

## 硝子体手術を行った糖尿病網膜症患者の生命予後

松本 年弘<sup>1)</sup>, 内尾 英一<sup>2)</sup>, 後藤 香織<sup>3)</sup>, 佐伯 宏三<sup>3)</sup>, 大野 重昭<sup>2)</sup><sup>1)</sup>横浜南共済病院眼科, <sup>2)</sup>横浜市立大学医学部眼科学教室, <sup>3)</sup>小田原市立病院眼科

## 要 約

糖尿病網膜症の視力予後は次第に改善されてきているが、硝子体手術術後患者の生命予後はほとんど検討されていない。著者らは、硝子体手術術後患者の生命予後に関与する因子について、生命表理論とCoxの比例ハザードモデル法によって検討した。対象は、1982～1990年の8年間に糖尿病網膜症で硝子体手術を受けた140例である。5年生存率は95.8%であった。死因では脳、心血管疾患が75%と最も多かった。神奈川県の子別死因別死亡率を用いて求めた予測死亡数(E)と実測死亡数(O)の比(O/E比)は、手術時年齢が55～69歳の症例で有意

に高くなっていた。また、死因別のO/E比は脳、心血管疾患で有意に高くなっていた。生存率に関与する因子では糖尿病腎症、糖尿病神経症および手術時年齢で有意差を認めた。硝子体手術術後患者で、糖尿病腎症や糖尿病神経症を合併していると生命予後が不良になるので十分な全身管理が必要である。(日眼会誌 98:989-993, 1994)

キーワード：糖尿病網膜症、硝子体手術、5年生存率、生命表理論、Coxの比例ハザードモデル法

## Survival Rate of Patients with Diabetic Retinopathy after Vitreous Surgery

Toshihiro Matsumoto<sup>1)</sup>, Eiichi Uchio<sup>2)</sup>, Kaori Gotoh<sup>3)</sup>Kohzo Saeki<sup>3)</sup> and Shigeaki Ohno<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Yokohama South Kyosai Hospital<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Odawara City Hospital

## Abstract

We studied various factors affecting the survival rate after vitreous surgery in 140 patients with diabetic retinopathy, who had undergone vitreous surgery between 1982 and 1990, according to the life-table theory and Cox proportional hazards model. The 5-year survival rate was 95.8%. The most common cause of death was cerebro-cardiovascular disease in 75.0%. The ratio of the observed number of deaths (O) to the expected ones (E), the O/E ratio, was significantly higher in patients who had undergone surgery between 55 and 69 years of age.

The O/E ratio was significantly higher in both cardiovascular disease and cerebrovascular disease groups. Factors associated with a lower survival rate included age at operation, history of nephropathy, and neuropathy. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:989-993, 1994)

Key words: Diabetic retinopathy, Vitreous surgery, 5-year survival rate, Life-table theory, Cox proportional hazards model

## I 緒 言

硝子体手術術後患者は全身疾患である糖尿病の中における明確な一群とはいえないが、眼科臨床においてはあ

る共通の経過をたどる一群として、その生命予後を検討する意義は少なくない。これまで本症の生後予後および死因について、内科ないし公衆衛生の側からいくつかの追跡調査、研究が報告されている<sup>1)~9)</sup>。それによると、増殖糖尿病網膜症症例の5年生存率が55～70%であるのに対し、網膜症非合併症例では84～95%と増殖糖尿病網

別刷請求先：236 神奈川県横浜市金沢区六浦500 横浜南共済病院眼科 松本 年弘  
(平成6年3月25日受付, 平成6年5月31日改訂受理)

Reprint requests to: Toshihiro Matsumoto, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama South Kyosai Hospital, 500 Mutsuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken 236, Japan  
(Received March 25, 1994 and accepted in revised form May 31, 1994)

膜症症例の生命予後はかなり悪いと報告されている<sup>4)~7)</sup>。一方、硝子体手術後症例の予後については、視力に関する報告がほとんどで、長期的かつ詳細な生命予後の検討はほとんどなされていない。我々は、糖尿病網膜症で硝子体手術を受けた症例の生後予後を求め、初回手術時のどの因子が大きく生命予後に関与しているかを、retrospectiveに生命表理論とCoxの比例ハザードモデル法を用いて検討した。

## II 対象および方法

### 1. 対 象

1982~1990年の8年間に小田原市立病院眼科で、糖尿病網膜症のために硝子体術を受けた140例について検討した。男性79例、女性61例であり、手術時年齢は22~88歳で、平均 $55.7 \pm 10.5$ 歳(平均値 $\pm$ 標準偏差)、発症年齢は7~78歳で、平均 $43.3 \pm 11.4$ 歳、罹病期間は平均 $12.4 \pm 7.7$ 年であった。小田原市立病院眼科における糖尿病網膜症の硝子体手術適応基準は、①硝子体出血の量が多く、2~3か月経過しても眼底の観察が不可能なもの、②増殖組織が黄斑部に及んだもの、③網膜剥離が生じたものの3つで、とりわけ後二者は速やかに手術を行うものとしている。したがって、手術病型は通常糖尿病網膜症の病型分類によらず、次の4型に分けた。すなわち、I型が増殖性変化の処置を伴わない硝子体出血の除去55例(39.3%)、II型が硝子体出血のない増殖性変化の処置11例(7.9%)、III型が増殖変化の処置を伴う硝

子体出血の除去33例(23.6%)、IV型が牽引性ないし裂孔原性網膜剥離を伴うもの37例(26.4%)であり、4例(2.9%)は不明であった。なお、両眼施行例では、より重症の側で集計した。全身合併症では糖尿病腎症(以下、腎症)が55例(39.3%)、糖尿病神経症(以下、神経症)が25例(17.9%)にみられ、そのうち糖尿病網膜症に腎症と神経症を合併したtriopathyの症例は22例(15.8%)であった。腎症、神経症の診断基準はそれぞれ尿蛋白陽性、知覚異常の訴え、またはアキレス腱反射の減弱をみたというものであった。

### 2. 方 法

生死の追跡方法は、①外来受診状況、②電話聞き取り調査、③住民票照会などの方法によった。死亡率の計算には個人ごとの延べ観察期間を求め、その和を分母として年間平均死亡率を計算した。次に糖尿病網膜症の死亡率および死因別死亡率を神奈川県民のそれと比較するために、観察期間中の神奈川県民の年齢別死因別死亡率を用いて硝子体手術後患者の予測死亡数(E)を計算し、これを実際に観察された死亡数(O)との比(O/E比)を求めた。生存率はKaplan-Meier法で求め、手術時年齢、発症年齢、罹病期間、術前の矯正視力、手術病型、糖尿病の治療法、腎症の有無および神経症の有無の因子について、一般化Wilcoxon検定とCox-Mantel検定を行った。そして、最後に重回帰型生命表法であるCoxの比例ハザードモデル法により、因子間の関与の検定と因子間の影響を考慮した補正生存率を求めた。

表1 硝子体手術術後の死亡例の臨床所見、死亡年齢および死因

No.	性	手術時年齢(歳)	手術病型	発症年齢(歳)	罹病期間(年)	糖尿病の治療法	腎症	神経症	死亡年齢(歳)	死 因
1	m	72	I	40	32	経口剤	-	-	74	胃 癌
2	f	70	IV	56	14	経口剤	+	-	72	脳 梗 塞
3	f	65	I	65	1	経口剤	+	+	70	心不全
4	m	67	IV	50	17	インスリン	+	-	69	全身衰弱
5	m	65	I	54	11	インスリン	-	-	69	心不全
6	f	64	I	58	6	インスリン	-	-	66	心不全
7	m	60	III	48	12	経口剤	-	+	65	脳 梗 塞
8	f	63	III	48	15	経口剤	-	-	63	心不全
9	f	61	II	37	24	インスリン	+	+	62	心不全
10	m	58	I	54	4	インスリン	-	-	61	心不全
11	f	68	III	46	22	インスリン	+	-	60	心不全
12	m	56	II	48	8	経口剤	+	-	60	脳 梗 塞
13	f	55	II	47	8	インスリン	+	+	60	脳 梗 塞
14	m	57	I	40	17	インスリン	+	-	60	腹膜炎
15	m	57	I	57	1	食事療法	+	+	58	心不全
16	m	54	I	44	10	経口剤	+	+	57	腎不全
17	m	52	IV	46	6	経口剤	-	-	55	心不全
18	f	53	I	38	15	インスリン	+	+	54	全身衰弱
19	m	46	I	41	5	経口剤	+	+	52	心不全
20	f	46	IV	30	16	インスリン	+	-	50	脳 梗 塞
平均値		59.5		47.4	12.2				61.9	
標準偏差		7.2		8.2	7.9				6.5	

### III 結 果

1992 年 12 月現在, 20 例 (14%) が死亡していた。死亡例は男性 11 例 (55%), 女性 9 例 (45%), 死亡年齢は平均 61.9±6.5 歳, 死亡例の発症年齢は平均 47.4±8.2 歳, 罹病期間は平均 12.2±7.9 年であった(表 1)。手術病型はそれぞれ I 型が 10 例 (50%), II 型が 3 例 (15%), III 型が 3 例 (15%), そして, IV 型が 4 例 (20%) であり, 硝子体出血のみで手術を受けた症例が多かった。腎症合併例は 13 例 (65%), 神経症合併例は 8 例 (40%)

表 2 死因および実測死亡数と予測死亡数との比 (O/E 比)

死 因	実測死亡数 (O)	予測死亡数 (E)	O/E 比
1. 心不全	10	0.0613	163.1**
2. 脳梗塞	5	0.0454	110.1*
3. 全身衰弱	2	0.0003	6666.7
4. 腹膜炎・腎不全	2	0.0115	190.5
5. 胃癌	1	0.0420	23.8

$\chi^2$ 検定, \*: p<0.05, \*\*: p<0.005

表 3 手術時年齢別平均年間死亡率および実測死亡数と予測死亡数との比 (O/E 比)

年齢	症例数	個人年	実測死亡数 (O)	死亡率	予測死亡数 (E)	O/E 比
<35	3	83	0	0	0.0014	0
35~39	4	167	0	0	0.0034	0
40~44	9	413.5	0	0	0.0114	0
45~49	22	1,243	2	1.609	0.05	40
50~54	26	1,479	3	2.028	0.091	32.97
55~59	27	1,341	5	3.729	0.158	31.65*
60~64	20	879	4	4.551	0.182	21.86*
65~69	17	945	4	3.175	0.203	19.7*
70~74	6	162	2	12.35	0.137	14.6
75~79	5	181	0	0	0.158	0
>80	1	77	0	0	0.098	0
Total	140	6,970.5	20	2.869	1.093	18.29

$\chi^2$ 検定, \*: p<0.05

といずれも全体の割合(それぞれ 39%, 17%)より多かった。死因では心不全が 10 例 (50%), 脳梗塞が 5 例 (25%), 全身衰弱と腎不全がそれぞれ 2 例 (10%) などであった。また, 病因別の O/E 比について神奈川県的一般住民と比べると, 心不全 (p<0.005) と脳梗塞 (p<0.05) が有意に高かった(表 2)。手術時年齢別の O/E 比を表 3 に示した。神奈川県的一般住民と比べ, 55~69 歳の年代で死亡リスクが有意に高かった (p<0.05)。Kaplan-Meier 法で求めた生存率では, 検討した 8 因子のうち, 手術時年齢 (p<0.05), 腎症の有無 (p<0.01) および神経症の有無 (p<0.01) の 3 因子で, 一般化 Wilcoxon 検定と Cox-

表 4 Kaplan-Meier 法による 5 年生存率

生存率に関与する因子	分類	5 年生存率
発症年齢	43 歳未満	90.2%
	43 歳以上	74.9%
手術時年齢*	55 歳未満	89.6%
	55 歳以上	77.9%
手術病型	I 型	85.4%
	II 型	77.9%
	III 型	80.6%
	IV 型	91.2%
術前視力	LP~CF	81.9%
	0.01~0.1	82.5%
	0.2 以上	100.0%
罹病期間	12 年未満	86.4%
	12 年以上	82.8%
糖尿病の治療法	食事療法	95.5%
	経口剤	84.7%
	インスリン	75.3%
糖尿病腎症**	無	90.3%
	有	74.6%
糖尿病神経症**	無	97.6%
	有	48.3%

一般化 Wilcoxon 検定および Cox-Mantel 検定

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

LP: 光覚弁, CF: 指数弁

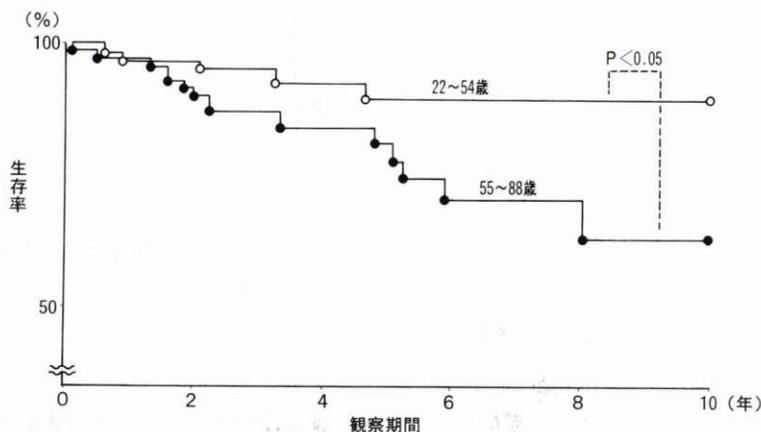


図 1 手術時年齢についての Kaplan-Meier 法による生存率曲線。手術時年齢が 55 歳以上の群と 55 歳未満の群で生存率に有意差を認めた (p<0.05)。

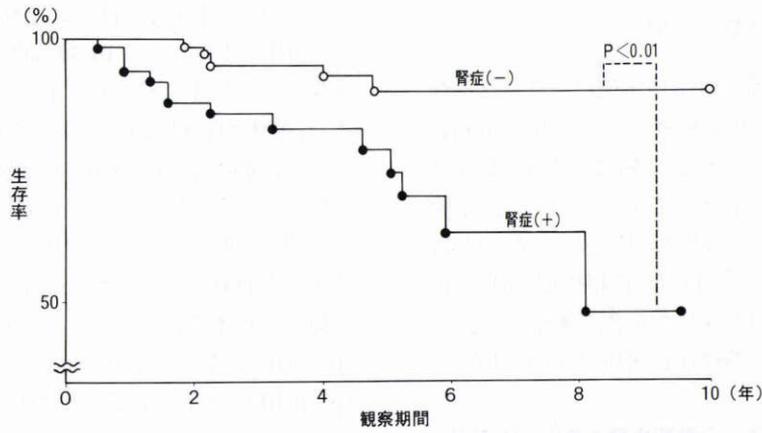


図2 糖尿病腎症についての Kaplan-Meier 法による生存率曲線。  
腎症 (+) の群と腎症 (-) の群で生存率に有意差を認めた (p<0.01)。

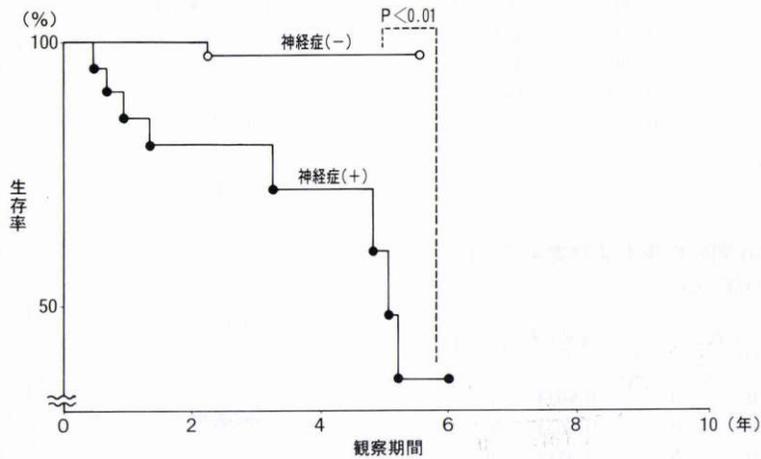


図3 糖尿病神経症についての Kaplan-Meier 法による生存率曲線。  
神経症 (+) の群と神経症 (-) の群で生存率に有意差を認めた (p<0.01)。

表5 Cox の比例ハザードモデル法による生存率の因子効果

生存率に関与する因子	b/SE	P 値
糖尿病神経症	2.3838	0.01989*
手術病型	1.5823	0.1184
発症年齢	1.5450	0.12691
手術時年齢	0.7369	0.46366
罹病期間	0.2425	0.89101
糖尿病腎症	0.1007	0.92005

Cox の比例ハザードモデル法, \* : p<0.05

b : 回帰係数, SE : 標準誤差

Mantel 検定ともに有意差を認めた (図1~3, 表4)。その他, 発症年齢 (43歳以上<43歳未満), 糖尿病の治療法 (インスリン<経口剤<食事療法), 罹病期間 (12年以上<12年未満), 手術病型 (II型<III型<I型<IV型), 術前視力 (0.01未満<0.01~0.1<0.2以上) などでも5年生存率に差はあったが, 有意ではなかった (括弧内は生存率の大小を示す, 表4)。また, triopathy の22症例は死亡群に7例 (35.0%), 生存群に15例 (12.7%) で有意差を認めた (p<0.05)。Cox の比例ハザードモデル

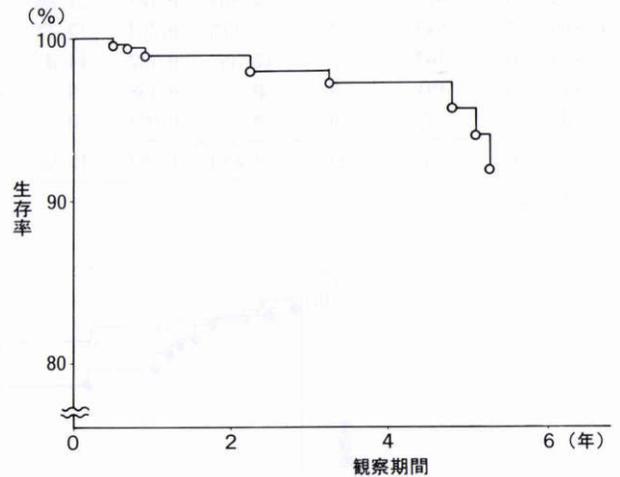


図4 Cox の比例ハザードモデル法による補正生存率曲線。  
3年生存率が98.2%, 5年生存率が95.8%であった。

法では手術時年齢, 発症年齢, 罹病期間, 手術病型, 腎症の有無および神経症の有無の各因子を取り上げた。生存率の検定の結果は表5に示したが, 各因子のうち, 有

意なものは神経症の有無 ( $p < 0.05$ ) のみであった。この方法によって求めた生存率曲線 (図4) によれば、補正生存率は3年生存率で98.2%、5年生存率で95.8%であった。

#### IV 考 按

硝子体手術を受けた糖尿病網膜症患者の死因として心、腎、脳血管疾患が多くを占め、とりわけ心不全と脳血管疾患のO/E比が有意に高かったことは過去の報告<sup>8)9)</sup>とも一致していた。また、手術時年齢別のO/E比は、年齢が若くなるほど高くなる傾向がみられ、若年の糖尿病網膜症患者の生命予後が不良であることを示している。過去の内科での初診時年齢を用いた報告<sup>8)9)</sup>でも、やはり我々と同様に年齢が低下するほどO/E比が高くなっていった。

Coxの比例ハザードモデル法による5年生存率は、今回は95.8%であった。これは当施設における内尾ら<sup>10)</sup>の前の報告の84.4%よりかなり高い数値となっていた。その理由としては、近年の手術適応の拡大により早期に硝子体手術が施行されるようになり、全身合併症を持たない症例が多く含まれていたこと、前回に比べ術後まだ2、3年という観察期間が短い症例が多くを占めていたことが原因と考えられる。また、今回の報告も前回同様に、インスリン依存性糖尿病 (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM) と考えられる症例は7例のみで、ほぼインスリン非依存性糖尿病 (non insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) の特徴を反映したものとなっていた。

生存率を左右すると考えられる因子のうち、有意差があった全身合併症と手術時年齢以外では、罹病期間、発症年齢、術前視力および糖尿病の治療法などが臨床的には重要と考えられた。NIDDMの多い成人発症例では、罹病期間に平行して網膜症が悪化するのに対し、IDDMの多い若年発症例では、発症年齢が低いほど新生血管が発生するまでの罹病期間が長くなるといった違いはあるが<sup>11)</sup>、罹病期間が長く、インスリン療法に至った症例で死亡率が高かったことはこれらの報告とも一致していた。

また、腎症を合併する症例で生存率が有意に低いことは、過去の報告<sup>11-13)</sup>とも一致しており、とりわけ triopathy の症例では術後生命予後が著しく不良であるので、十分な全身管理をする必要がある。

糖尿病や糖尿病網膜症について、生存率 (死亡率) などの疫学的研究は本邦でも少なからず報告されているが、ほとんどが一施設での報告である。今回の報告も断面調査であり、prospective cohort を知ることが是非必要である。一方、米国<sup>12)</sup>やオーストラリア<sup>13)</sup>での報告では、それぞれ National Death Index (NDI), State Death Registers などに保存されているデータベースから氏名や個人の認識番号などで照会可能であり、州単位の調査

にしても500~1,000例の対象が得られ、統計学的な精度も信頼できる。糖尿病のみならず多くの疾患でその生命予後が興味をもたれ、かつ、改善してきているにもかかわらず、むしろ本邦では近年の個人情報の保護の傾向から、住民票、本籍地照会や法務局を通じた調査は狭められる傾向にあり、自治体、官庁によっては今回の調査に応じない所もあったのは残念であり、諸外国における上述のような疫学情報機構の整備が待たれるところである。

本論文の要旨は第47回日本臨床眼科学会 (平成5年10月16日) において発表した。

#### 文 献

- 1) 矢島義忠, 的場清和: 糖尿病性腎症の予後と進展因子ならびに対策. 臨床成人病 18: 1643-1648, 1988.
- 2) 石田裕一郎, 川口良人: 糖尿病による透析患者の問題点. 腎と透析 27: 41-46, 1989.
- 3) 佐々木陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 上原ます子: 持続性蛋白尿を伴う糖尿病患者の生命予後. 糖尿病 30: 249-255, 1987.
- 4) Gerritzen FM: The course of diabetic retinopathy. A longitudinal study. Diabetes 22: 122-128, 1973.
- 5) Davis MD, Hiller R, Magli YL, Podgor MJ, Ederer F, Harris WA, et al: Prognosis for life in patients with diabetes. Trans Am Ophthalmol Soc 77: 144-170, 1979.
- 6) Knatterud GL: Mortality experience in the diabetic retinopathy study. Isr J Med Sci 19: 424-430, 1983.
- 7) Klein R, Moss SE, Klein BEK, DeMets DL: Relationship of ocular and systemic factors to survival in diabetes. Arch Intern Med 149: 266-272, 1989.
- 8) 佐々木陽, 堀内成人, 上原ます子, 長谷川恭一: 糖尿病患者の長期経過観察成績—生命予後に対する危険因子および過去13年間の死因の変化—. 糖尿病 28: 641-648, 1985.
- 9) 齊藤順子, 清水弘之, 久道 茂, 豊田隆謙, 後藤由夫: 糖尿病患者の長期予後を左右する因子及び死因に関する研究. 東北医誌 102: 149-161, 1989.
- 10) Uchio E, Inamura M, Ohno S, Taguchi H, Saeki K: Survival rate after vitreous surgery in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmologica 206: 83-88, 1993.
- 11) 安藤伸朗, 長尾まゆみ, 金 徳弼, 関 伶子: 糖尿病網膜症における眼底新生血管発症時の全身管理状況. 臨眼 44: 1021-1023, 1990.
- 12) Gollamudi SR, Smiddy WE, Schachat AP, Michels RG, Vitale S: Long term survival rate after vitreous for complications of diabetic retinopathy. Ophthalmology 98: 18-22, 1991.
- 13) Whittall DE, Glatthaar C, Knuiman MW, Welborn TA: Death from diabetes are underreported in national mortality statistics. Med J Aust 152: 598-600, 1990.