

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「成人眼科検診の有用性、実施可能性に関する研究」

分担研究報告書
「糖尿病網膜症のスクリーニング」

研究分担者 川崎 良 大阪大学医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)
視覚情報制御学寄附講座 寄付講座教授

【研究要旨】

糖尿病網膜症は我が国の後天的視覚障がい原因の 12.8%を占め、失明原因疾患の第三位である。糖尿病網膜症のスクリーニングとその意義について、一般診療における位置づけ及びその意義について、また、2018 年度から特定健診第三期における眼底検査施行基準の見直しについてとそれが糖尿病と糖尿病網膜症の管理に与える影響について文献学的に調査した。糖尿病網膜症については種々の疫学研究、臨床研究によってその自然経過、危険因子、介入による予防、治療効果、管理目標などが明確となっているが、いまだに十分にそれらのエビデンスが活かされていない現状がある。そのような状況を変える方策として糖尿病網膜症のスクリーニングは失明予防に加えて脳卒中や心筋梗塞、認知症やがんなど糖尿病によりその後引き起こされるより重篤な合併症の予防や管理にも寄与する可能性を持つ。さらに、糖尿病患者に限定してスクリーニングを行うことから費用効果的であることも示されている。糖尿病診療におけるスクリーニングの順守が進んでいないという報告もある中、特定健康診査における糖尿病あるいは糖尿病が疑われるものに対する眼底検査は糖尿病合併症の予防と管理に重要な役割を果たすと考える。

A. 研究目的

糖尿病網膜症は我が国の後天的視覚障害原因の 12.8%を占め、原因疾患の第三位である。特に、中高年層、より重症の視覚障害者の原因疾患として重要であることが報告されている(文献①)。糖尿病網膜症についてはこれまでに種々の疫学研究、臨床研究によってその自然経過、危険因子、介入による予防、治療効果、管理目標などのエビデンスが集積している。しかしながらいま

だにそれらのエビデンスが十分に活かされていない現状がある。そのような状況を変える方策の一つとしてスクリーニングがある。今回、糖尿病網膜症のスクリーニングとその意義について、糖尿病診療における問題点、2018 年度から特定健診第三期における眼底検査施行基準の見直しによるスクリーニングの可能性について文献学的調査を行った。

B. 研究方法

糖尿病及び糖尿病網膜症に関連した過去10年の学術研究を文献学的に調査した。さらに各国の糖尿病及び糖尿病網膜症に関する診療ガイドライン、コクランレビューなども調査の対象とした。

C. 研究結果

①糖尿病網膜症の疫学

糖尿病網膜症は1型糖尿病および2型糖尿病の細小血管合併症として頻度が高く、2010年の時点で我が国における患者数を世界における糖尿病網膜症有病率推計（Yau JW et al. *Diabetes Care*. 2012;35: 556-564.）を基に算出すると未診断者も含めて約500万人に上ると推計される。特に、視力を脅かす重症の網膜症は100万人を超える規模であることが推測される。糖尿病網膜症の自然経過は種々のコホート研究により理解が進んでいる。例えば、JDCS研究では成人2型糖尿病患者における糖尿病網膜症の発症率（糖尿病網膜症なしから何らかの網膜症の発症と定義）および進展率（軽症非増殖網膜症から重症非増殖網膜症あるいは増殖網膜症への進展と定義）がそれぞれ年3.83%および2.11%であったと報告されている（Kawasaki R et al. *Diabetologia* 2011;54:2288-2294.）。

②糖尿病網膜症の危険因子及び治療介入

網膜症の発症や進展の危険因子としては、罹病期間、高血糖、急速な高血糖の是正や重症低血糖、高血圧、脂質異常症、腎機能障害、低身体活動などが複数の疫学研究、臨床研究で確認されている。さらに、糖尿病網膜症の発症や進展は高血糖に対する治

療介入による血糖値の正常化（Hemmingsen B et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;15:CD008143.; Fullerton B et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;2:CD009122.）、高血圧に対する治療介入による血圧値の正常化（Do V et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;1:CD006127.）、また脂質異常症に対する治療介入およびこれらに対する多因子治療介入によってそのリスクを低減することができることも報告されている。

③糖尿病網膜症に対する治療

糖尿病網膜症の治療には近年大きな進歩があり、重症非増殖糖尿病網膜症及び増殖糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固が失明のリスクを軽減させること、増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術が失明のリスクを軽減させることが明らかとなつてすでに20年近く経過している。さらに硝子体手術も機器の進歩により侵襲が少ない小切開手術、無縫合手術が導入されている。また、失明には至らないものの高度な視力障害をきたす可能性のある黄斑浮腫については局所光凝固、ステロイド局所注射、また、抗血管内皮増殖因子硝子体注射が用いられ、特に抗血管内皮増殖因子硝子体注射は黄斑浮腫治療の第一選択となっている。

しかしながら、増殖糖尿病網膜症や黄斑浮腫によって黄斑部の網膜に不可逆的な変化がもたらされた場合や増殖糖尿病網膜症が光凝固治療や硝子体手術によっても進行を抑えることができない場合や再発を繰り返す場合、また、血管新生緑内障や虚血性網膜視神経萎縮に至った場合にはいまだに失明に至る可能性がある。

このように糖尿病網膜症の発症や進展を予防するエビデンス、あるいは早期に発見

し適時治療により失明を回避するエビデンスが明らかとなっている。にもかかわらず今なお糖尿病網膜症によって失明する患者が存在する現状を考えると、いかにそれらのエビデンスを普及・実装させるか、というフェーズにあることが示唆される。

④網膜症のスクリーニングは糖尿病診療の中で十分に行われているか？

糖尿病網膜症の予防と管理についてのエビデンスは臨床医の間に十分に普及し、また、臨床において順守されているだろうか？

普及においては、日本糖尿病眼学会によるガイドラインの整備などが進行中である。明確な診療指針を提示することは診療の標準化と質の向上を考え上で重要である。さらに、社会実装の一つの在り方として、糖尿病診療における網膜症スクリーニングの徹底が挙げられる。

糖尿病網膜症に対するスクリーニングは多くの国における診療ガイドラインおよびWHOの推奨などにおいても明確な意義づけがなされている。糖尿病の管理は主には内科医によって行われるが、網膜症の診断や管理は眼科への紹介が必要であること、また、網膜症が軽症である場合、重症であっても黄斑部に及ばない場合は自覚症状に乏しいことなどもあり、積極的にスクリーニングを進める必要があると考えられている。具体的には、自覚症状に関わらず1型糖尿病患者であれば診断時もしくは思春期を迎える時期に、2型糖尿病患者であれば診断時に散瞳下での眼底検査を受けること、さらにその後は網膜症の重症度に応じてスクリーニングを受けることが推奨されている。その後のスクリーニング間隔は表1に示すような多くのガイドラインで採用されている。この間隔はあくまでも目安であり、

例えば、血糖管理が良好な場合はより長い間隔で、血糖管理が不十分である場合はより短い間隔でスクリーニングするなど個別の症例に応じた対応が必要である。

表 1. 網膜症重症度と受診間隔の目安

網膜症無し	1～2年ごと
単純糖尿病網膜症 (軽症・中等症非増殖網膜症)	6ヶ月～1年ごと
増殖前糖尿病網膜症 (重症非増殖網膜症)	2～6ヶ月ごと
増殖糖尿病網膜症	1～2ヶ月ごと

一方、このようなガイドラインに推奨されている通りに糖尿病診療の中でスクリーニングが実際に行われているのかということも必ずしもそうではない現状がある。我が国で糖尿病患者が網膜症に関してガイドライン勧奨の年一回の眼底検査を受けているかどうか診療報酬レセプトを基に調査した研究がある (Tanaka H et al. Diabetes Clin Pract. 2019;149:188-199.)。この研究によれば、網膜症について年一回の眼底検査を順守しているのは2007年から2015年にかけて37.8%から42.0%の間にあり、増加傾向がないことが示された。さらにこれは欧米における報告(70%以上)に比べて低いことが示唆されている。網膜症の検診が十分になされていない原因として、糖尿病診療医師の理解不足、内科と眼科の連携不足、患者の理解不足など複合的な要素からなると考察されている。

⑤特定健康診査での糖尿病疑い者に対する眼底検査の意義

2008年から開始された特定健康診査では、それまで高血圧の臓器障害リスク評価として用いられてきた眼底検査の位置づけが後

退し、眼底検査はメタボリックシンドローム該当者について医師の判断で必要がある場合に行うオプション検査とされた。メタボリックシンドロームと眼底所見には一定の関連はあることは知られている (Kawasaki R et al. Br J Ophthalmol. 2008 ; 92 : 161-166.)。とはいえ、肥満を中心としたメタボリックシンドロームの管理における眼底検査の意義は明確とは言えない。

かえって、網膜所見は「高血圧にともなう臓器障害」、あるいは「糖尿病における網膜症」といったより明確な関連を持ち疾病管理に寄与することから、血圧が高め、血糖が高めの場合にそれぞれの該当者における眼底検査が必要ではないかとする意見もあった。このような背景から、2018年からの第三期特定健康診査では、眼底検査の適応範囲が拡大された。すなわち、眼底検査はオプション検査であることには変わりはないが、その適応が「血圧が高めである者」と「血糖が高めである者」に拡大された(表2)。

表2. 第三期特定健康診査における眼底検査の対象

<p>(高血圧)</p> <p>当該年度の健診結果などにおいて、①血圧が以下の a, b のうちいずれかの基準に該当した者</p> <p>a 収縮期血圧 140mmHg 以上</p> <p>b 拡張期血圧 90mmHg 以上</p>
<p>(高血糖)</p> <p>当該年度の健診結果などにおいて (当該年度の血糖検査の結果を確認することができない場合においては、前年度の特定健康診査の結果などにおいて)、②血糖の値が a, b, c のうちいずれかの基準に該当した者</p> <p>a 空腹時血糖 126mg/dl 以上</p> <p>b HbA1c (NGSP) 6.5%以上</p>

c 随時血糖 126mg/dl 以上

さらに、それぞれの眼底検査の結果に対するフィードバック文例なども提供され、標準的な指導が促されている (厚生労働省. 健診結果とそのほか必要な情報の提供 (“フィードバック文例集”. www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Keinkoukyoku/14_32.pdf)。これによれば、糖尿病が疑われる者、糖尿病患者が特定健康診査で発見された場合、同時に眼底検査を受け糖尿病網膜症に対するスクリーニングを行うことができる。これはまさにガイドラインで推奨されている「糖尿病と診断された時期」に眼底検査を行うことにも相当する。

特定健康診査において糖尿病網膜症のスクリーニングが持つ可能性を試算してみる。現在、40歳から74歳を対象として行われている特定健康診査の対象者は約560万人であるが、受診率は約50%で約280万人となる。特定健康診査受診者の中で高血糖を指摘される者は約10%で、該当者が280万人となる。さらにこれら有所見者が内科で高血糖治療を受ける割合はおおよそ50%であり、140万人、その中から内科治療中の患者が眼底検査を年一回受ける割合が40%とすると、特定健康診査を通じて糖尿病網膜症の早期発見、適時治療のエビデンスを享受しているのは56万人と試算される。ここで、特定健康診査で糖尿病網膜症のスクリーニングが年一回提供されるとすれば、その数は280万人に増加することになる。

このように、特定健康診査において糖尿病の早期発見と同時に糖尿病網膜症についてスクリーニングを行うことは、その後の糖尿病の管理、網膜症の発症予防、進展予防、また網膜症の治療管理を考えるうえで

理想的なタイミングであり、糖尿病膜症に関わるエビデンスを十分に生かし、後期高齢期における視力、生活の質を守るうえでは大きな可能性を秘めている。

⑥循環器疾患、認知症のバイオマーカー検査としての眼底検査の可能性

糖尿病患者では糖尿病網膜症を有することでその後の脳卒中、心筋梗塞などの循環器疾患のリスクが約 2 倍まで高まっていることが報告されている (Kawasaki R et al. *Ophthalmology* 2013;120:574-582.)。また、糖尿病患者あるいは非糖尿病患者であっても認知症に先立って眼底の血管形態変化や網膜症所見が認められ、ある種のバイオマーカーとなる可能性も示唆されている。このことから、特定健康診査の究極の目標である後期高齢者以降の脳卒中、心筋梗塞などの循環器疾患および認知症等の予防にも眼底検査が寄与する可能性がある。

⑦糖尿病網膜症スクリーニングは費用効果的か？

平成 22 ～ 24 年度厚生労働科学研究費事業「成人を対象とした眼検診プログラムの臨床疫学、医療経済評価」において、糖尿病網膜症に対するスクリーニングの費用対効果分析の解析がなされ、糖尿病網膜症についてはスクリーニングにより約 17% の失明予防効果が期待されると同時に、費用対効果が十分に担保されると試算された。特に糖尿病網膜症のスクリーニングが費用効果的である理由としては、糖尿病患者に対象を限定することができるため、有病率が高いハイリスク者を対象としたスクリーニングとなること、また、網膜症の発症予防、進展予防、治療効果が期待できる。

特定健康診査で糖尿病が疑われてもその

後に内科受診につながらないドロップアウトの可能性もある。また、糖尿病患者が糖尿病の合併症である網膜症の評価を受けることで、糖尿病が種々の血管合併症を起こす疾患であるという理解を高めることや血糖是正の治療意欲向上にも貢献する可能性があることの報告もある。

D. 考按

糖尿病網膜症は適切な管理によって発症、進展、失明及び重篤な視力障害を防ぐことができるエビデンスがあるにもかかわらず、それが十分に普及・実装されていないことにより、今なお我が国の成人の失明原因として上位にある。

特に、糖尿病網膜症は初期には自覚症状がないこと、内科と眼科の間で連携が求められることなどからスクリーニングが十分に行われていない現状がある。

脳卒中や心筋梗塞、認知症やがんの危険因子となる糖尿病を発見することは特定健康診査の一つの柱ともいえる重要な検診である。糖尿病が疑われると同時に眼底検査で網膜症のスクリーニングを行うことで後期高齢期の視力障害を予防し、生活の質を守ることにつながる。また、網膜症を早期に管理することは糖尿病そのものの合併症管理においても重要であるだけでなく、脳卒中や心筋梗塞、認知症などの予防にも寄与する可能性を持つ。

E. 結論

糖尿病網膜症については種々の疫学研究、臨床研究によってその自然経過、危険因子、介入による予防、治療効果、管理目標などエビデンスが蓄積している。今はまさにそ

これらのエビデンスを普及・実装させる時期にある。糖尿病網膜症のスクリーニングは失明予防に加えて脳卒中や心筋梗塞、認知症やがんなど糖尿病によりその後引き起こされるより重篤な合併症の予防や管理にも寄与する可能性を持つ。糖尿病診療の中で十分に行われているとは言えない網膜症のスクリーニングの機会拡大として特定健康診査第三期において糖尿病もしくは糖尿病が疑われるものに対して眼底検査を行うことができるようになったことは大きな機会である。今後さらに、糖尿病網膜症のスクリーニングの在り方について糖尿病診療及び特定健康診査の両面から議論していくことは求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, **Kawasaki R**, Yamashita H, Ogura Y, Shiraga F. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. *Jpn J Ophthalmol*. 2019;63:26-33.
- ② 川崎 良. 眼科画像診断と AI. *BIO Clinica*. 2019;34:256-260.
- ③ 川崎 良. 診療報酬レセプトデータベースを用いたリアルワールドエビデンス. *OCULISTA*. 2018;69:47-53.
- ④ 川崎 良、西田幸二. 高齢者の臓器別疾患 眼疾患 高齢者の目の悩みと失明予防. 老年医学(下)-基礎・臨床研究の最新動向-. 日本臨床. 2018;76 巻増刊 7:173-177.
- ⑤ 川崎 良. 高血圧と網脈絡膜循環. 日本の眼科. 2018;89:1362-1367.
- ⑥ Wong TY, Sun J, **Kawasaki R**, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh V, Maia M, Mathenge W, Moreker S, Muqit M, Resnikoff S, Verdaguer J, Zhao P, Aiello LP, Ferris F, Taylor H. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral and Treatment based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125:1608-1622.
- ⑦ **Kawasaki R**, Kitano S, Sato Y, Yamashita H, Nishimura R, Tajima N. Factors associated with non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complication and its Prevention Prospective Study (JDCP Study 4). *Diabetology International*. 2018;10:3-11.
- ⑧ **Kawasaki R**, Konta T, Nishida K. Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: A real-world observational analysis of a health claims database. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2351-2360.

1 学会発表

- ① **Kawasaki R**. Screening for Retinal Diseases -Why we should and should not do it-. Symposium, World Ophthalmology Congress in Barcelona, Barcelona, Spain 2018 June 16
- ② 川崎 良. 透析医療における眼疾患の見方 疫学研究から見た腎臓と眼 第

63 回日本透析医学会学術集会・総会 6
月 29 日 神戸

- ③ 川崎 良. 糖尿病網膜症と全身管理
抗凝固療法は糖尿病網膜症に影響を与
える? シンポジウム 第 72 回日本臨
床眼科学会総会 東京 10 月 13 日
- ④ 川崎 良. 内科眼科連携の重要性: 疫
学的見地から シンポジウム 第 33 回
日本糖尿病合併症学会・第 24 回日本糖
尿病眼学会総会 東京 10 月 19 日

- ⑤ 川崎 良. 糖尿病網膜症 疫学の視点
から 教育セミナー 第 24 回日本糖尿
病眼学会総会 東京 10 月 19 日

H. 知的所有権の取得状況

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案特許
なし
- 3. その他
なし