

## 糖尿病網膜症の診断と治療の進歩

久富, 智朗  
福岡大学筑紫病院眼科

<https://doi.org/10.15017/3053998>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 111 (1), pp.13-19, 2020-03-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

---

---

## 総 説

---

---

### 糖尿病網膜症の診断と治療の進歩

福岡大学筑紫病院眼科

久 富 智 朗

#### はじめに

眼底検査において確実な糖尿病網膜症を検出でき、血糖値が「糖尿病型」を示せば糖尿病と診断できるように、糖尿病網膜症の診断は臨床的に大変重要である<sup>1)</sup>。糖尿病網膜症は長らく成人の中途失明原因の筆頭であった。糖尿病網膜症においては長期間の持続的な高血糖により血管内皮障害を来し、血管透過性の亢進や血管内皮障害を起こして、網膜症が進行する。糖尿病網膜症の各病期の病態と診断、治療について解説する。臨床的に眼科治療に頻用される Davis 分類によると、大きく分けて単純網膜症、前増殖網膜症、増殖網膜症と分類できる。また糖尿病網膜症では神経網膜に病理学的変化を生じ、黄斑部の変性萎縮は不可逆的視力障害を引き起こす。網膜の広範な虚血や透過性亢進に引き続いて、神経細胞の変性を生じ網膜組織の萎縮・変性に至ると考えられる。抗 VEGF 薬の登場により短期的には浮腫の改善が得られるようになったが、その病態や分子機序には不明な点が多く残されている。また最近目覚ましい進歩を遂げている光干渉断層計 (Optical coherence tomography ; OCT) などの眼科画像診断技術、小切開低侵襲硝子体手術 (Minimal Invasive Vitrectomy Surgery ; MIVS)、眼科手術補助剤として開発された硝子体内境界膜可視化剤について紹介する。

#### 1. 疫学

視覚障害による障害者手帳交付の原因疾患別の統計では、1988 年当時は第 1 位が糖尿病網膜症 (18.3%)、第 2 位が白内障 (15.6%)、第 3 位が緑内障 (14.5%) であったが、2009 年には第 1 位が緑内障 (19.6%)、第 2 位が糖尿病網膜症 (13.4%)、第 3 位が網膜色素変性症 (11.0%) となり、白内障は圏外となった。これが 2016 年では第 1 位が緑内障 (28.6%) と変わらないものの、第 2 位が網膜色素変性症 (14.0%) で糖尿病網膜症は第 3 位 (12.8%) となった。近年の生活習慣の変化によって糖尿病患者の数は増加の一途をたどり、2007 年の厚生労働省の国民健康・栄養調査では「糖尿病が疑われる人」は約 890 万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると 2,210 万人に達した。九州大学の久山町疫学研究では地域住民の中老年の糖尿病、impaired glucose tolerance (IGT)、impaired fasting glycemia (IFG) 等の異常は増加傾向で、男性の約 6 割、女性の約 4 割が何らかの耐糖能異常を有すると考えられている<sup>2)~4)</sup>。

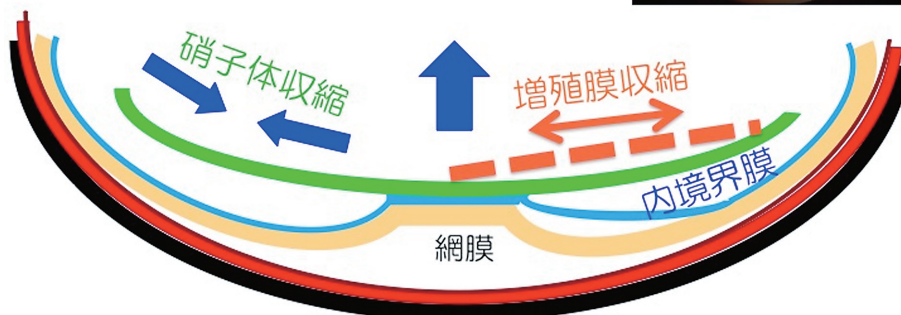
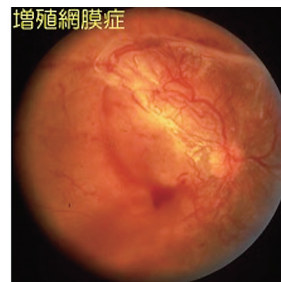
このように糖尿病患者の総数は増加しているが、これに反して糖尿病によって重篤な視覚障害を来す人を相対的に減らすことに成功している。これは内科的糖尿病治療の進歩や一般患者さんへの啓蒙に加えて、内科と眼科の連携や、糖尿病網膜症に対する光凝固療法の普及、白内障・硝子体手術の発達、生物製剤の硝子体注射の開発等の眼科医療の大幅な進歩が効を奏していると考えられる。

#### 2. 病態と治療

糖尿病病期分類には国際重症度分類、新福田分類、Davis 分類、ETDRS (Early Treatment Diabetic

## 増殖糖尿病網膜症

増殖膜ができて硝子体と共に収縮し、  
内境界膜や網膜を引っ張り、  
牽引生網膜剥離を起こして失明に向かう



Hisatomi T, *Am J Ophthalmol* 2005  
Hisatomi T, *Arch Ophthalmol* 2006

図1 増殖糖尿病網膜症の病態

Retinopathy Study) 分類等, 病態, 所見, 治療に基づいた様々な分類があるが, 臨床的に眼科治療に密接に結びついた Davis 分類に基づいて, 病理学的機序及び病因と病態を示す<sup>3)4)</sup>.

1) 単純網膜症では高血糖により血管内皮細胞が傷害され, 血管周皮細胞が脱落し, 血管壁の傷害が起こり, 網膜微小循環の破綻を生じる. 血管壁の虚弱化に引き続いて網膜血管の透過性亢進が起こり, 点状出血, しみ状出血, 網膜浮腫や毛細血管瘤を生じる. 血管透過性が亢進すると血液由来のタンパク質や脂質が流出し, 網膜内に異所性に沈着しチーズ様の外観を呈する硬性白斑を生じる.

2) 前増殖糖尿病網膜症では単純網膜症で見られた微小血管の傷害に引き続いて, 局所的な網膜虚血を生じ白色の軟性白斑を生じる. 更に広範に末梢領域の灌流傷害を引き起こすと, 網膜に区画性に血液の流れない無灌流領域を形成し, 広範な網膜虚血が生じる. 虚血に陥った網膜領域では神経細胞死を防ぐためにグリア細胞を中心として血管内皮細胞増殖因子 (Vascular endothelial growth factor ; VEGF) 等の新生血管促進因子や炎症性のサイトカインが網膜内や硝子体腔に向かって分泌される<sup>5)~8)</sup>. また血管傷害に引き続いて透過性亢進を来すと網膜の正常構造が維持できなくなり網膜の肥厚を伴うびまん性網膜浮腫を生じる. 無灌流域では毛細血管床の閉塞が起こり, 網膜は検眼鏡的にはやや白色調の色調を呈する. フルオレセインナトリウム蛍光色素を静脈内投与して行う網膜血管造影検査では, 無灌流域は毛細血管の閉塞のために造影がされず, 網膜血管の支配領域に沿って区画性に黒色の領域として明瞭に描出される.

3) 増殖糖尿病網膜症では虚血網膜より産生される新生血管促進因子によって, 発生過程でみられる血管とは異なる後天的な異常血管が新生する (図1). 網膜内には新たな血管新生を抑制する何らかの分子機序が想定されており, 新生血管は虚血を起こした網膜内ではなく, 硝子体腔に向かって異所性に伸長する (図1). これらの新生血管は正常網膜血管にみられる血管内皮の接着帯や周皮細胞を持たない脆弱な血管であり容易に病的な透過性亢進を引き起こす. また新生血管が向かう硝子体はコラーゲンを主体としたゲル状組織であり可動性を持つことから, 新生血管の傷害や断裂を引き起こして硝子体出血を起こす. 更には透過性亢進や出血により放出された炎症性因子により炎症細胞の浸潤やグリア細胞・色素上皮細胞の遊走・増殖, 上皮間葉移行を招き, 細胞外マトリックスの過剰産生や異常収縮を引き起こして, 牽引性網膜剥離を生じる. 網膜剥離や虚血により神経細胞は傷害され, 視機能の不可逆的な喪失を来す. また眼球の圧力を司る隅角にも新生血管を生じると眼圧上昇を来し, 続発性の緑内障を生じ, しばしば痛みを伴っ

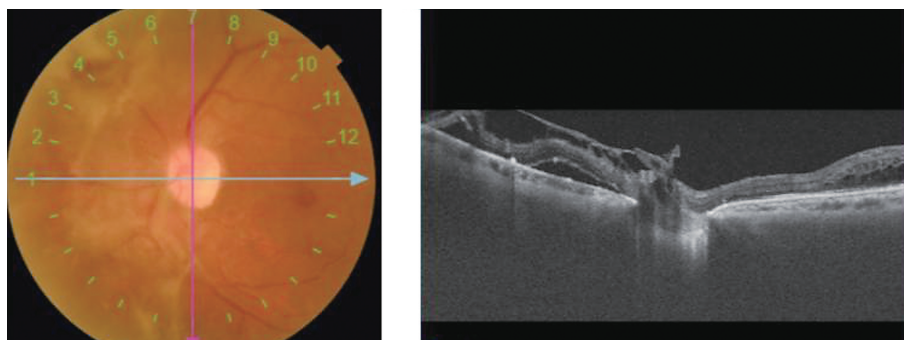


図2 増殖糖尿病網膜症の眼底写真と光干渉断層計像

た新生血管緑内障を来して失明へと向かう。

### 3. 検査と診断

網膜症の診断は散瞳下に眼底検査を行い診断するのが望ましい。細隙灯顕微鏡，前置レンズ，倒像鏡などを用いた検眼鏡的検査に加えて，蛍光眼底造影検査，OCT，走査レーザー検眼鏡，広角眼底撮影システムなどを用いて正確に病態を把握する必要がある（図2）。

フルオレセインナトリウム蛍光色素を静脈内投与して行う網膜血管造影検査では，無灌流域は毛細血管の閉塞のために造影されず，網膜血管の支配領域に沿って区画性に黒色の領域として明瞭に描出される。網膜血管透過性亢進部位では，血管からの漏出に従って造影後期像に境界不明瞭な輝度の高い組織染色が見られる。視力傷害の主要な原因となり得る黄斑浮腫では，造影中期から後期にかけて，黄斑部に多房性の嚢胞様組織染色を認める。新生血管は造影初期より高輝度の染色が見られ，透過性亢進により後期では周囲に漏出を示す蛍光の拡大が見られる。近年は広角眼底撮影システムと合わせ，より広範な撮影が可能となっている。フルオレセインナトリウムは腎排泄のために，腎機能低下症例では減量などの注意を要する。また近年造影剤を使わない Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) が実用化され，保険収載されている。OCTA では短時間で非侵襲的に病態を把握でき，繰り返し撮影可能であることから，合併症を併発した症例やコントロール不良例，高齢者などでは有効と考えられる。撮影視野が狭いなどの課題の克服が必要だが，既存の検査法に置き換わるものと期待されている。

### 4. 治療と予後

網膜症発症前には，眼科では定期的な眼底診察を行い，治療においては内科的糖尿病治療が主体をなす。糖尿病罹病期間に加えて血糖コントロールが糖尿病の重要なりスクファクターであることは，1型糖尿病を対象とした DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)，2型糖尿病を対象とした UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 等の大規模臨床試験の結果から示されている。厳格な血糖コントロールは網膜症の発症を予防しうると考えられる。

単純網膜症では，引き続き眼科的検査を行い，次の前増殖糖尿病への進行予防と早期発見が主体となる。内科での血糖コントロールに加え，内科・眼科連携が重要である。厳格な血糖コントロールは網膜症の進行予防，軽減に有効である。網膜内にみられる小出血やしみ状出血は，網膜内の出血部位を反映している。これらの変化は進行性であるが可逆性であり，眼底観察において定期的に網膜症の推移を評価する必要がある。

前増殖糖尿病網膜症は，糖尿病網膜症の進行で重要な分岐点であり，網膜血管傷害，網膜虚血により網膜内に無灌流域を生じる。通常前増殖糖尿病発症までには年単位の高血糖持続が背景にあると考えられる。眼科診療では眼底検査にて前増殖糖尿病網膜症への進行を疑う場合は網膜血管の評価を行う。評価には蛍光眼底造影検査を行い，毛細血管の閉塞領域，網膜血管の傷害を評価する。また近年造影剤を使わない

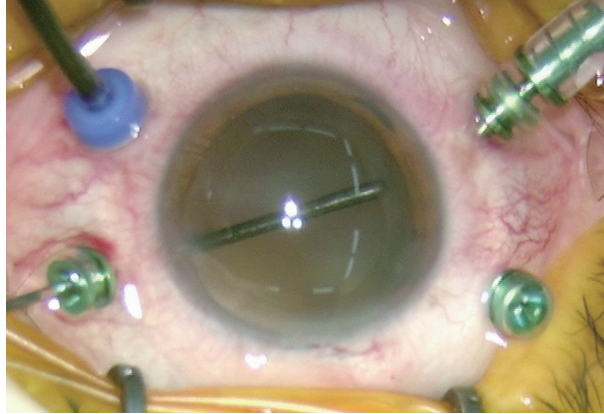


図3 小切開低侵襲硝子体手術

OCTA が実用化され、短時間で非侵襲的に繰り返し撮影可能であり、今後の標準的な検査法となっていくと考えられる。網膜の血管障害、無灌流域の同定ができれば、増殖糖尿病網膜症への進行予防のために、眼科的治療を速やかに開始する必要がある。無灌流領域での血管新生促進因子の産生を予防するため、範囲に応じて部分的網膜光凝固術や汎網膜光凝固術が選択される。十分な光凝固を行えば、網膜酸素需要量を減少させることで新生血管促成因子の産生を抑え、網膜症の進行予防や沈静化を期待できる。また VEGF の作用抑制を狙って抗 VEGF 剤が実用化され、糖尿病網膜症、黄斑浮腫に対する透過性抑制、血管新生の退縮や網膜症の改善などの効果が得られている。

増殖糖尿病網膜症は、血管新生の結果、硝子体出血や増殖膜形成が起こり、眼科的に緊急の治療を要する状態である。硝子体出血は遷延すると中間透光体に不可逆性の混濁を生じ視力障害を生じる。増殖膜が形成され収縮を引き起こすと牽引性網膜剥離を生じて網膜神経細胞が傷害され、不可逆的な視力傷害を生じる（図2）。前房隅角に新生血管を生じると難治性の血管新生緑内障を生じ、視力障害、失明のみならず、重篤な角膜傷害や眼圧上昇を来す。新生血管を認めた場合は、速やかに無灌流域の同定と汎網膜光凝固もしくは光凝固術追加を行う。遷延する硝子体出血や、牽引性網膜剥離に対しては硝子体手術が大変有効で、硝子体切除、増殖膜剥離切除、網膜復位、光凝固術追加を行う。硝子体手術は 25G、27G トロッカーシステムや硝子体カッターなどが開発され、MIVS や、Triamcinolone acetonide (TA)<sup>9)</sup> や Brilliant Blue G (BBG) など硝子体、内境界膜可視化剤などの手術補助剤の開発により更に発展した（図3）<sup>10)~12)</sup>。血管新生緑内障では線維柱帯切除術や緑内障チューブシャント手術などの緑内障手術が必要となる。またこれらの過程でみられる糖尿病黄斑浮腫には抗 VEGF 薬硝子体注射は有効で、透過性減少に加えて、新生血管消退、出血予防、眼圧下降などの効果が期待できる。

## 5. 眼科手術補助可視化剤

### 硝子体可視化剤

硝子体手術の重要な目的は硝子体切除であり、多くの網膜硝子体疾患で後部硝子体剥離の完成や残存硝子体皮質の除去が有効な治療となり得る。この目的のために硝子体の可視化剤が開発され<sup>13)14)</sup>、現在は Chromovitrectomy と称され多くの網膜・硝子体疾患の治療成績の向上にも寄与している<sup>9)</sup>。

### Triamcinolone acetonide (TA)

同様に透明な硝子体についても術中に適切に切除する必要性から、TA を利用した可視化法が報告された。主に術中の後部硝子体剥離の作成や硝子体基底部を含む周辺部の切除、網膜面上の残存硝子体皮質の除去目的に使用され、多施設試験においても極めて有用なアジュバントであることが証明された<sup>15)</sup>。しかし、ステロイド剤であるがゆえ術後眼圧の上昇、白内障の進行や眼内炎などの合併症の可能性が示唆されている。また TA も内境界膜剥離に用いられるが、硝子体の可視化には優れているものの、内境界膜の視

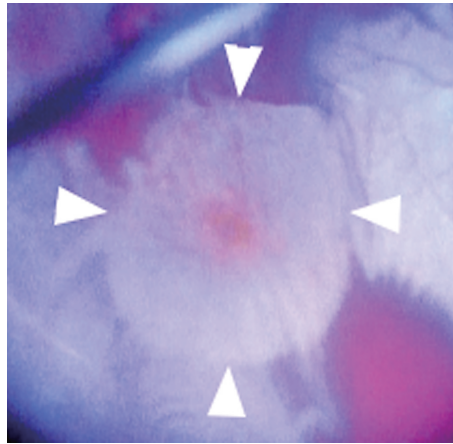


図4 増殖糖尿病網膜症症例での Brilliant Blue G を用いた内境界膜剥離

認性ではインドシアニングリーン (ICG) や BBG に劣り，操作中に剥離範囲が不明瞭になることがあるため，手技にやや習熟を要するという問題がある．ベンジルアルコールなどの添加剤を含まないトリアムシロン製剤 (マキュエイド®) も発売され，臨床使用されている．

#### 網膜内境界膜および水晶体前囊可視化剤

手術補助剤を使用した網膜内境界膜 (internal limiting membrane ; ILM) の術中染色は，元来手術中に視認が困難な組織を可視化することで，より確実かつ安全な手術の実施が可能になった．2000 年に報告された ICG による ILM 染色，剥離の有用性はまたたく間に世界に広がり盛んに行われる技術へと発展した．また同様に白内障に白内障手術において前囊切開は超音波水晶体乳化吸引や眼内レンズ挿入において重要な役割を持つ．本法は有用である反面，いくつかの問題点も存在している．したがって，内境界膜や水晶体前囊に十分な染色性を有する安全性の高い可視化剤を選択する必要がある．

#### Brilliant Blue G (BBG)

BBG は我々が見いだした色素で，臨床試験に先立ち有効性・安全性の評価のため実験動物を用いた前臨床試験を実施した．まず角膜や網膜に対する影響を検討するため様々な濃度の BBG をラットの前房内，硝子体腔に注入し留置後に電気生理学的，さらに眼球を摘出し組織学的な検討が行った．組織学的には高濃度の BBG 注入群でも，あきらかな網膜障害を示唆する所見は認めなかった．また網膜電図 (ERG) の観察でも網膜機能は維持されていた．また，誤って網膜下に迷入した場合を想定し，ラット網膜下投与を行ったが臨床使用濃度 (0.25 mg/ml) では明らかな網膜障害を認めなかった<sup>13)</sup>．臨床試験では BBG 溶液により水晶体前囊，内境界膜は明瞭に青色に染色され，鉗子を用いた剥離も容易に行えた (図4, 矢印)．また前述のように網膜下に迷入したとしても網膜に対する影響は少ないと考えられるため，裂孔原性網膜剥離や黄斑円孔を伴う重症例においても BBG を用いて内境界膜剥離が有効である．有害事象については，これまで本剤を用い手術を実施した症例で，薬剤による直接的な影響と考えられる合併症は認めておらず，眼内での安全性と臨床使用における有用性が期待される．また我々は BBG は細胞膜表面の P2X7 受容体を阻害することで臨床使用濃度よりも低濃度で神経細胞死を抑制し，神経保護作用を併せ持つことを報告している<sup>14)15)</sup>．BBG は 2010 年秋に欧州にて認証され DORC 社より発売となった．米国においても 2019 年 12 月には米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) から新薬として承認を受けた．本邦でも水晶体前囊および内境界膜可視化検討に第Ⅲ相多施設共同医師主導治験を終了しており，今後の承認・評価が待たれるところである．

## おわりに

糖尿病網膜症において手術器械や手術補助剤など硝子体手術関連技術の発達に加えて、病態の分子生物学的理解が進みこれに基づいた抗体医薬・生物製剤の臨床応用が行われて治療成績は向上している。今後も視機能の質的向上を目指して、治療の最適化などの課題を解決する必要がある。

## 参 考 文 献

- 1) 清野裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 伊藤千賀子, 稲垣暢也, 岩本安彦, 春日雅人, 花房俊昭, 羽田勝計, 植木浩二郎: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 53 : 450-467, 2010.
- 2) 向井直子, 清原裕: 総説 糖尿病の疫学: 久山町研究, 福岡医誌 102 : 174-184, 2011.
- 3) 佐藤さくら, 山本禎子, 山下英俊: 糖尿病網膜症—診断と治療の最新の知見—. 日本臨床, 新領域別症候群シリーズ No. 3.
- 4) Miyazaki M, Kubo M, Kiyohara Y, Okubo K, Nakamura H, Fujisawa K, Hata Y, Tokunaga S, Iida M, Nose Y and Ishibashi T : Comparison of diagnostic methods for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population : the Hisayama Study. *Diabetologia*. 47 : 1411-1415, 2004.
- 5) Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandrasegaran L and Simpson IA : Diabetic retinopathy : seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 55 : 2401-2411. 2006.
- 6) Noda K and Ishida S : Roles of chronic inflammation in diabetic retinopathy, *Inflammation and Regeneration*. 33 : 230-237, 2013.
- 7) Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK and Yeo KT : Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 118 : 445-450, 1994.
- 8) Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, Hida T, Oguchi Y, Ambati J, Miller JW, Gragoudas ES, Ng YS, D'Amore PA, Shima DT and Adamis AP : VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*. 198 : 483-489, 2003.
- 9) Enaida H, Hata Y, Ueno A, Nakamura T, Hisatomi T, Miyazaki M, Fujisawa K, Sakamoto T and Ishibashi T : Possible benefits of triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy for retinal diseases. *Retina*. 23 : 764-770, 2003.
- 10) Hisatomi T, Enaida H, Matsumoto H, Kagimoto T, Ueno A, Hata Y, Kubota T, Goto Y and Ishibashi T : Staining ability and biocompatibility of brilliant blue G : preclinical study of brilliant blue G as an adjunct for capsular staining. *Arch Ophthalmol*. 124 : 514-519, 2006.
- 11) Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Ueno A, Goto Y, Yamada T, Kubota T and Ishibashi T : Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina*. 26 : 631-636, 2006.
- 12) Hisatomi T, Notomi S, Tachibana T, Oishi S, Asato R, Yamashita T, Murakami Y, Ikeda Y, Enaida H, Sakamoto T and Ishibashi T : Brilliant Blue G double staining enhances successful internal limiting membrane peeling with minimal adverse effect by low cellular permeability into live cells. *Retina*. 35 : 310-318, 2015.
- 13) Peyman GA, Cheema R, Conway MD and Fang T : Triamcinolone acetonide as an aid to visualization of the vitreous and the posterior hyaloid during pars plana vitrectomy. *Retina*. 20 : 554-555, 2000.
- 14) Sakamoto T, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura T, Ueno A, Itaya K and Ishibashi T : Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy improves the surgical procedures and decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 240 : 423-429, 2002.
- 15) Yamakiri K, Sakamoto T, Noda Y, Nakahara M, Ogino N, Kubota T, Yokoyama M, Furukawa M, Sonoda Y, Yamada T, Doi N, Enaida H, Hata Y and Ishibashi T : Reduced incidence of intraoperative complications in a multicenter controlled clinical trial of triamcinolone in vitrectomy. *Ophthalmology*. 114 : 289-296, 2007.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

## Advances in Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy

Toshio HISATOMI

*Department of Ophthalmology, Fukuoka University Chikushi Hospital*

Diabetic retinopathy is clinically important for diagnosis of diabetes mellitus so that diabetic retinopathy can be reliably detected by fundus examination with the blood glucose level indicating “diabetic type”. Diabetic retinopathy has been the leading cause of adult blindness in Japan. In diabetic retinopathy, long-lasting hyperglycemia causes vascular endothelial damage, increased vascular permeability toward progression of retinopathy. According to the Davis classification that is frequently used clinically, the pathophysiology, diagnosis, and treatment of diabetic retinopathy were classified into simple retinopathy, preproliferative retinopathy, and proliferative retinopathy. Diabetic retinopathy causes pathological changes in the neuroretina, and degenerative atrophy of the macula causes irreversible visual impairment. Following extensive ischemia and increased permeability of the retina, it is thought that neuronal degeneration occurs, leading to degeneration and atrophy of retinal tissue, especially in the macula. With anti-VEGF treatment, macula edema has been improved in the short term, but the pathology and molecular mechanism of retinal degeneration remain unknown. In Japan, outcomes of diabetic retinopathy treatment have improved due to recent remarkable progression of Ophthalmic imaging techniques such as optical coherence tomography (OCT), Minimally Invasive Vitrectomy Surgery (MIVS), and membrane staining adjuvant such as Brilliant Blue G during ocular surgery.

**Keywords** : Diabetic retinopathy, retinal ischemia, vascular permeability, Minimally Invasive Vitrectomy Surgery, Brilliant Blue G

### 著者プロフィール

久富 智朗（ひさとみ としお）

福岡大学筑紫病院 診療部長・准教授（眼科） 医学博士

- ◆**略歴** 1971年山口県に生まれる。1996年九州大学医学部卒業。2003年同大大学院医学研究科博士課程終了。2005年ハーバード大学マサチューセッツ眼科耳鼻科病院リサーチフェロー。2018年九州大学眼病態イメージング講座准教授。2019年より現職。
- ◆**研究テーマ** 網膜硝子体疾患の病態治療研究，細胞死の分子機構研究，新規硝子体白内障手術補助剤の開発。電子顕微鏡，病理所見から病態を理解し，手術療法の発展や，更なる治療法改善へのトランスレーショナルリサーチを進めています。
- ◆**趣味** 天体観測，DIY，釣り，テニス