

糖尿病性網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性

—HbA₁ 値の相対危険度および網膜症の非悪化率—

船津 英陽*, 山下 英俊**, 大橋 靖雄***

*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

糖尿病患者211例(422眼)を対象に, 糖尿病性網膜症(以下, 網膜症)の悪化と経時的な血糖コントロール状態との関連性について, Cox 回帰分析(Cox regression)を用い統計学的に解析した。網膜症悪化の相対危険度は平均期間を延長するとともに増加し, 6カ月間平均 HbA₁ 値が1, 2, 3%高値をとる場合には, 相対危険度は各々1.18, 1.39, 1.63であった。同様に平均 HbA₁ 値が1, 2, 3%低値をとる場合は, 各々0.85, 0.72, 0.61であった。HbA₁ 値が対象の平均値9.56%をとった場合の網膜症の平均非悪化率は, 観察開始時より6, 12, 18, 24カ月では各々96.4%, 85.5%, 77.5%, 69.5%となった。回帰モデルに基づく悪化率は, 6カ月では+3%と-3%においては3%の差であるが, 24カ月後にはその差は23%と開いており, HbA₁ 値の累積期間が長期間に及ぶほど網膜症の悪化率に差を生じていた。網膜症悪化に対する血糖コントロールの重要性が具体的数値として示された。(日眼会誌 95:79-85, 1991)

キーワード: 糖尿病性網膜症, Cox 回帰分析, 血糖コントロール, 網膜症悪化の相対危険度, 網膜症悪化率

Relationship between Progression of Diabetic Retinopathy and Blood Glucose Control

Hideharu Funatsu*, Hidetoshi Yamashita** and Yasuo Ohashi***

*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 relationship between the progression of diabetic retinopathy and consecutive blood sugar control measured by HbA₁ levels was statistically analyzed based on 422 eyes of 211 diabetic patients who were followed up 2 years or more. Cox regression (proportional hazard model) with HbA₁ as a time-dependent covariate was applied and the relative risk of HbA₁ vis-à-vis the progression of retinopathy was evaluated. For a given value of HbA₁ at each time point during progression, the average for x preceding months was calculated and the value of x was changed from 1 to 30 to assess the cumulative effect of HbA₁. The cumulative effect of HbA₁ was statistically significant and the absolute value of the coefficient changed little if the periods for calculating the average are equal to or more than 6 months. Relative risks corresponding to the increase of HbA₁ (averaged at 6 months) by 1, 2 and 3% were 1.18, 1.39 and 1.63, respectively. When the HbA₁ level was adjusted to its average

別刷請求先: 162 東京都新宿区河田町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6月15日受付, 平成2年7月7日改訂受理)

Reprint requests to: Hideharu Funatsu, M.D. Department of Diabetic Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(Received June 15, 1990 and accepted in revised form July 7, 1990)

value (9.56%), estimated cumulative progression rates for 6, 12, 18 and 24 follow-up months were 3.6, 14.5, 22.5 and 30.5%, respectively. Difference of cumulative progression rate between a well-controlled group with a low (3% less than the average) HbA_{1c} value and a poorly-controlled group with a high (3% higher than the average) HbA_{1c} value was estimated as 3% (6 follow-up months) and 23% (24 months). (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 79-85, 1991)

Key words: Diabetic retinopathy, Cox regression, Blood glucose control, Relative risk, Progression rate

I 緒 言

糖尿病性網膜症（以下、網膜症）においては、糖尿病罹病期間、糖尿病発症時年齢、血糖コントロール、内科的治療法、全身合併症、肥満などが網膜症悪化の危険因子とされている^{1)~9)}。中でも血糖コントロールは、網膜症の発症および悪化の両者と強く関連しており、体重、血圧などととも全身因子の中で数少ないコントロール可能な危険因子であるとされている^{1)~6)10)}。しかし、実際にどのくらいの期間、どのような血糖コントロール状態が、網膜症を悪化させるかについて経時的かつ定量的に解析した報告は少ない。我々は、前報¹¹⁾において血糖コントロールの網膜症悪化に対する累積効果についてCox回帰分析¹²⁾を用いて解析し、6カ月以上、特に過去7~8カ月間以上のHbA_{1c}値の累積効果が網膜症悪化に最も影響することを報告した。

今回、前報¹¹⁾と同じ対象を用いて、網膜症悪化に対するHbA_{1c}値の相対危険度を求めるとともに、HbA_{1c}値で補正を行なった網膜症非悪化率(100-累積悪化率(%))、網膜症が悪化しないで残っている割合)を推定し、網膜症非悪化率の経時的推移に対するHbA_{1c}値の影響を具体的な数値で求めた。

II 方 法

眼科糖尿病外来で2年間以上(28.3±4.6カ月: mean±SD)経過観察した糖尿病患者の内、HbA_{1c}値、空腹時血糖値を1年間に10回以上測定した211例、422眼を対象とした。その内分けとしては、性別は男性85人、女性126人。糖尿病罹病期間は2~34年(11.0±6.8年)、糖尿病発症時年齢は12~74歳(48.4±12.1歳)、眼科初診時年齢は24~79歳。内科的治療法は食事療法90人、経口剤内服47人、インスリン療法74人であった。

網膜症の病期分類には福田分類¹³⁾を用い、網膜症のないものを0、単純性網膜症であるAI-AVを1、増殖

前網膜症であるBIを1、新生血管のある増殖性網膜症であるBII, BIIIを3、それ以後の増殖性網膜症を4としてコード化した(網膜症の悪化データ処理上表1のようにコード化した)。そして、コードの0から4の方向に向かうものを網膜症の悪化として解析した。ただし、経過観察期間中に薬物やレーザー光凝固などの治療を施行し、網膜症が改善したものについては不変とし、網膜症が悪化したものについては悪化として扱った。

網膜症の悪化に関して影響する可能性のある因子(共変量)としてとりあげたものは、①HbA_{1c}値、②空腹時血糖値、③眼科観察開始時の糖尿病罹病期間、④糖尿病発症時年齢、⑤性別および⑥内科的治療法の6因子である(ただし、眼科観察開始時年齢は③と④の和で求めるので、独立な因子として解析には含まなかった)。内科的治療法は、食事療法、経口剤内服、インスリン療法の3つに分類して解析した。この中で時間の経過により変化する因子は、HbA_{1c}値、空腹時血糖値の2つである。

まず、ある観察期間の平均HbA_{1c}値が、ある基準値より1, 2, 3%高値を示した場合および低値を示した場合の、網膜症悪化に対する相対危険度を求めた。次に、30カ月の観察期間における網膜症悪化の推移をみるために、解析に含めた因子が平均値(⑤、⑥については0, 1のダミー変数の平均値を求めた)をとったときの、網膜症の平均非悪化率曲線を計算した。更に、その曲線をもとにしてHbA_{1c}値以外の因子が平均値をとり、HbA_{1c}値がその基準値より1, 2, 3%高値を示した場合および低値を示した場合の網膜症の非悪化率曲線を求めた。また、HbA_{1c}値が一定としたときの、各内科的治療法別の非悪化率曲線も求めた。

解析方法としては、HbA_{1c}値、空腹時血糖値のような時間の経過によって変化する因子を時間依存性共変量(time dependent covariate)として、Cox回帰分析(Cox regression)¹²⁾を適用した。HbA_{1c}値と空腹時血糖

表1 糖尿病性網膜症の病期分類

網膜症(-)	: 0
A I-A V	: 1
B I	: 2
B II, B III	: 3
B IV, B V, IV	: 4

表2 HbA₁ 値に対するパラメータ値

累積期間 (月数)	パラメータ値	標準誤差 (S.E.)	t 値
1	0.097	0.068	1.43
2	0.109	0.070	1.55
3	0.119	0.072	1.66
4	0.131	0.073	1.80
5	0.137	0.073	1.87
6	0.152	0.074	2.06
7	0.163	0.074	2.20
8	0.164	0.075	2.19
9	0.163	0.075	2.16
10	0.165	0.076	2.18
11	0.166	0.076	2.18
12	0.165	0.077	2.16

値については、対象とする各時点毎にそれをさかのぼる X カ月の平均値を共変量値とした。X としては 0 ~ 30 カ月を考慮した。この解析方法によれば、各因子の網膜症悪化に対する影響を相対危険度という形で評価でき、かつ各因子がある仮想的な値をとった場合の網膜症非悪化率の推移を推定することができる。数理的モデルは次のようになる。

ある時点 t で、共変量値 $x = (x_1, \dots, x_p)$ を有する患者の網膜症が悪化するハザード（瞬間悪化率）を、 $\lambda(t; x)$ とする。これは、共変量値が標準的な値 $x_0 = (x_{10}, \dots, x_{p0})$ をとる患者のハザード $\lambda_0(t)$ と、共変量値の寄与分、

$$f(x) = \exp(\beta_1(x_1 - x_{10}) + \dots + \beta_p(x_p - x_{p0}))$$

との積によって、

$$\lambda(t; x) = \lambda_0(t) \cdot f(x)$$

で表わされることを仮定する。これが比例ハザード性の仮定である。

パラメータ値 $(\beta_1, \dots, \beta_p)$ は、Cox の提唱した部分尤度最大化法により推定し、 $\lambda_0(t)$ は Kalbfleisch and Prentie の提唱する計算方法¹⁴⁾によって推定した。

HbA₁ 値を x_1 で、それに対応するパラメータを β_1 で表わすと、HbA₁ 値の Δ だけの増加は、ハザードを $\exp(\beta_1 \Delta)$ 倍することになる。これが相対危険度である。時点 t での平均非悪化率（すなわち共変量値が x_0 である患者の非悪化率）は、先のモデルから、

$$S_0(t) = \exp \left\{ - \int_0^t (u) du \right\}$$

で与えられることが知られており、HbA₁ 値が Δ だけ増加すると、平均非悪化率は、 $\{S_0(t)\} \exp(\beta_1 \Delta)$ と簡単に求められる。

推定のためのプログラムは SAS/MATRIX 言語で独自に開発、作成した。

III 結 果

1. 網膜症悪化の相対危険度

HbA₁ 値の網膜症悪化に対する影響の程度を示すパラメータ値(回帰係数)の推定結果は表2のようになった。パラメータ値は、HbA₁ 値以外の(空腹時血糖値を

除く) 4 因子の影響を考慮したときの HbA₁ 値独自の網膜症悪化への影響度を示している。累積期間が増加するにつれてパラメータ値は徐々に増加していき、6 カ月間以後は統計学的に有意 ($p < 0.05$) となる(表2)。6 カ月間以後においては、その値はほぼ一定である。網膜症悪化に対する HbA₁ 値の相対危険度は、ある累積期間内において平均 HbA₁ 値が 1% 高値を示したときには、累積期間 6 カ月より 1.16 となり、それ以上に累積期間を延長しても約 1.18 を示し、その値はほとんど変わらない(表3、図1)。同様に、HbA₁ 値が 2、3% 高値を示したときには各々その値は 1.36、1.58 となり、また 1、2、3% 低値を示したときには各々その値は 0.86、0.74、0.63 となる。なお、HbA₁ 値以外の危険因子(共変量)については、いずれの累積期間においても統計学的に有意なものはない(表4)。更

表3 HbA₁ 値による相対危険率

期間 (月)	パラメータ値	HbA ₁ 値 (%)					
		+1	+2	+3	-1	-2	-3
1	0.097	1.10	1.22	1.34	0.91	0.82	0.75
2	0.109	1.12	1.24	1.39	0.90	0.80	0.72
3	0.119	1.13	1.27	1.43	0.89	0.79	0.70
4	0.131	1.14	1.30	1.48	0.88	0.77	0.68
5	0.137	1.15	1.32	1.51	0.87	0.76	0.66
6	0.152	1.16	1.36	1.58	0.86	0.74	0.63
7	0.163	1.18	1.39	1.63	0.85	0.72	0.61
8	0.164	1.18	1.39	1.64	0.85	0.72	0.61
9	0.163	1.18	1.39	1.63	0.85	0.72	0.61
10	0.165	1.18	1.39	1.64	0.85	0.72	0.61
11	0.166	1.18	1.39	1.64	0.85	0.72	0.61
12	0.165	1.18	1.39	1.64	0.85	0.72	0.61

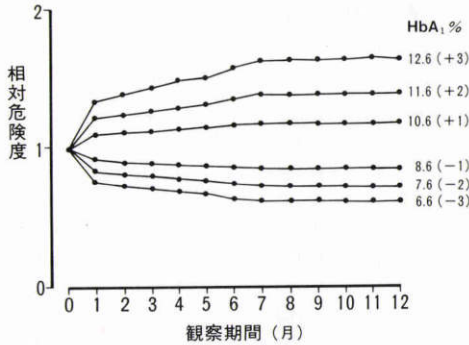


図1 網膜症悪化の相対危険度. 縦軸に網膜症悪化の相対危険度, 横軸に観察期間月数をとっている.

表4 HbA_{1c} 値以外の共変量に対するパラメータ値 (HbA_{1c} 値の累積期間は6カ月)

	t 値	パラメータ値
糖尿病罹病期間	-0.027	
発症時年齢	1.02	
性別(男=1, 女=0)	-0.55	-0.139
内科的治療法1(経口剤あり=1, なし=0)	-0.12	-0.092
内科的治療法2(インスリンあり=1, なし=0)	1.05	0.320

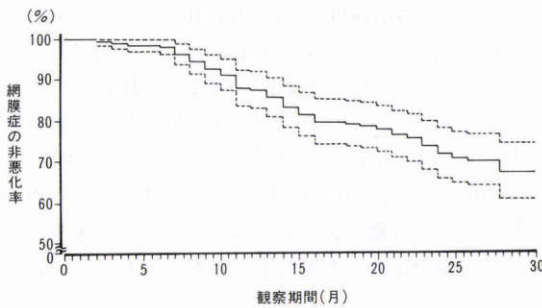


図2 平均非悪化率曲線(実線). 点線は95%信頼限界を示す. 縦軸に非悪化率(観察開始後観察期間までに悪化していない患者の割合), 横軸に観察期間月数をとっている. 計算に用いたHbA_{1c}の平均値は9.56%である.

に, HbA_{1c} 値の代わりに空腹時血糖値をモデルに含めた場合, パラメータ値は統計学的に有意とならず, 血糖コントロール状態の指標として HbA_{1c} 値がより適切であることが指摘された.

2. 網膜症の非悪化率

1) 平均非悪化率

解析に含めた HbA_{1c} 値, 眼科観察開始時の糖尿病罹病期間, 糖尿病発症時年齢, 性別および内科的治療法の5因子ともに平均値をとったときの, 網膜症の平均

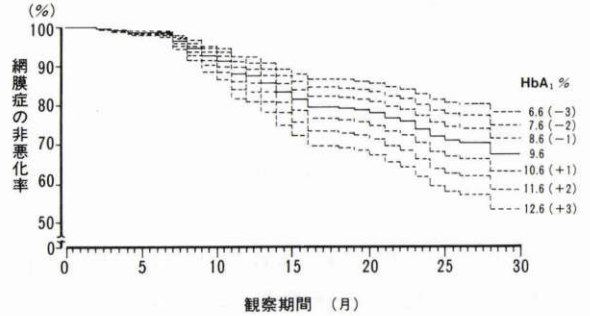


図3 平均非悪化率曲線に対して, HbA_{1c} 値のみが平均値9.56%から1, 2, 3%高値および低値をとったときの非悪化率曲線を数値計算によって求めた. 縦軸, 横軸は図2と同様である. グラフは中央に平均非悪化率曲線, それに対して1, 2, 3%HbA_{1c} 値が高値および低値をとったときの計算値(非悪化率曲線)を示す.

表5 網膜症の非悪化率(%)

観察期間(月数)	HbA _{1c} (%)						
	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3
6	94.3	95.1	95.8	96.4	96.9	97.3	97.7
12	78.1	80.9	83.3	85.5	87.4	89.1	90.6
18	66.9	70.8	74.3	77.5	80.3	82.8	85.1
24	56.4	61.1	65.5	69.5	73.2	76.5	79.4

非悪化率曲線を求めたのが図2である. このグラフにおける平均非悪化率は, 観察開始時より6, 12, 18, 24カ月間では各々96.4%, 85.5%, 77.5%, 69.5%であった. なお, HbA_{1c} の平均値は9.56%であった.

2) HbA_{1c} 値の増減

この曲線をもとに, HbA_{1c} 値以外の4因子が平均値をとったときに, HbA_{1c} 値が平均値より各々1%, 2%, 3%高値または低値を示したときの, 30カ月間の平均非悪化率曲線の変化を具体的に計算した. ただし, パラメータ値は累積期間6カ月における値を用いた. その結果, 図3および表5に示されるようになった. つまり, 平均HbA_{1c} 値が1%高値を示すと観察開始時より6, 12, 18, 24カ月間では非悪化率は, 95.8%, 83.3%, 74.3%, 65.5%となる. また, HbA_{1c} 値が平均2%, 3%高値を示した時にも同様に非悪化率は低下し, 12カ月間では各々80.9%, 78.1%となり, 24カ月間では各々61.1%, 56.4%となった. これは, たとえば24カ月間平均してHbA_{1c} 値が3%高い場合には, その非悪化率は約15%減少することを示している. 同一

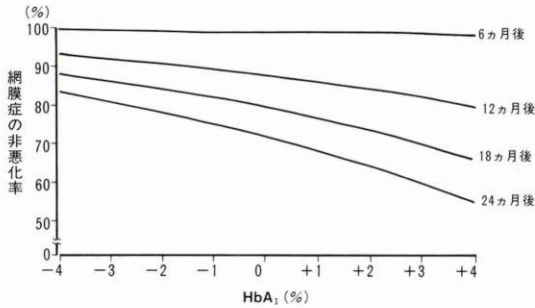


図4 図3と同様にして、横軸にHbA_{1c}の平均値を中心としたHbA_{1c}値が+3から-3%までの値をとったときの観察期間6, 12, 18, 24カ月間における網膜症の非悪化率を描いた。観察開始後6カ月の時点においては+3%と-3%の網膜症の非悪化率の差は3%と少ないが、24カ月の時点においては+3%と-3%ではその差は23%となる。

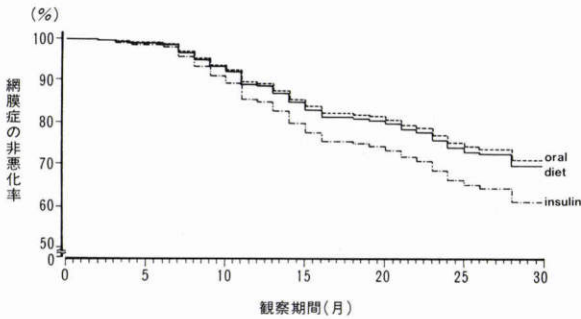


図5 平均非悪化率曲線をもとに、内科的治療法として食事療法、経口剤内服およびインスリン療法時の非悪化率曲線を数値計算によって求めた。グラフは上より経口剤内服、食事療法、インスリン治療を示す。内科的治療法間においては、統計学的に有意差はみられない。

の結果を、横軸に観察期間ではなくHbA_{1c}値をとり、6, 12, 18, 24カ月間における網膜症の非悪化率の差を更に分かりやすく表したのが図4である。6カ月間という短期間ではHbA_{1c}値の±3%の差は3%と少ないが、期間が延長され24カ月間の長期に及ぶと、網膜症の非悪化率の差は+3%と-3%において約23%となった。

3) 内科的治療法別非悪化率

内科的治療法の中から食事療法、経口剤内服、インスリン治療についても同様に平均非悪化率を求めたところ、図5に示されるようになった。このグラフにおける経口剤内服の平均非悪化率は、観察開始時より6,

12, 18, 24カ月間では各々98%, 89%, 81%, 75%であった。インスリン治療における平均非悪化率は、各々97%, 86%, 76%, 67%であった。内科的治療法間の有意差はなく、見かけ上現れた非悪化率の差はばらつき範囲内である。

IV 考 按

糖尿病性網膜症の発症および進展には、眼局所のみならず、全身因子も含めさまざまな因子が関与している。中でも糖尿病罹病期間および血糖コントロール状態は、多くの因子の中で最も網膜症の悪化に関連しているといわれている¹¹⁻⁹⁾。しかし、網膜症悪化を防止するために必要な血糖コントロール状態の具体的な数値およびその期間はまだ十分に解明されていない。網膜症悪化を防止する血糖コントロールの指標を求める第一歩として、今回の解析では血糖コントロール(HbA_{1c}値)の網膜症悪化に対する相対危険度(即ち網膜症悪化の危険性)を求めるとともに、具体的にHbA_{1c}値が平均して1, 2, 3%高値および低値をとったときの網膜症の非悪化率の推移を求めた。

網膜症悪化に対するHbA_{1c}値の相対危険度については、HbA_{1c}値を時間依存性共変量として、その値が変動したときの危険度への影響を求めた報告は我々の調べた限りではこれまでにない。相対危険度は累積期間6カ月以上で統計学的に有意となり、それ以上累積期間を増やしても値は変化しなかった。最も有意な累積期間7カ月の時点において、平均HbA_{1c}値が1%高値および低値をとったときの相対危険度は1.18および0.85となった。同様に、HbA_{1c}値が2%高値または低値をとったときには、相対危険度は1.39および0.72となり、HbA_{1c}値が3%高値または低値をとったときには、相対危険度は1.63および0.61となった。Kleinらは30歳以上のインスリン非投与群を対象に、初診時のHbA_{1c}値を共変量とし、4年後の網膜症の発症および進展をエンドポイントとして、ロジスティック回帰を行っている。網膜症悪化の危険性(比較危険率)をオッズ比で表しているが、オッズ比はHbA_{1c}値1%+に対するものと思われるが、それに関する明瞭な記述はなされていない。それによるとHbA_{1c}値は網膜症悪化との関連が非常に強く($p < 0.0001$)、そのときの網膜症悪化に対するオッズ比は1.3(1.0~1.6)であるとしている¹⁵⁾¹⁶⁾。彼らの報告では我々と統計学的手法が異なり、HbA_{1c}値の値の違いによる危険率の数値はだしていない。また、ロジスティック回帰を用いているため、

時間依存性の共変量である $HbA_1(c)$ 値の時間経過による推移の影響を十分に考慮した我々の結果と異なる。

網膜症悪化の経時的推移をみるために、平均非悪化率曲線を求めた。これまでも、網膜症の発症率や罹患率(有症率)についての年毎の数値を報告したものは多数あるが^{1)5)~7)17)~19)}、時間依存性の共変量である HbA_1 値や空腹時血糖値を統計学的に処理し、 HbA_1 値の高低による網膜症悪化の程度について解析した報告は我々の調べた限りではみられない。今回は、 HbA_1 値、眼科観察開始時の糖尿病罹病期間、糖尿病発症時年齢、性別および内科的治療法の5因子ともに平均値をとったときの、網膜症の非悪化率(網膜症が悪化しないで残っている割合)曲線を求めた。これは、網膜症の不変または改善を生存、悪化を死とみなしたためである。上記の5因子が全て平均値をとったときの平均非悪化率曲線は図2のようになった。このときの HbA_1 の平均値の値は9.56%であった。我々の報告した網膜症悪化についての判別分析では、判別点は HbA_1 値で9.53%となった⁸⁾。この値は今回の HbA_1 値の平均値に近似しているが、 HbA_1 値がこの値をとったときの非悪化率は図2に示したように6カ月で96.4%、1年で85.5%、2年で69.5%であった。

平均非悪化率曲線をもとに、 HbA_1 値以外の4因子が全て平均値をとったとき、 HbA_1 値の平均が+3から-3%まで高値または低値をとったときの網膜症悪化の非悪化率曲線を求めた。6カ月時点での非悪化率は、+3%では94.3%、-3%では97.7%となり、両者の間における非悪化率の差は約3%であった。一方、24カ月時点では各々56.4%および79.4%となり、両者の間には約23%の開きが生じていた。このことは、血糖をコントロールすることが網膜症の悪化を防ぐ意味で非常に重要であるという従来の報告の結果と一致しているばかりでなく、血糖コントロールの累積期間が長期間に及べば及ぶほどその傾向はより顕著となることを具体的に示している。ここで問題となるのが、網膜症の悪化をできる限り阻止できる血糖コントロール状態はどのような状態かということである。河盛らによると HbA_1c 値で7.0%、 HbA_1 値で8.0%を網膜症悪化を防止する上での Glycemic threshold であるとしている²⁰⁾。しかし、河盛らは Glycemic threshold の値の決め方を網膜症の改善という面から論じているが、改善という概念の解釈にいろいろな考え方があり、一概に我々の結果との比較は困難である。以前より血

糖コントロールが良好であっても網膜症の悪化を阻止し得ないともいわれている²¹⁾が、今回の結果でも HbA_1 値が平均値より3%低値を示し約6.6%という良好な血糖コントロール状態を2年間維持し得たとしても、非悪化率は79.4%となり、約20%に悪化がみられ、良好な血糖コントロールだけでは網膜症の悪化を阻止し得ないばかりでなく、血糖コントロール以外にも網膜症の悪化を促進する因子が働いていることを示唆している。このことについては、以前よりさまざまな面から検討されているが、中でも欧米において盛んに行われている HLA 抗原²²⁾²³⁾や双子²⁴⁾などの遺伝と網膜症の問題、境界型糖尿病患者における網膜症の有症率の問題²⁵⁾などが上げられている。本邦においても、血糖コントロールが良好にもかかわらず、網膜症が悪化し易い素因を有しているのではないかと考えられる人々がいることを考慮すると、そのような人々に対しては、今後より慎重な血糖コントロールについて検討する必要があると考えられる。

本論文の要旨は、第32回日本糖尿病学会総会および第43回日本臨床眼科学会にて発表した。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) Pirrat J: Diabetes mellitus and its degenerative complications. A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-188, 1978.
- 2) West KM, Erdreich LJ, Stober J: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy. *Diabetes* 29: 501-508, 1980.
- 3) Knowler WC, Bennett PH, Ballinitine EJ, et al: Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure: A six-year follow-up study in Pima Indians. *New Eng J Med* 302: 645-650, 1980.
- 4) The Kroc Collaborative Study Group: Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: A preliminary multicenter trial. *New Eng J Med* 311: 365-372, 1984.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 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, 堀 貞夫, 他: 糖尿病性網膜症と臨床因子, 特に HbA₁ 値との相関. *臨眼* 41: 1121-1125, 1987.
 - 9) 佐々木陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 他: 糖尿病性網膜症の発生頻度とその危険因子—長期経過観察による検討—. *糖尿病* 32: 161-167, 1989.
 - 10) **Janka HU, Warram JH, Rand LI**, et al: Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes* 38: 460-464, 1989.
 - 11) 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. HbA₁ 値の累積効果. *臨眼* 43: 557-560, 1989.
 - 12) **Cox DR**: Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 34: 187-220, 1972.
 - 13) 福田雅俊: 糖尿病眼科学. 東京, 医学書院, 67-73, 1986.
 - 14) **Kalbfleisch J, Prentice R**: The Statistical Analysis of Failure Time Data. New York, John Wiley and Sons, 1980.
 - 15) **Klein R, Klein BEK, Moss SE**, et al: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260: 2864-2871, 1988.
 - 16) **Klein R, Klein BEK, Moss SE**, et al: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 107: 244-249, 1989.
 - 17) **Palmberg P, Smith M, Walman S**, et al: The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 88: 613-618, 1981.
 - 18) **Yanko I, Goldbourt U, Michaelson IC**, et al: Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Brit J Ophthalmol* 67: 759-765, 1983.
 - 19) **Andersen CL, Larsen KF, Starup K**, et al: Natural history of diabetic retinopathy in insulin-dependent juvenile diabetes. *Acta Ophthalmol* 65: 481-486, 1987.
 - 20) 河盛隆造: 長期血糖管理と糖尿病性細小血管合併症. *内科* 64: 9-13, 1989.
 - 21) University Group Diabetes Program: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 31(Suppl 5): 1-81, 1982.
 - 22) **Barbosa J, Ramsay R, Knobloch W**, et al: Histocompatibility antigen frequencies in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 90: 148-153, 1980.
 - 23) **Dornan TL, Ting A, McPherson CK**, et al: Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31: 226-231, 1982.
 - 24) **Leislle RDG, Pyke DA**: Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 31: 19-21, 1982.
 - 25) **Siperstein MD, Unger RH, Madison LL**: Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic, and prediabetic patients. *J Clin Invest* 47: 1973-1999, 1968.