

第 113 回 日本眼科学会総会 特別講演 II

糖尿病網膜症の治療戦略

堀 貞夫

東京女子医科大学医学部眼科学教室

共同研究者

船津 英陽¹⁾, 酒田 久美²⁾, 山本 香織²⁾, 野間 英孝¹⁾, 山下 英俊³⁾, 白矢 勝一⁴⁾, 溝渕 京子⁵⁾
北野 滋彦⁶⁾, 加藤 聡⁷⁾, 早川 和久⁸⁾, 鹿児島武志⁹⁾, 三島 宣彦¹⁰⁾, 須藤 史子²⁾, 木戸口 裕¹¹⁾
小関 義之¹²⁾, 中村 新子⁶⁾, 長嶋 珠江¹³⁾, 井口 規子¹⁴⁾, 上甲 覚¹⁵⁾, 田中 義和⁶⁾, 茂木 豊¹⁶⁾
増澤 浩一²⁾, 大原こずえ¹⁷⁾, 小林 史明¹⁸⁾, 神前 賢一¹⁷⁾, 伊藤 学¹⁹⁾, 中西雄一郎²⁰⁾, 谷治 尚子²⁾
屋宜 友子²⁾, 水落 誠²⁾, 鹿内真美子²¹⁾, 河野 智子²⁾, 深田 祐加²⁾, 竹森 美穂²⁾

¹⁾東京女子医科大学八千代医療センター眼科, ²⁾東京女子医科大学医学部眼科学教室, ³⁾山形大学医学部眼科学教室

⁴⁾白矢眼科医院, ⁵⁾南福萬みぞぶち医院, ⁶⁾東京女子医科大学糖尿病センター眼科, ⁷⁾東京大学医学部眼科学教室

⁸⁾早川眼科医院, ⁹⁾かごしま眼科, ¹⁰⁾三島眼科医院, ¹¹⁾鳩ヶ谷きどぐち眼科, ¹²⁾こせき眼科

¹³⁾京都大学医学部眼科学教室, ¹⁴⁾みき眼科医院, ¹⁵⁾武蔵野赤十字病院眼科, ¹⁶⁾池袋眼科

¹⁷⁾東京慈恵会医科大学眼科学講座, ¹⁸⁾あおば眼科, ¹⁹⁾流山東部眼科, ²⁰⁾菊川眼科, ²¹⁾溜池眼科医院

研究協力者

石井 康雄(ニュービジョン研究所)

要 約

失明原因に大きな位置を占める糖尿病網膜症(網膜症)について、著者が取り組んできた病態解明と治療戦略を述べる。

実験網膜症と硝子体手術時に得られた手術材料の形態学的研究により、網膜細小血管の周皮細胞壊死と基底膜肥厚は細小血管硬化につながり、Müller細胞が大食細胞としての機能を発揮していた。硝子体増殖組織には星状膠細胞、血液由来細胞などが含まれ、新生血管は小窓構造を示した。

眼内液のcytokineの測定の結果から、血管内皮増殖因子(VEGF)と細胞間接着分子を含む炎症関連のcytokineが関与し、網膜症と黄斑浮腫の病態は炎症を基盤

にすることが示唆された。

レーザー光凝固術と硝子体手術はほぼ確立されたが、方法や補助治療に検討を要する。薬物療法が開発され応用されはじめたが、軽症例への適用や手術治療との併用でtailor madeの治療戦略を立てることが要求される。

糖尿病眼手帳は患者管理、放置・中断対策として発行され、治療戦略に大きな意味をもつ。(日眼会誌 114: 202—216, 2010)

キーワード: 糖尿病網膜症, 治療戦略, cytokine, 薬物療法, 糖尿病眼手帳

A Review

Strategy for Treatment of Diabetic Retinopathy

Sadao Hori

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Abstract

This paper conducts an analysis and discussion of the pathogenesis and treatment strategies for diabetic

別刷請求先: 162-8666 東京都新宿区河田町 8—1 東京女子医科大学医学部眼科学教室 堀 貞夫

(平成 21 年 10 月 26 日受付, 平成 21 年 11 月 20 日改訂受理) E-mail: proffice@oph.twmu.ac.jp

Reprint requests to: Sadao Hori, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Sinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

(Received October 26, 2009 and accepted in revised form November 20, 2009)

retinopathy, a major cause of blindness.

Histological examination of experimental and biopsied material found that the pericyte necrosis and basement membrane thickening were responsible for sclerosis of retinal microvessels. The macrophages were noted in the pathogenesis of retinopathy. The cytokines of intraocular fluid were analyzed, and the vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 were found to be closely related to retinopathy and macular edema. These findings suggest that the inflammation lead to the complex

pathology of retinopathy. Anti-inflammatory drugs need to be included in the therapeutic strategy.

The Diabetic Eye Notebook is an important source of information for patients who were lost to follow-up.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 202—216, 2010)

Key words : Diabetic retinopathy, Treatment strategy, Cytokine, Drug therapy, Diabetic eye notebook

I 緒 言

重篤な視機能障害の原因となる眼底疾患では、加齢黄斑変性が最近とみに注目を浴びている。しかし、糖尿病網膜症(網膜症)による失明の危機に対する評価は以前に比べて軽減することではなく、米国における網膜症患者数は 2005 年と 2050 年を比べると 3 倍になると推測され、就労年代における網膜症の治療方法に改善が求められると警告している¹⁾。日本における疫学的調査結果も網膜症による視覚障害者の増加を指摘し、就労年代およびそれ以上の年齢層を含めて失明原因疾患としての網膜症の重要性が指摘された²⁾。

網膜症が失明原因疾患として注目され、失明による社会的損失についての評価をするなかで³⁾失明予防がいかに重要であるかが叫ばれてきた。失明予防を目標にさまざまな角度から研究が積み重ねられ、研究の成果が失明の予防と一度障害された視機能の回復に役立っている。研究の成果はかなり高度な域に達しているものがあり治療法は確立したかのようにみえることがあり、また一方で新たな治療法の応用が試みられさらに発展する兆しがみえる。開発されて応用されたさまざまな網膜症に対する治療法を、いかに組み合わせて一人ひとりの患者に適用するか、その治療戦略が日常診療のなかで考えられている。開発や発展が進行するなかで、完成された治療戦略はありえないであろうが、著者の経験を振り返って、病態の解明に取り組んだうえでの治療戦略について考按した。

II 病 態 解 明

1. 実験網膜症

高血糖状態が長期間にわたり持続することで発症する網膜症は、糖尿病による組織障害のうち細小血管に対する異常が原因であると推測された。動物実験による網膜症の網膜細小血管を観察することで、正常にはみられない病態が発見された。網膜を消化酵素(トリプシン)で処理し細小血管のみを残して生体にあったときと同じ状態でプレパラート上に貼り付けて光学顕微鏡で観察する、

いわゆる進展標本は、1960 年代に網膜症の病態に関する大きな情報をもたらした。また、同じ頃に発展した電子顕微鏡は細胞レベルでの網膜症の病態を解明した。代表的な病変は 2 つあり、1 つは周皮細胞壊死(pericyte necrosis)で、もう 1 つは基底膜肥厚(basement membrane thickening)であった(図 1 a, b)。周皮細胞壊死は網膜症に特異的ではないが高頻度にみられ、病態を解明するうえで重要な所見として紹介された⁴⁾。周皮細胞壊死が起こる理由はこの細胞内にアルドース還元酵素(al-dose reductase)が含まれ、高血糖下で代謝産物である sorbitol が細胞内に蓄積して細胞の浮腫を惹起し、細胞壊死に陥ると考えられる⁵⁾。周皮細胞は網膜細小血管の内皮細胞と基底膜を介して接し、細小血管を取り巻いて細小血管の血流を調節すると考えられる。この細胞が壊死脱落することは細小血管の血流障害を来すものと想像される。一方、基底膜は血管壁を構成する内皮細胞と周皮細胞を支える膠原線維成分であるが、糖尿病の代謝異常下で層状に肥厚し、さらに周囲の組織支持細胞である Müller 細胞をも巻き込んで肥厚することが示された⁶⁾(図 1 b)。この病変は血管壁に膠原線維が増生したことになり、太い血管に例えると血管硬化症に相当する。周皮細胞壊死と基底膜肥厚はともに網膜細小血管硬化を来す病変と考えられる。さらに糖尿病性細小血管症の病態を見極める目的で、血管壁を取り囲む成分の病変について追求した。血管壁周囲の Müller 細胞の細胞突起に電子密度の高い細胞内顆粒をしばしば認めたため(図 1 b)、lysosome 染色を施して確認したところ、Müller 細胞が lysosome 酵素の発現を亢進している像をとらえた⁷⁾(図 1 c)。これは糖尿病の代謝異常によって崩壊した細胞の一部を貪食して、Müller 細胞が大食細胞のように振舞うことを意味していた。

実験動物による網膜症の病態解明で得られた所見は、周皮細胞壊死と基底膜肥厚および Müller 細胞の大食細胞としての反応であった。これは大血管における動脈硬化症にみられる現象と共通しており、その病態が炎症であることを示唆していることから⁸⁾、糖尿病性細小血管障害は形態学的所見から判断しても炎症が関与すること

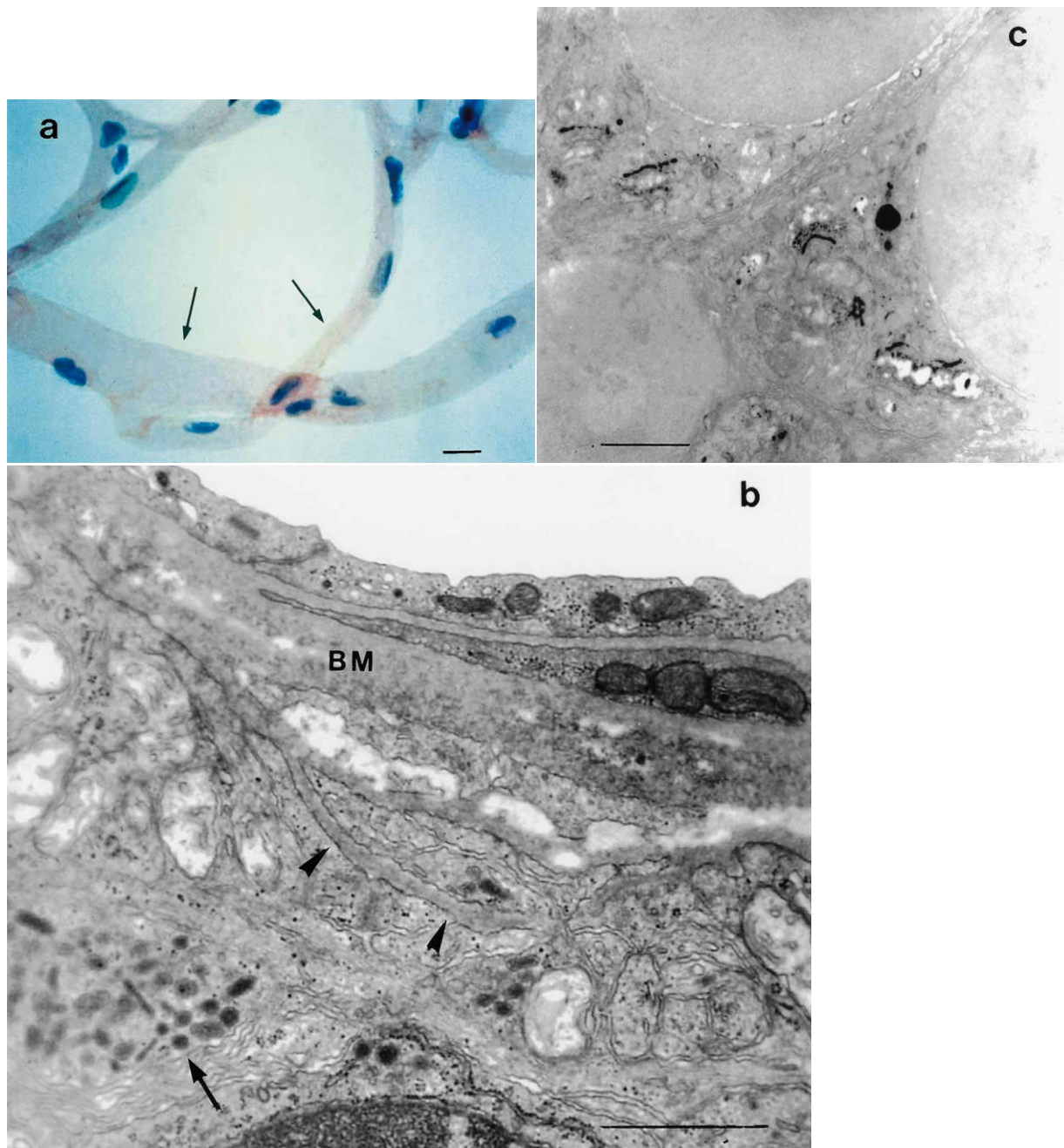


図 1 糖尿病網膜症の網膜血管.

a: 網膜細小血管のトリプシン消化標本 [Periodic acid-Schiff (PAS) 染色]. 血管壁を構成する周皮細胞の核 (小型楕円形の核) が減少している (矢印). スケールバーは $10\ \mu\text{m}$. b: 毛細血管の電子顕微鏡像. 基底膜が肥厚し (BM), 枝分かれした基底膜が Müller 細胞の一部を巻き込んでいる (矢頭). Müller 細胞には lysosome 様顆粒が集積している (矢印). c: 酸性フォスファターゼ染色の電子顕微鏡像. Müller 細胞内の顆粒と小胞体に陽性沈着物を認める. b, c のスケールバーは $1\ \mu\text{m}$.

が示唆される.

2. 手術材料

1) 硝子体増殖組織

網膜症の病態解明にあたり, ヒトの網膜自体を材料として組織学的に検索する機会はなかなか少ないが, 硝子体手術が発達して手術時に得られた硝子体増殖組織を観察することが可能であった. 手術時に採取した微小な組織で, しかも手術による損傷が危惧されるが, それらの

組織は増殖網膜症に関する多大な情報をもたらしてくれた.

硝子体手術時に得られた増殖組織は新生血管を含み, 網膜細小血管と同様に周皮細胞壊死と基底膜肥厚を示した (図 2a, b). これらの新生血管は網膜血管から派生するが内皮細胞は正常の網膜血管とは異なり, 小窓構造を形成し (図 2c), 透過性亢進の背景となる形態を示した. 血管以外の構成成分は膠原線維を主体とする結合組織

とこの中に介在する細胞成分であった。細胞成分の中には中間径線維をもつ星状膠細胞(図 2 d), actin 様細線維と dense body や dense attachment を含む筋線維芽細胞様細胞(図 2 e), 血液細胞由来と思われる大食細胞などがみられた⁹⁾(図 2 f)。手術材料の検索の結果を先の実験糖尿病網膜症の結果とあわせて考えると, 増殖網膜症においても結合組織増生を伴う炎症を基盤にした組織反応と解釈できる。

2) 眼内液

網膜症の病態が形態学的にとらえられ, 病態に関与する細胞や細胞間組織がどのような役割を果たしているかが推測されるなかで, それらの細胞の動態を制御する生理活性因子である cytokine が同定され, 網膜症による失明原因の病態がさらに詳しく解明されてきた。

増殖網膜症発症の引き金となる病態である血管新生過程では, さまざまな cytokine が相互に作用しあって連鎖的に働き, 最終的に新生血管が派生すると考えられている。そのなかで鍵となる cytokine は血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)である¹⁰⁾。また, 血管透過性因子(vascular permeability factor: VPF)と呼ばれていた糖蛋白質が血管新生の作用をもち, VEGF と同一の cytokine であることが分かった¹¹⁾。このような背景のもとに, 増殖網膜症における手術時に採取した眼内液の cytokine 濃度を測定すると, VEGF の発現が亢進しており血管新生に関与することが確認された¹²⁾。さらに詳しく眼内液の cytokine 濃度を測定すると, 一つの眼の網膜症の臨床的所見の活動性が高いか低いかが, その眼の VEGF と血管新生を抑制する cytokine である endostatin の濃度比に相関し, 活動性の違いにより明らかに相関性が異なることが分かった。活動性が高い場合は VEGF 濃度がより高く, 活動性が低い場合は endostatin がより高かった¹³⁾(図 3)。この 2 つの cytokine に限らず, 他にも多数ある cytokine は, 網膜症の活動性を左右する, または活動性の結果として左右されている可能性が示唆された。

糖尿病において血管新生と透過性亢進に関与する cytokine の位置づけが解明されるなかで, 炎症に関連する cytokine が関与する可能性が示唆されてきた。実験糖尿病において, 細胞間接着因子である細胞間接着分子-1 (intercellular adhesion molecule-1: ICAM-1) に対する抗体を投与すると白血球の接着が抑制されることが示され, 白血球が血管壁に接着して血管壁を潜り抜け, 血管周囲に遊走して炎症に関与することを示唆した¹⁴⁾。また, 糖尿病ラットで網膜血管の内皮細胞に白血球が接合しやすくなっている現象が, 白血球蛍光造影で捉えられた¹⁵⁾。これらのことから VPF としての作用をもつ VEGF が, 透過性亢進を背景にもつ糖尿病黄斑浮腫において, 炎症に関連する cytokine とどのような関連にあるかに興味を持たれた。VEGF と interleukin-6 (IL-6)¹⁶⁾,

VEGF と ICAM-1¹⁷⁾, 色素上皮由来因子(pigment epithelium-derived factor: PEDF)と VEGF¹⁸⁾の関連などについて, 手術時に採取した眼内液で測定して検討し, いずれも糖尿病状態において VEGF と炎症性 cytokine が深く関連していることが分かった。

これらを総括する硝子体液の検討を行ったところ, 糖尿病黄斑浮腫の患者, 網膜症のない糖尿病患者, 非糖尿病患者の 3 群で比較すると, VEGF, ICAM-1, IL-6, monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) はすべて糖尿病黄斑浮腫の患者において非糖尿病患者と比べて有意に高値を示し, 逆に PEDF は有意に低値を示した。この関係は糖尿病黄斑浮腫の患者と網膜症のない糖尿病患者との比較においても同様であった(表 1)。蛍光眼底造影において定性的に黄斑部に過蛍光を示す群と低蛍光を示す群に分けて比較したところ, VEGF, ICAM-1, IL-6, MCP-1 はいずれも過蛍光群で有意に高値を示し, 逆に PEDF は低値を示した(表 2)。これらの 5 つの cytokine のそれぞれに対する相関を検討したところ, VEGF, ICAM-1, IL-6, MCP-1 は強く相関し, PEDF とは相関しなかった(表 3)。また, 光干渉断層計(OCT)による中心窩網膜厚と炎症性因子との相関をみると, 上述の 4 つの炎症性因子はすべて相関があるものの, そのうち VEGF と ICAM-1 は他と比べて相関が深く, PEDF のみは負の相関を示した(表 4)。

これらの結果を総括すると, 糖尿病黄斑浮腫には炎症機転が関与していることが示唆され, VEGF と ICAM-1 は他の因子に比べて黄斑浮腫に対してより強い関連をもつことが分かり, VEGF は糖尿病黄斑浮腫における炎症反応の鍵を握っていることが推測された¹⁹⁾。

炎症の機転が関与すると推測される黄斑浮腫の病態は, 黄斑部の微小循環にも関連することが推測される。糖尿病における循環異常はいくつかの方法で解析され報告されているが, 我々は黄斑部の微小循環を測定する独自の解析方法を考案した。これは trace 法と呼び, フルオレセインで白血球を染めた後 scanning laser ophthalmoscope (SLO) による蛍光眼底造影を動画で撮影し, 黄斑部毛細血管を流れる白血球の速度を計測し微小血管の血流速度を測定するものである²⁰⁾。この方法を応用して糖尿病黄斑浮腫の患者, 黄斑浮腫のない糖尿病患者, 健常者の 3 群で比較すると, 糖尿病黄斑浮腫の患者では, 健常者および黄斑浮腫のない糖尿病患者に比べて, 血流速度は有意に遅延し, 黄斑部網膜厚も有意に厚くなっていた。黄斑浮腫のない糖尿病患者の血流は健常者に比べて有意に遅延していたが, 網膜厚には有意差がなかった²¹⁾(表 5)。この血流速度を中心窩毛細血管閉塞の重症度評価²²⁾に照らし合わせて各症例を評価し, 血流速度と血管閉塞の関連を検討したところ, 血流速度は中心窩無血管域の大きさ, 形, 毛細血管脱落の程度に有意に相関していた(図 4)。これらの結果を総合的に判断する

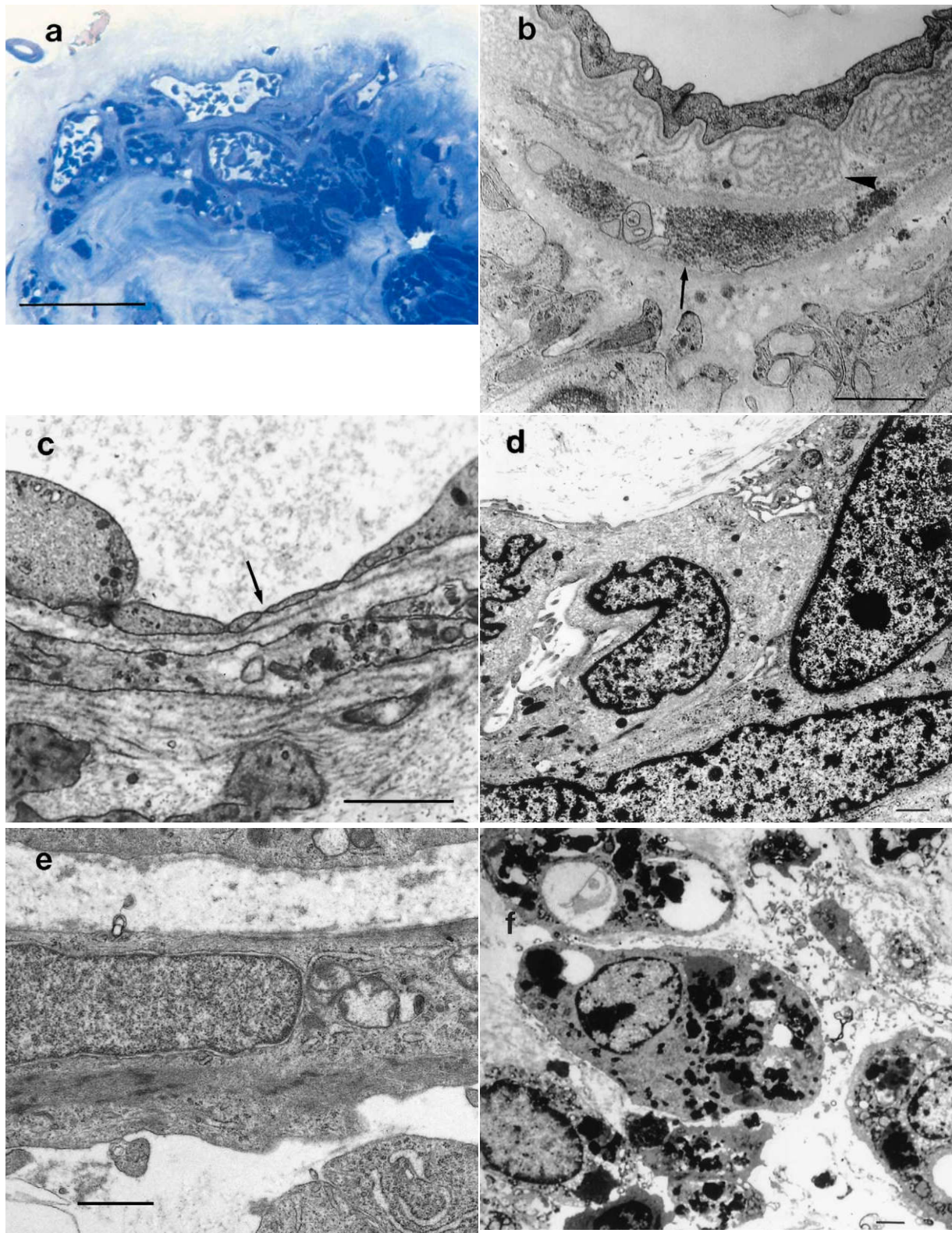


図 2 硝子体増殖組織の手術材料。

a: 光学顕微鏡像(厚切り切片, トルイジンブルー染色). 大小の管腔を示す新生血管が線維性結合織に囲まれている. スケールバーは $100\mu\text{m}$. b: 新生血管の電子顕微鏡像. 内皮細胞下に層状に肥厚した基底膜を認め(矢頭), 周皮細胞は壊死に陥り崩壊している(矢印). c: 新生血管内皮細胞の小窓構造. 内皮細胞の内腔側と基底側の細胞膜が融合してその部位には細胞質が欠如している(矢印). d: 星状膠細胞様細胞. 細胞質内に中間径線維をもつ. e: 筋線維芽細胞様細胞. 細胞質内に actin 様細線維と dense body や dense attachment をもつ線維芽細胞. f: 大食細胞. 血液由来と思われる細胞の細胞質内に多数の lysosome 様顆粒を認める. 顆粒内には貪食した破片を認める. b~f のスケールバーは $1\mu\text{m}$.

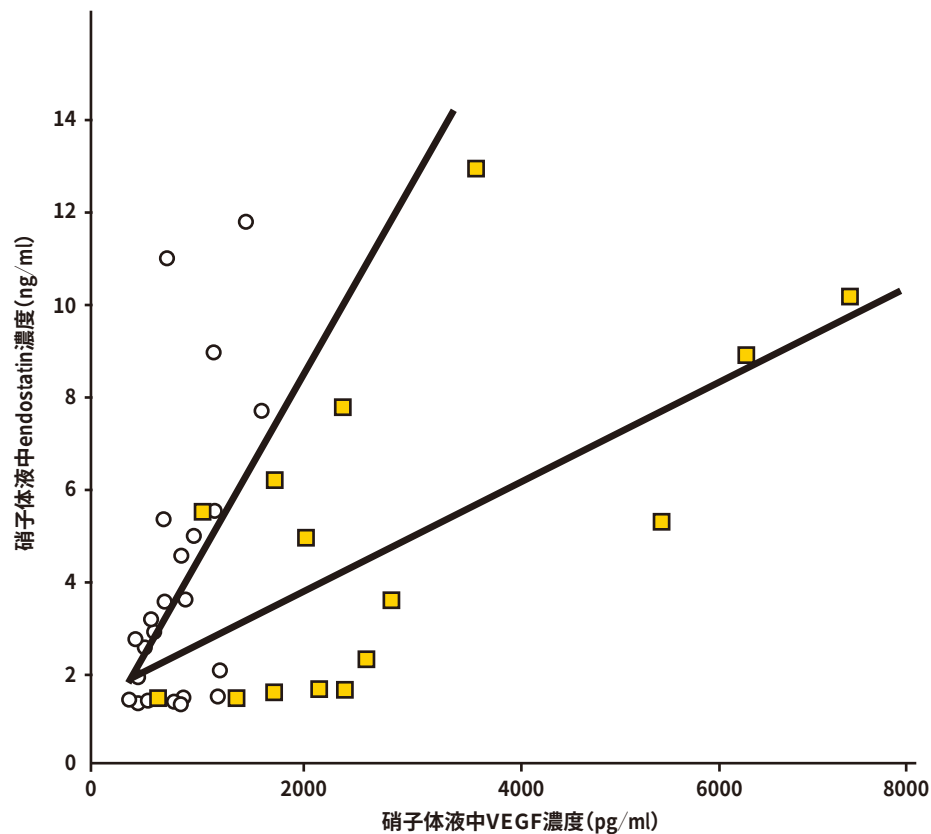


図 3 増殖網膜症患者の硝子体液中 VEGF および endostatin 濃度と網膜症の活動性との関連。
活動性が高い網膜症 (■) の場合は血管内皮増殖因子 (VEGF) 濃度が高く endostatin 濃度は低く、活動性が低い網膜症 (○) の場合は VEGF 濃度が低く endostatin 濃度は高くなっている。活動性が低い場合の回帰方程式は $\text{endostatin} = 1.5388 + 0.0040 \times \text{VEGF}$ で、活動性が高い場合の回帰方程式は $\text{endostatin} = 1.6194 + 0.0012 \times \text{VEGF}$ であった。VEGF と endostatin 濃度の回帰直線の傾きは活動性の高低により有意差があった ($p = 0.04$)。 (Arch Ophthalmol 120 : 1078, 2002 から American Medical Association の許可を得て転載。)

表 1 DME, Non-DM, Non-DR における炎症性因子の硝子体中濃度

	DME (n = 53)	Non-DM (n = 15) Non-DR (n = 8)	p value
VEGF (pg/ml)	1,086.4 (15.6 ~ 3,450.0)	20.4 (15.6 ~ 69.6) 35.6 (15.6 ~ 86.4)	<0.0001 <0.0001
ICAM-1 (ng/ml)	18.6 (5.84 ~ 52.6)	6.44 (5.00 ~ 16.2) 8.42 (5.00 ~ 18.4)	0.0092 0.0184
IL-6 (pg/ml)	192.4 (18.0 ~ 823.4)	8.74 (4.00 ~ 23.2) 18.8 (4.00 ~ 66.4)	0.0008 0.0092
MCP-1 (pg/ml)	1,764.4 (176.4 ~ 3,298.6)	426.3 (116.4 ~ 1,128.6) 678.4 (143.8 ~ 1,654.2)	0.0103 0.0241
PEDF (ng/ml)	3.20 (1.95 ~ 18.8)	23.4 (7.84 ~ 56.3) 24.6 (16.6 ~ 39.3)	0.0011 0.0024

DME : 糖尿病黄斑浮腫のある糖尿病患者, Non-DM : 非糖尿病患者, Non-DR : 網膜症のない糖尿病患者

VEGF : vascular endothelial growth factor, ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1, IL-6 : interleukin-6, MCP-1 : monocyte chemotactic protein-1

PEDF : pigment epithelium derived factor

(Ophthalmology 116 : 75, 2009 から Elsevier の許可を得て転載, 改変)

表 2 過蛍光と低蛍光の糖尿病黄斑浮腫における炎症性因子の硝子体中濃度の比較

	過蛍光	低蛍光	p value
VEGF (pg/ml)	1,712.4(253.6~3,450.0)	533.6(15.6~1,612.4)	0.0018
ICAM-1 (ng/ml)	22.4(7.10~52.6)	8.96(5.84~17.6)	0.0022
IL-6 (pg/ml)	244.1(18.0~823.4)	93.2(18.0~262.4)	0.0032
MCP-1 (pg/ml)	2,116.8(352.6~3,298.6)	1,264.6(176.4~2,032.4)	0.0053
PEDF (ng/ml)	2.47(1.95~8.31)	4.73(1.95~19.2)	0.0134

(Ophthalmology 116 : 75, 2009 から Elsevier の許可を得て転載, 改変)

表 3 糖尿病黄斑浮腫における硝子体中炎症性因子の相関

Variables	VEGF (pg/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)	PEDF (ng/ml)
	r	r	r	r	r
	p	p	p	p	p
VEGF (pg/ml)	—	0.600 0.0001	0.391 0.0036	0.738 <0.0001	-0.185 0.3041
ICAM-1 (ng/ml)	—	0.725	0.646 <0.0001	-0.222 <0.0001	0.1674
IL-6 (pg/ml)	—	—	—	0.570 0.0004	-0.251 0.1278
MCP-1 (pg/ml)	—	—	—	—	-0.179 0.3207

r : Pearson's correlation coefficient, p : probability value.

(Ophthalmology 116 : 76, 2009 から Elsevier の許可を得て転載, 改変)

表 4 糖尿病黄斑浮腫における硝子体中炎症性因子濃度と網膜厚の相関

Variables	Simple Linear Regression		Multiple Linear Regression	
	Regression Coefficient	p value	Regression Coefficient	p value
VEGF (pg/ml)	0.748	<0.0001	0.564	0.0004
ICAM-1 (ng/ml)	0.645	<0.0001	0.307	0.0372
IL-6 (pg/ml)	0.382	0.0282		
MCP-1 (pg/ml)	0.552	0.0009		
PEDF (ng/ml)	-0.355	0.0466		

(Ophthalmology 116 : 75, 2009 から Elsevier の許可を得て転載, 改変)

と, 糖尿病の早期から網膜内の VEGF の発現が亢進し, 初期網膜炎を引き起こす重要な前駆物質として作用し, その過程において白血球は細胞間接着分子 (ICAM-1) を介して内皮細胞層に張り付く。結論として糖尿病網膜症は軽症の炎症であるといえ, 炎症が引き金になって網膜症の病態を完成させるものと考えられる²³⁾。ただし, 臨床試験においては消炎薬であるアスピリンの効果はなかった²⁴⁾。

Ⅲ 治療戦略

病態の解明が多くの研究で推進されていた一方で, 現実に行われていたあるいは今も行われている治療方法は, 増殖網膜症を予防または治療するための血糖コントロール, 薬物療法, レーザー光凝固術, 硝子体手術であ

り, もう一つの病態である黄斑浮腫に対しては薬物療法, レーザー光凝固術, 硝子体手術である。

1. 増殖網膜症

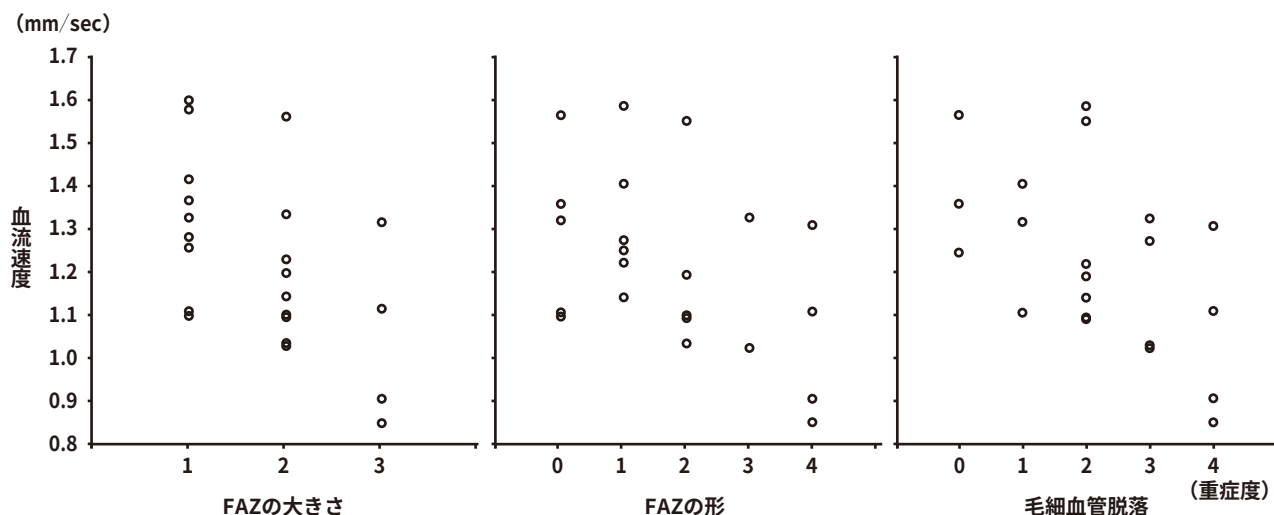
1) 血糖コントロール

血糖コントロールは増殖網膜症の予防または治療に対する最も基本的な治療戦略である。網膜症の発症と進展に血糖コントロールの良し悪しが大きく関与していることは, 1 型糖尿病網膜症における Diabetes Control and Complications Trial (DCCT : 糖尿病のコントロールと合併症に関する臨床試験)²⁵⁾, 2 型糖尿病における Kumamoto Study²⁶⁾ およびイギリスにおける UK Prospective Diabetes Study²⁷⁾ で証明された。このうち DCCT は第 1 報と関連して, early worsening (治療開始後初期の悪化)²⁸⁾ と試験終了後さらに 4 年間観察を続けた Epidemi-

表 5 糖尿病黄斑浮腫における黄斑部の血流速度と網膜厚

	健常者	糖尿病患者		p 値
		黄斑浮腫なし	黄斑浮腫あり	
眼数	16	22	22	
血流速度 (mm/sec)	1.49 ± 0.11	1.22 ± 0.20	0.94 ± 0.09	<0.0001
網膜厚 (μm)	158.9 ± 16.9	172.3 ± 30.7	326.0 ± 131.4	$* <0.05$
		**		**有意差なし
		*		

(Ophthalmology 113 : 1389, 2006 から Elsevier の許可を得て転載のうえ改変)

図 4 ETDRS が提唱した中心窩毛細血管網閉塞の重症度評価²²⁾と黄斑部の血流速度との関連。

中心窩無血管域の大きさ(左: $r = -0.52$, $p = 0.01$), 中心窩無血管域の形(中央: $r = -0.44$, $p = 0.04$), 毛細血管脱落の重症度(右: $r = -0.51$, $p = 0.01$)に有意に相関している。

ETDRS : Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study group, FAZ : 中心窩無血管域。

(Ophthalmology 113 : 1390, 2006 から Elsevier の許可を得て転載のうえ改変)

ology of Diabetes Interventions and Complications study (EDIC)²⁹⁾の2つの報告をした。この2つは血糖コントロールに関連する治療を考えるうえで有意義な報告である。Early worseningの提言は治療戦略を考えるうえで重要である。この現象は急激な血糖コントロールは網膜症を悪化させるという事実で、内科医は自分の真摯な治療行為が失明をもたらす可能性があることで大きな脅威を持っている。DCCTの綿密な検討の結果、急激なHbA1c値の改善は網膜症の悪化をもたらすが、背景に長期間血糖コントロール不良が続き、既に中等症以上の非増殖網膜症があるものに起こりやすいとしている。これを予防するには急激な血糖コントロールを始めたら、最低1年間は3か月ごとに綿密に経過観察し、光凝固術が必要な段階にある網膜症に対してはコントロール開始前に光凝固を行うよう推奨している²⁸⁾。また厳格なコントロールをして発症と進展が抑制された患者は、臨床試験を終了した4年後においても、通常のコントロールをした患者に比べて発症と進展の確率が低いと推計した²⁹⁾。

2) レーザー光凝固術

網膜症の予防または治療に対するレーザー光凝固術の有効性については既に証明されているので³⁰⁾、新たに述べるまでもなく教科書にも書かれている。しかし、欧米で行われている汎網膜光凝固術と日本で通常行われている病巣部を選択的に凝固する方法において、開始時期や凝固範囲を含めて相違がある。日本における多くの眼科医は、欧米ではあまり記載をみない病巣部選択的凝固を行っているのが実情であろう。選択的凝固は、新生血管の発生基盤となる無灌流域を主に蛍光眼底造影で検出し、または発生した新生血管を見つけてその病巣部をレーザーで狙い撃ちする方法である。その周囲にある健常網膜はできる限り温存して、無駄な凝固を避けて効率よく治療を行うことが狙いであろう。これに対して欧米で推奨されている光凝固は、重症非増殖網膜症または増殖網膜症では汎網膜光凝固術を一律に行う方法である。そして、蛍光眼底造影の有用性は示されているものの³¹⁾レーザー光凝固術の適応に関して必ずしも必須検査として行われていないようである。日本で行われている選択

の凝固が適正かどうか、日本糖尿病眼学会で無作為臨床試験を実施し現在集計中で、EBMに基づいた光凝固の指針が示されることが期待される。

3) 硝子体手術

硝子体手術の歴史や進歩は改めて述べることもない。Machemer ら³²⁾によって開発されたこの手術手技は、機器の開発や手技の改良により、より確実な成果をあげ、安全に行えるようになった。現状を集約すると早期手術が手術成功率と視力予後の改善に寄与することが分かり³³⁾、現在では組織プラスミノゲン活性化因子³⁴⁾や抗 VEGF 抗体³⁵⁾の併用手術が話題を集めている。手術をより正確に、能率よく実施する戦略として有効で、広く応用できるように改良が期待される。

4) 薬物治療

レーザー光凝固術も硝子体手術も、血糖コントロールを含む保存的治療では効果が期待できない病期に至った症例には有効で、代替の治療がないのが現状である。しかし、2つの外科的治療が必要になる前の段階で血糖コントロールと併用して薬物療法を行い、重症化を予防できれば眼にはより非侵襲的な治療といえる。糖尿病における代謝異常の病態を解明することで、発症または進展の鍵となる物質を突き止め、それに対する薬物を開発し応用することで目的が達せられる。

現在では、多くの cytokine が同定され糖尿病網膜症の予防や治療に応用されはじめているが、それ以前にも糖代謝異常に伴って発現するさまざまな物質が発見され、それらの代謝過程を制御することで治療に応用できないか検討されてきた。高血糖下で異常糖代謝に起因して蓄積する polyol の産生にアルドース還元酵素が関与しており³⁶⁾、これを阻害する薬剤であるアルドース還元酵素阻害薬の投与により糖尿病網膜症の発症や進展が阻止できる可能性がある。多くの臨床試験が行われたが、網膜症以外の糖尿病合併症に効果が証明されなかった³⁷⁾と同様に、網膜症に対しても明確な有効性を示したものはなかった。

血管新生に関与する cytokine のシグナルネットワークの中に protein kinase C (PKC) があり、この cytokine の発現を PKC 阻害薬で抑制すれば VEGF の抑制にもつながり、血管新生が阻止できるはずである³⁸⁾。網膜症の発症と比較的軽症の網膜症の進展を阻止する目的で臨床試験が行われた。しかし、観察期間中に網膜症の進行を阻止する効果は確認できなかった³⁹⁾。

網膜症の予防に対する薬物療法は非侵襲的な治療として大きな期待が寄せられているが、現状では臨床的に顕著な効果を示す薬物は見つかっていない。日常臨床で治療戦略の中に組み込めるものはないのが現状であろう。

2. 黄斑浮腫

黄斑浮腫は、増殖網膜症による硝子体出血や網膜剥離に伴う高度の視力障害を来すことはないものの、網膜症

のどの病期にも発症し視力に直接かかわる病態なので、罹患した患者の quality of life を大きく損なう。患者の quality of vision を保つまたは改善する戦略として、黄斑浮腫の治療は大きな位置を占める。

1) 血糖コントロール

血糖コントロールと黄斑浮腫の関連について明確な証拠をもって検証した報告は見当たらない。黄斑浮腫に関与する全身因子として糖尿病性腎症が挙げられる。網膜症と腎症を合併し、腎症の進行によって血液透析が導入されると、導入直後には黄斑部の蛍光漏出に変化がないものの⁴⁰⁾、6か月以上の長期経過後に遷延していた黄斑浮腫が改善することがある⁴¹⁾。これは黄斑浮腫の引き金になる病態として腎機能が何らかの形で介入していることを示唆する。

黄斑浮腫の悪化に関与する因子として糖尿病患者に対する白内障手術の影響が注目されている。手術を前にして急激な血糖コントロールを行うと、中等症から重症の非増殖網膜症の患者は、白内障手術後の網膜症と黄斑浮腫が進行する危険性があり⁴²⁾、黄斑浮腫を悪化させない治療戦略として考慮する必要がある。

2) レーザー光凝固術

黄斑浮腫に対するレーザー光凝固術の有用性は証明されている⁴³⁾。浮腫病変に対する局所凝固が奏功することは日常診療で十分経験している。ただし、黄斑浮腫が高度の場合はレーザー光凝固斑が形成されず、凝固自体が不成功に終わることがしばしばある。また、凝固後長期間が経過すると凝固斑が拡大し黄斑中心窩に及ぶと恒久的な中心視力の低下を来す⁴⁴⁾。黄斑浮腫に対するレーザー光凝固術は有効な治療戦略であるが、網膜組織、殊に視力に直結する黄斑に対する侵襲的な治療方法であることに留意しなければならない。

3) 硝子体手術

高度の黄斑浮腫には効果がなく、黄斑組織に対する侵襲的なレーザー光凝固術に対して、黄斑組織にはより黄斑部への組織侵襲が少ない硝子体手術が導入されたことは、眼科医にとって大きな治療戦略の進展をみることができた。当初の適応は後部硝子体による牽引がかかっている症例とされていたが⁴⁵⁾、適応が拡大され多くの黄斑浮腫に応用された⁴⁶⁾。そして良好な治療成績を示す報告もあるが⁴⁷⁾⁴⁸⁾、硝子体手術が黄斑浮腫を改善させる機序が明確でなく、また説得力のある事実に基づいた医学的根拠がないと評価されているのが現状である⁴⁹⁾。

4) 薬物療法

黄斑浮腫に対する薬物療法は、侵襲的なレーザー光凝固術の代替療法として最も期待される。黄斑浮腫の病態が炎症を基盤にしている可能性が高いことで、消炎効果の高い副腎皮質ステロイド薬、とりわけ triamcinolone acetonide (TA) が応用され、レーザー光凝固術との比較をしながらその効果が評価されてきた⁵⁰⁾⁵¹⁾。結果はさま

ざであり、すべての論文からは統一した結論は出しかねる。TA は投与後早期には効果を示すが、長期間後にはレーザー光凝固術の方が確実な効果が得られると考えられる。一方で、副腎皮質ステロイド薬の効果は短期的には十分期待されるので、徐放材を担体として硝子体内に投与し、長期間にわたり黄斑浮腫に作用させれば効果が期待できる。この方法による臨床試験が現在行われているので、その結果がどうなるか注目されている⁵²⁾。副腎皮質ステロイド薬は副作用として眼圧上昇が知られているが、今までの報告でもそれが指摘され、投与の際には各症例において眼圧に対する副腎皮質ステロイド感受性の事前検討が必須である。投与方法において、欧米では主に硝子体注入が行われているが、日本ではテノン嚢下注入が行われることがある。有効性については硝子体注入が優位と評価されているが⁵³⁾、簡便性と感染症に対する安全性がテノン嚢下注入を選択する理由である。

血管透過性亢進が浮腫の原因になっている病態を標的にした薬物療法として、抗透過性亢進因子(VPF)抗体の応用が期待される。先に述べたように VPF と VEGF は同一の糖蛋白質であり、抗 VEGF 抗体は抗 VPF 抗体として働く。VEGF に拮抗する薬剤として臨床試験が行われた PKC 阻害薬の検討において、網膜症自体の進行を抑制できなかったが黄斑浮腫を起因とする中等度の視力低下が進行することに対する抑制効果があった³⁹⁾。また、OCT を用いて効果を定量的に解析した臨床試験でも有効性が証明された⁵⁴⁾。ただし、日本で同様な手法をもって黄斑浮腫に対する PKC 阻害薬の応用に関する大規模な臨床試験が行われたが、明らかな有効性が証明できなかった(結果は非公開)製剤として臨床応用されていない。

抗 VEGF 抗体は、加齢黄斑変性の原因病態である脈絡膜血管新生と血管透過性亢進に由来する浮腫を抑制する効果がある⁵⁵⁾。血管新生を抑制する効果を期待した増殖網膜症に対する臨床応用については前述した。透過性亢進を抑制する効果を期待して、黄斑浮腫に対する応用が試みられた⁵⁶⁾。その結果、抗 VEGF 抗体を長期間にわたり繰り返し硝子体注入することで、黄斑浮腫によって中等度に低下した視力の改善と黄斑中心部の網膜肥厚の改善に有意な効果を認め、レーザー光凝固術による追加治療の必要性を軽減した。この成果は黄斑浮腫の治療戦略に大きな進展をもたらした。手術手技が簡便であり、即効性が高いからである。ただし、日本においては既存の抗 VEGF 抗体はいずれも黄斑浮腫に対する適応が認められていないため、各施設の倫理委員会で承認を受け臨床試験の体裁を整えたいうで実施されている。一方で、米国で行われたものと同様の方法で臨床試験が始まっており、黄斑浮腫に対する有効性が確認されて適応が認められる日が近いものと期待される。

有効性が確認されて、しかも現在黄斑浮腫の治療戦略

に組み込める副腎皮質ステロイド薬と抗 VEGF 抗体は、どのように選択したらよいのか検討された⁵⁷⁾。このなかで、副腎皮質ステロイド薬は抗 VEGF 抗体よりも黄斑浮腫と視力の改善に高い効果を得たことを指摘し、その理由は抗 VEGF 抗体が主に透過性亢進を抑制するにとどまるが、副腎皮質ステロイド薬はその背景にある他の病態を抑制し浮腫の改善に効果をあげるものと推測した。網膜症が、そして黄斑浮腫が炎症であるという観点からすると、その結論は納得できる。

欧米における黄斑浮腫に対する治療についての総説では、局所または格子状レーザー光凝固術が第一選択で、浮腫が高度の場合は副腎皮質ステロイド薬の硝子体注入(1 か月)後にレーザー光凝固術を推奨している。レーザー光凝固術が奏効しない(浮腫が改善しない)場合は副腎皮質ステロイド薬または抗 VEGF 抗体の硝子体内注入を推奨する。ただし、副腎皮質ステロイド薬には眼圧上昇の副作用があることを念頭にステロイド感受性の術前検査が必要であり、抗 VEGF 抗体においては全身合併症への影響を把握してから施行すべきである。繰り返しになるが硝子体手術に関しては、説得力のある事実に基づいた医学的根拠がないので、網膜硝子体牽引が限りは推奨できないとしている⁴⁹⁾。

以上述べた病態の解明と臨床試験や報告をもとに考察して著者が実行している治療戦略は、視力(小数視力で 0.3)と OCT による黄斑肥厚(中心部厚で 450 μm)を指標に、軽症または中等症と中等症または重症の 2 つの群に分け、それぞれの症例の病態を見極めたうえで薬物治療、レーザー光凝固術および硝子体手術を単独または組み合わせで行う方針にしている(図 5)。黄斑浮腫は原則的に OCT による中心窩網膜厚が正常値である約 160 μm を超え、断層像でびまん性肥厚、嚢胞様肥厚、漿液性網膜剝離を認めるものを治療対象としている。

① 輪状白斑を伴う限局性浮腫にはその中央にある毛細血管瘤を標的にした局所レーザー光凝固術。

② びまん性浮腫や嚢胞様浮腫には薬物療法(副腎皮質ステロイド薬はテノン嚢下注入、抗 VEGF 抗体は bevacizumab 硝子体注入)を行い、効果が十分でない場合は格子状レーザー光凝固術の追加。

③ 中等症または重症のびまん性または嚢胞様黄斑浮腫には硝子体手術を行い、効果が不十分の場合は薬物療法さらにはレーザー光凝固術の追加。

この治療戦略により黄斑浮腫の治療に満足な結果が得られているわけではなく、すべての治療方法を駆使して、さらに繰り返し治療を行ってもまったく反応しない黄斑浮腫が多数例ある。複雑な治療戦略のもとに施行されている症例は、治療成績の解析のために群別または階層別化するのが困難な現状である。各症例に tailor made の治療戦略を立てるのは容易でなく、広い視野をもって利点と欠点の情報を整理して対応することが重要であ

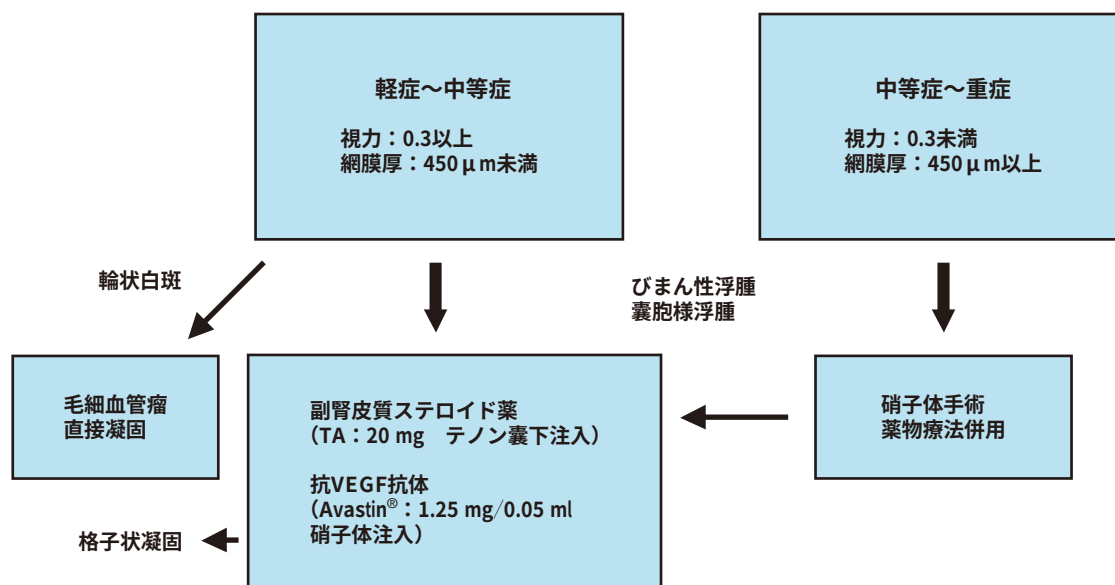


図 5 黄斑浮腫の治療戦略。

原則的に光干渉断層計(OCT)による中心窩網膜厚が約 $160\mu\text{m}$ を超え、断層像でびまん性肥厚、囊胞様肥厚、漿液性網膜剝離を認めるものを治療対象とする。視力(小数視力で0.3)とOCTによる黄斑肥厚(中心部厚で $450\mu\text{m}$)を指標に、軽症または中等症と中等症または重症の2つの群に分け、それぞれの症例の病態を見極めたうえで薬物治療、レーザー光凝固術および硝子体手術を単独または組み合わせて行う方針にしている。TA: triamcinolone acetonide.

る。

Ⅳ 患者管理と放置・中断対策

眼科医、内科医を含めて医師が患者に医療を提供する場で、能動的(自発的)であれ受動的(催促されて)であれ患者が受診してくれば、内科医による血糖コントロールをはじめ眼科医が持つ治療を適用できるが、患者が網膜症の治療を放置・中断した場合はどんな先進医療をも適用することはできない。糖尿病自体は完治することではなく、患者は糖尿病と同居して失明の危険性をいつも抱えている。しかも初期には自覚症状に乏しい網膜症なので、患者に目を向けた治療戦略を考える必要がある。

1. アンケート調査による放置・中断の実態把握

患者の放置・中断による網膜症の悪化と手遅れの対応に以前から苦慮していた。この問題にかかわる眼科医の現状を調査する目的でアンケートを行った⁵⁸⁾。全国の430名の眼科医を対象に内科医との連携、眼科受診中断者の対処方法について質問し73%の回答を得て解析した。その結果を総括すると、内科医と密接な連携を取っていた眼科医は40%にすぎないこと、連携が取れない理由は内科との適切な連携システムがないこと、受診中断患者に対する対処が消極的であったことが分かった。一方で、糖尿病患者を対象に意識調査と受診の現状を調べて眼科受診中断の原因を検討した。これは聞き取りアンケートの形で行い、1,333症例の回答が得られた。アンケートを行った後に患者のカルテを引き出して調べ、アンケートの回答と受診中断の関連を調査した⁵⁹⁾。患者

の意識を問う質問のうち、受診中断の危険因子として唯一関連があったのは「自分の眼に糖尿病の病気がある」という項目で、odds ratioは0.4、つまり「自分の眼に糖尿病による病気がない」と思っているから中断したという結果になった。眼科医の放置・中断者に対する対処法に具体的で積極的な手段がないことと、患者の自分の病状に対する認識の甘さが原因であることが推測された。米国眼科学会(American Academy of Ophthalmology)が発行している眼科医に対する生涯教育のための冊子である「Focal Points vol XXI, #3 AAO, 2003.」の中に、「患者が適切な時期に再診することを確認するために、何らかの適切な方法を設定しなければならない。すべての糖尿病患者に経過観察のための予定来院日を記載した注意書き(予約票)を持たせることが重要である。」ことが記載されている。これらの結果を踏まえて日本糖尿病眼学会により作成されたのが糖尿病眼手帳であった⁶⁰⁾。2002年に発行されて眼科医または内科医から患者に手渡しで配布され、2009年4月には累積発行部数が110万部を超えた。目的は、眼科医と内科医が患者を介して共通の情報をもつこと、眼科の情報を内科の診療に役立ててもらうこと、患者に糖尿病眼合併症の状態を正しく認識してもらうことで、これにより患者が能動的にそして受動的に、放置・中断の危険性を避ける手段となることを期待した。

2. 糖尿病眼手帳による放置・中断対策の評価

糖尿病眼手帳による放置・中断対策の目的が達成されているかを評価するためのアンケート調査を行った。対

象は手帳の配布率が全国平均にある 9 つの道と県、および大都市を擁する愛知県の 10 地区であった。各地区の眼科医会と臨床内科医会の会員全員に対し 2003 年 6 月と 2008 年 7 月の 2 回調査を行った⁶¹⁾⁶²⁾。これらの調査結果を総括すると、5 年前に比べて糖尿病眼手帳の周知度が向上したこと、眼科医と内科医ともに活用度が向上したこと、眼科医と内科医の医療連携が改善したこと、患者の意識向上と放置・中断の歯止め役に立ったことが判明または推測された。アンケートという非定量的な調査で、回収率が 1 回目は 22.5% および 2 回目は 25.6% と低率であったこと、また回答者は肯定的な見解を持つ傾向があったと推測されることなどが考慮されたが、アンケート対象者が 1 回目は 7,394 人で 2 回目は 6,339 人という大規模調査であり、公衆衛生学的意義はある程度評価されると判断した。これらの結果から、糖尿病眼手帳またはこれに相当する手段が、患者管理の面からみた放置・中断対策の治療戦略として有効であると判断できる。

V 結 論

網膜症の治療戦略として、血糖コントロールは基本の治療であるが、急激な血糖コントロールに伴う early worsening に注意が必要である。良好な血糖コントロールにより抑制された網膜症の発症と進展は、長期にわたり維持されることを患者に説得することは一つの治療戦略として重要である。

増殖網膜症に対するレーザー光凝固術の方法について、汎網膜光凝固術を全症例に適用するか選択的凝固を適用するかまだ解決すべき点が残るが、治療戦略としては必須である。硝子体手術の基本手技は確立しており、十分な技術を習得した眼科医による早期手術が推奨される。薬物療法は補助的治療戦略として開発の余地があるが、主導的な治療方法としては確立していない。

黄斑浮腫に対するレーザー光凝固術は、黄斑組織に対する侵襲を考えると限局性浮腫に対する局所凝固が選択され、格子状凝固は積極的には選択されない。中等症のびまん性浮腫や嚢胞様浮腫に対しては副腎皮質ステロイド薬や抗 VEGF 抗体による薬物療法を、重症の場合は硝子体手術を選択し、レーザー光凝固術やさらに追加の薬物治療が推奨される。今後新たに病態の解明が進めば、新たな治療戦略が発案されるであろう。患者の放置・中断対策の治療戦略として、糖尿病眼手帳またはそれに見合う手段を眼科医と内科医の協力のもとに普及させる必要がある。

稿を終えるにあたり、研究をご指導賜りました、向井紀二先生、Charles L. Schepens 先生、Toichiro Kuwabara 先生、David G. Cogan 先生、三宅養三先生、三島濟一先生、増田寛二郎先生、箕田健生先生、福田雅俊先生、内田幸男先生、平

田幸正先生、沖坂重邦先生に心から御礼申し上げます。

文 献

- 1) Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KMV, Zhang X, Klein R, Boyle JP : Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus. United States, 2005–2050. Arch Ophthalmol 126 : 1740–1747, 2008.
- 2) 中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾 正, 小暮文雄, 澤充, 金井 淳, 他 : わが国における視覚障害の現状. 石橋達朗(編) : 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究. 平成 17 年度 総括・分担研究報告書. 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班, 263–267, 2006.
- 3) Brown GC, Brown MM, Sharma S, Brown H, Gozum M, Denton P : Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. J Diab Compl 14 : 18–24, 2000.
- 4) Cogan DJ, Toussaint D, Kuwabara T : Retinal vascular patterns. IV Diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 66 : 366–378, 1961.
- 5) Buzney SM, Frank RN, Varma SD, Tanishima T, Gabbay KH : Aldose reductase in retinal mural cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 16 : 329–396, 1977.
- 6) Hori S, Mukai N : Ultrastructural lesions of retinal pericapillary Müller cells in streptozotocin-induced diabetic rats. Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 213 : 1–9, 1980.
- 7) Hori S, Nishida T, Mukai N : Ultrastructural studies on lysosomes in retinal Müller cells of streptozotocin-diabetic rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 19 : 1295–1300, 1980.
- 8) Ross R : The pathogenesis of atherosclerosis—an update. New Eng J Med 314 : 488–500, 1986.
- 9) 堀 貞夫, 箕田健生, 田野保雄, 眞鍋礼三 : 増殖性糖尿病性網膜症における新生血管の微細構造. 眼紀 33 : 439–444, 1982.
- 10) Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW : Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocr Rev 13 : 18–32, 1992.
- 11) Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al : Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. Science 246 : 1309–1312, 1989.
- 12) Aiello LP, AveryRL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al : Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. New Eng J Med 331 : 1480–1487, 1994.
- 13) Noma H, Funatsu H, Yamashita H, Kitano S, Mishima H, Hori S : Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy. Possible balance between vascular endothelial growth factor and endostatin. Arch Ophthalmol 120 : 1075–1080, 2002.
- 14) Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R,

- Murata T, Clermont AC, et al** : Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 10836—10841, 1999.
- 15) **Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al** : VEGF₁₆₄ is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 2155—2162, 2003.
 - 16) **Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, et al** : Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 110 : 1690—1696, 2003.
 - 17) **Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, et al** : Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112 : 806—816, 2005.
 - 18) **Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H, et al** : Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113 : 294—301, 2006.
 - 19) **Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S** : Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116 : 73—79, 2009.
 - 20) **Funatsu H, Sakata K, Hirano S, Okuzawa Y, Noma H, Hori S** : Tracing method in the assessment of retinal capillary blood flow velocity by fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscope. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 25—32, 2006.
 - 21) **Sakata K, Funatsu H, Hirano S, Noma H, Hori S** : Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113 : 1385—1391, 2006.
 - 22) **Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 98 : 807—822, 1991.
 - 23) **Adamis AP** : Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol* 86 : 363—365, 2002.
 - 24) **Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 98 : 757—765, 1991.
 - 25) **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group** : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 329 : 977—986, 1993.
 - 26) **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al** : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103—117, 1995.
 - 27) **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group** : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837—853, 1998.
 - 28) **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group** : Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 116 : 874—886, 1998.
 - 29) **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group** : Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *New Eng J Med* 342 : 381—389, 2000.
 - 30) **Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 98 : 766—785, 1991.
 - 31) **Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology* 98 : 83—840, 1991.
 - 32) **Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM** : Vitrectomy : a pars plana approach. *Tran Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 75 : 813—820, 1974.
 - 33) **The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group** : Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of randomized trial. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. Arch Ophthalmol* 103 : 1544—1652, 1985.
 - 34) **Mer YL, Korobelnik JF, Morel C, Ullern M, Berrod JP** : tPA-assisted vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 19 : 378—382, 1999.
 - 35) **Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M, et al** : Macugen Diabetic Retinopathy Study Group : Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 113 : 23—28, 2006.
 - 36) **Kinoshita, JH** : Mechanisms initiating cataract formation. Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol* 13 : 713—724, 1974.
 - 37) **Chalk C, Benstead TJ, Moore F** : Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD 004572.
 - 38) **Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al** : Amelioration of vascular

- dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC β inhibitor. *Science* 272 : 728—731, 1996.
- 39) **The PKC-DRS Study Group** : The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy : initial results of the Protein Kinase β Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 54 : 2188—2197, 2005.
- 40) **Tokuyama T, Ikeda T, Sato K** : Effects of haemodialysis on diabetic macular leakage. *Br J Ophthalmol* 84 : 1397—1400, 2000.
- 41) **Matsuo T** : Disappearance of diabetic macular hard exudates after hemodialysis introduction. *Acta Med Okayama* 60 : 201—205, 2006.
- 42) **Suto C, Hori S, Kato S, Muraoka K, Kitano S** : Effect of preoperative glycemic control in progression of diabetic retinopathy and maculopathy. *Arch Ophthalmol* 124 : 38—45, 2006.
- 43) **Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 103 : 1796—1806, 1985.
- 44) **神前賢一, 北野滋彦, 田中義和, 茂木 豊, 加藤 聡, 大西智子, 他** : 糖尿病黄斑浮腫に対する光凝固の長期経過, 凝固斑拡大の視力予後に及ぼす影響. *眼紀* 47 : 283—288, 1996.
- 45) **Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV** : Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. *Ophthalmology* 99 : 753—759, 1992.
- 46) **Tachi N, Ogino N** : Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112 : 258—260, 1996.
- 47) **Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E** : Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 139 : 795—801, 2005.
- 48) **Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B** : Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 140 : 295—301, 2005.
- 49) **O'Doherty M, Dooley I, Hickey-Dwyer M** : Interventions for diabetic macular edema : a systemic review of literature. *Br J Ophthalmol* 92 : 1581—1590, 2008.
- 50) **Lam DS, Chan CK, Mohamed S, Lai TY, Lee VY, Liu DT, et al** : Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema : six-month outcomes. *Ophthalmology* 114 : 2162—2167, 2007.
- 51) **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115 : 1447—1449, 2008.
- 52) **Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al ; for the Dexamethasone DDS Phase II Study Group** : Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 125 : 309—317, 2007.
- 53) **Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA** : Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema : A randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 3845—3849, 2005.
- 54) **Campochiaro PA, C 99-PKC 412-003 Study Group** : Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC 412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 922—931, 2004.
- 55) **加地 秀, 石川浩平, 寺崎浩子** : 加齢黄斑変性の新しい治療法. *日眼会誌* 113 : 479—491, 2009.
- 56) **Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al ; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group** : A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112 : 1747—1757, 2005.
- 57) **Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, et al** : Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 145 : 854—861, 2008.
- 58) **Funatsu H, Hori S** : Present status of ophthalmological care for diabetic patients in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 75—81, 2000.
- 59) **Funatsu H, Hori S, Shimizu E, Nakamura S** : Questionnaire survey on periodic ocular examination in Japanese diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 136 : 955—957, 2003.
- 60) **糖尿病眼手帳作成小委員会** : 糖尿病眼手帳—眼手帳作成の背景, 経緯, 内容, 使用法について—. *日本の眼科* 74 : 361—364, 2003.
- 61) **糖尿病眼手帳作成小委員会** : 糖尿病眼手帳. *眼科医・内科医・コメディカルの連携を目指して. 眼紀* 56 : 242—246, 2005.
- 62) **船津英陽, 堀 貞夫, 福田敏雅, 宮川高一, 山口直人** : 糖尿病眼手帳の 5 年間推移. *日眼会誌* 114 : 96—104, 2010.

Comment : 戸張 幾生

糖尿病の合併症の一つである網膜症は、合併症の中でも失明による社会的損失の重要性が指摘されている。過去に糖尿病網膜症に対する基礎的、臨床的研究は多数報告されている。今回の堀 貞夫教授の論文は、動物実験による病理組織学的研究および手術材料から得られた硝子体増殖組織と眼内液に対する基礎的研究が前段にあり、治療戦略を主題に研究報告し、最後に患者管理、患者ケアについて言及している。

基礎的研究では、糖尿病網膜症の血管病変は、細小血管硬化症であり、壁細胞壊死と基底膜肥厚が網膜細小血管硬化症を来すと結論している。また、Müller 細胞が代謝異常によって崩壊した細胞の一部を貪食している像を示し、細小血管障害の原因は炎症の関与が示唆されると述べている。

次に硝子体手術から得られた増殖組織について検討し、増殖網膜症においても結合組織増生は、炎症を基盤とした組織反応と結論づけた。硝子体手術から得られた眼内液の炎症に関するサイトカインの関与が、血管内皮増殖因子(VEGF)と関連していることが指摘されているが、堀教授は、5つのサイトカインの検討の結果、黄斑浮腫は炎症機転が関与していることを示した。また黄斑浮腫の微小循環を測定する trace 法と呼ぶ解析法を考案し、黄斑浮腫は血流速度の遅延が影響していることを解明した。

以上の基礎的、組織学的研究より糖尿病網膜症は、網膜の細小血管硬化症を来す炎症性疾患である。糖尿病網膜症は網膜細小血管炎であり、糖尿病網膜症というより糖尿病網膜炎と病名を変更した方がよいと思われる研究成果を報告した。

次に増殖網膜症と黄斑浮腫を区別して、その治療戦略として血糖コントロール、レーザー治療、硝子体手術、薬物治療について報告した。①血糖コントロールは、増殖網膜症では急激なコントロールが網膜症を悪化させる危険性がある。黄斑症はコントロールと関連があるか確証はないと述べた。②レーザー治療は、増殖網膜症には欧米では一律に汎網膜光凝固術を行っているが、症例により病巣凝固の有用性を指摘している。黄斑浮腫に対する格子状凝固は否定的で、高度の浮腫には無効と指摘した。③硝子体手術は、黄斑浮腫には改善される機序が明確ではなく根拠がないと述べた。④増殖網膜症には適当な薬物治療はない。黄斑症には、副腎皮質ステロイド薬や抗 VEGF 抗体の硝子体注入は炎症という観点から納得できると報告した。

最後に網膜症の患者管理について言及した。患者が治療を放置・中断すればどんな先進医療も適用することができない。堀教授らは、患者の疾病治療に対する主体的な参加と啓発のため、糖尿病眼手帳の周知・向上を積極的に推進している。

今回の一連の研究は、網膜症は炎症である、また個々の症例により治療法の適応の難しさを指摘しており、一律に結論づけられるものでもないと報告した。