

糖尿病網膜症診療ガイドライン(第1版)

日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会[†]

本診療ガイドラインの目的と位置づけ

糖尿病網膜症の診療における目標は、視機能障害を予防し、障害された視機能を可能なかぎり回復させることである。そのために、検査結果に基づく早期の糖尿病網膜症の診断と、適切な時期における治療介入が不可欠である。また、糖尿病があれば視力障害のリスクがあるという疫学調査の結果を糖尿病患者に啓発することも重要である。そして、内科と連携し、糖尿病と診断された患者は速やかに眼科を受診し、定期検査を受けることが大切であることを啓発する。

本診療ガイドラインは、糖尿病網膜症に関する、現時点で有効であると推奨できる診療指針を、糖尿病網膜症の診療に携わる医療従事者に示すことを目的としている。本診療ガイドラインは、最新の知見を集めて、これ

を紹介することを目的としていない。また、本診療ガイドラインに記載されていないことで、その有効性が否定されるものではない。

実臨床においては、個々の症例の状況をふまえて本診療ガイドラインを用いるべきであり、本診療ガイドラインの記載内容は、医師の裁量を規制するものではない。本診療ガイドラインに記載された内容を実施していないこと、もしくは逆に記載されていないことを実施したことに対して、診療に当たる医師もしくはメディカルスタッフの責任を問う根拠とはならない。本ガイドラインにおいては、内容においての不備な部分の補正、医療水準の変化を反映させるため、定期的に検討を加え、今後も継続的に改訂作業を行っていく予定である。

■医療は本来医師の裁量に基づいて行われるものであり、医師は個々の症例に最も適した診断と治療を行うべきである。日本糖尿病眼学会は、本ガイドラインをもとに行われた医療行為により生じた法律上のいかなる問題に対して、その責任を負うものではない。

[†]：日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会

委員長：瓶井 資弘(愛知医科大学医学部眼科学講座)
内科委員：石垣 泰(岩手医科大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科分野)
島田 朗(埼玉医科大学内分泌糖尿病内科)
曾根 博仁(新潟大学大学院医歯学総合研究科血液・内分泌・代謝内科分野)
眼科委員：池田 恒彦(大阪医科大学眼科学教室)
高村 佳弘(福井大学医学部医学科感覚運動医学講座眼科学領域)
船津 英陽(東京女子医科大学八千代医療センター眼科)
村田 敏規(信州大学医学部眼科学教室)

実務担当委員：本文参照

転載問合せ：日本糖尿病眼学会

〒541-0056 大阪市中央区久太郎町2-1-25 JTBビル7階

株式会社JTBコミュニケーションデザイン

ミーティング&コンベンション事業部内

E-mail：jsod@jtbcom.co.jp

利益相反：曾根博仁(カテゴリーF：アステラス製薬)、村田敏規(カテゴリーF：ノバルティス、バイエル薬品、カールツァイスメデテック)、川崎 良〔カテゴリーF：トプコン(寄附講座)〕、中尾新太郎(カテゴリーP)、西田健太郎(カテゴリーF：ニデック)、村上智昭(カテゴリーF：ノバルティス)

執筆者一覧(五十音順)

委員長

瓶井 資弘(愛知医科大学医学部眼科学講座)

内科委員

石垣 泰(岩手医科大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科分野)

島田 朗(埼玉医科大学内分泌糖尿病内科)

曾根 博仁(新潟大学大学院医歯学総合研究科血液・内分泌・代謝内科分野)

眼科委員

池田 恒彦(大阪医科大学眼科学教室)

高村 佳弘(福井大学医学部医学科感覚運動医学講座眼科学領域)

船津 英陽(東京女子医科大学八千代医療センター眼科)

村田 敏規(信州大学医学部眼科学教室)

実務担当委員

川崎 良(大阪大学大学院医学系研究科視覚情報制御学講座)

後沢 誠(福井大学医学部医学科感覚運動医学講座眼科学領域)

佐々木真理子(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

佐藤 孝樹(大阪医科大学眼科学教室)

杉本 昌彦(三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座眼科学)

中尾新太郎(九州大学大学院医学研究院眼科学分野)

西田健太郎(大阪大学大学院医学系研究科視覚機能形成学寄附講座)

平野 隆雄(信州大学医学部眼科学教室)

村上 智昭(京都大学大学院医学研究科眼科学)

第1章 糖尿病網膜症とは

I 糖尿病網膜症の臨床的診断

糖尿病網膜症とは糖尿病に起因した特徴的眼底所見を呈する病態で、基本的には網膜における細小血管障害に起因する種々の変化が生じる。眼底に出血、白斑を来す

多くの疾患が鑑別診断の対象となるが、診断は眼底所見に加えて種々の検査を組み合わせ、総合的に行う必要がある。糖尿病網膜症診療の目的は、早期に診断し、適切な治療を適切な時期に行うことで、quality of vision(QOV)ひいては quality of life(QOL)を維持することである。

第2章 糖尿病・糖尿病網膜症の病因と疫学

I 糖尿病の病因

糖尿病はその病因から大きく以下の4つに分けられる¹⁾。

1) 1型糖尿病

膵β細胞が破壊され、絶対的インスリン欠乏に至る。自己免疫性と特発性とがある。

2) 2型糖尿病

インスリンの相対的不足による病態で原因として膵β細胞から十分なインスリンが分泌されないインスリン分泌低下と、インスリン存在下でも細胞に糖を取り込めないために血糖が上昇するインスリン抵抗性がある。実際には両者が混在して関与していることが多い。

3) その他の特定の機序、疾患によるもの

遺伝因子として遺伝子異常が同定されたものとして、①膵β細胞機能に関わる遺伝子異常、②インスリン作用の伝達機能に関わる遺伝子異常がある。その他の疾患に伴うものとしては、①膵外分泌疾患、②内分泌疾患、③肝疾患、④薬剤や化学物質によるもの、⑤感染症、⑥免疫機序によるまれな病態、⑦その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いものなどがある。

4) 妊娠に関連した糖代謝異常

以下に分類される。①糖尿病合併妊娠(pregestational diabetes)：妊娠前にすでに診断されている糖尿病。②妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus)：妊娠中にはじめて発見された糖尿病に至っていない糖代謝異常。③妊娠中の明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)：妊娠前に見逃されていた糖尿病や妊娠中の糖代謝の変化の影響を受けた糖代謝異常。

II 糖尿病の疫学

糖尿病の有病者は国際糖尿病連合(International Diabetes Federation: IDF)によると、世界で4億2,500万人(2017年現在)に上ると推計されている。成人(20~79歳)の糖尿病有病率は8.8%で、2045年までに9.9%(6億9,300万人)まで増加すると予測された²⁾。厚生労働省の平成29年「国民健康・栄養調査」によれば、我が国の20歳以上の成人で「糖尿病が強く疑われる者[national glycohemoglobin standardization program(NGSP)換算ヘモグロビン(Hb) A1c値が6.5%以上]」の割合は男性18.1%、女性10.5%であった。「糖尿病の可能性を否定できない者(HbA1c値が6.0%以上、6.5%未満)」の割合は男性13.7%、女性18.1%であった³⁾。

III 糖尿病網膜症の疫学

1. 糖尿病患者における糖尿病網膜症の発症率

日本人2型糖尿病患者976名を平均8.3年追跡したコホート研究では、糖尿病網膜症の発症率は年3.98%であった⁴⁾。日本人の2型糖尿病患者を対象に生活習慣に対する積極的介入による合併症予防効果および日本人患者における合併症の臨床的特徴を検討した前向き観察研究Japan Diabetes Complications Study(JDCS)では、日本人成人2型糖尿病患者1,221名(年齢範囲40~70歳、平均年齢58.2歳、平均罹病期間9.8年、HbA1c値8.2%)を8年間追跡し、糖尿病網膜症の発症率は年3.83%であったと報告している⁵⁾。

2. 糖尿病患者における糖尿病網膜症の有病率

35か国22,896名分の疫学研究個別データを米国、オーストラリア、ヨーロッパ、アジア各国から集めたメタ解析研究では世界人口で年齢調整を行った糖尿病網膜症の有病率は35.4%であった⁶⁾。このうち増殖糖尿病網膜症は7.2%、糖尿病黄斑浮腫7.5%で、この両者のいずれかを持つ状態、すなわち視力をおびやかす可能性のある糖尿病網膜症は11.7%存在した。また、2000年を境に分けて比較すると、2000年以降の研究では糖尿病網膜症の有病率は低い傾向があり、何らかの眼底所見を有する糖尿病網膜症の有病率が24.8%(24.6~25.0%)、増殖糖尿病網膜症3.5%、糖尿病黄斑浮腫5.5%、視力をおびやかす可能性のある糖尿病網膜症7.9%であった。全調査期間を通じた推計では日本を含むアジア地域では何らかの糖尿病網膜症の有病率は19.9%、増殖糖尿病網膜症1.5%、糖尿病黄斑浮腫5.0%、視力をおびやかす可能性のある糖尿病網膜症5.3%であった。

3. 非増殖糖尿病網膜症から増殖糖尿病網膜症への進展率

JDCSは成人2型糖尿病患者410名(年齢範囲40~70歳、平均年齢59.1歳、平均罹病期間12.8年、HbA1c値8.4%)を8年間追跡し、軽症非増殖糖尿病網膜症から重症非増殖糖尿病網膜症もしくは増殖糖尿病網膜症まで進行する頻度は年間2.11%と報告している⁵⁾。

文 献

- 1) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇 孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 53: 450-467, 2010.
- 2) Diabetes Atlas 2017 (<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabe>)

- tes-atlas-8th-edition.html : Accessed 2018年1月8日)
- 3) 厚生労働省. 平成29年国民健康・栄養調査報告 (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/h29-houkoku.html : Accessed 2019年1月29日)
 - 4) **Sasaki A, Horiuchi N, Hasewaga K, Uehara M** : Development of diabetic retinopathy and its associated risk factors in type 2 diabetic patients in Osaka district, Japan : a long-term prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 10 : 257-263, 1990.
 - 5) **Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, et al : Japan Diabetes Complications Study Group** : Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes : 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 54 : 2288-2294, 2011.
 - 6) **Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al : Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group** : Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35 : 556-564, 2012.
-

第3章 糖尿病網膜症のリスク因子

I 血 糖

1. 高 血 糖

糖尿病罹病期間が長いほど、糖尿病網膜症の有病率と重症度はともに上昇する。Japan Diabetes Complications Study (JDACS) は糖尿病罹病期間が5年以上経過すると糖尿病網膜症の発症のリスクが高くなることを報告している¹⁾。また、糖尿病網膜症発症時の年齢も重症度に影響し、発症年齢が若いほうが糖尿病網膜症は重症化しやすい。

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)²⁾、United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³⁾ および JDACS¹⁾ では、血管合併症の発症と進展を予防できるという血糖閾値 (glycemic threshold) は見出せなかった。一方で、我が国で行われた2型糖尿病患者を対象とした介入試験である Kumamoto Study⁴⁾ では、ヘモグロビン (Hb) A1c が national glycohemoglobin standardization program (NGSP) 値換算でおよそ7.0%未満で、細小血管合併症の発症・進展が予防できることが示唆され、一つの指標として用いられている。

また、糖尿病の全身合併症においては早期に強力に血糖をコントロールすることで、その後長期間にわたって合併症の発症・進展を抑制する現象が報告され、UKPDS では legacy effect³⁾⁵⁾、DCCT では metabolic memory^{6)~8)} と命名されている。Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 試験では、インスリン強化療法群と従来コントロール群で網膜症の発症・進展を比較した DCCT の追跡調査を行った。EDIC では DCCT における従来コントロール群にもインスリン強化療法を行った。その結果、2群間に HbA1c の差がなくなったが、DCCT から引き続き強化療法を継続された群において、糖尿病網膜症の進展、糖尿病黄斑浮腫の発生、汎網膜光凝固の必要性が有意に抑制されることが示された⁷⁾⁹⁾。こうした報告をふまえて、日本糖尿病学会では糖尿病網膜症などの細小血管合併症発症・進展予防の観点から HbA1c の目標値を7.0%未満としている。

糖尿病網膜症の発症前もしくは初期段階の糖尿病患者を診察する際にも、早期から血糖管理の重要性を啓発すべきである。HbA1c をできるだけ正常に近づけることが糖尿病網膜症の進行を抑制するうえで重要な一方で、急速な血糖コントロールが糖尿病網膜症を悪化させる early worsening の現象も知られている。Early worsening による視力低下は約50%の症例で遷延するので注意を要する¹⁰⁾。特に長期間にわたり血糖コントロール不良であった患者で、すでに糖尿病網膜症が存在する場合

は、血糖コントロール開始後早期の網膜症の悪化所見に注意すべきであり、緩やかな血糖改善が得られるよう、内科医と連携を取ることが望ましい。

2. 低 血 糖

他人の介助を要するような重症の低血糖症は、糖尿病網膜症の発生率を約4倍に増加させるという我が国の報告がある¹¹⁾。

II 血 圧

高血圧は糖尿病網膜症の重要なリスク因子であり、特に収縮期血圧との関連性が強い。The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy では、収縮期血圧が10 mmHg 上昇すると初期の糖尿病網膜症のリスクが10%、増殖糖尿病網膜症や糖尿病黄斑浮腫のリスクが15% 上昇するとされている¹²⁾。視力がおびやかされるような重症糖尿病網膜症については、脈圧(収縮期血圧と拡張期血圧の差)も重要なリスク因子であることが判明している¹³⁾。

UKPDS では、収縮期血圧を10 mmHg 下降することで約10%の網膜症発症のリスクを軽減できるとし、厳格な血圧管理により、網膜症の進展は35%減少し、視力低下も47%減少したとしている³⁾。血圧のコントロールは、糖尿病網膜症の発症・進展の抑制に効果を示す可能性がある。眼科の定期診察の際には血圧にも留意し、内科医と連携を取ることが望ましい。

III 血 清 脂 質

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) では、高脂血症と硬性白斑の黄斑沈着の程度との関連性が報告されている¹⁴⁾。糖尿病網膜症の進行予防には、脂質異常症の適切な治療が良い影響を示す可能性がある。血清脂質コントロールも内科医と連携を取ることが望ましい。

IV 腎 機 能

微量アルブミン尿の増加とともに糖尿病網膜症進行のリスクは高まり¹⁵⁾、また糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) の低下は、糖尿病網膜症の有病率および程度と有意に相関すると報告されている¹⁶⁾。韓国での糖尿病患者に対する調査では、慢性腎疾患、蛋白尿、GFR の低下があると糖尿病網膜症の有病率は高まった¹⁷⁾。我が国の最近の大規模研究でも、蛋白尿とGFR の低下ならびにその組み合わせが視力をおびやかすような重症糖尿病網膜症発症のリスク因子であることが明ら

かになった¹⁸⁾。

非増殖糖尿病網膜症を有する患者を対象とした米国での後ろ向き解析では、腎症があることで増殖糖尿病網膜症への進行のリスクが29%上昇したとしている¹⁹⁾。腎障害は糖尿病網膜症のリスク因子であり、内科専門医と連携を取って腎機能の評価も行うことが望ましい。

V 妊 娠

第8章、妊娠に関連した糖代謝異常における眼底管理を参照。

VI 身体活動量、座位時間

第6章、糖尿病網膜症の全身管理と眼科受診、I-2.-2)身体活動量・座位時間を参照。

VII 喫 煙

第6章、糖尿病網膜症の全身管理と眼科受診、I-2.-3)喫煙を参照。

このように、高血糖以外にも糖尿病網膜症はさまざまな全身因子と関連して発症・進行する。よって内科・婦人科などそれぞれの専門診療科と眼科とで綿密に連携して、それぞれのリスク因子に対する治療内容、状況を把握し、適切な是正を目指すことが求められる。

文 献

- 1) **Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, et al ; Japan Diabetes Complications Study Group** : Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes : 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 54 : 2288-2294, 2011.
- 2) **The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group** : The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications : the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 45 : 1289-1298, 1996.
- 3) **United Kingdom 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 (UKPDS33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998.
- 4) **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.

- 5) **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA** : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1577-1589, 2008.
- 6) **Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al ; 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 Engl J Med* 329 : 977-986, 1993.
- 7) **Barr CC, The Diabetes Control and Complications Trial/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 by the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 342 : 381-389, 2000.
- 8) **Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al** : Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353 : 2643-2653, 2005.
- 9) **White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al** : Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus : 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 126 : 1707-1715, 2008.
- 10) **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.
- 11) **Tanaka S, Kawasaki R, Tanaka-Mizuno S, Iimuro S, Matsunaga S, Moriya T, et al ; Japan Diabetes Complications Study Group** : Severe hypoglycaemia is a major predictor of incident diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 43 : 424-429, 2017.
- 12) **Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL** : The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102 : 520-526, 1984.
- 13) **Yamamoto M, Fujihara K, Ishizawa M, Osawa T, Kaneko M, Ishiguro H, et al** : Pulse pressure is a stronger predictor than systolic blood pressure for severe eye diseases in diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 8 : e010627, 2019.
- 14) **Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al** : Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exu-

- date in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol 114 : 1079-1084, 1996.
- 15) **Chen H, Zheng Z, Huang Y, Guo K, Lu J, Zhang L**, et al : A microalbuminuria threshold to predict the risk for the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. PLoS One 7 : e36718, 2012.
- 16) **Man RE, Sasongko MB, Wang JJ, MacIsaac R, Wong TY, Sabanayagam C**, et al : The association of estimated glomerular filtration rate with diabetic retinopathy and macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 56 : 4810-4816, 2015.
- 17) **Park YH, Shin JA, Han JH, Park YM, Yim HW** : The association between chronic kidney disease and diabetic retinopathy : the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. PLoS One 10 : e0125338, 2015.
- 18) **Yamamoto M, Fujihara K, Ishizawa M, Osawa T, Kaneko M, Ishiguro H**, et al : Overt proteinuria, moderately reduced eGFR and their combination are predictive of severe diabetic retinopathy or diabetic macular edema in diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 60 : 2685-2689, 2019.
- 19) **Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD** : Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 36 : 1562-1568, 2013.
-

第4章 糖尿病網膜症の分類

I 糖尿病網膜症の重症度分類

糖尿病網膜症の進行度の評価に際して、我が国においては国際重症度分類¹⁾、Davis分類²⁾、新福田分類³⁾が用いられている(表1)。

1. 国際重症度分類

眼科医と内科医の連携を促進することも一つの目的として国際重症度分類が作成された。Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS)分類、臨床試験、疫学研究の結果をもとに作成された眼底所見のみに基づいた分類である。基本的な考え方は、「眼底所見をもとに増殖糖尿病網膜症への進展の確率」を表した重症度分類であることで、網膜症を、無/非増殖/増殖の3つに大別し、さらに非増殖網膜症を軽症/中等症/重症に分けている。毛細血管瘤のみを軽症、4象限で20個以上の網膜出血、2象限以上での静脈数珠状拡張、1象限以上での

網膜内細小血管異常(intraretinal microvascular abnormalities: IRMA)のいずれかを認めれば重症と定義している。中等症は軽症と重症の間の状態と定義される。実質的な国際標準となっている分類という点で学術的にも重要である。糖尿病黄斑浮腫の分類を持つ(表2)ことが、他の分類にない特色である^{1)~3)}。

2. Davis分類

糖尿病網膜症の病期を、血管透過性亢進(点状・斑状・線状出血と硬性白斑)を特徴とする単純糖尿病網膜症(simple diabetic retinopathy)、血管閉塞まで進行した増殖前糖尿病網膜症(pre-proliferative diabetic retinopathy)、新生血管を生じている増殖糖尿病網膜症(proliferative diabetic retinopathy)の3期に分けている。増殖前糖尿病網膜症の定義は無灌流領域が認められることであるため、その診断には蛍光眼底造影が必要となるが、眼底所見で軟性白斑(綿花様白斑)が存在するこ

表1 糖尿病網膜症重症度分類の対応の目安

国際重症度分類	Davis分類	新福田分類
網膜症なし 異常所見なし	—	—
軽症非増殖網膜症 毛細血管瘤のみ	単純糖尿病網膜症 毛細血管瘤	A1: 軽症単純網膜症 毛細血管瘤, 点状出血
中等症非増殖網膜症 毛細血管瘤以上の病変が認められる重症 非増殖網膜症よりも軽症のもの	網膜点状・斑状・線状出血 硬性白斑・網膜浮腫 (少数の軟性白斑)	A2: 重症単純網膜症 しみ状出血, 硬性白斑, 少数の軟性白斑
重症非増殖網膜症 ・眼底4象限で20個以上の網膜内出血 ・2象限以上での明瞭な静脈数珠状拡張 ・明確な網膜内細小血管異常 上記のいずれかを認める 増殖網膜症の所見を認めない	増殖前糖尿病網膜症 軟性白斑(綿花様白斑) 静脈異常 網膜内細小血管異常 (網膜無灌流領域: 蛍光眼底造影)	B1: 増殖前網膜症 軟性白斑, 網膜浮腫, 線状・火焰状出血 静脈拡張 網膜内細小血管異常 (網膜無血管野: 蛍光眼底造影)
増殖網膜症 新生血管または硝子体出血・網膜 前出血のいずれかを認めるもの	増殖糖尿病網膜症 新生血管(網膜・乳頭上) 網膜前出血, 硝子体出血 線維血管膜 牽引性網膜剥離	A3: 軽症増殖停止網膜症 陳旧性の新生血管 A4: 重症増殖停止網膜症 陳旧性の硝子体出血 A5: 重症増殖停止網膜症 陳旧性の(線維血管性)増殖組織 B2: 早期増殖網膜症 乳頭に直接連絡しない新生血管 B3: 中期増殖網膜症 乳頭に直接連絡する新生血管 B4: 末期増殖網膜症 硝子体出血・網膜前出血 B5: 末期増殖網膜症 硝子体への(線維血管性)増殖組織 を伴うもの

*: 新福田分類においては治療により6か月間以上鎮静化している場合には、増殖停止網膜症とする。

** : 新福田分類における合併症に関する表記: 黄斑病変(M), 牽引性網膜剥離(D), 血管新生緑内障(G), 虚血性視神経症(N), 光凝固(P), 硝子体手術(V)。

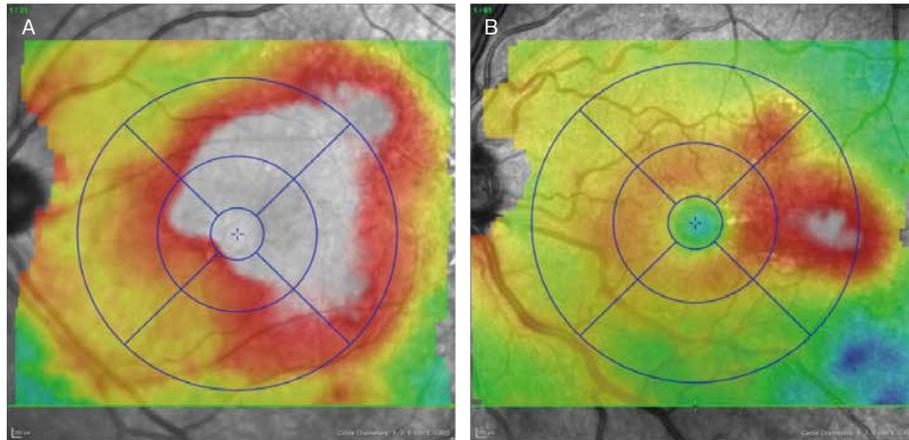


図 1 中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫(A)と中心窩を含まない糖尿病黄斑浮腫(B).

光干渉断層計(OCT)の二次元マップにおける中心1 mm(矢印)の平均網膜圧が基準値以上(通常300 μm 以上)であれば中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫と診断する。

とが目安の一つとなる。シンプルであり、増殖前期に蛍光眼底造影を施行して、増殖期への進行を抑制するという日常臨床に即しているのが、我が国で広く使われてきた。網膜血管透過性亢進(単純糖尿病網膜症)、網膜毛細血管閉塞すなわち無灌流領域(増殖前期)、新生血管(増殖期)という重要な病態と、病期が対応していることも特徴で、その結果、治療に即した分類となっている²⁾。

3. 新福田分類

糖尿病網膜症を良性と悪性に区別し、比較的軽症の単純糖尿病網膜症は良性、血管閉塞や新生血管が生じ活動性が高く、網膜光凝固の適応症例を悪性としている。網膜光凝固や硝子体手術などの治療によって鎮静化が得られた際には、増殖停止期として良性網膜症に組み込んでいる。合併症の記載と糖尿病網膜症全体の推移を表している点も特徴である³⁾。

我が国の臨床現場では、現在この3つの分類が混在しているので、それぞれの分類が互いに対応するか、理解しておく必要がある。これは異なった施設間で情報を共有し、病状の進行度を把握するうえで重要である。表1では、臨床所見に基づいた国際重症度分類と、比較的使用頻度の高いDavis分類、我が国固有の新福田分類の対応の目安を示す。網膜新生血管の発生により、増殖糖尿病網膜症に進行することは、各分類間で共通である。糖尿病眼手帳には、これらの3つの分類が参考として記載されている。主に内科で用いられる糖尿病連携手帳にはDavis分類での記入を求められる。

II 糖尿病黄斑浮腫の分類

網膜の光学中心である黄斑部には、良好な視力の維持に必要な錐体細胞が密に存在しているが、糖尿病細小血管障害により網膜血管の透過性が亢進し、漏出に伴う浮

腫が生じて、黄斑部網膜の肥厚と層構造の乱れが生じると視力が低下する。糖尿病網膜症の早期から晩期まで、どの病期においても糖尿病黄斑浮腫は発症する可能性がある。

現在、黄斑浮腫の分類には下記の4種類が混在して用いられている。黄斑の中でも最も視力に重要な中心部分を中心窩と呼ぶが、黄斑浮腫が生じて、中心窩に浮腫が及ぶまでは、原則視力は低下しないため、1と4は黄斑浮腫が中心窩を含み視力低下を伴うか、あるいは含まず視力低下を伴わないかに基づいた分類である。抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)療法が主流となってきた近年、視力が低下すれば治療を行うという臨床の実情に沿った分類である。このうち4は網膜症全体の中での位置づけを示している。これらに対して2は、レーザー治療の適応の観点から作られた分類である。熱凝固を伴うレーザー治療は、中心窩から500 μm 以内には施行できない。したがって、中心窩に迫りつつある黄斑浮腫も「視力をおびやかす黄斑浮腫」⁴⁾と定義して、治療対象として考えていく分類である。3もレーザー治療の適応を決定するのに役立つ分類である。漏出部位の明らかな局所性浮腫は、レーザー治療の効果が期待できるが、びまん性浮腫は原因となる漏出点が特定できず、レーザー治療に抵抗することが多い。

1. 中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫と中心窩を含まない糖尿病黄斑浮腫⁵⁾

糖尿病黄斑浮腫を中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫(center-involving diabetic macular edema)と中心窩を含まない糖尿病黄斑浮腫(non-center-involving diabetic macular edema)に分ける分類が広く用いられている(図1)。中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫は、従来のように眼科医の主観ではなく、中心窩を中心とする直径1 mmの円の平

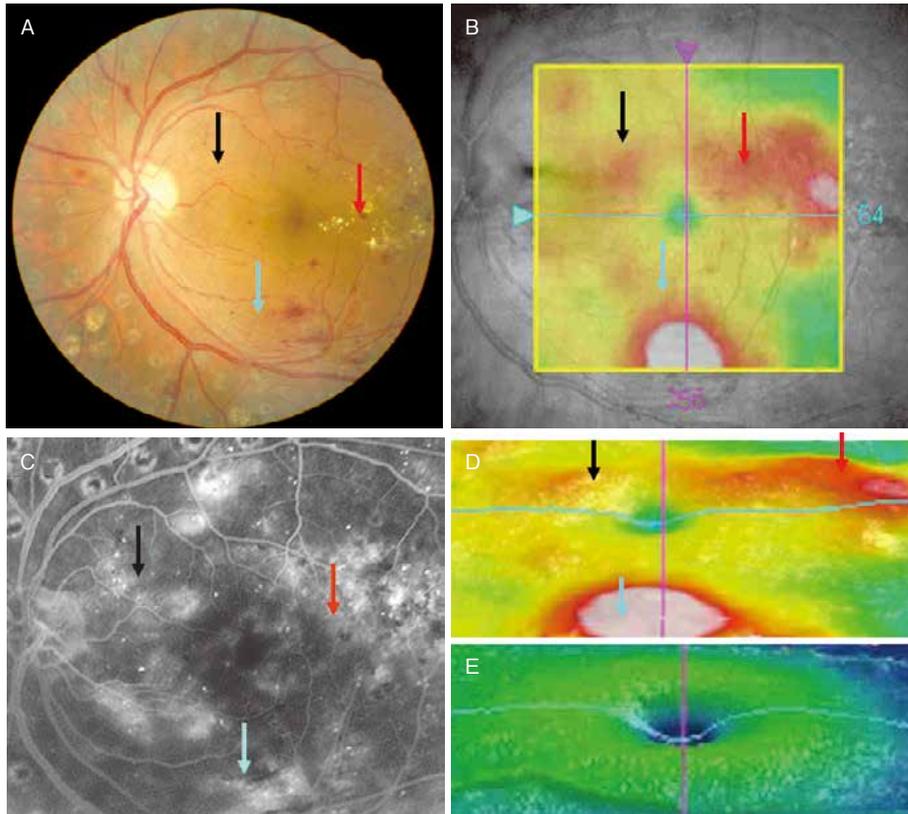


図2 視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫。

- A：汎網膜光凝固施行後の増殖糖尿病網膜症眼の眼底写真。増殖性の変化は抑制され、網膜症の活動性は低下している。中心窩耳側に硬性白斑の集簇(赤矢印)がみられるが、黄斑浮腫の有無は眼底写真では明瞭ではない。しかし、OCTの黄斑マップ(B)を用いて評価すると、この部位に網膜肥厚(赤色～白色で表示)すなわち浮腫が存在することが明らかになる(赤矢印)。
- B：OCTの黄斑マップ。白黒の眼底写真に重ねて、黄斑網膜の肥厚をカラーマップで表示する(赤400～500 μm 、白500 μm 以上)。この一眼で「視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫」が3パターン(A～C)すべて存在することが明瞭である。さらに、一般に中心窩を中心とする1 mm直径の円の平均網膜厚が300 μm 以上で黄斑浮腫と判定するが、この図では中心窩が緑色(318 μm)なので、「中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫」でもある。
- 黒矢印部位：視力をおびやかす浮腫、パターンA。眼底写真では特に所見がないが、黄斑マップでは赤く(400～500 μm)示される肥厚が、中心窩から500 μm 以内に存在する。
- 赤矢印部位：視力をおびやかす浮腫、パターンB。眼底写真では硬性白斑が中心窩から500 μm 以内に存在し、黄斑マップで同部位に浮腫が存在することが確認される。
- 水色矢印部位：視力をおびやかす浮腫、パターンC。眼底写真では特に所見がないが、黄斑マップでは1乳頭径よりも大きな黄色(350 μm 以上)～白(500 μm 以上)で示される肥厚が、中心窩から1乳頭径以内に存在する。
- C：フルオレセイン蛍光眼底造影。漏出が黄斑全体にみられる。浮腫を示す矢印の部分には漏出がみられる。しかし、ほかの部位よりも際立って強い漏出ではない。浮腫の形成には漏出以外の要因も関与することを示唆する。
- D：黄斑の3Dマップ。矢印で示す浮腫が中心窩に迫り、「視力をおびやかす黄斑浮腫」であることを、より立体的に視認できる。
- E：黄斑浮腫のない正常眼の黄斑3Dマップ。中心窩陥凹は青で、周辺黄斑が緑で表される。黄斑浮腫の3Dマップ(D)と比較すると、黄斑マップの浮腫検出における有用性がよく分かる。

均網膜厚(中心網膜厚)が基準値以上であることをもって、糖尿病黄斑浮腫と診断される。これまでの多施設臨床研究では一般に、スペクトラルドメイン光干渉断層計(spectral domain optical coherence tomography: SD-OCT)での中心網膜厚300 μm が黄斑浮腫のcut-off value(基準値)に設定され、中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫と診断さ

れてきた。

しかし、厳密には、糖尿病黄斑浮腫の基準値は、OCTの機種ごとで異なるとされ⁵⁾、注意が必要である。また、アーチファクトが存在すると、眼底所見や断層像と比較して手動測定や補正が必要な場合もある。

表 2 眼底所見に基づいた糖尿病黄斑浮腫重症度分類

重症度	眼底所見
糖尿病黄斑浮腫なし	後極部に網膜肥厚や硬性白斑なし
糖尿病黄斑浮腫あり 軽症	後極部に網膜肥厚や硬性白斑あり 黄斑部中心から離れている
中等症	黄斑部中心に近いが、含んでいない
重症	黄斑部中心を含む

2. 視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫

「視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫」(clinically significant macular edema)は、浮腫と黄斑の中心(中心窩)の位置関係から以下に記す A~C の 3 パターンがあり、いずれも早急な治療が望ましい⁴⁾(図 2)。

- 中心窩もしくは中心窩から 500 μm 以内の網膜の肥厚(図 2 の黒矢印部位)。
- 中心窩もしくは中心窩から 500 μm 以内の硬性白斑があり近接した網膜の肥厚を伴う(図 2 の赤矢印部位)。
- 1 乳頭径大以上の網膜の肥厚で、その一部が中心窩から 1 乳頭径以内に存在する(図 2 の水色矢印部位)。

「視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫」は、網膜肥厚と硬性白斑という眼底所見のみで、早急に治療が必要な、経過観察では視力低下につながる黄斑浮腫を判定できる点で、日常臨床に有用な分類である。

3. 局所性浮腫とびまん性浮腫

局所的に形成された毛細血管瘤を中心とした血管障害からの血漿成分漏出による局所性黄斑浮腫と、広範な血管障害に伴う漏出によるびまん性黄斑浮腫に大別される⁶⁾。しかし、局所性浮腫、びまん性浮腫の厳密な定義が確立されていないうえ、実際には両方の要素が混在していることも多い。

4. 糖尿病黄斑浮腫の国際重症度分類

国際重症度分類における糖尿病黄斑浮腫の位置づけを表 2 に示す。黄斑浮腫を示す眼底所見である網膜肥厚と硬性白斑と、中心窩からの距離で重症度を分けている。軽症と中等症が中心窩を含まない糖尿病黄斑浮腫であり、重症が中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫に相当する¹⁾⁴⁾。

文 献

- 1) **Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al ; Global diabetic Retinopathy Project Group** : Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110 : 1677-1682, 2003.
- 2) **Davis MD** : Diabetic retinopathy. In : L'ESPERANCE FA (Ed) : Current diagnosis and management of chorioretinal diseases. CV Mosby, St. Louis, 179-184, 1977.
- 3) **福田雅俊** : 糖尿病網膜症の病期分類. 堀 貞夫 (編) : 眼科 MOOK46 糖尿病と眼科治療. 金原出版, 東京, 117-125, 1991.
- 4) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 103 : 1796-1806, 1985.
- 5) **Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 372 : 1193-1203, 2015.
- 6) **Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : Diabetic macular edema : what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 146 : 649-655, 2008.

第5章 糖尿病網膜症の診断

I 問 診

1. 全身的要素

糖尿病網膜症を管理するうえで、眼科的な症状・所見だけでなく、全身的な既往歴の聴取も重要である。糖尿病罹病期間、ヘモグロビン(Hb)A1cの推移や重症低血糖の既往ならびに糖尿病治療歴を確認する。糖尿病罹病期間が長いほど、糖尿病網膜症の有病率と重症度は上昇する¹⁾。2型糖尿病では発症時期を特定することは多くの場合困難であるが、できるかぎり絞り込むように努力すべきである。さらに、糖尿病網膜症の発症および進展に関連する因子として、高血圧、脂質異常症、腎機能障害の有無や投薬歴および生活歴(食生活や喫煙)、妊娠歴についても聴取する。脳・心血管疾患の既往歴がある場合には抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)薬の使用は慎重に検討されるべきである。

2. 眼既往歴

これまでの眼科治療歴を確認することで多くの情報が得られる。特に硝子体手術や網膜光凝固、屈折矯正手術といった手術既往や外傷歴などは時期も含めて聴取する。内眼手術後の数か月は増殖性変化が生じやすく、血管新生緑内障も起こりやすい²⁾³⁾。白内障手術や汎網膜光凝固後は糖尿病黄斑浮腫の発症・進行が起こることもある⁴⁾。近年は抗VEGF薬や副腎皮質ステロイド製薬の硝子体内注射やTenon嚢下注射が頻回に行われていることも多いので、注射歴についても可能なかぎり確認する。点眼薬、内服の状況の確認も合わせて行う。

3. 自覚症状

糖尿病網膜症はかなり進行しても自覚症状がほとんどない場合があるため、自覚症状の有無にかかわらず、眼科で検診を受ける必要性は広く啓発されるべきである。急激な視力低下や視野狭窄を自覚し、眼科を受診したときにはすでに増殖期に入っていて、硝子体出血や牽引性網膜剝離が発症している場合も少なくない。また、糖尿病黄斑浮腫は糖尿病網膜症のどの段階でも発症し、変視症や視力低下をもたらす。周辺網膜の感度の低下は、網膜虚血や増殖性変化の進行に伴い徐々に進行するが、汎網膜光凝固後に起こることもある⁵⁾⁶⁾。急速な視野狭窄の進行は、血管新生緑内障による著しい高眼圧や、急性の眼微小循環障害が原因の場合もある。血管新生緑内障は失明に至る可能性が高く、迅速な治療介入が必要となるため、急速な視野変化がないか聴取するように努める。そのほか、糖尿病に関連する角膜障害や神経障害により、眼痛や充血、複視といった症状が出ることがある。

II 検査・診察

1. 視 力

裸眼視力、矯正視力を測定する。我が国では、Landolt環を用いた小数視力測定が一般的である。小数視力は、対数処理を行いlogarithmic minimum angle of resolution(logMAR)値に換算すれば、統計学的検討に用いることができる。視力の改善・悪化は小数視力ではなく、logMAR値で0.2以上の変化があった場合とすることが多い。糖尿病治療の開始時や血糖値の大幅な変動の際には、屈折値が変化することもある⁷⁾。屈折値が変化した場合、白内障の進行がないかを確認する。強度近視では糖尿病網膜症や糖尿病黄斑浮腫が生じにくい⁸⁾ため、眼軸長も参考に⁸⁾する。

2. 眼 圧

血管新生緑内障による眼圧上昇に注意する。また、虹彩炎に伴う眼圧上昇も念頭に置き、後述する細隙灯顕微鏡検査を行う。眼圧測定は内眼手術後においても重要である。術後の眼圧上昇は炎症が原因であることが多く、一時的な点眼加療で正常化することが多いが、硝子体手術後にガスやシリコンオイルタンポナーデを行ったうえで眼圧上昇が高度な場合、タンポナーデ物質の量の再調整が必要となることもある。逆に術後の低眼圧を認めた場合は創口の閉鎖不全がないかを確認する。糖尿病黄斑浮腫に対する副腎皮質ステロイド製剤の局所投与が施行された後は、ステロイドに起因する眼圧上昇が起きないかを注意する必要がある。

3. 細隙灯顕微鏡検査

糖尿病患者は糖尿病網膜症だけでなく、角・結膜障害やぶどう膜炎、白内障、血管新生緑内障などを併発する機会が多いため、細隙灯顕微鏡を用いた前眼部から中間透光体の観察は必須である。瞳孔縁と隅角は、まず無散瞳の状態を観察する。散瞳後、必要に応じて前置レンズを用いた詳細な眼底観察を行う。

1) 角 膜

糖尿病患者においては、上皮接着が脆弱であり、点状表層角膜炎、遷延性上皮剝離、再発性角膜びらん、角膜浮腫といった角膜障害が起こりやすい。異物感を訴えることもあるが、角膜知覚の低下により眼痛の訴えが乏しいことがある。

2) 結 膜

充血を認めた際には、角膜障害、虹彩炎、血管新生緑内障の有無を検討する。硝子体内あるいはTenon嚢下注射の既往がある場合は、創感染や眼内炎の可能性も考

慮すべきである。

3) 前房

糖尿病患者では虹彩炎が起こることがある⁹⁾。前房内炎症細胞の出現、前房フレアの上昇、フィブリン析出、前房蓄膿などの炎症所見がないかを確認する。虹彩ルベオースから前房出血が生じることもある。

4) 虹彩

虹彩ルベオースは、一般にまず瞳孔縁で発見され、進行すると虹彩表面でも確認される。散瞳すると確認しにくくなるため、無散瞳で瞳孔縁と虹彩表面を詳細に観察することが重要である。糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して瞳孔径が小さい傾向にあり、また散瞳薬を用いても極大散瞳が得られないこともある。

5) 隅角

隅角における周辺虹彩前癒着や新生血管の有無について、無散瞳で、隅角鏡を用いて観察する。これらの隅角異常は虹彩ルベオースや瞳孔縁のぶどう膜外反で発見されることもあるが、こうした所見がなくても眼圧上昇を認めるときには綿密に隅角を観察すべきである。眼圧が正常範囲内であっても、上昇傾向にないか留意し、定期的に隅角検査を行うことが望ましい。隅角に新生血管を認めた場合、開放隅角期か閉塞隅角期かの鑑別が重要である。閉塞隅角期に進行すると眼圧上昇が不可逆性になり、予後が不良となる。また、開放隅角期から閉塞隅角期への進行が1~2週と短期間に起こりうる点にも注意する必要がある¹⁰⁾。

6) 水晶体

糖尿病を有する患者においては、後嚢下白内障と皮質白内障の頻度が高い¹¹⁾。高齢者では加齢白内障との鑑別は困難であるが、糖尿病患者においては比較的若年から白内障が発症しやすい。透見性の低下により、眼底観察や網膜光凝固に支障を来す場合がある。糖尿病網膜症を有する患者では、白内障術後に前嚢収縮・混濁が起こりやすく、最周辺部網膜への網膜光凝固施行に支障を来す場合もある¹²⁾。

7) 前部硝子体

細いスリット光により水晶体の後方を観察して、前部硝子体に細胞を認めることがあれば、虹彩毛様体炎などの可能性を考える。また、高度な硝子体出血が確認できる場合もある。

4. 眼底検査

散瞳下での倒像鏡もしくは前置レンズによる眼底検査は、糖尿病網膜症診療での基本である。糖尿病網膜症の進行度を評価するうえでも、毛細血管瘤、点状または斑状出血、硬性白斑、軟性白斑、静脈数珠状拡張、網膜内細小血管異常(intraretinal microvascular abnormalities: IRMA)などを念頭に観察する。硬性白斑については、輪状網膜症などの形状や中心窩からの距離にも着目

して観察する。また、新生血管の有無も重要であり、発生部位により乳頭新生血管なのか網膜新生血管なのかを判定する。また、線維血管膜や後部硝子体剥離、硝子体出血、網膜前出血、牽引性および裂孔原性網膜剥離の有無や程度を把握する。すでに網膜光凝固が行われている場合は、網膜光凝固の部位と範囲が適切かを評価する。最周辺部網膜を観察する必要がある場合は、双眼倒像鏡を用い、点眼麻酔下に強膜圧迫を加えて検査を行う。

III 画像解析

1. カラー眼底写真

カラー眼底写真は、糖尿病網膜症診療の基本である眼底検査の結果を客観性と再現性をもって、保存することが可能である¹³⁾。異なる検査日での比較が可能となり、病状の改善・悪化を細かく評価するのに役立つ。また、中間周辺部まで評価するためにはEarly Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)が推奨する7方向の眼底写真撮影が有用である¹⁴⁾。

近年開発された超広角走査レーザー検眼鏡は、眼底周辺部の所見、記録を一度の撮影で行うことができる¹⁵⁾。この装置ではフルオレセイン蛍光眼底造影(fluorescein angiography: FA)や眼底自発蛍光なども同様に広角撮影が可能である。無散瞳撮影が可能であり、有用な診断機器となっている。

2. FA

現在、眼科領域で行われている眼底血管造影検査には、FAとインドシアニングリーン蛍光眼底造影(indocyanine green angiography: IA)とがある。FAは励起光が短波長のため、網膜色素上皮を透過せず、網膜血管をコントラストよく描出する。そのため、糖尿病網膜症における毛細血管瘤、静脈数珠状拡張、IRMA、無灌流領域(nonperfusion area: NPA)などの血管病変を感度よく検出することができる。特に検眼鏡では区別のつきにくいIRMAと新生血管の鑑別に役立つ。IRMAが拡張血管の過蛍光が主で漏出が目立たないのに対し、新生血管は蛍光漏出(leakage)や蛍光貯留(pooling)、組織染色(staining)などの旺盛な蛍光漏出を示すことから区別でき、非増殖糖尿病網膜症と増殖糖尿病網膜症の鑑別に有用である。また、嚢胞様黄斑浮腫ではHenle線維層に蛍光色素が貯留し、特徴的な過蛍光となる。さらに、脈絡膜蛍光が透見される窓陰影(window defect)も網膜色素上皮障害を表す重要な所見となる。

糖尿病網膜症では毛細血管閉塞を来すため、蛍光色素が流入しない充盈欠損(filling defect)が観察される。その領域はNPAと呼ばれ、網膜光凝固を考慮する所見となる。また、出血・硬性白斑などによる蛍光遮断(blocked fluorescence)も糖尿病網膜症では観察され、充盈欠損との鑑別が必要となる。

造影剤の重篤な副作用には、アレルギー反応が関与することは少なくない。日本眼科学会の眼底血管造影実施基準によれば、FAにおける全副作用の発現率は1.1~11.2%、軽症は1.4~8.18%、中等症は0.2~1.5%、重症は0.005~0.48%、死亡は0.0005~0.002%、IAにおける全副作用の発現率は0.05~0.68%であるため¹⁶⁾、検査施行時は血管確保が推奨される。造影剤であるフルオレセインナトリウムは主に腎または肝排泄、インドシアニングリーンは胆汁排泄であるが、FAにより腎機能は悪化しないとされており、腎機能が低下しているだけでは禁忌とはいえない。一方、肝機能低下のある場合は、FAを控えることを原則とし、IAに関しても主治医に問い合わせる配慮が望ましい。

3. 光干渉断層計

光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)は非侵襲的に網膜断面を描出し、網膜の層構造を反射強度の違いにより観察できる機器である。硝子体界面、神経網膜、網膜下の状態が高解像度で画像化できる。内境界膜から網膜色素上皮までの距離を測定する網膜厚計測、黄斑浮腫のモニタリング、硝子体牽引の有無、滲出性網膜剝離など形態観察に有用である。OCTの網膜厚測定と黄斑浮腫の分布・局在表示は高い客観性と正確性を有する¹⁷⁾。実際に眼科臨床の現場においては、抗VEGF療法、網膜光凝固、硝子体手術などの適応決定や治療効果の評価に有用である。しかし、OCTにおける網膜厚が必ずしも視機能と相関しないことには留意が必要である¹⁸⁾。そのような症例では、黄斑部視細胞の組織学的構造と考えられている視細胞内節/外節接合部(photoreceptor inner and outer segment line, ellipsoid zoneとも呼称される)、Müller細胞と視細胞の接合部である外境界膜の観察が重要であり、これらの所見が視機能と相関すると考えられる。

4. 超音波検査

超音波検査は、中間透光体の混濁、瞳孔の閉鎖あるいは極度の縮瞳状態、また硝子体出血などにより眼底が透視不能な症例において網膜硝子体の状態を把握するのに有用である。Bスキャン超音波検査は眼球運動に伴う硝子体病変の動きの観察が可能であり、後部硝子体剝離や硝子体牽引の範囲と程度を判定するにも役立つことがある。OCTが普及した現在、超音波検査は中間透光体に混濁のない症例において、OCTの補助検査の位置づけとなる。

5. 網膜電図

網膜電図(electroretinogram : ERG)は、光刺激によって網膜から発生する電位変化を記録する検査である。他覚的に網膜機能を評価することが可能であり、ERGの各

成分を解析することにより網膜各層の機能を推定することもできる。

アマクリン細胞を含む網膜内層に起源を有する律動様小波(oscillatory potential : OP)の変化は糖尿病網膜症の代表的なERG所見である。糖尿病網膜症がみられない早期であってもOPの潜時が延長し、振幅が低下することが知られている¹⁹⁾。ERGのb波は双極細胞あるいはMüller細胞を起源とし、網膜虚血の進行に伴い減弱する。b波の評価は過熟白内障や硝子体出血などで眼底が透視困難である場合に糖尿病網膜症の虚血状態を推測する際に特に有用で、b波がa波よりも減弱するnegative ERGを示す場合には、術後視力が不良であることが報告されている²⁰⁾。

文 献

- 1) **Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, et al : Japan Diabetes Complications Study Group** : Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes : 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study(JDCS). *Diabetologia* 54 : 2288-2294, 2011.
- 2) **Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Larson E, Iwaki M, Tachi N** : Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 29 : 464-472, 2009.
- 3) **Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Takihara Y, Ito Y, et al** : Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma* 22 : 572-576, 2013.
- 4) **Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M** : Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 110 : 2386-2394, 2003.
- 5) **Russell PW, Sekuler R, Fetkenhour C** : Visual function after pan-retinal photocoagulation : a survey. *Diabetes Care* 8 : 57-63, 1985.
- 6) **Subash M, Comyn O, Samy A, Qatarneh D, Antonakis S, Mehat M, et al** : The effect of multispot laser panretinal photocoagulation on retinal sensitivity and driving eligibility in patients with diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 134 : 666-672, 2016.
- 7) **Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, Hommura S** : Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *Br J Ophthalmol* 84 : 1097-1102, 2000.
- 8) **He J, Xu X, Zhu J, Zhu B, Zhang B, Lu L, et al** : Lens power, axial length-to-corneal radius ratio, and association with diabetic retinopathy in the adult population with type 2 diabetes. *Ophthalmology*

- 124 : 326-335, 2017.
- 9) **Ohguro N, Sonoda KH, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M** : The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 56 : 432-435, 2012.
 - 10) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会 : 緑内障診療ガイドライン(第4版). *日眼会誌* 122 : 3-53, 2018.
 - 11) **Klein BE, Klein R, Lee KE** : Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities : the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 126 : 782-790, 1998.
 - 12) **Takamura Y, Tomomatsu T, Arimura S, Tomomatsu Y, Matsumura T, Takihara Y, et al** : Anterior capsule contraction and flare intensity in the early stages after cataract surgery in eyes with diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 39 : 716-721, 2013.
 - 13) **Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA** : The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 29 : 2205-2209, 2006.
 - 14) **Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al ; Global Diabetic Retinopathy Project Group** : Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110 : 1677-1682, 2003.
 - 15) **Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP** : Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging : distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology* 120 : 2587-2595, 2013.
 - 16) 眼底血管造影実施基準委員会 : 眼底血管造影実施基準(改訂版). *日眼会誌* 115 : 67-75, 2011.
 - 17) **Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler SB, Danis RP, et al ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115 : 1366-1371, 2008.
 - 18) **Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114 : 525-536, 2007.
 - 19) **Yonemura D, Aoki T, Tsuzuki K** : Electroretinogram in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 68 : 19-24, 1962.
 - 20) **Hiraiwa T, Horio N, Terasaki H, Suzuki T, Yamamoto E, Horiguchi M, et al** : Preoperative electroretinogram and postoperative visual outcome in patients with diabetic vitreous hemorrhage. *Jpn J Ophthalmol* 47 : 307-311, 2003.
-

第6章 糖尿病網膜症の全身管理と眼科受診

I 糖尿病網膜症の発症予防・進展抑制が期待される内科薬物治療および生活習慣改善

1. 糖尿病網膜症の発症予防・進展抑制が期待される内科薬物治療

1) レニン・アンジオテンシン系阻害薬

(我が国では現在、糖尿病網膜症に対する保険診療としては認められていない)

Diabetic Retinopathy Canedsartan Trial (DIRECT)¹²⁾, Renin-Angiotensin System Study (RASS)³⁾をはじめとする、正常血圧あるいは治療中の高血圧を伴う糖尿病患者を対象とした試験において、レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) 阻害薬が血圧とは独立して網膜症の発症進展を抑制および改善効果を持つ可能性が示された。さらにメタ解析において、プラセボあるいは他の降圧薬との比較で、RAS 阻害薬は網膜症の発症の進展抑制および改善効果を認め、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme: ACE) 阻害薬はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB) より有効であった⁴⁾。しかし、日本での高血圧患者に対する投与量と異なることに注意が必要である。

2) 脂質異常症治療薬

(我が国では現在、糖尿病網膜症に対する保険診療としては認められていない)

2型糖尿病患者を対象に、高トリグリセリド血症、低HDL コレステロール血症を是正する脂質異常症治療薬フェノフィブラートの効果を検討した無作為化比較試験である Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study において、フェノフィブラート投与群では、光凝固治療の導入がプラセボ群より31% 減少し、増殖網膜症や黄斑浮腫の発症リスクもそれぞれ30%、31% 減少した⁵⁾。さらに Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study では、高コレステロール血症治療薬シンバスタチンにフェノフィブラートを併用した群において、シンバスタチン単独群と比較して網膜症進展リスクが40% 減少した⁶⁾。他方、レジストリデータを用いた解析では、スタチン内服者において、非内服者と比較して網膜症発症リスクが40% 減少した⁷⁾。

3) 抗血小板薬

(我が国では現在、糖尿病網膜症に対する保険診療としては認められていない)

抗血小板薬 (アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン) の糖尿病網膜症発症・進展抑制に対する十分な臨

床的有用性は確認されていない^{8)~10)}。また、白内障・硝子体手術では、出血のリスクが低く、安全に内服継続が可能であると考えられるため¹¹⁾、周術期の休業は基礎疾患における必要性で判断するのがよいと考えられる。

2. 生活習慣改善

1) 食事・栄養摂取

食事、運動などの生活習慣の改善は糖尿病治療の基本である。食事は糖尿病の発症に重要な因子であり、網膜症にとっても同様と考えられる。現在までの食事摂取に関する研究によると、野菜、果物、魚、地中海食は網膜症の予防に、ビタミンD 欠乏は増悪に関与すると考えられる^{12)~15)}。2019年の日本糖尿病学会の「糖尿病診療ガイドライン」によれば、2型糖尿病の食事療法では、総エネルギー摂取量を適正化し、炭水化物を50~60%、蛋白質を20%エネルギー以下とし、残りを脂質で摂取するが、脂質が25%エネルギーを超える場合は、多価不飽和脂肪酸を増やすなど脂肪酸の構成に配慮することを、栄養素摂取比率の目安としており、また、1日20g以上の食物繊維の摂取が推奨されている¹⁶⁾。ただし日本人2型糖尿病患者において、炭水化物摂取割合は45~65%の比較的広い範囲で、網膜症を含む合併症発症率に影響を及ぼしていなかったことも報告されている¹⁷⁾。これらは、前述の網膜症に関する研究結果とおおむね合致する。網膜症の病態は複雑で多岐にわたるため、単独の食品因子による効果を期待するだけでなく、それらを含む適切なバランスでの食事摂取を心がける。

2) 身体活動量、座位時間

2型糖尿病患者において、ウォーキング、ジョギングなどの有酸素運動と筋力トレーニングなどのレジスタンス運動は、ともに血糖コントロールに有効である。網膜症を有する患者、有する可能性の高い患者では、運動療法開始前に網膜症の程度および可能な運動の程度を評価する必要がある。観察研究で網膜症の有病率と身体活動量が負に¹⁸⁾、座位時間¹⁹⁾が正に関連することが報告されている。また、日本人の2型糖尿病患者を対象としたコホート研究 Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT) で、身体活動量の増加が網膜症の発症リスクを減ずることが報告されている²⁰⁾。

3) 喫煙

喫煙は血糖の上昇やインスリン抵抗性の増大だけでなく、心血管疾患や腎症の合併症リスクを高める。メタ解析においては、1型糖尿病患者では喫煙は網膜症進展リスクの増大と関連したが、2型糖尿病患者では同様の関連を認めなかった²¹⁾。

3. 生活習慣改善を含めた多因子介入治療

微量アルブミン尿を認める2型糖尿病患者を対象に血糖・血圧などの糖尿病網膜症に対する有効性が明らかとなっている介入因子に加え、脂質異常症・生活習慣(食事療法, 運動療法, 禁煙指導)といった多数の因子に対する介入治療を行ったSteno-2 studyでは, 強化療法群において標準療法群に比べ, 糖尿病網膜症の進展リスクが58%と大きく低下し²²⁾, その高い有効性が示された。また, Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases(J-DOIT3)でも同様の結果が報告された²³⁾。さらに, Steno-2 studyでは, 心血管合併症の抑制や生存期間の延長も認められている²⁴⁾。網膜症は大血管症と多くの危険因子を共有し, 大血管症の危険因子でもある。共通の病態をふまえ, 生活習慣の改善を含めた多因子介入治療が網膜症の予防や治療において重要と考えられる。

II 推奨される眼科初診の時期

1. 1型糖尿病

1型糖尿病では, 網膜症の有病率, 重症度と糖尿病の罹病期間とに密接な関係があることが報告されている^{25)~27)}。思春期前に, 視力低下を引き起こすような網膜症が発生することは少ない²⁶⁾²⁸⁾。欧米の若年1型糖尿病患者では, 発症後6~7年で網膜症発症のリスクが上昇するため, 発症5年をめぐりに眼科的検査を実施することが求められている²⁹⁾。しかし, 成人発症も多い我が国の1型糖尿病患者におけるデータは不十分で, 現段階では1型糖尿病と診断されたときに眼科検査を受けることが推奨される。

2. 2型糖尿病

2型糖尿病の発症時期を決定することは困難で, 診断時よりかなり以前の可能性がある³⁰⁾。2型糖尿病患者全体では, 約30%の症例が糖尿病診断時にすでに糖尿病網膜症を発症している²⁵⁾。30歳以上で糖尿病と診断された症例で, 推定罹病期間5年未満でも28.8%, 15年以上では77.8%が何らかの網膜症を有し, 増殖糖尿病網膜症はそれぞれ2.0%, 15.5%の有病率であった。耐糖能異常者であっても網膜症が認められることも含め, これらのことから, 2型糖尿病と診断された時点で直ちに眼科受診を行うべきである²⁵⁾³¹⁾³²⁾。

3. 妊娠中の糖代謝異常

第8章, 妊娠に関連した糖代謝異常における眼底管理を参照。

III 推奨される眼科診察間隔

原則として糖尿病診断時に全例が眼科医の診察を受け, 糖尿病網膜症の評価を受けるべきである。以後は表

表3 推奨される眼科診察間隔

Davis 分類(対応する国際重症度分類)	受診間隔
糖尿病(網膜症なし)	1回/1年
単純糖尿病網膜症 (軽症~中等症非増殖糖尿病網膜症)	1回/6か月
増殖前糖尿病網膜症 (重症非増殖糖尿病網膜症)	1回/2か月
増殖糖尿病網膜症 (増殖糖尿病網膜症)	1回/1か月

で示した間隔で眼科を受診することが望ましい(表3)。実際の受診間隔は, 受診した眼科医の指導に従う。

これらの診察間隔はあくまでも目安であり, 個別の症例に応じた対応が必要である。高血糖状態が続く場合には糖尿病網膜症なしであってもより密な診察間隔も検討する。「視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫」を伴っている場合はより密な診察間隔が推奨される。増殖前糖尿病網膜症(重症非増殖糖尿病網膜症), 増殖糖尿病網膜症で汎網膜光凝固や網膜硝子体手術を施行した後に網膜症の鎮静化が認められる場合には, その後の再発や再燃の危険性を患者と共有したうえで, 眼科医の判断に基づき診察間隔を長くするなどの対応を検討する。

文 献

- 1) Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al; DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 372: 1385-1393, 2008.
- 2) Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al; DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 372: 1394-1402, 2008.
- 3) Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al: Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 361: 40-51, 2009.
- 4) Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, et al: Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 263-274, 2015.
- 5) Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al: Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 370: 1687-1697, 2007.
- 6) ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study

- Group** : Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363 : 233-244, 2010.
- 7) **Nielsen SF, Nordestgaard BG** : Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease : a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2 : 894-900, 2014.
 - 8) **The DAMAD Study Group** : Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 38 : 491-498, 1989.
 - 9) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 98 : 757-765, 1991.
 - 10) **The TIMAD Study Group** : Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108 : 1577-1583, 1990.
 - 11) **Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL, et al** : A meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. *Ann Surg* 267 : 1-10, 2018.
 - 12) **Dow C, Mancini F, Rajaobelina K, Boutron-Ruault MC, Balkau B, Bonnet F, et al** : Diet and risk of diabetic retinopathy : a systematic review. *Eur J Epidemiol* 33 : 141-156, 2018.
 - 13) **Wong MYZ, Man REK, Fenwick EK, Gupta P, Li LJ, van Dam RM, et al** : Dietary intake and diabetic retinopathy : a systematic review. *PLoS One* 13 : e0186582, 2018.
 - 14) 佐々木真理子 : 糖尿病網膜症と食事・栄養摂取. *眼科* 60 : 913-919, 2018.
 - 15) **Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, et al ; Japan Diabetes Complications Study Group** : Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiology* 24 : 204-211, 2013.
 - 16) 日本糖尿病学会 : 食事療法. *糖尿病診療ガイドライン* 2019. 南江堂, 東京, 31-55, 2019.
 - 17) **Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Matsunaga S, et al** : Is the proportion of carbohydrate intake associated with the incidence of diabetes complications ? —an analysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Nutrients* 9 : E113, 2017.
 - 18) **Loprinzi PD, Brodowicz GR, Sengupta S, Solomon SD, Ramulu PY** : Accelerometer-assessed physical activity and diabetic retinopathy in the United States. *JAMA Ophthalmol* 132 : 1017-1019, 2014.
 - 19) **Loprinzi PD** : Association of accelerometer-assessed sedentary behavior with diabetic retinopathy in the United States. *JAMA Ophthalmol* 134 : 1197-1198, 2016.
 - 20) **Kuwata H, Okamura S, Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H ; Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group** : Higher levels of physical activity are independently associated with a lower incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes : A prospective cohort study, Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT15). *PLoS One* 12 : e0172890, 2017.
 - 21) **Cai X, Chen Y, Yang W, Gao X, Han X, Ji L** : The association of smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes : a meta-analysis. *Endocrine* 62 : 299-306, 2018.
 - 22) **Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O** : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-393, 2003.
 - 23) **Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al ; J-DOIT3 Study Group** : Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5 : 951-964, 2017.
 - 24) **Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al** : Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : 21 years follow-up on the steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 59 : 2298-2307, 2016.
 - 25) **Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL** : The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102 : 527-532, 1984.
 - 26) **Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL** : Retinopathy in young-onset diabetic patients. *Diabetes Care* 8 : 311-315, 1985.
 - 27) **Frank RN, Hoffman WH, Podgor MJ, Joondeph HC, Lewis RA, Margherio RR, et al** : Retinopathy in juvenile-onset diabetes of short duration. *Ophthalmology* 87 : 1-9, 1980.
 - 28) **Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR** : Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes : a 40-yr follow-up study. *Diabetes Care* 9 : 443-452, 1986.
 - 29) **Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL** : The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102 : 520-526, 1984.
 - 30) **Lueder GT, Silverstein J ; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology and Section on Endocrinology** : Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 116 : 270-273, 2005.
 - 31) **Klein R, Klein BE, Moss SE** : Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 15 : 1875-1891, 1992.
 - 32) **Diabetes Prevention Program Research Group** : The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 24 : 137-144, 2007.

第7章 糖尿病網膜症の治療

以下、国際重症度分類に基づいた病期分類に準じた糖尿病網膜症の治療について詳述する。

I 網膜所見なし(正常眼底)

最も大切なことは、糖尿病と診断されたら必ず眼科受診が必要なこと、また、高血糖および高血圧の是正などの内科的治療により網膜症発症および進展の危険が低くなることを、広く患者および内科と情報共有することである。一方、現在糖尿病網膜症を認めない症例でもその後1型糖尿病、2型糖尿病ともに年率約3~4%で網膜症を発症すると報告されている^{1)~4)}。前述の診察間隔に従って定期的な眼科受診が推奨される(第6章II 推奨される眼科初診の時期と、第6章III 眼科診察間隔を参照)。

II 軽症または中等症非増殖糖尿病網膜症 (視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫を伴わないもの)

眼科的な網膜症治療を必ずしも要しない病期だが、より進行した網膜症で眼科的治療が必須な病期へ進む危険があり、前述の診察間隔に従って定期的な眼科検査が推奨される(第6章II 推奨される眼科初診の時期と、第6章III 推奨される眼科診察間隔を参照)。1型糖尿病患者では、約14~16%が4年以内に増殖糖尿病網膜症に進行することが報告されている⁵⁾。2型糖尿病患者では年率2.1%で重症非増殖糖尿病網膜症もしくは増殖糖尿病網膜症に進行することが報告されている⁴⁾。

糖尿病黄斑浮腫の合併も糖尿病の罹病期間が長くなると増加する。軽症非増殖網膜症であっても、糖尿病黄斑浮腫の合併頻度は1.7~6.3%で、中等症非増殖網膜症ではこの頻度は20.3~63.2%に増加する⁶⁾。糖尿病黄斑浮腫がある場合は前述の眼科診察間隔に従い検査し、「視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫」に進展⁷⁾⁸⁾した場合には治療を検討する。光干渉断層計の黄斑マップ機能は眼底写真に重ねて黄斑浮腫の分布を描出でき、「視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫」への進行を見極めるのに有用であり、患者に分かりやすく病状を説明できる。

III 軽症または中等症非増殖糖尿病網膜症 (視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫を伴うもの)

「視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫」を伴う場合、可及的速やかに治療介入することで視力低下の回避を図ることが推奨される。中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫と中心窩を含まない糖尿病黄斑浮腫に分類し、前者に対しては抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)療法を、後者に対しては直接/格子状網膜光

凝固(direct/grid photocoagulation)を第一選択に治療計画を立てる。あわせて適宜、ほかの治療も考慮する。

1. 抗 VEGF 療法

中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫には、抗 VEGF 療法が直接/格子状網膜光凝固単独療法よりも良好な視力改善および中心網膜厚の減少を示すことが報告されている^{9)~17)}。中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫の抗 VEGF 療法にも、必要に応じて中心窩より 500 μm よりも外の漏出もしくは浮腫に対しては、中心窩への浮腫液の流れ込みを減らす目的で、直接/格子状網膜光凝固の追加や併用も考慮する^{9)~14)}。実際の硝子体内注射に際しては、日本網膜硝子体学会による「黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン」に準拠し、治療にまつわるリスクに関して十分に説明を行い、適切な手順で注射を施行する¹⁸⁾。

再投与では複数の治療レジメン〔要時投与(pro re nata: PRN, as needed)、固定投与(月1回または隔月1回投与)、treat and extend(TAE)〕の有効性が報告されている⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾。視力、中心網膜厚、全身状態を含めた医学的見地および経済的、社会的状況などを総合的に考慮し、実際の治療適応や再投与を決定する。

2. 直接/格子状網膜光凝固

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)が定義した「視力をおびやかす糖尿病黄斑浮腫」において、直接/格子状網膜光凝固による自然経過よりも良好な経過が示されている⁸⁾²¹⁾。特に中心窩を含まない糖尿病黄斑浮腫(中心網膜厚<300 μm 未満の場合)に対しては、抗 VEGF 療法も有効であるが、網膜浮腫の中心が中心窩から離れている場合は、直接/格子状網膜光凝固で治療することも推奨される。直接/格子状網膜光凝固は抗 VEGF 療法と比較して患者の経済的負担が軽く、長期間にわたる頻回な通院も必要がない。

抗 VEGF 療法の臨床導入後は、modified ETDRS に従った直接/格子状網膜光凝固を選択することが多い²²⁾。つまり、黄斑中心から 500 μm 以内の照射を避けて、ETDRS よりも低出力で間隔をより広く空け、さらに毛細血管瘤を直接凝固する。格子状網膜光凝固は治療後に網膜下線維増殖や瘢痕拡大(atrophic creep)が生じることがあり、患者に十分に説明するべきである²³⁾(第7章 VI-1. 糖尿病黄斑浮腫に対する直接/格子状網膜光凝固を参照)。

3. ステロイド療法

糖尿病黄斑浮腫に対して、持続性副腎皮質ステロイドであるトリアムシノロンアセトニドの硝子体内注射また

は Tenon 嚢下注射が国内で認可されており、網膜浮腫の改善効果が認められる²⁴⁾。経過中の眼圧上昇・白内障などの合併症に注意を払う(第7章VI-4. 糖尿病黄斑浮腫に対する薬剤注射を参照)。

4. 網膜硝子体手術

硝子体黄斑牽引、黄斑上膜、肥厚した後部硝子体膜を伴う糖尿病黄斑浮腫において、網膜硝子体手術(vitreoretinal surgery)が視力を改善する可能性があることが報告されている^{25)~27)}。直接/格子状網膜光凝固や薬物療法に抵抗性である場合は治療法の選択肢として考慮される。網膜硝子体手術や新生血管にまつわる合併症などのリスクと利益とを勘案し、手術適応の決定および術中・術後管理を行う必要がある。

IV 重症非増殖糖尿病網膜症

国際重症度分類における重症非増殖糖尿病網膜症は1年以内に半数が増殖糖尿病網膜症に進行する⁷⁾。白内障が進行している症例や通院の困難な症例では、この時期に蛍光眼底造影を行い、適応がある場合は早めに汎網膜光凝固を施行することが望ましい。

我が国では、網膜の小梗塞巣である軟性白斑が出現した場合は、蛍光眼底造影を行い増殖前糖尿病網膜症の病態である網膜血管の閉塞、すなわち無灌流領域(nonperfusion area : NPA)の有無を調べる。NPA に対しては、網膜光凝固を開始し、同部位での VEGF 産生を低下させることを考慮するのが一般的である。一つの目安として、NPA が3象限以上に存在する場合は汎網膜光凝固を行うことが推奨されている²⁸⁾。

また、我が国には選択的網膜光凝固(selective photocoagulation : 局所網膜光凝固, 局所光凝固, 選択的光凝固, 病巣凝固とも呼ばれる)という概念がある。これは網膜血管閉塞領域に対して選択的に光凝固を行うものである。増殖前糖尿病網膜症に対して1乳頭径面積以上のNPAを複数有する症例の場合は、選択的網膜光凝固を施行したほうが増殖糖尿病網膜症の発症率が少ないと報告されている²⁹⁾。選択的網膜光凝固の適応の決定には蛍光眼底造影でNPAの位置を同定することが望ましい。さらに、継続的な観察が可能か、網膜光凝固を妨げる白内障の進行の可能性など、患者の健康状態やコンプライアンスも総合的に考慮して、汎網膜光凝固を施行するか選択的網膜光凝固を施行するかを決定すべきである。

V 増殖糖尿病網膜症

網膜新生血管が認められれば、原則としてそれだけで汎網膜光凝固の適応が確定する。また、黄斑部をおびやかす牽引を認めるものや、汎網膜光凝固の完成が不可能な硝子体出血などでは硝子体手術の適応となる。欧米では抗 VEGF 療法が汎網膜光凝固術の代替治療になる可

能性が示されたが³⁰⁾³¹⁾、今後、長期の治療効果を評価する必要がある³²⁾(我が国では現在のところ、糖尿病黄斑浮腫がなければ、糖尿病網膜症に対する保険診療としては認められていない)。

1. 汎網膜光凝固

Diabetic Retinopathy Study(DRS)では、増殖糖尿病網膜症の中でも、①乳頭外新生血管、②乳頭新生血管、③重度の新生血管(視神経乳頭から1乳頭径大内の新生血管で3分の1~4分の1乳頭面積以上のものや、乳頭外新生血管で少なくとも2分の1乳頭面積以上のもの)、④硝子体出血または網膜前出血の4つの特徴のうち3つの特徴を有するものをハイリスク増殖糖尿病網膜症と定義している。汎網膜光凝固により、網膜新生血管の消退を誘導できることが多いことから³³⁾³⁴⁾、ハイリスク増殖糖尿病網膜症に対しては例外なく可及的速やかに汎網膜光凝固を行うべきとしている³³⁾³⁵⁾。新生血管の退縮を目的とする場合は、ETDRSが推奨した、従来の照射時間が0.2秒、200 μ m、200 mWを基準とするレーザーが適している。短時間照射(照射時間が0.02~0.03秒)によるパターン照射を用いた汎網膜光凝固³⁶⁾では、網膜光凝固斑が経時的に縮小することが知られ³⁷⁾、新生血管の退縮を狙う場合は凝固不足となる場合がある。短時間照射で網膜光凝固を行う場合は、凝固不足にならないように注意を要する³⁸⁾。

欧米と我が国の汎網膜光凝固の適応を比較すると、増殖前糖尿病網膜症期に蛍光眼底造影でNPAを検出し、早期に汎網膜光凝固を施行して網膜新生血管の出現(増殖糖尿病網膜症期への進行)を予防する我が国の治療のほうが、早期治療で糖尿病網膜症の重症化を予防するという基本姿勢がある²⁹⁾。

2. 硝子体手術

硝子体手術は、黄斑部をおびやかす牽引性網膜剝離、裂孔併発型牽引性網膜剝離、出血量の多い硝子体出血、遷延する硝子体出血や反復する硝子体出血、汎網膜光凝固の完成が不可能な硝子体出血などが適応である。硝子体出血と虹彩新生血管を併発する患者は、迅速に硝子体手術を施行して術中に網膜の最周辺部まで届く汎網膜光凝固を行うべきである。近年、小切開硝子体手術や術中の広角観察システムの発展により、硝子体手術がより低侵襲かつ安全に行えるようになってきていることから、黄斑偏位を起こしうる増殖膜がある場合などでは、各症例の安全性を考慮したうえで、より早期の硝子体手術の適応となり得る³⁹⁾⁴⁰⁾。

VI 糖尿病網膜症に対する治療による合併症

1. 糖尿病黄斑浮腫に対する直接/格子状網膜光凝固⁴¹⁾

炎症性の浮腫増悪による中心視力の一過性の低下や、黄斑近傍に大きいもしくは密集した凝固を行った場合には、傍中心暗点が生じる可能性がある。黄斑誤照射による恒久的な中心暗点の出現や、当初問題がなくとも年余をかけての凝固瘢痕の拡大(atrophic creep)などの合併症を生じることが報告されている。

2. 重症非増殖糖尿病網膜症/増殖糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固⁷⁾⁴²⁾

汎網膜光凝固による網膜への過度の侵襲により、網膜感度の低下や暗順応遅延を伴う周辺視野狭窄が起こりうる。また、黄斑浮腫が発生あるいは悪化し、一過性ないしは恒久的な視力低下を来す場合もある。新生血管がある場合には網膜光凝固後に硝子体収縮が生じ、硝子体出血により視力が低下することもある。また、調節力の障害・低下や散瞳による瞳孔径の拡大なども生じることがある。

3. 硝子体手術^{43)~48)}

硝子体出血に対する硝子体手術後には、再出血を生じることがある。また、残存硝子体の牽引、術中操作に伴う裂孔の発生や、線維血管膜の再増殖、続発する網膜剥離などを生じることがある。硝子体手術を行ったにもかかわらず、併発する網膜剥離や緑内障、虚血性変化などにより恒久的な視力喪失を生じることがもあり、術後眼内炎にも注意が必要である。若年者で術前に白内障を認めない場合、調節機能維持の目的で水晶体温存下に硝子体手術を行うことがある。この場合、術中・術後に白内障が進行することがある。

4. 糖尿病黄斑浮腫に対する薬剤注射^{18)49)~55)}

抗 VEGF 薬や副腎皮質ステロイド製剤の硝子体内注射を有水晶体眼に実施する場合には、徐々に白内障が生じ進行することがある。また投与後に眼圧上昇、感染性眼内炎、出血を生じることがある。さらに副腎皮質ステロイド製剤の硝子体内注射に伴う炎症を主体とした無菌性眼内炎にも注意が必要である。抗 VEGF 薬では、硝子体内に注射した薬剤が一部全身血流に移行して、VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性脳卒中などが発現する可能性がある¹⁸⁾。また、眼内注射に伴い網膜牽引が増加し、出血や牽引性網膜剥離、血管収縮などによる網膜の高度虚血が生じることがある。硝子体内注射に関連する一般的な合併症に関する詳細は日本網膜硝子体学会による「黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン」¹⁸⁾を

参照されたい。

トリアムシノロンアセトニドの Tenon 嚢下注射も抗 VEGF 薬が認可を受ける以前より、我が国では広く用いられているが、結膜下出血、感染性眼内炎、眼圧上昇、白内障に注意が必要である。

文 献

- 1) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL : The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102 : 520-526, 1984.
- 2) Nielsen NV : Diabetic retinopathy I. The course of retinopathy in insulin-treated diabetics. A one year epidemiological cohort study of diabetes mellitus. The Island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 62 : 256-265, 1984.
- 3) Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M : Development of diabetic retinopathy and its associated risk factors in type 2 diabetic patients in Osaka district, Japan : a long-term prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 10 : 257-263, 1990.
- 4) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes : 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 54 : 2288-2294, 2011.
- 5) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL : The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 107 : 237-243, 1989.
- 6) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL : The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91 : 1464-1474, 1984.
- 7) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group : Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 98 : 766-785, 1991.
- 8) 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.
- 9) Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al : Diabetic Retinopathy Clinical Research Group : Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117 : 1064-1077, 2010.
- 10) Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris

- FL 3rd, Friedman SM, et al ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118 : 609-614, 2011.
- 11) **Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL 3rd, et al ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment : three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 119 : 2312-2318, 2012.
 - 12) **Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al ; READ-2 Study Group** : Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 117 : 2146-2151, 2010.
 - 13) **Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, et al ; READ-2 Study Group** : Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study : 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 131 : 139-145, 2013.
 - 14) **Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al ; RESTORE Study Group** : The RESTORE study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118 : 615-625, 2011.
 - 15) **Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al** : The DA VINCI Study : phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118 : 1819-1826, 2011.
 - 16) **Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al** : Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121 : 2247-2254, 2014.
 - 17) **Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al** : Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema : 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 122 : 2044-2052, 2015.
 - 18) 小椋祐一郎, 高橋寛二, 飯田知弘 ; 日本網膜硝子体学会硝子体注射ガイドライン作成委員会 : 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン. *日眼会誌* 120 : 87-90, 2016.
 - 19) **Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al ; RISE and RIDE Research Group** : Ranibizumab for diabetic macular edema : results from 2 phase III randomized trials : RISE and RIDE. *Ophthalmology* 119 : 789-801, 2012.
 - 20) **Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al ; RETAIN Study Group** : Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema : the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 100 : 787-795, 2016.
 - 21) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 94 : 761-774, 1987.
 - 22) **Fong DS, Strauber SF, Aiell LP, Beck RW, Collan DG, Danis RP, et al ; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 125 : 469-480, 2007.
 - 23) **Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD** : Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 115 : 873-877, 1997.
 - 24) 小椋祐一郎, 坂本泰二, 吉村長久, 石橋達朗 : 糖尿病黄斑浮腫を対象としたWP-0508(マキユエイト®硝子体内注射)の第Ⅱ/Ⅲ相試験. *あたらしい眼科* 31 : 1876-1884, 2014.
 - 25) **Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV** : Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 99 : 753-759, 1992.
 - 26) **Tachi N, Ogino N** : Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 122 : 258-260, 1996.
 - 27) **Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, et al** : Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 135 : 14-19, 2003.
 - 28) 清水弘一 : 分担研究報告書. 汎網膜光凝固治療による脈絡膜循環の変化と糖尿病血管新生緑内障のレーザー治療ならびに糖尿病網膜症の光凝固適応および実施基準. 平成6年度糖尿病調査研究報告書. 346-349, 1995.
 - 29) **Sato Y, Kojimahara N, Kitano S, Kato S, Ando N ; Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, Subcommittee on the Study of Diabetic Retinopathy Treatment** : Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 56 : 52-59, 2012.
 - 30) **Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk An, et al ; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** : Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 314 : 2137-2146, 2015.

- 31) **Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al; CLARITY Study Group** : Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY) : a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 389 : 2193-2203, 2017.
- 32) **Olsen TW** : Anti-VEGF pharmacotherapy as an alternative to panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *JAMA* 314 : 2135-2136, 2015.
- 33) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy : Diabetic Retinopathy Study report no. 14. *Int Ophthalmol Clin* 27 : 239-253, 1987.
- 34) **The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 3. *Int Ophthalmol Clin* 27 : 254-264, 1987.
- 35) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy : the third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 97 : 654-655, 1979.
- 36) **Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, Wiltberger MW, Mordaunt D, Marcellino GR, et al** : Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 26 : 370-376, 2006.
- 37) **Lavinsky D, Cardillo JA, Mandel Y, Huie P, Melo LA, Farah ME, et al** : Restoration of retinal morphology and residual scarring after photocoagulation. *Acta Ophthalmol* 91 : e315-e323, 2013.
- 38) **Chappelov AV, Tan K, Waheed NK, Kaiser PK** : Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy : pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol* 153 : 137-142, e2, 2012.
- 39) **恵美和幸** : 糖尿病網膜症の早期硝子体手術. *臨床眼科* 49 : 1513-1517, 1995.
- 40) **Berrocal MH, Acaba LA, Acaba A** : Surgery for diabetic eye complications. *Curr Diab Rep* 16 : 99, 2016.
- 41) **Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN** : Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 109 : 1549-1551, 1991.
- 42) **Braun CI, Benson WE, Remaley NA, Chew EY, Ferris FL 3rd** : Accommodative amplitudes in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. *Retina* 15 : 275-281, 1995.
- 43) **Novak MA, Rice TA, Michels RG, Auer C** : Vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 91 : 1485-1489, 1984.
- 44) **Gupta B, Sivaprasad S, Wong R, Laidlaw A, Jackson TL, McHugh D, et al** : Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy : the DRIVE UK study. *Eye (Lond)* 26 : 510-516, 2012.
- 45) **Schachat AP, Oyakawa RT, Michels RG, Rice TA** : Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications. *Ophthalmology* 90 : 522-530, 1983.
- 46) **Aaberg TM, Van Horn DL** : Late complications of pars plana vitreous surgery. *Ophthalmology* 85 : 126-140, 1978.
- 47) **Chu KM, Chen TT, Lee PY** : Clinical results of pars plana vitrectomy in posterior-segment disorders. *Ann Ophthalmol* 17 : 686-693, 1985.
- 48) **Chew EY, Benson WE, Remaley NA, Lindley AA, Burton TC, Csaky K, et al** : Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy : early treatment diabetic retinopathy study report number 25. *Arch Ophthalmol* 117 : 1600-1606, 1999.
- 49) **Bressler SB, Almkhatar T, Bhorade A, Bressler NM, Glassman AR, Huang SS, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Investigators** : Repeated intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema and the risk of sustained elevation of intraocular pressure or the need for ocular hypotensive treatment. *JAMA Ophthalmol* 133 : 589-597, 2015.
- 50) **Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M** : Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema : two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 113 : 1533-1538, 2006.
- 51) **Chieh JJ, Roth DB, Liu M, Belmont J, Nelson M, Regillo C, et al** : Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic macular edema. *Retina* 25 : 828-834, 2005.
- 52) **Avery RL, Gordon GM** : Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 134 : 21-29, 2016.
- 53) **Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, Kaiser RS, Maturi RK, Sears JE, et al** : Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36 : 24-29, 2005.
- 54) **坂本泰二, 石橋達朗, 小椋祐一郎, 白神史雄, 竹内 忍, 山下英俊, 他** : トリアムシノロンによる無菌性眼内炎調査. *日眼会誌* 115 : 523-528, 2011.
- 55) **坂本泰二, 樋田哲夫, 田野保雄, 根木 昭, 竹内忍, 石橋達朗, 他** : 眼科領域におけるトリアムシノロン使用状況全国調査結果. *日眼会誌* 111 : 936-945, 2007.

第8章 妊娠に関連した糖代謝異常における眼底管理

妊娠中の糖代謝異常は経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test : OGTT)や随時血糖値から以下に大別される(図3)。

I 糖尿病合併妊娠(糖尿病が妊娠前から存在するもの, pregestational diabetes)

妊娠患者は非妊娠患者に比較し1.60~2.48倍の糖尿病網膜症進展リスクがある¹⁾。妊娠時の糖尿病網膜症が重症であるほど進展リスクは高くなるが、近年では、周産期血糖管理の改善により、進展の頻度もかつてに比べ低下している²⁾。糖尿病網膜症、特に増殖・増殖前網膜症は妊娠中および産褥期に悪化しやすい。挙児希望のある糖尿病患者は、連携して妊娠前に眼科受診を行い、網膜症病期を産科担当医とともに把握しておく必要がある。また、妊娠に伴う網膜症進行の危険性についても説明を行う。光凝固など網膜症に対する十分な対応を講じるまでは避妊をする必要があり、産科担当医と相談する。出産後も網膜症は増悪するリスクが高いため、眼科受診の継続が必要である。

妊娠前からの定期的検診のうえに妊娠が明らかとなった場合は、ただちに眼科受診が必要である。糖尿病網膜

症が存在する場合は糖尿病網膜症の重症度に応じて診察間隔を決定し、病状に応じて治療を行う¹⁾³⁾⁴⁾。米国のガイドライン⁵⁾に準じて、妊娠確定後早い時期あるいは妊娠早期に初回診察し、網膜所見なしならば1回/6~12か月、軽症または中等症非増殖糖尿病網膜症ならば1回/3~6か月、重症非増殖糖尿病網膜症以上ならば1回/1~3か月程度で診察を行うことが推奨される。特に増殖糖尿病網膜症のある患者は進行性であるため、妊娠中であっても網膜光凝固や硝子体手術は適応があれば非妊娠時と同様に行う。手術は麻酔薬や抗菌薬の使用などの安全性に配慮して適応を決定する。糖尿病黄斑浮腫に対する抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)療法は、安全性が確立されていない。

II 妊娠中に発見された糖代謝異常

1. 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus : GDM)

妊娠糖尿病は糖尿病に至っていない糖代謝異常と定義されることから眼科検査を要しないとされるものもある⁵⁾。しかし、なかには妊娠前に高血糖の既往があった者が含まれる可能性も否定できないため、問診上、妊娠

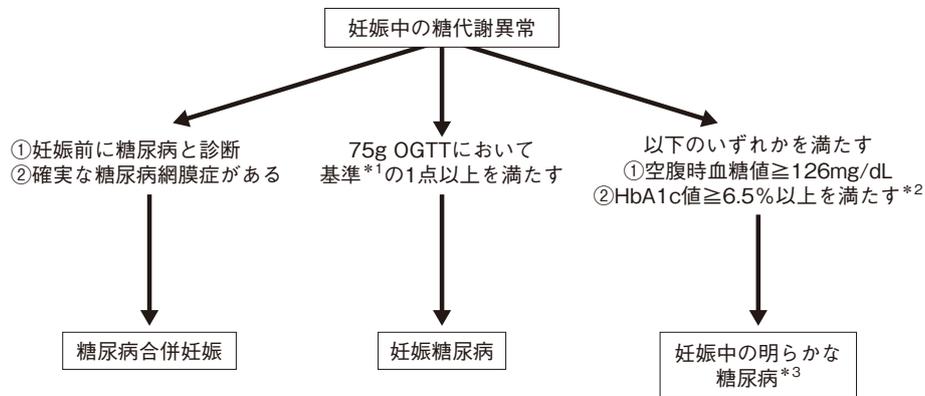


図3 妊娠中の糖代謝異常の分類。

*1 : ① 空腹時血糖値 ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L). ② 1時間値 ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L), ③ 2時間値 ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L).

*2 : 随時血糖値 ≥ 200 mg/dLあるいは75g OGTTで2時間値 ≥ 200 mg/dLの場合は、妊娠中の明らかな糖尿病の存在を念頭におき、①または②の基準を満たすかどうか確認する。妊娠中、特に妊娠後期は妊娠による生理的なインスリン抵抗性の増大を反映して糖負荷後血糖値は非妊娠時よりも高値を示す。そのため、随時血糖値や75g OGTT 負荷後血糖値は非妊娠時の糖尿病診断基準をそのまま当てはめることはできない。

*3 : 妊娠中の明らかな糖尿病には、妊娠前に見逃されていた糖尿病と、妊娠中の糖代謝の変化の影響を受けた糖代謝異常、および妊娠中に発症したI型糖尿病が含まれる。いずれも分娩後は診断の再確認が必要である。

これらは妊娠中の基準であり、出産後は改めて非妊娠時の「糖尿病の診断基準」に基づき再評価することが必要である。

OGTT : oral glucose tolerance test(経口ブドウ糖負荷試験)。

(平松祐司, 他 : 糖尿病 58 : 801-803, 2015 より転載のうえ改変)

前に糖尿病合併のあったことが疑われる症例には眼底検査を行う。なお、GDM では、将来的に 2 型糖尿病を発症するリスクが正常耐糖能妊婦の 7.43 倍と高率である⁶⁾。

2. 妊娠中の明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)

我が国での多施設調査結果から、妊娠中の明らかな糖尿病では糖尿病網膜症の合併率が妊娠糖尿病に比較し高く、本群においても診断時に眼科受診が必要である⁷⁾。確実な糖尿病網膜症が存在する場合には、糖尿病合併妊娠と診断する。

病型や発症・進展リスクに応じて眼科受診による糖尿病網膜症の検査が必要である。

* 第 8 章：妊娠に関連した糖代謝異常における眼底管理は「妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル 改訂第 2 版」「2018-2019 糖尿病治療ガイド(日本糖尿病学会編・著)」「糖尿病診療ガイドライン 2016」ならびに「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」を参考に作成したものである。

文 献

- 1) **Diabetes Control and Complications Trial Research Group** : Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care* 23 : 1084-1091, 2000.
- 2) **Toda J, Kato S, Sanaka M, Kitano S** : The effect of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 60 : 454-458, 2016.
- 3) **Klein BE, Moss SE, Klein R** : Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 13 : 34-40, 1990.
- 4) **Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al** : Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 18 : 631-637, 1995.
- 5) <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017>
- 6) **Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D** : Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373 : 1773-1779, 2009.
- 7) **Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, Sagawa N, et al : Japan Diabetes and Pregnancy Study Group** : Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy : a retrospective multi-institutional study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 103 : 20-25, 2014.

略語集

略語名	正式名称
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	angiotensin-converting enzyme(アンジオテンシン変換酵素)
ARB	angiotensin II receptor blocker(アンジオテンシンII受容体拮抗薬)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDCRT	Diabetes Distress and Care Registry at Tenri
DIRECT	Diabetic Retinopathy Canedsartan Trial
DRS	Diabetic Retinopathy Study
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
ERG	electroretinogram(網膜電図)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	fluorescein angiography(フルオレセイン蛍光眼底造影)
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
GDM	gestational diabetes mellitus(妊娠糖尿病)
GFR	glomerular filtration rate(糸球体濾過量)
IA	indocyanine green angiography(インドシアニングリーン蛍光眼底造影)
IDF	International Diabetes Federation(国際糖尿病連合)
IRMA	intraretinal microvascular abnormalities(網膜内細小血管異常)
JDCS	Japan Diabetes Complications Study
J-DOIT3	Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases
NGSP	national glycohemoglobin standardization program
NPA	nonperfusion area(無灌流領域)
OCT	optical coherence tomography(光干渉断層計)
OGTT	oral glucose tolerance test(経口ブドウ糖負荷試験)
OP	oscillatory potential(律動様小波)
PRN	pro re nata(要時投与)
RAS	renin-angiotensin system(レニン・アンジオテンシン系)
RASS	Renin-Angiotensin System Study
TAE	treat and extend
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	vascular endothelial growth factor(血管内皮増殖因子)