糖尿病性網膜症の増悪因子の検討

―― 過去5年間の臨床データより ――

新潟大学医学部第一内科学教室（主任：柴田　昭教授）

中　川　　理

Examination of Exacerbating Factors in Diabetic Retinopathy

Osamu NAKAGAWA

1st Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)

To examine exacerbating factors in diabetic retinopathy, we retrospectively evaluated clinical findings on long-term follow up of 183 patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) (93 males, 90 females). Ⅰ) Diabetic retinopathy was classified as no retinopathy, simple, preproliferative and proliferative retinopathy. The patients were divided into 3 groups: an exacerbated group with at least 1 stage of progression, a stable group without progression, and an improved group with at least 1 stage of improvement over the past 5 years. The mean value of hemoglobin A1c (HbA1c) and mean blood pressure during the past 5 years were examined among 3 groups. Ⅱ) 45 patients with simple retinopathy (22 males, 23 females) were divided into 2 groups, an exacerbated group or a stable/improved group, and were studied as described in Ⅰ). Ⅲ) 23 patients (8 males, 15 females) with NIDDM in whom the onset of simple retinopathy could be specified, were divided into 2 groups, Group S with simple retinopathy without progression or Group P with progression from simple retinopathy to either preproliferative or proliferative retinopathy. The following items were retrospectively compared: 1. duration of simple retinopathy (prior to study), 2. HbA1c, 3. systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean blood pressure (MBP), and 4. serum total cholesterol (TC). The results are as follows:

Ⅰ There were 23 patients in the improvement group, 106 patients in the no change group, and 54 patients in the exacerbation group. In both the improvement group and

Reprint requests to: Osamu NAKAGAWA,
Department of 1st Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科学教室
中川　理

the no change group, levels of HbA1c and mean blood pressure were significantly lower than those in the exacerbation group ($p<0.001$).

II There were 24 patients in the improvement/no change group, and 21 patients in the exacerbation group. In the improvement/no change group, levels of HbA1c and mean blood pressure were significantly lower than those in the exacerbation group ($p<0.01$, $p<0.001$).

III There were significant differences in the duration of simple retinopathy, the HbA1c value and the TC concentration between Group S and P. There was no significant difference in other items. In conclusion, degree of HbA1c level was considered to be an important exacerbating factor in diabetic retinopathy. Furthermore, involvement of hypertension before the onset of retinopathy is suggested, although we cannot over look the possibility that levels of blood pressure was due to diabetic nephropathy. In addition to control of blood glucose and serum hypercholestelonemia, early treatment for hypertension may be important to prevent progression of retinopathy.

Key words: NIDDM, Diabetic retinopathy, HbA1c
増悪因子，高血圧，罹病期間，血清コレステロール

はじめに

糖尿病は，高血糖とさまざまな合併症を特徴とする慢性疾患である．なかでも，糖尿病性網膜症（以後単に網膜症）は，本邦では昭和63年に失明原因の第1位となっており，その発症も糖尿病患者の増加とともに確実に増加しつつあり，合併症の発症，進展を予防し，より高いQuality of life を維持すると言う糖尿病治療の目標達成にとって重要な問題となっている．現段階で網膜症による失明予防は100％完全に防止することは不可能だが，網膜症の経過を初期から管理できれば失明予防は高率に可能となる．近年，インスリン依存型糖尿病（以後 IDDM）を対象とした，DCCT（Diabetes Control and Complications Trial)[1] やインスリン非依存型糖尿病（以後 NIDDM）を対象とした Kumamoto Study[2] が発表され，どちらにおいても，強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールが，細小血管合併症の発症，進展を阻止しうることが明らかになった．このように血糖コントロールが網膜症の発症，進展に重要な役割を果たしていることは広く認められてきているが，網膜症の発展，進展に血糖以外に罹病期間，血圧，タバコ，脂質などの臨床的因子の関与も報告されている．そこで，今回当科における5年間の臨床データを基に，網膜症の増悪因子の検討を行った．

対象と方法

当院外来通院中の NIDDM 患者で過去5年間（1991年～1995年）に，眼科外来にて経過を追えた183名を対象として検討した．方法として

I．過去5年間に，網膜症なし，単純型網膜症，前増殖型網膜症，増殖型網膜症の病期分類が1段階でも進行した群を増悪群，病期が進行しなかった群を不変群，病期が1段階でも改善した群を改善群，と3群に分けて過去5年間の HbA1c，平均血圧を検討した．HbA1c，平均血圧ともに観察期間中の平均値を使用した．

II．5年前に単純型網膜症であった症例45名を増悪群と不変もしくは改善群との2群間に分けてIと同様の検討をした．

III．当科外来における NIDDM 患者で定期的眼底検査により，単純型網膜症の出現時期を特定できた患者23名（男性8名，女性15名 I，IIと重複している患者を含む）で単純型網膜症のまま検討時も経過しているS群15名（男性7名，女性8名）と前増殖型以上に進行したP群8名（男性1名，女性7名）に分け以下の項目について retrospective に比較，検討した．1．単純型網膜症としての罹病期間（検討時まで） 2．HbA1c 3．収縮期血圧（S-BP）拡張期血圧（D-BP）平均血圧（M-BP）4．血清コレステロール（TC）中性脂肪（TG）HDL コレステロール（HDL）の4項目．網膜症の病期分類

は1989年の新福田分類にしたがって分類した．

結　　果

Ⅰ．**表 1** に全症例の5年間の網膜症の変化を示す．改善群23名（男13名，女10名，平均年齢60.0±12.6歳），不変群106名（男59名，女47名，平均年齢61.7±11.8歳），増悪群54名（男21名，女33名，平均年齢60.8±11.1歳）（**表 2**）で HbA1c は各々，改善群6.84±1.34％，不変群6.98±1.28％，増悪群8.44±1.14％で増悪群に対して改善群，不変群とも有意に低かった．（$p<0.001$）

表 1　全症例183名の網膜症の動向

検討開始時の網膜症	5年後の網膜症	人数
網膜症なし	網膜症なし	60
	単純型	20
	前増殖型	2
単純型網膜症	網膜症なし	11
	単純型	14
	前増殖型	3
	増殖型	17
前増殖型網膜症	単純型	7
	前増殖型	6
	増殖型	12
増殖型網膜症	単純型	0
	前増殖型	5
	増殖型	26
計		183

検討Ⅰの当院眼科にて経過を追えた全症例183名の検討開始時から5年後の網膜症の推移を示す．

また，改善群と不変群との間に有意差は認められなかった．（**Fig. 1**）平均血圧は各々，改善群 93.3±5.2 mmHg，不変群 95.4±7.5 mmHg，増悪群 101.0±5.4 mmHg で増悪群に対して改善群，不変群ともに有意に低く（$p<0.001$），且つ不変群に対しても改善群は有意に低かった（$p<0.1$）（**Fig. 2**）．

又，各群における腎症の頻度は

改善群（Normo 47.8％，Micro 43.5％，Macro 8.7％）

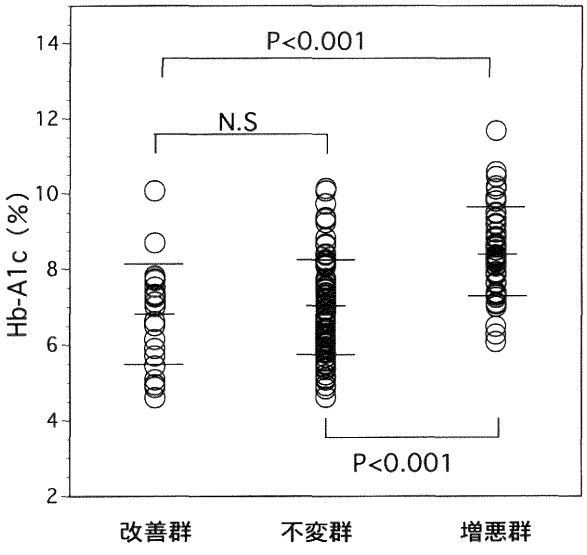


Fig. 1　検討Ⅰにおける各群の HbA1c

横軸に各群を示し，縦軸に HbA1c（％）を示す．尚，図中に平均値，標準偏差を各々示した．増悪群に対して改善群，不変群とも有意に低く（$p<0.001$），改善群と不変群との間には有意差は認めなかった．

表 2　過去5年間，経過を追えた症例183名

	人数	M/F	年齢（y）	HbA1c（％）	平均血圧（mmHg）	糖尿病性腎症の頻度（％）
改善群	23	13/10	60.0±12.6	6.84±1.34	93.3±5.2	Normoalbminuria 47.8 Microalbminuria 43.5 Macroalbminuria 8.7
不変群	106	59/47	61.7±11.8	6.98±1.28	95.4±7.5	Normoalbminuria 61.3 Microalbminuria 29.2 Macroalbminuria 9.5
増悪群	54	21/33	60.8±11.1	8.44±1.14	101.0±5.4	Normoalbminuria 22.5 Microalbminuria 55.0 Macroalbminuria 22.5

検討Ⅰで HbA1c は，増悪群に対して改善群，不変群とも有意に低く（$p<0.001$），改善群と不変群との間には有意差は認めなかった．平均血圧は，増悪群に対して改善群，不変群とも有意に低く（$p<0.001$），且つ不変群に対しても改善群は有意に低かった．（$p<0.1$）

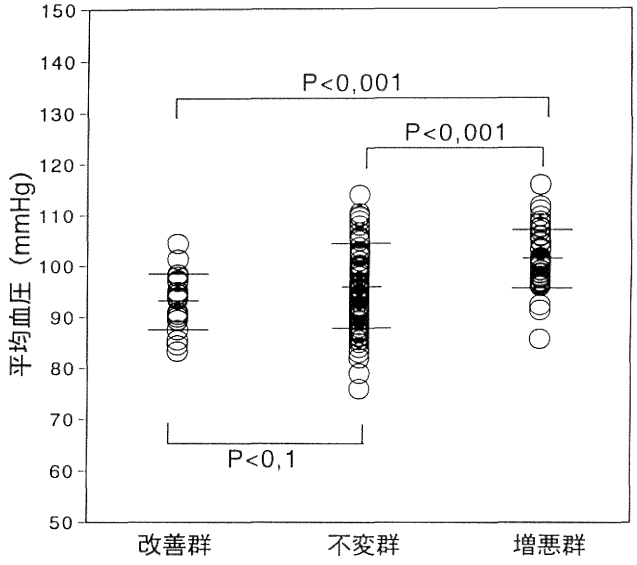


Fig. 2　検討Ⅰにおける各群の平均血圧

横軸に各群を示し，縦軸に平均血圧（mmHg）を示す．尚，図中に平均値，標準偏差を各々示した．増悪群に対して改善群，不変群とも有意に低く（$p<0.001$），且つ不変群に対しても改善群は有意に低かった．（$p<0.1$）

表 3　検討開始時に単純型網膜症であった症例45名

	人数	M/F	年齢（y）	HbA1c（%）	平均血圧（mmHg）	糖尿病性腎症の頻度（%）
改善・不変群	24	13/21	61.0±12.7	7.27±1.55	94.7±7.2	Normoalbminuria 50.0 Microalbminuria 50.0 Macroalbminuria 0
増悪群	21	7/14	62.0±11.5	8.46±1.11	101.8±5.1	Normoalbminuria 23.8 Microalbminuria 52.4 Macroalbminuria 23.8

検討Ⅱで増悪群に対して改善・不変群は HbA1c（$p<0.01$），平均血圧（$p<0.001$）とも有意に低かった．また，検討開始時に単純型網膜症で，改善・不変群の中には Macroalbminuria の症例はいなかった．

不変群（Normo 61.3%，Micro 29.2%，Macro 9.5%）増悪群（Normo 22.5%，Micro 55.0%，Macro 22.5%）であった．

Ⅱ．改善，不変群24名（男13名，女21名，平均年齢61.0±12.7歳），増悪群21名（男7名，女14名，平均年齢62.0±11.5歳）（**表 3**）で，HbA1c は各々，改善，不変群 7.27±1.55%，増悪群 8.46±1.11%で増悪群に対して改善，不変群は有意に低かった．（$p<0.01$）（**Fig. 3-a**）平均血圧は各々，改善，不変群 94.7±7.2 mmHg，増悪群 101.8±5.1 mmHg で増悪群に対して改善，不変群は有意に低かった．（$p<0.001$）（**Fig. 3-b**）

Ⅲ．単純型のままとどまったS群と進行したP群における各種臨床データは**表 4** のごとくであり，S群は，HbA1c（$p<0.05$），TC（$p<0.05$）においてP群と比し有意に低く．単純型網膜症の罹病期間（$p<0.005$）でS群は，P群と比し有意に長かった．しかし SBP，DBP，MBP，TG，HDL に関しては両者に有意差を認めなかった．（**表 4**）（**Fig. 4-a, b, c, d**）

また，有意差を認めた単純型網膜症の期間，HbA1c，TC の項目に関して全症例の散布図を示す．（**Fig. 5-a,**

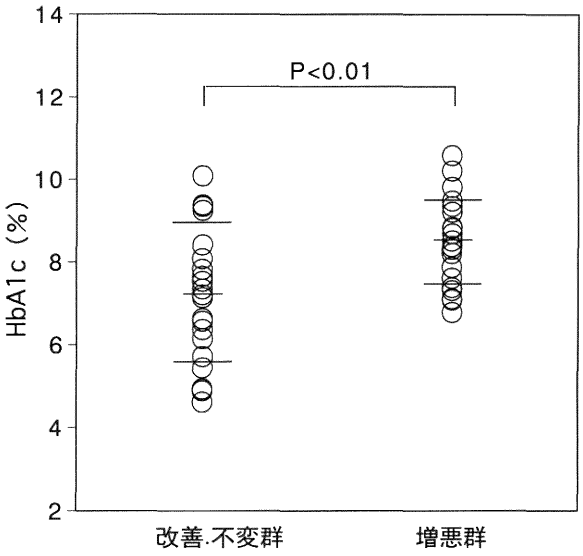


Fig. 3-a　検討Ⅱにおける各群の HbA1c
横軸に各群を示し，縦軸に HbA1c（%）を示す．尚，図中に平均値，標準偏差を各々示した．増悪群に対して改善，不変群は有意に低かった．（$p<0.01$）

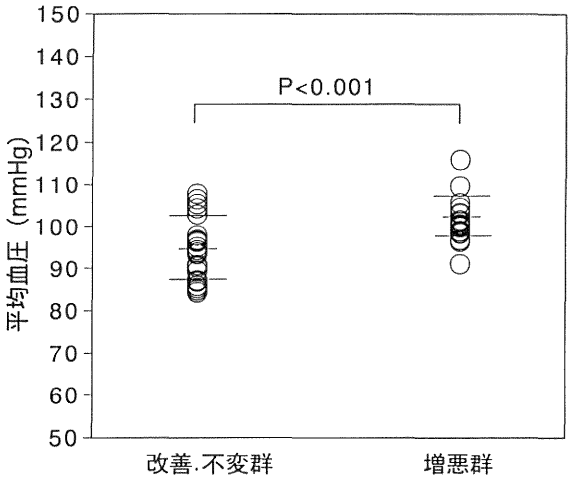


Fig. 3-b　検討Ⅱにおける各群の平均血圧
横軸に各群を示し，縦軸に平均血圧（mmHg）を示す．尚，図中に平均値，標準偏差を各々示した．増悪群に対して改善，不変群は有意に低かった．（$p<0.001$）

表 4　単純型網膜症の出現時期を特定できた症例23名

	人数	M/F	年齢（y）	罹病期間（M）	HbA1c（%）	S-BP (mmHg)	D-BP (mmHg)	M-BP (mmHg)	T-cho (mg/dl)
S群	15	7/8	53.9±5.5	79.9±24.9	7.5±1.6	131.3±11.0	78.8±6.3	96.3±7.3	200.9±48.1
P群	8	1/7	55.6±7.9	51.8±20.8	8.6±1.0	132.9±15.6	75.3±8.9	94.3±10.8	247.4±41.5

検討ⅢでS群は罹病期間（$p<0.005$），HbA1c（$p<0.05$），TC（$p<0.05$）においてP群と比し有意に低かった．しかし SBP，DBP，MBP，TG，HDL に関しては両者に有意差を認めなかった．

b, c) Fig. 5-a に示すごとく HbA1c 6.8%に維持できた症例の中には進行した症例がみられなかった．血清コレステロールとの関係では **Fig. 5-b** に示すごとく TC が 190 mg/dl 以下の症例の中に網膜症の悪化した症例はなかった．**Fig. 5-c** には HbA1c と TC の散布図を示す．両者は $R=0.72$ で強い相関を認め，両者に因果関係のあることが示唆された．

考　　察

網膜症の進展の増悪因子として臨床上最も問題となるのは，罹病期間[3)-7)]と血糖コントロール[8)-12)]であることが多くの研究者によって報告されている．DCCTの検討は対象が IDDM であり，発症時期が明確であり，一次予防群（細小血管合併症の発症を予防し得るか）と二次介入群（細小血管合併症の進展を阻止し得るか）にわけ各群ごとに無作為に現行のインスリン療法群と強化インスリン療法群にわけ血糖コントロール，合併症の累積悪化率を調査したもので，強化インスリン療法群では，現行のインスリン療法群より良好な血糖コントロールを維持でき，強化インスリン療法群で，網膜症なしの症例が網膜症を発症する危険率が強化療法によって76%引き下げられ，軽度の網膜症が存在した症例の網膜症進展の危険率は54%引き下げられた．本邦では IDDM 症例は少なく，発症時期の不明瞭の NIDDM 症例の検討に頼らざるを得ない．そこで，Kumamoto Study では NIDDM 症例で DCCT と同様の調査を行い，強化インスリン療法群が，血糖コントロールと網膜症の累積危険率において，有意に低値を示したことを報告している．今

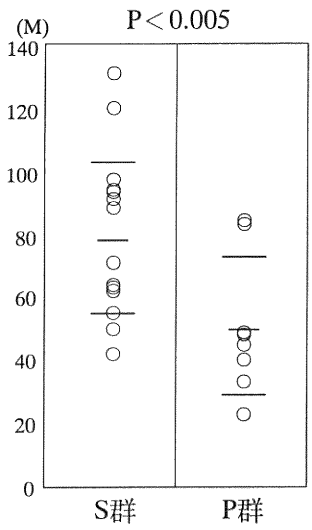


Fig. 4-a　罹病期間と単純型網膜症との関係

横軸に各群を示し，縦軸に罹病期間（M）を示す．尚，図中に平均値，標準偏差を各々示した．単純型網膜症の罹病期間（p＜0.005）でS群は，P群に比し有意に長く，単純型網膜症の罹病期間が長ければより進展しにくい可能性が示唆される．

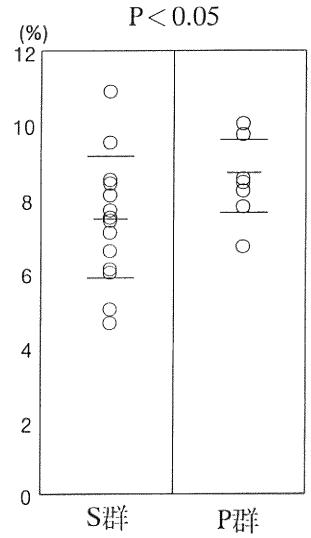


Fig. 4-b　HbA1c と単純型網膜症との関係

横軸に各群を示し，縦軸に HbA1c（%）を示す．尚，図中に平均値，標準偏差を各々示した．尚，当検討で使用した HbA1c の正常値は 5.4 %以下である．S群は，P群に比し有意に低かった．(p<0.05)

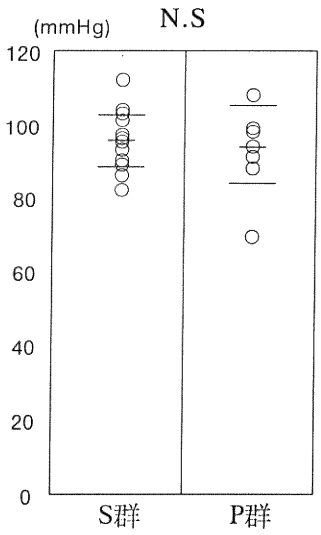


Fig 4-c　平均血圧と単純型網膜症との関係

横軸に各群を示し，縦軸に平均血圧（mmHg）を示す．尚，図中に平均値，標準偏差を各々示した．S群，P群の間に有意差は認められなかった．

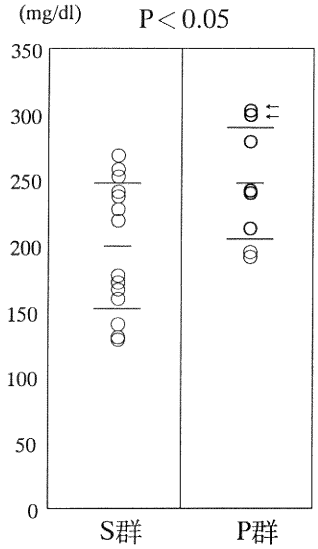


Fig. 4-d　血清コレステロールと単純型網膜症との関係

横軸に各群を示し，縦軸に血清コレステロール（mg/dl）を示す．尚，図中に平均値，標準偏差を各々示した．S群は，P群に比し有意に低かった．(p＜0.05) 尚，図中に矢印で示した2例は血清コレステロールが 300 mg/dl 以上であったが，ネフローゼ症候群は呈していなかった．

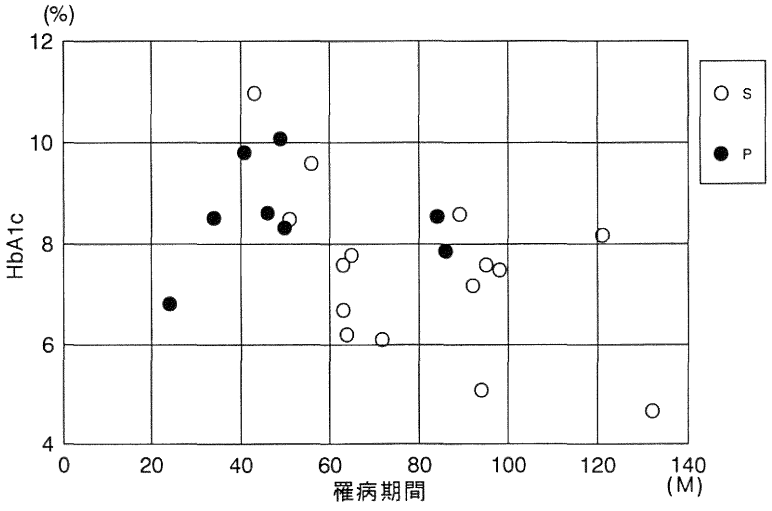


Fig. 5-a　罹病期間と HbA1c との散布図

横軸に単純型網膜症の罹病期間（M）を示し，縦軸に HbA1c（%）を示す．○はS群，●はP群の症例を示す．HbA1c 6.8%で増殖型網膜症への増悪が1例認められたが，この症例は糖尿病としての罹病期間が非常に長く，単純型網膜症としての罹病期間が極めて短く，血糖コントロールも良好である点を考慮すると非常に稀な例と考えられる．この症例を除くと HbA1c 7.8%以下の血糖コントロールで前増殖型網膜症以降に増悪した例は認められなかった．

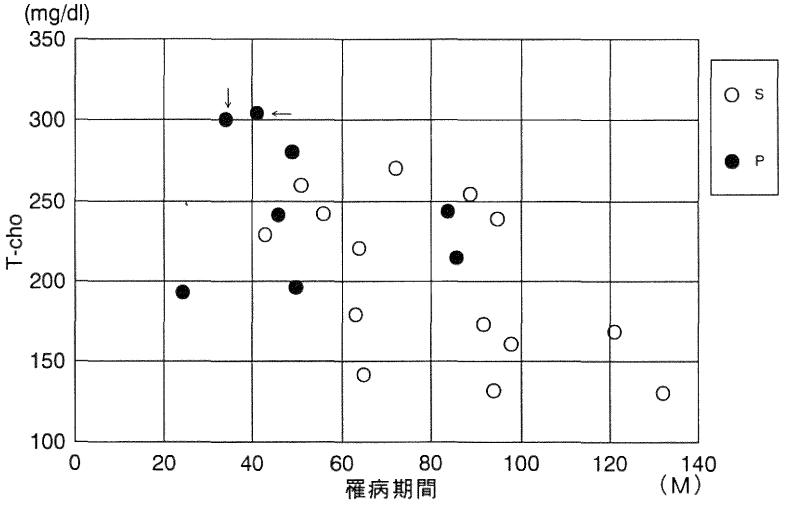


Fig. 5-b　罹病期間と血清コレステロール値の散布図

横軸に単純型網膜症の罹病期間（M）を示し，縦軸に血清コレステロール（mg/dl）を示す．○はS群，●はP群の症例を示す．図中に矢印で示した2例は血清コレステロールが 300 mg/dl 以上であったが，ネフローゼ症候群は呈していなかった．罹病期間が短く増悪している症例は血清コレステロールが高値であり，血清コレステロールが 190 mg/dl 以下にコントロールされている症例は長期間，単純型網膜症を維持可能である，ということが推測される．

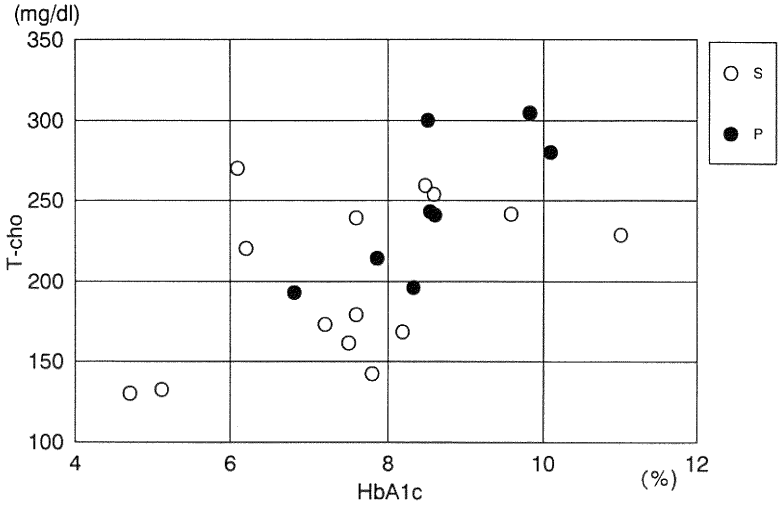


Fig. 5-c　HbA1c と血清コレステロール値の散布図
横軸に HbA1c（%）を示す．縦軸に血清コレステロール（mg/dl）を示す．○はS群，●はP群の症例を示す．両者は R=0.72 と強い相関を認め，両者に因果関係のあることが示唆された．

回は，Ⅰ，Ⅱで長期にわたる網膜症の発症，進展因子を検討し，Ⅲでは単純型網膜症の出現時期を特定でき得る症例に限って増悪因子の検討を行った．

今回の結果からは，**Fig. 4-a** より 1）単純型網膜症のまま約90カ月を経過した症例は，前増殖型網膜症以降に進展しにくい，2）前増殖型網膜症以降に進展する症例は比較的早期に進展するのではないか，と推測できる．しかし，結果のように罹病期間の影響が増悪因子として大きいことは間違いないが，同程度の罹病期間の症例であっても血糖コントロールの違いによって合併症の程度が，変動していることを考えると，臨床上の問題点としては，血糖コントロールの重要性のほうが，はるかに大きい．

DCCT における強化インスリン療法群，Kumamoto Study のインスリン頻回注射療法群の両検討における，HbA1c の努力目標はそれぞれ 6.05％，7.0％と，かなり厳格なもので，Kumamoto Study の結果から Glycemic control threshold，すなわち合併症の発症，進展阻止のための血糖コントロール基準は HbA1c 6.5％以下と非常に厳しい条件であった．今回，Ⅰ，Ⅱの検討からは HbA1c 6.8％～7.5％，Ⅲの検討では，1例が HbA1c 6.8％で増殖型網膜症への増悪が認められたが，この症例は糖尿病としての罹病期間が非常に長く，単純型網膜症としての罹病期間が極めて短く，血糖コントロールも良好である点を考慮すると非常に稀な例と考えられる．この症例を除くと HbA1c 7.8％以下の血糖コントロールで前増殖型網膜症以降に増悪した例は認められず，DCCT，Kumamoto Study の結果よりは，緩やかなものであった．しかし，特殊例と考えられる症例も含めて網膜症の進展防止を考えると，HbA1c を 6.8％以下にコントロールする事が重要であると示唆されるとともに，血糖コントロールが最も重要な増悪因子であることが再認識できる．しかし，問題点として，1）血糖コントロールの目標値と，どの程度の合併症にまで有効なのか，すなわち Point of no return[13] はどの時点なのか，また，その検証方法が困難なこと．2）インスリン治療による弊害はないのか等が考えられる．1）に関しては今後の検討と，多施設における Prospective Study が必要である．

2）に関して大きなものは，低血糖[14] と急速な血糖コントロール治療に伴う網膜症の増悪[15] であろう．この問題にあたっては，注意が必要で，低血糖を危惧することによって，血糖コントロール不良状態が続き，最終的に網膜症が増悪することである．DCCT ならびに，その他の研究報告でも認められるように，インスリン強化療法の初期には網膜症の1次的な悪化がみられたが，それは一過性で3年程度の長期的にみると，インスリン強化療法による増悪は認められない．当検討においても，

数例入院中にインスリン強化療法を施行した例はあるが，急速な血糖コントロール治療に伴う網膜症の増悪例は認められなかった．

血圧と網膜症発症，増悪の関係については多くの報告[16)-18)]があり，当検討においても，Ⅰ，Ⅱの検討では発症，増悪因子として血圧が関与しているという結果であったが，否定的な意見[19)]もある．当検討においては，網膜症の増悪因子に焦点をしぼったⅢの検討では有意差を認めなかった．Ⅰの検討での腎症の頻度をみると，増悪群には Macroalbuminuria の例が 22.5％を占め，血圧の関与は見かけ上，腎症の結果である可能性[20)]も否定はできないが，網膜症が認められない時期からの高血圧の関与も示唆される．

高脂血症に関しては，糖尿病患者の大血管合併症の危険因子であることは，いうまでもない．細小血管合併症にも関与することはすでに多くの報告[21)-23)]があるが，当検討Ⅲにおいても，**Fig. 4-d** に示すように，TC 高値の症例で網膜症が増悪していた．なお，TC 300 mg/dl 以上の2例（**Fig. 4-d**, **Fig. 5-b** で矢印で示す）に関しては，ネフローゼ症候群は呈していなかった．**Fig. 5-b** に示すように，1）罹病期間が短く増悪している症例は TC が高値である，2）TC が 190 mg/dl 以下にコントロールされている症例は長期間，単純型網膜症を維持可能である，ということが推測された．ただし，**Fig. 5-c** に示すように，HbA1c と TC の間に正の相関が認められることから，TC 高値が血糖コントロール不良による結果である可能性がある．高脂血症の網膜症の増悪への関与については，症例を集積し HbA1c を対応させた改善群，増悪群において検討する必要があるかもしれない．まとめとして，糖尿病性網膜症の増悪因子としては，血糖コントロール，罹病期間，血圧，血清コレステロールが考えられ，より早期の治療が進展防止に重要であることが，確認できた．

謝　辞

この稿を終えるにあたり，本研究に御指導と御校閲を賜りました柴田昭教授に深謝いたします．また終始激励いただいた伊藤正毅先生（現秋田大学医学部老年科教授）はじめ内分泌，代謝班の諸先生に謝辞を述べます．

参　考　文　献

1) **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., **14**: 977～986, 1993.

2) **大久保康生，岸川秀樹，浦　幸子，宮村信博，宮田高雄，榊田典治，矢野智彦，竹田晴生，七里元亮**: 厳格な血糖制御による網膜症の Primary prevention, secondary intervention—5年間の prospective study より．糖尿病合併症，**7**: 62～69，1994.

3) **Nelson, R.G., Wolfe, J.A., Horton, M.B., Pettit, D.J., Bennett, P.H. and Knowler, W.C.**: Proliferative retinopathy in NIDDM-Incidence and risk factors in Pima Indians. Diabetes, **38**: 435～40, 1989.

4) **Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E. and Linton, K.L.**: The Beaver Dam Eye Stydy: Retinopqthy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. Ophthalmology, **99**: 58～62, 1992.

5) **Lee, E.T., Lee, V.S., Lu, M. and Russell, D.**: Development of proliferative retinopathy in NIDDM-A follow-up study of American Indians in Oklahoma. Diabetes, **41**: 359～67, 1992.

6) **Agardh, E., Agardh, C.D., Koul, S. and Torffvit, O.**: A four-year follow-up study on the incidence of diabetic retinopathy in older onset diabetes mellitus. Diabetic Med., **11**: 273～278, 1994.

7) **Philip, R.**: Risk factors for the development of diabetic complications. J. Diab. Comp., **8**: 195～200, 1994.

8) **Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D. and DeMets, D.L.**: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic-retinopathy. JAMA, **260**: 2864～2871, 1988.

9) **Teuscher, A., Schnell, H. and Wilson, P.W.F.**: Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. Diabetes Care, **11**: 246～251, 1988.

10) **Chase, H.P., Jackson, W.E., Hoops, S.L., Cockerham, R.S., Archer, P.G. and O'Brien, D.**: Glucose control and the renal and retinal complications of Insulin-dependent diabetes. JAMA, **261**: 1155～1160, 1989.

11) **Liu, Q.Z., Pettitt, D.J., Hanson, R.L., Charles, M.A., Klein, R., Bennett, P.H. and Knowler, W.C.**: Glycated haemoglobin, plasma glucose and diabetic retinopathy: Cross-sectional and prospective analyses. Diabetologia, **36**: 428～432, 1993.

12) **Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Miyata, T., Ohtani, T., Araki, E., Sakakida, M., Yano, T. and Shichiri, M.**: Moptimal glycemic control for diabetic patients with advanced retinopathy. In Current Status of Diabetes Mellitus in East Asia (edited by Mimura G, Quian R.L and Murakami K): Elsevier Science B.V., Amsterdam: 289～292, 1994.

13) **河盛隆造**: 長期糖管理と糖尿病細小血管合併症. 内科, **64**: 9, 1989.

14) **Tasman, W.**: Wdiabetic vitreous hemorrhage and its relationship to hypoglycemia. Mod. Probl. Ophthal, **20**: 413～414, 1979.

15) **Jorgensen, D.K., Hansen, B.O., Hanssen, K.F., Sandvik, L. and Aagenaes, O.**: Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br. Med. J, **290**: 811～815, 1985.

16) **Gall, M.A., Rossing, P., Skott, P., Damsbo, P., Vaag, A., Dejgaard, A., Lauritzen, M., Lauritzen, E., Hougaard, P., Beck, K. and Hougaard, P.**: Prevalence of micro-and macro-albuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia, **34**: 655～661, 1991.

17) **Cignarelli, M., De, Cicco, M.L., Damao, A., Paternostro, A., Pagliarini, S., Santoro, S., Cardia, L., De, Pergola, G. and Giorgino, R.**: High systolic blood pressure increases prevalence and severity of retinopathy in NIDDM patients. Diabetes care, **15**: 1002～1008, 1992.

18) **John, M.L., Lois, J.P., Ilya, A., Wendy, B., Charles, M.P. and Barry, W.**: The Santa Barbara county diabetic retinopathy screening feasibility study: significance of diabetes duration and systolic blood pressure. J. Diab. Comp., **8**: 51～54, 1994.

19) **Ballard, D.J., Melton, L.J., Dwyer, M.S., Trautmann, J.C., Chu, C.P., O'Fallon, W.M. and Palum, P.J.**: Risk factors for diabetic retinopathy: A population-based study in Rochester, Minnesota. Diabetes Care, **9**: 334～342, 1986.

20) **Dornan, T.L., Mann, J.L. and Turner, R.C.**: Factors protective against retinopathy in insulin-dependent diabetics free of retinopathy for 30 years. Brit. Med. J., **285**: 1073～1077, 1982.

21) **Dullaart, R.P.F., Groener, J.E.M., Dikkeschei, L.D., Erkelens, D.W. and Doorenbos, H.**: Increased cholesterylester transfer activity in complicated Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus-its relationship with serum lipids. Diabetologia, **32**: 14～19, 1989.

22) **Klein, B.E., Moss, S.E., Klein, R. and Surawicz, T.S.**: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. Ophthalmology, **98**: 1261～1265, 1991.

23) **Lee, E.T., Lee, V.S., Lu, M. and Russell, D.**: Ddevelopment of proliferative retinopathy in NIDDM. Diabetes, **41**: 359～67, 1992.

(平成8年2月8日受付)