

(平成元年度 第93回総会)

特別講演 (I)

糖尿病性網膜症の臨床管理法に関する研究 (図14)

福田 雅 俊 (琉球大学医学部眼科学教室)

研究協力者

長瀧 重智, 新里 研二, 根路銘恵二, 内藤 誠, 寒河江 豊, 幸地 賢治
 渡久山洋子, 宮里 章, 金城美恵子, 上原 勝, 新嵩 哲夫, 比嘉 敏明
 友寄 一, 照屋 武, 翁長 春彦, 新垣 均, 長浜 益美, 宮良 長治
 大城かおり, 名嘉 文子, 宮里 稔, 吉武 秀範, 田村 憲平, 鯉渕 浩
 比嘉 武史, 玻座真 功, 座波 郁子, 高良 友子, 安谷屋道子

要 約

糖尿病性網膜症の臨床管理に有用な眼底所見以外の管理指標を選択する目的で、独自の網膜症病期分類とそのスコア化により、網膜症の重症度を数量化し、これと全身、局所の諸因子間の相関を統計学的に検討した。対象は約10年間に琉球大学附属病院の眼科外来を訪れた1,547名の糖尿病患者(内IDDM患者30名)で、経過追跡調査中に網膜症の変動が認められた48例が特に相関検討の対象となった。検討の結果、局所的因子としては硝子体蛍光測定値、全身的因子としてはHbA_{1c}値が、網膜症重症度との間に有意な相関を示したが、腎機能障害をしめすBUNや血中クレアチニンとの間には低い相関しか認められず、脂質代謝との相関も立証されなかった。さらに、BI期網膜症の予後を決定する因子としての血糖コントロールの重要性が確認された。(日眼会誌 93: 873-882, 1989)

キーワード: 糖尿病性網膜症病期分類 (福田分類), 重症度スコア, 硝子体蛍光測定値, HbA_{1c}値

Clinical Management of Diabetic Retinopathy

Masatoshi Fukuda

Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of the Ryukyus

Abstract

Factors to be checked concerning local and systemic condition were studied statistically in order to clarify the methodology for clinical management of diabetic retinopathy. NIDDM (n=1517) and IDDM (n=30) persons participating in baseline and follow-up examinations were included. The vitreous fluorophotometric values were selected for local check factors. Glycosylated hemoglobin was selected for systemic check factors. To determine the retinopathy status at both the baseline and

別刷請求先: 903-01 中頭郡西原町字土原207 琉球大学医学部医学科眼科学教室 福田 雅俊
 (平成元年7月31日受付, 平成元年7月31日受理)

Reprint requests to: Masatoshi Fukuda M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of the Ryukyus

207, Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa, 903-01, Japan

(Received July 31, 1989 and accepted July 31, 1989)

follow-up examinations, all fundus photographs were graded in a masked fashion, using the author's classification scheme (1983) which specified six levels of retinopathy for each eye excepted from the interrupted proliferative retinopathy. Level 0: no retinopathy, Level 1: microaneurysms only (AI), Level 2: microaneurysms and retinal hemorrhages (AII), Level 3: preproliferative retinopathy (soft exudates, increased capillary occlusion and intraretinal microvascular abnormalities) (BI), Level 4: neovascularization elsewhere (BII), Level 5: neovascularization of the disc (BIII), Level 6: vitreous hemorrhages or proliferative tissue (BIV, V). A positive correlation between the progression of retinopathy and glycosylated hemoglobin or vitreous fluorophotometric values were observed. The coefficient of correlation was 0.67 between posterior vitreous fluorophotometric values and levels (scores) of retinopathy. The coefficient of correlation was 0.41 between glycosylated hemoglobin and levels of retinopathy. These data suggest that these two factors can predict the progression of diabetic retinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 873-882, 1989)

Key words: Fukuda's classification, retinopathy status (score), vitreous fluorophotometric values, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c})

I 緒言

悪性糖尿病性網膜症（以下悪性網膜症と略す）の治療には、網膜光凝固療法（以下光凝固と略す）が最も有効であり、更に硝子体病変の進行を予測させる硝子体出血以降の病変が出現してからは、硝子体手術という手術療法が最も有望な治療手段であることは、既に常識化した事実である。他方、各症例に各々適切な全身管理が行なわれているか否かを監視し、併せて失明の危機を予知するために、糖尿病患者は全例、定期的な眼科的検診をうける必要のあることも、臨床医家の一致した意見となってきた。

福田(1986)¹⁾は第39回臨床眼科学会(1985. 9. 15)に於ける特別講演のなかで、これらの眼科的局所療法は、その適応期の極力早期に施行することが、治療成績を向上させ、有害な影響を最小に留める第一の対策であると結論した。本研究は、その適応期の早期発見には、如何なる事象を指標として管理を行うべきかを、独自の網膜症病期分類法を用いて統計学的に検討したもので、局所所見としての硝子体蛍光測定値のほか、全身病態の中にも注目すべき指標があることを確認し得たので報告する。

II 実験方法

1. 対象(図1, 2)

1978年11月1日より1981年3月31日までに琉球大学保健学部附属病院眼科外来を受診した糖尿病患者575名(女性310名)(以上をA期とした)、1981年4月1日より1984年6月30日までに与儀にあった琉球大学医学

部附属病院眼科外来(以下琉大病院と略)を受診した糖尿病患者344名(女性170名)(以上をB期とした)、1984年10月15日(新病院開院日)より1989年2月28日までに西原へ移転した琉大病院を受診した糖尿病患者628名(女性314名)(以上をC期とした)、合計1,547名(女性794名)を対象とした。このうち30名(女性17名)はIDDMで、他はすべてNIDDMであった。年齢は、初診時6歳から78歳まで、平均59.6±7.88歳であった。その初診時網膜症合併率の推移は図1(男)、図2(女)の如くであった。

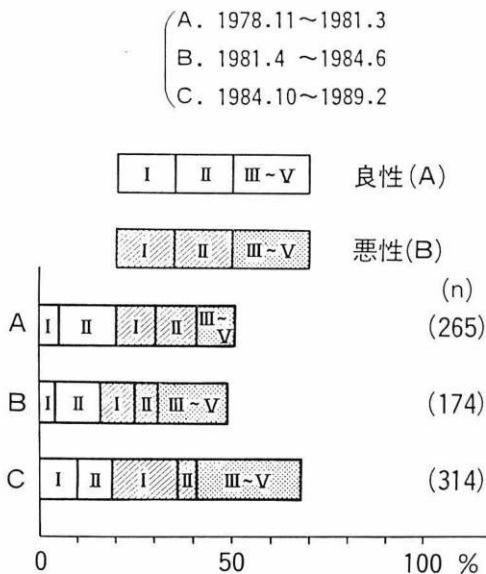


図1 初診時網膜症合併率の推移(男)

- (A. 1978.11~1981.3
- B. 1981.4 ~1984.6
- C. 1984.10~1989.2

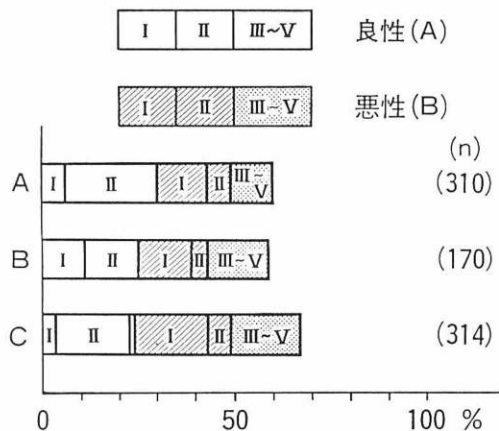


図2 初診時網膜症合併率の推移(女)

これらの対象の大半(1,429名)は、1年以上10年に至る様々な期間、眼底所見の経過を追跡し得たが、その間に眼底所見の変動を認めたものは48例(女性29例)(平均年齢50.31±13.45)であった。眼底所見の変動に比べ、次ぎに述べる各指標の変動は遙かに速やかであるため、各指標と糖尿病性網膜症(以下網膜症と略)との相関検討は、この48例の変動時期を対象とした。そのうち5例(女性4例)はIDDMであった。初診時の眼底所見は網膜症無し14例、良性網膜症9例、悪性網膜症25例で、最終診時の眼底所見は網膜症無し1例、良性網膜症26例、悪性網膜症21例で、この間の経過は悪化35例、改善13例であった(同一症例で、片眼悪化、片眼改善の症例はなかったので、一眼のみの変動でもそれと判定した)。

2. 網膜症重症度の規定

網膜症の重症度を示す標識として福田(1982)^{2)~5)}が提唱した分類に、若干修正を加えた以下の病期分類を採用した。

1) 良性網膜症

A. 単純網膜症

a. 軽症単純網膜症(AI);特有病変(以下略)点状出血

b. 重症単純網膜症(AII);しみ状出血

B. 増殖停止網膜症

a. 軽症増殖停止網膜症(AIII);残留新生血管

b. 重症増殖停止網膜症, (AIV);残留硝子体出血, (AV);残留増殖組織

2) 悪性網膜症

A. 軽症悪性網膜症

a. 増殖前網膜症(BI);網膜内最小血管異常(IRMA),軟性白斑,びまん性網膜浮腫,表在性網膜出血などの活動性病変が幾つか混在するもの

b. 早期増殖網膜症(BII);乳頭に直結しない新生血管(NVE)

B. 重症悪性網膜症

a. 中期増殖網膜症(BIII);乳頭に直結した新生血管(NVD)

b. 晩期増殖網膜症, (BIV);硝子体出血, (BV);増殖組織

3) 合併症

A. 糖尿病性黄斑病変(M)

B. 牽引性網膜剝離(VI)

C. 血管新生緑内障(G)

D. 虚血性視神経症(N)

3. 重症度のスコア

相関係数計算などの統計処理上の必要から、以上の病期に次のスコアを与えた。

1: AI, 2: AII, 3: BI, 4: BII, 5: BIII, 6: BIV, BV (0: 網膜症なし)

また、症例数の少ない場合は、次のスコアで処理した。

1: 良性網膜症(A), 2: 悪性網膜症(B)

4. 方法

上記の規定に基づく網膜症重症度と、下記の諸指標との相関を、統計学的に検討した。

1) 罹病期間

一般個体条件のうち、罹病期間の指標としての価値を採用検討した。その対象は各病期の発症時期の明らかなもののみとした。NIDDM 34例, IDDM 30例であった。同一症例が、観察期間内に数期にわたり進行悪化したものもあったため、全病期の症例数の総計はNIDDM, IDDM いずれも上記の数を超過していた。

2) 局所病態の指標(図3)

硝子体蛍光測定値(vitreous fluorophotometry: VFP)を採用した。測定方法は宮里章他(1987)⁶⁾の報告に準ずるが、本報では後極網膜より3mm前方のVFP値(VP3と略)のほか、網膜から0.5~6.0mmのVFPの平均値(Fluorotron MasterではPVとしてプリントアウトされているのでPVと略)も採用した。

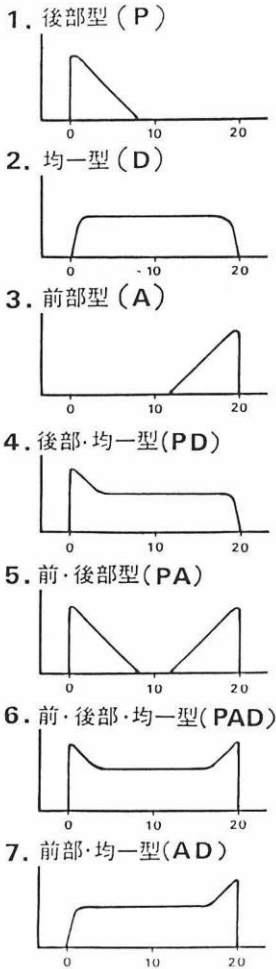


図3 VFP 分布図形分類

また注入1時間後の測定結果として補正プリントアウトされた眼内蛍光濃度分布図を図3の如く7型に分類したが、前部型のごとく明らかな測定上の誤りによるものは除外して、集計検討した。なお、VFP値はすべて対数表示とした。

3) 全身病態の指標

次の三項目につき検討した。

(1) 血糖コントロール

グリコヘモグロビン A_{1c} (HbA $_{1c}$)を指標とし、HPLC法(高速液体クロマト法)にて測定した(正常値5.4~0.7%)。

(2) 腎障害

血中尿素窒素(BUN)は酵素法(ウレアーゼ法)(正常値7~18mg/dl)、血中クレアチニンはFolin-Wu法

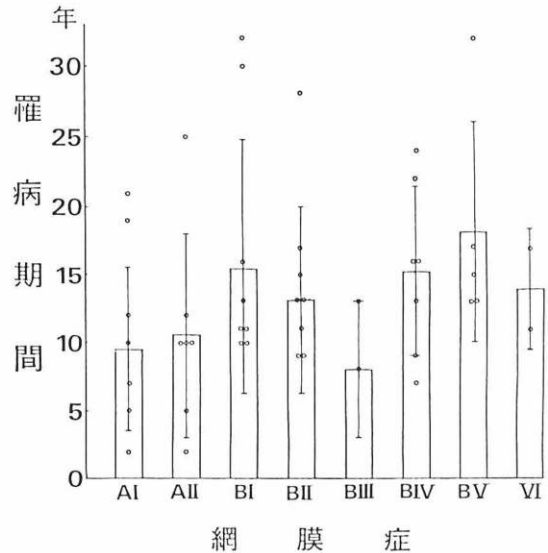


図4 病期別発症時期 (NIDDM)

(正常値0.0~1.7mg/dl)にて測定した。

(3) 脂質代謝

総コレステロールは酵素法(Lieberman法)(正常値130~230mg/dl)、トリグリセライドも酵素法(正常値50~150mg/dl)にて測定した。

III 結果

1. 罹病期間と網膜症重症度(病期分類)との関係

1) NIDDM (図4)

AI期 10.85 ± 7.05 , AII期 10.57 ± 7.25 , BI期 16.62 ± 9.10 , BII期 14.37 ± 6.16 , BIII期 10.5 ± 3.53 , BIV期 15.28 ± 6.26 , BV期 18 ± 8 , VI期 14 ± 4 年といずれも標準偏差が大きく、平均値も隣接病期間の差が少なく、有意差は認められない。

2) IDDM (図5)

AI期 7.09 ± 2.59 , AII期 11.17 ± 4.36 , BI期 13.79 ± 2.91 , BII期 13.67 ± 5.06 , BIII期13, BIV期 13.75 ± 5.07 , BV期 14.14 ± 6.4 , VI期 13.0 ± 2.9 , AV期 18.0 ± 1.0 年とNIDDM同様偏差が大きく、有意差も認められない。

2. VFP値と網膜症重症度との関係

1) VP3 (図6)

重症度スコアとVP3(図6ではVFPと略)との相関は、図6の如く相関係数0.679と高度の直線型相関を示している。

2) PV (図7)

PV 値についても同様に網膜症重症度との相関関係を検討したが、図7の如く前者に類似した直線型の強い順相関を示し、相関係数は0.672となる。

3) 蛍光分布図型のVFP 値

VP3値を対象に各分布図型別にVFP 値と網膜症重症度との関係を比較したが、A, ADは全く無関係の分布を示し、D, PD, PDAも一般に高値で有意差は認め

られず、PおよびPAのみで比較的良好な相関傾向を示す。

4) PV3値の変動と網膜症の経過(図8, 9)

網膜症の経過に従って、同一症例のVFPを半年以内に一回以上反復して測定したのは、8例にすぎな

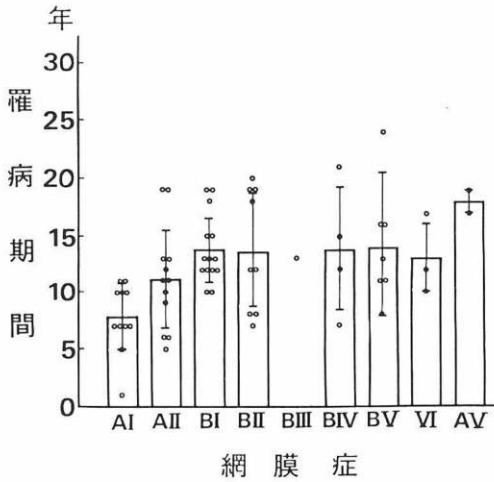


図5 病期別発症時期 (IDD)

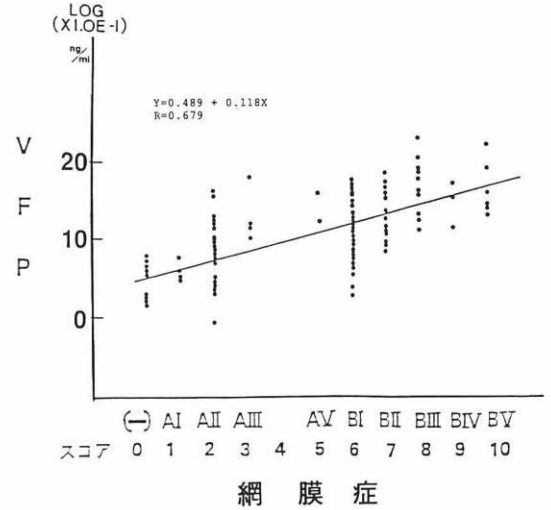


図6 網膜症重症度(スコア)とVP3との関係(VFPはVP3の略)

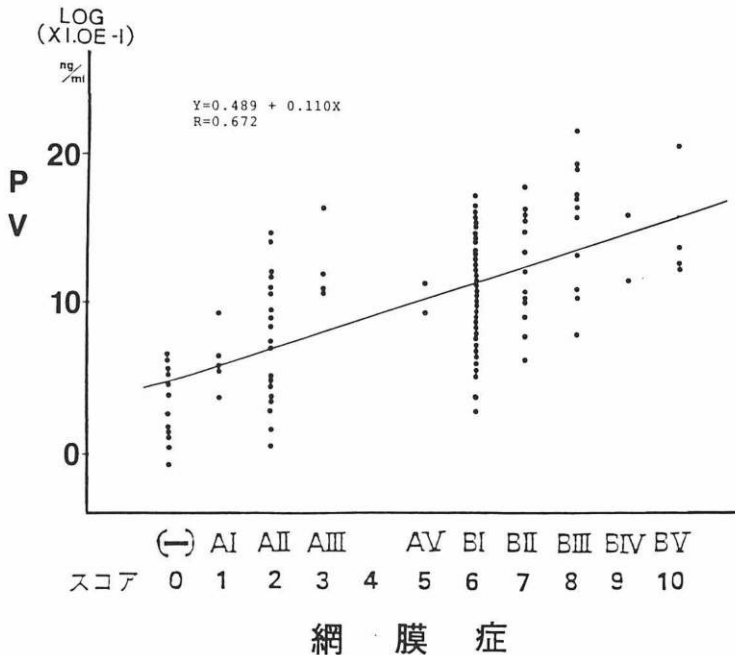


図7 網膜症重症度(スコア)とPVとの関係

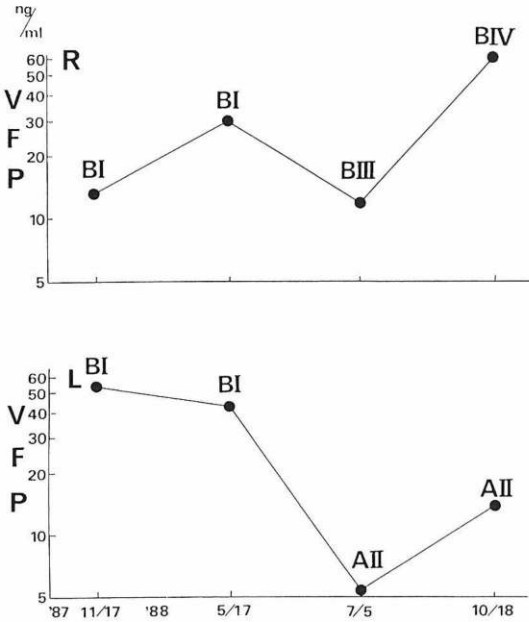


図8 症例5. Y.N. (F) NIDDM, 59歳(1987年11月17日現在)

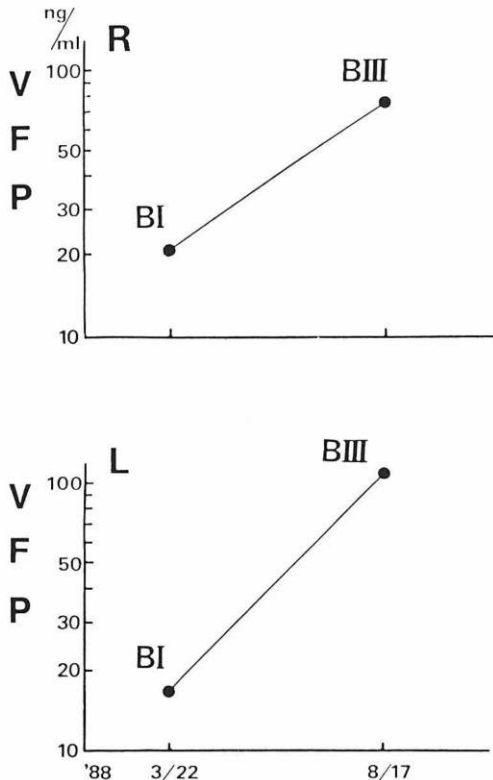


図9 症例7. F.H. (F) IDDM, 29歳(1988年3月22日現在)

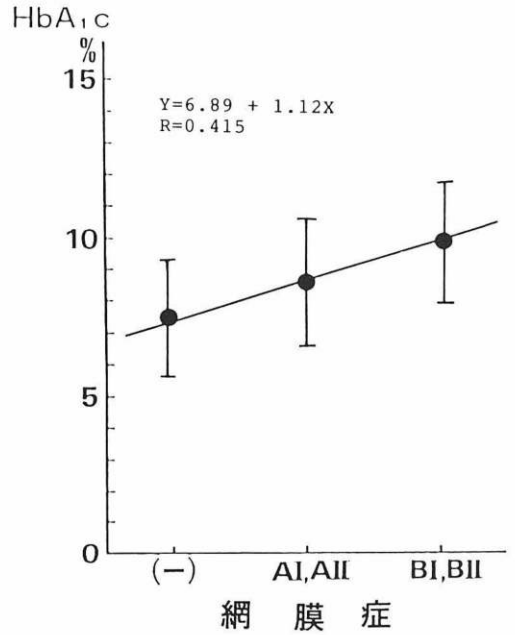


図10 網膜症重症度(スコア)とHbA_{1c}値との関係

かったが、網膜症の悪化に伴ってVP3値の増加を認めたものが6例あった。そのうちの典型例を2例図示する。症例5の右眼(R)は悪化例であるが、同一のBI期にありながら病巣光凝固後もVFP値は上昇傾向にあり、BIII期にはいり汎網膜光凝固後一時低下したが、BIV期にはBI期以上に上昇した。他方同一症例の左眼(L)は改善例でAII期にはいる前から減少傾向にある。症例7は両眼共に悪化例で、5月間隔の2時点のみの測定であるが、病状の悪化と共に明らかに上昇している。このほか2例では、病状の悪化にも拘わらずVFP値の上昇が認められなかったが、白内障の進行による測定誤差と判定された。(図8, 9にVFPとあるのはVP3値である。)

3. 全身病態と網膜症重症度との関係

1) HbA_{1c}値(図10)

重症度スコアとHbA_{1c}値との相関は、相関係数0.01と全く認められなかったが、次の2点で興味ある結果を得た。

(1) 網膜症なし(0)から良性網膜症(A)及び悪性網膜症(B)への移行

0からAへの進行を認めた8例では、0のHbA_{1c}値7.84±2.33%, AのHbA_{1c}値8.24±2.61%である。AからBへの進行を認めた12例では、AのHbA_{1c}値8.27±2.57%, BのHbA_{1c}値9.24±2.21%であった。

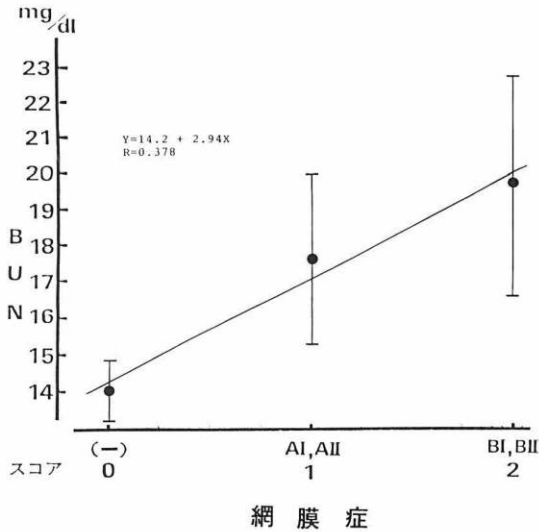


図11 網膜症重症度 (スコア) と BUN 値との関係

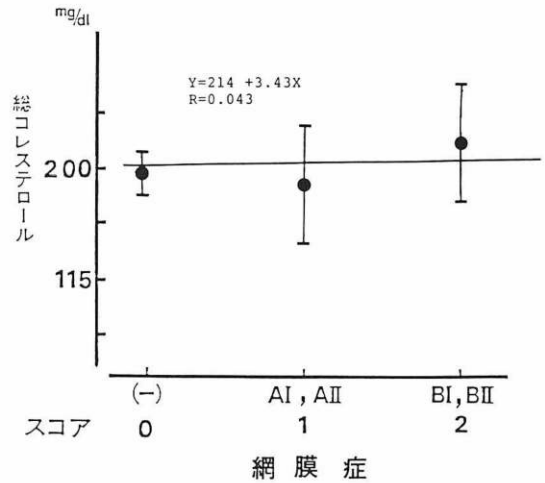


図13 網膜症重症度 (スコア) と総コレステロール量との関係

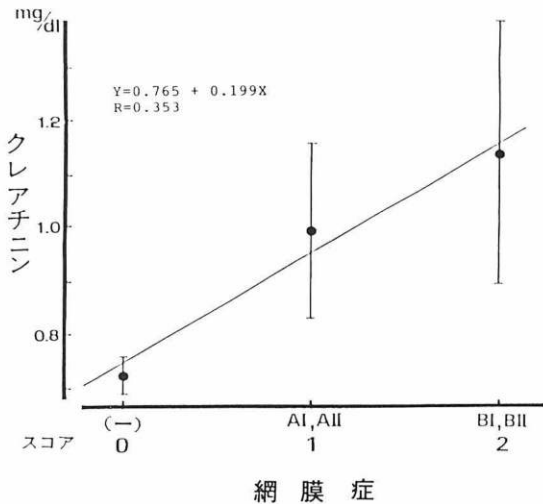


図12 網膜症重症度 (スコア) と血中クレアチニン値との関係

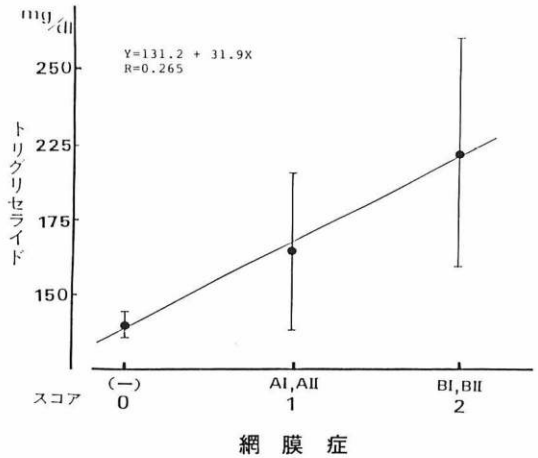


図14 網膜症重症度 (スコア) とトリグリセライド量との関係

0 から B まで進行した症例は 1 例のみで、0 では 7.0, A では 7.6, B では 9.8% の HbA_{1c} 値を示した。

これらの症例に限り、網膜症の重症度スコアと HbA_{1c} 値との相関を検討すると、図10の如く直線型の順相関を示し、相関係数は 0.41 であった。

(2) BI 期網膜症の予後

経過中に BI 期網膜症まで進行し、更に 2 年以上その予後を追跡し得た症例が 11 例あったが、経過良好で AII 期に移行したものの 5 例と、経過不良で BII 期に移行したものの 6 例との間には、BI 発症後の HbA_{1c} 値の

平均値 (2 ~ 4 年の間に 6 ~ 16 回測定) に有意差 (p < 0.05) が認められた。即ち AII となった群の平均値は 7.81 ± 1.25% であったのに対して、BII となった群の平均値は 10.05 ± 2.13% であった。

2) BUN 値 (図11)

0 の BUN 値は 14.0 ± 1.73, A は 16.2 ± 4.87, B は 20.0 ± 6.98 mg/dl (9 例) で、重症度スコアと BUN 値との相関は、図11の如く相関係数 0.37 と弱い直線型順相関を示した。

3) 血中クレアチニン (図12)

0 のクレアチニン値は 0.723 ± 0.108, A は 0.997 ± 0.377, B は 1.14 ± 0.534 mg/dl (8 例) で、重症度スコア

アと血中クレアチニン値との相関は、図12の如く相関係数0.35と弱い直線型順相関を示した。

4) 総コレステロール (図13)

0の総コレステロール量は 212.23 ± 56.46 , Aは 214.56 ± 58.71 , Bは $221.11 \pm 57.63 \text{mg/dl}$ (11例)で、重症度スコアと総コレステロール量との相関は、相関係数0.03と全く認められない。

5) トリグリセライド (図14)

0のトリグリセライド量は 139.5 ± 7.78 , Aは 165.22 ± 68.60 , Bは $197.4 \pm 97.66 \text{mg/dl}$ (9例)で、重症度スコアとトリグリセライド量との相関は、図14の如く相関係数0.26と極めて弱い直線型の順相関を示した。

IV 考 按

1. 実験方法の検討

対象は殆ど全て沖縄県在住の糖尿病患者であったが、本質的に日本本土の糖尿病患者と相違するところは全くない。予想される気候・風土・食生活様式などの相違による影響も少なくとも今日では殆どないといってよい。網膜症の合併率や、その男女差も著者の従来報告⁷⁾と有意差はない。従って、本報の結果を直ちに現在のわが国における糖尿病患者診療に適用することに支障はない。C期で合併率が高いのは、局所療法を希望して紹介される症例が増加したためで、本質的な相違はない。コントロール状態にも本土と差はない。

網膜症の病期分類についての論議はすでに多くの研究者によって行われてきたし、著者も既に幾度か私見^{2)~5)}を発表してきたので、本稿ではこれを差し控えたいが、今回の修正により、著者の新分類は一層使いやすく、多くの使用者が得られるものと期待している。

網膜症重症度のスコア化も、従来から多くの研究者が試みており、最近も幾つかの発表^{9)~10)}があったが、今回採用したスコアも、本稿の如き統計処理には極めて有用であった。著者¹¹⁾は先に本症眼底病変のスコア化を試みたことがあるが、本報のごとく対象が多岐にわたる場合は、今回のスコアの方が遙かに簡便である。重症度スコアも研究目的や対象により使い分けられるべきものであろう。

2. 眼科的管理上の指標に関する検討

眼科的管理の主要目的は、網膜症の変動とりわけ悪化の早期発見にある。それには糖尿病患者全例の定期的眼底検査を頻回反復することが最も確実な手段となる。しかし、糖尿病患者の数は膨大で、専門医の数は

それに比べ充分ではなく、また保健診療上の制限もある。そこで眼底所見に相関して変動し、網膜症の悪化とりわけ悪性網膜症への進行を予知し得る指標を、下記の事象のうちから統計学的に検索した。

1) 一般個体条件

罹病期間の延長により、網膜症の合併率は増加し、悪性網膜症の合併率も上昇することは、可なり以前からよく知られた事実で、いまでも多くの研究者が網膜症と最も相関性の高い一般個体条件にあげている¹²⁾。しかし今回の検討では、網膜症が10年前後で発症、16年前後で悪性化するものが多いという程度の知識は得られても、罹病期間から網膜症の発症や悪性化を予知することは、個体差の大きなことから、不可能であると判定した。NIDDMは発病時期が不明なことが多く、これが偏差を大きくしている原因とも考えられるため、IDDMの症例に限って同様の検討を試みたが、結果は同じであった。なおIDDMに限って言えば、罹病期間よりも年齢の方が、より良い指標となることを著者¹³⁾は先に発表している。

2) 局所病態

眼底所見のほかに網膜症の発症・悪化を予知する指標としては、視力、ERG、色覚などが挙げられているが、今回はVFP値をとりあげた。著者の教室ではこの測定法の臨床応用を志して、特に本症の測定を実施しており、すでに宮里らの報告⁶⁾¹⁴⁾があるが、金城美恵子他(1988)¹⁵⁾は、本報で採用した著者の網膜症病期分類とVF3との相関が高いことを報告している。

本報でも両者の相関は実証されたが、臨床応用にはまだ幾つかの問題点のあることがわかった。即ち、

(1) 網膜前3mmという測定位置について、Fluorotron Masterはたしかにこの部位の測定値をプリントアウトしてくれるが、眼軸長の個体差なども絡んで正確な同位置の測定値とはいえぬ症例も多い。

(2) 1時間後という測定時期について、硝子体中の拡散や硝子体腔外への排出機構も関与して1時間後には、大雑肥にわけても7型にわけられるような分布形態の差が出現する。そのある形態を示すものは、測定値の単純比較は無意味である。

(3) 測定値に影響を与える眼内変化について、白内障の合併・進行、硝子体出血その他の混濁、後部硝子体剝離などの有無による影響も大きい。

(1)に対する解決策としてPVを採用した。今後はこれについて検討を進めたい。7型分類にも明らかな測定過誤によるものも含まれるので、なお検討を要する。

3) 全身病態

(1) 血糖コントロール

著者は網膜症と血糖コントロールとの相関を古くから一貫して主張しつづけてきたものの一人であるが、今日これを疑うものは殆どない。本報では、この血糖コントロール状態を最も忠実に反映する指標としてのHbA_{1c}値と網膜症との相関を検討した。両者の関係を検討した論文は既に多数報告されており、その大半は両者の相関を認めている。最近 Klein R 他(1988)¹⁰⁾は、歴大な対象例と周到な計画により、HbA_{1c}値とその4年後の網膜症の発症・進行率との関係を追跡調査しているが、結果は網膜症の発症にも進行にもHbA_{1c}値との間に強い相関が認められたと述べている。

本報では、まず重症度スコアとHbA_{1c}値との間に全く相関が認められなかった。これは網膜症の経過を抜きにして集計した結果による過誤で、当然の結果と言わねばならない。HbA_{1c}値は精々過去1～2月のコントロール状態を反映して上下するが、網膜症は年余の期間をかけて変動(特に改善には時間を要する)するために生じた過誤である。事実、BI, BII 期に達したものは流石に血糖コントロールに努めるためか、半年も経過すると依然悪性網膜症に留まっているにも拘わらずHbA_{1c}値はAII 期のものより低下しているものが多かった。そこで網膜症の進行が認められた20例について、進行直後(4月以内)のHbA_{1c}値の変動を調査したところ、まずまずの順相関が認められた。さらに2月以内の測定値の明らかなものに限って検討すれば、相関は一層高いものになろう。船津英陽他(1987)¹⁶⁾は、HbA_{1c}値が9.53%を越えると網膜症の悪化傾向がみられると発表しているが、本報のHbA_{1c}値が良性網膜症8.27%、悪性網膜症9.24%という数値もこれに近い。

BI 期網膜症の2年追跡結果は、更に注目すべきものであった。即ち2年後の改善群と、悪化群との2年間のHbA_{1c}値の平均値の間には有意差があり、10%を越えるような不良なコントロール状態では、治療の如何に拘わらず網膜症の悪化は阻止できなかった。なおこれらの症例は、改善、悪化いずれの群からも1例を除き、全例病巣網膜光凝固療法が発症半年以内に実施されていた。

(2) 腎障害

腎症も網膜症と同じ糖尿病性細小血管症であるから、その障害の程度が網膜症の管理指標とならぬものかと、今回はBUN 値と血中クレアチニンとについて

検討したが、弱い相関はあるが、有用な指標とはなり得ぬことがわかった。

(3) 脂質代謝

同じく総コレステロール量とトリグリセライド量とにつき検討したが、これらも有用な指標にはならぬことが明らかとなった。

Kohner EM(1987)¹²⁾は、網膜症のリスクファクターとなる全身的な因子として、血糖コントロール、血圧、脂質代謝の三者の上昇・悪化をあげているが、脂質代謝についてはLDL コレステロールの上昇(特に黄斑症の場合)を指摘している。当大学での脂質代謝の日常検査には、LDL コレステロールが含まれぬため、今回は検討できなかった。

今回の研究より、網膜症の臨床管理には著者の提唱する病期分類が有用であり、これに並行して変動する指標としては、局所のVFP 値、全身のHbA_{1c}値が相関性が高く、網膜症の悪化・進行の予知にも有用であると考えられた。なお、血糖コントロールの良否は、BI 期にたいする光凝固治療の効果をも左右することがわかった。

なお、この研究は昭和58、59年度(課題番号58570741)及び、昭和63、平成元年度(課題番号63570838)の文部省科学研究費補助金の援助を受けたものである。

文 献

- 1) 福田雅俊：糖尿病性増殖網膜症の予知と治療に関する研究。I. 糖尿病性増殖網膜症の局所療法改善に関する研究。臨眼 40: 575—579, 1986.
- 2) Fukuda M: A new classification of diabetic retinopathy. In Abe H, Hoshi M (ed): Diabetic Microangiopathy. Tokyo, University of Tokyo Press, 39—45, 1983.
- 3) Fukuda M: Clinical arrangement of classification of diabetic retinopathy. Tohoku J Exp Med 141(Suppl): 331—335, 1983.
- 4) 福田雅俊：糖尿病性網膜症の病期分類。小坂樹徳編：糖尿病学 1984, 東京, 診断と治療社, 214—232, 1984.
- 5) 福田雅俊：糖尿病眼科学。東京, 医学書院, 123—127, 1986
- 6) 宮里 章, 上原 勝, 金城美恵子他：糖尿病性網膜症における Vitreous fluoro-photometry の臨床応用に関する研究。第1報。病期および病変の局在別による測定値の変動について。臨眼 41: 779—783, 1987.
- 7) 福田雅俊：糖尿病性網膜症の予後—管理のための基礎調査成績。日眼会誌 76: 184—193, 1972.
- 8) The Kroc Collaborative Study Group: Blood glucose control and the evolution of diabetic

- retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med* 311: 365—372, 1984.
- 9) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Color photography vs fluorescein angiography in the detection of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 105: 1344—1351, 1987.
- 10) Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260: 2864—2871, 1988.
- 11) 福田雅俊, 小室優一: 糖尿病性網膜症眼底病変のスコア化に関する研究. *日眼会誌* 85: 656—667, 1981.
- 12) Kohner EM: Microangiopathy: Diabetic retinopathy. In Crabbe MJC (ed): *Diabetic Complications—Scientific and Clinical Aspects*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 41—65, 1987.
- 13) Fukuda M, Kameyama K: Diabetic retinopathy with insulin-dependent diabetes mellitus in Japan. In Sakamoto N, Min HK, Baba S (ed): *Current Topics in Clinical and Experimental Aspects of Diabetes Mellitus*. Amsterdam, Excerpta Medica, 380—386, 1985.
- 14) 宮里 章: 糖尿病性網膜症における vitreous fluorophotometry の臨床応用に関する研究. 第2報. 黄斑病変の fluorophotometry について. *日眼会誌* 92: 313—317, 1988.
- 15) 金城美恵子, 宮里 章, 宮里 稔他: 糖尿病性網膜症における硝子体蛍光測定 of 臨床応用に関する研究. 第3報. 硝子体蛍光値よりみた糖尿病性網膜症の病期分類. *臨眼* 42: 93—96, 1988.
- 16) 船津英陽, 北野滋彦, 荻原葉子他: 糖尿病性網膜症と臨床因子, 特に HbA_{1c} 値との相関. *臨眼* 41: 1121—1125, 1987.
-