様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月　 １ 日現在

機関番号：３２６５１
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2011～2014
課題番号：２３６５９３６０

研究課題名（和文）高齢者の境界型糖尿病における網膜病変に関する地域調査研究

研究課題名（英文）A regional study of retinal lesions among the elderly with borderline diabetes

研究代表者
佐野　浩斎（SANO, HIRONARI）

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：２０４０８４０４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　1,600,000円

研究成果の概要（和文）：40歳以上1752名から境界型糖尿病の可能性が高い65歳以上622名を抽出した。網膜病変は95症例に認めた。網膜上膜17例、高血圧性眼底もしくは高血圧性網膜症13例、網膜出血13例、網膜萎縮13例と多く認められた。65歳以上の網膜病変は15.3%に認め、40－64歳の網膜病変は7.7%に認められたことに比べると有意に（P＜0.01）多かった。網膜病変に影響を及ぼした背景因子の検討では、40－64歳の網膜病変には収縮期血圧が関連し、65歳以上の高齢者の網膜病変には収縮期血圧とBMIが関連している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Out of 1,752 subjects aged 40 and over, we selected 622 subjects aged 65 and over, who had a high possibility of having borderline diabetes. Retinal lesion was observed in 95 cases. The number of 17 cases of epiretinal membrane lesion was the largest, followed by 13 cases of fundus hypertonicus or hypertensive retinopathy, 13 cases of retinal bleeding, and 13 cases of retinal atrophy. Retinal lesion was observed in 15.3% of those aged 65 and over, and this rate was significantly higher (P<0.01) when compared to the rate of 7.7% among those aged 40-64. In our study of background factors affecting retinal lesion, it was suggested that the disease among those aged 40-64 might be related to systolic blood pressure whereas retinal lesion among the elderly aged 65 and over might be related to systolic blood pressure and body mass index.

研究分野：医歯薬学

キーワード：網膜病変　境界型糖尿病　高齢者　地域調査　疫学

１．研究開始当初の背景

高齢者においても、糖尿病に至った症例での網膜病変や網膜病変に影響を及ぼす背景因子の検討は報告されているが、いまだ糖尿病に至っていない境界型糖尿病における網膜病変や網膜病変に影響を及ぼす背景因子の検討は少ない。

２．研究の目的

境界型糖尿病の高齢者に対して、眼底検査を実施し、QOLの維持に重要な役割を果たす眼の状態、特に網膜病変を調査し、網膜病変に影響する背景因子を検討する。中年者との比較もおこなう。さらに、併発する白内障や尿中アルブミン排泄量との関連も検討する。

３．研究の方法

（１）対象者

新潟県津南町のただひとつの病院、町立津南病院の人間ドックや外来を受診した津南町在住の40歳以上の住民を対象に、糖代謝異常およびその他の生活習慣病に関する身体所見や血液生化学的検査項目を測定するとともに、境界型糖尿病症例を抽出した。境界型糖尿病症例の抽出に関しては、現在糖尿病でなくとも将来糖尿病の発症リスクが高いグループと考えられるHbA1c値5.2－5.5%の群、糖尿病の疑いが否定できないHbA1c値5.6－6.4%の群を考慮し、糖代謝指標としてHbA1c値を測定し、糖尿病治療を受けていないHbA1c値（JDS値）5.2－6.4%の対象者を境界型糖尿病の可能性が高い群として抽出した。可能な症例に対しては、75ｇ経口ブドウ糖負荷試験を施行した。

（２）方法と統計解析

網膜病変の有無の確認のために、対象者に眼底検査を施行し、熟練した眼科医が眼底所見を確認し、網膜病変を抽出した。網膜病変を認める群と認めない群の、各群における背景因子を比較検討した。網膜疾患の有無と併発する白内障との関連についても検討した。さらに、網膜疾患の有無と尿中アルブミン排泄量との関連について検討した。比較検討には、χ^2検定もしくはフィッシャーの直接確率検定とｔ-検定を用いた。背景因子が網膜病変に及ぼす影響を検討するため、網膜病変を目的変数、背景因子を説明として、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。年齢に関しては、40-65歳未満の群と65歳以上の群のそれぞれで検討した。目的変数は網膜病変を認める群と認めない群の２群に層化して投入した。説明変数は、性別、BMI値、収縮期血圧値、拡張期血圧値、LDL－コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロール値とし、性別を男性と女性に、BMI値を22以上と22未満に、収縮期血圧値を130mmHg以上と130mmHg未満に、拡張期血圧値を85mmHg以上と85mmHg未満に、LDL－コレステロール値を140mg/dl以上と140mg/dl未満に、中性脂肪値を150mg/dl以上と150mg/dl未満に、HDL-コレステロール値40mg/dl以上と40mg/dl未満に、とそれぞれを２群に層化して投入した。データは平均値（AV）±標準偏差（SD）で示した。HbA1c値はJDS値を用いた。統計解析にはSASを用いた。本研究のプロトコールは東京慈恵会医科大学の倫理委員会により承認を得た。

４．研究成果

（１）結果

①境界型糖尿病における網膜病変数

糖代謝状態が確認された 40 歳以上の 1752 名（年齢 66.8±12.0 歳（AV±SD））男性 913 名/女性 839 名から境界型糖尿病の可能性が高い群として、糖尿病治療を受けていない HbA1c 値（JDS 値）5.2－6.4%の対象者 1075 名（男性 530 名/女性 545 名）を抽出した。65 歳以上は 644 名（年齢 74.9±7.1 歳）男性 278 名/女性 366 名であった。網膜状態が確認された 622 名において、網膜病変は 95 症例（15.3%）に認められた。40 歳以上 65 歳未満は 431 名（年齢 56.3±5.8 歳）男性 252 名/女性 179 名であった。網膜状態が確認された 428 名において、網膜病変は 33 症例（7.7%）に認められた。65 歳以上での網膜病変は 15.3%に認められ、40 歳以上 65 歳未満での網膜病変が 7.7%に認められたことに比べると有意に（P＜0.01）多かった。

②年齢別の網膜病変

65歳以上の網膜病変（表１）では、網膜上膜17例、高血圧性眼底もしくは高血圧性網膜症13例、網膜出血13例、網膜萎縮13例が多く認められた。40歳以上65歳未満の網膜病変(表１)では、高血圧性眼底もしくは高血圧性網膜症9例、黄斑変性8例が多く認められた。

表１　網膜病変と年齢別数

網膜病変	全体	65 歳以上	40 歳以上 65 歳未満
網膜上膜	22	17	5
高血圧性眼底／高血圧性網膜症	22	13	9
網膜出血	16	13	3
黄斑変性	16	8	8
網膜萎縮	14	13	1
網膜静脈閉塞症	11	7	4
網膜血管硬化症	10	7	3
ドルーゼン	4	4	0
黄斑円孔	3	3	0
網膜毛細血管瘤	3	3	0
白斑	3	3	0
網膜剥離	2	2	0
単純糖尿病網膜症	1	1	0
網膜動脈閉塞症	1	1	0
計	128	95	33

③網膜病変を認めた症例と網膜病変を認めない症例での背景因子の比較検討

網膜病変を認めた症例と網膜病変を認めない症例での背景因子の比較を65歳以上（表2）と40歳以上65歳未満（表3）との年齢別に検討した。網膜病変に影響を及ぼした背景因子に関する年齢別の検討では、40歳以上65歳未満では収縮期血圧値が網膜病変有の群の方が無の群に比べて有意に（P＜0.01）高く、65歳以上ではBody Mass Index（BMI）値が網膜病変有の群の方が無の群に比べて有意に（P＜0.05）高かった。

表２　65歳以上の症例

背景因子	網膜病変有群（N）	網膜病変無群（N）	P値
性別（男/女）	39/56（95）	227/300（527）	n.s.
BMI値	23.3±2.9（89）	22.6±2.9（503）	P＜0.05
収縮期血圧値(mmHg)	134.4±19.1（95）	131.4±19.3(526)	n.s.
拡張期血圧値(mmHg)	77.0±10.6（95）	77.8±13.2(526)	n.s.
LDL-C値(mg/dl)	121.3±27.6（78）	123.7±31.0(449)	n.s.
中性脂肪値(mg/dl)	113.1±64.6（74）	106.5±58.3(438)	n.s.
HDL-C値(mg/dl)	56.1±14.4（73）	58.4±13.9(436)	n.s.

表３　40歳以上65歳未満の症例

背景因子	網膜病変有群（N）	網膜病変無群（N）	P値
性別（男/女）	22/11（33）	228/167（395）	n.s.
BMI値	23.7±3.2（32）	23.5±3.2（390）	n.s.
収縮期血圧値(mmHg)	131.4±19.8（33）	121.4±18.2(394)	P＜0.01
拡張期血圧値(mmHg)	84.6±12.6（33）	80.7±14.4(394)	n.s.
LDL-C値(mg/dl)	120.9±38.8（30）	130.6±35.1(390)	n.s.
中性脂肪値(mg/dl)	144.8±110.2(30)	120.8±80.8(388)	n.s.
HDL-C値(mg/dl)	59.5±15.2（30）	60.7±14.3(388)	n.s.

④網膜疾患と白内障との関連

網膜疾患に併発した白内障の割合は、65歳以上95例中52例（54.7%）、40歳以上65歳未満33例中4例(12.1%)であった。65歳以上の網膜疾患に併発した白内障の割合は、40歳以上65歳未満に比べて有意に（P<0.001）高値を示した。網膜疾患を認めない症例での白内障の割合は、65歳以上において527例中202例（38.3%）、40歳以上65歳未満においては395例中14例(3.5%)であった。網膜疾患に併発した白内障の割合は、網膜疾患を認めない症例での白内障の割合に比べて、65歳以上においても、40歳以上65歳未満においても有意に（65歳以上：P<0.01、40歳以上65歳未満：P<0.05）高値を示した。

⑤網膜疾患と尿中アルブミン排泄量との関連

網膜疾患が確認できた症例で、尿中アルブミン排泄量を定量できた症例は541例（男性319例/女性222例）であった。網膜疾患を認めた53症例で、尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上は11症例（20.8%）で、網膜疾患を認めない488症例で、尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上は103症例（21.1%）であった。尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上の割合は網膜疾患の有無により有意差を認めなかった。65歳以上では、網膜疾患を認める29症例で、尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上は7症例（24.1%）で、網膜疾患を認めない216症例で、尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上は57症例（26.4%）であった。65歳以上では、尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上の割合は網膜疾患の有無により有意差を認めなかった。40歳以上65歳未満では、網膜疾患を認める24症例で、尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上は4症例（16.7%）で、網膜疾患を認めない272症例で、尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上は46症例（16.9%）であった。40歳以上65歳未満でも、尿中アルブミン排泄量30mg/gCr以上の割合は網膜疾患の有無により有意差を認めなかった。

⑥網膜病変に影響を与える背景因子のロジスティック回帰分析による検討

ロジスティック回帰分析では、65歳以上の網膜病変に収縮期血圧値が有意に（P＜0.05）関連し、BMI値と拡張期血圧値は関連する傾向を示した。（BMI値：P=0.08、拡張期血圧値：P=0.06）（表４）一方、40歳以上65歳未満の網膜病変に有意に関連する背景因子は抽出されなかった。（表５）

表４　網膜病変の有無と各背景因子とのロジスティック回帰分析結果（65歳以上）

背景因子	Parameter estimate	95%CI	P値
性別（男/女）	-0.12	0.52-1.50	n.s.
BMI値（22以上/未満）	-0.51	0.34-1.07	0.08
収縮期血圧値（130mmHg以上/未満）	-0.58	0.32-0.98	P<0.05
拡張期血圧値（85mmHg以上/未満）	0.64	0.98-3.63	0.06

LDL－C値（140mg/dl以上/未満）	0.11	0.61-2.03	n.s.
中性脂肪値（150mg/dl以上/未満）	0.17	0.57-2.45	n.s.
HDL-C値（40mg/dl以上/未満）	0.47	0.62-4.14	n.s.

表５　網膜病変の有無と各背景因子とのロジスティック回帰分析結果（40歳以上65歳未満）

背景因子	Parameter estimate	95%CI	P値
性別（男/女）	0.63	0.76-4.68	n.s.
BMI値（22以上/未満）	0.28	0.56-3.13	n.s.
収縮期血圧値（130mmHg以上/未満）	-0.35	0.29-1.74	n.s.
拡張期血圧値（85mmHg以上/未満）	-0.75	0.19-1.18	n.s.
LDL－C値（140mg/dl以上/未満）	0.76	0.83-5.51	n.s.
中性脂肪値（150mg/dl以上/未満）	-0.13	0.35-2.24	n.s.
HDL-C値（40mg/dl以上/未満）	0.13	0.22-5.86	n.s.

（２）考察

今回の調査では、高齢者の境界型糖尿病の段階において、単純糖尿病網膜症と診断された症例を含め、毛細血管瘤、網膜出血、白斑など、初期の糖尿病網膜症の可能性が高い網膜病変を認めた症例が確認されたが、増殖糖尿病網膜症まで進展している症例は確認されなかった。高齢になると硝子体後部と網膜の密接度が緩くなり、網膜より硝子体に向けての新生血管が増殖しにくくなることや酸素消費虚血時の液性因子分泌反応の低下などにより、増殖糖尿病網膜症への進行が抑制されるという。

日本人の２型糖尿病患者における追跡研究では、糖尿病網膜症の発症に影響する背景因子として、HbA1c値の上昇、糖尿病罹病期間の延長、収縮期血圧値の上昇、BMI値の増加などが抽出されたという。本研究では、境界型糖尿病における網膜病変に影響する背景因子として、年齢、収縮期血圧値、BMI値が抽出された。境界型糖尿病における網膜病変の発症には、加齢、収縮期血圧値の上昇、BMI値の増加が影響を及ぼしている可能性が示唆された。

今回の調査では、高血圧性眼底や高血圧性網膜症など高血圧が要因となる網膜病変も多く認められ、境界型糖尿病に併発する網膜病変の管理には、血圧値を良好に保つことも重要と考えられた。

境界型糖尿病に併発する白内障は網膜病変に合併しやすく、加齢によりさらに多くなる可能性が示唆された。高齢者における境界型糖尿病に併発する白内障には、糖尿病性白内障と老人性白内障が混在しているという。

糖尿病早期腎症の代表的な指標のひとつである尿中アルブミン排泄量は、高齢者の境界型糖尿病における網膜病変では増加傾向を認めなかった。糖尿病性腎症と糖尿病性眼合併症のリスクファクターには共通のものも指摘されており、今後の検討を必要とする。

以上、境界型糖尿病における網膜病変について検討した。境界型糖尿病において、65歳以上の網膜病変は40歳以上65歳未満に比べて多く認められ、境界型糖尿病の網膜病変の発症には、加齢が影響している可能性が示唆された。発症に影響を及ぼした背景因子の検討では、40歳以上65歳未満の境界型糖尿病における網膜病変の発症には収縮期血圧値の上昇が関連している可能性が示唆され、65歳以上の高齢者の境界型糖尿病における網膜病変の発症には収縮期血圧値の上昇やBMI値の増加が関連している可能性が示唆された。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔学会発表〕（計６件）

①佐野浩斎、西村理明、安藤精貴、辻野大助、瀧謙太郎、石川眞一郎、田嶼尚子、宇都宮一典、高齢者の網膜疾患と糖代謝や脂質代謝および血圧との関連についての地域調査－新潟県津南町研究－、第57回日本糖尿病学会年次学術集会、平成26年5月23日、大阪府大阪市

②佐野浩斎、西村理明、志田樹理、風巻真理子、安藤精貴、辻野大助、瀧謙太郎、石川眞一郎、田嶼尚子、宇都宮一典、HbA1c5%台の高齢者のインスリン分泌能に関する地域調査-BMI高値症例の検討-新潟県津南町研究、第56回日本糖尿病学会年次学術集会、平成25年5月17日、熊本県熊本市

③Sano H, Nishimura R, Shida J, Kazamaki M, K Ando, Tsujino D, Taki K, Ishikawa S, Tajima N, Utsunomiya K. A regional study of the association between insulin secretory capacity and insulin resistance among elderly with HbA1c (JDS value) of 5.1-6.1%.The 9th IDF-WPR Congress and the 4th AASD Scientific Meeting. November 27, 2012, Kyoto, Japan.

④佐野浩斎、西村理明、志田樹理、風巻真理子、安藤精貴、辻野大助、瀧謙太郎、石川眞一郎、田嶼尚子、宇都宮一典、HbA1c値

5.1-6.1%の高齢者におけるインスリン分泌能とインスリン抵抗性に関する地域調査-新潟県津南町研究、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、平成 24 年 5 月 17 日、神奈川県横浜市

⑤風巻真理子、佐野浩斎、志田樹理、石川眞一郎、眼の健康と生活習慣病との関連についての地域調査－新潟県津南町研究、第50回全国自治体病院学会、平成23年10月20日、東京都千代田区

⑥佐野浩斎、西村理明、志田樹理、石川眞一郎、田嶼尚子、宇都宮一典、高齢者の糖代謝異常の頻度に関する地域調査－新潟県津南町研究、第54回日本糖尿病学会年次学術集会、平成23年5月20日、北海道札幌市

６．研究組織

(1)研究代表者

佐野　浩斎（SANO HIRONARI）

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：20408404