

## 糖尿病網膜症悪化防止のための血糖コントロール

船津 英陽\*, 山下 英俊\*\*, 大橋 靖雄\*\*\*, 石垣 智子\*\*\*

\*東京女子医科大学糖尿病センター眼科, \*\*東京大学医学部眼科学教室, \*\*\*東京大学医学部疫学教室

### 要 約

糖尿病網膜症（以下、網膜症）悪化群（対象群）24眼を対象に、網膜症悪化に対する血糖コントロールの影響について解析した。2年間の経過観察中に網膜症不変であった患者群から、眼科初診時の網膜症所見、性別、内科的治療法、年齢、糖尿病罹病期間を対象群に一致させて選択した23眼を対照群として、ケース・コントロール研究を行った。網膜症悪化群は対照群に比べ網膜症悪化7～10カ月前よりHbA<sub>1</sub>値の急速な低下がみられた。この傾向はインスリン治療群において顕著であった。悪化時点（対象群）あるいは2年間経過観察時点（対照群）とその9～10カ月前のHbA<sub>1</sub>値の差を比較すると、対象群は対照群よりも平均2.46±0.51%低下が大きかった。HbA<sub>1</sub>値低下の網膜症悪化に対する相対危険度（オッズ比）は悪化時点9～10カ月において最高値を示し、その値はHbA<sub>1</sub>値の1、2および3%低下に対し各々1.7、2.8および4.7と推定された。（日眼会誌 95：254—264, 1991）

キーワード：糖尿病性網膜症、網膜症悪化、血糖コントロール、ケース・コントロール研究、相対危険度

## Effect of the Start of Glycemic Control on the Progression of Diabetic Retinopathy

Hideharu Funatsu\*, Hidetoshi Yamashita\*\*, Yasuo Ohashi\*\*\* and Tomoko Ishigaki\*\*\*

\*Department of Diabetic Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College

\*\*Department of Ophthalmology, School of Medicine University of Tokyo

\*\*\*Department of Public Health, School of Medicine University of Tokyo

### Abstract

The effect of the start of glycemic control on retinopathy progression was investigated. The changes of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1</sub>) were compared between the retinopathy progression group (Group 1, 24 eyes) and the non-progression group (Group 2, 23 eyes). The follow-up period was 24 months. The grades of retinopathy, age, duration of diabetes mellitus (DM), sex, and manner of DM control in these subjects were matched between the two groups. They were classified into 9 strata according to the matched systemic factors. In Group 1, HbA<sub>1</sub> value decreased rapidly 6 or 7 months before the retinopathy progression, but did not change in Group 2 during 24 months. The change rate was significantly different between Group 1 and Group 2. The block efficacy for 6~7 months follow-up was also statistically significant between the two groups by analysis of variance (ANDVA). The estimated mean HbA<sub>1</sub> value for the 9~10 month period in Group 1 was 2.46% less than that of Group 2. The higher the HbA<sub>1</sub> value, the higher the relative risk (odds ratio) of retinopathy progression. The relative risk of retinopathy progression of the mean HbA<sub>1</sub> value was highest for the 9~10 month

別刷請求先：162 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学糖尿病センター眼科 船津 英陽

(平成2年9月7日受付, 平成2年9月20日受理)

Reprint requests to: Hideharu Funatsu, M.D. Department of Diabetic Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku 162, Japan

(Received September 7, 1990 and accepted September 20, 1990)

period. The relative risks of 1, 2, and 3% decrease of HbA<sub>1c</sub> for 9~10 months were 1.7, 2.8, and 4.7, respectively. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95:254-264, 1991)

**Key words:** Diabetic retinopathy, Progression of retinopathy, Glycemic control, Case-control study, Relative risk

## I 緒 言

糖尿病網膜症（以下、網膜症）が長期間の血糖コントロール不良により悪化することは広く認められている<sup>1)~8)</sup>。一方、急激な血糖コントロール開始により網膜症がかえって悪化する例も少なくないと報告されている<sup>9)~14)</sup>。しかし、これまでに糖尿病罹病期間の長いものや長期間血糖コントロール不良なものに対しては、網膜症管理について十分注意して血糖コントロールする必要があるといわれているが<sup>15)</sup>、具体的に適切な血糖コントロールの指標については十分な解明はなされていない。そこで今回我々は、2年間の経過観察期間中に網膜症が悪化した症例を眼科外来通院中の患者の中から抽出し、血糖コントロールが網膜症に対し実際に負の要因として働いているのか否かについてケース・コントロール研究を行い、網膜症悪化に対する血糖降下の危険性について検討し、相対危険度の推定も行ったのでここに報告する。

## II 方 法

眼科外来において、2年間の経過観察期間中に網膜症の悪化した24眼を対象群とした。これらの症例においては、毎月血糖コントロールの指標であるHbA<sub>1c</sub>値を測定しており、悪化した時点より2年間retrospectiveにさかのぼって解析した。この悪化群（対象群）に対し、網膜症の変化のなかった不変群23眼を対照群として、すでにデータベース化してあった症例群211例（422眼）から抽出した。各ケースに対し、眼科初診時の網膜症の眼底所見、性別、内科的治療法を一致させた。また、両群間を更に均等するために、|年齢の差|+(糖尿病罹病期間の差)<sup>2</sup>を一種の距離とみなし、この値が30以下の対照群をマッチさせて選択した。ただし、本当に血糖値を低下させることが網膜症を悪化させる要因となっているのか否かを偏りのない状態で検討するために、対象群および対照群ともに血糖コントロール状態については一切の情報なしで、すなわちHbA<sub>1c</sub>値を全く参照しない状態で症例を選択した。そして、対象群どうして上記の距離の近似しているもの

をグループとして、対応する対照群も含め、最終的に1ないし1以上のケースとコントロールからなる9層を作成した。なお、糖尿病網膜症の病期分類には福田分類を用いた。

次に、罹病期間、年齢、性別以上に治療開始時のHbA<sub>1c</sub>値の影響が大きいことが想定されたため、HbA<sub>1c</sub>値をマッチング要因として、新たに対照群を設定し直した。すなわち、初診時眼底所見は網膜症なし、または単純性網膜症（福田分類AIおよびAII）に限り各ケースに対し、内科的治療法は同一でHbA<sub>1c</sub>値（対象群は悪化時点から2年前、対照群は2年間の経過観察開始時点）の近いコントロール（対照）29眼を選択した。解析に当たっては最低1ないし1以上のケースとコントロールからなる6層を作成した。以下この対照群を対照群2、前述の対照群を対照群1と呼ぶ。

### 1. 予備解析

まず、対象群および対照群別に2年間のHbA<sub>1c</sub>の推移を示す層別箱ヒゲ図を作成した（図1~4）。次に、層別化した各層ごとの症例別2年間のHbA<sub>1c</sub>値の変化のグラフを作成した（図5~13）。このグラフは症例ごとの実際のHbA<sub>1c</sub>値の変動を表している。

### 2. 層をブロックとした分散分析

対象群および対照群のHbA<sub>1c</sub>値の変動の違いを調べるために、各層をブロックとした二元配置分散分析（analysis of variance, ANOVA）を施行した。この解析により、層ごとの変動パターンの違い、層に共通した群間差に対する推測が可能となる。時点0とその1カ月前のHbA<sub>1c</sub>の平均値と、各々3~4、6~7、9~10、12~13、18~19および23~24カ月前のHbA<sub>1c</sub>の平均値との差を反応変数とした。更に、インスリン治療を施行している層のみを用いて、同様に二元配置分散分析を行った。計算にはSASのPROC GLM<sup>16)</sup>を用い、F値計算のための平方和としてはType IVを用いた。

### 3. HbA<sub>1c</sub>値の網膜症悪化に対する危険率

網膜症悪化に対するHbA<sub>1c</sub>値低下の相対危険度を推定するために、条件付きロジスティック回帰分析を行った。ある症例の共変量（説明変数）値をxとした

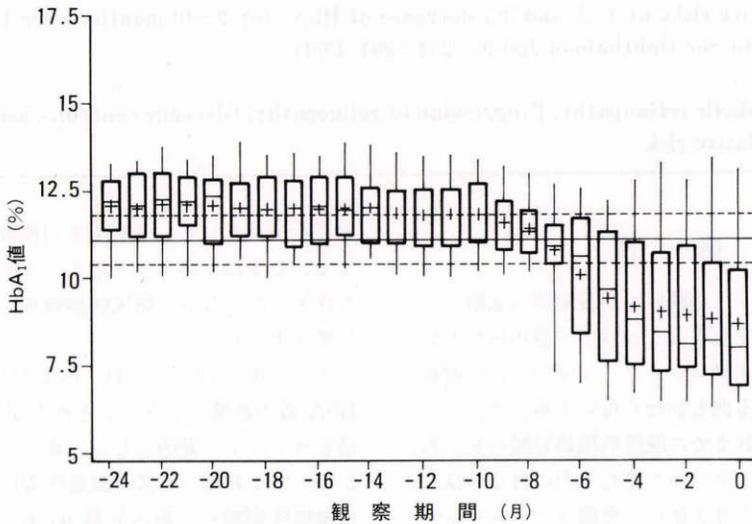


図1 網膜症悪化群(対象群)におけるHbA<sub>1c</sub>値の層別箱ヒゲ図。ブロックを組めなかった2眼を除外した23眼を対象。縦軸にHbA<sub>1c</sub>値(%), 横軸に網膜症が悪化してからさかのぼること2年間の観察期間。時点0は対象群においては悪化時点, 対照群においては2年間の観察終了時時点を示している。グラフの+はHbA<sub>1c</sub>の平均値, 横バーは中央値, 箱の上下のバーは75%点および25%点, 上下のひげはMax およびMin を表す。実線は2年間のHbA<sub>1c</sub>の平均値で11.1%, 点線は全期間にわたる平均値の95%信頼区間を表す。悪化する6~8カ月前においてHbA<sub>1c</sub>値の低下がみられるが, 8カ月以前ではその値はほぼ一定の数値を示している。

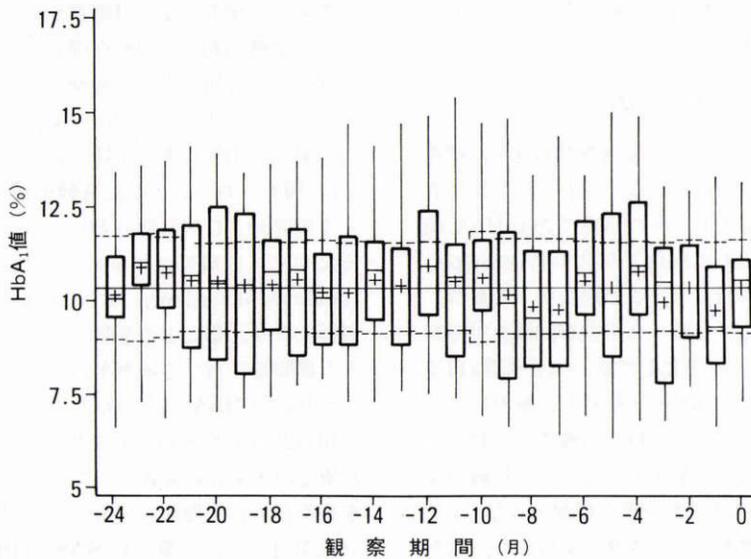


図2 網膜症不変群(対照群)におけるHbA<sub>1c</sub>値の層別箱ヒゲ図(対照群1)。図の縦軸, 横軸, グラフの各々の説明は図1と同様で, HbA<sub>1c</sub>の平均値は10.34%を示している。不変群においては, 2年間の観察期間においてHbA<sub>1c</sub>値の変動幅は大きいものの, 悪化群のような変化はみられない。ただし, 12カ月前では悪化群とHbA<sub>1c</sub>値の値が統計学的に有意差を生じていないが(Welch検定:P値=0.0711), 24カ月前では悪化群に比べ低値を示しており, 統計学的に有意差を生じている(Welch検定:P値=0.0006)。

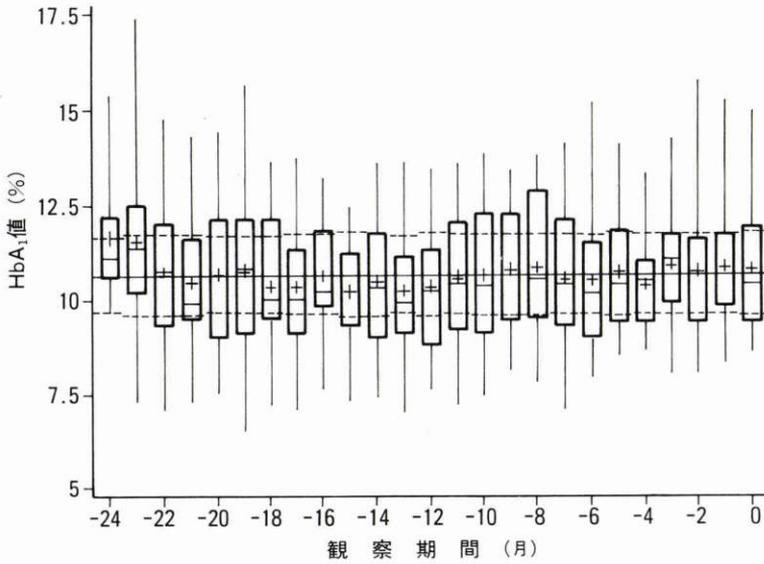


図3 網膜症不変群における  $HbA_{1c}$  値の層別箱ヒゲ図(対照群2). グラフは図2と同様で,  $HbA_{1c}$  の平均値は11.04%を示している. 罹病期間, 年齢や性よりも  $HbA_{1c}$  値による影響が強いと考えられたので, 24カ月前における  $HbA_{1c}$  値が悪化群と不変群において相似のものを抽出し解析. 当然, 24カ月前における  $HbA_{1c}$  値は両群間で同様の分布をしているが, 図2と同様に  $HbA_{1c}$  値の大きな変化はみられなかった.

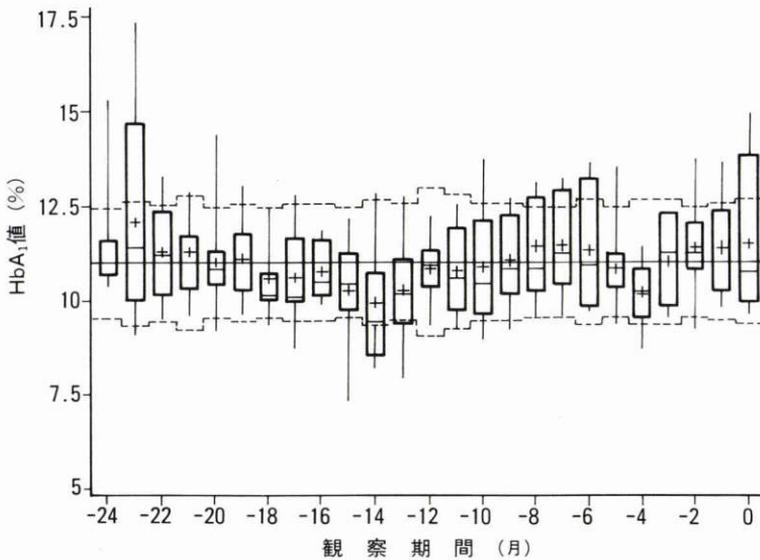


図4 網膜症不変群における  $HbA_{1c}$  値の層別箱ヒゲ図. 図3の中でインスリン治療を受けている症例のみを抽出.  $HbA_{1c}$  の平均値は11.15%.  $HbA_{1c}$  値の変動幅は図2よりも大きい, 傾向は図3と同様.

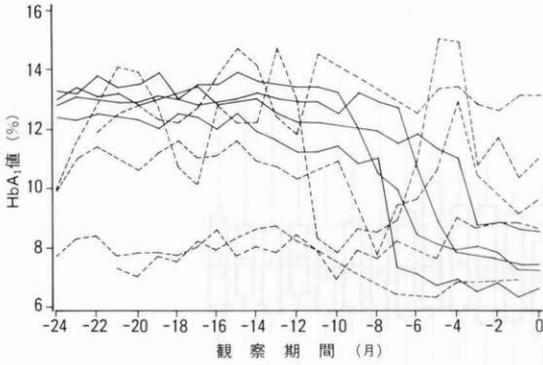


図5 ブロックごとのHbA<sub>1c</sub>値のグラフ(1). インスリン治療, 男性, 罹病期間17~23年, 初診時単純性網膜症. 実線は悪化群, 点線は不変群を示す.

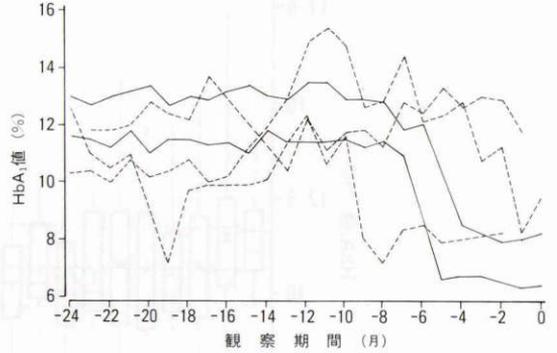


図8 ブロックごとのHbA<sub>1c</sub>値のグラフ(4). インスリン治療, 女性, 罹病期間5~11年, 初診時単純性網膜症. 実線は悪化群, 点線は不変群を示す.

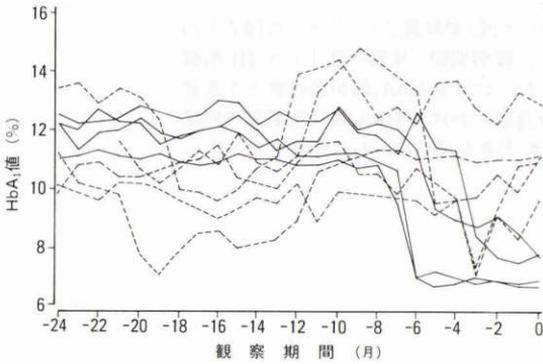


図6 ブロックごとのHbA<sub>1c</sub>値のグラフ(2). インスリン治療, 女性, 罹病期間13~18年, 初診時単純性網膜症. 実線は悪化群, 点線は不変群を示す.

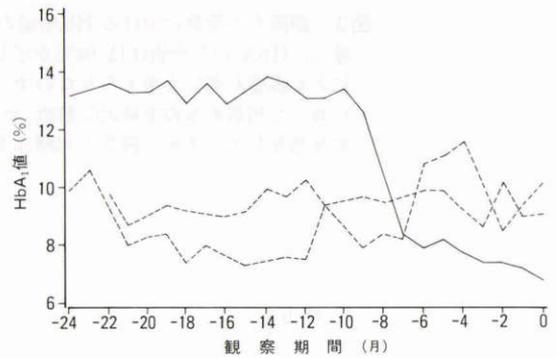


図9 ブロックごとのHbA<sub>1c</sub>値のグラフ(5). インスリン治療, 男性, 罹病期間13~17年, 初診時網膜症(-). 実線は悪化群, 点線は不変群を示す.

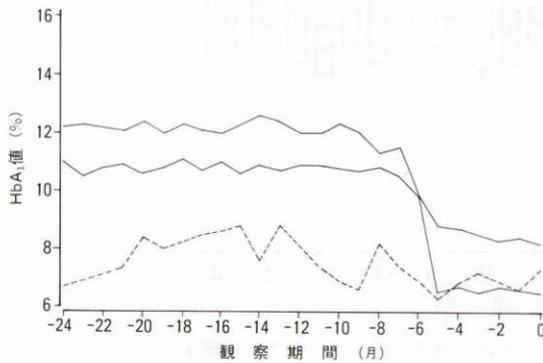


図7 ブロックごとのHbA<sub>1c</sub>値のグラフ(3). インスリン治療, 女性, 罹病期間21~26年, 初診時単純性網膜症. 実線は悪化群, 点線は不変群を示す.

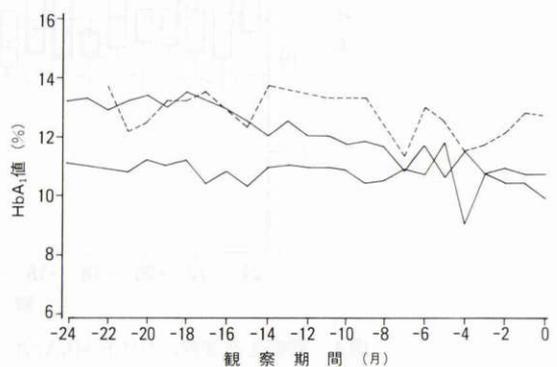


図10 ブロックごとのHbA<sub>1c</sub>値のグラフ(6). 経口剤内服, 男性, 罹病期間8~11年, 初診時単純性網膜症. 実線は悪化群, 点線は不変群を示す.

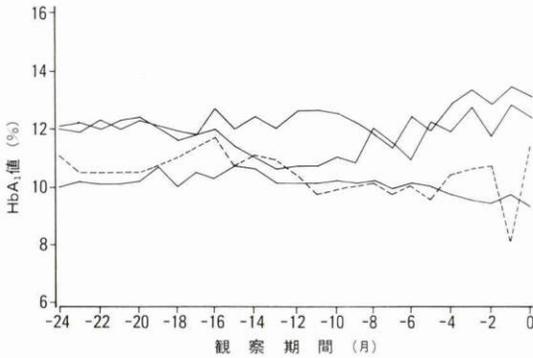


図11 ブロックごとのHbA<sub>1</sub>値のグラフ(7)。食事療法, 男性, 罹病期間8~13年, 初診時単純性網膜症。実線は悪化群, 点線は不変群を示す。

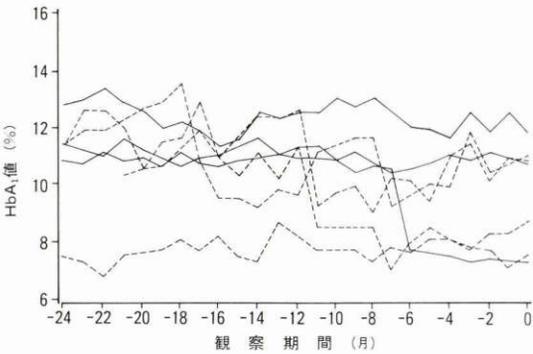


図12 ブロックごとのHbA<sub>1</sub>値のグラフ(8)。経口剤内服, 女性, 罹病期間8~19年, 初診時単純性網膜症。実線は悪化群, 点線は不変群を示す。

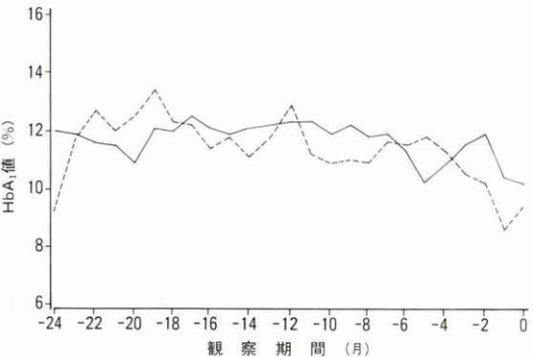


図13 ブロックごとのHbA<sub>1</sub>値のグラフ(9)。食事療法, 男性, 罹病期間13~18年, 初診時単純性網膜症。実線は悪化群, 点線は不変群を示す。

とき, ロジスティックモデルにおいては, この症例にある事象(この場合は網膜症の悪化)が生起する確率を,

$$\exp(\beta'x)/(1+\exp(\beta'x))$$

とモデル化する。ただし,  $\beta$  は各共変量の回帰係数を並べたパラメータベクトルであり, 0と1の2次変数の場合,  $\exp \beta$  がこの変数の有無に対するオッズ比(稀な疾患の場合は相対危険度)に相当する。通常のロジスティック回帰分析は, 上記のモデルの下, コホート研究で得られたデータを解析する手法であり, 条件付きロジスティック回帰分析は, 本研究のようにマッチングを行ったケース・コントロール研究で得られるデータを解析するための手法である<sup>17)</sup>。計算にはSASのPROC PHGLMを用いた<sup>18)</sup>。

### III 結果

1. 予備解析 (HbA<sub>1</sub>値の経時変化) 対象群と対照群選択に用いたデータベースの構成を表1に示す。層別箱ヒゲ図作成の結果(図1~4), 網膜症悪化群のみ網膜症悪化の7, 8カ月前付近より, HbA<sub>1</sub>値の急速な低下がみられ(図1), 対照群においては2年間の観察期間中にHbA<sub>1</sub>値の変動はほとんどみられず, ほぼ一定の数値を示していた(図2~3)。なお, 12カ月前のHbA<sub>1</sub>値の対象群と対照群との差をみるためにWelchの検定を行ったところ, 12カ月前ではやや有意であり(P値=0.0711), 24カ月前では高度に有意(P値=0.0006)であった。一方, マッチングの過程から

表1 対象群(悪化群)と対照群(不変群)の症例構成。対照群はコントロール選択の母集団の中から抽出した。

		対 象	コントロール 選択の母集団
性 別	男 性	11人	85人
	女 性	13人	126人
年 齢	平均±標準偏差	61±7.9	59.4±10.9歳
罹病期間	平均±標準偏差	14±4.4	11.0±6.8年
内科的 治療法	食 事 療 法	5人	90人
	経 口 剤	6人	47人
	インスリン	13人	74人
糖尿病網膜症	0	4人	116人
眼底所見 (福田分類)	A期	20人	50人
	B期	0人	43人

表2 HbA<sub>1</sub> 値の変化と分散分析および相対危険度 (対照群1)

表において、case は網膜症悪化群と不変群の差、block は層別化した9個のブロック内における差を示す。交互作用とは case と block の両者を合わせて比較したものである。相対危険度の数値の下の ( ) 内の値は95%信頼区間を示す。

観察期間 (月)		分散分析					相対危険度		
		F値	Pr>F	差の 推定値	S.E.	差の P値	△1%	△2%	△3%
23-24	CASE	63.49	0.0002	2.21	0.50	0.0002	1.57	2.45	3.84
	BLOCK	4.35	0.0032				(1.13	(1.28	(1.45
	交互作用	6.89	0.0003				-2.10)	-4.70)	-10.20)
18-19	CASE	23.57	0.0001	2.40	0.49	0.0001	1.48	2.18	3.22
	BLOCK	1.91	0.1016				(1.12	(1.26	(1.41
	交互作用	5.60	0.0005				-1.94)	-3.78)	-7.35)
12-13	CASE	15.35	0.0006	2.94	0.34	0.0001	1.49	2.23	3.34
	BLOCK	2.40	0.0440				(1.11	(1.23	(1.56
	交互作用	3.39	0.0105				-2.00)	-4.05)	-14.3)
9-10	CASE	23.14	0.0001	2.46	0.51	0.0001	1.68	2.81	4.72
	BLOCK	3.04	0.0158				(1.16	(1.35	(1.56
	交互作用	2.80	0.0233				-2.43)	-5.88)	-14.3)
6-7	CASE	7.43	0.0114	1.13	0.42	0.0113	1.56	2.44	3.81
	BLOCK	3.78	0.0047				(1.12	(1.25	(1.39
	交互作用	1.50	0.2057				-2.19)	-4.79)	-10.5)
3-4	CASE	0.13	0.7172	-0.11	0.30	0.7172	1.06	1.13	1.20
	BLOCK	1.79	0.1259				(0.63	(0.25	(0.25
	交互作用	1.79	0.1244				-1.79)	-5.71)	-5.71)

表3 HbA<sub>1</sub> 値の変化と分散分析および相対危険度 (対照群1)

表1の対照群の中でインスリン治療しているもののみを抽出し解析。

観察期間 (月)		分散分析					相対危険度		
		F値	Pr>F	差の 推定値	S.E.	差の P値	△1%	△2%	△3%
23-24	CASE	185.60	0.0001	4.78	0.35	0.0001	2.02	4.08	8.25
	BLOCK	1.65	0.2176				(1.11	(0.23	(1.37
	交互作用	1.03	0.4268				-3.68)	-13.50)	-49.80)
18-19	CASE	75.68	0.0001	4.89	0.56	0.0001	2.17	4.69	10.20
	BLOCK	1.32	0.3015				(1.14	(1.29	(1.47
	交互作用	1.14	0.3687				-4.13)	-17.00)	-70.40)
12-13	CASE	35.86	0.0001	4.17	0.70	0.0001	1.99	3.95	7.85
	BLOCK	1.10	0.3860				(1.16	(1.34	(1.54
	交互作用	1.06	0.4030				-3.42)	-11.7)	-40.00)
9-10	CASE	40.62	0.0001	4.33	0.68	0.0001	2.19	4.80	10.50
	BLOCK	0.87	0.5025				(1.04	(1.09	(1.14
	交互作用	1.27	0.3185				-4.60)	-21.10)	-97.20)
6-7	CASE	13.06	0.0020	1.99	0.55	0.0020	1.66	2.75	4.56
	BLOCK	2.36	0.0921				(1.12	(1.26	(1.42
	交互作用	0.68	0.6121				-2.45)	-6.00)	-14.70)
3-4	CASE	0.01	0.9205	-0.04	0.41	0.9205	1.12	1.26	1.42
	BLOCK	1.37	0.2845				(0.63	(0.39	(0.25
	交互作用	2.27	0.1019				-2.01)	-4.05)	-8.15)

表4 HbA<sub>1</sub> 値の変化と分散分析および相対危険度 (対照群2)

観察期間 (月)	分散分析						相対危険度		
		F値	Pr>F	差の 推定値	S.E.	差の P値	△1%	△2%	△3%
23-24	CASE	6.38	0.0157				1.24	1.54	1.90
	BLOCK	2.52	0.0452	1.47	0.58	0.0157	(0.95	(0.91	(0.86
	交互作用	2.90	0.0256				-1.61)	-2.60)	-4.20)
18-19	CASE	17.38	0.0002				1.28	1.64	2.11
	BLOCK	1.95	0.1075	2.50	0.59	0.0002	(1.02	(1.05	(1.07
	交互作用	4.25	0.0035				-1.61)	-2.58)	-4.14)
12-13	CASE	22.73	0.0001				1.28	1.63	2.08
	BLOCK	2.04	0.0965	2.66	0.56	0.0001	(1.01	(1.01	(1.02
	交互作用	5.80	0.0005				-1.62)	-2.62)	-4.24)
9-10	CASE	28.98	0.0001				1.39	1.92	2.67
	BLOCK	5.71	0.0005	2.28	0.42	0.0001	(1.03	(1.07	(1.10
	交互作用	8.16	0.0001				-1.86)	-3.47)	-6.45)
6-7	CASE	6.56	0.0145				1.20	1.43	1.72
	BLOCK	2.39	0.0562	1.13	0.44	0.0145	(0.90	(0.80	(0.72
	交互作用	3.76	0.0073				-1.60)	-2.56)	-4.11)
3-4	CASE	4.38	0.0429				1.22	1.50	1.83
	BLOCK	1.40	0.2451	0.81	0.39	0.0429	(0.84	(0.70	(0.60
	交互作用	2.06	0.0911				-1.79)	-3.20)	-5.71)

表5 HbA<sub>1</sub> 値の変化と分散分析および相対危険度 (対照群2)

表3の対照群の中でインスリン治療しているもののみを抽出し解析.

観察期間 (月)	分散分析						相対危険度		
		F値	Pr>F	差の 推定値	S.E.	差の P値	△1%	△2%	△3%
23-24	CASE	27.86	0.0001				1.60	2.56	4.09
	BLOCK	0.87	0.3629	4.17	0.79	0.0001	(1.00	(1.00	(1.00
	交互作用	0.05	0.8203				-2.56)	-6.53)	-16.70)
18-19	CASE	102.68	0.0001				1.54	2.37	3.65
	BLOCK	0.19	0.6665	6.07	0.60	0.0001	(1.02	(1.03	(1.05
	交互作用	1.54	0.2309				-2.33)	-5.44)	-12.70)
12-13	CASE	72.02	0.0001				1.40	1.96	2.75
	BLOCK	2.50	0.1363	6.79	0.80	0.0001	(0.94	(0.88	(0.83
	交互作用	4.00	0.0654				-2.09)	-4.36)	-9.11)
9-10	CASE	90.71	0.0001				1.69	2.85	4.81
	BLOCK	9.43	0.0069	5.90	0.62	0.0001	(0.98	(0.97	(0.96
	交互作用	8.70	0.0090				-2.89)	-8.23)	-24.0)
6-7	CASE	15.01	0.0012				1.47	1.48	1.80
	BLOCK	2.20	0.1159	3.28	0.85	0.0012	(0.79	(0.74	(0.63
	交互作用	6.60	0.0199				-2.74)	-2.97)	-5.12)
3-4	CASE	21.05	0.0003				1.47	2.16	3.18
	BLOCK	4.21	0.0560	2.35	0.51	0.0003	(0.79	(0.62	(0.49
	交互作用	9.58	0.0066				-2.74)	-7.50)	-20.6)

明らかなように、対照群2の24カ月前の値の分布は対象群とほぼ等しく、対照群1より高めであるが、対照群2においてはHbA<sub>1</sub>値の急激な低下は観察されていない。なお、インスリン治療を受けている症例のみを抽出し、同様に検討したところ、傾向は図3と同様であった(図4)。

各層ごとの症例別HbA<sub>1</sub>値のグラフを作成したところ、特にインスリン治療を施行している対象群で、HbA<sub>1</sub>値の急速な低下が認められた(図5~13)。これらは、対照群1に対するものであるが、対照群2でも同様であった。

## 2. 層をブロックとした分散分析

対照群1、対照群2のいずれにおいても、群間差は有意であり、特に9~10カ月前(対照群1)、9~10カ月~18~19カ月前(対照群2)の群間差が大きかった。対照群1においては全ての9層を用いるとブロックと群の交互作用が大きくなったが(表2)、これは図5~13にみるごとくインスリン使用層で対象群のHbA<sub>1</sub>値低下が大きかったことに対応しており、インスリン使用層のみに限定すると(表3)、交互作用も、ブロック効果も有意ではなく、HbA<sub>1</sub>値低下が対象群で一様に起きていることを示している。対照群2でも結論はほぼ同様であった(表4、5)。

## 3. HbA<sub>1</sub>値の網膜症悪化に対する危険率

時点0とその1カ月前の平均値と、それをさかのぼること各々3~4、6~7、9~10、12~13、18~19および23~24カ月前のHbA<sub>1</sub>値の差の網膜症悪化に対する相対危険度(オッズ比)を、条件付きロジスティック回帰分析を用いて求めた。HbA<sub>1</sub>値がΔ1、Δ2およびΔ3%減少した時の網膜症悪化の相対危険度は、表2~5に示すような結果となった。対照群1、対照群2のいずれにおいても9~10カ月前の相対危険度が大きくなり、更にインスリン治療群に限定すると、推定値が一層大きくなることが確認できた。これは、分散分析の結果と対応するものである。

## IV 考 按

罹病期間や発症時年齢のような避けられない危険因子を除外すると、網膜症の悪化を予防する意味で、血糖値を正常値に近づけることが全身の治療としても最も重要なことであると信じられており、かなり嚴重に血糖コントロールを行っていた症例も以前は少なくなかったようである。平田らはJoslin clinicとの“日米合同糖尿病教育研修会議”の席上で、低血糖を誘発す

るほどの血糖管理や嚴重な血糖正常化は返って網膜症の悪化を招来する可能性が高いと述べたところ、欧米の研究者から多くの反発を受けたということに記載している<sup>11)12)</sup>。しかし、今日ではその欧米において、嚴重な血糖管理の網膜症に対する影響についての検討が数多くなされている。中でもインスリン持続注入療法(CSII)と従来の1~2回/日のインスリン注入療法の比較検討は、嚴重な血糖管理の代表例として盛んに施行されている。それらの報告<sup>15)19)~21)</sup>によると、CSIIによる嚴重な血糖管理によって、短期間に血糖値の正常化がなされるが、その反面網膜症はコントロール開始後3~9カ月間に悪化する例が多く、多くの症例に特に軟性白斑などの虚血性変化や網膜内細小血管異常(IRMA)が出現する<sup>19)~21)</sup>といわれている。一方、その後嚴重な血糖コントロールを継続するとそれらの網膜症の変化は一過性の経過を示し、血糖管理開始後2年目以降になると以前よりも網膜症の状態に改善傾向がみられるといわれている<sup>22)~25)</sup>。しかし、日常診療においてインスリン療法ばかりでなく通常の食事療法や経口剤内服者においても、血糖コントロールしている最中に悪化する例が少なくなく、血糖管理開始時における罹病期間や網膜症の程度にみあった血糖管理の適正な指標の確立が切望されている。一般的には、高血糖状態の持続が網膜症悪化の要因となっているが、もちろん血糖値が正常化している症例の全てに網膜症の悪化が出現しているわけではない。そこで今回、比較的短期間に網膜症の悪化した症例を無作為に抽出し、それらの症例が本当に血糖コントロールを契機に悪化しているのか否かについて、ケース・コントロール研究を行い検討した。この研究において最も重要なことは、まず嚴重な血糖管理が網膜症を悪化させるという既成概念を拭い捨て検討を始めるところにあると考えられる。そうすることによって、嚴重な血糖管理の網膜症に対する真の危険性および影響度が客観的に把握できると考えられる。そこで我々は、今回の解析においてまず2年間の定期的経過観察中に網膜症の悪化した症例を無作為に抽出し、それらの症例と眼科初診時の網膜症の眼底所見、性別、内科的治療法(食事療法、経口剤内服、インスリン療法)が一致し、継続して2年間以上follow-upしており、その間に網膜症が変化していない症例を選択した。ただし、これだけでは十分なマッチングがとれないため、便宜上|年齢の差|+(糖尿病罹病期間の差)<sup>2</sup>を一種の距離とみなし、この値が30以下の症例を選択した(対照群1)。また、内科的

治療法と初期 HbA<sub>1</sub> 値でマッチングをとった対照群 (対照群 2) も用いて解析を補った。

層別箱ヒゲ図に示されるように、対象群においては網膜症の悪化から2年間さかのぼると、網膜症が悪化する7~8カ月前位より HbA<sub>1</sub> 値が低下する傾向にあった。しかし、それ以前の期間 (9~24カ月間) においては、対照群と同様に HbA<sub>1</sub> 値はほぼ一定の値を示していた。二元配置分散分析の結果でも、対象群と対照群の差は6~7カ月前以降 (6~24カ月間) で統計学的に有意となり、網膜症の悪化と HbA<sub>1</sub> 値の低下とは重要な関連性があること、特に9~10カ月前以降ではその傾向が強いことが判明した。従来の報告でも、厳重な血糖コントロールを開始した直後ではなく、3~9カ月以降に網膜症の悪化が起こることが示されており、我々の結果と同様の傾向を示していた。通常、糖尿病罹患後網膜症の発症には5年から15年間位を要し、網膜症の進展も年余の単位で起きていることを考慮すると、例えば血糖がやや高めであっても、全身状態の変化が少ない方が網膜症に対する影響が少ないのも十分理解できる。これらのことより、少なくとも2年間という比較的短期間でみる限りにおいては、HbA<sub>1</sub> 値を下げるよりもその値が一定の方が網膜症の変化が少ない傾向にあるともいえる。

また、実際に HbA<sub>1</sub> 値がある一定期間に低下したときの網膜症悪化に対する相対危険度を求めてみると、表2~5に示されるような結果が得られた。その推定値は9~10カ月が最も高値を示していた。Kleinらは4年間の観察期間においてインスリン非依存性糖尿病患者における網膜症悪化の相対危険度を求めている<sup>26)</sup>が、今回のように HbA<sub>1</sub> 値を連続変量として解析を行った報告はない。Kleinらによると、網膜症悪化の相対危険度は1.3となっており、この数値は我々の結果でいえば、HbA<sub>1</sub> 値が $\Delta$ 1%低下したときの値と近い。CSIIを用いた厳重な血糖管理下においては、血糖コントロール開始後3~9カ月間の間に網膜症の悪化する症例が多いと報告されており、その期間の幅はよりばらつきがあり大きい。一方我々の結果では、9~10カ月間においてその危険性は最も高かった。通常短期間に血糖を下げれば下げるほど網膜症の悪化する危険率は高値となると考えられているが、この結果は従来の報告と異なる。しかし、このことは我々が以前報告した HbA<sub>1</sub> 値の累積効果が7~8カ月間で最も高いという結果<sup>27)</sup>と非常に近似しており、高血糖が続く場合と同様に、血糖値を下げることによる影響も9~10カ月

間という一定期間を要すると考えられる。

今回の解析では内科的治療法別にみると、対象群 (悪化群) の中でインスリン治療患者が最も多く、13例を占めていた。インスリン治療群においても、9~10カ月の時点において網膜症悪化の相対危険度が最も高く、 $\Delta$ 3%においては10.53 (対照群 1)、4.81 (対照群 2) もの高値をとっていた。しかし、症例数が少ないものの、統計学的には極めて有意であり、血糖降下作用のより強いインスリン使用層によりはっきりとした結果が出たものと考えられる。

本論文の要旨は、第94回日本眼科学会総会にて発表した。稿を終えるに当たり増田寛次郎教授の御校閲に深謝致します。

#### 文 献

- 1) West KM, Erdreich LJ, Storber JA: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 29: 501-508, 1980.
- 2) Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, et al: Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma glucose concentration in Pima Indians. *Lancet* ii: 1050-1052, 1980.
- 3) Constable IJ, Knuiman MW, Welborn TA, et al: Assessing the risk of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 97: 53-61, 1984.
- 4) Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102: 520-526, 1984.
- 5) Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102: 527-532, 1984.
- 6) 佐々木陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 他: 長期経過観察からみた糖尿病性網膜症の危険因子, とくに血糖コントロールとの関係について. *糖尿病* 27: 1115-1121, 1984.
- 7) Nathan DM, Singer DE, Godine JE, et al: Retinopathy in older type II diabetics. Association with glucose control. *Diabetes* 35: 797-801, 1986.
- 8) 船津英陽, 北野滋彦, 萩原葉子, 他: 糖尿病性網膜症と臨床因子, 特に HbA<sub>1</sub> 値との相関. *臨眼* 41: 1121-1125, 1987.
- 9) 福田雅俊: 糖尿病の予後を悪くするものとその対策-合併症の問題. A. 網膜症, 山村雄一, 小坂樹徳編, 糖尿病, 東京, 中山書店, 187-196, 1980.

- 10) **Daneman D, Drash AL, Lobes LA, et al:** Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes Care* 4: 360-365, 1981.
- 11) **平田幸正:** 臨床医学の展望. 糖尿病. 日本医事新報 3124: 12-17, 1984.
- 12) **垂井清一郎:** 長期間きわめて治療不全であった糖尿病患者における急速な血糖調節に伴う網膜症の変動・悪化. 糖尿病 27: 743-745, 1984.
- 13) **Hooymans JMM, Ballegooye EV, Schweitzer NMJ, et al:** Worsening of diabetic retinopathy with strict control of blood sugar. *Lancet* ii: 438, 1982.
- 14) **Lawson PM, Champion MC, Canny C, et al:** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) does not prevent progression of preproliferative and proliferative retinopathy. *Br J Ophthalmol* 66: 762-766, 1982.
- 15) **The Steno Study Group:** Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin dependent diabetics with background retinopathy. *Lancet* i: 121-124, 1982.
- 16) **SAS Institute Inc:** SAS/STAT User's Guide, Release 6.03 edition, SAS Institute Inc, Cary, 549-640, 1988.
- 17) **Breslow NE, Day NE, Davis W:** Statistical Methods in Cancer Research. Oxford University Press, 248-280, 1980.
- 18) **SAS Institute Inc:** SUGI Supplemental Library User's Guide, Version 5 edition, SAS Institute Inc, Cary, 437-466, 1986.
- 19) **The Kroc Collaborative Study Group:** Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 311: 365-372, 1984.
- 20) **Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, et al:** Effects of intensified insulin treatment on various lesions of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 100: 644-653, 1985.
- 21) **Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al:** Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 290: 811-815, 1985.
- 22) **Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, et al:** Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 34(Suppl 3): 74-79, 1985.
- 23) **The Kroc Collaborative Study Group:** Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow-up of the Kroc collaborative study. *JAMA* 260: 37-41, 1988.
- 24) **Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al:** Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy. *Br Med J* 293: 1195-1199, 1986.
- 25) **Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, et al:** The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 106: 1242-1246, 1988.
- 26) **Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al:** Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260: 2864-2871, 1988.
- 27) **船津英陽, 山下英俊, 北野滋彦, 他:** 糖尿病性網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性, HbA<sub>1c</sub>値の累積効果. 臨眼 43: 557-560, 1989.