

前増殖糖尿病網膜症の細分類と長期経過

佐藤 幸裕, 李 才源

日本大学医学部附属駿河台病院眼科

要 約

目的：前増殖糖尿病網膜症 (PPDR) を2年以上経過観察し、増殖糖尿病網膜症 (PDR) の発生頻度や PPDR 診断から PDR 発生までの期間を検討した。

対象と方法：PPDR の95眼を、我々の提唱する細分類の軽症75眼と中等症20眼に分け、2年以上の長期経過を検討した。

結果：PDR の発生率は軽症で24%、中等症で60%、PDR 発生までの平均期間は軽症で6年5か月、中等症で2年であった。2、5、10年目のPDR 累積発生率は、軽症で0、14、39%、中等症で35、58、79%と推定された。軽症に比較して、中等症で有意にPDR の発生率が

高く、発生までの期間も短い結果であった。また、初診時軽症で中等症へ進行したものは56%、さらに、PDR へ進行したものは43%であった。

結論：我々の細分類の有用性が再確認でき、今回の検討結果はPPDR の長期予後を知るうえで有用な情報と考えた。(日眼会誌105:394-398, 2001)

キーワード：前増殖糖尿病網膜症、細分類、長期予後、増殖網膜症の発生、増殖網膜症発生までの期間

The Sub-classification and Long-term Prognosis of Proliferative Diabetic Retinopathy

Yukihiro Sato and Zeon Lee

Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University

Abstract

Purpose : We followed eyes with preproliferative diabetic retinopathy (PPDR) for 2 or more years, and then evaluated the proportion of patients developing proliferative diabetic retinopathy (PDR) and the period from diagnosis of PPDR until development of PDR.

Subjects and Methods : We divided 95 eyes affected by PPDR into 75 eyes with mild type and 20 eyes with moderate type based on our previously proposed sub-classification, and evaluated the long-term prognosis of 2 or more.

Results : The proportion developing PDR was 24% in mild type and 60% in moderate type. The average period from diagnosis of PPDR until development of PDR was 6 years and 5 months in the mild type and 2 years in the moderate type. The accumulative occurrence rates of PDR at two, 5, and 10 years were estimated to be 0%, 14%, and 39% in the mild type and 35%, 58%, and 79% in the

moderate type, respectively. The proportion developing PDR was significantly higher and the average period until PDR development significantly shorter in the moderate than in the mild type. In mild type eyes, the rate of progression to moderate type was 56% and further progression from moderate type to PDR was noted in 43%.

Conclusion : The above results again verify the usefulness of our sub-classification, and also provide useful information about the long-term prognosis of PPDR. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 394-398, 2001)

Key words : Preproliferative diabetic retinopathy, Sub-classification, Long-term prognosis, Proportion developing proliferative diabetic retinopathy, Average period until development of proliferative diabetic retinopathy.

別刷請求先：101-8309 東京都千代田区神田駿河台1-8-13 日本大学医学部附属駿河台病院眼科 佐藤 幸裕
(平成12年7月28日受付, 平成12年12月11日改訂受理)

Reprint requests to : Yukihiro Sato, M.D. Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University, 1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan

(Received July 28, 2000 and accepted in revised form December 11, 2000)

I 緒 言

前増殖糖尿病網膜症 (preproliferative diabetic retinopathy, PPDR) の細分類は仁木¹⁾, 安藤²⁾の報告がある。仁木¹⁾は初期の網膜症の血管閉塞領域の分布と血管閉塞領域の拡大速度を, 安藤²⁾は増殖糖尿病網膜症 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) へ進行した症例の背景因子について, いずれも詳細に検討している。しかし, PPDR からの PDR 発生頻度や, PPDR 診断から PDR 発生までの期間に関する記載はない。我々は PPDR を 3 群に細分類し, 1 年間経過を観察した結果をすでに報告³⁾した。今回は, 2 年以上の長期経過を観察できた症例を対象に, PDR の発生頻度と PDR 発生までの期間を検討し, 若干の知見を得たので報告する。

II 対象と方法

対象は日本大学駿河台病院眼科で, 原則として 6 か月に 1 回の蛍光眼底造影を行いながら, 2~12 (6 年 3 か月 ± 3 年 8 か月, 平均値 ± 標準偏差) 年経過観察できた 54 例 95 眼である。

54 例の調査開始時年齢は 37~75 (55.6 ± 7.5) 歳, 糖尿病の推定罹病期間は 1~28 (9.4 ± 6.2) 年であった。

95 眼の内訳は, 初診時に軽症であったものが 75 眼, 中等症が 20 眼である。なお, 初診時に重症であったものは少数で, 短期間で PDR へ進行したため, 今回の 2 年以上の経過観察では軽症と中等症に関して検討した。

我々の提唱する細分類の軽症とは, 検眼鏡検査では軟性白斑が散在するのみで, 蛍光眼底造影でも軟性白斑に一致する充盈欠損以外には, 明らかな血管閉塞領域がないもの (図 1 A), 中等症は軟性白斑と, 蛍光眼底造影で軟性白斑に一致する充盈欠損以外の部位で明らかな血管閉塞領域のあるもの (図 1 B), 重症は軟性白斑と血管閉塞領域が存在し, さらに, 静脈の数珠状拡張があるもの (図 1 C) である³⁾。なお, 静脈の数珠状拡張は基準写真 (図 1 D) を設定し, それと同等以上のものとした³⁾。

軽症では網膜症の進行阻止を目的とした光凝固の適応はない³⁾。一方, 中等症では血管閉塞領域に対する光凝固を血管閉塞領域の広さに応じて行った³⁾。

網膜症の進行率は Kaplan-Meier 生命表法で推定した。統計学的検討は χ^2 検定, Logrank 検定を用い, 危険率 5% 未満を有意とした。

III 結 果

1. 全対象での PDR の発生率

全対象における PDR の発生は, 95 眼中 31 眼 (32%) であった。

Kaplan-Meier 生命表法で推定した PDR の累積発生率を図 2 に示すが, 2 年目で 7%, 5 年目で 23%, 10 年目で 45% であった。

2. 軽症, 中等症での PDR 発生率 (表 1, 図 3)

PDR の発生は, 初診時に軽症と診断された 75 眼では 18 眼 (24%), 中等症と診断された 20 眼では 12 眼 (60%) であった。PDR 発生は軽症に比較して中等症で有意に高率であった (χ^2 検定, $p < 0.005$)。

また, 軽症での PDR 発生までの期間は, 最短 2 年 3 か月, 最長 16 年 2 か月 (6 年 5 か月 ± 3 年 10 か月) であった。軽症の PDR の累積発生率は 2 年目で 0%, 5 年目で 14%, 10 年目で 39% と推定された。

一方, 中等症での PDR 発生までの期間は, 最短 7 か月, 最長 5 年 4 か月 (2 年 ± 1 年 6 か月) であった。中等症の PDR 累積発生率は, 2 年目で 35%, 5 年目で 58%, 10 年目で 79% と推定された。PDR 発生までの期間は, 軽症に比較して中等症で有意に短い結果であった (Logrank 検定, $p < 0.0001$)。

3. 初診時軽症 75 眼の経過 (図 4)

初診時に軽症であったものが中等症へ, さらに PDR へ進行した頻度を検討した。初診時軽症であった 75 眼のうち, 全経過中に中等症に進行したものは 42 眼 (56%) であった。軽症から中等症への累積発生率は, 2 年目で 25%, 5 年目で 52%, 10 年目で 63% と推定された。

また, 中等症へ進行した 42 眼のうち, さらに, PDR へ進行したものは 18 眼 (43%) であった。中等症へ進行してから PDR 発生までの期間は, 最短 7 か月, 最長 5 年 9 か月 (2 年 5 か月 ± 1 年 5 か月) であった。PDR の累積発生率は, 2 年目で 28%, 5 年目で 53%, 10 年目で 63% と推定された。軽症から中等症への累積発生率と中等症から PDR への累積発生率はほぼ同じであった。

なお, 初診時軽症のものが中等症に進行し, さらに重症に進行したものも存在した。しかし, 少数であったため統計学的検討が行えず, 今回の検討では一括して「中等症への進行」として扱った。

4. 中等症の PDR 発生率 (表 2, 図 5)

すでに述べたように, 初診時に軽症で中等症に進行した 42 眼が, さらに PDR へ進行した比率は 43% であった。一方, 初診時に中等症の 20 眼が PDR へ進行した比率は 60% であり, 初診時に中等症の群でより高率であったが, 両群間に有意差はなかった (χ^2 検定, $p > 0.2$)。PDR 発生までの期間も, 初診時軽症で中等症へ進行した群で平均 2 年 5 か月, 初診時中等症で平均 2 年であり, やはり有意差はなかった (Logrank 検定, $p > 0.08$)。また, 両群の PDR 累積発生率もほぼ同じ結果であった。

IV 考 按

以前に報告した PPDR 155 眼の 1 年間の経過観察³⁾では, PDR の発生頻度は 16% であり, 初診時軽症で 0%, 中等症で 17%, 重症で 46% であった。

今回の 2 年以上 (平均 6 年 3 か月) の長期経過の検討では, 初診時軽症 75 眼と中等症 20 眼の計 95 眼を調査対

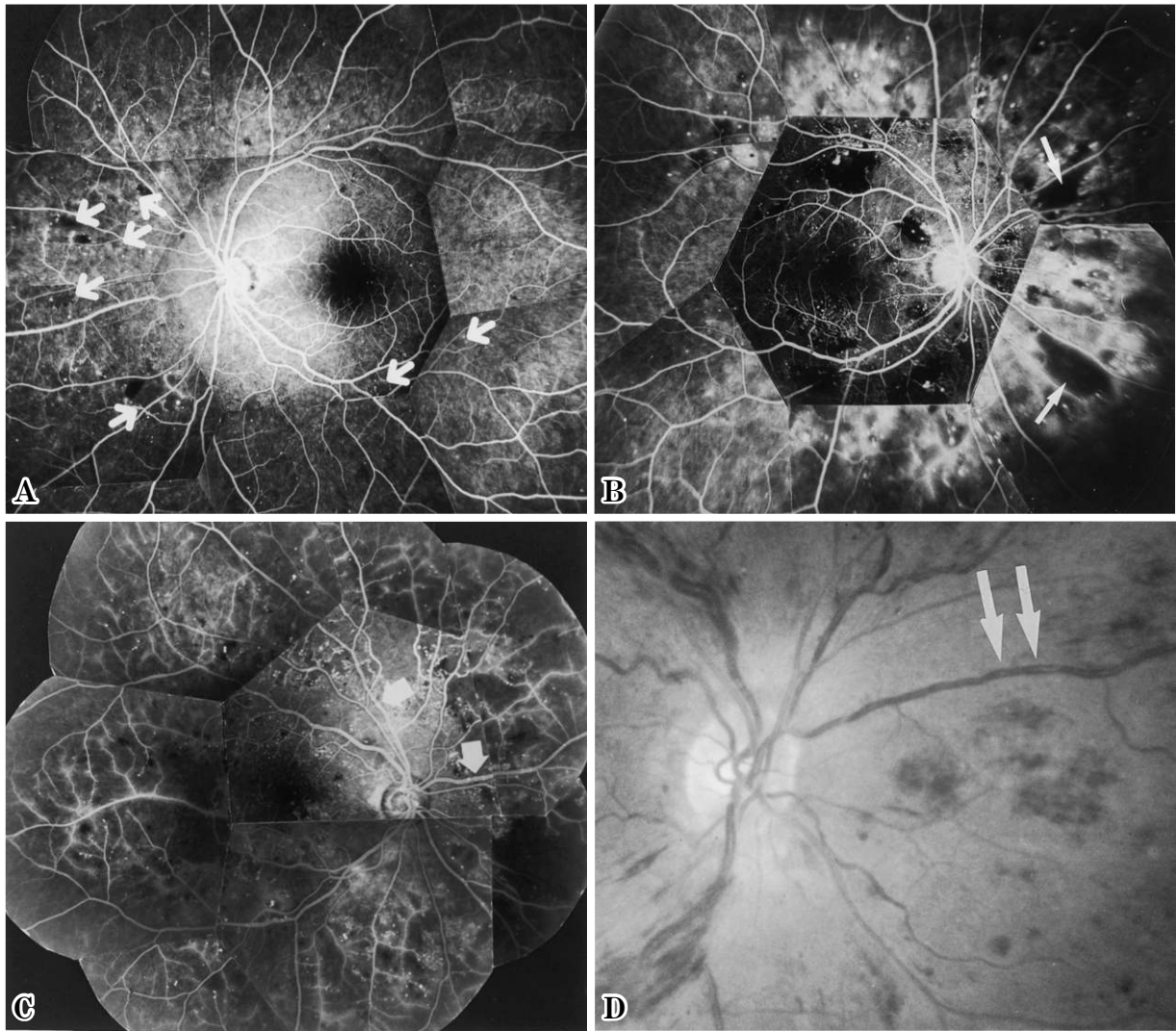


図 1 前増殖糖尿病網膜症の細分類。

- A：軽症の蛍光眼底造影所見。矢印の部に軟性白斑に一致した充盈欠損があるが，明らかな血管閉塞領域や静脈の数珠状拡張はない。
- B：中等症の蛍光眼底造影所見。矢印は血管閉塞領域で，この所見を血管閉塞領域と判定する下限とした。
- C：重症の蛍光眼底造影所見。矢印は静脈の数珠状拡張を示す。
- D：静脈の数珠状拡張の基準写真。この所見を下限とした。

PDR累積発生率

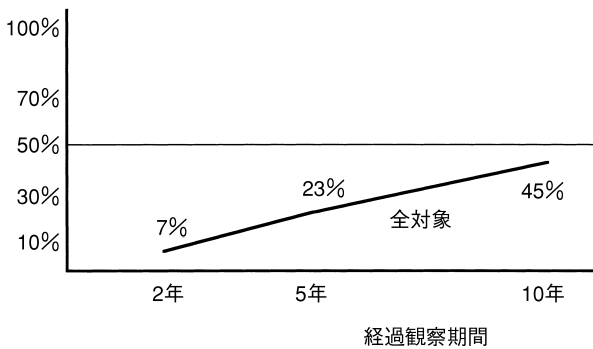


図 2 全対象での増殖糖尿病網膜症 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) の累積発生率。

表 1 初診時軽症と中等症の PDR 発生率と PDR 発生までの期間

	PDR 発生率	PDR 発生までの期間
初診時軽症	18/75 眼 (24%)	6 年 5 か月 ± 3 年 10 か月
初診時中等症	12/20 眼 (60%)	2 年 ± 1 年 6 か月
p 値	p < 0.005	p < 0.0001

PDR : proliferative diabetic retinopathy 平均値 ± 標準偏差

象としたが，PDRの発生は32%であった。また，Kaplan-Meier 生命表法で推定した PDR の累積発生率は，2年目で約10%，5年目で約20%，10年目で約半数であり，罹病期間の延長に従い，ほぼ直線的に増加していた。

PDR 累積発生率

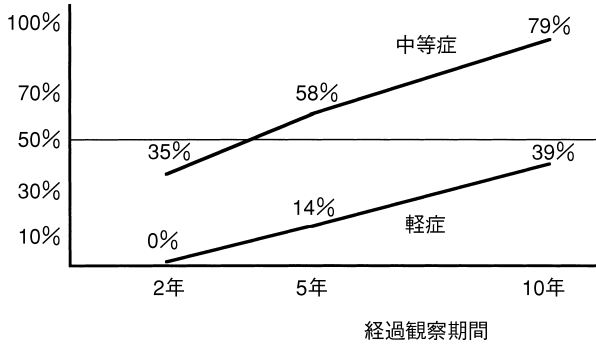


図 3 軽症, 中等症での PDR の累積発生率.

PDR 累積発生率

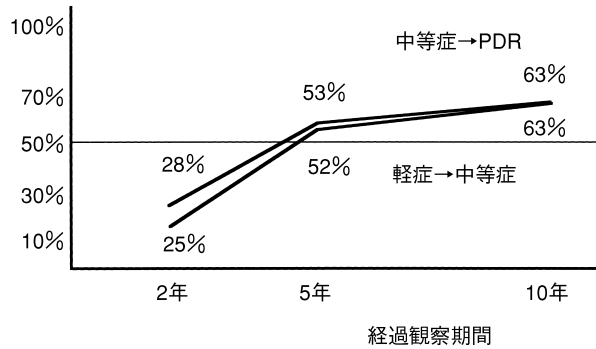


図 4 初診時軽症 75 眼での, 軽症から中等症, 中等症から PDR への累積発生率.

初診時軽症と中等症に分けて検討すると, 軽症が全経過中に PDR に進行した比率は 24% であった. 軽症と診断されてから PDR への進行は, 最短で 2 年 3 か月, 最長で 16 年 2 か月 (平均 6 年 5 か月) と幅があるものの, PDR の累積発生率は, 2 年目で 0%, 5 年目で 10% 強, 10 年目でも約 40% と推定され, 軽症の進行速度は遅いと考えた.

また, 初診時に軽症であったものが, 中等症へ進行した頻度は約 60%, 中等症へ進行したものが, さらに PDR へ進行した頻度は約 40% であった. また, 軽症から中等症, 中等症から PDR への累積発生率はほぼ同じ結果であった.

軽症では網膜症の進行阻止を目的とした光凝固は適応とならず, 中等症では血管閉塞領域に対する光凝固を行っている. したがって, 中等症から PDR への進行には光凝固による進行抑制効果を考慮する必要があるが, 初診時軽症のものが, 軽症から中等症, さらに, 中等症から PDR へ進行した累積発生率は同程度であったことから, 軽症の進行はほぼ一定で遅いと思われた.

一方, 初診時中等症では, 以前に報告した 1 年間の経過観察³⁾における PDR の発生頻度は 18% であった. 今回の検討では, PDR の発生は 60% であり, 軽症の 24%

表 2 中等症の PDR 発生率と PDR 発生までの期間

	PDR 発生率	PDR 発生までの期間
初診時軽症→中等症	18/42 眼 (43%)	2 年 5 か月 ± 1 年 5 か月
初診時中等症	12/20 眼 (60%)	2 年 ± 1 年 6 か月
p 値	p > 0.2	p > 0.08

PDR 累積発生率

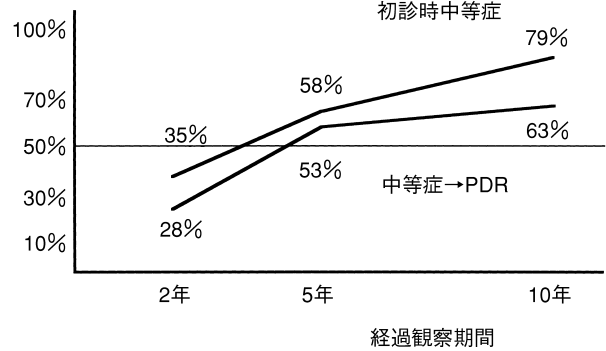


図 5 初診時軽症から中等症に進行したものと, 初診時中等症の PDR 累積発生率.

に比較して有意に高率であった. また, 5 年目での初診時中等症の PDR の累積発生率は 58% と推定され, 軽症の 14% と比較して 3 倍以上の頻度であり, 中等症の進行速度は軽症に比較して早いと推定された.

我々は検眼鏡で軟性白斑を確認した場合に, PPDR と診断して蛍光眼底造影を行っている³⁾. 初診時の蛍光眼底造影で軟性白斑に一致する充盈欠損以外には, 明らかな血管閉塞領域がない軽症では, その後は 6 か月に 1 回の蛍光眼底造影を反復して行い, 明らかな血管閉塞領域がみられた時点で中等症へ, また, 新生血管の発生が確認された時点で PDR へ進行したと判定している. このため, 初診時に軽症と診断した症例では, 中等症への進行と PDR への進行をほぼ正確に把握していると考えた. 一方, 初診時, すでに血管閉塞領域がみられた中等症では, 中等症に進行して長期間が経過している可能性が否定できず, PDR 発生までの期間が正確に把握できていない可能性が危惧された. しかし, すでに述べたように, 初診時軽症で中等症に進行したものが, さらに, PDR へ進行した比率と, 初診時中等症のものが PDR へ進行した比率や, 両群の PDR 発生までの期間に明らかな有意差はなく, 両群の PDR 累積発生率も同程度であった. したがって, 初診時中等症の症例でも, 中等症に進行してある程度の期間が経過していることは否定できないながら, 進行速度をほぼ正確に推定できたと思われる.

PPDR の細分類は仁木ら¹⁾, 安藤²⁾の報告がある. 仁木ら¹⁾は初期の網膜症の血管閉塞領域の分布と血管閉塞領域の拡大速度を, 安藤²⁾は PDR へ進行した症例の背

景因子について、いずれも詳細に検討している。しかし、PPDR からの PDR 発生頻度や、PDR 発生までの期間は検討されていない。PPDR からの PDR 発生頻度や、PDR 発生までの期間に関する詳細な報告は、検索し得た範囲では清水ら⁴⁾の3年間の経過観察があるのみである。清水ら⁴⁾は PDR の発生は、網膜症の進行阻止を目的とした光凝固を行った群で29%、経過観察のみの群で57%、全対象では38%と報告している。

今回の検討では、結果で具体的な数値を述べなかったが、3年目での PDR 発生は全対象で22%であり、清水らの報告より低率であった。この理由は、清水らの報告での対象は、我々の分類での中等症以上であり、軽症は含まれていないためと思われる。やはり結果には示さなかったが、今回の検討での初診時中等症の3年目での PDR 発生は45%であり、清水らの38%と近似した結果であった。

以上、2年以上の長期経過が観察できた初診時軽症と中等症の症例を対象に、PDR の発生頻度と PDR 発生までの期間を検討した結果を報告した。2年以上の長期経過でも、軽症と中等症の予後は明らかに異なっており、我々の細分類の有用性が再確認できたと考えている。以前に報告した PPDR 155 眼では、軽症と中等症が PPDR の約90%を占めており³⁾、今回の軽症と中等症に関する検討結果は、PPDR の長期予後を知るうえ

で有用な情報と考えた。

今後検討を要する問題点としては、血糖コントロールなど、全身的な因子を含めた検討の必要があると考えている。また、今回の検討では、検眼鏡で軟性白斑がみられた場合に PPDR と診断して蛍光眼底造影を行っている。このため、清水ら⁵⁾が成書に記載している、軟性白斑はないが血管閉塞領域が存在する PPDR を対象に含んでいない可能性がある。これらの問題点に関しては、さらに検討を行っていく予定である。

文 献

- 1) 仁木高志, 村岡兼光, 北川道隆, 蓮沼敏行, 栗根裕, 前田 裕: 糖尿病性網膜症血管病変の分布形式と進展様式. 日眼会誌 88: 954-973, 1984.
- 2) 安藤伸朗: 前増殖性糖尿病性網膜症の管理. 眼紀 38: 667-675, 1987.
- 3) Sato Y, Kamata A, Matsui M: Subclassification of pre-proliferative diabetic retinopathy. Jpn J Ophthalmol 37: 490-498, 1993.
- 4) 清水葉子, 小嶋一晃: 前増殖型糖尿病性網膜症に関する臨床的検討—光凝固予後について—. 眼紀 40: 1635-1642, 1989.
- 5) 清水弘一, 野寄喜美春: 前増殖期網膜症. 清水弘一, 他(編): 糖尿病性網膜症. 医学書院, 東京, 71-81, 1984.