

糖尿病網膜症の発症および悪化の危険因子

船津 英陽¹⁾, 堀 貞夫¹⁾, 大橋 靖雄²⁾, 石垣 智子²⁾¹⁾東京女子医科大学糖尿病センター眼科, ²⁾東京大学医学部疫学生物統計学教室

要 約

糖尿病患者 1,084 人 (4,358 人年) を対象に, 糖尿病網膜症 (以下網膜症) の発症および悪化の危険因子をロジスティック回帰分析 (logistic regression analysis) を用いて推定した。内科的治療法を除く網膜症発症の危険因子としては, 糖尿病罹病期間, 観察期間 1 年ごとの HbA_{1c} の平均値, HbA_{1c} 値の変動幅, HbA_{1c} 値の初診時との差が統計的に有意であった。また, 内科的治療法により発症の危険性は異なり, 経口剤内服およびインスリン治療の食事療法に対する相対危険度は各々 2.02, 1.86 を示していた。また, 網膜症悪化に関しては, 初診時との HbA_{1c} 値の差と平均値との交互作用が有意となり, 反応曲面による解析を行ったところ, 血糖コントロール状態により網膜症悪化の危険性が大きく異なることが示された。(日眼会誌 97: 939—946, 1993)

キーワード: 糖尿病網膜症, ロジスティック回帰分析, 網膜症の危険因子, 相対危険度, 血糖コントロール

Risk Factors for Occurrence and Progression of Diabetic Retinopathy

Hideharu Funatsu¹⁾, Sadao Hori¹⁾, Yasuo Ohashi²⁾ and Tomoko Ishigaki²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical College²⁾Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, University of Tokyo

Abstract

The risk factors for the occurrence and progression of diabetic retinopathy were estimated in 1084 diabetic subjects (4358 person-years) by logistic regression analysis. The diabetic duration, the average of HbA_{1c} for every year of observation, the range of HbA_{1c} , the difference of HbA_{1c} between the first visit to our clinic and the average of one year of HbA_{1c} were statistically significant covariates for the risk of the occurrence of retinopathy. The relative risks of the occurrence of retinopathy as compared with the diet were estimated as 2.02 in oral administration of medicine and 1.86 in insulin therapy. The interaction between the difference of HbA_{1c} and the average of HbA_{1c} was statistically significant for the progression of retinopathy. When the response surface was estimated, the risk of progression of retinopathy differed greatly according to the blood glucose control level. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 939—946, 1993)

Key words: Diabetic retinopathy, Logistic regression analysis, Risk factor, Relative risk, Blood glucose control

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4年11月30日受付, 平成5年3月12日改訂受理)

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

(Received November 30, 1992 and accepted in revised form March 12, 1993)

I 緒 言

糖尿病網膜症（以下網膜症）の発症および悪化の危険因子としては、重症度との交絡がある内科的治療法は別としても、糖尿病罹病期間（以下罹病期間）^{1)~8)}、糖尿病発症時年齢³⁾⁴⁾⁶⁾⁹⁾、性別³⁾、血糖コントロール^{1)~5)7)~12)}、肥満度¹⁾、高血圧²⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾、腎症⁴⁾など多くの因子があげられている。しかし、これらの臨床因子は互いに影響を及ぼし合いながら網膜症の発症や悪化と関連しているため、他の因子の影響を調整して解析を行うこと、さらには因子間の交互作用を検討することも必要である。また、網膜症の発症と悪化については各々異なる因子が影響している可能性があるが、これについても必ずしも十分に区別して検討されていない。

そこで、網膜症の発症および悪化に対する多数の予後因子の影響を詳細に調べるため、多変量解析法のひとつであるロジスティック回帰分析¹³⁾を各観察年ごとのデータに対して用い、網膜症の発症および悪化の各々に対する臨床因子の影響について解析したので報告する。

II 方 法

1. 対象

1986年から1988年の過去3年間に東京女子医科大学糖尿病センターを初診した糖尿病患者6,752人のうち、初診後3年間以上（平均値±標準誤差：53.2±8.4か月間）連続して経過観察可能であったインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）患者1,084人（4,358人年）を対象とした。これらの症例においては眼科を1年間

に1回以上受診し、HbA_{1c}値を1年間に4回以上測定している。その内訳としては、性別は男性594人（54.8%）、女性490人（45.2%）であり、初診時罹病期間（以下罹病期間）、推定糖尿病発症時年齢（以下発症時年齢）、初診時HbA_{1c}値、内科的治療法、眼科初診時の網膜症所見の各データの詳細については表1に示した。以上のデータを、1症例につき観察期間1年ごとに累積して、人・年の形（観察人年）に作り替えた。すなわち、観察期間を1年ごとに累積してこれを分母とし、この間の発症数や悪化数を分子として計算に用いた。HbA_{1c}値については各年ごとに平均値と変動幅、初診時との値の差をとり、罹病期間については各年毎に更新した。

2. 解析因子

網膜症の発症および悪化に関して影響する可能性のある因子として、①罹病期間、②罹病期間²、③発症時年齢、④内科的治療法、⑤観察期間1年間のHbA_{1c}の平均値、⑥HbA_{1c}値の個人内変動幅、⑦初診時のHbA_{1c}値と1年間のHbA_{1c}値との差、⑧初診時HbA_{1c}値との差と平均値との交互作用の8因子をとりあげた。罹病期間については、期間に対するリスクの変化の直線性からのズレを調べるために、罹病期間²も解析因子に含めた。すなわち、網膜症の発症や悪化と罹病期間の相関が、一次的なものか二次的のものかを調べるために、二次の項も解析因子を含めた。内科的治療法は、食事療法、経口血糖降下剤内服（以下経口剤内服）、インスリン治療の3つに分けてダミー変数を2つ作成して解析した。一般に、ある因子の水準の違いによる効果が他の因子の水準ごとに異なるとき、その2つの因子の間に交互作用が存在するという。今

表1 対 象

	発 症	悪 化	全 体
症例数	763	321	1,084
初診時罹病期間(年)*	6.0±4.6	7.2±5.8	6.4±5.3(1-34)
発症時年齢(歳)*	46.4±11.5	47.9±10.6	47.4±11.5(18-83)
初診時 HbA _{1c} 値(%)*	8.8±2.4	8.9±2.4	8.8±2.3(5.7-19.3)
内科的治療法			
食事療法	246(32.2%)	48(15.0%)	294(27.1%)
経口剤内服	335(44.0%)	174(54.2%)	509(47.0%)
インスリン	182(23.8%)	99(30.8%)	281(25.9%)
初診時網膜症			
なし	763	37	800
単純網膜症	0	284	284

* : 平均値±標準誤差

回の解析では、HbA_{1c}値について初診時との差と平均値との間に交互作用が存在することが予測されたため、両者の交互作用も解析因子に含めた。

3. 網膜症の発症および悪化

網膜症のない症例の多くは1回/年の割合で眼底検査を受けていたため、前回受診した直後から今回受診する間のどの時点で網膜症が発症していたか詳しい情報は得られなかった。そこで、前回の検査時に網膜症がなく、眼科受診時に単純網膜症（福田分類 A I または A II）を有していた場合に網膜症発症とした。また、網膜症悪化については、単純網膜症を有していた症例が前増殖網膜症（福田分類 B I）に進展していた場合に悪化と判定した。なお、1症例につき片眼が発症していた場合にその症例は発症とみなし、他眼がその後発症したとしても発症に関する観察対象から除外した。また、網膜症悪化については、発症と同様に片眼が悪化した場合に悪化とし、他眼がその後悪化しても解析データには含めなかった。ただし、観察期間中に発症し、その後悪化した場合にはその症例も解析データに含めた。両眼のデータを独立に扱うことは、両者の相関を無視することになり、解析結果に偏りをもたらすため、このような取り扱いを行った。なお、網膜症の病期分類には福田分類¹⁴⁾を用いた。

4. 解析方法

解析方法としては、ロジスティック回帰分析(logistic regression analysis)¹³⁾を用いた。ここで、ロジスティック回帰分析は稀現象を解析するのに有用なポアソン回帰分析(poisson regression analysis)の代用として用いた。ロジスティック回帰分析は要因(解析因子)がどの程度エンドポイントの発生(この場合は網膜症の発症および悪化)確率を高めるかを推定するのに一般的に用いられる方法であり、発生確率の大きさは相対危険度(relative risk)として表すことができる。計算にはPC版 SAS(statistical analysis system) Version 6.04 の PROC LOGISTIC を用いた¹³⁾。また、網膜症悪化については、初診時の HbA_{1c}値と1年間の HbA_{1c}の平均値との影響を、初診時 HbA_{1c}値、(初診時 HbA_{1c}値)²、HbA_{1c}の平均値、(HbA_{1c}の平均値)²および初診時 HbA_{1c}値と HbA_{1c}の平均値との交互作用を用いて二次反応曲面を描くことにより解析した。

III 結 果

1. 網膜症発症について

初診時に網膜症が発症していない763例を観察期間

表2 網膜症発症の頻度

	発 症	未発症	全 体
内科的治療法			
食事療法	19	1,075	1,094
経口剤内服	69	1,360	1,429
インスリン	46	789	835
全体	134	3,224	3,358

数値は人年を示している。

1年ごとに累積すると3,358人年となり、網膜症発症の頻度は全体で134人年であった(表2)。1年ごとの HbA_{1c}の平均値は7.90%、標準偏差は1.52、幅は4.98から18.25%であった。また、HbA_{1c}値の初診時との差の平均値は0.68%で、標準偏差は1.96、幅は-6.10から10.10%であった。HbA_{1c}値の初診時との差と1年ごとの平均値との Pearson 相関係数は-0.168であり、相関関係は弱かった。

ロジスティック回帰分析の結果、経口剤内服、インスリン治療、罹病期間、罹病期間²、HbA_{1c}の平均値、HbA_{1c}値の変動幅、HbA_{1c}値の初診時との差の7因子が網膜症発症の危険因子として統計的に有意となった。これらのみを用いて、係数の推定を再度行った結果が表3である。これは、内科的治療法として経口剤内服やインスリン治療を行っており、HbA_{1c}の平均値が高く、HbA_{1c}値の変動幅や初診時との差が大きい症例において網膜症発症の危険性が高いことを示している。また、罹病期間については一次および二次の両者が有意で係数の符号がそれぞれ正と負であったことから、ある一定期間の延長により発症の危険性は増加していくが、ある時点を過ぎると発症率は頭打ちになる傾向があることを示している。また、経口剤内服とインスリン治療に関しては、統計的に有意であるばかりでなく、各々の網膜症発症に対する相対危険度は2.02、1.86と高い値を示していた。表3において、 β は各因子のパラメータ値、SEはその標準誤差を表している。相対危険度は経口剤内服およびインスリン治療においては食事療法に対する危険性であり、HbA_{1c}値についてはHbA_{1c}値が1%増加することによる危険性を表している。また、罹病期間については、この期間をxとすると、 $\exp(x \times \text{一次の係数} + x^2 \times \text{二次の係数})$ を計算することにより相対危険度が求められる。これらは表4～6、表8においても同様である。

次に、この結果から統計的に有意にならなかった発症時年齢、HbA_{1c}値の交互作用の2つの共変量は除外

表3 網膜症発症（全体）の危険因子

共 変 量	β	SE	相対危険度	95%信頼区間	P 値
経口剤内服	0.7011	0.2723	2.02	1.18~3.44	0.0100
インスリン	0.6226	0.3019	1.86	1.03~3.34	0.0392
罹病期間	0.3345	0.0825	1.40	1.19~1.64	0.0001
罹病期間 ²	-0.0143	0.0040	—	—	0.0003
HbA _{1c} 値	0.0311	0.0421	1.11	1.02~1.20	0.0143
初診との差					
HbA _{1c} 平均値	0.2215	0.0605	1.25	1.11~1.41	0.0003
HbA _{1c} 値変動幅	0.1353	0.0627	1.14	1.01~1.29	0.0311

 β : 各因子のパラメータ値 SE: β の標準誤差

表4 網膜症発症（食事療法）の危険因子

共 変 量	β	SE	相対危険度	95%信頼区間	P 値
罹病期間	0.0995	0.1655	1.09	0.79~1.51	0.5887
罹病期間 ²	-0.0023	0.0070	—	—	0.7448
HbA _{1c} 値	0.0668	0.1345	1.07	0.82~1.39	0.6195
初診との差					
HbA _{1c} 平均値	0.1738	0.2429	1.19	0.74~1.92	0.4744
HbA _{1c} 値変動幅	0.1672	0.2001	1.98	0.80~1.75	0.4047

 β : 各因子のパラメータ値 SE: β の標準誤差

表5 網膜症発症（経口剤内服）の危険因子

共 変 量	β	SE	相対危険度	95%信頼区間	P 値
罹病期間	0.3317	0.1200	1.39	1.10~1.76	0.0057
罹病期間 ²	-0.0152	0.0058	—	—	0.0085
HbA _{1c} 値	0.1510	0.0619	1.16	1.03~1.31	0.0148
初診との差					
HbA _{1c} 平均値	0.2859	0.0901	1.33	1.12~1.59	0.0015
HbA _{1c} 値変動幅	0.1778	0.0915	1.20	1.00~1.43	0.0505

 β : 各因子のパラメータ値 SE: β の標準誤差

表6 網膜症発症（インスリン治療）の危険因子

共 変 量	β	SE	相対危険度	95%信頼区間	P 値
罹病期間	0.4744	0.1611	1.61	1.18~2.21	0.0031
罹病期間 ²	-0.0196	0.0081	—	—	0.0150
HbA _{1c} 値	0.0559	0.0652	1.06	0.93~1.20	0.3916
初診との差					
HbA _{1c} 平均値	0.1770	0.0890	1.19	1.00~1.42	0.0458
HbA _{1c} 値変動幅	0.0779	0.1017	1.08	0.89~1.32	0.4436

 β : 各因子のパラメータ値 SE: β の標準誤差

した上で、内科的治療法別の危険因子を解析した。内科的治療法別の網膜症発症の危険因子としては、食事療法に関しては統計的に有意な因子はなかった（表4）。経口剤内服については、罹病期間、罹病期間²、

HbA_{1c}の平均値とHbA_{1c}値の初診時との差が有意であった（表5）。インスリン治療については、罹病期間、罹病期間²とHbA_{1c}値の個人平均の3因子が統計的に有意であった（表6）。しかし、内科的治療法別に求め

た係数値 β は、いずれも正負の符号とおおよその大きさが等しく、係数推定値とそのSEを用い異質性 (heterogeneity) を χ^2 検定によって調べたところ、いずれの係数についても有意とはならなかった (P 値は 0.2 以上)。すなわち、上記で述べた結果のくい違いは、サンプルサイズの減少に伴う見かけのものである可能性が高く、係数は内科的治療法によらずほぼ一定とみなしてよい。

2. 網膜症悪化について

眼科初診時に単純網膜症であった症例と観察期間中に発症した症例を合わせて 321 例 (997 人年) 中、網膜症悪化の頻度は 94 人年であった (表 7)。初診時 HbA_{1c} 値との差と平均値との Pearson 相関係数は -0.334 であり、かなり大きな負の相関がみられた。これは、初診時と各年の平均値の間の相関が小さいことに対応している。網膜症発症と同様に網膜症悪化についてもロジスティック回帰分析を用いて解析したところ、罹病期間、罹病期間²および初診時 HbA_{1c} 値との差と平均値との交互作用が統計的に有意となった。HbA_{1c} 値の変動幅、発症年齢は除外して、さらに罹病期間²はパラメータ推定値が -0.006 と非常に小さかったので除外して再解析した。その結果、初診時 HbA_{1c} 値との差と平均値との交互作用のみが統計的に有意となった (表 8)。この結果の解釈をわかりやす

く行うために、初診時 HbA_{1c} 値との差と平均値との二次反応曲面を作成し、さらに両者の HbA_{1c} 値の層ごとの相対危険度をダミー変数を用いることにより計算した (図 1)。その結果、HbA_{1c} 値を指標とする血糖コントロール状態により、網膜症悪化の危険性が大きく異なっていることが明らかとなった。すなわち、初診時 HbA_{1c} 値が 12.0% 以上であれば、その後の HbA_{1c} 値の値にかかわらず、それだけで網膜症悪化の危険性が非常に高い。初診時 HbA_{1c} 値が 10.0% 以上 12.0% 未満の場合には、HbA_{1c} 値を 9.0% 以下に下げた方が危険性が高くなる傾向がある。また、初診時 HbA_{1c} 値が 10.0% 未満の場合には、HbA_{1c} 値を下げた方が危険性

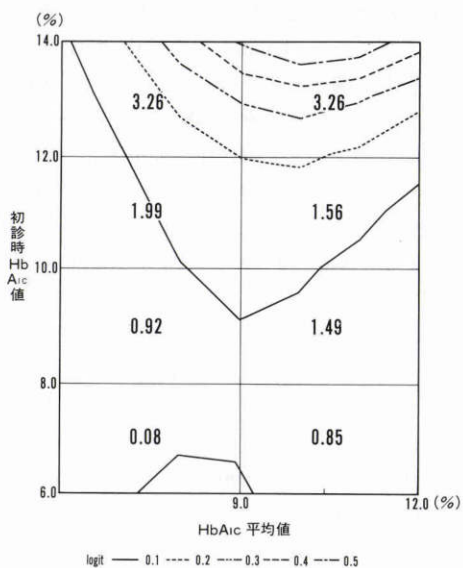


図 1 網膜症悪化の反応曲面。

数値は初診時 HbA_{1c} 値および HbA_{1c} の平均値で区切ったときの網膜症悪化の相対危険度を表している。logit は網膜症悪化の確率を表している。

表 7 網膜症悪化の頻度

	悪化	不変	全体
内科的治療法			
食事療法	11	129	140
経口剤内服	52	514	566
インスリン	31	260	291
全体	94	903	997

数値は人年を示している。

表 8 網膜症悪化の危険因子

共変量	β	SE	相対危険度	95%信頼区間	P 値
経口剤内服	0.0572	0.3560	1.06	0.53~2.13	0.8724
インスリン	0.0853	0.3911	1.09	0.51~2.34	0.8274
罹病期間	-0.0026	0.0182	1.00	0.96~1.03	0.8883
HbA _{1c} 値	-0.4522	0.3176	0.64	0.34~1.19	0.1545
初診との差					
HbA _{1c} 平均値	0.1477	0.0850	1.16	0.98~1.37	0.0823
HbA _{1c} の差・平均	0.0767	0.0378	1.08	1.00~1.16	0.0424

β : 各因子のパラメータ値 SE: β の標準誤差 * : 初診時 HbA_{1c} との差と平均値との交互作用

が低く、上がると危険性が高くなる。このように網膜症悪化に関してはHbA_{1c}値の層の違いにより危険性が大きく異なっていることが示唆された。

IV 考 按

網膜症発症の危険因子としては、経口剤内服、インスリン治療、罹病期間、罹病期間²、HbA_{1c}の平均値、HbA_{1c}値の変動幅、HbA_{1c}値の初診時との差の7因子が統計的に有意であった。罹病期間は統計的に最も有意($p < 0.0001$)であり、一次ばかりでなく二次においても有意であった。これは、罹病期間が10年未満と比較的短い場合には、罹病期間の延長に伴い網膜症発症率が単調増加する傾向にあるが、15年、20年と罹病期間が長期にわたるに従い発症率は平坦化する傾向にあることを示している。Kleinら⁴⁾やPalmbergら¹⁵⁾の網膜症の発症率に関する報告でも今回の結果と同様の傾向を示しており、日常診療で経験するところの罹病期間が長いにもかかわらず網膜症が発症しない症例があることと対応していると考えられた。二次の項を無視すると罹病期間の1年あたりの相対危険度は1.40を示していたが、Nathanら⁵⁾の1.04やHammanら⁸⁾の1.23と比較的近い値を示していた。

また、経口剤内服とインスリン治療は食事療法のみを行っている症例に対して、2倍前後の網膜症発症の危険性を有していることを示していたが、これは内科的治療法ごとの耐糖能や重症度の違いの反映であり、経口剤内服やインスリン治療を必要とすること自体がすでに網膜症発症の危険性が高いことを示唆している。内科的治療法については、これまで多くの報告^{2)~4)8)~11)}でインスリン使用例において網膜症発症の危険性や頻度が高いとされている。一方、経口剤内服例においてもインスリン治療例と同様に網膜症発症の危険性が高く、十分に注意して眼底管理を行う必要があることが示唆された。

血糖コントロールに関する因子としては、初診時HbA_{1c}値との差と平均値との交互作用を除く、HbA_{1c}の平均値、HbA_{1c}値の変動幅およびHbA_{1c}値の初診時との差の3つの因子が統計的に有意であった。これまでも、空腹時血糖値¹⁰⁾¹⁶⁾、食後2時間血糖値¹⁰⁾、HbA₁値¹²⁾¹⁷⁾やHbA_{1c}値⁹⁾などを血糖コントロールの指標とした報告で、血糖コントロール不良を網膜症発症の危険因子としているが、今回の解析のように、HbA_{1c}の平均値、HbA_{1c}値の変動幅およびHbA_{1c}値の初診時との差というような血糖コントロール状態の指標をきめ

細かく解析した報告はみられない。これらの因子の1%上昇あたりの相対危険度は1.11から1.25を示しており、Kleinら⁹⁾の30歳以上糖尿病発症のインスリン非使用例を対象とした結果の1.2とほぼ同様の値であった。初診時のHbA_{1c}値は5.7~19.3(8.8±2.3)%とばらつきが大きいものの平均値は比較的高値を示しており、厳重な血糖管理にもかかわらず平均血糖がHbA_{1c}値で10%以上と高値を示したり、HbA_{1c}値の変動幅が3%以上と大きい重症例や、初診時に血糖はHbA_{1c}値で非常に高い症例において網膜症発症の頻度が高かったものと推定された。

網膜症発症については内科的治療法の違いにより選択される因子が異なると推定されたため、各治療法別の網膜症発症の危険性について解析した。しかし、係数の異質性 χ^2 検定を行ったところ、各因子とも有意ではなく、内科的治療法により選択される因子の違いはないと推定された。Jerneldら¹⁸⁾は経口剤内服例を対象に、Kleinら⁹⁾は30歳以上の糖尿病発症のインスリン使用例において、網膜症発症の危険因子を求めているが、今回の結果から内科的治療法間においては本質的に選択される因子は同様であると考えられた。

網膜症悪化については網膜症発症とは異なり、内科的治療法や罹病期間は統計的に有意でなく、初診時HbA_{1c}値との差と平均値との交互作用のみが統計的に有意であった。網膜症の発症には通常糖尿病罹患後10年間前後の長期間を要するが、一旦網膜症が発症すると比較的短期間に悪化する例が多い。そのため、罹病期間が網膜症悪化の危険因子として有意にならなかったものと考えられる。また、内科的治療法についてもいずれの治療法を行っているにせよ、血糖コントロール状態が良好であれば悪化する可能性が少ないが、発症後急激に血糖が変動したり、発症までに長期間血糖コントロール状態が不良であった症例では、網膜症が短期間に悪化する例をしばしば経験する。今回、悪化については単純網膜症から前増殖網膜症への進展を悪化と定義して解析を行った。初診時HbA_{1c}値との差と平均値との交互作用のみが統計的に有意であったが、この結果を解釈しやすくするために、初診時HbA_{1c}値とHbA_{1c}の平均値との間で二次反応曲面を作成し、初診後のHbA_{1c}値の推移が網膜症悪化に対してどのように影響しているか、相対危険度の等高線図を描き具体的に解析した。その結果、初診時からその後の血糖コントロール状態(HbA_{1c}値)により、網膜症悪化の危険性が大きく異なることが明らかとなっ

た。すなわち、初診時 HbA_{1c} 値が 12.0% 以上であれば、その後の HbA_{1c} 値の値にかかわらず、それだけで網膜症悪化の危険性が非常に高い（相対危険度：3.26）。初診時 HbA_{1c} 値が 10.0% 以上 12.0% 未満の場合には、 HbA_{1c} 値を 9.0% 以下に下げた方が危険性が高くなる。また、初診時 HbA_{1c} 値が 10.0% 未満の場合には、 HbA_{1c} 値を下げた方が危険性が低く、上がると危険性が高くなる。このように網膜症悪化に関しては、 HbA_{1c} 値の層の違いにより危険性が大きく異なっていることが示唆された。網膜症悪化の危険因子としては、Klein ら⁹⁾ は HbA_{1c} 値と網膜症の重症度を、Rand ら¹⁹⁾ は高血糖を、Krolewski ら²⁰⁾ は高血糖と診断時年齢をあげている。いずれの報告も血糖不良を網膜症悪化の危険因子としているが、我々の報告のように、 HbA_{1c} 値の推移とその相対危険度を求めているわけではない。これまで、血糖を急激に是正することにより網膜症を悪化させる可能性が高いとされているが^{21)~24)}、初診時の HbA_{1c} 値とその後の HbA_{1c} の平均値からみた網膜症悪化の危険性に関する報告はなされていない。 HbA_{1c} の平均値については観察期間1年ごとの値を用いているが、初診時からの HbA_{1c} 値の変化の期間については今回解析していない。以前、我々が行ったケース・コントロール研究²⁴⁾では、網膜症悪化に対する HbA_{1c} 値低下の相対危険度は、悪化時点の9~10 か月前において最高値を示し、その値は HbA_{1c} 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。内科と眼科の間では、網膜症悪化を防止するために、どのくらいの期間で、どの程度の血糖は正の幅もしくは程度であれば、網膜症悪化の危険性が少なく済むかが常に問題となっている。今回の解析では血糖変化の期間については解析していないが、以前の報告とは異なり、初診時の HbA_{1c} 値の値とその後の血糖の推移に応じた網膜症悪化の危険性を求めていることに意義がある。今回の解析により、これまで我々が日常診療において常に問題にしてきた、血糖は正、血糖変動、血糖悪化の各々の血糖コントロール状態に応じた網膜症悪化への危険性を知ることができたと考えられる。今後はさらに、血糖は正の程度と期間を考慮した解析を行う必要があると推察された。

今回の網膜症発症および悪化に対する解析は、眼底管理を行う上で重要な臨床因子およびその危険性を求めたばかりでなく、安全な血糖は正への一つの指標となり得るものと考えられた。

稿を終えるにあたり、データ収集に積極的に協力して頂いたパラメディカルの方々に深謝致します。

文 献

- 1) Pirart 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) West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, Grab B, Grabauskas V, Mateo-de-Acosta O, et al: Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients. A multinational study. *Diabetologia* 22: 412—420, 1982.
- 4) Klein R, Klein BEK, Moss S, Davis MD, DeMets DL: 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.
- 5) Nathan DM, Singer DE, Godine JE, Harrington CH, Perlmuter LC: Retinopathy in older type II diabetics. Association with glucose control. *Diabetes* 35: 797—801, 1986.
- 6) Jerneld B, Algvare P: Relationship of duration and onset of diabetes to prevalence of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 102: 431—437, 1986.
- 7) Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ: Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 35: 1332—1339, 1986.
- 8) Hamman RF, Mayer EJ, Moo-Young GA, Hildebrandt W, Marshall JA, Baxter J: Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non-Hispanic whites and Hispanics with NIDDM. San Luis valley diabetes study. *Diabetes* 38: 231—237, 1989.
- 9) Klein R, Klein BEK, Moss S, Davis MD, DeMets DL: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260: 2864—2871, 1988.
- 10) Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH: Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet* ii: 1050—1052, 1980.
- 11) Ballard DJ, Melton LJ III, Dwyer MS, Trautmann JC, Chu CP, O'fallon WM, et al: Risk

- factors for diabetic retinopathy. A population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 9: 334—342, 1986.
- 12) **Funatsu H, Yamashita H, Ohashi Y, Ishigaki T**: Correlation between progression of diabetic retinopathy and blood glucose control. *Jpn J Ophthalmol* 35: 306—316, 1991.
 - 13) **SAS Institute Inc**: SAS Technical Report P-200, SAS/STAT software, CALIS and LOGISTIC Procedures, Release 6.04 Ed, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA: 1—236, 1990.
 - 14) **福田雅俊**: 糖尿病網膜症の病期分類. 堀 貞夫 (編): 眼科 Mook, 46, 糖尿病と眼科診療, 金原出版, 東京, 117—125, 1991.
 - 15) **Palmberg P, Smith M, Waltman S, Krupin T, Singer P, Burgess D, et al**: The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 88: 613—618, 1981.
 - 16) **佐々木陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 上原ます子**: 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.
 - 17) **McCance DR, Hadden DR, Atkinson AB, Archer DB**: Long-term glycaemic control and diabetic retinopathy. *Lancet* ii: 824—827, 1989.
 - 18) **Jerneld B, Algvare P**: Prevalence of retinopathy in diabetes treated with oral antihyperglycaemic agents. *Acta Ophthalmol* 63: 535—540, 1985.
 - 19) **Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM, Warram JH, Baker RS, Maki T**: Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 313: 1433—1438, 1985.
 - 20) **Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR**: Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes. A 40-year follow-up study. *Diabetes Care* 9: 443—452, 1986.
 - 21) **Daneman D, Drash AL, Lobes LA, Becker DJ, Baker LM, Travis LB**: Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes Care* 4: 360—365, 1981.
 - 22) **Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T, the Steno Study Group**: Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* i: 200—204, 1983.
 - 23) **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.
 - 24) **Funatsu H, Yamashita H, Ohashi Y, Ishigaki T**: Effect of start of glycemic control on progression of diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 36: 356—367, 1992