

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2015.2) 15,1:13-17.

糖尿病網膜症の治療

大前 恒明

## 依頼論文

# 糖尿病網膜症の治療

大 前 恒 明\*

### 【要 旨】

糖尿病網膜症は、慢性的な高血糖が原因で発症する細小血管障害の1つであり、長らく成人失明原因の第1位であったが、近年緑内障に次いで第2位になった。実際、臨床の現場では、重症の糖尿病網膜症に出会う機会はまだまだ多いが、網膜症の治療法の進歩が失明原因の第2位になった背景に寄与しているものと思われる。この稿では、糖尿病網膜症に対して、現在行われている治療について述べたい。さらに、われわれは網膜症の発症・進展に網膜循環の障害が関与していることを示しており、この網膜循環の観点で網膜症の治療の研究をしているので、網膜循環からの網膜症の治療の可能性について述べたい。

**キーワード** 糖尿病網膜症、眼循環

### 背 景

2007年度の糖尿病実態調査では、我が国における糖尿病患者数は890万人に達し、我が国における網膜症の有病率は、糖尿病患者の約30%で、約300万人と推測され、これに伴い糖尿病網膜症を合併している糖尿病患者数は増加していると考えられる。その反面、糖尿病網膜症が「成人の失明原因の第1位」であったが、2005年度の調査では、緑内障が第1位となり、糖尿病網膜症は第2位となった<sup>1)</sup>。この背景には、糖尿病網膜症治療のめざましい進歩に寄与するところも大きいと考えられる。

現在の糖尿病網膜症に対する治療には、大きく内科的治療と外科的（眼科的）治療が行われている。内科的治療で代表的なものは、血糖と血圧のコントロールであり、網膜症の発症や進展の予防に重要である。前増殖糖尿病網膜症以降の病期には、網膜光凝固治療と硝子体手術などの外科的治療が行われる。

### 血糖コントロール

糖尿病網膜症は、慢性的な高血糖による細小血管障害であり、糖尿病発症からすぐに発症するものではなく、通常年余にわたる高血糖が網膜症を進展・進展させると考えられる。厚生省の平成3年度の糖尿病調査研究報告書によると1型糖尿病では、罹病期間5年未満で17%、15～19年で81%に糖尿病網膜症の合併が認められる。また2型糖尿病では罹病期間5年未満で14%、15～19年で57%に糖尿病の合併が認められ、罹病期間が網膜症の発症に大きな影響を及ぼす。さらに我が国の疫学研究で、糖尿病網膜症の発症・進展に影響を及ぼす主要なリスク因子として糖尿病罹病期間だけでなくHbA1cも示されている<sup>2)</sup>。血糖コントロールの良否や罹病期間が網膜症の発症・進展に大きな影

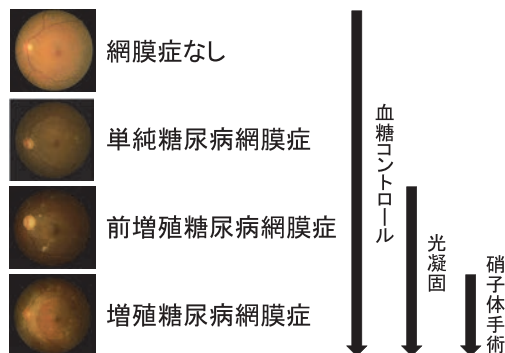


図1 網膜症の治療

\*旭川医科大学病院 眼科

響を及ぼすこと示している。つまり、糖尿病初期から良好な血糖コントロールを長期間保つことで、網膜症の発症・進展を抑制できると考えられる。しかし実際の臨床の場では、増殖糖尿病網膜症まで進行し、重篤な視力障害をきたす患者が後をたたない。これは、糖尿病自体の内科治療を怠ってきたことも原因であるが、網膜症の病期がすでに増殖糖尿病網膜症にまで進行しており、内科的治療のみで対応できる状態を越えていることを示しており、このことから糖尿病初期の内科的治療の大切さが示唆される。

厳格な血糖管理が網膜症の進展の抑制に効果的であることが、これまでの Diabetic Control and Complications Trial (DCCT)、United Kingdom Prospective Diabetic Study (UKPDS)、Kumamoto Study といった大規模研究で確認されている。

DCCT は、1 型糖尿病患者で、網膜症を有さないか単純糖尿病網膜症の症例を対象としたもので<sup>3)</sup>、従来療法群(1日1回もしくは2回のインスリン注射治療)に比べてインスリン強化療法群(1日最低3回のインスリン注射治療)で網膜症の発症危険度が有意に低下した。しかし、急激な血糖コントロールで網膜症が悪化する症例があり<sup>4)</sup>、特に前増殖糖尿病網膜症～増殖糖尿病網膜症の症例では、血糖コントロールは細心の注意を払う必要がある。

UKPDS は、2 型糖尿病患者で、血糖値の上昇や高血糖症状が出現したときに治療を開始する従来療法群とインスリンもしくは経口糖尿病薬でより厳しい血糖コントロールを行う強化療法群に分け経過観察を行った臨床研究である。強化療法群では、HbA1c は 7% にコントロールされ、従来療法群の 7.9% より良好なコントロールとなり、糖尿病網膜症の発症が有意に抑制された<sup>5)</sup>。

Kumamoto study は我が国の 2 型糖尿病患者を対象とし<sup>6) 7)</sup>、従来インスリン療法群 (conventional insulin injection therapy ; CIT 群) と頻回インスリン療法群 (multiple insulin injection therapy ; MIT 群) を比較検討した臨床研究であるが、MIT 群で網膜症の進行が抑制された。また、空腹時血糖値 < 110 mg/dL、食後血糖値 < 180 mg/dL、HbA1c (JDS 値) < 6.5% の症例では、網膜症の発症・進展が認められなかった。つまり、網膜症の発症・進展阻止のための血糖コントロールの閾値として、空腹時血糖値 < 110 mg/dL、食後血糖値

< 180 mg/dL、HbA1c (JDS 値) < 6.5% が示された。しかし、急激な血糖コントロール後に網膜症が悪化する症例があり、どの程度の血糖コントロールが適切かどうか結論は得ていない。以前の報告で<sup>8)</sup>、インスリン頻回注射療法により HbA1c 値を 1.0 ~ 1.3% / 月のペースで比較的急速にコントロールしたところ、網膜症を有さない症例や単純糖尿病網膜症の症例では、ほとんど増悪を示さなかったのに対し、前増殖糖尿病網膜症や増殖糖尿病網膜症で 30% 以上に増悪を認めた。さらにこれら前増殖糖尿病網膜症や増殖糖尿病網膜症で HbA1c 値 < 0.5% / 月のマイルドなペースで血糖コントロールすると網膜症の増悪が軽度だった。

以上の報告から、網膜症の有さないもしくは単純糖尿病網膜症の症例では、比較的急速な血糖コントロールは行ってもよいが、前増殖糖尿病網膜症や増殖糖尿病網膜症を有する症例では、HbA1c 値 < 0.5% / 月の比較的マイルドなペースで血糖コントロールすることがすすめられる。

## 血圧コントロール

UKPDS では、糖尿病に合併する高血圧の治療が網膜症の進行予防に有効であることが報告されている<sup>9)</sup>。 $\beta$ 遮断薬であるアテノロール、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬であるカプトプリルを積極的に使用して血圧 150/85 mmHg 以下に管理する群では、9 年間の観察で平均血圧 144/82 mmHg となり、網膜症の悪化が 10% 以下に抑えられた。一方、対照群は、平均血圧 154/87 mmHg で、網膜症の悪化が 23% にみられた。このことから、血糖値と同様に、収縮期血圧の良好な管理が網膜症の発症・進展を抑制することが示された。

## 網膜光凝固

光凝固を用いた治療は、1960 年代後半に Meyer らに報告され<sup>10)</sup> て以来、糖尿病網膜症のスタンダードな治療として今でも盛んに行われている。光凝固の有効性を確かめる目的で、米国で Diabetic Retinopathy Study (DRS) が行われ糖尿病網膜症に対する光凝固の有効性が確認された<sup>11)</sup>。その後、Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS) によって、汎網膜光凝固 (黄斑部を除く部位の網膜に光凝固を行う) の最適施行時期について検討され、重症の非増殖糖尿病網膜

症もしくは早期の増殖糖尿病網膜症の時期に施行すべきという結果だった<sup>12)</sup>。我が国でも、日本糖尿病眼学会が主導して、前増殖糖尿病網膜症の段階で蛍光眼底造影の無灌流領域にのみ選択的光凝固（無灌流領域のみを主として光凝固を行う）を施行する研究が行われた。結果は、光凝固を施行していない群のうち41%が増殖糖尿病網膜症へ進行したのに対し、選択的光凝固を施行した群では、9%しか増殖糖尿病網膜症へ進行せず、前増殖糖尿病網膜症に対する選択的光凝固は増殖糖尿病網膜症への進行予防に有効であることが報告された<sup>13)</sup>。つまり、新生血管が認められる増殖糖尿病網膜症の時期に光凝固を行うことはもちろんだが、増殖糖尿病網膜症進行への予防という観点からは、前増殖糖尿病網膜症の段階で選択的光凝固を施行するのが、最もよい時期であると考えられる。

しかし、硝子体出血などの混濁で光凝固施行できない症例では、硝子体手術を検討する。

## 硝子体手術

増殖糖尿病網膜症に対する治療として、硝子体出血などで眼底がほとんど透見出来ない場合や、牽引性の網膜剥離が広範囲に生じていない限り、まず汎網膜光凝固が第1選択となる。吸収不良の硝子体出血や広範囲の牽引性網膜剥離が生じると、硝子体出血を除去するとともに硝子体出血や牽引性網膜剥離の原因となっている線維血管増殖膜を除去し、網膜を復位させる目的で硝子体手術を行う。しかし、近年では、手術機器や技術の進歩とともに病態の理解が深まり、手術の合併症や危険性が軽減したことも相まって、比較的早期の硝子体手術も施行されており、適応は広がっている。

以上のように、糖尿病網膜症の治療は、内科的治療や外科的治療の急速な進歩により、網膜症の発症・進展が抑制されたが、依然として年間3000人が失明している現状を考えると新たな治療法が必要である。

最近、血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor : VEGF）に対する治療が、臨床で行われ、新たな網膜症治療の可能性を示している。糖尿病に罹患した眼において、網膜の毛細血管の閉塞により生じた無灌流領域から、血管内皮増殖因子が生成され、そのVEGFがもつ血管透過性の亢進作用により黄斑浮腫が生じ、新生血管形成作用により、増殖膜が形成され増殖糖尿病網膜症が生じる。つまり、VEGFは、糖尿病

黄斑浮腫や増殖糖尿病網膜症の病態において非常に重要な因子である。現時点で我が国では糖尿病網膜症には適応外使用である抗VEGF抗体を硝子体内に注射することでVEGFの作用を抑制し、網膜症の活動性を遅らせることができる。特に、血管新生緑内障を合併するような活動性が高い重症増殖糖尿病網膜症ではVEGFが上昇しているが、術前に抗VEGF抗体を投与しておく、一時的に網膜症の活動を抑制することで、安定した硝子体手術が行える。また、最近では、増殖糖尿病網膜症による視力障害だけでなく、糖尿病性黄斑浮腫による視力障害が問題となっており、血管透過性亢進により黄斑浮腫が生じている症例にも抗VEGF抗体は効果的である。最近わが国でも、抗VEGF抗体療法（ルセンチス）が糖尿病黄斑浮腫の適応となり、今後の治療成績の向上が期待される。しかし、糖尿病黄斑浮腫にはVEGFだけでなくさまざまなサイトカインも関与しているとされており、今後詳しい検討が必要である。

## おわりに

### 網膜循環と糖尿病網膜症

糖尿病網膜症の病期と眼循環との関係について、これまで欧米を中心に数多くの報告がなされてきており、その大部分の対象は、他に全身合併症を有さない1型糖尿病患者を対象としており、罹病期間が短ければ網膜血流量は減少し、長くなるにつれ増加に転じるとされている<sup>14)</sup>が、反対に早期には網膜血流は増加しているという報告もある<sup>15)</sup>。これは、測定法の違いやさまざまな因子（網膜症の重症度、罹病期間、血糖値）などにより影響を受けている可能性がある。

一方、日本人の糖尿病患者の多くを占める2型糖尿病患者は、高血圧など他の全身合併症を有することが多く、これまで眼循環の詳しい検討はされていなかった。我々は、2型糖尿病患者を対象にして、レーザードップラー速度計を使用し、網膜動脈血流量を測定し、網膜症を有さないかあるいは早期の非増殖糖尿病網膜症の患者で、網膜血流量が健常人と比べ低下していることを報告している<sup>16)</sup>（図2）。つまり、この低下した血流を改善することで、網膜症の発症・進展を抑制できる可能性がある。さらに我々は、網膜の摘出血管の研究で、インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン<sup>17)</sup>と脂質改善薬フェノフィブラート<sup>18)</sup>による血管



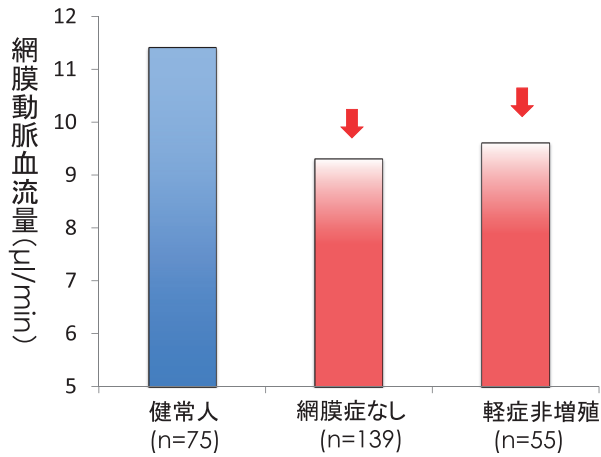


図2 2型糖尿病患者の網膜血流 (文献 14 より改変)

拡張作用を報告している。これらの血管拡張作用を有する薬剤により、網膜血流が増加して網膜症の発症・進展を抑制する可能性もあり、今後臨床研究において、その効果を検討する必要がある。実際、我々は、同様の網膜摘出血管の研究で、血管拡張効果を有する<sup>19)</sup>ことが示されている脂質改善薬であるシンバスタチンの内服により、健常人の網膜血流量が優位に増加することもレーザードップラー速度計で確認している<sup>20)</sup>。ただ、他の全身因子を有さない健常人の検討であり、今後は2型糖尿病患者を対象に検討していきたい。

## 文 献

- 1) 中江公裕ほか. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「網脈絡膜萎縮・視神経萎縮に関する研究」平成 17 年度総括分担研究報告書. 2006
- 2) 田邊 祐資ほか: 観察研究 (横断・コホート研究): 舟形町スタディ. あたらしい眼科 26 : 39-44, 2009
- 3) 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 1993 ; 329 : 977-86
- 4) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : Early worsening of diabetic retinopathy in the retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 116 : 874-886.1998

- 5) UK Prospective Diabetes Group : Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352 : 837-853, 1998
- 6) Ohkubo Y, 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 1995 ; 28 : 103-17.
- 7) 梯 彰弘 : 29 糖尿病網膜症の治療 .6 章 糖尿病合併症 糖尿病学 基礎と臨床 P1249-1253.
- 8) 七里元亮, 岸川秀樹ほか : 網膜症進展・増悪阻止のためのコントロール基準について . 糖尿病学の進歩 第 27 集, 日本糖尿病学会編, p114-116, 診断と治療社, 1993
- 9) Meyer-Schwickerath RE, Schott K : Diabetic retinopathy and photocoagulation. Am J Ophthalmology 66 : 597 - 603. 1968.
- 10) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. BMJ 1998 ; 317 : 703-13.
- 11) The Diabetic Retinopathy Study Research Group : Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy (DRS) findings, DRS Report Number 8. Ophthalmology 88 : 583-600.1981
- 12) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reserch Group : Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Ophthalmology 98 : 766-785, 1991
- 13) The Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, Subcommittee on Study of Diabetic Retinopathy Treatment : Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. Jpn J Ophthalmol 56 : 52-59, 2012
- 14) Konno S, Fekke GT, Yoshida A et al. Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow-up study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996 : 37: 1140-1148.
- 15) Patel V, Rassam S, Newsom R et al : Retinal blood flow in diabetic retinopathy. BMJ 1992 ; 305 : 678-683

- 16) Nagaoka T, et al. Impaired Retinal Circulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : Retinal Laser Doppler Velocimetry Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 ; 51 :6729-6734
- 17) Omae T, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist, induces dilation of isolated porcine retinal arterioles: role of nitric oxide and potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 ; 52:6749-6756.
- 18) Omae T, et al. Fenofibrate, an Anti-Dyslipidemia Drug, Elicits the Dilation of Isolated Porcine Retinal Arterioles: Role of Nitric Oxide and AMP-Activated Protein Kinase. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 : 53: 2880-2886.
- 19) Nagaoka T, et al. Simvastatin elicits dilation of isolated porcine retinal arterioles: role of nitric oxide and mevalonate-rho kinase pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 : 48: 825-832.
- 20) Nagaoka T, et al. Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol.* 2006: 124: 665-670.