. Diabetes Care 15 : 1402—1412, 1992.
- 15) 浦上達彦, 似鳥嘉一, 大和田 操: 2 型糖尿病の治療薬: 小児科領域(20 歳前)での使用経験. 小児科診療 66 : 1013—1020, 2003.
- 16) 浦上達彦: 小児 2 型糖尿病の素因と早期介入. 小児科 45 : 1789—1797, 2004.