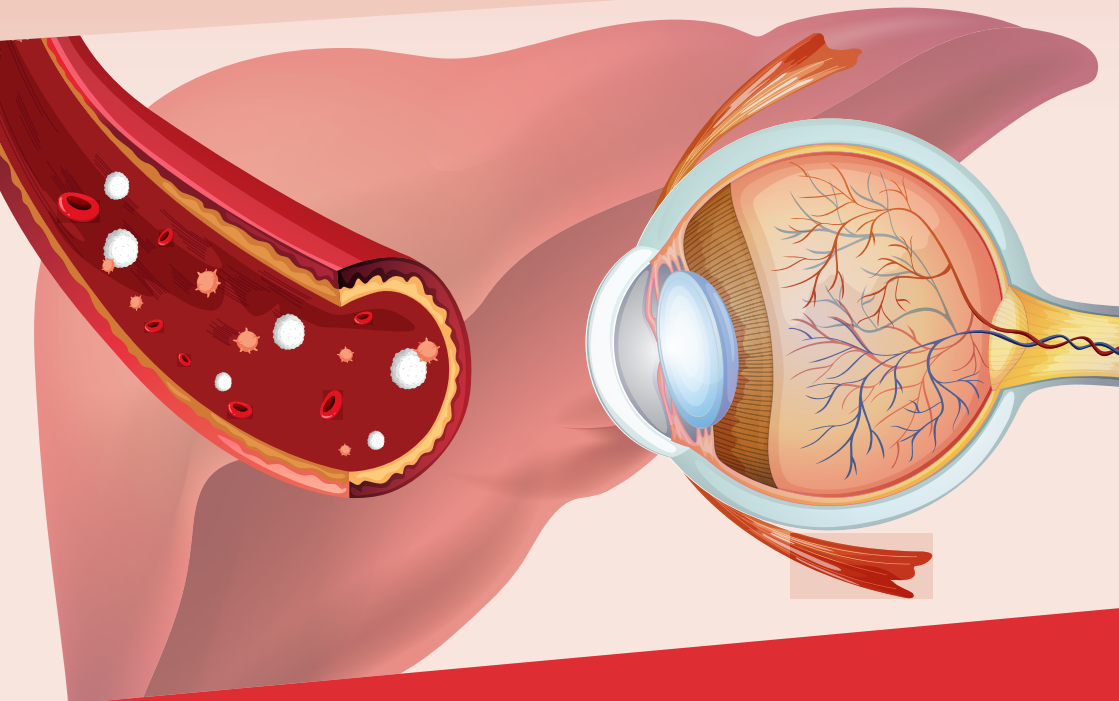


# 糖尿病網膜症 残存微小血管合併症の観点から

富田洋平

Residual Risk Reduction Initiative (R3i) 財団,  
バーゼル, スイス





## はじめに

この冊子は、Residual Risk Reduction Initiative (R3i) のプロジェクトとして作成されました。目的は、糖尿病の合併症の中でも、見過ごされやすい微小血管障害である「糖尿病網膜症 (DR)」に関し、医療従事者の皆様の認識と理解を深めることにあります。

DRは、現在もなお予防可能な失明の主要な原因の一つです。R3iは、医療従事者の皆様がこの複雑な疾患を適切に診断・管理し、患者の生活に及ぼす深刻な影響を軽減できるよう、必要な知識を提供することを使命としています。糖尿病を抱える方々の視力を守り、予後を大きく改善するためには、積極的かつ多角的なリスク低減アプローチが不可欠です。

本冊子では、DRの全体像を包括的に解説し、その基礎となる病態生理、重症度分類、進行に関与する主要な危険因子を体系的に整理しています。さらに、最新の診断法を詳しく解説するとともに、各病期に応じた確立された治療法と発症・進行リスクを軽減し得る予防策を紹介します。

本書は、確立された知見と、この分野における新たな動向や研究成果をあわせて提示することで、DRに関する最新の視点を提供することを目指しています。DRの治療は大きく進歩したものの、依然として複雑で対応の難しい疾患で、常に状況を注視し、患者ケアの質向上のために学び、改善し続ける姿勢が不可欠です。





# 目次

緒言 . . . . .	7
<b>SECTION 1:</b> 糖尿病網膜症の病態・分子メカニズム.	13
<b>SECTION 2:</b> 糖尿病網膜症の分類 . . . . .	19
<b>SECTION 3:</b> 糖尿病網膜症進行のリスクファクター . . . . .	23
<b>SECTION 4:</b> 糖尿病網膜症の診断 . . . . .	33
<b>SECTION 5:</b> 糖尿病網膜症のマネジメントと治療法. . . .	43
<b>SECTION 6:</b> 糖尿病網膜症の予防と新規治療法の可能性.	59
<b>SECTION 7:</b> その他 . . . . .	79
略語 . . . . .	85



# 緒言

## 糖尿病網膜症 (DR)の概要

- ▶糖尿病網膜症 (DR) は、世界的に視力障害の主要な原因であり、その早期発見と早期介入のためには、一般市民と医療専門家双方における疾患への認識向上が不可欠である。
- ▶DRに起因する失明率には2%から5.5%という顕著な地域差が認められる。この事実と、高齢者層における有病率の高さは、特定の集団を対象としたスクリーニングおよび保健教育を推進する必要性を示唆している<sup>1</sup>。
- ▶人口高齢化に伴う有病率の増加と、DRがもたらす深刻な社会経済的負担が問題となっている。これらが早期治療戦略を推進し、現行の治療法 (例: レーザー光凝固術、抗VEGF療法、ステロイド、硝子体手術) を最適化するためには、社会全体の意識改革が急務となっている<sup>2</sup>。

1. Leasher JL, et al. *Diabetes Care* 2016. 2. Tomita Y, et al. *J Clin Med* 2021.

**R3i**  
Research Risk Researcher's Initiative

糖尿病網膜症 (DR) は世界的に主要な失明原因であり、その重要性の認識向上が必要である。早期発見と迅速な介入のためには、一般市民および医療専門家双方の意識改革が不可欠である。DRによる失明の有病率は地域差があり2%～5.5%の範囲で報告されているほか、高齢者ではより高率であることから、特定集団を対象としたスクリーニングおよび教育プログラムの実施が示唆される。

また、DRがもたらす社会経済的負担は大きく、高齢化社会における有病率上昇を踏まえると、レーザー治療、抗VEGF療法、ステロイド療法、硝子体手術といった既存治療法の最適化と併せて、早期治療戦略推進のための啓発強化が喫緊の課題である。

### References:

1. Leasher JL, et al. *Diabetes Care* 2016.
2. Tomita Y, et al. *J Clin Med* 2021.

## 背景

- ▶ 糖尿病網膜症(DR)の総有病率は**34.6%**と推定され、その内訳は増殖糖尿病網膜症が**6.96%**、糖尿病黄斑浮腫が**6.81%**、視力を脅かすDRが**10.2%**であった<sup>1</sup>。
- ▶ Vision Loss Expert Group (VLEG) によれば、DRは、世界における中等度から重度の視力障害の**1.25%**、そして失明の**1.07%**を占める<sup>2</sup>。
- ▶ メタアナリシスにより、DRを原因とする失明の割合は地域によって異なり、オセアニアおよび東・東南アジアの**2%**から南米南部の**5.5%**に及ぶことが示されている<sup>3</sup>。
- ▶ DRの有病率は糖尿病の病型により異なり、1型糖尿病(DM)患者の約**42.1%**、2型糖尿病患者の**25.5%**で認められる<sup>4</sup>。

1. Yau et al. Diabetes Care 2012. 2. Bourne RRA, et al. Lancet Glob Health 2017.  
3. Leasher JL, et al. Diabetes Care 2016. 4. Ziets B, et al. Dtsch Med, Wochenschr 2000.



1980～2008年の35件の研究から得られた22 896例の糖尿病患者データを解析したところ、全糖尿病網膜症（DR）の有病率は34.6%（95%CI 34.5–34.8）、増殖性DRは6.96%（95%CI 6.87–7.04）、糖尿病黄斑浮腫（DME）は6.81%（95%CI 6.74–6.89）、失明リスクを伴うDRは10.2%（95%CI 10.1–10.3）と推定された。

Vision Loss Expert Group（VLEG）によれば、DRは中等度以上の視覚障害全体の1.25%、全失明の1.07%を占める。

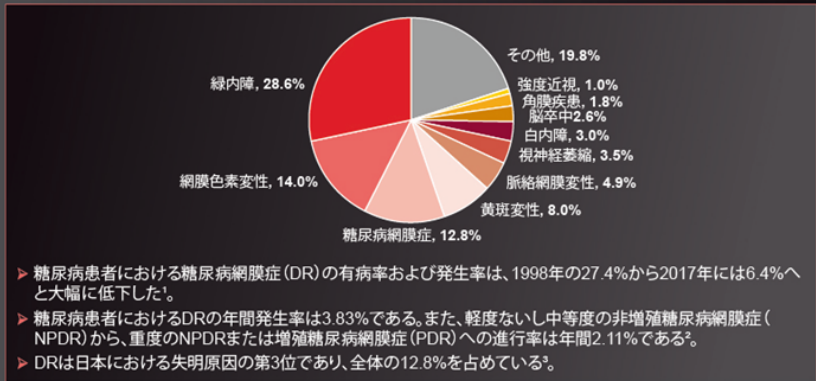
メタアナリシスでは、DRによる失明割合に地域差が認められ、オセアニアおよび東・東南アジアで約2%、南ラテンアメリカで約5.5%と幅があった。

さらに、DR有病率は糖尿病の型によって異なり、1型糖尿病患者で約42.1%、2型糖尿病患者で約25.5%であった。

### References:

1. Yau et al. Diabetes Care 2012.
2. Bourne RRA, et al. Lancet Glob Health 2017.
3. Leasher JL, et al. Diabetes Care 2016.
4. Ziets B, et al. Dtsch Med, Wochenschr 2000.

## 糖尿病網膜症の疫学 (日本)



1. Hashimoto S, et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023. 2. Kawasaki R, et al. *Diabetologia* 2011. 3. Morizane Y, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2019.

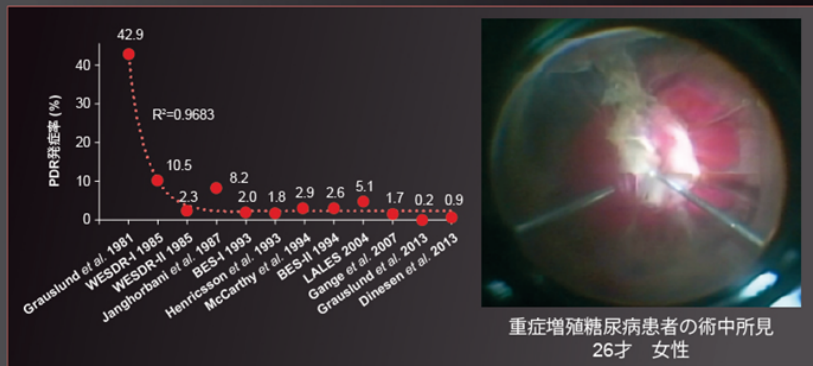
R<sup>3</sup>i  
Residual Risk Reduction Initiative

日本では、糖尿病網膜症 (DR) の有病率が1998年の27.4%から2017年には6.4%に低下した。この要因として、内科領域での糖尿病管理の向上、早期眼科紹介の定着、および眼科医療技術の進展が挙げられる。糖尿病患者におけるDRの年間発症率は3.83%、軽度・中等度非増殖DR (NPDR) から重度NPDRまたは増殖DR (PDR) への年間進行率は2.11%である。DRは失明原因の第3位を占め、その割合は全失明事例の12.8%に相当する。

### References:

1. Hashimoto S, et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023.
2. Kawasaki R, et al. *Diabetologia* 2011.
3. Morizane Y, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2019.

## 増殖糖尿病網膜症の発症率の推移



Abou T, et al. *International Journal of Retina and Vitreous* 2024.

R<sup>3</sup>i

増殖糖尿病網膜症（PDR）の発生率は世界的に低下しており、これは糖尿病管理および眼科治療の進歩に起因する。内科的観点では、新規糖降下薬の開発および血圧・脂質コントロールの改善により微小血管合併症が減少したことが寄与している。眼科的観点では、体系的スクリーニング、レーザー治療、抗VEGF療法の導入および手術技術の進展が早期発見と管理の向上をもたらした。しかし、若年患者における重症例ではいまだ失明に至ることが多く、早期発見と介入の重要性に変わりはない。

### References:

1. Abou T, et al. *International Journal of Retina and Vitreous* 2024.

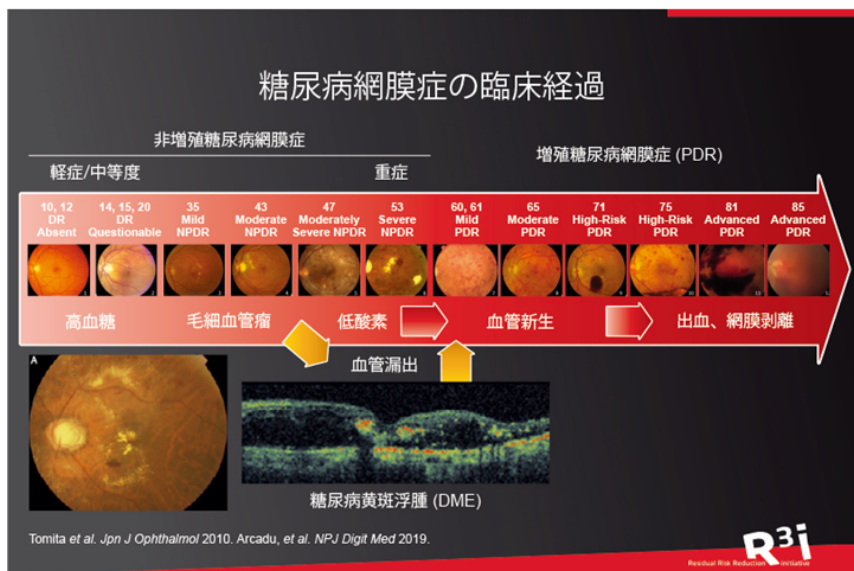




# DRの病態と分子メカニズム

## SECTION

# 1



DRは、非増殖糖尿病網膜症（NPDR）の軽度・中等度・重度および増殖糖尿病網膜症（PDR）に分類される。NPDRの軽度・中等度期では、高血糖により血管内皮細胞が障害され、周皮細胞（ペリサイト）が脱落し、微小血管瘤形成および血管透過性亢進が引き起こされる。病態進行に伴い血管閉塞が生じ、広範な網膜虚血をきたしてPDRに移行する。網膜虚血に応答して血管内皮増殖因子（VEGF）が過剰に産生され、新生血管を誘導する。これらの新生血管は脆弱で出血しやすく、増殖膜形成や網膜剥離を引き起こし、未治療では失明に至る可能性がある。

また、全ての病期で血漿成分が網膜内に漏出し、黄斑浮腫を生じることがある。黄斑浮腫は中心視機能を障害し、著しい中心視力低下を引き起こす。

## References:

1. Tomita et al. *Jpn J Ophthalmol* 2010.
2. Arcadu, et al. *NPJ Digit Med* 2019.

## 糖尿病網膜症の進行のメカニズム

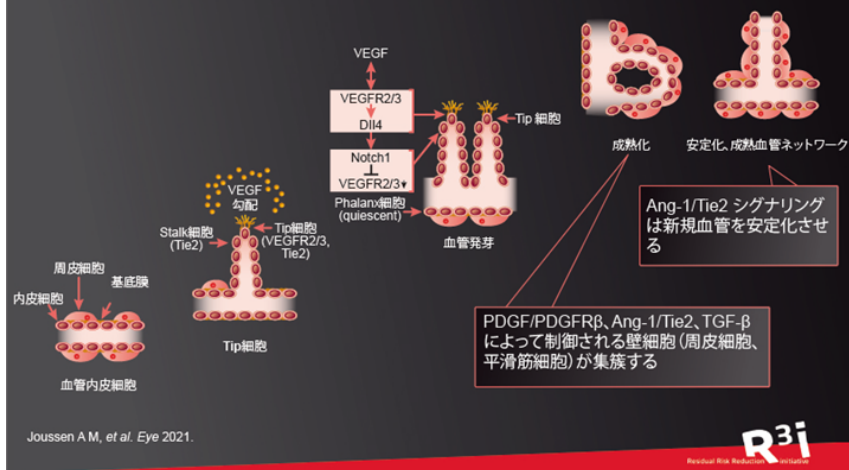


高血糖は血管内皮細胞 (EC) において酸化ストレス、エピジェネティック修飾、炎症を誘導し、神経グリア細胞の変性を引き起こす (左下図)。VEGFR2依存的に活性化されるMAPKおよびPI3K/Aktシグナル伝達は血管新生および血管透過性亢進を促進する (中央上図)。ペリサイト (周皮細胞) の脱落はECを脆弱化させ、同時にマクロファージがVEGFAおよびPIGFを分泌して血管不安定性を悪化させる (中央下図)。アンジオポエチン-2 (Ang2) の上昇およびFOXO1の発現低下は血液網膜関門 (BRB) 破綻に寄与する (右上図)。さらに、血管閉塞による網膜低酸素状態は異所性血管新生と線維血管膜形成を誘発する (右下図)。

### References:

1. Kusuhara S, et al. *Diabetes Metab J* 2018.

## VEGF(血管内皮増殖因子): 血管新生のメインターゲット

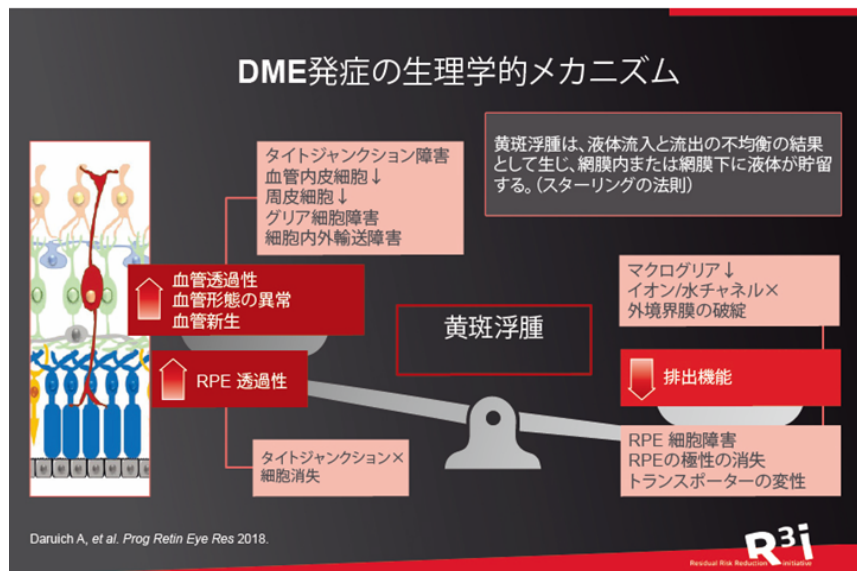


血管網形成には、血管発芽、成熟、および再構築（リモデリング）が必要である。Tip細胞（Tie2低発現、VEGFR2/3高発現）はVEGF勾配に応答してStalk細胞（Tie2高発現）を先導する（左図）。VEGFシグナルはDll4発現を誘導し、これがStalk細胞のNotch1を活性化、VEGFR2/3高発現を維持するとともにTip細胞への分化を抑制する（中央図）。Tip細胞は隣接血管と吻合し、Stalk細胞は増殖して血管腔を伸長させる（右上図）。

血管安定化は、PDGF/PDGFRβ、Ang-1/Tie2、およびTGF-βシグナルを介して、周皮細胞および血管平滑筋細胞などの壁細胞によって制御される。

### References:

1. Joussen A M, et al. Eye 2021.

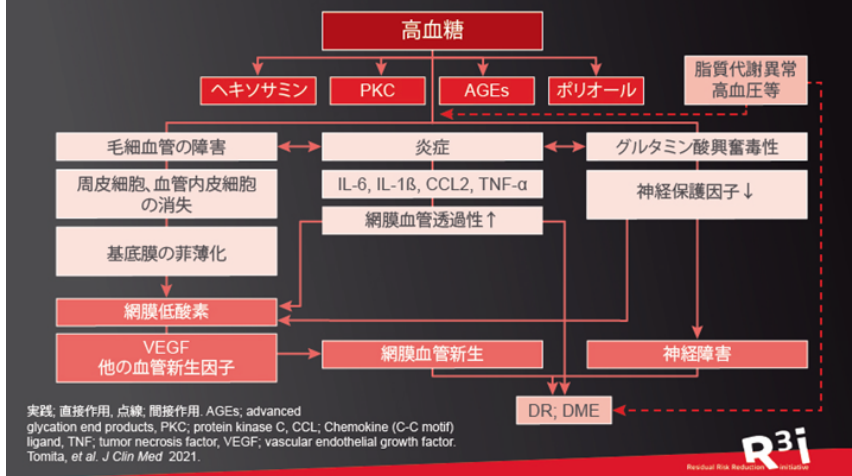


糖尿病黄斑浮腫（DME）の病態は、網膜への水分流入増加と排出機能障害という二相性機序により説明される（スターリングの法則）。水分流入増加の主因は血液網膜関門破綻であり、内側関門の血管内皮細胞およびペリサイト障害並びに外側関門である網膜色素上皮（RPE）の機能不全による透過性亢進を含む（左図）。一方、グリア細胞が担う網膜からの水分排出機能障害は浮腫の形成および持続化に寄与する（右図）。このように、DMEは血管透過性亢進と排出機能低下が複雑に関与する病態である。

### References:

1. Daruich A, et al. *Prog Retin Eye Res* 2018.

## 糖尿病網膜症の発症メカニズム



高血糖はAGEs、PKC、ポリオール経路およびヘキソサミン経路などの代謝シグナルを活性化し、微小血管障害、炎症およびグルタミン酸興奮毒性を誘導する。その結果、周皮細胞および血管内皮細胞の脱落、基底膜の菲薄化、炎症性サイトカイン（IL-6、IL-1 $\beta$ 、CCL-2、TNF- $\alpha$ ）の増加、血管透過性亢進ならびにVEGF依存的血管新生が生じる。

糖尿病網膜症（DR）は以下の段階を経て進行する

**非増殖DR（NPDR）：**

軽度：微小血管瘤

中等度：網膜出血

重度：静脈の数珠状拡張および血管異常

**増殖DR（PDR）：**

血管新生、硝子体出血、網膜剥離

**糖尿病黄斑浮腫（DME）：**

どの病期でも発症し得る網膜肥厚で視力低下を引き起こす

さらに、脂質代謝異常や高血圧などの全身疾患は網膜障害を一層悪化させる可能性がある。したがって、**DR**発症には代謝機能不全、炎症および血管新生が複雑に相互関連するメカニズムが関与している。

### References:

1. Tomita, et al. J Clin Med 2021.

# 糖尿病網膜症の分類

SECTION

2

**R<sup>3</sup>i**

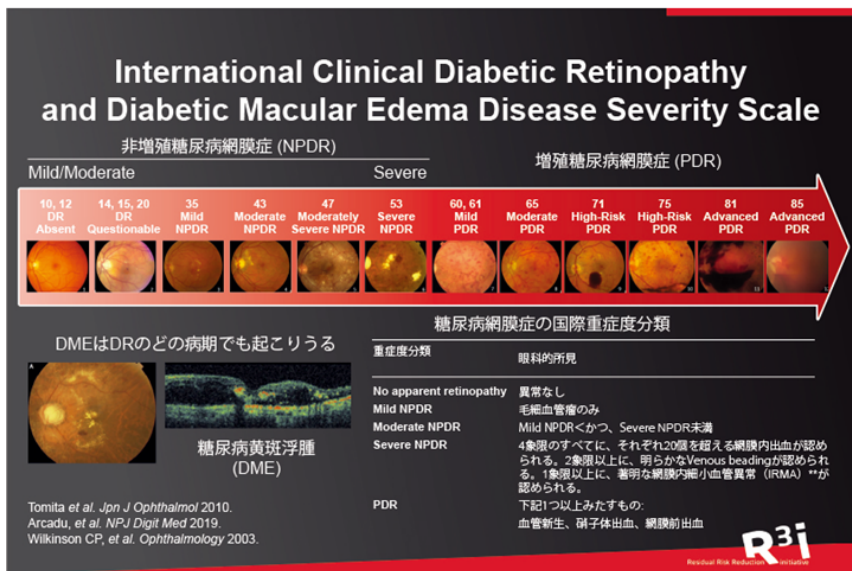
Residual Risk Reduction Initiative

## 糖尿病網膜症分類の歴史

- ▶ **1969** Airlie House 分類  
Goldberg MF, et al. *Ophthalmology* 1987
- ▶ **1981** Airlie House 分類改定  
DR study, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981
- ▶ **1991** ETDRS; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study  
ETDRS研究グループ, *Ophthalmology* 1991
- ▶ **2002** International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale (ICDR 分類)  
Wilkinson CP, et al. *Ophthalmology* 2003

糖尿病網膜症の分類は、Airlie HouseシステムからETDRS分類および国際糖尿病網膜症・黄斑症重症度分類（ICDR分類）へと発展し、DR重症度評価と管理戦略の基盤となってきた。現在、ICDR分類は世界的に標準的に用いられ、臨床試験や疫学研究において必須の評価指標である。

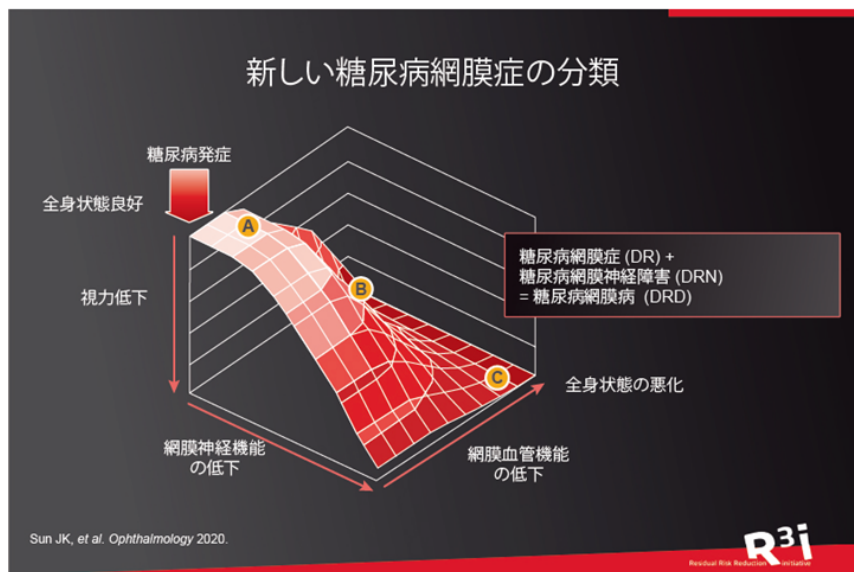




国際糖尿病網膜症・黄斑症重症度分類 (ICDR分類) は、眼底所見に基づき、糖尿病網膜症を非増殖 (軽度・中等度・重度) および増殖 (増殖性DR: PDR) の段階に分類する。提示の眼底画像は、正常眼底から増殖DR (PDR) に至る進行を示しており、網膜出血、静脈の数珠状拡張、病的新生血管形成などにより重症度が增加する。糖尿病黄斑浮腫 (DME) は網膜肥厚を特徴とし、DRのいずれの段階でも発生し得る。特に中心窩に及ぶ場合は中心視力が著しく低下する。ICDR分類は、DR重症度評価のみならず、治療方針決定に不可欠な国際標準分類である。

### References:

1. Tomita et al. *Jpn J Ophthalmol* 2010.
2. Arcadu, et al. *NPJ Digit Med* 2019.
3. Wilkinson CP, et al. *Ophthalmology* 2003.



近年、血管障害に加え神経機能障害を評価に含める新たなDR分類法が提案されている。DR評価には従来の血管変化だけでなく、糖尿病網膜神経変性（DRN）も考慮すべきであるとの考え方である。Sunらは、DRとDRNを包括する「糖尿病網膜疾患（DRD）」という概念を提唱している。本図は、全身状態、血管機能、神経機能を複合的に評価する重要性を示している。

#### References:

1. Sun JK, et al. *Ophthalmology* 2020.

SECTION

3

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative

## DR進行のリスクファクター

- ▶ 高血糖
- ▶ 重症低血糖
- ▶ 高血圧
- ▶ 高脂血症
- ▶ 腎障害
- ▶ 貧血
- ▶ 妊娠
- ▶ 喫煙

R<sup>3</sup>i

Residual Risk Reduction Initiative

DR進行の主要リスク因子として、まず不十分な血糖コントロール（高血糖）が最も重要である。一方で、重篤な低血糖エピソードは代謝の安定を乱し、網膜障害を促進し得る。高血圧、脂質代謝異常、腎機能障害などの全身的要因も網膜血管障害を悪化させる。

貧血は網膜への酸素供給を低下させ、虚血を増悪させる可能性がある。妊娠では血糖コントロールが不良な場合にDR進行が加速されることが知られている。

喫煙は酸化ストレスおよび血管ストレスを増大させ、DRの病態進行を促す。

以上のような危険因子を適切に管理することは、DR進行抑制および視機能維持に極めて重要である。

## DRのリスク因子 (メタアナリシス:35の研究)

### DRの罹患率は:

- ▶ 糖尿病の罹病期間 (21.1% for <10 years vs. 76.3% for ≥20 years)
- ▶ HbA1cが高値 (18.0% for ≤7.0% vs. 51.2% for >9.0%)
- ▶ 高血圧 (30.8% for ≤140/90 mmHg vs. 39.6% for >140/90 mmHg)
- ▶ 1型糖尿病 (77.3%) vs 2型糖尿病 (25.2%)

コレステロール値が4.0 mmol/L以上の者では、視力を脅かす糖尿病網膜症 (VTDR) の有病率がより高い傾向にあった。2000年以降はDRの有病率低下を示した。

22,896人の糖尿病患者  
 DR; 34.6% (95% CI 34.5–34.8)  
 PDR; 6.96% (6.87–7.04)  
 DME; 6.81% (6.74–6.89)  
 VTDR; 10.2% (10.1–10.3)

Yau J, et al. *Diabetes Care* 2012.

**R<sup>3</sup>i**  
 Retinal Risk Reduction Initiative

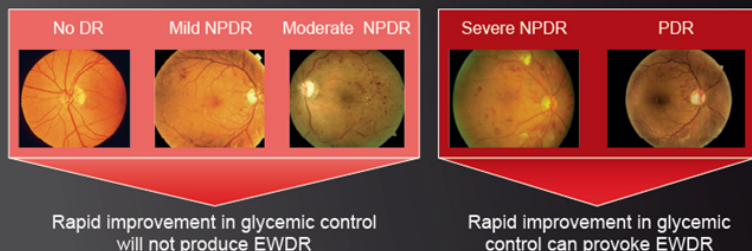
糖尿病網膜症 (DR) の年齢標準化有病率は、危険因子およびサブグループにより異なる。DR有病率には民族差があり、アフリカ系米国人で最も高く、アジア人で最も低い。また、有病率は罹病期間とともに上昇し、10年未満で21.1%、20年以上で76.3%に達する。同様に、HbA1c値が高いほど有病率は増加し、HbA1c≤7.0%では18.0%、HbA1c>9.0%では51.2%となる。高血圧 (140/90 mmHg以上) 群は正常血圧群 (30.8%) よりも高く39.6%を示す。さらに、1型糖尿病患者のDR有病率 (77.3%) は2型糖尿病患者 (25.2%) を著しく上回る。進行期DR (増殖DR[PDR]、糖尿病黄斑浮腫[DME]、失明リスクを伴うDR[VTDR]) でも同様の傾向が確認され、特にコレステロール値4.0 mmol/L以上でVTDR有病率が高い。2000年以降のDR有病率低下は、糖尿病管理およびスクリーニング戦略改善の成果を反映している可能性が高い。

### References:

1. Yau J, et al. *Diabetes Care* 2012.

## 糖尿病網膜症のステージ

- ▶ 重症低血糖は網膜症の発症リスクを高める(JDCS研究)  
(Tanaka S et al. Diabetes & Metabolism. 2017)
- ▶ 急激な血糖コントロールはDRの悪化を引き起こす  
-Early worsening



EWDR: Early worsening DR  
Simo, et al. Diabetes Care 2023.

**R3i**  
Residual Risk Reduction Initiative

厳格な血糖コントロールはDRの進行予防に不可欠であるが、血糖値を急激に下げすぎることは問題となる可能性がある。重度の低血糖はDRの発症リスクを4.35倍増加させると報告されている。長期間にわたって低いHbA1cを維持することは一般的に有益であるが、急激な血糖低下は、DRの一時的な悪化である「early worsening」を引き起こす可能性がある。しかし最近の知見では、患者が中等度NPDR以下に分類される場合、急速な血糖コントロールは早期増悪のリスクを有意に増加させないことが示唆されている。これらの知見は、眼科医による正確なDR病期分類の重要性と、内科医が眼底所見を参照しつつ血糖管理を行う必要性を示している。

### References:

1. Simo, et al. Diabetes Care 2023.

## 腎機能とDRの関係

- ▶ 微量アルブミン尿の増加、糸球体ろ過量の低下とともにDRの進行のリスクは高まる。

Chen, et al., *PLoS One*, 2012; Man, et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015.

- ▶ 腎症があるとPDRへの進行リスクが約3割上昇した。

Nwanyanwu, et al., *Diabetes Care*, 2013.

- ▶ タンパク尿を有する2型DM患者において、DRを合併するとGFRの低下が加速する。

Trevisan, et al., *Diabetes Care*, 2002.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

微量アルブミン尿の出現および推算糸球体濾過量（eGFR）の低下は、DRリスクを著しく増大させる。糖尿病性腎症を有する患者では、増殖性DR（PDR）への進行可能性が約30%高まる。また、タンパク尿を伴う2型糖尿病患者では、併存するDRがeGFR低下をさらに加速させる。これらの知見は、眼底所見と腎機能の関連を示すとともに、DR診療における腎機能モニタリングおよび管理の重要性を強調している。

## 腎機能悪化はDR悪化の責任因子

項目	no DRからNPDRへ		NPDRからPDRへ	
	Univariate Odds ratio (95% CI)	Multivariate Odds ratio (95% CI)	Univariate Odds ratio (95% CI)	Multivariate Odds ratio (95% CI)
年齢 (per year)	0.999 (0.981-1.018)		0.953 (0.926-0.980)*	0.966 (0.937-0.995)*
糖尿病罹病期間 (per year)	1.067 (1.037-1.098)*	1.062 (1.025-1.100)*	0.995 (0.995-1.037)	
空腹時血糖 (per mg/dl)	1.006 (1.003-1.008)*	1.003 (1.000-1.007)	1.003 (0.999-1.007)	
HbA1c (per %)	1.401 (1.261-1.557)*	1.353 (1.191-1.537)*	1.210 (1.028-1.426)*	1.111 (0.933-1.323)
アルブミン尿 (vs. no)	3.843 (1.889-7.819)*	2.791 (1.244-6.263)*	1.993 (0.908-4.376)	
eGFR (per ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.993 (0.982-1.003)		0.998 (0.983-1.013)	
eGFR低下 >20% (vs. no)	1.953 (1.005-3.796)*	0.879 (0.373-2.075)	3.423 (1.696-6.908)*	2.553 (1.219-5.348)*

- ▶ 8年間の後ろ向き観察研究(韓国)
- ▶ 患者数1,527名、2型糖尿病

\*p<0.05 略語: DR: diabetic retinopathy; NPDR: nonproliferative diabetic retinopathy; PDR: proliferative diabetic retinopathy; FPG: fasting plasma glucose; hemoglobin A1c: HbA1c; eGFR: estimated glomerular filtration rate  
Cho A, et al. *J Diabetes Res* 2020.

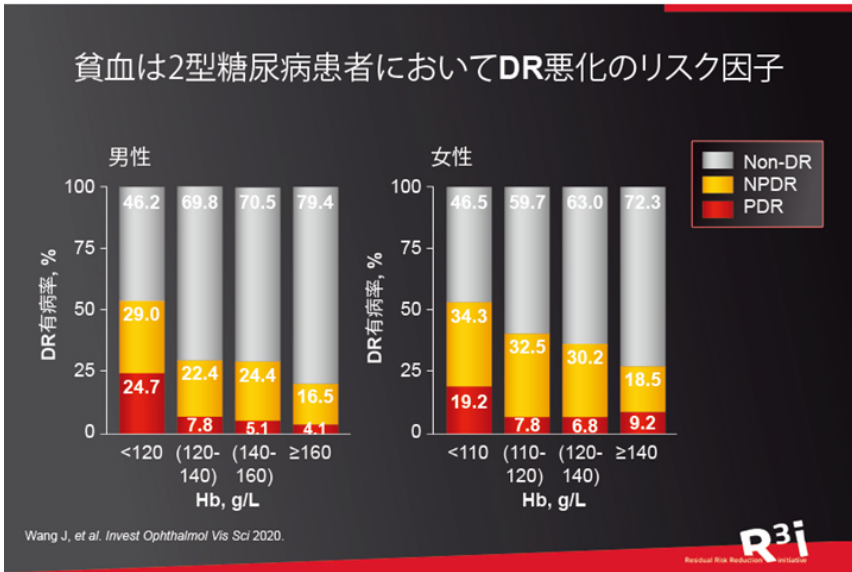
**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

韓国で実施された後ろ向きコホート研究では、2型糖尿病患者1,527例を8年間追跡した。その結果、微量アルブミン尿の出現および推算糸球体濾過量（eGFR）が20%以上低下した症例は、これらを伴わない症例に比べて糖尿病網膜症（DR）進行リスクが有意に増大することが示された。本結果は、DR病態形成における腎機能の重要な役割を示すとともに、DR進行抑制のために慎重な腎機能モニタリングおよび管理が必要であることを示唆している。

## References:

1. Cho A, et al. *J Diabetes Res* 2020.





2型糖尿病患者においてヘモグロビン濃度低下（貧血）が非増殖性DRおよび増殖性DRの有病率上昇と有意に関連することを報告している。これらの知見は、DR進行抑制にはヘモグロビン濃度の適正管理が重要であることを示唆する。

#### References:

1. Wang J, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2020.

## 妊娠は糖尿病網膜症進行のリスク

- ▶ 妊娠中の患者は、非妊娠患者と比較して、糖尿病性網膜症（DR）が進行するリスクが1.60～2.48倍高い。

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *Diabetes Care*, 2000.

- ▶ 周産期における血糖管理の改善により、DRが進行する頻度は従来と比較して低下している。

Toda J, et al., *Jpn J Ophthalmol*, 2016.

- ▶ 糖尿病管理が進歩した現在でも、糖尿病を持つ非妊娠者と比較して糖尿病を持つ妊婦においてDRの進行は急速である。妊娠期間中における管理をさらに強化する必要性が示唆される。

Widyaputri F, et al., *JAMA Ophthalmol*, 2022.

Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

妊娠は糖尿病網膜症（DR）進行リスクを有意に増加させる。妊娠中の糖尿病患者では、非妊娠状態と比較してDR進行リスクが1.60～2.48倍高い。周産期における血糖コントロールの進歩によりDR進行頻度は総じて低下したものの、依然として妊娠糖尿病患者では非妊娠糖尿病患者より速やかにDRが悪化する傾向が残存する。したがって、妊娠中の糖尿病患者には、注意深い眼底スクリーニングおよび厳格な血糖管理が不可欠である。

### References:

1. Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

## 喫煙は1型糖尿病患者において、DR 進行のリスクファクターとなる

▶ 非喫煙者と比較して、喫煙者における糖尿病網膜症のリスクは、1型糖尿病患者では有意に高かった一方、2型糖尿病患者では有意に低かった。

1型糖尿病：オッズ比 = 1.23 (95%信頼区間：1.14-1.33)

2型糖尿病：オッズ比 = 0.92 (95%信頼区間：0.86-0.98)

▶ 1型糖尿病と2型糖尿病では、糖尿病網膜症 (DR) に関与する機序が異なる可能性が示唆される。

Cai X, et al. *Endocrine* 2018.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

喫煙と糖尿病網膜症リスクの関連は糖尿病病型により異なる。非喫煙者と比較して、1型糖尿病患者ではDRリスクが有意に上昇（オッズ比 [OR] 1.23、95%信頼区間 [CI] 1.14–1.33）する一方、2型糖尿病患者では有意に低下（OR 0.92、95%CI 0.86–0.98）することが報告されている。この知見は、1型および2型糖尿病におけるDRの病態機序の相違を示唆している。

### References:

1. Cai X, et al. *Endocrine* 2018.



# 糖尿病網膜症の診断

SECTION

4

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative

## DRの診断 1

- ▶ 患者の病歴聴取と全身評価
  - ▶ 糖尿病の罹病期間、血糖コントロール状態（例：HbA1c値）、血圧、脂質プロファイル、および腎疾患などの全身性合併症の評価。
- ▶ 眼科的検査
  - ▶ 視力（VA）および屈折状態の評価
  - ▶ 眼圧（IOP）測定、および細隙灯顕微鏡（スリットランプ）による前眼部検査
  - ▶ 直像または倒像眼底鏡を用いた散瞳下眼底検査

**R3i**  
Residual Risk Reduction Initiative

まず、患者の病歴聴取および全身評価を行い、糖尿病罹病期間、血糖コントロール指標（HbA1cなど）、血圧、脂質プロファイル、腎機能を含む合併症に注目する。

次に、眼科検査として矯正視力（VA）測定、屈折異常の評価、スリットランプによる前眼部検査および眼圧（IP）測定を実施する。

散瞳下眼底検査で網膜および硝子体を詳細に観察する。

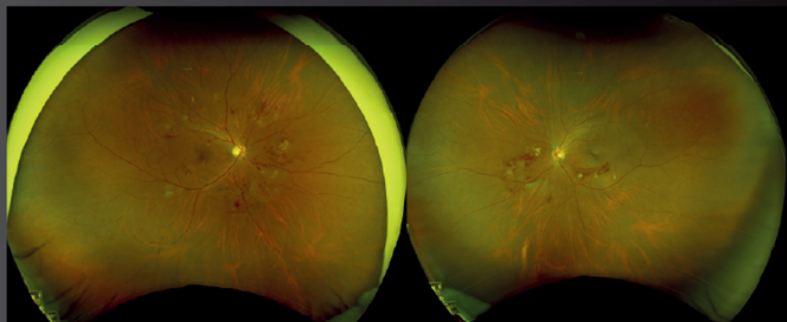
## DRの診断 2: マルチモーダルイメージング

- ▶ 眼底撮影:  
眼底写真(超広角眼底撮影を含む)を用いて、網膜所見を評価する。  
(例:毛細血管瘤、出血、硬性白斑、軟性白斑、静脈の数珠状変化、新生血管)
- ▶ 光干渉断層計 (OCT):  
黄斑浮腫の有無や程度、網膜各層の構造を評価する
- ▶ 光干渉断層血管撮影(OCTA):  
造影剤の注射を必要とせず、網膜および脈絡膜の微小血管網を非侵襲的に可視化する。これにより、微小血管の形態変化や新生血管病変の早期発見が可能となる
- ▶ フルオレセイン蛍光眼底造影 (FFA):  
網膜血管からの血液成分の漏出、毛細血管の無灌流領域、および新生血管の活動性を評価する。

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

眼底写真は、微小血管瘤、網膜出血、滲出物、綿花様白斑、静脈の数珠状拡張、新生血管といった特徴的病変を検出する。光干渉断層計 (OCT) 網膜の断面像を提供し、黄斑浮腫および網膜層構造を評価する。光干渉断層血管撮影 (OCTA) 造影剤を用いずに網膜・脈絡膜微小血管を可視化し、病的血管新生の早期発見を可能にする。フルオレセイン蛍光眼底造影 (FFA) は、フルオレセイン色素を用いて血管の漏出、無灌流領域、新生血管を特定し、それによって疾患の病期分類判定の補助となる。

## 超広角眼底撮影



moderate/severe NPDR患者の眼底所見

R<sup>3</sup>i

Residual Risk Reduction Initiative

両眼の超広角眼底写真。中等度～重度NPDRの患者。多数の出血と軟性白斑が認められる。

画像は画像強調ソフトウェア（Soft-MIEr、株式会社ロジック・アンド・デザイン、東京、日本）を用いて処理された。



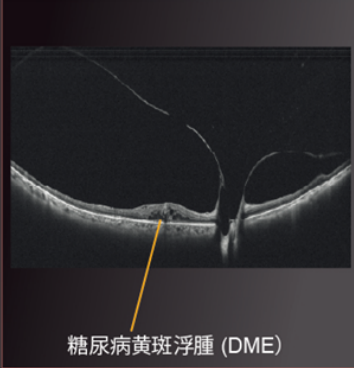
## OCT アンギオグラフィー



無血管野 (NPA)

Severe NPDR

## 広角OCT



糖尿病黄斑浮腫 (DME)

PDR+DME

R<sup>3</sup>i  
Residual Risk Reduction. Included

(左図) 約80°の広角OCTA画像。糖尿病網膜症などの疾患では、末梢の血管異常（無灌流領域や血管新生を含む）を検出可能である。

(右図) SS-OCTは、硝子体から網膜、脈絡膜、強膜境界までの高解像度イメージングを可能にする。

## フルオロセイン血管造影 (FA)

PDR患者

アナフィラキシーショック  
の可能性もあり注意が必要！無血管野  
(NPA)

新生血管 (NV)

R<sup>3</sup>i

Residual Risk Reduction Initiative

広角CTAが困難な場合には、フルオレセイン蛍光眼底造影（FFA）が必要となる場合がある。上図は広角眼底カメラで取得された糖尿病網膜症患者のFFA画像を示す。網膜毛細血管閉塞により生じる暗調の領域は無灌流領域（non-perfused area; NPA）を示す。一方、網膜血管周囲に認められる高輝度斑点は顕著なフルオレセイン漏出を反映し、新生血管（neovascularization; NV）の存在を示唆する。

### DRの診断3: DRに対するAI スクリーニング

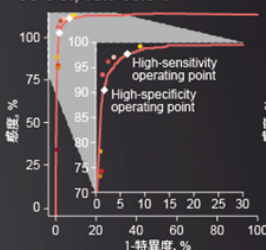
IDx-DR  
(FDA承認)  
感度: 96.8%  
特異度: 87.0%<sup>1</sup>



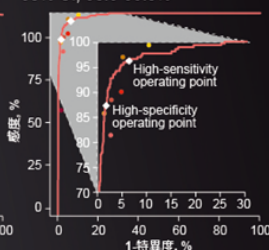
深層学習に基づくアルゴリズムは、紹介が必要な糖尿病性網膜症を検出する際に、高い感度および特異度を示した

感度: 97.5%  
特異度: 93.4%<sup>2</sup>

EyePACS-1: AUC, 99.1%,  
95% CI, 98.8-99.3%



Messidor-2: AUC, 99.0%,  
95% CI, 98.6-99.5%



1: Abramoff D, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016. 2: Gulshan V, *et al. JAMA* 2016.

R3i  
Residual Risk Reduction Initiative

米国FDA承認済みのIDx-DRシステムは、DRスクリーニングにおいて感度96.8%、特異度87.0%を示した（左図）。他の深層学習アルゴリズムでも、要紹介DR検出感度97.5%、特異度93.4%が報告されている（右図）。これらの成果は、AIがDRスクリーニングの効率性および精度を向上させ、眼科医不足地域におけるDR患者の早期発見と介入を可能にすることを示唆する。

#### References:

- 1: Abramoff D, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016.
- 2: Gulshan V, *et al. JAMA* 2016.

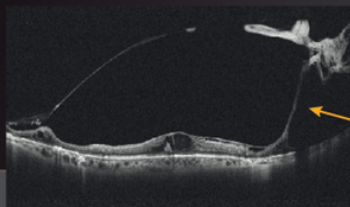
## 糖尿病網膜症の合併症

### 硝子体出血

- ▶ 脆弱な新生血管が破綻することによって生じ、突然の、しばしば重篤な視力低下をきたす。
- ▶ 出血を除去するために、硝子体手術などの外科的治療が必要となることがある。

### 牽引性網膜剥離

- ▶ 線維血管増殖組織や網膜上膜の収縮によって引き起こされる。
- ▶ 網膜を牽引して網膜剥離に至り、視機能をさらに悪化させる可能性がある。



牽引性網膜剥離

R<sup>3</sup>i  
Residual Risk Reduction Initiative

### 硝子体出血

硝子体出血は脆弱な新生血管破裂に起因し、急激かつ重篤な視力低下を引き起こす。持続的または広範な出血では、硝子体手術による出血除去および硝子体室のクリアランスが適応となる。

### 牽引性網膜剥離

牽引性網膜剥離は、線維血管増殖膜および網膜前膜の収縮が網膜を牽引して生じる。黄斑領域が牽引される場合には、増殖膜剥離および硝子体除去を含む硝子体手術が適応となり、視機能改善が図られる。

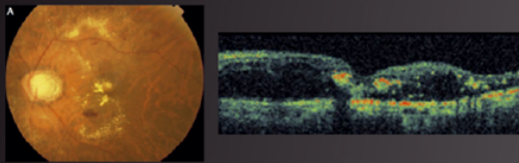
## 糖尿病網膜症の合併症

### 血管新生緑内障

- ▶ 新生血管が虹彩および隅角に生じることで発症する。
- ▶ 房の流出が妨げられることで続発緑内障となり、著しい眼圧上昇をきたす

### 糖尿病黄斑浮腫 (DME)

- ▶ 毛細血管からの漏出や血液網膜関門の破綻により、黄斑部に液体が貯留することを特徴とする。
- ▶ 糖尿病網膜症患者における中心視力低下の主要な原因である。



Tomita Y, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2010.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiatives

### 血管新生緑内障 (NVG)

網膜血管新生が虹彩および前房隅角に進展することで発症する。新生血管が房水の流出路を物理的に閉塞し、二次性閉塞隅角緑内障を引き起こす。その結果、急激かつ治療抵抗性の眼圧上昇を伴い、急速な視力低下を招く極めて重篤な状態である。

### 糖尿病黄斑浮腫 (DME)

毛細血管からの血漿成分漏出と血液網膜関門破綻により、黄斑部に液体が貯留する病態である。DMEは糖尿病網膜症患者における中心視力低下の主要原因である。

## References:

1. Tomita, et al. *Jpn J Ophthalmol*. 2010.

## その他糖尿病による眼合併症

### 白内障

- 65歳未満の糖尿病患者における白内障の発生率は、非糖尿病患者と比較して3〜4倍高い<sup>1</sup>。
- 糖尿病患者では、より若年で白内障が発症することがある<sup>2</sup>。
- 糖尿病患者に好発する白内障の種類は、皮質混濁と後囊下混濁である。

### 糖尿病角膜症

- 糖尿病性角膜上皮障害と角膜内皮障害に分類される。
- 糖尿病網膜症 (DR) の重症度が進行するにつれて、角膜知覚は有意に低下する<sup>3</sup>。

1. Ederer F, et al. *Am J Ophthalmol.* 1981.
2. Mrugacz M, et al. *Int J mol Sci* 2023.
3. Saito J, et al. *Cornea* 2003.
4. Dogru M, et al. *Ophthalmology* 2001.

その他の糖尿病性眼合併症として、白内障および糖尿病角膜症に留意が必要である。

### 白内障

糖尿病患者は非糖尿病患者に比して白内障発症リスクが3〜4倍高く、若年発症を呈しやすい。特に皮質白内障および後囊下白内障が好発する。

### 糖尿病角膜症

角膜上皮細胞および内皮細胞障害を特徴とする。臨床的には、糖尿病網膜症重症度の進行に伴い角膜感覚低下が有意に認められる

### References:

1. Ederer F, et al. *Am J Ophthalmol.* 1981.
2. Mrugacz M, et al. *Int J mol Sci* 2023.
3. Saito J, et al. *Cornea* 2003.
4. Dogru M, et al. *Ophthalmology* 2001.

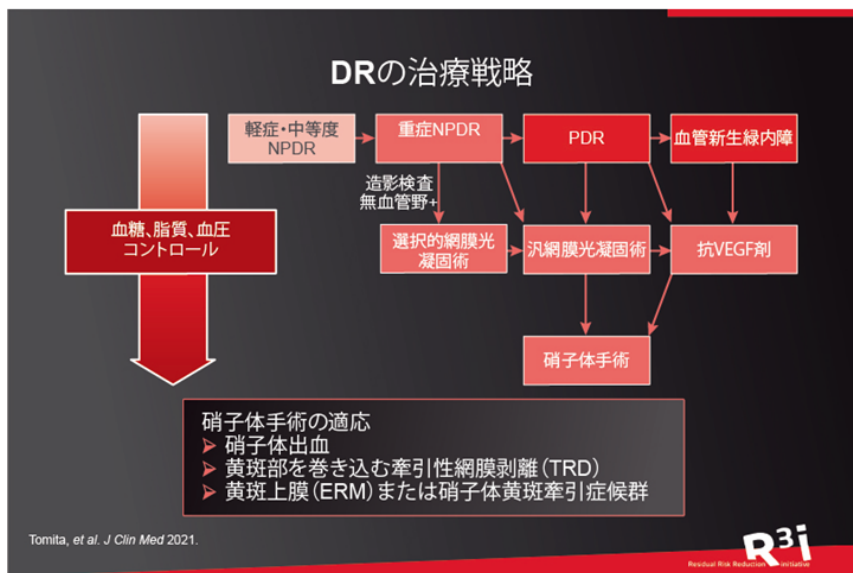
# 糖尿病網膜症のマネジメント と治療法

SECTION

5

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative



黄斑浮腫を伴わない糖尿病網膜症（DR）の治療戦略フローチャート  
DRは非増殖（NPDR）と増殖（PDR）に分類され、NPDRは軽度・中等度・重度の3段階に細分類される。

光凝固術は、無灌流領域（NPA）に対する選択的凝固と汎網膜光凝固術（PRP）に分かれる。

硝子体手術は、硝子体出血が遷延する症例、黄斑を含む牽引性網膜剥離（TRD）、黄斑前膜または黄斑牽引症候群を併発する症例に適応となる。

血管新生緑内障（NVG）による治療抵抗性眼圧上昇例では、線維柱帯切除術などの手術療法を検討する。

すべての病期で、最適な血糖・脂質レベルおよび血圧管理を維持することが不可欠である。

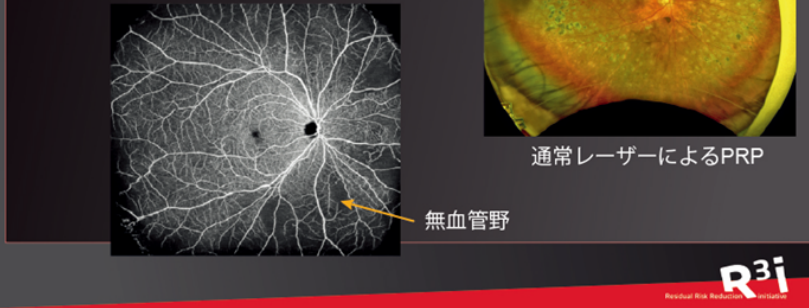
#### References:

1. Tomita, et al. J Clin Med 2021.



## DRに対するレーザー治療

- ▶ 汎網膜光凝固術 (PRP)
- ▶ 従来型レーザー
- ▶ パターンスキャンレーザー
- ▶ 選択的網膜光凝固術 (TRP)



### ・汎網膜光凝固 (PRP)

DRの主要治療法であり、網膜病的新生血管を抑制し、重篤な視力喪失リスクを50%低減する。

ETDRSガイドラインに基づき、重症NPDRおよび初期PDRに推奨される。

主な合併症：周辺視野欠損，暗順応遅延，レーザー萎縮痕の拡大。

### ・パターンスキャンレーザー

PRPの副作用を最小化する目的で設計されている。

神経線維層損傷の軽減，疼痛軽減，処置時間短縮などの利点を有する。

### ・選択的網膜光凝固 (TRP) およびNAVILAS

NPDRからPDRへの進行抑制を目的とし，無灌流領域 (NPA) を選択的に凝固する。

NPA同定にはOCTAまたはフルオレセイン蛍光眼底造影 (FFA) が必要である。

### References:

1. Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

## PDRに対する硝子体手術

- ▶ 適応: 黄斑部を巻き込む、またはその恐れがある硝子体出血や牽引性網膜剥離 (TRD) が適応となる。黄斑剥離に対する治療の遅れは、不可逆的な視力喪失につながる可能性がある。
- ▶ 進歩: 小切開硝子体手術 (23、25、27ゲージ)、機器の進歩、広角観察システム、3Dヘッズアップサージェリーなどが、手術の安全性と術中視野の明瞭性を向上させている。また、術前の抗VEGF療法が、一部の症例で手術成績を向上させるとの報告があるが、いまだ議論の余地がある。
- ▶ 術後合併症: 再出血 (頻度は減少)、有水晶体眼における白内障の進行、眼内炎、網膜剥離、緑内障、虚血など。

Tomita, et al. J Clin Med 2021.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

硝子体手術は増殖性糖尿病網膜症 (PDR) において、硝子体出血または黄斑を巻き込む／脅かす牽引性網膜剥離 (TRD) に適応される。黄斑剥離への介入遅延は永続的な視力障害を招く可能性がある。近年、小口径硝子体手術 (23G、25G、27G) および広角術中観察システム (例: Resight®) の導入により、安全性と術野視認性が向上している。重度PDR例では術前抗VEGF療法が術後成績を改善すると報告もある。術後合併症には網膜剥離、再出血、続発緑内障、網膜虚血、白内障進行および眼内炎が含まれる。これらのリスクにもかかわらず、適切なタイミングの硝子体手術は進行PDR患者の視機能を維持または改善することが多い。

### References:

1. Tomita, et al. J Clin Med 2021.

## 3Dヘッズアップ手術

## 従来の顕微鏡を使った手術



## 利点

1. エルゴノミクスの向上
2. デジタル画像強調
3. 教育とチームワークの向上
4. 他システムとの統合



## 欠点

1. 画像の遅延の可能性
2. 手術室のスペースを要する
3. 高コストとラーニングカーブ

**R<sup>3</sup>i**  
Reduced Risk Retinopathy Initiative

## 3Dヘッズアップ手術

## 利点

エルゴノミクス向上：執刀医は自然姿勢で3Dモニターを注視でき、首や背中への負担が軽減する。

デジタル画像強調：コントラストや色調を調節可能で、場面に応じた微細な視認性が得られる。

教育・チーム連携の促進：手術室全員が同一の高解像度立体映像を大型モニターで共有でき、教育・トレーニング効果が高まる。

他システムとの統合：術中に他機器と接続し、画像オーバーレイを用いたガイダンスが可能である。

## 欠点

画像遅延のリスク：高解像度3D映像はわずかな表示遅延を生じる場合があり、手術精度に影響を与え得る。→最新の機種では大幅に改善

設置スペースの確保：大型モニターが必要で、狭小な手術室では設置場所の確保が課題となる。

高コストと習熟曲線：機器導入コストが高額であり、運用には一定のトレーニング期間が必要となる。

## PDRに対する抗VEGF剤治療

### ▶ 効果:

- ▶ プロトコール S: ラニビズマブは、PRPと比較して、より良好な視力予後を示した<sup>1</sup>。
- ▶ 5年間の追跡調査においてラニビズマブの長期的な安全性と有効性が確認され、視力および視野の維持の点において、PRPに対する優越性を保っていた<sup>2</sup>。
- ▶ CLARITY試験: アフリベルセプトは、DMEを伴わないPDRに対して有効であった<sup>3</sup>。

### ▶ Limitation:

疾患活動性をコントロールするためには、頻回な経過観察が不可欠である。治療スケジュールを遵守しない場合、新生血管の活動性の再発など、予後不良につながる可能性がある

### ▶ 考慮事項:

- ▶ PRPと比較して治療費が高額である。
- ▶ PDRにおいて得られた視力改善効果を維持するためには、長期にわたる抗VEGF療法のコンプライアンスが重要となる。

### PRPに対する利点:

- ▶ 周辺視野の欠損が少ない
- ▶ DMEの発生率が低い
- ▶ 硝子体手術の必要性が低下する

1. DRCR.net Protocol S, *JAMA* 2015. 2. Bressler NM, et al. *JAMA Ophthalmol* 2019.  
3. Clarity Study Group, *Lancet* 2017. 4. Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

増殖糖尿病網膜症（PDR）に対する抗VEGF療法は、汎網膜光凝固術（PRP）と同等以上の有効性を示す。

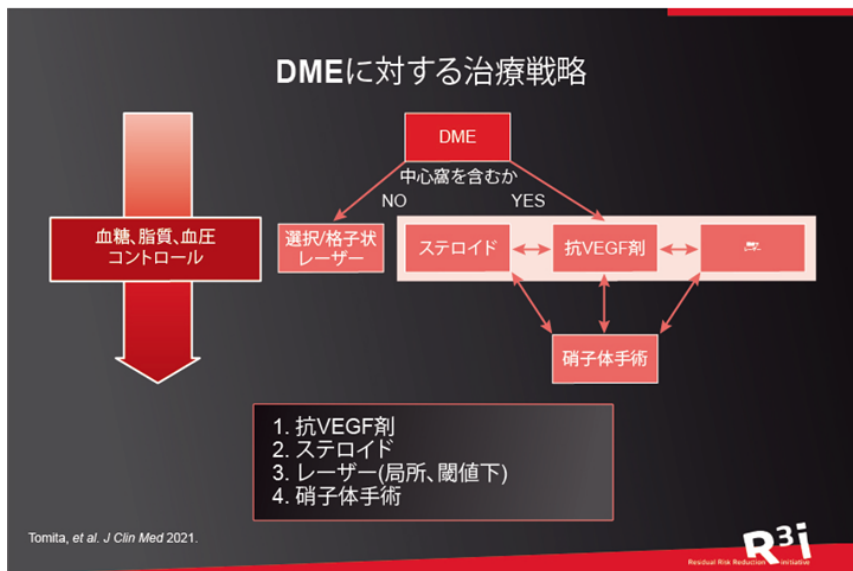
**Protocol S:** 硝子体内ラニビズマブ投与群はPRP群と比較し、視力改善、周辺視野欠損減少、糖尿病黄斑浮腫（DME）発症率低下を示した。

**CLARITY試験:** アフリベルセプト投与がDMEを伴わないPDRにおいても有効であることを確認した。

抗VEGF療法は、視野欠損が少なく硝子体手術必要性を低減する利点を有する一方、コスト高および頻回の受診・フォローアップを要するという限界がある。血管新生活動を制御し続けるには、治療スケジュールの厳守が不可欠である。

## References:

1. DRCR.net Protocol S, *JAMA*, 2015.
2. Bressler NM, et al. *JAMA Ophthalmol.*, 2019.
3. Clarity Study Group, *Lancet.*, 2017.
4. Tomita, et al. *J Clin Med.*, 2021.



## 中心窩浮腫の有無による治療選択

中心窩を含むDME：抗VEGF療法を第一選択とする。

中心窩を含まないDME：必ずしも抗VEGFを初回選択とせず、経過観察または局所レーザー凝固を検討する。

## 抗VEGF非応答例への対応

ステロイド硝子体内注射：デキサメタゾン／トリアムシノロン等を適宜選択。

局所または格子状レーザー光凝固術：局所的な浮腫に対して有効。

黄斑牽引を伴う症例：硝子体手術を考慮する。

## 全身管理の徹底

最適な血糖コントロール（HbA1c 7%未満を目標）。

血圧および脂質代謝管理の維持

## References:

1. Tomita, et al. J Clin Med 2021.

## DMEに対するレーザー治療

### 局所/格子状光凝固術

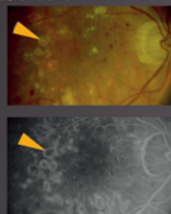
ETDRS試験において、重度のDMEに対する局所/格子状光凝固は、自然経過と比較してより良好な予後をもたらすことが示された。

【適応】中心窩を含まないDMEが主な適応であり、抗VEGF療法に比べて通院回数を少なくできる利点がある。

【合併症と変遷】合併症として、慢性期には中心傍暗点や凝固斑の拡大がみられる。この組織障害を最小限に抑えるため、毛細血管瘤のみを選択的に凝固する、より低侵襲な改良ETDRS法レーザー (DRCR.net, 2007) が導入された。

しかし、この治療法にも以下のような課題やリスクがある。

- 治療初期の一過性の中心視力低下
- レーザー凝固斑が中心窩近くにある場合の中心傍暗点。
- 不注意による中心窩への誤照射に起因する、永続的な中心暗点。
- レーザー凝固瘢痕の拡大(長期にわたる)
- 脈絡膜新生血管および網膜下線維化。



Lim JI, et al. *Ophthalmology* 2025. Luttrull JK, et al. *Current Diabetes Reviews* 2012.

R<sup>3</sup>i

局所または格子状レーザー光凝固術は、中心窩を巻き込まないDME症例に有効であり、通院頻度を抑えつつ視機能を安定または改善すると報告されている。一方、レーザー痕の拡大に伴う視野欠損、病的新生血管発生、網膜線維化などの合併症リスクがある。

### References:

1. Lim JI, et al. *Ophthalmology* 2025.
2. Luttrull JK, et al. *Current Diabetes Reviews* 2012.



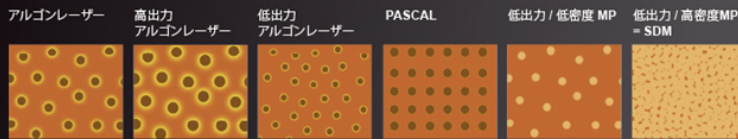
## 閾値下マイクロパルスレーザー (SDM)

細胞死を引き起こすことなく網膜色素上皮 (RPE) の修復機能を促進することで、治療効果を促す非破壊的なレーザー治療法

適応: 中心窩外の限局性浮腫、中心窩を含む軽度の黄斑浮腫

利点: 軽度のDMEに対しては単独療法として有効であり、ランダム化比較試験において、改良ETDRS法レーザーに対する優位性が示されている。

重度のDMEに対しては、抗VEGF薬との併用療法が推奨される。



Tomita, et al. J Clin Med 2021. Luttrull JK, et al. Current Diabetes Reviews 2012.

R3i  
Residual Risk Reduction Initiative

閾値下ダイオードマイクロパルスレーザー (SDM) は、網膜神経細胞を損傷せずに網膜色素上皮 (RPE) のみを標的とするレーザー治療法である。その特性から、黄斑浮腫 (DME) が軽度で中心窩を巻き込まない症例に適応される。一方、重度DME症例では抗VEGF療法との併用が推奨される。

図：レーザー「有効表面積」の模式図

オレンジ領域：レーザー未照射部位。網膜機能が完全に保持される。

茶色領域：高出力レーザーによる凝固焼灼部位。網膜組織は熱凝固され機能を喪失する。

黄色領域：マイクロパルス照射下でRPEに作用しつつも網膜神経は破壊されていない領域。網膜機能を維持したままレーザー効果が得られる。

### References:

1. Tomita, et al. J Clin Med 2021.
2. Luttrull JK, et al. Current Diabetes Reviews 2012.

## DMEに対する抗VEGF剤治療

中心窩を含むDMEに対して有効

主な薬剤; アフリベルセプト (2mg, 8mg)、ベバシズマブ、ファリシマブ、  
ブrolシズマブ、ラニビズマブおよびバイオシミラー。

治療と課題; 治療には複数回の硝子体注射が必要となるが、レーザー治療との併用により注射頻度を減らせる可能性がある。

リスク・合併症; 眼圧上昇、眼内炎、白内障の進行、網膜障害、および薬剤の全身への移行に伴う副作用。

Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

抗VEGF薬（アフリベルセプト、ラニビズマブ、ベバシズマブ、ファリシマブ、ブrolシズマブ）は、中心窩を含む糖尿病黄斑浮腫（DME）に高い有効性を示すが、通常は複数回の硝子体内注射を要する。レーザー光凝固術との併用により、注射間隔の延長および頻度低減が期待される。主な合併症リスクには、眼圧上昇、眼内炎、白内障進行、網膜裂孔・剥離、および全身的薬物曝露が含まれる。

### References:

1. Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.



## 抗VEGF剤療法

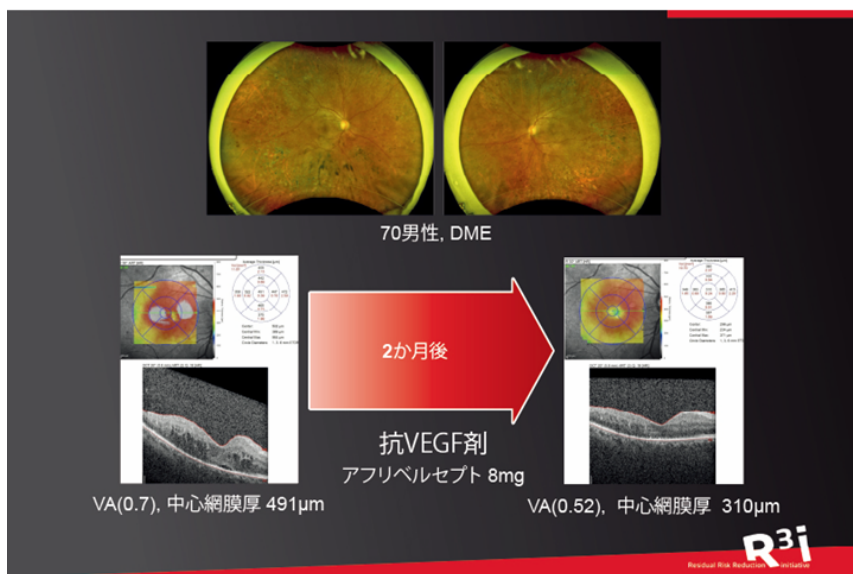
- ▶ アフリベルセプト (2mg, 8mg)
- ▶ ベバシズマブ
- ▶ ラニビズマブ
- ▶ ブロルシズマブ
- ▶ ファリシマブ
- ▶ バイオシミラー

\*国によって承認されている薬剤は異なる

R<sup>3</sup>i

Residual Risk Reduction Institute

複数の臨床試験およびシステマティックレビューにより、抗VEGF療法は中心窩を含むDME症例において、局所レーザー単独治療と比較して視力改善効果が高く、現在第一選択療法となっている。これまで高コストが課題であったが、各国でバイオシミラーおよびバイオセイムの導入が進み、低価格で治療を受けやすい環境が整いつつある。



70歳男性の糖尿病黄斑浮腫（DME）症例：

ベースライン時における最高矯正視力（LogMAR）は0.70、中心窩網膜厚（CMT）は491  $\mu$ mであった。アフリベルセプト（8 mg）を単回硝子体内注射後2カ月で、LogMARは0.52に改善し、CMTは310  $\mu$ mに減少した。機能的（LogMAR）および構造的（CMT）両面で改善を示し、DME管理における抗VEGF療法の有効性を示唆する。

## DMEに対するステロイド治療

薬剤; トリアムシノロン硝子体注射 (IVTA)、トリアムシノロンテノン嚢下注射 (STTA)  
デキサメタゾン眼内インプラント、フルオシノロンアセトニド眼内インプラント

各治療法の選択肢と特徴

**IVTA:** 有効だが効果の持続期間が短く、複数回の注射が必要。

**STTA:** 効果はIVTAに劣るが眼圧上昇リスクは低く、抗VEGF薬に抵抗性のDMEに有用。

デキサメタゾンインプラント: 効果の持続期間が長いが、視力改善効果において抗VEGF薬には及ばない。

フルオシノロンインプラント: 最も効果の持続期間が長く、難治性のDMEに有用。

リスク・合併症: 緑内障 (眼圧上昇)、白内障の進行、および非感染性眼内炎 (0.1~7.3%)。

Tomita, et al. J Clin Med 2021.

R<sup>3</sup>i  
Residual Risk Reduction Initiative

糖尿病黄斑浮腫 (DME) に対するステロイド療法は、DMEに対し抗炎症作用をもたらすとされている。主な投与方法には硝子体内トリアムシノロン (IVTA)、テノン嚢下トリアムシノロン (STTA)、およびデキサメタゾン/フルオシノロンインプラントがある。これらは難治性または抗VEGF抵抗性症例に有効である可能性があるが、眼圧上昇、白内障進行および眼内炎といった合併症リスクを伴う。合併症を最小化するためには、慎重な症例選択および厳重な術後モニタリングが不可欠である。

### References:

1. Tomita, et al. J Clin Med 2021.

## DMEに対する硝子体手術

**適応:** 黄斑上膜 (ERM)、硝子体黄斑牽引症候群 (VMT)、または他の治療法 (抗VEGF薬、ステロイド、レーザー治療) が無効な症例が適応となる。

内境界膜 (ILM) 剥離術を併用することで、再発を予防できるとの報告もある。

**結果:** 視力改善効果は抗VEGF薬と同等であり、中心網膜厚 (CMT) の減少効果は IVTA よりも大きい。しかし、長期的な視機能において有意な差は認められない。

**考慮事項:** 他の硝子体手術と同様のリスク (白内障の進行、眼内炎、網膜剥離など) を伴う。

Tomita, *et al.* *J Clin Med* 2021.

**R3i**  
Residual Risk Reduction Initiative

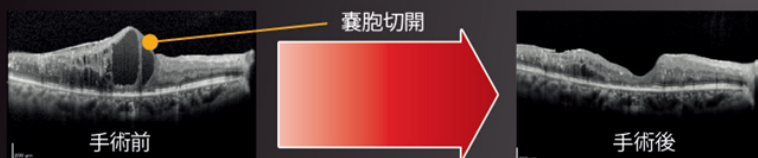
糖尿病黄斑浮腫 (DME) に対する硝子体手術は、主に黄斑前膜または硝子体黄斑牽引 (VMT) による機械的牽引を伴う症例、または抗VEGF療法・ステロイド療法およびレーザー光凝固術が不応例の場合に適応される。経毛様体扁平部硝子体切除術 (PPV) は牽引を解除し、中心窩網膜厚を減少させることができる。再発防止のために内境界膜 (ILM) 剥離を併施する場合がある。しかし、解剖学的改善を得ても長期的視機能予後は硝子体注射単独と同等であることが報告されており、患者選択が極めて重要である。術前に白内障進行リスク、網膜裂孔、術後眼内炎などの合併症を十分に考慮したうえで手術適応を判断すべきである。

### References:

1. Tomita, *et al.* *J Clin Med* 2021.

## 嚢胞様黄斑浮腫に対する嚢胞前壁切開術

- ▶ 糖尿病黄斑浮腫 (DME) 22眼を対象とした研究において、硝子体手術 (PPV) 中に行われた嚢胞切開術により、症例の90%で視力の改善または維持が認められた<sup>1</sup>。
- ▶ 嚢胞様黄斑浮腫 (CME) を伴う難治性DMEに対し嚢胞前壁切除術が行われ、その視力改善効果は術後最長12ヶ月間維持された<sup>2</sup>。



1. Tach N, et al. *Doc Ophthalmol* 1999.
2. Imai H, et al. *Retina* 2021.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiative

嚢胞様黄斑浮腫を伴う難治性DMEに対する嚢胞前壁切開術は、抗VEGF療法、レーザー光凝固術および硝子体手術に抵抗性を示す症例に適応される。この手技では嚢胞腔前壁を切開し、フィブリンノーゲンを含む硝子体由来成分を除去することで網膜浮腫改善を図る。後ろ向きコホート研究においては、一部症例で中心窩網膜厚 (CMT) および視機能の有意改善が報告されているが、前向き無作為化比較試験によるエビデンスは乏しく、今後の検討が望まれる。

### References:

1. Tach N, et al. *Doc Ophthalmol* 1999.
2. Imai H, et al. *Retina* 2021.



# 糖尿病網膜症の予防と 新規治療法の可能性

SECTION

6

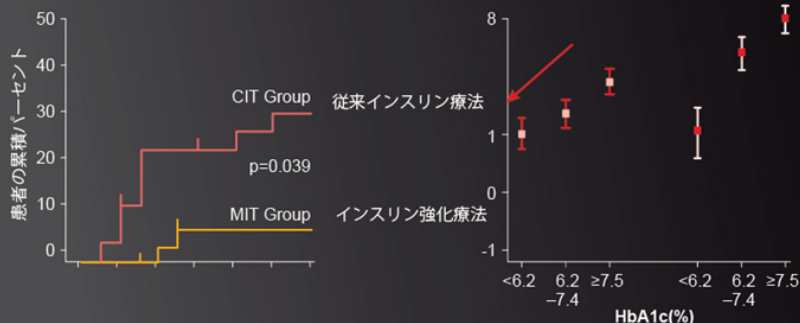
**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative

## 血糖コントロールの重要性

2型糖尿病においてHbA1c値を7.0%未満に維持することが、DRの発症と進行の予防に有効であった (Kumamoto Study)<sup>1</sup>。

HbA1c値とDR進行との関連 (UKPDS)<sup>2</sup>



CIT: 従来インスリン療法; MIT: インスリン強化療法

1: Ohkubo Y, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 1995. 2: UKPDS 50, *Diabetologia* 2001.

R3i

長期的血糖コントロールは糖尿病網膜症（DR）進行抑制に不可欠である。代表的エビデンスとして、熊本スタディでは2型糖尿病（T2DM）患者を強化インスリン療法群（HbA1c<7%維持）と従来療法群に分け比較し、強化群でDR進行リスクおよび主要血管イベント発生が有意に低下したことを報告している。英国のコホート研究（UKPDS）でも、HbA1cレベル上昇がDR進行リスク上昇と関連することが示されている。これらの知見は、HbA1c低値維持がDR発症・進行リスク低減に寄与することを確立している。

### References:

1. Ohkubo Y, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 1995.
2. UKPDS 50, *Diabetologia* 2001.



## DR発症予防に効果のある薬剤は？

薬剤	直接薬剤比較人数 (n/N)	オッズ比(95% CI)	
		ペアワイズ メタアナリシス	ネットワーク メタアナリシス
DPP-4阻害薬	443/39 717	1.27 (1.05, 1.53)	1.20 (0.87, 1.65)
GLP-1受容体作動薬	846/37 387	1.15 (0.93, 1.43)	1.19 (0.94, 1.52)
SGLT2 阻害薬	124/7962	0.78 (0.54, 1.12)	0.79 (0.49, 1.28)
SU薬	16/408	2.37 (0.53, 10.59)	1.67 (1.01, 2.76)
チアゾリジン系薬	20/392	2.44 (0.70, 8.50)	1.50 (0.84, 2.67)
メトホルミン			1.70 (0.80, 3.61)
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬			10.00 (0.38, 260.64)
グリニド薬			3.37 (0.06, 178.08)
インスリン			1.25 (0.73, 2.15)

- ▶ メタアナリシス (36の研究)
- ▶ 100,000人以上
- ▶ DR関連イベントの発症

CI: Confidence interval; n/N: number of events/number of patients;  
SGLT2 inhibitors: Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors.  
Tang H, et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018.

**R3i**  
Prevent the Retinopathy, the Future

10万人超を対象とする36件の研究を統合したメタアナリシスでは、各種血糖降下薬の糖尿病網膜症（DR）発症への影響を検討している。

**SGLT2阻害薬**：DR発症リスクを低減する傾向が認められたが、統計学的有意差には達しなかった（オッズ比 [OR] 0.78–0.79）。

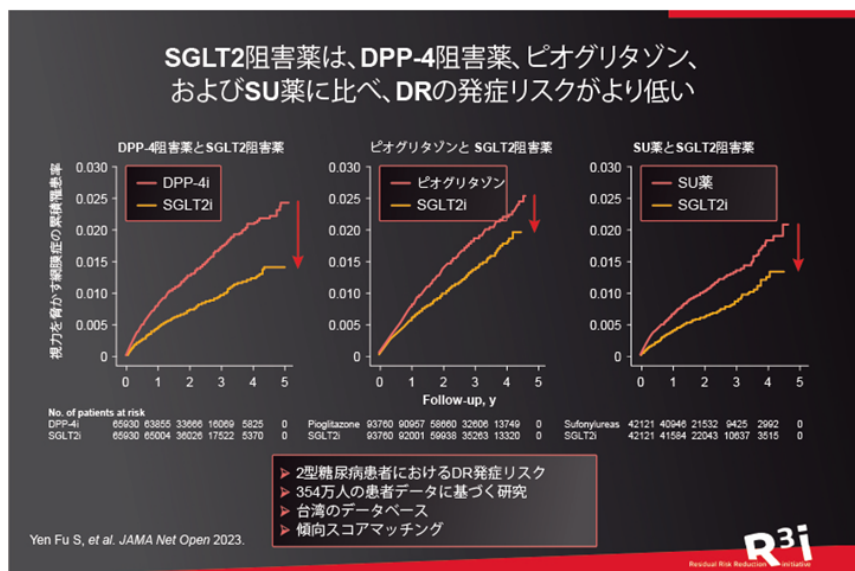
**スルホニル尿素（SU）薬およびチアゾリジン系薬**：DRリスク増加の可能性が示唆された。

**DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、インスリン**：DR発症への有意な影響は認められなかった。

以上の結果は、SGLT2阻害薬によるDR発症リスク低減の可能性を示唆するが、確証には前向き無作為化試験などさらなる研究が必要である。

## References:

1. Tang H, et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018.



Yenらは台湾NHIデータベースから2型糖尿病（T2DM）患者約354万人を抽出し、**SGLT2阻害薬**使用群と**DPP-4阻害薬**、**ピオグリタゾン**、**スルホニル尿素（SU）**薬使用群を比較した。その結果、**SGLT2阻害薬**群では失明リスクを伴う**DR**発症リスクが有意に低下したことが示された。

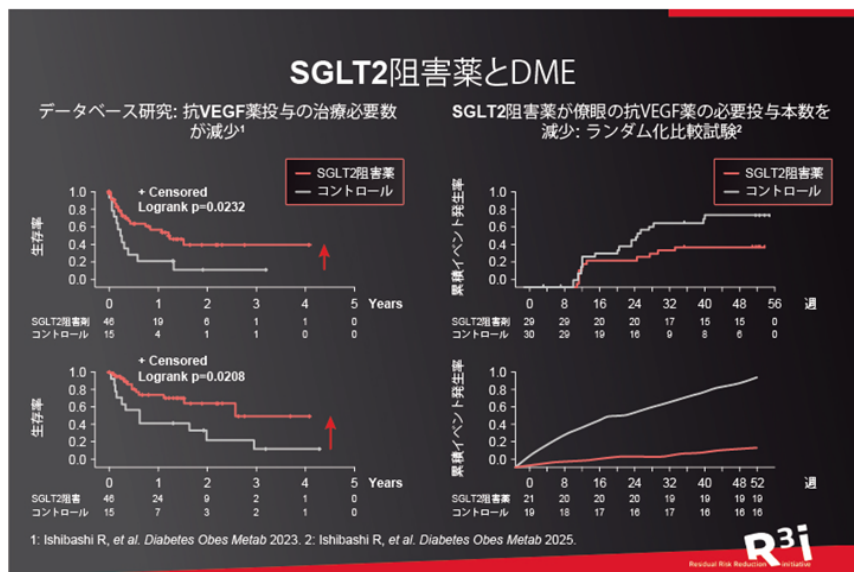
**提唱メカニズム**：網膜神経血管ユニットおよび微小循環の改善、血管内皮細胞アポトーシス抑制

**強み**：全国カバー率95%の大規模データによる選択バイアス最小化、多数のDR症例による検出力、十分な追跡期間

**限界**：生活習慣因子（喫煙・飲酒・身体活動など）情報の欠如、網膜検査所見（FFA・OCTなど）データ不足、民族的一般化可能性の懸念

結論として、SGLT2阻害薬によるDR予防の可能性が示唆されるものの、国際的前向き試験による検証が必要である。

**References:** 1. Yen Fu S, et al. JAMA Net Open 2023.



## JMDCのデータベースを用いた解析（左図）

この研究では、DMEに対して抗VEGF療法を受けた2型糖尿病患者のデータを抽出し、SGLT2阻害薬の使用有無に基づいて2つの群に分けた。解析の結果、SGLT2阻害薬を使用している患者は必要な抗VEGF注射回数が少ないことが明らかになり、これらの薬剤がDMEの進行予防補助としての可能性が示唆された。

## ランダム化比較試験（右図）

2型糖尿病患者の糖尿病黄斑浮腫（DME）に対して、ルセオグリフロジンと組み合わせたラニビズマブの使用を評価するランダム化臨床試験も実施した。SGLT2阻害薬群では4回目の注射時の再投与率が有意に低下した（ $p = 0.030$ 、ハザード比：0.45、95%信頼区間：0.22-0.92）（右上）。さらに、SGLT2阻害薬群の注射をしていない側の眼において、コントロール群の対側眼と比較して注射回数が少ないという結果が出た（ $1.3 \pm 0.6$  vs  $3.4 \pm 0.8$ ,  $p = 0.016$ ）（右下）。

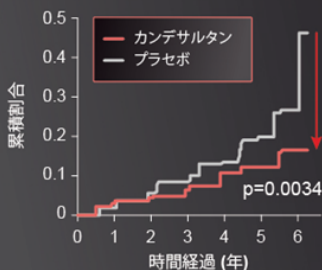
これらより、SGLT2阻害薬による、DMEに対する早期の介入が重要であることが示唆された。

## References:

1. Ishibashi R, et al. *Diabetes Obes Metab* 2023.
2. Ishibashi R, et al. *Diabetes Obes Metab* 2025.

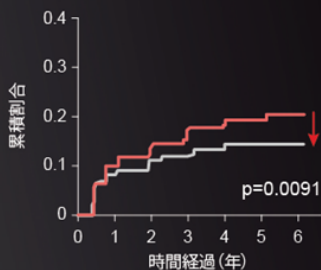
## カンデサルタン: アンジオテンシン II受容体阻害薬 (ARB)

カンデサルタンは1型DM患者のDR発症予防に有効 (DIRECT-1)<sup>1</sup>



No. at risk							
プラセボ	710	663	630	587	419	109	1
カンデサルタン	711	651	615	587	422	108	1

カンデサルタンは2型DM患者のDR退縮に有効 (DIRECT-2)<sup>2</sup>



No. at risk							
プラセボ	954	812	760	713	510	93	1
カンデサルタン	951	811	755	692	492	100	0

1: Chaturvedi N, et al. *Lancet* 2008. 2: Sjolie AK, et al. *Lancet* 2008.

**R3i**  
Residual Risk Reduction Initiative

アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) であるカンデサルタンの糖尿病網膜症 (DR) への影響を調査したDIRECT研究の結果を示している。

DIRECT-1 (左グラフ) : 1型糖尿病患者において、カンデサルタンはプラセボと比較してDR発症リスクを有意に低減した。

DIRECT-2 (右グラフ) : 2型糖尿病患者において、カンデサルタンはDR重症度の退縮を示し、網膜障害回復の可能性が示唆された。

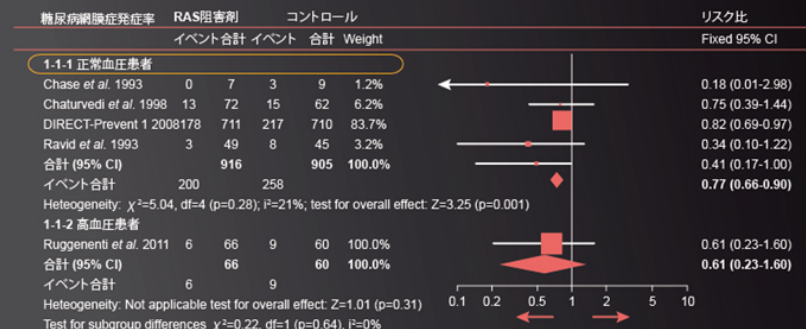
これらの知見は、カンデサルタンがプラセボと比較して有意な副作用を伴わずに、糖尿病網膜症において予防的および治療的な効果をもたらす可能性を示唆している。

### References:

1. Chaturvedi N, et al. *Lancet* 2008.
2. Sjolie AK, et al. *Lancet* 2008.

## メタアナリシス

レニン・アンジオテンシン系阻害薬による治療を受けた正常血圧患者において、DRの発生率に23%の有意な低下が認められた (RR: 0.77, 95% CI: 0.66-0.90,  $p=0.001$ )

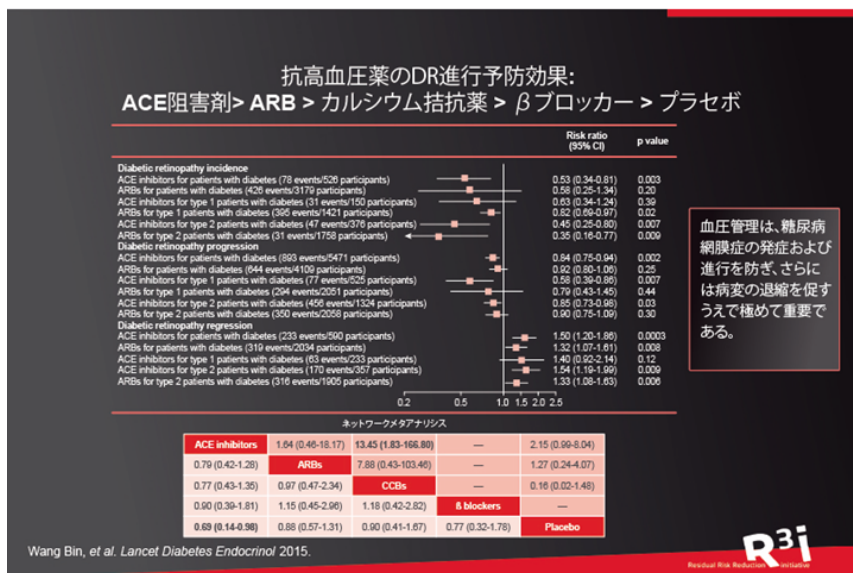


Wang Bin, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015.

本メタアナリシスはレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬の糖尿病網膜症 (DR) 発症率への影響を評価した。正常血圧症例では、RAS阻害薬投与群が非投与群と比較してDR発症リスクを23%低減した (相対リスク [RR] 0.77; 95%信頼区間 [CI] 0.66-0.90;  $P=0.001$ )。一方、高血圧症例では有意なリスク低減は認められなかった。これらの結果は、RAS阻害薬が血圧降下以外のメカニズムを介してDR進行を抑制し得る可能性を示唆している。

### References:

1. Wang Bin, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015.



## 糖尿病網膜症（DR）予防における降圧薬の有効性を評価したメタアナリシスおよびネットワークメタアナリシス

ACE阻害薬およびARB は、DRの発症および進行を抑制した。ネットワークメタアナリシス では、DR予防においてACE阻害薬が最も高い効果を示し、次いでARB、カルシウム拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬の順だった。

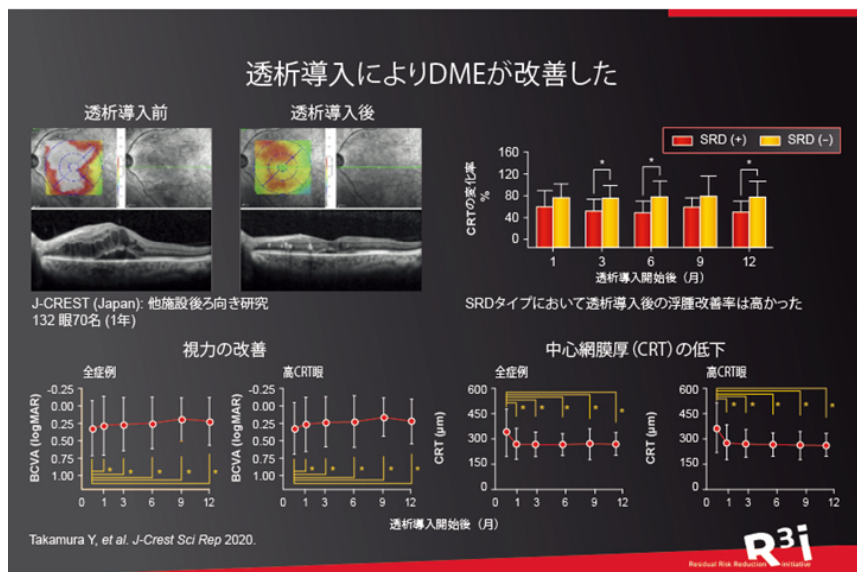
これらの結果は、血圧管理がDRの発症予防だけでなく進行抑制にも重要であること、特にACE阻害薬およびARBの有効性を支持するものである。

※ネットワークメタアナリシスは、異なる治療選択肢間での直接比較と間接比較を組み合わせ、相対的有効性を包括的に評価できる。

### References:

1. Wang Bin, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015.



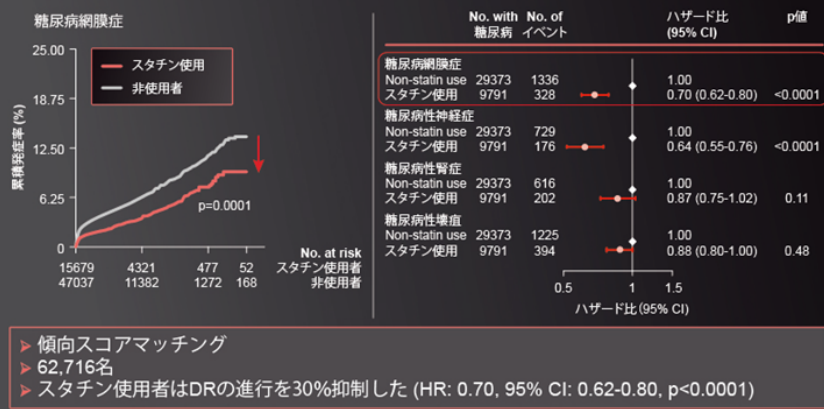


J-CREST (日本) による132眼 (70例) を対象とした1年後の後ろ向きコホート解析では、透析導入後に視力改善および中心網膜厚 (CRT) の有意な減少が認められた。とりわけ漿液性網膜剥離 (SRD) 型DME症例では、改善効果がより顕著であった。これらの知見は、腎機能改善および透析による体液管理がDMEの病態生理に重要な影響を及ぼす可能性を示唆し、腎機能と糖尿病網膜症の強い関連性を支持するものである。

#### References:

1. Takamura Y, *et al.* *J-Crest Sci Rep* 2020.

## スタチンのDR進行予防効果



Nielsen, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014.

R3i  
Residual Risk Reduction Initiative

スタチン使用による糖尿病網膜症（DR）進行リスク低減の可能性

デンマーク登録研究を基に傾向スコアマッチング解析を行ったところ、スタチン使用群のDR発症リスクは非使用群に比べて30～40%低かった（ハザード比 [HR] 0.70、95%信頼区間 [CI] 0.62–0.80、 $P<0.0001$ ）。これらの結果は、スタチンの抗炎症作用および血管保護作用がDR予防および進行遅延に寄与し得ることを示唆する。

### References:

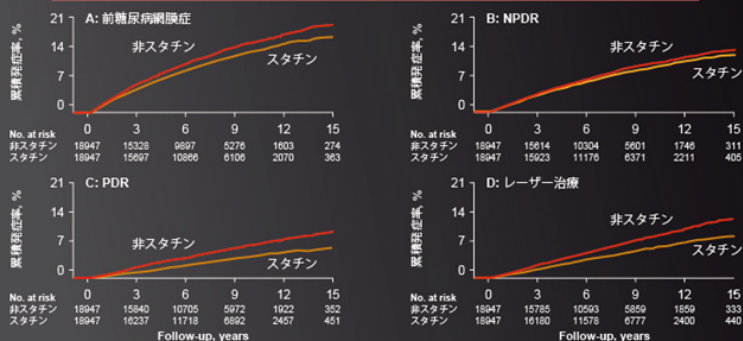
1. Nielsen, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014.



スタチンは糖尿病網膜症の発症および進行を抑制し、強化治療によりさらに抑制効果が高まる。

▶ 傾向スコアマッチング  
▶ 2型糖尿病+脂質異常症

▶ 37,894 人のデータ  
▶ DR進行のハザード比は0.86



## スタチン使用による糖尿病網膜症（DR）進行リスク低減の可能性

デンマーク登録研究を基に傾向スコアマッチング解析を行ったところ、スタチン使用群のDR発症リスクは非使用群に比べて30～40%低かった（ハザード比 [HR] 0.70、95%信頼区間 [CI] 0.62–0.80、 $P < 0.0001$ ）。これらの結果は、スタチンの抗炎症作用および血管保護作用がDR予防および進行遅延に寄与し得ることを示唆する。2型糖尿病および脂質異常症患者における糖尿病網膜症の累積発生率を、スタチン使用者と非使用者で15年間追跡した。傾向スコアマッチング済みコホート（ $n = 37,894$ ）では、スタチン使用がDR発症・進行および網膜レーザー治療必要性の有意な減少と関連した。

左上図：全DRの累積発生率。スタチン使用者は非使用者と比較して有意に低い発生率を示した（HR 0.86; 95 %CI 0.81–0.91;  $P < 0.001$ ）。

右上図：非増殖性DRの累積発生率。スタチン使用は有意なリスク減少と関連した（HR 0.92; 95 %CI 0.86–0.99;  $P = 0.03$ ）。

左下図：増殖性DRの累積発生率。スタチン使用者のリスクは著明に低かった（HR 0.64; 95 %CI 0.58–0.70;  $P < 0.001$ ）。

右下図：網膜レーザー治療の累積発生率。スタチン使用は介入必要性の有意な減少と関連した（HR 0.71; 95 %CI 0.65–0.77;  $P < 0.001$ ）。

これらの結果は、スタチンが糖尿病患者の心血管イベントリスクを低減するのみならず、糖尿病網膜症の発症および進行に対しても保護的効果をもたらす可能性を示唆している。

**References:** 1. Kang, et al. JAMA ophthalmol 2019.

システマティックレビュー&メタ解析ではスタチンは網膜症の発症率低下と関連し、レーザー、硝子体注射、硝子体手術の必要性を減少させた<sup>1</sup>

しかし、  
米国のデータベース研究ではスタチンはDR、DMEの発症には影響なし<sup>2</sup>

	糖尿病網膜症		NPDR		PDR		DME		Vitreous Heme		TRD	
変数	ハザード比 (95% CI)	P-Value	ハザード比 (95% CI)	P-Value	ハザード比 (95% CI)	P-Value	ハザード比 (95% CI)	P-Value	ハザード比 (95% CI)	P-Value	ハザード比 (95% CI)	P-Value
スタチン	1.03 (0.99, 1.07)	0.13	1.06 (1.01, 1.11)	0.02	0.89 (0.79, 1.02)	0.09	0.94 (0.86, 1.03)	0.21	1.00 (0.86, 1.16)	0.99	1.11 (0.89, 1.38)	0.36

- ▶ データベース研究 (米国)
- ▶ 糖尿病 (no DR) と脂質異常症
- ▶ 66,617人 スタチン / 83,365人 非スタチン

1: Panata, et al. *Eur J Ophthalmol* 2021. 2: Meer, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022.

R3i  
Prevent Risk Reduce Retinopathy

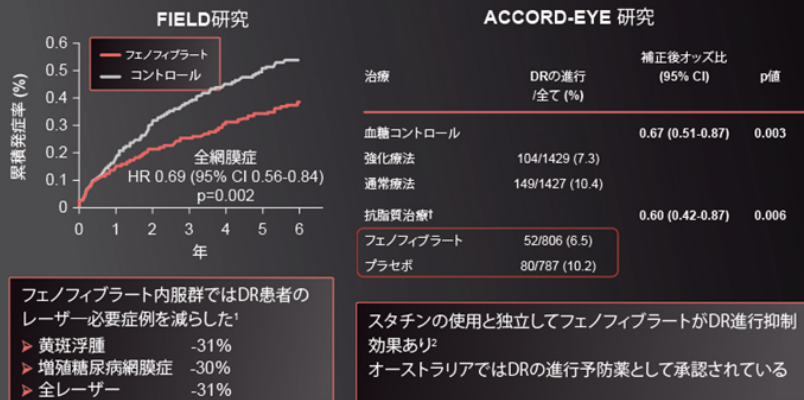
Panataらのシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、スタチン使用が糖尿病網膜症（DR）およびその合併症（レーザー光凝固術、硝子体内注射、硝子体手術の必要性を含む）の発症率低下と関連することが示された。これらの知見は、DR進行におけるスタチンの潜在的保護作用を支持する。

しかし、米国における大規模データベース研究では、スタチン使用とDRおよび糖尿病黄斑浮腫（DME）の発症・重症度との間に有意な関連は認められなかった。この研究には、ベースライン時点でDR既往歴のない糖尿病かつ脂質異常症患者のうち、スタチン使用群66,617例と非使用群83,365例が含まれている。スタチン使用群における全DR発症ハザード比（HR）は1.03（95%CI 0.99–1.07; P=0.13）で、有意差は認められなかった。非増殖性DRでは統計的に有意な増加が認められた（HR 1.06; 95%CI 1.01–1.11; P=0.02）。一方、増殖性DR、DME、硝子体出血および牽引性網膜剥離では有意な関連は認められなかった。

これらの相反する知見は、研究デザイン、集団特性および交絡因子の相違に起因すると考えられ、これらを考慮した追加研究の必要性がある。

**References:** 1. Panata, et al. *Eur J Ophthalmol* 2021.  
2. Meer, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022.

## フェノフィブラートはDR進行予防に有用



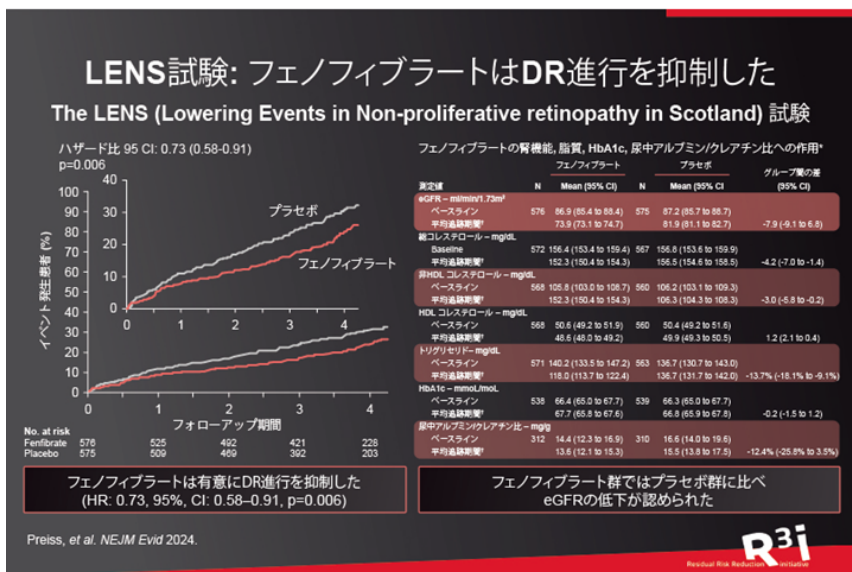
†Fenofibrate; PPARα agonist, anti-dyslipidemia effects  
1. Keech AC, et al. *Lancet* 2007. 2. Chew EY, *N Engl J Med* 2015.

**R<sup>3</sup>i**  
Residual Risk Reduction Initiatives

FIELD研究（2007年）およびACCORD-EYE研究を含む大規模臨床試験により、フェノフィブラートはスタチン使用の有無にかかわらず、糖尿病網膜症（DR）進行抑制およびレーザー治療必要性の低減を示した。FIELD研究では、フェノフィブラートが二次評価項目としてDRに対するレーザー治療リスクを低減することが示されたが、群間のスタチン使用率に差があった（左図）。これを受け、ACCORD-EYE研究ではスタチン併用群を含む解析が行われ、フェノフィブラートがスタチンと独立してDR進行を抑制することが確認された（右図）。その後、オーストラリアではDR予防薬としてフェノフィブラートが承認された。

### References:

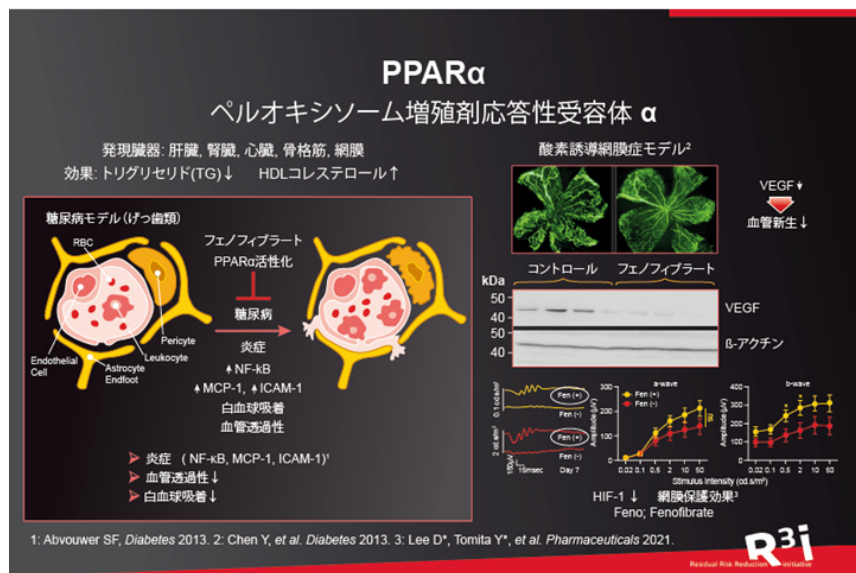
1. Keech AC, et al. *Lancet* 2007.
2. Chew EY, *N Engl J Med* 2015.



FIELD試験およびACCORD試験はともに2型糖尿病患者を対象とした。一方、スコットランドで実施されたLENS試験では、1型および2型糖尿病患者のうち初期網膜症を有する者を対象とした。フェノフィブラート投与群はプラセボ群と比較して網膜症進行リスクが有意に抑制された（ハザード比0.73）。一方、フェノフィブラート群では腎機能指標である推算糸球体濾過量（eGFR）の低下が観察された。

## References:

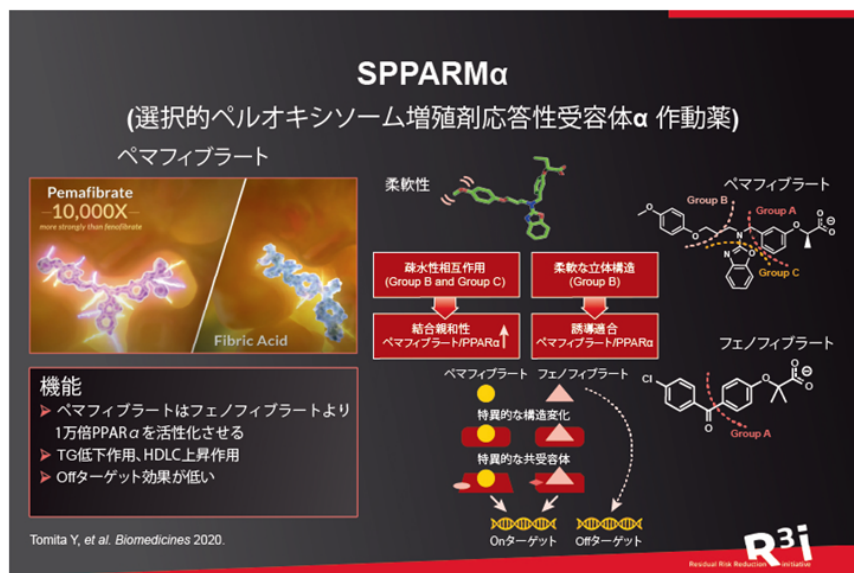
1. Preiss, et al. NEJM Evid 2024.



フェノフィブラートは、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )を広範な組織で活性化する。全身作用として血清トリグリセリドを低下させ、高密度リポ蛋白コレステロール (HDL-C)を増加させる。複数の研究で、糖尿病マウスモデル網膜において炎症および血管透過性を抑制することが報告されている(左図)。さらに、網膜病的血管新生の主要メディエーターであるVEGFを抑制し、抗血管新生効果を発揮することも示されている(右上図)。当研究グループは以前、フェノフィブラートが低酸素誘導因子-1 (HIF-1)を抑制し、網膜機能を保護することを明らかにした(右下図)。

## References:

1. Abvouwer SF, *Diabetes* 2013.
2. Chen Y, *et al. Diabetes* 2013.
3. Lee D\*, Tomita Y\*, *et al. Pharmaceuticals* 2021.

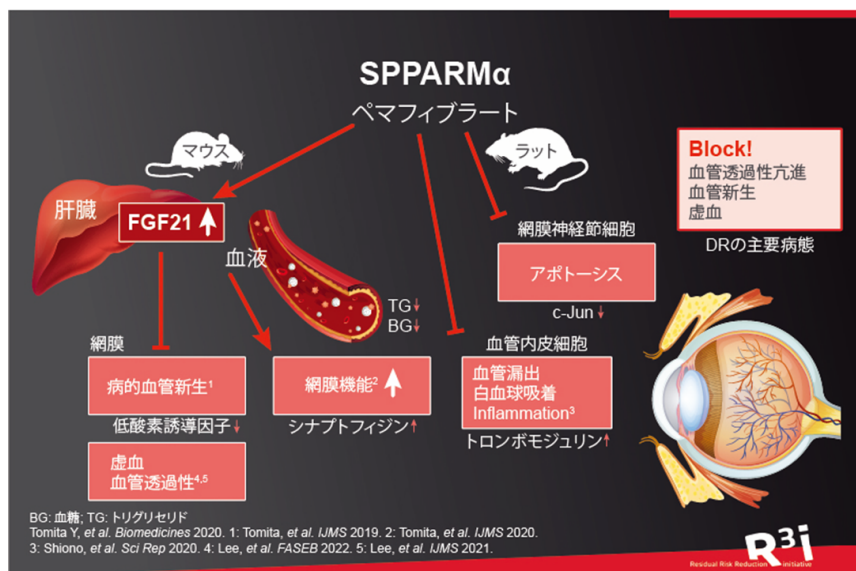


選択的PPAR $\alpha$ モジュレーター（SPPARM $\alpha$ ）であるペマフィブラートは、日本で承認・販売されている新規脂質異常症治療薬である。そのユニークな分子骨格により、フェノフィブラートの最大1万倍のPPAR $\alpha$ 活性化能を示す。これに伴い、ペマフィブラートは血清トリグリセリドを顕著に低下させるとともに、高密度リポ蛋白コレステロール（HDL-C）を増加させる。一方、標的外作用（off-target effect）が抑制されており、従来のフィブラート系薬剤と比較して有害事象の頻度低減が期待される。

## References:

1. Tomita Y, et al. Biomedicines 2020.





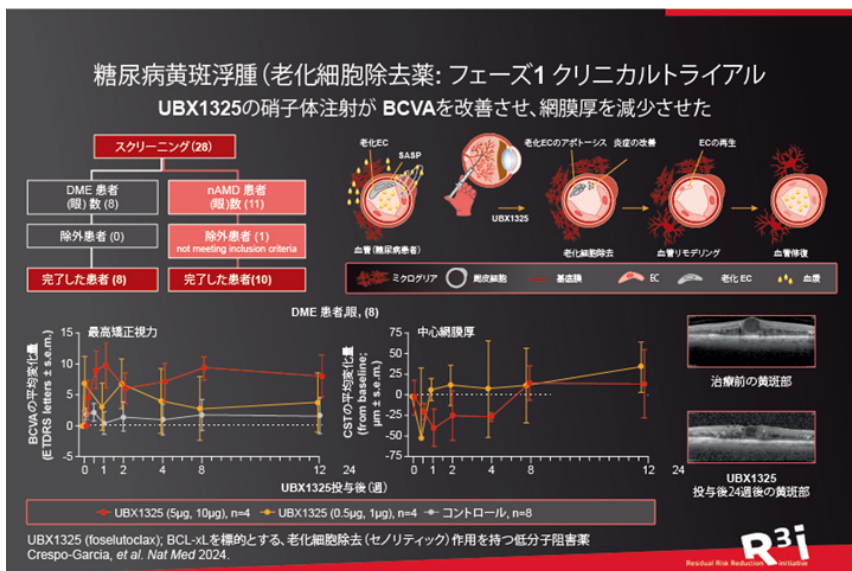
### ペマフィブラートの前臨床試験のまとめ

マウスモデルにおける作用機序マウスを用いた実験で、ペマフィブラートは糖尿病網膜症の3病態（血管透過性亢進、異常血管新生、虚血）に作用する可能性が示唆された。筆者らの研究グループは、ペマフィブラート投与により全身性FGF21レベルが上昇し、その結果、網膜の病的血管新生抑制、虚血軽減、および網膜機能維持が得られたことを報告した。他のグループは、ラットモデルでペマフィブラートが血管漏出、炎症反応および網膜細胞アポトーシスを抑制することを報告している。これらの前臨床データから、ペマフィブラートが糖尿病網膜症の進行抑制に寄与する可能性が示唆される。

### References:

Tomita Y, et al. *Biomedicines* 2020.を改変

1. Tomita, et al. *IJMS* 2019.
2. Tomita, et al. *IJMS* 2020.
3. Shiono, et al. *Sci Rep* 2020.
4. Lee, et al. *FASEB* 2022.
5. Lee, et al. *IJMS* 2021.



## DMEにおける細胞老化を標的とした治療 (低分子BCL-XL阻害薬であるUBX1325の効果)

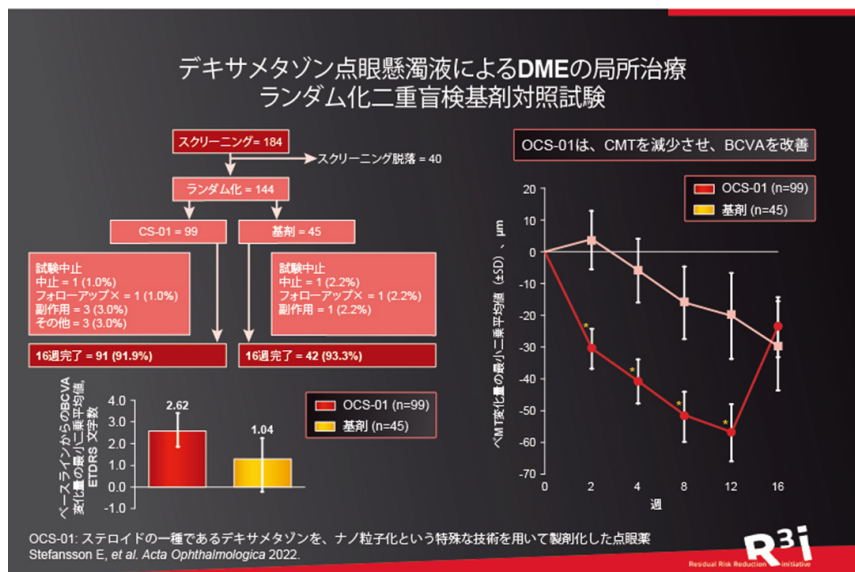
DME患者8名にUBX1325を単回硝子体内注射し、24週間にわたり最高矯正視力 (BCVA) および中心網膜厚 (CST) を測定したところ、BCVAの改善およびCSTの減少傾向が観察された (左下図、中央下図)。試験終了時点でCSTが108  $\mu\text{m}$ 減少し、BCVA (ETDRS文字数) が11文字改善した患者のベースライン (右下図上) と24週後 (右下図下) のOCT像を示す。

老化仮説の模式図 (右上図) は、糖尿病状態下で網膜血管に老化内皮細胞 (EC) が蓄積し、慢性炎症および血液網膜関門 (BRB) 破綻を引き起こす過程を示す。低分子BCL-XL阻害薬UBX1325は、これらの老化細胞を選択的に除去 (セノリシス) し、血管リモデリングを促進すると考えられる。

## References:

1. Crespo-Garcia, *et al. Nat Med* 2024.





## デキサメタゾン点眼懸濁液を用いたDMEの局所治療

**目的：**糖尿病黄斑浮腫（DME）におけるOCS-01（デキサメタゾン点眼薬）の有効性を評価する。

**デザイン：**多施設共同、二重盲検、ランダム化第2相試験。

**参加者（左上図）：**DME患者144名（OCS-01：n=99、プラセボ：n=45）、12週間治療（1日3回1滴）。

**主要な結果（左下図、右図）**

**CMT減少：**OCS-01は中心黄斑厚を有意に減少させた（ $-53.6\mu\text{m}$  vs.  $-16.8\mu\text{m}$ 、 $p=0.0115$ 、12週）。

**視力改善：**OCS-01は、BCVA（最高矯正視力）改善においてより良好な傾向を示した（ $+2.6$  vs.  $+1.0$  ETDRS文字、 $p=0.125$ 、12週）。

**安全性：**忍容性は良好で、最も一般的な有害事象は眼圧上昇であった。

**結論：**OCS-01は黄斑厚を効果的に減少させ、特にベースラインのBCVAが低い患者において視力を改善する可能性がある。  
現在、より大規模な患者集団で確認するため、第2/3相試験が進行中である。

## References:

1. Stefansson E, et al. *Acta Ophthalmologica* 2022.



その他

SECTION

7

**R<sup>3</sup>i**

Residual Risk Reduction Initiative

## 糖尿病患者における眼科検査推奨時期

タイプ	推奨する最初の眼科検診	推奨するフォローアップ期間*
1型DM†	診断から5年	1年
2型DM	診断時	1年
妊娠‡ (1型or2型)	受胎直後から妊娠初期にかけて	網膜症無し～軽症/中等度NPDR: 3-12か月ごと 重症NPDRがそれ以上: 1-3か月おき

異常所見が認められる場合は、より頻回な経過観察が必要となることがある  
 † 思春期の患者は、進行リスクが増加するため、より注意深い経過観察が必要である

‡ 妊娠糖尿病を発症した女性は、妊娠中に眼科検査を受ける必要は低く  
 また妊娠期間中におけるDRの発症リスクの増加も認められないとの報告がある

Lim JI, et al. *Ophthalmology* 2025.

**R3i**  
Residual Risk Reduction Initiative

### 1型糖尿病

罹病期間と網膜症リスクは相関し、初回診断後5年目以降、年1回の眼底検査が推奨される。しかし、日本人に関するデータは乏しく、早期から検診を開始すべきである。

### 2型糖尿病

発症時期が不明瞭な場合が多く、診断時に既に網膜症を合併している可能性がある。そのため、診断時および以降、少なくとも年1回の眼底検査が必要である。

### 妊娠合併糖尿病

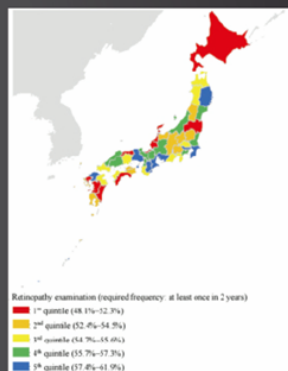
妊娠を合併した糖尿病では網膜症進行リスクが増加するため、早期受診と定期検診が必須である。妊娠糖尿病単独の場合は必須ではないが、必要に応じて眼科評価を行う。

### フォローアップ体制

眼科医は網膜症の重症度分類および黄斑浮腫の有無を評価し、介入およびフォローアップの適切な時期を決定する。他科医との連携も重要である。

**References:** 1. Lim JI, et al. *Ophthalmology* 2025.

## 糖尿病患者の眼科医への紹介率は低い(日本)



Sugiyama T, *Diabetes Res Clin Pract* 2019.  
Ihara-Sugiyama N, *J Diabetes Investig* 2023.

- ▶ 治療を受けている糖尿病患者のうち、眼科医による眼底検査を受けているのはわずか40%である。
- ▶ 一度眼科を受診した患者における眼底検査の実施率は92.1%~98.7%と非常に高い。
- ▶ 眼科管理を徹底し、視力を脅かす合併症を予防するため、糖尿病患者が眼科を確実に受診させることが重要である。

日本における糖尿病患者の眼科紹介率は依然として低い。大規模データベースを用いた研究によると、治療中の糖尿病患者のうち、推奨頻度で眼底検査を受診しているのは約40%にとどまっている。左図は、この検査受診率に地域差があることを示している。

一方、眼科を一度でも受診した患者では、92%以上で眼底検査が実施されている（右図）。この結果は、内科医から眼科専門医への紹介が十分に行われていない、あるいは紹介後に患者が受診していないという「連携のギャップ」の存在を示唆する。

失明につながる合併症を未然に防ぐには、糖尿病患者を確実に眼科へ受診させる体制の構築が不可欠である。

### References:

1. Sugiyama T, *Diabetes Res Clin Pract* 2019.
2. Ihara-Sugiyama N, *J Diabetes Investig* 2023.

## 内科医と眼科医の連携が極めて重要である

### 眼科への通院頻度の目安

分類	通院の頻度
網膜症なし	1/1 年
軽症/中等度 非増殖糖尿病網膜症	1/6 か月
重症非増殖糖尿病網膜症	1/2 か月
増殖糖尿病網膜症	1/1 か月

糖尿病眼手帳 (日本糖尿病眼学会)



日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会, 日本眼科学会雑誌, 2020.

R3i  
Residual Risk Reduction by R3i

左図では、糖尿病網膜症の病期ごとに推奨される受診間隔が示されている。病期が進行するほど受診間隔を短縮することが推奨される。

右図は糖尿病眼学会が作成した『糖尿病眼手帳』であり、患者が診察時に携帯することを想定している。本手帳は、糖尿病網膜症の進行度および全身管理状況を可視化し、内科医と眼科医間の情報共有を支援する重要なツールである。現在アプリ化が進められており、患者の受診動機付け強化が期待されている。

## 結論

- ▶ 診断と治療の進歩は糖尿病網膜症の予後を大きく改善させたが、依然として綿密な経過観察が不可欠である。失明を防ぐためには、定期的な検診、厳格な血糖管理、そして全身合併症への適切な対応が必要である。
- ▶ 本書で述べた知見は、絶えず発展を続けるこの分野の一端を示すに過ぎない。我々医療者が常に最新の情報を収集し、日々の臨床に応用していくことこそが、本疾患による視力障害を克服する道であると考ええる。

R3i  
Research Risk Retention Institute

過去10年間でDR診療は飛躍的に進歩し、失明主要因としての地位は大きく変化した。だが、患者数増加と病態多様化に伴い、医師に求められる役割は一層高度化している。以下はDR診療に関する今後の展望である。

### 1. 全身管理の徹底

血糖・血圧・脂質の包括的管理はDR予防・進行抑制の基盤である。眼科医は内科他職種と連携し、患者の自己管理を促すチーム医療の要を担う。

### 2. 定期検診と早期介

自覚症状出現後、特に末期の治療には限界がある。OCTや広角眼底撮影による無症状期スクリーニングと、適切時期での介入が成否を分ける。

### 3. 個別化治療の推進

抗VEGF薬、ステロイド、レーザー、硝子体手術などを患者背景・病態に応じて最適組合せとするテーラーメイド治療が必要となる。

今後は、(1) 低侵襲かつ持続性に優れた新規薬剤の開発、(2) AIによる眼底画像自動読影システムの普及、(3) バイオマーカーに基づく早期発見および治療反応予測の実用化が進展し、通院負担の軽減と治療最適化が一層進むことが期待される。医師は変化の著しい診断・治療手法を常にアップデートし、目の前の患者に真摯に向き合う責務を負うと考える。





## 略語

<b>ACE</b>	Angiotensin-converting enzyme
<b>ARB</b>	Angiotensin II receptor blocker
<b>BCVA</b>	Best corrected visual acuity
<b>BRB</b>	Blood-retina barrier
<b>CKD</b>	Chronic kidney disease
<b>CRT</b>	Central retinal thickness
<b>CST</b>	Central subfield thickness
<b>DME</b>	Diabetic macular edema
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DR</b>	Diabetic retinopathy
<b>DRD</b>	Diabetic retinal disease
<b>DRN</b>	Diabetic retinal neurodegeneration
<b>eGFR</b>	Estimated glomerular filtration rate
<b>ERG</b>	Electroretinogram
<b>ETDRS</b>	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>FA</b>	Fluorescein angiography
<b>FFA</b>	Free fatty acid
<b>FGF</b>	Fibroblast growth factor
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like peptide-1
<b>GIP</b>	Glucose-dependent insulintropic polypeptide
<b>HIF</b>	Hypoxia-inducible factor
<b>ICDR</b>	International Clinical Diabetic Retinopathy
<b>ILM</b>	Inner limiting membrane

<b>IOP</b>	Intraocular pressure
<b>IVTA</b>	Intravitreal triamcinolone acetonide
<b>MAFLD</b>	Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease
<b>NPA</b>	Non-perfusion area
<b>NPDR</b>	Non-proliferative diabetic retinopathy Neovascular
<b>NVG</b>	glaucoma
<b>OCT</b>	Optical coherence tomography
<b>OCTA</b>	Optical coherence tomography angiography
<b>PDR</b>	Proliferative diabetic retinopathy
<b>PDGF</b>	Platelet-derived growth factor
<b>PKC</b>	Protein kinase C
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha
<b>PRP</b>	Panretinal photocoagulation
<b>RAS</b>	Renin-angiotensin system
<b>SDM</b>	Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation
<b>SGLT2i</b>	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor Smooth
<b>SMC</b>	muscle cell
<b>SPPARM<math>\alpha</math></b>	Selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator
<b>SRD</b>	Serous retinal detachment
<b>STTA</b>	Sub-Tenon triamcinolone acetonide
<b>TRD</b>	Tractional retinal detachment
<b>TRP</b>	Targeted retinal photocoagulation
<b>VA</b>	Visual acuity
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>VEGFR</b>	Vascular endothelial growth factor receptor
<b>VTDR</b>	Vision-threatening diabetic retinopathy



**R3i**

Residual Risk Reduction initiative