

糖尿病網膜症の悪化と血糖コントロール
との関連性

廣 津 文 雄

①

1. 論文

「糖尿病網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性」
糖尿病網膜症は、糖尿病の合併症として、失明の原因の一つとして知られている。近年、糖尿病の患者数が増加していることにより、糖尿病網膜症の患者数も増加している。糖尿病網膜症の悪化は、血糖コントロールの悪化と関連していることが知られている。本研究では、糖尿病網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性を明らかにすることを目的とした。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化は、血糖コントロールの悪化と関連していることが示された。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化を予防するために、血糖コントロールを厳格に行うことが重要であることを示唆している。

論文題目 糖尿病網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性

本研究は、糖尿病網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性を明らかにすることを目的とした。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化は、血糖コントロールの悪化と関連していることが示された。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化を予防するために、血糖コントロールを厳格に行うことが重要であることを示唆している。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性を明らかにすることを目的とした。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化は、血糖コントロールの悪化と関連していることが示された。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化を予防するために、血糖コントロールを厳格に行うことが重要であることを示唆している。

2. 著者

氏名 船津英陽

船津英陽は、糖尿病網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性を明らかにすることを目的とした。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化は、血糖コントロールの悪化と関連していることが示された。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化を予防するために、血糖コントロールを厳格に行うことが重要であることを示唆している。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化と血糖コントロールとの関連性を明らかにすることを目的とした。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化は、血糖コントロールの悪化と関連していることが示された。本研究の結果は、糖尿病網膜症の悪化を予防するために、血糖コントロールを厳格に行うことが重要であることを示唆している。

1. 目的

糖尿病網膜症（以下、網膜症）においては、全身因子としては血糖コントロール¹⁻¹²⁾、糖尿病罹病期間^{4,7-10,13,14)}、糖尿病発症時年齢^{8,9,12,14)}、血圧^{5,8,9)}や全身合併症^{4,7-9)}などが網膜症悪化の危険因子とされている。これらの中でも血糖コントロールは、網膜症の発症および悪化と密接に関連しており、体重や血圧などの因子とともに数少ないコントロール可能な危険因子と考えられている^{4,5,8,9,13,15-19)}。また、長期間の血糖コントロール不良により網膜症が悪化することが知られているが^{1-4,6,11,12)}、以前は嚴重な血糖コントロールにより網膜症が進展するとはあまり考えられていなかった²⁰⁻²⁴⁾。近年、インスリン持続皮下注入療法（以下、CSII）が盛んに行われるようになって、急激な血糖コントロール開始に伴い網膜症が返って悪化する例も少なくないことが報告されるようになった²³⁻³¹⁾。しかし、網膜症の悪化を予期し防止するための血糖コントロール開始時の方法や達成すべき血糖コントロールのレベルなどについては、具体的にどのように行うのが最適なのかについてはまだ十分に検討されていない。

そこで、血糖コントロール状態の指標であるHbA_{1c}値を用いて、網膜症悪化に対する血糖コントロールの経時的な影響を解析し、網膜症の悪化およびそれに対する累積効果や相対危険度を求めた。更に、血糖降下の網膜症悪化に対する危険性についても検討し、その相対危険度を求めた。

2. 方法

A. HbA_{1c}値の累積効果および相対危険度、網膜症の非悪化率

対象：三井記念病院眼科外来で2年間以上（ 28.3 ± 4.6 か月間；mean \pm S.D.）連続して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。男性85人、女性126人。糖尿病発症時年齢は22-74歳（ 48.4 ± 12.1 歳）、眼科初診時年齢は24-79歳（ 59.4 ± 10.8 歳）、糖尿病罹病期間は2-34年（ 11.0 ± 6.8 年）。内科的治療法は食事療法90人、経口剤内服47人およびインスリン療法74人である。

網膜症の程度分類：網膜症の程度は眼底検査、カラー眼底写真および蛍光眼底写真をもとに福田分類³²⁾を用いて分類した。眼底所見の判定にあたっては、一人の医師の判断で判定を行った。これを統計処理上以下のようにコード化した。すなわち、(1)網膜症なし、(2)単純網膜症：A I、A II（毛細血管瘤、点状出血、硬性白斑、網膜浮腫）(3)前増殖網膜症：B I（軟性白斑、静脈異常、網膜内細小血管異常(IRMA)、網膜血管床閉塞)、(4)増殖網膜症：B II、B III、A III（乳頭および網膜由来の新生血管)、(5)網膜前出血、硝子体出血、網膜剝離：BN~M、AN~Mの5段階である。コードの(1)から(5)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治療や網膜光凝固治療を行い、網膜症が改善した症例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。

解析した因子：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）としては、①HbA₁値（%）、②空腹時血糖値（mg/dl）、③眼科観察開始時の糖尿病罹病期間（年）、④糖尿病発症時年齢（歳）、⑤性別（男、女）、⑥内科的治療法の6因子を取り上げた（眼科観察開始時の年齢は③と④の和で求めるので、独立な因子として解析に含めなかった）。内科的治療法は、食事療法、経口剤内服、インスリン治療の3つに分類し、二つのダミー変数を作成して解析した。この中で時間の経過により変化する因子（時間依存性共変量）は、HbA₁値と空腹時血糖値の2つである。

解析項目：上記の6つの全身因子と網膜症との関連について解析した。そして、12ヵ月間の観察期間における網膜症悪化に関与する臨床因子を主に血糖コントロールに注目して経時的に解析し、血糖コントロールの網膜症に対する累積効果について検討した。そして、ある観察期間内（全体としては12ヵ月間）の平均HbA₁値が、ある基準値より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ヵ月の観察期間における網膜症悪化の推移をみるため、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HbA₁値以外の因子が平均値をとり、HbA₁値がその基準値より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（非悪化率：網膜症が悪化しない

で不変または改善している割合)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: HbA_{1c}値や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 analysis)³³⁾を適用した。HbA_{1c}値と空腹時血糖値については、対象とする各時点ごとにその月とそれをさかのぼるxヵ月の平均値を共変量値とした。xとしては、HbA_{1c}値の累積効果および相対危険度については0~11ヵ月を考慮し、網膜症の非悪化率については0~30ヵ月の範囲で計算を行った。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 (偏回帰係数の値、 $(\beta_1, \dots, \beta_p)$) 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 Prenticeの提唱する計算方法によって推定した³⁴⁾。

HbA_{1c}値を x_1 で、それに対応するパラメータを β_1 で表すと、HbA_{1c}値の増加分 (Δ) 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。時間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、

$$S_0(t) = \exp\{-\int \lambda(u) du\}$$

で与えられることが知られており、HbA_{1c}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Statistical Analysis System (SAS)/MATRIXプログラミング言語で独自に開発、作成した³⁵⁾。

なお、網膜症の非悪化率曲線を求める時のパラメータ値としては、累積期間を7か月間にとった時の値を用いた。

B. 網膜症悪化に対する血糖降下の影響

対象：三井記念病院眼科外来において2年間の経過観察期間中に網膜症の悪化した眼のうちHbA_{1c}値を検索せず24眼（24例）をとりあげた（表3）。これらの症例においてはHbA_{1c}値を毎月測定しており、悪化した時点より2年間retrospectiveにさかのぼって解析した。全身因子を問題にするときには、1つの全身因子に対して眼の症状が1つでないことと相関のため誤差評価にバイアスが生じる。そこで、1例につき1眼の解析を行ったため、24例、24眼が対象となった（なお、24例中11眼においては両眼性に網膜症が悪化していた）。この悪化群（対象群）に対して、経過観察期間中に網膜症の変化のなかった群を対照群1として、すでにデータベース化してあったA.の症例群211例（422眼）から23例（23眼）を抽出した。対照群1の選択方法の詳細は以下のようにして行った。まず、各ケースに対して眼科初診時の網膜症の眼底所見、性別および内科的治療法を一致させた。また、両群間を更に均等にするために、 $|\text{年齢の差}| + (\text{糖尿病罹病期間の差})^2$ 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。ここで30以下の症例を選択した理由としては、年齢の差および糖尿病罹病期間の差を各々5年未満にすることが経験的に妥当であると判断したためであって、特に文献的に証明されているわけではない。ただし、本当に血糖を下げるのが網膜症を悪化させる要因となっているか否かを、偏りのない状態で検討するため、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のない状態、すなわちHbA_{1c}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いものをグループとして、対応する対照群も含めて、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、悪化群の網膜症変化および両群の構成は表3のようであった。

次に糖尿病罹病期間、年齢や性別以上に治療開始時のHbA_{1c}値の影響が大きいことが想定されたため、HbA_{1c}値をマッチング要因として、新たに対照群2を設定した。すなわち、初診時眼底所見は網膜症なし、または単純網膜症（福田分類AIおよびAII）に限り、各ケースに対して内科的治療法は同一でHbA_{1c}値（対象群は悪化時点から2年前、対照群2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(29例)を対照群1と同様に選択した。解析にあたっては、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。

網膜症の程度分類：網膜症の眼底所見の判定は一人の医師が行った。いずれの群も網膜症の程度は、福田分類³²⁾を用いて分類し以下のように6つにコード化した。

(1)網膜症なし、(2)A I：毛細血管瘤、点状出血、(3)A II：しみ状出血、硬性白斑、(4)B I：網膜内細小血管異常(IRMA)、軟性白斑(綿花様白斑)、びまん性網膜浮腫、表在性出血、静脈異常、血管床閉塞、(5)B IIまたはB III：乳頭由来または網膜由来の新生血管、(6)B V、B VまたはV：硝子体出血、網膜前出血、線維性増殖組織、網膜剥離。そして、網膜症の(1)から(6)の方向に進むものを悪化として解析した。

解析方法：

1) 予備解析

まず、対象群および対照群別に2年間のHbA₁値の推移を示す層別箱ヒゲ図を作成し、両群のHbA₁値の変動の違いを比較した。更に、両群の中でインスリン治療を受けている患者のみを抽出し、同様に層別箱ヒゲ図を作成し比較検討した。次に、層別化した各層ごとの症例別2年間のHbA₁値の変化のグラフを作成した。このグラフは症例ごとの実際のHbA₁値の推移を示している。

2) 層をブロックとした分散分析

対象群および対照群のHbA₁値の変動の違いを調べるため、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、群間差の層による違い、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か月前のHbA₁値の平均値と、各々3-4、6-7、9-10、12-13、18-19および23-24か月前のHbA₁値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(general linear model)³³⁾を用い、F値計算のための平方和としてはType IIIを用いた。

3) HbA_{1c} 値の網膜症悪化に対する危険率

網膜症悪化に対するHbA_{1c} 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³⁷⁾。HbA_{1c} 値の低下は、1、2、3、4%低下したときの各々の相対危険度を求めた。ある症例の共変量(説明変数)値をxとしたとき、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)の生起する確立を、

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

とモデル化する。ただし、 β は各共変量のパラメータ値(偏回帰係数)を並べたパラメータベクトルであり、0と1の2値変数の場合、 $\exp \beta$ 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。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。計算には、SASのPROC PHGLM (proportional hazard general linear model) を用い³⁸⁾、パラメータ値を最尤法で求めた後、HbA_{1c} 値低下の影響をその相対危険度を計算して評価した。

3. 結果

A. HbA_{1c} 値の累積効果および相対危険度、網膜症の非悪化率

1) HbA_{1c} 値の累積効果、網膜症悪化の相対危険度

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、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、⑥内科的治療法の6因子の中で、HbA_{1c} 値のみが網膜症の悪化に関して統計学的に有意な関連があった(パラメータ値が有意に0と異なった、 $\beta=0$ という仮定のp値が小さい、すなわち $\beta=0$ という仮定をデータは支持しない)。他の5因子については有意な関連はなかった。

網膜症の悪化とHbA_{1c} 値との関連は、HbA_{1c} 値の平均を累積する期間を延長するとパラメータ値は次第に大きくなり、6ヵ月以後は統計学的に有意な関連がみられた(図1、 $p<0.05$)。また、7ヵ月間累積したパラメータ値が0.286で最大となり、この時のt値は2.20とこれも最大であった。なお、この時の他の因子のパラメータ値に対するt値は、-0.18(③眼科観察開始時の糖尿病罹病期間)、1.044(④糖尿病発症

時年齢)、-0.529 (⑤性別)、1.00 (⑥内科的治療法のインスリン治療)、0.89 (⑥内科的治療法の経口剤内服)であった。更に、9ヵ月以後はHbA_{1c}値のパラメータ値はほぼ一定していた。

一方、空腹時血糖値についても平均期間を延長するとパラメータ値は次第に増加する傾向にあったが、個体内における各月ごとの測定数値のばらつきが大きく、統計学的に有意な関連はみられなかった(図2)。

他の因子については、糖尿病発症時年齢および内科的治療法のインスリン治療のパラメータ値が正の値となり、網膜症の悪化に対する危険性は高い傾向にあったが、統計学的に有意な関連はなかった。

Cox回帰のモデルに従って計算すると網膜症悪化に対するHbA_{1c}値の相対危険度は、ある累積期間内において平均HbA_{1c}値が1%高値を示したときには、累積期間6ヵ月より1.16となり、それ以上に累積期間を延長しても1.18を示し、その値はほとんど変わらない(表1、図3)。同様に、HbA_{1c}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。

2) 網膜症の非悪化率

a. 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、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曲線の推定値を求めたのが図4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ヵ月間では各々96.4、85.5、77.5、69.5%であった。なお、このときのHbA_{1c}の平均値は9.6%であった。

b. HbA_{1c}値の高値と低値の網膜症への影響

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、平均HbA_{1c}値が対象の平均値より1、2、3%高値または低値を示したときの、30ヵ月間の平均非悪化率曲線の推定値変化を計算した。ただし、パラメータ値は累積期間7ヵ月における値を用いた。その結果、図5および表2に示されるような結果となった。すなわち、平均HbA_{1c}値が1%高値を示すと観察開始時より6、12、18、24ヵ月間では非悪化率は95

.8、83.3、74.3、65.6%となる。また、平均HbA_{1c}値が2、3%高値を示したときも同様に非悪化率は低下し、12ヵ月間では各々80.9、78.1%となり、24ヵ月間では各々61.1、56.4%となった。これは、例えば24ヵ月間平均してHbA_{1c}値が3%高い場合にはその非悪化率は約15%減少する（それだけ多く悪化する）ことを示している。同一の結果を横軸に平均HbA_{1c}値をとり、縦軸に網膜症の非悪化率をとったものを図6に示す。この図は、6、12、18、24ヵ月間における各々の網膜症の非悪化率の平均HbA_{1c}値による差を示している。6ヵ月間という短期間では平均HbA_{1c}値が平均より3%高い場合と低い場合での非悪化率の差は3%であるが、期間が延長され24ヵ月間の長期に及ぶと、網膜症の非悪化率の差は3%高い場合と3%低い場合には約23%となり、更に差が広がっていた。

c. 内科的治療法別の非悪化率

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の推定値を求めたところ、図7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ヵ月間では各々97.8、88.6、80.7、75.1%であった。インスリン治療における平均非悪化率の推定値は、各々96.6、85.8、75.7、66.6%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統計的誤差の範囲内である。

3) 網膜症発症への全身因子の関連性

網膜症の発症と発症後の網膜症悪化では関連する全身因子が異なる可能性があるとして推定されたため、網膜症発症に関して影響する可能性のある因子（共変量）として、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、⑥内科的治療法の6因子をとりあげ、前記と同様にCox回帰分析を用いて解析した。解析の結果、観察期間中の網膜症発症例は70眼であり、糖尿病発症時年齢のみが網膜症の発症に関して統計的に有意な関連があったが、他の5因子については有意な関連はなかった。同様の解析を眼科観察開始時年齢が30歳以上を対象に行ったところ、観察期間中の網膜症発症例は54眼であり、HbA_{1c}値と糖尿病発症時年齢の2因子が統計的に有意な関連があった。網膜症悪化のみをとりあげて、網膜症発症と同様にCox回帰分析を施行しようとしたが、今回の対象においては観

察期間中の悪化眼数が20眼と少なかったため、統計的な処理は不可能であった。



②、観察期間中の悪化眼数20以上の眼数、観察期間中に悪化眼数20以上の眼数を観察した観察期間(月)は平均値として観察期間を示している、観察期間が長ければ、この検査の結果を正確にしたがって観察期間が長くなる、また観察期間が長くなるに従って悪化眼数が増える傾向があると思われる。観察期間が長くなるに従って悪化眼数が増える傾向があると思われる、観察期間が長くなるに従って悪化眼数が増える傾向があると思われる、観察期間が長くなるに従って悪化眼数が増える傾向があると思われる。



③、観察期間中の悪化眼数20以上の眼数、観察期間中に悪化眼数20以上の眼数を観察した観察期間(月)は平均値として観察期間を示している、観察期間が長ければ、この検査の結果を正確にしたがって観察期間が長くなる、また観察期間が長くなるに従って悪化眼数が増える傾向があると思われる。

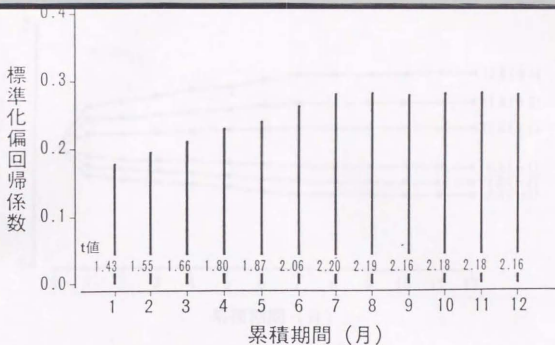


図1 網膜症の悪化とHbA_{1c}値との関連。縦軸は標準化偏回帰係数（パラメータ値）を、横軸の累積期間（月）は平均をとった期間の長さを表している。標準化偏回帰係数は、他の因子の影響を考慮したときのHbA_{1c}値独自の子後、すなわち網膜症悪化への影響度を示している。棒グラフの下方部分には各月ごとのt値が示されている。平均観察期間を延長すると標準化偏回帰係数は次第に大きくなり、6ヵ月以後は有意な関連を示し、7ヵ月でその関連は最高となる。

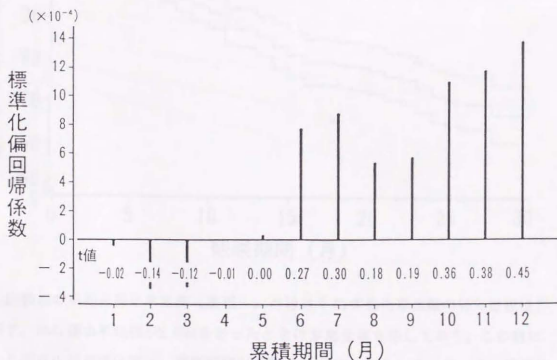


図2 網膜症の悪化と空腹時血糖値との関連。累積期間を延長すると標準化偏回帰係数は増加する傾向にあるが、統計学的に有意な関連はない。

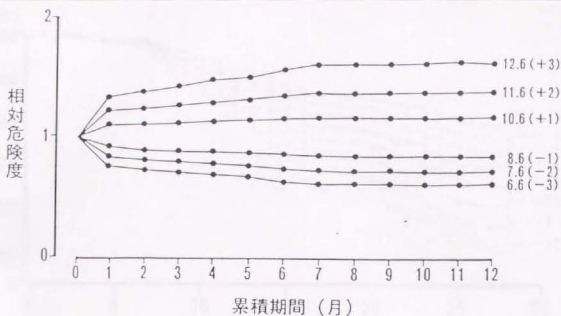


図3 網膜症悪化に対するHbA_{1c}値の相対危険度。HbA_{1c}値が平均HbA_{1c}値9.6%より1-3%高値および低値をとったときの網膜症悪化への相対危険度を示している。()内には9.6%からの上下幅を表しており、観察期間7ヵ月以後は相対危険度の値はほぼ一定である。

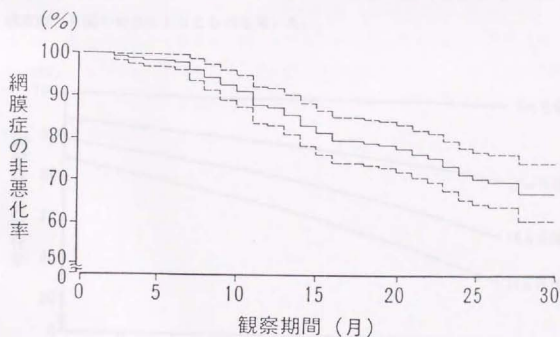


図4 網膜症の平均非悪化率曲線(実線)。点線は平均非悪化率曲線の95%信頼限界を示す。HbA_{1c}値の平均値が9.6%をとったときの非悪化率を示しており、この時に用いた標準化偏回帰係数は、累積期間7ヵ月間の時点におけるものを用いた。累積期間の延長とともに網膜症の非悪化率は次第に低下していく。

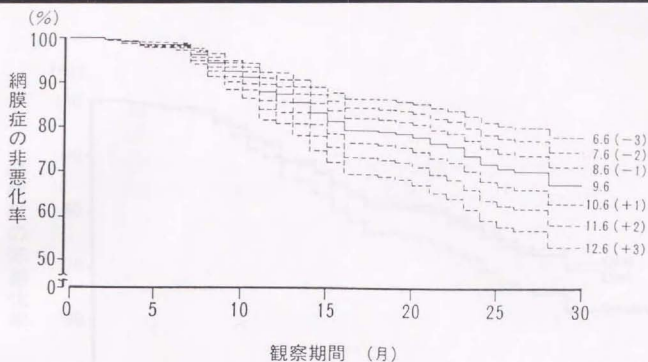


図5 平均非悪化率曲線に対して、HbA_{1c}値のみが平均値9.6%から1、2、3%高値および低値をとったときの非悪化率曲線を数値計算によって求めた。グラフは中央に平均非悪化率曲線を、それに対してHbA_{1c}値が1、2、3%高値および低値をとったときの計算値(非悪化率曲線)を示している。この時に用いた標準化偏回帰係数は、累積期間7ヵ月間の時点におけるものを用いた。

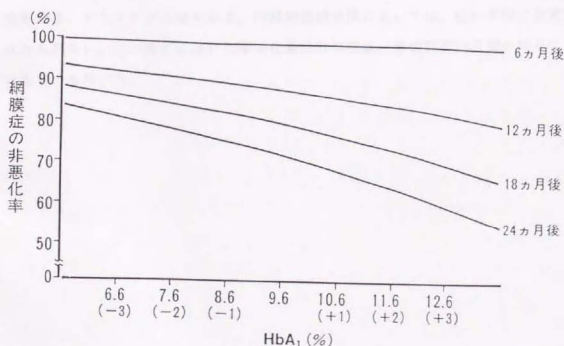


図6 図5と同様にして、横軸にHbA_{1c}値の平均値を中心としてHbA_{1c}値が+3%から-3%までの値をとったときの観察期間6、12、18、24ヵ月間における網膜症の非悪化率を描いた。観察開始後6ヵ月後の時点においては+3%と-3%の網膜症の非悪化率の差は3%と少ないが、24ヵ月の時点ではその差は23%と大きくなる。この時に用いた標準化偏回帰係数は、累積期間7ヵ月間の時点におけるものを用いた。

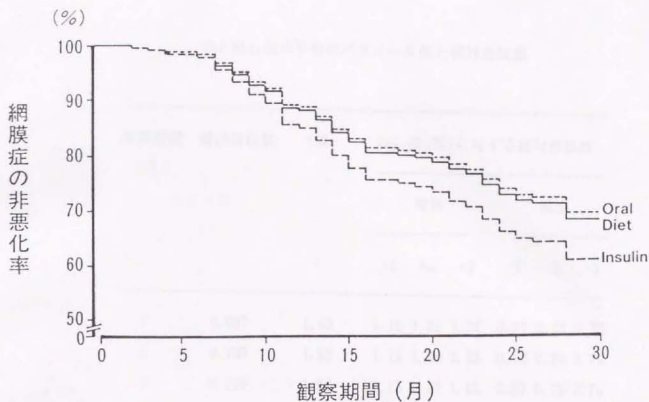


図7 図4の非悪化率曲線をもとに、内科的治療法として食事療法、経口剤内服、インスリン治療時の非悪化率曲線を計算値により求めた。グラフは上より経口剤内服、食事療法、インスリン治療を示す。内科的治療法間においては、統計学的に有意差はみられない。この時に用いた標準化偏回帰係数は、累積期間7ヵ月間の時点におけるものを用いた。

表1 HbA₁ 値の平均のパラメータ値と相対危険度

| 累積期間 (月) | 偏回帰係数 | t値 | HbA ₁ 値 (%) に対する相対危険度 | | | | | |
|-------------|-------|------|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| | | | 増加 | | | 減少 | | |
| | | | +1 | +2 | +3 | -1 | -2 | -3 |
| 1 | 0.097 | 1.43 | 1.10 | 1.22 | 1.34 | 0.91 | 0.82 | 0.75 |
| 2 | 0.109 | 1.55 | 1.12 | 1.24 | 1.39 | 0.90 | 0.80 | 0.72 |
| 3 | 0.119 | 1.66 | 1.13 | 1.27 | 1.43 | 0.89 | 0.79 | 0.70 |
| 4 | 0.131 | 1.80 | 1.14 | 1.30 | 1.48 | 0.88 | 0.77 | 0.68 |
| 5 | 0.137 | 1.87 | 1.15 | 1.32 | 1.51 | 0.87 | 0.76 | 0.66 |
| 6 | 0.152 | 2.06 | 1.16 | 1.36 | 1.58 | 0.86 | 0.74 | 0.63 |
| 7 | 0.163 | 2.20 | 1.18 | 1.39 | 1.63 | 0.85 | 0.72 | 0.61 |
| 8 | 0.164 | 2.19 | 1.18 | 1.39 | 1.64 | 0.85 | 0.72 | 0.61 |
| 9 | 0.163 | 2.16 | 1.18 | 1.39 | 1.63 | 0.85 | 0.72 | 0.61 |
| 10 | 0.165 | 2.18 | 1.18 | 1.39 | 1.64 | 0.85 | 0.72 | 0.61 |
| 11 | 0.166 | 2.18 | 1.18 | 1.39 | 1.64 | 0.85 | 0.72 | 0.61 |
| 12 | 0.165 | 2.16 | 1.18 | 1.39 | 1.64 | 0.85 | 0.72 | 0.61 |

表2 HbA₁値に対する網膜症の累積非悪化率(%)

| 観察期間 (月) | HbA ₁ 値(%) | | | | | | |
|-------------|-----------------------|------|------|------|------|------|------|
| | 増加 | | | | 減少 | | |
| | +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 |

B. 血糖降下の危険性

1) 予備解析 (HbA_{1c} 値の経時変化)

まず、対象群における2年間の観察期間における網膜症悪化の眼数は具体的に各々、網膜症なし→A I ; 0眼、網膜症なし→A II ; 4眼、A I →A II ; 9眼、A I →B I ; 8眼、A II →B I ; 3眼であった。

層別箱ヒゲ図作成の結果 (図8-11)、網膜症悪化群のみ網膜症悪化の7-8ヵ月前付近より、HbA_{1c} 値の急速な低下がみられ (図8)、対照群1においては2年間の経過観察期間中にHbA_{1c} 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9)。なお、12および24ヵ月前のHbA_{1c} 値の対象群と対照群1との差をみるためにWelchの検定を行ったところ、12ヵ月前では有意差はないが (p 値=0.0711)、24ヵ月前では対象群の方が対照群1に比較して有意に高かった (p 値=0.0006)。一方、マッチングの過程から明らかなように、対照群2の24ヵ月前のHbA_{1c} 値の分布は対象群とほぼ等しく (有意差なし)、対照群1より高めであるが、対照群2においてもHbA_{1c} 値の急激な低下は観察されずほぼ一定の値を示していた (図10)。なお、インスリン治療を受けている症例のみを抽出し、HbA_{1c} 値の変動を同様に検討したところは図9と同様の傾向であった (図11)。

各層ごとの症例別HbA_{1c} 値の経時変化のグラフを作成したところ (図12-20)、特にインスリン治療を施行している対象群でHbA_{1c} 値の急速な低下が認められた (図12-16)。これらは対象群と対照群1の比較のグラフであるが、対象群と対照群2のグラフでも同様であった。

2) 層をブロックとした分散分析

対象群と対照群1または対照群2とのいずれの分析においても、対象群と対照群との群間差は有意であり、特に9-10ヵ月以前 (対照群1)、9-10ヵ月~18-19ヵ月前 (対照群2) の群間差は大きかった (表4, 6)。悪化時点 (対象群) あるいは2年間経過観察時点 (対照群1) とその9-10ヵ月前のHbA_{1c} 値の差を二元配置分散分析を用いて比較すると (表4)、対象群は対照群1より平均 $2.46 \pm 0.51\%$ 低下が大きかった。同様に対象群と対照群2における9-10ヵ月前のHbA_{1c} 値の差は、平均 $2.28 \pm 0.42\%$ であった (表6)。対照群1においては全ての9層を用いると層 (ブロック) と群の交互作用は大きくなったが (表4)、これは図12~20にみるごとくインスリン使用層で対象

群のHbA_{1c}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5)、交互作用は有意ではなく、HbA_{1c}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でも結果はほぼ同様であった(表6, 7)。

3) HbA_{1c}値の網膜症悪化に対する危険率

網膜症悪化時点(0)とその1ヵ月前の平均値と、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ヵ月前のHbA_{1c}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_{1c}値が1、2、3、4%減少した(△1、△2、△3および△4%と標記)ときの網膜症悪化の相対危険度は、対照群1および対照群2のいずれにおいても9-10ヵ月前の相対危険度が最大となり、対照群1においては悪化時点9-10ヵ月において最高値を示し、その値は各々1.7、2.8、4.7、7.9と推定された(表4)。対照群2においても同様に各々の危険度は1.4、1.9、2.7、3.7と推定された(表6)。更にインスリン治療群に限定すると(表5, 7)、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。

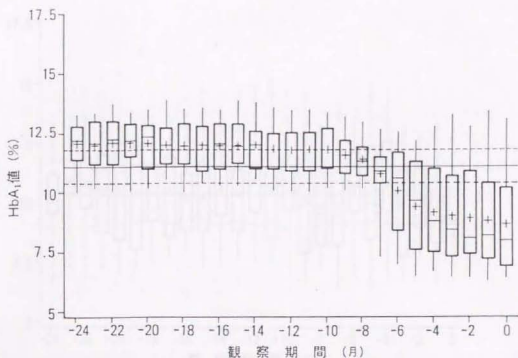


図8 網膜症悪化群（対象群）におけるHbA_{1c}値の層別箱ヒゲ図。ブロックを組めなかった2眼を除外した23眼を対象。縦軸にHbA_{1c}値（%）、横軸に網膜症が悪化してからさかのぼること2年間の観察期間。時点0は対象群においては悪化時点、対照群においては2年間の観察終了時点を示している。グラフの+はHbA_{1c}の平均値、横バーは中央値、箱の上下のバーは75%点および25%点、上下のヒゲはMaxおよびMinを表す。実線は2年間のHbA_{1c}の平均値で11.1%、点線は全期間にわたるHbA_{1c}の平均値の95%信頼区間を表す。悪化する6-8ヵ月前の時点においてHbA_{1c}値の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

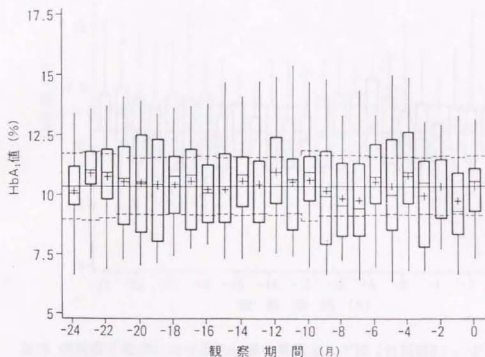


図9 網膜症不変群におけるHbA_{1c}値の層別箱ヒゲ図(対照群1)。図の縦軸、横軸、グラフの各々の説明は図8と同様である。HbA_{1c}の平均値は10.34%を示している。不変群においては、2年間の観察期間においてHbA_{1c}値の変動幅は大きいものの、悪化群のような変化はみられない。ただし、12ヵ月前では悪化群とHbA_{1c}値の値が統計学的に有意差を生じていないが(Welch検定:P値=0.0711)、24ヵ月前では悪化群に比べ低値を示しており、統計学的に有意差を生じている(Welch検定:P値=0.0006)。

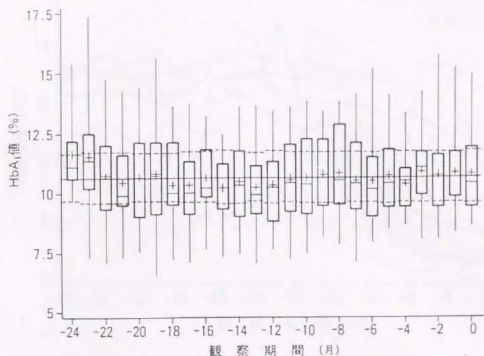


図10 網膜症不変群におけるHbA_{1c}値の層別箱ヒゲ図(対照群2)。グラフは図9と同様で、HbA_{1c}の平均値は11.04%を示している。糖尿病罹病期間、年齢や性よりもHbA_{1c}値による影響が強いと考えられたので、24ヵ月前におけるHbA_{1c}値が悪化群と不変群において相似のものを抽出し解析した。当然、24ヵ月前の時点におけるHbA_{1c}値は両群間で同様の分布を示しているが、図9と同様にHbA_{1c}値の大きな変化はみられなかった。

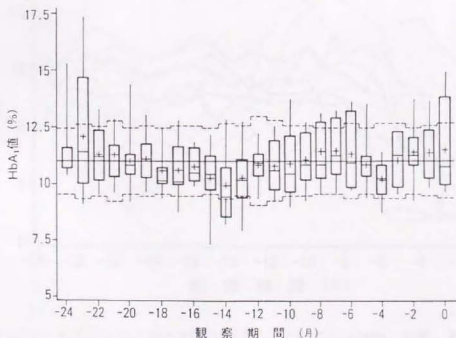


図11 網膜症不変群におけるHbA_{1c}値の層別箱ヒゲ図(対照群2)。図10の中でインスリン治療を受けている症例のみを抽出。HbA_{1c}の平均値は11.15%を示している。HbA_{1c}値の変動幅は図9よりも大きい、傾向は図10と同様である。

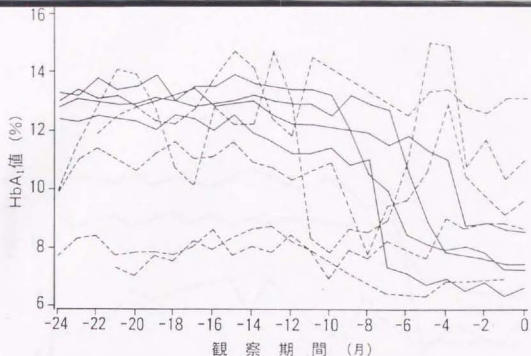


図12 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(1)。ブロックを組むためのカテゴリーは、インスリン治療、男性、糖尿病罹病期間17-23年間、眼科初診時単純網膜症。縦軸はHbA_{1c}値(%)、横軸は観察期間(月数)を示す。実線は悪化群、点線は不変群を示す。

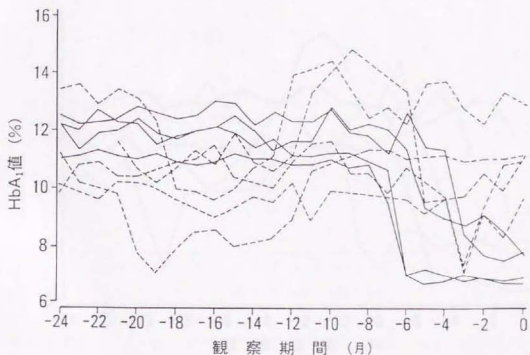


図13 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(2)。インスリン治療、女性、糖尿病罹病期間13-18年間、眼科初診時単純網膜症。

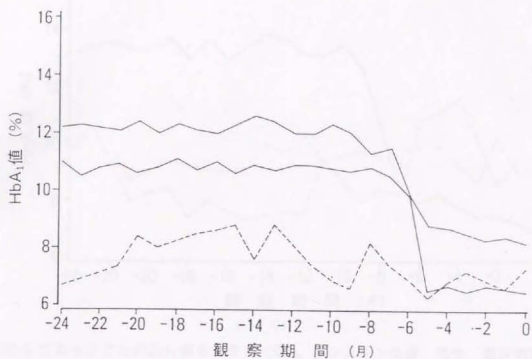


図14 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(3)。インスリン治療、女性、糖尿病罹病期間21-26年間、眼科初診時単純網膜症。

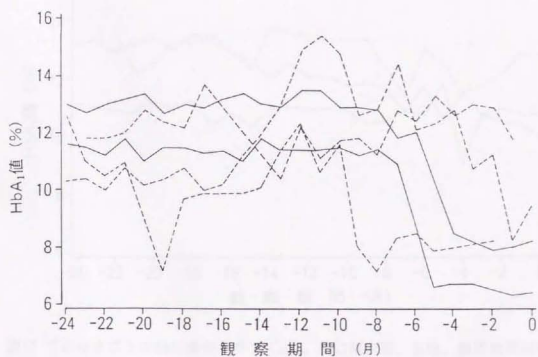


図15 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(4)。インスリン治療、女性、糖尿病罹病期間5-11年間、眼科初診時単純網膜症。

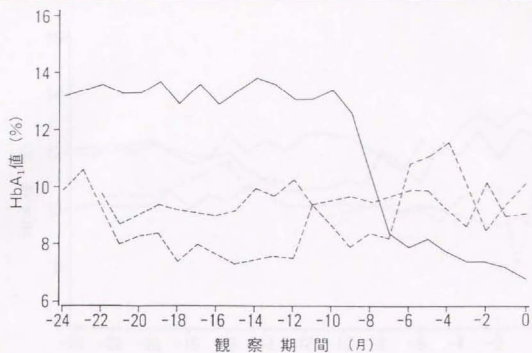


図16 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(5)。インスリン治療、男性、糖尿病罹病期間13-17年間、眼科初診時網膜症(-)。

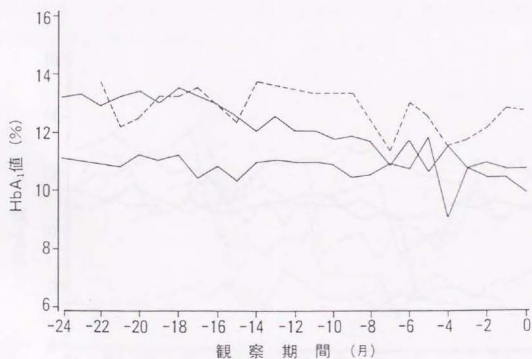


図17 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(6)。経口剤内服、男性、糖尿病罹病期間8-11年間、眼科初診時単純網膜症。

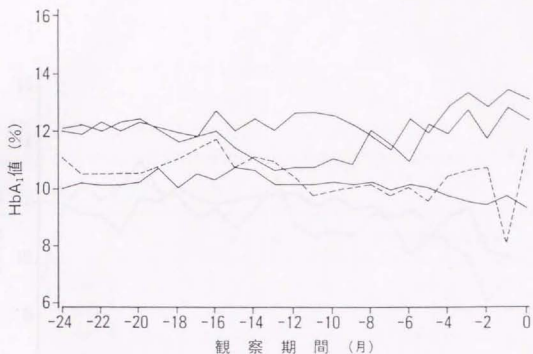


図18 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(7)。食事療法、男性、糖尿病罹病期間8-13年間、眼科初診時単純網膜症。

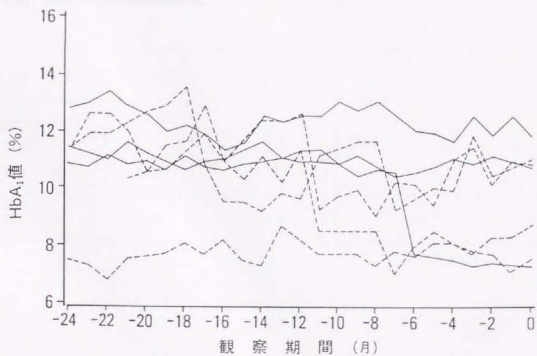


図19 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(8)。経口剤内服、女性、糖尿病罹病期間8-19年間、眼科初診時単純網膜症。

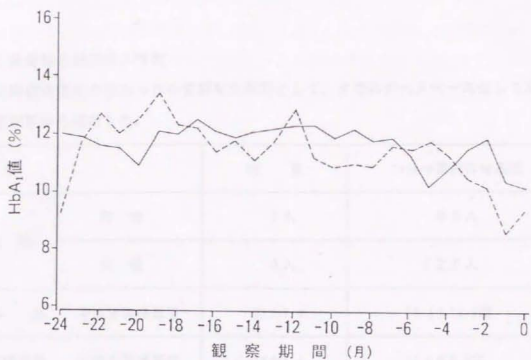


図20 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(9)。食事療法、男性、糖尿病罹病期間13-18年間、眼科初診時単純網膜症。

表3 対象群と対照群の特徴

網膜症の変化のなかった不変群を対照群として、すでにデータベース化してあった症例群から抽出した。

| | | 対 象 | コントロール選択の母集団 |
|---------------------------|---------|--------|--------------|
| 性 別 | 男 性 | 1 人 | 8 5 人 |
| | 女 性 | 3 人 | 1 2 6 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 | 9 0 人 |
| | 経 口 剤 | 6 人 | 4 7 人 |
| | インスリン | 3 人 | 7 4 人 |
| 糖尿病性網膜症 眼底所見 (福田分類) | 0 | 4 人 | 1 1 6 人 |
| | A 期 | 2 0 人 | 5 0 人 |
| | B 期 | 0 人 | 4 5 人 |

表4 HbA₁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層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ものである。相対危険度の数値の下の（ ）内の値は相対危険度の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% | △4% |
| 23-24 | CASE | 63.49 | 0.0002 | 2.21 | 0.50 | 0.0002 | 1.57 | 2.45 | 3.84 | 6.02 |
| | BLOCK | 4.35 | 0.0032 | | | | (1.13 | (1.28 | (1.45 | (4.35 |
| | 交互作用 | 6.89 | 0.0003 | | | | -2.10) | -4.70) | -10.20) | -8.34) |
| 18-19 | CASE | 23.57 | 0.0001 | 2.40 | 0.49 | 0.0001 | 1.48 | 2.18 | 3.22 | 4.75 |
| | BLOCK | 1.91 | 0.1016 | | | | (1.12 | (1.26 | (1.41 | (3.60 |
| | 交互作用 | 5.60 | 0.0005 | | | | -1.94) | -3.78) | -7.35) | -6.25) |
| 12-13 | CASE | 15.35 | 0.0006 | 2.94 | 0.34 | 0.0001 | 1.49 | 2.23 | 3.34 | 4.99 |
| | BLOCK | 2.40 | 0.0440 | | | | (1.11 | (1.23 | (1.56 | (3.71 |
| | 交互作用 | 3.39 | 0.0105 | | | | -2.00) | -4.05) | -14.3) | -6.72) |
| 9-10 | CASE | 23.14 | 0.0001 | 2.46 | 0.51 | 0.0001 | 1.68 | 2.81 | 4.72 | 7.91 |
| | BLOCK | 3.04 | 0.0158 | | | | (1.16 | (1.35 | (1.56 | (5.47 |
| | 交互作用 | 2.80 | 0.0233 | | | | -2.43) | -5.88) | -14.3) | -11.4) |
| 6-7 | CASE | 7.43 | 0.0114 | 1.13 | 0.42 | 0.0113 | 1.56 | 2.44 | 3.81 | 5.96 |
| | BLOCK | 3.78 | 0.0047 | | | | (1.12 | (1.25 | (1.39 | (4.26 |
| | 交互作用 | 1.50 | 0.2057 | | | | -2.19) | -4.79) | -10.5) | -8.35) |
| 3-4 | CASE | 0.13 | 0.7172 | -0.11 | 0.30 | 0.7172 | 1.06 | 1.13 | 1.20 | 1.28 |
| | BLOCK | 1.79 | 0.1259 | | | | (0.63 | (0.25 | (0.25 | (0.76 |
| | 交互作用 | 1.79 | 0.1244 | | | | -1.79) | -5.71) | -5.71) | -2.15) |

表5 HbA₁ 値の変化と分散分析および相対危険度 (対照群1)

表4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% | △4% |
| 23-24 | CASE | 185.60 | 0.0001 | | | | 2.02 | 4.08 | 8.25 | 16.7 |
| | BLOCK | 1.65 | 0.2176 | 4.78 | 0.35 | 0.0001 | (1.11 | (0.23 | (1.37 | (9.16 |
| | 交互作用 | 1.03 | 0.4268 | | | | -3.68) | -13.50) | -49.80) | -30.36) |
| 18-19 | CASE | 75.68 | 0.0001 | | | | 2.17 | 4.69 | 10.20 | 22.02 |
| | BLOCK | 1.32 | 0.3015 | 4.89 | 0.56 | 0.0001 | (1.14 | (1.29 | (1.47 | (11.56 |
| | 交互作用 | 1.14 | 0.3687 | | | | -4.31) | -17.00) | -70.40) | -41.97) |
| 12-13 | CASE | 35.86 | 0.0001 | | | | 1.99 | 3.95 | 7.85 | 15.61 |
| | BLOCK | 1.10 | 0.3860 | 4.17 | 0.70 | 0.0001 | (1.16 | (1.34 | (1.54 | (9.07 |
| | 交互作用 | 1.06 | 0.4030 | | | | -3.42) | -11.7) | -40.00) | -26.86) |
| 9-10 | CASE | 40.62 | 0.0001 | | | | 2.19 | 4.80 | 10.50 | 23.09 |
| | BLOCK | 0.87 | 0.5025 | 4.33 | 0.68 | 0.0001 | (1.04 | (1.09 | (1.14 | (11.00 |
| | 交互作用 | 1.27 | 0.3185 | | | | -4.60) | -21.10) | -97.20) | -48.43) |
| 6-7 | CASE | 13.06 | 0.0020 | | | | 1.66 | 2.75 | 4.56 | 7.56 |
| | BLOCK | 2.36 | 0.0921 | 1.99 | 0.55 | 0.0020 | (1.12 | (1.26 | (1.42 | (5.12 |
| | 交互作用 | 0.68 | 0.6121 | | | | -2.45) | -6.00) | -14.70) | -11.17) |
| 3-4 | CASE | 0.01 | 0.9205 | | | | 1.12 | 1.26 | 1.42 | 1.59 |
| | BLOCK | 1.37 | 0.2845 | -0.04 | 0.41 | 0.9205 | (0.63 | (0.39 | (0.25 | (0.89 |
| | 交互作用 | 2.27 | 0.1019 | | | | -2.01) | -4.05) | -8.15) | -2.85) |

表6 HbA₁ 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% | △4% |
| 23-24 | CASE | 6.38 | 0.0157 | 1.47 | 0.58 | 0.0157 | 1.24 | 1.54 | 1.90 | 2.36 |
| | BLOCK | 2.52 | 0.0452 | | | | (0.95 | (0.91 | (0.86 | (1.81 |
| | 交互作用 | 2.90 | 0.0256 | | | | -1.61) | -2.60) | -4.20) | -3.07) |
| 18-19 | CASE | 17.38 | 0.0002 | 2.50 | 0.59 | 0.0002 | 1.28 | 1.64 | 2.11 | 2.70 |
| | BLOCK | 1.95 | 0.1075 | | | | (1.02 | (1.05 | (1.07 | (2.16 |
| | 交互作用 | 4.25 | 0.0035 | | | | -1.61) | -2.58) | -4.14) | -3.39) |
| 12-13 | CASE | 22.73 | 0.0001 | 2.66 | 0.56 | 0.0001 | 1.28 | 1.63 | 2.08 | 2.65 |
| | BLOCK | 2.04 | 0.0965 | | | | (1.01 | (1.01 | (1.02 | (2.09 |
| | 交互作用 | 5.80 | 0.0005 | | | | -1.62) | -2.62) | -4.24) | -3.36) |
| 9-10 | CASE | 28.98 | 0.0001 | 2.28 | 0.42 | 0.0001 | 1.39 | 1.92 | 2.67 | 3.70 |
| | BLOCK | 5.71 | 0.0005 | | | | (1.03 | (1.07 | (1.10 | (2.76 |
| | 交互作用 | 8.16 | 0.0001 | | | | -1.86) | -3.47) | -6.45) | -4.97) |
| 6-7 | CASE | 6.56 | 0.0145 | 1.13 | 0.44 | 0.0145 | 1.20 | 1.43 | 1.72 | 2.05 |
| | BLOCK | 2.39 | 0.0562 | | | | (0.90 | (0.80 | (0.72 | (1.54 |
| | 交互作用 | 3.76 | 0.0073 | | | | -1.60) | -2.56) | -4.11) | -2.75) |
| 3-4 | CASE | 4.38 | 0.0429 | 0.81 | 0.39 | 0.0429 | 1.22 | 1.50 | 1.83 | 2.24 |
| | BLOCK | 1.40 | 0.2451 | | | | (0.84 | (0.70 | (0.60 | (1.54 |
| | 交互作用 | 2.06 | 0.0911 | | | | -1.79) | -3.20) | -5.71) | -3.28) |

表7 HbA_{1c} 値の変化と分散分析および相対危険度（対照群2）

表6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% | △4% |
| 23-24 | CASE | 27.86 | 0.0001 | 4.17 | 0.79 | 0.0001 | 1.60 | 2.56 | 4.09 | 6.54 |
| | BLOCK | 0.87 | 0.3629 | | | | (1.00) | (1.00) | (1.00) | (4.10) |
| | 交互作用 | 0.05 | 0.8203 | | | | -2.56) | -6.53) | -16.70) | -10.46) |
| 18-19 | CASE | 102.68 | 0.0001 | 6.07 | 0.60 | 0.0001 | 1.54 | 2.37 | 3.65 | 5.62 |
| | BLOCK | 0.19 | 0.6665 | | | | (1.02) | (1.03) | (1.05) | (3.71) |
| | 交互作用 | 1.54 | 0.2309 | | | | -2.33) | -5.44) | -12.70) | -8.52) |
| 12-13 | CASE | 72.02 | 0.0001 | 6.79 | 0.80 | 0.0001 | 1.40 | 1.96 | 2.75 | 3.86 |
| | BLOCK | 2.50 | 0.1363 | | | | (0.94) | (0.88) | (0.83) | (2.59) |
| | 交互作用 | 4.00 | 0.0654 | | | | -2.09) | -4.36) | -9.11) | -5.75) |
| 9-10 | CASE | 90.71 | 0.0001 | 5.90 | 0.62 | 0.0001 | 1.69 | 2.85 | 4.81 | 8.12 |
| | BLOCK | 9.43 | 0.0069 | | | | (0.98) | (0.97) | (0.96) | (4.75) |
| | 交互作用 | 8.70 | 0.0090 | | | | -2.89) | -8.23) | -24.0) | -13.09) |
| 6-7 | CASE | 15.01 | 0.0012 | 3.28 | 0.85 | 0.0012 | 1.47 | 1.48 | 1.80 | 2.19 |
| | BLOCK | 2.20 | 0.1159 | | | | (0.79) | (0.74) | (0.63) | (1.54) |
| | 交互作用 | 6.60 | 0.0199 | | | | -2.74) | -2.97) | -5.12) | -3.10) |
| 3-4 | CASE | 21.05 | 0.0003 | 2.35 | 0.51 | 0.0003 | 1.47 | 2.16 | 3.18 | 4.67 |
| | BLOCK | 4.21 | 0.0560 | | | | (0.79) | (0.62) | (0.49) | (2.51) |
| | 交互作用 | 9.58 | 0.0066 | | | | -2.74) | -7.50) | -20.6) | -8.70) |

4. 考察

糖尿病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。全身因子の中でも糖尿病罹病期間や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^{1-4, 6-14)}。また最近では、長期間血糖コントロール状態の悪い症例においては、急激に血糖降下を行うことにより、かえって網膜症が悪化する例が少なくないといわれている²³⁻³¹⁾。網膜症の悪化防止の上で、多くの全身因子の経時的な影響を考慮した解析が必要であり、特に適切な血糖コントロール法（すなわち、血糖コントロール開始法および目標レベル）の確立が必要であると考えられる。しかし、全身因子の網膜症悪化に対する経時的影響を解析した報告はなく、網膜症悪化防止のために必要な血糖コントロール状態の具体的な数値や血糖降下における適切な期間についても十分解明されていない。そこで、網膜症の悪化に対する全身因子の経時的な影響について解析し、更に中でも最も影響が大きいとされている血糖コントロールについて詳しく解析した。

平均28.3か月間という比較的短期間の変化をCox回帰分析³²⁾を用いて解析したところ、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、⑥内科的治療法の6因子の中で、HbA_{1c}値のみが網膜症の悪化に関して統計学的に有意な関連があった。時間依存性共変量を用いたCox回帰分析によれば、HbA_{1c}値の時系列的影響を考慮した上で、HbA_{1c}値の網膜症悪化に対する相対危険度を解析することが可能である³³⁾。なお、HbA_{1c}値は過去1-2か月間の血糖コントロール状態を反映するとされており、糖尿病患者における過去1-2か月間の平均血糖レベルを知る上で最も適した指標であると考えられている³³⁾。今回の解析では、時間依存性の共変量であるHbA_{1c}値と空腹時血糖値については、各月ごとの数値の平均値を累積して網膜症悪化に対する影響を算出した。HbA_{1c}値に示されるような血糖コントロール不良状態が6か月間以上続くと、網膜症が悪化する可能性が有意に高くなり、それ以下の期間内では必ずしも統計学的に有意な関連は示さなかった。このことより、網膜症を管理する上で特に長期に渡って（過去6か月間以上）HbA_{1c}値が高値を示す場合には、厳重な注意が必要であることが示唆された。また、7-8か月間のHbA_{1c}値の累積のパラメータ値が最大となり、9か月以後ではほぼ一定の値を呈していたことより、網膜症を管理する上で特に過去7-8か月間の血糖コントロール状態

が重要な意義を有していることが示唆された。

Pettittらは、インスリン非依存型糖尿病患者220人を対象に空腹時血糖値の網膜症悪化に対する検討を3年間の観察期間において行っている⁶⁾。空腹時血糖値が140mg/100ml以下の群では181人中1人にしか網膜症の悪化がみられなかったが、140mg/100ml以上の群では39人中13%に網膜症の悪化みられた。このことから、血糖値特に空腹時血糖値の網膜症に対する影響の重要性が示唆される。しかし、血糖値は糖尿病患者においては通常高値を示すものの、日内変動が大きく、空腹時血糖値は血糖検査前の食事摂取方法によっては、それまで例え良好な血糖コントロール状態であっても検査時には正常値に近い値が出るため、血糖コントロール状態を的確に把握することは困難である。また、Pettittらの報告は観察開始時点と3年後との断面的比較であるため、必ずしもその間の血糖コントロール状態を正しく評価しているとはいえない。今回の解析では、空腹時血糖値の累積と網膜症の間には統計学的に有意な関連はみられなかった。このことより、血糖コントロールが網膜症に与える影響を考慮するときには、空腹時血糖値よりHbA_{1c}値を指標とする方が有用であると考えられた⁴⁰⁾。

今回の解析では、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、内科的治療法はパラメータ値が小さく、網膜症の悪化との間に統計学的に有意な関連はみられなかった。本文中に用いられている網膜症の悪化というのは、網膜症の発症と悪化の両者を含んでいるため、網膜症の発症のみについても同様に解析したところ、全年齢を対象とすると6因子の中で糖尿病発症時年齢のみが統計学的に有意な関連があり、糖尿病発症時年齢が高いほど網膜症発症の危険性が高い結果となった。しかし、血糖コントロール状態(HbA_{1c}値)に対するパラメータ値自体はそれほど大きく変化せず(約3分の2の大きさ)、若干の変化とサンプルサイズが減少したため、標準偏差(S.E.)の増加によって有意でなくなったと解釈できた。また、糖尿病罹病期間のパラメータ値がマイナスの値をとった($p=0.66$ と有意ではないが)。これは糖尿病発症時年齢が同じで罹病期間が長い、すなわち長く発症しない患者ほどリスクが低いという、いわゆる選択バイアスを反映するものと考えられた。そこで、この選択バイアスを小さくすべく発症時年齢を30歳以上に限定して解析を行った。発症時年齢が30歳以上の症例を対象とすると、HbA_{1c}値および糖尿病発症時年齢の2因子が関連性の高い因子としてとりあげられ、HbA_{1c}値が高値なほど、また

糖尿病発症時年齢が高いほど網膜症の発症の危険性が高い結果となった。このときのHbA_{1c}値のパラメータ値は7ヵ月平均で0.26 (S.E.=0.126, p=0.036)、糖尿病発症時年齢は0.054 (S.E.=0.025, p=0.031)となった。これらのことより、網膜症発症については悪化と同様にHbA_{1c}値の関連性が高い傾向にあったが、それ以外に糖尿病発症時年齢が関連していた。これは、網膜症発症には糖尿病の血糖コントロール状態の影響に加え、加齢変化による網膜血管への影響が大きく関与しており、高齢になるほど網膜症発症の危険性が高くなると推定された。すなわち、糖尿病発症時年齢が同じ場合には、罹病期間が長いほど網膜症発症の危険性が小さく、選択バイアスがかかっており、糖尿病に対して比較的耐性をもっている人が残っているためと網膜症が発症しにくいと考えられた。糖尿病罹病期間が同じ場合には、年齢が高いほど網膜症発症の危険性が大きく、網膜症に対して糖尿病自体の影響ばかりでなく、老化による影響も関与しているものと考えられた。また、網膜症の発症についても悪化と同様に、眼科観察開始時の糖尿病罹病期間、性別、内科的治療法は推定パラメータ値が小さく、統計学的に有意な関連はみられなかった。糖尿病罹病期間が有意でなかったことについては、日常診療において罹病期間が長いにも関わらず網膜症がないものや軽度な症例を経験することがある反面、短いにも関わらず既に重篤な網膜症を有している症例を経験することと対応しているものと考えられるし、インスリン非依存型糖尿病患者では糖尿病罹患時点が不明瞭なため、罹病期間自体が比較的不確実であることも影響していると考えられる。また、網膜症の発症については、罹病期間が延長されるにつれて一般的に累積発症率は増加していく傾向にあるが、年ごとの発症率(罹患率)自体は罹病期間にかかわらずほぼ一定の値をとる傾向にある。また、網膜症悪化についても発症と同様の傾向がある。今回の解析においては、網膜症の発症および悪化ともに糖尿病罹病期間との間に統計学的に有意な関連性はみられなかったが、それは罹病期間が延長されても必ずしも発症率あるいは悪化率からみたりリスク自体は増加しないためであると考えられた。性別については、これまでも網膜症の悪化とほとんど関連しないという報告がなされていることと同様の結果であった。内科的治療法は血糖コントロールが行い難い症例ほど食事療法のみから、経口剤内服、インスリン治療へと進んでいくと考えられるが、HbA_{1c}値または血糖値で補正した後のパラメータ値(偏回帰係数)は有意とはならなかった。また、網膜症悪化については1段階悪化と2段階以上悪化とに各々分

けて解析するのが望ましいが、悪化した眼数が全体で20眼と少なかつたため、残念ながら今回の対象においては悪化を更に細分化して解析することはできなかった。

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}値を時間依存性の共変量として、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みられなかった。網膜症悪化の相対危険度は、HbA_{1c}値の累積期間6ヵ月間以上で統計的に有意となり、このときの相対危険度は1.16であった。これは、6ヵ月間HbA_{1c}値が1%高値を示すと、網膜症悪化の危険性が1.16倍になることを意味している。最も統計学的に有意(t値が最大)な値となった累積期間7ヵ月間の時点において、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各々1.18および0.85となった。同様に、比例ハザードモデルが正しいとすれば、HbA_{1c}値が2%高値および低値をとったときには相対危険度は各々1.39および0.72となり、HbA_{1c}値が3%高値および低値をとったときには、相対危険度は各々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、ロジスティックモデルを用いて解析している⁴¹⁾。彼らは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。それによると、HbA_{1c}値は網膜症悪化との関連が強く(p<0.0001)、そのときの網膜症悪化に対するオッズ比は1%上昇に対し1.3(1.2~1.5)であるとしている。Jankaらは前増殖および増殖網膜症を有するインスリン依存型糖尿病患者を対象に、4年間の観察期間におけるHbA_{1c}値の網膜症悪化に対する相対危険度を求めている¹⁹⁾。それによると、HbA_{1c}値が6.2-8.3%の場合には相対危険度は1.0、8.4-9.0%では5.3、9.1-9.8%では16.4、9.9-13.6%では26.1を示し、HbA_{1c}値が高値を示すほど網膜症悪化に対する相対危険度も増加する傾向にあった。また、Hammanらの報告によると、網膜症悪化に対するHbA_{1c}値のオッズ比は1.14であったとしている⁴²⁾。ところが、彼らの報告では、我々と統計学的手法が異なり、時間的経過を考慮にいれてHbA_{1c}値の値の違いによる危険率の数値を求めてはいない。また、Jankaら、Hammanらともにロジスティックモデルを用いて解析しており、時間依存性の共変量であるHbA_{1c}値(HbA_{1c}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は異なっている。

網膜症悪化の経時的推移をみるため、平均非悪化率曲線を求めた。これまでも網膜症の罹患率(incidence)や有病率(prevalence)についての報告は多数ある

が^{4, 6-10, 13, 14}、時間依存性の共変量であるHbA_{1c}値や空腹時血糖値を統計学的に処理し、HbA_{1c}値の高低による網膜症悪化の進行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、①HbA_{1c}値、②眼科観察開始時の糖尿病罹病期間、③糖尿病発症時年齢、④性別、⑤内科的治療法の5因子と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）曲線を推定した。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非悪化率という形で求めた。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4のようになった。このときのHbA_{1c}値の平均値は9.6%であった。HbA_{1c}値が平均値をとったときの網膜症の非悪化率（パラメータ値は7ヵ月間のものを用いた）は、6、12、18、24ヵ月では各々96.4、85.5、77.5、69.5%であった。すなわち、網膜症はHbA_{1c}値が9.6%をとったとき、6、12、18、24ヵ月では各々3.6、14.5、22.5、31.5%が悪化することを意味しており、網膜症は年月が経つほど悪化していくこととなる。

平均非悪化率曲線をもとに、HbA_{1c}値以外の②から⑤の4因子が平均値をとったとき、HbA_{1c}値の平均が平均値より+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（図5、6）。6ヵ月の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ヵ月時点では+3%では56.4%、-3%では79.4%となり、両者の間には約23%の開きが生じていた。Weberら⁴³や佐々木ら¹²は生命表法を用いて、Kafmanら⁴⁴は比例ハザードモデルを用いて、網膜症悪化とHbA_{1c}値の関連性について解析している。しかし、彼らの報告は、HbA_{1c}値を時間依存性の共変量として扱っていないので今回の報告とは異なる。従来より、網膜症の悪化防止のためにはできる限り良好な血糖コントロール状態を保つことが重要であるといわれているが^{4, 8, 9, 13, 15-19}、今回の結果でもHbA_{1c}値が低値なほど網膜症の悪化率は低かった。ところが、HbA_{1c}値の平均値9.6%より3%低値、すなわち約6.6%の場合でも24ヵ月の時点では約20%に網膜症の悪化がみられた。このことを検討する場合には、これまでにいわれている血糖コントロールの閾値（glycemic threshold）の問題を取り上げる必要があると考えられる。河盛らによるとHbA_{1c}値で7.0%、HbA_{1c}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⁴⁵。そして、HbA_{1c}値で7.0%、HbA_{1c}値で8.0%以下を呈している症例では4年間の経過観察において、網膜症の悪化はなく改善する傾向にあったとしている。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は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。直らも糖尿病網膜症の発症を阻止する血糖制御の目標を平均HbA_{1c}値で6.5%以下が望ましいとしている⁴⁶⁾。また、以前より血糖コントロールが良好であっても網膜症悪化を必ずしも阻止し得ないともいわれている。Puklinら⁴⁷⁾やUniversity Group Diabetes Program (UGDP)⁴⁸⁾の報告でも血糖コントロールが良好でも、必ずしも網膜症の悪化を防止できないことを示唆している。これらのことより、血糖コントロールを十分に行っているだけでは網膜症の悪化は防止できず、糖尿病である限り網膜症は悪化する傾向にある、もしくは血糖コントロール以外にも網膜症悪化を促進する因子が働いていることが示唆された。このことに関しては、以前よりさまざまな面より論じられているが、中でも欧米において盛んに行われているHLA抗原⁴⁹⁻⁵¹⁾や双子⁵²⁾などの遺伝と網膜症の問題や、境界型糖尿病患者における網膜症の有病率の問題⁵³⁾などがあげられる。日本においても日常診療において、血糖コントロールが良好であるにも関わらず網膜症が悪化していく傾向にある症例と、逆に不良であるにも関わらずあまり悪化しない症例を経験することがあることを考慮すると、最も網膜症の発症および進展に関与していると考えられる血糖コントロール状態ばかりでなく、遺伝やいわゆる体質的な問題を含めたより注意深い管理が必要であることが示唆された。しかし、血糖コントロール以外の因子についてはこれまでのところまだ不明な点が多いことを考慮すると、やはり血糖コントロールを網膜症悪化予防のための指標として治療にあたる必要があると考えられる。今回の結果より、網膜症悪化予防のためにはHbA_{1c}値で平均8.0%以下に抑える必要があると考えられた。そして、HbA_{1c}値で平均8.0%以上を示す症例では、頻回の眼底検査を行い、網膜症の早期発見および早期治療に努めるのが現在のところ最も有効な治療法であると考えられる。

また、内科的治療法（食事療法、経口剤内服、インスリン治療）と網膜症との関連についても解析した。今回の解析では網膜症の悪化とこれらの治療法の違いによる差はなかった。Segalらは断面的解析において、食事療法、経口剤内服、インスリン治療の各々の治療法による網膜症の有病率は、12、36、64%であり、増殖網膜症の有病率は18、14、24%であったとしている⁵⁴⁾。この報告によると、インスリン治療を行っている群では網膜症の有病率が高い結果となっているが、インスリン

治療はしばしば血糖コントロールが困難な重篤な患者に行うことが多く、インスリン治療自体よりも血糖コントロール状態の影響が強く及ぼされる可能性が高く、断面解析であることも含め今回の結果と比較することは困難である。また、UGDPも同様な解析を行い、内科的治療法間には網膜症との関連性はなかったと報告しており、今回の結果と一致している⁴⁸⁾。

糖尿病罹病期間や糖尿病発症時年齢のような回避できない網膜症悪化の危険因子を除外すると、網膜症の悪化を防止する上で、血糖コントロール状態を可能な限り正常値に近づけることが全身管理として最も重要であると信じられており、かなり嚴重に血糖管理を行っていた症例も以前は少なくなかった。平田らは、1975年に大阪で開かれた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かえ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ことを記載している^{23, 24)}。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皮下注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) と従来の1-2回/日のインスリン注入療法 (conventional insulin treatment, CIT) との比較検討は、嚴重な血糖管理と通常の血糖管理との比較の代表例として盛んに施行されている²⁵⁻³¹⁾。それらの報告によると、CSIIによる嚴重な血糖管理によって短期間に血糖の正常化がなされるが、その反面網膜症は血糖コントロール開始3-9ヵ月後に悪化する例が多く、多くの症例に軟性白斑等の虚血性変化や網膜内細小血管異常 (intraretinal microvessel abnormalities, IRMA) が出現するといわれている²⁵⁻²⁹⁾。しかし、その後嚴重な血糖管理を継続すると、それらの網膜症の変化は一過性の経過を示し、血糖コントロール開始2年目を以降になると、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^{17, 55-59)}。しかし、日常診療においてインスリン治療ばかりでなく、通常の食事療法や経口剤内服患者においても、血糖コントロールを行っている最中に悪化する例が少なくない。そこで、血糖コントロール開始時における糖尿病罹病期間、それまでの血糖コントロール状態や網膜症の程度にみあった血糖コントロール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^{1-4, 6, 11, 12)}、もちろん血糖正

常化がなされている症例の全てに網膜症が悪化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比較検討した。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規制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、今回の解析においてまず2年間の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、インスリン治療）が一致し、継続して2年間以上管理されており、その間に網膜症の眼底所見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)²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_{1c}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。

網膜症悪化はCSIIによる嚴重な血糖コントロールによる報告と同様に軟性白斑や網膜内細小血管異常(IRMA)の出現がみられ、福田分類でAIIおよびBIに進展している例が多かった。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、網膜症が悪化する約7-8ヵ月前よりHbA_{1c}値が低下する傾向にあった。しかし、それ以前の期間(9-24ヵ月前)においては、対照群1および2と同様にHbA_{1c}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ヵ月前以降(6-24ヵ月間)で統計学的に有意となり、網膜症の悪化とHbA_{1c}値の低下とは重要な関連性があること、特に9-10ヵ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、嚴重な血糖コントロールを開始した直後ではなく、3-9ヵ月以降に網膜症の悪化が起こることが示されており²⁵⁻²⁹⁾、今回の結果と同様な傾向を示していた。通常、糖尿病罹患後網膜症の発症には5年から15年位を要し^{4,7-10,13,14)}、網膜症の進展も月から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_{1c}値を低下させるよりも、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いえる。

また、実際にHbA_{1c}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4、6に示されるような結果が得られた。その推定値は9-10ヵ月が最も高値を示していた。Kleinらは4年間の経過観察期間においてインスリン非投与群におけるHbA_{1c}値の網膜症悪化への相対危険度を求めているが⁴¹⁾、今回の解析のようにHbA_{1c}値を連続変量として解析した報告はない。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、この数値は今回の解析でいえば、HbA_{1c}値が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ヵ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²⁵⁻²⁹⁾、その期間の幅はよりばらつきがあり大きい。一方今回の結果では、9-10ヵ月間においてその危険性は最も高かった。通常短期間に血糖値を下げれば下げるほど網膜症が悪化する危険率は高値になると考えられているが、この結果は従来との報告と異なる。しかし、このことはHbA_{1c}値の累積効果が7-8ヵ月間で最も高いという結果と非常に近似しており⁶⁰⁾、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ヵ月間という一定期間を要するものと考えられる。前半の解析においてはHbA_{1c}値が高値であることが網膜症悪化の最も大きな要因になっているが、後半の研究結果からHbA_{1c}値の低下、特に急激な低下も網膜症の悪化要因となっていた。前半の211例、422眼においてはHbA_{1c}値の変動が1.0%以下であり比較的血糖の変動が少なく急激に血糖降下がなされた症例はほとんどなかった。一方、後半の網膜症が悪化した悪化群では不変群とのHbA_{1c}値低下の差が2.46%と大きく、悪化群においては比較的短期間に血糖降下がなされていた。すなわち、両者の結果を考慮すると、HbA_{1c}値の増加、高値および急激な低下が網膜症悪化に対して悪影響を与えており、単に徐々に低下させるもしくは低値を保つことは網膜症悪化を防ぐ上で重要な意義を有していると考えられる。また、網膜症悪化を防ぐためには平均HbA_{1c}値を8.0%以下に保つ必要があると考えられるが、血糖是正の際にはHbA_{1c}値の下げ幅を6ヵ月に3.0%以下に抑える必要があると推定された。

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眼（13例）を占めていた。インスリン治療群においても、9-10ヵ月の時点において、網膜症悪化の相対危険度が最も高く、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（表5,7）。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、血糖降下作用の強いインスリ

ン使用層によりはっきりとした結果がでたものと考えられた。渥美らはインスリン非依存型糖尿病患者を対象に、内科的治療法別の急速血糖コントロールの網膜症に与える影響を報告している^{6,11)}。それによると、内科的治療法別の血糖コントロールにおけるHbA_{1c}値に統計学的有意差はなかったが、食事療法群に比べ経口剤内服群およびインスリン治療群においては網膜症悪化率が有意に高かったとしており、我々の結果において、インスリン治療群において網膜症悪化の相対危険度が高いことと一致した結果となっている。

最後に総括として、今回の解析においては血糖コントロールの指標であるHbA_{1c}値を用いて、網膜症悪化に対する血糖コントロールの経時的な影響を解析し、網膜症悪化に対する累積効果や相対危険度を求め、更に、血糖降下の危険性についても解析し、その相対危険度も求めた。これらの結果よりいえることは、網膜症悪化を防ぐために血糖コントロールの経時的影響を考慮すると、短期間においては血糖コントロール状態の変動が少ない方が危険性が少なく良いかもしれないが、長期的にみると血糖が高値の方が網膜症悪化の危険性が高く、前増殖網膜症や増殖網膜症への進展例が多かった。それ故、やはり血糖値はできる限り下げ低い値をとる必要性があるのだが、血糖降下による網膜症悪化への危険性が高く、ここに臨床医が苦悩する問題がある。しかし、血糖降下の方法を工夫すれば、網膜症悪化の程度や頻度を極力最小限度に留まらせることが可能であり、その後は良好な血糖レベル維持すれば、ある程度網膜症の進展を抑制できると考えられる。糖尿病である限り、網膜症は進展していく傾向にあると考えられ、今回の解析結果を参考にその進展を最小限度に抑えられる治療方法の確立が今後も切望されると考えられる。

5. まとめ

A. HbA₁値の累積効果、相対危険度、網膜症の非悪化率

糖尿病網膜症（以下、網膜症）と全身因子との関連性をCox回帰分析を用いて解析したところ、①HbA₁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、⑥内科的治療法の6つの全身因子の中で、HbA₁値のみが網膜症の悪化と関連していた。網膜症の悪化とHbA₁値との関連は、HbA₁値の平均の累積期間を延長するほど強くなり、6ヵ月以後は統計学的に有意な関連がみられた。網膜症悪化に対するHbA₁値の相対危険度は、平均HbA₁値が1%高値を示したとき累積期間6ヵ月では1.16となり、7ヵ月以降では1.18と一定であった。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、1、2、3%低値を示したときには各々0.86、0.74、0.63となった。①、③～⑥の全身因子が平均値をとったときの網膜症の非悪化率曲線を描いたところ、網膜症の平均非悪化率は観察開始時より6、12、18、24ヵ月間では各々96.4、85.5、77.5、69.5%であった。HbA₁値が平均値より1、2、3%高値または低値をとったときの平均非悪化率曲線を求めたところ、網膜症に非悪化率の差は6ヵ月間という比較的短期間ではHbA₁値の3%高値と低値との差は3%と少ないが、期間が延長され24ヵ月間の長期間に及ぶとその差は23%となった。内科的治療法間では網膜症の非悪化率には有意差はみられなかった。以上より、網膜症悪化予防のためにはHbA₁で平均8.0%以下に抑える必要があると考えられた。

B. 血糖降下の危険性

網膜症悪化に対する血糖降下の影響を調べるため、網膜症悪化群（対象群）と不変群（対照群）との間に両群間をマッチングさせてケース・コントロール研究を行った。両群においてHbA₁値の推移を示す層別箱ヒゲ図を作成したところ、対象群では対照群に比べ網膜症悪化7-8ヵ月前よりHbA₁値の急速な低下がみられたが、対照群では2年間の経過観察期間中ほぼ一定であった。この傾向はインスリン治療群においてより顕著であった。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ヵ月前のHbA₁値の差を二元配置分散分析を用いて比較すると、対象群は対照群より平均 $2.46 \pm 0.51\%$ 低下が大きかった。HbA₁値低下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。その

結果、悪化時点9-10月において最高値を示し、その値はHbA_{1c}値の1、2、3、4%低下に対して各々1.7、2.8、4.7および7.9と推定された。更に、インスリン治療群に限定すると、推定値は一層大きくなった。これらの結果より、血糖は正（降下）の際にはHbA_{1c}値の下げ幅を6か月間に3.0%以下に抑える必要があると考えられた。

6. 文献

- 1) 福田雅俊 : 糖尿病性網膜症の予後. 管理のための基礎調査成績. 日眼会誌 76 : 184-193, 1972
- 2) Carhill GF Jr, Etwiler DD & Freinkel N : "Control" and diabetes. N Eng J Med 294 : 1004-1005, 1976
- 3) Ingelfinger FJ : Debates on diabetes. N Eng J Med 296 : 1228-1230, 1977
- 4) Pirart J : Diabetes mellitus and its degenerative complications. A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes care 1 : 168-188, 1978
- 5) Knowler WC, Bennett PH & Ballantine EJ : Increased incidence of retinopathy in diabetes with elevated blood pressure. A six-year follow-up study in Pima Indians. New Eng J Med 302 : 645-650, 1980
- 6) Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR & Bennett PH : Development of retinopathy and proteinuria relation to plasma glucose concentrations in Pima Indians. Lancet ii : 1050-1052, 1980
- 7) West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, Grab B, Grabauskas V, Mateo-de-Acosta O, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H, Kosaka K, Krolewski AS, Miki E, Schliack V & Teuscher A : Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients : a multinational study. Diabetologia 22 : 412-420, 1982
- 8) Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD & DeMets DL : The Wisconsin epidemiologic study of retinopathy. II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 102 : 520-526, 1984
- 9) Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD & DeMets DL : The Wisconsin epidemiologic study of retinopathy. III Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 102 : 527-532, 1984
- 10) Nathan DM, Singer DE, Godine JE & Perlmutter LC : Non-insulin-dependent

- diabetes in older patients. Complications and risk factors. *Am J Med* 81 : 837-842, 1986
- 11) 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-yr follow-up study. *Diabetes Care* 9 : 443-452, 1986
 - 12) 佐々木陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 他 : 糖尿病性網膜症の発症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
 - 13) West KM, Erdreich LJ & Stober JA : A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 29 : 501-508, 1980
 - 14) Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, Shapiro A & Yaari S : Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol* 67 : 759-765, 1983
 - 15) Doft BH, Kingsley LA, Orchard TJ, et al : The association between long-term diabetic control and early retinopathy. *Ophthalmol* 91 : 763-769, 1984
 - 16) Howard-Williams J, Hillson RM, Brom A, et al : Retinopathy is associated with higher glycemia in maturity-onset type diabetes. *Diabetologia* 27 : 198-202, 1984
 - 17) Friberg TR, Rosenstock J, Sanborn G, Vaghefi A & Raskin P : The effect of long-term near normal glycemic control on mild diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 92 : 1051-1058, 1985
 - 18) Nathan DM, Singer DE, Godine JE, et al : Retinopathy in older onset type II diabetes : Association with glucose control. *Diabetes* 35 : 797-801, 1986
 - 19) Janka HU, Warram JH, Rand LI & Krolewski AS : Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes* 38 : 460-464, 1989
 - 20) Daneman D, Drash AL, Lobes LA, Becker LM & Travis LB : Progressive

- retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes care* 4 : 360-365, 1981
- 21) Lawson PM, Champion MC, Canny C, Kingsley R, White MC, Dupre J & Kohner EM : Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) does not prevent progression of preproliferative and proliferative retinopathy *Brit J Ophthalmol* 66 : 762-766, 1982
- 22) Hooymans JMM, Ballegooye EV, Schweitzer NMJ, Doorenbos H, Reitsman WD & Sluiter WJ : Worsening of diabetic retinopathy with strict control of blood sugar. *Lancet* ii 438- , 1982
- 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) 平田幸正 : 臨床医学の展望 : 糖尿病. *日本医事新報* 3142 : 12-17, 1984
- 25) 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
- 26) 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 diabetics. *Lancet* i : 200-204, 1983
- 27) 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
- 28) Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L & the Oslo study group : Effects of intensified insulin treatment on various lesions of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 100 : 644-653, 1985
- 29) Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenæs Ø & Aker diabetes group : Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus. the Oslo study. *Br Med J* 290 : 811-815, 1985

- 30) Hanssen KF, Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O & Aker diabetes group : The influence of strict control on diabetic complications. *Acta Endocrinol* 110 (Suppl. 272) : 57-60, 1985
- 31) Canny CLB, Kohner EM, Trautman J, Puklin J & Morse P : Comparison of stereofundus photographs in patients with insulin-dependent diabetes during conventional insulin treatment or continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes* 34 (Suppl. 3) : 50-55, 1985
- 32) 福田雅俊 : 網膜症の分類. *糖尿病眼科学 医学書院 東京* : 119-126, 1986
- 33) Cox DR : Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 34 : 187-220, 1972
- 34) Kalbfleisch J & Prentice R : The statistical analysis of failure time data. New York John Wiley and Sons : 321- , 1980
- 35) SAS Institute Inc. : SAS/STAT User's Guide, Release 6.03 Edition. Cary NC : 1028- , 1988
- 36) SAS Institute Inc. : SAS/STAT User's Guide, Release 6.03 edition., SAS institute inc., Cary NC : 549-560, 1988
- 37) Breslow NE, Day NE & Davis W : Statistical methods in cancer research vol 1. International Agency of Research on Cancer. : 248-280, 1980
- 38) SAS Institute Inc. : SUGI Supplemental Library User's Guide, Version 5 edition., SAS institute inc., Cary NC : 437-466, 1986
- 39) 老耜宗忠 : ヘモグロビンA1c, A1c測定の意義. *日医会誌* 98 : 1481-1484, 1987
- 40) Armitage P & Berry G : Statistical methods in medical research. second edition. Blackwell scientific publication Oxford : 559- , 1987
- 41) Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD & DeMets DL : Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260 : 2864-2871, 1988
- 42) 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 Hispanic with NIDDM. San Luis Valley diabetes study. *Diabetes* 38 : 1231-1237, 1989

- 43) Weber B, Burger W, Hartmann R, Hovener G, Malchus R & Oberdisse U :
Risk factors for the development of retinopathy in children and
adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia. 29 : 23-29, 1986
- 44) Kafman SC, Ferris III FL, Seigel DG, Davis MD, DeMets DL & the DRS
research group : Factors associated with visual outcome after photoco-
agulation for diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy Study report*
#13. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 23-28, 1989
- 45) 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
- 46) 直克則, 山崎義光, 桂賢, 他 : 糖尿病性網膜症進展阻止のための Glycemic
Threshold. 外来患者における Retrospective な検討. *糖尿病* 32 : 307-312,
1989
- 47) Puklin JE, Tamborlane WV, Felig P, Genel M & Sherwin RS : Influence
of long-term insulin infusion pump treatment of type 1 diabetes on
diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 89 : 735-747, 1982
- 48) University Group Diabetes Program (UGDP) : Effects of hypoglycemic
agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes.
VIII. Evaluation of insulin therapy : Final Report. *Diabetes* 31 (Suppl.
5) : 1-81, 1982
- 49) Barbosa J, Ramsay RC, Knoblosch WH, Cantril HL, Noreen H & King R :
Histocompatibility antigen frequencies in diabetic retinopathy. *Am J*
Ophthalmol 90 : 148-153, 1980
- 50) Gray RS, Starkey IR, Rainbow S, Kurtz AB, Abdel-Kharlik A, Urbaniak S,
Elton RA, Duncan LJP & Clarke BF : HLA antigens and other risk factors
in the development of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol*
66 : 280-285, 1982
- 51) Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM, Warram JH, Baker RS & Maki T :
Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic
retinopathy. *N Eng J Med* 313 : 1433-1438, 1985
- 52) Leslie RDG & Pyke DA : Diabetic retinopathy in identical Twins.

- Diabetes 31 : 19-21, 1982
- 53) Siperstein MD, Unger RH & Madison LI : Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects. *J Clin Invest* 47 : 1973-1999, 1968
- 54) Segal P, Treister G, Yalon M, Sandak R, Berezin M & Modan M : The prevalence of diabetic retinopathy : effect of sex, age, duration of disease, and mode of therapy. *Diabetes care* 6 : 149-151, 1983
- 55) Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T & the Steno study group : Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 34 (Suppl. 3) : 74-79, 1985
- 56) Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, Sandvik L, & Aagenæs Ø : Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy. The Oslo study. *Brit Med J* 293 : 1195-1199, 1986
- 57) Dahl-Jørgensen K : Near-normoglycemia and late diabetic complications . The Oslo study. *Acta Endocrinol* 115 : 1-38, 1987
- 58) Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF & Sandvik L : The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 106 : 1242-1246, 1988
- 59) 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
- 60) 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_{1c}値の累積効果。臨眼 43 : 557-560, 1989
- 61) 渥美義仁 : 糖尿病性網膜症 : 血糖コントロールとの関連—内科的立場より—。Diabetes Frontier 1 : 219-223, 1990

図表説明

図1 網膜症の悪化とHbA_{1c}値との関連。縦軸は標準化偏回帰係数（パラメータ値）を、横軸の累積期間（月）は平均をとった期間の長さを表している。標準化偏回帰係数は、他の因子の影響を考慮したときのHbA_{1c}値独自の子後、すなわち網膜症悪化への影響度を示している。棒グラフの下方部分には各月ごとのt値が示されている。平均観察期間を延長すると標準化偏回帰係数は次第に大きくなり、6ヵ月以後は有意な関連を示し、7ヵ月でその関連は最高となる。

図2 網膜症の悪化と空腹時血糖値との関連。累積期間を延長すると標準化偏回帰係数は増加する傾向にあるが、統計学的に有意な関連はない。

図3 網膜症悪化に対するHbA_{1c}値の相対危険度。HbA_{1c}値が平均HbA_{1c}値9.6%より1-3%高値および低値をとったときの網膜症悪化への相対危険度を示している。○内には9.6%からの上下幅を表しており、観察期間7ヵ月以後は相対危険度の値はほぼ一定である。

図4 網膜症の平均非悪化率曲線（実線）。点線は平均非悪化率曲線の95%信頼限界を示す。HbA_{1c}値の平均値が9.6%をとったときの非悪化率を示しており、この時に用いた標準化偏回帰係数は、累積期間7ヵ月間の時点におけるものを用いた。累積期間の延長とともに網膜症の非悪化率は次第に低下していく。

図5 平均非悪化率曲線に対して、HbA_{1c}値のみが平均値9.6%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。グラフは中央に平均非悪化率曲線を、それに対してHbA_{1c}値が1、2、3%高値および低値をとったときの計算値（非悪化率曲線）を示している。この時に用いた標準化偏回帰係数は、累積期間7ヵ月間の時点におけるものを用いた。

図6 図5と同様にして、横軸にHbA₁値の平均値を中心としてHbA₁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ヵ月間における網膜症の非悪化率を描いた。観察開始後6ヵ月後の時点においては+3%と-3%の網膜症の非悪化率の差は3%と少ないが、24ヵ月の時点ではその差は23%と大きくなる。この時に用いた標準化偏回帰係数は、累積期間7ヵ月間の時点におけるものを用いた。

図7 図4の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、インスリン治療時の非悪化率曲線を計算値により求めた。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。この時に用いた標準化偏回帰係数は、累積期間7ヵ月間の時点におけるものを用いた。

図8 網膜症悪化群（対象群）におけるHbA₁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HbA₁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年間の観察終了時点を示している。グラフの+はHbA₁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、上下のヒゲはMaxおよびMinを表す。実線は2年間のHbA₁の平均値で11.1%、点線は全期間にわたるHbA₁の平均値の95%信頼区間を表す。悪化する6-8ヵ月前の時点においてHbA₁値の低下がみられるが、8ヵ月以前ではその値はほぼ一定の数値を示している。

図9 網膜症不変群におけるHbA₁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8と同様である。HbA₁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HbA₁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ヵ月前では悪化群とHbA₁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ヵ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10 網膜症不変群におけるHbA₁値の層別箱ヒゲ図（対照群2）。グラフは図9と同様で、HbA₁の平均値は11.04%を示している。糖尿病罹病期間、年齢や性よりもHbA₁値による影響が強いと考えられたので、24ヵ月前におけるHbA₁値が悪化群と不変群において相似のものを抽出し解析した。当然、24ヵ月前の時点におけるHbA₁値は両群間で同様の分布を示しているが、図9と同様にHbA₁値の大きな変化はみられなかった。

図11 網膜症不変群におけるHbA₁値の層別箱ヒゲ図（対照群2）。図10の中でインスリン治療を受けている症例のみを抽出。HbA₁の平均値は11.15%を示している。HbA₁値の変動幅は図9よりも大きい、傾向は図10と同様である。

図12 ブロックごとのHbA₁値のグラフ（1）。ブロックを組むためのカテゴリーは、インスリン治療、男性、糖尿病罹病期間17-23年間、眼科初診時単純網膜症。縦軸はHbA₁値（%）、横軸は観察期間（月数）を示す。実線は悪化群、点線は不変群を示す。

図13 ブロックごとのHbA₁値のグラフ（2）。インスリン治療、女性、糖尿病罹病期間13-18年間、眼科初診時単純網膜症。

図14 ブロックごとのHbA₁値のグラフ（3）。インスリン治療、女性、糖尿病罹病期間21-26年間、眼科初診時単純網膜症。

図15 ブロックごとのHbA₁値のグラフ（4）。インスリン治療、女性、糖尿病罹病期間5-11年間、眼科初診時単純網膜症。

図16 ブロックごとのHbA₁値のグラフ（5）。インスリン治療、男性、糖尿病罹病期間13-17年間、眼科初診時網膜症（-）。

図17 ブロックごとのHbA₁値のグラフ（6）。経口剤内服、男性、糖尿病罹病期間8-11年間、眼科初診時単純網膜症。

図18 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(7)。食事療法、男性、糖尿病罹病期間8-13年間、眼科初診時単純網膜症。

図19 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(8)。経口剤内服、女性、糖尿病罹病期間8-19年間、眼科初診時単純網膜症。

図20 ブロックごとのHbA_{1c}値のグラフ(9)。食事療法、男性、糖尿病罹病期間13-18年間、眼科初診時単純網膜症。

表1 HbA₁ 値の平均のパラメータ値と相対危険度

表2 HbA₁ の平均値に対する網膜症の累積非悪化率 (%)

表3 対象群と対照群の特徴

網膜症の変化のなかった不変群を対照群として、すでにデータベース化してあった症例群から抽出した。

表4 HbA₁ 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層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ものである。相対危険度の数値の下の () 内の値は相対危険度の95%信頼区間を示す。

表5 HbA₁ 値の変化と分散分析および相対危険度 (対照群1)

表4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。

表6 HbA₁ 値の変化と分散分析および相対危険度 (対照群2)

表7 HbA₁ 値の変化と分散分析および相対危険度 (対照群2)

表6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。

