

原 著

日本人小児期発症インスリン依存型糖尿病の発症年齢から  
考察した網膜症出現に関する研究

東京女子医科大学 第三内科学教室 (主任: 大森安恵教授)

ヒ 樋 上 ユウ コ  
ヒ 樋 上 裕 子

(受付 平成8年1月20日)

**Study on Influence of Onset Age of Diabetes on the Development of  
Background Retinopathy in Young-Onset Japanese IDDM Patients****Yuko HIGAMI**Department of Medicine III (Director: Prof. Yasue OMORI)  
Tokyo Women's Medical College

Duration and degree of metabolic control of diabetes have been known to be major risk factors of the development of diabetic complications, especially diabetic retinopathy. However, the duration from onset of diabetes to puberty was reported to have less influence on the development of retinopathy in young-onset Caucasian IDDM patients. It is uncertain whether this phenomenon is also applicable to young-onset Japanese IDDM patients and if so duration to which age shows less influence on the development of retinopathy.

One hundred twenty-three Japanese IDDM patients diagnosed before 25 years of age were recruited for this study in 1983 to investigate the influence of duration and age as the risk factors and determine the critical age at which the influence of duration develops. Subjects had no retinopathy in 1983 and were followed up to the onset of retinopathy or the end of 1993. Statistical analysis of estimates of the duration and metabolic control as the risk factors was performed by Cox's proportional hazard model.

The results are as follows;

1. Metabolic control of diabetes significantly influenced the development of background retinopathy in male and female IDDM patients regardless of age at onset.
2. Duration from onset to 12 years of age had less influence on the development of retinopathy in male IDDM patients.
3. For female IDDM patients, duration to 9 years of age had less influence on the development of retinopathy.
4. A remarkably higher incidence of retinopathy was noted in the female IDDM patients with an age of 9 to 14 years at onset than in the female patients over 14 years of age at onset.

In conclusion, we suggest that the duration before puberty showed less influence on the development of background retinopathy and the critical age was 12 years for male IDDM patients and 9 years for female IDDM patients.

## 結 言

血糖コントロールの悪い糖尿病に合併する網膜

症の発症機序はまだ十分解明されていない。その  
中で糖尿病の罹病期間と血糖コントロールは網膜

症をはじめとする糖尿病合併症の発症に影響を与える重要な二大因子であることはすでに報告されてきた。

しかし、血糖コントロールの指標である HbA1c の測定が未だ一般化されていない時代に、インスリン依存型糖尿病 (IDDM) において網膜症の発症は IDDM の発症から思春期までの罹病期間の影響は受けにくいとの報告があった<sup>1)2)</sup>。1989年に Kostraba ら<sup>3)</sup>は、IDDM 患者の男性12歳、女性11歳を思春期発来年齢と定めて、この年齢までの罹病期間は単純網膜症および腎症の発症に影響しないことを生命表分析を用いて報告した。この報告がわが国の小児期発症糖尿病にそのままあてはめて考えることができるかどうか、とくに男性12歳、女性11歳が網膜症に影響を及ぼさない分岐点の年齢かどうかは今なお明らかにされていない。

本研究は、日本人小児期発症 IDDM では発症後何歳までが単純網膜症の発症に影響しにくいかを、血糖コントロールの影響とともに Cox の比例ハザードモデル<sup>4)</sup>を用いて検討した。

## 対 象

対象は1983年に単純網膜症を認めなかった25歳未満発症 IDDM 患者123例である。IDDM 発症時より観察を開始し、単純網膜症を発症したものは発症年まで、他は1993年12月までか、通院中止までを調査期間とした。1993年12月までに当センターへの通院を中止していた例は15例であった。この15例は通院を中止するまでは単純網膜症を発症していなかった。

糖尿病の診断および病型の判定は1985年の WHO 勧告<sup>5)</sup>に基づいて行った。

## 方 法

### 1. 網膜症発症に影響を与える背景因子の解析

#### 1) IDDM の発症年齢と網膜症発症

観察期間中に網膜症を発症しなかった群と発症した群に分け、それぞれの IDDM 発症年齢に差があるかどうかをみた。眼底検査および眼底写真撮影は少なくとも毎年1回行い、単純ないし増殖網膜症の判定は当センター眼科専門医によって行われた。

#### 2) 調査時年齢と網膜症発症

網膜症未発症群と発症群で1983年12月末時点での歴年齢に差があるかどうかを観察した。

#### 3) 罹病期間と網膜症発症

網膜症未発症群と発症群で1983年12月末までの罹病期間に差があるかどうかを観察した。

#### 4) HbA1c と網膜症発症

網膜症未発症群と発症群で差があるかどうかをみた。HbA1c は高速液体クロマトグラフィー法 (京都第一科学 HA8110) を用いて年間8~10回以上測定された。3例のみは年間3回しか測定されなかった。各症例の HbA1c は、1983年から単純網膜症を発症した月までの平均値で、単純網膜症を発症しなかったものは1983年から最終追跡年までの HbA1c 平均値で示した。HbA1c の正常範囲は4.3~5.5%である。

## 2. 網膜症発症と糖尿病発症年齢との関係に関する検討

年齢を5~20歳までの間で1歳毎に区切り、各年齢毎に IDDM 患者をその発症年齢からその年齢未満と以上の2群に分け、観察終了年までの上記2群の網膜症発症総数と累積発症率を求めた。

### 3. 5~20歳までの各年齢と HbA1c の網膜症累積発症率に及ぼす影響度

各年齢と HbA1c を2つの独立変数として設定し、上記で設定した各年齢未満と以上が単純網膜症発症に与える影響を Cox の比例ハザードモデルを用いて調べた。変数 HbA1c は実数を用いた。発症年齢は実数でなく X 歳未満の患者を0, X 歳以上の患者を1とするダミー変数を定め、“AGEX”と表記した。p 値が0.05以下で回帰係数が正のとき、“AGEX”=1 (発症年齢が X 歳以上のもの) が“AGEX”=0 (発症年齢が X 歳未満のもの) に比べ単純網膜症発症率に統計学的に有意な影響を及ぼすと判断した。その際の相対危険度が1以上となることは、単純網膜症を発症する危険が高いことを示す。p 値が0.05以下で回帰係数が負となる場合は相対危険度が1以下となり、“AGEX”=1 (X 歳以上) が“AGEX”=0 (X 歳未満) に比べ単純網膜症を発症する危険が低いと判断した。

## 結 果

### 1. 網膜症発症に影響を与える背景因子の解析

表1は対象の臨床的特徴を示したものである。対象123例(2,199観察人年)のうち観察期間中に単純網膜症を発症しなかった例(未発症群)は74例(男性39例,女性35例)であった。単純網膜症を発症した例(発症群)は49例(男性21例,女性28例)(39.8%)であった。増殖網膜症を発症した例は7例(男性1例,女性6例)(5.7%)であった。IDDMの発症年齢,調査時の歴年齢は未発症群,発症群で差を認めなかったが,罹病期間は発症群で有意に長かった( $p<0.001$ )。平均HbA1c値も発症群で有意に高値であった( $p<0.0001$ )。これ以後は単純網膜症の発症についてのみ検討す

る。

### 2. 網膜症発症と糖尿病発症年齢との関係に関する検討

IDDM患者を5~20歳の各年齢毎に未満と以上の2群に分け,それぞれの群の観察期間中の単純網膜症累積発症率を求めた。表2は男性IDDMの上記で分けた2群の単純網膜症の発症率である。IDDMの発症年齢が5歳未満では18例中3例(16.7%)に単純網膜症が発症し,8歳未満では29例中9例(31.0%),10歳未満では35例中12例(34.3%)とIDDMの発症年齢が高くなるほど単純網膜症累積発症率が高くなり,15歳未満では発症率が38.0%と最大値となった。

表3は女性の結果を示したものである。女性で

表1 対象の臨床的特徴

		全対象	網膜症未発症群	網膜症発症群	p 値
n		123	74	49	
性別	M/F	60/63	39/35	21/28	ns
IDDM 発症年齢 (歳)	<5	37	25	12	ns
	5~9	36	16	20	
	10~14	31	17	14	
	15~19	8	6	2	
	20+	11	10	1	
	m±SD	9.38±5.92	9.71±6.73	8.89±4.44	
1983年の年齢 (歳)	<5	0	0	0	ns
	5~9	18	16	2	
	10~14	46	29	17	
	15~19	40	16	24	
	20~24	8	3	5	
	25~29	9	8	1	
	30~35	2	2	0	
	m±SD	15.41±5.57	14.79±6.38	16.34±3.96	
1983年までの罹病期間 (年)	0~4	61	46	15	p<0.001
	5~9	40	21	19	
	10~14	22	7	15	
	m±SD	6.01±3.70	5.06±3.39	7.45±3.72	
平均 HbA1c (%)	<6	0	0	0	p<0.0001
	6~6.9	1	1	0	
	7~7.9	20	17	3	
	8~8.9	41	33	8	
	9~9.9	35	19	16	
	10~10.9	18	4	14	
	11~11.9	5	0	5	
	12~12.9	1	0	1	
	13~13.9	2	0	2	
	m±SD	9.12±1.23	8.59±0.88	9.90±1.34	

表2 発症年齢から各年齢未満群と以上群に分類した男性 IDDM の網膜症累積発症率

年齢未満群				年齢以上群			
発症年齢 歳	総数 n	単純網膜症 n(%)	増殖網膜症 n(%)	発症年齢 歳	総数 n	単純網膜症 n(%)	増殖網膜症 n(%)
5	18	3(16.7)	0(0.0)	5	42	18(42.9)	1(2.4)
6	20	3(15.0)	0(0.0)	6	40	18(45.0)	1(2.5)
7	23	5(21.7)	0(0.0)	7	37	16(43.2)	1(2.7)
8	29	9(31.0)	0(0.0)	8	31	12(38.7)	1(3.2)
9	32	9(28.1)	0(0.0)	9	28	12(42.9)	1(3.6)
10	35	12(34.3)	0(0.0)	10	25	9(36.0)	1(4.0)
11	41	13(31.7)	0(0.0)	11	19	8(42.1)	1(5.3)
12	42	14(33.3)	0(0.0)	12	18	7(38.9)	1(5.6)
13	45	15(33.3)	0(0.0)	13	15	6(40.0)	1(6.7)
14	46	15(32.6)	0(0.0)	14	14	6(42.9)	1(7.1)
15	50	19(38.0)	1(2.0)	15	10	2(20.0)	0(0.0)
16	55	21(38.2)	1(1.8)	16	5	0(0.0)	0(0.0)
17	55	21(38.2)	1(1.8)	17	5	0(0.0)	0(0.0)
18	56	21(37.5)	1(1.8)	18	4	0(0.0)	0(0.0)
19	56	21(37.5)	1(1.8)	19	4	0(0.0)	0(0.0)
20	56	21(37.5)	1(1.8)	20	4	0(0.0)	0(0.0)

表3 発症年齢から各年齢未満群と以上群に分類した女性 IDDM の網膜症累積発症率

年齢未満群				年齢以上群			
発症年齢 歳	総数 n	単純網膜症 n(%)	増殖網膜症 n(%)	発症年齢 歳	総数 n	単純網膜症 n(%)	増殖網膜症 n(%)
5	19	9(47.4)	0(0.0)	5	44	19(43.2)	6(13.6)
6	22	9(40.9)	0(0.0)	6	41	19(46.3)	6(14.6)
7	24	9(37.5)	0(0.0)	7	39	19(48.3)	6(15.4)
8	26	9(34.6)	1(3.8)	8	37	19(51.4)	5(13.5)
9	34	17(50.0)	1(2.9)	9	29	11(37.9)	5(17.2)
10	38	20(52.6)	1(2.6)	10	25	8(32.0)	5(20.0)
11	41	21(51.2)	2(4.9)	11	22	7(31.8)	4(18.2)
12	45	22(48.9)	2(4.4)	12	18	6(33.3)	4(22.2)
13	50	25(50.0)	3(6.0)	13	13	3(23.1)	3(23.1)
14	52	25(48.1)	3(5.8)	14	11	3(27.3)	3(27.3)
15	54	27(50.0)	6(11.1)	15	9	1(11.1)	0(0.0)
16	54	27(50.0)	6(11.1)	16	9	1(11.1)	0(0.0)
17	55	27(49.1)	6(10.9)	17	8	1(12.5)	0(0.0)
18	55	27(49.1)	6(10.9)	18	8	1(12.5)	0(0.0)
19	55	27(49.1)	6(10.9)	19	8	1(12.5)	0(0.0)
20	56	27(48.2)	6(10.7)	20	7	1(14.3)	0(0.0)

は5歳未満で19例中9例(47.4%)に単純網膜症が発症し、9歳未満で34例中17例(50.0%)、10歳未満では38例中20例(52.6%)と最大値を示し、その後は年齢が上がってもほぼ50%前後を保持した。

### 3. 5～20歳までの各年齢とHbA1cの網膜症累積発症率に及ぼす影響度

表2, 3で設定した各年齢の2群について、HbA1cと発症年齢(AGEX)の2つの独立変数が単純網膜症発症率に与える影響をCoxの比例ハザードモデルを用いて調べた。表4は男性の解析結果を示したものである。“HbA1c”はいずれの年

表4 男性IDDMにおけるHbA1cと発症年齢の単純網膜症発症に及ぼす影響

	変数	回帰係数	p	相対危険度
5歳群	HbA1c	0.860590	0.0001	2.365
	AGE5	2.501429	0.0003*	12.200
6歳群	HbA1c	0.912974	0.0001	2.492
	AGE6	3.164457	0.0001*	23.676
7歳群	HbA1c	0.855609	0.0001	2.353
	AGE7	2.107529	0.0002*	8.228
8歳群	HbA1c	0.841221	0.0001	2.319
	AGE8	1.494368	0.0014*	4.457
9歳群	HbA1c	0.740793	0.0003	2.098
	AGE9	1.240282	0.0077*	3.457
10歳群	HbA1c	0.763072	0.0001	2.145
	AGE10	0.858332	0.0549*	2.359
11歳群	HbA1c	0.735500	0.0003	2.087
	AGE11	1.019887	0.0230*	2.773
12歳群	HbA1c	0.761608	0.0001	2.142
	AGE12	1.020354	0.0228*	2.774
13歳群	HbA1c	0.827068	0.0001	2.287
	AGE13	0.757841	0.1155	2.134
14歳群	HbA1c	0.825051	0.0001	2.282
	AGE14	0.914190	0.0580	2.495
15歳群	HbA1c	0.827717	0.0001	2.288
	AGE15	0.391261	0.6079	1.479
16歳群	HbA1c	0.788993	0.0001	2.201
	AGE16	-15.028086	0.9929	0.000
17歳群	HbA1c	0.788993	0.0001	2.201
	AGE17	-15.028086	0.9929	0.000
18歳群	HbA1c	0.793951	0.0001	2.212
	AGE18	-14.994000	0.9932	0.000
19歳群	HbA1c	0.793951	0.0001	2.212
	AGE19	-14.994000	0.9932	0.000
20歳群	HbA1c	0.793951	0.0001	2.212
	AGE20	-14.994000	0.9932	0.000

HbA1c：その年齢未満群の網膜症累積発症率に及ぼすHbA1cの影響，AGEX：X歳未満群とX歳以上群の網膜症累積発症率に及ぼす罹病期間の影響，\*：単純網膜症発症に強く影響を及ぼしていた年齢群。

年齢でも  $p=0.0001$  となり、有意な影響を及ぼすことが示された。一方“AGEX”の影響は10歳未満だけは  $p=0.0549$  と境界値であったが、5～12歳未満までは  $p$  値が0.05以下となった。また5～12歳未満までの相対危険度はいずれも1以上となった。すなわち男性では12歳未満発症IDDMはそれ

以降に発症するIDDMより単純網膜症を発症しにくいことを示した。“AGE13”の  $p$  値は0.1155で、“AGE14”の  $p$  値は境界値であるが、14歳以降は、“AGEX”の単純網膜症への影響は明らかではなかった。なお、単純網膜症を発症した症例のみについてのHbA1cを比較してみると12歳未満群

表5 女性IDDMにおけるHbA1cと発症年齢の単純網膜症発症に及ぼす影響

	変数	回帰係数	p	相対危険度
5歳群	HbA1c	1.436426	0.0001	4.206
	AGE5	0.088542	0.8662	1.093
6歳群	HbA1c	1.430807	0.0001	4.182
	AGE6	0.119028	0.8218	1.126
7歳群	HbA1c	1.423801	0.0001	4.153
	AGE7	0.153387	0.7737	1.166
8歳群	HbA1c	1.422385	0.0001	4.147
	AGE8	0.159380	0.7652	1.173
9歳群	HbA1c	1.704366	0.0001	5.498
	AGE9	-1.127810	0.0635*	0.324
10歳群	HbA1c	1.641753	0.0001	5.164
	AGE10	-1.194364	0.0683*	0.303
11歳群	HbA1c	1.748462	0.0001	5.746
	AGE11	-1.668684	0.0276*	0.188
12歳群	HbA1c	1.910975	0.0001	6.760
	AGE12	-2.271794	0.0169*	0.103
13歳群	HbA1c	1.922255	0.0001	6.836
	AGE13	-2.278354	0.0175*	0.102
14歳群	HbA1c	1.930858	0.0001	6.895
	AGE14	-2.269629	0.0189*	0.103
15歳群	HbA1c	1.489293	0.0001	4.434
	AGE15	-1.412822	0.1850	0.243
16歳群	HbA1c	1.489293	0.0001	4.434
	AGE16	-1.412822	0.1850	0.243
17歳群	HbA1c	1.491233	0.0001	4.443
	AGE17	-1.409386	0.1864	0.244
18歳群	HbA1c	1.491233	0.0001	4.443
	AGE18	-1.409386	0.1864	0.244
19歳群	HbA1c	1.491233	0.0001	4.443
	AGE19	-1.409386	0.1864	0.244
20歳群	HbA1c	1.494152	0.0001	4.456
	AGE20	-1.403638	0.1886	0.246

HbA1c：その年齢未満群の網膜症累積発症率に及ぼすHbA1cの影響，AGEX：X歳未満群とX歳以上群の網膜症累積発症率に及ぼす罹病期間の影響，\*：単純網膜症発症に強く影響を及ぼしていた年齢群。

の平均 HbA1c は  $9.44 \pm 1.30\%$ 、12歳以上群は  $9.59 \pm 0.88\%$  で両群に有意差はなかった。

表5は女性の解析結果を示したものである。女性でも変数“HbA1c”はいずれの年齢でも  $p = 0.0001$  で単純網膜症の発症に有意な影響を及ぼすことが示された。“AGE5”から“AGE8”までは  $p > 0.05$  であった。“AGE9”および“AGE10”の  $p$  値はそれぞれ  $0.0635$ 、 $0.0683$  と境界値であったが“AGE9” “AGE10”の相対危険度は1以下であった。11～14歳までの  $p$  値はいずれも  $0.05$  以下で相対危険度は1以下であった。すなわち14歳以降に発症した女性 IDDM に比べ発症年齢が9歳以上14歳未満の女性 IDDM は逆に網膜症を発症する危険が高いということになる。14歳以降は発症年齢は有意な影響を及ぼさなかった。なお単純網膜症を発症した症例のみの平均 HbA1c 値は9歳未満群は  $9.87 \pm 1.25\%$ 、9歳以上14歳未満群  $10.06 \pm 1.10\%$ 、14歳以上群  $12.55 \pm 0.71\%$  で、14歳以上群で有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

### 考 案

日本人 IDDM 患者の発症年齢が単純網膜症の発症に与える影響を血糖コントロール指標の HbA1c 値とともに検討した。

どの年齢層でも HbA1c 値が単純網膜症の発症に強く影響を与えていることが確認された。この克明な1年毎に分けた検討から、男性 IDDM では12歳まではそれ以降に発症する男性 IDDM より単純網膜症を発症しにくいことを確認した。Kostraba ら<sup>3)</sup>の示したものと同じく、日本人 IDDM 患者でも12歳という年齢が単純網膜症の発症に影響を及ぼす分岐点となっていることを今回初めて実証した。

女性でも HbA1c は各年齢層で単純網膜症の発症に強く影響を与えていた。そして9、10歳における発症年齢の  $p$  値が境界値であったことを考慮すると、女性では9歳までの発症年齢の影響は少ないといえる。11～14歳で発症した IDDM はそれ以降に発症した女性 IDDM に比べ単純網膜症を発症する危険が逆に高いことを認めた。HbA1c と発症年齢を2つの独立変数として扱ったこと、しかも単純網膜症を発症した9～14歳発症女性

IDDM が同じ条件の14歳以上群より HbA1c が低かったことを考え合わせると、9～14歳の間だけは発症年齢の影響は HbA1c 以上に表面に出現したものと考えられる。女性の9歳は単純網膜症発症に影響を及ぼす分岐点といえるかもしれない。

当センターの1951～1984年に発症した IDDM 患者373例を用いて Yokoyama ら<sup>6)</sup>は、発症年齢8歳以下群の増殖網膜症累積発症率は9歳以上群より6～10年遅れること、9～17歳の発症年齢の IDDM では女性の方が増殖網膜症を発症しやすいことを報告した。単純網膜症の発症には男性では12歳までの罹病期間は影響を与えないという今回の結果は横山らの増殖網膜症の結果と合致する。とくに女性 IDDM においては単純、増殖網膜症の発症とも9～14歳、9～17歳と多少の年齢の相違はあるものの、一般に“思春期”と呼ばれる時期が血糖コントロールの善し悪しとは別に網膜症発症に大きく影響を与える因子として浮かび上がってくる。

日本人健常男性のテストステロン値は11歳頃より上昇をはじめ、12～13歳にかけて初めて前年度に対して有意な変化を示し<sup>7)</sup>、日本人健常女性のエストラジオール値は9～10歳にかけて有意に上昇すると報告されている<sup>7)</sup>。一方、Rose ら<sup>8)</sup>はアメリカ人健常男児および女児の成長ホルモンの分泌増加を調査した結果、男児では骨年齢が11～13歳、女児では骨年齢が8～10歳から成長ホルモンの増加が起こることを報告した。よって、性ホルモンや成長ホルモンの分泌動態の変化はほぼ男性11歳、女性8歳前後から起こってくるといえる。

IDDM の増殖網膜症についてもその発症に影響を与える因子として性ホルモン<sup>9)</sup>や成長ホルモン<sup>10)</sup>、IGF-I<sup>11)</sup>の増加の影響が報告されている。北岡ら<sup>12)</sup>は IGF-I の妊娠時における網膜症の悪化への影響を調べ、IGF-I の一過性上昇および変動幅の増大が網膜症の悪化と関連していたことを報告した。女性 IDDM では思春期といわれる期間に単純網膜症、増殖網膜症ともに男性 IDDM より発症率が増加することから、女性ホルモンが男性ホルモンより網膜症危険因子あるいは網膜症促進因子として重要である可能性がある。

Kostraba ら<sup>3)</sup>は、思春期発来後の罹病期間が単純網膜症発症の大事な決定因子になると述べ、思春期というインパクトを明らかにした。思春期発来は性ホルモン、成長ホルモンの分泌増加を含むものである。また思春期は IDDM 患児の血糖コントロールが著しく困難な時期であることも日常経験するところである。これは上記のホルモンの分泌増加ばかりでなく思春期が精神発達面でも第二反抗期と呼ばれる時期で、心理面で自己のアイデンティティーの確立がまだ未完成ゆえに起こってくる現象と考えられる。この現象もいっそう血糖コントロールを困難にする。

今回我々が対象とした IDDM 患者は HbA1c 値が 9%前後と、血糖コントロールが不良な状態であった。このコントロール状態の悪いところに思春期以前からの性ホルモンや成長因子の増加が加わることが網膜症の発症を惹起すると考えられる。従って思春期前からだけでなく、どの年齢に IDDM を発症しても、発症直後から厳格にコントロールし、よい状態が維持できるよう患者を指導していくことが網膜症発症予防に最も必要であることが示唆される。

### 結 語

25歳未満発症インスリン依存型糖尿病患者123例について IDDM の発症年齢の単純網膜症発症に及ぼす影響について検討した。

1) いずれの年齢で IDDM を発症しても単純網膜症の発症には血糖コントロールが強く影響を与えていた。

2) 12歳未満で発症した男性 IDDM はそれ以降に発症した男性 IDDM より単純網膜症を発症しにくかった。

3) 9歳未満で発症した女性 IDDM はそれ以降に発症した女性 IDDM より単純網膜症を発症しにくかった。

4) 9～14歳の間に発症した女性 IDDM は14歳以降に発症した女性 IDDM に比べて単純網膜症を発症しやすかった。

5) 以上より日本人 IDDM においては男性12歳未満、女性9歳未満までの糖尿病罹病期間は単純網膜症の発症に影響しにくいことを明らかにし

た。

稿を終わるにのぞみ、ご指導、ご校閲を賜りました大森安恵教授に深謝致します。また直接指導を賜りました内瀧安子講師に感謝致します。さらに本研究にご協力を賜りました大谷敏嘉先生、馬場園哲也先生、教室員の各位に御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) Frank RN, Hoffman WH, Podgor MJ et al: Retinopathy in juvenile-onset type 1 diabetes of short duration. *Diabetes* 31: 874-882, 1982
- 2) 福田雅俊, 三木英司, 丸山 博: 若年発症糖尿病における網膜病変の実態. *糖尿病* 18: 656-663, 1975
- 3) Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ et al: Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 12: 686-693, 1989
- 4) Cox DR: Regression models and life-tables. *J Royal Statist Soc Ser B34*: 187-220, 1972
- 5) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Technical report series 727. World Health Organization, Geneva (1985)
- 6) Yokoyama H, Uchigata Y, Omori Y et al: Development of proliferative retinopathy in Japanese patients with IDDM: Tokyo Women's Medical College epidemiologic study. *Diabetes Res Clin Pract* 24: 113-119, 1994
- 7) 矢内原巧, 大野秀夫, 東郷実昌ほか: 思春期と女性ホルモン—思春期の内分泌. *小児科Mook* 34: 91-103, 1984
- 8) Rose SR, Municchi G, Barnes KM et al: Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 428-435, 1991
- 9) Williamson JR, Rowold E, Chang K et al: Sex steroid dependency of diabetes-induced changes in polyol metabolism, vascular permeability, and collagen cross-linking. *Diabetes* 35: 20-27, 1986
- 10) Merimee TJ: A follow-up study of vascular disease in growth-hormone-deficient dwarfs with diabetes. *N Engl J Med* 298: 1217-1222, 1978
- 11) Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER et al: Insulin-like growth factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med* 309: 527-530, 1983
- 12) 北岡千晶, 内瀧安子, 大森安恵ほか: 妊娠時における糖尿病網膜症と Insulin-like growth factor I (IGF-I). *糖尿病* 37: 641-647, 1994