

糖尿病網膜症と尿中マイクロアルブミンの関連 (2)

—ロジスティック回帰分析を用いた網膜症発現の推定—

太田 勲男¹⁾, 吉田 晃敏¹⁾, 山科 賢児²⁾, 小島 満³⁾

¹⁾旭川医科大学眼科学教室, ²⁾美唄労災病院内科, ³⁾旭川医科大学機器センター

要 約

糖尿病患者 175 名を対象に, 眼底検査所見と尿中マイクロアルブミン測定の結果を用いて, 網膜症に, アルブミン指数の対数値, 糖尿病発症年齢, 罹病期間とをロジスティック回帰させた. 網膜症の発症および進行と尿中マイクロアルブミン値の関連性は, 若年に糖尿病が発症した患者では高かったが, 発症が高齢になるにしたがいその関連性は低下する傾向を認めた. さらに, この回帰式をもとに網膜症の有無の推定を試みたところ, 感度 53.1%, 特異度 76.2%の結果を得ることができた. これより今回の回帰モデルが, 網膜症を推定する有用な方法であると考えられた. (日眼会誌 96: 1154—1160, 1992)

キーワード: 糖尿病網膜症, 尿中マイクロアルブミン, ロジスティック回帰分析

Statistical Analysis of Relationship between Microalbuminuria and Diabetic Retinopathy

Isao Ohta¹⁾, Akitoshi Yoshida¹⁾, Kenji Yamashina²⁾ and Mitsuru Kojima³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

²⁾Department of Medicine, Bibai Rousai Hospital

³⁾Central Laboratory for Research and Education, Asahikawa Medical College

Abstract

The relationship between microalbuminuria indicated by the logarithm of the albumin index and the stage of diabetic retinopathy was investigated using 175 diabetic subjects. The relationship and its dependence on the duration and the age of onset of diabetes were analyzed statistically with logistic regression. In younger-onset subjects, microalbuminuria was strongly related to the stage of retinopathy, but in older-onset subjects, the relationship showed to lack. For each subject, the frequency of retinopathy was predicted by the estimated probability calculated with the regression model. When the critical probability was 50%, the sensitivity and specificity were 53.1% and 76.2%, respectively. These results indicated that the regression model using the albumin index might be a useful method to predict the frequency of diabetic retinopathy even without ophthalmoscopic examination. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 1154—1160, 1992)

Key words: Diabetic retinopathy, Microalbuminuria, Logistic regression

別刷請求先: 078 旭川市西神楽 4-5-3-11 旭川医科大学眼科学教室 太田 勲男
(平成 3 年 12 月 27 日受付, 平成 4 年 3 月 30 日改訂受理)

Reprint requests to: Isao Ohta, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College,
4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

(Received December 27, 1991 and accepted in revised form March 30, 1992)

I 緒 言

糖尿病腎症は糖尿病網膜症と同様、糖尿病の細小血管合併症と考えられ¹⁾、両者間の密接な関連性が指摘されている。たとえば、近年では、腎症の指標の一つである尿中マイクロアルブミン値が網膜症と密接な関連があることが示されている^{2)~5)}。しかしながら、我々の検討結果⁶⁾では、その関連性は必ずしも平行関係にあるとは言えず⁶⁾、その関連性に影響を与える因子を検討することは、日常の糖尿病合併症の管理にとっても重要である。そこで、今回我々は、尿中マイクロアルブミン値と網膜症の関連性が、糖尿病発症年齢や罹病期間によりどのように影響されているか検討するため、ロジスティック回帰分析⁷⁾を用いて、これらを同時に解析することで、今までの1元的な解析では得られない、詳細な解析を行った。またさらに、その結果を用いて、網膜症発現の推定を試みた。

II 対象および方法

対象は、1989年1月から6月までの6か月間に、美唄労災病院眼科および内科を受診したインスリン非依存性糖尿病患者175名(男76名、女99名)である。網膜症の判定は検眼鏡的に行い、蛍光眼底造影も行った。網膜症は光凝固術の既往を考慮にいれて、1群(無網膜症群)：網膜症なし、2群(軽症群)：光凝固術の既往のない単純型網膜症、3群(進行群)：光凝固術の既往のある単純型網膜症、前増殖型網膜症、そして増殖型網膜症の3カテゴリーに分類した。光凝固術として、黄斑部周囲のみの局所光凝固術は除外した。尿中マイクロアルブミン測定には随時尿を用い、ラジオイムノアッセイ法で測定し、さらに尿中クレアチニン濃度で除して、アルブミン指数を算出した。この測定にあたっては、運動や高蛋白食摂取の影響を除外するため、複数回採尿し、測定を行った(表1)。網膜症の分

類別の分散(標準偏差)の検討から、アルブミン指数の自然対数値(以下、アルブミン対数値と呼ぶ)を解析に用いた。

網膜症と尿中マイクロアルブミン値の関連性、およびそれに対する年齢、罹病期間の影響の解析には、統計学的手法として判別分析を用いた。判別分析において、変数が多変量正規分布をする場合にはパラメトリック判別分析を用いた方が効率がよいが、多変量正規分布をしない場合にはロジスティック回帰分析の方が好ましいことから、今回は、最尤推定法によるロジスティック回帰分析を用いた。

ロジスティック回帰分析において、従属変数が2つの水準ならなるカテゴリカル変数である場合、その一方の水準が生じる確率を p とすると、その対数オッズ比、すなわちロジット $\log(p/(1-p))$ は、独立変数 X_1, X_2, \dots, X_k を用いて、 $\log(p/(1-p)) = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_kX_k$ と推定される。

今回は、従属変数を網膜症、独立変数の対象を推定糖尿病発症年齢(歳)(以下、発症年齢と呼ぶ)、推定糖尿病罹病期間(年)(以下、罹病期間と呼ぶ)およびアルブミン対数値の3つとした。従属変数について、今回は3水準に分類したことから、1群対(2群+3群)、および(1群+2群)対3群の2回の解析を行った。独立変数にはそれぞれの積の項(交互作用)および、罹病期間の2乗の項を加えた。独立変数の選択の基準にはAIC(赤池情報量基準)⁸⁾を用い、少なくとも、発症年齢、罹病期間、アルブミン対数値の項は含めることを前提に、AICが最小となるように変数を取捨選択した。求めた回帰式において、 $\log(p/(1-p)) = 0$ 、すなわち、網膜症を有する(2群以上)、あるいは網膜症が3群である確率 p が50%となる、 $a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_kX_k = 0$ で表わされる式を判別線とした。

また、求めた回帰式に各症例の発症年齢、罹病期間、アルブミン対数値を代入して、その症例の網膜症が2

表1 観察値の分布

	例数	年 齢(歳)	発症年齢(歳)	罹病期間(年)	アルブミン指数	
					実 数	対 数
全 体 (範 囲)	175	62.7±11.3 (26~88)	55.0±11.6 (21~84)	7.7±6.0 (0~26)	22.7±67.7 (0.3~535.3)	1.39±1.64 (-1.20~6.28)
網膜症なし	111	61.0±11.5	55.0±11.9	6.1±5.5	6.5±11.6	0.98±1.24
網膜症あり	64	65.7±10.4	55.2±11.1	10.4±5.8	50.8±105.6	2.09±1.99
(2 群)	32	64.7±11.2	56.5±12.2	8.3±4.9	55.2±121.9	1.58±2.13
(3 群)	32	66.6±9.2	54.0±9.9	12.6±5.9	49.4±88.4	2.61±1.73

(平均値±標準偏差)

表2 選択された回帰式の係数推定値

変数	1群対(2群+3群)	(1群+2群)対3群
切片	-2.3782 (2.8990)	-1.8255 (0.6647)
発症年齢	0.0009 (0.0016)	-0.0419 (1.0635)
罹病期間	0.2797 (6.3588)	-0.1962 (1.0427)
アルブミン対数値	-1.2691 (2.0572)	0.4596 (12.0326)
罹病期間・罹病期間	-0.0099 (4.0486)	
発症年齢・罹病期間		0.00731 (3.6806)
発症年齢・アルブミン対数値	0.0188 (2.3553)	
罹病期間・アルブミン対数値	0.0577 (4.0231)	

*は交互作用を意味する。()内はWald統計量(χ^2 値)を示す
 空欄は変数が選択されなかったことを示す

群以上、あるいは3群である確率のロジットの推定値を算出した。この推定値が0より大きいほど、網膜症が2群以上、あるいは3群である確率が高く、逆に0より小さいほど、それらの確率は低いと推定される。そして、この推定値と、観察値、すなわち実際の眼底所見と比較した。さらに、推定値が0で判別の効率と検討した。

なお、解析に用いたプログラムパッケージはSAS/STAT™である。

III 結 果

表2に最終的に選択した回帰式のパラメーター推定値、および各パラメーターの重みとしてWald統計量(χ^2 値)を示す。この式は、積の項を含み複雑であるので、モノグラムを用いて示す。図1~5のように、縦軸にアルブミン指数(対数値)、横軸に罹病期間をとり、予め、本研究の対象症例を発症年齢によって、30~39歳、40~49歳、…、と10歳毎に、罹病期間とアルブミン指数をプロットし、実際の眼底所見別に印を変えて示した。ここに今回の解析結果による判別線、すなわち網膜症が2群以上、あるいは3群以上である確率が50%となる線を重ね合わせてみると、それぞれの図において、1群対(2群+3群)の解析、すなわち網膜症の有無については曲線で、(1群+2群)対3群の解析、すなわち網膜症が進行しているか否かは直線で示される。実際に、それぞれの図において、判別線の右上、すなわち罹病期間が長く、尿中マイクロアルブミン値の高い症例ほど、網膜症が存在し、あるいは、進行している傾向が認められる。

さらに、この判別線について詳しく検討してみると、判別線が縦軸に平行に近い、あるいは横軸に平行に近いと検討することにより、網膜症の発症や進行が罹

病期間と尿中マイクロアルブミン値のどちらにより関連性が強いかが比較が可能である。すなわち、判別線が縦軸に平行に近い場合は、網膜症は主に罹病期間に依存し、逆に、横軸に近い場合は、網膜症は主に尿中マイクロアルブミン値に依存する。まず、網膜症の有無のレベルにおいて、図1~5に示したように、判別線は曲線で示されるが、これは概ねL字型を呈している。このことはL字型の垂直部分から、網膜症を有するものでは、一定以上の罹病期間を有している傾向がわかる。また、L字型の水平部分から、網膜症を有するものでは、尿中マイクロアルブミン値が一定以上の高

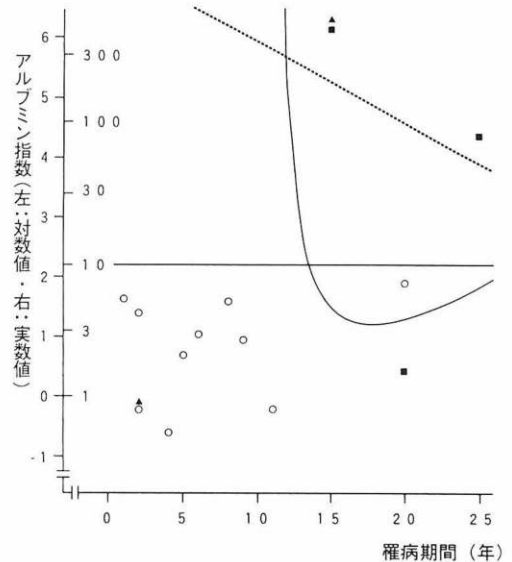


図1 発症年齢35歳の判別線、実線の曲線は1群対(2群+3群)、破線の直線は(1群+2群)対3群の判別線を示す。実線の直線はアルブミン指数の正常上限値を示す。発症年齢30~39歳の症例をプロットしてある。○は1群、▲は2群、■は3群を示す。

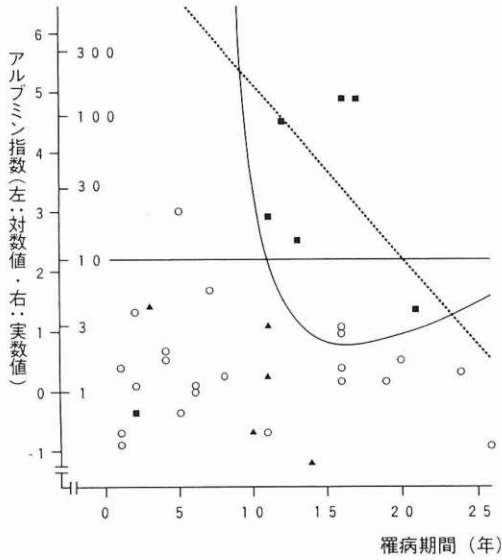


図2 発症年齢45歳の判別線，図1と同様，発症年齢40～49歳の症例をプロットしてある。

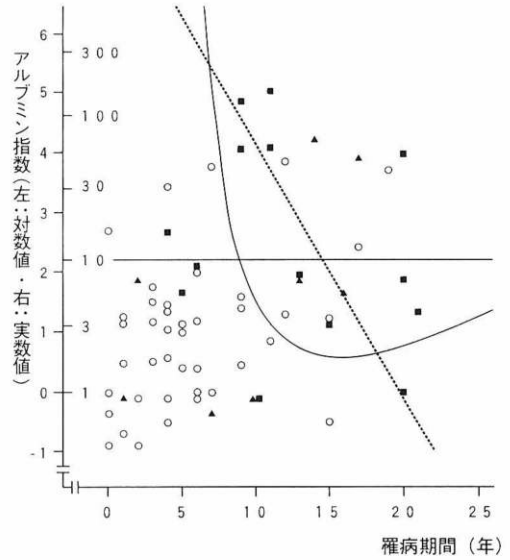


図3 発症年齢55歳の判別線，図1と同様，発症年齢50～59歳の症例をプロットしてある。

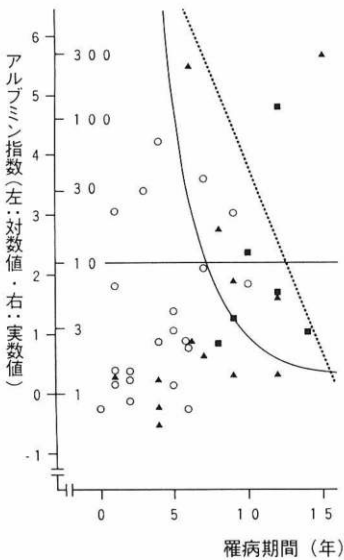


図4 発症年齢65歳の判別線，図1と同様，発症年齢60～69歳の症例をプロットしてある。

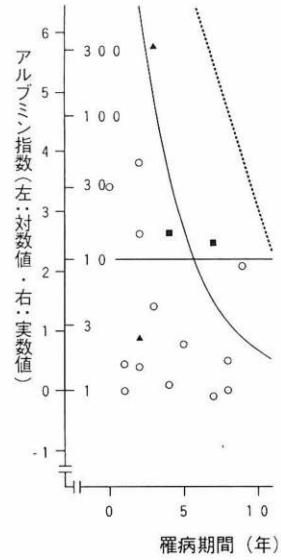


図5 発症年齢75歳の判別線，図1と同様，発症年齢70～79歳の症例をプロットしてある。

値であり，すなわち一定の下限値が存在する傾向がわかる。ここで発症年齢の影響について検討してみると，まず比較的若年発症の場合，35歳の例をとると（図1），判別線の垂直部分は，罹病期間，12～13年付近に位置し，また水平部分は，尿中マイクロアルブミンの正常上限値とされる $10 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}^{(9)(10)}$ のやや下方に位

置している。これが発症年齢が高くなるにしたがい，判別線は，左下方に移動する。これにより，発症年齢が高くなるにしたがい，網膜症発症に至る罹病期間が短くなり，また，網膜症を発症する時点での尿中マイクロアルブミン値が，正常上限値よりはるかに低くなる傾向が認められる。

表3 1群対(2群+3群)の検討

		推 定 値(ロジット)				
		<-1	-1~0	0~1	1<	計
観察値	1群	66	33	9	3	111
	2群	9	12	5	6	32
	3群	3	6	12	11	32
	計	92	37	27	19	175

感度 53.1%, 特異度 76.2%, 偽陽性 26.1%, 偽陰性 23.3%

表4 (1群+2群)対3群の検討

		推 定 値(ロジット)				
		<-1	-1~0	0~1	1<	計
観察値	1群	99	9	3	0	111
	2群	24	4	3	1	32
	3群	10	8	11	3	32
	計	133	21	17	4	175

感度 43.8%, 特異度 95.1%, 偽陽性 33.3%, 偽陰性 11.8%

一方、網膜症が進行しているか否かのレベルでの判別線は直線で示される。発症年齢が低い場合(図1), その傾きは緩やかで、網膜症の進行は尿中マイクロアルブミン値の関連性が大きかった。しかし、発症年齢が高くなるにしたがい(図2~5), 傾きが急になり、尿中マイクロアルブミン値との関連性が低下する傾向が顕著となっている。

さらに、実際の眼底所見(観察値)と、回帰式より推定した眼底所見(推定値)を比較し、それぞれの症例数を表3, 4に示した(表3が1群対(2群+3群), 表4が(1群+2群)対3群)。また、ロジットが0, すなわち確率が50%の判別の効率も検討した。網膜症を有する症例数が、有しないものに比べてやや少なかったため、網膜症の有無のレベルにおいても、特異度は76.2%と比較的高かったが、感受性は53.1%とやや低かった。網膜症が進行しているか否かのレベルについては、3群の症例数が少なく、この傾向が著しくなった。

IV 考 按

今回の検討結果によると、まず、網膜症と罹病期間の関係について、網膜症の発現には一定以上の罹病期間を要する傾向が今回の結果でも強く認められた(図1~5)。また、その発症年齢による影響についても、

過去の報告¹¹⁾と同様、糖尿病の発症年齢が高齢になるにしたがい、網膜症発症に至る期間が短くなる傾向が示された(図1~5)。

次に、網膜症と尿中マイクロアルブミン値の関係について、網膜症を有する患者では、尿中マイクロアルブミンに一定の下限値が存在する傾向が認められた(図1~5)。比較的若年に発症した糖尿病患者では、この下限値は尿中マイクロアルブミンの正常上限値に近い。網膜症を有する患者の尿中マイクロアルブミン値は、その正常値より高くなる傾向が強い。このため、尿中マイクロアルブミン値の異常は、網膜症の有無を推定する、良い指標となる(図1, 2)。また、この下限値は罹病期間が長くなるにしたがい、漸増する傾向を示したこと(図1, 2)、既に網膜症を有する患者では、尿中マイクロアルブミン値が正常範囲であっても、今後、増加する傾向が強いことが推測される。これに対して、発症年齢が高くなると、この下限値は正常範囲に低下する。その一方で、高齢になるにしたがい、網膜症よりも尿中マイクロアルブミン値の異常が早期より悪化する患者が多くなることから(図4, 5)、高齢発症の糖尿病患者では、尿中マイクロアルブミン値の異常は網膜症の有無を推定する指標とはなりがたい。

また、進行した網膜症において、糖尿病の発症年齢が低い患者では、罹病期間よりも尿中マイクロアルブミン値との関連性が高いことから、尿中マイクロアルブミン値が極めて高い場合は、網膜症も進行している可能性が高い。しかし、発症年齢が高い患者では、網膜症が進行している場合でも、尿中マイクロアルブミン値は必ずしも高値を示すとは限らない。

ところで、図1~5のモノグラムに示したように、同じ罹病期間であっても、網膜症の進行度や尿中マイクロアルブミン値が、症例によってかなり異なっていることが明らかとなった。従来から、網膜症の発症、進行を左右する因子の中では、血糖コントロールが最も重要視されている^{12)~15)}。また、腎症についても同様のことが指摘されている¹⁴⁾ことから、今回の結果においても、合併症の進行度の個体差は血糖コントロールによるところが大きいものと推測される。その一方で、どんなに血糖コントロールが良好であっても、網膜症などの血管合併症が進行する症例があることも知られている¹²⁾。そこで、血糖コントロールを回帰式の独立変数に加え同時に解析することで、この個体差が血糖コントロールに基づくものか、あるいは血糖コントロー

ルでは説明のつかないものであるか、より明確にすることが可能であると考えられる。しかしながら、この血糖コントロールに関しては、長期間にわたる高血糖状態の蓄積について解析する必要がある。この試みについてはいくつかの報告¹²⁾¹⁶⁾がみられるが、これらの手法は煩雑であり、これらを本研究の解析に加えることは容易ではなかった。しかし、今回のモノグラムを用いると、それぞれの発症年齢、罹病期間において、合併症がより進行しているのか否かをより具体的に認識することができる。また、合併症の最大の因子が血糖コントロールであることを考慮すれば、逆説的に合併症の立場から、内科的管理がその症例にとって本当に適切であるかどうか、大いに参考になるものと考えられ、血糖コントロールの因子を加えた検討は、今後 prospective study として計画したい。

さらに、本研究では、解析結果をもとに網膜症の有無と進行の程度の推定も試みた。腎機能から網膜症を推定した報告は、我々の知る限りこれまでにない。今回の結果では、網膜症の有無について、特異度は76.2%であったが、感度が53.1%とやや低かった。用いた検査項目が、問診と比較的簡単な1つの内科的検査から得られることを考慮すれば、これはある程度満足できるものであったといえる。実際に今回の結果を用いて、新しい症例の網膜症を推定するには、その症例の発症年齢に相当するモノグラムに罹病期間と尿中マイクロアルブミン値により点をプロットし、より右上にあるか、左下にあるか検討すれば簡単である。

今回の我々の検討の意義は、日常の臨床における限られた検査結果を用いて、いくつかの未解決な点がありながらも、網膜症を解析できる可能性の一端を示したことにある。今後検討する余地の第1は、網膜症の分類についてである。光凝固術の網膜症に対する治療効果が大きいため、今回の検討では、自然経過による現在の網膜症の重症度を、主に光凝固術の既往の有無により推定せざるを得なかった。第2としては、罹病期間があげられる。一般に、インスリン非依存性糖尿病では、これを正確に判断することが容易ではない。第3は、尿中マイクロアルブミン値で、これは随時尿、早朝尿、24時間蓄尿を用いるかによって、変動が大きい。また、これが、必ずしも腎血管の解剖学的障害の程度を反映するものかについては疑問もあるが、今回は腎機能の低下を知る観点から用いた。今後、さらに症例数を増やし解析の精度を高めることによって、日常の臨床において、糖尿病合併症管理の一助となるこ

とを希望する。また、ことに罹病期間の明確なインスリン依存性糖尿病に応用すれば、より良好な結果が期待できるものと考えられた。

御校閲頂いた保坂明郎前教授に深謝いたします。本論文の要旨は第44回日本臨床眼科学会グループディスカッション(糖尿病性網膜症)にて発表した。

文 献

- 1) **Benson WE, Brown GC, Tasman W:** Diabetes and its ocular complications. Philadelphia, WB Saunders Co, 14—16, 1988.
- 2) **Vigstrup J, Mogensen CE:** Proliferative diabetic retinopathy: At risk patients identified by early detection of microalbuminuria. Acta Ophthalmol 63: 530—534, 1985.
- 3) 小川 淳, 須田克幸, 深瀬憲雄, 他: 糖尿病検診と糖尿病外来患者における尿中アルブミンの検討. 医学と薬学 20: 1057—1060, 1988.
- 4) 林 弘, 田中りつ子, 大久保節也, 他: 糖尿病患者における尿中微量アルブミンについて. 医学と薬学 20: 1067—1072, 1988.
- 5) 北橋 繁, 藤井厚男, 下條信雄, 他: 尿中微量アルブミン測定法の比較検討と臨床的意義. 臨床病理 36: 450—454, 1988.
- 6) 太田勲男, 山科賢児, 吉田晃敏: 糖尿病性網膜症と尿中マイクロアルブミンとの関連. 眼紀 42: 2228—2231, 1991.
- 7) **Press SJ, Wilson S:** Choosing between logistic regression and discriminant analysis. J Am Stat Assoc 73: 699—705, 1978.
- 8) **Akaike H:** Fitting autoregressive models for prediction. Ann Ins Stat Math 21: 243—247, 1969.
- 9) 小田桐玲子: 尿中微量アルブミンとその他の蛋白. 臨床検査 33: 921—927, 1989.
- 10) 小田桐玲子, 川越 倫, 平田幸正, 他: 尿蛋白, 高血圧を伴わない糖尿病患者における微量アルブミン尿. 東大医大誌 57: 875—800, 1987.
- 11) 後藤由夫: 全身病態よりみた糖尿病性眼疾患. 三島濟一, 塚原 勇, 植村恭夫 編: 眼科 Mook 8 糖尿病と眼. 東京, 金原出版, 7—15, 1979.
- 12) 般津英陽, 山下英俊, 大橋靖雄: 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—. 日眼会誌 95: 79—85, 1991.
- 13) **Klein R, Klein BKE, Moss SE, et al:** Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. JAMA 260: 2864—2871, 1988.
- 14) **Klein R, Klein BKE, Moss SE, et al:** The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X. Four-Year incidence and pro-

- gression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol 107: 244—249, 1989.
- 15) **Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, et al:** Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. JAMA 261: 1155—1160, 1989.
- 16) 菊池方利：糖尿病性網膜症の進展—コンピューター解析—。あたらしい眼科 8: 877—884, 1991.
-