

# 1型糖尿病患者における失明率の変遷と網膜症の発症および進展に関する内科的リスクファクター

*Time Trends in the Incidence of Blindness and Internal Risk Factors for the Development and Progression of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes*

佐野 浩齋\*

## はじめに

私は小児期発症1型糖尿病患者の予後や合併症の発症および進展に関する調査を目的に企画された日本、アメリカ、フィンランドの国際共同研究 Diabetes Epidemiology Research International (DERI) に参加し、主に日本における1型糖尿病患者の合併症に関する調査を担当した。今回は、1型糖尿病患者の失明率の変遷と網膜症の発症および進展に関する内科的リスクファクターについて報告する。

## I 1型糖尿病の発症率

小児期における1型糖尿病の発症率は国や地域により異なり、北欧で高く、日本を含めアジア諸国では低いことが確認されている<sup>1)</sup>。年齢調整発症率（対10万人年）が上位を示す国や地域は、1位フィンランド（40.9）、2位サルデーニャ島（イタリア、37.8）、3位スウェーデン（30.0）といわれている。日本では、日本糖尿病学会の小児糖尿病データ委員会による調査で、1986～1990年に1型糖尿病患者1,260人が新規に発症し、発症率（対10万人年）は1.5（男性1.2、女性1.8）と報告された<sup>2)</sup>。Japan IDDM Epidemiology Study Groupの調査では、1985～1989年に北海道、東京、横浜、大阪、鹿児島において、14歳以下で発症した1型糖尿病の発症率（対10万人年）が、2.07、1.65、1.66、1.78、1.93と確認され、日本では地域差はないと報告された<sup>3)</sup>。

## II 日本の1型糖尿病患者の失明率

DERI研究の日本における調査では、1970年および

1981年に行われた小児期発症1型糖尿病症例の全国調査<sup>4,5)</sup>を通じて1,628例の1型糖尿病患者をリクルートし、第一次コホートが作成された。そのコホートから、①18歳未満で発症した、②診断後1カ月以内にインスリン治療を開始した、③1965～1969年に診断され、1969年末に生存が確認された、もしくは1970～1979年に診断され、1979年末に生存が確認された、という3条件を満たした1,408例を抽出し、その集団を対象に、小児期発症1型糖尿病における日本での失明率の変遷を検討した。この集団の捕捉率は約60%で、日本における1型糖尿病患者症例をほぼ代表している<sup>6,7)</sup>。この調査では、主治医により、少なくとも一眼が光覚弁以下の視力であると確認された場合を失明ありとし、主治医により失明した時期年月が調査票に記載された。

全国からの調査票を集計したところ、1,408名中、1965～1969年診断群は285名（男性115名、女性170名）、1975～1979年診断群は769名（男性316名、女性453名）であった。1995年1月1日における失明の有無は1965～1969年診断群の257名で確認され、その中で失明例は60名であった。1975～1979年診断群では703名が確認され、その中で失明例は15名であった。診断年代別のコホートにおける累積失明率をKaplan-Meier法を用いて算出した。1965～1969年診断群では、追跡期間5年0.4% [95%信頼区間(%)：0～1.2]、10年3.6% [1.3～5.9]、15年13.0% [8.8～17.2]、20年22.0% [16.8～27.2]、25年24.5% [19.1～29.9]であった。1975～1979年診断群では、追跡期間5年0.1% [0～0.4]、10年0.7% [0.1～1.3]、15年2.0% [1.0～3.1]

\* Hironari Sano：東京慈恵会医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科

〔別刷請求先〕 佐野浩齋：〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8 東京慈恵会医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科

であった。1975～1979年診断群の累積失明率は、Log-rank検定を用いた解析では1965～1969年診断群に比べて有意に( $p < 0.0001$ )減少していた<sup>8)</sup>。

### III 欧米での1型糖尿病患者の失明率

Deckertらは、1967年に増殖網膜症をもつ小児期発症1型糖尿病患者の約50%が、追跡5年後までに失明していた<sup>9)</sup>と報告した。その後、時代が進むにつれて地域によって差はあるものの、1型糖尿病患者の失明も次第に減少してきている。

欧米の地域調査の中で、若年に発症した1型糖尿病患者における失明に関して検討された大規模研究を紹介する。

ウイスコンシン網膜症疫学研究は、米国ウイスコンシン大学のRonald Kleinらの研究グループによって行われた前向きコホート研究である。ウイスコンシン州南部の11郡で糖尿病と診断され治療を受けた住民を対象とし、若年発症の1型糖尿病に合併した網膜症に関する調査結果が経年的に報告されている。1970年後半から1980年前半にリクルートされた若年発症の1型糖尿病患者996名の累積失明率は、追跡14年で2.4%であった<sup>10)</sup>。

デンマークの調査は、デンマークのフェーン郡において継続されている地域研究である。デンマークのフェーン郡の人口は45万人で、デンマーク全体の人口の約9%に相当する。30歳以前に発症した1型糖尿病患者のコホートで、1970年代前半にリクルートされた失明率に関する調査は1980年代前半より開始され、累積失明率は追跡25年で7.5%であった<sup>11)</sup>。

欧米の住民を対象とした地域研究でも、1990年代から2000年代に確認された若年発症1型糖尿病患者の累積失明率は10%以下となっている。

### IV 失明と治療

DERI研究では、比例ハザードモデルを用いて、診断年代による失明に関する調整ハザード比を検討した。発症年齢、性別を調整したところ、1965～1969年診断群に比べて1975～1979年診断群では失明のリスクは0.18と有意に( $p < 0.0001$ )低下していた<sup>8)</sup>。各診断年代では、治療施行年代が異なっているので、本研究での失明率の減少は眼科的および内科的な治療を施行した年代の違いにより生じている可能性が示唆された。失明を減少させ

た治療は、眼科的治療と内科的治療が中心となったと考えられる。DERI研究における1965～1969年診断群の治療は1980年代に、1975～1979年診断群の治療は1980年代後半から1990年代前半に施行されていた。DERI研究では日本における1990年代の累積失明率は2%となっており、日本でも1980年代後半から1990年代前半の眼科的治療や内科的治療は、同時期の欧米の水準にまで到達していたと推察された。

眼科的治療では、網膜光凝固療法や硝子体手術などの関与が想定されるが、その詳細については他稿を参照されたい。一方、内科的治療では、内科的リスクファクターの管理の進歩などが想定される。デンマークの調査では、失明の減少に対する内科的因子として年齢、罹病期間、性別、蛋白尿の有無、喫煙歴、収縮期および拡張期血圧は抽出されず、HbA1c値のみが抽出された<sup>11)</sup>。インスリン治療を中心とした糖尿病治療の進歩に伴って、血糖コントロールの管理が良好となったことが示唆された。

### V 単純網膜症の累積発症率および増殖網膜症への累積進展率

Palmbergらは、1型糖尿病患者461名を前向きに検討し、網膜症の自然歴を1981年に報告した<sup>12)</sup>。自然歴では、単純網膜症の有病率は糖尿病発症後7年を超えると50%に届き、発症後17～50年では90%に到達した。一方、増殖網膜症は発症後13年頃に最初に認められ、その有病率は発症後26～50年で26%に達したという。

ウイスコンシン網膜症疫学研究では、若年発症の1型糖尿病患者996名を対象に、経年的な追跡調査の結果が報告された。長期間の追跡で、観察開始4年、10年、14年、25年の時点での単純網膜症の累積発症率は41.2%、75.8%、85.6%、83.0%、増殖網膜症への累積進展率は10.5%、29.8%、36.8%、42.0%<sup>13,14,10,15)</sup>と確認された。単純網膜症と増殖網膜症は、ともに長期間では増加していくことが示唆された。

### VI 網膜症の発症・進展に関する内科的リスクファクター

高血糖は、1型糖尿病に合併する網膜症の発症・進展の内科的リスクファクターの一つである。

アメリカとカナダで登録された1型糖尿病患者を前向きに検討したDiabetes Control and Complication Trial

表 1 1型糖尿病患者を対象とした主要なコホート研究における網膜症の発症に関するリスクファクター

報告年	著者 (文献)	症例数	観察期間	リスクファクター (p 値)
2001	Chaturvedi N et al (文献 17)	764	7.3 年	罹病期間 (0.008), HbA1c 値 (0.0001) 空腹時中性脂肪 (0.04), ウエスト/ヒップ比 (0.01)
2008	Gallego PH et al (文献 18)	1,869	4.1 年	年齢 (<0.001), 性別 (0.002), 収縮期血圧 (<0.001) HbA1c 値 (0.02), BMI 値 (0.04)
2009	Klein R (文献 15)	520	25 年	性別 (0.002), HbA1c 値 (<0.001), BMI 値 (<0.001), 網膜症の状態 (0.03)

(文献 21 より引用)

表 2 1型糖尿病患者を対象とした主要なコホート研究における増殖網膜症への進展に関するリスクファクター

報告年	著者 (文献)	症例数	観察期間	リスクファクター (p 値)
2001	Porta M et al (文献 19)	1,249	7.3 年	モデル 1 罹病期間 (0.0001), HbA1c 値 (0.0001) ウエスト/ヒップ比 (0.02), 拡張期血圧 (0.04) 診断時年齢 (0.01)
				モデル 2 HbA1c 値 (0.0001), 診断時年齢 (0.03) ベースライン時の網膜症の状態 (0.0001)
				モデル 3 HbA1c 値 (0.0001) ベースライン時の網膜症の状態 (0.0001) 尿中アルブミン排泄率 (0.001)
2009	Klein R (文献 15)	520	25 年	HbA1c 値 (<0.001), タンパク尿 (<0.001) 収縮期血圧 (0.005), BMI 値 (0.002)

(文献 21 より引用)

(DCCT) では、追跡期間平均 6.5 年で、強化インスリン治療群は従来治療群に比べて単純網膜症の発症リスクを 76%, 増殖網膜症の進展リスクを 54% 減少させた<sup>16)</sup>。血糖コントロールの改善が、網膜症の新規発症予防にも増悪防止にも有効であると確認された。

ウイスコンシン網膜症疫学研究によると、追跡 25 年の時点では<sup>15)</sup>、1型糖尿病患者に合併する網膜症の発症に関与する内科的リスクファクターとして、男性、HbA1c 値、BMI 値が抽出され、増殖網膜症への進展に関与する内科的リスクファクターとして、HbA1c 高値、蛋白尿の存在、網膜症の重症度、収縮期および拡張期血圧値、BMI 値が抽出された。ウイスコンシン網膜症疫学研究からも、1型糖尿病患者において、血糖コントロールは網膜症の発症および増殖網膜症への進展に、血圧コントロールは増殖網膜症への進展に影響していたと報告された。

1型糖尿病患者を対象とした主要なコホート研究における単純網膜症の発症および増殖網膜症への進展に関する内科的リスクファクターを表 1<sup>15,17,18)</sup> と表 2<sup>15,19)</sup> に示す。

## おわりに

1型糖尿病患者における失明率は、現在のところ、時代が進むにつれて減少してきており、日本での失明率も 1990 年代には同時期の欧米の水準となってきている。しかし、2000 年以降の失明の全国調査でも、小児期発症 1型糖尿病患者の 20 歳代での失明が報告されている<sup>20)</sup>。20 歳代で失明に至った症例では、80% 以上が 2000 年前後に網膜光凝固療法を施行された後に失明に至っていた。2000 年代以降の治療でも、治療抵抗性の 1型糖尿病患者は若い時期に失明に至っている可能性がある。一部の 1型糖尿病患者の眼が、最新の治療に抵抗する要因を、今後も眼科的な側面および内科的な側面から、詳細に検討していく必要がある。

謝辞：今回報告した DERI 研究の日本の調査結果は、北海道から九州・沖縄に至る全国の約 750 名の医師とのコンタクトにより得られました。調査にご協力いただきました先生方に、この場をお借りして深謝いたします。

文 献

- 1) The DIAMOND Project Group : Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* **23** : 857-866, 2006
- 2) Kida K, Mimura G, Murakami K et al : Incident of Type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in Japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of onset and month of birth : JDS study. *Diabet Med* **17** : 59-63, 2000
- 3) Japan IDDM Epidemiology Study Group : Lack of regional variation in IDDM risk in Japan. *Diabetes Care* **16** : 796-800, 1993
- 4) 三木美司, 丸山 博 : 日本の若年発症糖尿病—第1回全国調査の成績—. *糖尿病* **15** : 38-42, 1972
- 5) 日比逸郎, 田苗綾子, 一色 玄ほか : 18歳以下で発症した若年型(インスリン依存型)糖尿病の日本における現状—全国実態調査報告第1報—, *ホルモンと臨床* **30** : 981-992, 1982
- 6) Tajima N, LaPorte RE, Hibi I et al : A comparison of the epidemiology of youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus between Japan and the United States (Allegheny County, Pennsylvania). *Diabetes Care* **8** : 17-23, 1985
- 7) Japan and Pittsburgh Childhood Diabetes Research Groups : Coma at the onset of young insulin-dependent diabetes in Japan. The results of a nationwide survey. *Diabetes* **34** : 1241-1246, 1985
- 8) Sano H, Nishimura R, Asao K et al : Blindness and laser photocoagulation in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Japan. *Br J Ophthalmol* **93** : 726-730, 2009
- 9) Deckert T, Simonsen SE, Poulsen JE : Prognosis of proliferative retinopathy in juvenile diabetics. *Diabetes* **16** : 728-733, 1967
- 10) Klein R, Klein BE, Moss SE et al : The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* **105** : 1801-1815, 1998
- 11) Grauslund J, Green A, Sjølie AK : Blindness in a 25-year follow-up of a population-based cohort of Danish type 1 diabetic patients. *Ophthalmology* **116** : 2170-2174, 2009
- 12) Palmberg P, Smith M, Waltman S et al : The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* **88** : 613-618, 1981
- 13) Klein R, Klein BE, Moss SE et al : The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* **107** : 237-243, 1989
- 14) Klein R, Klein BE, Moss SE et al : The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* **112** : 1217-1228, 1994
- 15) Klein R, Knudtson MD, Lee KE et al : The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* **115** : 1859-1868, 2008
- 16) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329** : 977-986, 1993
- 17) Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M et al : Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **24** : 284-289, 2001
- 18) Gallego PH, Craig ME, Hing S et al : Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes : prospective cohort study. *BMJ* **337** : a918, 2008
- 19) Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N et al : Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* **44** : 2203-2209, 2001
- 20) Sano H, Tajima N, DERI study group : Blindness with childhood-onset type 1 diabetes in Japan, 2000-2005. Characteristics of blind patients. *J Diabetes Invest* **1** : 74-75, 2010
- 21) 佐野浩斎, 森本 彩, 田嶋尚子 : 合併症の疫学(網膜症・腎症/欧米との比較)—I型, 小児・思春期糖尿病の対応マニュアル(荒木栄一編), p20-31, 中山書店, 2012

☆

☆

☆