糖尿病患者の眼底所見と血糖コントロール指標の時系列データ解析

上野 芳人[1]　荻野 良郎[2]　竹内 裕之[3]

[1]高崎健康福祉大学大学院　健康福祉学研究科　医療福祉情報学専攻　〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 37-1

[2]玄々堂君津病院　内分泌代謝科　〒299-1144 千葉県君津市東坂田 4-7-20

[3]高崎健康福祉大学 健康福祉学部 医療福祉情報学科 〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 37-1

E-mail: [1] 0710101@wm.takasaki-u.ac.jp, [3]htakeuchi@takasaki-u.ac.jp

あらまし　糖尿病患者の眼底所見と糖尿病コントロールの指標、血清脂質、ＢＭＩ値との関係について５～１０年間の蓄積データを対象に、時系列相関解析を行った。眼底所見に関しては糖尿病性網膜症の判定をスコアー化した。その結果、血管病変と HbA1c 値、ＢＭＩ値および血清クレアチニンとの間に相関が認められた。これにより眼底における微細な血管病変の検出と HbA1c 値、ＢＭＩ値が糖尿病性網膜症の早期検出の指標に成りうる可能性が示唆された。

キーワード　糖尿病、糖尿病性網膜症、眼底、血糖コントロール、時系列データ解析

Time-Series Data Analysis of Funduscopic Findings and Diabetic Control Levels in Patients with Diabetes Mellitus

Yoshito UENO[1]　Yoshio OGINO[2]　and　Hiroshi TAKEUCHI[3]

[1] Post-Graduate Course of Healthcare Informatics, Graduate School of Takasaki University of Health and Welfare 37-1 Nakaorui-machi, Takasaki-shi, Gunma, 370-0033 Japan

[2] Division of Internal Medicine, Gengendo Kimitsu Hospital 4-7-20 Higashisakata Kimitsu-shi, Chiba, 299-1144 Japan

[3]Department of Healthcare Informatics, Faculty of Health and Welfare, Takasaki of University of Health and Welfare 37-1 Nakaorui-machi, Takasaki-shi, Gunma, 370-0033 Japan

E-mail: [1] 0710101@wm.takasaki-u.ac.jp, [3] htakeuchi@takasaki-u.ac.jp

Abstract　Time-series data of funduscopic findings, HbA1c, plasma lipids, and BMI levels of diabetic patients for 5~10 years were analyzed. Funduscopic findings were categorized into six levels as examination scores for this analysis. Significant correlation among the examination score, HbA1c, BMI, and serum creatinine levels were found. Thus, the funduscopic examination score proposed in this study may be useful to detect early complication of diabetic retinopathy as well as HbA1c, BMI levels.

Keyword　Diabetes mellitus, Diabetic retinopathy, Ocular fundus, Diabetic control, Time-series data analysis

1. はじめに

糖尿病の患者数は、現在世界中で増加の一途をたどっており、２０００年における全世界での推定患者数は１億７千万人であるとされている。わが国においても２００２年の厚生労働省の全国疫学調査では、糖尿病患者数は７４０万人とされ、１９９７年の調査での６９０万人からも急速に増加していることが推測される［1］。このように糖尿病患者の急速な増加に伴い、糖尿病合併症も増加していると考えられる。糖尿病においてきわめて重要なことは合併症であり、糖尿病性網膜症や腎症を引き起こす細小血管障害と脳血管障害や虚血性心疾患など動脈硬化性疾患を引き起こす大血管障害合併症が知られている。このような血管合併症の予防のためには血糖コントロール状態を良好に保つことはきわめて重要なことである［2］。

これまで大血管障害合併症については、血清脂質とＣＴ画像や超音波画像に基づく血管病変との関係についての報告は多くある。しかし、細小血管障害合併症、特に糖尿病性網膜症による血管病変と、血糖コントロール状態との関係についての報告は少ない。

糖尿病性網膜症は成人の失明の主因であることが知られているが、視力低下が認められた時点では網膜症はかなり進行しており、手遅れの場合が多い［2］。そこで本研究では、早期の糖尿病性網膜症診断支援を目的として、眼底像に着目して医師による眼底所見をスコアー化し、その微細な血管病変と血糖コントロール状態との関係を時系列データを基に解析した。その結果、興味ある相関関係が得られたので報告する。

2. 研究方法

2.1. 解析の対象

対象は著者が勤務する病院の2型糖尿病患者30例である。内訳は年齢４８～７８歳（平均６６．７歳）の男性２０例と５７～７５歳（平均６４．８歳）の女性１０例である。何れも１０年以上に亘り外来通院治療をしている患者である。これらの患者の診療録より糖尿病に関係するデータを手作業で抽出した。

2.2. データ抽出項目

糖尿病における血糖コントロールの指標としては血糖値とグリコヘモグロビン（HbA1c）値が特に重要であり、糖尿病診療ガイドラインの評価基準となっている。また､その他のコントロール指標として体重(BMI)、血圧および血清脂質値が重要な評価基準となっている。しかし､今回抽出したデータの中で血糖値については、空腹時や食後血糖値のデータが混在しており、全対象者において採血条件が一定していないため、解析対象データからは除外することにした。

その他の項目で特に注目したのは、腎機能の鋭敏な指標である血清クレアチニンである。糖尿病性腎症と網膜症は同様に微小血管障害合併症であり、基本的な病理形態学的変化は毛細血管基底膜の肥厚である［2］ことから糖尿病性網膜症の有無を推測する点からも血清クレアチニンと眼底所見との関係を評価することは有用と考えた。

以上のことから、データ抽出項目を①眼底写真（所見)、②グリコヘモグロビン（HbA1c)、③総コレステロール、④中性脂肪、⑤LDL―コレステロール、⑥血清クレアチニン、⑦体重（BMI)、⑧血圧、とした。

2.3. 眼底所見のスコアー化

糖尿病性網膜症は、Scott の分類がわが国で広く用いられている［3］。Scott の分類では、毛細血管瘤・静脈拡大（病期Ⅰa)、点状出血（白斑を伴うことがある）（病期Ⅱa)、円形またはしみ状出血（病期Ⅲa)、出血と滲出物または白斑（病期Ⅲb）と出血の程度によって分類され、これらは何れも非増殖糖尿病性網膜症である。一般的には、糖尿病性網膜症は高血圧症とは関係なく独自に起こりうるとされているが、前述の腎症との関係からも血圧の上昇や硬化症がおこり、このような場合は高血圧性変化や動脈硬化性変化が加わり網膜症が起こるとされている［1］。よって毛細血管瘤や点状出血よりも早期の段階で、血管の狭細化や動脈硬化性変化をみるために、新たな判定項目を組み入れることを試みた。その眼底所見の分類を表１に示す。

本研究における対象患者は、眼底検査を１年に１回または２回を目途に定期的に実施している。これらの眼底所見を表１によって分類し、血糖コントロール指標との間の時系列相関解析を行った。

表1　　眼底所見による分類

スコアー	
1	網膜細動脈管の狭細化および口径不同がみられない。また、細動脈硬化性変化(反射亢進また交叉現象が)が軽度認められる。
2	網膜細動脈管の狭細化および口径不同が軽度みられる。また細動脈硬化性変化が高度に認められる。
3	毛細血管瘤がみられる。
4	点状出血がみられる。
5	染み状出血がみられる。
6	出血と滲出物または白斑がみられる。

3. 結果

2 型糖尿病患者 30 例についてその診療録から 5~10 年に亘る検査データ（血糖コントロール指標）および眼底所見を抽出し解析を行ったが、そのうち典型的な２例についての結果を以下に述べる。

3.1. 診療録より抽出した時系列データ

3.1.1. Case 1

Case1 患者の眼底所見スコアー、HbA1c 値および BMI 値の２００３年１月～２００８年７月の５年間に亘る時系列変化を図１～３に示した。

眼底所見スコアーは時系列的に上昇し、５年後の２００８年にはスコアー4（Scott 分類で病期Ⅱa　点状出血）を示した（図 1)。HbA1c 値も一時的に 5%台まで下がったが、それ以降は上昇し続けている(図 2)。

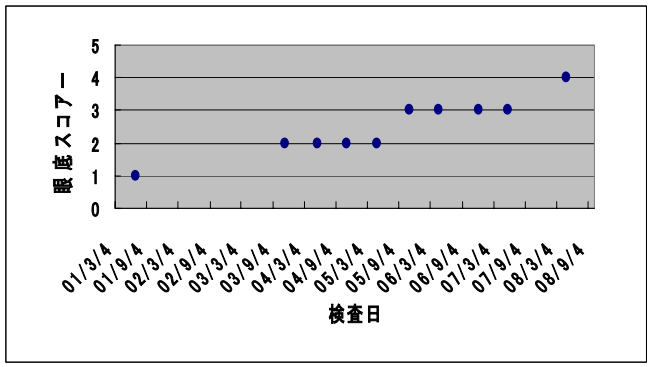

図 1 眼底所見スコアー値の時系列変化（Case１）

Fig.1 Time-Series Variation of Funduscopic Examination Score（Case１）

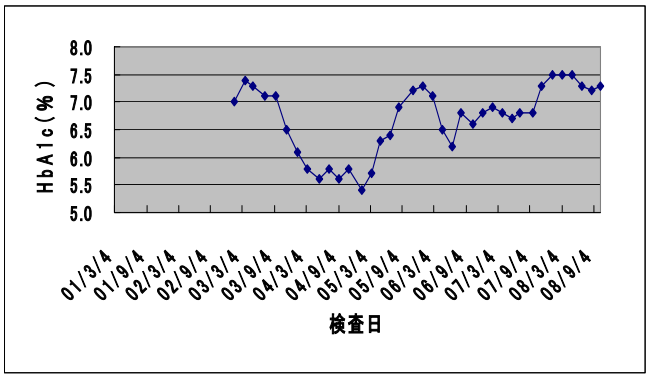

図 2 HbA1c 値の時系列変化（Case１）

Fig.2 Time-Series Variation of HbA1c Level (Case 1)

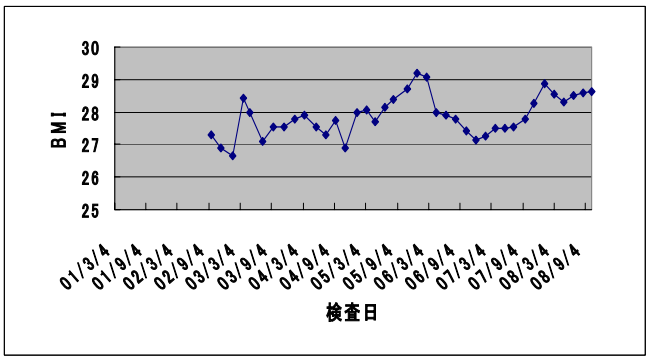

図 3 BMI 値の時系列変化（Case１）

Fig.3 Time-Series Variation of BMI (Case 1)

BMI 値においても改善されておらず、上昇したままで肥満の解消はされていない（図 3)。特に HbA1c 値の上昇は糖尿病網膜症の進展に大きく寄与していることが示唆される。

3.1.2. Case 2

Case2 患者の眼底所見スコアー、HbA1c 値、BMI 値および血清クレアチニン値の２００３年１１月～２００８年８月の５年間に亘る時系列変化を図 4～７に示した。

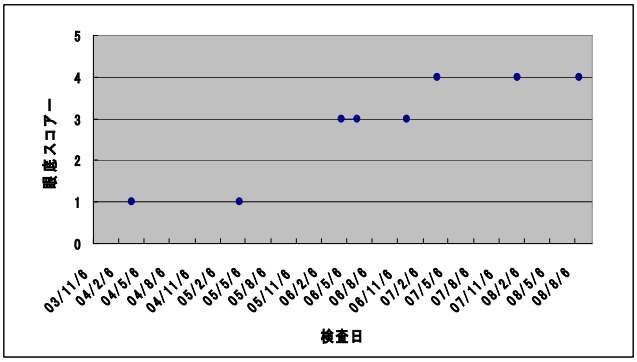

図 4 眼底所見スコアーの時系列変化（Case 2）

Fig.4 Time-Series Variation of Funduscopic Examination Score (Case 2)

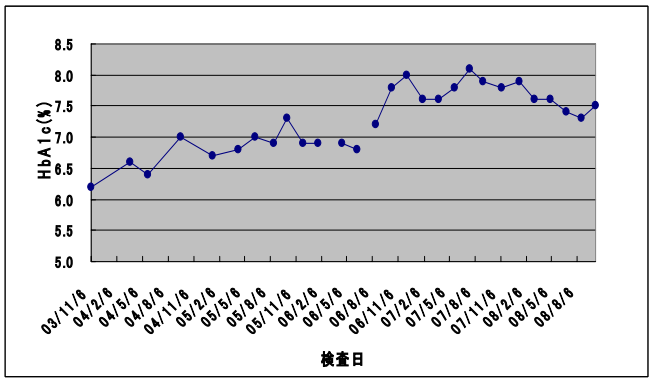

図 5 HbA1c 値の時系列変化（Case 2）

Fig.5 Time-Series Variation of HbA1c Level (Case 2)

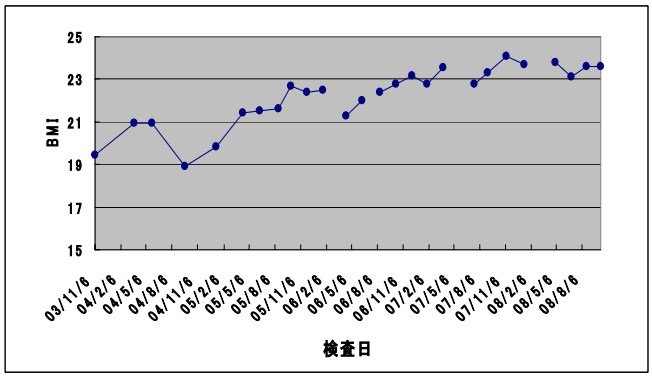

図 6 BMI 値の時系列変化（Case 2）

Fig.6 Time-Series Variation of BMI (Case 2)

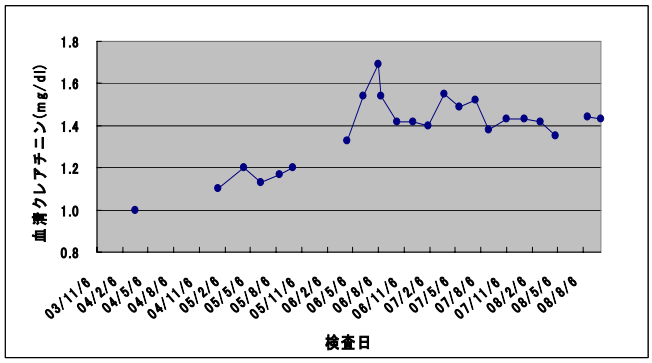

図 7 血清クレアチニン値の時系列変化（Case 2）

Fig.7 Time-Series Variation of Serum Creatinine level (Case 2)

Case2 患者の時系列変化では、眼底所見スコアー、HbA1c 値、BMI 値および血清クレアチニン値すべてがほぼ同様に上昇していることから本症例において４項目とも関連性が高いことが示唆される。

Case１患者および Case２患者とも、眼底検査日と血清脂質の検査日が合致したものが少なく、時系列相関をチェックできないため血清脂質データの記載を省略した。

3.2. 時系列データ解析結果

3.2.1. Case 1

Case 1 患者における眼底所見のスコアーと HbA1c 値および BMI 値との時系列相関を図 8, 9 に示した。

なお、以下に示す相関の検定には spearman の順位相関検定を用いた。

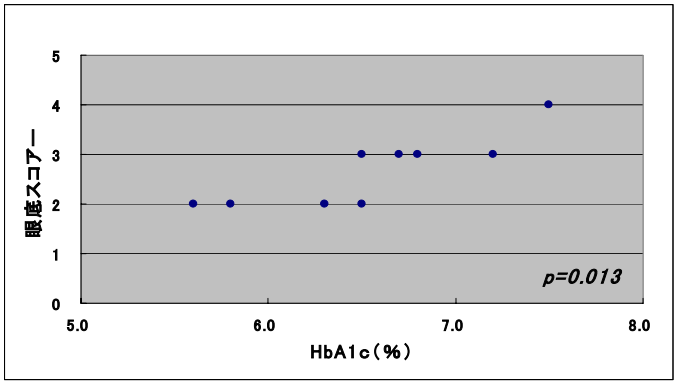

図 8 眼底所見スコアーと HbA1c 値との相関
（Case 1） （n = 9, r = 0.855）
Fig.8 Correlation Between Funduscopic Examination Score and HbA1c Level

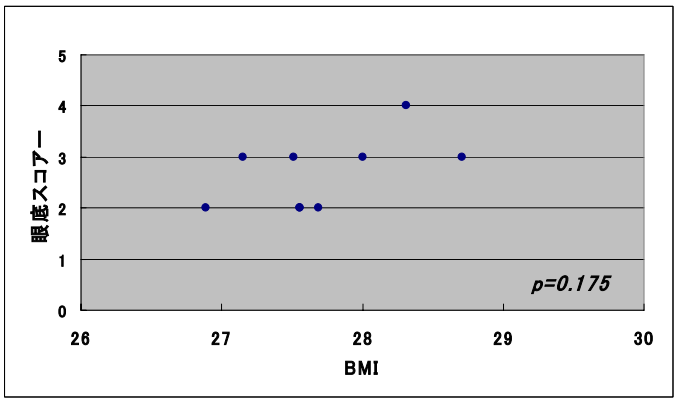

図 9 眼底所見スコアーと BMI 値との相関
（Case 1） （n = 8, r = 0.550）
Fig.9 Correlation Between Funduscopic Examination Score and BMI (Case 1)

Case1 患者では、眼底所見スコアーと HbA1c 値の間に 5%水準（p =0.013）で有意の相関が認められた。BMI 値とは相関係数 0.55 が得られたが、検定上有意な相関は認められなかった。これは眼底検査日と BMI の測定日が一致しないケースがあったことの影響もあると考えられる。

3.2.2. Case 2

Case 2 患者における眼底所見スコアーと HbA1c 値、血清クレアチニンおよび BMI 値との相関を図 10～12 に示した。

Case 2 患者は糖尿病性腎症を合併しており、眼底所見スコアーとクレアニン値は 5%水準（p =0.037）で有意な相関を示している（図 11）ことから、糖尿病性腎症と網膜症が密接に関係していることが示唆される。

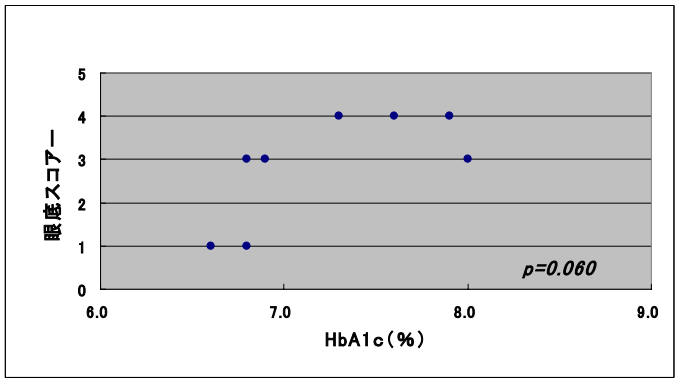

図 10 眼底所見スコアーと HbA1c 値との相関
（Case 2） （n = 8, r = 0.520）
Fig.10 Correlation Between Funduscopic Examination Score and HbA1c Level (Case 2)

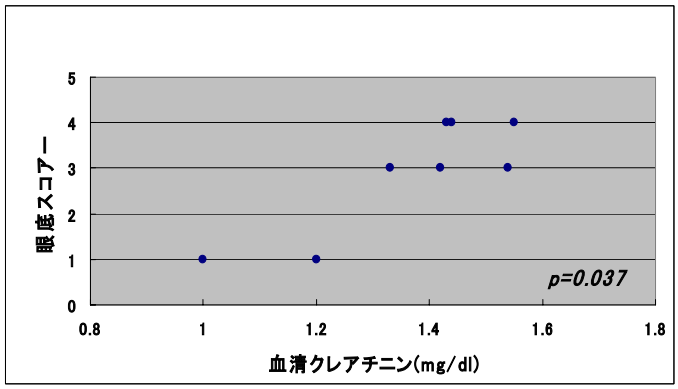

図 11 眼底所見スコアーとクレアチニン値の相関
（Case 2） （n = 8, r = 0.863）
Fig.11 Correlation Between Funduscopic Examination Score and Serum Creatinine Level

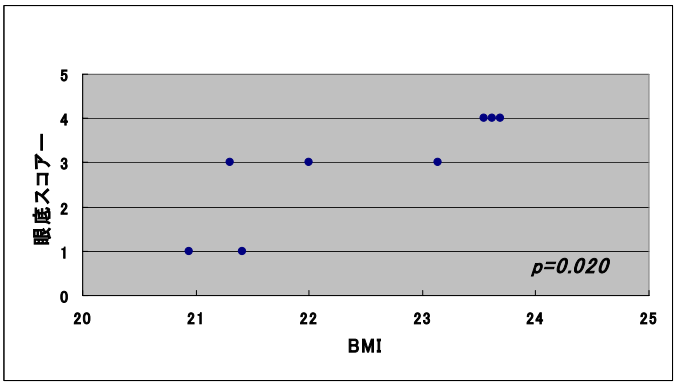

図 12 眼底所見スコアーと BMI 値の相関（Case 2）
（n = 8, r = 0.849）
Fig. 12 Correlation Between Funduscopic Examination Score and BMI （Case 2）

眼底所見スコアーと HbA1c 値では検定上有意な相関

は得られなかった（図 10）が、HbA1ｃ値が７％以上を示しており､血糖コントロールとしては不良である。また BMI 値は 5%水準（p =0.020）で有意な相関を示したことから重要な指標となることが示唆された。

4. 考察

4.1. 解析結果について

本研究では、眼底所見と血糖コントロール指標とを時系列データ解析によって関連付けし、糖尿病網膜症の発症をより早期に検出することが可能かどうか検討した。糖尿病網膜症は、毛細血管瘤および点状出血が認められれば、この時点で単純性糖尿病網膜症と診断される［4]。この程度のものであれば、視力障害はないとされている。しかし、更に進行し、点状出血が増えて滲出物として白斑が出現し、黄斑部（視神経の集中部位）に出現すれば視力に影響が現れる。Scott の分類では、毛細血管瘤の出現や点状出血は病期としては初期症状状態である。これよりもより早い段階すなわち毛細血管瘤の出現以前に予測することが可能であれば、予防としては有用性が高いと考えられる。本研究による２症例の結果から、眼底所見スコアーと HbA1c 値が最も密接に関係していた。スコアー３以上は出血が見られ、HbA1c 値が７％近いか、またはそれ以上の値を示していた。実際に、日本の糖尿病合併症の全国的研究機関（Japan Diabetes Complications Study JDCS）によれば２型糖尿病患者を経過観察すると、年間約３～４％ずつ糖尿病性網膜症が新規に発症しているとされている。そのリスクファクターとして高いのは HbA1c 値であることが報告されている[1,2]。本研究の結果はこれを支持するものと思われる。

さらに、BMI 値と眼底スコアーとの時系列データ間の相関も認められたことから、BMI 値または体重が大きく影響しているおり、糖尿病患者においてはより厳格な生活習慣の自己管理が重要であることが判った。

血清クレアチニンと眼底スコアーとの時系列データ間に高い相関が認められたことから糖尿病網膜症と腎症は強い関連性があり、両疾患による相互の病態推測の可能性が示唆された。

4.2. 時系列観察

本研究では、病院で保管されている膨大な量の診療録から手作業で対象患者の関連データを時系列的に抽出し相関解析を行った。その結果、糖尿病合併症の早期検出、予防に繋がり得る臨床的に有用な知見が得られた。患者さんの診療データを時系列的に蓄積し、観察･解析することの重要性を示したものと言える[5]。診療録がデータベース化される（電子カルテ）ことの最大のメリットはここにあると考える。

5. まとめ

糖尿病患者の眼底所見において、糖尿病網膜症の判定基準に、血管病変（高血圧性変化および動脈硬化性変化）の判定項目を新たに組み入れることを試み、網膜症の進展を段階的に分類しスコアー化した。新たな判定所見として、単純性網膜症すなわち毛細血管瘤の出現以前の段階に血管病変の判定を組み入れた。

さらに、眼底所見をスコアー化し、血糖コントロール指標との時系列相関解析を行うことにより糖尿病網膜症の早期診断支援が可能かどうかを検討した。

対象データは、糖尿病患者の診療録より抽出した５～１０年間の蓄積データである。

対象症例より得られた結果を以下にまとめる。

（１） 眼底スコアー値と HbA1c 値および BMI 値との間に正の相関関係が認められた。

（２） 糖尿病腎症合併症における血清クレチニン値と眼底スコアー値との間に正の相関関係が認められた。

（３） 以上のことから、眼底所見における微細な血管病変のスコアー化は HbA1c 値および BMI 値と伴に糖尿病網膜症の早期診断支援の手段になり得ることが示唆された。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、データ抽出および集計にご協力くださいました玄々堂君津病院　臨床検査科吉原陽子氏、五十嵐里枝氏に深謝いたします。

文献

[1] 山下英俊,山本禎子, “眼科からの提言―糖尿病網膜症発症・進展抑制，”内科，vol.97 no.1,p.100-105,Jan.2006.

[2] 曽根博仁,山田信博,赤沼安夫, JDCS グループ, “JDCS―日本人を対象にしたはじめての大規模臨床介入研究，”医学のあゆみ，vol.220 no.13,p.1275-1281, Mar.2007.

[3] 河崎一夫,白尾裕, “糖尿病眼合併症、”最新内科学体系　第７巻　糖尿病＜代謝疾患 2＞,中山書店 ,p.352-362,Nov.1995.

[4] 蒲山久夫, “眼底写真図譜, ”鳳鳴堂書店 ,Sep.1975.

[5] 竹内裕之, 児玉直樹, “生活習慣と健康状態に関する時系列データ解析手法の開発,” DEWS2008 E1-5, Mar. 2008.