

////////////////////////////////////
日本公衆衛生雑誌

Japanese Journal of
Public Health

第 26 卷 別 刷

////////////////////////////////////

原著

糖尿病長期治療患者に関する疫学研究

(3)多重ロジスティック・モデルによる眼底網膜症の
リスク・ファクターに関する研究

高木 廣文*

I はじめに

糖尿病患者における血管障害は、糖尿病に特有な細小血管症 diabetic microangiopathy と動脈硬化にもとづく血管障害 macroangiopathy とに大別される。前者は糖尿病代謝と密接に関連し、全身のほとんどすべての臓器の細小血管が障害されるが、なかでも眼底網膜と腎糸球体の病変は、それぞれ失明あるいは腎不全に陥ることから、臨床上とくに重視され、網膜症、腎症として注目されている^{1,2)}。

網膜症の発症因子として血圧^{3,4)}、尿たん白⁵⁾、総脂質量⁶⁾、空腹時血糖値^{1,4,6,7)}、患者の発症年齢^{5,8)}、罹病期間⁵⁻⁷⁾などとの関係が報告されている。また網膜症の発症および進行は、血糖と体重のコントロールの良否により影響される¹⁻⁷⁾。

しかしながら、これらの報告の多くは各変数単独、もしくはは連続的な値を臨床医学的判断に立って適当な区間でまとめ、クロス集計を行なったものであり、そのため多くの変数の相互関係による影響を把握するにはきわめて多数の症例を必要とし、加えて先見的な区間設定も障害となっていた。また、定量的に網膜症発症または進行の危険度(リスク)を測定することも困難であった。

本研究は、多くの変数を同時に考慮するために、Framingham Study⁹⁾によってその有用性が立証された多重ロジスティック・モデルを用いることとし、まず患者の初診時検査データから、網膜症発症のリスクの推定に必要な変数、すなわちリスク・ファクターを統計学的に選定し、選定された変数を用いて網膜症発症のリスクを推定し、糖尿病治療を継続する上で、とくに注目すべき変数を求めた。

II 資 料

分析に用いた資料は前報^{9,10)}と同様に、東京大学医学部第三内科、朝日生命成人病研究所、済生会中央病院、国立病院医療センター、虎の門病院、および東京女子医大の6施設において、5年以上の治療経過の明らかな患者1,358例(男762例、女596例)について収集されたデ

ータを用いた。

III 方 法

1. 眼底所見による患者の分類

初診時および5年次の眼底所見の結果から、Scott-0度またはWagener-0度を「正常」、Scott-I、II度またはWagener-I、II度を「(1)」、Scott-III度以上またはWagener-III度以上を「(2)」のように再分類した。この結果は表1に示したごとくであるが、以後の分析には初診時眼底が正常の者で、5年次眼底所見の明らかな者のみを用いた。

多重ロジスティック関数の算出には、5年次の眼底所見により、正常群と、(1)、(2)をあわせて異常群とに大別した。また、発症年齢および初診時空腹時血糖値の不明の者を除いたため、最終的に正常群は367例(男206例、女161例)、異常群は96例(男60例、女36例)となった。残りの617例は求めた多重ロジスティック関数の妥当性の検討のさいに、上記463例とともに用いた。

得られた多重ロジスティック関数の妥当性の検討のために、1,080例について初診時および5年次の眼底所見別に、患者のリスク分布を求めた。また、初診時眼底所見(1)、(2)の別に患者のリスクを求め、これと5年次眼底所見との関係を検討した。

2. 多重ロジスティック・モデル

糖尿病患者の初診時検査データを用いて、5年後の網膜症発症のリスクを推定するために多重ロジスティック・モデル multiple logistic model を用いたが、これに対する簡単な説明を加える。

表1 初診時および5年次眼底所見

5年次 初診時					Total
	正常	(1)	(2)	不明	
正 常	369(2)	92	4	193	658(2)
(1)	29	86	23	44	182
(2)	3	12	28	28	71
不 明	112(4)	47	17(1)	271(1)	447(6)
Total	513(6)	237	72(1)	536(1)	1,358(8)

() 内の数は初診時空腹時血糖値、または発症年齢の不明者数

* 東京大学医学部疫学教室

UDC:617.735-002-02:616.633.45

表2 初診時眼底所見正常者の5年次眼底所見と主要検査（初診時および5年次）

項 目	年次	眼 底	人 数	Mean	S. D.	t	P
1) 発症年齢(歳)		正 常	367	48.7	12.5	2.87	0.004
		異 常	96	44.5	13.7		
2) 罹病期間(年)		正 常	367	2.1	4.2	3.29	0.001
		異 常	96	4.2	5.9		
3) 最大肥満度(%)		正 常	348	24.6	20.3	0.31	0.753
		異 常	92	25.4	19.4		
4) 最大体重時年齢(歳)		正 常	288	39.0	13.0	2.45	0.015
		異 常	80	35.0	12.5		
5) 空腹時血糖値(mg/dl)	初 診	正 常	367	146.8	59.7	4.70	0.000
		異 常	96	183.4	70.1		
	5 年	正 常	362	117.8	31.2	3.65	0.000
		異 常	96	131.1	33.9		
6) 血清コレステロール(mg/dl)	初 診	正 常	345	218.1	52.2	0.05	0.956
		異 常	92	218.5	50.0		
	5 年	正 常	319	209.1	37.9	1.17	0.246
		異 常	85	215.4	46.6		
7) 血清トリグリセリド(mg/dl)	初 診	正 常	101	108.6	76.7	1.43	0.159
		異 常	25	90.0	52.7		
	5 年	正 常	164	111.6	83.8	0.54	0.586
		異 常	47	119.1	82.5		
8) 血清尿素窒素(mg/dl)	初 診	正 常	215	15.6	4.1	2.23	0.027
		異 常	63	17.0	4.7		
	5 年	正 常	170	17.3	8.7	1.40	0.164
		異 常	42	16.0	4.4		
9) 血清クレアチニン(mg/dl)	初 診	正 常	15	1.0	0.2	1.31	0.201
		異 常	11	1.2	0.3		
	5 年	正 常	80	1.0	0.4	0.66	0.511
		異 常	16	1.1	0.4		
10) 肥満度(%)	初 診	正 常	363	9.1	17.5	0.63	0.528
		異 常	96	7.8	17.1		
	5 年	正 常	362	5.7	16.0	0.17	0.865
		異 常	96	6.0	13.2		
11) 収縮期血圧(mmHg)	初 診	正 常	347	132.0	21.8	1.31	0.191
		異 常	89	135.4	23.1		
	5 年	正 常	330	132.8	19.5	2.94	0.004
		異 常	89	139.8	22.3		
12) 拡張期血圧(mmHg)	初 診	正 常	347	80.0	12.8	0.56	0.574
		異 常	89	80.9	13.9		
	5 年	正 常	330	78.4	10.5	1.64	0.102
		異 常	89	80.5	10.6		

表3 初診時正常者の5年次眼底所見と尿たん白，心電図所見および5年間の治療方法

項 目		カ テ ゴ リ	5 年 次 眼 底 所 見		Chi-square	P	
			正 常	異 常			
1) 尿たん白	初 診	なし	287(81.5)	74(78.7)	3.027	0.220	
		(+)	60(17.0)	16(17.0)			
		(++) 以上	5(1.4)	4(4.3)			
	5 年	なし	293(85.7)	70(76.1)	5.401	0.067	
		(+)	41(12.0)	17(18.5)			
		(++) 以上	8(2.3)	5(5.4)			
2) 心 電 図	初 診	正 常	279(93.3)	69(94.5)	0.012	0.911	
		異 常	20(6.7)	4(5.5)			
	5 年	正 常	193(91.9)	44(83.0)	2.820	0.093	
		異 常	17(8.1)	9(17.0)			
	3) 5年間の治療方法	{	Diet	110(30.0)	13(13.5)	12.706	0.005
			Oral Drugs	163(44.4)	46(47.9)		
Insulin			44(12.0)	19(19.8)			
Others			50(13.6)	18(18.8)			

患者の初診時検査項目が k 個あるとき、このデータ・ベクトルを、 $\mathbf{x} = (1, x_1, x_2, \dots, x_k)'$ とし、各変数に対する重み（各検査項目と網膜症との関連性を示す）ベクトルを、 $\mathbf{b} = (b_0, b_1, b_2, \dots, b_k)$ としたとき、患者が網膜症を発症する確率 P を、

$$P = \{1 + \exp(-\mathbf{x}'\mathbf{b})\}^{-1} \dots \dots \dots (1)$$

とする。(1)式を多重ロジスティック関数 multiple logistic function と呼び、 P をリスク risk, k 個の変数 $x_1, x_2, \dots, x_k$ をリスク・ファクター risk factor と呼ぶ¹²⁾。

(1)式の $\mathbf{b}$ を求める方法には、判別関数法と最尤法 (Walker-Duncan 法) の2方法があるが^{11,12)}、今回は両者の方法で計算を行ない、赤池による情報量規準 AIC (an information criterion)¹³⁾ の小さい Walker-Duncan 法を最終的に採用した。

AIC の計算方法は、(1)式の尤度を L とすると、

$$L = \prod_{i=1}^N p_i^d (1 - p_i)^{1-d} \dots \dots \dots (2)$$

とかける。ここで N は標本数、 p_i は患者 i のリスク、 d は異常群ならば1、正常群ならば0を与えるものとする。これと(1)式に用いた説明変数の数 k とから、

$$AIC = -2 \log L + 2k \dots \dots \dots (3)$$

となる。AIC は尤度 L が1に近づくほど小さくなるので、この値が小さいほど、関数へのあてはまりが良いといえる。なお、詳細な説明は他の文献¹¹⁻¹³⁾ を参照されたい。

多重ロジスティック関数に、初診時のどの検査項目を用いるかという変数選択の方法は、前報¹⁰⁾ と同様に Wilks の Λ (ラムダ) 統計量の減少が最大となる変数を

1つずつ選んだ。変数の追加を打ち切る基準としては、上記(3)式の AIC の減少がなくなったときとした。

なお、多重ロジスティック関数の算出にあたって、変数に欠損のある場合、当該変数の各群の平均値を代入して用いた。また、求めた関数の妥当性を検討する場合には、欠損値には当該変数の全体での平均値を用いた。

実際の計算には、東京大学大型計算機センター (HIT AC 8800/8700) の SPSS¹⁴⁾ および国立大学病院医学用プログラム・パッケージ²²⁾ を用いた。

IV 結 果

1. 初診時正常群における5年後の正常群と異常群の比較

初診時眼底正常者について、5年次眼底所見により正常群と異常群の2群に分け、各項目についての比較を行った。

表2に定量的な検査項目の各群の平均値、標準偏差、 t 値とその限界危険率を示した。なお等分散の仮定が棄却された場合は、Welch の方法によって t 値を求めた。

発症年齢は異常群において4.2歳若く、初診時での罹病期間は同群において2.1年長く、統計的に有意 ($p < 0.05$ とする) であった。

初診時および5年次の肥満度は2群に差はなく、既往最大肥満度も両群間に有意差は認められなかったが、最大体重時年齢は異常群が4歳若く、有意差が認められた。

空腹時血糖値は、初診時および5年次ともに異常群で高く、高度に有意であった。血清コレステロールおよび血清トリグリセリドは、初診時および5年次ともに有意

表4 初診時眼底正常者の5年次眼底所見と家族歴、既往歴および喫煙歴

項 目	カ テ ゴ リ	5 年 次 眼 底 所 見		Chi-square	P
		正 常	異 常		
1) 性	Male Female	206(56.1) 161(43.9)	60(62.5) 36(37.5)	1.016	0.314
2) 糖尿病：家族歴	No Yes	229(64.7) 125(35.3)	66(69.5) 29(30.5)	0.563	0.453
3) 虚血性心疾患：家族歴	No Yes	290(90.9) 29(9.1)	79(88.8) 10(11.2)	0.164	0.686
4) 脳卒中：家族歴	No Yes	193(56.9) 146(43.1)	56(62.9) 33(37.1)	0.808	0.369
5) 高血圧：家族歴	No Yes	197(61.6) 123(38.4)	59(68.6) 27(31.4)	1.157	0.282
6) 虚血性心疾患：既往歴	No Yes	341(96.3) 13(3.7)	91(96.8) 3(3.2)	0.008	0.929
7) 脳卒中：既往歴	No Yes	352(98.9) 4(1.1)	94(100.) 0	0.172	0.679
8) 高血圧：既往歴	No Yes	289(81.2) 67(18.8)	76(80.9) 18(19.1)	0.006	0.940
9) 腎炎：既往歴	No Yes	333(93.5) 23(6.5)	86(91.5) 8(8.5)	0.220	0.639
10) 肝炎・肝硬変：既往歴	No Yes	332(93.8) 22(6.2)	87(94.6) 5(5.4)	0.001	0.973
11) 胃切：既往歴	No Yes	347(98.3) 6(1.7)	94(100.) 0	0.590	0.442
12) 甲状腺疾患：既往歴	No Yes	337(99.1) 3(0.9)	90(97.8) 2(2.2)	0.229	0.633
13) 喫煙歴	No Yes	176(60.7) 114(39.3)	39(57.4) 29(42.6)	0.135	0.713

() : %

表5 多重ロジスティック・モデルの変数選択における AIC の推移

順位	項 目	W. D. ¹⁾	D. F. ²⁾
1)	空腹時血糖値	451.8	452.5
2)	罹病期間	441.2	442.4
3)	血清尿素窒素	431.8	433.2
4)	収縮期血圧	430.5	431.9
5)	最大体重時年齢	428.6	429.9
6)	高血圧の家族歴	428.5	429.8
7)	甲状腺疾患の既往歴	429.0	430.3
8)	虚血性心疾患の既往歴	430.2	431.5

1) Walker-Duncan

2) Discriminant Function

表6 多重ロジスティック・モデルにおける各変数の係数

変 数	係 数 ¹⁾	標準化 ²⁾ 係 数	標準誤差	t
1)空腹時血糖値	8.258×10^{-3}	0.512	0.116	4.42
2)罹病期間	7.320×10^{-2}	0.336	0.111	3.03
3)血清尿素窒素	1.072×10^{-1}	0.352	0.116	3.04
4)収縮期血圧	1.332×10^{-2}	0.286	0.125	2.29
5)最大体重時年齢	-2.286×10^{-2}	-0.263	0.130	2.02
6)高血圧の家族歴	-4.040×10^{-1}	-0.183	0.127	1.44
定数項	-5.433	—	1.119 ³⁾	4.86

1) 素データを用いるときの重み

2) 標準化データを用いるときの重み

3) 係数¹⁾の標準誤差

表7 多重ロジスティック・モデルによるリスクと
眼底異常期待者数および実現者数

リスクの範囲	標本数	リスク の平均	異常 期待数	実現数	実現数 標本数
1. 0.036-0.072	46	0.058	2.7	0	0.000
2. 0.073-0.092	47	0.083	3.9	4	0.085
3. 0.092-0.116	46	0.104	4.8	3	0.065
4. 0.116-0.135	46	0.126	5.8	6	0.130
5. 0.136-0.167	47	0.150	7.1	8	0.170
6. 0.167-0.195	46	0.178	8.3	8	0.174
7. 0.195-0.238	46	0.215	9.9	14	0.304
8. 0.240-0.296	46	0.264	12.2	14	0.304
9. 0.298-0.403	47	0.341	16.0	17	0.361
10. 0.403-0.910	46	0.553	25.4	22	0.478
Total	463	0.207	96.1	96	0.207

差は認められなかった。血清尿素窒素は初診時においては、異常群が正常群に比べて高値を示し、有意差が認められたが、5年次検査では有意差は認められなかった。血清クレアチニンは、検査例数が少ないことも影響していると思われるが、2群に有意差は認められなかった。収縮期血圧は初診時においては2群に有意差は認められなかったが、5年次検査では異常群において高く、有意差が認められた。しかし、拡張期血圧は収縮期血圧と異なり、2群に有意差は認められなかった。

表3に初診時および5年次の尿たん白、心電図所見および初診時から5年間の治療方法¹⁰⁾を示した。尿たん白は初診時および5年次検査結果は両群に有意差は認められなかったが、異常群において尿たん白出現の頻度が大きいという傾向は認められた。

心電図所見は初診時において2群に差はなく、5年次検査でも異常群での心電図異常の頻度が大きいものの、統計的有意差は認められなかった。

5年間の治療方法は2群間に有意差があり、正常群では食餌療法(表3: Diet)が30.0%と、異常群の13.5%に比べきわめて多く、また異常群ではインスリン治療が19.8%、各種治療法の混合型(表3: Others)が18.8%であり、正常群の12.0%、13.6%に比べ高率であった。

表4に初診時における患者の家族歴、既往歴および喫煙歴と眼底所見との関連を示した。最も関連が大ききものは、高血圧の家族歴であったが、統計的な有意差は認められなかった。

2. 多重ロジスティック・モデルによる網膜症発症のリスクの推定

表2～4に掲げた初診時検査データを用いて、眼底網膜症のリスクを推定し、かつ網膜症の発症に重要な役割をもつリスク・ファクターを探索した。

図1 多重ロジスティック・モデルによるリスクと
実現値 (黒丸)

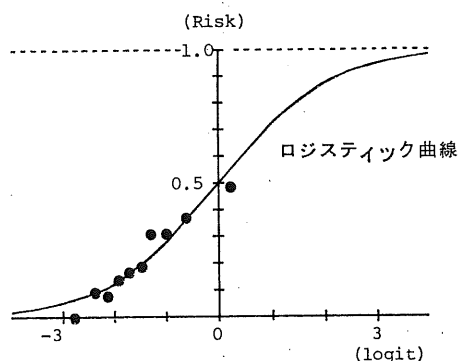


表5に前進選択法によって選ばれた変数とその順位、Walker-Duncan 法と判別関数法による多重ロジスティック関数の AIC を示した。

AIC が最小となる変数まで選択すると、空腹時血糖値、罹病期間、血清尿素窒素、収縮期血圧、最大体重時年齢、および高血圧の家族歴の6変数がリスク・ファクターとして選定された。また、Walker-Duncan 法が判別関数法に比べ AIC は小さく、方法的に優れていることが確認された。

表6に Walker-Duncan 法によって求めた、多重ロジスティック関数に含まれる6変数の係数(重み)を示した。この係数と各変数の値から、III-2の(1)式を用いて、初診時における網膜症発症のリスクが計算できる。

表6に示した各変数の係数の符号から、空腹時血糖値、罹病期間、血清尿素窒素、および収縮期血圧の4変数は測定値が大きい場合に、また最大体重時年齢は若い場合に、高血圧の家族歴はない場合に、それぞれ網膜症発症のリスクは大きくなる。

リスクの大きさの順に患者数をほぼ10等分し、各階級での網膜症患者数の期待値と実現値を表7に示し、図1にロジスティック曲線と各階級中に占める網膜症患者の割合をプロットしたものを示した。なお図1中の logit とは、リスクを p としたときの $\log(p/(1-p))$ の値のことである。図1に示したように、モデルへのあてはめは比較的よいが、7番目の階級での網膜症患者数が期待値よりやや多くなっていた。

異常群は96例であるから、患者全体の網膜症のリスクの平均は0.207となり、ほぼ7番目以降の階級に含まれる患者は、網膜症のリスクが平均より高い患者と推定できる。そこで、今回はリスク値0.2を critical point と設定する。

表8に初診時眼底正常者463例の5年次眼底所見別のリスク分布を、また図2にそのグラフを示した。リスク

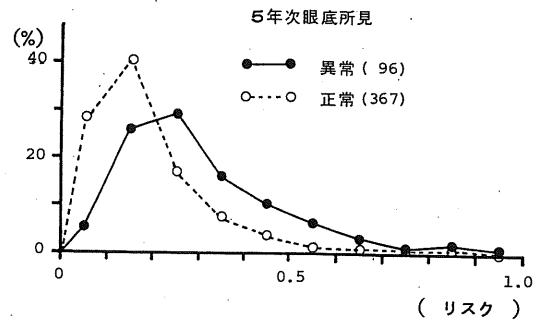
表8 初診時眼底正常者の5年次眼底所見別リスクの分布

リスク	5年次眼底所見	
	正 常	異 常
0.00-0.09	102 (27.8)	5 (5.2)
0.10-0.19	151 (41.1)	25 (26.0)
0.20-0.29	63 (17.2)	28 (29.2)
0.30-0.39	27 (7.4)	15 (15.6)
0.40-0.49	13 (3.5)	10 (10.4)
0.50-0.59	4 (1.1)	6 (6.3)
0.60-0.69	3 (0.8)	3 (3.1)
0.70-0.79	3 (0.8)	1 (1.0)
0.80-0.89	1 (0.3)	2 (2.1)
0.90-0.99	0	1 (1.0)
Total	367 (100%)	96 (100%)
Mean	0.181	0.306
S.D.	0.127	0.180

の平均値は5年次眼底正常群は0.181, 異常群は0.306となり, また正常群ではリスクが0.2未満に68.9%の患者が, 逆に異常群では0.2以上に68.8%の患者が含まれた。

つぎに, 求めた多重ロジスティック関数を上記の残り

図2 初診時眼底正常者の5年次眼底所見別リスク分布



の患者617例を含めて1,080例に適用し, その妥当性を検討した。

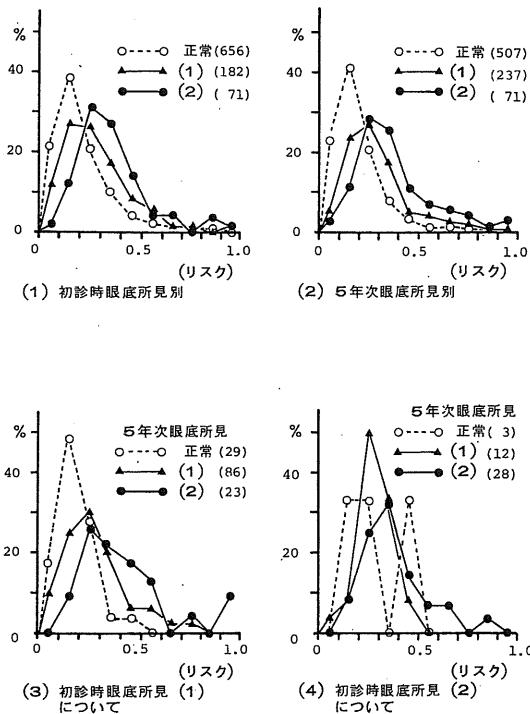
表9, 図3に初診時および5年次眼底所見別のリスク分布を示した。図3から明らかなように, ほとんどのグループで眼底所見が正常, (1), (2)の順に初診時の網膜症発症のリスクが高い側に偏っていた。初診時眼底所見(2)の群は他の群に比べ患者数がきわめて少なく, 明確な差はないが, 5年次眼底(2)群の平均リスクは最も高かった。

初診時眼底所見別リスクは, 正常, (1), (2)の順に平均

表9 初診時および5年次眼底所見別眼底異常のリスクの分布

リスク	初診時眼底所見			5年次眼底所見			初診時眼底所見 (1) 5年次眼底所見			初診時眼底所見 (2) 5年次眼底所見		
	正常	(1)	(2)	正常	(1)	(2)	正常	(1)	(2)	正常	(1)	(2)
0.00-	141 (21.5)	21 (11.5)	1 (1.4)	118 (23.3)	14 (5.1)	2 (2.8)	5 (17.2)	8 (9.3)	0	0	0	1 (3.6)
0.10-	254 (38.7)	49 (26.9)	9 (12.7)	211 (41.6)	64 (23.4)	8 (11.3)	14 (48.3)	21 (24.4)	2 (8.7)	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (7.1)
0.20-	134 (20.4)	47 (25.8)	22 (31.0)	104 (20.5)	73 (26.7)	20 (28.2)	8 (27.6)	26 (30.2)	6 (26.1)	1 (33.3)	6 (50.0)	7 (25.0)
0.30-	64 (9.8)	31 (17.0)	19 (26.8)	40 (7.9)	47 (17.2)	18 (25.4)	1 (3.4)	17 (19.8)	5 (21.7)	0	4 (33.3)	9 (32.1)
0.40-	24 (3.7)	15 (8.2)	10 (14.1)	16 (3.2)	14 (5.1)	8 (11.3)	1 (3.4)	5 (5.8)	4 (17.4)	1 (33.3)	1 (8.3)	4 (14.3)
0.50-	15 (2.3)	10 (5.5)	3 (4.2)	6 (1.2)	10 (3.7)	5 (7.0)	0	5 (5.8)	3 (13.0)	0	0	2 (7.1)
0.60-	9 (1.4)	3 (1.6)	3 (4.2)	7 (1.4)	7 (2.6)	4 (5.6)	0	2 (2.3)	0	0	0	2 (7.1)
0.70-	10 (1.5)	3 (1.6)	0	3 (0.6)	5 (1.8)	3 (4.2)	0	2 (2.3)	1 (4.3)	0	0	0
0.80-	4 (0.6)	0	3 (4.2)	2 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
0.90-	1 (0.2)	3 (1.6)	1 (1.4)	0	1 (0.4)	2 (2.8)	0	0	2 (8.7)	0	0	0
Total	656 (100%)	182 (100%)	71 (100%)	507 (100%)	237 (100%)	71 (100%)	29 (100%)	86 (100%)	23 (100%)	3 (100%)	12 (100%)	28 (100%)
Mean	0.211	0.281	0.356	0.193	0.287	0.376	0.174	0.282	0.431	0.299	0.296	0.365
S.D.	0.150	0.176	0.175	0.130	0.163	0.202	0.095	0.155	0.226	0.160	0.090	0.165

図3 初診時および5年次眼底所見別眼底異常リスクの分布



値が大きく、本研究で求めたリスクが予測のためだけでなく、網膜症の進行度もある程度示すことが認められた。

5年次眼底所見別分布から、正常群ではリスクが0.2未満の割合は64.9%であり、(1)、(2)群ではリスクが0.2以上の割合は、それぞれ71.4%、85.9%であった。

初診時眼底所見(1)の患者のみにての5年次眼底所見別リスク分布から(表9)、正常群ではリスクが0.2未満の割合は65.9%であり、(1)、(2)群ではリスクが0.2以上の割合は、それぞれ65.1%、91.3%であった。リスクの平均も正常、(1)、(2)の順に0.174、0.282、0.431と増加し、初診時眼底所見(1)の患者が軽快、もしくはさらに進行する危険があるかを、本研究によって求めた多重ロジスティック関数によるリスクを用いて予測することがある程度可能である。

V 考 察

本研究成績によれば、網膜症発症に関して重要なリスク・ファクターは、空腹時血糖値、罹病期間、血清尿素窒素、収縮期血圧、最大体重時年齢、および高血圧の家族歴の6変数が選定された。

糖尿病患者の網膜症の発症および進行は、患者の空腹時血糖値と体重調整などによるコントロールの良否により影響されるという報告は多い^{1-7, 15-18)}。岡田¹⁹⁾は、

Scott 分類法による糖尿病性網膜症の程度は空腹時血糖値、罹病期間、収縮期血圧と有意の相関があることを報告している。福田ら⁴⁾は、網膜症の発症には収縮期血圧の上昇が密接な相関を示すが、拡張期血圧とは相関が認められないこと、血糖コントロール状態の悪化は網膜症の発症と進行の両方に密接な関連を有することを報告している。

Hardin ら¹⁵⁾は、糖尿病の罹病期間は網膜症発症とは関係するが、網膜症の進行にとっては重要な因子ではないとしている。しかし、Collyer ら¹⁸⁾は軽度の網膜症が糖尿病の罹病期間に密接に関連し、糖尿病のコントロールが良好であっても、これを防げないことを報告しているが、一方、糖尿病のコントロールが網膜症進行を抑制するために重要な因子であることも指摘している。

Burditt ら⁵⁾は、発症年齢と糖尿病の罹病期間が糖尿病性網膜症の主要決定因子であることを報告し、Miki ら⁶⁾は初診時における網膜症は、罹病期間が長いほど、空腹時血糖値は高いほど、頻度も高くかつより重度であることを報告している。

これらのことから、糖尿病性網膜症の発症に関して、空腹時血糖値、罹病期間、収縮期血圧および発症年齢は重要な因子であると考えられる。本研究成績には、網膜症発症の危険因子のなかに発症年齢は含まれなかった。表2に示したように、発症年齢単独の場合には、正常群と異常群の間に高度の有意差が認められるが、多元的にとらえた場合、リスク・ファクターとして選択されなかった。既報²⁰⁾でも述べたように、最大体重時年齢と発症年齢は関係があり、多元的にとらえたとき、最大体重時年齢の方がより重要であることを示すものと考えられる。これとは逆に、各単独の場合には有意差の認められない収縮期血圧と高血圧の家族歴のように、平均値にまっく差がない場合でも、多次元的には重要な意味をもつことがある²¹⁾。

血清尿素窒素は岡田¹⁹⁾の報告によれば、表在性出血と相関が認められ、悪性網膜症への進行を予測するための判別関数中で5番目に大きな標準化判別係数を有していた。本研究においては、とくに悪性網膜症についてのリスクを求めたわけではないが、血清尿素窒素が糖尿病代謝に関連し、糖尿病性網膜症のリスク・ファクターとしての意義をもつものと考えられよう。しかし、表2に示したように、5年次の検査においては眼底所見の正常、異常にかかわらず、血清尿素窒素に有意差は認められず、これが糖尿病の罹病期間の長期化などの影響なのか、たんに標本数が小さいために統計的検定に無理があるのか、もしくは本質的に差がなく、初診時の有意差が偶然であるのか等の問題は、今後さらに検討を要するものと考えられる。

本研究では、高血圧の家族歴が網膜症発症のリスク・ファクターとして選ばれたが、このことに言及している報告はみあたらない。表4に示したように、統計的有意差は認められないが、他の家族歴および既往歴に比べ、その限界危険率は最も小さく、しかも家族歴「あり」は正常群で38.4%、異常群で31.4%と正常群で高率であった。家族歴などの情報は、問診や調査の方法によって偏りが出る可能性は否定できないため、これが一般的事実であるか否かは、今後さらに慎重な吟味を必要とする事項であると考えられる。

糖尿病性網膜症と関連して腎症があるが、尿たん白出現は網膜症のリスク・ファクターに選定されなかった。しかし、表3に示したように、正常群に比べ網膜症を発症した群では、尿たん白出現の割合は高率であり、網膜症と密接な関係があるが¹⁸⁾、予防という点をふまえた網膜症発症の数年後の予測を行なうには適していないものと考えられる。

糖尿病性網膜症がコントロールの良否によって影響をうけることは前述したが、表3に示したように、5年間の治療方法をみると、正常群で食餌療法が30.0%を占め、網膜症を発症した患者群ではわずか13.5%であるにすぎないことから、糖尿病の治療が良好な場合には、網膜症の発症が抑制されるものと本成績からも考えられる。

今回、多重ロジスティック・モデルを用いて、糖尿病性網膜症の初診時におけるリスク・ファクターを探索し、リスクを定量的に求めたが、これらの結果はさらに他資料、他施設でのデータによって確認されねばならないだろう。また、この種の方法によって、特定の疾患のリスクを定量的に予測し、リスク・ファクターを除くことは予防医学上重要な問題であると考えられ、今後さらに方法論上の問題なども吟味せねばならないだろう。

Ⅵ ま と め

糖尿病患者の網膜症発症のリスク・ファクターを探索するために、初診時眼底所見正常者で5年次眼底所見正常者367例(男206例、女161例)と異常者96例(男60例、女36例)の各種初診時データを用いて、Walker-Duncan法による多重ロジスティック関数を求め、網膜症発症の初診時におけるリスクを定量化した。さらに関数算出に用いなかった患者を含めて1,080例について、初診時または5年次眼底所見別にリスクを算出し、得られた多重ロジスティック関数の妥当性を検討した。

資料は、東京大学医学部第三内科、朝日生命成人病研究所、済生会中央病院、東京女子医大、国立病院医療センター、および虎の門病院の6施設において、5年以上の治療経過の明らかな患者1,358例についてのデータを

用いた。

得られた成績は以下のとおりである。

1) 糖尿病性網膜症のリスク・ファクターとして、空腹時血糖値、罹病期間、血清尿素窒素、収縮期血圧、最大体重時年齢、および高血圧の家族歴の6変数が統計学的前進選択法により選択された。

2) 空腹時血糖値、罹病期間、血清尿素窒素、収縮期血圧の測定値が大きい場合に、最大体重時年齢は若い場合に、そして高血圧の家族歴がない場合に、それぞれ網膜症のリスクが大きくなる。

3) リスクの平均値は、初診時眼底正常者では0.207、このうち5年次眼底正常群では0.181、異常群では0.306となり、リスクが約0.2を越える患者は網膜症発症の危険が、平均より高くなると考えられる。

4) 得られた多重ロジスティック関数の妥当性の検討により、本研究によって求めたリスクが網膜症発症に関してだけでなく、ある程度は網膜症進行もしくは軽快の指標としても有用であることが示された。

稿を終えるにさいし、貴重な資料を提供していただいた、東京大学医学部第三内科：小坂樹徳教授ほか、朝日生命成人病研究所：葛谷信貞所長ほか、済生会中央病院：堀内光院長ほか、東京女子医大：水野美淳教授ほか、国立病院医療センター：尾形安三内科医長ほか、および虎の門病院：伊藤徳治部長ほか、の諸先生方に感謝します。また、本論文作成にあたり、適切なご指導をいただいた東京大学医学部疫学教室の豊川裕之助教授、多重ロジスティック関数のプログラム使用上で、ご便宜をはかっていただいた同教室の青木繁伸博士ならびに東大病院情報処理部の開原成允助教授にそれぞれ感謝します。

(受稿 昭53. 11. 9)

文 献

- 1) 小坂樹徳、他：糖尿病治療と血管障害——われわれの分析成績からみた考察、内科、37(3)、402~407、1976
- 2) 小坂樹徳：糖尿病の臨床における合併症の意義、内科、37(3)、364~368、1976
- 3) 福田雅俊、梶沼 宏：糖尿病性網膜症の発症進行両因子についての統計的分析、日眼会誌、70(4)、473~481、1966
- 4) 福田雅俊、三木英司：血圧の変動を中心とした全身的因子と糖尿病性網膜症との関連について、日眼会誌、73(3)、283~290、1969
- 5) Burditt, A. F., Caird, F. I., and Draper, G. J.: The natural history of diabetic retinopathy, Quart. J. Med., NS 37 (146), 303~317, 1968
- 6) Miki, E., et al.: Relation of the course of

- retinopathy to control of diabetes, age, and therapeutic agents in diabetic Japanese patients, *Diabetes* 18, 773~780, 1969
- 7) 小坂樹徳：糖尿病の臨床における2・3の基本的問題, *現代医療* 9, 1015~1025, 1977
- 8) Truett, J., Confield, J., and Kannel, W.: A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham, *J. Chron. Dis.*, 20, 511~524, 1967
- 9) 高木廣文, 他：糖尿病長期治療患者に関する疫学研究(1)インスリン治療群と非インスリン治療群の発症に関する血縁者の糖尿病の影響, *日本公衛誌*, 25(11), 607~616, 1978
- 10) 高木廣文, 豊川裕之, 小坂樹徳：糖尿病長期治療患者に関する疫学研究(2)多変量解析による患者の初診時臨床像と治療法に関する研究, *日本公衛誌*, 26(3), 125~134, 1979
- 11) Walker, S. H., and Duncan, D. B.: Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables, *Biometrika*, 54, 167~179, 1967
- 12) 柴田義貞, 開原成允, 小沢利男：多重 logistic モデルによる risk factor の分析—医学統計学最近の話題(3), *医学のあゆみ*, 106(4), 207~212, 1978
- 13) 赤池弘次：情報量規準 AIC とは何か, その意味と将来への展望, *数理科学*, 153, 5~10, 1976
- 14) 三宅一郎, 他：SPSS 統計パッケージ, II 解析編, 84~116, 東洋経済(東京), 1977
- 15) Hardin, R. C., et al.: The development of diabetic retinopathy. Effects of duration and control of diabetes, *Diabetes* 5 (5), 397~404, 1956
- 16) Balodimos, M. C., et al.: Retinopathy in mild diabetes of long duration, *Arch. Ophthalmol.*, 81, 660~666, 1969
- 17) Johnsson, S.: Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus. Comparison of the effects of two forms of treatment, *Diabetes* 9 (1), 1~8, 1960
- 18) Collyer, R. T., and Hazlett, B. E.: Retinopathy and neuropathy in one hundred growth-onset diabetic patients, *Canad. M.A.J.* 85, 1328~1334, 1961
- 19) 岡田 章：多変量解析法を用いた糖尿病性網膜症の病態に関する研究, *糖尿病*, 18(5), 525~534, 1975
- 20) 高木廣文, 他：糖尿病患者の既往最大体重時年齢と発症年齢に関する統計学的研究, *日本公衛誌*, 24(10), 300, 1977
- 21) 柳井晴夫, 高根芳雄：現代人の統計2—多変量解析法, 63, 朝倉書店(東京), 1977
- 22) 開原成允：国立大学病院医学用プログラムパッケージ(I), 10~18, 1978

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON DIABETICS TREATED FOR A LONG-TERM

(Ⅲ) A STUDY ON THE RISK FACTORS OF RETINOPATHY BY MULTIPLE LOGISTIC MODEL

Hirofumi TAKAGI

(Department of Epidemiology, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Tokyo)

This study was designed in order to detect the risk factors of diabetic retinopathy and to estimate the quantitative risk of the disease by means of Multiple Logistic Model. Used data were collected from 1,358 diabetic patients who were treated during five years or more at the following six institutions, i.e., Hospital of University of Tokyo, Institution of Adult Diseases of Asahi Life Foundation, Saisei-kai Central Hospital, Tokyo Women's Medical College, National Medical Center Hospital, and Tora-no-mon Hospital. For the analysis, the data were obtained from 1,080 patients examined eye fundi at the first or fifth year from initial visit.

To calculate the multiple logistic function, the data were obtained from 463 patients with normal eye fundi at initial visit, among whom 367 patients were normal and 96 were abnormal for the eye fundi findings five years later. The data from 1,080 patients were used to evaluate the validity of the function.

The results obtained were as follows:

1. The following six variables were selected for the risk factors of diabetic retinopathy by means of statistical forward selection procedure, i.e., a) fasting blood sugar, b) duration of diabetes, c) serum urea nitrogen, d) systolic blood pressure, e) age at the maximum weight, and f) family history of hypertension. If a patient possesses high positive values of a)–d) variables, youth at the maximum weight and no relatives with hypertension, the patient has a high risk of diabetic retinopathy.
2. Mean values of the risk were 0.181 and 0.306 in the patients with normal and with abnormal eye fundi at the fifth year respectively, and in both groups it was 0.207. It seems that the patients with risk value beyond 0.2 have higher possibility of diabetic retinopathy than the patients with low value of risk.
3. According to the results of evaluating the validity of the obtained multiple logistic function, it was suggested that the risk evaluated in terms of the function might reveal the state, development or recovery, of diabetic retinopathy to some extent.