

糖尿病黄斑浮腫

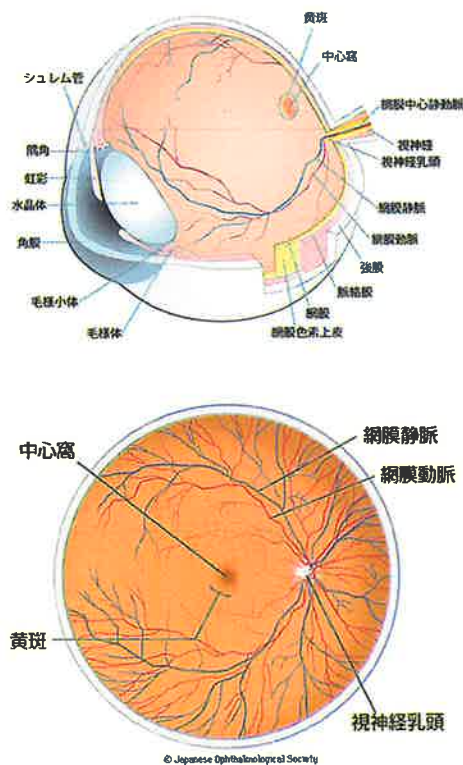
日本赤十字社和歌山医療センター 眼科部

荻野 顕 Ken Ogino

はじめに

黄斑浮腫とは

眼球は昔のカメラのような構造をしており、中にはレンズとフィルムがある。フィルムのことを網膜と呼び、景色が映るところである。網膜の中心を黄斑といい、人間はその部分で文字を読んでいる（図1）。これは筆者が患者に何千回と繰り返してきた説明である。



【図1】 眼球構造図と眼底の全体像
(日本眼科学会ホームページより引用)

黄斑の中心（中心窩）は2次，3次ニューロンがなく，視細胞層のみで構成されているため少しへこんだ形態をしている。この部位が障害されると，ゆがんで見えたり（歪視），欠損して見えたり（中心暗点），高度の視力低下をきたす。黄斑が腫れることを黄斑浮腫と呼ぶが，様々な原因により黄斑浮腫は生じる。代表的な眼科疾患としては加齢黄斑変性，網膜静脈閉塞症，ぶどう膜炎，そして糖尿病網膜症である。また最近では抗癌剤などの薬剤によっても生じることがわかり，副作用として添付文書に記載されていることも多くなっている。

糖尿病黄斑浮腫と糖尿病網膜症 国際重症度分類について

糖尿病網膜症の分類としては日本では古くから福田分類が使用されていたが，2003年に evidence に基づいた国際重症度分類¹⁾が提唱されて以来，日本の眼科医も少しずつこれを使用するようになってきた。この分類が果たす大きな臨床的意義は，糖尿病網膜症を「血管新生」（図2）と「血管透過性亢進」（図3）に関して明確に区別して分類したことである。「血管新生」については表1の糖尿病網膜症重症度分類，「透過性亢進」については表2の糖尿病黄斑浮腫重症度分類で記述されている。

糖尿病患者が「出血した」「網膜剥離になった」「緑内障になった」と言うのは「血管新生」に関連することであるが，これらは汎網膜光凝固および1990年代以降の硝子体手術技術の進歩により，一定の治療成果が得られるようになった。しかし，糖尿病患者が，「レーザーも手術もしたのに見えない」と訴えるのを耳にしたこ

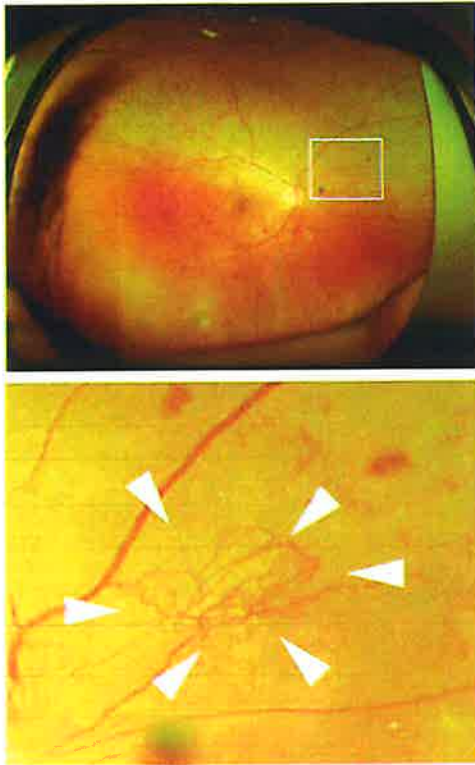
(令和3年8月6日受付)(令和4年2月8日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
眼科部

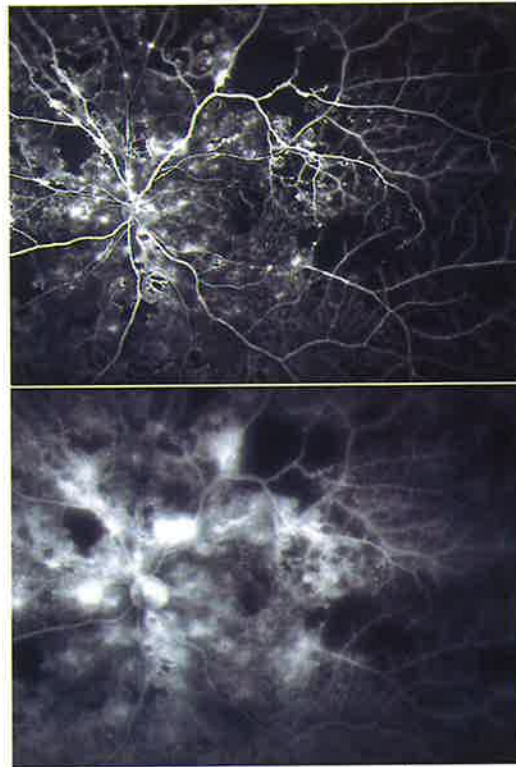
荻野 顕

とはないだろうか。この訴えの大きな原因となっているのが、「透過性亢進」のために生じた糖尿病黄斑浮腫である。この糖尿病黄斑浮腫との

闘いが、21世紀に持ち越したとなった眼科医の課題である。



【図2】網膜血管からの血管新生
(白矢頭で囲まれた部位)
(上) 増殖糖尿病網膜症の眼底全体像
(下) □内の拡大



【図3】フルオレセイン蛍光眼底造影開始
(上) 1分像 (下) 5分像
造影開始後時間の経過とともに透過性の亢進した網膜血管からフルオレセインの漏出が増強する

【表1】糖尿病網膜症国際重症度分類

軽症非増殖糖尿病網膜症	毛細血管瘤のみ
中等度非増殖糖尿病網膜症	軽症と重症の間
重症非増殖糖尿病網膜症	4象限全てに20か所以上の網膜出血 2象限に網膜静脈の数珠状変化 1象限に網膜内小血管異常のいずれか
増殖糖尿病網膜症	新生血管の存在, 硝子体出血, 網膜前出血のいずれか

【表2】糖尿病黄斑浮腫国際重症度分類

軽度糖尿病黄斑浮腫	網膜後極に網膜肥厚もしくは硬性白斑があるが黄斑中心からは離れている
中等度糖尿病黄斑浮腫	網膜肥厚もしくは硬性白斑が黄斑中心に近づきつつあるが中心は含んでいない
重症糖尿病黄斑浮腫	網膜肥厚もしくは硬性白斑が黄斑中心を含んでいる

21世紀になってからの眼科の 進歩

光干渉断層計の登場

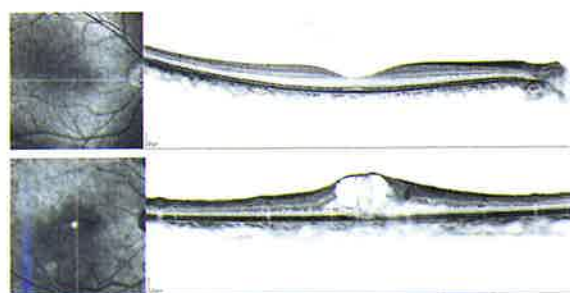
20世紀の眼科診療は細隙灯顕微鏡、眼底鏡とそれを駆使する眼科医の技術によって成り立っていた。糖尿病黄斑浮腫国際分類もステレオカラー写真や細隙灯顕微鏡をベースにした分類である。

21世紀に入り、眼科診療を劇的に変化させたのが、1991年にHuangらがScience誌に発表した光干渉断層計(optical coherence tomography/OCT)の登場²⁾と、その後の急速な進化である。

OCTでは赤外光を用いて、生体での網膜観察が可能となる。発表当時は図4のような画像であったが、その後2008年には図5のような精彩な画像が市販機で取得できるようになっている。その奥行き分解能は6 μ m(MRIは約1mm)で、厚さ270-300 μ mの網膜10層構造を美しく描出されるが、この画像は非侵襲的に



【図4】初期のOCT像と同部位の網膜組織像
(文献2からの引用)



【図5】OCT像
(上) 正常黄斑
(下) 糖尿病黄斑浮腫

数秒で取得することができる。またこの画像を自動解析する技術も進歩し、網膜層別の厚みなどは自動で計測されるようになっている。

臨床の現場では、OCT画像をCTやMRI画像のように患者と共有しながら診療を行っている。

抗VEGF薬の登場

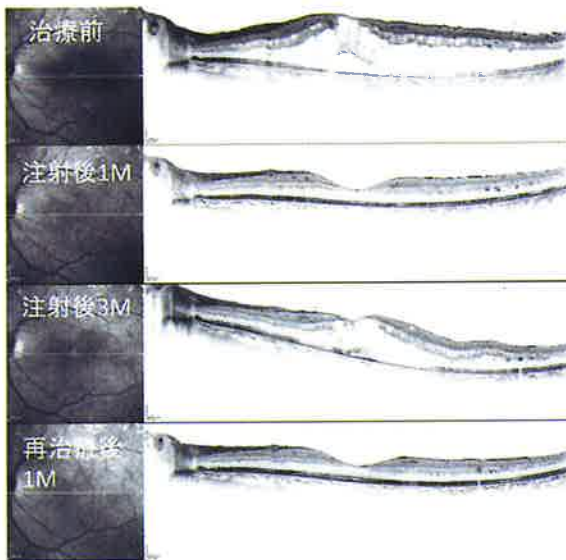
血管内皮増殖因子(Vascular endothelial growth factor/VEGF)はその名の通り、血管内皮細胞の増殖を促進する因子であるが、血管に特異的なタンパクではなく、腫瘍細胞、マクロファージ、血小板、角化細胞、腎メサンギウム細胞など様々な細胞が産生しており、正常の骨形成、造血、創傷治癒、発達に大きな役割を果たしている³⁾。眼科領域では1994年にAie lloらが、糖尿病網膜症および網膜中心静脈閉塞症患者の眼内液にVEGF濃度が有意に上昇していることを示し、VEGFは虚血網膜において血管新生が生じる原因として報告した⁴⁾。またVEGFは増殖因子であると同時に強い血管透過性亢進作用を持っており、糖尿病網膜症における「血管新生」と「血管透過性亢進」の主役であることが眼科医の知るところとなった。

抗VEGF治療は腫瘍領域での臨床応用が先行し、大腸がんの治療薬とし認可をうけたbevacizumabを眼科の加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫に適応外で使用するところから始まった。2014年にranibizumab, afliberceptが糖尿病黄斑浮腫治療薬として承認を受け、現在第一選択の治療として使用されている。

OCTと抗VEGF治療のコラボレーション

図6に示すように抗VEGF薬を硝子体内に投与すると黄斑浮腫は著明に軽減し、視力改善が得られる。従来効果的な治療法がなかった糖尿病黄斑浮腫を抱える患者に対して、この抗VEGF治療がもたらす恩恵は計り知れない。ただし、硝子体内の抗VEGF薬は2-3ヵ月ほどで消失し、しばらくすると硝子体のVEGF

濃度が上昇，それに伴い黄斑浮腫が再燃する。したがって，繰り返し硝子体内投与が必要であり，分子標的薬共通の問題である高コストな治療であることも事実である。この高コストな治療を繰り返す上で，図6，7のように治療効果を患者に説明できる OCT 画像や眼底写真は必須であり，OCT と抗 VEGF 薬の開発が同じ時代に行われたことは奇跡的な出会いである。



【図6】抗 VEGF 治療による OCT 像の変化
注射後1か月で黄斑浮腫は消失しているが，3か月経過すると再燃，再投与後1か月では黄斑浮腫は消失している。



【図7】(上) 治療前の眼底
(下) aflibercept 3回投与後の眼底
硬性白斑(黄色い)，網膜出血が劇的に減少，左眼は硝子体出血の軽減により眼底の視認性が向上している。

内科コントロールと 糖尿病黄斑浮腫

2012年のメタアナリシスでは糖尿病網膜症は34.6%，糖尿病網膜黄斑浮腫は6.8%の糖尿病患者に認められると報告されている⁵⁾。HbA1cを良好にコントロールすることで糖尿病網膜症を合併するリスクを下げられることは多くの大規模研究で証明されているが，熊本スタディではその閾値がHbA1c 6.9未満，空腹時血糖110mg/dL未満，食後2時間180mg/dL未満であるとし，その後HbA1c 7.0%を目安とした糖尿病合併症予防のための啓蒙が続けられている。

糖尿病黄斑浮腫についても，先に述べたメタアナリシスの中でHbA1c 7.0%以上，糖尿病罹患期間10年以上で罹患率が高いことが述べられている。高血圧は糖尿病網膜症とは関連があるが，糖尿病黄斑浮腫については今のところ関連がないとされている。糖尿病黄斑浮腫では血管透過性亢進のため，網膜内に硬性白斑と呼ばれる脂質沈着が認められることから，一部の研究(FIELD study)では血中脂質濃度との関連が示唆された。しかし，最新のレビューでは脂質低下治療では糖尿病黄斑浮腫の悪化や重症化を防ぐことはできないとしている⁶⁾。ただし，OCTの発展，普及は2005年以降であり，解析のもととなった大規模研究ではOCTによる評価は含まれておらず，黄斑浮腫と内科コントロールとの正確な検討は今後の課題である。

眼科の臨床を行っていて，糖尿病黄斑浮腫が透析導入後に著明に改善することはしばしば経験し，抗 VEGF 治療の phase III 研究では腎疾患の合併が視力予後不良因子であることも報告されており⁷⁾，腎機能との関連は多くの眼科医が感じている。

おわりに

京都大学糖尿病内科学教室と筆者が所属していた眼科学教室では2009年ごろから、年に一度勉強会を開始した。最初はカルテの用語、略語がお互いわからないといったことや対診を出す上での問題点などを検討してきた。その勉強会の中で糖尿病黄斑浮腫というものが存在し、それが視機能に大きく影響を及ぼしているということが徐々に糖尿病内科医師に知られるところとなってきた。また同時に眼科医はDPP-4阻害薬やSGLT2阻害薬などの新しい治療薬について知識を得ることができた。

この総説を通じて、本センターの職員に糖尿病黄斑浮腫の存在を知って頂ければ幸いである。

参考文献

- 1) Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 ; 110 : 1677-1682.
- 2) Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 ; 254 : 1178-1181.
- 3) Angela M. Duffy, David J. Bouchier-Hayes, and Judith H. Harmey Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells : Autocrine Signalling by VEGF [access 2021. 7. 9.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482/>
- 4) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 ; 331 : 1480-1487.
- 5) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, 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.
- 6) Terasaki H, Ogura Y, Kitano S, et al. Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion. *Jpn J Ophthalmol*. 2018 ; 62 : 1-23.
- 7) Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015 ; 122 : 1395-1401.

