8 糖尿病網膜症

CQ 8-1 定期的な眼科受診によって糖尿病網膜症の発症・進行を阻止できるか？

【ステートメント】

● 定期的な眼科受診は糖尿病網膜症の発症・進行を阻止するうえで有効である[1~4]．

[推奨グレード A]（合意率 95%）

糖尿病網膜症は初期だけでなく，進行した段階でも自覚症状を欠くことが多く，黄斑浮腫や硝子体出血，牽引性網膜剝離などが起こったときにはじめて視力障害を自覚する場合がある．このため，糖尿病の診断が確定あるいは糖尿病が疑われる時点で眼科を受診し，糖尿病網膜症の有無と病期を評価することが重要である[1,2]．

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした多施設コホート研究である JDCS においては，網膜症の発症頻度は 38.3/1,000 人・年である．また，すでに網膜症を有している患者における進行頻度は 21.1/1,000 人・年と報告されている[5]．

これまで眼科受診の頻度に関する介入試験は行われていない．しかし，多くの観察研究において 1 年に 1 回の頻度で眼科受診が行われている[3,6]．UKPDS を含め，2～3 年ごとに眼科受診が行われている大規模臨床研究もある[7,8]．眼科受診の頻度と網膜症の発症・進行に関しての検討では[3,4]，1 型糖尿病，2 型糖尿病いずれにおいても 1 年ごとの受診において最もリスクが低いが，網膜症がなく血糖コントロールが良好な場合，治療が必要な網膜症への進行は 2 年で 0.3%以下との報告があり[9]，1～2 年ごとの眼科受診に延長することも考慮される[10,11]．ただし，血糖コントロールが良好の症例に関しても，1 年に少なくとも一度は眼科で眼底検査を継続的に受けるのが，日本でのコンセンサスである．一方，網膜症がすでに発症している場合や血糖コントロールが不良であること，罹病期間が 10 年以上であると網膜症の進行リスクが上昇するため，リスクの高い例ではより短い間隔での眼科受診が推奨される[4,11]．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：diabetic retinopathy かつ progression かつ screening

研究デザイン：観察研究

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，エビデンス総体の確実性は，RCT がないものの，多くの観察研究ではその有用性を支持しており，益害バランス，患者の価値観は，定期的眼科受診を支持している．費用は正味の利益に見合うかは明らかではないが，強い推奨（推奨グレード A）と判定した．

投票 20 名，賛成 19 名，反対 1 名（合意率 95%）．

推奨グレード決定のための4項目	判定（はい･いいえ）	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1＋または1のものが含まれているか？	いいえ	定期的眼科受診に関するRCTは行われておらず，すべて観察研究によるものである．
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	糖尿病網膜症は初期だけでなく，進行した段階でも自覚症状を欠くことが多く，定期的眼科受診が診断に必須であり，明らかな害を認めず，益が害を上回る．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	初期でも，進行した網膜症患者でも，定期的眼科受診は診断に必要であり，患者の価値観は一様である．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	受診の間隔は，網膜症の程度や血糖コントロール，罹病期間により変わり，費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである．

CQ 8-2　糖尿病網膜症に血糖コントロールは有効か？

【ステートメント】

- **血糖のコントロールは，1型糖尿病，2型糖尿病患者における糖尿病網膜症の発症・進行を抑止するうえで有効である[12〜15]．**　**【推奨グレードA】**（合意率100%）

1型糖尿病患者を対象として，強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールが，糖尿病網膜症を含む細小血管症の発症および進行を抑制するかどうかを検討した歴史的な介入試験がDCCTである．この試験は1型糖尿病患者を1日3回以上のインスリン注射または持続皮下インスリン注入法による強化インスリン療法群と1日1〜2回のインスリン注射による従来インスリン療法群に無作為に割り付け，平均6.5年追跡し合併症に対する効果を検討したものである．その結果，1型糖尿病において，強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールにより糖尿病網膜症の発症・進行を抑制できることが明らかとなった[12]．また，DCCT終了後に従来インスリン療法群にも強化インスリン療法を実施して，以後の経過を観察したEDICでは，2群間のHbA1cの差がなくなったにもかかわらず，6.5年の強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールにより，以後の10年間における糖尿病網膜症の進行を有意に抑制できることが明らかとなった[16]．さらには強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールにより，眼科手術のリスクを有意に抑制でき，また視機能を有意に改善することが示された[17,18]．この結果は，糖尿病発症早期からの血糖コントロールの重要性を示している．

2型糖尿病を対象として，DCCT同様に強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールが，糖尿病網膜症を含む細小血管症の発症および進行を抑制するかどうかを検討した日本人での介入試験がKumamoto studyである．結果として，日本人2型糖尿病患者において，強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールにより糖尿病網膜症の発症・進行を抑制できることが明らかとなった．さらにこの試験では，HbA1c 6.9%未満，空腹時血糖110 mg/dL未満，食後2時間血糖値180 mg/dL未満が，網膜症の発症・進行が認められない

血糖コントロールの目標として示された[19]．一方，海外での新規2型糖尿病患者を対象としたUKPDSにおいても，インスリンまたはスルホニル尿素薬による厳格な血糖コントロールにより網膜光凝固術を必要とするリスクを軽減できることが示されたが[13]，Kumamoto studyのような血糖コントロールの目標値は示されていない．同様に心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象としたACCORD eyeにおいても，厳格な血糖コントロールにより糖尿病網膜症の進行を抑制できることが示されている[14]．さらに2型糖尿病患者での厳格な血糖コントロールによる糖尿病網膜症の進行抑制はメタ解析でも明らかとなった[15]．DCCT/EDIC同様に，ACCORD eyeの終了後追跡調査であるACCORDIONの結果においても，介入時の厳格な血糖コントロールにより2群間の血糖コントロールに有意差がなくなったにもかかわらず，以後の4年間における糖尿病網膜症の進行を有意に抑制できることが示された[20]．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：diabetic retinopathyかつglycemic controlまたはdiabetic retinopathyかつglucose control

研究デザイン：RCTまたはメタ解析

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち，費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの，その他の項目（エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観）はいずれも厳格な血糖コントロールによる治療を支持するものであり，強い推奨（推奨グレードA）と判定した．

投票20名，賛成20名（合意率100%）．

推奨グレード決定のための4項目	判定（はい･いいえ）	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1＋または1のものが含まれているか？	はい	質の高いMA/SR（エビデンスレベル1＋）において，厳格な血糖コントロールによる網膜症進行抑制効果が示されている．
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	厳格な血糖コントロールは，網膜症進行抑制効果を有し，さらには腎症の進行抑制効果も示されていることから，益が害を上回る．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	厳格な血糖コントロールによる網膜症の進行を抑制することに対する患者の価値観は一様と思われる．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	費用が正味の利益に見合うものか否かは不明である．

CQ 8-3 糖尿病網膜症に血圧コントロールは有効か？

【ステートメント】

● 2型糖尿病患者における血圧コントロールは糖尿病網膜症の発症・進行を抑止するうえで有効である[21~23]. **[推奨グレード A]**（合意率 100%）

血圧は糖尿病網膜症の発症・進行における有意なリスクファクターであり[24,25]，日本人2型糖尿病患者を対象とした多施設コホート研究の JDCS でも確認されている[26].

2型糖尿病を対象とした UKPDS においては収縮期血圧目標を 150 mmHg 未満とした降圧療法は 180 mmHg 未満とした降圧療法と比べ網膜症に進行を抑制した[21,22]. しかし，UKPDS においては，投与された降圧薬の薬剤間に（アンジオテンシン変換酵素［angiotensin-converting enzyme：ACE］阻害薬ないしは β 拮抗薬）網膜症の抑制効果の差は認めなかった[22]. より厳格な血圧コントロールが網膜症の発症・進行を抑制するかについて検討した ABCD おいては，拡張期血圧 90 mmHg 以上の 470 例のサブ解析においてカルシウム拮抗薬と ACE 阻害薬を比較してクレアチニンクリアランスの進行度が検討され，二次エンドポイントとして網膜症の進行について検討がなされている[27]. 血圧は強化降圧群では 132/78 mmHg，緩徐降圧群では 138/86 mmHg に管理されていたが網膜症の進行度には群間も薬剤間も有意差を認めなかった．罹病期間の長い患者を対象に厳格な血糖・血圧コントロールを行った ACCORD でも，心血管疾患リスクを有する2型糖尿病患者に対して収縮期血圧を 120 mmHg 未満と 140 mmHg 未満を目標に血圧コントロールされたが，網膜症の進行を抑制する効果は認めなかった[28]. ADVANCE ではペリンドプリルとインダパミド合剤による血圧コントロール群とプラセボ群との間で，網膜症の進行に有意差を認めなかったが，黄斑浮腫や毛細血管瘤は有意に減少したことが報告されている[29]. 血圧コントロール群では試験開始前 142/79 mmHg から試験中 6.2/2.1 mmHg 低下している．収縮期血圧 140 mmHg 未満を降圧目標として治療することで糖尿病網膜症の発症・進行を抑制することが期待される．

血圧が正常である1型糖尿病患者に対して，レニン・アンジオテンシン系［renin-angiotensin system：RAS］阻害薬であるリシノプリル[30]，カンデサルタン[31]を投与することによって糖尿病網膜症の発症を抑制する可能性が示されている[30]. 網膜症の進行抑止に関しては，血圧が正常である1型糖尿病に対し，エナプリル 20 mg，ロサルタン 100 mg あるいはプラセボが投与された RASS では，いずれの薬剤もプラセボと比べ有意な網膜症の進行抑制効果を認め[32]，HbA1c が 7.5％以上の患者において有用であることが示された[33]. 一方，正常な血圧あるいは治療中の高血圧を伴う軽度～中等度網膜症を有する2型糖尿病では，カンデサルタン 16 mg による網膜症の進行抑制は認められなかった[34]. しかし，二次エンドポイントである網膜症の改善という点では有意な改善が確認された．網膜症の発症・進行・改善に関する RAS 阻害薬と他の降圧薬またはプラセボとの比較に関するメタ解析の報告[23]では，RAS 阻害薬は網膜症の発症の抑制・網膜症の改善効果を有意に認め ACE 阻害薬は ARB よりも有効であった．しかしながら，日本で使用可能な用量でのエビデンスは十分でないことに留意する必要がある．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：diabetic retinopathy かつ blood pressure または diabetic retinopathy かつ anti-hypertensive

研究デザイン：RCT またはメタ解析

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの，その他の項目（エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観）はいずれも降圧治療を支持するものであり，強い推奨（推奨グレード A）と判定した．

投票 20 名，賛成 20 名（合意率 100%）．

推奨グレード決定のための 4 項目	判定（はい･いいえ）	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが 1 ＋または 1 のものが含まれているか？	はい	質の高い MA/SR において RAS 阻害薬のアウトカム抑制効果が示されており，質の高い RCT（エビデンスレベル 1）において降圧療法は網膜症の進行抑制効果が示されている．
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	降圧治療は，網膜症の発症・進行・改善効果を有し，RAS 阻害薬の副作用の頻度が少ないことから，益が害を上回る．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	降圧治療の網膜症進行抑制効果は対象や降圧目標によって変わり，RAS 阻害薬による網膜症進行抑制効果は正常血圧でも認めることなどから，患者の価値観は一様でない可能性がある．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである．

CQ 8-4　糖尿病網膜症に脂質コントロールは有効か？

【ステートメント】

● 脂質異常症を合併した 2 型糖尿病患者におけるフェノフィブラートは糖尿病網膜症の進行抑制に有効である可能性がある[14,35]．　**[推奨グレード B]**（合意率 85%）

血清脂質値と糖尿病網膜症の発症・進行との関連は明らかでない．1 型糖尿病患者を対象とした観察研究では，血清コレステロールや HDL（high-density lipoprotein）と増殖網膜症や黄斑浮腫の発症との関連を認めていない[36]．同様に日本人 2 型糖尿病患者を対象とした多施設コホート研究の JDCS においても，糖尿病網膜症の発症についての有意なリスクファクターは糖尿病罹病期間，BMI（body mass index），HbA1c，収縮期血圧であり，進行についての有意なリスクファクターは HbA1c であると報告されており，血清 HDL，LDL（low-density lipoprotein），中性脂肪は網膜症の発症・進行についての有意なリスクファクターではないことが確認されている[37]．

その一方で，脂質異常症治療薬のひとつであるフェノフィブラートが糖尿病網膜症の進行を阻止する可能性が示唆されている．2 型糖尿病患者を対象にフェノフィブラート投与の効果

を検討したランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）である FIELD では，プラセボ群に比しフェノフィブラート群で網膜光凝固治療の導入が 31％低く，さらにサブ解析では黄斑症について 31％，増殖網膜症については 30％，それぞれ発症リスクが低値であった[35]．しかしながら，この効果は血清の脂質値とは関連がなく，その機序も十分に解明されていない．またシンバスタチン単独投与に比し，これにフェノフィブラートの追加投与の効果を検討した RCT である ACCORD eye においても，シンバスタチンとフェノフィブラートの併用投与群は，シンバスタチン単独投与群に比し，糖尿病網膜症の進行を 40％抑制することが示唆されている[14]．ACCORD eye のサブ解析では，このような網膜症進行抑制効果はもともと軽度の網膜症を有する患者で大きいことが示されている[38]．さらに ACCORD eye の終了後追跡調査である ACCORDION の結果から，フェノフィブラートの中止後は網膜症進行抑制効果が持続しなかったことが示された[20]．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：diabetic retinopathy かつ lipid または diabetic retinopathy かつ lipid-lowering

研究デザイン：RCT またはメタ解析

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，エビデンス総体の確実性，益害バランスはフェノフィブラートによる治療を支持するものの，患者の価値観は一様でない可能性があり，また費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないため，弱い推奨（推奨グレード B）と判定した．

投票 20 名，賛成 17 名，反対 3 名（合意率 85％）．

推奨グレード決定のための 4 項目	判定（はい･いいえ）	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが 1 ＋または 1 のものが含まれているか？	はい	質の高い RCT（エビデンスレベル 1）において，フェノフィブラートによる網膜症進行抑制効果が示されている．
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	フェノフィブラートは，網膜症進行抑制効果を有し，横紋筋融解症などの副作用の頻度が少ないことから，益が害を上回る．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	いいえ	フェノフィブラートによる網膜症進行抑制効果は，血清の脂質値とは関連がなく，その機序も十分に解明されていないため，患者の価値観は一様でない可能性がある．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	費用が正味の利益に見合うものか否かは不明である．

Q 8-5　血糖・血圧・脂質のコントロール以外の内科的治療によって網膜症の発症・進行を阻止できるか？

【ステートメント】

- 抗血小板薬によって糖尿病網膜症の発症・進行を抑制することの臨床的な有用性は確認されていない．

糖尿病網膜症は，発症初期に毛細血管における微小血栓形成から始まり進行とともに細小血管閉塞へと進行することから，抗血小板薬が網膜症の発症・進行を阻止できる可能性が検討されている．

DAMAD は，ヨーロッパにおいて早期糖尿病網膜症患者に高用量アスピリン 990 mg/日単独もしくはジピリダモール 225 mg/日との併用をプラセボと比較し糖尿病網膜症の発症・進行に及ぼす影響を検討したものである．薬剤投与群では毛細血管瘤の数の増加が抑制されたが臨床的な重要性は高くないと考えられた[39]．一方，ETDRS では，軽度～重度の非増殖網膜症，早期増殖網膜症を有する糖尿病患者にアスピリン（650 mg/日）またはプラセボが投与されたが，アスピリンは増殖網膜症への進行抑制を認めなかった[40]．ETDRS では DAMAD より進行した網膜症患者が対象であり，進行した網膜症には臨床的な有効性は認めないことを示している．

これらの報告からは，糖尿病網膜症が存在しても心血管症に対してアスピリンの投与を行うことによって網膜症は進行しないことを示唆するが，低用量のアスピリンによる試験結果ではないことに注意が必要である．

ヨーロッパの糖尿病患者のコホート研究[41]においては，網膜症を発症した群で非発症群に比べ有意にアスピリン投与が多かった（60.1 vs. 50.8%）との報告があるが，アスピリン投与率（50.8%）が著しく高く，アスピリンが網膜症に対して悪影響を及ぼすと結論づけることはできない．

チクロピジンによる網膜症の進行抑制効果を検討した TIMAD では，プラセボに比し非増殖性糖尿病網膜症の進行を有意に抑制し，特にインスリン治療群では新生血管発生率を抑制する傾向を認めた（$p = 0.056$）[42]．一方，BTRS ではチクロピジン群で網膜症の進行を抑制する傾向はあったが症例数が少なく有意差は認めなかった[43]．ジピリダモールは高用量アスピリンの併用では進行抑制の傾向を認めた[39]．クロピドグレルについて糖尿病網膜症の発症や進行抑制を評価した RCT は報告されていない．

薬物療法以外の内科的治療として，食事療法と網膜症に関しての報告がある．PREDIMED は心血管リスクを有する患者を対象にオリーブ油またはナッツと地中海食を摂取する群と低脂肪食を摂取するコントロール群を比較し心血管イベントの発生を検討した RCT である．この試験の Post-hoc 解析において，オリーブ油と地中海食群の網膜症発症が有意に低いことが報告されている[44]．また，食事療法と網膜症に関する系統的レビュー[45]では，地中海食の嗜好，果物，野菜，魚の摂取が網膜症発症に保護的であった．果物の摂取は日本人 2 型糖尿病患者を対象とした多施設コホート研究の JDCS でも網膜症に抑制的であると報告されている[46]．ただし食事療法と網膜症に関する報告は観察研究が多く，バイアスの少ない RCT はほとんど

ないことに注意が必要である．

運動療法や禁煙といった生活習慣と糖尿病網膜症の発症や進行抑制を評価した RCT は報告されていない．

CQ 8-6 眼科的治療によって網膜症の進行を阻止できるか？

【ステートメント】

● 網膜光凝固術などの眼科的治療は網膜症の進行を阻止するうえで有効である[47,48]．

［推奨グレード A］（合意率 95%）

進行した非増殖網膜症または増殖網膜症の初期の段階で網膜光凝固術を行うことは網膜症の進行抑止に有用である．1,758 人の重症非増殖網膜症または増殖網膜症を対象とした Diabetic Retinopathy Study によると，網膜光凝固術の施行により視力悪化のリスクが 50%以上低下したと報告されており[47]，さらに網膜光凝固術による網膜症の進行抑制効果はメタ解析でも確認されている[48]．また，硝子体手術は，硝子体出血や牽引性網膜剝離など視力障害の原因となっている病変を除去することを目的に行われており，進行した増殖網膜症に対する視力維持という点での有用性が RCT で確認されている[49,50]．

網膜光凝固，硝子体切除に加えて，抗 vascular endothelial growth factor（VEGF）薬の眼内投与が，糖尿病黄斑浮腫の治療に有用であることが複数の RCT で報告されている[51~54]．増殖網膜症に対しても抗 VEGF 薬であるアフリベルセプトの投与で矯正視力の改善[55]，汎網膜光凝固術とアフリベルセプトの併用による網膜新生血管の発症抑制[56]が報告されており，抗 VEGF 薬の有用性は広く認識されている．しかし，抗 VEGF 薬の眼内投与による臨床効果は 2～3 カ月ほどしか継続せず，薬剤費も 1 回の投与で約 15 万円程度と高価である．さらに，眼内の感染症，脳血管障害，心筋梗塞などの心血管イベントが増加する可能性を否定し得ず[57~60]，長期的な有用性についてはさらなる検討が必要である．

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：diabetic retinopathy かつ progression かつ photocoagulation

研究デザイン：RCT またはメタ解析

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 4 項目のうち，費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの，その他の項目（エビデンス総体の確実性，益害バランス，患者の価値観）はいずれも厳格な血糖コントロールによる治療を支持するものであり，強い推奨（推奨グレード A）と判定した．

投票 20 名，賛成 19 名，反対 1 名（合意率 95%）．

推奨グレード決定のための4項目	判定（はい･いいえ）	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1＋または1のものが含まれているか？	はい	質の高いMA/SR（エビデンスレベル1＋）において，網膜光凝固術による網膜症進行抑制効果が示されている．
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	網膜光凝固術は，網膜症進行抑制効果を有し，副作用も一過性のものが多いことから，益が害を上回る．
③患者の価値観：患者の価値観は一様か？	はい	網膜光凝固術による網膜症の進行を抑制することに対する患者の価値観は一様と思われる．
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	網膜光凝固術施行の有無に関して，費用が正味の利益に見合うものか否かは不明である．

Q 8-7　糖尿病網膜症はその他の合併症のリスクファクターとなるか？

【ステートメント】

● 糖尿病網膜症は，糖尿病（性）腎症や大血管症のリスクファクターである[61～66]．

1型糖尿病においては，糖尿病網膜症の存在が糖尿病性腎症のリスクファクターであることが報告されている[61,67]．2型糖尿病においても同様であることが示されているが，1型糖尿病に比し糖尿病網膜症と糖尿病性腎症との関連は弱いとされている[67,68]．2型糖尿病においては，アルブミン尿は認めないが糸球体濾過率（glomerular filtration rate：GFR）が低下している症例の割合が1型糖尿病に比し高値であることが報告されている[68,69]．糖尿病網膜症はアルブミン尿出現のリスクファクターであるが，GFR低下との関連が弱いということが，2型糖尿病における糖尿病網膜症と糖尿病性腎症との関連の弱さに影響を与えていると考えられる．

糖尿病網膜症は，大血管症のリスクファクターとしても確立されてきている．アメリカの前向きコホート研究であるARICによると，2型糖尿病患者において糖尿病網膜症の存在により平均7.8年間で冠動脈疾患の発症リスクが2.07倍上昇し，虚血性脳卒中の発症リスクが2.34倍上昇することが示された[62,63]．またACCORDでの解析でも，糖尿病網膜症の重症度が心血管疾患発症リスクの上昇と関連していることが報告されている[64]．そして，ACCORD eyeの解析結果より，糖尿病網膜症の重症度による腎症の発症・進行リスク上昇と心血管疾患発症リスク上昇は，同様の割合で増加することが報告されている[70]．さらにメタ解析においても，1型糖尿病，2型糖尿病ともに糖尿病網膜症の存在が全死亡および心血管疾患発症リスクの上昇と関連していることが示されている[65]．一方，日本人2型糖尿病患者を対象としたJDCSでは，軽度の糖尿病網膜症のみを有する場合でも，冠動脈疾患および脳卒中の発症リスクの上昇と関連していることが示されている[66]．

文献

［引用文献］

1) Klein R, Klein BE, Moss SE et al：The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy： . Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol **107**：237-243, 1989 **［レベル 2］**
2) Klein R, Klein BE, Moss SE et al：The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy： . Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol **107**：244-249, 1989 **［レベル 2］**
3) Younis N, Broadbent DM, Vora JP et al：Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study：a cohort study. Lancet **361**：195-200, 2003 **［レベル 2］**
4) Misra A, Bachmann MO, Greenwood RH et al：Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. Diabet Med **26**：1040-1047, 2009 **［レベル 2］**
5) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S et al：Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes：8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). Diabetologia **54**：2288-2294, 2011
6) Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD et al：Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales：retrospective analysis. BMJ **344**：e874, 2012
7) Olafsdóttir E, Stefánsson E：Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy：10-year experience. Br J Ophthalmol **91**：1599-1601, 2007
8) Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ et al：Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). Diabet Med **18**：178-184, 2001
9) Leese GP, Stratton IM, Land M et al：Progression of Diabetes Retinal Status Within Community Screening Programs and Potential Implications for Screening Intervals. Diabetes Care **38**：488-494, 2015
10) Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT et al：Predicted impact of extending the screening interval for diabetic retinopathy：the Scottish Diabetic Retinopathy Screening programme. Diabetologia **56**：1716-1725, 2013
11) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group：Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. N Engl J Med **376**：1507-1516, 2017
12) 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 **329**：977-986, 1993 **［レベル 1］**
13) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet **352**：837-853, 1998 **［レベル 1］**
14) Chew EY et al：Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med **363**：233-244, 2010 **［レベル 1］**
15) Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al：Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes：a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol **5**：431-437, 2017 **［レベル 1＋］**
16) White NH, Sun W, Cleary PA et al：Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus：10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol **126**：1707-1715, 2008
17) DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. N Engl J Med **372**：1722-1733, 2015
18) Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy and Risk Factors on Patient-Reported Visual Function Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. JAMA Ophthalmol **134**：137-145, 2016
19) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E 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 **28**：103-117, 1995

20) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. Diabetes Care **39**：1089-1100, 2016
21) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group：Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes：UKPDS 38. BMJ **317**：703-713, 1998 **[レベル 1]**
22) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group：Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus：UKPDS 69. Arch Opthalmol **122**：1631-1640, 2004 **[レベル 1]**
23) Wang B, Wang F, Zhang Y et al：Effects of RAS inhibitors on diabetes retinopathy：a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol **3**：263-274, 2015 **[レベル 1＋]**
24) Klein R, Moss SE, Klein BE et al：The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XI. The incidence of macular edema. Ophthalmology **96**：1501-1510, 1989
25) Klein R, Klein BE, Moss SE et al：Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? Arch Intern Med **149**：2427-2432, 1989
26) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S et al：Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes：8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). Diabetologia **54**：2288-2294, 2011
27) Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N et al：Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care **23**：B54-B64, 2000
28) Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al：Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med **363**：233-244, 2010
29) JBeulens JW, Patel A, Vingerling JR et al：Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus：a randomised controlled trial. Diabetologia **52**：2027-2036, 2009
30) Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM 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 **351**：28-31, 1998
31) Chaturvedi N, Porta M, Klein R et al：Effect of candesartan on prevention（DIRECT-Prevent 1）and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes：randomised, placebo-controlled trials. Lancet **372**：1394-1402, 2008
32) Mauer DR, Zinman B, Gardiner R et al：Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med **361**：40-51, 2009
33) Harindhanavudh T, Mauer M, Klein R et al：Benefits of Renin-Angiotensin blockade on retinopathy in type 1 diabetes vary with glycemic control. Diabetes Care **34**：1838-1842, 2011
34) Sjølie AK, Klein R, Porta M et al：Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2)：a randomised placebo-controlled trial. Lancet **372**：1385-1393, 2008
35) Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al：Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study)：a randomised controlled trial. Lancet **370**：1687-1697, 2007 **[レベル 1]**
36) Klein BE, Myers CE, Howard KP et al：Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus：The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. JAMA Ophthalmol **133**：503-510, 2015
37) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S et al：Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes：8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). Diabetologia **54**：2288-2294, 2011
38) Chew EY, Davis MD, Danis RP et al：The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes：the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology **121**：2443-2451, 2014
39) The DMAD Study Group：Effect of aspirin alone and aspirin plus dyprydamole in early diabetic retinopathy. Diabetes **38**：491-498, 1989
40) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group：Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Ophthalomology **98** (5 Suppl)：757-765, 1991
41) Salinero-Fort MA, San Andres-Rebollo FJ, Burgos-Lunar C et al：Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish Cohort：The MADIABETES Study. PLoS One **8**：e76417, 2013
42) The TIMAD Study Group：Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. Arch Opthalmol **108**：1577-1583, 1990

43) Belgian Ticlopidine Retinopathy Study Group (BTRS)：Clinical study of ticlopidine in diabetic retinopathy. Ophthalmologica **204**：4-12, 1992
44) Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA et al：Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications：A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. Diabetes Care **38**：2134-2141, 2015
45) Dow F, Mancini F, Rajaobelina K et al：Diet and risk of diabetic retinopathy：a systematic review. Eur J Epidemiol **33**：141-156, 2018
46) Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R et al：Fruit Intake and Incident Diabetic Retinopathy with Type 2 Diabetes. Epidemiol **24**：204-211, 2013
47) The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy：the second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology **85**：82-106, 1978 **[レベル 1]**
48) Evans JR, Michelessi M, Virgili G： Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev **11**：CD011234, 2014 **[レベル 1＋]**
49) The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. Ophthalmology **95**：1307-1320, 1988
50) The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group：Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial：Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. Arch Ophthalmol **108**：958-964, 1990
51) Massin P, Bandello F, Garweg JG et al：Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study)：a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care **33**：2399-2405, 2010
52) Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al：The RESTORE study：ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology **118**：615-625, 2011
53) Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et al：Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology **121**：2247-2254, 2014
54) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al：Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med **372**：1193-1203, 2015
55) Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC et al：Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY)：a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet **389**：2193-2203 2017
56) Figueira J, Fletcher E, Massin P et al：Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). Ophthalmology **125**：691-700, 2018
57) Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM et al：Panretinal Photocoagulation vs Intravitreous Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy：A Randomized Clinical Trial. JAMA **314**：2137-2146 2015
58) Campbell RJ, Gill SS, Bronski SE et al：Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors：nested case-control. BMJ **345**：e4203, 2012
59) Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML et al：Cardiovascular events and bleeding rrisk associated with intravitreal antivascular endotherial growth factor nomoclonal antibodies. Systemic review and meta-analysis. JAMA Ophtalmol **132**：1317-1326, 2014
60) Schlenker MB, Thiruchelvam D, Redelmeier DA：Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment and the risk of thromboembolism. Am J Ophthalmol **160**：569-580, 2015
61) Rossing P, Hougaard P, Parving HH：Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients：a 10-year prospective observational study. Diabetes Care **25**：859-864, 2002
62) Cheung N, Wang JJ, Klein R et al：Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease：the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care **30**：1742-1746, 2007
63) Cheung N, Rogers S, Couper DJ et al：Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? Stroke **38**：398-401, 2007
64) Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R et al：Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. Diabetes Care **36**：1266-1271, 2013
65) Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH et al：Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardio-

vascular events in both type 1 and 2 diabetes：meta-analysis of observational studies. Diabetes Care **34**：1238-1244, 2011

66）Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S et al：Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy：the Japan Diabetes Complications Study. Ophthalmology **120**：574-582, 2013

67）El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA et al：Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. Int Ophthalmol **24**：1-11,2001

68）Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI et al：Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes：U.K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes **55**：1832-1839, 2006

69）Molitch ME, Steffes M, Sun W et al：Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care **33**：1536-1543, 2010

70）Mottl AK, Pajewski N, Fonseca VD et al：The degree of retinopathy is equally predictive for renal and macrovascular outcomes in the ACCORD Trial. J Diabetes Complications **28**：874-879, 2014

アブストラクトテーブル

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低いか（MA/SR, RCT 共通）	臨床疑問に直接答えている（MA/SR, RCT 共通）	研究結果はほぼ一致している（MA/SR のみ）	誤差は小さく精確な結果か（MA/SR, RCT 共通）	出版バイアスは疑われない（MA/SR のみ）
1）Klein 1989 コホート研究 ［レベル 2］	アメリカ．30 歳以下で糖尿病と診断された人（インスリン治療）（996 人）	4 年間のフォローアップ	160/271（59　%）で新たに網膜症が発症．75/713（11 %）で非増殖型から増殖型に進行．全体では41%で悪化，7%で改善	―	―	―	―	―
2）Klein 1989 コホート研究 ［レベル 2］	アメリカ．30 歳以上で糖尿病と診断されたインスリン使用者（824 人），インスリン非使用者（956 人）	4 年間のフォローアップ	インスリン使用者73/154（47 %）で新たに網膜症が発症．31/418（7　%）で非増殖型から増殖型に進行．全体では34%で悪化	―	―	―	―	―
3）Younis 2003 コホート研究 ［レベル 2］	イギリス，眼科定期通院のない 2 型糖尿病患者（3,743 人）［年齢記載なし］	5 年間のフォローアップ，年 1 回の眼底検査	5 年で 3.9%に増殖網膜症が発症．1 年目に増殖網膜症が発症した患者は開始前が単純網膜症は5%，前増殖網膜症では 15%であった．眼底検査の頻度は網膜症がない場合は 3 年，単純網膜症は 1 年，前増殖型以降は 4 ヵ月に 1 回の眼底検査が推奨	―	―	―	―	―
4）Misra 2009 コホート研究 ［レベル 2］	イギリス．2 型糖尿病（20,788 人）［年齢記載なし］	網膜症の程度と眼底検査の頻度および危険因子との関連を解析	眼底検査間隔が24 ヵ月以上は治療の必要な網膜症が有意に増えた(OR 1.56).	―	―	―	―	―
12）DCCT 1993 RCT ［レベル 1］	アメリカ．1 型糖尿病（1,441 人）	強化インスリン療法と従来インスリン療法に無作為に分類［6.5 年間調査］	新たな網膜症発症は強化療法群で 11.5%，従来療法群で 54.1%（リスク軽減：－ 76%）．網膜症の進行は強化療法群で 17.1%，通常療法群で 49.2%（リスク軽減：－ 54%）	はい	はい	―	はい	―
13）UKPDS 33 1998 RCT ［レベル 1］	イギリス．2 型糖尿病（3,867 人）	SU 薬またはインスリンによる強化療法群と食事療法による通常療法群に無作為に分類［10 年間観察］	強化療法で細小血管症のリスクは 25 %減少し，光凝固術を必要とするリスクは28%減少した．一方，大血管症のリスクは変わらなかった	はい	はい	―	はい	―
14）Chew 2010 RCT ［レベル 1］	アメリカ，カナダ．糖尿病網膜症を発症していない，2 型糖尿病患者（2,856 人）	厳格な血糖コントロールあるいは通常の血糖コントロール，フェノフィブラートあるいはプラセボ，厳格な血圧コントロールあるいは通常の血圧コントロール	厳格な血糖コントロールにより網膜症の進行を有意に抑制した．フェノフィブラートはプラセボより有意に網膜症の進行を抑制した．厳格な血圧コントロールでの網膜症進行抑制は有意差がなかった	はい	はい	―	はい	―
15）Zoungas 2017 MA/SR ［レベル 1 +］	4 件の RCT（ACCORD, ADVANCE, UKPDS, and VADT）を含むメタ解析（成人糖尿病患者 27,049 人）	厳格な血糖コントロール群と通常の血糖コントロール群に無作為に割り付け，細小血管障害の進行を比較した研究のメタ解析	厳格な血糖コントロールにより腎症，網膜症の進行を有意に抑制したが，神経障害の進行は抑制されなかった	はい	はい	はい	はい	はい

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低いか (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に直接答えている (MA/SR, RCT 共通)	研究結果はほぼ一致している (MA/SR のみ)	誤差は小さく精確な結果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイアスは疑われない (MA/SR のみ)
21）UKPDS 38 1998 RCT [レベル 1]	イギリス．平均 56 歳の高血圧を伴う 2 型糖尿病（1,148 人）	カプトプリル，アテノロールで目標血圧 150/85mmHg の群と，ACE 阻害薬，β阻害薬以外で目標血圧 180/105mmHg の群に無作為に分類	9 年後には厳格な血圧コントロール群で網膜症が悪化するリスクが 34%減少し，視力が悪化するリスクが 47%減少した．ACE 阻害薬とβ遮断薬では効果に差がなかった	はい	はい	―	はい	―
22）UKPDS 69 2004 RCT [レベル 1]	イギリス．平均 56 歳の高血圧合併の 2 型糖尿病（1,148 人）	ACE 阻害薬またはβ遮断薬で厳格に血圧コントロールを行った 758 人と通常治療 390 人［7.5 年間観察］	厳格な血圧コントロールは網膜症の進行（0.75），光凝固術の必要性（0.65），失明（0.76）のリスクを軽減する（相対リスク）．ACE 阻害薬またはβ遮断薬で効果に差がない	はい	はい	―	はい	―
23）Wang 2015 MA [レベル＋ 1]	糖尿病網膜症の進行または改善に関する 21 の RCT（13,823 人）	ACE 阻害薬および ARB と他の降圧薬またはプラセボを比較	ACE 阻害薬および ARB は網膜症の進行を抑制し改善を促進した．ACE 阻害薬は ARB よりもその効果が高かった	はい	はい	はい	はい	はい
35）Keech 2007 RCT [レベル 1]	ヨーロッパ．2 型糖尿病（9,795 人）	フェノフィブラート 200mg/ 日を投与する群とプラセボ群に分けて観察［平均 5 年間］	フェノフィブラートによる治療は網膜症に対する光凝固の必要性を抑制	はい	はい	―	はい	―
47）Diabetic Retinopathy Study Research Group 1978 RCT [レベル 1]	アメリカ．重症の非増殖網膜症または増殖網膜症を有する糖尿病（1,758 人）	片眼に光凝固術を施行し，対側は経過観察のみ	3 年間で 5/200 以下の視力まで悪化した率は治療群で 10.5%，非治療群で 26.4%であり，光凝固術により視力が悪化するリスクが 60%減少した	はい	はい	―	はい	―
48）Evans 2014 MA [レベル 1 +]	糖尿病網膜症を有する症例を対象とした 5 件の RCT	網膜光凝固施行群と無治療群（または治療延期群）で比較	網膜光凝固施行群で 12 ヵ月後の視力悪化のリスクが 54%，網膜症の進行リスクが 51%抑制された	はい	はい	はい	はい	はい