

糖尿病透析患者における透析導入後の糖尿病網膜症および視力の変化

善本三和子, 松元 俊

東京通信病院眼科

要 約

目 的：東京通信病院における透析導入患者の糖尿病網膜症および視力の変化につき検討する。

対象と方法：対象は 1994 年 6 月から 2003 年 8 月に当院で透析を導入した糖尿病性腎症患者のうち、導入後 6 か月以上(平均 2.2 年)経過観察が可能であった 24 例 48 眼(男 20：女 4)で、診療録をもとに retrospective に調査した。

結 果：導入時、光凝固施行眼が 48 眼中 46 眼(95.8%)あり、活動性の低い単純期および増殖停止期網膜症は全体の 62.5% であったが、導入後 6 か月以降では 95% 以上となり、安定化傾向がみられた。視力は経過

観察期間中 0.1 以下は 20% 前後であり、50~60% の患者では視力 0.7 以上で経過した。網膜症病期が 1 段階以上悪化したのは 2 眼、視力が 2 段階以上低下したのは 4 眼であった。

結 論：透析導入後、比較的早期から網膜症は安定化する傾向がみられ、視力および網膜症が悪化した症例は少なかった。(日眼会誌 110：271-275, 2006)

キーワード：糖尿病網膜症, 糖尿病性腎症, 血液透析, 網膜光凝固, 視力

Changes in Diabetic Retinopathy and Visual Acuity in Patients with End-stage Diabetic Nephropathy after the Introduction of Hemodialysis

Miwako Yoshimoto and Shun Matsumoto

Tokyo Postal Service Agency Hospital

Abstract

Purpose : To study the diabetic retinopathy (DR) and visual acuity in patients with end-stage diabetic nephropathy in the predialysis period and the changes after the initiation of hemodialysis at Tokyo Postal Service Agency Hospital (TPSAH).

Methods : We retrospectively analyzed the systemic conditions and the stage of DR and visual acuity in the medical records, of 24 patients 48 eyes (male : female = 20 : 4) with diabetic nephropathy, who were started on hemodialysis between June 1994 and August 2003 at TPSAH, and were followed ophthalmologically more than 6 months after the start of hemodialysis.

Results : At the start of hemodialysis, 46 of 48 eyes (95.8%) had already been treated by retinal photocoagulation. The DR activity was assessed as "low" in 62.5% of the patients at the start of hemodialysis, but 6 months later, over 95% of the

patients were assessed as having "low-activity". At the start of hemodialysis visual acuity was less than 0.1 in 21% of the eyes, and over 0.7 in 42% of the eyes, and the ratio was stable in the follow-up period. In 2 eyes the stage of diabetic retinopathy became worse by more than one grade in Fukuda's grading of diabetic retinopathy, and in 4 eyes more than a 2 grade alteration in visual acuity was observed.

Conclusions : After the start of hemodialysis, DR became less active relatively early, and only a few eyes became worse in visual acuity and DR.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 271-275, 2006)

Key words : Diabetic retinopathy, Diabetic nephropathy, Hemodialysis, Retinal photocoagulation, Visual acuity

別刷請求先：102-8798 東京都千代田区富士見 2-14-23 東京通信病院眼科 善本三和子
(平成 16 年 12 月 20 日受付, 平成 17 年 7 月 5 日改訂受理)

Reprint requests to : Miwako Yoshimoto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Postal Service Agency Hospital, 2-14-23 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8798, Japan

(Received December 20, 2004 and accepted in revised form July 5, 2005)

I 緒 言

糖尿病性腎症(以下、腎症)は、糖尿病患者の増加に伴い、1998 年以降血液透析導入原因疾患の第一位となり¹⁾、その割合は全体の約 36% を占めている。また、腎症同様に糖尿病の慢性合併症である糖尿病網膜症(以下、網膜症)は、現在中途失明の原因疾患の第一位である。腎症と網膜症との関係については、糖尿病による末期腎不全患者の網膜症は重症であることが多く、5 割から 8 割が増殖型網膜症であると報告^{2)~4)}されており、糖尿病透析患者にとって網膜症による視力低下は、透析を続ける日常生活の制限に加えてさらに大きな障害となる。これを防止するために、腎症患者ではより積極的な網膜症治療が必要であるが、血液透析前後で転院が必要になったり、透析導入を機に、眼科通院そのものが不可能になる患者がいることなどが問題⁵⁾である。腎症と網膜症に関する過去の報告は、そのような腎症患者の眼科的経過観察の困難さのためか、透析患者の断面調査^{2)5)7)~9)}が多く、透析導入後の経過を観察した報告³⁾⁶⁾は少ない。さらに報告の時期が異なるためか、網膜症の予後や視力の経過について結果が一定しておらず、さらなる検討が必要と考えられた。そこで今回、東京逋信病院(以下、当院)腎臓内科において、1994 年以降血液透析を導入した腎症患者で、導入以降も眼科通院が可能であった患者の眼科的経過を retrospective に検討した。

II 対象および方法

対象は、1994 年 6 月から 2003 年 8 月までの間に当院腎臓内科において糖尿病による腎不全が原因で血液透析を導入された患者 29 例中、6 か月以上経過観察可能であった 24 例 48 眼(男:女=20:4)である。全症例が、1991 年厚生省腎不全医療研究班による慢性腎不全透析導入基準¹⁰⁾に合致しており、腎生検は施行されていないが、導入前の内科入院による精査の結果、腎不全の原因は糖尿病と考えられた。診療録をもとに視力と網膜症病期(黄斑症の有無を含む)について、透析導入前後の眼科的所見を比較検討した。透析導入時とは、透析導入前で、導入時期に最も近い受診時の所見とし、導入後 0~6 か月とは、6 か月に最も近い時期(前後も含む)、その後も同様に導入後 6 か月~1 年は 1 年に、1~2 年は 2 年に最も近い時期、2 年以上は、最も観察期間が長い時期の受診時の所見とした。

対象の背景は、透析導入時、年齢は 36~76 歳(平均 58.0 ± 12.5 歳)、糖尿病罹病期間は 5~42 年(平均 18.5 ± 9.1 年)、導入後の眼科的経過観察期間は 6 か月~5 年(平均 2.2 年)である。全身因子としては、導入時、血清クレアチニン値が 5.5~15.2 mg/dl(平均 8.7 ± 2.5 mg/dl)、ヘマトクリットが 17~32.1% (平均 24.6 ± 4.2%)で、高血圧の合併が 24 例中 23 例にみられた。

透析導入時の眼科的背景として、福田分類による網膜症病期は、A 1:2 眼、A 2 P:19 眼、A 3 P:5 眼(そのうち G:1 眼)、A 4 P:1 眼、A 5 P:3 眼、B 1:11 眼、B 4:7 眼であった。以後、A 1、A 2 を単純期、A 3、A 4、A 5 を増殖停止期、B 1 を前増殖期、B 2-B 5 を増殖期とすると、透析導入時には、単純期が 21 眼(43.8%)、増殖停止期が 9 眼(18.8%)、前増殖期が 11 眼(22.9%)、増殖期が 7 眼(14.6%)であり、活動期と考えられる前増殖期と増殖期を合わせると、37.5% であった。また、視力は、指数弁から 1.2(平均 0.35)であった。眼科的治療の既往では、光凝固の既往のあるものが、23 例 46 眼(95.8%)あり、そのうち導入時に光凝固治療中であったものが 4 眼、過去に施行済みであるものが 42 眼であった。また、過去に光凝固を施行されている症例の施行(開始)時期は、導入の 3 か月から 13 年(平均 4.2 ± 4.0 年)前であり、そのうち 4 眼では硝子体手術が施行されていた。光凝固開始時より当科で経過観察が行えたものは 13 例であり、そのうち 2 例 3 眼では黄斑浮腫治療目的と網膜症進行阻止目的の併用で、他の 10 例 10 眼は、網膜症進行阻止を目的として光凝固が施行されていた。さらに透析導入時、黄斑部浮腫が認められていたのは 5 例 8 眼(16.7%)であり、前置レンズを用いた検眼鏡的所見にもとづいて診断した。

III 結 果

1. 透析導入による網膜症の変化

透析導入後、経過観察期間の延長に伴い、観察可能である眼数が減ってはいるものの、表 1 に示すように、網膜症病期を活動性で分けると、活動性の低い単純期、増殖停止期の比率が高くなり、導入後 6 か月から 1 年以降では 97%、2 年以降では 95% となっていた。実際に、導入時に前増殖期(B 1)であった 5 眼は、導入前後に網膜光凝固を施行されており、6 か月後には単純期(A 2 P)に移行していた。しかし、脱落症例があるため、その傾向を知る目的で、死亡の定義を福田分類(A 1、A 2、A 3、A 4、A 5、B 1、B 2、B 3、B 4、B 5)で網膜症病期 1 段階以上の悪化と定義して、Kaplan-Meier 法を用いて解析した(図 1)。死亡となったのは、硝子体出血を起こした 2 例であり、それぞれの時期は、導入後 1 年 8 か月、2 年 9 か月であった。また、透析導入 5 年後の生存確率は、約 90% であった。

2. 透析導入後の視力の変化

透析導入時には、42% (20 眼)が 0.7 以上の視力良好群であり、0.1 以下の視力不良群は 21% (10 眼)であった。0.1 以下の視力不良の原因は、糖尿病黄斑症(過去の黄斑浮腫後の黄斑変性も含む)が 6 眼、視神経萎縮が 3 眼、硝子体出血が 1 眼であった。その後の経過では、表 2 に示すように視力良好群と不良群の比率に大きな変化はなかったが、個々の症例の経過をみると、4 眼に 2

表 1 透析導入後の糖尿病網膜症病期の変化

網膜症病期	導入時	0-6 M	6 M-1 Y	1-2 Y	2 Y-
単純期	21 (63%)	26 (81%)	24 (97%)	21 (97%)	11 (95%)
増殖停止期	9	13	13	12	8
前増殖期	11 (37%)	6 (19%)	1 (3%)	0 (3%)	0 (5%)
増殖期	7	3	0	1	1
計	48	48	38	34	20

眼数(%) M：月 Y：年

表 2 透析導入後の視力の変化

視力	導入時	0-6 M	6 M-1 Y	1 Y-2 Y	2 Y-
0.7～	20(42%)	27(56%)	22(58%)	18(53%)	12(60%)
0.5～	6(12%)	4(8%)	1(3%)	0(0%)	1(5%)
0.2～0.4	12(25%)	9(19%)	9(23%)	10(29%)	3(15%)
0.1 以下	10(21%)	8(17%)	6(16%)	6(18%)	4(20%)
計	48	48	38	34	20

眼数(%) M：月 Y：年

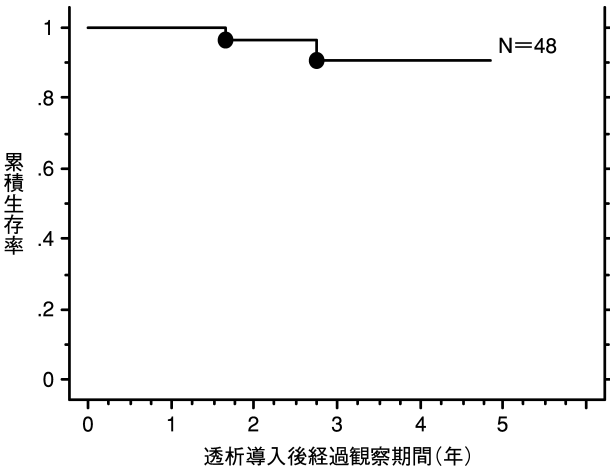


図 1 網膜症病期の変化(Kaplan-Meier 法).
福田分類(A 1, A 2, A 3, A 4, A 5, B 1, B 2, B 3, B 4, B 5)で1段階以上の悪化を死亡と定義した。
●は硝子体出血による 2 眼の網膜症病期の悪化を示す。

段階以上の視力低下がみられ、その原因は、硝子体出血が 1 眼、白内障の進行が 1 眼、視神経萎縮によるものが 2 眼であり、視神経萎縮のうち 1 眼が硝子体手術後、1 眼が緑内障の合併によるものであった。さらに、19 眼において導入時と比較して最終観察時に視力が 2 段階以上改善しており、その理由は、黄斑浮腫の軽減、硝子体出血(混濁)の吸収、硝子体手術、白内障手術などであった。網膜症の変化と同様に、死亡の定義を視力 2 段階以上の悪化と定義して、Kaplan-Meier 法を用いて解析した結果(図 2)、透析導入 5 年後の生存確率は、約 90% であった。

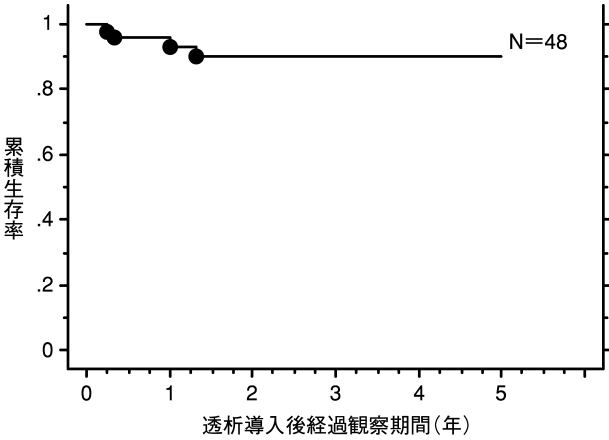


図 2 視力の変化(Kaplan-Meier 法).
視力 2 段階以上の悪化を死亡と定義した。
●は硝子体出血 1 眼、白内障の進行 1 眼、視神経萎縮 2 眼(硝子体手術後 1 眼、緑内障合併 1 眼)による視力低下を示す。

3. 黄斑浮腫の変化

透析導入時、検眼鏡的に黄斑浮腫のみられた症例は、5 例 8 眼で、全例が導入後 6 か月以内に検眼鏡的に浮腫が軽減した。しかし、視力が 2 段階以上改善したのはそのうちの 4 眼で、残りの 4 眼では視力は不変であった。

IV 考 按

腎症患者の網膜症診療においては、患者側の問題点として全身状態の悪化や透析導入時の入院などに伴う受診の中断があり、また、眼科医側の問題点としては、蛍光眼底造影の施行の難しさや通院不規則などにより助長される光凝固のタイミングの遅れなどがある。いずれも網

膜症管理の面からは重要な問題点であり、腎症患者ではより網膜症が重症である^{2)~4)}ことを考えると、そのような点をあらかじめ予測した上での管理が望まれる。

過去の報告では、吉富ら⁶⁾が、透析導入後経過を追えた10例20眼について、透析導入直後から半年で急速な網膜症の進行例が多いことを指摘しており、他の断面調査²⁾⁵⁾⁷⁾においても、導入直後から6か月間は網膜症の活動性が高くなりやすく、それに伴って視力が低下する症例が多いとされている。また、長期経過では、呉ら³⁾は、導入後2年間経過を追えた13例26眼について、導入後2年で視力は0.5以上の良好群と手動弁以下の不良群が増え、二極化すると報告している。さらに、透析導入後6か月以降1年もしくは2年以後は、網膜症は安定化する傾向にあるとしている報告²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾が多いがその理由についての考察は一致していない。また、安定化傾向があるとはいえ、導入後も活動性の高い網膜症を有する症例が存在し⁴⁾、牽引性網膜剥離などにより失明する患者がいることも強調されており、その原因として腎症の悪化に伴い光凝固などの眼科的治療が不十分になることが指摘されている³⁾⁶⁾⁹⁾。

本報告と過去の報告とでの、時代的背景の違いを考察してみると、我々の対象は1994年当院にて透析導入が可能になった以降の症例であるため、列挙した過去の報告と比べて5年から10年の差がある。透析導入基準という観点からは、本報告の対象は全て1991年に作成された新基準に基づいて透析導入を行っているが、過去の報告では新基準作成前に導入された患者が含まれていると考えられた。しかし、旧基準と新基準では、実際に透析導入されている患者集団に大きな違いはなく、新基準のほうが、より透析導入患者の実状に即した基準である¹⁰⁾といわれていることから、対象患者の透析導入時の全身因子は、過去の報告と大きく異なることはないものと考えられた。透析療法においては、透析医療技術の向上により1993年以降の5年生存率は改善傾向がみられており¹⁾、また、眼科的には、光凝固や硝子体手術などの網膜症治療の進歩により近年の増殖型網膜症の視力予後は著しく改善している。糖尿病透析患者の網膜症の年次的変化について調べた報告では、1993年以前の透析導入患者よりも、1994年以降の導入患者では導入後の網膜症悪化率も減少し、高度視力障害の頻度も低下していることが報告¹¹⁾されている。

次に、患者集団の特性であるが、今回の検討には導入前の経過観察期間は条件に加えていないため、眼科通院が頻繁に必要な網膜症重症症例だけに絞られることはなく、むしろ導入後6か月以上経過観察可能であった比較的全身状態の良好な患者が多かったことが挙げられる。また、今回の対象患者の共通点として、導入前のシャント造設のための腎臓内科入院中に必ず眼科を受診し、その後、数か月間内科および眼科外来通院にて経過観察の

後、尿毒症症状が悪化した場合に再度入院して透析導入に至ったという経過がある。なお、経過観察期間が6か月未満であったために本報告の対象には含まれなかった透析導入患者5症例では、網膜症病期および視力が悪化進行した症例は無かった。

このような背景をもとに、導入時の眼科的背景を考察してみると、過去の報告と比べて、本報告では以下のような特徴が考えられた。まず、導入時の増殖型網膜症の割合が過去の報告では、37~85%^{2)~4)8)9)}と高かったが、本報告では48眼中7眼、15%と極端に低いことである。それに伴い、視力0.1以下の視力不良患者の割合も、過去の報告の50%前後²⁾³⁾⁸⁾と比較し、21%と低い結果となっている。各報告での増殖型の定義は、若干不明瞭で増殖停止期まで含む報告もあると思われたが、本報告では増殖停止期を含めても16眼約33%であった。このように透析導入時に増殖型網膜症の割合が低かった理由としては、本報告での透析導入時の光凝固の施行率(導入時施行中も含める)が、48眼中46眼95.8%と高いことが関係していると考えられた。過去の報告での光凝固施行率は、1983年の吉富ら⁶⁾の報告では、20眼中5眼40%、1991年の呉ら³⁾の報告では、増殖型網膜症のうち68%(報告の全対象26眼中58%)、2000年の武田ら⁹⁾の報告では、88.6%であった。たしかにこの数値をみても、透析導入前に光凝固を施行する頻度が年次的に増えていることが分かる。以上のようなことを考え合わせると、我々の症例の多くは、透析導入前に光凝固を行えたため、導入時の網膜症病期や視力が比較的良好であったのではないかと考えられた。当院では、シャント造設目的の内科入院中に眼科を受診するため、光凝固などの適切な治療を内科入院中に行うことが可能であり、全身状態の悪化に伴い眼科通院が困難になりやすいという、この時期の問題点を一つ解決できたと思われた。内科入院中の眼科受診ということで、患者の体力的負担も少なく、また、期間は短くても密に患者と接することによりその時期以降の眼科治療に対する患者の理解を深めることができたと考えられた。この点について、武田ら⁹⁾は、透析施設を持たない医療機関における腎症・網膜症の同時悪化例の眼科的管理の難しさを指摘している。

我々の症例の透析導入後の経過として特徴的であるのは、導入時には前増殖期(B1)であった5眼が6か月後には単純期(A2P)に移行していることで、このうち4眼は光凝固施行中に透析導入となり、1眼は導入直前に光凝固を終了したものであった。この5眼の経過には、透析が開始されたことと、光凝固による網膜症の鎮静化の両方が関係していると考えられた。また、導入時に増殖期であった7眼中の1眼は導入後早期に硝子体手術を施行し、その後、6か月後に増殖停止期に移行した。また、硝子体出血を起こした2眼は、光凝固後の非活動期

と考えていた状態に硝子体出血を起こしたもので、その後出血が吸収し 1 眼では経過観察期間中に視力改善がみられている。網膜症が悪化しやすいと過去に報告されている、導入直後から 6 か月以内の時期ではなく、出血は少量でかつ一過性であることから、硝子体出血の原因は、網膜症の活動性によるものではなくて、抗凝固剤の関与¹²⁾などによるものかと考えられた。さらに、全症例において透析導入時の全身因子(性別・年齢・罹病期間・高血圧の有無・血清クレアチニン値・ヘマトクリット・BUN (blood urea nitrogen)・Alb(albumin))により、透析導入後の網膜症重症度の変化を予測できるような因子があるかどうかについて、多変量解析を行ったが、統計学的に有意な結果は得られなかった。(データは記載せず)

視力の経過では、0.7 以上の視力良好群が 40% 以上、そして 0.1 以下の不良群が 20% 程度という比率は経過中、大きく変化してはいない。視力が低下した症例の原因をみると、網膜症によるものは硝子体出血の 1 眼だけであり、その他は白内障の進行 1 眼と視神経萎縮の 2 眼であり、過去の報告³⁾にみられるような牽引性網膜剥離などによる失明はみられなかった。

また、糖尿病黄斑症(以下、黄斑症)については、導入時視力不良群(0.1 以下)の黄斑症 6 眼には、導入以前に浮腫が治療抵抗性に進行し長期間持続した結果、黄斑変性になっている症例も 2 眼含まれており、そのような症例においても、導入時には急激な溢水による一時的な黄斑浮腫がみられた。導入時に検眼鏡的に黄斑浮腫のみられた 5 例 8 眼のうち、導入後浮腫が軽減したにもかかわらず視力が改善しなかったのは、このように導入以前に黄斑変性になっていた症例であり、もともと視力良好で導入前の急激な溢水により黄斑浮腫が起きた例では、導入後浮腫の改善とともに視力が改善しやすい傾向があったが、蛍光眼底造影を含む詳細な検討は行っていない。

今回、当院腎臓内科で透析導入を行った網膜症患者の透析導入後の眼科的経過を検討した。過去の報告によると、透析導入時期には全身的に最も悪い状態であることに加えて、光凝固などの眼科的治療の遅れも生じやすく、導入前後とくに導入後 6 か月以内に視力および網膜症病期が悪化する症例があるとされていたが、今回の検討では導入後に悪化する症例は少なく、また、悪化例も 6 か月以内に集中することはなく、むしろ透析導入後、比較的早期より安定化する傾向がみられた。この理由と

しては、透析導入前に眼科的治療を積極的に行えたこと、さらに、患者の協力により眼科的治療を退院後の維持透析中にも継続できたことなどが考えられた。今回の検討では、透析導入前の腎不全期の患者における光凝固の重要性も示唆され、我々眼科医は透析導入期にも積極的に網膜症治療を継続することで、透析患者において失明というさらなる障害が起こらないよう努める必要があると考えられた。

文 献

- 1) 中井 滋, 新里高弘, 佐中 孜, 菊池健次郎, 北岡建樹, 篠田俊雄, 他: わが国の慢性透析療法の現況(2000 年 12 月 31 日現在): 日本透析医学会統計調査委員会 同小委員会. 透析会誌 35: 1—28, 2002.
- 2) 竹田宗泰, 鬼原 彰, 相沢英束, 田宮宗久, 佐藤義成, 森 繁樹, 他: 糖尿病性網膜症に対する透析療法の影響. 眼科 31: 849—854, 1989.
- 3) 吳 雅美, 清水芳樹, 斉藤喜博: 糖尿病性腎症患者で血液透析が視力, 網膜症に与える影響. 眼紀 42: 1060—1063, 1991.
- 4) 徳山孝展, 池田誠宏, 石川浩子, 佐藤圭子, 井上隆: 血液透析症例における糖尿病網膜症. あたらしい眼科 11: 1069—1072, 1994.
- 5) 蒔田浩司, 北野滋彦, 清水えりか, 船津英陽, 馬場園哲也: 血液透析糖尿病患者の視力予後の検討. 眼臨 96: 751—754, 2002.
- 6) 吉富健志, 石橋達朗, 山名泰生, 大西克尚, 谷口慶晃, 寿 尚義, 他: 透析療法中の糖尿病患者の網膜症について. 臨眼 37: 1179—1184, 1983.
- 7) 池田誠宏, 佐藤圭子, 三木徳彦, 森井浩世, 井上隆: 糖尿病透析患者における網膜症の検討. 臨眼 40: 285—287, 1986.
- 8) 竹田宗泰: 糖尿病性網膜症と透析. 臨床透析 14: 1777—1783, 1998.
- 9) 武田憲夫, 柿沼健裕, 古山文子, 新村美代子, 朴栄華: 透析導入時期の糖尿病網膜症の状態. 眼紀 51: 918—921, 2000.
- 10) 坂口俊文, 秋澤忠男: 診療ガイドラインレビュー 4. 透析導入基準. 日本内科学会雑誌 91: 1561—1569, 2002.
- 11) 石井晶子, 馬場園哲也, 春山賢介, 朝長 修, 船津英陽, 北野滋彦, 他: 糖尿病透析患者における網膜症の年次的変化. 糖尿病 45: 737—742, 2002.
- 12) Goldstein DA, Massry SG: Diabetic nephropathy: clinical course and effect of hemodialysis. Nephron 20: 286—296, 1978.