

# 糖尿病網膜症の最新治療

草 場 喜 一 郎\*

## 内 容 紹 介

糖尿病網膜症は我が国における後天的失明原因の第3位（1位：緑内障）であり、特に就労年齢における失明や視力低下の主原因であることが問題である。厚生労働省が実施した「2016年国民健康・栄養調査」によると、我が国における糖尿病患者数が1,000万人に上ったことが分かり、調査を開始してから最多となった。糖尿病患者数の増加にともなって糖尿病網膜症を合併する患者数が増加しており、糖尿病患者の約35%が網膜症を合併しているとのメタアナライシスの報告がある<sup>1)</sup>。また、世界の糖尿病患者は爆発的に増え続けている。国際糖尿病連合（International Diabetes Federation: IDF）によると、糖尿病患者数は2014年の段階で4億2,200万人に達し、1980年の1億800万人から4倍近くに増加した。世界で、約9,300万人の糖尿病網膜症患者がおり、そのうち1,700万人は増殖糖尿病網膜症と推計される<sup>1)</sup>。増加の一途をたどる糖尿病網膜症による失明、視力障害を抑制することが社会的に求められている。

## は じ め に

近年、糖尿病網膜症の診断、治療の進歩により、失明を回避することが可能になりつつあり、治療目標が失明抑制から視力改善へ変化してきている。糖尿病網膜症の病態、診断について述べた上で、最新治療につ

いて、治療の歴史を振り返りながら、わかりやすく解説する。

## I. 糖尿病網膜症の病態

長期間累積した高血糖に伴う代謝異常やサイトカインの発現異常により、血管壁構成細胞（内皮細胞、周皮細胞）や血液性状の変化をきたし、網膜微小循環が障害される疾患である。

## II. 糖尿病網膜症の病期と診断

糖尿病網膜症の病期は、①単純糖尿病網膜症、②増殖前糖尿病網膜症、③増殖糖尿病網膜症に分類される。

①では毛細血管閉塞や毛細血管拡張をきたし、毛細血管瘤、網膜出血（点状・滲み状）、網膜浮腫、網膜内滲出物（硬性白斑）を認める（図1）。②になると網膜内細動脈の血管閉塞による虚血変化を伴う血管異常（網膜内細小血管異常：intraretinal microvascular abnormalities (IRMA)）と虚血が原因で網膜神経線維層に出現する軟性白斑を認める（図2）。更に虚血が進行し、網膜新生血管が生じると③と診断されるようになる。虚血による血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）などの放出により、網膜上に新生血管が出現し、その新生血管が破綻すると、網膜前出血や硝子体出血を生じる（図3）。また、新生血管同士をつなぐ線維性の膜（線維血管増殖膜 fibrovascular membrane: FVM）が網膜表面に張り、網膜を牽引すると牽引性網膜剥離を起こす（図4）。さらに病態が悪化し、新生血管が眼内の水（房水）の排出路である隅角にも発生すると、眼圧が上昇し、非常に難治な新生血管緑内障を引き起こす（図5）。

一方、いずれの病期でも起こり、主に比較的若い労

—Key words—

網膜光凝固、硝子体手術、抗 VEGF 治療、ステロイド局所投与

\* Kiichiro Kusaba : 愛知医科大学医学部 眼科学講座

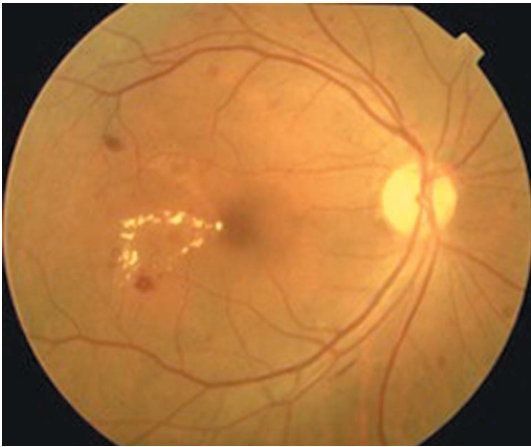


図1 単純糖尿病網膜症



図4 牽引性網膜剥離

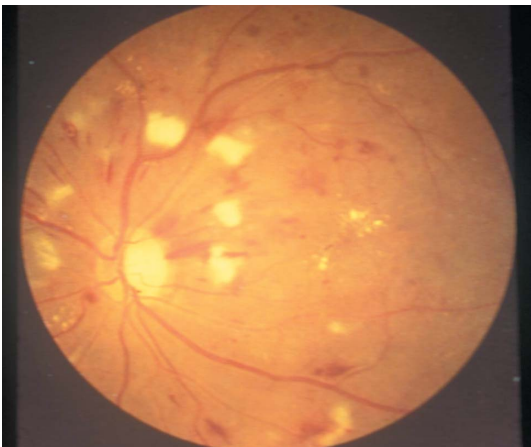


図2 増殖前糖尿病網膜症

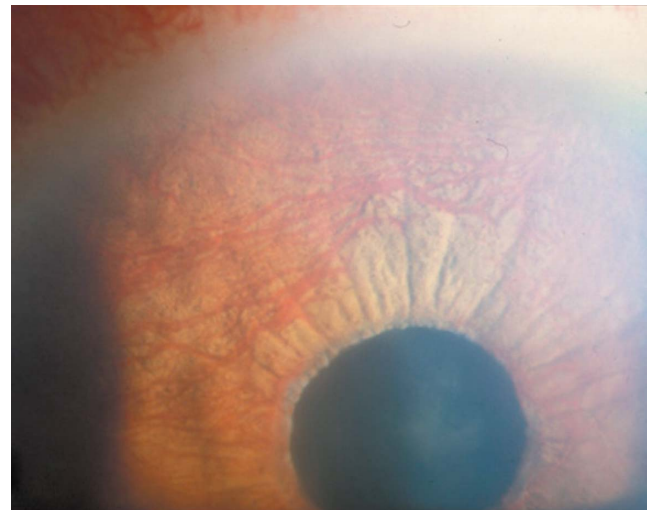


図5 新生血管緑内障



図3 硝子体出血



図6 糖尿病黄斑症

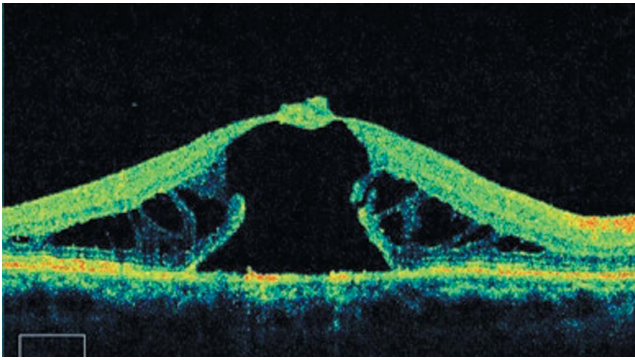


図7 糖尿病黄斑症のOCT画像

働世代の視力障害の原因として近年増加している糖尿病黄斑症が注目を浴びている。糖尿病黄斑症は網膜の中心に存在し、視力を司る重要な部位である黄斑部に、細胞内・細胞外浮腫が起こっていることを指す(図6)。その病態は、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の発現亢進が主な原因であり、他の炎症性サイトカインとともに血管透過性亢進に深く関与している。糖尿病黄斑症は毛細血管瘤からの漏出による局所性浮腫と網膜毛細血管全体からの漏出+網膜色素上皮細胞による水分吸収障害によるびまん性黄斑浮腫とに分類される。

糖尿病黄斑症の診断は従来、検眼鏡による眼底検査と蛍光眼底造影しかなかったが、1990年代後半に光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)が登場し、飛躍的に進化した。OCTは、1990年に山形大学の丹野らによってその原理が提唱されたことに始まる。1997年にはOCT(time-domain OCT)が臨床的に使用可能になり、黄斑浮腫など眼底疾患の定量評価と言う画期的な変革をもたらした。さらに2006年には深さ分解能がより向上し、スキャン時間が大幅に少なくなったSD-OCT(spectral-domain OCT)が実用化され、より詳細な病態の把握が可能になった(図7)。

### Ⅲ. 糖尿病網膜症の治療

糖尿病網膜症の治療の基本は、血糖コントロール、高血圧の加療などの内科的治療を行うことである。それにより単純糖尿病網膜症から増殖前糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症への進行を抑制することができる。血糖コントロールが網膜症の発症・進展を抑制することは、 Wisconsin糖尿病疫学研究(WESDR)にて示された<sup>2)</sup>。また、UKPDS(United Kingdom prospective Diabetes Study)<sup>3)</sup>の強化療法群、Kumamoto Study<sup>4)</sup>においてHbA1c 6.9%未満の患者、DCCT(Diabetes

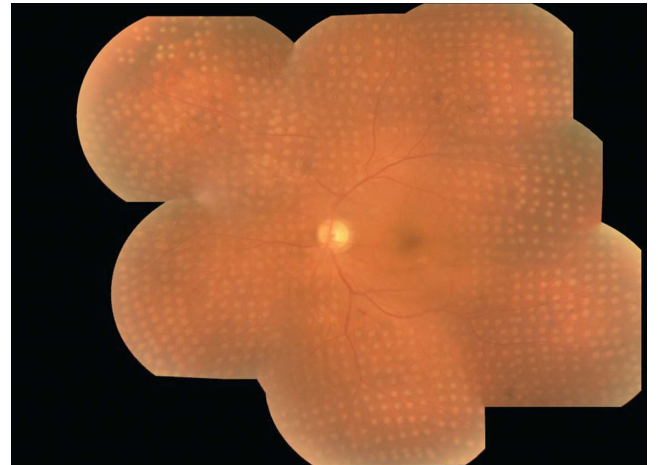


図8 PRP施行された糖尿病網膜症

Control and Complications Trial)<sup>5)</sup>にてHbA1c 7.0%未満I型糖尿病患者の糖尿病網膜症進展が有意に抑制されたと報告している。HbA1c 7.0%未満は細小血管合併症を抑制するための目標値となっており、日本糖尿病学会は「熊本宣言2013」としてコントロール目標値として発表した。

増殖前糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症に対しては上記の内科的な治療に加えて、眼科での治療が必要になる。眼科的治療には1. 網膜光凝固、2. 硝子体手術、3. 抗VEGF療法、4. ステロイド局所投与が主に行われている。

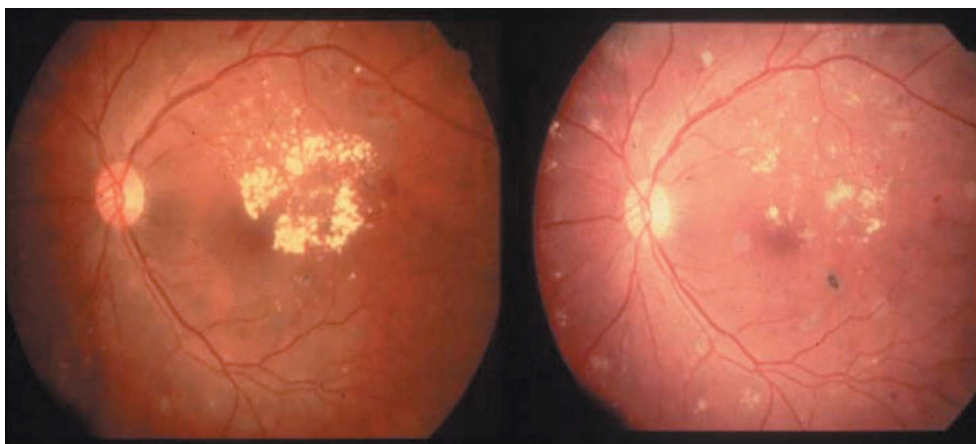
上記の眼科的治療をその歴史を振り返りながら、現在行われている最新治療を述べる。

#### 1. 網膜光凝固

網膜光凝固術は増殖前糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症が適応になる。特に増殖糖尿病網膜症は病期の進行抑制、失明予防の観点から汎網膜光凝固(pan retinal photocoagulation: PRP)の適応となる(図8)。

眼科領域では早くからレーザーによる治療が導入され、1960年代にはMeyerらが網膜治療としてのキセノン光凝固の有効性について報告している<sup>6)</sup>。1971年にはアルゴンレーザーが登場し、DRS(Diabetic Retinopathy Study)<sup>7)</sup>やETDRS(Early Diabetic Retinopathy Study)<sup>8)</sup>といった無作為比較試験により糖尿病網膜症の進行抑制におけるPRPの正当性が示された。我が国では1994年に糖尿病網膜症に対する網膜光凝固の適応と実施基準が厚生省から示され<sup>9)</sup>、わが国における糖尿病網膜症治療のスタンダードとして広く臨床の場で行われている。





光凝固前  
黄斑浮腫と硬性白斑を認める

光凝固後  
黄斑浮腫と硬性白斑が消失した

図9 局所性浮腫への光凝固

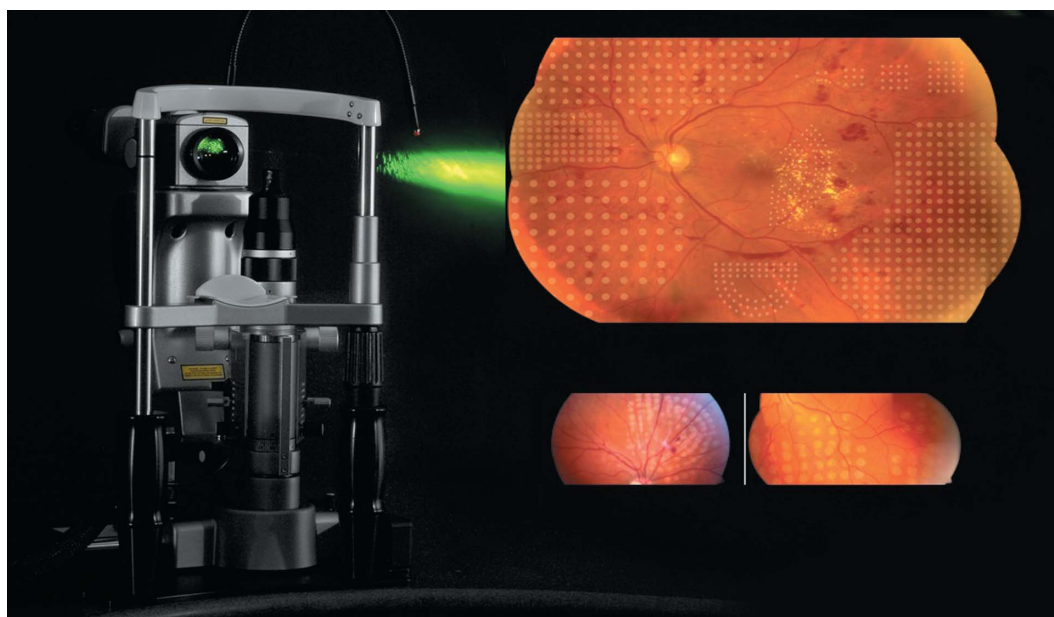


図10 パターンキャンニングレーザー

また、近年増加傾向にある糖尿病黄斑症も治療対象になっており、局所性浮腫に対しては毛細血管瘤への直接凝固が治療適応であり(図9)、びまん性浮腫に対しては黄斑部への閾値下凝固が近年注目されている。

PRPの有効性は上記で述べたが、治療時間の長さや患者の疼痛が問題であった。その問題点を軽減できる新しいタイプのレーザーであるパターンキャンニングレーザーが2006年に登場した。パターンキャンニングレーザーは短時間・高出力照射を特徴としており、1回の照射であらかじめ設定されたパターンを用いて網膜光凝固を行うことができる光凝固装置である(図10)。ショー

トパルスを用い連続照射のすることの最大の利点は、一度の操作で複数のスポットを得られることであり、結果として手術時間が大幅に短縮される。また、脈絡膜への熱放散が抑えられることにより、照射時の患者疼痛が軽減される<sup>10,11)</sup>。

このように、糖尿病網膜症に対する網膜光凝固はさまざまなエビデンスがあり、日常的に行われている治療法であり、現在も進歩をみせている治療といえる。

## 2. 硝子体手術

硝子体手術は網膜光凝固の時期を逸したり、施行しても病態の進行が抑制できないときは唯一の治療法と

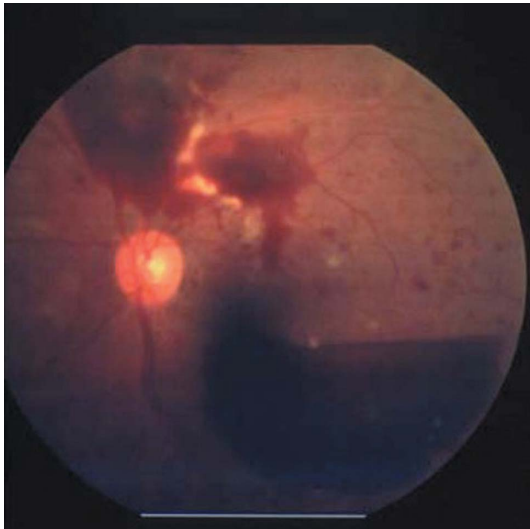


図11 網膜前出血

なる。以下に手術適応の病態と概略を述べる。

#### (1) 出血

増殖糖尿病網膜症における硝子体出血（図3）や黄斑部網膜前出血（図11）で吸収不良の場合、適応となる。

#### (2) 牽引性網膜剥離

牽引性網膜剥離が黄斑部に及ぶ場合（図4）は、可及的速やかに硝子体手術を施行することが望ましい。網膜裂孔を併発した牽引性網膜剥離は急速に網膜剥離が進行するため、早期に硝子体手術を施行する必要がある。

#### (3) 新生血管緑内障

治療の基本はまず可能な限り汎網膜光凝固を行うことである。眼底に出血や網膜剥離を認め、光凝固が施行できない場合は硝子体手術を行う。

#### (4) 糖尿病黄斑症

糖尿病黄斑症の治療は現在、抗 VEGF 薬眼内投与が第一選択となっているが、十分な治療効果が得られない症例で、黄斑上膜の存在、硝子体皮質の存在ならびに牽引がある場合には硝子体手術が適応になる。

##### i) 硝子体手術の進化

硝子体手術の歴史は、1971年に米国のマイアミ大学のロバート・マカマー教授が硝子体手術装置を世界に先駆けて開発し、臨床応用に成功したことに始まりまる。当時は17G (1.3mm) のポートシステムによるもので、その後まもなく、灌流・吸引・照明を3つに分けた20G (0.89mm) の3ポートシステムが完成して、約30年間変わらない硝子体手術が行われてきた。2002年に DeDuan らが25G (0.5mm) システムを開発し<sup>12)</sup>,



図12 20G 23G 25G 27G 硝子体カッター

さらに2005年 Eckardt らによる23G (0.63mm) システム<sup>13)</sup>、2010年 Oshima らによる27G (0.4mm) システム<sup>14)</sup>が開発され、現在の経結膜的アプローチによる小切開硝子体手術が普及し、低侵襲化が進んできている（図12,13）。

さらに、硝子体切除に使用する硝子体カッターの高速化と切除効率の向上や術中眼内圧制御システムの開発など硝子体手術装置の進化、術中の広角眼底観察システムの登場、キセノン光源の開発やシャンデリア照明など眼内照明の進化により、術野全体をより良く観察することで、安全かつ効率的な手術が可能になっている。

##### ii) 硝子体手術の適応の変化

上記のような硝子体手術の進化に伴い、手術適応に変化をもたらした。手術侵襲が軽減し、合併症も予防できるようになったため、適応が前倒しになって、重症化するまでに手術を行うことができるようになってきた。また、1990年代初頭には硝子体手術における牽引性網膜剥離の症例の割合が多かったが、その割合は減少し、糖尿病黄斑症の症例が増加してきている（表1）。その理由としては、内科と眼科の病診連携が強化され、早期のうちに眼科受診する率が増えたこと、レーザー光凝固装置が一般開業医にまで普及したことなどが考えられる。

### 3. 抗血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor : VEGF）療法

VEGF は二量体からなる糖蛋白で、血管内皮細胞に特異的に作用する。VEGF は血管新生作用と血管透過性亢進作用があり、増殖糖尿病網膜症のみならず糖尿病黄斑症でも眼内の VEGF が増加していることが明らかになっている<sup>15,16)</sup>。

2014年にわが国でも抗 VEGF 薬が糖尿病黄斑症の

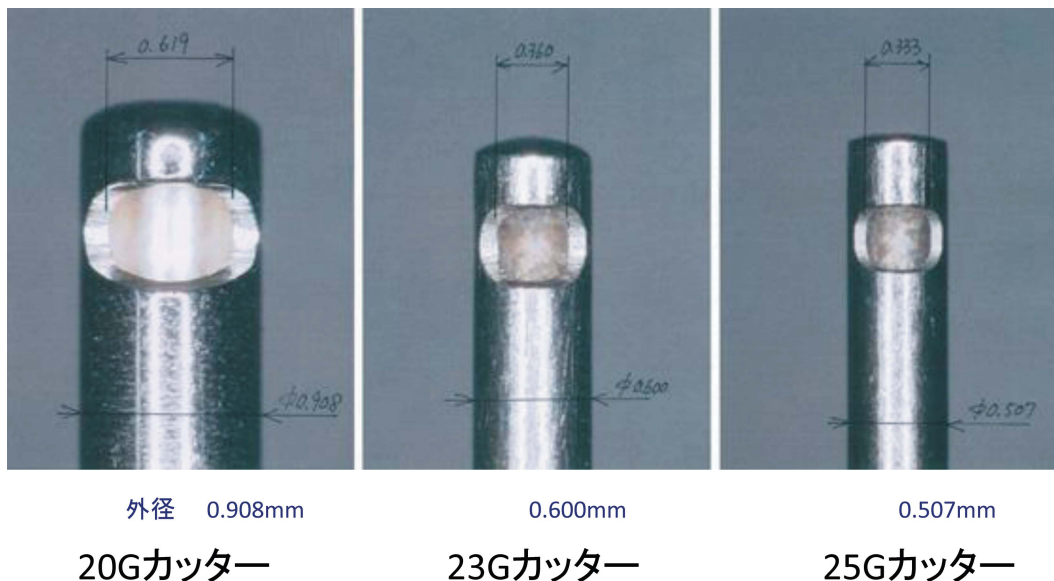
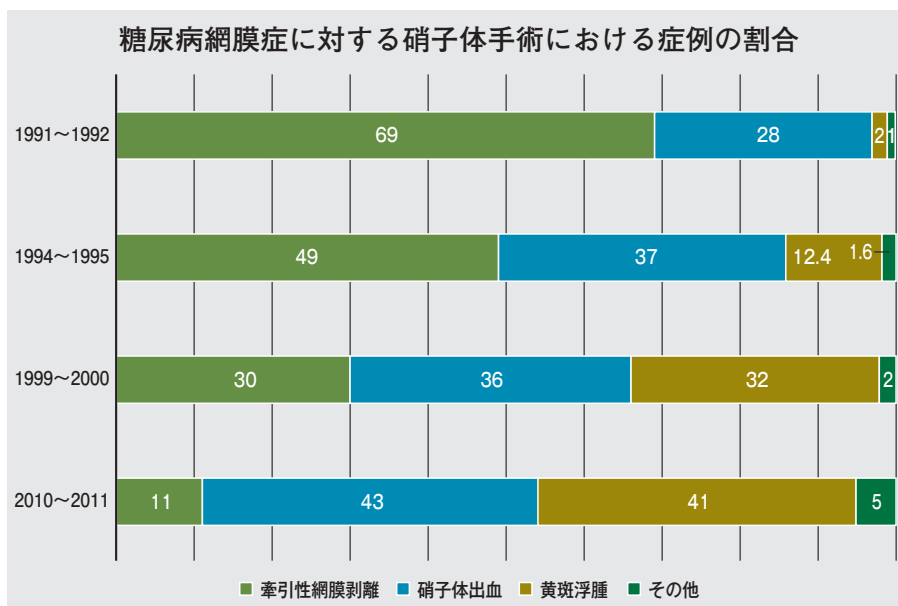


図13 硝子体カッターの口径の比較

表1 糖尿病網膜症の術式の変遷



適応になり、糖尿病黄斑症の治療の主流となっている。2017年3月現在、わが国で使用が認可されている抗VEGF薬は、ラニビズマブ（ルセンチス®）とアフリベルセプト（アイリーア®）の2剤で、適応外使用としてベバシズマブ（アバスタチン®）を使用している施設もある。

ラニビズマブはリガンドである VEGF に対する抗体の一部（Fab）であり（ベバシズマブは全長抗体）、

VEGF-A の全アイソフォームを阻害するように設計されているのに対し、アフリベルセプトは VEGF レセプターの一部ドメインを模した合成たんぱく質で、VEGF-A 以外に PlGF や VEGF-B とも結合能があり、親和性も100倍以上高いため、糖尿病黄斑症の治療における有意性が期待されてきた。

近年報告された糖尿病黄斑症患者におけるベマシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプトの硝子体内投



与での他施設共同無作為比較試験の結果では、1年経過時に視力改善度はアフリベルセプトが有意差をもって良好であった<sup>17)</sup>。しかし、同研究の2年後の視力改善度は有意性がなくなっていた<sup>18)</sup>。同研究から薬剤間の違いは臨床的にはそれほど違いはないという解釈ができ、今後、糖尿病黄斑症の治療は抗 VEGF 薬の違いを検討するより、他の治療のオプションとの併用を検討すべきかもしれない。さらに、抗 VEGF 薬は薬価が高額であり、治療には継続投与が必要なことから経済的な問題も懸念される。

#### 4. ステロイド局所投与

現在のステロイド局所投与の対象は糖尿病黄斑症である。ステロイドの一種であるトリアムシノロン眼局所投与は2002年に Martidis らが硝子体内注射により黄斑浮腫が改善を報告して以来<sup>19)</sup>、一般的に行われるようになった。投与方法として硝子体内注射の他に、わが国ではトリアムシノロン Tenon 嚢下注射が多く行われている。2017年にマキユエイド®のテノン嚢下注射が保険適用として許可されて、浮腫の軽減および視力改善に有効である。効果が一時的であること、白内障や眼圧上昇の副作用を生じるリスク（眼内注射>テノン嚢下注射）があることがデメリットである。抗 VEGF 薬が無効であった症例で有効であったという報告もあり、抗 VEGF 薬に対する反応が乏しい症例には積極的に考慮されてよい治療法と考える。

### おわりに

以上、糖尿病網膜症の病態、糖尿病網膜症の病期と診断、糖尿病網膜症の治療の進化と最新治療について述べた。近年、糖尿病網膜症の病態の研究結果と、それをもとにした新しい治療法の開発が著しい。今後さらに新治療法が開発されることが望まれる。

### 文 献

- 1) Yau JW, et al : Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 ; **35** : 556-564.
- 2) Ronald Klein, et al : Relationship of Hyperglycemia to the Long-term Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1994 ; **154** : 2169-2178.
- 3) 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* 1998 ; **52** : 837-853.
- 4) 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** : 103-117.
- 5) Skyler JS : Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996 ; **25** : 243-254.
- 6) Meyer-Schwickerath RE, et al : Diabetic Retinopathy and Photocoagulation. *Am J ophthalmol* 1968 ; **66** : 597-603.
- 7) Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy : Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987 ; **27** : 239-253.
- 8) Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991 ; **98** : 766-785.
- 9) 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用及び実施基準. 平成6年度糖尿病調査研究報告書 厚生省 1995 ; 346-349.
- 10) Al-Hussainy S, et al : Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye (Lond)* 2008 ; **22** : 96-99.
- 11) Muqit MM, et al : Pain responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2. *Br J Ophthalmol* 2010 ; **94** : 1493-1498.
- 12) Fujii GY, et al : A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 2002 ; **109** : 1807-1812.
- 13) Eckart C : Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Reina* 2005 ; **25** : 208-211.
- 14) Oshima Y, et al : A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 2010 ; **117** : 93-102.
- 15) Funatsu H, et al : Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005 ; **112** : 806-816.
- 16) Funatsu H, et al : Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; **116** : 73-79.
- 17) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, et al : Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015 ; **26** : 1193-1203.
- 18) Wells JA, et al : Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema : Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016 ; **123** : 1351-1359.

- 19) Martidis A, et al : Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 920-927.