

に分けて背景因子を検討し、併せて細小血管症との相互関係についても横断的調査を行なった。

対象と方法

1. 対象

対象は、1982年1月から1991年12月の10年間に奈良県立医科大学第1内科に入院した糖尿病患者544例のなかから、本研究の評価に不適切な基礎疾患(悪性腫瘍、重症感染症、急性腎不全、糸球体腎炎、うっ血性心不全など)を除外したうえで、尿蛋白、血清クレアチニン値、眼底所見を調査し得た350例である。対象を次項の規準によって動脈硬化性血管障害と細小血管症の有無からI群(両者とも認めない)、II群(細小血管症の単独合併)、III群(動脈硬化性血管障害の単独合併)およびIV群(両者を合併)の4群に分けた(Fig. 1)。

2. 方法

(1) 動脈硬化性血管障害の分類

IHD: 狭心症および心筋梗塞は臨床的に診断されたもの、およびその既往のあるものとした。心電図で虚血性変化を認めるが狭心発作のない症例は、糖尿病に特有の無症候性心筋虚血である可能性を考慮して、IHD群に含めた。

CVD: 一過性脳虚血発作または脳梗塞の新規発症例および既往例とした。脳出血とくも膜下出血は、厚生省委託糖尿病大血管障害多施設共同研究班¹⁴⁾の調査方法に準じて除外した。

ASO: 間欠的跛行、皮膚潰瘍、壊疽などの臨床症状が明確なものとした。

(2) 細小血管症の分類

糖尿病性網膜症: 眼底所見に基づき、Scott分類¹⁵⁾のIa以上、あるいは福田分類¹⁶⁾のA₁以上を認めるものとした。

糖尿病性腎症: 原則として持続性蛋白尿陽性例としたが、血尿の有無や血清クレアチニン値、画像診断などから総合的に判断し、原発性糸球体疾患の合併については腎生検を可及的に実施して除外するようにした。

(3) 背景因子の評価

年齢、糖尿病の推定発症年齢、罹病期間、肥満・高血圧・高脂血症の有無および治療法を調査した。肥満は、日本肥満学会の勧告に基づきbody mass index (BMI)が26.5%以上のものとした¹⁷⁾。

高血圧は、WHOの規準¹⁸⁾により判定した。降圧療法を実施中のものも高血圧例に含めた。

高脂血症は、血清コレステロール値が220 mg/dl以上とした。抗脂血薬を服用中のものも高脂血症例に含めた。

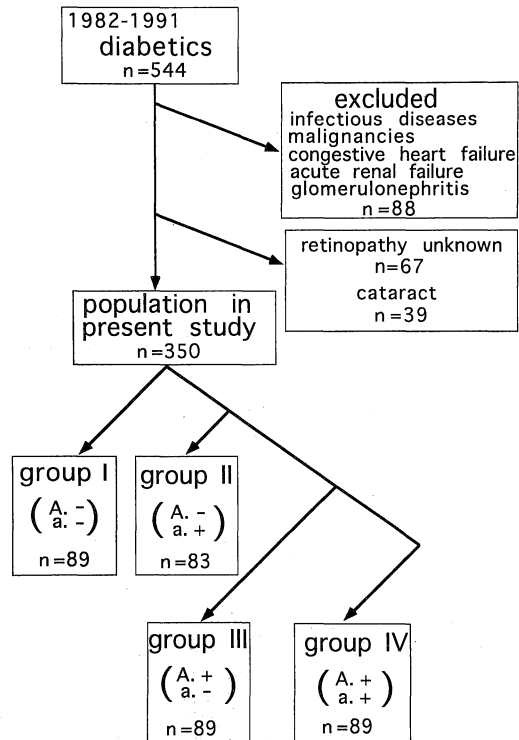


Fig. 1. Four groups in patients studied.
A: macroangiopathy, a: microangiopathy

治療法は、食事療法、経口血糖降下薬およびインスリン療法の3群に区分した。

(4) 多変量解析

年齢、糖尿病の推定発症年齢、罹病期間、肥満、高血圧、高脂血症、IHD、CVD、ASO、網膜症、腎症、治療法の12項目をTable 1の規準に従って0~5のカテゴリに変換し、数量化理論Ⅲ類¹⁹⁾を適用した。

成 績

1. 動脈硬化性血管障害および細小血管症の有無と背景因子(Fig. 2)

年齢: I群に比してII群、III群およびIV群で有意に高く、かつII群に比してIII群とIV群で有意に高かった。

糖尿病の発症年齢: I群、II群およびIV群に比してIII群で有意に高かった。

糖尿病の罹病期間: I群に比してII群、III群およびIV群で有意に長かった。

肥満の合併頻度: II群とIV群に比してI群で有意に高かった。

高血圧の合併頻度: I群に比してIV群で有意に高かった。

Table 1. Categorical transformation for multi-factorial analysis

Category	0	1	2	3	4	5
Age (yo)		<40	40~	50~	60~	70~
Onset (yo)		<40	40~	50~	60~	70~
Duration (yrs)		<1	1~4	5~9	10~14	≥15
Obesity	absent	present				
Hypertension	absent	present				
Hyperlipidemia	absent	present				
IHD	absent	AP	MI			
CVD	absent	TIA	CI			
ASO	absent	present				
Retinopathy	absent	simple	proliferative			
Nephropathy	absent	proteinuria	CRF			
Therapy		diet	agent	insulin		

AP: angina pectoris MI: myocardial infarction CI: cerebral infarction
 TIA: transient ischemic attack CRF: chronic renal failure

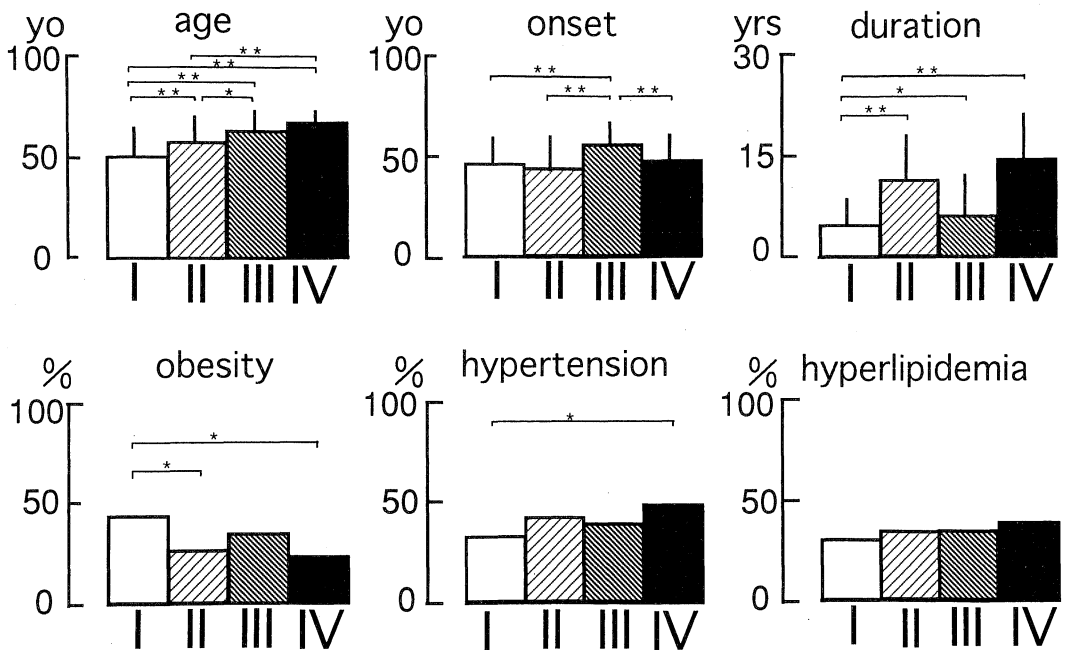


Fig. 2. Clinical features of the patients studied.

た.

高脂血症の合併頻度：4群間に差がなかった。

2. 動脈硬化性血管障害の罹患部位別にみた背景因子 (Fig. 3)

年齢：動脈硬化性血管障害の罹患部位別による差を示さなかった。

糖尿病の発症年齢：IHD群, CVD群, IHD+CVD群およびIHD+ASO群に比してASO群で有意に低かった。

糖尿病の罹病期間：IHD群, CVD群およびIHD+

CVD群に比してASO群で有意に長かった。

肥満の合併頻度：各群間に差がなかった。

高血圧の合併頻度：IHD群に比してCVD群で有意に高かった。

高脂血症の合併頻度：各群間に差がなかった。

3. 多変量解析(動脈硬化性血管障害と背景因子および細小血管症との関連性)

数量化III類に基づく特性散布図を Fig. 4 に示した。本特性散布図において、相互に近接する項目は強い関連性を有することを意味する。

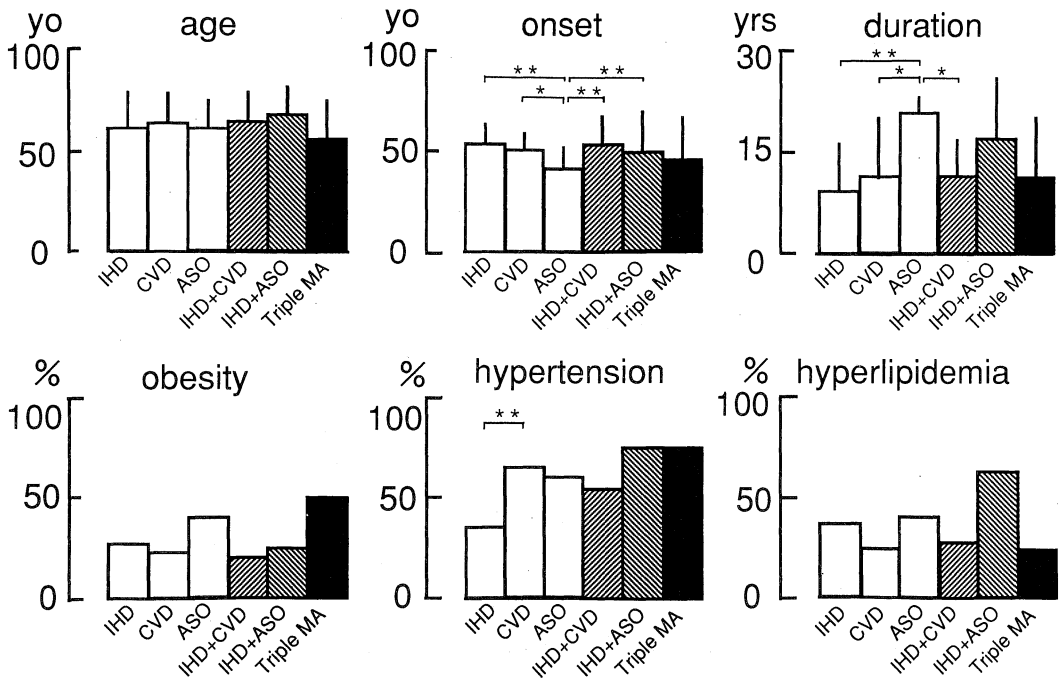


Fig. 3. Association between the location of macroangiopathy and the clinical features.

IHD(心筋梗塞および狭心症)と近接する項目は、50~60歳台の糖尿病発症年齢、5~9年の糖尿病罹病期間、経口血糖降下薬の使用であった。しかし、肥満、高血圧、高脂血症、網膜症および腎症はIHDと関連性を示さなかった。

CVDのなかで脳梗塞と近接する項目は、60歳台の年齢、10~14年の糖尿病罹病期間、単純性網膜症、経口血糖降下薬の使用であった。しかし、CVDのなかで一過性脳虚血発作は、高血圧との関連を示した。

ASOは、15年以上の罹病期間および持続性蛋白尿と強い関連を示した。なお増殖性網膜症と腎不全は、インスリン療法や40歳未満の若年発症とそれぞれ近接関係にあったが、IHD、CVD、ASOの各項目とは関連しなかった。

考 察

糖尿病患者における動脈硬化性血管障害の発生率は、冠疾患で一般住民の1.84倍、脳血管障害で2.38倍、間欠的跛行で4.47倍に達する¹⁾。従来から、加齢、高脂血症、高血圧、肥満および喫煙は、動脈硬化の発症進展に対する危険因子として重要であるとされている²⁻⁶⁾。しかし、複数の危険因子が共存する糖尿病患者では、糖尿病自体が動脈硬化性血管障害の独立した危険因子であるか

否かについてなお議論の余地を残している。一方、細小血管症は糖尿病罹病期間や高血糖と強い関連を有するが、網膜症と腎症の発生様式に解離を示すことも少なからず経験される¹⁹⁾。糖尿病患者における動脈硬化性血管障害と細小血管症の関連については興味ある問題であるが、この点に関して詳細に検討した報告はきわめて少ない。以下、糖尿病患者における動脈硬化性血管障害の危険因子を罹患部位別に論じ、併せて細小血管症との関連についても考察する。

1. 虚血性心疾患

(1) 危険因子

高脂血症、高血圧、喫煙は、IHDの3大危険因子として知られているが、糖尿病そのものを独立した危険因子とするかについては種々の見解がある。Framingham study^{20,21)}によると、糖尿病群のIHD発生率が他の危険因子を補正したあともなお非糖尿病群よりも高かったため、糖尿病は独立した因子であると考えられる。Whitehall study⁹⁾は、非糖尿病の場合に年齢、高血圧、血清コレステロール値、喫煙をIHDの危険因子として挙げているが、糖尿病の場合には年齢と高血圧に限定されたとしている。またBedford survey⁴⁾は高血圧と喫煙を、佐々木ら²²⁾は加齢、性(男)、高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症をそれぞれ糖尿病における

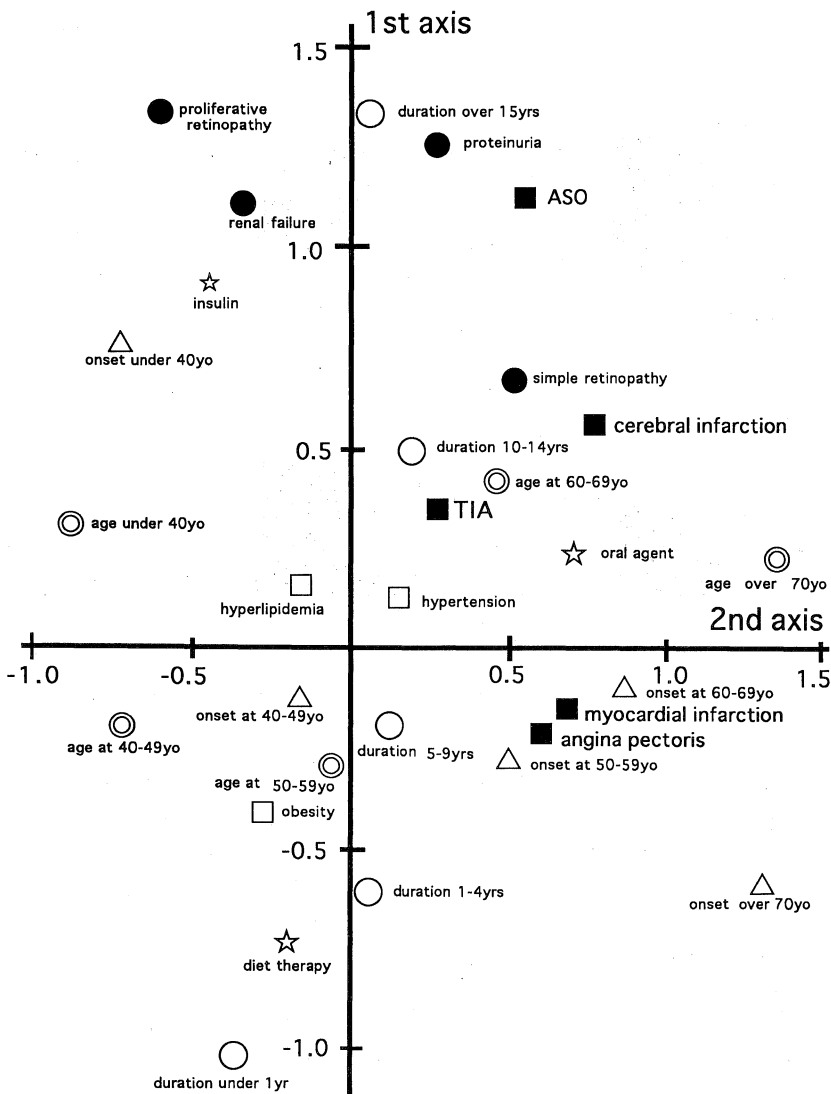


Fig. 4. Plot of factor pattern by multi-factorial analysis.

IHDの危険因子として挙げている。さらに堀米ら²³⁾は、糖尿病患者における心電図虚血性変化の出現頻度が高血圧の非合併群に比して合併群で高かったと報告している。Takedaら²⁴⁾も、糖尿病患者の高血圧合併群と非合併群の冠動脈造影所見を比較し、冠狭窄指数が高血圧の合併群で高かったと述べている。しかし、糖尿病以外の危険因子を一致させた対照群において冠動脈造影所見を検討した大城ら²⁵⁾の報告では、2枝病変や3枝病変の頻度は糖尿病群では高いが、冠動脈硬化指数(Gensini score)は糖尿病群と非糖尿病群に差を示さなかった。同様にDortimerら²⁶⁾も、年齢、性、その他の危険因子を一致させて

糖尿病群と非糖尿病群を比較しているが、糖尿病群では病変枝数は多いが、びまん型狭窄の出現率には非糖尿病群と差がなかったと述べている。以上の知見をまとめると、糖尿病存在下におけるIHDの発症には高血圧と加齢の影響が強いことになる。

われわれの多変量解析を用いた検討では、IHDは50~60歳台の発症年齢、5~9年の罹病期間、経口血糖降下薬の使用と関連を示したが、高血圧、高脂血症や肥満とは関連を示さなかった。つまり、加齢や罹病期間については諸家の報告と一致する結果であった。経口血糖降下薬の使用がIHDの発症と関連した背景として、本業

物のインスリン分泌促進作用が想定される。高インスリン血症²⁷⁾の存在が動脈硬化促進因子として重要視されているのは周知のことであるが、本研究では血中インスリン濃度の測定は実施できなかった。高血圧とIHDの関連が弱かったのは、本研究が入院患者を対象とした横断調査であるため、入院時点の血圧値から高血圧群の有無を判定したからであろうか。高血圧患者が心筋梗塞発症後に正常血圧に復することはしばしば経験される。今回の検討では、高血圧の既往歴が不明な場合に、かかる症例は高血圧非合併群と判定して解析された可能性がある。高脂血症とIHDの関連が弱かった理由としては、同様に横断調査であることと、過去に高脂血症が持続していたか否かについて未調査であること、抗脂血症の服用例を高脂血症群に分類して解析したことなどが挙げられる。しかし、糖尿病においては高脂血症が存在していなくても高率にIHDを発症することがWhitehall study³⁾やBedford survey⁴⁾で実証されている。

最近、Framingham study²⁸⁾の成績から、体重の増減が肥満度や身体計測値とは独立したIHDの危険因子であることが明らかにされた。その調査は、1948年からIHDを有さない5,127例を対象に実施され、体重を2年毎に記録して変動係数を求め、IHD罹病率との関連を分析している。その結果、変動係数の大きい群はIHD罹病の相対リスクが変動係数の小さい群と比べて、2.0倍に増加していた。今回の成績は、入院時の身体計測値から肥満度を判定したものであるから、過去の体重変化を問診などから正確に把握することができるのであれば、異なった結果が得られたのかも知れない。

(2) 細小血管症との関連

三原¹³⁾は、東京女子医科大学糖尿病センターの3,394例を10年間追跡調査し、IHDによる死亡率が蛋白尿陰性群に比して陽性群(半定量法300mg/dl以上)で約6倍の高率を示したと述べている。佐々木²²⁾は、大阪府成人病センターの1,850例を平均7年間追跡し、初診時に網膜症・腎症を合併していなかった群に比して、それぞれを合併していた群でその後のIHDの発生頻度が有意に高かったと報告している。Borch-Johnsen²⁹⁾は、糖尿病2,890例について持続性蛋白尿の有無とIHDによる死亡率を検討したところ、死亡率が持続性蛋白尿群で8.8倍の高率を示したという。蛋白尿陽性例でIHDの死亡率が高い事実は、Valdorf-Hansen³⁰⁾、Jensen³¹⁾によっても報告されている。また最近では、持続性蛋白尿期よりも早期の病態として、微量アルブミン尿期の存在が提唱されており、Mattock³²⁾は糖尿病141例の横断調査から尿中アルブミン排泄量がIHDの非合併群に

比して合併群で有意に高かったと述べている。この成績は、動脈硬化性血管障害と細小血管症の初期病変との関連を示唆したものとして興味深い。われわれの成績では、IHDは腎症と明らかな関連を示さなかった。ただし今回の調査は、微量アルブミン尿の測定が導入される以前の症例を多く含んでいるため、尿蛋白陰性例のなかから微量アルブミン尿陽性例を区別して検討することができなかった。腎症の臨床病期をさらに細分化して検討する余地がある。

網膜症について、堀米²³⁾は糖尿病638例を対象に網膜症と心電図虚血性変化との関連を検討しているが、心電図有所見者の頻度は網膜症の重症度と無関係であったと報告している。しかし三原¹³⁾の追跡調査では、IHDによる死亡率が網膜症のない群や単純性網膜症群に比して増殖性網膜症群で有意に高かった。このように相反した結果が得られたのは、研究手法が横断調査であるか追跡調査であるかの違いや、評価方法が合併率か死亡率かの差によるものと思われる。われわれの成績は、堀米²³⁾の結論に近く、IHDと網膜症に明らかな関連を見いだすことができなかった。

2. 脳血管障害

(1) 危険因子

Framingham study³³⁾や久山町³⁴⁾の成績は、いずれもCVDの発生率やCVDによる死亡率が非糖尿病群に比して糖尿病群で明かに高いことを示している。従来からCVDの危険因子として、加齢、性(男)、高血圧、高脂血症、糖尿病(耐糖能異常を含む)などが挙げられている³⁵⁾。では、糖尿病例におけるCVDの危険因子はどうであろうか。Minnesota study³⁶⁾は、糖尿病患者を高血圧群と正常血圧群に分けて追跡調査しているが、脳梗塞が高血圧群において高頻度に発症したと報告している。亀山³⁷⁾は剖検例を検討し、脳底動脈および大脳皮質動脈のアテローム硬化の重症度が糖尿病・高血圧・高コレステロール血症の3者を合併した群で最も重く、ついで糖尿病・高血圧合併群、糖尿病・高コレステロール血症合併群の順であったと述べている。川合³⁸⁾は、頭部CT検査で脳梗塞像を認めた糖尿病患者について臨床像を検討し、高血圧が他の危険因子(肥満、喫煙、高脂血症、高血糖)に比して脳梗塞の発症に重要であることを明らかにした。さらに宇高³⁹⁾は、糖尿病患者の頭部MRI所見について検討し、高血圧合併群で高頻度にラクナ梗塞を検出したと述べている。これらの報告は、高血圧が糖尿病患者におけるCVD発症の最も重要な危険因子であるという結論で一致している。

高血圧に次ぐ危険因子は加齢であると考えられている。

佐々木²²⁾は、CVD の発症状況と危険因子を長期経過観察により検討しているが、年齢、収縮期血圧、空腹時血糖、蛋白尿が CVD 発症率と強い関連を示したと述べている。しかし、その他の危険因子の独立性については結論が得られていない。

高血糖については、それがリポ蛋白の糖化や血液凝固能・血小板凝集能の亢進などを介して間接的に CVD 発症に関与していると考えられる⁴⁰⁾が、危険因子としての独立性については確証がない。比較的軽症の糖尿病や耐糖能障害(いわゆる IGT)に CVD が多発する事実は、高血糖と CVD 発症に関連が弱いことを物語っている^{3,41)}。しかし糖尿病患者では、他の危険因子(高血圧、高脂血症、喫煙、冠動脈疾患)が 1 項目加わる毎に、CVD の発症率が大きく上昇するともいわれている⁴²⁾。つまり、糖尿病では危険因子の相乗作用によって、CVD の発症が高率になるといえる。

そこで今回の成績についてみると、高血圧の合併頻度は IHD 群に比して CVD 群で有意に高かった。しかし多変量解析の結果からは、CVD(なかでも脳梗塞)は加齢、10~14 年の罹病期間、単純性網膜症、経口血糖降下薬の使用と関連したが、高血圧との関連を証明し得なかった。ただし、CVD のなかでも一過性脳虚血発作に限定すると、加齢、10~14 年の罹病期間、経口血糖降下薬の使用に加えて高血圧が関連因子として示された。CVD と高血圧に関連が少なかった理由として第一に、本研究の CVD は有症状の臨床診断に基づいているので、CT 検査や MRI 検査によって初めて検出される無症候性脳梗塞を含んでいないことになる。この点で川合³⁸⁾、宇高³⁹⁾の成績と異なった結果になった可能性がある。第二の理由として、血圧管理状態の影響が考えられる。久山町⁴³⁾の研究では血圧が高ければ高いほど CVD の発生率が高いとされ、また Spence⁴⁴⁾の成績では血圧管理の普及によって大梗塞は減少したが、皮質枝系梗塞は増加しているという。本研究では降圧療法実施の症例を一律に高血圧群として扱ったことや、血圧管理状態を細分化して解析していない点などから諸家の成績とは異なった結果になったものと考えられる。

(2) 細小血管症との関連

三原¹³⁾は、網膜症・蛋白尿の有無と CVD による死亡率との関係を検討している。その成績によると、CVD による死亡率は、細小血管症のない群や網膜症か持続性蛋白尿(半定量法 100 mg/dl 以上)のいずれかを合併した群に比して、その両者を合併した群で有意に高かった。佐々木²²⁾は、蛋白尿が CVD 発症の危険因子として働くことを長期経過観察により明らかにしている。他にも断面

調査ではあるが、川合³⁸⁾は頭部 CT 検査で脳梗塞と診断された糖尿病患者について細小血管症合併率を検討し、単純性網膜症を 27%に、増殖性網膜症を 25%に、間欠的蛋白尿を 35%に、持続性蛋白尿を 40%に認めたとしている。今回の成績では、CVD は単純性網膜症と関連を示したが、蛋白尿とは関連を示さなかった。その理由は不明であるが、CVD が罹病期間 10~15 年の症例が多かったことから、単純性網膜症の発生時期¹²⁾と偶然に一致したのかもしれない。糖尿病において持続性蛋白尿の出現は、発症後 15~20 年以上といわれている⁴⁵⁾。今回は、より早期の微量アルブミン尿陽性期については検討していないが、微量アルブミン尿と CVD の関連については今後の課題といえる。

3. 閉塞性動脈硬化症

(1) 危険因子

末梢動脈の硬化性疾患は、閉塞性動脈硬化症(ASO)または末梢血管障害(PVD)と表現され、報告者^{46~49)}によってその定義や診断基準が異なるために、合併頻度や危険因子に関する研究成果を評価する場合に注意が必要となるが、本稿では ASO と PVD を同義語として扱うことにする。糖尿病患者における ASO(PVD)の合併頻度は、松田⁴⁶⁾の足動脈拍動を指標とした場合に 306 例中 22 例(4.9%)、大橋⁴⁷⁾の超音波ドプラ法を用いた診断では 296 例中 34 例(11.5%)、日高⁴⁸⁾の表在動脈拍動の片側欠損・安静時血管雑音・足関節血圧異常を指標とした場合では 220 例中 77 例(35.0%)に認めており、血管石灰化を指標とした場合には 38%に達した⁴⁹⁾。われわれの成績では、ASO の出現頻度は 350 例中 17 例(4.8%)であり諸家の報告に比して低いものであったが、その理由は間欠的跛行など臨床症状が明確なものを対象としたからであろう。

ASO の危険因子として、非糖尿病患者を含めた検討では、喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病、加齢、性(男)などが挙げられる⁵⁰⁾。しかし、糖尿病患者に限定すると、ASO の危険因子は必ずしも一般論と一致しない。喫煙は ASO の最も強力な危険因子とされているが、糖尿病においては両者の関係は否定されている⁶⁾。高脂血症と ASO の関連性についても、糖尿病患者では否定的な成績が多い。日高⁴⁸⁾は、PVD の合併群と非合併率の臨床像を比較し、平均年齢、高血圧合併率、インスリン治療期の頻度が PVD の合併群で有意に高かったが、高脂血症の合併率は両群間に差を示さなかったと報告している。さらに松田⁴⁶⁾は、高脂血症、喫煙、高血圧および肥満が ASO 合併群と非合併群との間に明らかな差を示さなかったと述べている。われわれの成績でも、高脂血症と ASO 合併

の間に関連を証明し得なかった。しかし大橋ら⁴⁷⁾によると、高脂血症のなかでも高コレステロール血症はPVD合併群と非合併群に差がなかったのに対し、高トリグリセリド血症は合併群で有意に高率であったという。また Kreines ら⁵¹⁾は、糖尿病患者におけるASOの危険因子を14年間の追跡調査により検討しているが、高トリグリセリド血症が動脈石灰化や間欠的跛行の発症と関連したと述べている。今回は高コレステロール血症に限って調査したものであるから、今後は高トリグリセリド血症とASOの関連についても検討する必要があるものと思われる。

糖尿病におけるASO(PVD)は、糖尿病が重症かつ罹病期間が長期になるほど発生しやすいと考えられている。日高ら⁴⁸⁾によるとPVDの頻度は、糖尿病罹病期間が5年未満で27%、6~10年で26%、11~15年で46%、16年以上で51%を示しており、罹病期間の延長に伴って増加した。われわれの背景因子に関する群間比較では、ASO合併群の罹病期間はIHD群、CVD群およびIHD+CVD群のそれに比して有意に長かった。また、数量化Ⅲ類を用いた解析でも、ASOは15年以上の罹病期間と強い関連性を示した。

(2) 細小血管症との関連

日高ら⁴⁸⁾は、増殖性網膜症および持続性蛋白尿の出現頻度がPVDの非合併群に比して合併群で有意に高かったと報告している。同様に大橋ら⁴⁷⁾も、Scott分類Ⅲ度以上の網膜症と持続性蛋白尿の出現頻度がPVDの非合併群に比して合併群において高率であったと述べている。しかし松田ら⁴⁹⁾によると、網膜症の重症度や持続性蛋白尿の出現頻度はASOの非合併群と合併群の間に明らかな差を示さなかったという。

今回の成績では、ASOは持続性蛋白尿と強い関連を示したが、単純性および増殖性網膜症とは関連しなかった。先に述べた通り、ASO(PVD)の診断基準は報告者によって大きく相違している。かかる疫学調査においては統一の基準を作成する必要があると痛感される。本邦におけるASO(PVD)の頻度は欧米よりも極めて低い⁶⁾とされるが、高齢化社会の到来と糖尿病患者の増加が顕著な今日において、本合併症についてのさらなる解析は今後の重要課題として残される。

ま と め

糖尿病に合併する動脈硬化性血管障害の背景因子にみられる臨床的特徴を罹患部位別に検討した。

1. 虚血性心疾患は、50~60歳台の糖尿病発症、5~9年の糖尿病罹病期間、経口血糖降下薬の使用と関連した。

2. 脳血管障害は、加齢、10~14年の糖尿病罹病期間、単純性網膜症、経口血糖降下薬の使用と関連した。

3. 閉塞性動脈硬化症は、15年以上の糖尿病罹病期間、持続性蛋白尿と関連した。

本論文の要旨は、第28回日本糖尿病学会近畿地方会(1991年11月、和歌山)と第4回糖尿病性腎症研究会(1992年12月、京都)において発表した。

文 献

- 1) Garcia, M. J., McNamara, P. M., Gordon, T. and Kannel, W. B. : Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 23 : 105, 1974.
- 2) West, K. M. : The role of circulating glucose and triglyceride concentration 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, 1983.
- 3) Fuller, J. H., Shipley, M. J., Rose, G., Jarrett, R. J. and Keen, H. : Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycemia. *Brit. Med. J.* 287 : 867, 1983.
- 4) Jarrett, R. J., Mc Carthy, P. and Keen, H. : The Bedford Survey : Ten year mortality rate in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 22 : 79, 1982.
- 5) Janka, H. U. : Five-year incidence of major macrovascular complication in diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res. (Suppl. 15)* : 15, 1985.
- 6) Keen, H. and Jarrett, R. J. : The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2 : 187, 1979.
- 7) Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D. and DeMets, D. L. : The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 102 : 520, 1984.
- 8) Kajinuma, H., Miyake, Y. and Kuzuya, N. : Analysis of risk factor in the development of diabetic retinopathy. *Tohoku J. Exp. Med.* 141 : 337, 1983.
- 9) Hasslacher, C., Stech, W. and Ritz, E. : Blood

- pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 28 : 6, 1985.
- 10) Berglund, J., Lins, L. E. and Lins, P. E. : Predictability in diabetic nephropathy. *Acta Med. Scand.* 215 : 263, 1984.
 - 11) Nyberg, G., Larsson, O., Attman, P. O., Cranerus, G. and Norden, G. : Time as a risk factor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 8 : 590, 1985.
 - 12) Krolewski, P. : Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N. Engl. J. Med.* 317 : 1390, 1987.
 - 13) 三原俊彦 : 糖尿病の細小血管合併症と動脈硬化病変に相関はあるか. *総合臨床* 37 : 2355, 1988.
 - 14) 原納 優, 豊田隆謙, 赤沼安夫 : わが国糖尿病患者における大血管合併症の特徴. *糖尿病記録号*, 医学図書出版, 東京, p 274, 1991.
 - 15) Scott, G. I. : Ocular complications of diabetes mellitus. *Brit. J. Ophthal.* 37 : 705, 1953.
 - 16) 福田雅俊 : 糖尿病性網膜症の病期分類. *糖尿病学*, 診断と治療社, 東京, p 214, 1984.
 - 17) Tokunaga, K., Matsuzawa, Y., Kotani, K., Keno, Y., Kobatake, T., Fujioka, S. and Tarui, S. : Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. *Int. J. Obes.* 15 : 1, 1991.
 - 18) WHO : Report of a WHO expert committee : Arterial hypertension. WHO technical report, Geneva, p 627, 1978.
 - 19) Hayashi, C. : Fundamental concept of the theory of quantification and prediction. *Ann. Inst. Stat. Math.* 7 : 43, 1959.
 - 20) Kannel, W. B. and McGee, G. L. : Diabetes and cardiovascular risk factors ; The Framingham study. *Circulation* 59 : 8, 1979.
 - 21) Kannel, W. B. and McGee, G. L. : Diabetes and cardiovascular disease ; The Framingham study. *J. Amer. Med. Ass.* 241 : 2035, 1979.
 - 22) 佐々木陽, 上原ます子, 堀内成人, 長谷川恭一 : 長期追跡による脳・心血管合併症の発生頻度とその危険因子. *糖尿病* 27 : 51, 1984.
 - 23) 堀米 賢, 甲斐之泰, 奥田文宜, 柿崎正栄, 山田憲一, 中島陽一郎, 阿部隆三, 清水弘之 : 糖尿病における網膜症および心電図虚血性変化に対する関連因子. *糖尿病* 31 : 483, 1988.
 - 24) Takeda, Y., Mifune, J., Taga, K., Hifumi, S., Takahashi, Y., Yamashita, S., Murakami, T. and Tanaka, T. : Multiple risk factor in coronary artery disease patients with abnormal glucose tolerance. *Jpn. Heart J.* 32 : 33, 1991.
 - 25) 大城康一, 芳田 久, 長嶺文雄, 砂川隆二, 具志堅政道, 関 振中, 石川和夫, 比嘉清憲, 村上啓治, 三村悟郎 : 糖尿病における冠動脈病変の重症度および形態変化について. *糖尿病* 32 : 169, 1989.
 - 26) Dortimer, A. C., Shenoy, P. N., Shiroff, R. A., Leaman, D. M., Babb, J. D., Liedtke, A. J. and Zelis, R. : Diffuse coronary artery disease in diabetic patients. *Circulation* 57 : 133, 1978.
 - 27) Stout, R. W. : Insulin and atheroma. *Lancet* 1 : 1077, 1987.
 - 28) Lissner, L. and Brownell, K. D. : Variability of body weight and health outcome in the Framingham population. *N. Eng. J. Med.* 324 : 1839, 1991.
 - 29) Borch-Johnsen, K. and Kreiner, S. : Proteinuria ; value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 294 : 1651, 1984.
 - 30) Valdorf-Hansen, F., Jensen, T., Borch-Johnsen, K. and Deckert, T. : Cardiovascular risk factor in type 1 diabetic patients with and without proteinuria. *Acta Med. Scand.* 222 : 439, 1987.
 - 31) Jensen, T., Borch - Johnsen, K., Kofoed - Enevoldsen, A. and Deckert, T. : Coronary heart disease in young type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 30 : 144, 1987.
 - 32) Mattock, M. B., Keen, H., Viberti, G. C., ElGohari, M. R., Murrells, T. J., Scott, G. S., Wing, J. R. and Jackson, P. G. : Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 31 : 82, 1988.
 - 33) Kannel, W. B. and McGee, D. L. : Diabetes and cardiovascular disease ; The Framingham study. *JAMA* 241 : 2035, 1979.
 - 34) Ueda, K., Hasuo, Y. and Ohmura, T. : and Causes of death in the elderly and their changing patterns in Hisayama ; A Japanese community. *J.*

- Am. Geriatr. Soc. **38** : 1332, 1990.
- 35) **Wolf, P. H., Kannel, W. B. and Vertev, J.** : Current status of risk factors for stroke. *Neurol. Clin.* **1** : 317, 1983.
- 36) **Roemholdt, M. E., Palumbo, P. J., Whisnant, J. P. and Elvebach, L. R.** : Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic control. *Mayo Clin. Proc.* **58** : 56, 1983.
- 37) 亀山正邦, 遠藤徹郎, 村地悌二 : 老年者糖尿病と脳血管障害. *糖尿病* **14** : 345, 1971.
- 38) 川合厚生, 大久保直子, 赤沼安夫 : 脳CT スキャンで脳梗塞を診断した糖尿病患者の臨床像. *糖尿病* **35** : 201, 1992.
- 39) 宇高不可思, 澤田秀行, 阿部和夫, 目崎高弘, 博野信次, 伏見尚子, 亀山正邦 : 糖尿病患者における脳梗塞. *糖尿病性合併症* **2** : 237, 1989.
- 40) **Abbott, R., Donahue, R. P., MacMahon, S. W., Reed, D. M. and Yano, K.** : Diabetes and the risk of stroke ; The Honolulu heart program. *JAMA* **257** : 949, 1987.
- 41) 大庭健三, 春山 勝, 中野博司, 山下直博, 妻鳥昌平, 板垣晃之, 早川道夫, 大友英一 : 老年者の軽度耐糖能異常と脳梗塞. *日内会誌*. **77** : 1842, 1988.
- 42) **Lechner, H., Schmidt, R. and Bertha, G.** : Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* **19** : 263, 1988.
- 43) **Omae, T. and Ueda, K.** : Hypertension and cerebrovascular disease ; The Japanese experience. *J. Hypertens.* **6** : 343, 1988.
- 44) **Spence, J. D.** : Antihypertensive drugs and prevention of atherosclerotic stroke. *Stroke* **17** : 808, 1987.
- 45) **Friedman, E. A.** : Diabetic nephropathy. *Kidney Int.* **21** : 780, 1982.
- 46) 松田文子, 葛谷 健 : 糖尿病患者における下肢閉塞性動脈硬化症. *糖尿病* **24** : 1225, 1981.
- 47) 大橋 誠, 関 淳一, 佐藤俊彦, 山本雅則, 藤井 暁, 和田正久 : 糖尿病患者における下肢末梢血管障害. *糖尿病* **26** : 823, 1983.
- 48) 日高秀樹, 中島 譲, 青木孝彦, 原田真理子, 鈴木正昭, 小杉圭右, 原納 優, 繁田幸男 : 糖尿病における末梢血管障害の臨床像に関する研究. *糖尿病* **32** : 195, 1989.
- 49) 関 淳一, 藤井 暁, 大橋 誠, 佐藤利彦, 山本雅則, 和田正久 : 糖尿病患者における下肢 Mönckeberg 型石灰化について. *糖尿病* **27** : 541, 1984.
- 50) 伊藤雅夫, 三島好雄 : 閉塞性動脈硬化症の risk factor と予防. *臨床科学* **28** : 1545, 1992.
- 51) **Kreines, K., Johnson, E., Albrick, M., Knatterud, G. L., Levin, M. E., Lewitan, A., Newberry, W. and Rose, F. A.** : The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* **8** : 235, 1985.