

特集 糖尿病網膜症の診断と治療

糖尿病の全身状態と網膜症

廣瀬 晶

東京女子医科大学 糖尿病センター 眼科

糖尿病のさまざまな全身状態が、患者の網膜症に影響を与える。因子としては、糖尿病の罹病期間の他、介入可能なものとして血糖・血圧・脂質が挙げられる。全身状態と網膜症との関係について研究する際には、これら多数の因子が複合して影響することに加え、急速な血糖は正に伴う網膜症の一過性の悪化や、過去の血糖がその後の網膜症に影響するメタボリックメモリーという厄介な現象についても考慮する必要がある。

はじめに

糖尿病患者の網膜症は全身状態の影響を受けるが、多数の因子が同時に関与するため、解析が困難になる。個々の因子についての関与の有無と性質を吟味したうえで、さらにそれらを総合するというアプローチが必要となる。本稿では、まず個々の因子による影響、また複数因子の組み合わせ、さらに、定量的な因子の影響を調べる試みについて述べる。

個別因子の網膜症への影響

主要因子である糖尿病罹病期間・血糖・血圧・脂質につき、これまで行われた無作為化比較研究を紹介しながら、問題点などを合わせて考える（妊娠や遺伝子的要因なども重要だが、紙面が限られるため割愛する）。これらの研究

は一般に、①ある条件の糖尿病患者を無作為に群に分け、②ある因子（できるだけ1つ）に介入し、③ある期間観察した時点で、④どのくらいその因子について実際に介入できたかをチェックし、⑤あるエンドポイントについての介入群とコントロール群との群間差を、⑥ある方法で吟味する、という手法をとる。

なお、各研究には関連した多数の報告があり、通し番号が付くものもある。網膜症に関連した主要なものを挙げる。

1. 血糖と罹病期間

(a) DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (1993年)

1型糖尿病で、血糖をより正常域に近づけることにより、網膜症を含む糖尿病合併症を抑制できることを臨床的に明らかに示した、大変重要で有名な介入研究。1993年に結果の第一報が出た¹⁾。患者登録1983～1989年、1993年終了。平均観察期間6.5（3～9）年。平均27（13～39）歳の1型糖尿病患者1441例を、インスリンの血糖強化療法群と従来療法群の2群に、さらに各々がエント

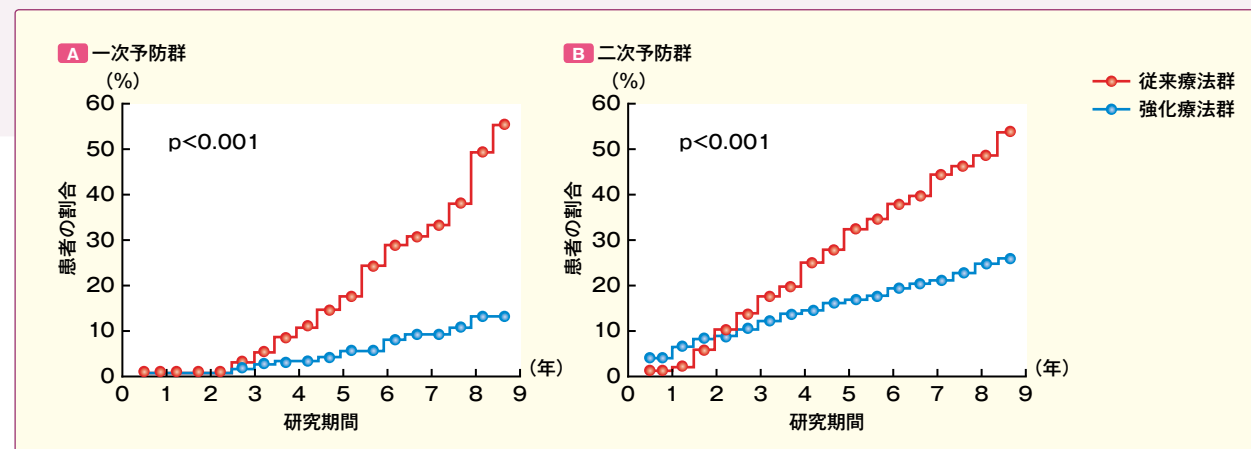


図1 網膜症進展の累積発生率(DCCT：1993年)（文献1改変）

一次予防・二次予防群ともに、血糖強化療法群で網膜症が抑制された。しかし、グラフの開きが明らかになるまで、3～3.5年かかっていることにも留意。

リー時に網膜症のない一次予防群と非増殖網膜症がある二次予防群の2群の、計4群に無作為に割り付けた。介入中HbA1c中間値は強化・従来群で各約7%・9%。この約2%の差は研究期間を通じ維持された。エンドポイントはETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）網膜症重症度分類3-step以上の網膜症進展。開始後時間経過とともに、強化・従来群の群間累積発生率の差が拡大し、一次予防群で76%、二次予防群で54%のリスク減少が統計学的に有意に認められた（図1）。血糖と罹病期間が網膜症に大きく影響することが明らかになった。

留意すべきは、グラフ上両群の開きが明らかになるのは3～3.5年以降で、HbA1c値に2%という大きな違いがあっても、介入効果がはっきりするまでには長い時間がかかることである。もしこれ以前に研究を終了すると、有意差はないという結論になってしまうわけで、網膜症研究には十分な観察期間が必要である。逆に差が出ないときには、単に観察期間が短期すぎる可能性も考慮せねばならない。また、二次予防群でグラフが交差しているのは、急激な血糖下降に伴い一過性に悪化する網膜症のearly worsening現象を示しており、これらが相まってDCCT以前の研究は攪乱され、明らかな結果が出ないままだった²⁾。

DCCTがこれだけきれいな結果を示せた要因に、きわめて緻密で正確なエンドポイントの指標となるETDRS網膜症重症度分類・糖尿病合併症の優秀なモノサシを作り上げ

た、Davisをはじめとする眼科医の功績も挙げられる。

(b) EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) study

介入研究DCCT終了時の1993年、同じ患者群を対象とし開始された観察研究。過去の血糖コントロールがその後の網膜症に影響する、メタボリックメモリーという重要な現象を臨床的に明らかに示した。4・10・18年観察の結果が、各々2000・2008・2015年³⁾に出た。

DCCTにより厳格な血糖コントロールの重要性が明らかになったため、DCCT終了時（＝EDIC開始時）以後、強化療法がすべての患者、すなわちDCCT中の元強化群だけでなく元従来群にも施行された。その結果両群のHbA1c値はEDIC開始後すぐはほぼ同じになり、以後これが維持された。しかし、EDIC期間中の新規網膜症進展リスクは、依然として元強化群に比べ元従来群では高いままで、この差は減少しながらも約10年間持続し、その後消失していくことが報告された（図2）。両群の唯一の違いであるDCCT期間中の血糖コントロールが、EDIC期間中にも網膜症に影響を与え続けたと考えられ、この一見奇異な印象を与える現象をメタボリックメモリーと呼んだ。

(c) UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

2型糖尿病患者で、新規に診断された5102例が対象の大規模研究。患者登録1977～1991年で介入研究は1997年終了。その後も観察研究が続き、2007年までの