

インスリン非依存性糖尿病患者における糖尿病性 合併症とその危険因子についての分析

石原 雅樹¹⁾ 雪村 八一郎¹⁾
山田 隆司¹⁾ 吉沢 国雄²⁾

1) 信州大学医学部老年医学教室
2) 佐久市立国保浅間総合病院

Diabetic Complications and their Risk Factors in Non-insulin-dependent Diabetic Patients

Masaki ISHIHARA¹⁾, Yaichiro YUKIMURA¹⁾, Takashi YAMADA¹⁾
and Kunio YOSHIZAWA²⁾

1) *Department of Gerontology, Endocrinology and Metabolism, Shinshu University
School of Medicine*
2) *Asama General Hospital*

In 848 non-insulin-dependent diabetic patients, the relationship between diabetic complications and other clinical factors was analyzed. The prevalence of complications in the subjects varied from 6.5% for cerebrovascular attacks (CVA) to 40.2% for diminished patella tendon reflex (PTR). 35.8% of the patients had retinopathy and 14.3% had marked proteinuria (30mg/dl). In univariate and multivariate analyses, elevated blood glucose was closely related to retinopathy, proteinuria, diminished PTR and cataract but not related to abnormalities in electrocardiogram (ECG) or CVA. In addition, elevated systolic blood pressure correlated with retinopathy, proteinuria and ECG abnormalities and age correlated with ECG abnormalities, CVA and cataract. In the patients with retinopathy, proteinuria, ECG abnormalities, CVA or cataract, the prevalence of sclerosis in retinal vessels was higher than that in patients without these complications. The findings indicate that not only good glycemic control but many risk factors determine the development of diabetic complications.

Except for diminished PTR, the prevalence of diabetic complications did not differ between patients whose diabetes was symptomatic (with, for example, thirst, polydipsia, polyuria, nocturia and weight loss) and asymptomatic patients. *Shinshu Med. J.*, 33: 228-242, 1985

(Received for publication January 22, 1985)

Key words: non-insulin-dependent diabetes, complications, risk factors, control of diabetes
インスリン非依存性糖尿病, 合併症, 危険因子, 糖尿病のコントロール

I はじめに

糖尿病の慢性合併症には、網膜症や腎症などの microangiopathy および心筋梗塞や脳血栓の原因となる macroangiopathy などがある。これらの合併症の発症、進展に対する危険因子としては、血糖の control 状況のほか、多数の要素が考えられているが¹⁾⁻³⁾、おのおのの因子の強さや、どの合併症と密接な関連があるかなど不明確な点が多い。さらに民族の違い、地域社会の特性による差異も知られており⁴⁾⁻⁸⁾、糖尿病の合併症の危険因子についての分析は、糖尿病患者の診療にあたり、これらの因子の除去を考える上で重要な問題である。

今回、我々は長野県佐久地方を中心に、848例の insulin 非依存性糖尿病 (NIDDM) の患者を調査する機会を得たので、これらの患者の data をもとに①糖尿病の合併症の頻度、程度はどれ位か、②合併症の危険因子としてどのようなものが考えられるか、③危険因子の側よりみた場合、各合併症相互に類似性はみられるか、④望ましい血糖 control 基準はどれ位か、について検討し、さらに、糖尿病の合併症の予防には、臨床上どのような注意が必要かにつき併せて考察した。

II 調査対象と方法

A 調査対象

調査の対象は、長野県佐久市立国保浅間総合病院の糖尿病専門外来で管理、治療を行ってきた患者のうち昭和57年1月より5月までの間に定期的に通院し、NIDDM と診断されている848例を用いた。性比および治療法別患者数は Table 1 に示した。また全患者の平均年齢は62.1歳であり、年齢分布は Fig. 1 に示した。このうち insulin 治療患者の平均 insulin 使用量は17.1単位/日であり、135名は insulin 治療開始以前に経口糖尿病薬を用いていたか、または、食事療法

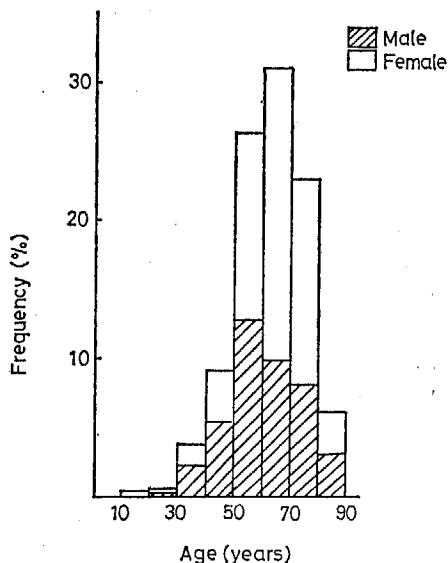


Fig. 1 Distribution of age at present time in the patients studied.

のみによる治療を行っていた。典型的な insulin 依存性糖尿病の患者は、調査対象より除外した。

B 方法

これらの患者は、2~4週間に1回の割合で同院を受診し、血糖検査、検尿、体重測定、血圧測定および一般内科的診察を受け、また、肝機能、腎機能、血中脂質、心電図などの諸検査を初診時および特に異常がなければ、半年~1年に1回定期的に行った。血糖検査は耳朶血を用い autoanalyzer (Technicon model A 2) により測定した。患者は来院のたびに朝食を遅らせて空腹時血糖を測定する、朝食持参で空腹時血糖および食後2時間血糖を測定するという受診の仕方をくりかえした。また、軽症例では、半年~1年に1回50g糖負荷⁹⁾あるいは75g糖負荷¹⁰⁾を行い、糖尿病の診断基準を充しているか確認した。

Table 1 Number of patients and mode of therapy

Mode of therapy	Number of patients	Sex (M : F)
Insulin	254 (30.0%)	105 : 149
Oral hypoglycemics	398 (46.9%)	169 : 229
Dietary only	196 (23.1%)	77 : 119
Total	848 (100%)	351 : 497

Table 2 Prevalence of diabetic complications

Complications	Male	Female	Total
Retinopathy	107/326 ^a (32.8%)	176/465 (37.8%)	283/791 (35.8%)
Proteinuria ^b	53/316 (16.8%)	56/445 (12.6%)	109/761 (14.3%)
Diminished patella tendon reflex	116/315 (36.8%)	191/448 (42.6%)	307/763 (40.2%)
Cataract ^c	35/351 (10.0%)	101/497 (20.3%)	136/848 (16.0%)
ECG abnormalities	94/325 (28.9%)	160/454 (35.2%)	254/779 (32.6%)
Cerebrovascular attacks ^d	18/350 (5.1%)	37/497 (7.4%)	55/847 (6.5%)

^a Number of cases with attribute/total number of cases.

^b more than 30mg/dl.

^c includes post-operative cases.

^d includes old attacks after diagnosis of diabetes.

眼科的検査は内科的診察とは独立した眼科医により、おもに検眼鏡的に、また眼底カメラを用いて行った。眼底の糖尿病性障害は1953年の Scott 分類¹¹⁾を用いて記載した。また、糖尿病性網膜症の構成要素である毛細血管瘤、点状出血、しみ状出血、硬性白斑および軟性白斑の有無についても記録し、同時に全例について網膜電図の測定を行い判定の参考とした。分析では網膜症は、Scott Ia, II, IIIa を単純性網膜症 (background retinopathy)、それ以外の例を重症網膜症 (severe retinopathy) として2群に分類した。また、特に重症の場合および光凝固の施行を決める場合のみ蛍光眼底撮影を行った。眼底血管の動脈硬化性変化の記載には、KW 分類¹²⁾を用い group 2以上を動脈硬化性変化有りと判定した。眼科的所見が左右両眼で異なる時には、より重症の側をその患者の眼科的所見として分析に用いた。

心電図 (ECG) 上の虚血性変化については ECG 上、V4-V6, II, III, aVF 誘導で ST-segment の低下、T波の平低化、逆転の見られる場合完全右脚および左脚ブロック、PQ 間隔の延長、上室性および心室性期外収縮が散発してみられる場合に冠循環系に虚血性変化を予想できる心電図異常有りと判定した。

尿蛋白については外来での随時尿について、Com-bistix (Miles-Sankyo) を用い、30ml/dl 以上を陽性とし、尿路感染などの明確な理由がなく連続して3回以上尿蛋白陽性となった場合、持続性尿蛋白有りと判定した。

その他、血液化学検査については auto-analyzer (Hitachi model 726) を用いた。体重については、厚生省発行の年齢別身長別正常体重表 (1961) を用い、これを標準として%標準体重 (%IBW) を各患者ごと

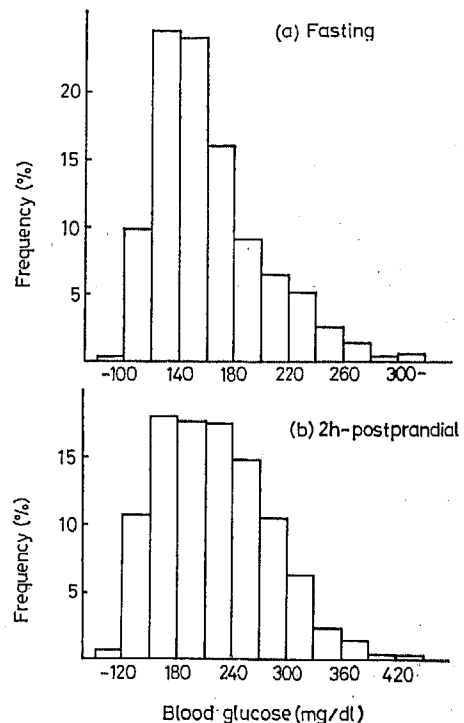


Fig. 2 Distribution of mean blood glucose level in the patients studied. (a) Fasting blood glucose and (b) 2h-postprandial blood glucose.

に算出した。

この患者群における各種糖尿病合併症の頻度は Table 2 に示した。

分析にあたり、空腹時および食後2時間血糖値については各患者の全経過にわたる平均を用いた。この

Table 3 Correlation coefficients among eight clinical variables

Variable	Mean±S. D. (Number)	PBG	Age	DUR	SBP	DBP	CHOL	BW
FBG (mg/dl)	161 ±38.9 (846)	843 0.759***	834 -0.184***	829 0.196***	842 -0.042	842 -0.011	745 0.081*	815 -0.015
PBG (mg/dl)	221 ±61.4 (843)	—	831 -0.072*	826 0.258***	841 -0.031	841 -0.051	743 0.015	814 -0.068
Age (years)	62.1±12.0 (836)	—	—	820 0.237***	831 0.409***	831 0.027	736 0.079*	804 0.046
DUR (years)	9.41±6.00 (831)	—	—	—	826 0.086*	826 -0.107**	736 -0.039	800 -0.021
SBP (mmHg)	140 ±18.0 (843)	—	—	—	—	843 0.669***	744 0.191***	814 0.260***
DBP (mmHg)	81.9±9.97 (843)	—	—	—	—	—	744 0.101**	814 0.285***
CHOL(mg/dl)	215 ±44.6 (747)	—	—	—	—	—	—	719 0.154***
BW (%IBW)	105 ±14.4 (816)	—	—	—	—	—	—	—

Upper figure : number of patients and ; lower : correlation coefficient.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and $p < 0.001$.

FBG=fasting blood glucose, PBG=post-prandial blood glucose, DUR=duration of diabetes, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, CHOL=serum cholesterol and BW=%ideal body weight.

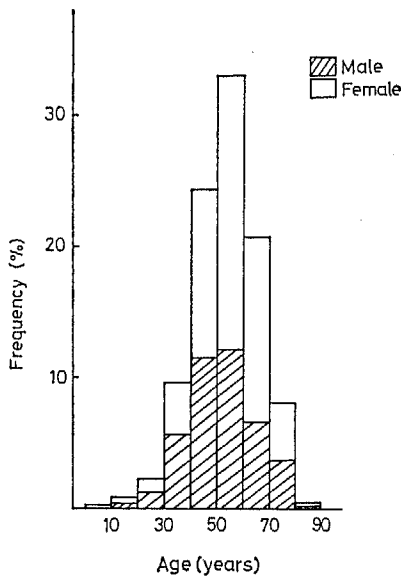


Fig. 3 Distribution of age at diagnosis of diabetes in the patients studied.

平均の血糖値の分布は Fig.2 に示した。収縮期および拡張期血圧についても同様にして計算した平均値を用いた。他の検査値については、昭和57年1月より5月までの間に測定した最新の値を用いた。Data の

欠落している症例はその data の必要な場合に限り、分析より除外した。

糖尿病の発症年齢は、検診等を含め何らかの形で医療機関で糖尿病を指摘された年とした。発症年齢の平均は 51.7 歳であり、その分布は Fig.3 に示した。罹病期間については 5 年以上 680 名、10 年以上 413 名、15 年以上 213 名、20 年以上 65 名であった。また、網膜症についてもその存在が認められた時を発症の時とした。特に網膜症に関しては、糖尿病発症の初期において網膜症の有病率を計算する際に、眼科的検査を受けている者のみに限って分析を行うと、発症後間もない時期に検査を受けている者は、重症の糖尿病患者が多いため、有病率が過大に評価されることとなり、これを避けるため網膜症の発症時の定義をこのように行った。

C 統計的手法

統計解析には、カイ二乗検定および Student の t -検定を用い、 p -value 0.05 以下を有意と判定した。また、血糖値、年齢、糖尿病罹病期間、血圧、血中 cholesterol、%IBW の 6 項目を説明変数として用い、おのおのの糖尿病性合併症の有無につき、判別分析を行った。これらの説明変数相互の相関係数については、Table 3 に示した。早期空腹時血糖と食後 2 時間血糖とは相関が強いため、分析には後者のみを用いた。ま

Table 4 Associations between diabetic retinopathy and other clinical variables

Variable	No retinopathy	With background retinopathy	With severe retinopathy
Age (years)	61.4±12.7 (501) ^a	63.1±10.4 (245)	64.8±12.5 (33)
Age at onset of diabetes (years)	53.1±12.6 (494)	51.6±10.7 (239)	50.7±13.1 (33)
Duration of diabetes (years)	8.22±5.53 (500)	11.6±5.60 (244)***	14.1±5.84 (33)***
Fasting blood glucose (mg/dl)	154 ±35.8 (508)	172 ±37.7 (249)***	183 ±39.5 (33)***
Post-prandial blood glucose (mg/dl)	208 ±58.1 (507)	243 ±57.1 (249)***	257 ±49.2 (33)***
Systolic blood pressure (mmHg)	139 ±17.7 (507)	142 ±17.7 (249)**	145 ±21.0 (33)
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.0±10.0 (507)	82.0±9.88 (249)	81.4±10.5 (33)
Blood urea nitrogen (mg/dl)	16.5±4.75 (432)	17.7±7.40 (230)*	19.8±10.3 (28)
Serum creatinine (mg/dl)	0.925±0.203(429)	0.995±0.471(231)*	1.08±0.348(28)*
Serum triglyceride (mg/dl)	133 ±76.6 (338)	141 ±81.9 (198)	124 ±66.4 (26)
Serum beta lipoprotein (mg/dl)	566 ± 180 (215)	576 ± 178 (114)	521 ± 157 (15)
Serum cholesterol (mg/dl)	214 ±43.8 (443)	217 ±46.3 (232)	220 ±41.3 (28)
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	60.1±19.0 (195)	59.4±16.6 (102)	71.4±23.7 (13)*
% Ideal body weight	106 ±15.2 (485)	104 ±13.1 (246)	103 ±11.7 (33)
Sex (M : F)	219 : 289	93 : 157	14 : 19
Insulin treated	103/508 ^b	115/250***	19/33***
Proteinuria ^c	43/454	51/232***	8/28**
Sclerosis in retinal vessels	273/444	178/217***	21/27
Diminished patella tendon reflex	156/453	117/233***	13/30
Cataract ^d	61/508	50/250**	11/33***
ECG abnormalities	145/465	83/238	11/30
Cerebrovascular attacks ^e	34/508	14/250	1/33

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ (Significant level calculated for no retinopathy *versus* background and no retinopathy *versus* severe retinopathy).

^a Results given as mean±SD with number of subjects studied given as figures in parentheses.

^b Number of cases with attribute/total number of cases.

^c more than 30 mg/dl.

^d includes post-operative cases.

^e includes old attacks after diagnosis of diabetes.

た、収縮期血圧と拡張期血圧に関しても同様のため分析には前者のみを用いた。

Ⅲ 結 果

A 糖尿病性網膜症と他の因子との関係

この患者群での網膜症を合併する症例数は、単純性網膜症 250例、重症網膜症 33例であった。患者を、網膜に糖尿病性変化のみみられない者、単純性網膜症の認められる者および重症網膜症の認められる者の 3群に分け、年齢、性別など 22項目について各群の間で差があるかどうかをみたものが Table 4 である。これらの項目のうち、糖尿病性網膜症の認められる患者で、認められない者にくらべて有意に差のあるものは、第

1に、空腹時血糖、食後 2 時間血糖、糖尿病罹病期間、insulin 治療の有無といった糖尿病の control の良否や、重症度に関連した項目であった。第 2 に、尿蛋白の有無、腱反射の減弱、白内障の有無、血中尿素窒素、creatinine の上昇といった、他の糖尿病性合併症の存在を示唆する項目であった。第 3 に、収縮期血圧および眼底の動脈硬化性変化に差が見られた。(収縮期血圧は Table 3 で示した通り、血糖値とは相関は認められなかった。また、眼底の動脈硬化性変化についても血糖値とは相関は認められなかった。) 一方、予想に反してこの患者群では、年齢、性別、体重と糖尿病性網膜症との間に有意な関係は見出せなかった。また、血中脂質も網膜症とほとんど有意な関係を示さ

Table 5 Results of discriminant analyses relating diabetic retinopathy and components of retinopathy to six variables

Variable	Background retinopathy	Severe retinopathy	Microaneurysm and dot hemorrhage	Blot hemorrhage	Hard exudate	Soft exudate
Post-prandial blood glucose	27.7*** ^a	10.4**	40.4***	22.7***	10.5**	6.7**
Age	0.0	0.0	0.2	1.1	0.3	0.0
Duration of diabetes	31.1***	17.8***	24.6***	23.8***	2.8	3.0
Systolic blood pressure	3.5	1.8	2.5	15.4***	6.4*	3.8
Serum cholesterol	0.9	0.5	0.0	3.5	1.2	4.2*
Body weight	3.2	2.7	3.3	4.0* ^b	2.1	3.3
Number of patients	627	439	655	655	655	655
Mahalanobis' D-square	0.661	1.70	0.701	0.878	0.518	0.548

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

^a F-value for the coefficient of each variable in the discriminant function.

^b inversely related.

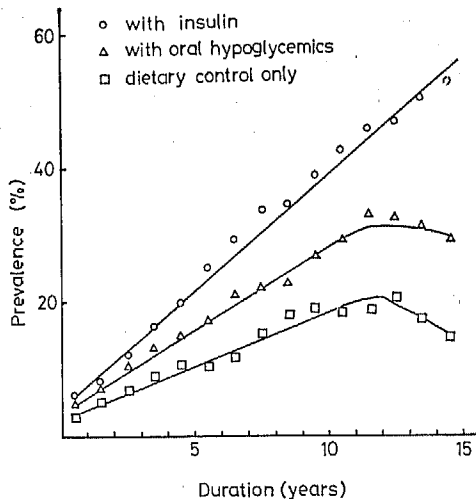


Fig. 4 Prevalence of retinopathy and duration of diabetes in patients treated with insulin, oral hypoglycemics or dietary control only: Number of patients with insulin is 210 in the 5th year, 158 in the 10th year and 104 in the 15th year. With oral hypoglycemics: 308 in the 5th year, 182 in the 10th year, 77 in the 15th year. With dietary control only: 129 in the 5th year, 52 in the 10th year, 21 in the 15th year.

なかった。

網膜症の有無および網膜症の各構成要素について、血糖、年齢、罹病期間、血圧、血中 cholesterol、% IBW を変数として判別分析を行った (Table 5)。こ

れらの変数のうち食後 2 時間血糖はすべての項目と強い相関を示した。また、罹病期間も単純性および重症網膜症の有無、毛細血管瘤および点状出血、しみ状出血と強い相関を示したが、硬性白斑、軟性白斑とは相関を示さなかった。一方、収縮期血圧はしみ状出血および硬性白斑と有意な相関を示した。また、この分析においても年齢は糖尿病性変化とまったく有意な相関を示さず、血中 cholesterol および体重についてもほとんど有意な関係は得られなかった。

次に、患者を insulin 治療、経口剤治療、食事療法のみによる治療を行っている者の 3 群に分け、各治療法別に網膜症の有病率を罹病年数ごとに示したのが Fig. 4 である。この図では、治療法については各患者の最終的な control 方法としてとられたものを分類に用いた。Insulin 治療を行っている者では網膜症の有病率は罹病期間とともにほぼ直線的に増加し、15 年目では 50% を越えるのに対して、経口剤治療を行っている者では 10 年目位で約 30% 程度となり、以後横這い、あるいは減少傾向を示した。食事療法のみで control のできている者ではさらに有病率は低く約 20% 程度に留まり、以後減少傾向を示した。

一方、空腹時血糖と網膜症有病率を図にしたものが、Fig. 5 である。この図での血糖値は各患者の全経過にわたっての平均値を用いた。まず、全患者の血糖の平均が 161mg/dl であるので、患者を血糖値が 160mg/dl 未満と 160mg/dl 以上の者とに 2 分して、おのこの網膜症有病率を罹病年数ごとに図示した。両群の間では罹病期間が 15 年で約 15% の差がみられたが、血糖値 160mg/dl 未満の群でも 15 年目に有病率は 30% を

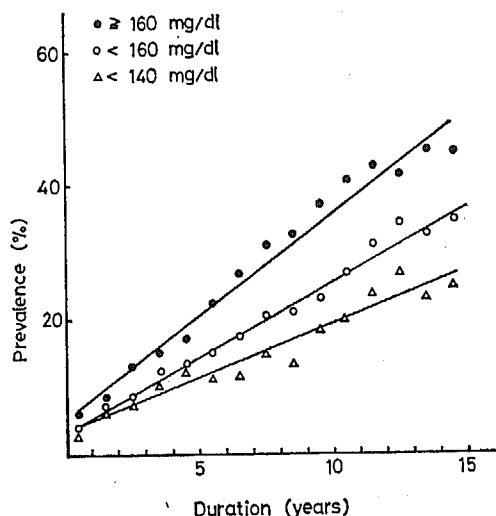


Fig. 5 Prevalence of retinopathy and duration of diabetes in patients whose mean fasting blood glucose level is ≥ 160 mg/dl, < 160 mg/dl or < 140 mg/dl. Number of patients with ≥ 160 mg/dl of blood glucose is 277 in the 5th year, 185 in the 10th year and 99 in the 15th year. With < 160 mg/dl: 369 in the 5th year, 206 in the 10th year, 103 in the 15th year. With < 140 mg/dl: 206 in the 5th year, 102 in the 10th year, 49 in the 15th year.

越え、かなりの高頻度となった。このため、さらに血糖値が 140 mg/dl 未満の者についても同様に図示した。この場合は15年目でも有病率は約20%程度に留まった。

同様に、食後2時間血糖値と網膜症有病率を示したのがFig. 6である。初めに、全患者の食後2時間血糖値の平均が221mg/dlであるため、患者を血糖値が220mg/dl未満と220mg/dl以上である2群に分けて有病率を図示したが、両群を比較すると15年目には有病率に約20%の差がみられた。さらに、食後2時間血糖値が200mg/dl未満の患者についても同様に図示したが、220mg/dl未満の患者群との間にほとんど差はみられなかった。

他方、収縮期血圧と血糖値との間に相関はまったくみられないにもかかわらず、Table 4で、糖尿病性網膜症を有する患者群の収縮期血圧は認められない者に比べ有意に高かったため、患者群を高血圧を合併する者(全経過の平均収縮期血圧145mmHg以上)および正常血圧の者(145mmHg未満)の2群に分けて、有病率を比較したのがFig. 7である。この図でも、高血圧を合併する者では、網膜症の有病率が正常血圧

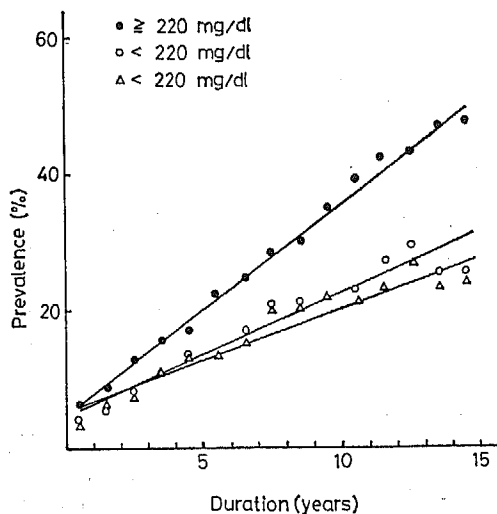


Fig. 6 Prevalence of retinopathy and duration of diabetes in patients whose mean 2h-postprandial blood glucose level is ≥ 220 mg/dl, < 220 mg/dl or < 200 mg/dl. Number of patients with ≥ 220 mg/dl of blood glucose is 328 in the 5th year, 228 in the 10th year and 128 in the 15th year. With < 220 mg/dl: 317 in the 5th year, 163 in the 10th year, 74 in the 15th year. With < 200 mg/dl: 230 in the 5th year, 109 in the 10th year, 46 in the 15th year.

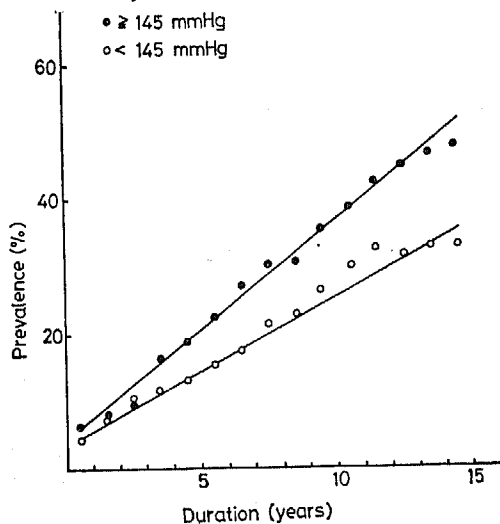


Fig. 7 Prevalence of retinopathy and duration of diabetes in hypertensive (mean systolic ≥ 145 mmHg) and normotensive (< 145 mmHg) patients. Number of patients with ≥ 145 mmHg systolic blood pressure is 270 in the 5th year, 172 in the 10th year and 90 in the 15th year. With < 145 mmHg: 375 in the 5th year, 218 in the 10th year, 112 in the 15th year.

Table 6 Associations between proteinuria and other clinical variables

Variable	No proteinuria	With proteinuria ^a
Age (years)	61.3±11.7 (642) ^b	65.4±11.4 (109) ^{***}
Age at onset of diabetes (years)	52.1±11.7 (635)	55.2±11.6 (106) [*]
Duration of diabetes (years)	9.11±5.86 (645)	10.5±5.97 (106) [*]
Fasting blood glucose (mg/dl)	160 ±37.4 (651)	174 ±44.9 (108) ^{**}
Post-prandial blood glucose (mg/dl)	218 ±60.1 (648)	248 ±62.2 (108) ^{***}
Systolic blood pressure (mmHg)	138 ±17.3 (648)	149 ±18.4 (108) ^{***}
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.8±9.73 (648)	83.6±11.0 (108)
Blood urea nitrogen (mg/dl)	16.4±4.88 (612)	20.5±10.1 (104) ^{***}
Serum creatinine (mg/dl)	0.918±0.207(609)	1.18±0.646(104) ^{***}
Serum triglyceride mg/dl)	134 ±79.2 (497)	148 ±71.4 (81)
Serum beta-lipoprotein (mg/dl)	558 ± 162 (311)	641 ± 253 (48) [*]
Serum cholesterol (mg/dl)	212 ±42.0 (621)	233 ±54.1 (105) ^{***}
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	60.3±18.2 (279)	59.1±19.1 (40)
% Ideal body weight	105 ±14.2 (627)	105 ±15.6 (105)
Sex (M : F)	263 : 389	53 : 56
Insulin treated	180/652 ^c	49/109 ^{***}
Sclerosis in retinal vessels	381/577	76/92 ^{**}
Diminished patella tendon reflex	251/634	47/103
Cataract ^d	99/652	30/109 ^{**}
ECG abnormalities	202/645	46/109 [*]
Cerebrovascular attacks ^e	40/652	13/109 [*]

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

^a more than 30 mg/dl.

^b Results given as mean±SD with number of subjects studied given as figures in parentheses.

^c Number of cases with attribute/total number of cases.

^d includes post-operative cases.

^e includes old attacks after diagnosis of diabetes.

の者に比べ明らかに高値を示した。(収縮期血圧, 140 mmHg, 145mmHg, 150mmHg, 155mmHg, 160 mmHg を用いて患者を2群に分け, 網膜症有病率の比較を行ったが, 145mmHg で分けた場合に最も大きな差が得られた。)

B 持続性尿蛋白, 膝蓋腱反射減弱, 白内障と他の因子との関係

持続性尿蛋白の有無により患者を2群に分け, 年齢性別などの各因子を比較したものが Table 6 である。尿蛋白自体かならずしも糖尿病に特異的とは言えないが, この患者群では空腹時血糖, 食後2時間血糖, insulin 治療の有無といった糖尿病の control の示標に有意な差がみられた。また, 腎障害の程度を示す血中尿素窒素や creatinine にも有意な差が得られた。この表より, 尿蛋白はその他, 収縮期血圧, 血中

cholesterol とも関連のあることが予想され, また, 網膜症とは異なり年齢に関しても有意な差が得られた。拡張期血圧については, 2群間に有意な差はみられなかった。

一方, 神経障害の1つの示標である膝蓋腱反射の減弱, 消失のみられる患者について, 同様にして他の因子との関係をまとめたものが Table 7 である。(この分析では, 腱反射の亢進のみられる患者は便宜上正常群へ入れた。) 腱反射減弱を示す患者群で, 有意な差のみられる項目は両血糖値, 糖尿病の罹病期間, insulin 治療の有無のみであり, これらは統計上強い有意性を示したものの, 他の因子についてはまったく差がみられなかった。このことは, 腱反射の減弱, 消失が, 糖尿病の control の良否をかなり純粋に反映していることを示している。

Table 7 Associations between diminished patella tendon reflex and other clinical variables

Variable	Normal ^a	Diminished
Age (years)	61.9±11.8 (450) ^b	61.9±11.5 (303)
Age at onset of diabetes (years)	53.2±11.7 (441)	51.6±11.7 (301)
Duration of diabetes (years)	8.61±5.60 (447)	10.5±6.10 (106) ^{***}
Fasting blood glucose (mg/dl)	157 ±36.7 (456)	171 ±40.5 (305) ^{***}
Post-prandial blood glucose (mg/dl)	215 ±60.7 (453)	234 ±60.0 (305) ^{***}
Systolic blood pressure (mmHg)	140 ±17.6 (453)	139 ±18.1 (306)
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.5±9.97 (453)	81.1±9.72 (306)
Blood urea nitrogen (mg/dl)	16.8±4.73 (425)	17.1±7.14 (296)
Serum creatinine (mg/dl)	0.952±0.226(424)	0.944±0.381(294)
Serum triglyceride (mg/dl)	137 ±79.7 (336)	135 ±77.1 (245)
Serum beta-lipoprotein (mg/dl)	571 ± 168 (211)	569 ± 195 (146)
Serum cholesterol (mg/dl)	214 ±45.5 (439)	218 ±42.9 (291)
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	59.8±18.0 (197)	60.9±19.3 (123)
% Ideal body weight	105 ±13.8 (436)	104 ±15.1 (296)
Sex (M : F)	199 : 257	116 : 191
Insulin treated	113/456 ^c	121/307 ^{***}
Sclerosis in retinal vessels	279/403	180/269
Cataract ^d	67/456	60/307
ECG abnormalities	159/456	90/306
Cerebrovascular attacks ^e	34/456	18/306

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.^a includes hyperactive reflex.^b Results given as mean±SD with number of subjects studied given as figures in parentheses.^c Number of cases with attribute/total number of cases.^d includes post-operative cases.^e includes old attacks after diagnosis of diabetes.

Table 8 Associations between cataract and other clinical variables

Variable	No cataract	with cataract ^a
Age (years)	61.1±12.2 (702) ^b	67.5±9.35 (134) ^{***}
Age at onset of diabetes (years)	52.1±12.3 (688)	55.8±10.4 (132) ^{***}
Duration of diabetes (years)	8.91±5.85 (697)	12.0±5.89 (134) ^{***}
Fasting blood glucose (mg/dl)	159 ±37.5 (710)	172 ±43.9 (136) ^{**}
Post-prandial blood glucose (mg/dl)	217 ±60.7 (707)	240 ±61.6 (136) ^{***}
Systolic blood pressure (mmHg)	140 ±18.2 (707)	141 ±16.6 (136)
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.2±10.1 (707)	80.0±9.28 (136) [*]
Blood urea nitrogen (mg/dl)	16.8±5.94 (607)	18.4±6.43 (129) ^{**}
Serum creatinine (mg/dl)	0.950±0.312(604)	0.983±0.363(129)
Serum triglyceride (mg/dl)	137 ±81.3 (484)	128 ±61.4 (110)
Serum beta-lipoprotein (mg/dl)	569 ± 183 (299)	568 ± 159 (66)
Serum cholesterol (mg/dl)	215 ±44.8 (617)	218 ±43.6 (130)
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	60.0±17.7 (267)	60.6±21.7 (58)
% Ideal body weight	105 ±14.5 (684)	102 ±13.2 (132) ^{**}
Sex (M : F)	316 : 396	35 : 101 ^{***}
Insulin treated	194/712 ^c	60/136 ^{***}
Sclerosis in retinal vessels	379/586	93/103 ^{***}
ECG abnormalities	202/646	52/133
Cerebrovascular attacks ^d	37/711	18/136 ^{***}

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.^a includes post-operative cases.^b Results given as mean±SD with number of subjects studied given as figures in parentheses.^c Number of cases with attribute/total number of cases.^d includes old attacks after diagnosis of diabetes.

Table 9 Results of discriminant analyses relating proteinuria, diminished patella tendon reflex and cataract to six variables

Variable	Proteinuria ^a	Diminished patella tendon reflex	Cataract ^b
Post-prandial blood glucose	21.6***c	9.2**	9.6**
Age	3.9*	0.1	34.3***
Duration of diabetes	0.4	15.1***	6.4*
Systolic blood pressure	20.5***	2.2	0.1
Serum cholesterol	13.2***	4.1*	1.6
Body weight	1.7	0.7	6.7**d
Number of patients	678	679	695
Mahalanobis' D-square	1.02	0.250	0.800

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

^a more than 30 mg/dl.

^b includes post-operative cases.

^c F-value for the coefficient of each variable in the discriminant function.

^d inversely related.

次に、白内障についてまとめたものが Table 8 である。この患者群では昭和57年1月より5月までの間に、糖尿病性白内障をおこしたと思われる症例は1例もなく、ここでの白内障はすべて老人性白内障である。したがって白内障を合併する患者群は、認められない者に比べ非常に高齢である。しかしながら、白内障においても血糖値、罹病期間や insulin 治療の有無に有意な差がみられ、糖尿病が老人性白内障のような加齢に伴う変化を促進する因子の1つになっていることが示唆された。

持続性尿蛋白と腱反射の減弱、白内障の有無について網膜症の場合と同じように、6項目の説明変数を用いて判別分析を行った結果が Table 9 である。この分析では、尿蛋白は血糖および血圧と強い相関を示し、血中 cholesterol ともかなり強い相関がみられた。一方、膝蓋腱反射の減弱は網膜症と類似し、食後2時間血糖および罹病期間とよい相関を示した。白内障については年齢と非常に強い相関が得られ、さらに血糖値、罹病期間ともある程度の相関がみられた。

C Macroangiopathy と他の因子との関係

この患者群で、脳血栓の既往のある者は46名、脳出血の既往のある者は5名、また、くりかえし一過性脳虚血性発作をおこす者は4名みられた。また、心筋梗塞の既往のある者は11名、ECG 上何らかの虚血性変化を予想できる異常のみられる者は254名あった。これらの macroangiopathy を合併する者が、他の者

に比べ臨床上的のような項目に差がみられるかをまとめたものが Table 10 および Table 11 である。これら、macroangiopathy の第1の特徴は、いずれの場合も、血糖値、insulin 治療の有無といった糖尿病の control の示標とはまったく無関係なことである。また、経口糖尿病薬が冠動脈疾患の危険因子であるという報告¹³⁾¹⁴⁾があるが、この患者群での経口糖尿病薬使用例での macroangiopathy の有病率を示したものが Table 12 である。この結果からは経口糖尿病薬使用例で、心電図異常あるいは脳血管障害が特に多いとは言えなかった。Macroangiopathy の第2の特徴は、心電図異常、脳血管障害ともに年齢と強い関係を示すことである。また、収縮期血圧は心電図異常と関連が得られたが、脳血管障害とは比較的弱い関係しかみられなかった。その他、血中の脂質に関しては心電図異常を合併する者で、血中の cholesterol が有意に高く、脳血管障害の既往のある者で HDL-cholesterol が有意に低い、という結果が得られたがその差はわずかであった。また、これらの2つの macroangiopathy は、特に眼底の動脈硬化性変化と強い関連があり、心電図異常のみられる者で86%に、また脳血管障害の既往のある者で93%に、眼底血管に動脈硬化性変化がみられた。

判別分析 (Table 13) でも、これら2つの macroangiopathy は、網膜症とは逆に血糖値とはまったく相関せず年齢と強い関連を示した。心電図異常は、さ

Table 10 Associations between ECG abnormalities and other clinical variables

Variable	No abnormality	with abnormalities
Age (years)	59.9±11.8 (518) ^a	66.4±10.2 (250) ^{***}
Age at onset of diabetes (years)	50.8±11.8 (511)	56.3±10.4 (246) ^{***}
Duration of diabetes (years)	9.07±5.86 (518)	10.1±5.97 (250) [*]
Fasting blood glucose (mg/dl)	162 ±38.8 (523)	162 ±37.6 (254)
Post-prandial blood glucose (mg/dl)	222 ±62.2 (521)	223 ±57.4 (253)
Systolic blood pressure (mmHg)	137 ±18.1 (522)	146 ±15.8 (253) ^{***}
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.4±10.0 (522)	83.2±9.75 (253) [*]
Blood urea nitrogen (mg/dl)	16.5±5.20 (486)	18.0±7.40 (247) ^{**}
Serum creatinine (mg/dl)	0.926±0.254(485)	1.01±0.421(245) ^{**}
Serum triglyceride (mg/dl)	133 ±74.9 (391)	141 ±84.3 (200)
Serum beta-lipoprotein (mg/dl)	562 ± 187 (230)	584 ± 164 (132)
Serum cholesterol (mg/dl)	212 ±44.6 (498)	221 ±44.0 (246) [*]
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	60.5±18.5 (206)	59.5±18.3 (119)
% Ideal body weight	104 ±14.5 (499)	106 ±14.0 (249)
Sex (M : F)	231 : 294	94 : 160
Insulin treated	158/525 ^b	80/254
Sclerosis in retinal vessels	275/460	197/228 ^{***}
Cerebrovascular attacks ^c	27/525	27/254 ^{**}

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

^a Results given as mean±SD with number of subjects studied given as figures in parentheses.

^b Number of cases with attribute/total number of cases.

^c includes old attacks after diagnosis of diabetes.

Table 11 Associations between cerebrovascular attacks (CVA) and other clinical variables

Variable	No CVA	With CVA ^a
Age (years)	61.6±12.0 (780) ^b	69.5±9.69 (55) ^{***}
Age at onset of diabetes (years)	52.4±12.2 (765)	57.4±10.4 (54) ^{**}
Duration of diabetes (years)	9.22±5.85 (776)	12.2±6.88 (54) ^{***}
Fasting blood glucose (mg/dl)	161 ±38.3 (790)	160 ±42.2 (55)
Post-prandial blood glucose (mg/dl)	221 ±60.7 (787)	222 ±66.8 (55)
Systolic blood pressure (mmHg)	139 ±18.1 (787)	147 ±14.6 (55) ^{**}
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.7±10.0 (787)	84.6±8.97 (55) [*]
Blood urea nitrogen (mg/dl)	16.8±5.35 (681)	19.8±11.5 (54)
Serum creatinine (mg/dl)	0.940±0.257(678)	1.16±0.737 (54) [*]
Serum triglyceride (mg/dl)	136 ±79.9 (549)	136 ±51.1 (44)
Serum beta-lipoprotein (mg/dl)	569 ± 184 (335)	569 ± 114 (29)
Serum cholesterol (mg/dl)	216 ±44.1 (693)	209 ± 50.7(53)
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	60.7±18.7 (303)	52.6±11.9 (22) ^{**}
% Ideal body weight	105 ±14.3 (763)	104 ±14.8 (52)
Sex (M : F)	332 : 460	18 : 37
Insulin treated	237/792 ^c	16/55
Sclerosis in retinal vessels	433/646	39/42 ^{***}

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

^a includes old attack after diagnosis. of diabetes.

^b Results given as mean±SD with number of subjects studied given as figures in parentheses.

^c Number of cases with attribute/total number of cases.

Table 12 Prevalence of macroangiopathy in patients treated with insulin, oral hypoglycemics or dietary control only

Mode of therapy	Prevalence of cerebrovascular diseases ^a	Prevalence of ECG abnormalities	Prevalence of myocardial infarction ^a
Insulin	16/253 (6.3%)	80/238 (33.6%)	7/238 (2.9%)
Oral hypoglycemics	27/398 (6.8%)	126/367 (34.3%)	2/367 (0.5%)
Dietary only	12/196 (6.1%)	48/174 (27.6%)	2/174 (1.1%)
Total	55/847 (6.5%)	243/779 (31.2%)	11/779 (1.4%)

^a includes old attacks after diagnosis of diabetes.

Table 13 Results of discriminant analyses relating macroangiopathy to six variables

Variable	ECG abnormalities	Cerebrovascular diseases ^a
Post-prandial blood glucose	0.2 ^b	0.0
Age	21.0***	10.9***
Duration of diabetes	0.0	3.4
Systolic blood pressure	15.2***	0.7
Serum cholesterol	0.6	0.4
Boby weight	0.0	0.0
Number of patients	692	694
Mahalanobis' D-square	0.433	0.568

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

^a includes old attacks after diagnosis of diabetes.

^b F-value for the coefficient of each variable in the discriminant function.

らに血圧とも強い関係を示したが脳血管障害は年齢以外の因子との間に関連性は得られなかった。

D 糖尿病初発症状の有無と他の因子との関係

糖尿病患者が医療機関を初診する場合、特有の初発症状である口渇、多飲、多尿、夜間尿、体重の急激な減少を受診の動機とする例と、検診や他の疾患で受診した際に無症状のまま偶然に糖尿病が発見される例がある。この患者群で、典型的な初発症状を示した症例（上記の症状のうち2つ以上あった者）202名と、まったく自覚症状がなく発見された428名とについて、今までの23項目について差がみられるかどうかをまとめたものが Table 14 である。このうちで明らかな差の認められたものは、血糖値および insulin 治療の有無で、無症状で発見された患者の糖尿病は確かに軽症であると言える。しかしながら、合併症の有無に関しては膝蓋腱反射の減弱にわずかに差のみられるほか、網膜症、尿蛋白、macroangiopathy などにまったく差は認め

られなかった。また、血中脂質、%IBW についても2群の間にほとんど差はみられなかった。

IV 考 察

NIDDM の 848 例について、糖尿病性網膜症、持続性尿蛋白、膝蓋腱反射の減弱、白内障、心電図異常および脳血管障害の既往と、その他の因子との関連性を分析した。このうち、網膜症、持続性尿蛋白、膝蓋腱反射の減弱の3つの合併症については、血糖の control 状況および insulin を使用しているかどうかに関係がみられた (Table 4, 6, 7)。このことは、これらの合併症が糖尿病の重症度や control の良否と強く関連していることを示している。

特に網膜症の有病率について、血糖の control 状況を比較すると、平均空腹時血糖を 140mg/dl 未満、食後2時間血糖を 200~220mg/dl 未満で control されていた患者の有病率は、糖尿病発症後15年の罹病期

Table 14 Associations between presence or absence of diabetic symptoms at diagnosis and other clinical variables

Variable	No symptoms	With symptoms ^a
Age (years)	62.2±11.6 (423) ^b	61.3±11.1 (198)
Age at onset of diabetes (years)	53.6±11.6 (422)	52.0±10.9 (198)
Duration of diabetes (years)	8.62±5.55 (427)	9.41±6.08 (202)
Fasting blood glucose (mg/dl)	159 ±38.3 (427)	169 ±40.0 (201)**
Post-prandial blood glucose (mg/dl)	218 ±62.2 (425)	231 ±58.5 (200)*
Systolic blood pressure (mmHg)	141 ±17.9 (427)	138 ±18.2 (199)*
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.6±9.94 (427)	81.2±10.0 (199)
Blood urea nitrogen (mg/dl)	17.0±6.48 (408)	16.8±5.13 (189)
Serum creatinine (mg/dl)	0.957±0.370(406)	0.951±0.249(190)
Serum triglyceride (mg/dl)	141 ±78.1 (334)	127 ±72.0 (153)
Serum beta-lipoprotein (mg/dl)	584 ± 187 (199)	546 ± 170 (97)
Serum cholesterol (mg/dl)	217 ±42.9 (410)	215 ±46.4 (191)
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	57.4±16.4 (180)	63.6±20.5 (88)*
% Ideal body weight	105 ±14.9 (416)	104 ±13.6 (194)
Sex (M : F)	176 : 252	82 : 120
Insulin treated	100/428 ^c	87/202***
Retinopathy	130/397	78/192
Proteinuria ^d	54/419	28/195
Sclerosis in retinal vessels	258/378	122/180
Diminished patella tendon reflex	149/415	89/198*
Cataract ^e	70/428	41/202
ECG abnormalities	139/424	65/201
Cerebrovascular attacks ^f	26/428	14/202

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

^a includes thirst, polydipsia, polyuria, nocturia and weight loss.

^b Results given as mean±SD with number of subjects studied given as figures in parentheses.

^c Number of cases with attribute/total number of cases.

^d more than 30 mg/dl.

^e includes post-operative cases.

^f includes old attacks after diagnosis of diabetes.

間を経ても約20%前後に留まるのに対して、これ以上の血糖値では明らかに有病率の増加がみられた (Fig. 5, 6)。この結果より、網膜症の発症という点からみて血糖の control 基準の目安を考えると、不十分なながらも空腹時血糖 140mg/dl, 食後2時間血糖 200~220mg/dl 程度が好ましいことを示している。

糖尿病の血糖 control 状況以外で、網膜症との関連性を示した因子に収縮期血圧がある。網膜症を合併する患者では、収縮期血圧は有意に高く (Table 4)、また逆に平均収縮期血圧の高い患者では、網膜症の発症は血圧の低い者に比べ罹病期間とともに増加傾向を示した (Fig. 7)。判別分析の結果でも、収縮期血圧は、

単純性、重症網膜症、毛細血管瘤および点状出血とは有意な相関を示さなかったものの、しみ状出血、硬性白斑との間に統計上有意な関係がみられた (Table 5)。これらの事実は高血圧そのものが網膜症を引き起こすのではなく、一度網膜に糖尿病性変化がおこった時に高血圧が合併していると、さらに激しい所見を呈することを示しており、糖尿病患者では網膜症の進展の予防という意味で血圧の十分な control が必要である。

また、老人性白内障は耐糖能異常を示す者に多いことは知られているが¹⁵⁾、この患者群でも、白内障の有無は血糖値と有意な関連性を示し (Table 8)、血糖の

良好な control は水晶体での代謝障害を是正するものと考えられる。

次に、心電図異常および脳血管障害の既往については、ともに血糖値、insulin の使用の有無とはまったく関連は見出せなかった (Table 10, 11)。従来の報告では確かに糖尿病患者では心筋梗塞、脳血栓などが多くとされており¹⁶⁾⁻¹⁹⁾、今回のこの患者群での調査でも全患者中のおのおの有病率は、1.4%、5.3%と決して少数とは言えないが、これらの macroangiopathy と糖尿病の control の良否との関係については疑問視している報告も多く²⁰⁾⁻²²⁾、糖尿病患者の macroangiopathy の発症に関しては、control の良否のみでなく別な角度よりの分析も必要である²³⁾。今回の調査ではこの点について、血圧、特に収縮期血圧が心電図異常と強い関係を示しており、また脳血管障害ともある程度の関連が見られた。さらに、両者ともに避け得ない因子ではあるが、加齢の影響を強く受けていることが判明した (Table 13)。

一方、KW分類による眼底血管の動脈硬化性変化の有無についても、おのおのの合併症との関連性について分析を行ったが膝蓋腱反射の減弱を除くすべての合併症とよく相関し (Table 4, 6, 8, 10, 11)、臨床糖尿病患者を診察するにあたり、眼底について糖尿病性変化のみを観察するのではなく、動脈硬化性変化も十分に検討してみる必要があることが示された。

最後に、検診や他の疾患の治療中に無症状のまま糖尿病患者が発見される機会がふえてきているが、これらの患者は典型的な口渇、多飲、多尿、夜間尿、体重の急激な減少などの初発症状を示して発症した患者に比べ、その合併症の有病率に差がみられなかった (Table 14)。このことは、糖尿病の早期発見が合併症予防に役立っていないことを示しており、今後この地域での

糖尿病治療を考える上で1つの問題点である。

V ま と め

長野県佐久地方を中心に、NIDDM 848例の糖尿病性慢性合併症とその危険因子について分析を行い、以下の結論を得た。

(1) この患者群の平均年齢は62.1歳、また、糖尿病の平均発症年齢は51.7歳であり、NIDDM のかなりの部分は高齢者で占められていた。

(2) 各合併症の頻度は、網膜症35.8%、持続性尿蛋白14.3%、膝蓋腱反射の減弱・消失40.2%、白内障16.0%、心電図異常32.6%、脳血管障害6.5%であった。

(3) 血糖 control の良否は、網膜症、持続性尿蛋白、膝蓋腱反射の減弱・消失、白内障と関連がみられたが、心電図異常、脳血管障害とは何の関係も得られなかった。

(4) 網膜症の発症頻度よりみて、妥当な血糖 control 基準は、空腹時血糖 140mg/dl、食後2時間血糖 200-220mg/dl であった。

(5) 単変量、多発量解析の両者において収縮期血圧は、網膜症 (多変量解析では、しみ状出血および硬性白斑)、持続性尿蛋白、心電図異常と有意な相関を示し、また年齢は、心電図異常、脳血管障害、白内障と相関を示した。

(6) KW分類による眼底の動脈硬化性変化は、網膜症、持続性尿蛋白、白内障、心電図異常、脳血管障害と強い関連性があり、眼底検査結果は、これらの合併症を予見する上で、重要な所見であると考えられた。

(7) 検診などで無症状で発見される糖尿病患者と、典型的初発症状を呈して発見された患者との間で、各合併症の頻度に統計上有意な差はほとんど見出されなかった。

文 献

- 1) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Complications. In: World Health Organization Technical Report Series 646, pp.37-41, World Health Organization, Geneva, 1980
- 2) Cudworth, A.G., Bodansky, H. J. and West, K.M.: Genetic and metabolic factors in relation to the prevalence and severity of diabetic complications. In: Keen, H. and Jarrett, J. (eds.), Complications of Diabetes, 2nd ed., pp.1-18, Edward Arnold, London, 1982
- 3) L'Esperance Jr., F. A. and James Jr., W. A.: Epidemiology. In: L'Esperance Jr., F. A. and James Jr., W. A. (eds.), Diabetic Retinopathy, pp.20-37, C. V. Mosby Co., St. Louis, 1981
- 4) Jarrett, R. J., Keen, H. and Grabauskas, V.: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes: 1. general description. Diabetes Care, 2: 175-186, 1979
- 5) Keen, H. and Jarrett, R. J.: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes: 2. Macrovascular disease prevalence, Diabetes Care, 2: 187-195, 1979

- 6) Jarrett, R. J. and Keen, H. : The WHO multinational study of vascular disease in Diabetes : 3. Microvascular disease. *Diabetes Care*, 2 : 196-201, 1979
- 7) West, K.M., Ahuja, M.M.S., Bennett, P.H., Grab, B., Grabauskas, V., Mateo-de-Acosta, O., Fuller, J.H., Jarrett, R. J., Ken, H., Kosaka, K., Krolewski, A.S., Miki, E., Schliack, V. and Teuscher, A. : Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3,583 diabetic patients : a multinational study. *Diabetologia*, 22 : 412-420, 1982
- 8) West, K.M., Ahuja, M.M.S., Bennett, P.H., Czyzyk, A. Mateo-de-Acosta, O., Fuller, J.H., Grab, B., Grabauskas, V., Jarrett, R. J., Kosaka, K., Keen, H., Krolewski, A.S., Miki, E., Schliack, V., Teuscher, A. Watkins, P. J. and Stober, J.A. : The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care*, 6 : 361-369, 1983
- 9) 葛谷信貞 : 糖尿病負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告. *糖尿病*, 13 : 1-8, 1970
- 10) 小坂樹徳 : 糖尿病の診断に関する委員会報告. *糖尿病*, 25 : 859-866, 1982
- 11) Scott, G.L. : Ocular complications of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 37 : 705-713, 1953
- 12) Keith, N.H., Wagener, H.P. and Barker, N.W. : Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*, 197 : 332-343, 1939
- 13) University Group Diabetes Program : A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. mortality results. *Diabetes*, 19 (Suppl 2) : 785-830, 1970
- 13) University Group Diabetes Program : A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. supplementary report on non-fatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes*, 25 : 1129-1153, 1976
- 15) Karasik, A., Modan, M., Halkin, H., Treister, G., Fuchs, Z. and Lusky, A. : Senile cataract and glucose intolerance : the Israel study of glucose intolerance obesity and hypertension (the Israel GOH study). *Diabetes Care*, 7 : 52-56, 1984
- 16) Garcia, M. J., McNamara, P.M., Gordon, T. and Kannell, W.B. : Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes*, 23 : 105-111, 1974
- 17) Palumbo, P. J., Elveback, L.R., Chu, Chu-Pin, Connolly, D.C. and Kurland, L. T. : Diabetes mellitus : incidence, prevalence, survivorship, and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945-1970. *Diabetes*, 25 : 566-573, 1976
- 18) Asplund, K., Haegg, E., Helmers, C., Lithner, F., Strand, T. and Wester, P.O. : The natural history of stroke in diabetic patients. *Acta Med Scand*, 207 : 417-424, 1980
- 19) Roehmholdt, M.E., Palumbo, P. J., Whisnant, J.P. and Elveback, L.R. : Transient ischemic attack and Stroke in a community-based diabetic cohort. *Mayo Clin Proc*, 58 : 56-58, 1983
- 20) Ingelfinger, J.A., Bennett, P.H., Liebow, I.M. and Miller, M. : Coronary heart disease in the Pima Indians : electrocardiographic findings and postmortem evidence of myocardial infarction in a Population with a high prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes*, 25 : 561-565, 1976
- 21) Ducimetiere, P., Eschwege, E., Papoz, L., Richard, J.L. Claude, J.R. and Rosselin, G. : Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia*, 19 : 205-210, 1980
- 22) Jarrett, R. J. : Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease-chicken, egg or neither? *Diabetologia*, 26 : 99-102, 1984
- 23) Stout, R.W. : Diabetes and Atherosclerosis-the role of insulin. *Diabetologia*, 16 : 141-150, 1979

(60. 1. 22 受稿)