

氏 名（本籍） 齋 藤 順 子  
学位の種類 医 学 博 士  
学位記番号 医 第 2043 号  
学位授与年月日 平 成 元 年 2 月 22 日  
学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当  
最終学歴 昭 和 57 年 3 月  
岩手医科大学医学部医学科卒業

学位論文題目 糖尿病患者の予後を左右する因子及び死因に関する研究

(主 査)  
論文審査委員 教授 豊 田 隆 謙 教授 滝 島 任  
教授 佐 藤 徳太郎

## 論文内容要旨

糖尿病患者の長期追跡調査から、予後に大きく関与する初診時の要因について、生命表理論および多変量解析により分析した。死亡に関しては、各死因ごとに標準化死亡比を求めて検討した。対象は、1960年1月から1986年10月までの間に東北大学附属病院第三内科糖尿病外来を糖尿病にて受診した患者2,169例（男1,218例、女951例）である。但し、初診时空腹時血糖が $140\text{mg}/\text{dl}$ 以上、あるいは糖負荷試験の2時間値が $200\text{mg}/\text{dl}$ 以上のものと定義し、明らかな2次性糖尿病及び糖尿病の発症から死亡まで1年未満の膵癌による死亡者は除外した。対象の生死の確認は、1986年10月より郵送によるアンケート方式、および電話による質問形式、関係医療機関への問い合わせ、法務局を通じての本籍地照会などにより行い、生死に関しての追跡率は79.6%であった。

1) インスリン依存型糖尿病（症例数132例）の実測生存率（O）と、性、年齢、観察開始年をマッチさせた国民一般のコホート（Cohort）生存率から算出した期待生存率（E）の比、つまり相対生存率（O/E）は、発症後10年において、男1.01、女0.97であり、同様にインスリン非依存型糖尿病（以下NIDDM, 2,037例）では、男0.96、女0.99であった。

2) NIDDMの生命予後を悪くする初診時の因子について実測生存率間の比較分析を行い以下の10因子の差が有意であった。(a) 男女とも蛋白尿が多く出ている症例、(b) BMI25以下の男子症例、(c) 男女とも高血圧のある症例、(d) 家族歴のない男子症例、(e) 白内障のある男子症例、(f) 男女とも心電図に何等かの所見のある症例、(g) アキレス腱反射が消失あるいは減退している男子症例、(h) 男女とも上肢の運動神経伝達速度が $50\text{m}/\text{sec}$ 未満の遅い症例、(i) 初診時中性脂肪が $150\text{mg}/\text{dl}$ 以上の高い女子症例に、(j) 男女とも網膜症のStage II以上の症例であった。空腹時血糖の分析は、初診年の空腹時血糖の平均値を使用し、性と年齢を補正して群間の比較を行ったところ、予後に大きく影響する臨界点は、 $180\text{mg}/\text{dl}$ であった。

3) 以上の各因子のなかで独立性の高い9因子を選び、多変量解析を行い、どの因子が予後に大きく関与しているのか分析した。分析は、追跡率がやや低いことを考慮して、初診年よりの観察期間を多段階にとる重回帰分析を試みた。9因子とは、初診時年齢、発症より初診までの推定罹患年数、インスリン治療の有無、経口剤使用の有無、初診時糖尿病性網膜症および初診時蛋白尿の有無とその程度性、初診時の肥満状態（BMI25未満か、25以上か）初診年の空腹時血糖平均（ $180\text{mg}/\text{dl}$ 未満か、 $180\text{mg}/\text{dl}$ 以上か）であり、以上を説明変数として、初診後1年、3年、5年、10年、15年、20年のそれぞれの時点での生死を従属変数Yとした。初診後10年における分析結果（症例数610例、重相関係数0.507、寄与率25%）では、死亡に関与する因子として最も強いものは、(a) 蛋白尿の検出の有無とその程度であり（ $t=7.396$ ）、ついで (b) 初診時年齢（ $t$

=6.130), (c) 初診時肥満度 ( $t=2.573$ ), (d) 糖尿病性網膜症の有無とその程度 ( $t=2.517$ ), (e) 女より男 ( $t=-2.385$ ) であった。全期間を通じて予後に最も強い要因は、蛋白尿の有無とその程度であったが、初診後10年を過ぎると、初診時年齢が最も強く寄与した。但し、初診時の蛋白尿の有所見に関しては、必ずしも糖尿病に特異的な所見ではなく、動脈硬化症の存在を考慮して、高血圧や心電図異常などを補正し検討することが必要と思われた。

4) NIDDM男1,145例, 女816例について、人年法により主死因毎の標準化死亡比(O/E)を求めた。期待死亡率は、国民全体の1965年, 1975年, 1985年の死亡数から、29才以下, 30-39才以下, 40-49才以下, 50-59才以下, 60-69才以下, 70-79才以下, 80才以上の7層との死亡率を算出して求め、O/Eは、間接法で算出した。死亡数は、男220例, 女123例であり、心疾患20.4%, 脳疾患13.4%, 腎不全6.7%だった。人口における期待死亡数より実測死亡数が有意に大きい死因は、癌(男)1.38, 肝癌(男)2.03, 膵癌(女)3.94, 虚血性心疾患(男)2.05, (女)3.39, 慢性肝疾患(男)3.60, 肺炎(男)1.55, 糖尿病(男)7.00, (女)3.58, 腎不全(男)6.97, (女)3.98であった。特に、虚血性心疾患と腎不全が男女とも有意に高いことは、一般人口に比べて糖尿病ではmacroangiopathy, 及びmicroangiopathy による死亡が圧倒的に多いことを示した。

## 審査結果の要旨

本論文は糖尿病患者の予後に関与する初診時の要因について分析したものである。東北大学第三内科にて管理し、長期追跡調査が可能であった2169名の糖尿病患者を対象にして、生命表理論、多変量解析により分析をおこなった。方法は実測生存率（O）と期待生存率（E）の比すなわち相対生存率（O/E）を算出したものを使用した。

糖尿病患者のIDDMとNIDDMの病型別分類をおこない以下の成績を得た。IDDMは若年発症糖尿病が多く対象症例は132名であった。性、年齢、観察開始年をマッチさせ、糖尿病が発症した後10年の相対生存率（O/E）を求めたところ、男では1.011、女では0.972であった。NIDDM2,037名について同様の分析をし、男では0.964、女では0.993であった。

NIDDMについてさらに初診時の各因子毎に群間の比較をおこなった。初診時の因子として、年齢、罹患年数、インスリン治療の有無、経口剤治療の有無、網膜症、蛋白尿、性、肥満度、空腹時血糖をとりあげた。多段階的な重回帰分析をおこなったところ、全期間を通じて、予後に最も関与している要因は初診時の蛋白尿とその程度であった。

糖尿病患者の主死因に関しては人年法により実測死亡率を求め（O）、期待値との比（O/E）を求めた。O値がE値に比較し、その差が危険率5%以下において有意であったのは癌（男）1.38、肺癌（男）2.03、膀胱癌（女）3.94、心不全（男）1.50、（女）1.99、虚血性心疾患（男）2.05、（女）3.39、慢性肝疾患（男）3.60、肺炎（男）1.55、糖尿病（男）7.00、（女）3.58、腎不全（男）6.97、（女）3.98であった。

今回の研究により生命予後の悪い因子として、蛋白尿陽性、BMI24以下（男）、高血圧、白内障（男）、心電図異常例、アキレス腱反射消失、神経伝導速度遅延、中性脂肪高値（女）などが明らかになった。また男女とも虚血性心疾患と腎不全がO/E比が高値を示したことは糖尿病患者がmicroangiopathyやmacroangiopathyによる死亡していることを示している。本研究は長期間追跡調査しえた成績をもとにし、疫学的分析をおこなったものであり学位に値するものと思われる。