

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)
「成人眼科検診による眼科疾患の重症化予防効果
及び医療経済学的評価のための研究」

分担研究報告書
「糖尿病網膜症に対する眼科検診の有用性」

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】 糖尿病網膜症は糖尿病患者の細小血管合併症として頻度が高く、糖尿病罹病期間とともに増加する。糖尿病網膜症に対する眼科治療の進歩も著しいが、早期あるいは適時に発見し、治療中断を防ぎつつ治療を継続するという俯瞰的な医療提供を考える必要がある。本研究班では以前に糖尿病網膜症の検診の有用性について費用対効果の評価するモデルを作成し報告した。その後、糖尿病網膜症の疫学、治療、そして人工知能による自動検診装置など新たな知見が明らかとなり、それらの新知見を基に医療経済学評価モデルの更新と検証を行うことを計画している。本年度はそのための新知見の文献調査を行った。糖尿病網膜症の疫学的知見としては高血糖、高血圧とそれに対する介入に加えて、脂質治療薬使用が網膜症の進行を抑制する可能性を示唆する研究が複数報告されていた。また、重症低血糖が高血糖と同様に網膜症の危険因子であることの報告があった。治療においては網膜光凝固の低侵襲化、黄斑浮腫治療としての抗 VEGF 薬治療が網膜症全体の進行を遅らせる可能性などの報告があった。検診については、NDB を用いたデータベース研究で年一回の糖尿病網膜症の検診受診割合が 46.5%にとどまっていること、2年に一回と基準を緩くしても 56.2%と約半数であることが報告されていた。糖尿病網膜症の検診をめぐる近年、深層学習を用いた人工知能による網膜症判定システムが複数発表され、医師の判断を必要としない自律型のシステムの報告もあった。本邦ではまだ医療機器承認を受けていないが、近い将来このシステムが利用できるようになる可能性がある。今回、糖尿病網膜症に対する検診の有用性評価に向け、疫学、治療、そして検診方法の三つの視点から文献調査を行った。来年度はこれらの知見を反映してモデルをアップデートし、費用対効果測定を行う予定である。

A. 研究目的

糖尿病網膜症は糖尿病患者の細小血管合併症として頻度が高く、糖尿病罹病期間とともに増加する。両眼の視力障害により、

生活動作が困難になるだけでなく、糖尿病の治療アドヒランスにも影響を及ぼすことが知られ、合併症の悪化をさらに促す負の連鎖につながる。その一方、糖尿病治療や

高血圧、高脂血症治療による網膜症発症、進展予防のエビデンスが蓄積されている。また、網膜光凝固、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 療法、硝子体手術の低侵襲化といった眼科治療の進歩も著しい。糖尿病患者が増え続ける状況を考えると、いかに糖尿病網膜症を早期あるいは適時に発見できるか、そして、如何に治療中断を防ぎ適時に眼科治療を受けるかといった俯瞰的な医療提供を考える必要がある。今回の研究班では以前に糖尿病網膜症の検診の有用性について費用対効用を評価するモデルを作成し報告した。今回、新しい知見が多く得られていることから、改めてモデルパラメータの見直しを行うべく、糖尿病網膜症の疫学、治療、そして検診についての新知見を中心に調査した。これらの研究成果を基に来年度には研究者らが以前に作成した医療経済学評価モデルの更新と検証を行う。

B. 研究方法

本調査の構成は、(1) 糖尿病網膜症の疫学に関するモデルパラメータ更新のための基礎調査、(2) 糖尿病網膜症の治療に関するモデルパラメータ更新のための基礎調査、(3) 糖尿病網膜症の検診手段について関するモデルパラメータ更新のための基礎調査、とした。

C. 研究結果

(1) 糖尿病網膜症の疫学に関するモデルパラメータ更新のための基礎調査

糖尿病網膜症の有病率、発症率および危険因子としての高血糖、高血圧とそれに対する介入効果の知見はすでに十分蓄積されている。加えて、FIELD 研究、ACCORD-EYE

研究で示されたフェノフィブラート単独及びフェノフィブラートとスタチン製剤の併用が網膜症の進行を抑制する可能性を我が国の糖尿病コホート研究と診療報酬レセプトデータベース研究においても検証し昨年度に報告した。Japan Diabetes Complication and Prevention prospective study (文献 1) では、1 型糖尿病患者 363 名、2 型糖尿病患者 5489 名のデータを分析し、スタチン製剤とフィブラート系薬剤服用者では有意に非増殖網膜症の有病が低いことを明らかにした(調整済みオッズ比 0.8, 95%信頼区間 0.70-0.92, $p=0.002$) と有意に関連していた。同様に JMDC 社診療報酬レセプトを用いて、69070 名の二型糖尿病患者において、脂質薬内服者では網膜症の累積三年新規発症が有意に低いこと(調整済みオッズ比 0.77, 95%信頼区間 0.72-0.83, $p<0.001$)、糖尿病網膜症治療である網膜光凝固、硝子体手術も有意に施行されることが抑制されていることを報告した。(文献 2)。また、糖尿病患者、特に高齢の糖尿病患者では厳格なコントロールを目指すあまり、低血糖等により死亡率が高くなる可能性があり、高齢者糖尿病診療ガイドライン(日本糖尿病学会・日本老年医学会合同委員会)など年代別の個別化された血糖コントロール範囲を設定する動きがある。網膜症について、JDCS 研究においても重症低血糖の経験は網膜症の発症のハザードを 4.35 倍(95%信頼区間 1.98-9.56, $p<0.01$)まで高めることを報告した(文献 3)。

(2) 糖尿病網膜症の治療に関するモデルパラメータ更新に関する研究

糖尿病網膜症の治療は、①非増殖糖尿病網膜症から増殖糖尿病網膜症への移行を阻止する治療、②糖尿病黄斑症に対する治療、

そして、③増殖糖尿病網膜症に対する治療に大別される。まず、①非増殖糖尿病網膜症から増殖糖尿病網膜症への移行を阻止する治療としては、Diabetic Retinopathy Study (DRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)等の臨床研究により1990年代に確立された汎網膜光凝固が現在の標準的治療である。汎網膜光凝固は網膜症の悪化を抑制する一方で、広い範囲の網膜を光凝固によって瘢痕化させることから合併症としての視野狭窄や視力低下の危惧がある。そのため、できるだけ光凝固の範囲や強さを抑えて、かつ、十分な進行抑制効果を得る最適化が模索されてきた。そこでまず、糖尿病網膜症で光凝固治療が適応となる患者に対し、蛍光眼底造影検査を行い毛細血管網が閉塞した領域（いわゆる無還流領域）を描出し、半定量的にその範囲を測定し手指標化することで、それが光凝固治療後の疾患活動性を予測すること（文献4）を報告した。さらに、無還流領域指標を用いて、無還流領域が多く存在する象限のみを選択的に光凝固する方法と従来の網膜全体を光凝固する方法を比較する臨床研究を行い、選択光凝固であっても従来の汎網膜光凝固と同等の網膜症進行抑制効果が得られることを報告した（文献5）。

近年、網膜症の進行抑制を目的に抗VEGF療法を行うことで経過観察期間2年間で汎網膜光凝固と同等の網膜症の進行抑制が得られ（DRCR.net Protocol S. JAMA 2015）、さらに、経過観察期間1年間ではよりよい視力を維持ができたこと（CLARITY. Lancet 2017）が報告された。その一方で、重症糖尿病網膜症患者は治療中断の危険が高く、抗VEGF療法が中断された場合には治療再開後も汎網膜光凝固に比べて視力が低かったとする報告もあった（LTFU study. Retina

Specialist 2019）。

（3）糖尿病網膜症の検診手段に関するモデルパラメータ更新に関する研究

全国の診療報酬レセプトに基づく医療行為記録の中から、糖尿病患者が網膜症の検診を受けているかどうか評価した研究が報告された（Sugiyama T et al. Diabetes Res Clin Prac 2019）。悉皆性の高いNational Database (NDB)により、全国規模での診療状況が評価されている。その中で糖尿病で治療を受けている患者において、年一回の糖尿病網膜症の検診を受けていると思われた割合は、46.5%にとどまっていた。2年に一回と基準を緩くしても56.2%であった。悉皆性の高いNDBにおけるデータであり、新規費用対効果モデルパラメータとして更新して利用できる。依然として網膜症の検診率が低いことはさらにこの領域の研究が必要であることを示している。

糖尿病網膜症の検診をめぐる近年、深層学習を用いた人工知能による画像判別技術を応用した健診システムが多く発表されている。その中でもIDx-DRシステム（IDx LCC社、米国）は、全自動撮影が可能な無散瞳眼底カメラとセットになった診断支援システムで、医師の判断を必要とせずガイドラインによる受診基準に基づき、糖尿病患者における糖尿病網膜症の有無に基づき一定の重症度以上の網膜症の場合は眼科受診を促し、それ未満あるいは網膜症がない場合は1年後の再検査を促すという判断を下すものである。本邦ではまだ医療機器承認を受けていないが、近い将来このシステムが利用できるようになる可能性がある。それ以外にも、Verily社、IRIS社、EyRIS社、EyeNuk社、Retalyze社、Retmarker

社などが無散瞳眼底カメラ 2 枚もしくは 1 枚による網膜症スクリーニングをサービスとして提供している。わが国でも DeepEyeVision 社が健診画像に対する診断支援サービスの提供を開始している。このような自動診断あるいは診断支援システムを糖尿病網膜症の早期発見、管理においてどのように位置づけられるだろうか。

このような自動診断・診断支援の海外における位置づけはオプトメトリストもしくは家庭医において眼科受診をするかどうかの判断を行うものである。この点は現在のわが国の医療制度、患者行動にそのまま当てはめることができない点がある。我が国の糖尿病網膜症の発見機会は、大きく 3 つあり、①自発的な眼科受診もしくは糖尿病網膜症以外の眼疾患で眼科を受診する際に発見される、②内科において糖尿病の診断を受け眼科受診し発見される、③特定健康診査で血糖値が高く、眼底検査を行い発見される(2018 年度第三期特定健康診査以降)、である。先に報告した費用対効果評価モデルでは①、②に加えて③を提供することは失明予防効果があり、費用対効果も大いに確保できる良いスクリーニングとなる可能性を報告した。人工知能によるスクリーニングは①、②、③のいずれの段階も導入できる可能性がある。それぞれ有病割合が異なるため、陽性的中度が異なってくるがその点を含め新たにモデルパラメータに反映させることは今後の最適な検診モデルを考えるうえでは重要であると考え。

糖尿病患者における網膜症のスクリーニングについては糖尿病網膜症の適時治療により失明予防効果があり、また、費用対効果が担保されることが多くの国、地域の環境で確認されている。新興国であるインドネシア(Sasongko MB, Am J Ophthalmol 2017))

に加え、バングラディッシュ(文献 6)での糖尿病網膜症検診導入の検証研究を報告した。また、香港では糖尿病網膜症のスクリーニングにおいて眼底写真だけでなく網膜光干渉断層計 OCT を併用することで、黄斑浮腫の診断精度が向上し疑陽性を減らすことができる可能性を報告した(文献 7)。本研究において既に緑内障の検診における OCT の有用性を検討しており、糖尿病網膜症についても同様に OCT が有用であるかを検証することで一つの検査で複数の疾患のスクリーニングを行うなど効率向上についても評価できると考える。

多くの治療法や検診方法の進歩が著しい現代において、実臨床においてどのような治療が選択されているのか、また、その割合がどのように分布しているのかを知るとはより正確な費用対効果評価モデルを構築するうえで重要である。そこで、アジア太平洋地域の眼科網膜専門医を対象とした調査を行い治療法の選択を具体的な事例に基づいて収集し報告した(文献 8)。

糖尿病網膜症の診療の標準化を国際的な視点で推し進めるべく、各国の糖尿病網膜症診療ガイドラインをレビューし、さらに、医療資源、医療へのアクセス、保険システムなどを鑑みたうえで全世界的にみて核となる診療の目安を提供する International Council of Ophthalmology (ICO)によるガイドライン作成を行いその成果を報告した(文献 9)。

我が国の視覚障害認定原因を 2015 年に全国規模で調査した報告(文献 10)によれば、糖尿病網膜症は 12.8%で我が国の成人視覚障害認定原因の第 3 位であった。ただし 30 歳代から 70 歳代においては 2 位と高かった。実数では 2001 年次抽出調査からの推定では 3000 人を超えていたが、今回の調

査では 2000 人を下回り、糖尿病治療、網膜症治療の進歩を示唆する結果であると思われる。糖尿病網膜症の検診の充実によりこのような治療の進歩の恩恵を受けることができる患者が増え、国民の健康維持に大いに貢献できる可能性があると考えられる。

D. 考按

糖尿病網膜症の疫学に関するパラメータの見直しにおいては、高齢化の進行を鑑み、過去のモデルでは高血糖による網膜症の悪化リスクのみを取り入れてきたが、合わせて重症低血糖による網膜症の悪化リスクも取り入れることが必要であると思われる。また、脂質薬内服は対象患者数も大きく、高血圧治療と同等の網膜症進行抑制効果があると推測されることから合わせてモデルに追加すべきと考えた。糖尿病網膜症治療においては、最適化、個別化を目指し汎網膜光凝固の方法の多様化、また、抗 VEGF 療法などの試み、そしてその効果が治療中断によって影響を受ける可能性など、来年度の費用対効果評価モデルに反映させていくことが重要であると思われる。特に、現在は抗 VEGF 療法については糖尿病網膜症の進行抑制あるいは増殖糖尿病網膜症の治療薬としては適応が承認されていないが、このようなモデル評価においてはそのような適応が承認された場合を想定して複数のシナリオで事前に費用対効果の評価を行っておくことは有用であると考えられる。逆の視点で、費用対効果が得られる薬剤価格を推定するなどの発展研究についても検討したい。検診制度については人工知能を用いたスクリーニングの在り方を整理し、どこで、どのように、誰の責任でおこなうのか、やはり複数のシナリオを想定して検討したい。市中で、特定健康診査で、糖尿病診療内科で、

など広く新しい検診機会提供の門戸を広げることで糖尿病網膜症の診療全体に好影響があるのか、さらにそれが費用対効果を保った形で成立するのかを明らかにすることが期待できる。また、糖尿病網膜症の検診においても OCT を導入した香港の試みは本研究においても重要な意味を持つと考えられる。緑内障検診における OCT の有用性と合わせて検討を重ねていく必要がある。

E. 結論

糖尿病網膜症に対する検診の有用性評価に向け、疫学、治療、そして検診方法の三つの視点から知見を集積し、さらにこれまでの蓄積したデータを合わせてマルコフモデルをアップデートし、費用対効果測定に使用する基礎調査を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **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(10):2351-2360.
2. **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;26;10(1):3-11.
3. Tanaka S, **Kawasaki R**, Tanaka-Mizuno S, Imuro S, Matsunaga S, Moriya T, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Sone H, Yamashita H for the Japan Diabetes Complications Study. Severe Hypoglycemia is a Major Predictor of Incident Diabetic Retinopathy in Japanese Patients with Type 2. *Diabetes Metab* 2017;43(5):424-429.
 4. Torp TL, **Kawasaki R**, Wong TY, Peto T, Grauslund J. Peripheral capillary non-perfusion in treatment-naïve proliferative diabetic retinopathy associates with postoperative disease activity 6 months after panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(6):816-820.
 5. Vergmann AS, Nguyen TT, Torp TL, **Kawasaki R**, Wong TY, Peto T, Wong TY. Efficacy and side effects of individualized pan retinal photocoagulation. *Ophthalmology Retina* 2020 In press
 6. Islam FMA, **Kawasaki R**, Finger RP. Factors associated with participation in a diabetic retinopathy screening program in a rural district in Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;144:111-117.
 7. Wong I, Wong T, Gangwani R, Chong V, **Kawasaki R**. Improving the current diabetic macular oedema screening programme. *Hong Kong Med J*. 2019;25:Suppl 9 (6): 8-11.
 8. Chhablani J, Shaikh A, Goud A, **Kawasaki R**, Kwon OW, Chang A, Lam D, Das T. Asia-Pacific Technology and Trend Survey 2016-2017. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019;8:43-54.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 学会発表
 1. **Kawasaki R**. Epidemiology of eye diseases: a framework to connect the dots. The 121th Korean Ophthalmological Society 2019 April 6-7, Busan, South Korea
 2. **Kawasaki R**, Kōta T, Nishida K. Type 2 diabetes patients treated for diabetic retinopathy are at more than double the risk of renal failure needing hemodialysis: a real-world healthcare claims database in Japan. EURETINA Paris 2019 September 8.
 3. 川崎良. 特定健康診査と眼科検診. 教育講演. 第123回日本眼科学会総会 4月19日. 東京
 4. 川崎良. リアルワールドデータで挑む糖尿病網膜症研究の新たなアプローチ. 糖尿病眼学会

シンポジウム 第25回日本糖尿病眼学会総
会 9月27日 大阪

5. 川崎良. 「網膜疾患の診療報酬データベース研
究の視点から」 網膜疾患のリアルワールド
エビデンスin JAPAN 第73回日本臨床眼科学
会 京都 10月24日

6. 川崎良. リアルワールドデータから糖尿病網膜
症の診療を考える 山形県眼科集談会 山形
10月6日

7. Torp TL, **Kawasaki R**, Wong TY, Peto T,
Grauslund J. Retinal vascular geometry measures
as prognostic markers for successful panretinal
photocoagulation in patients with proliferative
diabetic retinopathy. ARVO 2019 April 28-May 2,
Vancouver, Canada.

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