

網膜症を有する患者における投与の実際

POINT

- ▶ 網膜症の進展を抑制するためには積極的な血糖管理が重要である。
- ▶ コントロール不良の糖尿病患者においては急激な血糖コントロールは一時的に網膜症を悪化させる可能性があるので、注意深い観察が必要である。
- ▶ 糖尿病治療薬による低血糖、血糖変動も網膜症を悪化させる可能性がある。
- ▶ 血圧、脂質の管理も網膜症の進展を防ぐためには重要である。
- ▶ 網膜症を有する患者に投与してはいけない糖尿病治療薬は基本的ないが、並存する腎機能障害などの合併症に注意して糖尿病薬物療法を考慮しなければいけない。

網膜症の進展を抑制するためには積極的な血糖管理が 重要である

- アメリカの Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) では 1 型糖尿病患者を対象に網膜症の一次予防、二次介入群に分け、従来インスリン療法群と強化インスリン療法群で平均 6.5 年間の観察がなされた。その結果、強化インスリン療法にて厳格な血糖コントロールを施行した群で有意に網膜症の発症、進展を抑制した¹⁾。
- わが国で施行された熊本スタディは 2 型糖尿病患者を対象にしているが、このスタディにおいても厳格な血糖コントロールにより、網膜症の発症（一次予防）、進展（二次介入）を有意に抑制した（①）²⁾。

Key words

網膜症一次予防 ▶ 研究開始時に網膜症を有していないかった患者における網膜症の発症に及ぼす血糖コントロールの影響。

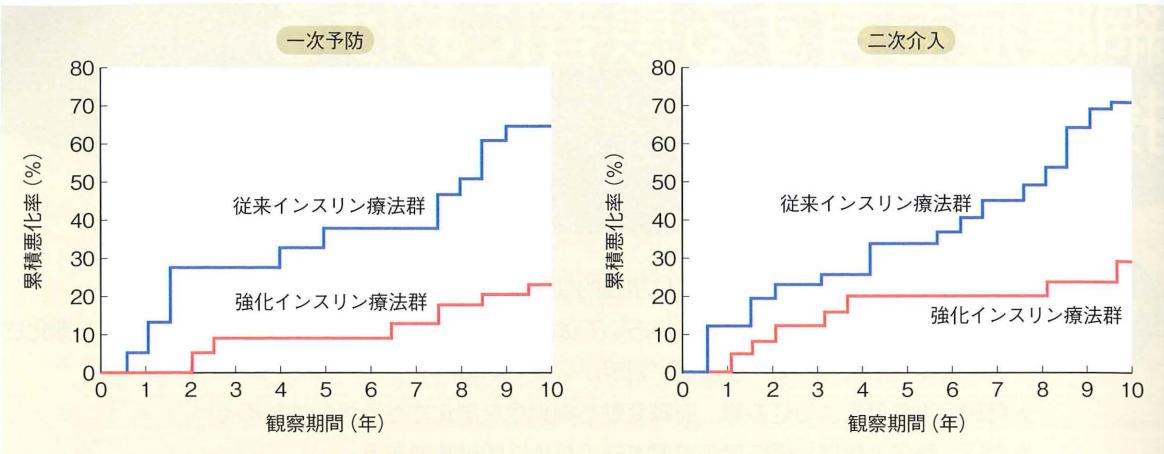
網膜症二次介入 ▶ 研究開始時にすでに網膜症を有していた患者における網膜症の進展に及ぼす血糖コントロールの影響。

Key words

コントロール不良症例の急激な血糖コントロールは一時的に網膜症を悪化させる場合があり、注意深い観察が必要

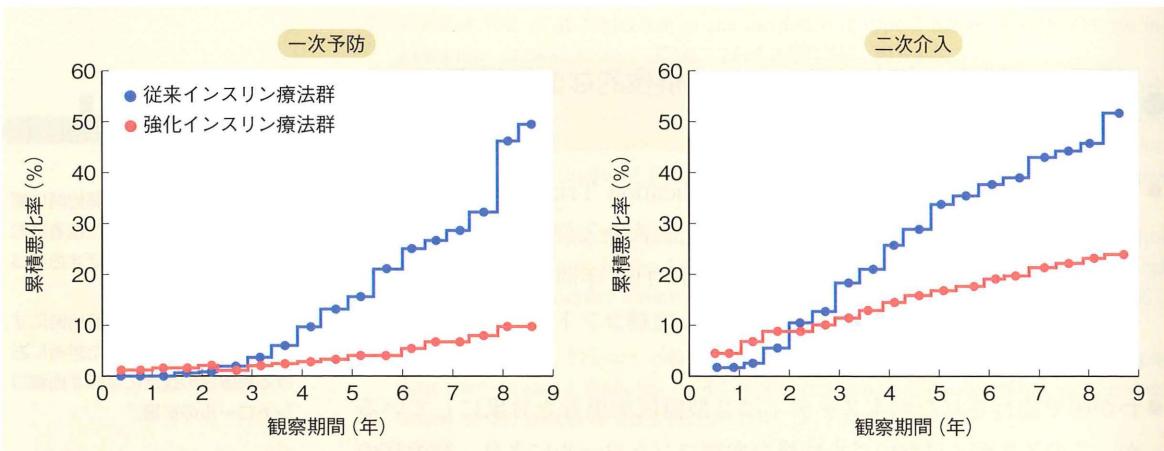
- DCCT で二次介入群においては、開始当初 1 年目は従来インスリン療法に比べて、強化インスリン療法群のほうで網膜症の進行が認められた症例（early worsening）が多かった（②）¹⁾。しかしながら、2 年目以降は網膜症の累積悪化率は従来インスリン療法に比べて、強化インスリン療法群で低値であった。
- DCCT で網膜症の悪化として認められた所見は軟性白斑と網膜内細小血管異常が主体で、調査開始時から最初の 1 年で多くみられ、18か月以降は消失したと報告されている。本所見はあくまでも一時的な網膜症の悪化であり、強化療法を否定するには値しないと結論づけられた。

early worsening ▶ すでに網膜症がある症例で、急速な血糖コントロールにより網膜症が悪化すること。



① 熊本スタディにおける糖尿病網膜症の推移

厳格な血糖コントロール（強化インスリン療法）により、網膜症の発症（一次予防）、進展（二次介入）を有意に抑制した。
(Ohkubo Y, et al. Diabetes Res Clin Pract 1995²⁾ より)



② DCCTにおける糖尿病網膜症の推移

DCCTで二次介入群においては、開始当初1年目は従来インスリン療法に比べて、強化インスリン療法群のほうで網膜症の進行が認められた症例が多かった。しかしながら、2年目以降は網膜症の累積悪化率は従来インスリン療法に比べて、強化インスリン療法群で低値であった。

(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993¹⁾ より)

- しかしながら、罹病期間が長く、進行した合併症（網膜症では前増殖期や増殖期）を有し、長期間無治療または血糖コントロール不良な患者に対して、特に若年症例において、急激に血糖コントロールを改善すると、網膜症の悪化・進展をきたすことがあるので、眼科と密に連絡をとりあい、治療前、経過中頻回に眼底検査を行いながら、血糖コントロールのスピードを調整することが望ましい（③）³⁾。そのような症例では、HbA1cを1か月に0.5%程度の速度で下げるのがよいといわれている。
- 網膜症がほとんどなかった症例が半年以内に増殖網膜症になった症例も

③ 糖尿病治療後網膜症の悪化する要因

1. 血糖コントロール不良 (HbA1c < JDS 値) 9.0 %以上)
2. 血糖コントロール不良期間が長い (3 年以上)
3. 糖尿病罹病期間が長い (10 年以上)
4. インスリン治療が必要
5. 前増殖網膜症または増殖網膜症を有する
6. 単純網膜症であるが網膜症の活動性が高い

上記の 2 つ以上を有している症例に対して短期間 (6 か月以内) に急激な血糖是正 (HbA1c < JDS 値) 3.0 %以上) を行うことは避けるべきである。

(船津英陽. 眼科 1994³⁾ より)

④ 多変量解析による網膜症発症規定因子

因子	ハザード比	95 % CI
平均 HbA1c (%)	2.73	1.62~4.61
空腹時血糖 SD (+10 mg/dL)	1.51	1.01~2.25
低血糖発作	0.13	0.04~0.42
年齢 (+10 年)	0.86	0.46~1.63
性別 (女性/男性)	1.68	0.76~3.72
糖尿病歴 (+10 年)	2.32	0.97~5.57

SD : standard deviation (標準偏差), CI : confidence interval (信頼区間)

平均 HbA1c, 空腹時血糖の変動, 低血糖発作が有意な因子であった。

(高尾淑子ほか. 日老医誌 2009⁶⁾ より)

報告されている⁴⁾. 急激な血糖コントロール改善による網膜症悪化の機序は明らかにされていないが, 凝固線溶系の変化, 赤血球の酸素解離能の低下, 血行動態の変化, インスリン様増殖因子-1 (IGF-1) の血管内皮への増殖作用, 低血糖などが考えられる⁵⁾.

糖尿病治療薬による低血糖, 血糖変動も網膜症を悪化させる可能性がある

- 血糖変動が大血管障害の危険因子であることは多くのエビデンスにより明らかにされているが, 細小血管障害との関係についての報告は少ない.
- 高尾らは 30 年以上の通院歴を有する糖尿病患者を対象とし, 网膜症発症に対する血糖変動の影響を報告している. 空腹時血糖や HbA1c の平均値だけではなく, その変動としての SD (標準偏差) が大きくなるほど, 网膜症発症リスクは上昇したと報告している (④)⁶⁾.

血圧, 脂質の管理も網膜症の進展を防ぐためには重要である

- EUCLID (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent DM) 試験⁷⁾ や DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trial) 試験⁸⁾ にてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が糖尿病網膜症の発症・進展を抑制したと報告された.
- 糖尿病患者の網膜においては, アンジオテンシン II と VEGF (vascular endothelial growth factor) が高値であることが知られている. アンジオテンシンとその下流にある VEGF が炎症を惹起し, 网膜症を発症・進展させるのに対し, レニン-アンジオテンシン系阻害薬が抗炎症に作用することで, 网膜症を抑制していると考えられる.
- 2 型糖尿病患者を対象にした大規模臨床試験 FIELD (Fenofibrate In-

tervention and Event Lowering in Diabetes) では⁹⁾、9,795例に5年間にわたり高脂血症治療薬フェノファイブラーを投与して2型糖尿病患者の血清脂質を改善することにより、レーザー治療の必要性を31%有意に低下させたと報告している。

● 黄斑浮腫に関して

MEMO

人間の網膜には黄斑という視力をつかさどる重要な部分があり、それが機能することにより中心視力が得られる。黄斑に病変が出現すると、視力低下をきたす。黄斑浮腫とは黄斑部の血管透過性亢進により網膜浮腫と硬性白斑による沈着をきたした病態である。

- アクトス[®]（ピオグリタツン）による黄斑浮腫の報告がある¹⁰⁾。アクトス[®]は末梢浮腫をきたしやすい薬剤であるが、体液貯留によるものではないかと考えられている。
- アクトス[®]の大規模試験ではプラセボに比し黄斑浮腫の頻度は高くなかったと報告されているが、アクトス[®]を使用する際は末梢浮腫のみならず黄斑浮腫にも注意をすることが望ましい。黄斑浮腫を有する症例に対しては、特に注意を要する。

(福井道明、中村直登)

● 文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 2) Ohkubo Y, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
- 3) 船津英陽. 血糖コントロールの指標から見た網膜症. *眼科* 1994; 36: 765-79.
- 4) 岩瀬 光. 糖尿病網膜症と内科医のかかわり—眼科医といかに連携をするか、法律的問題も含めて. *Medical ASAHI* 2002; 31: 43-7.
- 5) 森田千尋ほか. 急激な血糖コントロールの網膜症に及ぼす影響—内科の立場より. *Diabetes J* 1992; 20: 7-12.
- 6) 高尾淑子ほか. 糖尿病患者における網膜症発症への血糖変動と年齢の影響—30年以上の長期通院患者での研究. *日老医誌* 2009; 46: 528-36.
- 7) Chaturvedi N, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
- 8) Sjolie AK, et al; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 372: 1385-93.
- 9) Keech AC, 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: 1687-97.
- 10) Ryan EH Jr, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26: 562-70.