

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成25年度 分担研究報告書

糖尿病網膜症に関する研究解析  
-網膜症の存在はその他の血管合併症の発症危険予測に寄  
与するか?-

川崎良(山形大学) 山下英俊(山形大学) 阿部さち(山形大学)  
田中司朗(京都大学) 田中佐智子(京都大学) 守屋達美(北里大学)  
片山茂裕(埼玉医科大学) 大橋靖雄(東京大学)

**研究要旨**

糖尿病の細小血管合併症として知られる糖尿病網膜症は、網膜症以外の細小血管合併症である糖尿病腎症・糖尿病性神経障害と病態を共有するだけでなく、脳卒中、虚血性心疾患においても細小血管レベルでの異常がその病態に重要な役割を持っていることが知られている。すなわち、“糖尿病網膜症を有する”こと自体が糖尿病に伴う(網膜症以外の)血管合併症を発症の危険を示す指標となっているか日本人2型糖尿病患者を対象としたJapan Diabetes Complications Study (JDCS) で検討した。

**(1) 糖尿病網膜症と細小血管障害**  
日本人2型糖尿病患者で糖尿病網膜症、特に軽症の糖尿病網膜症も含めた場合に、それが微量アルブミン尿の存在と相互的に将来の顕性アルブミン尿の発症と腎機能低下に関連する可能性をJDCS研究で検討した(文献1)まず、研究開始時の糖尿病網膜症と微量アルブミン尿の有病からコホートを、(1)微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症なし(n = 773)、(2)微量アルブミン尿が陰性かつ

糖尿病網膜症あり (n = 279)、(3)微量アルブミン尿が陽性かつ糖尿病網膜症なし(n = 277)、(4)微量アルブミン尿が陽性かつ糖尿病網膜症あり(n = 146)の4群に分類した。観察期間8年で、顕性アルブミン尿発症の調整ハザード比は(1)微量アルブミン尿が陰性かつ糖尿病網膜症なしを1としたときにそれぞれ2.48 (95%信頼区間0.94-6.50; P = 0.07), 10.40 (4.91-22.03; P < 0.01), 11.55 (5.24-25.45; P < 0.01)と上昇して

いた。これを支持するように推定糸球体濾過量(GFR)の年次減少量は微量アルブミン尿と糖尿病網膜症の重複例では他の群よりも約2-3倍高かった。これらの結果から微量アルブミン尿が陰性であっても糖尿病網膜症を有することで、顕性アルブミン尿発症の危険が約2.5倍となっており、微量アルブミン尿と糖尿病網膜症の重複は実にその危険が10倍以上にもなっていることが明らかとなった。この結果から、糖尿病網膜症の有病者では腎症の発症の危険が上昇することを眼科医、糖尿病の治療を行う内科医ともに理解し情報交換を行っていくことでその情報を有効活用できると考えている。

## (2) 糖尿病網膜症と大血管症

糖尿病患者の生命予後に直接関わる脳卒中や心筋梗塞などの大血管合併症の発症の危険評価の試みはこれまでも多数報告がある。大血管合併症の予防を考える際には非糖尿病患者ではフラミンガムスコアに代表される年齢、性別、血圧、コレステロールなどに基づいたモデルがよく知られている。糖尿病患者では同様のモデルとして、糖尿病罹病期間やヘモグロビンA1c値等を加えたUKPDSリスクエンジン等が知られている。しかしながらそのようなリスク予測式の精度はまだ十分とは言えず、いまなお新たな危険因子の探索は続けられている。大血管合併症であっても細小血管系における障害がその発症

機序に重要な役割を持っていることが知られている。また、網膜血管系と心血管系や脳血管系が発生的、解剖学的、機能的に共通点を有することが知られている。糖尿病網膜症は網膜血管系における血管内皮障害、炎症、毛細血管閉塞などを背景とするが、これは心血管合併症に重要な動脈硬化とも共通する機序がある。そこで細小血管異常である糖尿病網膜症をその危険予測しに加えることでどれだけの精度向上が期待できるかを検討した。JDCS研究開始時に網膜症評価が可能だった1620名のうち、412名(25.4%)が軽症非増殖網膜症を、67名(4.1%)が中等症非増殖網膜症を有しており、軽症非増殖糖尿病網膜症者の脳卒中及び冠動脈性心疾患の8年累積発症率は8.5%、6.6%、中等症非増殖糖尿病網膜症者では9.0%、6.0%であった。網膜症を有しないものに比べて軽症から中等症非増殖網膜糖尿病症を有する者は脳卒中および冠動脈性心疾患の発症の危険がそれぞれ約1.7倍であった(図1)(年齢、ヘモグロビンA1c、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、脂質他で調整後のハザード比1.69 [95%信頼区間1.09-2.63], p=0.02と1.69 [1.03-2.80], p=0.04)。中等症を除いて軽症非増殖糖尿病網膜症者であっても脳卒中あるいは冠動脈性心疾患のいずれかの発症と有意な関連があった(調整ハザード比1.86 [1.28-2.71], p<0.01)。病変別にみると、網膜出血/毛細血管瘤等のごく

初期の病変が脳卒中と冠動脈性心疾患の双方に、綿花様白斑の存在は脳卒中と有意に関連していた(図2)。このことから、日本人2型糖尿病患者で比較的軽症の糖尿病網膜症であっても脳卒中あるいは冠動脈性心疾患の発症の危険が高いことが示された。これまで程度の軽い糖尿病網膜症有病者については循環器疾患の危険が約2倍近くに上昇していることは認識されておらず、今後は眼科医から内科医に積極的に情報提供を行い循環器疾患の発症予防へとつなげる必要があると考えている。

以上、JDCS研究から糖尿病網膜症を有することが糖尿病腎症の発症、脳卒中・冠動脈性心疾患の発症に関連していることを報告した研究結果から、糖尿病患者の全身合併症管理における糖尿病網膜症を評価することが重要な情報となることが示唆された。糖尿病網膜症は今なお罹患者数が多い疾患である。軽症も含む何らかの糖尿病網膜症の有病者数推計では2010年におけるわが国の成人約500万人にも上ると推計される。これまで軽症の糖尿病網膜症を有することで、糖尿病網膜症以外の全身合併症の危険が約2倍も上昇しているという情報は十分に生かされていなかった。今後は、糖尿病網膜症患者は軽症であってもその他の血管合併症

の危険の発症を考える上で重要な情報であることを眼科、内科、患者それぞれの間で十分共有できるよう、危険予測式やリスクチャートのような形で臨床に還元していくことを考えたい。

## 文献

- (1)Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, et al. Diabetic Retinopathy and Microalbuminuria Can Predict Macroalbuminuria and Renal Function Decline in Japanese Type 2 Diabetic Patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2013;36(9):2803-9.
- (2)Kawasaki R, Tanaka S, Abe S, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Is Increased Even with Mild Diabetic Retinopathy: The Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 2013;120(3):574-82.
- (3)Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.