3）糖尿病網膜症の寛解導入
——眼科医の挑戦——

新潟大学眼科　安藤伸朗

Management of Diabetic Retinopathy

Noburo ANDO

Department of Ophthalmology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Haruki ABE)

Medical and Ophthalmic management of diabetic retinopathy are reviewed.

In my study, to keep in the good glycemic control can be proved to prevent from occurrence and progression of diabetic retinopathy in both IDDM and NIDDM patients.

Diabetic macular edema is one of the major causes of severe visual disturbance in diabetics. So far several treatments were reported, such as macular photocoagulation, aspirin therapy, hyperbaric therapy. Vitreous surgery is evaluated to reduce macular edema in severe diabetic retinopathy.

Key words: diabetic retinopathy, glycemic control, diabetic macular edema, vitrectomy,
糖尿病網膜症，血糖コントロール，糖尿病黄斑浮腫，硝子体手術

現在米国では，アメリカ眼科アカデミーが“Diabetes 2000”というプログラムと取り組んでいる．これは西暦2000年を目標に糖尿病による失明を予防するため，糖尿病網膜症の早期診断と適切な治療を，医師と患者に啓蒙するというものである．このように現在の眼科の分野において糖尿病は重要な課題の一つである．糖尿病網膜症は言うまでもなく，糖尿病という全身疾患の一合併症であり，内科医と眼科医が密接に連絡を取り合い，根気よく共同して管理する必要がある．

今回私は眼科医の立場に立ち，1）網膜症からみた糖尿病管理のありかた，2）眼科側からの網膜症治療の新しいアプローチについて述べてみたい．

I．網膜症からみた糖尿病管理のありかた

糖尿病網膜症の発症と進展に関与する因子は単一ではなく，多因子であることは広く認められているが，なかでも血糖コントロールが重要であることが明かとなってきた．

船津らの糖尿病患者1,084人（4,358人年）を対象にロジスティック回帰分析を行った結果では，網膜症発症の危険因子として，糖尿病罹病期間，血糖コントロール，網膜症悪化に関しては血糖コントロールが重要であることが示された[1]．

米国DCCT（The Diabetes Control and Complications Trial）が，1,441名のIDDM患者（網膜症のない726名，網膜症を有する715名）を対象に，厳格に血糖コントロールした症例と従来の方法でコントロールした症例について検討した結果，網膜症，腎症，神経症のいずれでも前者の方が進行を遅らせるという結論であった[2]．

自験例をもとに，網膜症進行を停止させるにはどのよ

Reprint requrests to: Noburo ANDO,
Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部眼科学教室
安藤伸朗

うな内科的コントロールが行われるべきかについて，新潟大学眼科糖尿病外来にて1982年から92年まで管理されている1,625症例（IDDM～78例）を対象に検討した．

1）網膜症発症

初診時網膜症を有していないIDDM患者14症例中，経過観察期間内に網膜症の発症をみた4例と網膜症非発症の10例について，毎月測定したHbA1c値の平均値と糖尿病罹病期間を検討した[3]．罹病期間が短期間であっても，平均HbA1c値（新潟大学の正常値4.2～5.5％）が8％を超えるような血糖コントロール不良状態が続くと網膜症の発症をみた．

2）網膜症の増殖化

初診時内科的治療を受けていないか，受けていてもコントロール不良で，検眼鏡的所見および蛍光眼底所見より前増殖糖尿病網膜症と診断され，直ちに内科的治療および網膜光凝固をうけたNIDDM患者63症例（男性35例，女性28例）を対象とし，経過観察期間中に増殖化した8例と，前増殖網膜症にとどまった55例のHbA1c値を検討した．有意な差を認めたのは内科的治療開始6ケ月後のHbA1c値（進行群7.6±0.8％，停止群5.8±1.2％：$p<0.05$）と，経過中の平均HbA1c値（進行群8.7±0.5％，停止群6.1±0.9％：$p<0.01$）でいずれも血糖コントロール不良が網膜症の増殖化を招くことを示している[4]．

3）増殖網膜症と血糖コントロール

増殖糖尿病網膜症に対する網膜光凝固の効果と術後血糖コントロールについて検討した．術後視力低下をきたしたものは13症例中7例であり，術後1年間HbA1c値が8％未満の6例中1例，1度でも8％を超えたことのある7例中6例であった（$p<0.05$）[5]．術後の血糖コントロールは視力低下を阻止する上で重要であることが示された．

4）黄斑浮腫と血糖コントロール

初診時前増殖網膜症を認めたNIDDM 55例（男性34例，女性21例）を対象に，蛍光眼底所見上黄斑浮腫の有無について，以下の8因子を検討した．すなわち性別，初診時年齢，罹病期間，HbA1c値，内科的治療，腎症・神経症の合併，血清脂質，高血圧である[6]．結果は上記8因子のうちHbA1c値のみが有意の相関があった．すなわち黄斑浮腫の存在する症例は，無い症例よりもHbA1c値が高値であった（$p<0.05$）．

前増殖糖尿病網膜症を認めたIDDM 22症例中，1年以上経過観察可能だった13例（男性4例，女性9例）を対象に，同様に蛍光眼底所見上黄斑浮腫の有無について，以下の6項目（HbA1c値，罹病期間，蛋白尿，神経症，高血圧，糖尿病発症時年齢）を検討した[7]．このうち有意の相関が認められたのはHbA1cのみであった．すなわちIDDMの場合でも，黄斑浮腫の存在する症例は高HbA1c値であった．

糖尿病の病型にかかわらず，黄斑浮腫と関連する全身因子はHbA1cであることが示された．

以上のごとく網膜症を観察した経験から，網膜症の発症進行，糖尿病黄斑浮腫の発症に，血糖コントロールが深く関与していることが明らかとなった．血糖コントロールが網膜症の進行阻止に重要であることが再確認された．

II．眼科側からの網膜症治療の新しいアプローチ　―黄斑浮腫の治療―

糖尿病網膜症の発症進展に関与する最大の因子は虚血である．虚血に対する基本的網膜血管反応様式は，透過性亢進と閉塞である．後者は不可逆的変化であり予防策としての血小板療法や対処療法として網膜光凝固のみが有効であるのに対し，前者は治療によく反応する．

網膜血管の透過性亢進は，血液網膜柵機能障害とみることができる[8)9]．硝子体蛍光測定により，柵機能障害の程度を半定量的に測定できることが明かとなり，様々な眼底疾患で疾患発症のメカニズム等の解明に役立たれた．私はこれまで糖尿病網膜症においても1）網膜症の重症度と蛍光測定値が相関すること，2）同一患者を経時的に測定すると網膜症の進行性を確認できることなど臨床的に充分応用可能であることを示してきた[9]．

網膜血管の透過性亢進は，網膜症の活動性の指標でもあり，黄斑浮腫の強い症例は活動性の高い網膜症とされている．これらのことから黄斑浮腫の治療が重要であることが容易に理解されるであろう．

糖尿病黄斑浮腫の治療として，現在臨床的に行われているのは以下の方法である．

1）血糖コントロール

血糖コントロールが良好であると，黄斑浮腫が少ないことは既に述べた[6)7]．われわれの経験ではHbA1c値が7％未満であると黄斑浮腫は少なく，8％以上では浮腫が強い．インスリン非依存性糖尿病患者の多い日本では，特に長期間コントロール不良例をいかに治療するかが問題となる．急激な血糖改善が網膜症を悪化させることがあるからである．

2）薬物療法

米国の糖尿病網膜症早期治療研究班（ETDRS）はアスピリン長期少量投与（1日 650 mg，1～7年間）が

網膜症悪化防止にも，黄斑症悪化防止にも効果なく，また害もなかったと報告している[10]．

3）光凝固療法

糖尿病黄斑浮腫に対する光凝固の効果について ETDRS は，視力の向上よりは視力低下防止および視力安定化を挙げている[10]．

4）高圧酸素療法

高圧酸素療法は，1987年 Pfoff らが白内障手術後の CME での視力改善効果を報告[11]して以来，本邦でも網膜静脈閉塞症や糖尿病網膜症に合併した黄斑浮腫症例に対しても有効であることが報告されている．小椋らによると22眼中15例（68%）に視力の改善が認められ，悪化は1例もなかった．現在のところ視機能改善のメカニズムは不明である．

5）手術療法

Lewis らは，糖尿病黄斑浮腫を伴う10例に硝子体手術を施行し，術後8例で消失，2例で軽減をみた．硝子体による黄斑部の索引も黄斑浮腫の1因である可能性が示された．

以上，糖尿病黄斑浮腫に対する最新の治療法について文献的考察を加えて概説した．

眼科領域においても糖尿病網膜症は難治な疾患である．手術はもちろん今後も数多くの眼科的治療法が開発されることと思われるが，眼科医にとっては糖尿病コントロールという内科的因子を常に念頭において，治療にあたることが重要であることを強調したい．

参 考 文 献

1）**船津英陽，堀　貞夫，大橋靖雄，石垣智子：** 糖尿病網膜症の発症および悪化の危険因子．日眼会誌，**97**：939～946，1993．

2）**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. N, Engl. J. Med., **329**：977～986, 1993.

3）**安藤伸朗，信田和雄，吉原堅一郎：** 糖尿病網膜症と血糖コントロール．豊田隆謙編，第36回日本糖尿病学会年次学術集会記録号，糖尿病記録号：223～224，医学図書出版，東京，1993．

4）**吉原堅一郎，安藤伸朗：** NIDDM 前増殖糖尿病網膜症の臨床的研究（第1報）血糖コントロールと網膜症進行．眼紀，**44**：1523～26，1993．

5）**斉藤達也，安藤伸朗：** 未発表データ．

6）**吉原堅一郎，安藤伸朗：** NIDDM 前増殖糖尿病網膜症の臨床的研究（第2報）血糖コントロールと網膜症所見．第47回日本臨床眼科学会（横浜）にて発表，1993．

7）**信田和雄，安藤伸朗：** 糖尿病黄斑浮腫の発症に関する全身因子の見当．眼紀（投稿中）．

8）**Cunha-Vaz, J.G., Abreu, J.F.R., Compos, A.J. and Figu, G.M.：** Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Brit. J. Ophthalmol, **59**：649～656, 1975.

9）**安藤伸朗：** 硝子体 Fluorophotometry より見た網膜症．小坂樹徳，赤沼安夫編，糖尿病学：251～277，診断と治療社，東京，1986．

10）**Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group：** Effect of Aspirin Treatment on Diabetic Retinopathy ETDRS Report Number 8. Ophthalmology, **98**：757～765, 1991.

11）**Pfoff, D.S. and Thom, S.R.：** Preliminary report on the effect of hyperbaric oxygen on cystoid macular edema. J Cataract Refract Surg, **13**：136～140, 1987.

12）**小椋裕一郎，桐生純一，高橋邦昌，本田孔士：** 糖尿病性黄斑浮腫に対する高気圧酸素療法．日眼会誌，**92**：1456～1460，1988．

司会　ありがとうございました．どなたかご質問どうぞ．はいどうぞ．

今　BS（血糖）の急激なコントロールによるレチノパチーの進展ということは，やはりあると思うのですが，これを予防するためのヘモグロビン A1C のコントロールの速度といいますか，何カ月にどの程度の低下までに抑えればいいかということは先生方のところではどの様に考えておられるでしょうか．

安藤　いろいろなディスカッションの仕方があると思われるのですが，私どもの先程のデータからしますと，かなり下げたからといってひどく悪くなるものではなく，かなり個人差が強いのではないかと思います．一律にルールを作って何ヵ月に何パーセントというのは余り意味がないのではないかと．むしろ長期未治療の NIDDM の患者さんを治療する場合には，しょっちゅう眼科を受診させていただいて，ケース・バイ・ケースで考えた方がよろしいのではないかと思われます．

司会　ありがとうございました．第4席，冠動脈疾患について．木戸病院の内科の津田先生，お願い致します．