

糖尿病眼合併症の診断と治療の進歩



新宿石川クリニック・江口眼科病院・宮田眼科東京
北野 滋彦



日本糖尿病学会 COI 開示

発表者名：北野 滋彦

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

なし

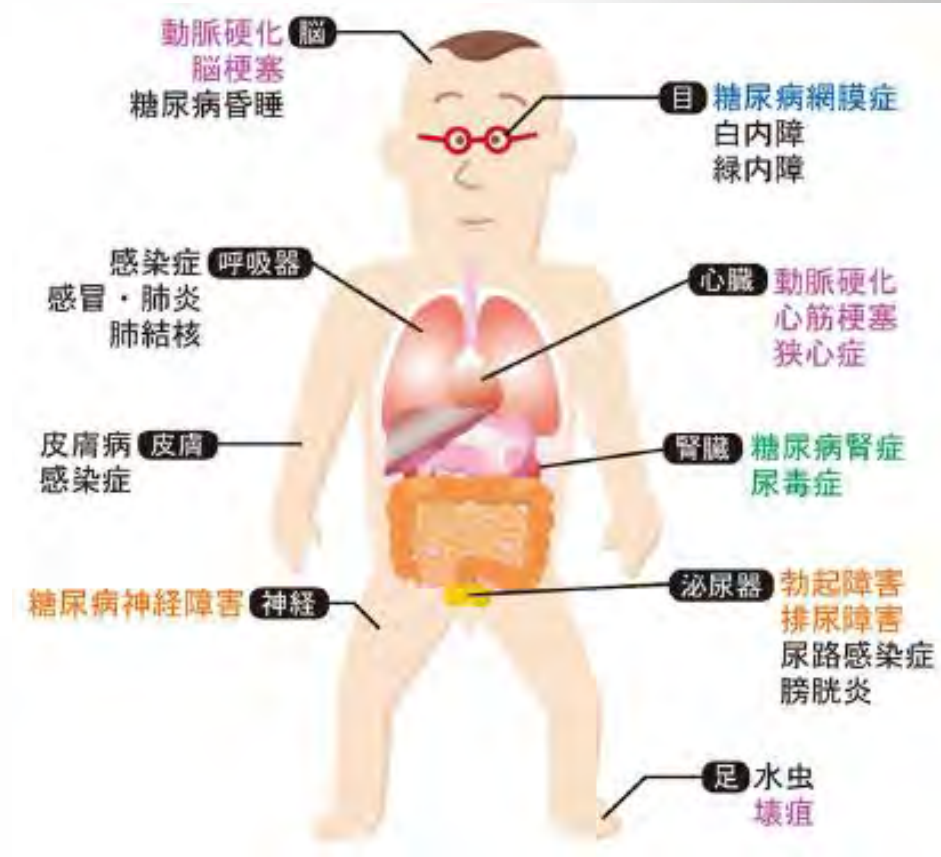
糖尿病の主な合併症

3大合併症と
呼ばれる
細小血管障害

- 糖尿病神経障害
- 糖尿病網膜症
- 糖尿病腎症
- 大血管障害
(心筋梗塞、脳梗塞、
閉塞性動脈硬化症)

死亡につながる
危険性

糖尿病は、頭のとてから足のつま先
までいろいろな合併症を起こします。



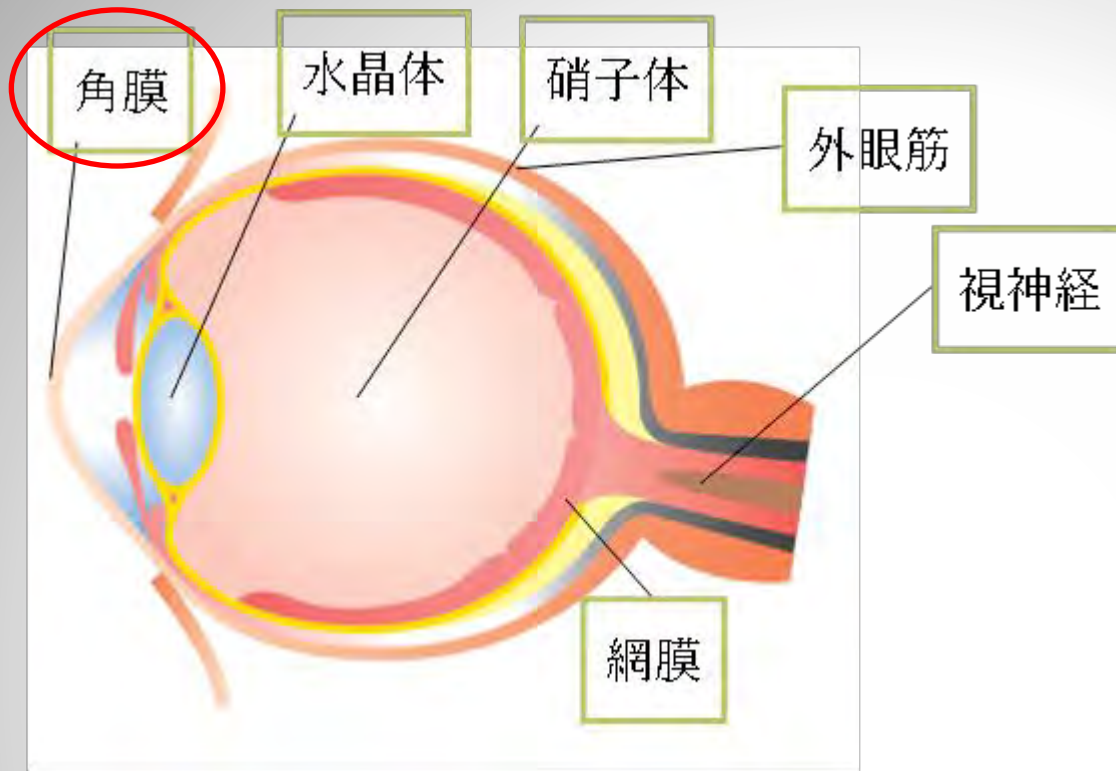
糖尿病眼合併症

糖尿病眼合併症(網膜症以外) (網膜症は37%)

糖尿病角膜症	17 %
糖尿病白内障	66.7 %
屈折・調節変動	6.2 %
虹彩・毛様体炎	0.8 %
緑内障	1.9 %
外眼筋麻痺	0.2 %
虚血性視神経症	0.1 %

糖尿病は眼の表面から奥まで様々の病気を起こす
視力低下の原因は網膜症のみではない！

糖尿病角膜症



高血糖



角膜知覚の低下

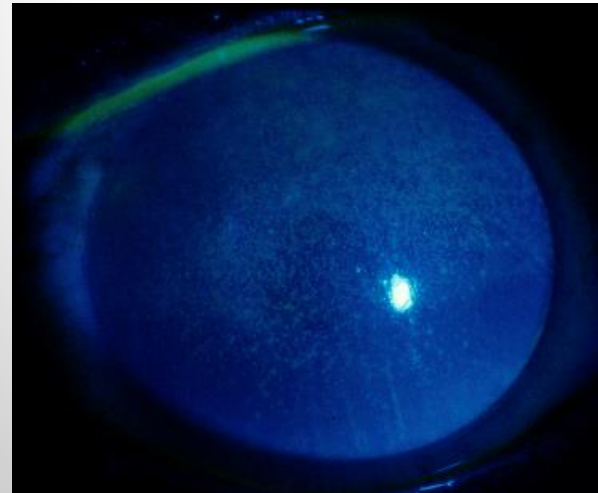
涙液異常

涙液分泌の低下

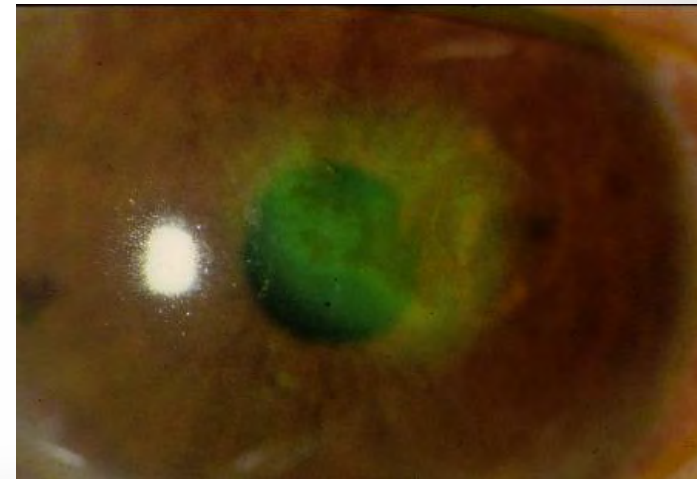
EGFなどの

成長因子が低下

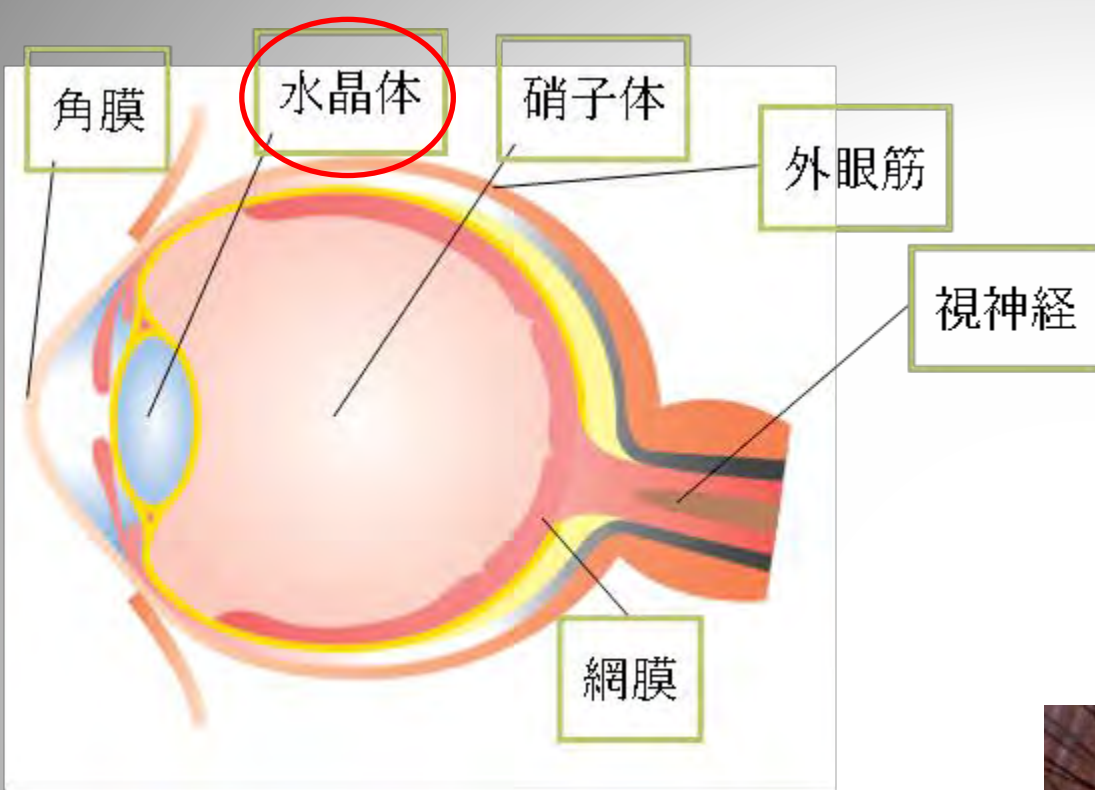
ポリオール代謝も関与



点状表層角膜症(ドライアイ)



角膜炎上皮剥離



白内障

高血糖

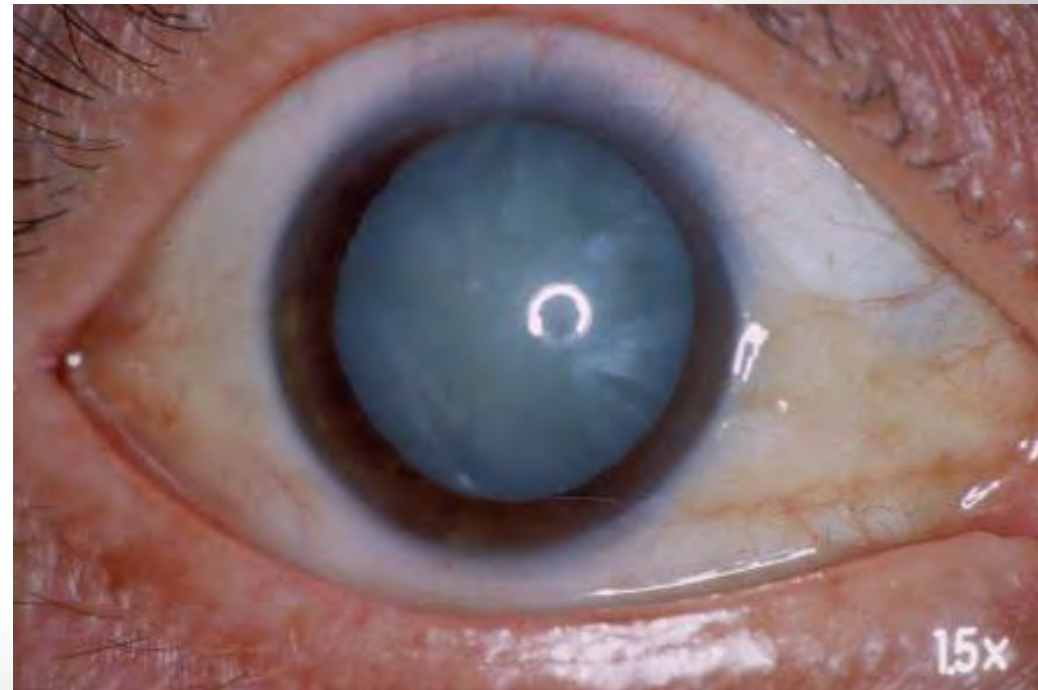


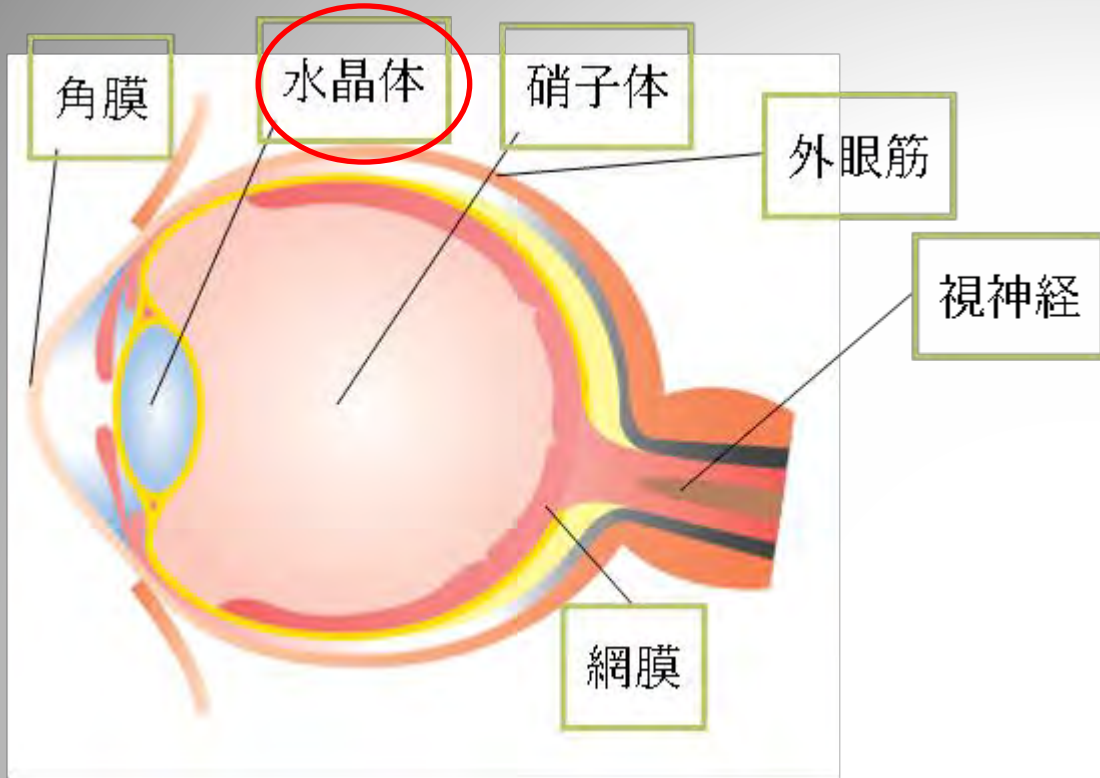
ポリオール蓄積説

酸化ストレス

終末糖化産物 (AGEs) 蓄積

加齢による白内障の場合、徐々に視力が低下するが、糖尿病白内障では、皮質白内障または後囊下白内障の状態が多く、進行のスピードも速い。また、糖尿病がある人では、通常の白内障の進行も速い。

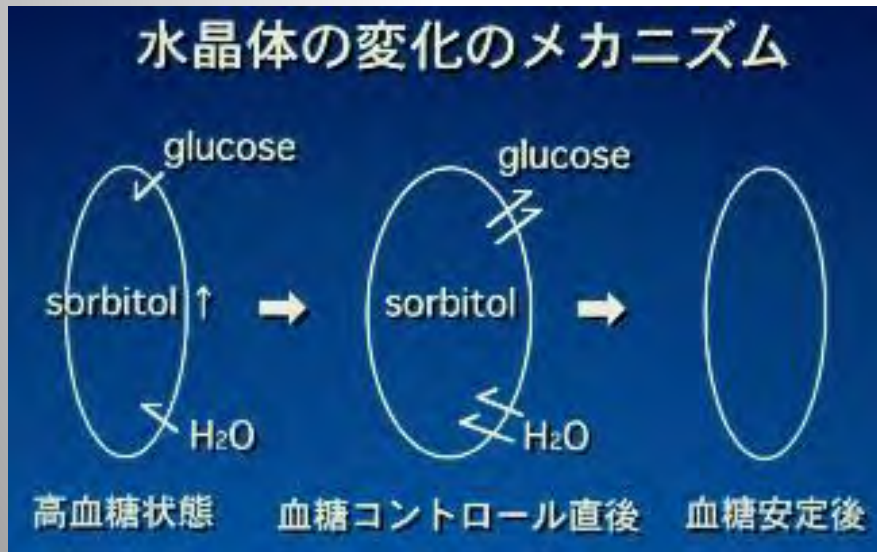
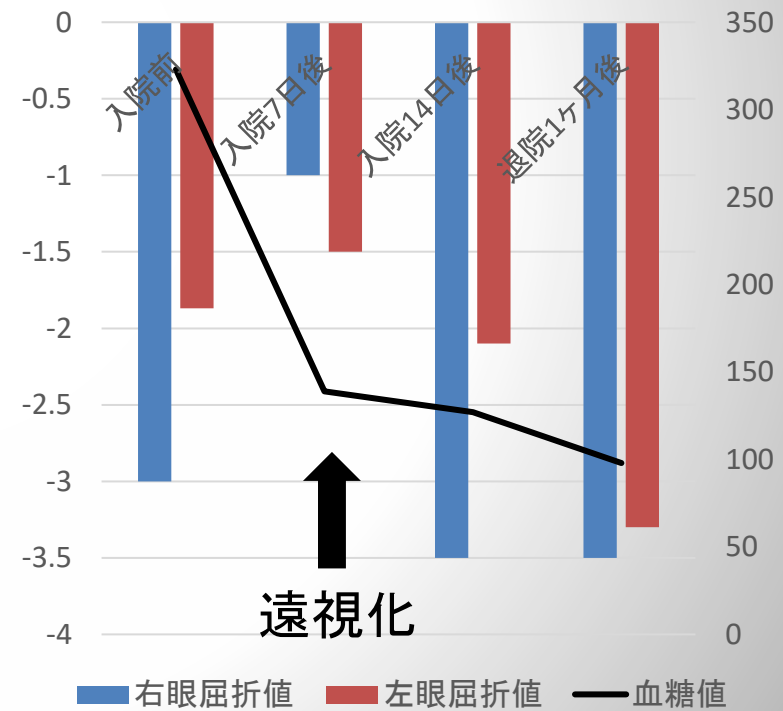




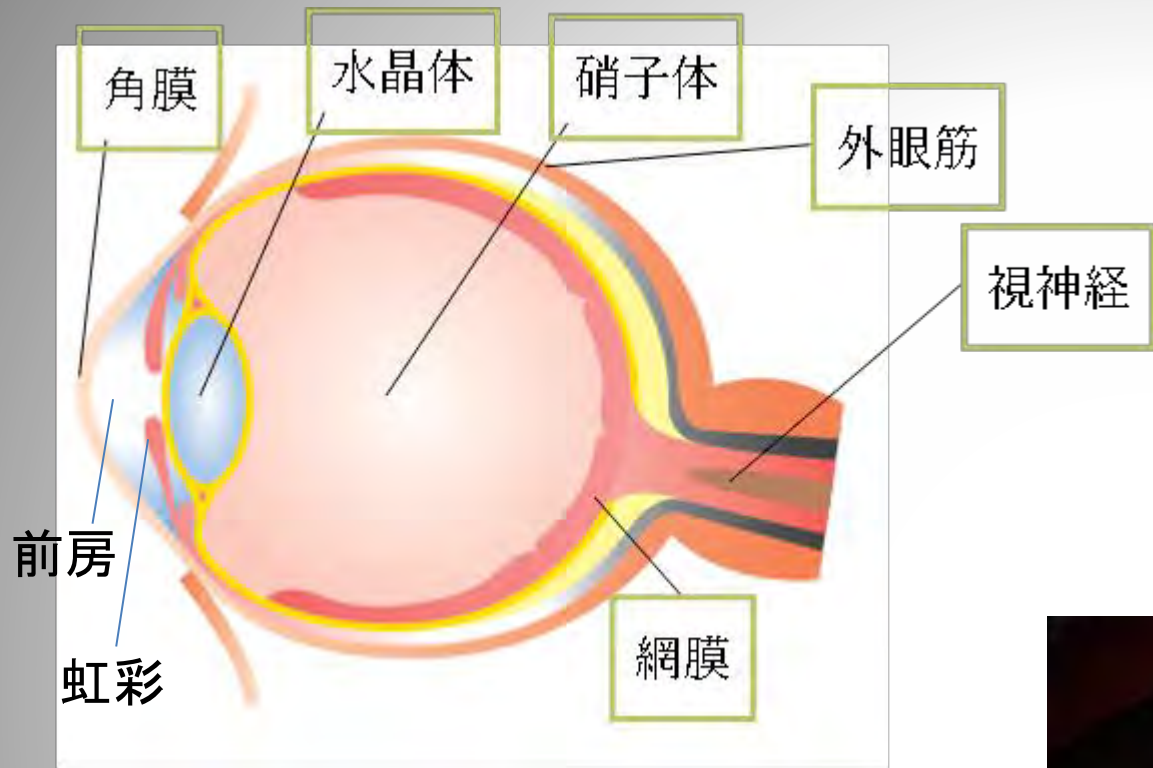
血糖是正時の屈折異常

55歳女性

血糖の是正とともに一過性の遠視化をきたした症例



屈折率低下



糖尿病性虹彩炎

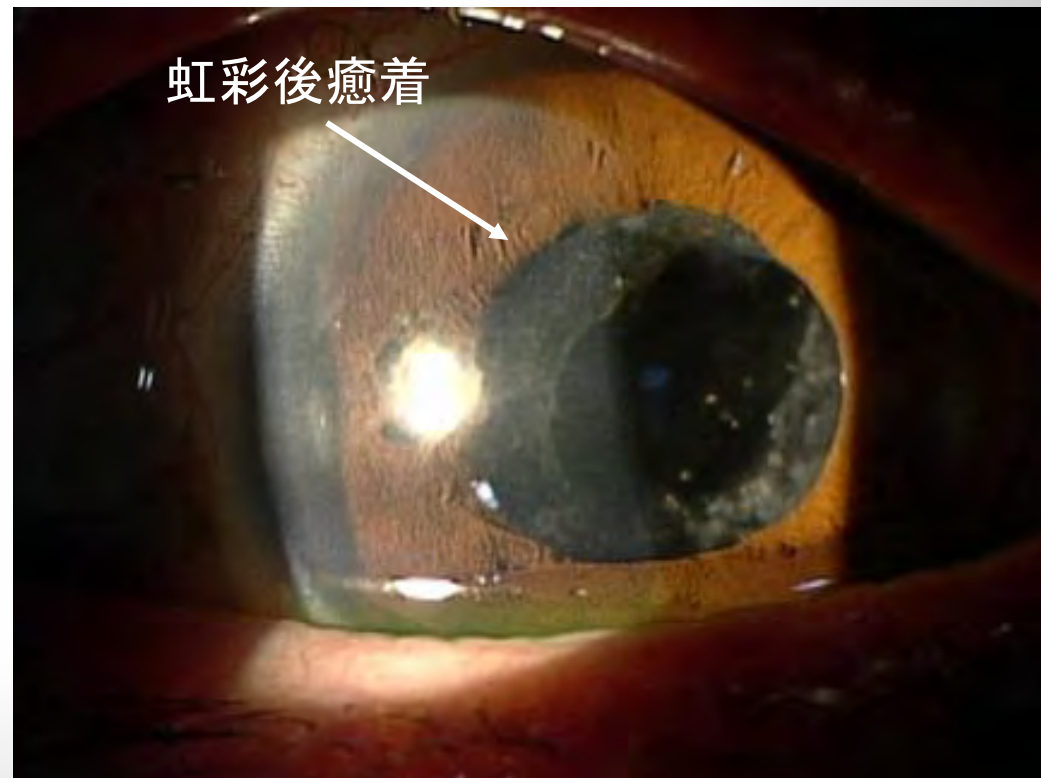
高血糖



血管障害



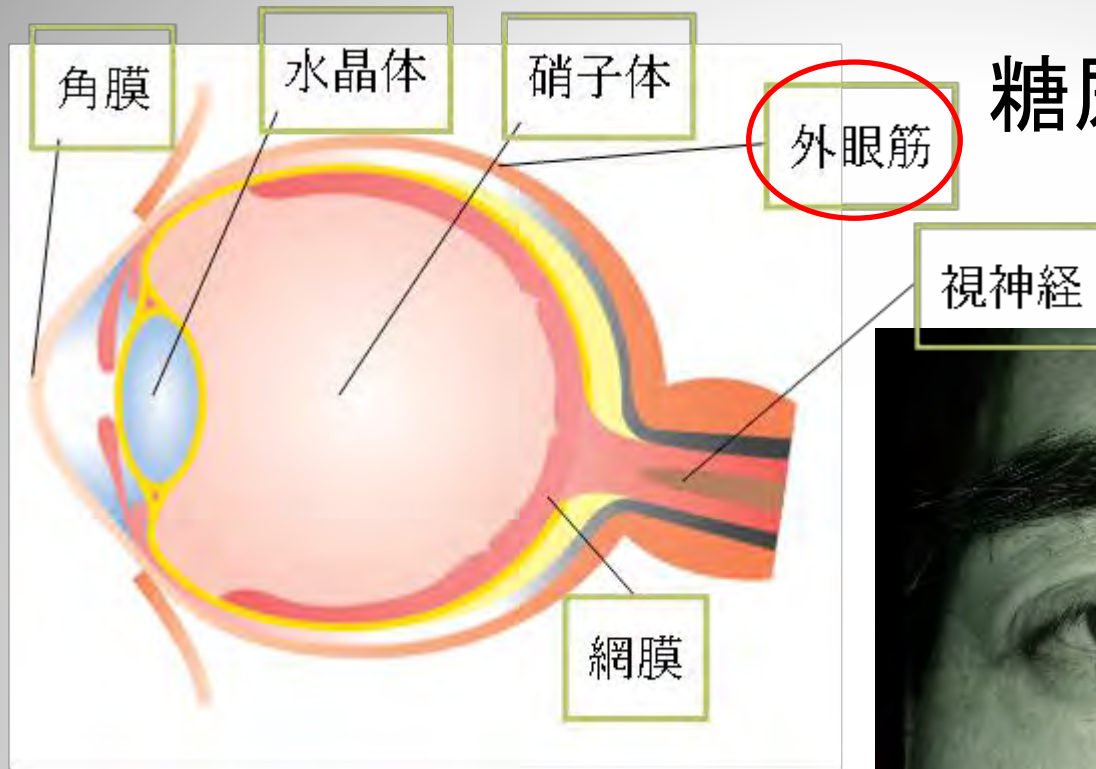
前房(角膜と虹彩の間)に
炎症細胞やフィブリンが析
出する。



原因不明のぶどう膜炎のなかで
糖尿病が起因するものがある。

ステロイドの点眼に反応するが、
虹彩と水晶体に癒着(虹彩後癒
着)を生じることがある。

糖尿病性動眼神経麻痺

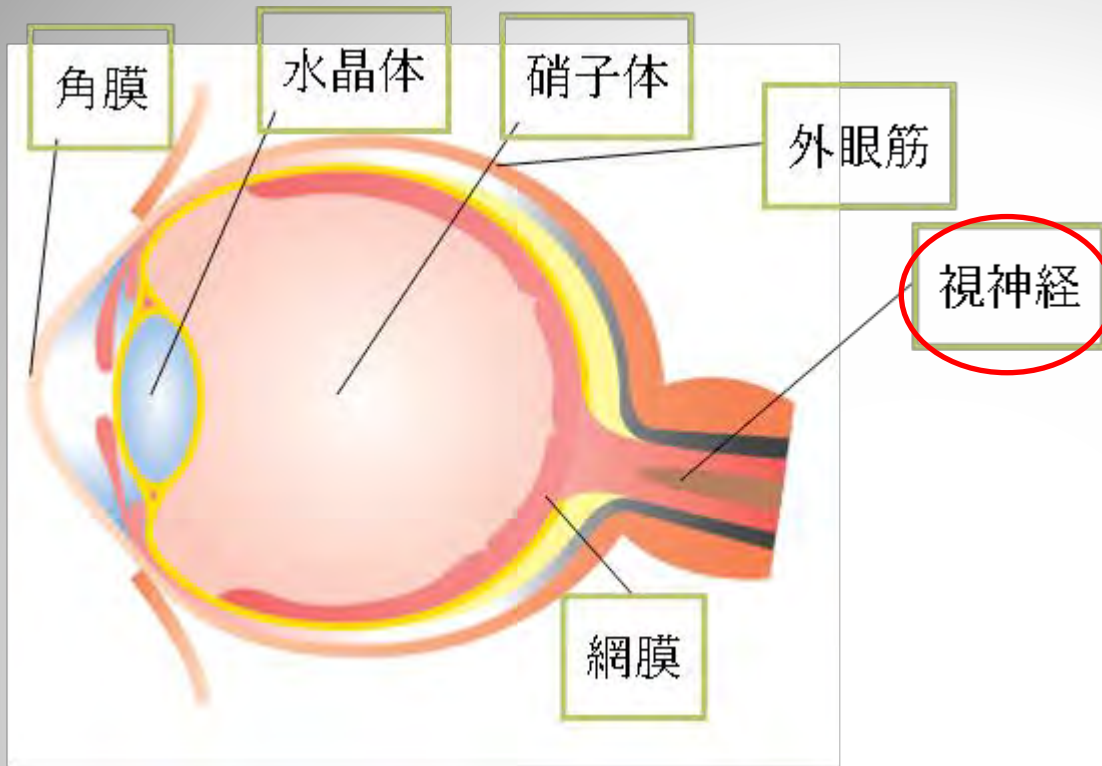


栄養血管の一過性循環障害

脳動脈瘤との鑑別が必須

発症頻度 動眼 \geq 外転 $>$ 滑車

2~3ヶ月で改善

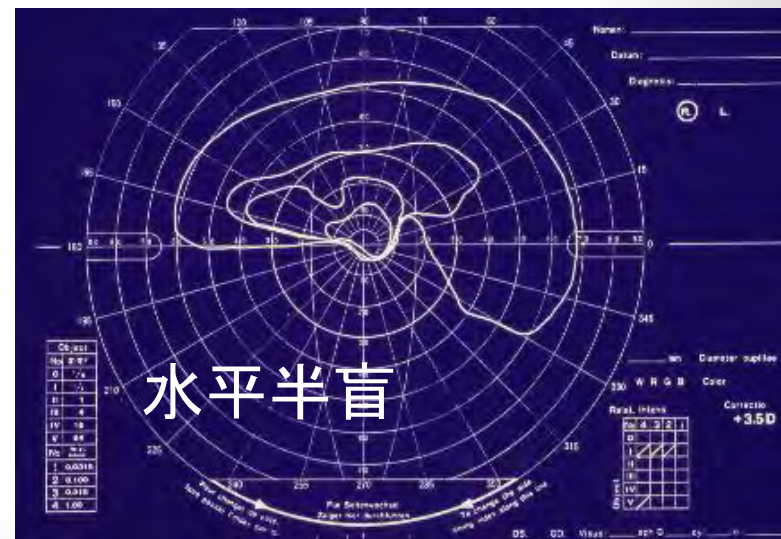


虚血性視神経症

視神経を栄養する
後毛様動脈の循環障害

前部虚血性視神経症は
突然の視力低下

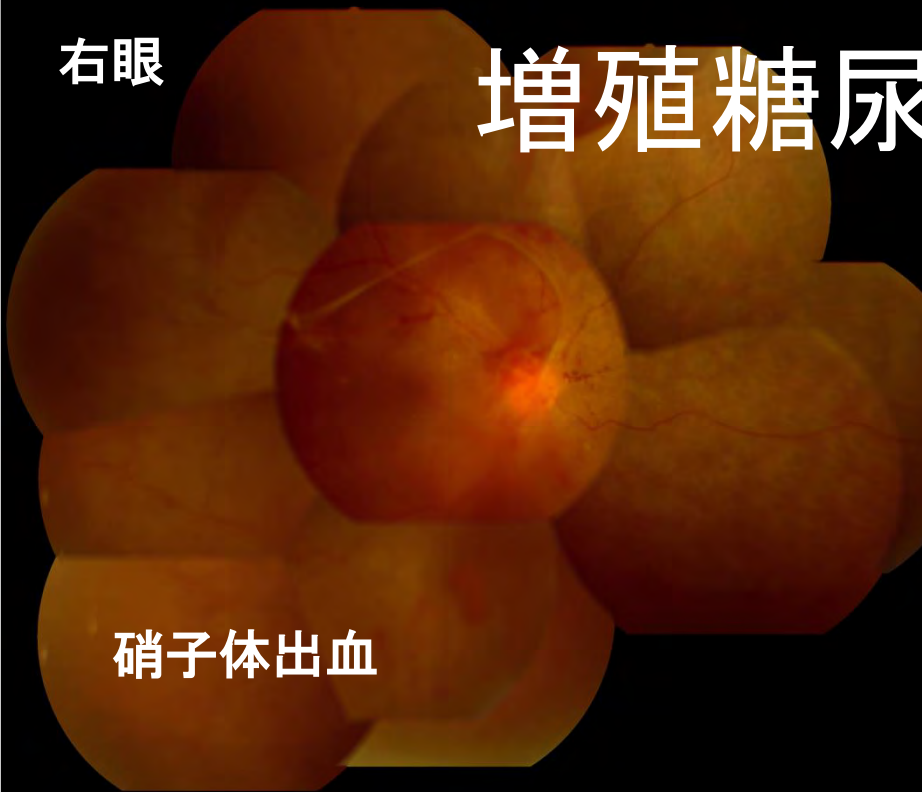
予後不良



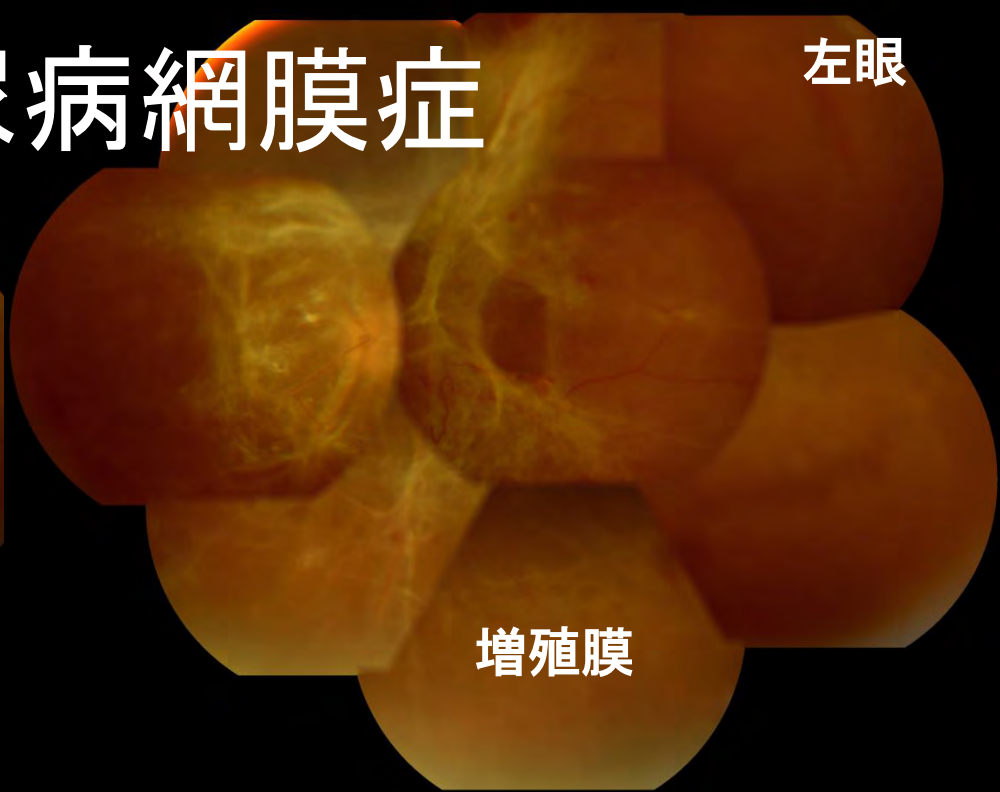
右眼

增殖糖尿病網膜症

左眼



硝子体出血



增殖膜



右眼矯正視力0.5



左眼矯正視力0.05

糖尿病網膜症診療ガイドライン

日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会

日眼会誌124：955-981，2020

本診療ガイドラインは，糖尿病網膜症に関する，現時点で有効であると推奨できる診療指針を，糖尿病網膜症の診療に携わる医療従事者に示すことを目的としている。

- 糖尿病網膜症の診療における目標は、視機能障害を予防し、障害された視機能を可能なかぎり回復させることである。
- そのために、検査結果に基づく早期の糖尿病網膜症の診断と、適切な時期における治療介入が不可欠である。
- また、糖尿病があれば視力障害のリスクがあるという疫学調査の結果を糖尿病患者に啓発することも重要である。
- そして、内科と連携し、糖尿病と診断された患者は速やかに眼科を受診し、定期検査を受けることが大切であることを啓発する。

- 第1章 糖尿病網膜症とは
- 第2章 糖尿病・糖尿病網膜症の病因と疫学
- 第3章 糖尿病網膜症のリスク因子
- 第4章 糖尿病網膜症の分類
- 第5章 糖尿病網膜症の診断
- 第6章 糖尿病網膜症の全身管理と眼科受診
- 第7章 糖尿病網膜症の治療
- 第8章 妊娠に関連した糖代謝異常における
眼底管理

糖尿病患者における糖尿病網膜症 の有病率

Global prevalence and major risk factors of
diabetic retinopathy.

Yau JWY et al Diabetes Care 2011

糖尿病網膜症	35.3%
増殖糖尿病網膜症	7.2%
糖尿病黄斑浮腫	7.5%

日本を含むアジア地域では、

何らかの糖尿病網膜症の有病率は **19.9%**、増殖糖尿病
網膜症 1.5%、糖尿病黄斑浮腫 5.0%、視力をおびやかす
可能性のある糖尿病網膜症 **5.3%**

糖尿病網膜症のリスク因子

- 血糖、罹病期間
- 血圧
- 血清脂質
- 腎機能
- 妊娠
- 身体活動量、座位時間
- 喫煙

血糖、罹病期間

- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)
- Japan Diabetes Complications Study (JDCS)
- Kumamoto Study HbA1c 7.0% 未滿

legacy effect, metabolic memory

early worsening

低血糖

血圧コントロール:

United Kingdom Prospective Study UKPDS38

1148例の2型糖尿病に、厳格群は150/85mmHg未満、非厳格群は180/105mmHg未満で8.4年観察。厳格な血圧コントロールは、細小血管障害の37%減少に関連している。光凝固の施行リスクを35%減少、網膜症の進行リスクを34%減少、視力低下のリスクを47%減少させた。

The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic retinopathy guidelines. 2012; UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*.1998;317:703-713

脂質異常是正:

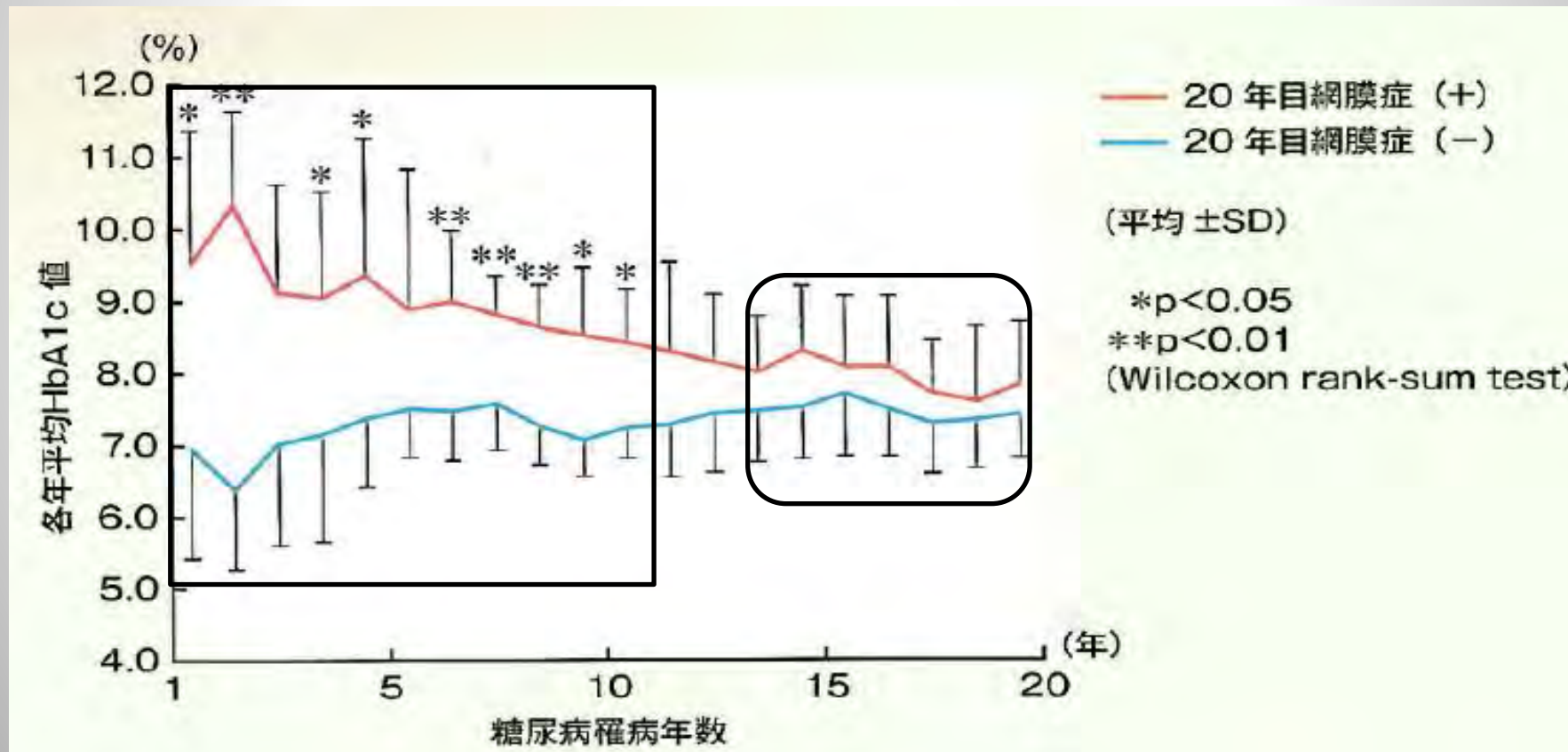
Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD Study)

9795例の2型糖尿病をフェノフィブラート群とプラセボ群に無作為に割付。フェノフィブラート群は、糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫の累積リスクの有意な低下がみられた。

Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. FIELD Study Investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697. ■

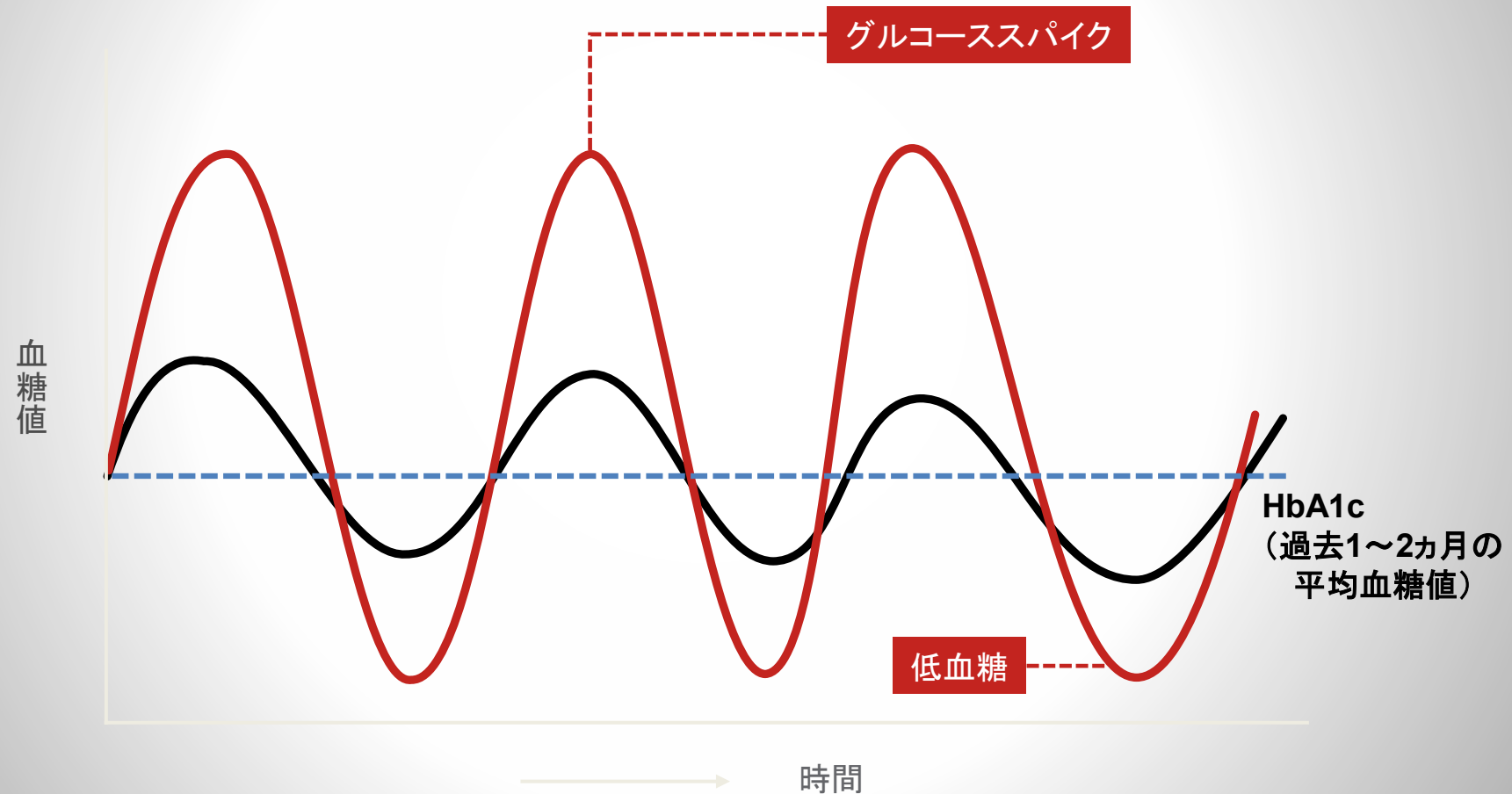
20年目網膜症有無別の2群での 20年間HbA1c値推移

20年目で網膜症 (+) の群では (-) 群に比べて、初期のHbA1c値が高かった。
(長期観察すると、HbA1c値が変動し均一でない例があることには注意)



HbA1cが同値を示しても、食後の血糖値が大幅に上昇する
グルコーススパイクと呼ばれる現象や低血糖が顕著な場合があります

HbA1cの目標を満足している患者さんでも、
グルコーススパイクが顕著な場合がある(イメージ図)



Severe hypoglycemia is a major predictor of incident diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes.

Tanaka S, et al. Diabetes Metab. 2017 Oct;43(5):424-429.

網膜症のない糖尿病患者1221例中
127例 (10.4%)が前年にnon-severe hypoglycemiaを経験
10例(0.8%)が severe hypoglycemiaの既往

8492例/年の8年間経過観察, 329例が網膜症に発症、
410例がすでに網膜症を有し、
severe hypoglycemiaの既往のthe adjusted HRs は
incident DR は4.35 (95% CI: 1.98-9.56; P<0.01)
progression of DRは2.29 (95% CI: 0.45-11.78; P=0.32)
となった

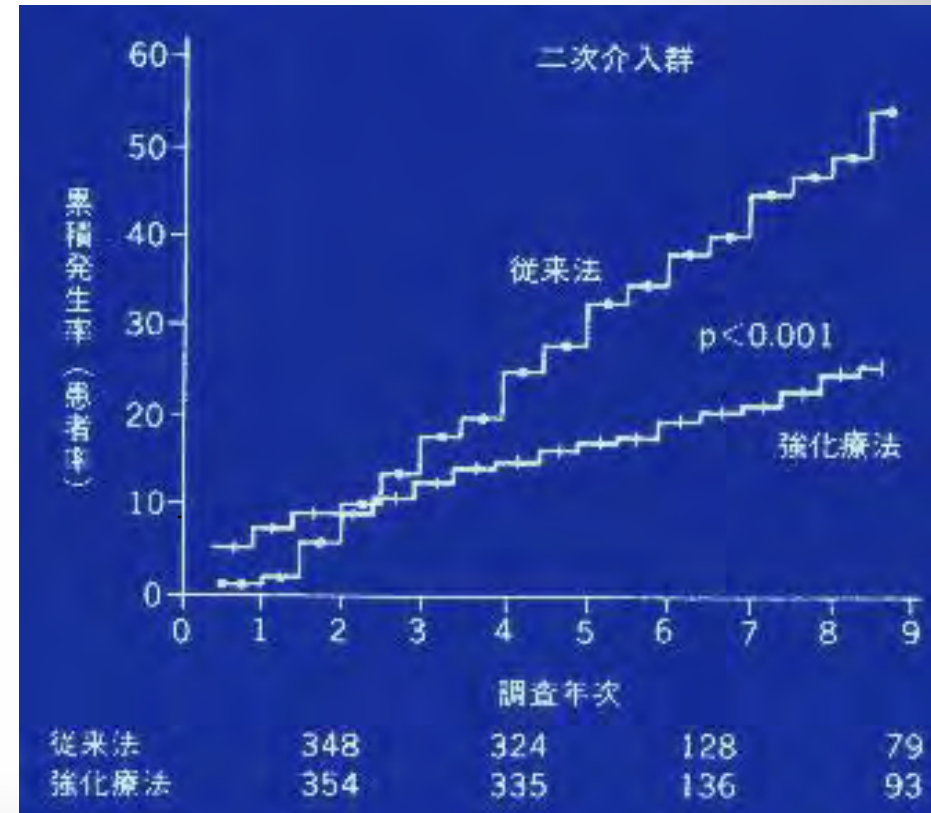
厳格な血糖管理によって、 かえって網膜症を悪化されることはないのか。

Early Worsening of Diabetic Retinopathy in the DCCT
Arch Ophthalmol 1998; 116: 874-886

	強化療法	従来法
6M-12M	13.1%	vs 7.6%
18M	51%	vs 55%

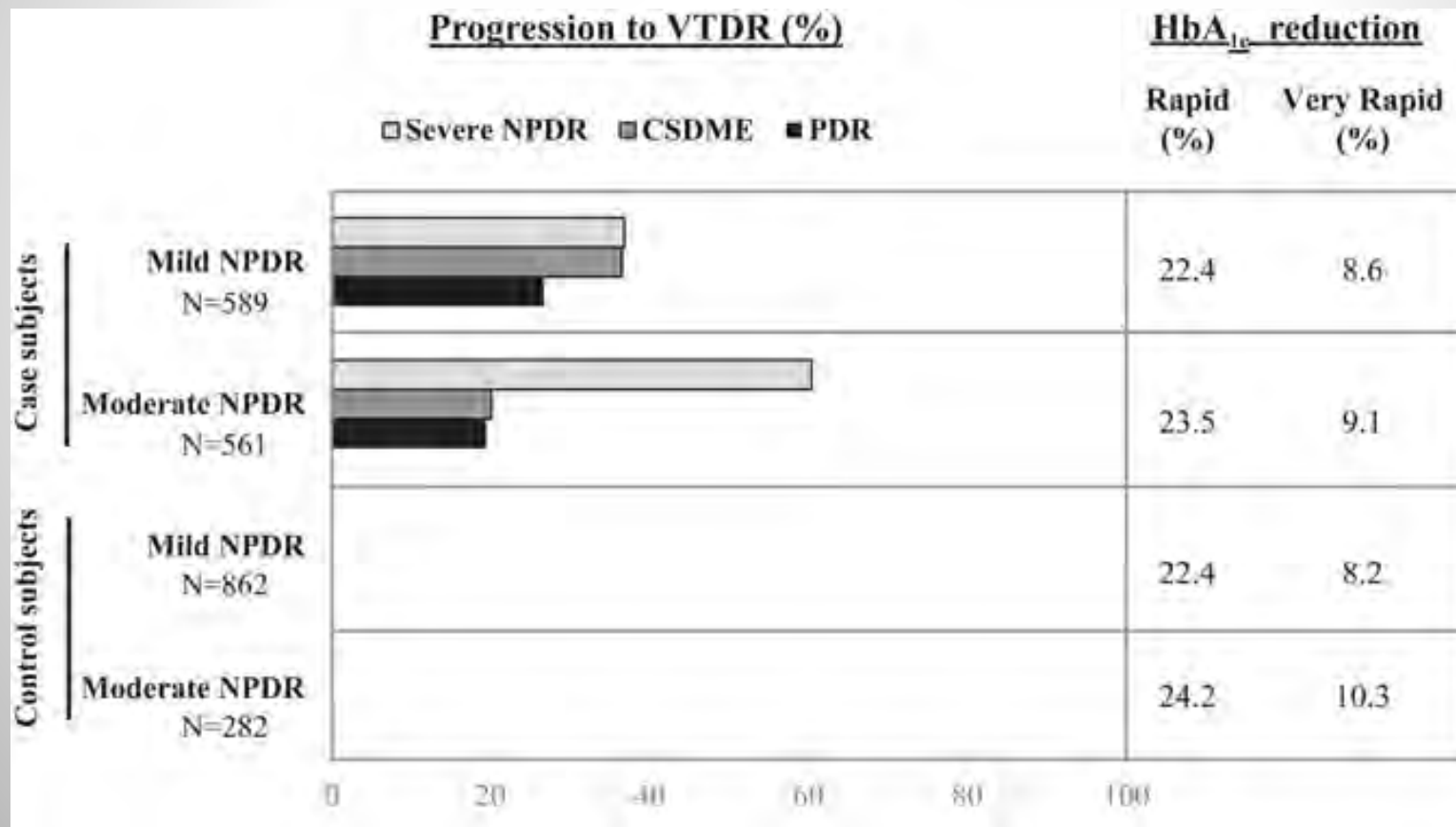
が改善

2eyes ハイリスク網膜症,
3eyes 黄斑浮腫に進展
ともに眼科的治療に奏功



Rapid reduction of HbA1c and early worsening of diabetic retinopathy: A real-world population-based study in subjects with type 2 diabetes.

Simo R et al. Diabetes Care 2023; 46: 1633-1639



Diabetic Retinopathy Disease Severity Scales

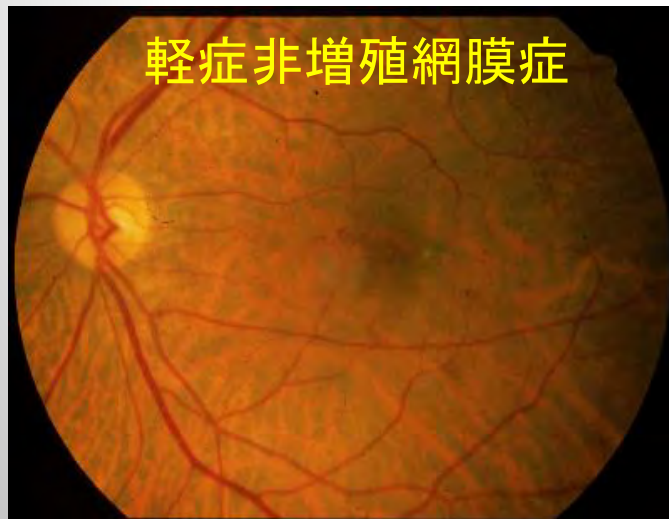
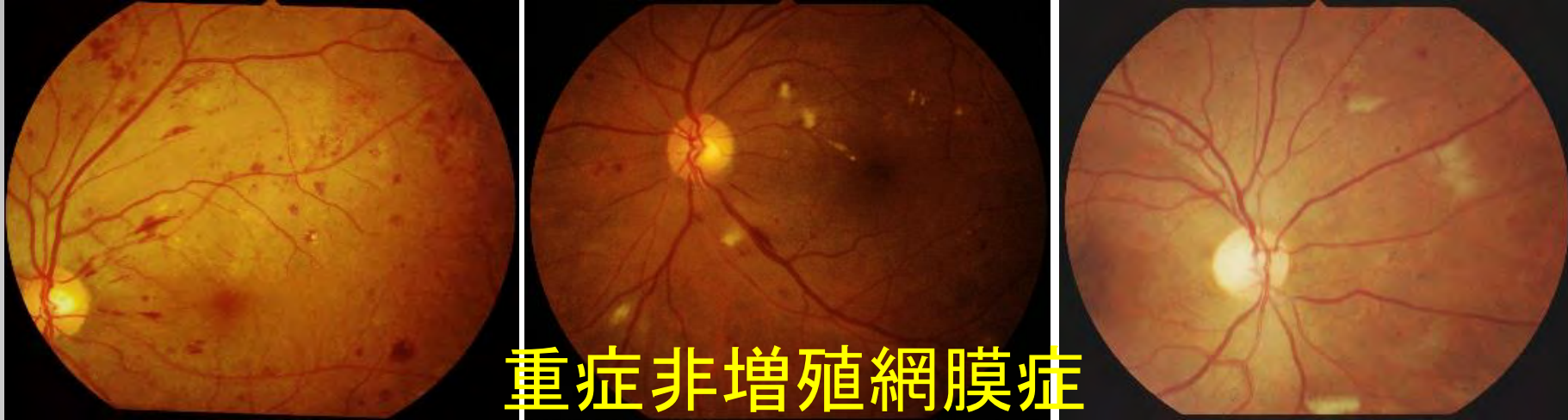
重症度分類	眼底所見	1年後のhigh risk PDRへ進展率
明らかな網膜症なし	異常所見なし	
軽症非増殖網膜症	毛細血管瘤のみ	
中等症非増殖網膜症	毛細血管瘤以上の病変が みられるが重症非増殖 網膜症より軽度	
重症非増殖網膜症	以下の所見のどれかを認め、 かつ増殖網膜症の所見を認めないもの 1)20個以上の網膜出血を4象限に認める。 2)明確な数珠状静脈拡張を2象限で認める。 3)明確なIRMAを認める。	4-2-1ルール
増殖網膜症	以下の所見のいずれかを認めるもの 1)新生血管 2)硝子体/網膜前出血	

糖尿病網膜症國際病期分類

出血 4象限

靜脈擴張 2象限

網膜內細小血管異常 1象限



毛細血管瘤



新生血管

糖尿病患者の眼科的治療における 糖尿病内科との連携

- 糖尿病患者の眼科定期受診による網膜症の早期発見は、眼科的治療の侵襲を少なく、視覚を保全のため重要
- 糖尿病内科において、網膜症の有無と進行状況は、血糖管理の重要な指標となる
- 進行した網膜症がみられた糖尿病患者において、内科的管理を連携して行うことが、その後の視覚の保全に大きく影響する
- 糖尿病黄斑浮腫の眼科的治療は、血糖、血圧、脂質異常の管理とともに、腎症や大血管障害の状況の把握が予後に影響を及ぼす
- 糖尿病患者の水晶体再建術や網膜症に対する硝子体手術等の眼科手術において、周手術期の内科との連携は、手術予後とともに医療安全においても重要

糖尿病患者の眼科的治療における 糖尿病内科との連携

- 糖尿病患者の眼科定期受診による網膜症の早期発見は、眼科的治療の侵襲を少なく、視覚を保全のため重要
- 糖尿病内科において、網膜症の有無と進行状況は、血糖管理の重要な指標となる
- 進行した網膜症がみられた糖尿病患者において、内科的管理を連携して行うことが、その後の視覚の保全に大きく影響する
- 糖尿病黄斑浮腫の眼科的治療は、血糖、血圧、脂質異常の管理とともに、腎症や大血管障害の状況の把握が予後に影響を及ぼす
- 糖尿病患者の水晶体再建術や網膜症に対する硝子体手術等の眼科手術において、周手術期の内科との連携は、手術予後とともに医療安全においても重要

日本糖尿病学会 糖尿病診療ガイドライン2019

ステートメント

定期的な眼科受診は糖尿病網膜症の発症・進展を阻止するうえで有用である。

糖尿病の診断が確定あるいは糖尿病が疑われる時点で眼科を受診し、糖尿病網膜症の有無と病期を評価することが重要である。

1年に少なくとも一度はで眼科で眼底検査を継続的に受ける。

A Position Statement by the American Diabetes Association

- Screening Recommendations
 - 1型糖尿病 発症5年以内に眼科医による検査
 - 2型糖尿病 診断時に眼科医による検査
 - 網膜症がみられない場合 2年毎検査
進展度合により頻度を多くする
- 妊娠

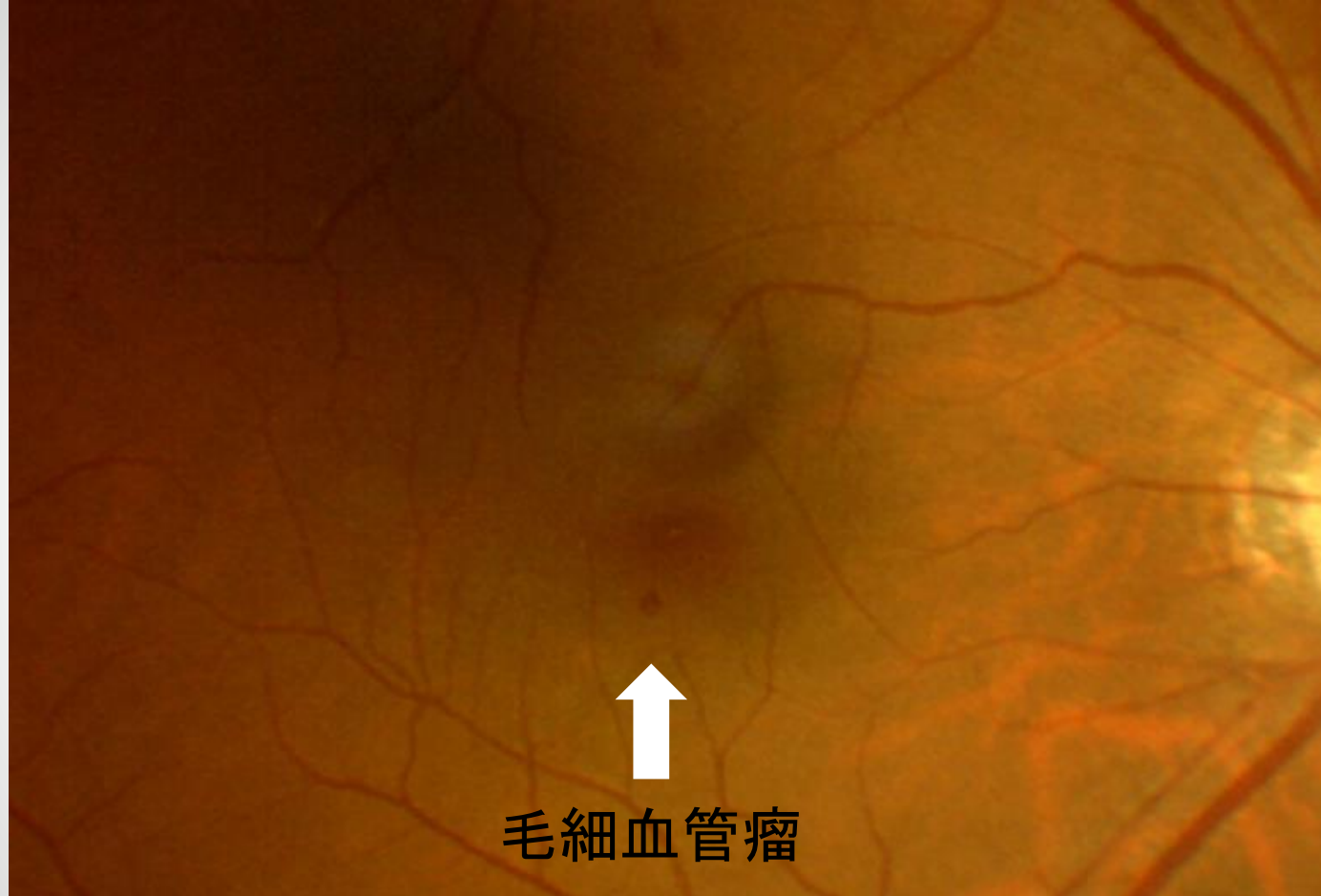
糖尿病眼手帳

「糖尿病眼手帳」のお知らせと普及のご協力をお願い
糖尿病網膜症の早期発見には、眼科医・内科医との連携が必要であり、
適切な治療には患者さんの診療放置・中断をいかに防ぐことが大切です。
日本糖尿病眼学会では、この二つの目的を達成するために「糖尿病眼手帳」を
2002年に作成・発行いたしました。



糖尿病患者の眼科的治療における 糖尿病内科との連携

- 糖尿病患者の眼科定期受診による網膜症の早期発見は、眼科的治療の侵襲を少なく、視覚を保全のため重要
- 糖尿病内科において、網膜症の有無と進行状況は、血糖管理の重要な指標となる
- 進行した網膜症がみられた糖尿病患者において、内科的管理を連携して行うことが、その後の視覚の保全に大きく影響する
- 糖尿病黄斑浮腫の眼科的治療は、血糖、血圧、脂質異常の管理とともに、腎症や大血管障害の状況の把握が予後に影響を及ぼす
- 糖尿病患者の水晶体再建術や網膜症に対する硝子体手術等の眼科手術において、周手術期の内科との連携は、手術予後とともに医療安全においても重要



糖尿病患者の心血管イベント 網膜症がリスクファクター

網膜症の存在は、2型糖尿病患者と1型糖尿病患者の両方ですべての原因による死亡と心血管イベントのリスクの増加と関連していた。

Kramer CK et al Diabetes Care 2011; 34: 1238-44.

網膜症がない場合と比較して、心血管イベントのHR(95%CI)は、軽度の網膜症の1.49(1.12-1.97)から重度の網膜症の2.35(1.47-3.76)に上昇した。(ACCORD Eye Study)

Gerstein HC et al Diabetes Care 2013; 36: 1266-71.

糖尿病黄斑浮腫または増殖糖尿病網膜症の患者は、心血管疾患を発症する可能性が高い

Xie J et al JAMA Ophthalmol. 2017; 135: 586-593.

糖尿病患者の眼科的治療における 糖尿病内科との連携

- 糖尿病患者の眼科定期受診による網膜症の早期発見は、眼科的治療の侵襲を少なく、視覚を保全のため重要
- 糖尿病内科において、網膜症の有無と進行状況は、血糖管理の重要な指標となる
- 進行した網膜症がみられた糖尿病患者において、内科的管理を連携して行うことが、その後の視覚の保全に大きく影響する
- 糖尿病黄斑浮腫の眼科的治療は、血糖、血圧、脂質異常の管理とともに、腎症や大血管障害の状況の把握が予後に影響を及ぼす
- 糖尿病患者の水晶体再建術や網膜症に対する硝子体手術等の眼科手術において、周手術期の内科との連携は、手術予後とともに医療安全においても重要

血管新生緑内障で初診した糖尿病患者

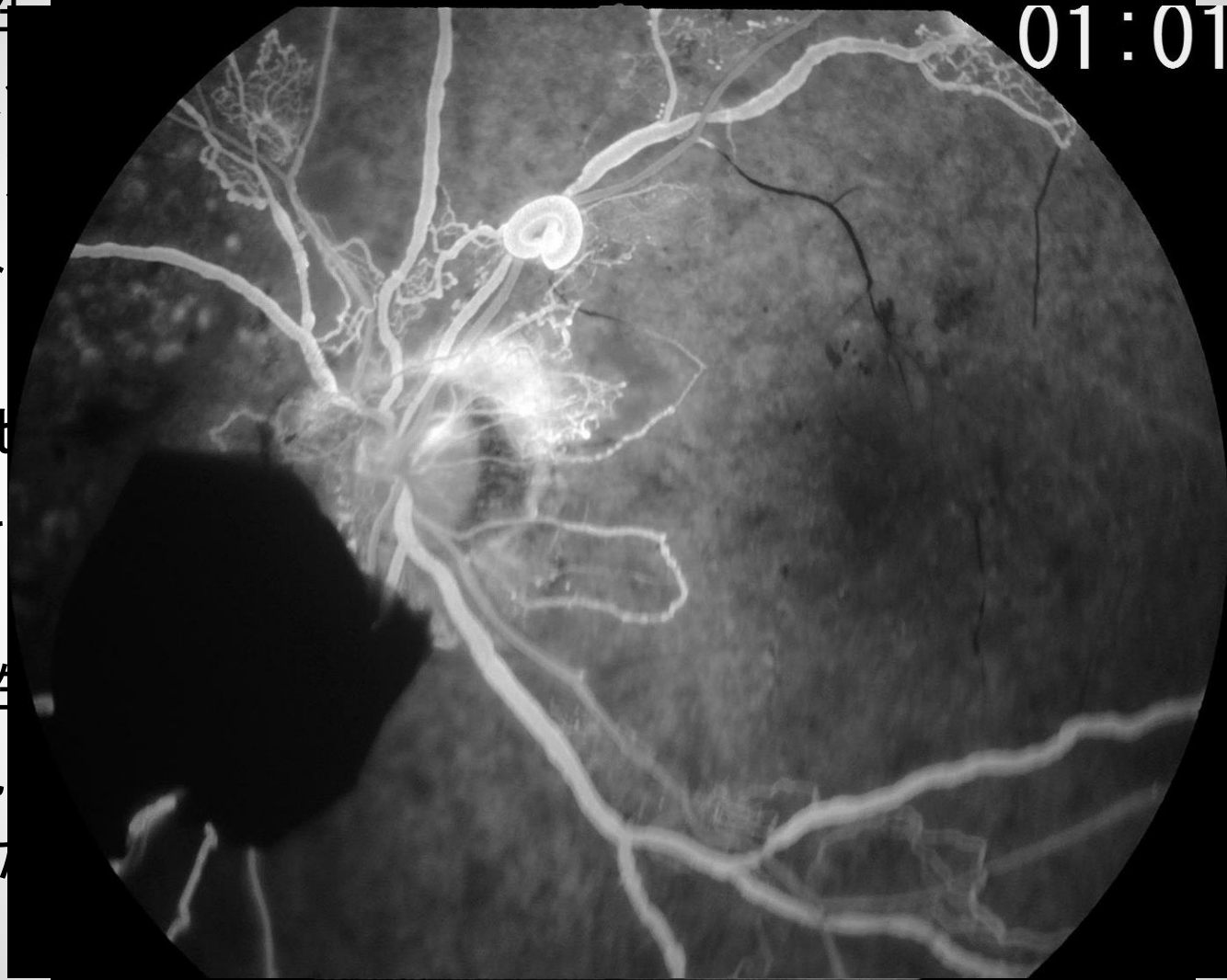
- 52歳女性

右眼に灰
両眼に虹
出血がみ

ネフローゼ
即日内科

- 37歳男性

右眼霧視
がみられた
内服中)。



本

ため、

シス

ラミド

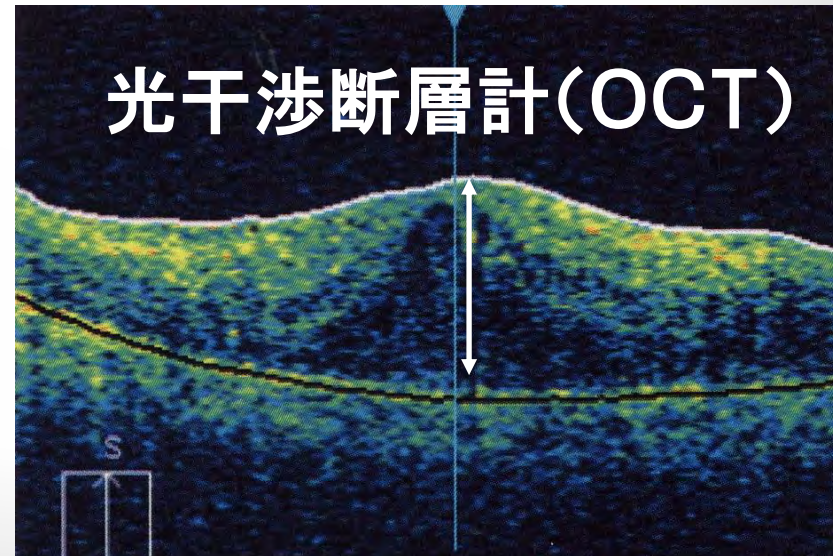
↓
2015年発見の2型糖尿病、CKD G5。即日内科入院・加療。

糖尿病患者の眼科的治療における 糖尿病内科との連携

- 糖尿病患者の眼科定期受診による網膜症の早期発見は、眼科的治療の侵襲を少なく、視覚を保全のため重要
- 糖尿病内科において、網膜症の有無と進行状況は、血糖管理の重要な指標となる
- 進行した網膜症がみられた糖尿病患者において、内科的管理を連携して行うことが、その後の視覚の保全に大きく影響する
- 糖尿病黄斑浮腫の眼科的治療は、血糖、血圧、脂質異常の管理とともに、腎症や大血管障害の状況の把握が予後に影響を及ぼす
- 糖尿病患者の水晶体再建術や網膜症に対する硝子体手術等の眼科手術において、周手術期の内科との連携は、手術予後とともに医療安全においても重要

糖尿病黄斑浮腫とは

- 糖尿病黄斑浮腫国際重症度分類では、後極部に明らかな網膜肥厚または硬性白斑がみられるもの
AAO 2002
- 臨床研究においては、光干渉断層計(OCT)で中心窩に網膜肥厚(300 μ m以上)がみられるもの



どうして黄斑浮腫が問題視されるのか？

- 糖尿病網膜症の失明には至らないが
中等度の視力障害の大きな原因
- 汎網膜光凝固の合併症として8～25%に
発生または増悪
- 標準的な治療法が確立されていない



最近では抗VEGF療法の普及

糖尿病黄斑浮腫の眼科的治療

局所性黄斑浮腫

光凝固(局所光凝固)

びまん性黄斑浮腫

光凝固(格子状光凝固)

硝子体手術

薬物療法

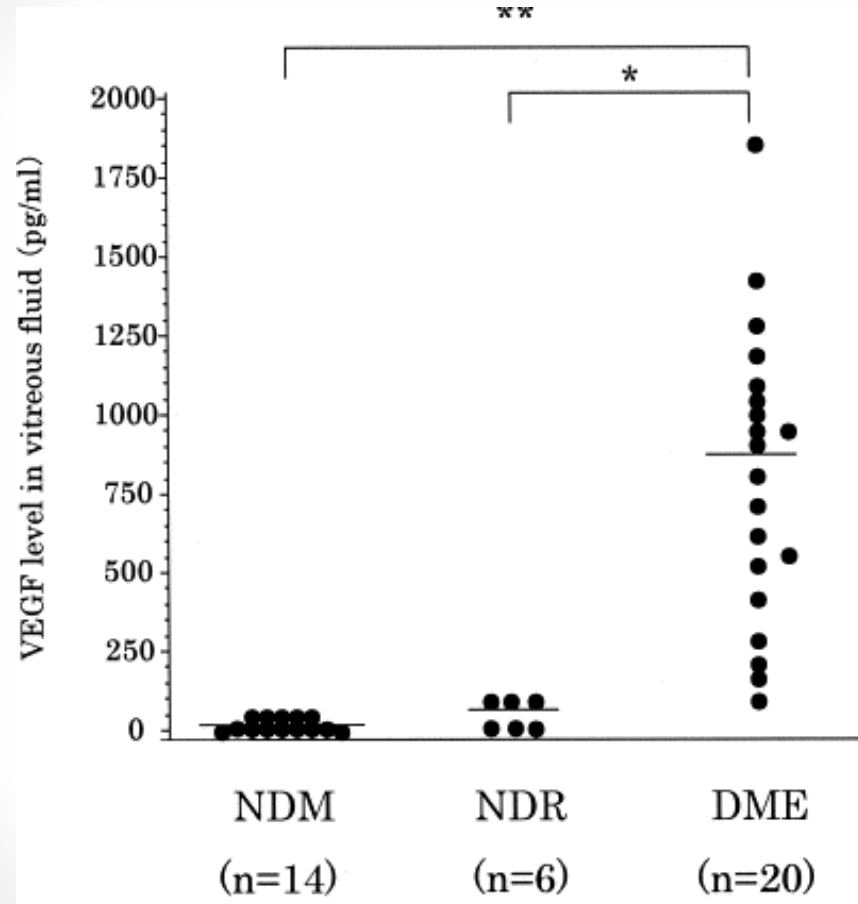
ステロイド局所投与

抗VEGF療法

(VEGF: 血管内皮増殖因子 Vascular Endothelial Growth Factor)

糖尿病黄斑浮腫患者の眼内液のVEGF濃度

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)



Spearman rank correlation coefficients

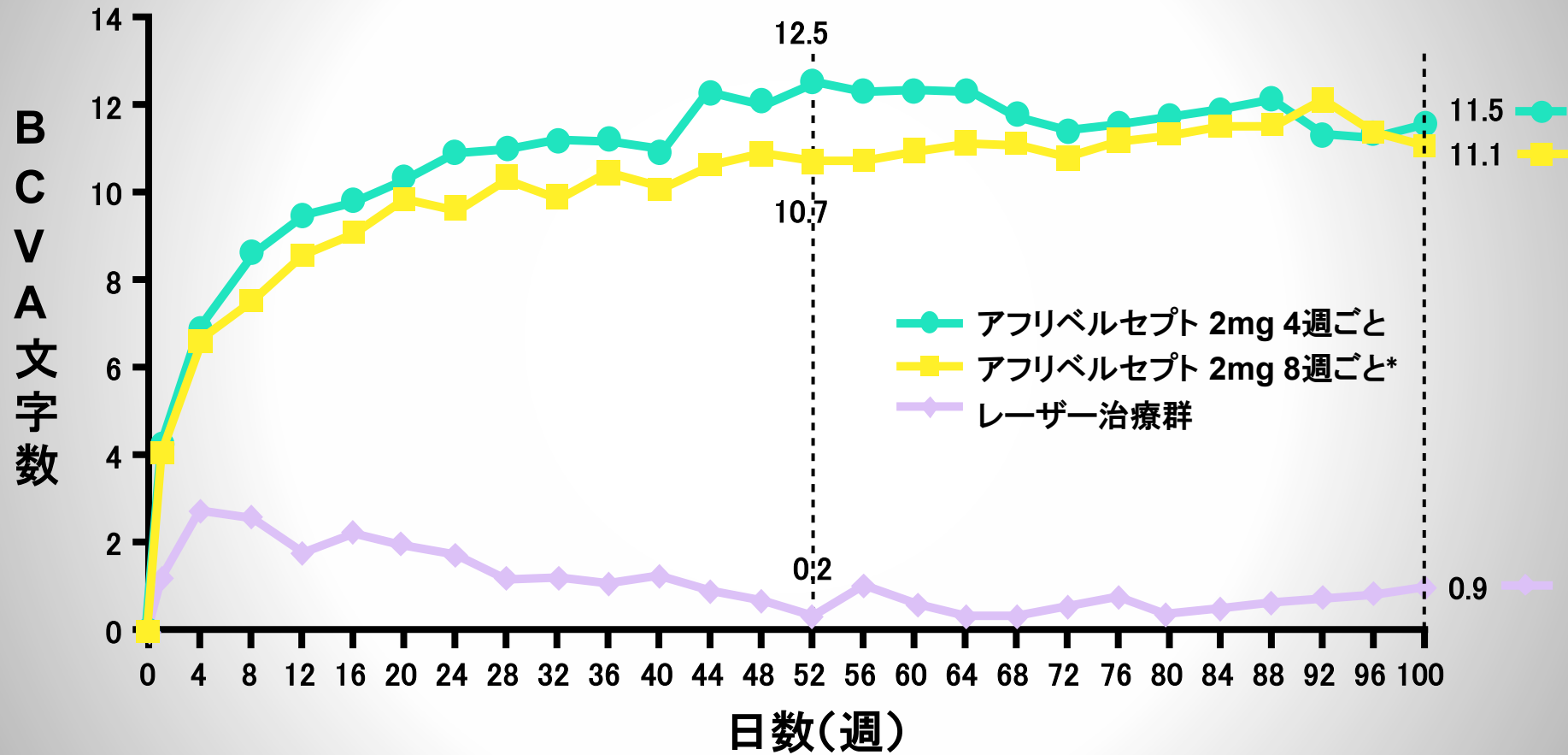
★ P<0.001

★★ P<0.001

NDM:非糖尿病、NDR:糖尿病網膜症なし、DME:糖尿病黄斑浮腫、PDR:増殖糖尿病網膜症、BRVO:網膜中心静脈分枝閉塞症、CRVO:網膜中心静脈閉塞症、RD:網膜剥離

VISTA 試験

BCVA 文字数変化量 (100週)



#Compared to baseline; FAS; LOCF;

*4週ごとに連続5回投与後

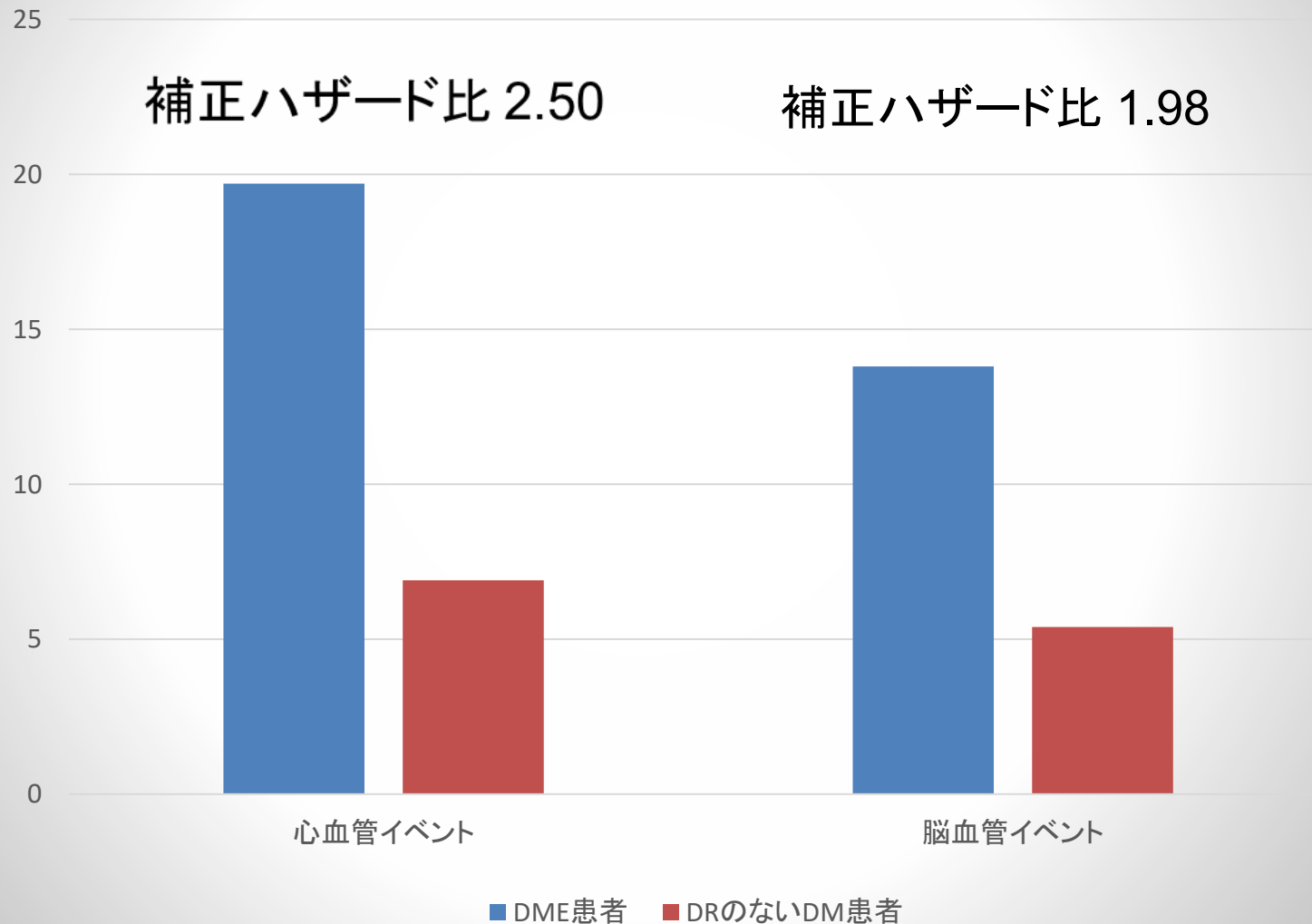
糖尿病黄斑浮腫治療(DME)

- DME患者において全身状態をどう考えればよいか
 - DME患者の全身状態
 - 眼科治療時に全身の何を考慮すべきか
- 全身状態を踏まえた眼の状態について
 - DMEの病態と特徴について
 - DMEの病態が複雑である理由について

糖尿病黄斑浮腫治療(DME)

- DME患者において全身状態をどう考えればよいか
DME患者の全身状態
眼科治療時に全身の何を考慮すべきか
- 全身状態を踏まえた眼の状態について
DMEの病態と特徴について
DMEの病態が複雑である理由について

DME患者およびDRのないDM患者における 心血管および脳血管イベントの発生率



糖尿病黄斑浮腫治療(DME)

- DME患者において眼科医として全身状態をどう考えればよいか

DME患者の全身状態

眼科治療時に全身の何を考慮すべきか

- 全身状態を踏まえた眼の状態について
DMEの病態と特徴について
DMEの病態が複雑である理由について

血管内皮増殖因子(VEGF)

- 血管新生、リンパ管新生、血管透過性亢進に重要な役割を果たす
- 生理的な血管形成の重要な制御因子
- 病理学的に血管形成に関与

Ferrara N et al Nat Med 2003;9(6):669-67

障害により

- 一酸化窒素(NO)およびプロスタサイクリン(PGI₂)
産生抑制
Horowitz IR 1997, Hood JD et al 1998
- エリスロポイエチン過剰産生によるヘマトクリットの
増加と血液粘性の上昇
Spivak JL 2006, Tam BY et al 2006
- 内皮細胞によるNO低下などによる血管抵抗増加
から血圧上昇
Ann Oncol 2009;20:967-70

抗VEGF薬硝子体内注射後の全身合併症

心血管 24/1561, 脳血管 17/1561, 血管死 19/1061

Yanagida et al Retina 2014 34:629–635

血栓塞栓性イベント(ATE)の危険性

1858/57919

3.2

Schlenker et al, Am J Ophthalmol 2015 170:206–13

2年間の抗VEGF薬毎月投与した場合は、全身の有害
事象のリスクが上昇する

Avery RL, et al JAMA Ophthalmol 2016 34:21–9

Fc領域の血小板活性化

Nomura Y, et al IOVS 2015 56(13):8075–82

Risk of systemic adverse events associated with intravitreal after anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice.

Maloney MH et al Ophthalmology 2019;126:1007-1015

アメリカ保険データベースを使用

23348名の糖尿病黄斑浮腫の治療を受けた患者のうち抗VEGF療法は9212名に行われ、13365名が光凝固、764名がステロイドが投与されていた。

抗VEGF療法を受けていた患者は、光凝固を受けた患者と比べて、脳血管障害、出血性病変、心筋梗塞の発症について差がなかった。

Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease.

Kameda Y et al, J Diabetes Investig 2018 doi; 10.1111/jdi.12771

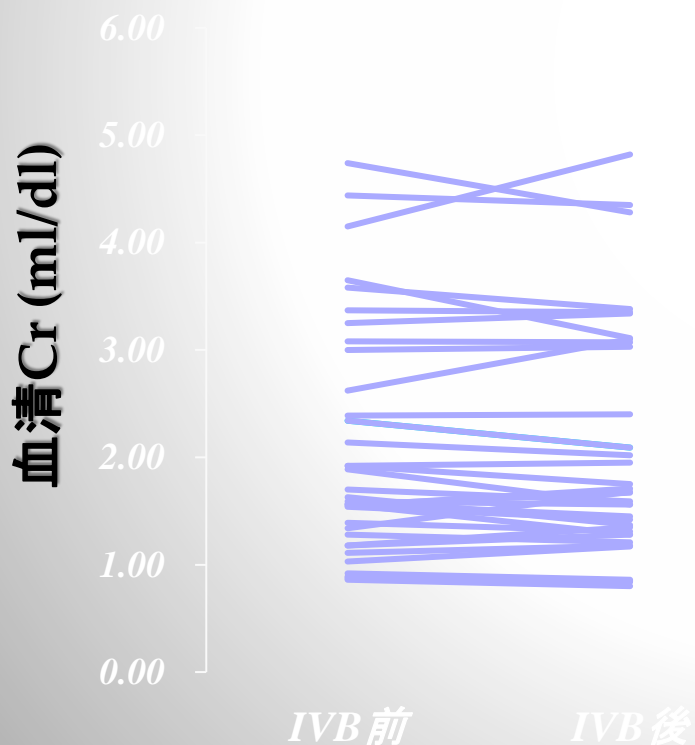
IVB前平均血清Cr 2.11 ± 1.09

IVB後平均血清Cr 2.07 ± 1.09

IVB前平均eGFR 33.0 ± 14.5

IVB後平均eGFR 33.7 ± 14.8

$p=0.40, n=35$



$p=0.33, n=35$

eGFR (ml/min/1.73 m²)



注)IVBは日本ではDMEの適応未承認

Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease.

Kameda Y et al, J Diabetes Investig 2018 doi; 10.1111/jdi.12771

抗VEGF薬	投与数	患者数	eGFR投与前	eGFR投与後	P-value
Overall	160	69	32.1 ± 14.9	32.3 ± 15.6	0.594
Aflibercept	32	13	27.4 ± 14.2	27.1 ± 15.2	0.593
Bevacizumab	90	36	32.0 ± 13.6	32.4 ± 14.2	0.410
Ranibizumab	38	20	36.5 ± 17.4	36.5 ± 18.1	0.952

paired t-test

黄斑疾患に対する硝子体内注射 ガイドライン

日本網膜硝子体学会硝子体注射ガイドライン作成委員会
日眼会誌 2016 120:87-90.

VEGF阻害薬に関しては、硝子体内に注射した薬剤が一部全身血流に移行して、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性脳卒中など発現する可能性がある。

添付文書では、「脳卒中（脳梗塞、脳出血等）、または一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者」に対しては、慎重投与と記載

糖尿病患者の眼科的治療における 糖尿病内科との連携

- 糖尿病患者の眼科定期受診による網膜症の早期発見は、眼科的治療の侵襲を少なく、視覚を保全のため重要
- 糖尿病内科において、網膜症の有無と進行状況は、血糖管理の重要な指標となる
- 進行した網膜症がみられた糖尿病患者において、内科的管理を連携して行うことが、その後の視覚の保全に大きく影響する
- 糖尿病黄斑浮腫の眼科的治療は、血糖、血圧、脂質異常の管理とともに、腎症や大血管障害の状況の把握が予後に影響を及ぼす
- 糖尿病患者の水晶体再建術や網膜症に対する硝子体手術等の眼科手術において、周手術期の内科との連携は、手術予後とともに医療安全においても重要

硝子体手術患者の 全身的合併症

(2013年3月～当科で増殖糖尿病網膜症・糖尿病黄斑浮腫(除:黄斑円孔・黄斑上膜のみ)に対する硝子体手術を施行した 連続17症例)

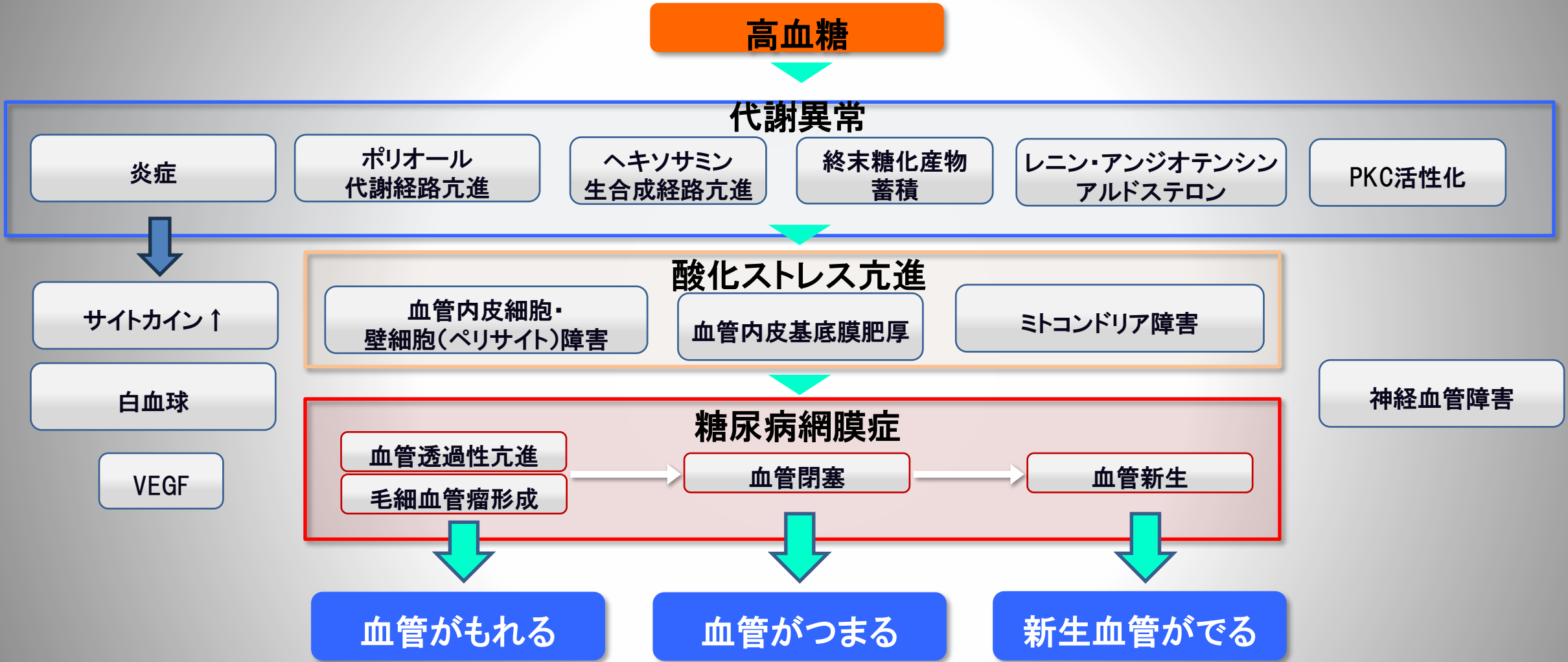
症例	年齢	性	手術適応	T1/T2	心疾患	脳血管障害	大血管障害	抗血栓薬	CKD	HT	脂質異常	神経症
#1	62	M	PDR	T2DM	PCI後	なし	+	+	+	+	+	+
#2	54	F	PDR	T2DM	PAT+心筋症	脳梗塞(脳幹)	+	+	+	+	+	+
#3	42	M	PDR	T1DM	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	+
#4	43	F	PDR	T2DM	無症候性心筋虚血	なし	+	なし	+	+	+	+
#5	43	M	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	なし	+	+	+
#6	71	F	DME	T2DM	なし	なし	なし	なし	なし	なし	+	+
#7	62	F	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	+	+	+
#8	47	M	DME	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	+	+	+
#9	51	F	PDR	T1DM	CABG後	脳梗塞(45歳)	+	+	+	なし	+	+
#10	65	F	DME	T2DM	なし	頸動脈プラーク	+	+	なし	+	+	+
#11	70	M	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	なし	+	なし	+
#12	63	M	PDR	T2DM	狭心症	なし	+(ASO)	+	+	+	+	+
#13	50	M	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	+	+	+
#14	57	F	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	+	+	+
#15	62	M	PDR	T2DM	心筋症(+心膜下虚血)疑	なし	+	+	+	+	+	+
#16	62	M	PDR	T2DM	T波異常・前壁虚血疑い	なし	+	なし	なし	+	+	+
#17	48	M	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	なし	+	+
平均	56	M/F			41%	18%	47%	35%	65%	76%	88%	100%

硝子体手術患者の 全身的合併症

心疾患41% 脳血管障害18% (大血管障害47%) 抗血栓薬35%
 CKD65% 高血圧76% 脂質異常症88% 神経症100%

症例	年齢	性	手術適応	T1/T2	心疾患	脳血管障害	大血管障害	抗血栓薬	CKD	HT	脂質異常	神経症
#1	62	M	PDR	T2DM	PCI後	なし	+	+	+	+	+	+
#2	54	F	PDR	T2DM	PAT+心筋症	脳梗塞(脳幹)	+	+	+	+	+	+
#3	42	M	PDR	T1DM	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	+
#4	43	F	PDR	T2DM	無症候性心筋虚血	なし	+	なし	+	+	+	+
#5	43	M	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	なし	+	+	+
#6	71	F	DME	T2DM	なし	なし	なし	なし	なし	なし	+	+
#7	62	F	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	+	+	+
#8	47	M	DME	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	+	+	+
#9	51	F	PDR	T1DM	CABG後	脳梗塞(45歳)	+	+	+	なし	+	+
#10	65	F	DME	T2DM	なし	頸動脈プラーク	+	+	なし	+	+	+
#11	70	M	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	なし	+	なし	+
#12	63	M	PDR	T2DM	狭心症	なし	+(ASO)	+	+	+	+	+
#13	50	M	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	+	+	+
#14	57	F	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	+	+	+
#15	62	M	PDR	T2DM	心筋症(+心膜下虚血)疑	なし	+	+	+	+	+	+
#16	62	M	PDR	T2DM	T波異常・前壁虚血疑い	なし	+	なし	なし	+	+	+
#17	48	M	PDR	T2DM	なし	なし	なし	なし	+	なし	+	+
平均	56	M/F			41%	18%	47%	35%	65%	76%	88%	100%

糖尿病網膜症の発症機序

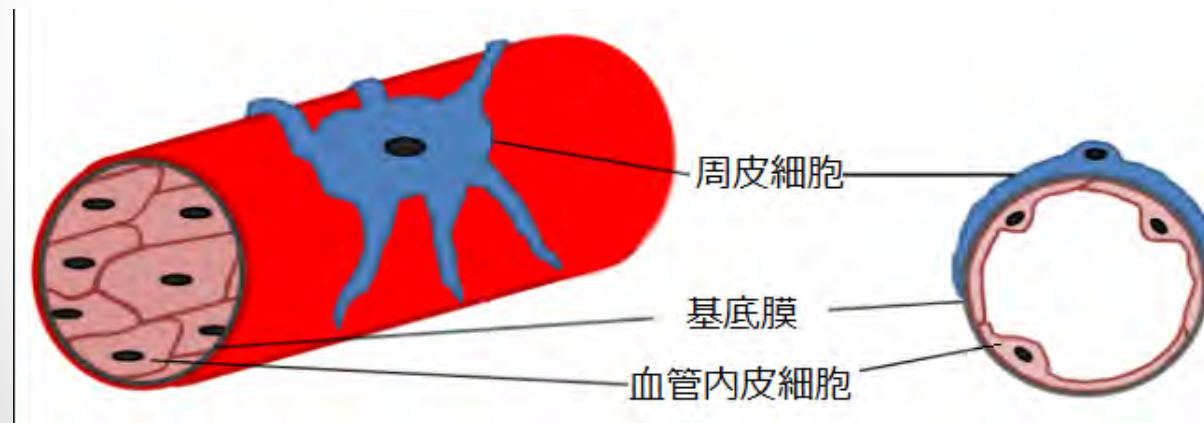
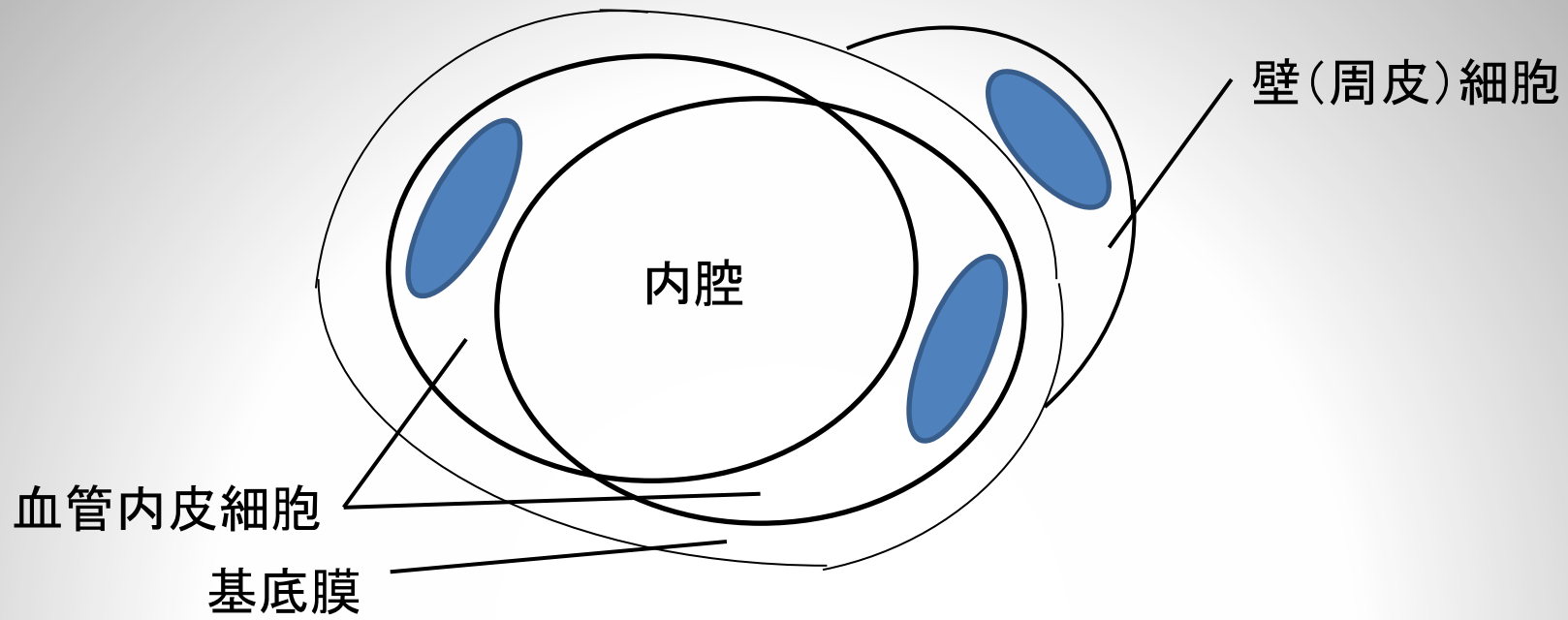


終末糖化産物: AGEs(advanced glycation endproducts)
PKC:protein kinase C,

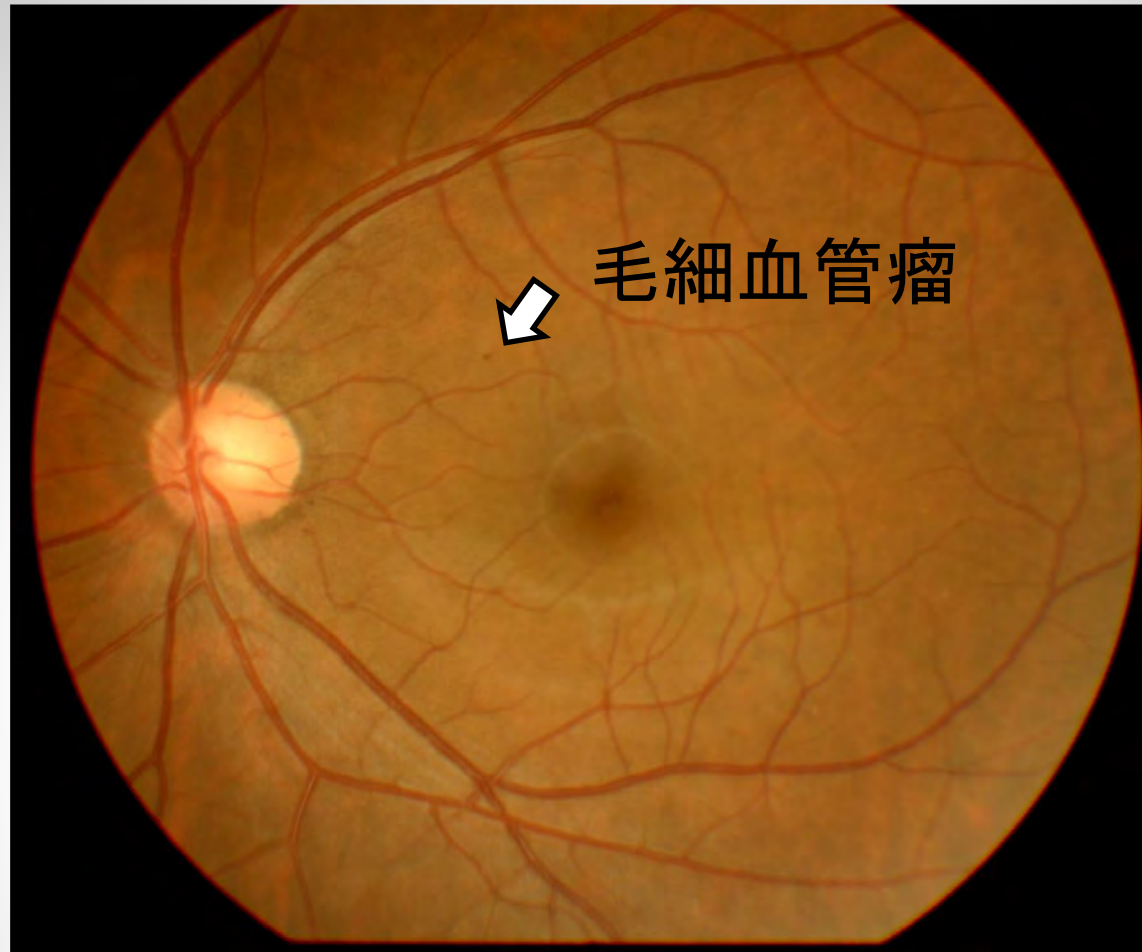
血管内皮成長因子: VEGF(vascular endothelial growth factor)
IL-6:interleukin-6

正常の網膜血管

- 網膜毛細血管は、網膜の表層(神経線維層、神経節細胞層)から深層(内網状層、外網状層)まで4層に藤棚状の血管網を形成
- 毛細血管は、一層の血管内皮細胞とその外側の基底膜、不連続に存在する周皮細胞とその基底膜から成る
- 周皮細胞は、正常では内皮細胞とほぼ同数(1:1)存在
- 周皮細胞と内皮細胞とは、ところどころで細胞突起によって接合し、細胞同士のcross talkの場
- 内皮細胞は、無窓毛細血管、細胞質内の小胞が少ない、発達した密着結合tight junctionをもつ、血管周囲をグリア細胞の細胞突起が囲む
- 血液網膜関門(blood-retinal barrier、BRB)を形成



糖尿病網膜症の初期は、網膜血管壁細胞（周皮細胞）の変性壊死や内皮細胞基底膜の肥厚といった細小血管壁障害がみられる。



- 毛細血管瘤は、灌流網膜と**非灌流網膜**の境界で一般的に観察される。
- **VEGF** の硝子体内投与は、毛細血管瘤の形成を誘導し、実験モデルで人間の DR をシミュレートできる。
- **虚血性網膜症**では **VEGF** 免疫反応性が増加する。
- **VEGF** を介した**周皮細胞アポトーシス**、および**管腔内白血球隔離**および**ロイコトリエン**を介した**毛細血管内皮損傷**を生ずる。

Differentiating microaneurysm pathophysiology in diabetic retinopathy through objective analysis of capillary nonperfusion, inflammation, and pericytes.

An D et al. Diabetes 2022; 71: 733-746

高解像度共焦点走査型レーザー顕微鏡を使用した636個の毛細血管瘤の三次元解析を通じて、

網膜症における毛細血管瘤のサイズと漏出に対する毛細血管の非灌流、炎症、周皮細胞の損失の影響を層別化

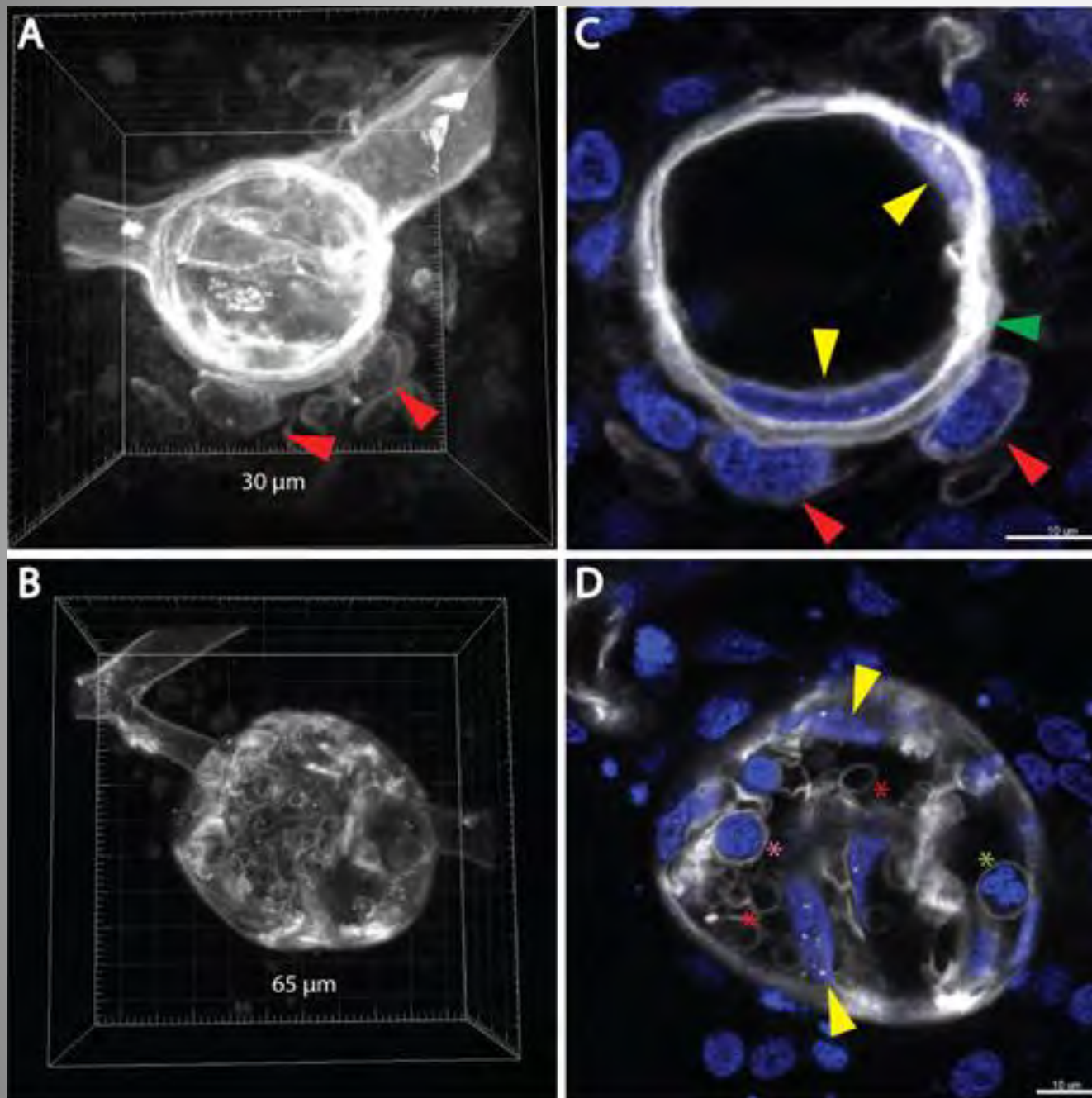
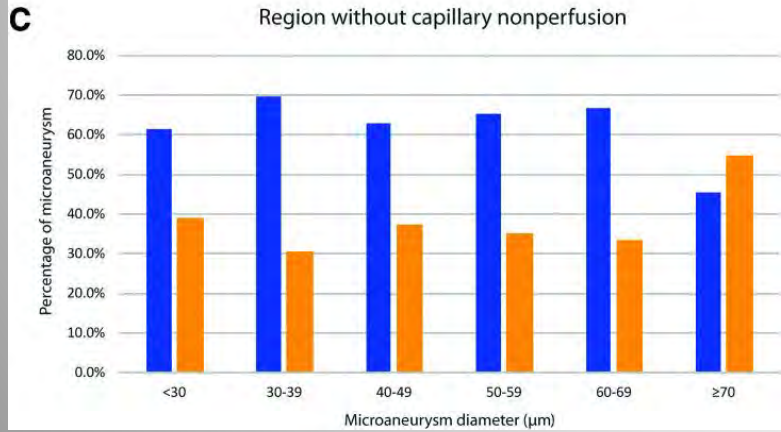
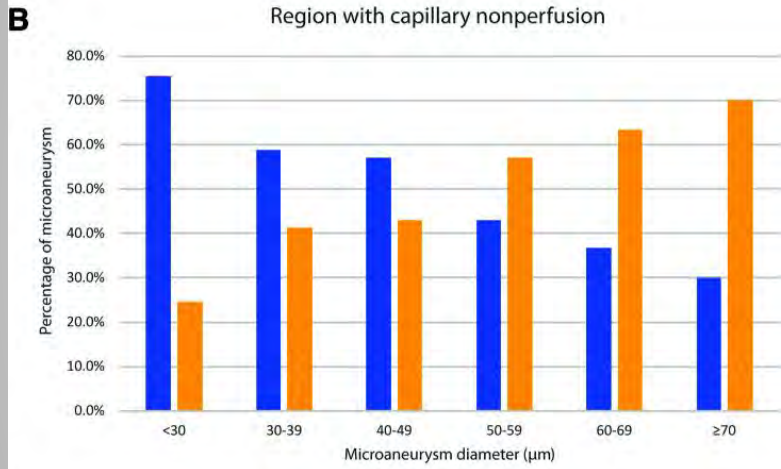
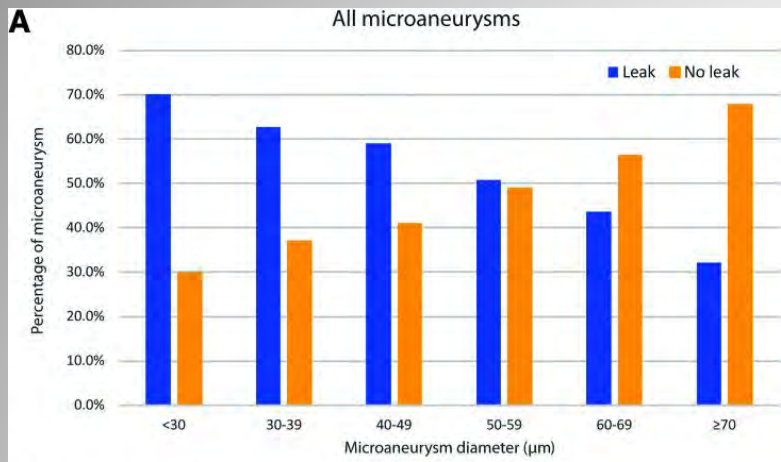
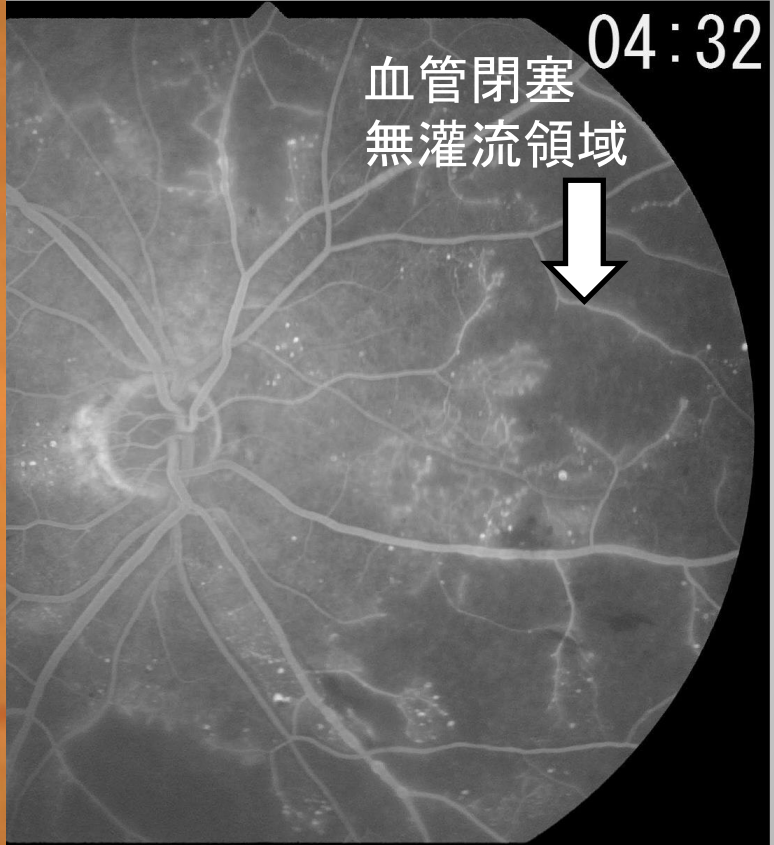
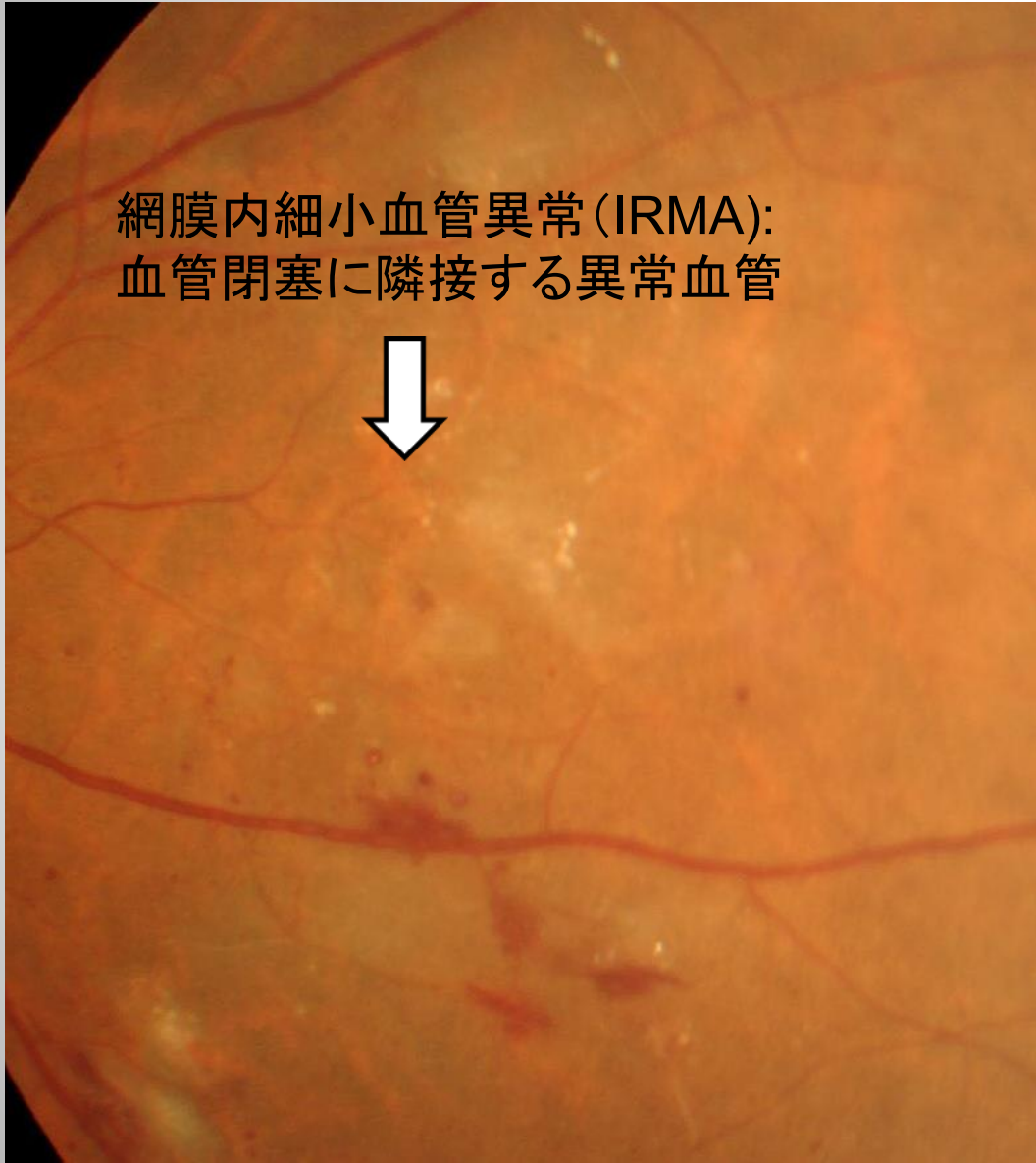
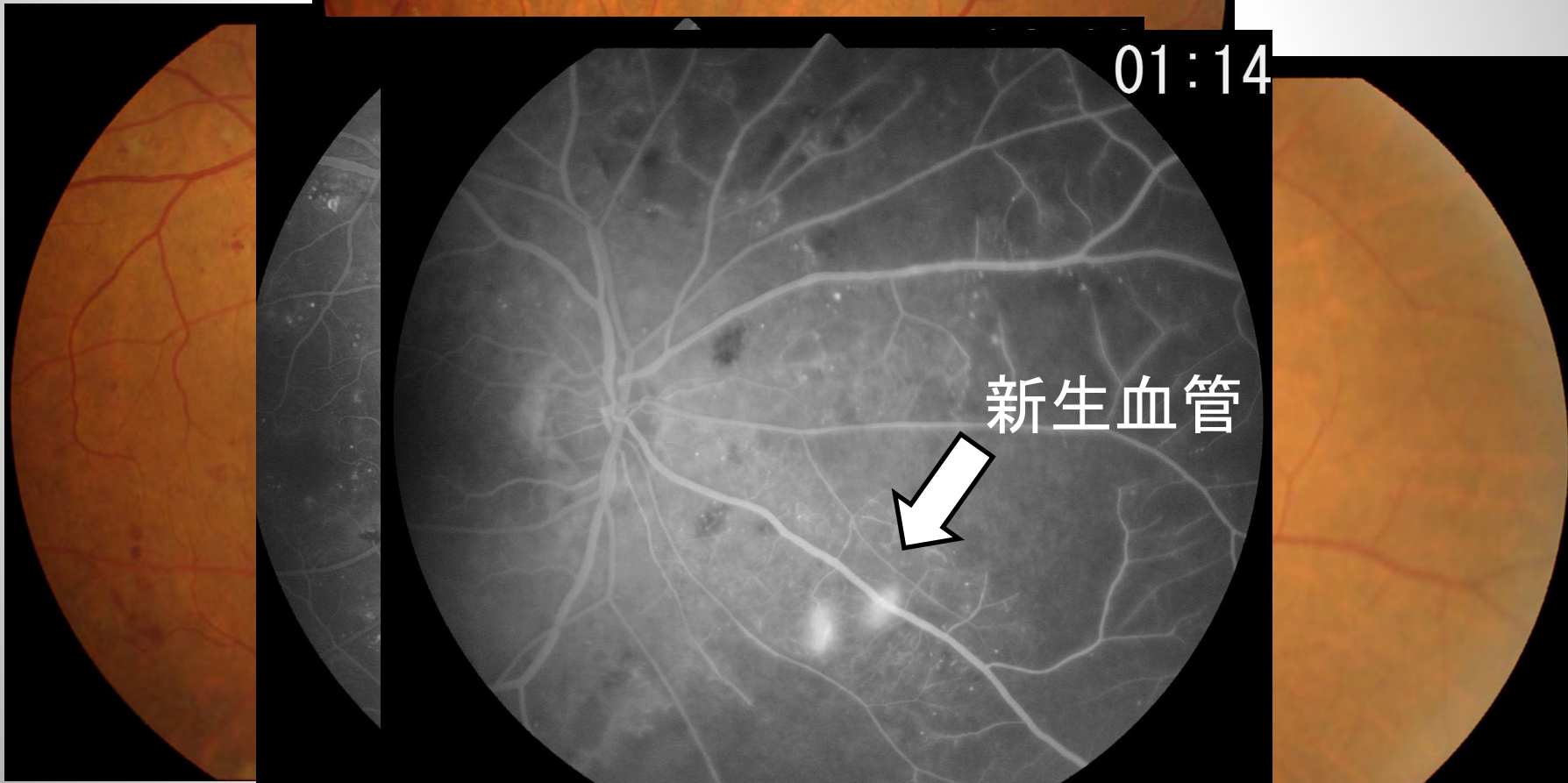
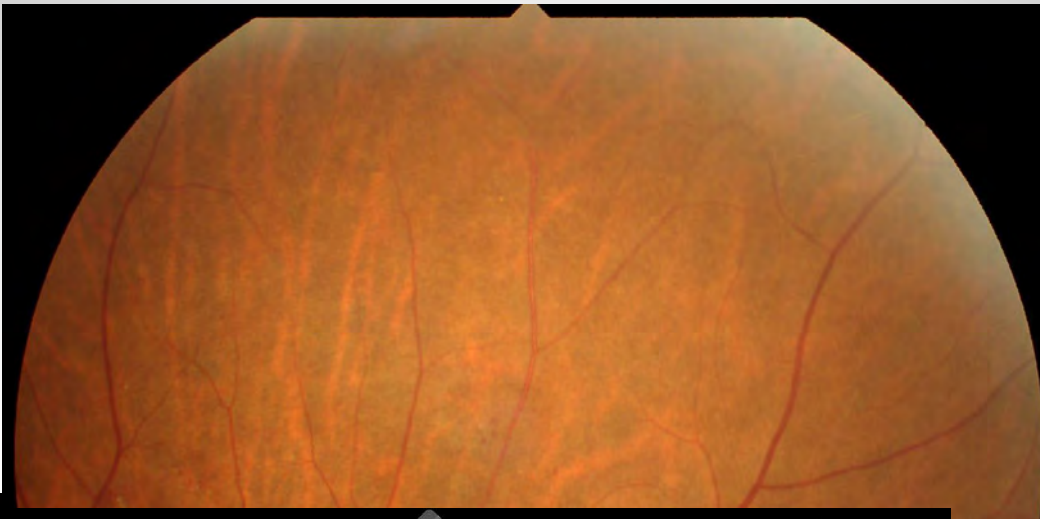


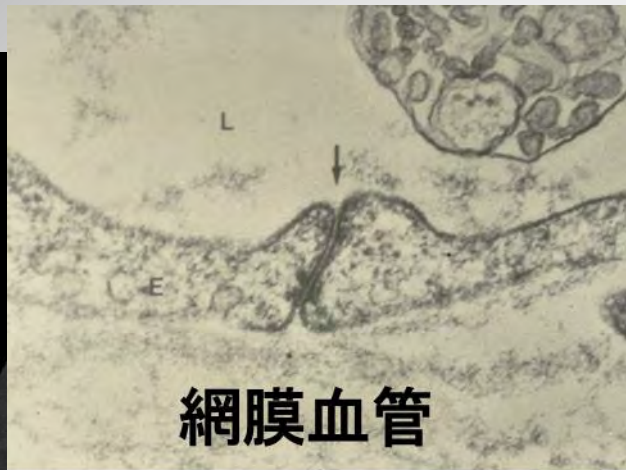
図4 毛細血管瘤(MA)の細胞組成。
 2つの異なるMAの**3D投影**(A,B)
 と、同じMA**2D断面画像**(C,D)。
 上段は、MA壁の外側に位置する
周皮細胞(赤い矢印)を有する
30 μ mのMAを示す。同じMAでは、
 細長い核を持つ10つの内皮細胞
 が壁の内側に見られる。MAを取り
 巻く**漏れ**も見られる(マゼンタア
 スタリスク)。
 下段のMAの直径は**65 μ m**で、内
 腔内に細胞の大きな凝集体が含
 まれている。これらの細胞の多く
 は核を含まず、**赤血球**(赤いアスタ
 リスク)を表す。このMAの内腔内
 には、大きくて丸い核(ピンクのア
 スタリスク)を有する**リンパ球様細
 胞**および**多形核を有する好中球
 様細胞**(緑色のアスタリスク)が存
 在する。核を有する内皮細胞(黄
 色の矢印)も見られる。



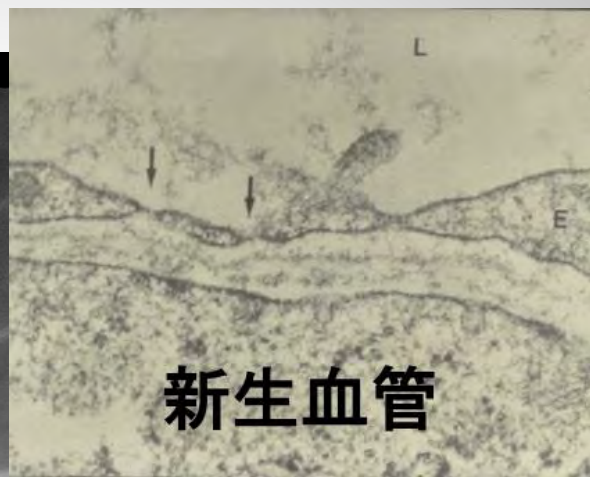
網膜還流（CNP）(-)の毛細血管瘤(MA)は、CNP(+)
のものよりも有意に小さかった。
CNP(+)
のMAとは異なり、CNP(-)のMAのサイズは、
漏出の予測因子ではなかった。
CNP(+)
のMAとは異なり、CNP(-)の領域では、
周皮細胞の喪失または炎症細胞の存在を伴う MA
のサイズの段階的または有意な増加は見られない。
したがって、CNP(-)の領域では、MAのライフサイ
クルの根底にある主要な病原性因子は、
虚血またはVEGF駆動経路ではなく、
局所グリアまたは静水圧因子の機能に関連してい
る可能性がある。





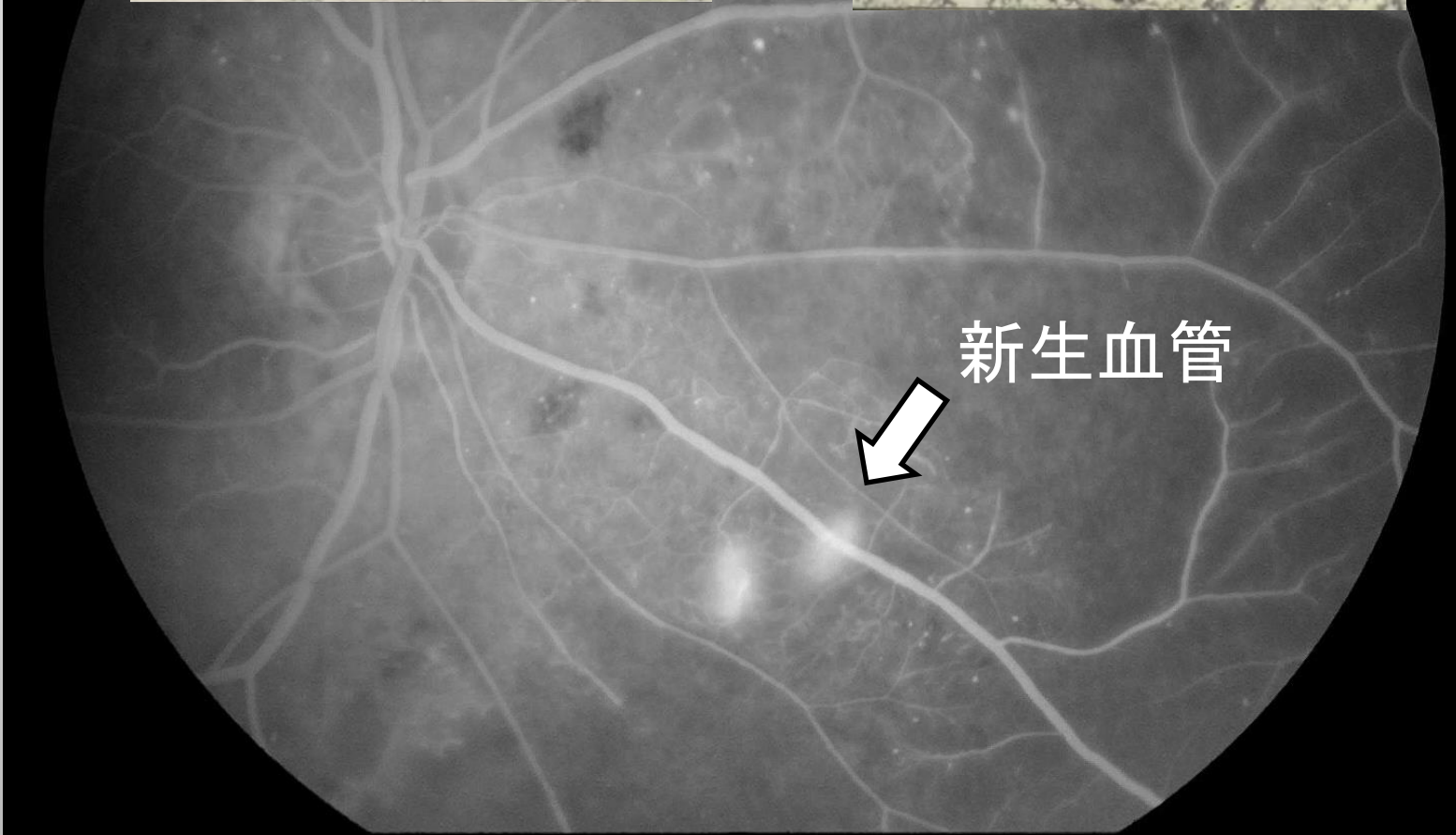


網膜血管



新生血管

4



新生血管

牽引性網膜剥離



血管新生緑内障



高眼圧による眼痛、頭痛、視野狭窄

新生血管

Retinal non-perfusion in diabetic retinopathy.

Wykoff CC et al. Eye 2022

- 糖尿病網膜症における網膜非灌流の程度
- 糖尿病網膜症における網膜非灌流の位置
- 網膜非灌流と糖尿病黄斑浮腫およびバイオマーカーとの関連
- 網膜非灌流に対する薬物療法の影響
- 網膜非灌流領域の再灌流

重要な病理学的特徴。眼底無所見でも存在、重症度悪化に連れ悪化、抗VEGF療法により発生を遅らせるが、蓄積し続ける、再灌流は通常観察されない。

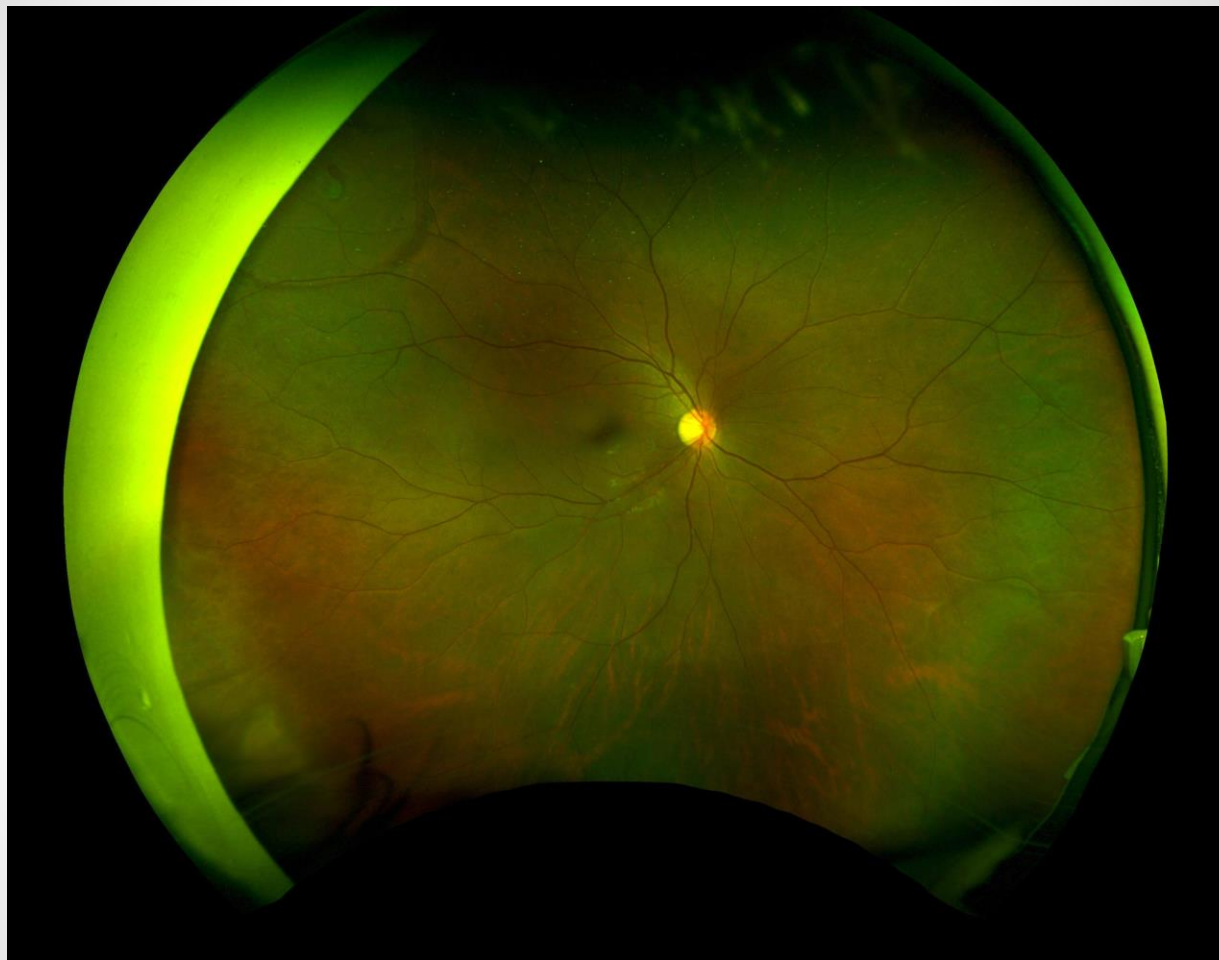
Diabetic retinopathy with extensively large area of capillary non-perfusion.

Haug Z et al. BMC Ophthalmol 2022

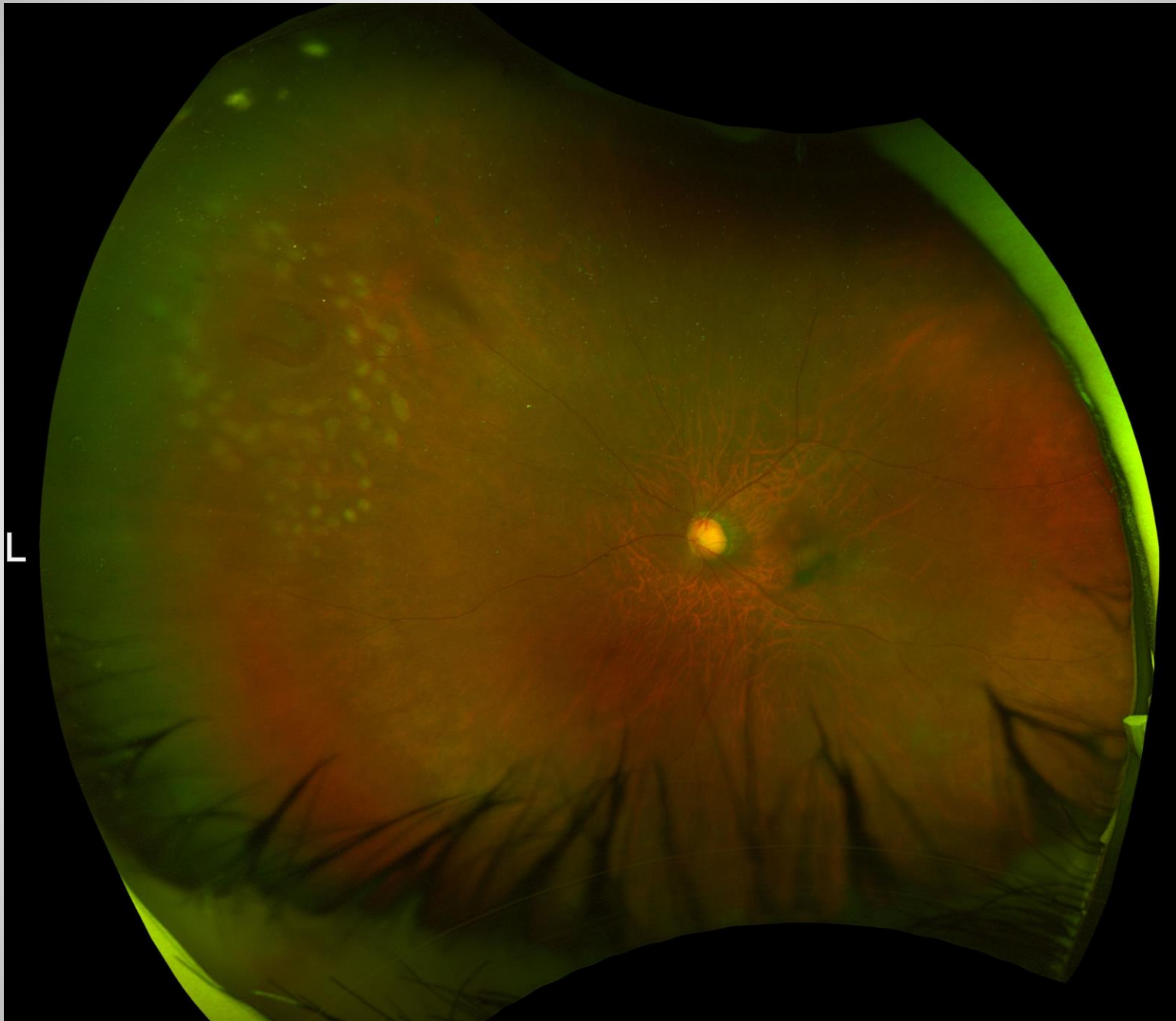
- 2017年から2019年まで糖尿病網膜症(DR)と診断された患者
- 眼底フルオレセイン血管造影で**広範な毛細血管非灌流(LACNP)**
- 画像網膜全体の70%を超える毛細血管非灌流24例43眼
- **適切な糖尿病・血圧管理、広範なPRPを施行。**
- 20眼が重度の血管新生合併症を生じ、
- 15眼が硝子体手術または緑内障手術を受ける。
- LACNPの存在は、進行したDRの特徴であり、
- 多くの場合、視力低下を招くが**積極的な治療により鎮静化する。**

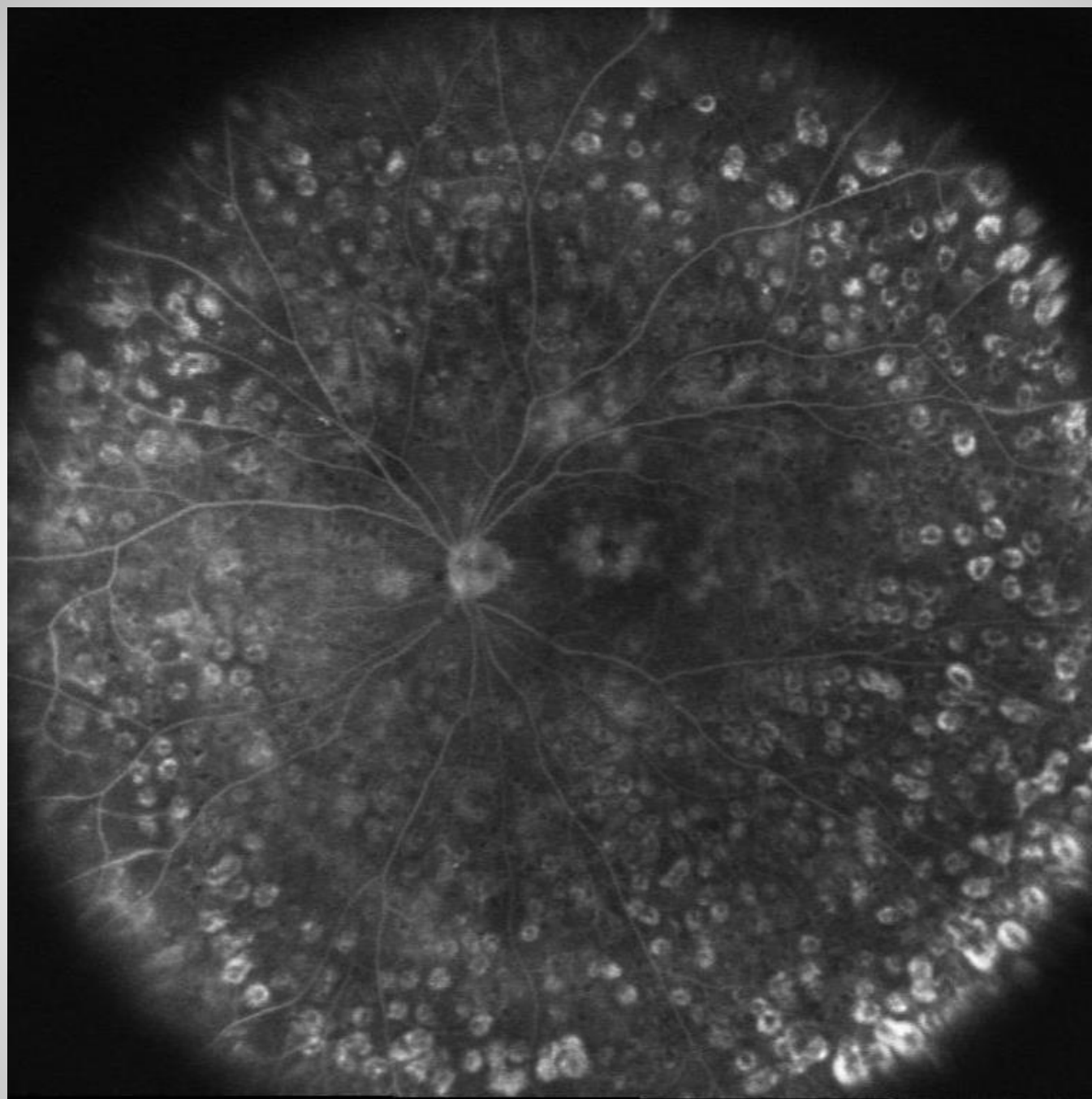
糖尿病網膜症の検査

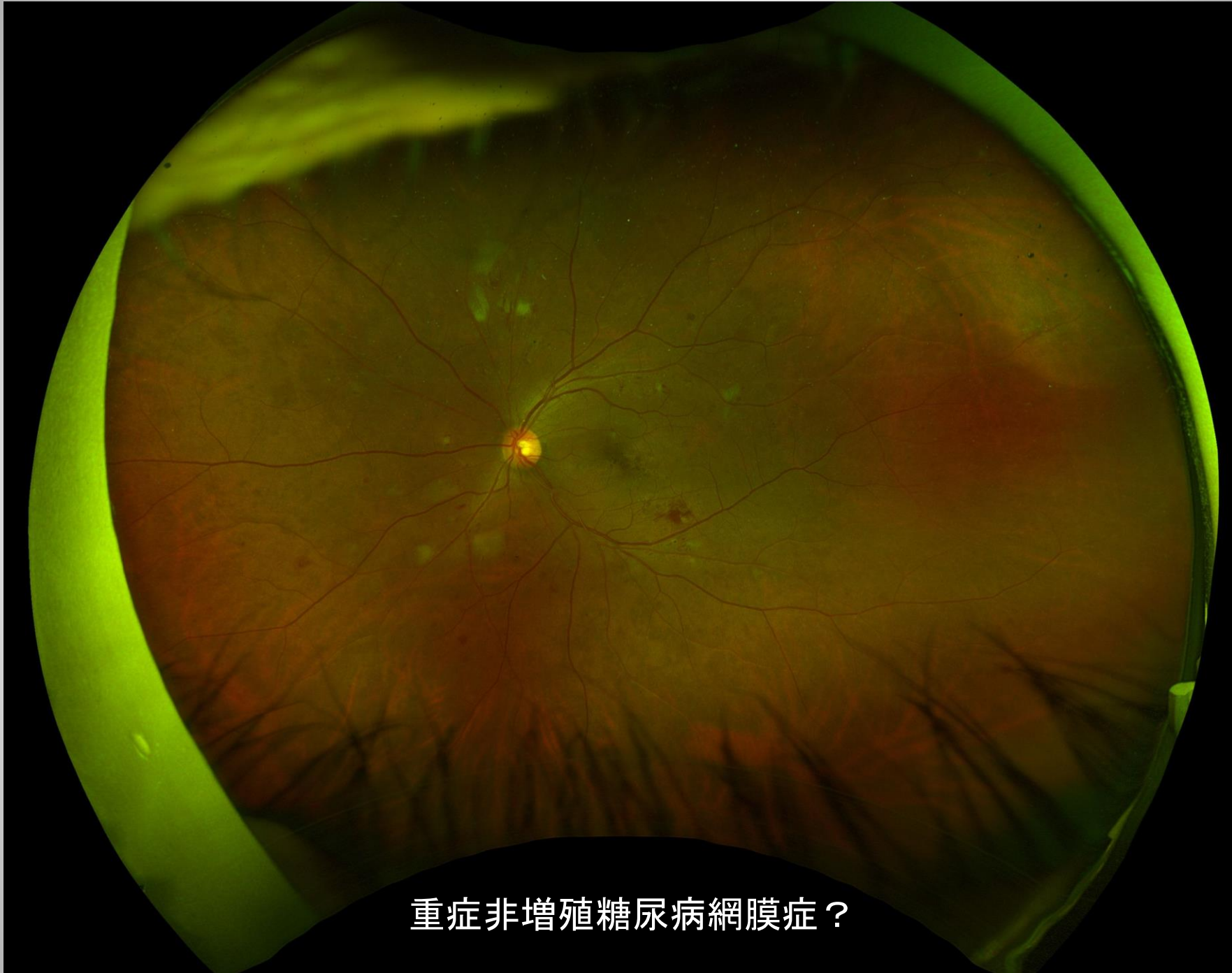
超広角走査レーザー検眼鏡



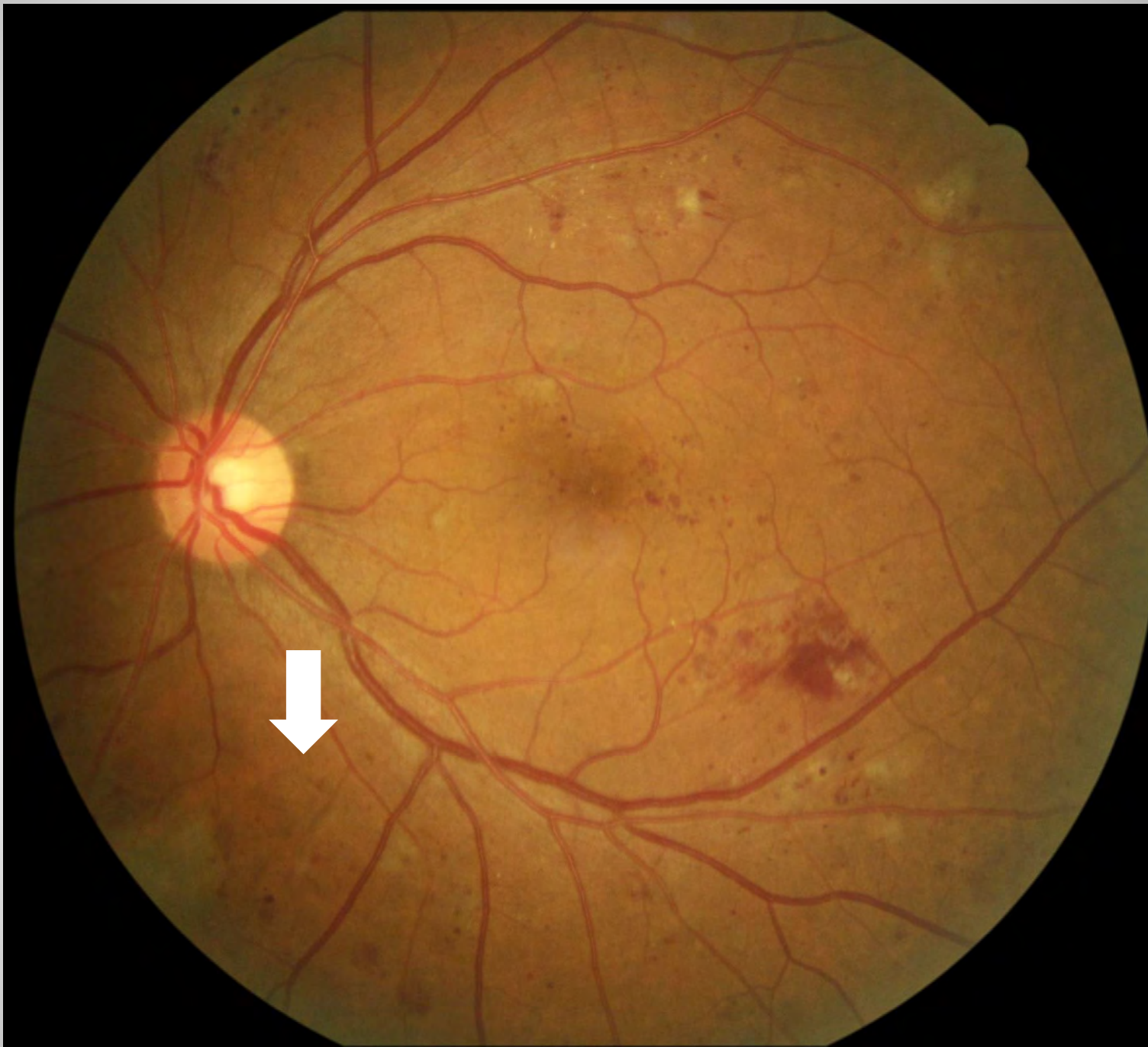
往復揺動を用い高速スキャン可能なミラーで入射角を変えながら
レーザー光を照射し広い画角の眼底画像を取得
画角200度、眼底のおよそ80%の領域を無散瞳で1回で撮影可能







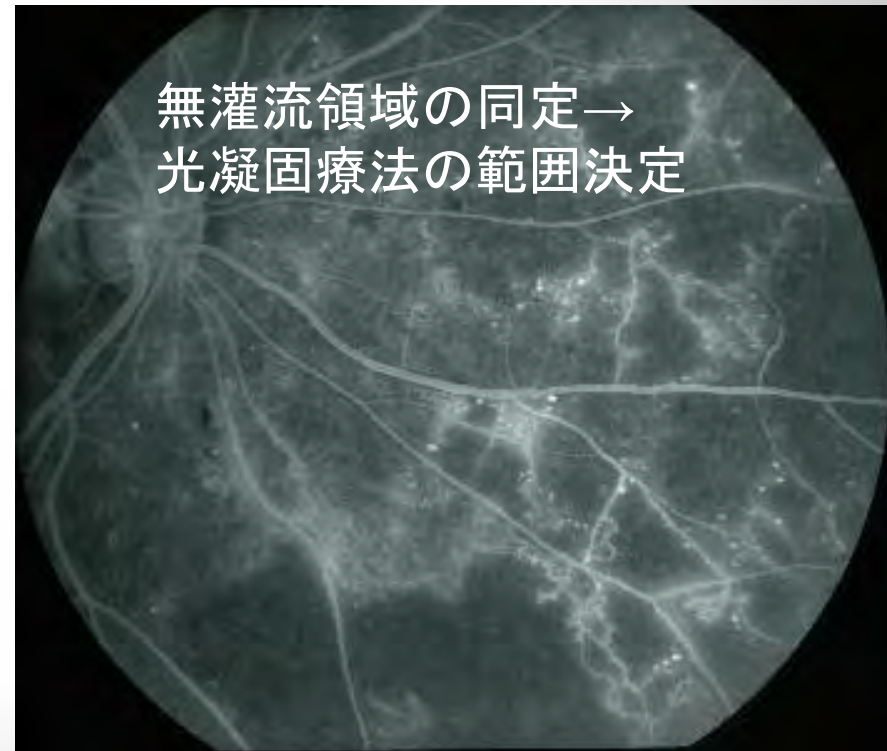
重症非增殖糖尿病網膜症？





蛍光眼底造影検査

フルオレセイン(蛍光色素)静注
希にアナフィラキシーショック
悪心嘔吐、尿が黄色くなる

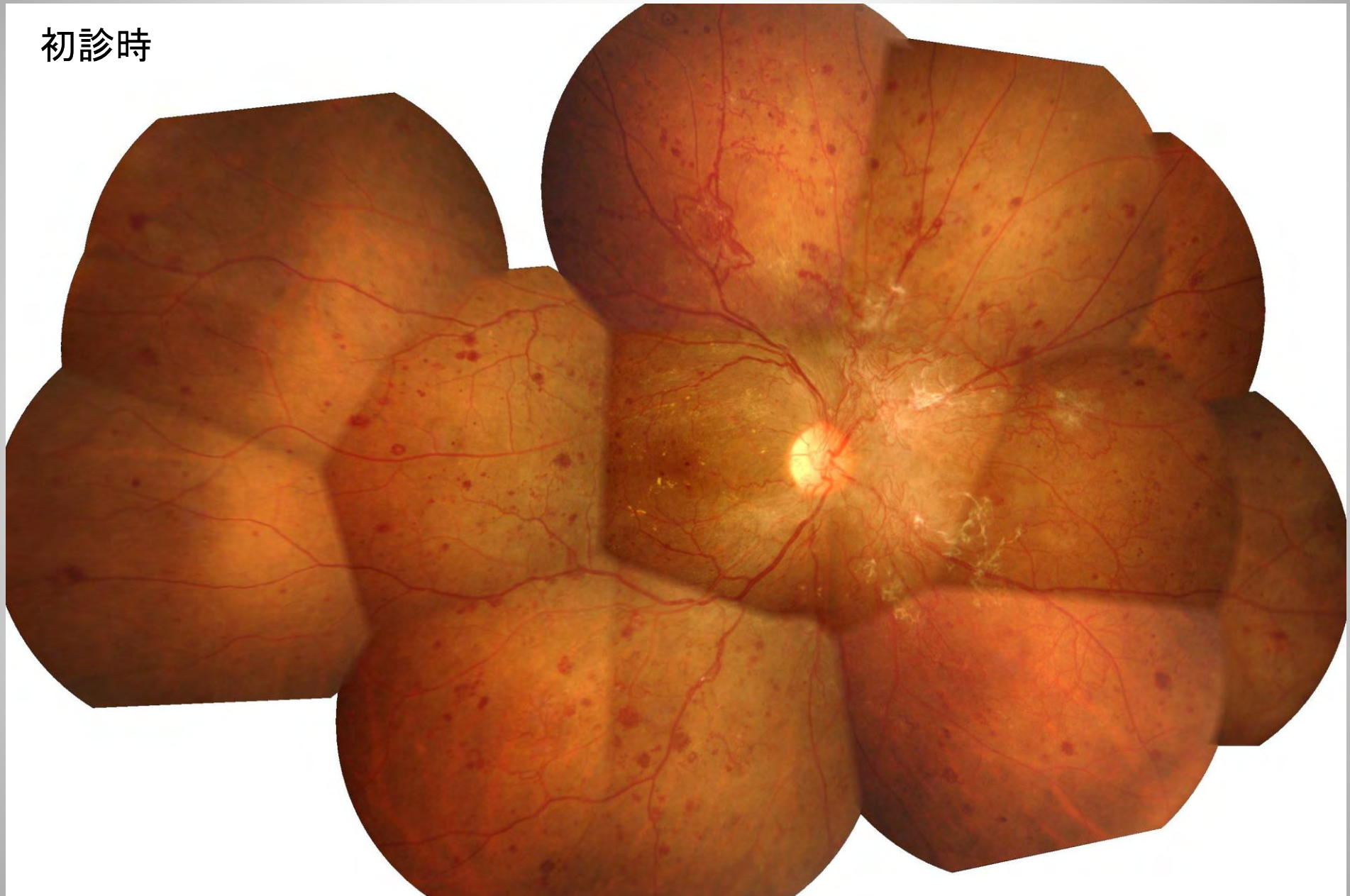


OCT angiography

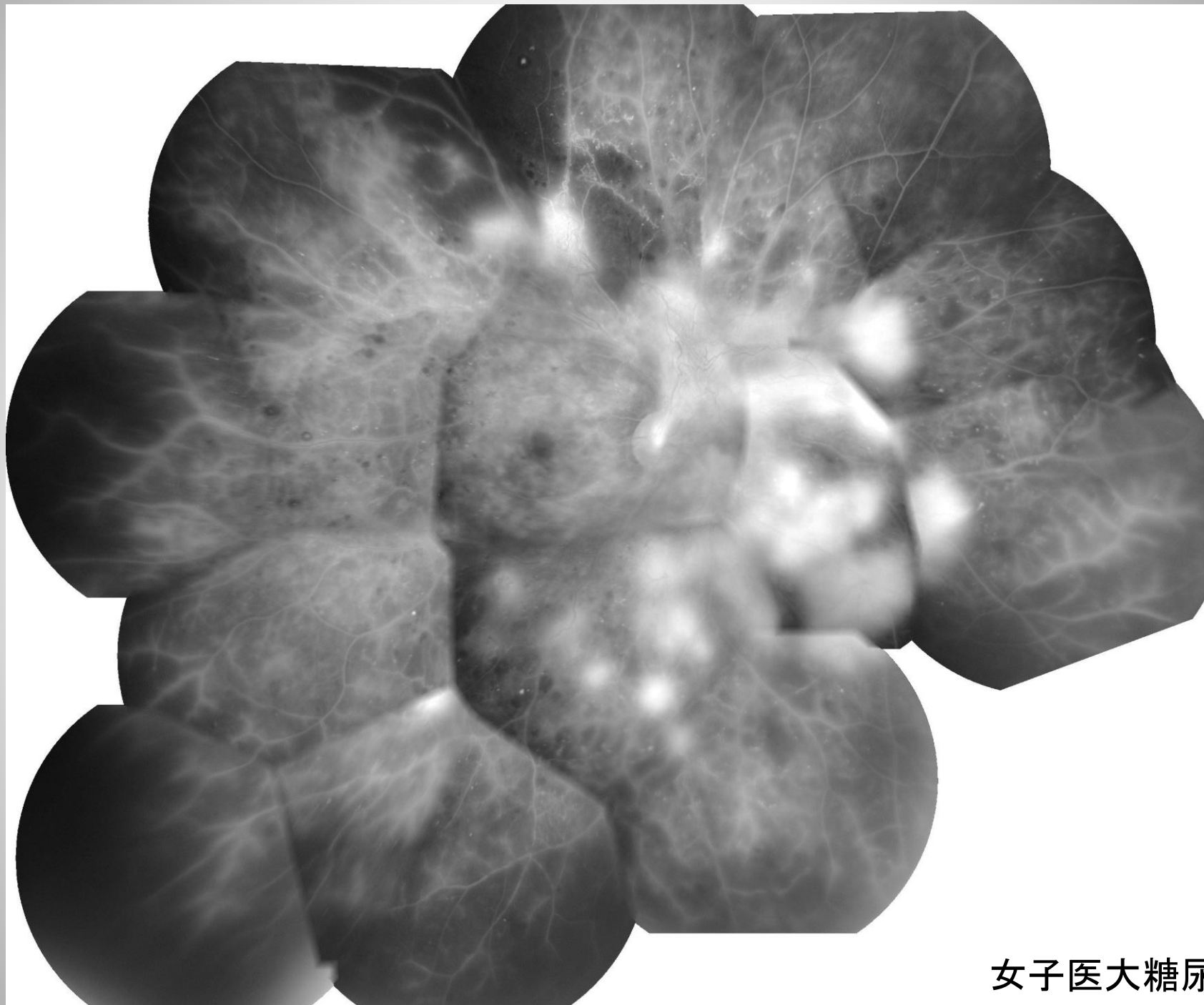


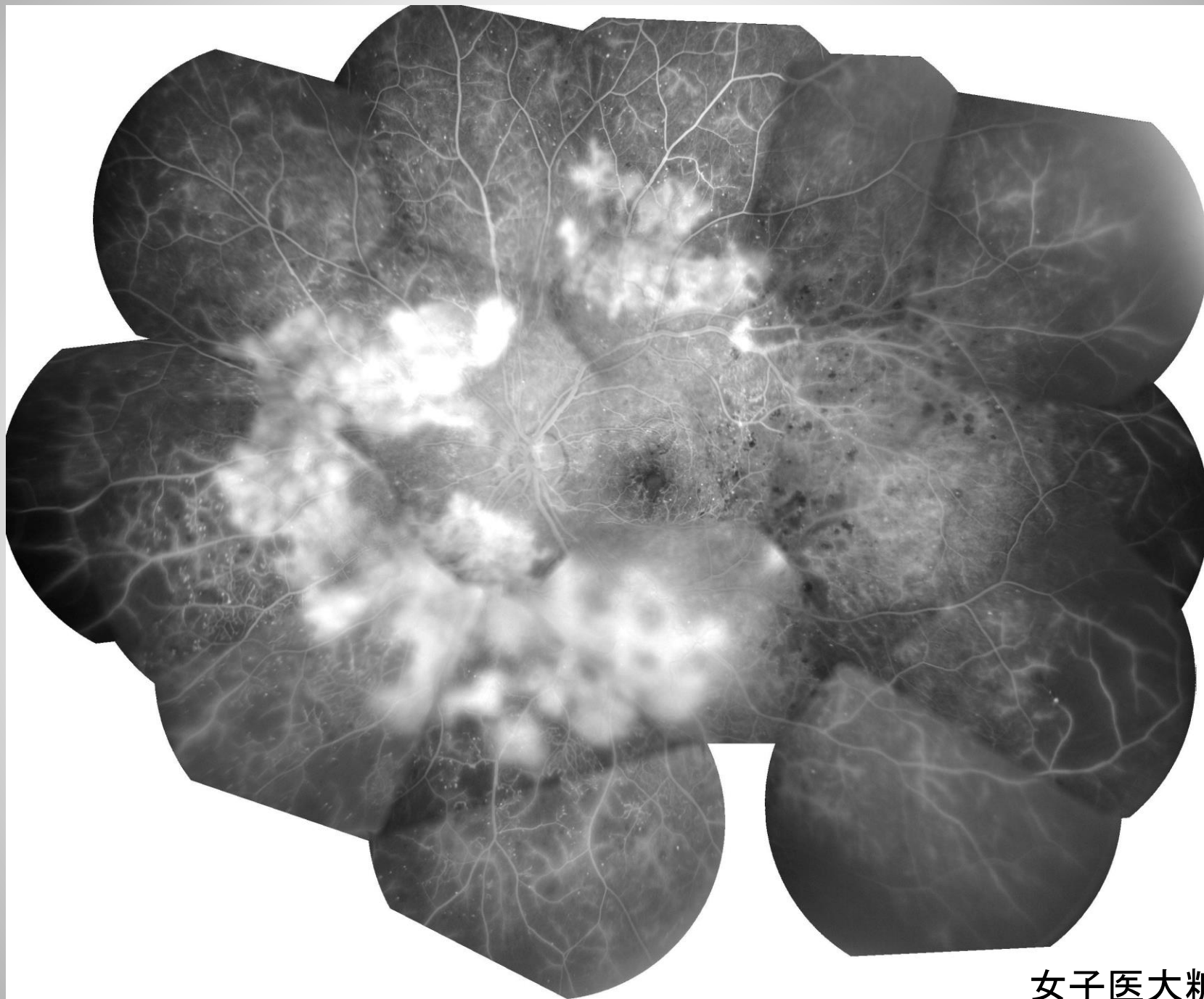
光干渉断層計(OCT)を用いて、血管の中を流れる血液の動きと動きのない部分の差から血管形態の画像を描く装置（蛍光色素を用いなくてもいい）

初診時

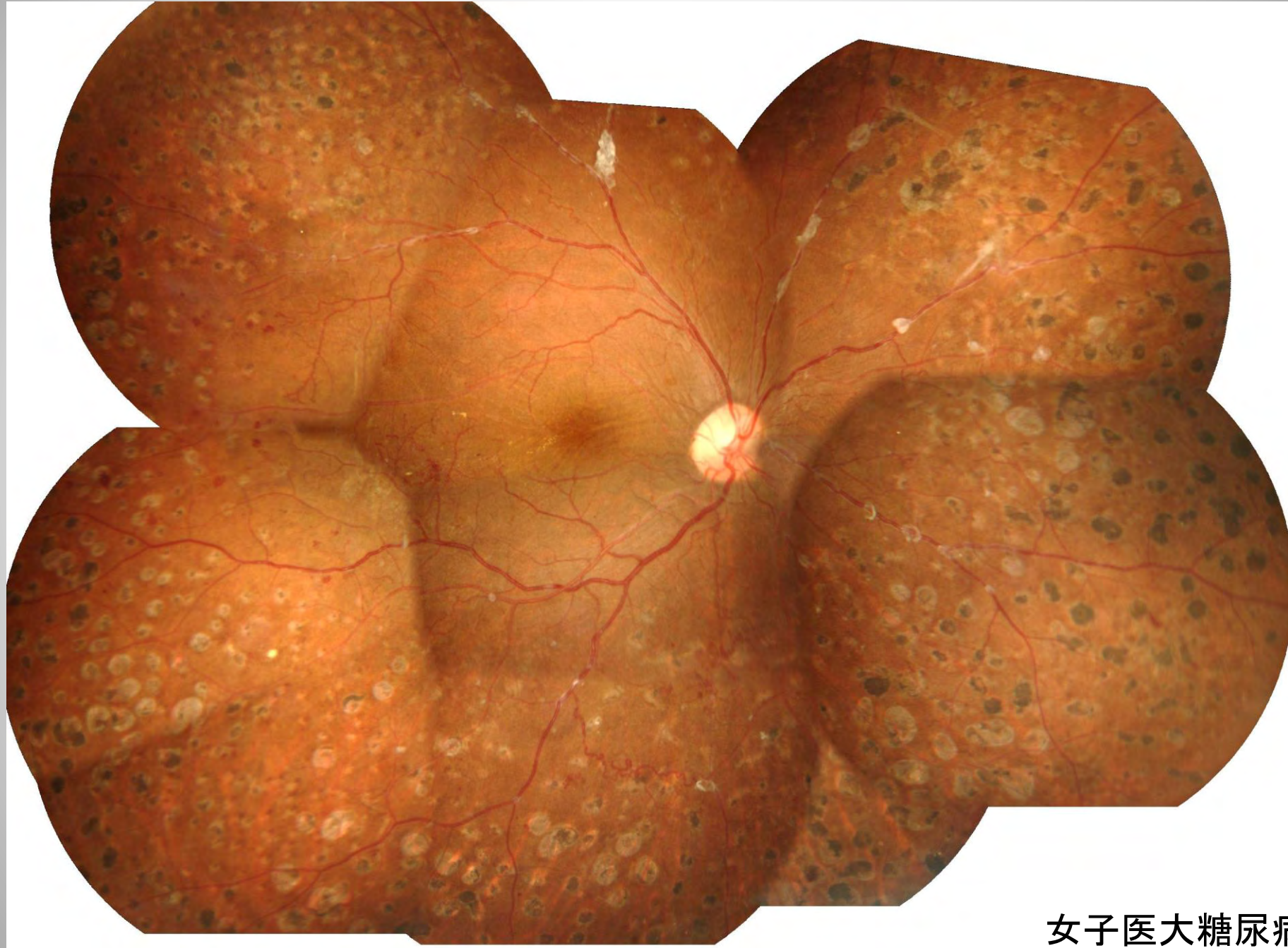




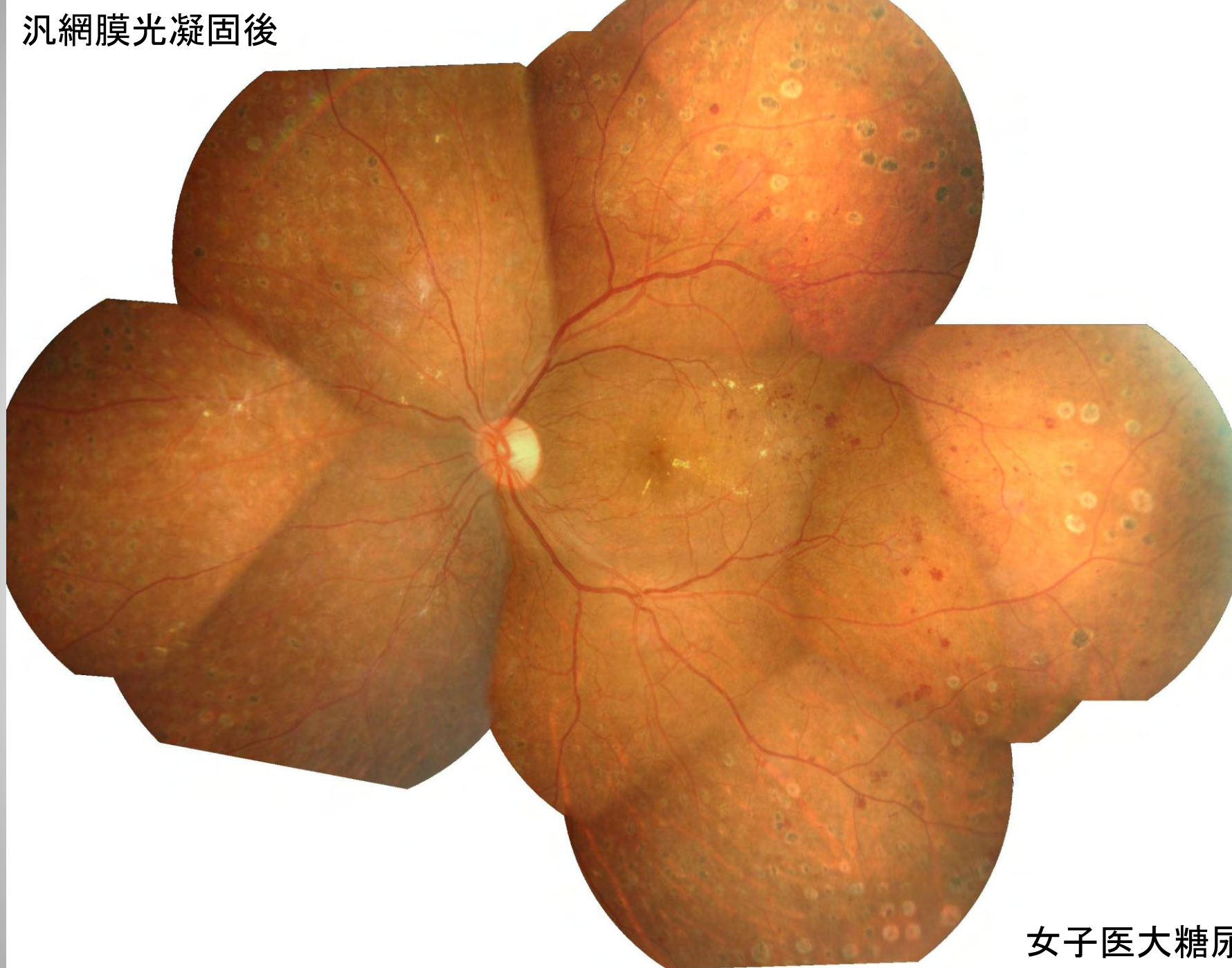


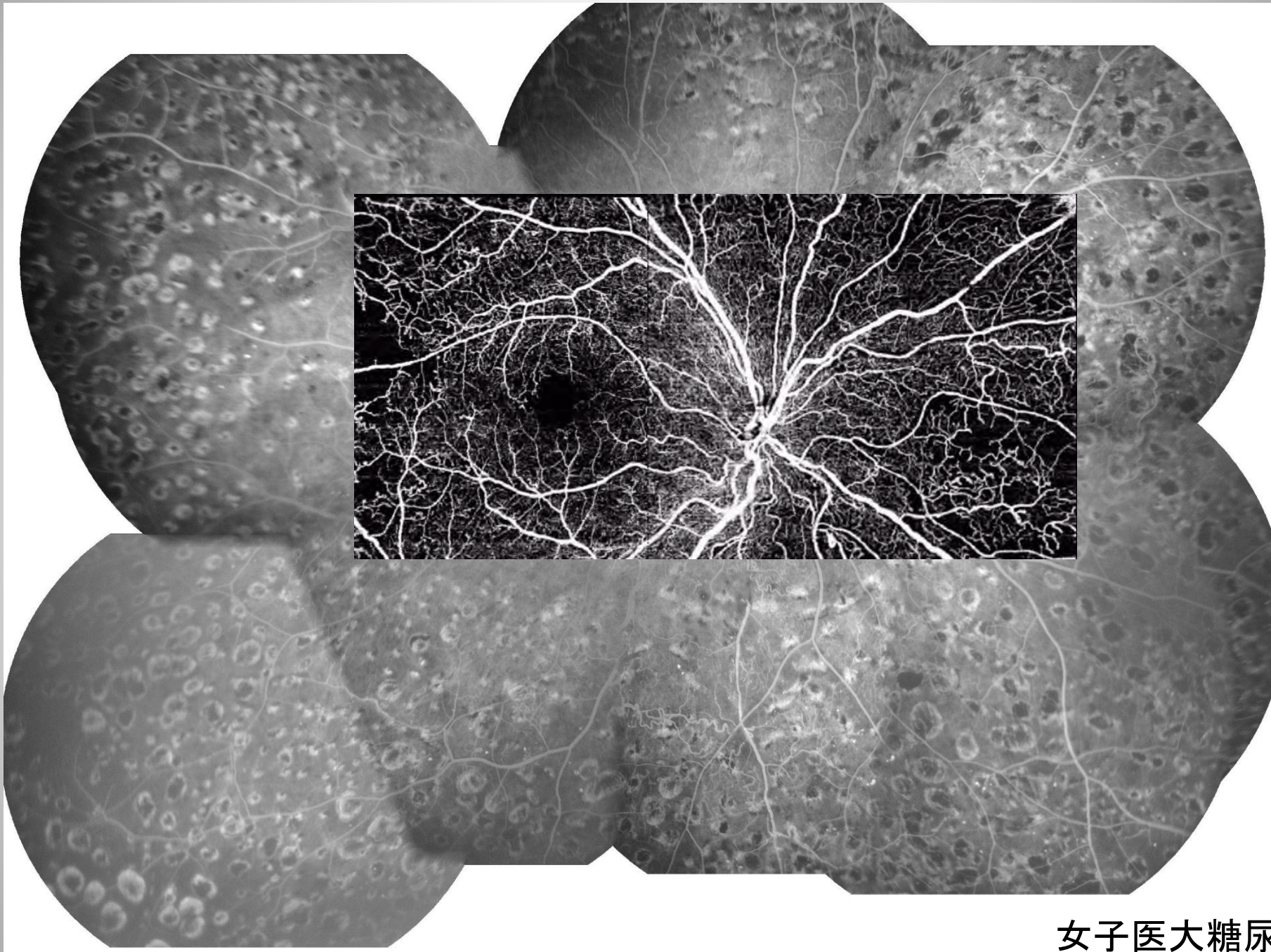


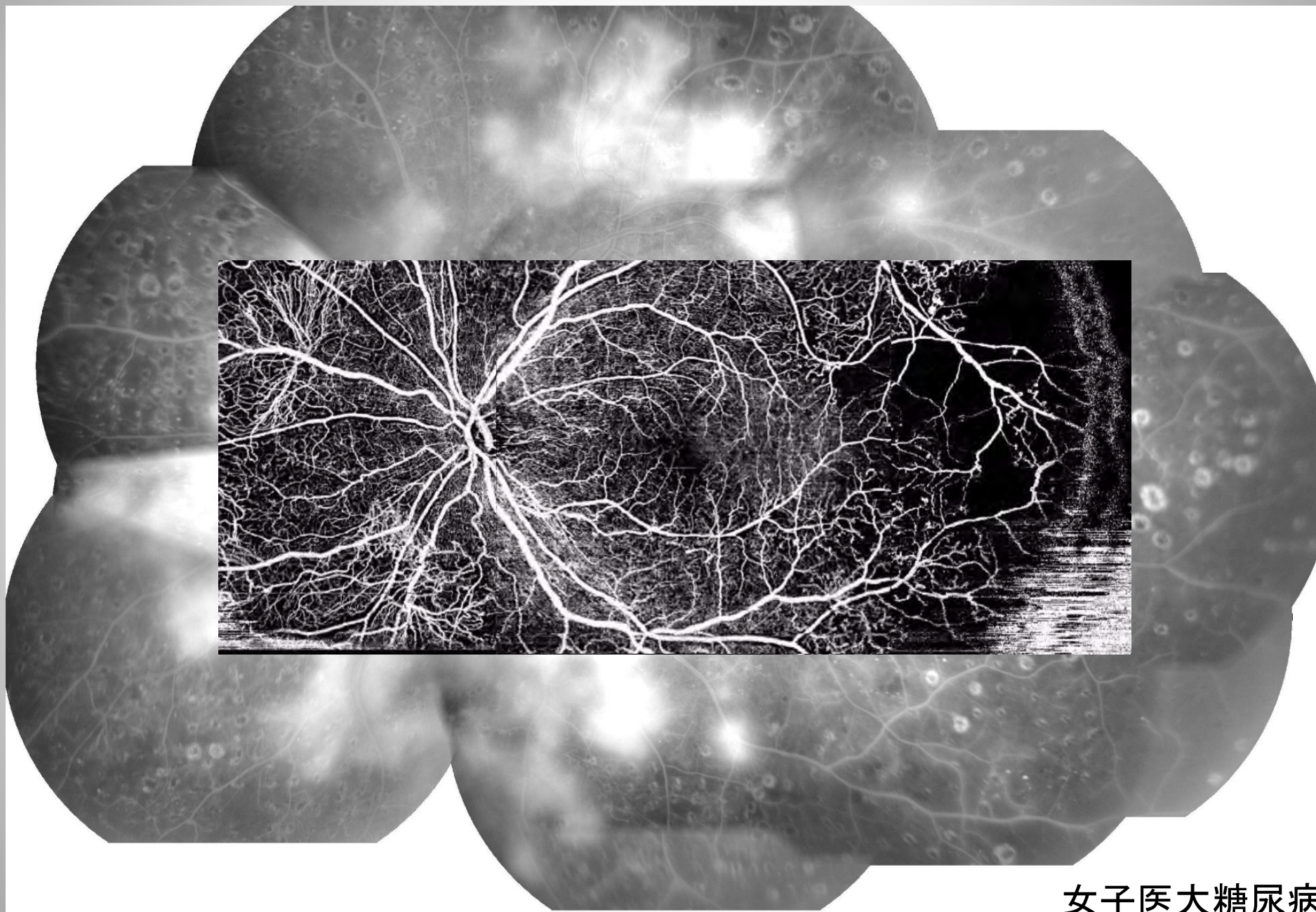
汎網膜光凝固、硝子体手術後

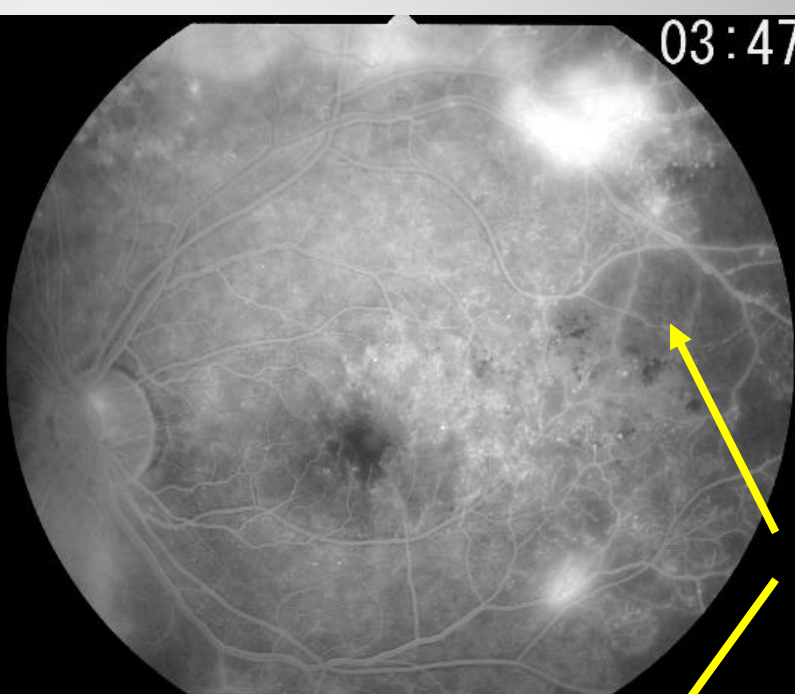
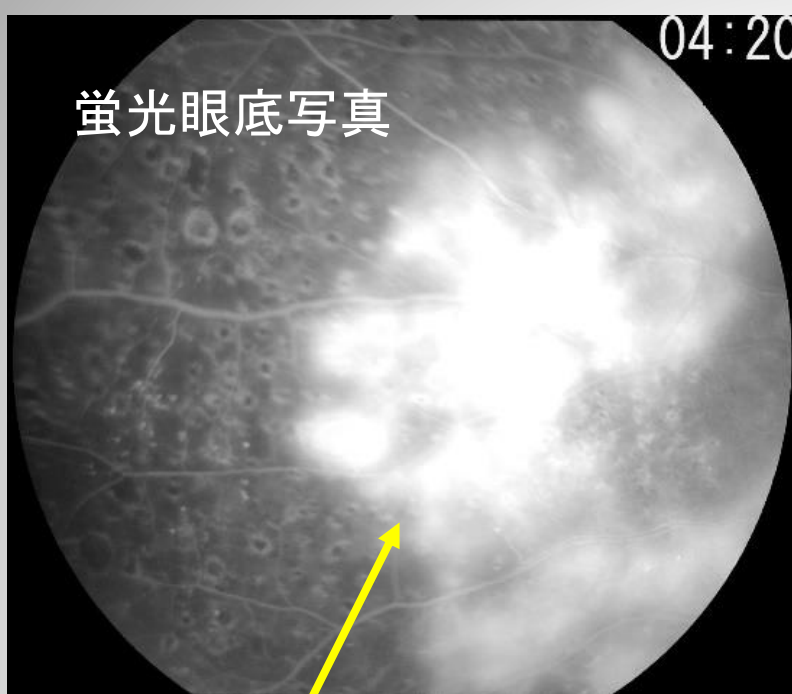


汎網膜光凝固後

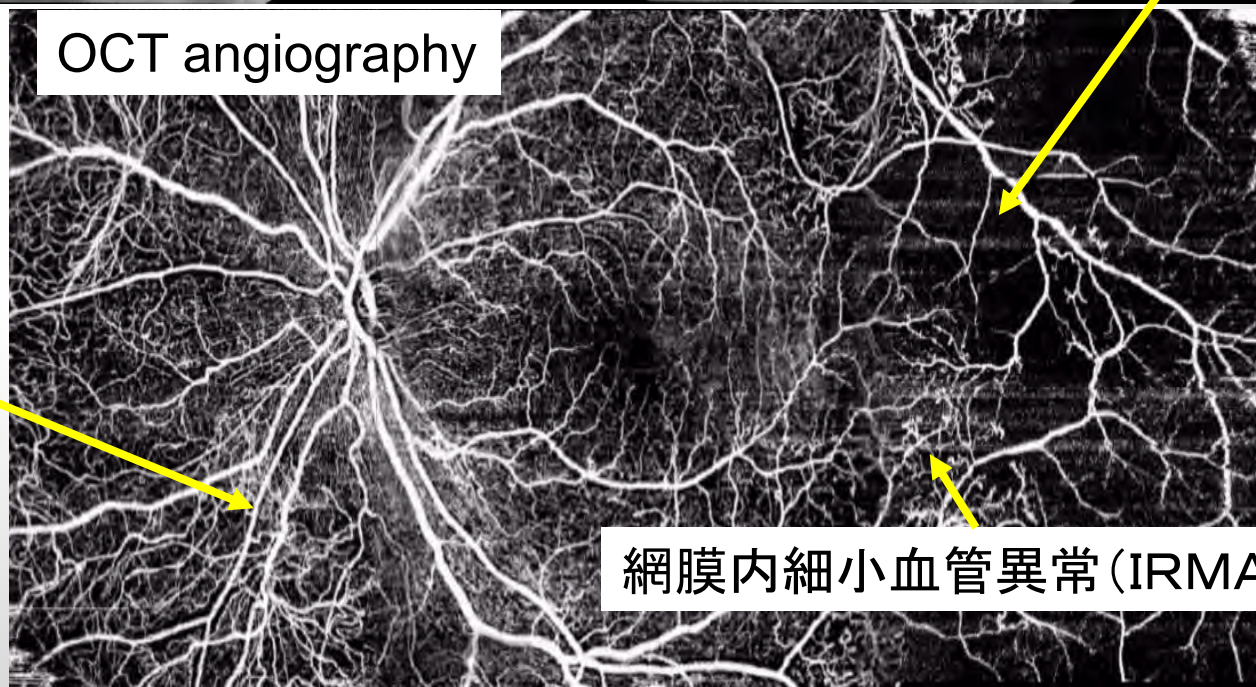








血管閉塞



新生血管

網膜内細小血管異常 (IRMA)

Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review.

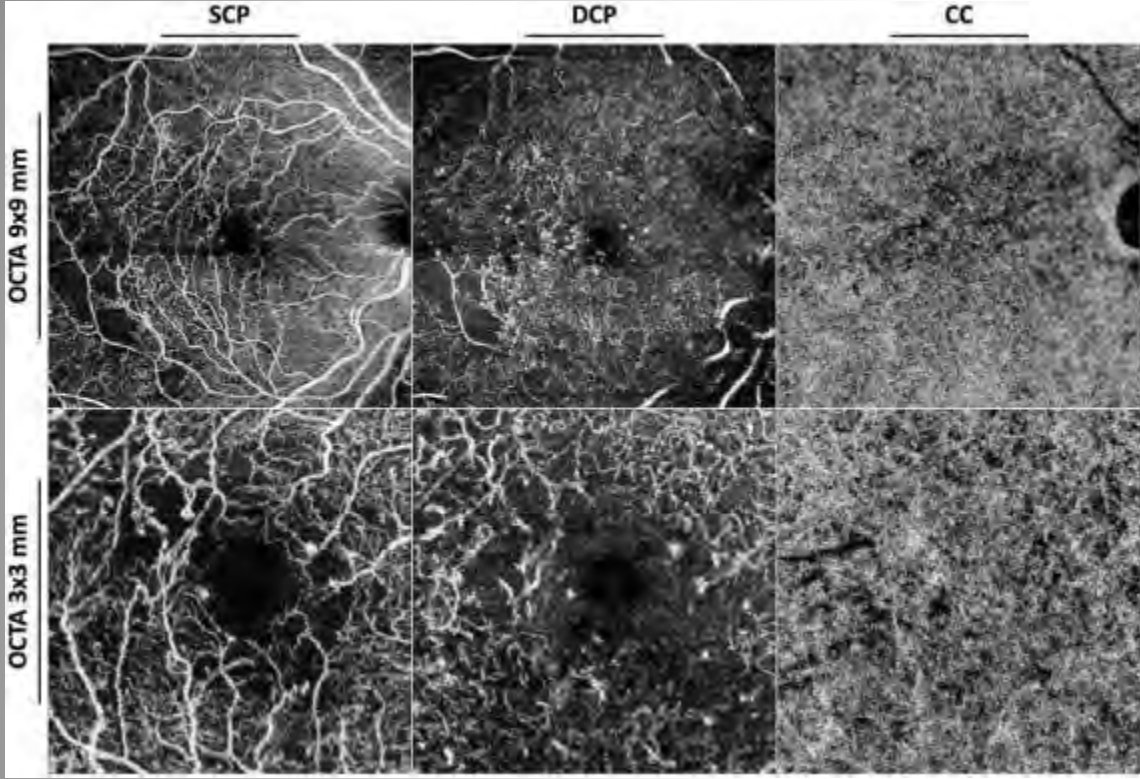
Sun Z et al. Eye 2021 Jan; 35: 149-161

- OCTAは、毛細血管瘤、網膜内微小血管異常、新生血管など、DRに関連する古典的な特徴の検出に加えて、網膜毛細血管網の微小血管変化の定量化を可能にする。
- OCTAは、微小血管損傷の程度を定量化し、視力喪失の一因となった糖尿病黄斑虚血の眼を特定するための客観的なツールとして有望な役割を果たす。
- さらに、OCTAは、臨床的に検出可能なDRの発症に先立つ前臨床微小血管異常を同定することができる。
- DRの早期発見、病期分類、進行に関連するOCTAから導出された定量的指標の適用に焦点を当て。臨床研究におけるOCTA技術の進歩は、最終的には糖尿病患者のDRの個別管理の強化と視覚障害の予防につながる。

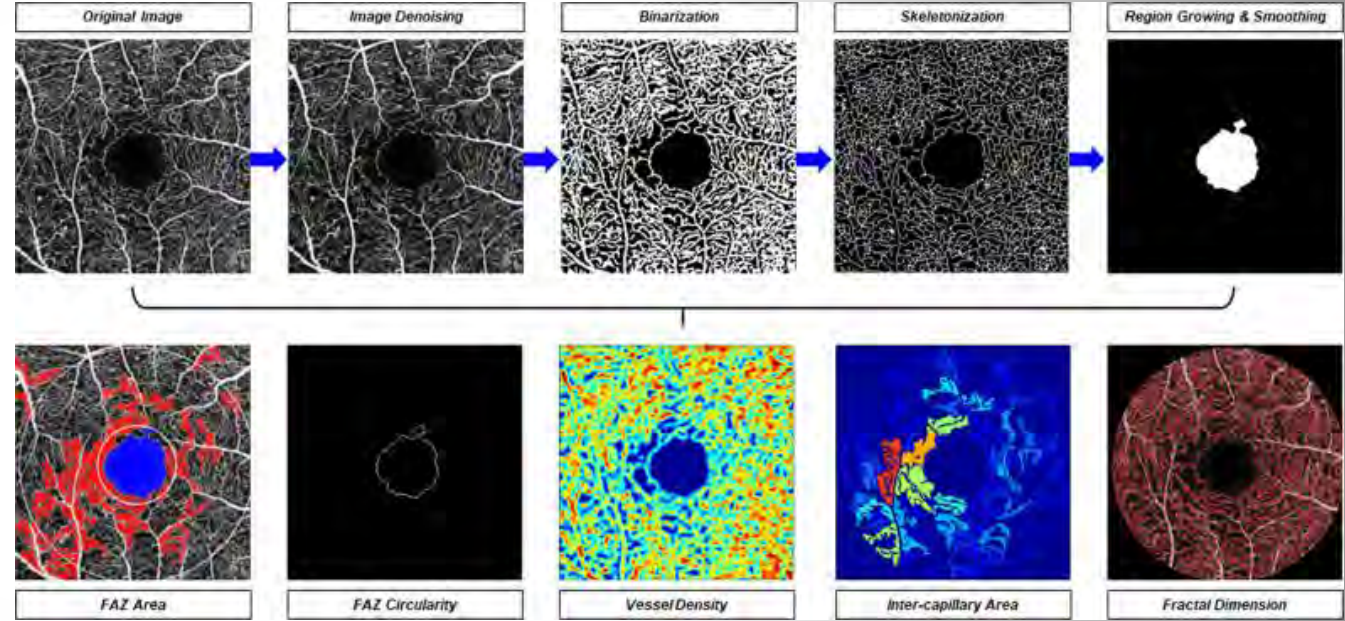
Peripheral and central capillary non-perfusion in diabetic retinopathy : An updated overview.

Antropoli et al. Sec Ophthalmol 2023

- 放射状乳頭周囲(RPC)、表在(SCP)、中間(ICP)、深部(DCP)の4つの網膜毛細血管網
- 糖尿病網膜症(DR)における毛細血管非灌流(CNP)の画像診断法
超広角(UWF)FA アナフィラキシーショック、
OCTA 3次元評価、視野制限・アーチファクト
- 末梢CNP 虚血指数 $ISI = NPA / \text{網膜面積}$ DR進展・DME発症
- 糖尿病黄斑虚血(DMI) FAZ拡大と輪郭破壊、中央subfield毛細管損失
DCPと視力 SCPとDRIL
- 末梢CNP、DMIの治療 セマフォリン

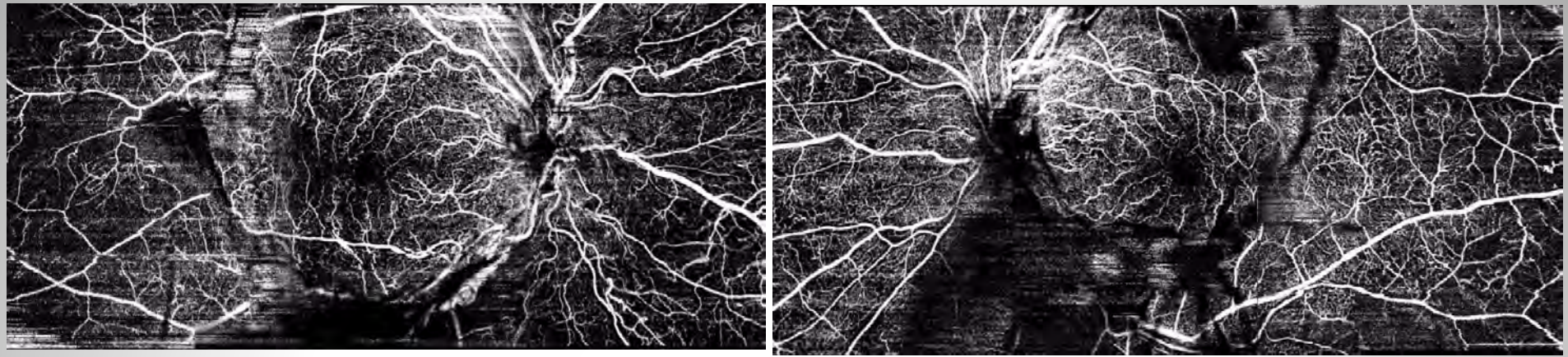


Antropoli et al. Sec Ophthalmol 2023

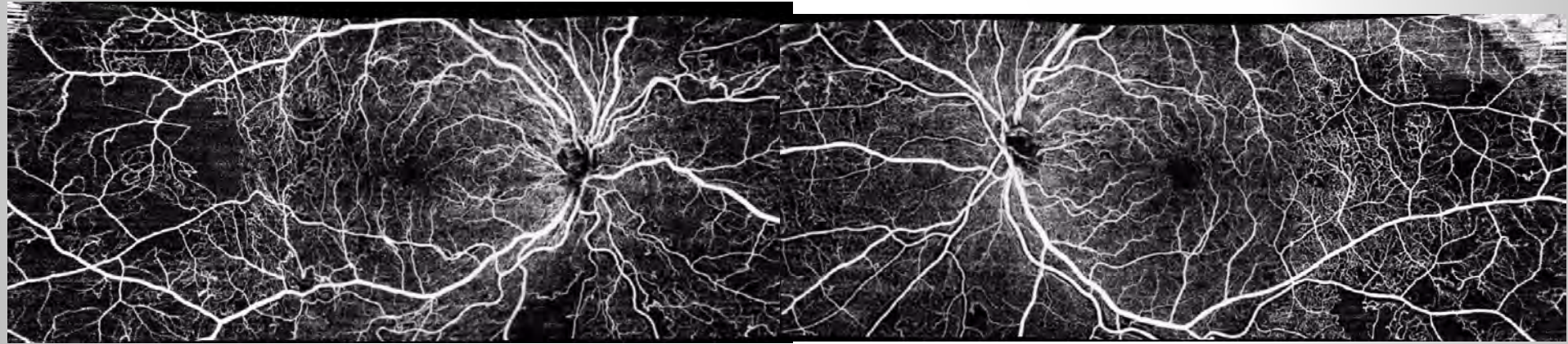


An Z et al. Eye 2021 Jan; 35: 149-161

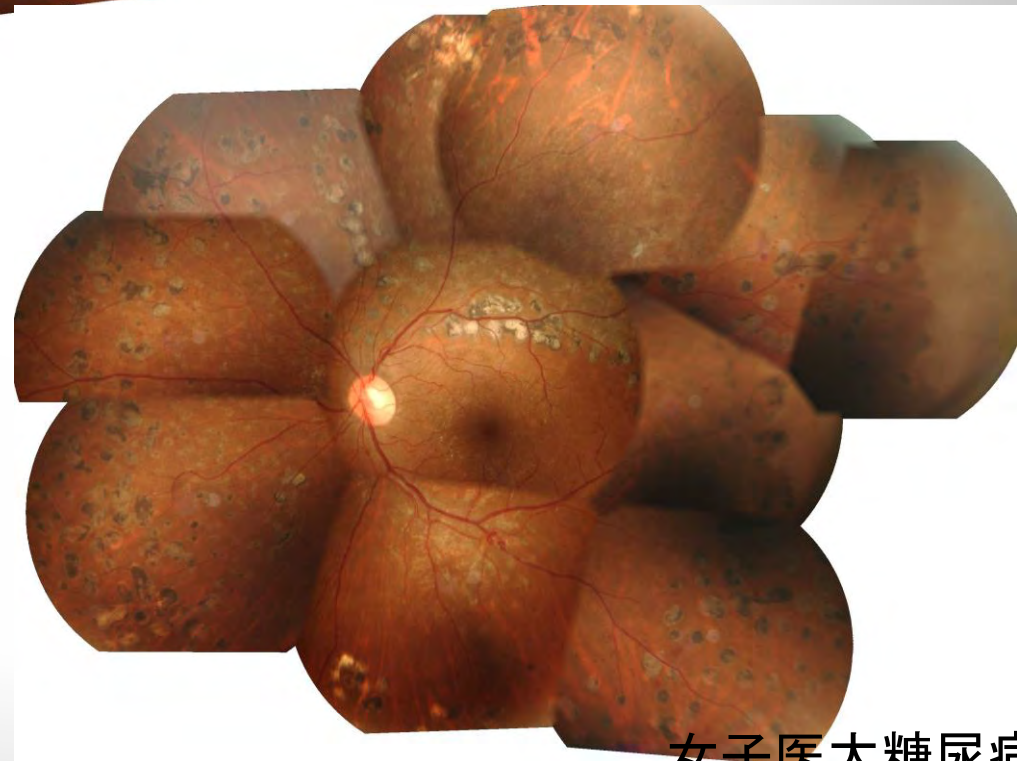
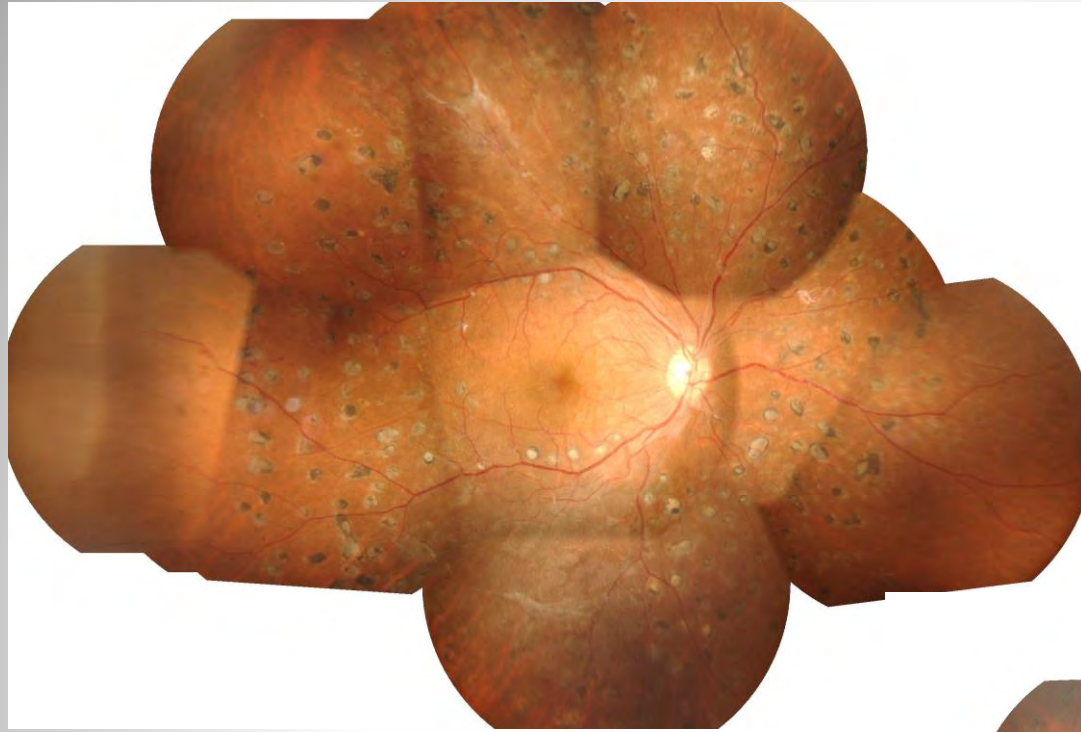
初診時



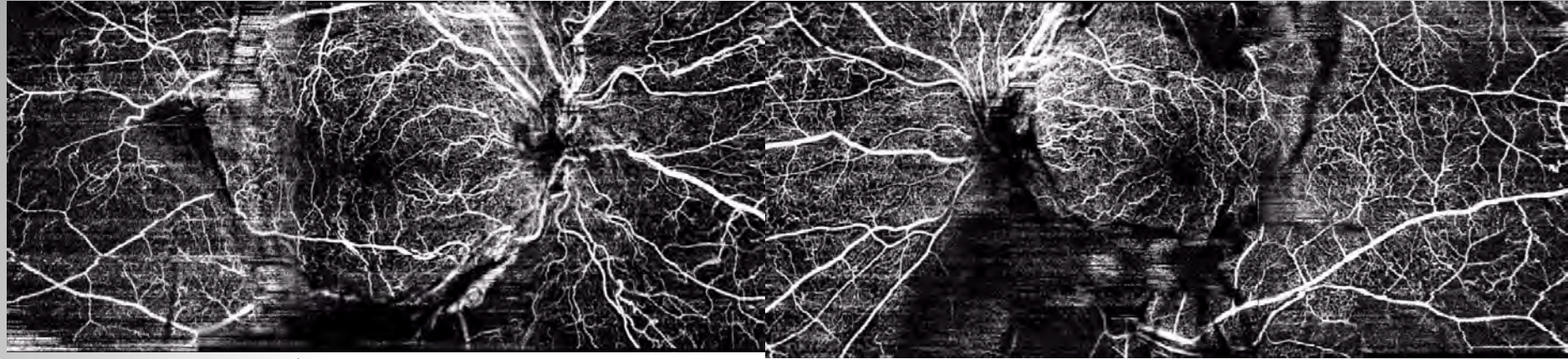
汎網膜光凝固後



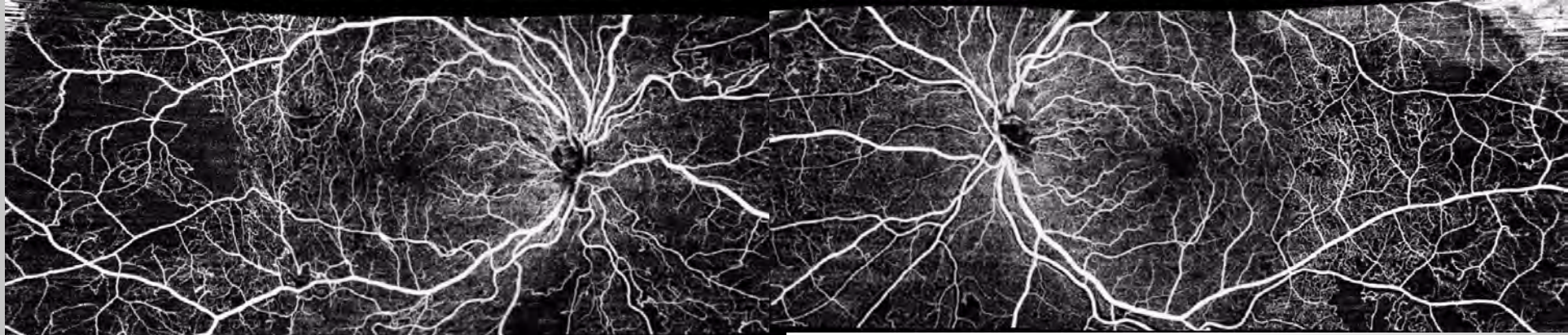
硝子体手術後



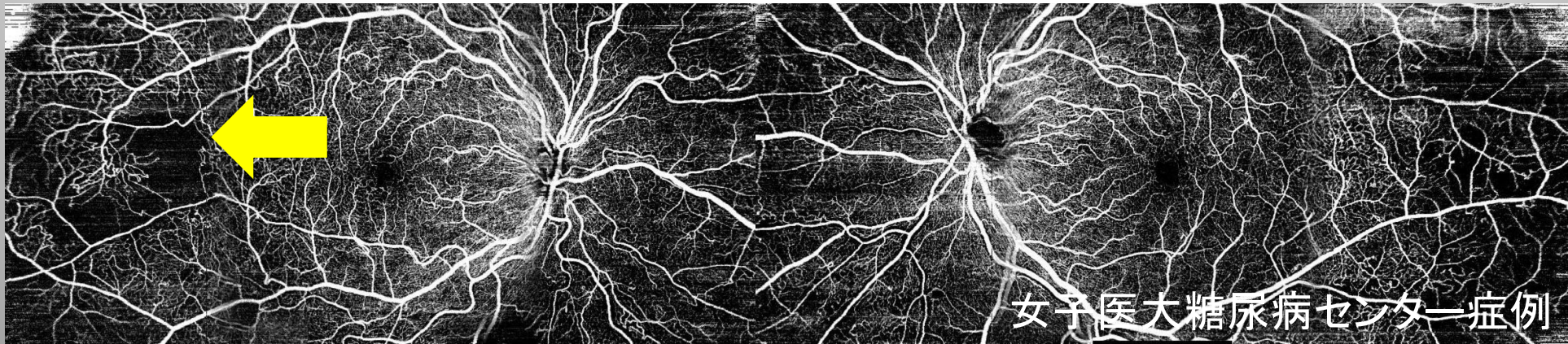
初診時



汎網膜光凝固後



硝子体手術後



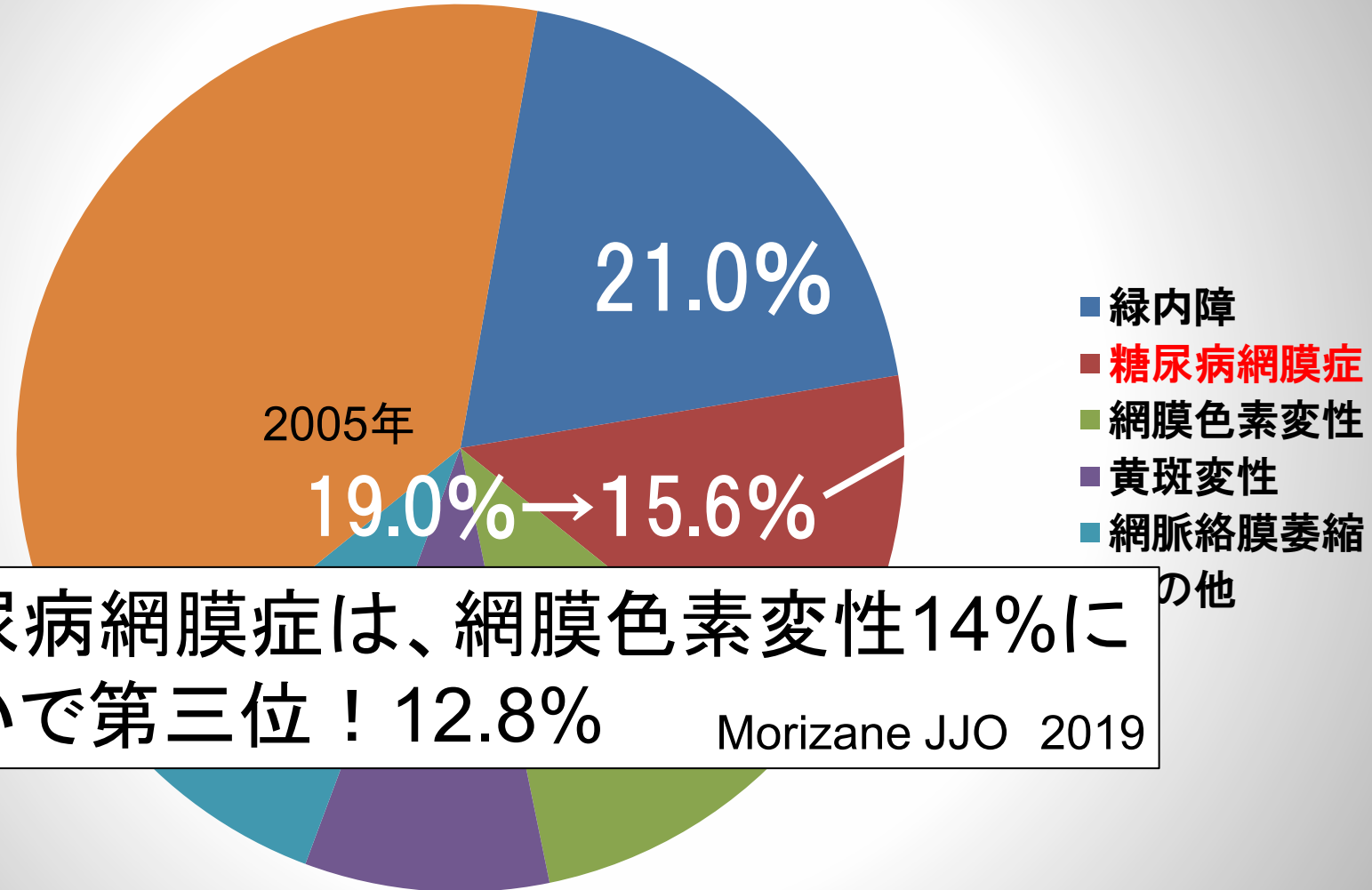
Disentangling the association between retinal non-perfusion and anti-VEGF agents in diabetic retinopathy.

Chatziralli et al. Eye 2022 36:692-703;

WF-OCTAを使用した研究では、
抗VEGF治療後に末梢非灌流に変化がなく、
再灌流の兆候がないことが示唆されており、
抗VEGF薬は網膜虚血において保護的役割を果たさないことが示唆される。

視覚障害者の原因疾患

2007～2010年



糖尿病網膜症は、網膜色素変性14%に次いで第三位！12.8%

Morizane JJO 2019

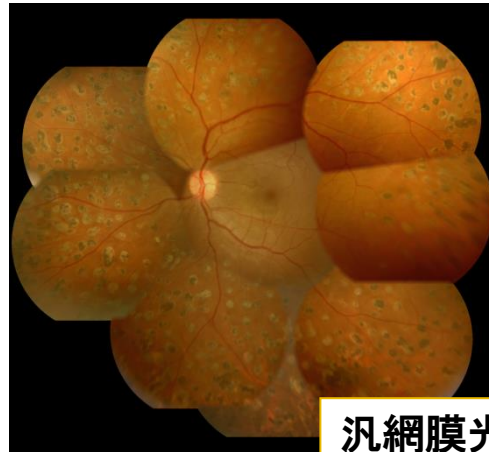
糖尿病網膜症の治療

内科的管理

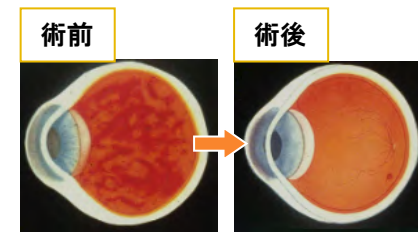
- ・血糖管理
- ・脂質異常是正
- ・血圧管理

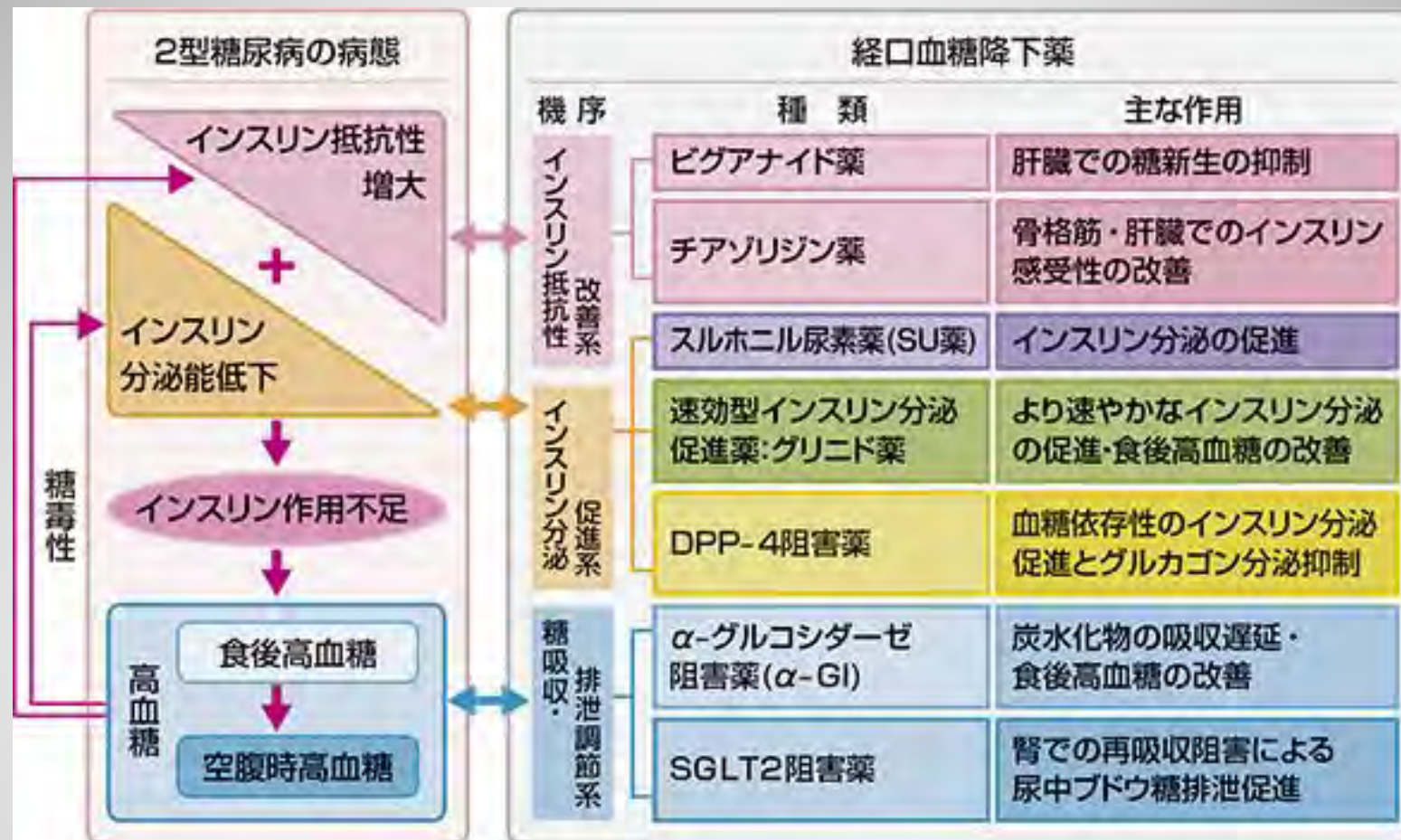
眼科的管理

- ・薬物療法
- ・硝子体手術
- ・網膜光凝固



汎網膜光凝固

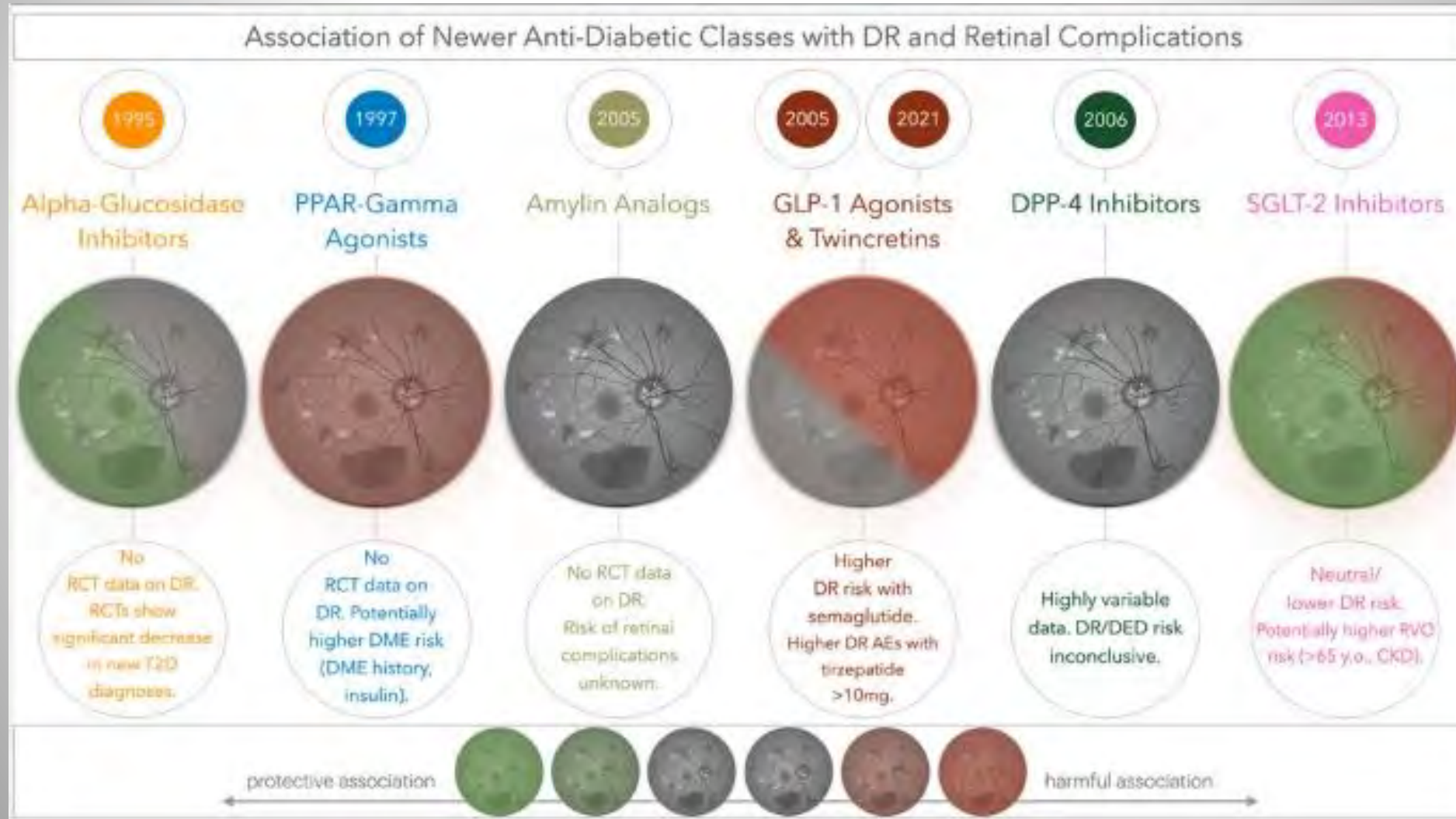




食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮する。
 作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが、一部の薬剤では有効性および安全性が確立していない組み合わせもある。詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review

Ntentakis DP et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023



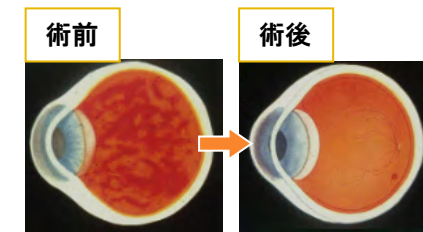
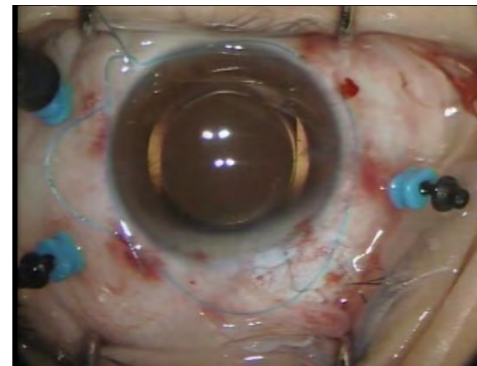
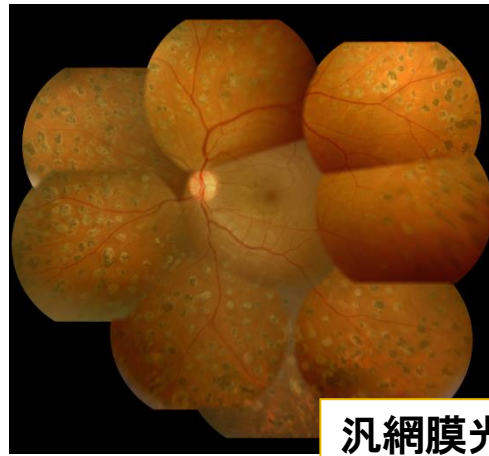
糖尿病網膜症の治療

内科的管理

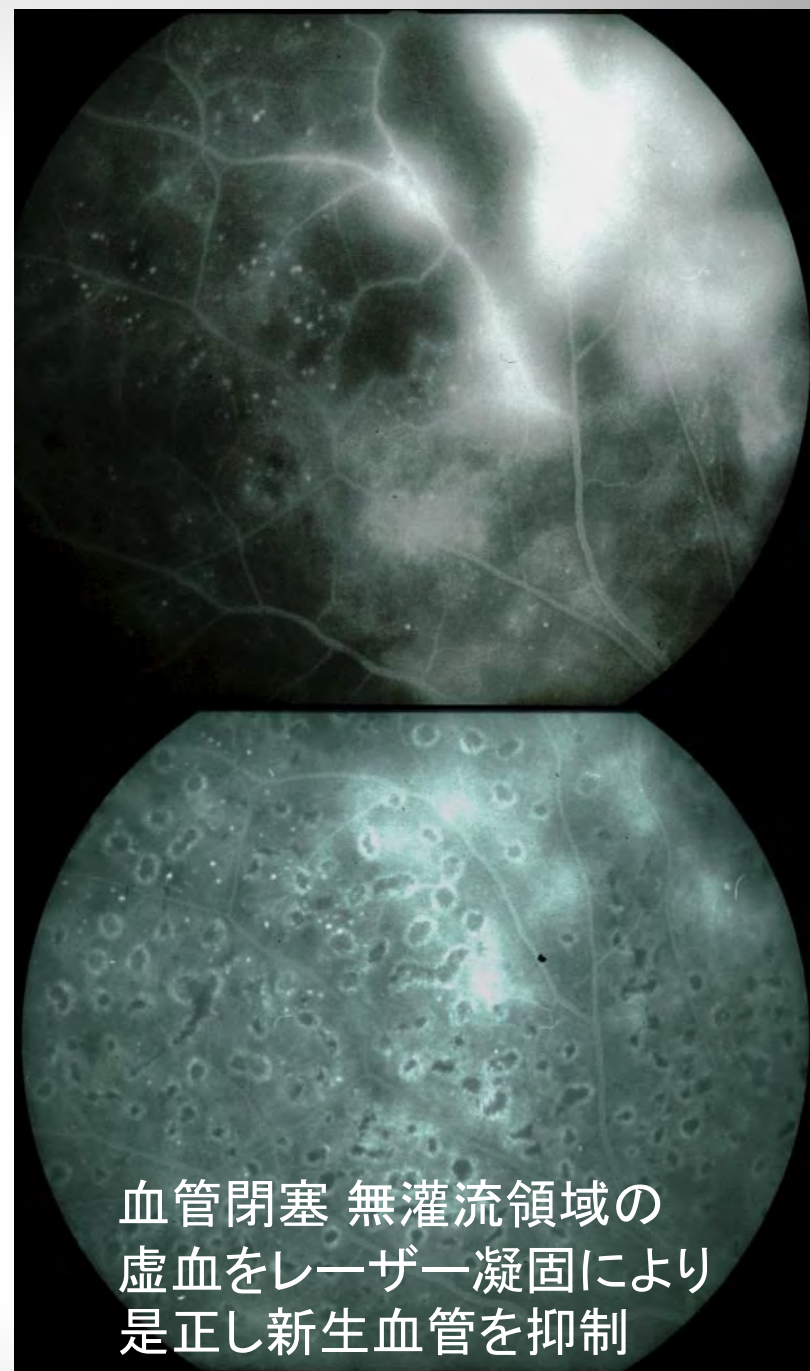
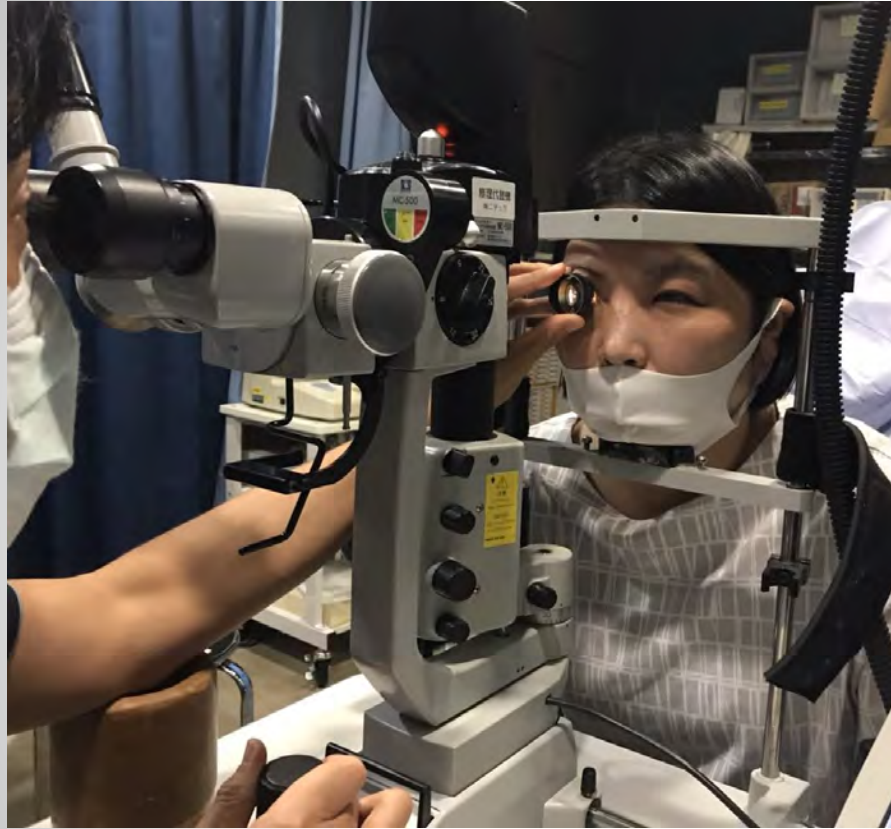
- ・血糖管理
- ・脂質異常是正
- ・血圧管理

眼科的管理

- ・薬物療法
- ・硝子体手術
- ・網膜光凝固



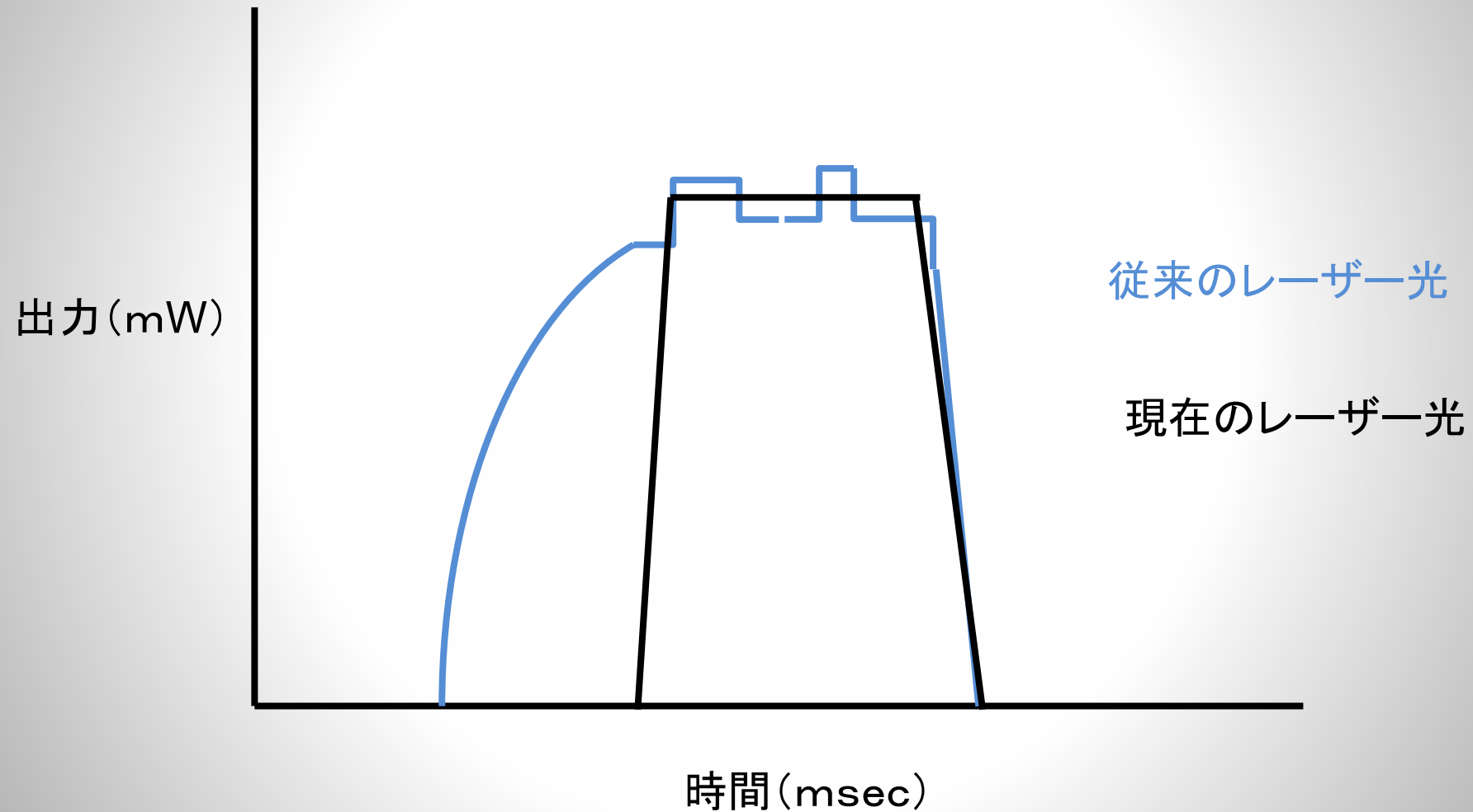
網膜光凝固



血管閉塞 無灌流領域の
虚血をレーザー凝固により
是正し新生血管を抑制



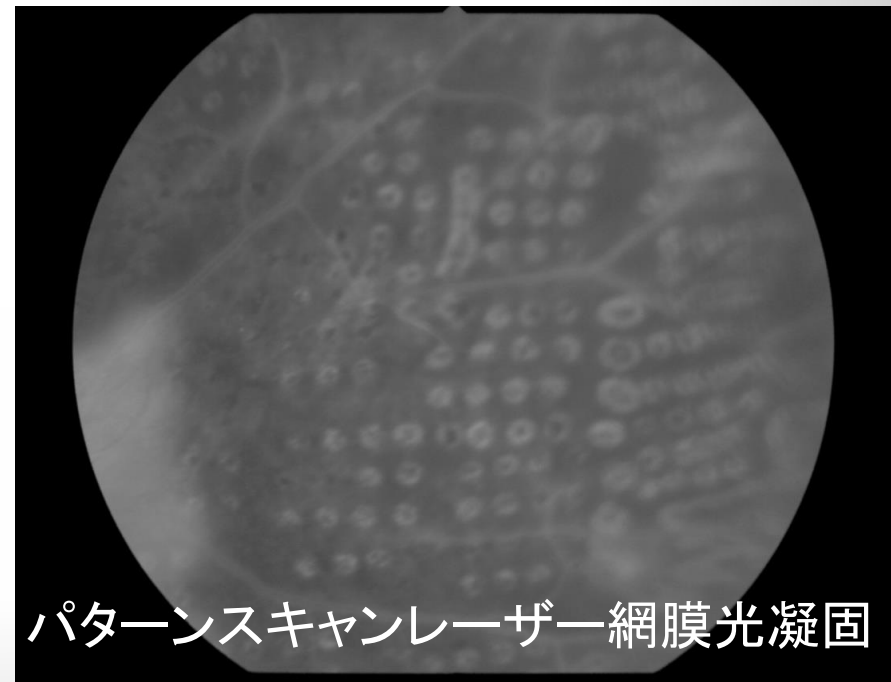
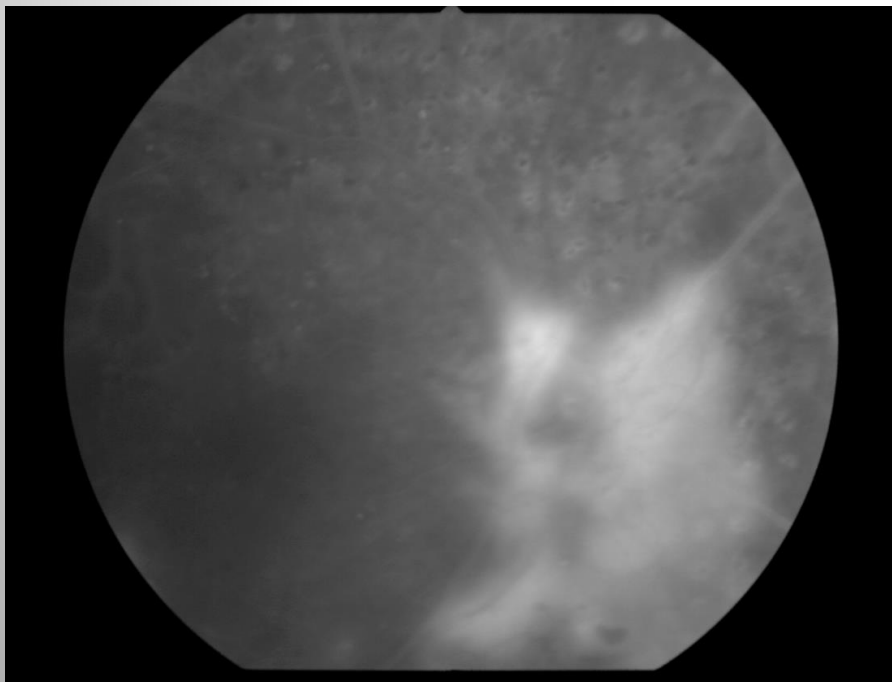
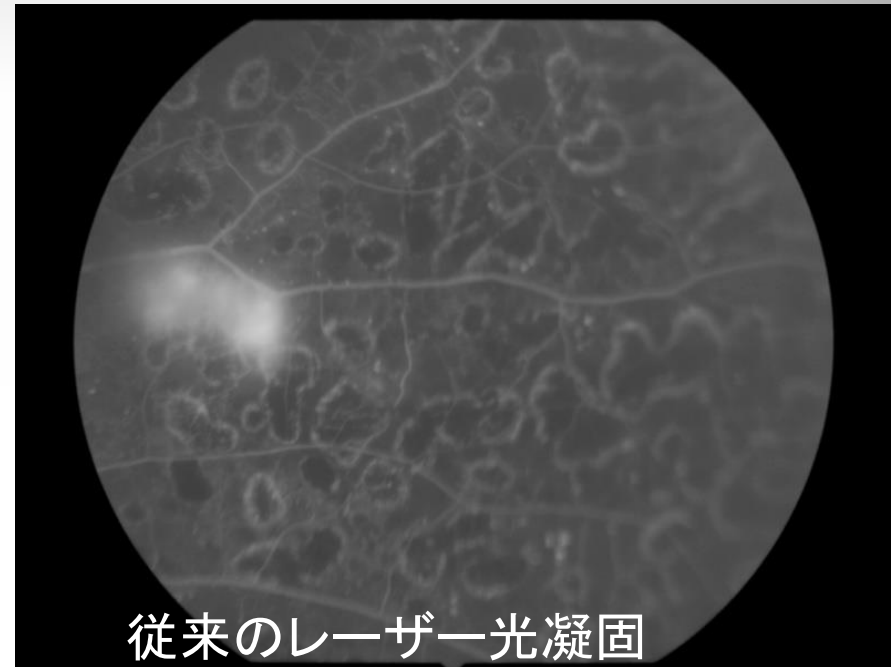
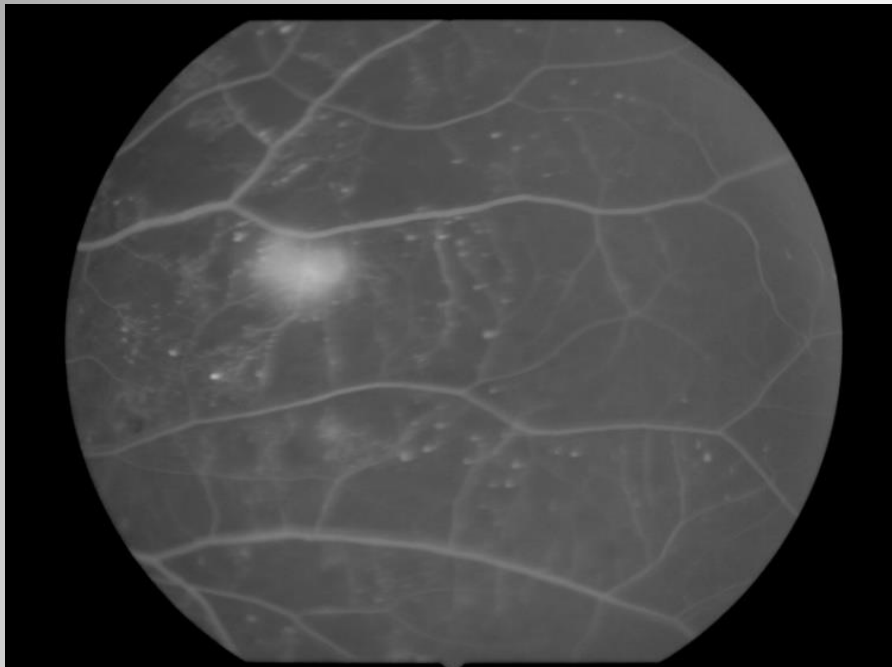
高出力短時間、連続照射



パターンスキャンレーザー:高出力短時間照射

PASCAL[®]
PHOTOCOAGULATOR

OPTIMEDICA[®] 



パターンズキャンレーザー光凝固

従来のレーザー光凝固：

凝固すべき範囲の網膜に間隔を空けながら、レーザー光を1回1回照射。麻酔の点眼薬を使用しても、患者によっては強い痛みを感じることもある。

パターンズキャンレーザー光凝固：

数種類の形状パターンが組み込まれ、そのパターンに合わせて短時間のレーザー照射（最大25発）を連続的に行うことができる。

一つのレーザー光の照射時間が従来のレーザーの100分の1で、痛みが少なく、同じ範囲の治療を行うにも、時間短縮できる。

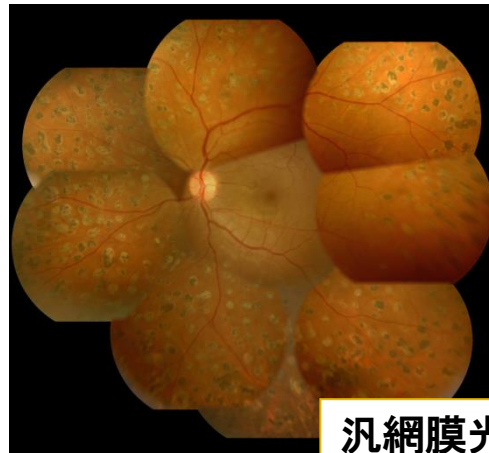
糖尿病網膜症の治療

内科的管理

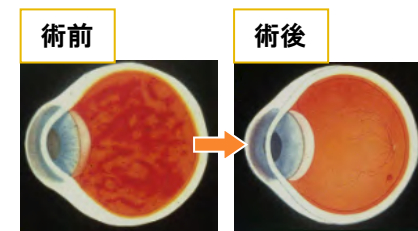
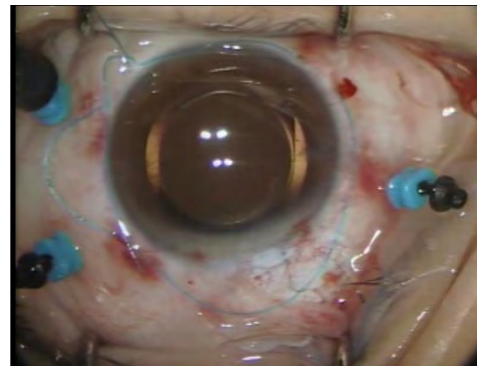
- ・血糖管理
- ・脂質異常是正
- ・血圧管理

眼科的管理

- ・薬物療法
- ・網膜光凝固

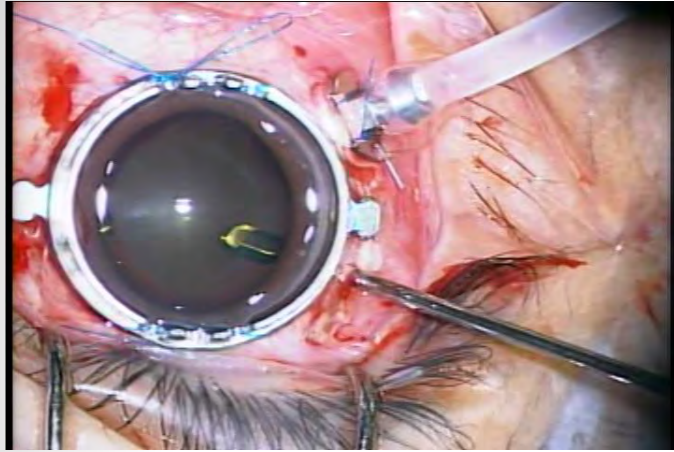


- ・硝子体手術

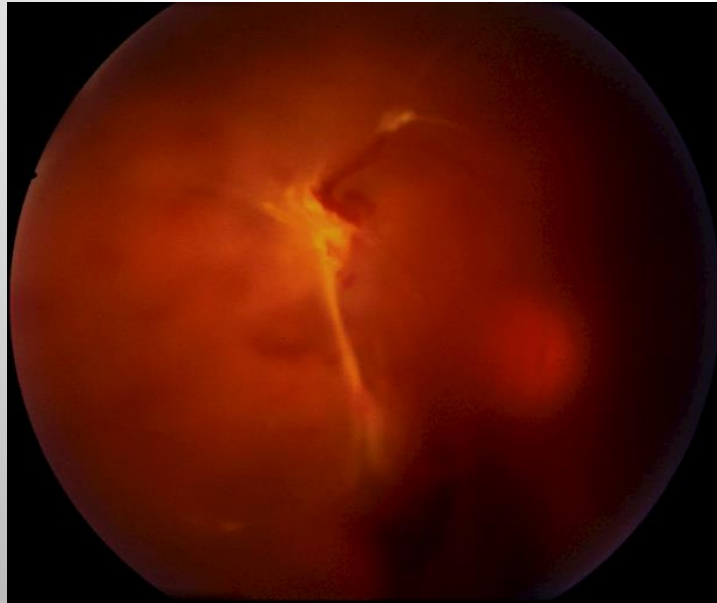


硝子体手術

硝子体手術は、眼球に小さな穴を3カ所を開け、灌流液注入、照明装置、硝子体カッターを挿入し、硝子体を切除、吸引する。網膜面上に張った増殖膜は、繊細な硝子体剪刀を用いて、網膜との癒着を網膜に傷つけないように剥離して除去する。

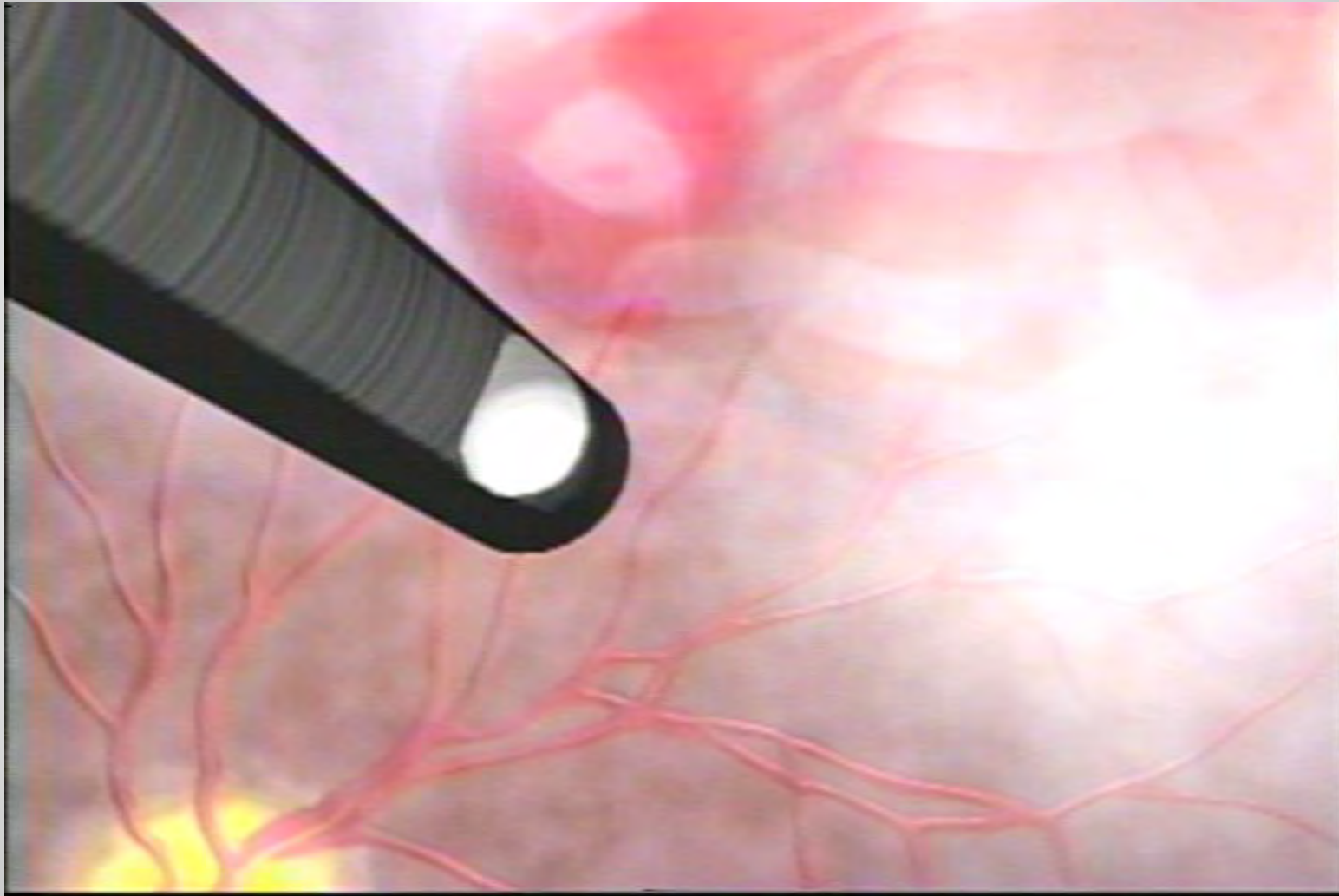


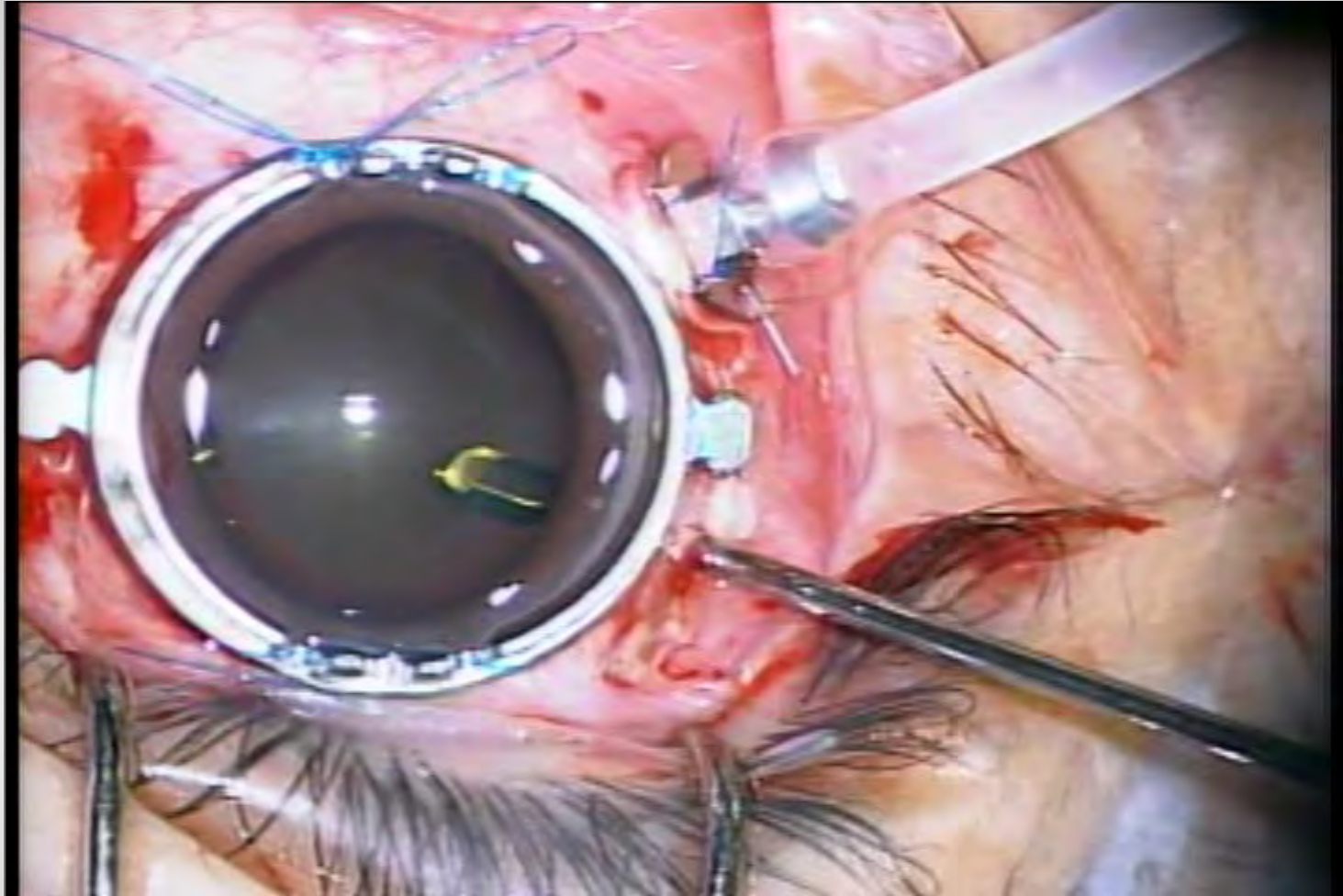
術前



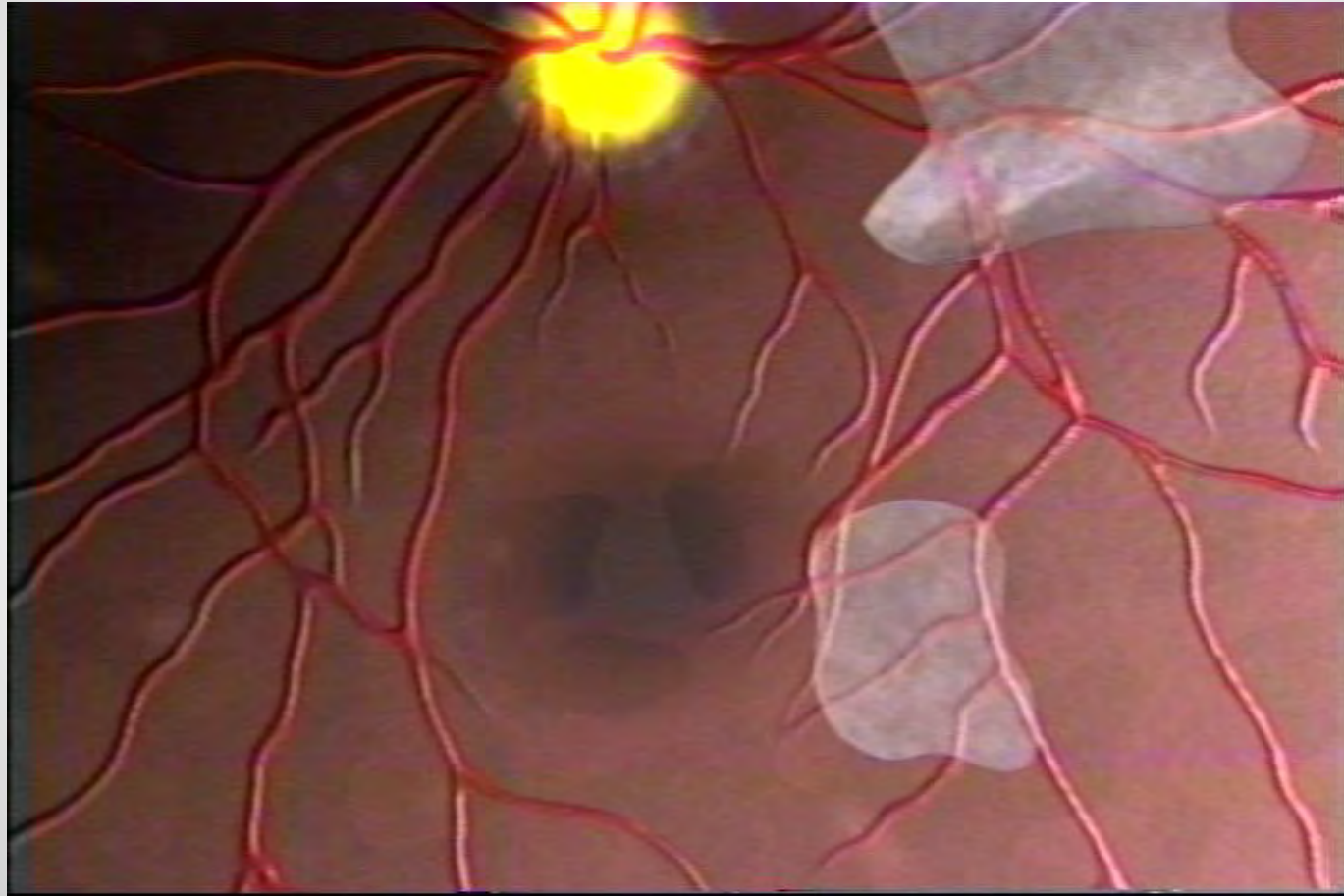
術後







膜处理





小切開硝子体手術 (MIVS)

硝子体カッター



23-gauge

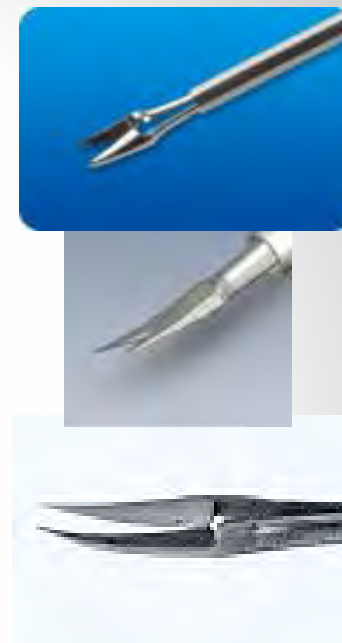
20-gauge

50%先端に移動した吸引口



Vit.カッターでの増殖膜処理に有効

日本アルコンホームページより



25G、27G、
広角眼底観察システム
眼内シャンデリア照明



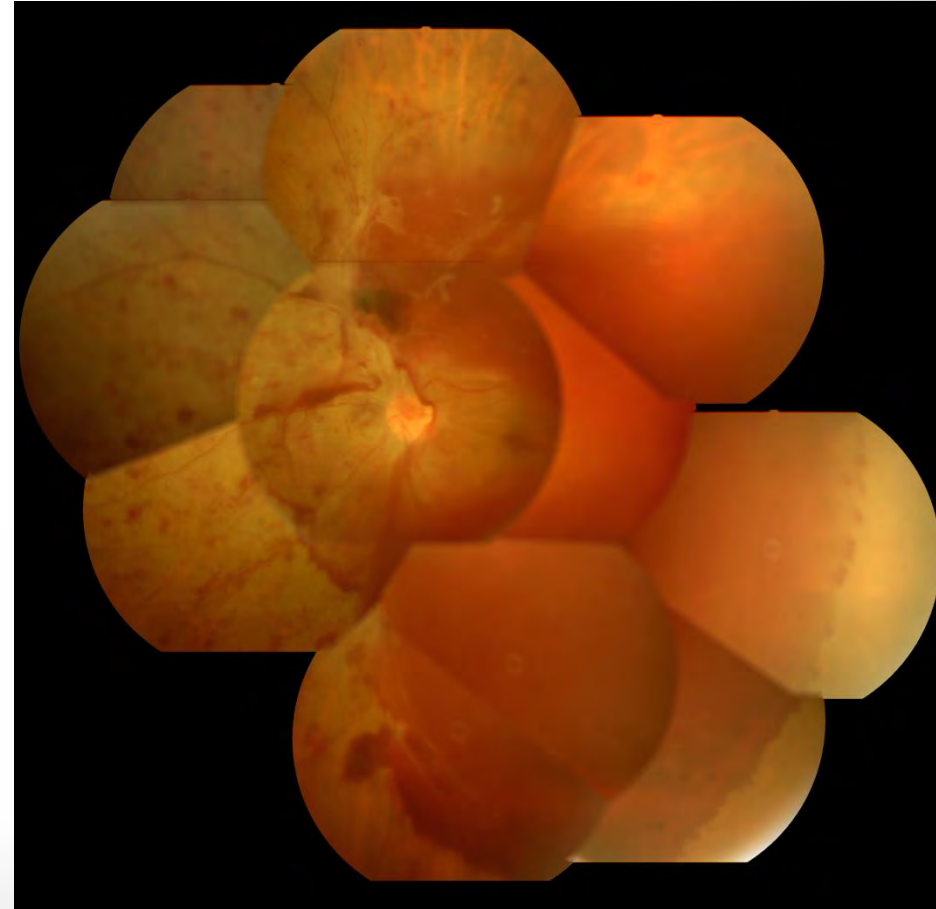
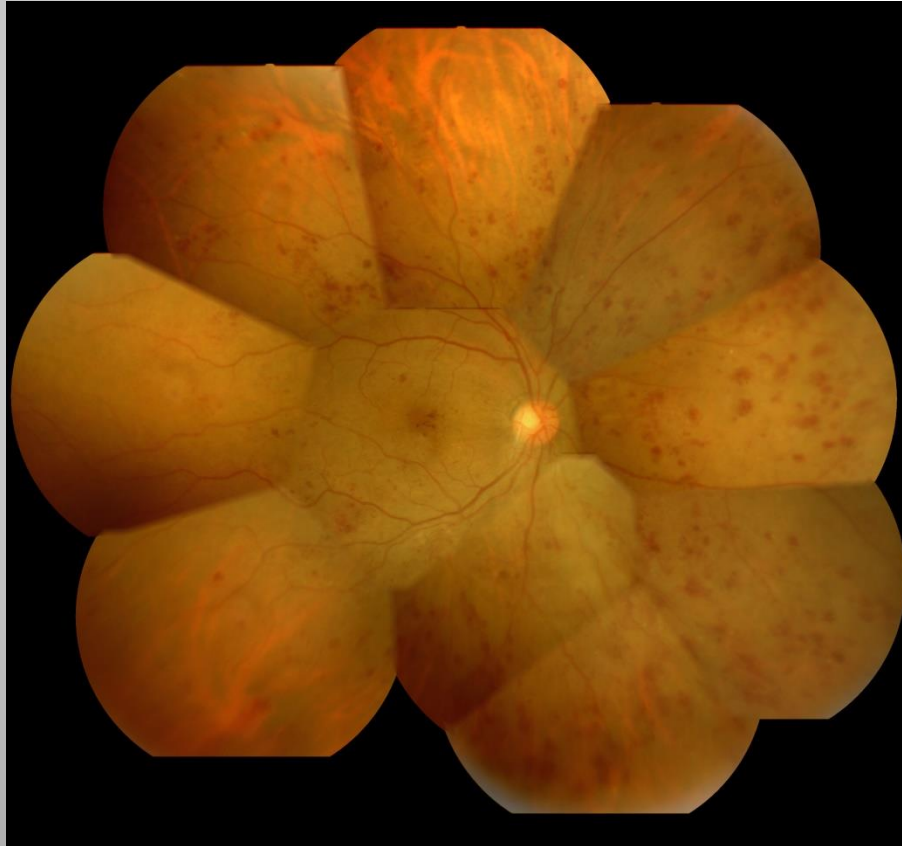
症例1 39歳女性

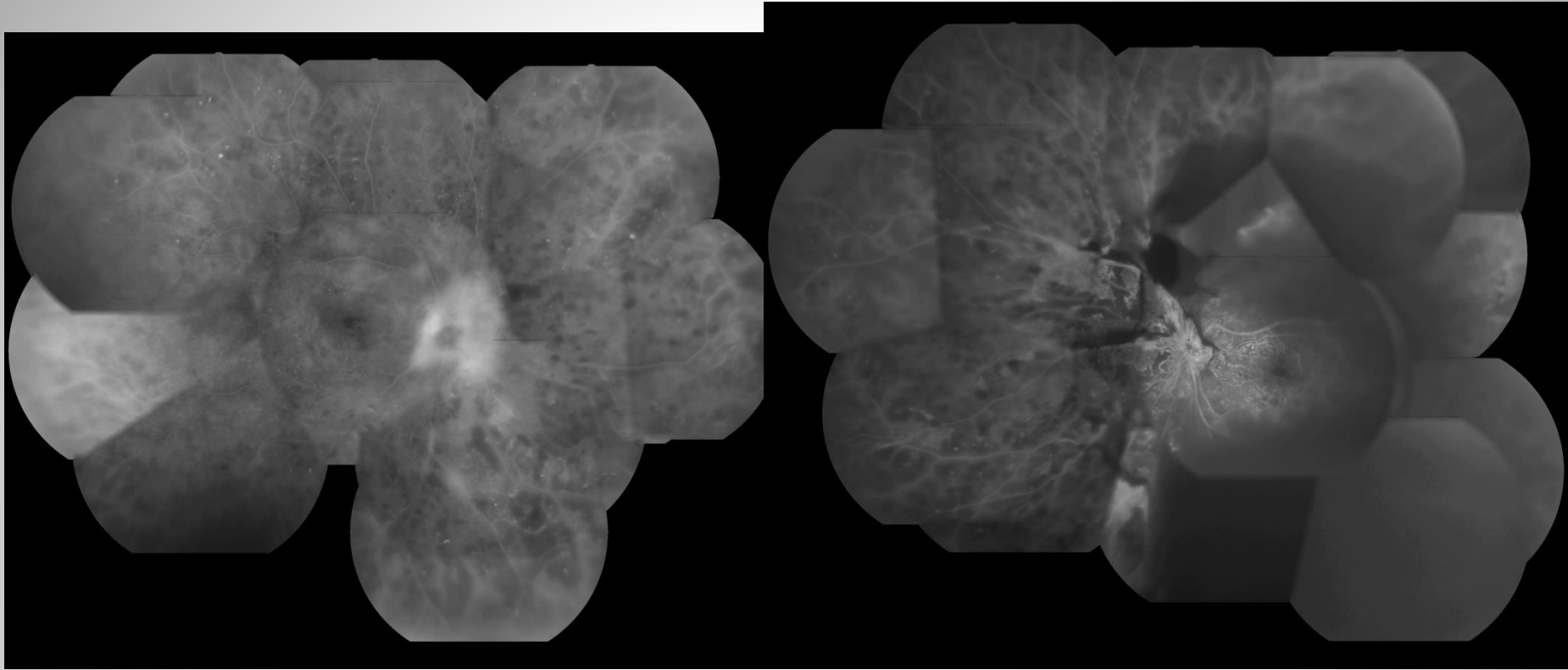
1999年5月口渇・多飲・体重減少で近医受診、糖尿病と診断される。

2001年1月当センター紹介初診。血糖値418mg/dl、HbA1c13.5%でインスリン導入。

HbA1c10~12%で経過。腎症3A期。網膜症は単純網膜症。

2011年9月HbA1c14.1%から6.9%改善時、左眼視力(0.02)に低下し、硝子体出血が認められた。右眼には乳頭新生血管がみられた。

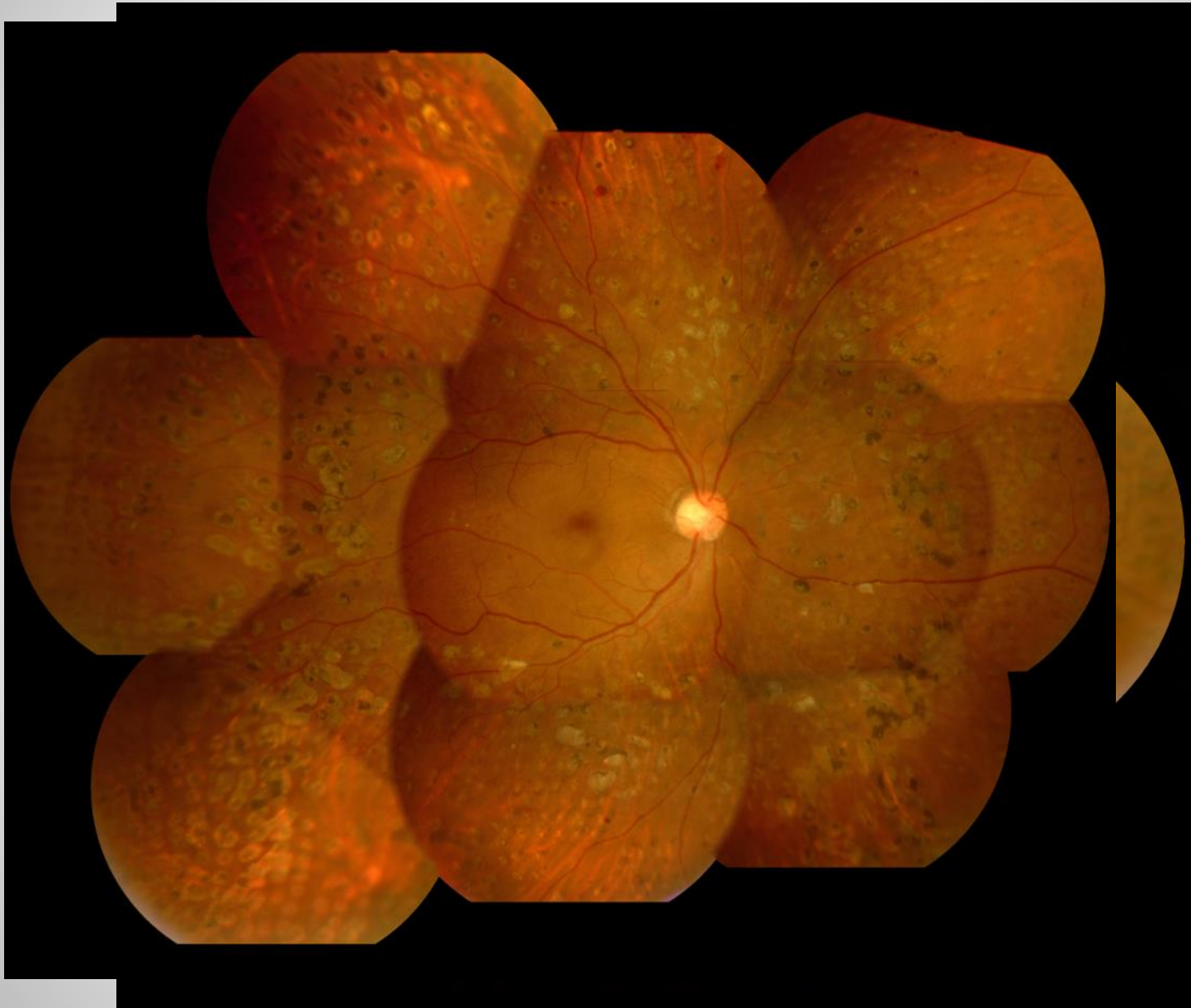


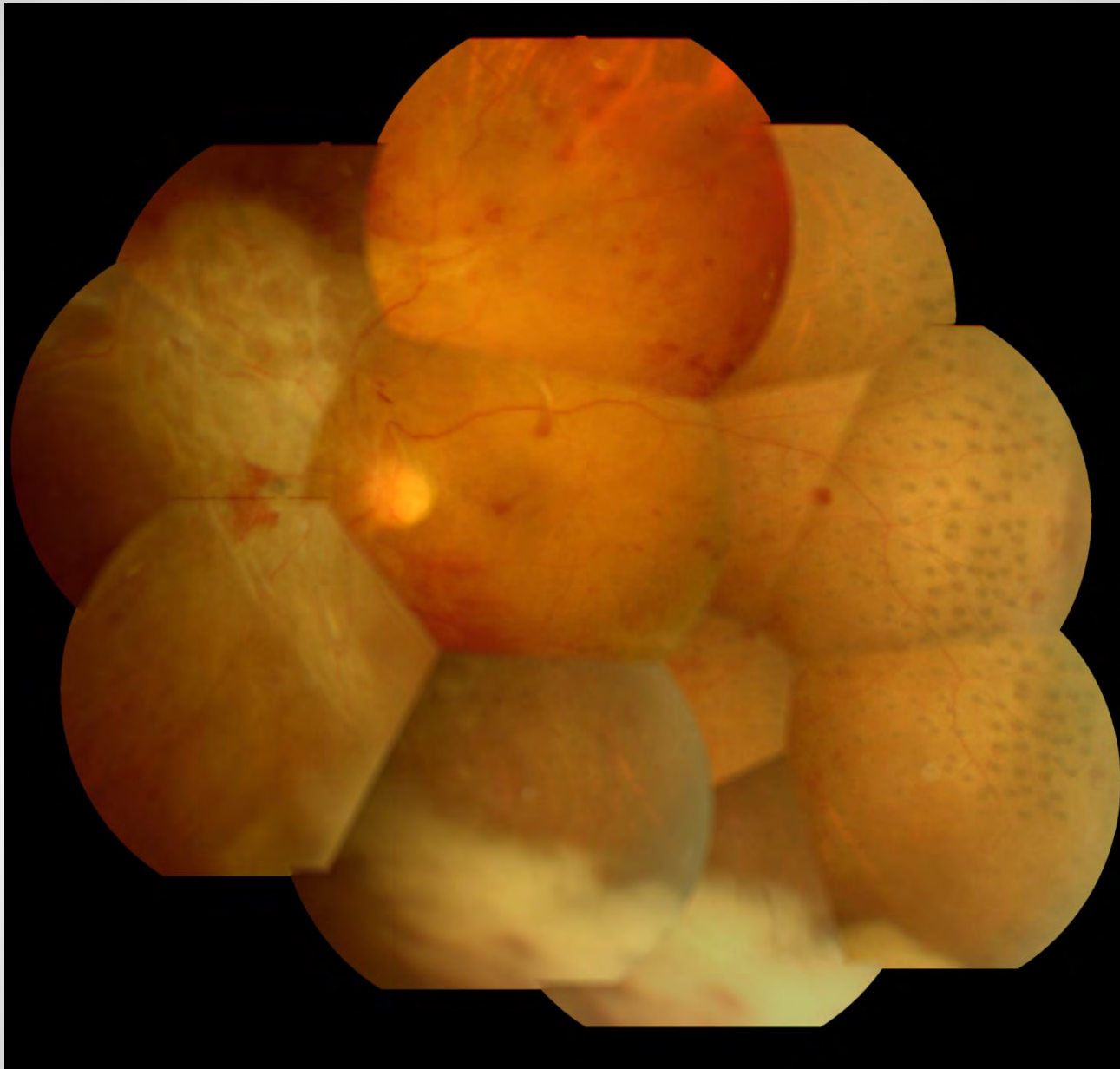


両眼に汎網膜光凝固を施行。
両眼に増殖膜が派生。右眼(0.3)、左眼(0.4)
2011年11月 右眼硝子体手術
2012年3月 左眼硝子体手術
2012年4月 左眼再出血のため再手術。
2014年5月 両眼視力(1.0)で網膜症鎮静化。

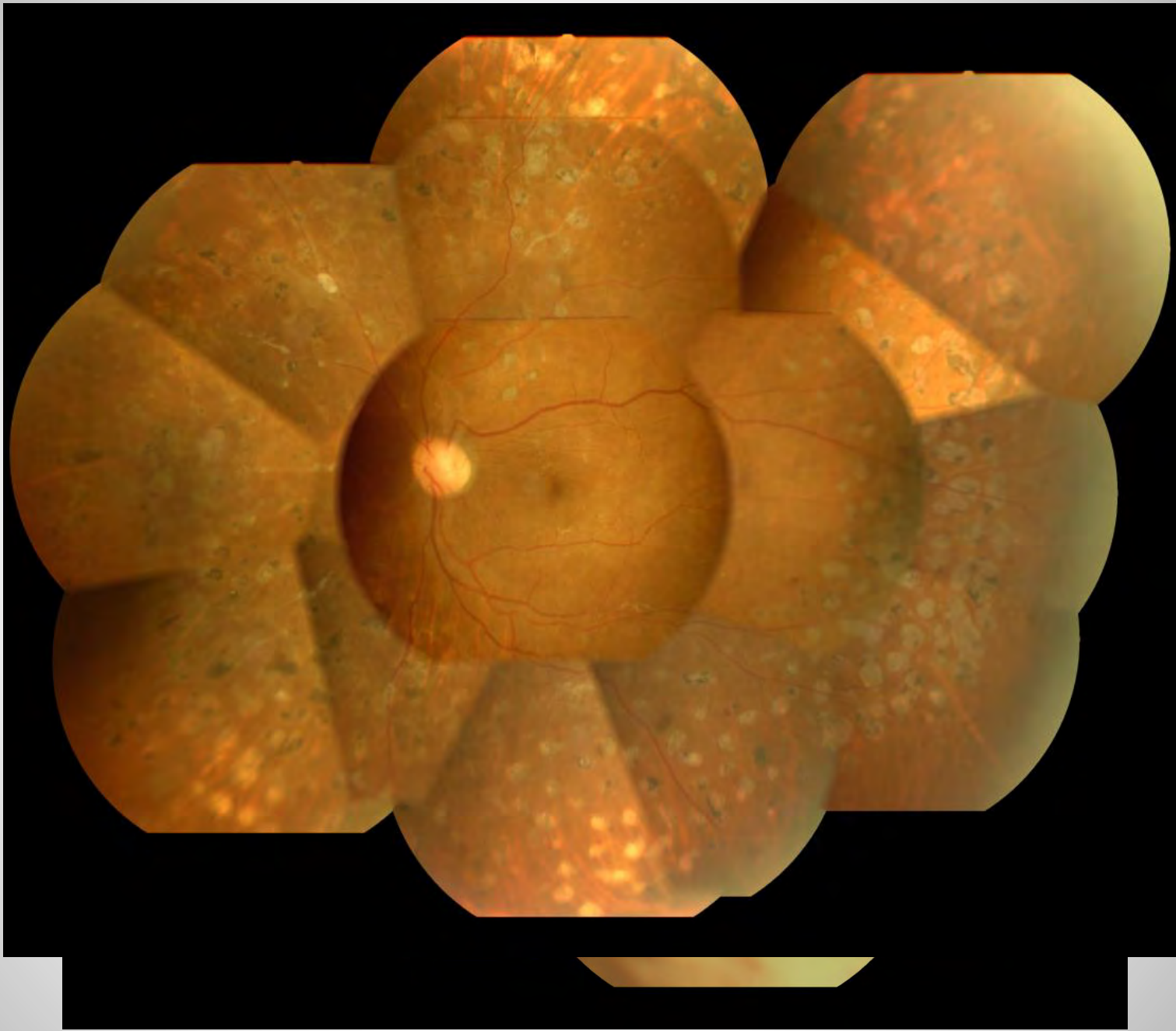












小切開硝子体手術(MIVS)

- 従来の硝子体手術は20ゲージ（器具の太さの単位で約0.9mm）を用いていたため、結膜切開し、縫合を必要としていた。
- 小切開硝子体手術は、25ゲージ（約0.5mm）や27ゲージという極めて細い器具を用い、さらに広角眼底観察システムや眼内シャンデリア照明により、低侵襲で、無縫合終えることができる。

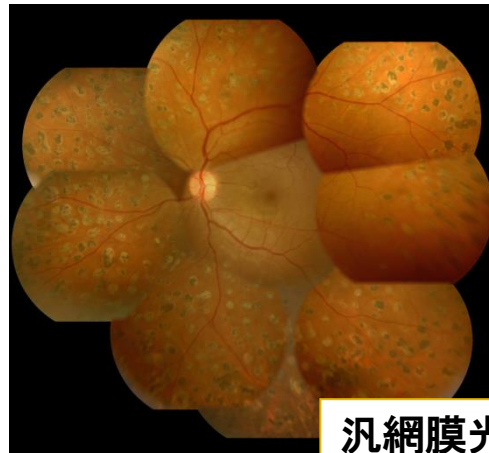
糖尿病網膜症の治療

内科的管理

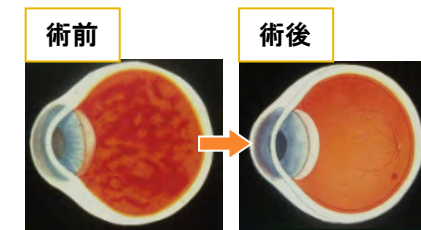
- ・血糖管理
- ・脂質異常是正
- ・血圧管理

眼科的管理

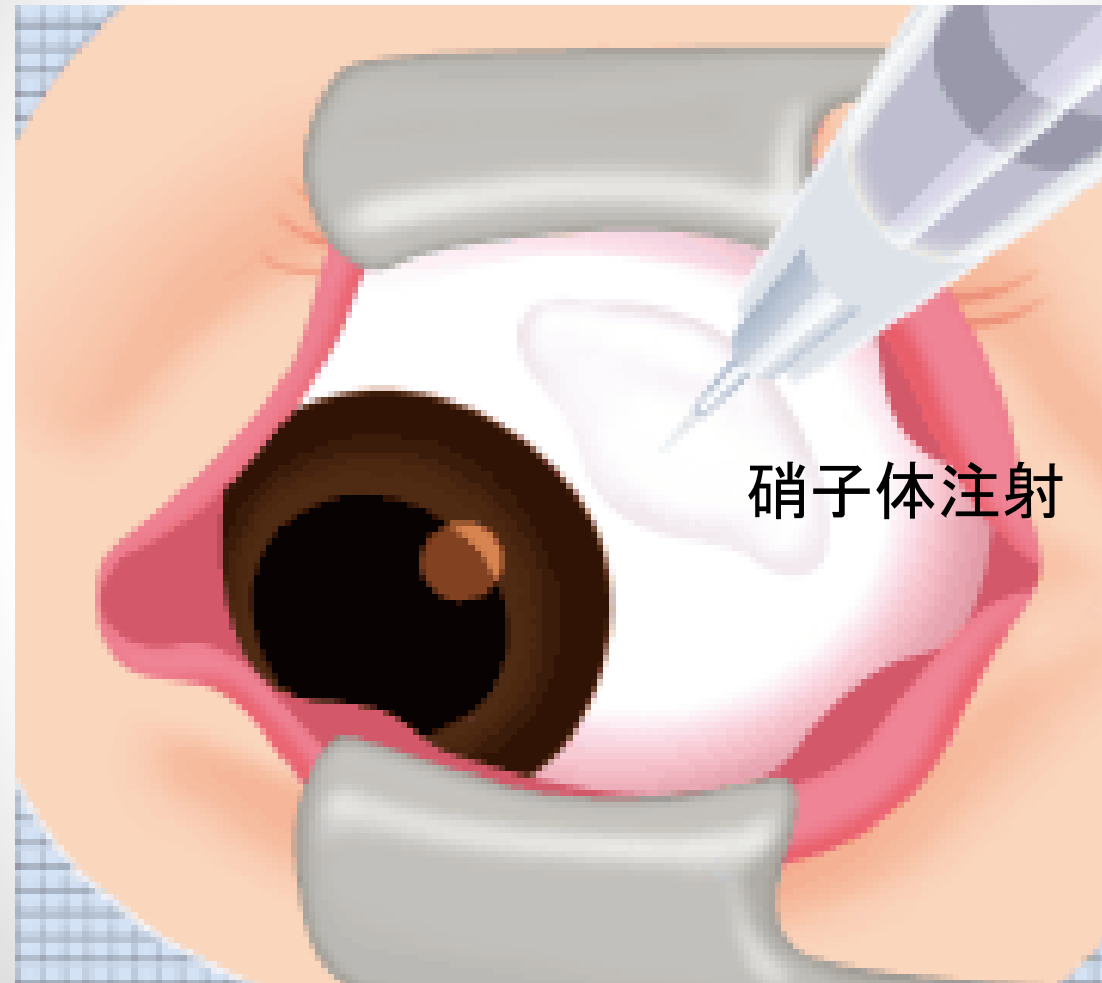
- ・薬物療法
- ・網膜光凝固



- ・硝子体手術



藥物療法



硝子体注射

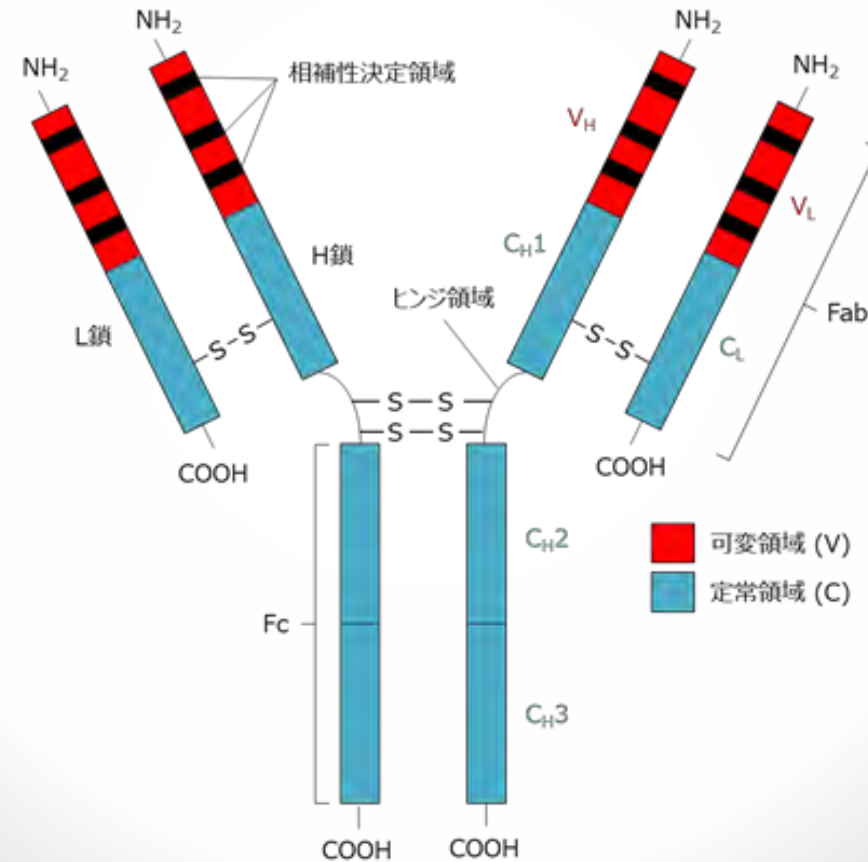
糖尿病黄斑浮腫

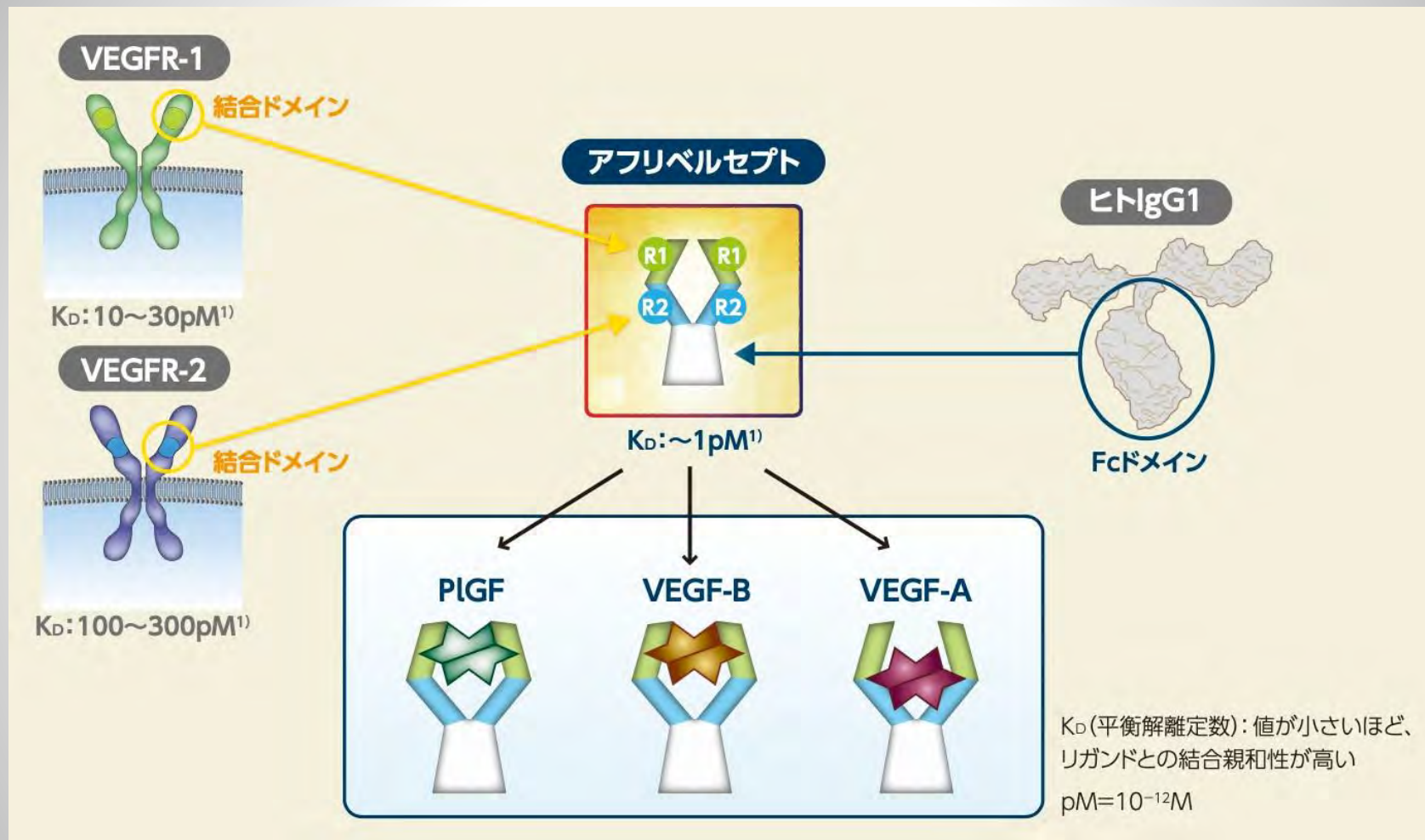
糖尿病黃斑症

- 黃斑浮腫
- 黃斑虛血
- 黃斑沈着
- 黃斑色素上皮
- 網膜內浮腫
- 漿液性網膜剝離
- 網膜內・網膜下沈着
- 視細胞障害 (ellipsoid zone 障害)
- 內層障害 (disorganization of the retinal inner layers: DRIL)
- 中心窩無血管野 (foveal avascular zone, FAZ) 擴大

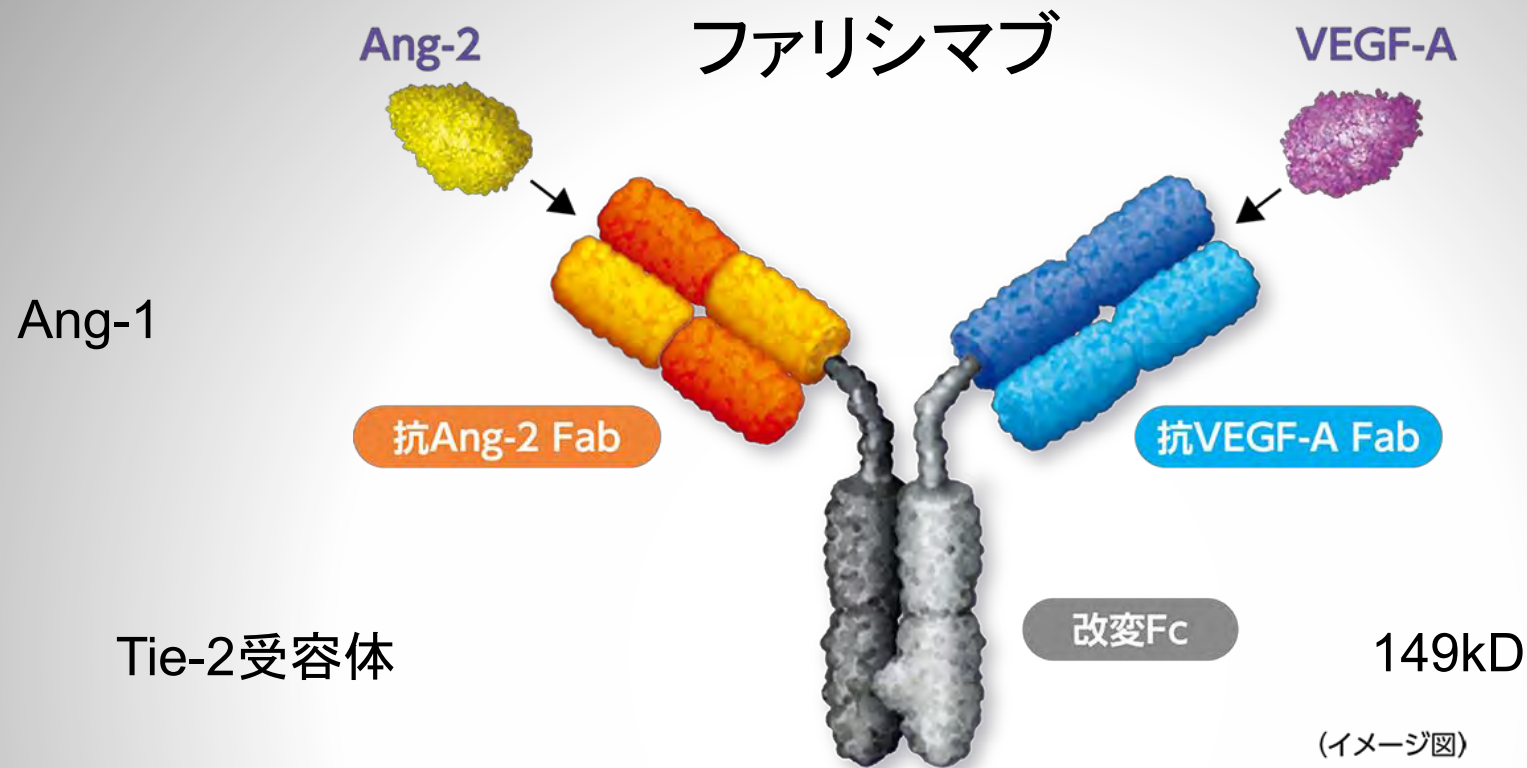
ヒト化した抗VEGFモノクローナル抗体 → ビバシズマブ 146kD
 Fab断片 → ラニビズマブ 48kD

VEGF-A





115kD

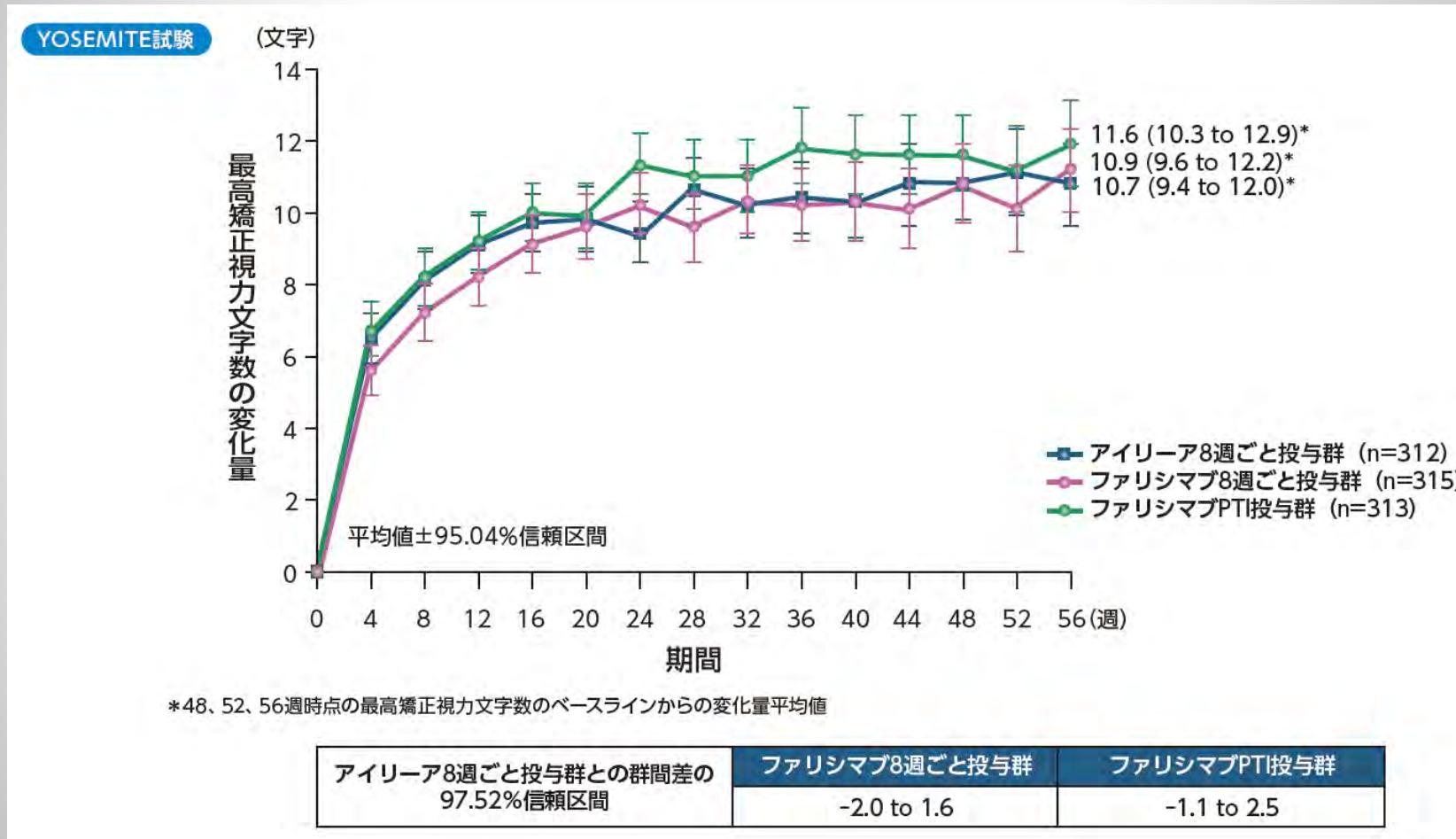


Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials

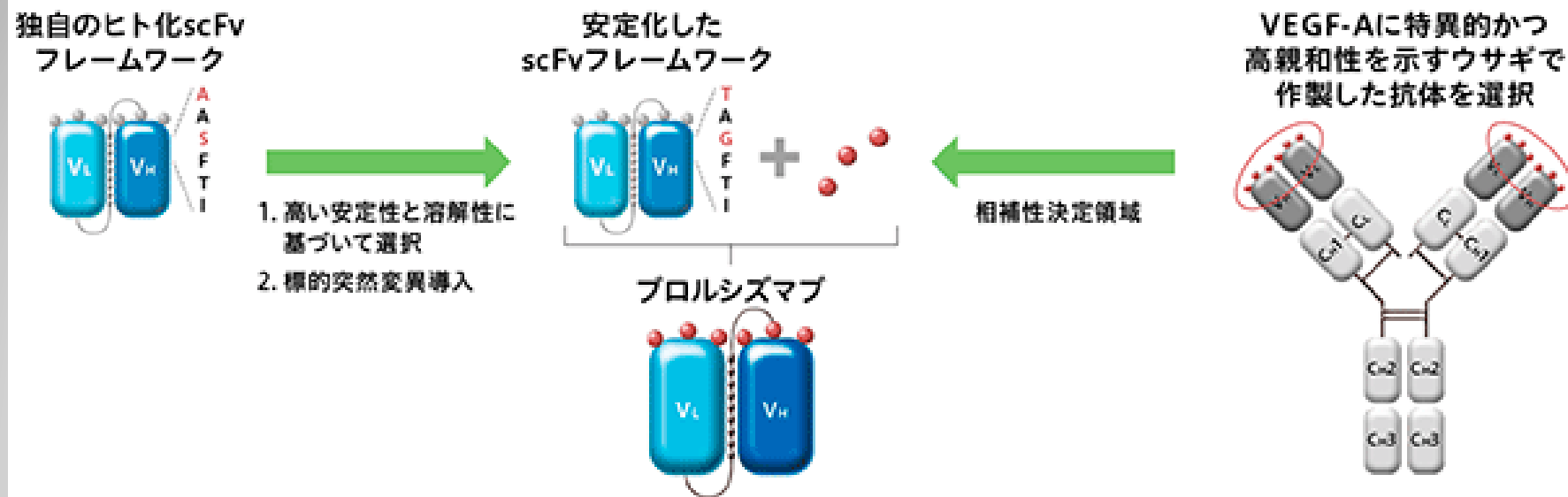
Wykoff CC, et al. *Lancet* 2022 Feb 19;399(10326):741-755.

•ファリシマブは、網膜疾患の原因となる2つの異なる経路を 標的とした、眼科領域における初のアンジオポエチン-2 (Ang-2) と VEGF-A のバイスペシフィック抗体

バブースモ最高矯正視力



ブロルシズマブの構造



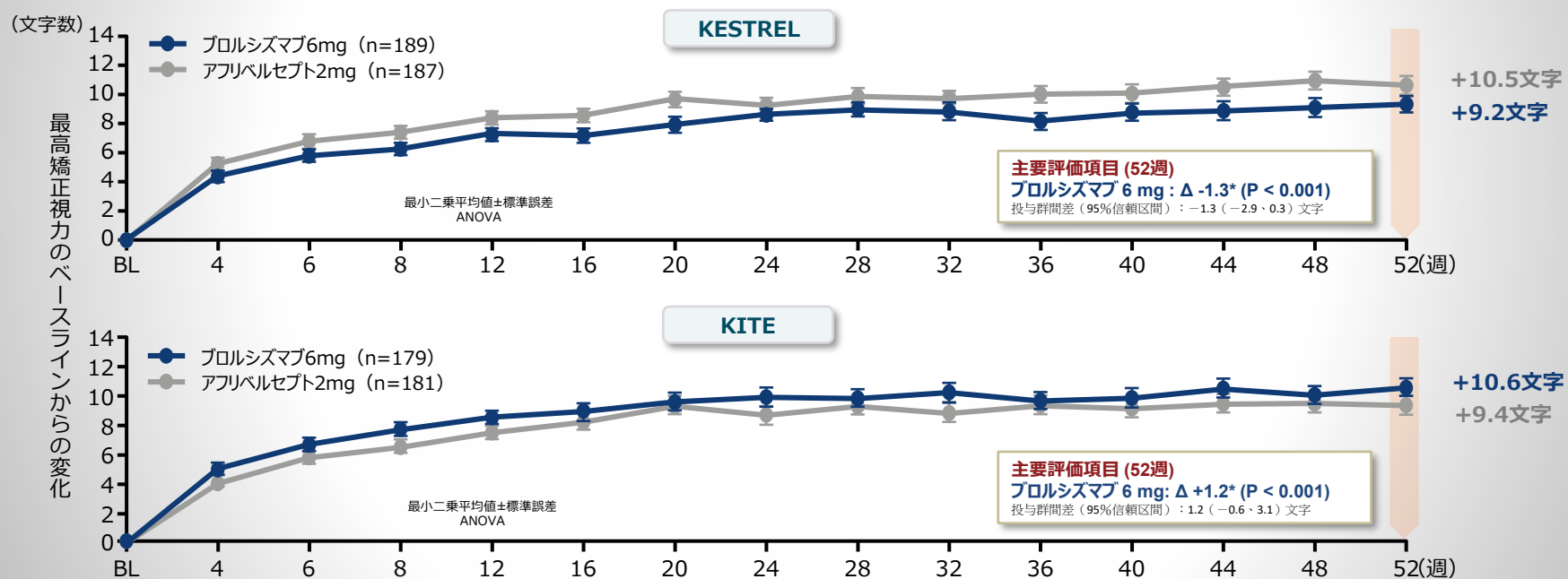
KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brodalizumab for Diabetic Macular Edema

Brown DM et al Am J O2022 Jun;238:157-172.

ブロルシズマブの適応は加齢黄斑変性症、**糖尿病黄斑浮腫**(2022年6月20日現在)

最高矯正視カスコアのベースラインからの変化量 【主要評価項目:52週、その他の副次評価項目:52週までの各評価時点】

52週の最高矯正視カスコアのベースラインからの変化量においてブロールシズマブ群の
アフリベルセプト群に対する非劣性が検証された



※ブロールシズマブ3mg群の試験成績は承認外用量のため削除

今後のDME治療

- 高濃度既存薬剤
- ポートデリバリーシステム
- 遺伝子治療 (ADVM-022)

糖尿病黄斑虚血の臨床的意義と分子標的治療の可能性： 網膜血管再構築のための新たな介入戦略

石田 晋 日眼会誌127:725-740,2023

- 神経血管ユニット (neurovascular unit)
糖尿病網膜症による血管障害と視機能障害の
時間的・空間的な関係
- **糖尿病黄斑虚血 (diabetic macular ischemia: DMI)**
黄斑部に無灌流領域の拡大および血管密度の低下
酸素や栄養成分の供給の減少
神経細胞の障害、視機能の悪化

既存の抗VEGF薬は、糖尿病網膜症の眼底所見を改善させるが、
DMEを十分に治療できない！

DME病態には、虚血領域の神経細胞が生体防御反応として
VEGFを放出することで、周囲の血管透過性を亢進させるという
合目的性がある。

現行の抗VEGF薬療法は。虚血に陥った神経細胞に対する「兵
糧攻め」

神経血管ユニットの消失を促してしまう負の側面がある

- 糖尿病網膜症における非灌流網膜の一貫した臨床的に意義のある再灌流を達成するためには、
- 新しい作用機序を備えた新しい薬物療法が必要

糖尿病患者さんの視機能向上 のために

A fundus photograph of a human retina, showing a yellowish-orange background with prominent, dark red, branching retinal vessels. There are also some smaller, more diffuse red spots and areas of discoloration, characteristic of diabetic retinopathy.

網膜症の鎮静化を図りつつ
眼にやさしい治療

網膜症早期発見と適時治療

定期的な眼底検査