

1

特集 糖尿病網膜症の検査と最新治療 ~失明のリスクが高い糖尿病網膜症を予防するには?~

糖尿病網膜症の記述疫学

川崎 良

大阪大学大学院 医学系研究科 視覚情報制御学寄附講座 教授

近年、糖尿病網膜症の診断法や治療法は大きく進歩し、発症予防、早期診断、そして適時治療のエビデンスが蓄積している。このようなエビデンスの創出には糖尿病網膜症の有病や発症の現状をとらえる記述疫学が重要である。本稿では糖尿病網膜症の記述的な疫学として、とくに2型糖尿病患者を中心に発症率や有病率に関して、「本邦の2型糖尿病患者における網膜症の発症頻度」「糖尿病網膜症の発症率・有病率は減っているか」「糖尿病網膜症の有病率および推計患者数」「糖尿病網膜症の発症を低く抑えるための血糖値の下限、閾値は存在するか」、そして「糖尿病網膜症の重症度に応じた進行のリスクはどの程度か」という5つのリサーチクエスチョンについて糖尿病網膜症の記述疫学研究をもとに概観する。

はじめに

近年、糖尿病網膜症の診断法や治療法は大きく進歩し、発症予防、早期診断、そして適時治療のエビデンスが蓄積している。このようなエビデンスの創出には糖尿病網膜症の有病や発症の現状をとらえ、また、もしそれが時代とともに変化しているのならばそれについても把握していくような記述疫学がスタート地点になる。その基礎のうえで、危険因子を同定しそれに対する介入を行い評価するというサイクルを繰り返していく必要がある。本章では糖尿病網膜症の記述的な疫学として、とくに2型糖尿病患者を中心に発症率や有病率に関する5つのリサーチクエスチョンについて概観してみたい。

本邦の2型糖尿病患者において、網膜症はどのような頻度で新たに発症しているのだろうか？

Sasakiら¹⁾は大阪府立成人病センター（現・大阪国際がんセンター）において、1960年から1979年の間に初診し、1984年までの追跡（平均追跡期間8.3年）を行った2型糖尿病患者（976人、平均年齢52.1歳、平均罹病期間3年）で、糖尿病網膜症の発症が年率3.98%であったと報告している。1996年に開始されたJapan Diabetes Complications Study (JDCS)²⁾では、糖尿病専門治療が可能な59施設で診療を受けている40～70歳の日本人2型糖尿病患者が研究にリクルートされた。介入として電話による生活習慣の指導強化の効果を評価した前向き臨床試験であった。主たる研究目的である生活習慣改善指導の介入は網膜症の発症や有病には大きな影響を与えな

表1 J-DOIT3研究の治療目標値、介入達成値と網膜症イベントの頻度

	治療目標値	介入達成値	網膜症イベント
従来治療群	HbA1c : < 6.9 % 血圧 : < 130/80 mmHg LDL-C : < 120 mg/dl (冠動脈性疾患の既往者 : < 100 mg/dl) HDL コレステロール : ≥ 40 mg/dl 中性脂肪 : < 150 mg/dl BMI : ≤ 24 kg/m ²	HbA1c : 7.2 %* 血圧 : 129/74 mmHg* LDL-C : 104 mg/dl* HDL-C : 56.5 mg/dl* 中性脂肪 : < 150 mg/dl BMI : 24.9 kg/m ²	9年累積発症率 28.5 % (=年率3.6%に相当*)
強化療法群	HbA1c : < 6.2 % 血圧 : < 120/75 mmHg LDL-C : < 80 mg/dl (冠動脈性疾患の既往者 : < 70 mg/dl) HDL コレステロール : ≥ 40 mg/dl 中性脂肪 : < 120 mg/dl BMI : ≤ 22 kg/m ²	HbA1c : 6.8 % 血圧 : 123/71 mmHg LDL-C : 85 mg/dl HDL-C : 58.9 mg/dl 中性脂肪 : < 120 mg/dl BMI : 24.9 kg/m ²	9年累積発症率 25.0 % (=年率3.1%に相当*)

* 9年間で発症率が一定であったと仮定し、著者が算出
LDL-C : LDL コレステロール, HDL-C : HDL コレステロール

かったが、本邦で標準的な糖尿病診療を受ける2型糖尿病患者の糖尿病網膜症の自然経過を知る機会となった。その結果、2033人（男性1087人、女性946人）が網膜症研究の解析対象となった。糖尿病網膜症の発症は、糖尿病網膜症を有さない群（1221人、平均年齢58.2歳、平均ヘモグロビンA1c〔HbA1c:NGSP〕8.2%、平均罹病期間9.8年）において8年累積で26.6%、8年間で一定の発症率であったと仮定すると年率3.8%であった。また、網膜症の進展率については、軽症非増殖糖尿病網膜症を有する群（410人、平均年齢59.1歳、平均HbA1c〔NGSP〕8.4%、平均罹病期間12.8年）において、軽症非増殖糖尿病網膜症から重症非増殖糖尿病網膜症もしくは増殖糖尿病網膜症への進行と定義すると8年累積で15.9%、8年間で一定の進展率であったと仮定すると年率2.1%であった。

2017年には大規模臨床試験J-DOIT3^{3,4)}が報告された。J-DOIT3では大血管症を起こす危険性の高い2型糖尿病患者である高血圧や脂質代謝異常のある患者を対象として、本邦の診療ガイドラインに沿った従来どおりの治療（従来療法）に対して、血糖、血圧、脂質について強化多因子介入に割り付け、糖尿病に伴う大血管症の発症および進行についての予防効果を明らかにした。このなかで、副次的評価項目として網膜症についても評価された。網膜症イベント⁵⁾は、網膜症の発症（網膜症なしから非増殖網膜症または増殖網膜症への進展）または増悪（非増殖網膜症から増殖網膜症への進展、網膜症が原因と考えられる失明）と定義されている。J-DOIT3研究は糖尿病専門治療が可能な81施設で高血圧かつ・または脂質異常症を合併した

2型糖尿病症例2542例（平均年齢59歳、HbA1c 8%、罹病期間8.5年）が対象となった。従来療法では9年累積網膜イベント発症が28.5%で、9年間で発症率が一定であったと仮定すると年率3.6%に相当する。一方、強化療法群の累積発症は25.0%で、同様に年率3.1%に相当する。なお、従来治療群に比較して強化治療群ではハザード比が0.86（95% CI : 0.74-1.00 ; p = 0.046）と有意に糖尿病イベントの発症が少なかったことが報告されている（表1）。

これらの糖尿病網膜症の発症率を国内外の研究と比較するため、主に2型糖尿病患者の糖尿病網膜症の発症率を報告したコホート研究および臨床研究について国内¹⁻⁶⁾および国外⁷⁻¹³⁾の代表的な研究を図1にまとめた。それぞれの研究ごとに、罹病期間や血糖状態、年齢構成が異なり直接比較はできない点には注意が必要であるが、アジアの研究では一般的に白人、黒人、ヒスパニックに比べや網膜症の発症率が低い傾向にある可能性も示唆される。

なお、このような発症率を解釈する際には、「個人が網膜症を発症するリスク」を表すのではなく、集団におけるリスクであることには注意が必要である。個人の網膜症の発症のリスク評価には高血糖、高血圧、そして罹病期間といった影響力の大きな危険因子の保有状況を加味したうえで判断することが必要となる。JDCS²⁾では、網膜症発症率が罹病期間に応じて必ずしも一定ではない可能性が示唆されており、とくに罹病期間が5年から10年にかけては網膜症の発症リスクが高い可能性がある（図2）。このような複数の因子の影響を加味し、個々の症例が属するより少数の集団のリスクを表すうえでは、リスク予測