

<特集「糖尿病診療 他科との連携 診断と治療 Update」>

糖尿病網膜症

米田 一 仁*

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

Diabetic Retinopathy

Kazuhito Yoneda

*Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

糖尿病網膜症は世界的に見て先進国の社会的失明原因の第一位であり、軽症から重症まで様々な程度の視機能障害をもたらす疾患で、眼科医が内科医と協力して取り組むべき疾患として非常に重要である。糖尿病網膜症の中でも特に視力障害をもたらす原因として、増殖糖尿病網膜症にみられる牽引性網膜剥離や硝子体出血といった失明に至る疾患ともう一つは糖尿病黄斑浮腫がある。増殖糖尿病網膜症に対しては、従来から外科的治療および網膜光凝固治療が行われていたが、糖尿病黄斑浮腫は糖尿病網膜症のどの病期でも発症する可能性があり、網膜症のステージが軽度でも社会的失明に至ってしまうことがあるだけでなく、これまでさまざまな治療が試されてきていたが、その成績は決して満足できるものではなく眼科医が解決すべき問題として大きく取り上げられている。従来から糖尿病黄斑浮腫の治療として、様々なものが行われてきたが、最新の治療として、抗 VEGF の使用が開始され、臨床の現場で使用されるようになり、非常に良好な成績を出している。

キーワード：糖尿病網膜症, 糖尿病黄斑浮腫, 抗 VEGF 療法.

Abstract

Worldwide, diabetic retinopathy (DR) is the most common diabetic eye disease, and it causes significant visual loss that can ultimately lead to blindness. Thus, ophthalmologists treat cases of DR 'hand-in-hand' with internal-medicine specialists. In cases of proliferative DR, loss of vision occurs due to diabetes-related retinal changes, including tractional retinal detachment and vitreous hemorrhage. Traditionally, both tractional retinal detachment and vitreous hemorrhage are treated with pars plana vitrectomy and laser photocoagulation. An important additional sub-categorization in DR cases is diabetic macular edema (DME), a serious manifestation that occurs across all severity levels of DR (i.e., in both the non-proliferative and proliferative stages), and it is the most common cause of vision loss in patients suffering from DR. Current therapeutic paradigms for DR focus on treatment of the disease in the advanced stage; i.e., at the onset of DME. Recently, the findings of multiple 'phase 3' clinical trials

平成29年 8 月30日受付

*連絡先 米田一仁 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
kazuyone@koto.kpu-m.ac.jp

have demonstrated that treatment with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injections is superior to laser monotherapy for reducing vision loss and for improving the rates of vision restoration in eyes afflicted with DME.

Key Words: Diabetic retinopathy, Diabetic macular edema, Anti-VEGF therapy.

糖尿病網膜症について

糖尿病網膜症は視力障害をもたらす重要な疾患であり、全世界で大きな問題となっている。治療という面においては特に視力障害をもたらす糖尿病黄斑浮腫と増殖糖尿病網膜症の二つが近年の克服すべき大きな課題となっている¹⁾²⁾。糖尿病の罹患率は2013年に3億8200万人となっており、2035年には5億9200万人に及ぶと推定されている。糖尿病網膜症は糖尿病の毛細血管系の異常による合併症では最も一般的なものである³⁾。日本を含め先進国では糖尿病のコントロールが改善したことによって糖尿病網膜症による視力障害の発生率が近年減少しているという報告もあるが、全世界では約1億人の患者が糖尿病網膜症に罹患しており1990年から2010年の20年間で視覚障害は64%、失明に至る患者は27%も増加している⁴⁾。本邦でも毎年300万人が糖尿病網膜症を発症し、3000人が網膜症により失明に至っている。

分類と治療

従来本邦では、改正 Davis 分類を用いて糖尿病網膜症を以下のように単純糖尿病網膜症・増殖前網膜症・増殖網膜症の3つに分類していた。

単純網膜症…毛細血管瘤・網膜出血・硬性白斑
増殖前網膜症…軟性白斑、静脈異常、網膜内細小血管異常及び蛍光眼底造影検査による無還流領域

増殖網膜症…網膜新生血管、網膜前出血、硝子体出血、線維血管性増殖膜、牽引生網膜剥離
近年用いられている国際重症度分類は以下のようである。

網膜症なし…網膜異常所見なし

軽症非増殖網膜症…毛細血管瘤のみ

中等度非増殖網膜症…毛細血管瘤以上の病変

が認められ、重症非増殖網膜症より軽症の状態
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象限での血管の数珠状拡張・明確な網膜内細小血管異常のいずれかを認め、増殖網膜症の所見を認めない。

増殖網膜症…網膜新生血管または硝子体・網膜前出血のいずれかを認めるもの(図1, 2)

単純糖尿病網膜症や軽症から中等度の非増殖網膜症の治療は、内科との連携による全身状態の改善が主であり、眼科的な加療は行わず定期的な経過観察により病期進行の有無を確認することである。

増殖前網膜症や重症の増殖網膜症になると、内科との連携による全身状態の改善はもちろん必要であるが、加えて眼科的治療が必要になる。この病期では、毛細血管の閉塞による網膜虚血が発生しており、増殖網膜症への進展を抑える目的で網膜光凝固術を施行する。

光凝固とはレーザーの熱エネルギーで色素上皮が選択的に破壊され、酸素供給量が低下した網膜の酸素需要量を低下させる。光凝固が奏功すると、眼内の VEGF 産生が低下し、病状が落ち着いてくる。

増殖網膜症まで進行してしまった場合には、広範囲の網膜虚血が発生しており、黄斑部以外の網膜全体への網膜光凝固である汎網膜光凝固が必要になり、硝子体出血や牽引性網膜剥離が発症していれば、硝子体手術が必要になる。

一般的に糖尿病網膜症によって視力障害をきたすのは増殖網膜症によって発症する硝子体出血や牽引性網膜剥離であり、硝子体手術などの外科的治療が必要となるが、治療によってもある程度の視力障害が残ることが多い(図3)。

糖尿病黄斑浮腫

糖尿病網膜症の分類とは別に視力障害をもた

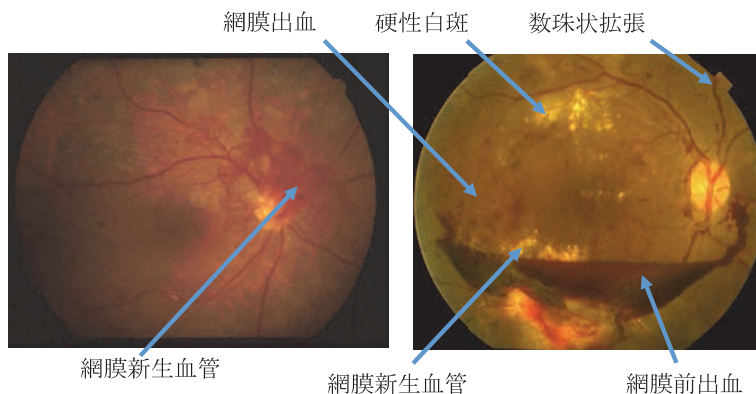


図1 典型的な増殖糖尿病網膜症
 視神経乳頭周囲に網膜前面に広がる新生血管を認める (左)
 網膜新生血管と網膜出血及び網膜全出血, さらには硬性白斑, 網膜血管の数珠状拡張を認める (右)

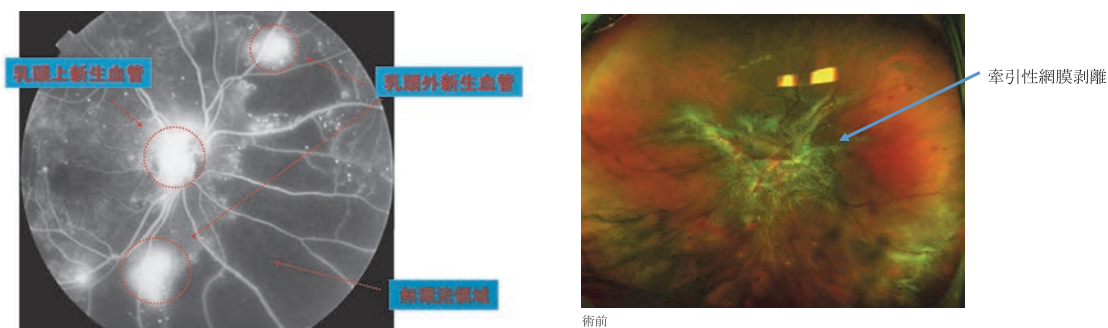


図2 網膜症のある患者の蛍光眼底造影検査
 網膜毛細血管の閉塞による無灌流領域, 視神経乳頭及びその他の網膜血管からの新生血管の発生を認める. 新生血管からは旺盛な蛍光色素の漏出がある.

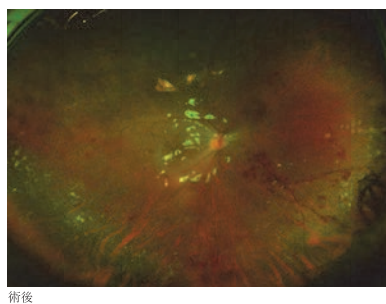


図3 最重症例の増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術前後の眼底写真 (上: 術前, 下: 術後)
 術前は高度の視神経乳頭を含む眼底後極部に活動性の高い新生血管と線維血管増殖膜を網膜上に形成し, 牽引性網膜剥離をきたしている. 術後は全ての増殖膜が取り除かれ黄斑部を除く周辺部網膜には汎網膜光凝固術が施行されている.

らす重要な網膜の異常所見として糖尿病黄斑浮腫 (DME: Diabetic Macular Edema) がある. この糖尿病黄斑浮腫はすべての重症度の糖尿病網膜症で認められるもので, 網膜血管に存在する血液網膜関門 (BRB: blood-retinal barrier) が糖尿病によって破綻し, 血管からの漏出の増加と神経網膜の浮腫によって発症する. 多くの先進国で労働年齢人口の社会的失明原因の一位となっている⁵⁾.

DME は全ての病期において発症しうるが, その発症率と進展は糖尿病網膜症の病期に強く

相関する。図3のように糖尿病の罹患期間が長いほどDMEの有病率は高い傾向にあり、糖尿病網膜症の病期が進展するに連れてDMEを発症する頻度は高くなる傾向にある。しかし重症度別で見ると、増殖前の状態での有病率も比較的高いためにいずれの病期の患者であっても発症リスクがあるということは忘れてはならない(表1, 図4)⁶⁻⁸⁾。

糖尿病黄斑浮腫の診断と治療

DMEの診断は比較的容易で、検眼鏡による診察でも明らかな浮腫を呈することもあるが、光干渉断層像(OCT: Optical Coherence Tomography)によって容易に診断可能である(表1)。OCTが使用される以前は蛍光眼底造影検査によって蛍光色素の血管からの漏出と網膜内への貯留を確認して診断をつけていた。

治療選択肢としては、網膜光凝固術、ステロイドの局所投与、抗VEGF薬の硝子体注射、硝子体手術がある。

網膜光凝固は糖尿病網膜症に対して古くから有効性が確立されており、DMEに対しても一定の効果が認められたという報告がある⁹⁾。光凝固治療計画にはフルオレセイン蛍光眼底造影検査所見が重要であり、造影剤の漏出を伴う毛細血管瘤が同定できたならば、その部位を直接光凝固することで、浮腫の消退を得ることがある。

しかし、視力改善の効果が他の治療と比べて弱いために補助的な治療選択肢となっている。また、ステロイドと抗VEGF薬の比較試験はいくつかすでに結果が出ており、抗VEGF薬の方が視力改善にとって効果的であったとされている¹⁰⁾¹¹⁾。ステロイドの局所投与による主な副作用として白内障の進行と眼圧の上昇がある。有水晶体患者に対して、ステロイドの局所投与を行うと白内障が進行するために純粋に網膜症の改善を視力では評価できていない可能性がある。そのため患者をすでに白内障手術を施行された群に限定した報告では、ステロイドの局所投与と抗VEGF薬の硝子体注射はDMEに対して同等の視力改善効果を認めている¹⁰⁾。

また、硝子体手術がDMEに対して有効であるとの報告もあるが、網膜前膜を形成しているや硝子体による黄斑部の牽引が存在する症例に限って、網膜光凝固以上の有効性が認められるとされている¹²⁾。

抗VEGF薬によるDME治療

DMEの病態生理として考えられているのは、糖尿病の慢性高血糖状態が多く重複かつ相互に関連する経路を活性化し、網膜の血管系の変化や持続する組織障害を引き起こすことによってDMEが発症するとされている。

病態生理学的な経路の多くが炎症性であり、その結果としてVEGFの発現の増加を引き起こ

表1 糖尿病黄斑浮腫の有病率

各病期において発症するが、網膜症の進展に強く相関している。また糖尿病罹患期間が長いほど糖尿病黄斑浮腫の有病率は高い傾向にある。しかし、非増殖網膜症での発症率も高いことに注目すべきである。

対象患者		DME有病率(%)	
病型別1) (DM罹病期間15年)	30歳未満でDM発症+インスリン投与 (1型DM)	18	
	30歳以上でDM発症+インスリン非投与 (2型DM)	12	
DM罹病期間別2)	30歳未満でDM発症+インスリン投与 (1型DM)	5年未満	0
		20年以上	29
	30歳以上でDM発症+インスリン非投与 (2型DM)	5年未満	3
		20年以上	28
DRの重症度別3)	軽症非増殖糖尿病網膜症	3	
	中等度～重症非増殖糖尿病網膜症	38	
	増殖糖尿病網膜症	71	

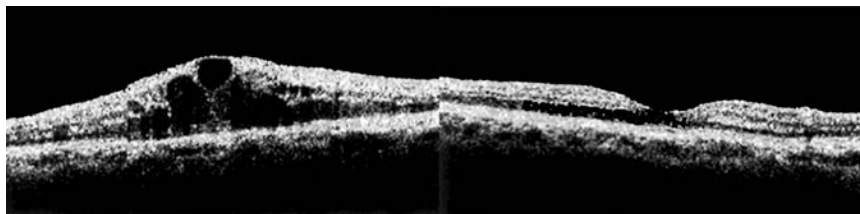


図4 典型的な糖尿病黄斑浮腫
 右は正常眼底、左は黄斑浮腫を伴う症例の眼底の光干渉断層像 (OCT: Optical Coherence Tomography)

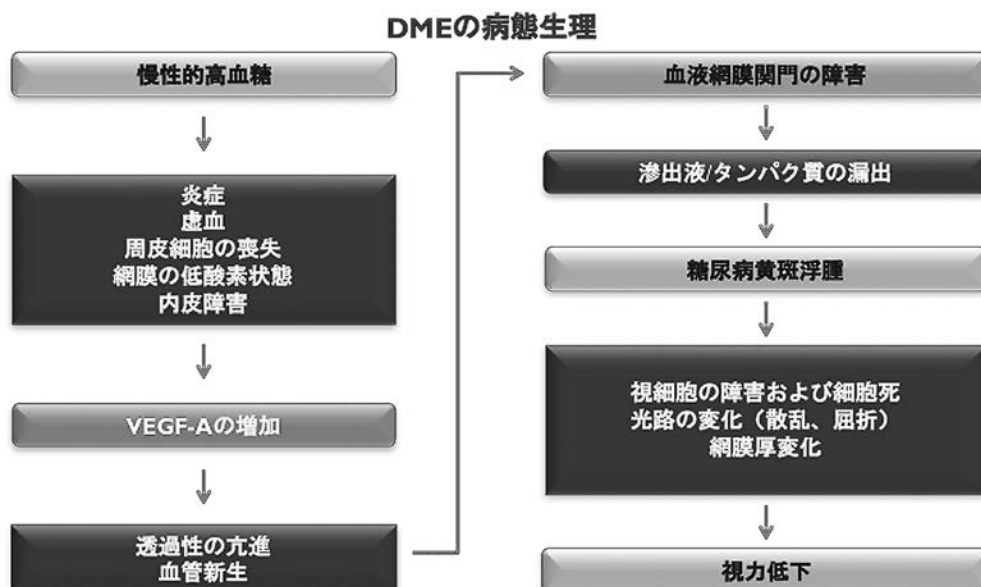


図5 糖尿病黄斑浮腫の病態と VEGF の関与

す。この VEGF は血管新生及び血管透過性の亢進など直接または間接的に血液網膜関門の破綻を誘導し、DME 発症に重要な役割を果たすことがわかっている (図5)³⁾¹³⁻¹⁷⁾。

現在 DME の治療第一選択となっている抗 VEGF 薬にはいくつかあるが、日本国内で認可されて使用可能な薬剤は、ranibizumab (ルセンティス[®]) と aflibercept (アイリール[®]) と pegaptanib (マクジェン[®]) の3種類があるが、DME の治療効果という観点では、aflibercept が第一選択薬となる。大規模な臨床試験でも長期にわたって視力改善効果を維持しており¹⁸⁾ 臨床の現場では使用される頻度が高いが、かなり高価であるた

め経済的な面では負担が大きいという問題もある。

まだ抗 VEGF 薬の適切な投与方法などは検討がなされていないため、今後前向きな大規模試験が必要とされている。

最 後 に

現在糖尿病網膜症による視機能障害は、増殖糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫によるものが主であるが、今回は糖尿病黄斑浮腫に対する治療選択肢について、特に近年使用が始まった抗 VEGF 薬を中心に述べた。しかし、糖尿病の病態には複数の因子が複雑に絡み合っており、治

療の決定打とはなっていない。そのため今後も病態の解明及びより適切な治療方法の開発が望まれる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-149.
- 2) Nanditha A, Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, Snehalatha C, Chan JC, Chia KS, Shaw JE, Zimmet PZ. Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the Global Epidemic. *Diabetes Care* 2016; 39: 472-485.
- 3) Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1227-1239.
- 4) Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, Pesudovs K, Price H, White RA, Wong TY, Resnikoff S, Taylor HR. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016; 39: 1643-1649.
- 5) Ciulla TA, Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2003; 26: 2653-2664
- 6) Klein R et al. *Adv Exp Med Biol* 1985; 189: 321-335.
- 7) Klein R et al. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-1474.
- 8) Bandello F et al. *Dev Ophthalmol* 2010; 47: 73-110.
- 9) [No authors listed]. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806.
- 10) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117: 1064-1077.
- 11) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012; 119: 2312-2318.
- 12) Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2014; 49: 188-195.
- 13) Falcão-Reis FMF, et al. *Open CircVasc J* 2010; 3: 30-42.
- 14) Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 1-32.
- 15) Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 920713.
- 16) Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 2009; 49: 1-11.
- 17) Wiley HE, Ferris FL. *Retina*. Ryan S, et al eds. Philadelphia, PA: Elsevier 2013.
- 18) Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247-2254.

著者プロフィール



米田 一仁 Kazuhito Yoneda

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学・助教

略歴：2000年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2000年4月 京都府立医科大学眼科

2002年4月 京都府立与謝の海病院眼科併任助手

2004年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

2011年2月 Erlangen University (ドイツ) 留学

2012年4月～現職

専門分野：網膜硝子体

最近興味のあること：網膜硝子体疾患に対する外科的治療を中心に臨床と研究に取り組んでおります。より低侵襲な手術を施行するための術式を開発するとともに手術器具や機器の開発による手術の低侵襲化を目指して新しい手術機器の開発を行なっております。

- 主な業績：1. Yoneda K, Morikawa K, Oshima Y, Kinoshita S, Sotozono C; Japan Microincision Vitrectomy Surgery Study Group. Surgical outcomes of 27-gauge vitrectomy for a consecutive series of 163 eyes with various vitreous diseases. *Retina* 2017; 4 Epub ahead of print.
2. Adachi H, Tominaga H, Maruyama Y, Yoneda K, Maruyama K, Yoshii K, Kinoshita S, Nakano M, Tashiro K. Stage-specific reference genes significant for quantitative PCR during mouse retinal development. *Genes Cells* 2015; 20: 625-635.
3. Kojima K, Maruyama K, Inaba T, Nagata K, Yasuhara T, Yoneda K, Sugita S, Mochizuki M, Kinoshita S. The CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis. *Ophthalmology* 2012; 119: 2386-2392.
4. Nagata K, Maruyama K, Uno K, Shinomiya K, Yoneda K, Hamuro J, Sugita S, Yoshimura T, Sonoda KH, Mochizuki M, Kinoshita S. Simultaneous analysis of multiple cytokines in the vitreous of patients with sarcoid uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 20 53: 3827-3833.
5. Sekiyama E, Saint-Geniez M, Yoneda K, Hisatomi T, Nakao S, Walshe TE, Maruyama K, Hafezi-Moghadam A, Miller JW, Kinoshita S, D'Amore PA. Heat treatment of retinal pigment epithelium induces production of elastic lamina components and antiangiogenic activity. *FASEB J* 2012; 26: 567-575.
6. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Yoneda K, Cho Y, Kishimoto S. Systemic allergic contact dermatitis due to phenylephrine in eyedrops, with a long-lasting allergic patch test reaction. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 125-126.
7. Yoneda K, Nakano M, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Disease-related quantitation of TGF-beta 3 in human aqueous humor. *Growth Factors* 2007; 25: 160-167.
8. Suzuki M, Kamei M, Itabe H, Yoneda K, Bando H, Kume N, Tano Y. Oxidized phospholipids in the macula increase with age and in eyes with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2007; 23 13: 772-778.
9. Kamei M, Yoneda K, Kume N, Suzuki M, Itabe H, Matsuda K, Shimaoka T, Minami M, Yonehara S, Kita T, Kinoshita S. Scavenger receptors for oxidized lipoprotein in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1801-1807.