

①  
インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM)  
患者における治療法の選択および  
合併症の進展に関する因子の研究

田 辺 泰 登

広島大学医学部内科学第二講座 (主任: 山木戸道郎教授)

受付 平成2年7月10日

受理 平成2年11月13日

糖尿病の治療方法を早期に決定し、持続性の高血糖状態を改善することは糖尿病性合併症の予防に重要と考えられるので、今回治療法の決定に関与すると考えられる因子について検討を行った。糖尿病の教育および治療目的で入院したインスリン非依存性糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes mellitus 以下 NIDDM と略す) 患者436名を対象に、コントロール前の各臨床データより最終的治療法がどの程度予測可能か、また関与の大きい因子は何かを林の数量化理論第II類を用いた多変量解析により検討を加えた。目的変数は食事・運動療法 (以下食事療法と略す)、経口血糖降下剤療法 (以下経口剤療法と略す)、インスリン療法の各治療法とし、前もって単変量分析で関与が大きいと考えられた網膜症、腎症、神経症、肥満度、罹病期間、24時間蓄尿中の C-peptide like immunoreactivity (以下 U-CPR と略す) 値、空腹時血糖値、75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (以下 75 gOGTT と略す) における120分、180分血糖値、およびヘモグロビン A<sub>1c</sub> (以下 HbA<sub>1c</sub> と略す) 値の10因子を説明変数として多変量解析を行った。その結果、1) 治療法の選択に際し、まず考慮すべきは、肥満度、罹病期間、空腹時血糖値の3因子であり、続いて 75 gOGTT における120分血糖値および U-CPR 値であった。すなわち瘦せて、罹病期間が長く、血糖コントロールが不良でインスリン分泌能が低い症例に対しては経口剤もしくはインスリン治療の必要性が大きいと考えられた。一方、網膜症や腎症などの合併症の因子の関連は低いものであった。2) 以上の10因子を用いる事によって、食事療法群-経口剤療法群間、食事療法群-インスリン療法群間、経口剤療法群-インスリン療法群間の判別の中率はそれぞれ87.9%、95%、60%であり、食事群と薬剤群との判別は良好であった。3) 治療法を経口剤療法にするかインスリン療法にするのが適当かを決定するには今回用いた入院時の10因子のみでは困難であり、個々の症例により検討を行う必要がある。

次に、糖尿病合併症の進行を阻止するには合併症の進展に影響を及ぼす因子の解明が重要であると考えられる。そこで多変量解析の手法を同様に用いて糖尿病性網膜症、腎症、神経症、および心電図異常の各合併症に関与すると考えられる因子の解析を行った。目的変数は各合併症の有無やその程度とし、説明変数として網膜症、腎症、神経症、心電図異常、年齢、性、罹病期間、肥満度、治療法、最大血圧、最小血圧、空腹時血糖値、75 gOGTT における120分血糖値、180分血糖値、尿酸値、血清総コレステロール値および中性脂肪値の各項目とした。その結果、1) 網膜症、腎症、神経症の細小血管障害の共通関与因子は、罹病期間、肥満度、年齢であり、その発症・進展には共通のメカニズムが関与している可能性が示唆された。2) いずれの細小血管障害においても空腹時および糖負荷時の血糖値、性、心電図異常との関連は小さかった。3) 入院時の血糖のコントロール状態と各合併症との関連は今回明かではなかったが、今後プロスペクティブな検討が必要である。4) 心電図異常を大血管障害の指標とみなすと大血管障害と細小血管障害に関与する因子の共通

性は少なく、それぞれの成因に異なった因子の関与が示唆された。5) 大血管障害に影響を及ぼす因子はより多彩であり、今回用いた因子のみの分析では不十分と考えられた。

**Key words:** インスリン非依存性糖尿病, 治療法, 合併症, 多変量解析

糖尿病は膵ランゲルハンス島より分泌されるインスリンの作用不足に基づく病態であり、その結果細小血管障害や大血管障害などさまざまな糖尿病性合併症を併発するという特徴を持っている。しかしながら糖尿病がどのような機序で発症し、いかなる経過をとるかは未だ必ずしも解明されているとはいえない。また糖尿病は単一の病因で生じるものではなく多様性を有することが認められており、発症には遺伝因子のみならず多くの環境因子が関与していると考えられている<sup>9)</sup>。

糖尿病の病型分類に関して種々の報告がなされているが<sup>40, 54, 81)</sup>、これらのいずれにも共通する分類方法として1) インスリン依存型2) インスリン非依存型3) その他の型の3型に分類するのが一般的である。インスリン非依存性糖尿病はわが国における糖尿病の95%以上を占め、末梢組織のインスリン感受性低下(インスリン抵抗性)がインスリン分泌不全以上に顕著であり<sup>37)</sup>、食事、運動療法を治療の基本とし、経口血糖降下剤、インスリン注射の単独ないし併用などの薬物療法が行われる<sup>56)</sup>。

インスリン非依存性糖尿病における治療方法の選択は、糖尿病性ケトアシドーシスなど緊急に血糖コントロールが必要な場合を除くと、個々の患者に対してその主治医が経験をもとに試行錯誤しているのが実状であり未だ一般的な指標は得られていない。糖尿病患者の診療にあたって、予め適切な治療法が予測できれば以後の治療計画に有用と考えられる。そこで本研究では糖尿病治療法の選択に関与するであろうと考えられる因子を単変量および多変量的に解析を行い、これらの因子によって治療方法がどの程度予測できるかを検討する事を第一の目的とした。

また糖尿病はその長い臨床経過の間に各種合併症を引き起こし、患者の日常生活を制限し、更に致命的な障害を招いたり重篤な疾患の基礎疾患となることが少なくない。従って、糖尿病の治療目標は細小血管障害をはじめとする種々の合併症の発症およびその進行を阻止し、患者に健常者と同様な生活を可能にすることにある。合併症を予防するためには、その発症・進展に関与する因子を明らかにすることが有用であると考えられ、これらの合併症進展に関与すると考えられる各因子に対し多変量解析の手法を用いて解析し、さらに各合併症の相互関係について分析する事を本研究における第二の目的とした。

## 研究対象および方法

### 1. 対象

昭和57年1月より昭和62年12月までの5年間に広島大学第2内科およびその関連施設に教育およびコントロール目的にて入院した436名のNIDDM患者を対象とした。対象の性別および年齢分布を表1に示した。なお重篤な肝・腎障害、悪性腫瘍、感染症、およびその他の内分泌疾患を合併するものはあらかじめ本研究の対象者より除外した。またNIDDMにおけるインスリン治療の絶対適応である糖尿病ケトアシドーシス状態など急速な血糖コントロールの必要な症例も除外した。

表1 対象

性	年齢 才	年齢						計
		~20	30	40	50	60	70~	
男性		5	18	38	77	58	26	222
女性		5	9	33	63	58	46	214
計		10	27	71	140	116	72	436

数値は例数

対象は全例入院の後、少なくとも1週間は標準体重×25 Kcalの食事療法と運動療法のみによって経過観察を行い、その後血糖コントロール不良のもの(空腹時血糖値が100 mg/dl以下にならないもの)に対しては適宜経口血糖降下剤療法を併用し、更に経口血糖降下剤で十分なコントロールが得られないものはインスリン療法に変更した。

### 2. 問診および検査の実施方法—調査項目(アイテム)およびカテゴリー

#### 1) 罹病期間

罹病期間は最初に糖尿病と診断されてから入院時までの年数を表わし、1年未満は切捨てた。

#### 2) 肥満度

肥満度は箕輪の指数<sup>46)</sup>を用いて標準体重を求め、本研究においては標準体重の20%以上を肥満とし、0%未満のものは痩せ群とした。また現在までにおける最大体重を聴取し、標準体重で除し、最大肥満度を算出した。肥満と高インスリン血症は関連が深いことが知られており<sup>18, 37)</sup>、本研究においては食事療法群をさらに肥満および非肥満群に分けて解析を行った。

### 3) 家族歴

患者の3親等以内に糖尿病を有するものが認められる場合を家族歴有りとした。

### 4) 75 gOGTT

75 gOGTTは入院後1週間以内の早朝空腹時に実施し、負荷前、負荷後30分、60分、120分、180分に肘静脈より採血し、静脈血漿血糖値(plasma glucose以下PGと略す)はグルコースオキシダーゼ法を用

いたAutoanalyzer法で、血清インスリン(Immuno reactive insulin以下IRIと略す)値は二抗体法を用いるradioimmunoassayにて測定した。ΣPGおよびΣIRIは75 gOGTTにおける負荷前、30分、60分、120分、180分の計5回の血糖値およびIRI値の総和である。ΔIRI/ΔPG(30分)値は75 gOGTTにおける負荷前と負荷後30分時のIRIおよび血糖値の差の比をとったものであり、糖負荷試験におけるインスリンの

表2 カテゴリー表

No.	アイテム	カテゴリー1	カテゴリー2	カテゴリー3	
1	年齢 (才)	<50	50 ≤ <65	65 ≤	
2	性	男	女		
3	罹病期間 (年)	<5	5 ≤ <10	10 ≤	
4	肥満度 (%)	<0	0 ≤ <20	20 ≤	
5	最大肥満度 (%)	<20	20 ≤ <40	40 ≤	
6	家族歴	なし	あり		
7	治療法	食事	経口剤	インスリン	
8	合併症	網膜症	陰性	単純性	増殖性
9		腎症	陰性	陽性	
10		神経症	陰性	陽性	
11		心電図異常	なし	あり	
12		大動脈の石灰化	なし	あり	
13	空腹時血糖値 (mg/dl)	<120	120 ≤ <180	180 ≤	
14	HbA <sub>1c</sub> (%)	<8	8 ≤ <10	10 ≤	
15	120分血糖値 (mg/dl)	<300	300 ≤ <400	400 ≤	
16	180分血糖値 (mg/dl)	<300	300 ≤ <400	400 ≤	
17	ΣIRI (μU/ml)	<60	60 ≤ <100	100 ≤	
18	U-CPR (μg/day)	<30	30 ≤ <100	100 ≤	
19	最大血圧 (mmHg)	<160	160 ≤		
20	最小血圧 (mmHg)	<90	90 ≤		
21	コレステロール値 (mg/dl)	<200	200 ≤ <250	250 ≤	
22	中性脂肪値 (mg/dl)	<180	180 ≤		
23	尿酸値 (mg/dl)	<7	7 ≤		
24	PWV (m/sec)	<6	6 ≤ <9	9 ≤	
25	安静時R-R間隔 (%)	<2	2 ≤ <4	4 ≤	
26	深呼吸時R-R間隔 (%)	<2	2 ≤ <4	4 ≤	
27	ΔIRI/ΔPG (30分)	<0.1	0.1 ≤ <0.5	0.5 ≤	

初期分泌能を表わす指標である<sup>41)</sup>。

5) U-CPR

24時間蓄尿における U-CPR 定量は膵β細胞のインスリン分泌能の指標として用いられており<sup>22)</sup>、入院時1週間以内に24時間尿を3日間連続して採尿し、radioimmunoassay にて測定し、その平均値を1日U-CPR 排泄量とした。

6) HbA<sub>1c</sub>

HbA<sub>1c</sub> 値は過去1-2ヶ月における血糖値のコントロール状態を表わす指標であり<sup>3)</sup>、入院時に高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって測定した。

7) 心電図 R-R 間隔 (以下 R-R 間隔と略す) R-R 間隔は心電計により100心拍を連続記録し、心電計に連結させたフクダ電子社製の心拍数計オートノミック R-110 を用いて計測され、安静時と深呼吸時の2方法で測定した。この装置を用いて100心拍の平均値、標準偏差、変動係数 (CV 値) を求め、糖尿病性自律神経障害の定量化の指標として用いた<sup>8,63)</sup>。

3. 合併症の判定

1) 網膜症

網膜症は入院後糖尿病専門眼科医に診察を依頼し、Scott 分類<sup>69)</sup> にて判定された。網膜症の程度に左右差がある場合は重症側を解析に用いた。Scott 0 は網膜症陰性、Scott I a から II a までを単純性網膜症、Scott II b 以上を増殖性網膜症とした。

2) 腎症

腎症は早朝尿において尿路感染などの明らかな原疾患がなく、持続性に蛋白尿を認める場合を陽性とした。

3) 神経症

神経症は臨床的に自律神経障害や知覚障害の認められるものを陽性とした。

4) 大血管障害

糖尿病性大血管障害の指標として未だ普遍的な基準は得られていないが本研究において、心電図異常、大動脈脈波速度、大動脈の石灰化の三項目を選択した。

① 心電図異常

虚血性心電図異常の判定は、入院時の安静時心電図を Minnesota code<sup>65)</sup> で判読し、I-1, 2, IV-1, 2, V-1, 2, VI-1, 2, VII-1, 2, 4, およびVIII-1, 3のいずれかに判定される場合を異常とした。

② 大動脈脈波速度 (Aortic pulse wave velocity 以下 PWV と略す) PWV は動脈硬化の非観血的定量法として最近注目をされている検査法である<sup>50)</sup>。大動脈脈波速度計 MCG400 (フクダ電子社製) を用い、長谷川らの方法<sup>84)</sup> により自動計測した。

③ 大動脈の石灰化

胸部または腹部単純X線写真において胸、腹部大動脈に石灰化像の認められるものを陽性とした。

以上の諸因子を表2の如く2-3段階のカテゴリーに分類した。各カテゴリー境界については医学的に一般に用いられている値を使用した。

4. 解析方法

集計解析には広島大学情報処理センターを利用し、SAS (Statistical analysis system)<sup>66)</sup> および統計パッケージ PPSS II (Program Package for Social Science II) を用いた。頻度の検定にはχ<sup>2</sup>検定を用い、p<0.05 を有意とした。

成 績

A) 最終治療法に関する因子の検討

1. 最終治療法と入院時諸因子との単変量分析

入院時の各因子とその後の治療法との関連を調べるため、まず入院時各因子を最終治療法別に単変量分析を行った。

1) 空腹時血糖値 (fasting plasma glucose 以下 FPG と略す)、HbA<sub>1c</sub> 値、罹病期間、肥満度に関する検討 (図1)

全対象について FPG を3群に分け検討した結果、入院時の FPG が 180 mg/dl 以上の高値を示した群では最終治療法として経口剤による治療を必要とするものの割合が44%、インスリン治療を必要とするものの割合が39%と、120 mg/dl 未満群および 120-180 mg/dl の群に比し大であり FPG と最終治療法の間には有意の関連が認められた (p<0.01)。

入院時の HbA<sub>1c</sub> 値を3群に分け治療法別に検討した結果、HbA<sub>1c</sub> 値が10%以上のコントロール不良群の83%は最終的に経口剤またはインスリンによる治療を必要としており、HbA<sub>1c</sub> 値と治療法との間には有意の関連が認められた (p<0.01)。

肥満度と治療法の関連を見ると、入院時肥満度が0%未満の痩せ群は、83%がコントロールのため最終的に経口剤またはインスリンの薬物治療が必要であるのに対し、肥満度が20%以上の肥満群では食事療法のみでコントロール可能なものの割合が66%であった。肥満度と最終治療法との間にも有意の関連が認められた (p<0.01)。

罹病期間と最終治療法の関係では10年以上の罹病期間をもつ群では83%が薬物治療を必要とし、一方5年未満の群の57%は食事療法のみでコントロール可能であった。従って罹病期間が長くなるにつれて薬物治療を必要とするものの割合が増加するという傾向が認め

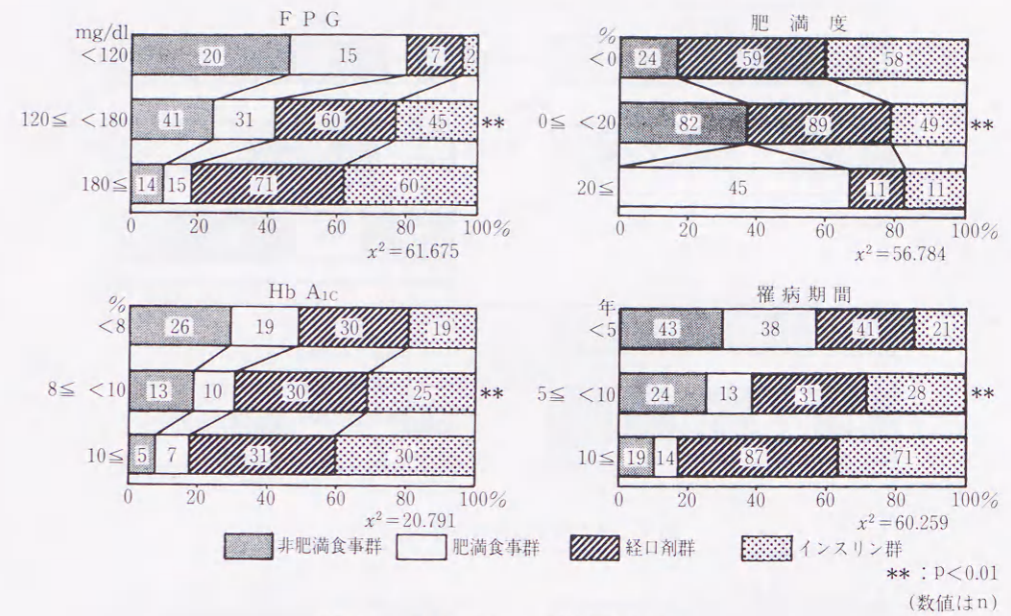


図1 入院時の各因子別最終治療法

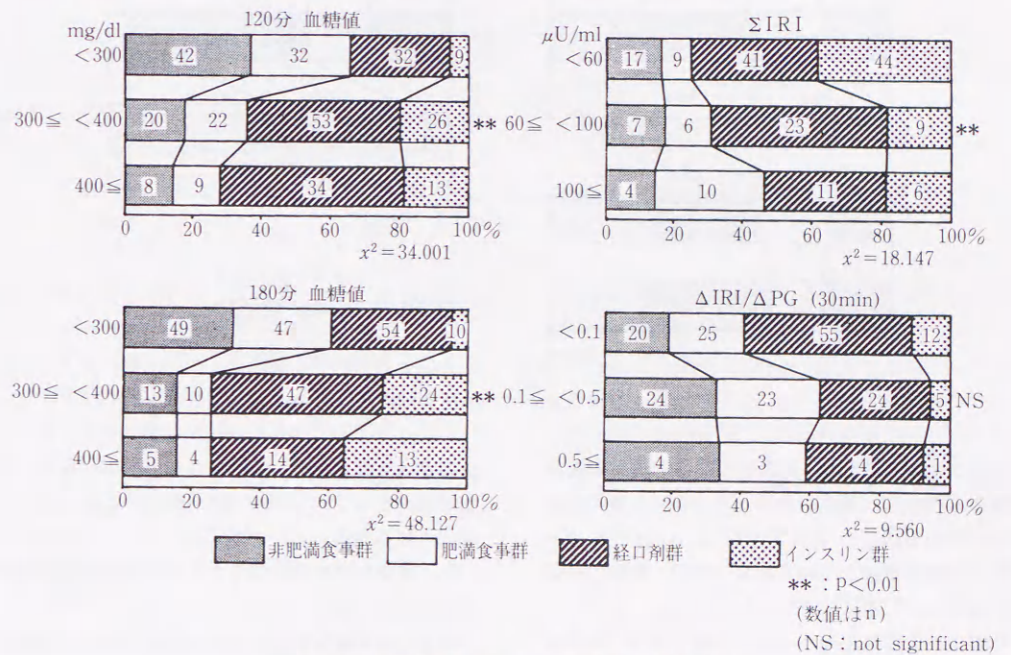


図2 入院時75g OGTT 時各因子別最終治療法

られた (p<0.01)。

2) OGTT 成績-入院時 75gOGTT における120分血糖値、180分血糖値、ΣIRI 値、ΔIRI/ΔPG (30分) 値に関する検討 (図2)

75gOGTT における各血糖値と治療法との関連に

ついて検討を行うと、糖負荷後120分、および180分血糖値が高くなるにつれ薬物療法を必要とするものの割合は高くなる傾向にあった (120分値: p<0.01, 180分値: p<0.01)。

75gOGTT におけるインスリン反応と最終治療法

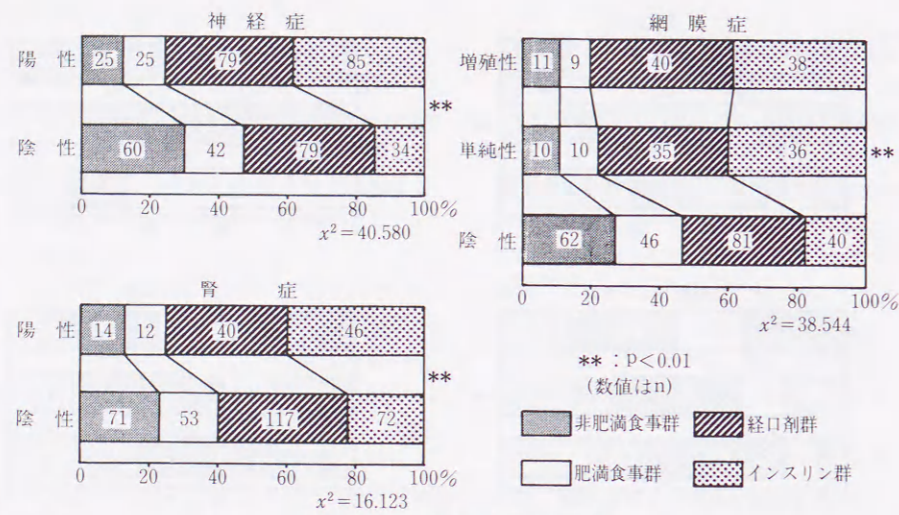


図3 細小血管障害別最終的治療法

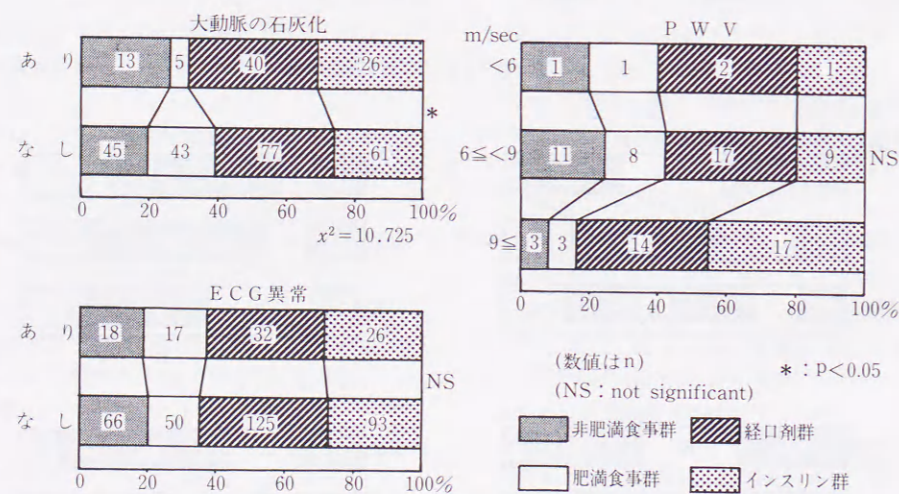


図4 大血管障害別最終的治療法

との関連を見ると、ΣIRI が高値の群ほど食事療法のみの割合が増加し、低値の群ほどインスリン療法を要する割合が大であった (p<0.01)。しかしインスリンの初期分泌能の指標とされるΔIRI/ΔPG (30分) 値と最終治療法との関連は認められなかった。

3) 細小血管障害に関する検討 (図3)

入院時の糖尿病性細小血管障害の有無と最終治療法の関係を検討した。網膜症、腎症および神経症のいずれについても、これらの合併症を有する群は有さない群に比し食事療法の割合が低く、経口剤およびインスリン療法の割合が高かった (いずれも p<0.01)。

4) 大血管障害に関する検討 (図4)

レ線大動脈石灰化像を有する群は、有さない群に

比し薬剤治療を必要とする割合が高かった (p<0.05)。心電図異常および PWV 値と最終治療法との間には有意の関連は認められなかった。

2. 最終的治療法に関する諸因子の数量化理論第II類を用いた検討

以上の単変量分析で有意差の認められた主な因子について、多変量解析の一つである林の数量化理論第II類<sup>17)</sup>を用いて分析を行った。

最終治療法である食事療法、経口剤療法、インスリン療法の3つを目的変数とし、入院時における諸成績の中で10因子を説明変数として分析を行い、最終治療法と説明変数との関連性について検討した。

図5に各因子のカテゴリーとそのカテゴリー別の

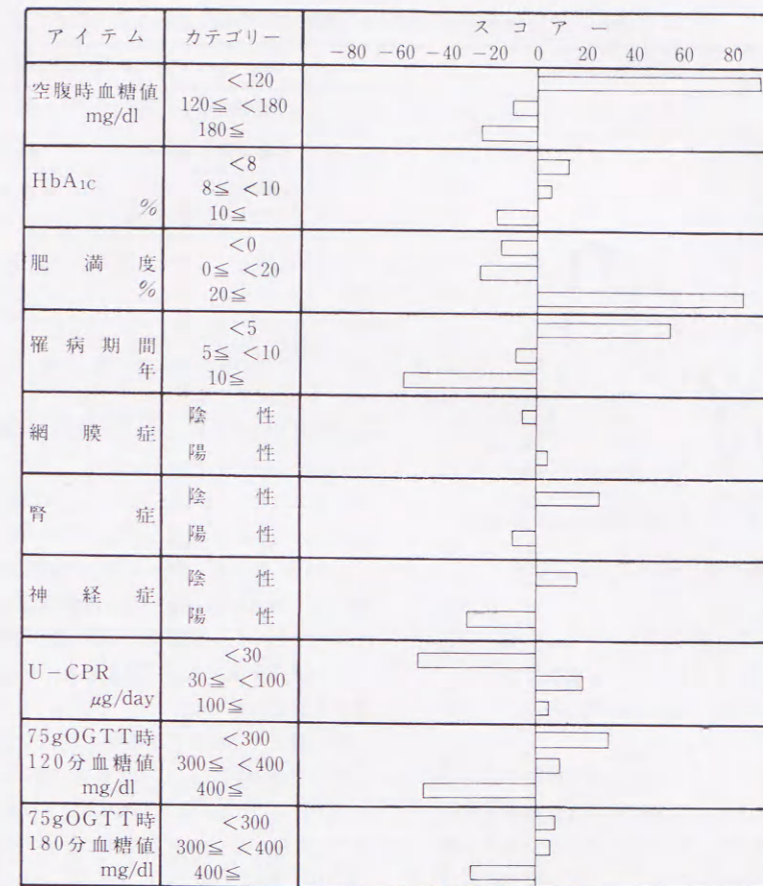


図5 各カテゴリー別スコア

ノーマライズドスコア (以下スコアと略す) を示す。スコアとは目的変数を最も明瞭に判別するために、各アイテムのカテゴリーに重み付けを行ったものである。すなわち本研究においてはスコアが正に大となるほどそのカテゴリーが食事療法に関連が深く、負になるほど経口剤、インスリン療法に関連していることを示している。例えば FPG についてみると FPG 120mg/dl 未満群のスコアは92であり、この群は食事療法のみでコントロールできる可能性が高いことを示している。一方 FPG が 120-180 mg/dl 群、180 mg/dl 以上群のスコアはそれぞれ-10、-23であり、これらの群の治療には経口剤やインスリン療法の必要性が高いことが示された。同様に神経症陰性群と陽性群のスコアはそれぞれ16、-30であり、神経症陽性群は経口剤若しくはインスリン療法の必要性が高いと考えられる。

各アイテムのスコアの変動幅 (以下レンジと略す) は、値が大きいかほどその因子が治療法の判別に対し寄

与度が大であることを示している。本研究において FPG、罹病期間、肥満度の3因子はこのレンジがそれぞれ115、105、99.2であり、治療法の選択において最も考慮すべき因子であることが示された。すなわち FPG 値が120 mg/dl 未満、罹病期間が5年未満、肥満度が20%以上の NIDDM に対しては食事療法のみでコントロールできる可能性が極めて高いと出ることが出来る。続いて 75g OGTT における120分血糖値、U-CPR 値、神経症の有無が次に考慮すべき因子であり、HbA1c 値、腎症の有無、75g OGTT における180分血糖値、網膜症の有無の4因子は治療法の決定に関して寄与度が低いと考えられる。

個々の症例についてスコアの合計得点の分布を各治療法別に表わしたのが図6である。この図から明かなごとく食事群の分布はほぼ正のスコアの範囲にあり、スコアの合計点が正であればその症例は以後食事療法のみでコントロール出来る可能性が大であることを示している。一方、経口剤群とインスリン群の分布

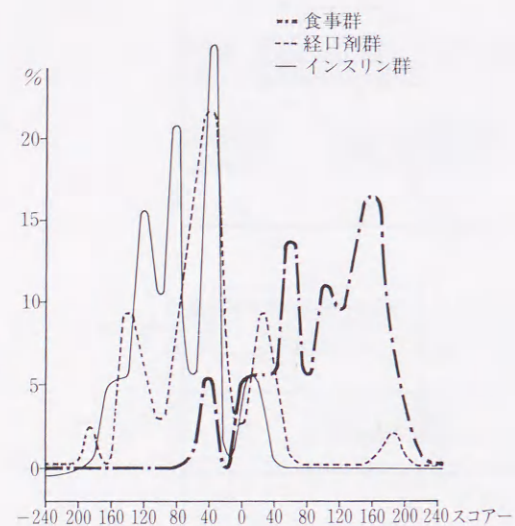


図6 各治療法別スコアの度数分布

を見るとインスリン群は経口剤群に比べより負に分布をしているが、両群ともに重なっている部分が多く、経口剤とインスリン療法の判別は困難であることを示している。

各治療法別の合計スコアの平均値と標準偏差値を表3に示す。各治療法間の判別率の判別率は食事療法群と経口剤療法群間は87.9%、食事療法群とインスリン療法群間は95%、経口剤療法群とインスリン療法群間は60%であった。この判別分析の相関比は0.613と比較的高いものであった。

**B) 糖尿病合併症に関する因子の検討**

糖尿病に特徴的な合併症である網膜症、腎症および神経症と大血管障害の指標としての心電図異常について、その発症・進展に関する因子の検討を行った。

**1. 各合併症と臨床諸因子の関係 (表4, 5)**

年齢と網膜症、神経症、心電図異常とは有意な関連がみられた (網膜症:  $p < 0.05$ , 神経症:  $p < 0.05$ , 心電図異常:  $p < 0.01$ )。

性別と各合併症との有意な関連は認められなかった。罹病期間が長くなるにつれて網膜症、腎症、神経症の各細小血管障害を合併する頻度は明らかに高かった (いずれも  $p < 0.01$ )。

治療法については食事群、経口剤群、インスリン群の順に細小血管障害を有する割合が有意に高率であった (いずれも  $p < 0.01$ )。

肥満度が0%未満の痩せ群ほど神経症を合併する頻度が大きかった ( $p < 0.01$ )。最大肥満度と合併症との関連は明らかでなかった。FPG と心電図異常との間

表3 相関比及びスコアの平均値, 標準偏差

	食事群	経口剤群	インスリン群
スコア			
平均値	96.3	-50.3	-73.9
標準偏差	61.8	63.6	45.0
相関比	0.613		
的中率 (%)	87.9 95.0 60.0		
対象数 (人)	36	41	19

には関連が認められたが ( $p < 0.05$ ), HbA<sub>1c</sub> 値との間には関連が認められなかった。

75 gOGTT における120分および180分血糖値と各合併症との間には有意な関連が認められなかった。

U-CPR 値が低い群ほど細小血管障害を合併する頻度が高い傾向にあったが、特に網膜症と腎症においては有意であった (網膜症:  $p < 0.01$ , 腎症:  $p < 0.01$ )。

75 gOGTT におけるΣIRI 値といずれの合併症とも関連を認めなかった。

最大血圧と全ての合併症との間に有意な関連が認められた (網膜症:  $p < 0.01$ , 腎症:  $p < 0.01$ , 神経症:  $p < 0.05$ , 心電図異常:  $p < 0.01$ )。同様に最小血圧と全ての合併症とに有意な関連が認められた (網膜症:  $p < 0.01$ , 腎症:  $p < 0.01$ , 神経症:  $p < 0.05$ , 心電図異常:  $p < 0.01$ )。PWV 値が大となるほど各合併症ともなり頻度が高い傾向にあったが、神経症に対してのみ有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。

尿酸値については 7 mg/dl 以上を高値群, 7 mg/dl 未満を低値群とすると、高値群ほど各合併症ともなり頻度が高い傾向にあり、特に腎症、心電図異常を合併する頻度が高かった (腎症:  $p < 0.01$ , 心電図異常:  $p < 0.01$ )。

総コレステロール値といずれの合併症とも関連は認められなかった。

中性脂肪値が 180 mg/dl 以上の群に神経症を合併する頻度が高かった ( $p < 0.05$ )。

安静時 R-R 間隔の CV 値の小さい群ではいずれの合併症も併り割合が有意に高率であり、CV 値と各合併症とは有意な関連を示した (網膜症:  $p < 0.01$ , 腎症:  $p < 0.01$ , 神経症:  $p < 0.05$ , 心電図異常:  $p < 0.01$ )。同様に深呼吸時 R-R 間隔の CV 値が小さい群ほど各合併症を高率に併っていた (網膜症:  $p < 0.01$ , 腎症:  $p < 0.01$ , 神経症:  $p < 0.05$ , 心電図異常:  $p < 0.01$ )。

表4 各合併症と臨床諸因子との関係(1)

アイテム	カテゴリー	網膜症			腎症		神経症		E C G異常	
		陰性	単純性	増殖性	陰性	陽性	陰性	陽性	なし	あり
年齢	1	68	16	19*	87	18	64	44*	98	8**
	2	104	38	53	139	57	98	97	155	41
	3	59	37	26	89	37	54	72	82	44
性	1	128	37	50	159	61	109	109	169	48
	2	103	54	48	156	51	107	104	166	45
罹病期間	1	114	13	10**	130	12**	103	39**	117	36
	2	51	22	22	72	24	47	49	125	32
	3	64	56	66	111	76	64	123	93	25
治療法	1	110	20	20**	126	26**	103	49**	118	23
	2	81	35	40	117	40	79	79	76	20
	3	40	36	38	72	46	34	85	137	50
肥満度	1	62	34	39	95	43	50	88**	112	28
	2	127	40	48	161	58	127	93	167	49
	3	40	17	10	56	11	37	31	54	14
最大肥満度	1	33	11	5	41	8	31	19	44	6
	2	42	8	9	52	9	40	21	52	9
	3	16	6	9	23	8	15	16	21	8
FPG	1	25	7	11	29	15	26	18	28	15*
	2	107	29	38	125	50	88	88	136	42
	3	78	44	30	127	31	77	82	129	26
HbA <sub>1c</sub>	1	50	14	30	66	29	48	47	72	22
	2	31	21	22	54	22	38	38	60	17
	3	42	12	13	57	16	38	35	65	7
120分血糖値	1	73	15	24	91	22	69	44	91	24
	2	66	29	20	91	27	69	50	97	23
	3	40	15	8	55	8	38	25	52	11
180分血糖値	1	103	27	27	130	28	99	59	130	29
	2	53	22	14	71	21	52	41	74	19
	3	17	9	9	28	7	17	18	29	7

(数値はn) カテゴリー分類は表2を参照 \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$

糖尿病家族歴の有無と糖尿病合併症との関連について検討を行った結果、家族歴を有する群が細小血管障害を合併する頻度が大きである傾向にあったが有意差はなかった。しかしながら心電図異常との関係を見ると、家族歴を有さない群がむしろ心電図異常を高率にともなう傾向にあったが有意なものではなかった。

**2. 各合併症と入院時諸因子との関連性について数量化理論第II類を用いた検討**

以上の検討より各合併症に関する因子を、治療法と同様に数量化理論第II類を用いて多変量解析を試

み、各合併症の危険因子について検討を加えた。目的変数は合併症の有無 (網膜症については増殖性、単純性、陰性の3段階) とした。細小血管障害の分析に用いた説明変数は、網膜症、腎症、神経症、心電図異常、年齢、性、罹病期間、肥満度、治療法、最大血圧、最小血圧、FPG、75gOGTT における120分血糖値、180分血糖値、および尿酸値の15項目とした。一方心電図異常の分析に用いた説明変数は細小血管障害と異なり、75 gOGTT における120分、180分血糖値を省き血清総コレステロール値および中性脂肪値の2項目を加え

表5 各合併症と臨床諸因子との関係(2)

アイテム	カテゴリー	網膜症			腎症		神経症		ECG異常	
		陰性	単純性	増殖性	陰性	陽性	陰性	陽性	なし	あり
U-CPR	1	17	9	20**	24	21**	17	28	36	11
	2	56	19	30	85	23	61	48	92	15
	3	24	5	2	26	5	17	14	24	6
ΣIRI	1	27	10	9	39	8	28	19	41	6
	2	36	16	11	50	15	35	30	50	14
	3	71	12	16	84	15	69	31	81	19
最大血圧	1	198	68	62**	265	67**	177	157*	278	53**
	2	28	22	36	44	45	35	54	52	38
最小血圧	1	201	77	74**	269	85**	186	170*	287	68**
	2	25	13	24	40	27	26	41	43	23
PWV	1	4	0	1	4	1	5	0**	5	0
	2	26	3	16	35	10	25	20	39	5
	3	13	8	15	21	15	11	25	27	10
尿酸値	1	173	61	67*	233	72**	161	144	244	60**
	2	16	9	16	19	22	16	25	24	18
総コレステロール値	1	74	33	35	107	39	75	71	117	27
	2	87	32	37	118	41	86	75	126	34
	3	65	25	24	84	30	51	63	85	31
中性脂肪値	1	179	63	77	241	83	172	154*	258	67
	2	46	27	19	66	27	38	55	69	24
安静時 R-R 間隔	1	38	30	47**	68	50**	30	87*	86	32**
	2	90	23	24	115	23	86	55	123	18
	3	28	5	4	32	6	26	12	35	3
深呼吸時 R-R 間隔	1	22	17	29**	35	36**	21	50*	49	21**
	2	57	26	32	83	32	51	65	98	18
	3	68	9	7	79	7	62	24	78	19

(数値はn)カテゴリー分類は表2を参照 \*p<0.05 \*\*p<0.01

表6 各合併症別の相関比及びスコアの平均値, 標準偏差

スコア	項目	網膜症		網膜症		腎症		神経症		ECG異常		
		陰性	単純性	増殖性	単純性	増殖性	陰性	陽性	陰性	陽性	なし	あり
スコア	平均値	10.1	-5.2	-29.0	53.7	-57.9	5.8	-22.2	11.5	-15.3	1.5	-5.5
	標準偏差	11.4	18.3	19.3	59.8	61.7	11.6	14.2	14.2	24.6	6.7	6.5
相関比		0.508		0.458		0.464		0.319		0.158		
的中率(%)		70.8-74.2		82.1		88.2		75.5		70.2		
対象数(人)		130	41	38	41	38	166	43	119	90	225	61



(偏相関係数)

図7 網膜の判別分析における各カテゴリー別スコア

15項目とした。各因子のカテゴリーを表2に示した。

表6は各合併症の相関比およびスコアの平均値, 標準偏差値を示す。網膜症においてスコアの平均値は増殖性網膜症群では-29.0, 単純性網膜症群では-5.2, 網膜症陰性群では10.1とスコアが負になるほど網膜症の重症化と関連があることを示している。またこれらの因子を用いてそれぞれの判別率の相関比は0.508と比較的大であった。

図7に各カテゴリー別のスコアを示した。網膜症の重症群と腎症, 神経症の陽性群との関連は大きく,

心電図異常有り群との関連は小さかった。個々の症例におけるスコアの合計点の分布を網膜症の重症度別に表わしたのが図8左である。この図より増殖性網膜症群と単純性網膜症群および増殖性網膜症群と網膜症陰性群の分布は良好に判別されており, 本解析に用いた因子によって網膜症の重症度の判別が可能であると考えられる。しかしながら網膜症陰性群と単純性網膜症群の分布は重なっている部分が多く今回用いた因子では両者の判別は困難であると考えられる。表7に網膜症の発現進展に関する因子をスコアのレンジと偏相関係数を考慮して求めた上位6位までを示した。即ち腎症の有無が偏相関係数0.472と最も高かった。以下神経症の有無, 年齢, 罹病期間, 75gOGTTに

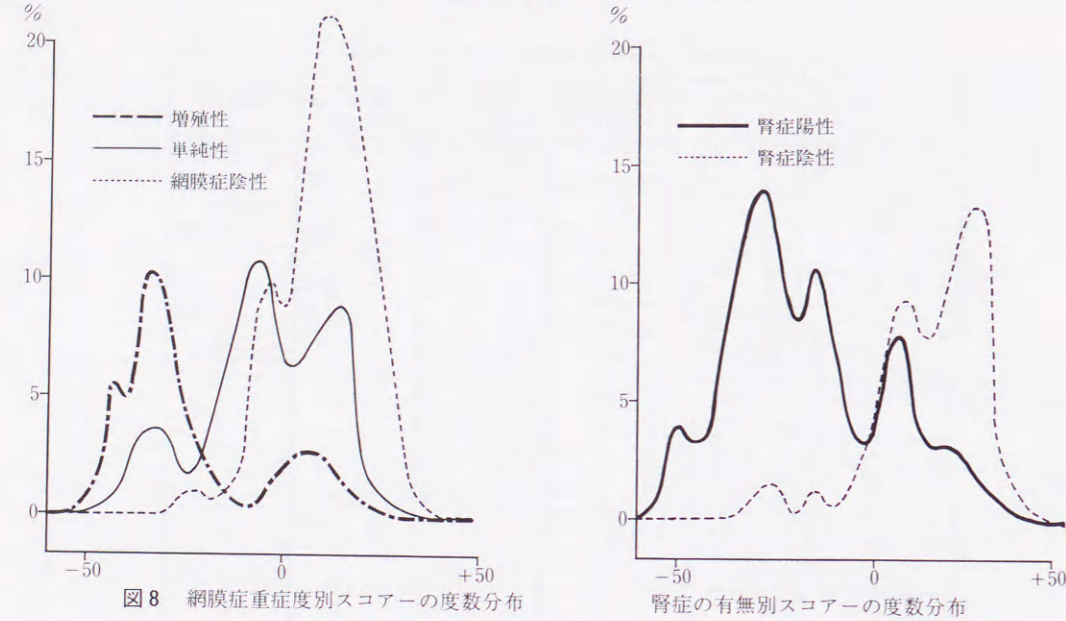


図8 網膜症重症度別スコアの度数分布

表7 各合併症に関する因子の順位

(偏相関係数)

順位	網膜症	腎症	神経症	心電図異常
1	腎症 (0.472)	網膜症 (0.480)	網膜症 (0.249)	年令 (0.209)
2	神経症 (0.242)	尿酸値 (0.200)	治療法 (0.204)	尿酸値 (0.125)
3	年令 (0.220)	神経症 (0.199)	腎症 (0.197)	肥満度 (0.125)
4	罹病期間 (0.209)	肥満度 (0.127)	肥満度 (0.148)	最大血圧 (0.098)
5	180分血糖値 (0.142)	年令 (0.115)	年令 (0.122)	治療法 (0.069)
6	最大血圧 (0.135)	罹病期間 (0.092)	罹病期間 (0.108)	罹病期間 (0.069)

における180分血糖値, 最大血圧の順に関連が大であった。

次に単純性と増殖性網膜症とは関与する因子が異なっている可能性も考慮されたため, さらに単純性網膜症と増殖性網膜症2群間において影響を及ぼす因子について判別分析を行った。そのカテゴリー別のスコアを図7に示す。網膜症陰性, 単純性, あるいは増殖性網膜症の3群における判別分析の成績と比較すると, 単純性と増殖性の2群間の分析結果は, 増殖性網膜症が65才未満の群に多く発症し, 肥満度0%未満の痩せ群により多く発症する傾向のあることが明らかとなった。また血圧の因子も単純性に比べ増殖性網膜症により大きく影響を及ぼすことも明らかになった。さらに FPG が120-180 mg/dl の比較的コントロールが良好の群や 75gOGTT における180分血糖値が高い群に増殖性網膜症が多く出現する傾向が認められた。

腎症においてはスコアの平均値は腎症陰性群は5.8, 腎症陽性群は-22.2であり, 判別率は88.2%, 相関比は0.464であった(表6)。腎症有無の判別は図8右の如く比較的良好と考えられるが, 腎症陽性群の中にもスコアの合計が正に属するものも少なからず含まれていた。腎症の発現に関連の深い因子としては網膜症の有無, 尿酸値, 神経症の有無, 肥満度, 年齢, 罹病期間の順であった(表7, 図9)。

次に神経症と諸因子の関連について検討を行った結果は表6に示す如く, スコアの平均値は神経症陰性群では11.5, 神経症陽性群では-15.3であった。判別率は75.5%, 相関比0.319であり, いずれも低値を示した。このことは図10左で神経症有無別のスコアの度数分布曲線が示すように, 重なっている部分が多くこれらの説明因子を用いた分析からは神経症の有無の判別は困難なことを示している。神経症に関連

アイテム	カテゴリー	スコア	
		腎症	神経症
網膜症	陰性		
	増殖性	(0.480)	(0.249)
腎症	陰性		
	陽性	(0.197)	
神経症	陰性		
	陽性	(0.199)	
心電図異常	なし		
	あり	(0.049)	(0.053)
年令	<50		
	50 ≤ <65	(0.115)	(0.122)
	65 ≤		
性	男	(0.036)	(0.033)
	女		
罹病期間	0~4年		
	5~9年	(0.092)	(0.108)
	10~		
肥満度%	<0		
	0 ≤ <20	(0.127)	(0.148)
	20 ≤		
治療法	食事		
	経口剤 インスリン	(0.092)	(0.204)
最大血圧 mmHg	<160		
	160 ≤	(0.043)	(0.022)
最小血圧 mmHg	<90		
	90 ≤	(0.087)	(0.014)
空腹時血糖値 mg/dl	<120		
	120 ≤ <180	(0.072)	(0.087)
	180 ≤		
75gOGTT時 120分血糖値 mg/dl	<300		
	300 ≤ <400	(0.024)	(0.058)
	400 ≤		
75gOGTT時 180分血糖値 mg/dl	<300		
	300 ≤ <400	(0.049)	(0.054)
	400 ≤		
尿酸値 mg/dl	<7		
	7 ≤	(0.200)	(0.056)

(偏相関係数)

図9 腎症, 神経症の判別分析における各カテゴリー別スコア

が深い因子は, 網膜症の有無, 治療方法, 腎症の有無, 肥満度, 年齢, 罹病期間の順であったが, いずれの偏相関係数も0.3以下の低値であった(表7, 図9)。

心電図異常についてみると, 心電図異常なし群のスコアの平均値は1.5であり, 心電図異常あり群は-5.5であった。また判別率は70.2%, 相関比は0.158と最も低値であった(表6)。図10右は心電図異常の有無別のスコアの度数分布を表わしており, 両群共狭い範囲に分布しており判別は困難であった。心電図異常に関する因子は年齢, 尿酸値, 肥満度の順で, 偏相関係数も0.2-0.1と低値であり, これらの因子の寄与度は小さいと考えられた。続いて最大血圧,

治療方法, 罹病期間の因子の順であったが, いずれの偏相関係数も0.1以下であった(表7, 図11)。

考 案

1. 治療法選択に関する因子について

糖尿病の治療目標の1つは合併症の予防および進展を阻止することであり, そのためには血糖値のコントロールが必要であることは広く一般に了解されている。わが国の糖尿病の大半を占める NIDDM においてインスリン治療の絶対適応は糖尿病性ケトアシドーシスや高浸透圧性非ケトン性昏睡に陥った場合である。またインスリン治療の相対的適応は1) 肝疾患や

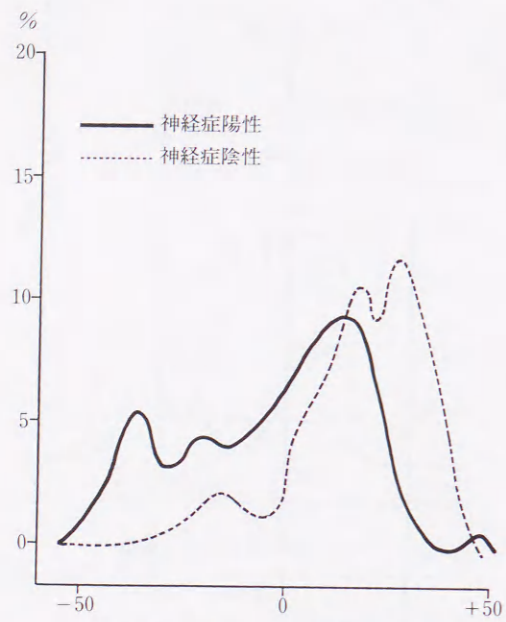
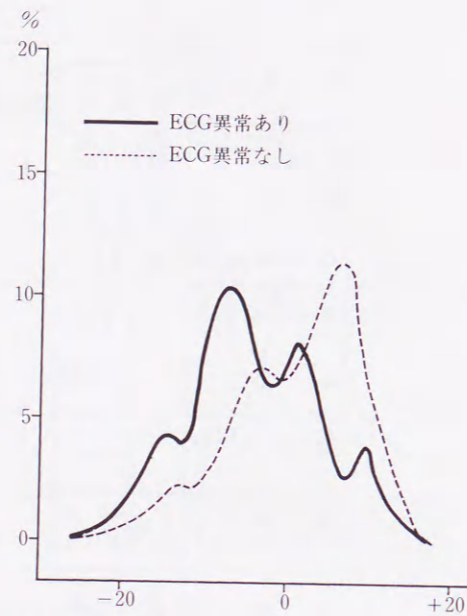


図10 神経症の有無別スコアの度数分布

高度の腎機能不全があり経口剤療法が禁忌の場合, 2) 他疾患治療のため副腎皮質ステロイドを投与中でインスリン以外ではコントロールが不十分な場合, 3) 食事療法, 運動療法, 経口剤療法によっても血糖のコントロールが不十分である場合である<sup>42,43</sup>). われわれが最も多く経験するのは3) の場合であり, 食事療法, 経口療法, インスリン療法と治療法を選択していく過程で時間を費やすことが多い。初診の患者を前にしてある程度の治療指針が存在し, 治療法の子測が出来れば医師および患者にとって有益と考えられる。

本研究では 75 gOGTT の成績や, U-CPR などのインスリン分泌能に関する要因を含め多数の因子を用い, 単変量および多変量解析の一種である林の数量化理論第II類<sup>17)</sup> を用いて最終治療法に関連の深い因子の分析を行い, 治療法選択の拠り所を得ようとした。数量化理論とは, 性, 治療方法, 合併症の有無などの質的データや血糖値, U-CPR 値などの量的データをカテゴリー化し同次元で分析に供しようとするものであり, そのうちの第II類は判別分析に相当する。すなわちコンピューターを用いて治療法の判別が最も明瞭に行われるように各カテゴリーに重み付けを行い, その値をスコアとした。スコアの合計点数が大なるほど最終治療法が食事療法になる可能性が高く, 負に傾くほど経口剤, インスリン治療となる傾向が大きくなる。そして各因子のスコアのレンジが大となる



ECG異常の有無別スコアの度数分布

ほどその因子は治療法の判別に大きく寄与していることを示している。今回の解析の結果 1) FPG 2) 罹病期間 3) 肥満度 4) 75 gOGTT における120分血糖値 5) U-CPR 値の順に最終治療法に関連が深いことが明らかになったが, 特に FPG, 罹病期間, 肥満度の3因子はレンジ, および偏相関係数ともに大きく, 治療法の子測にあたって最も考慮すべき因子と考えられた。一方 HbA<sub>1c</sub> 値や細小血管障害の有無などの因子の関与は相対的に小さいと考えられた。この成績は言い変えると, 痩せて, 糖尿病罹病期間が長く, 血糖のコントロールが不良で, インスリン分泌能の低い症例に対しては薬物療法が必要になるということを示している。

入院時の臨床データより最適な治療法を推測しようとする試みは以前より行われてきた。久野<sup>19)</sup>, 堀内<sup>21)</sup> は初診時の FPG とその後の治療内容を検討し, FPG が 120 mg/dl 以下の場合には食事療法のみでよいが, 200 mg/dl 以上ではインスリンの必要性が大であると述べている。水田<sup>42)</sup> は初診時 OGTT の成績を指標として FPG が 120 mg/dl 以下, 60分値が 200 mg/dl 以下, 120分値が 200 mg/dl 以下, 180分値が 120 mg/dl 以下のものでは食事療法単独でコントロールされ, FPG が 250 mg/dl 以上, 60分値が 400 mg/dl 以上, 120分値が 400 mg/dl 以上, 180分値が 350 mg/dl 以上のものではインスリン治療を要

アイテム	カテゴリー	スコア							
		-7.5	-5.0	-2.5	0	2.5	5.0	7.5	
網膜症	陰単増 純性 陽性								(0.048)
腎症	陰陽 性性								(0.017)
神経症	陰陽 性性								(0.072)
年齢	令才 <50 50≤ 65≤								(0.209)
性別	男女								(0.041)
罹病期間	年 0-4 5-9 10-								(0.069)
肥満度	% <0 0≤ 20≤								(0.125)
治療法	食事 経口 剤 インスリン								(0.069)
最大血圧	mmHg <160 160≤								(0.098)
最小血圧	mmHg <90 90≤								(0.055)
空腹時血糖値	mg/dl <120 120≤ 180≤								(0.056)
コレステロール値	mg/dl <200 200≤ 250≤								(0.057)
中性脂肪値	mg/dl <180 180≤								(0.057)
尿酸値	mg/dl <7 7≤								(0.125)

(偏相関係数)

図11 心電図異常の判別分析における各カテゴリー別スコア

する可能性が高いと述べている。しかしながら北村<sup>35)</sup> の報告や, 本研究からも FPG と最終治療法とは有意な関連が認められたが, FPG が 120 mg/dl 未満の群でも20%が薬剤治療を要しており, FPG が 180 mg/dl 以上の群の中にも食事療法のみでコントロール可能なものが18%もいるというように, FPG の値のみから治療法を決定するのは困難であろう。

一方 Bernhard は<sup>2)</sup> 経口剤の適応は成人型で, 肥満した50才以上の患者であると報告しており, 血糖値に加えて肥満, 年齢などの臨床因子も考慮して検討を行っている。しかしながら肥満者に対して最初から経口剤若しくはインスリン治療を用いるのは重症な合併症を伴うような特別な場合に限定すべきであり, まず食事療法によって肥満の是正を図る必要がある<sup>9,57)</sup>。

王子<sup>60)</sup> や高木<sup>72)</sup> は線形判別関数を用いて, 初

診時の臨床所見よりインスリン治療の必要性の有無の判別を試みている。しかし彼らの用いた対象の中にはインスリン依存性糖尿病が含まれていたり, CPR 値や OGTT の成績などのインスリン分泌能に関する因子が考慮されていない。

1960年 Yallow and Berson<sup>82)</sup> による radioimmunoassay の開発の後, 血中インスリン濃度の測定が広く一般化されるようになり, IRI を治療法の子測の因子として利用しようとする試みがなされてきた。池田<sup>25)</sup> は OGTT のインスリン反応が遅延型で, FPG が 180 mg/dl 以下の例では経口剤または食事療法単独で治療可能であり, IRI 反応が平坦型で FPG が 180 mg/dl 以上の例ではインスリン療法の適応例が多いとしている。稲田<sup>26)</sup> は非肥満で FPG が 180 mg/dl 以下の例では IRI 反応が遅延型ならば食



事療法のみでコントロール可能であるが、IRI 反応が低く FPG が 180 mg/dl 以上の非肥満者では薬剤の併用が必要であるとしている。また富長ら<sup>75)</sup>は初診時における OGTT 後のインスリン反応からは食事療法のみでコントロール可能か否かの判断は困難であり、推定罹病期間を考慮に入れる必要があると述べている。先に報告したわれわれの検討<sup>74)</sup>および本研究においても、治療前の 75 gOGTT の血糖値や IRI 反応の成績のみから以後の治療法の決定は困難であると考えられるが、罹病期間が10年以上の長いもの、75 gOGTT 後180分時の血糖値が 400 mg/dl 以上の高値を維持するもの、糖負荷後の IRI 値が 15 $\mu$ U/ml 以下の低反応者ではインスリン治療を必要とするものが多いという成績を得ている。

その他、血清 CPR 値や<sup>70)</sup>、グルカゴン負荷後の CPR 反応<sup>45)</sup>によりインスリン分泌能を推測し治療法の選択の指標にしようとする試みや、血清 triiodothyronine:T3 値を食事療法の有効性の指標とするという報告<sup>79)</sup>も最近になって行われており、今後これらの要因もさらに検討を加えるべき重要な課題であろう。

本研究において肥満度は治療法の選択にあたって重要な因子である事が明らかになった。肥満型糖尿病患者では末梢のインスリン抵抗性が大きく、インスリン分泌能は非糖尿病患者よりもむしろ増加している症例の多いことが知られており<sup>18,37)</sup>、その治療方法も体重を減量する目的で食事および運動療法が優先されるべきであると考えられる。われわれの治療前後の各パラメーターを比較した成績からも、肥満群は食事療法によって体重が減少するにつれて U-CPR 値は低下するものの $\Delta$ IRI/ $\Delta$ PG (30分) 値は有意に増加し、インスリン感受性の改善が得られることが示された<sup>74)</sup>。一方非肥満糖尿病患者では本研究の成績からもインスリン分泌能が絶対的に低下している症例が多く、治療法もそれを補うための薬剤の使用が必要となるのであろう。

また罹病期間が長くなるにつれて治療方法が食事のみ、経口剤、インスリン治療と進む傾向が今回明らかになったが(図1)、その理由は次のように推測される。長期間にわたる血糖値のコントロールは困難をともなっており、罹病期間の長いものにおいて血糖値が乱れることはしばしば経験されている。菊地ら<sup>33)</sup>は20年以上経過観察した124名の糖尿病患者の平均 FPG 値は治療の強化にも拘らず、10年以降徐々に上昇しており、20年後には40%がインスリン治療を受けていると報告している。Clark<sup>7)</sup>は長期間の高血糖状態は膵のインスリン分泌能を障害する事を報告してお

り、このために長期罹病患者ではインスリン治療が必要になってくるものと推測される。また 75 gOGTT における血糖曲線において、経口剤およびインスリン治療群が食事群に比べて血糖値は各時間とも有意に高値を示した<sup>74)</sup>。このことも薬剤治療群に耐糖能障害がより進行している例が多いことによると考えられる。

本研究において細小血管障害の関与が FPG、罹病期間、肥満度などの因子に比べて相対的に低かったのは、今回治療法の決定方法が「方法」の項で示した如く、重篤な合併症のためにインスリンを使用せざるを得なかった症例は除外し、あくまで血糖値を指標として段階的に治療法を選択し得た症例を対象にしたことが主な理由と考えられる。

今まで治療法の選択に関する検討においてこれほど多数の因子を用い、同時に解析を行った報告はみられず、本論文の特徴と言える。本研究で用いたスコアを利用することによって、食事群とインスリン群は95%の確率で判別が可能であり、諸因子のスコア化は実際の治療にあたって有用な指標となり得るものと考えられる。しかし経口剤とインスリン群との判別率は60%にとどまっており経口剤かインスリンかの選択に関しては今回説明変数に使用した項目から判断することは困難である。今回は症例数の制限で経口剤療法とインスリン療法に限っての判別分析は行っていないが、今後症例数を追加することによって更に検討を進める必要があると考えられる。

## 2. 合併症に影響を及ぼす因子について

糖尿病性血管障害は加齢とともに進行し、糖尿病によって助長される動脈硬化性変化(大血管障害)と糖尿病に特異的と考えられる細小血管障害に大別される。これら血管合併症の発症、進展に関与する因子についての研究は多数報告されている<sup>84)</sup>。糖尿病性血管障害は多種多様な因子が複雑に絡み合って成立していると考えられ、単一の因子のみでの説明は困難であろう。そこで今回、各合併症との関連が予想される諸因子についてまず単変量で分析し、それらの中より関連が深い因子を選択し、多変量解析の手法を用いて多次的に検討を行い、更に各合併症間の関連因子についても検討を加えた。

### 1) 細小血管障害に関与する因子の検討

#### ① 網膜症

糖尿病性網膜症は時として回復困難な失明に陥り、患者に与える精神的、肉体的苦痛は大きい。NIDDM 患者の網膜症合併率は初診時既に30%に認められ、罹病期間15年で50%、30年でほぼ100%に合併すると言われ、そのうち13-20%が増殖性網膜症であると報告

されている<sup>28)</sup>。網膜症の発症に関する危険因子の解明はその予防対策とも関連して重要である。本研究において網膜症に関連する因子として、腎症、神経症に続いて年齢、罹病期間、75 gOGTT における180分血糖値、血圧の順に関連が深い事が判明した。Pirart<sup>64)</sup>は網膜症発症に関係する因子として、罹病期間、年齢が40才以上、女性、肥満、他の合併症の存在を挙げ、West<sup>80)</sup>は網膜症に対して罹病期間、FPG、肥満度、インスリン治療、最大血圧が関連すると述べている。Wisconsin Study<sup>36)</sup>や Massachusetts General Hospital (MGH)<sup>53)</sup>における解析では HbA<sub>1c</sub> 値を、Nelson<sup>55)</sup>のピマインディアンを対象とした検討ではアキレス腱反射の消失、コレステロール値を上記因子に加えている。一方わが国において後藤<sup>14)</sup>は、網膜症の有無を目的変数として判別分析を行い、年齢、FPG、罹病期間、神経障害、蛋白尿の順に関連が深いとしており、諸家の挙げている因子は本研究で得られた成績と一致しているものが多い。

このたびの研究結果では FPG と網膜症との関連が低かったが、直ら<sup>52)</sup>も過去はともかく一時点での血糖のコントロール状況と既に合併している網膜症との関連は低いことを指摘している。特に増殖性と単純性網膜症との判別に際し、FPG との関連はより小さくなっている。これは視力障害の出現により患者が血糖のコントロールに努力したためとも推測されるが、網膜症の進展には高血糖の程度よりも高血糖の持続時間の方がより重要と考えられ、また血糖値の不安定性の与える影響が大きいと言う報告もある<sup>24)</sup>。今後血糖コントロール状況(FPG)と合併症の関連を見るためにはプロスペクティブな検討が必要であると考えられる。

次に本研究では 75 gOGTT における180分血糖値が網膜症に関与する因子の上位に挙げられており、特に増殖性網膜症に対しては関連がより深いことが明らかになった。糖負荷後の血糖値と網膜症に関しては高取ら<sup>73)</sup>、菊地ら<sup>33)</sup>は120分血糖値の関与を報告しているが、180分血糖値についての検討は行っていない。いずれにしても長時間の高血糖状態が網膜症の増悪危険因子として重要であるという点では本研究における成績と矛盾していないと考えられる。

インスリン分泌能と網膜症との関連について、Kisbah<sup>34)</sup>はグルコース負荷後の血中インスリン分泌は網膜症を有する群は有さない群に比べ有意に低下を示したと述べ、Moster<sup>51)</sup>は血中 CPR 値を測定し、糖尿病性網膜症の発症が内因性インスリン分泌能と関係があり、血中 CPR が低値を示すものの中に増殖性網膜症に進展するものが多いと報告している。本研究

においても U-CPR 値が 30 $\mu$ g/day 未満の群において有意に増殖性網膜症が出現しており、膵 $\beta$ 細胞機能の低下は高血糖状態を介して網膜症の進展に関与しているものと推測される。

高血圧が網膜症の増悪因子となり得るか否かについては不明な点が多い。Knowler<sup>38)</sup>、Chahal<sup>4)</sup>は NIDDM において最大血圧が 145 mmHg 以上の群は、125 mmHg 未満の群に比較して6年後2倍以上の網膜症の合併を見た報告している。一方 Dornon<sup>10)</sup>は同時に合併する糖尿病性腎症のために高血圧合併例が増加しているように見えるのであり、血圧は必ずしも網膜症の進展因子ではないと述べている。本研究において最大血圧は偏相関係数が0.135で網膜症の関連因子の第6位であり、増殖性と単純性網膜症の判別に際しては偏相関係数が0.202で、血圧の因子は更に関連が深くなっている。しかしながら本研究においても網膜症を有する群に腎症合併例が多く、高血圧発症の原因が腎症であるという可能性は否定できない。

肥満と網膜症との関係については以前より種々論じられているが、Kajinuma<sup>29)</sup>は網膜症の増悪因子に肥満を挙げている。一方大橋ら<sup>57)</sup>、千葉ら<sup>5)</sup>は増殖性網膜症を有する群は過去の最大肥満度が大きであると報告している。しかし本研究では肥満度の小さい群に網膜症の出現が多く認められ、特に増殖性網膜症については顕著であった(偏相関係数0.178)。この差異は大橋らの検討が IGT (Impaired glucose tolerance) を対象とし、Kajinuma、千葉らは軽症糖尿病患者を対象としているのに対して、本研究の対象が入院治療が必要と考えられた比較的重症の患者集団を扱ったことによるものと考えられる。

罹病期間が網膜症悪化の重要な因子であるとする報告は多いが<sup>39,62)</sup>、本研究においても罹病期間は偏相関係数0.209と網膜症の危険因子の第4位であった。しかしながら単純性と増殖性網膜症に限って行った判別分析では罹病期間の偏相関係数0.08と低下している。これは入院時に既に増殖性網膜症になっていた症例の中には糖尿病の発症が明らかでなく、本院眼科が糖尿病性網膜症の治療、特に光凝固術や硝子体手術など重症網膜症の治療を専門としている関係上、眼底出血が起こって初めて糖尿病と診断された症例が少なからず含まれていたためと推測される。

尿酸値と網膜症との関連については、網膜症を有する群は有さない群に比べて尿酸値は有意に低いと報告されている<sup>27)</sup>が、その理由は明白には述べられていない。本研究では尿酸値と網膜症との関係は明かでない今後更に検討する必要があると考えられる。

## ② 腎症

糖尿病性腎症は心疾患, 脳血管疾患について NIDDM における死亡原因の第3位に位置し, 糖尿病患者の生命予後に大きな影響を与えている<sup>67)</sup>。本研究では腎症と関連の深い因子として, 網膜症の有無, 尿酸値, 神経症, 肥満度, 年齢, 罹病期間, 血圧が挙げられた。後藤ら<sup>14)</sup> は多変量解析を用いた検討より, 腎症発症の危険因子として網膜症の有無, FPG, 治療方法, 心電図異常, 神経障害, 罹病期間, 血圧, 肥満度, 性の因子を挙げており, 本研究の結果と年齢の因子を除いて似かよっている。佐々木ら<sup>68)</sup> は年齢を, 星ら<sup>23)</sup> は年齢, 負荷後インスリン反応, PSP 値, HbA<sub>1c</sub> 値を, 菊池ら<sup>33)</sup> はコレステロール値, 過去最大体重を特徴的な因子として加えている。竈門ら<sup>30)</sup> は腎糸球体組織所見と臨床因子との相関を検討し, 血糖値, 血圧, 肥満, 罹病期間が糸球体病変の発症, 進展に関与していると述べている。

腎症と血圧との関連に関して Parving ら<sup>61)</sup> はインスリン依存性糖尿病において検討し, 蛋白尿陽性患者の血圧は陰性の患者に比べて有意に高値であったと述べている。Viberti<sup>78)</sup>, Mogensen<sup>49)</sup> は腎症を有する患者に降圧剤を使用すると腎症の進行を遅らせることができることを報告し, Christensen は<sup>6)</sup> 蛋白尿を有する糖尿病患者の血圧は2年後に有意に上昇していることを示している。本研究の成績においても腎症と最大および最小血圧とはいずれも高い相関を示しており ( $p < 0.01$ ), 血圧は腎障害の重要な危険因子であると考えられる。

次に尿酸値が上位にランクされたことが本研究の特徴と言える。これは尿酸自体が腎症の悪化に影響を与えたと言え事否定できないが, 尿酸値と24時間クレアチニンクリアランスとが高い負の相関 (相関比-0.268) を示していることより, 腎症の悪化にともなって尿酸も増加した可能性が考えられる。高尿酸血症が糖尿病性腎症の原因であるのか結果であるのか本研究より明白な結論は得られず, 今後の検討が必要と考えられる。

本研究では腎症を有する群は有さない群に比べ U-CPR 値は有意に低値であったが, FPG および 75 gOGTT における血糖値との関連は少なかった。これは腎障害によりインスリンの排泄が遅延しており, 不十分なインスリン分泌にも拘らず体内にインスリンが長時間存在するため, 血糖値の上昇が抑制された可能性も考えられる。腎症に関しては星ら<sup>23)</sup> 指摘するように腎症の病期においても進展に関与する因子は異なっていることは十分推測される。最近マイクロアルブ

ミンが検出される症例は, 試験紙法が陰性であっても10年前後で多くが持続性蛋白尿に移行することが報告されており<sup>48, 77)</sup>, ミクロアルブミンを測定することにより早期に腎症の発生を捉え, その時期において腎症の進展に関与する因子を解明する必要があると考えられる。

## ③ 神経症

糖尿病性神経障害は糖尿病患者で最も高頻度にみられる合併症で, 特に下肢の痛み, しびれ感, 知覚鈍麻などの知覚障害がしばしば出現する。また自律神経障害として下痢, 便秘, 立ちくらみ, 発汗障害, インポテンツ, 神経因性膀胱障害などの症状として発現する事があり, 患者を悩ませることが多い。

糖尿病性神経障害の検査方法は, 腱反射の有無や振動覚の低下を定量的に測定する方法や, 神経伝導速度, 心電図 R-R 間隔を測定する方法<sup>8, 63)</sup> が知られているが, これらの測定法が患者の自覚症状と一致しないことも多い<sup>44)</sup>。本研究では糖尿病性神経障害の判定に患者の自覚症状の有無を用いたが, 報告者によって判定の方法はまちまちであり, 今後より客観的な判定の方法が確立される必要があると考えられる。

糖尿病性神経障害に関与する因子の報告は他の合併症のそれに比べて極端に少ない。川合ら<sup>32)</sup> はアキレス腱反射の消失を神経障害の指標として U-CPR 値との関係を検討している。それによると罹病期間10年以上の群では U-CPR の低値群ほど有意に多く神経障害の合併を見ている。Pirart<sup>64)</sup> は4400例のプロスペクティブスタディの成績から血糖のコントロールが神経障害の進展に関与していると報告している。

本研究では神経症に関与する因子を多変量解析を用いて検討した結果, 網膜症, 治療法 (インスリン療法), 腎症, 肥満度 (肥満群), 年齢, 罹病期間の順に関連が深いという成績を得た。

後藤ら<sup>14)</sup> は神経障害の判定に運動神経伝導速度を用い正常例と遅延例とを比較した結果, 網膜症, 腎症の合併頻度, 罹病期間, FPG, インスリン療法, 赤血球ソルビトール値に有意差が得られたと報告している。これは神経障害の判定基準に違いがあるものの本研究の成績とほぼ一致している。

神経障害の特徴は, 網膜症や腎症が一旦進行すると改善が困難なのに対し, しびれ感, 異常知覚などの多発性神経障害による自覚症状は短期間で改善し得る例があるということである。松岡ら<sup>44)</sup> は2週間の入院治療で60%の患者に自覚症状の改善が認められたと報告しており, 他覚的にも神経伝導速度や下肢の振動覚閾値の改善などの報告もある<sup>16, 71)</sup>。今後神経障害の改

善する例と改善不可能な例について関与する因子の相違を検討していくことも有意なことと考えられる。

以上網膜症に関連の深い因子として1位に腎症 (持続性蛋白尿), 2位に神経症が入り, 腎症の関連因子においても1位に網膜症, 3位に神経症, 同様に神経症の関連因子は1位網膜症, 3位腎症となっている。また罹病期間, 肥満度, 年齢の因子は程度の差はあるもののいずれの細小血管障害についても共通に関与している。Hoffman<sup>20)</sup> は網膜症を有する例に神経障害の合併する頻度が高く, 網膜症と神経障害との発症条件がある程度共通していると述べている。また Gaird<sup>11)</sup>, 川合ら<sup>32)</sup> は長期観察により糖尿病性合併症の進展因子について検討し, 網膜症と腎症の進展に高い相関が認められたと報告している。後藤ら<sup>14)</sup> も1つの合併症がみられる場合には他の合併症も証明されることが多く, 細小血管障害は平行して進行し, 1つの合併症が進行するにつれ他の合併症も進行する悪循環が形成されると述べており, 細小血管障害についてはほぼ共通の進展悪化因子が存在するものと推測される。

糖尿病遺伝因子と糖尿病性細小血管障害の関連についてみると, 本研究では家族歴の有無といずれの細小血管障害とも関連は認められなかった。大谷ら<sup>58)</sup> も同様に25才未満発症の糖尿病の家族歴が濃厚なものとそうでないものに分類し, 網膜症と腎症の発現率を比較した結果両者で差を認めなかったと報告しており, 糖尿病性血管障害と糖尿病遺伝因子との関連は大きいものではないと考えられた。

## 2) 大血管障害に関与する因子の検討

糖尿病では特異的な細小血管障害のみならず, 脳血管障害, 虚血性心疾患, 末梢動脈閉塞症などの大血管障害が多発することはよく知られており, これらは患者の生命予後を左右している。401名の糖尿病患者を対象として18年間追跡調査した Framingham study<sup>12)</sup> によれば心筋梗塞の年間発生率は非糖尿病患者に比べて男は1.5倍, 女は2.6倍と高率に発生している。また心筋梗塞の危険因子について重回帰分析を行った結果, 最大血圧, 血清コレステロール値, 喫煙, 左室肥大, 肥満度, 糖尿病の順に関与が大きい。折茂<sup>59)</sup> は剖検例505例について冠動脈硬化像と初診時の臨床因子を検討して, 冠動脈硬化と関連の深い因子は, 血清コレステロール値, 血糖値, 糖尿病, 年齢, 喫煙の順であったと報告しており現在のところ, 糖尿病は虚血性心疾患の危険因子の一つであると一般に理解されている。

糖尿病性大血管障害を表わす指標としては未だ一般には確立されたものはなく, 諸家により大動脈石灰化

像, PWV 値, 心電図変化など意見が異なっている。本研究においては心電図の ST-T 変化に注目し検討した。その結果, 年齢, 尿酸値, 肥満度, 血圧, 治療法, 罹病期間の順に関連が大きい。しかしながら尿酸値以下の因子は偏相関係数が0.125以下であり関与の程度は大きいとは言えなかった。

後藤ら<sup>15)</sup> は糖尿病患者の心電図上の ST-T 変化に影響を来す因子について検討し, 発病年齢, 網膜症, 罹病期間, 高血圧, 中性脂肪値, 蛋白尿を挙げている。津田ら<sup>76)</sup> は上記因子に加えて喫煙を, 菊池ら<sup>33)</sup> は最大肥満度を心電図異常に関連が深い因子として報告している。

尿酸値が上位にランクされたのは本研究において注目される点である。尿酸は動脈硬化の危険因子の一つとして考えられているが<sup>13, 83)</sup>, 独立した要因であるか否かは未だ議論のあるところであり, Beard は<sup>1)</sup> 糖尿病, 肥満, 高血圧などの危険因子を介して冠動脈疾患に影響を及ぼすのであろうと述べている。今回の尿酸の関与の大きい原因として, 高尿酸血症を男女ともに 7 mg/dl 以上とした点も関係があると考えられるが明解な説明は不可能であり, 今後の更なる検討が必要である。

本研究において心電図異常の有無を目的変数として判別分析を行った結果, 相関比0.158, 判別率中率は70.5%と細小血管障害のそれに比べて低値であり, これは心電図変化に影響を及ぼす因子の多様性を示しているものと考えられる。

以上, 糖尿病性細小血管障害および大血管障害に関与する因子について検討を加えてきたが, 網膜症, 腎症, 神経症の細小血管障害は共通の増悪因子の関与が大きいことが明らかになった。一方, 大血管障害は細小血管障害とは異なる因子によって影響を受けている可能性が高く, 今回検討を行った因子のみの解析では不十分であり, 血小板凝集能など更に幅広い関連因子の検討が必要であると考えられる。

## 結 語

NIDDM 入院患者436名を対象に, コントロール前の各臨床データより最終的治療法がどの程度予測可能か, また関与の大きい因子は何かを林の数量化理論第II類を用いた多変量解析により検討を加えた。その結果, FPG, 罹病期間, 肥満度の3因子は治療法の選択にあたって最も重要な因子と考えられた。続いて 75 gOGTT における120分血糖値, U-CPR 値の順に関連が大きく, これらの因子を考慮することによって, 早急に適切な治療法が選択されるものと期待される。

また糖尿病性細小血管障害である網膜症, 腎症, 神経症に共通する増悪因子は年齢, 肥満度, 罹病期間であり, 互いに他の合併症の進展に対して強く影響を及ぼしていた。一方心電図異常に関しては, 細小血管障害との関連は低く, 大血管障害と細小血管障害の進展, 増悪には異なった因子の影響が示唆され, 今後幅広い関連因子の検討が必要である。

#### 謝 辞

稿を終えるに臨み, ご指導御校閲を賜った恩師, 山木戸道郎教授に深甚なる謝意を表します。更に終始懇切なご指導ご鞭撻を戴いた原均助教授, 小川潤一郎博士, 衛生学教室の田中純子博士, 放射線影響研究所の佐々木英夫博士, および広島大学第二内科教室の皆さんに厚く御礼を申し上げます。

本論分の要旨は日本糖尿病学会中国四国地方会第22回総会(1984年11月, 高松), 第23回総会(1985年11月, 倉敷), 第24回総会(1986年11月, 岡山), 第25回総会(1987年11月, 徳島), 第26回総会(1988年10月, 広島), 第27回総会(1989年11月, 松江), 第28回日本糖尿病学会総会(1985年5月, 大津), 第32回総会(1989年4月, 金沢), 第33回総会(1990年5月, 東京), 日本東洋医学会中国四国支部総会,(1986年2月, 小郡)において発表した。

#### 参 考 文 献

1. Beard, J. T. 1983. Serum uric acid and coronary heart disease. *Am. Heart J.* 106 : 379-400.
2. Bernhard, H. 1965. Long-term observations on oral hypoglycemic agents in diabetes. The effect of carbutamide and tolbutamide. *Diabetes* 14 : 59-70.
3. Bunn, H. F., Haney, D. N., Gabbay, H. and Gallop, P. M. 1976. The biosynthesis of human hemoglobin A<sub>1c</sub>, slow glycosylation of hemoglobin *in vivo*. *J. Clin. Invest.* 57 : 1652-1659.
4. Chahal, P., Inglesby, D. V., Sleightholm, M. and Kohner, E. M. 1985. Blood pressure and the progression of mild background diabetes retinopathy. *Hypertension* 7 (suppl 2) : 79-83.
5. 千葉 勉, 置村康彦, 山口彰則, 中村 章, 児玉一司, 猪尾 力, 山谷利幸, 門脇誠三, 藤田拓男 1984. 軽症Ⅱ型糖尿病における増殖性網膜症合併症についての臨床的検討. *糖尿病* 28 : 19-26.
6. Christensen, C. K. and Mogensen, C. E. 1985. The course of incipient diabetic nephropathy: study of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Med.* 2 : 97-102.
7. Clark, A., Bown, E., King, T., Vanhegen, R. I. and Turner, R. C. 1982. Islet changes induced by hyperglycemia in rats. Effect of insulin or chlorpropamide therapy. *Diabetes* 31 : 319-325.
8. Campbell, I. W., Ewing, D. J. and Clarke, B. F. 1980. Test of cardiovascular reflex function in diabetic autonomic neuropathy. *Horm. Metab. Res.* 9 (Suppl) : 61-67.
9. De Frono, R. A., Ferrannini, E. and Koivisto, V. 1983. New concepts in the pathogenesis and treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 74 (1A) : 52-60.
10. Dornon, T., Mann, J. I. and Turner, R. 1982. Factors protective against retinopathy in insulin-dependent diabetes free of retinopathy for 30 years. *Br. Med. J.* 285 : 1073-1077.
11. Gaird, F. I., Pirie, A. and Ramsell, T. G. 1969. *Diabetes and eye*, p.30-31. Blackwell, Oxford.
12. Garcia, M. J., McNamara, P. M., Gordon, T. and Kannell, W. B. 1974. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population sixteen year follow up study. *Diabetes* 23 : 105-111.
13. Garcia-Webb Bonser, A. M., Whiting, D. and Masarei, J. R. L. 1983. Insulin resistance-a risk factor for coronary heart disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 43 : 677-685.
14. 後藤由夫 1985. 糖尿病の合併症(宿題報告). *日内会誌* 74 : 1635-1651.
15. 後藤由夫 1986. 糖尿病と動脈硬化(会頭講演). *動脈硬化* 14 : 247-258.
16. Gregensen, G. 1968. Variation in motor conduction velocity produced by acute change of metabolic state in diabetic patients. *Diabetologia* 4 : 273-277.
17. 林知己夫, 駒沢 勉 1982. 数量化理論とデータ処理. 朝倉書店, 東京.
18. Henry, R. R., Wallace, P. and Olefsky, J. M. 1986. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes* 35 : 990-998.
19. 久野昭太郎, 隅田昌宏, 田原和夫, 二本杉皎 1963. 糖尿病入院患者の治療効果の観察-特にインスリンと内服治療別の治療効果について. *日赤医学* 16 : 77-85.
20. Hoffman, W. H., Hart, Z. H. and Frank, R. N. 1983. Correlates of delayed motor nerve conduction and retinopathy in juvenile onset diabetes mellitus. *J. Paediatr.* 102 : 351-356.
21. 堀内 光, 田中剛二 1970. 糖尿病治療の総論 p.80. 和田正久, 阿部正和(編), 糖尿病の臨床. 医学書院, 東京.
22. Horvitz, D. L., Rubenstein, A. H. and Katz, A. I. 1977. Quantitation of human pancreatic beta-cell function by immunoassay of C-peptide in urine. *Diabetes* 26:30-35.
23. 星 充, 藤田峻作, 竈門敬二 1986. 糖尿病性腎症の進展と予後. *治療学* 16 : 336-340.
24. Howard-Williams, J., Hillson, R. M., Bron, A., Awdry, P., Mann, J. I. and Hockaday, T. D. 1984. Retinopathy is associated with higher glycemia in maturity-onset type diabetes. *Diabetologia* 27 : 198-202.
25. 池田義雄, 安沢龍徳 1973. 治療前血中インスリン反応と糖尿病の臨床経過. *糖尿病* 16 : 464-469.
26. 稲田満夫, 風間善雄, 蔵田駿一郎, 笠木寛治, 高山英世 1974. 血中インスリン反応からみた糖尿病治療法の選択基準について. *糖尿病* 17 : 420-425.
27. 石原雅樹, 篠田俊雄, 城田俊英, 長沢慶尚, 山田隆司 1988. インスリン非依存性糖尿病患者における低尿酸血症についての検討. *糖尿病* 31 : 793-799.
28. Joerneld, B. and Algre, P. 1986. Relationship of duration and onset diabetes to prevalence of diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 102 : 431-437.
29. Kajinuma, H., Miyake, Y. and Kuzuya, N. 1983. Analysis of risk factors in the development of diabetic retinopathy. *Tohoku J. exp. Med.* 141 (suppl) : 337-342.
30. 竈門敬二 1980. 糖尿病性腎症に関する研究-推計学的予後予測と治療指針の検討. *糖尿病* 23 : 913-921.
31. 川合厚生, 島田典生, 飯塚孝, 益子茂, 原陽子, 赤沼安夫 1987. 糖尿病合併症と C-peptide-like-immunoreactivity (CPR)尿. *糖尿病* 30 : 587-593.
32. 川合厚生, 清水由美子 1984. 順位相関を利用した糖尿病性合併症の進展因子の分析. *医学のあゆみ* 128 : 97-99.
33. 菊地方利, 松本都恵子, 石塚直樹, 浜田知久馬, 大橋靖雄 1987. 糖尿病網膜症の進展因子解析. p.245-266. Logistic 回帰による多変量解析. *糖尿病学* 1989 : 小坂樹徳, 赤沼安夫(編) 診断と治療社, 東京.
34. Kissebah, A. H., Siddiq, Y. K., Kohner, E. M., Lowy, C., Lewis, B. and Fraser, T. R. 1975. Plasma-lipids and glucose/insulin relationship in non-insulin requiring diabetes with and without retinopathy. *Lancet* 17 : 1104-1107.
35. 北村信一 1983. 糖尿病治療法の選択と基準. *臨床成人病* 13 : 387-391.
36. Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D. and DeMets, D. L. 1984. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch. Ophthalmol.* 102 : 520-526.
37. Klimes, I., Nagulesparan, M., Vasques, B., Hidaka, H. and Unger, R. H. 1984. Normal insulin sensitivity of the islets of Langerhans in obese subjects with resistance to its glucoregulatory actions. *Diabetes* 33 : 305-310.
38. Knowler, W. C., Bennett, P. H., Ballantine, E. J. 1980. Increased incidence of retinopathy in diabetes with elevated blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 302 : 645-650.
39. Knuiman, M. W., Welborn, T. A., McCann, V. J., Stanton, K. G. and Constance, I. J. 1986. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 35 : 1332-1339.
40. 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 羽倉稜子, 平田幸正, 川手亮三, 葛谷 健, 中山秀隆, 坂本信夫, 繁田幸男 1982. 糖尿病診断に関する報告. *糖尿病* 25 : 859-866.
41. 小坂樹徳, 井出健彦, 赤沼安夫, 梶沼 宏, 羽倉稜子, 葛谷 健 1976. 糖尿病診断における血中インスリン測定の意義. *日内会誌* 66 : 15-21.
42. Marble, A. 1964. Criteria of control in Diabetes mellitus: diagnosis and treatment, p.69. *In* T. S. Danowski (ed.), *Diabetes*. American Diabetes Association, New York.
43. Marble, A. 1985. Insulin in the treatment of diabetes. p.380. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 12th ed. Lea and Febiger, Philadelphia.
44. 松岡健平, 高木 誠, 鈴木吉彦 1986. 糖尿病神経障害-早期発見法. *日本臨床* 44 : 715-721.
45. 三家登喜夫, 里神永一, 曾和亮一, 栗山茂司, 岡井一彦, 森田 一, 坂本健一, 近藤 溪, 南條輝志男, 宮村 敬 1984. 糖尿病患者における Insulin 依存度の評価-静注 Glucagon 負荷時の血中 CPR 反応より. *糖尿病* 28 : 713-719.
46. 箕輪真一, 高橋照内, 黛 なつ, 宮下弘子 1962. 成人の標準体重に関する研究-成人の体重増減率算出図. *日本医事新報* 1988 : 248.
47. 水田 実, 甲嶋博明, 西明義晃, 重田幸二郎 1972. 初診時糖負荷試験成績よりみた糖尿病治療指針の検討. *糖尿病* 15 : 6-10.

48. **Mogensen, C. E. and Christensen, C. K.** 1984. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.* 311 : 89-93.
49. **Mogensen, C. E.** 1982. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* 285 : 685-688.
50. 森田直樹, 小川潤一郎, 江草玄士, 小野誠治, 原均, 西本幸男 1986. 大動脈波速度法 (PWV) の動脈硬化症非観血的診断法としての意義に関する研究. *動脈硬化* 14 : 887-897.
51. **Moster, M. A.** 1984. Circulating C-peptide and diabetic retinopathy. *Diabetes res.* 1 : 151-154.
52. 直 克則, 山崎義光, 桂 賢, 野村 誠, 河盛隆造, 鎌田武信, 山本保範, 石本一郎 1989. 糖尿病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.
53. **Nathan, D. M. and Singer, D. E.** 1986. Retinopathy in older type II diabetics. Association with glucose control. *Diabetes* 35 : 797-801.
54. **National Diabetes Data Group.** 1979. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28 : 1039-1057.
55. **Nelson, R. G., Wolfe, J. A., Horton, M. B., Pettitt, D. J., Bennett, P. H. and Knowler, W. C.** 1989. Proliferative Retinopathy in NIDDM. *Diabetes* 38 : 435-440.
56. 小田原雅人, 赤沼安人 1985. 糖尿病治療の基本. *Medical Practice* 2 : 36-41.
57. 大橋博, 三原俊彦, 平田幸正 1983. 耐糖能異常を認めた3877名における糖尿病性網膜症と血糖値, 肥満度, 家族歴の関係—特に IGT 群にみられた網膜症について. *糖尿病* 26 : 224.
58. 大谷敏由, 八尾健司, 佐藤麻子, 岩崎直子, 樋上裕子, 笠原 督, 平田幸正 1987. 25歳未満発症インスリン非依存性糖尿病患者の進展および臨床的特徴. *糖尿病* 30 : 739-746.
59. 折茂 肇 1982. 耐糖能異常と血管障害—日本人の循環器疾患とリスクファクター. *メジカルトリビューン* 13 : 159-162.
60. 王子旦由, 荒木 躋, 岡田 章, 繁田幸男, 阿部裕 1973. 判別関数による糖尿病治療剤 (インスリンおよびスルフォニル尿素剤) 選択の判定. *糖尿病* 16 : 430-434.
61. **Parving, H. H., Andersen, A. R., Schmidt, U. M., Oxenboll, B. and Christensen, J. S.** 1983. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia* 24 : 10-12.
62. **Pettit, D. J., Knowler, W. C., Lisse, J. R. and Bennett, P. H.** 1980. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma glucose concentrations in Pima indians. *Lancet* November 15 : 1050-1052.
63. **Pfeifer, M. A., Cook, D., Brodsky, J., Tice, D., Reeman, A., Swedine, S. and Halter, J. B.** 1982. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 31 : 339-345.
64. **Pirart, J.** 1978. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1 : 168-188.
65. **Rose, G. A. and Blackburn, H.** 1968. Cardiovascular survey methods. WHO Monogr. ser. 56.
66. **SAS User's Guide** 1979 Edition. SAS Institute Inc.
67. 佐々木陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 上原ます子 1986. 糖尿病患者における腎死. その死因としての役割とリスクファクター. *糖尿病* 29 : 55-65.
68. 佐々木陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 上原ます子 1986. 糖尿病における持続性蛋白尿の出現頻度とその関連因子. *糖尿病* 29 : 1017-1023.
69. **Scott, G. I.** 1953. Ocular complications of diabetes mellitus. *Brit. J. Ophthalmol.* 37 : 705-713.
70. 鈴木 隆, 本多 真, 鈴木和男, 梶沼 宏, 葛谷信貞 1986. 糖尿病の食事負荷時の血中 CPR 反応からみたインスリン分泌能の評価. *医学のあゆみ* 137 : 485-486.
71. 鈴木吉彦, 松岡健平 1990. 血糖コントロールと神経伝導速度. *糖尿病* 33 : 143-146.
72. 高木広文, 豊川裕之, 小坂樹徳 1979. 糖尿病長期治療患者に関する疫学的研究—(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 : 125-133.
73. 高取悦子, 小田桐玲子, 杉本智維子, 高橋千恵子, 劉 瑞恵, 林 正雄 1975. 糖尿病性網膜症と血中インスリン反応との関係について. *糖尿病* 18 : 142-147.
74. 田辺泰登, 大久保雅通, Yunus Tanggo, 森田直樹, 小武家暁子, 小川潤一郎, 久保敬二, 江草玄士, 原 均, 西本幸男 1987. インスリン非依存性糖尿病教育入院患者59例の臨床的検討—治療前後の 75 gOGTT 後血糖値とインスリン反応の意義. *広島医学* 40 : 9-14.
75. 富永将人, 久野 悟, 茂久田修, 浜崎尚文, 徳盛豊, 武田 倬, 真柴裕人 1981. 糖尿病患者における初診時糖負荷後インスリン反応と治療法. *糖尿病* 24 : 1219-1223.
76. 津田謹輔, 清野 裕, 青地 脩, 木戸 博, 後藤康生, 瀬野倫代, 田港朝彦, 西田寿男, 浜田 哲, 三宅康夫, 森寺那三郎, 森本昌親, 矢倉俊洋, 八幡三喜夫, 井村裕夫 1988. 糖尿病における心電図異常. *糖尿病* 31 (Suppl 1) : 275.
77. **Vibertti, G. C., Hill, R. D., Jarrett, R. J., Argyropoulos, A., Mahmud, U. and Keen, M.** 1982. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1 : 1430-1432.
78. **Vibertti, G. C., Mackintosh, D., Bilous, R. W., Pickup, J. C. and Keen, M.** 1982. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycemia. *Kidney Int.* 21 : 714-720.
79. 脇 昌子, 洪 秀樹, 南部征喜 1989. 血清 3, 5, 3'-Triiodothyronine (T3) 値による糖尿病食事療法の有効性と限界の予測. *糖尿病* 32 : 91-95.
80. **West, K. M., Erdreich, L. J. and Stober, J. A.** 1980. A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in a diabetes. *Diabetes* 29 : 501-508.
81. **WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus** 1980. Second Report, Technical Report Series 646, WHO, Geneva. 1980.
82. **Yallow, R. S. and Berson, S. A.** 1960. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.* 39 : 1157-1175.
83. **Yano, K., Rhoads, G. G. and Kagan, A.** 1977. Epidemiology of serum uric acid among 8000 Japanese-American men in Hawaii. *J. Chron. dis.* 30 : 171-184.
84. 吉村正蔵, 長谷川元治, 荒井親雄, 阿部正蔵, 相沢義則, 川崎 健, 三川武彦 1983. 脈波伝導速度と動脈硬化. *臨床病理* 21 : 79-86.

A Study of Clinical Factors for Predicting Suitable Treatment of Diabetes,  
and Factors Associated with Complications  
in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

Yasuto TANABE

The Second Department of Internal Medicine,  
Hiroshima University School of Medicine  
(Director: Prof. Michio YAMAKIDO)

This study was conducted to evaluate clinical factors for prediction of suitable treatment and to identify factors associated with complications using a statistical method of quantification theory II in 436 patients with NIDDM.

The results were as follows:

1) The important factors for prediction of suitable treatment were fasting plasma glucose level, duration of diabetes and obesity index. Plasma glucose level at 120 min. on 75gOGTT and U-CPR level were also important.

2) Presence of complications such as retinopathy or nephropathy did not influence selection of treatment.

3) It was relatively easy to choose either diet therapy or drug therapies in NIDDM. However, it was difficult to select either oral-hypoglycemic agent or insulin therapy.

4) Retinopathy, nephropathy and neuropathy strongly influenced their development each other. Factors mutually affecting these diabetic microangiopathies were the duration of diabetes, obesity index and age. On the other hand, the concern of sex, fasting plasma glucose level and ECG abnormality were less related to the development of microangiopathy.

5) Factors affecting macroangiopathy, as indicated by ECG abnormality, differed from those of microangiopathy. Hence, further evaluation is needed for clarifying factors affecting the development of macroangiopathy.