

総 説

糖尿病網膜症の治療

賀 島 誠, 内 藤 毅, 塩 田 洋

徳島大学医学部感覚情報医学講座視覚病態学分野

(平成14年4月15日受付)

(平成14年4月22日受理)

糖尿病眼合併症の代表的な疾患である糖尿病網膜症は、現在ではレーザー網膜光凝固と硝子体手術という治療手段が行えるようになり、適切な時に適切な治療を行えば失明を防ぐことのみならず良好な視力を保てるようになりつつある。しかしながら、現在日本での中途失明の第一の原因は糖尿病網膜症で、年間約4000人の患者が失明している。このことは、患者が必要なときに必要な治療を受けていないためと考えられる。糖尿病網膜症による失明を防ぎ良好な視力を保つためには網膜症を予防し、発症した場合にはその早期発見と適切な管理が必要である。そのためには、患者教育、内科医と眼科医の密接な連携、早期眼科受診への患者啓蒙が非常に重要であると考えられる。

本邦を含め先進諸国においては糖尿病人口の増加に伴い、糖尿病の合併症を持つ患者数も増加の一途をたどっている。当然のことながら糖尿病による眼疾患も増加しつつあり問題となっている。糖尿病に伴う眼合併症としては、糖尿病網膜症(それに伴う新生血管緑内障)、白内障、ぶどう膜炎(虹彩・毛様体炎)、角膜障害などがあげられる。それら糖尿病眼合併症のうちもっとも重篤な疾患は糖尿病網膜症で、現在日本では中途失明の第一の原因となっている。また進行した糖尿病網膜症は、30年以上前には治療の手段すら存在していない疾患であった。しかし、現在ではレーザー網膜光凝固と硝子体手術という治療手段が行われるようになり適切な時に適切な治療を行えば失明を防ぐことのみならず良好な視力を保てるようになりつつある。しかしながら、それでも年間約4000人が糖尿病網膜症のため失明している。このことは必要なときに必要な治療が適切に行われていないため

でもあると考えられ得る。糖尿病網膜症による失明を防ぎ良好な視力を保つためには、網膜症を予防し、発症した場合にはその早期発見と適切な管理が必要である。

I : 糖尿病網膜症の病期と発症機序

糖尿病網膜症の分類としては、1890年に Hirschberg が初めて分類して以来 Wagener 分類, Scott 分類, 新福田分類¹⁾など様々な分類がある。その中で、今回は臨床診療に用いることを目的とした糖尿病網膜症分類である Davis 分類²⁾を簡略化して、糖尿病網膜症を3段階に分けて説明する。この分類は、まず糖尿病網膜症を増殖性変化(新生血管の有無)で非増殖糖尿病網膜症と増殖糖尿病網膜症に分ける。ついで非増殖網膜症を軽症なものと同重症なものに分け、それぞれ単純糖尿病網膜症と増殖前糖尿病網膜症とする。それぞれの病期における病態を図にまとめて示す(図1)。

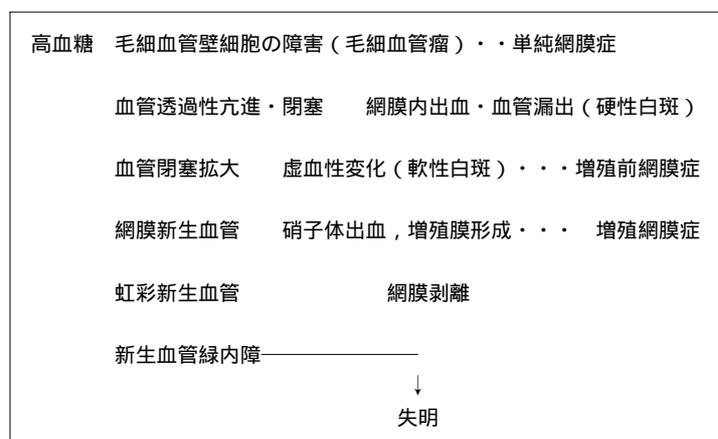


図1 糖尿病各病期における病態

II：各病期における眼底所見

II 1) 単純糖尿病網膜症で認められる所見

毛細血管瘤：網膜症の初期病変で、直像鏡検査では見逃されやすいと言われている。

点状出血：点状出血と毛細血管瘤は眼底所見のみでは厳密に区別することは困難であるが、経過観察の上では同様の所見として扱っても問題がない。

しみ状出血：毛細血管瘤・点状出血より進行した所見であるが、出血が散在性のものでは経過を見る程度でよい。多発性のもでは慢性の虚血が背景に存在する場合があります、蛍光眼底造影撮影などを行い確認する必要があります。

硬性白斑：網膜の浮腫を示す。毛細血管瘤の周囲に存在するものは黄斑部に影響を及ぼすような位置にあるか、拡大傾向がない限り処置の必要がない。血管周囲に認められるものでは広い範囲に網膜の浮腫が存在していることが考えられ、多発する場合には増殖前糖尿病網膜症と同様な扱いにする必要がある。

II 2) 増殖前糖尿病網膜症で認められる所見 網膜血管閉塞に基づく所見

軟性白斑：網膜表面に見られる境界が比較的不明瞭な白色斑状病変である。毛細血管の閉塞による網膜神経線維層の虚血が原因で、虚血により神経線維の軸索流が障害され軸索の腫脹をきたすものである。短期間に血糖を是正したときに生じやすく、また軟性白斑が数多く存在することは急速に網膜症が進行していることを示唆する。

網膜内細小血管異常 (intraretinal microvascular abnormality: IRMA)：糖尿病の血管障害により生じ、網膜の血管床閉塞部の近傍に生じる網膜内の細小血管の不規則な拡張、蛇行を言う。これが在ると血管閉塞領域が存在することが考えられる。

静脈異常：静脈の灌流障害によって不規則な静脈径の変化や形態学的な変化(数珠状、ビーズ状、ループ形成)が起こる。静脈異常を起こしたときには、増殖糖尿病網膜症の状態まで進行している事が多いとも言われている³⁾。

II 3) 増殖糖尿病網膜症の所見

新生血管：広範な無血管領域が網膜に生じていることを示す所見。増殖糖尿病網膜症で見られる変化は網膜血管から派生する新生血管が硝子体内に進入することで始

まる。

硝子体出血：新生血管は正常な網膜血管と比べ血管壁構造が脆弱なため、血圧の上昇や後部硝子体剥離の際、牽引がかかると容易に破裂し出血を起こす。その出血が硝子体腔に広がった所見である。これにより視力低下を自覚し初めて眼科を受診する患者もいる。

増殖膜：これも新生血管によって引き起こされる所見である。正常網膜血管と異なり新生血管には血管内皮細胞が有窓で血漿成分が容易に漏出するため新生血管周囲に増殖膜が形成される。この線維性増殖膜は接線方向に収縮する傾向があり網膜を牽引し網膜剥離を起こす事がある。この段階になって初めて眼科を受診する患者さえいる。

III：糖尿病網膜症の各病期における治療

糖尿病網膜症の眼科的治療としてはレーザー網膜光凝固と硝子体手術の2つがある。これらを適切に行って糖尿病患者の視機能の質を良好に保つように治療を行うことが眼科医には期待されている。詳細な病状に対する各治療の適応に関しては統一した見解は未だ得られていないが、それぞれの適応に関してはある程度のコンセンサスは得られている。今回は各病期における治療の方針を示す。

III 1) 単純糖尿病網膜症

この段階において眼科的な治療は通常なされず、定期的な眼底観察のみで経過観察が行われることが多い。つまりこの段階では血糖のコントロールと内科的な治療が優先して行われるべき時期である。ただし症例の中には通常眼底検査では単純糖尿病網膜症と診断されるような状態であっても、蛍光眼底造影検査にて広範な無血管領域を認め増殖前糖尿病網膜症とかわらない様な症例もあり、注意が必要である。また、単純糖尿病網膜症の状態であっても糖尿病黄斑症をおこしたときには、経過観察のみでは不可逆性の視力低下をおこす可能性があり、場合によっては網膜光凝固を行う。

III 2) 増殖前糖尿病網膜症

一般的にはこの時期に網膜光凝固を施行すると効果が高く、光凝固を行うのにもっとも適した時期とされている。血管閉塞に伴う網膜無灌流領域や、高度の透過性亢進が新生血管発生の背景になり、これらの病態を含む増

殖前糖尿病網膜症の段階は新生血管の抑制を目的とした光凝固のよい適応に当たる。

Ⅲ 3) 増殖糖尿病網膜症

この時期において網膜光凝固は有効な治療である。多くの症例で広範な無血管領域が認められるので、通常は汎網膜光凝固が行われる。硝子体手術は網膜光凝固のみでは対応できないような症例で施行される。具体的な硝子体手術の適応としては、硝子体出血・混濁などにより眼底が透見出来ない症例 黄斑剥離および黄斑部に及びつつある牽引性網膜剥離の症例 増殖膜の牽引による黄斑偏位の症例 光凝固が効かない活動性の高い症例 硝子体牽引による糖尿病黄斑浮腫の症例などがあげられる。

Ⅳ：糖尿病網膜症の各治療

Ⅳ 1) 血糖コントロールの目標

糖尿病網膜症治療において網膜光凝固と硝子体手術により一定の改善を得られるようになってきているが、血糖のコントロールが行われぬ限りいずれの治療法を行っても進行を完全に止めることはできない。つまり眼科に於ける糖尿病網膜症の治療が成功する前提として、血糖コントロールができていなければならない必要がある。

基本的には空腹時血糖値120mg/dl以下、食後2時間値180mg/dl以下、HbA1C値7.0%以下に保つことが望ましい。特に網膜症が発症する前や単純網膜症の段階であれば、長期間血糖のコントロールを良好に保つことにより網膜症の発症および進展を予防できる。ただし、軽症単純網膜症より進行した症例では急激な血糖コントロールは網膜症の悪化を引き起こすことがあり、控える必要がある。急激な血糖コントロールの定義には明確なものはないが、経験上3ヶ月間でHbA1Cを3%以上上げるようなコントロールは急激なコントロールと思われる。網膜症に影響を与えない改善速度は1ヶ月あたり0.5%から2%あたりまでに網膜の耐性の限界があると推測されている。

Ⅳ 2) 網膜光凝固

Ⅳ 2) a: 網膜光凝固の適応

1. 広範な無血管野を有する増殖前糖尿病網膜症 2. 増殖糖尿病網膜症 3. 虹彩・隅角新生血管, 血管新生緑内障 4. 黄斑浮腫 5. 広範な血管拡張と透過性亢

進

光凝固の方法としては、選択的網膜光凝固(網膜無灌流領域のみの凝固)と汎網膜光凝固がある。網膜光凝固の効果は適切な時期(増殖前糖尿病網膜症)に行えば病変の沈静化が約80%に期待できる。症例によっては良好な視力を長期にわたって保つこともできる。しかし症例によっては、網膜症の沈静化が得られず硝子体手術が必要な状態に移行することもある。

Ⅳ 2) b: 網膜光凝固の奏効機序

網膜光凝固の奏効機序としては、血管閉塞によって生じた虚血網膜を光凝固により破壊することによって網膜内の組織酸素分圧が上昇し、組織の低酸素状態を改善するためと言われている。その血管が閉塞している状態がちょうど増殖前糖尿病網膜症の時期に当たるため、この時期に網膜光凝固が効くとされている。

Ⅳ 3) 硝子体手術

硝子体手術は以前は増殖網膜症がかなり進行してから行われ、失明を予防するのがその目的であった。しかし、近年では黄斑機能がよく保たれているような段階で手術を施行しないと視力予後が悪く有効な視力を保つことが出来ないことがわかってきたことや、硝子体手術手技や手術機械の発達に伴い手術の安全性の向上などにより適応を拡大し、失明防止手術からより良い視力を得るためあるいは視力低下の予防を目的とした早期手術へと移行している⁴⁾。

Ⅴ：糖尿病網膜症の発症進展因子

血糖コントロールの状態は累積的に網膜症に長期間にわたって影響を与え、特に進行した例でその影響が強い。つまり増殖糖尿病まで進行した症例では、短期の血糖コントロールでは改善する可能性は低いと考えられる。血糖値が改善しても網膜症に影響を及ぼすまでに3-4年かかる事も示唆されている⁵⁾。つまり、糖尿病網膜症の進展を血糖コントロールで見た場合、糖尿病と診断されてから血糖をコントロールし始めるまでの未受診期間(放置期間)や血糖コントロールをしていない期間(中断期間)が糖尿病の罹病期間の長短に拘らず網膜症の発症進展因子となりうる⁶⁾。

VI : ま と め

糖尿病患者の増加に伴い、多くの臨床医に糖尿病網膜症の治療には早期からの眼科での経過観察が重要であると認識されてきている。しかしながら、いまだに糖尿病と診断されているにも拘らず網膜症が重症化するまで眼科を受診しない患者が見受けられ、また初診患者の30%しか以後の定期的な受診をしていないとも言われている。内科医と眼科医の病診連携が取れていない患者で網膜症の程度が悪いことも指摘されている。

網膜症を管理する上で、患者教育、内科との密接な連携、眼科における診療所と病院との病診連携や内科医の早期眼科受診への患者啓蒙が非常に重要である。これらが行われていないと患者の定期的な眼底管理が行われず、必要な治療の時期を逸することにつながっていくと思われる。患者教育を徹底し、定期的に受診させることが重要である。

文 献

- 1) 福田雅俊：糖尿病網膜症の病期分類．眼科 MOOK , No46 , 糖尿病と眼科治療 ,p117 125 ,金原出版 ,1991
- 2) Davis MD. : Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., 74(6): 741 51 ,1965
- 3) 佐藤幸裕 , 鎌田章栄 , 松井瑞夫 : 糖尿病網膜症における静脈異常の臨床的検討 . 日眼会誌 ,96 : 1306 1310 ,1992
- 4) Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial- -Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Ophthalmology ,95(10): 1307 20 ,1988
- 5) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications T rial Research Group. N. Engl. J. Med., 329(14): 977 86 ,1993
- 6) 藤井仁美 , 吉村弘子 , 住友秀孝 , 櫻山麻子 他 : 糖尿病網膜症の発症因子について 眼紀 49 : 834 838 ,1998 .

Therapy for diabetic retinopathy

Makoto Kajima, Takeshi Naito, and Hiroshi Shiota

Department of Ophthalmology and Visual Science, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Diabetic retinopathy is a typical diabetic amalgamation.

Retinal photocoagulation and vitrectomy are spread, and now those treating to the appropriate time can maintain eyesight and prevent the blindness.

The first cause of the midway blind in Japan is diabetic retinopathy.

About 4000 people a year have lost their sight by diabetic retinopathy.

It is thought that the purpose of this is for the patient of diabetic retinopathy not to have received appropriate treatment.

Prevention, an early stage detect, and appropriate management of diabetic retinopathy are necessary for the prevention of blindness and the maintenance of eyesight.

I think that it is important to recommend the patient education, close cooperation of the physician and the ophthalmologist, and the consultations at the early stage to the ophthalmology department.

Key words : diabetic retinopathy, retinal photo coagulation, vitrectomy