

8章 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・進行を抑制できるか？

【ステートメント】

- 糖尿病網膜症の発症・進行を阻止するうえで定期的な眼科受診が推奨される¹⁻⁴⁾。

【推奨グレード A】 (合意率 100%)

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、牽引性網膜剥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 JDCS⁵⁾ 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。

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進行に関する検討では^{3,4)}、1型糖尿病、2型糖尿病いずれにおいても、進んだ網膜症を有しているほど頻回な受診が効果的だが、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)}。ステートメントの根拠となる文献は観察研究(エビデンスレベル2または3)であるが、また、本ステートメントは広く受け入れられている事実であることから推奨グレードAとした。

【抽出した PICO の概略】

- P：1型、2型糖尿病患者で
- I：定期的に眼科受診すると
- C：定期的に眼科受診しない場合と比べて
- O：網膜症、失明

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

研究デザイン：観察研究

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2022年2月18日

検索用語（キーワード）：frequency, interval, screening, progression, diabetic retinopathy

【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、「①エビデンス総体の確実性」については、観察研究（エビデンスレベル2または3）が多くを占めているものの、本CQを明らかにするためのRCTは倫理的問題からも実施できないこと、また、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 21名、賛成 21名、反対 0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の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：患者の価値観は一樣か？	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、患者の価値観は一樣である。
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 血糖コントロールは糖尿病網膜症の発症・進行抑制に有効か？

【ステートメント】

- 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・進行を抑制するうえで血糖コントロールが推奨される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の差がなくなってもかかわらず、元の強化インスリン療法群で、以後の10年間に於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 未満の達成が、細小血管合併症の発症・進行抑制に重要であることが示された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SU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¹³⁾。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報告されている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ている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てもかかわらず、以後の4年間に於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⁾。なお現時点において、糖尿病治療薬の血糖コントロールを超えた網膜症への影響について一定の見解はない^{21~23)}。

【抽出したPICOの概略】

- P：1型、2型糖尿病患者
- I：良好な血糖コントロール
- C：不十分な血糖コントロール
- O：網膜症、失明

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

- 研究デザイン：RCTまたはメタ解析
- データベース：PubMed
- 検索に用いた言語：英語
- 検索期間：～2022年10月18日
- 検索用語（キーワード）：diabetic retinopathy, glycemic control, glucose control, randomized controlled trial, meta-analysis

【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 21 名，賛成 21 名，反対 0 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の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：患者の価値観は一樣か？	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樣と思われる。
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 血圧コントロールは糖尿病網膜症の発症・進行抑制に有効か？

【ステートメント】

- 2型糖尿病患者の糖尿病網膜症の発症・進行を抑制するうえで血圧コントロールが推奨される²⁴⁻²⁶⁾ **【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²⁷⁻²⁹⁾、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³⁰⁾。

2型糖尿病を対象としたUKPDSにおいて、収縮期血圧目標を150mmHg未満とした降圧療法群は180mmHg未満を目標とした群に比べ網膜症の進行を抑制した^{24,25)}。しかし、UKPDSでは、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〕阻害薬またはβ拮抗薬）網膜症の抑制効果の差は認めなかった²⁵⁾。2型糖尿病患者において、より厳格な血圧コントロールが網膜症の発症・進行を抑制するかどうかを検討した海外からの報告がみられる。拡張期血圧90mmHg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に及ぼす影響を主要評価項目として、副次評価項目には網膜症の進行について検討されている³¹⁾。血圧は強化降圧群では132/78mmHg、緩徐降圧群では138/86mmHg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みなかった。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みられなかった³²⁾。ADVANCE では利尿薬と ACE 阻害薬の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、黄斑浮腫は有意に減少したことが報告されている³³⁾。血圧コントロール群では試験開始前 143/79 mmHg から試験中 6.2/2.3 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³⁴⁾、カンデサルタン³⁵⁾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³⁴⁾。網膜症の進行抑制については、血圧が正常である 1 型糖尿病に対し、エナラプリル 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³⁶⁾、HbA1c が 7.5% 以上の患者において有効であることが示された³⁷⁾。一方、正常な血圧あるいは治療中の高血圧症を伴う軽度～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³⁸⁾。一方で、副次評価項目である網膜症の改善という点では有意な効果が確認された。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²⁶⁾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 阻害薬はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (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。

【抽出した PICO の概略】

- P : 1 型, 2 型糖尿病患者
- I : 降圧療法
- C : 降圧療法を行わない場合
- O : 網膜症

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

- 研究デザイン : RCT またはメタ解析
- データベース : PubMed
- 検索に用いた言語 : 英語
- 検索期間 : ~2022 年 10 月 19 日
- 検索用語 (キーワード) : diabetic retinopathy, progression, blood pressure, antihypertensive, randomized controlled trial, meta-analysis

【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 21 名, 賛成 21 名, 反対 0 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の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：患者の価値観は一樣か？	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、患者の価値観は一樣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 脂質コントロールは糖尿病網膜症の発症・進行抑制に有効か？

【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^{14,39)} **【推奨グレードB】**（合意率100%）

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⁴⁰⁾。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⁴¹⁾。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浮腫について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³⁹⁾。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⁴²⁾。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⁾。黄斑症発症抑制についてスタチンの効果は明らかではないが、フィブラートはその可能性があることが系統的レビューにおいて報告されている⁴³⁾。一方、フェノフィブラートは諸外国において網膜症に対する承認があるものの、本邦においては網膜症への保険適用がないことに注意されたい。

【抽出した PICO の概略】

- P：1 型，2 型糖尿病患者
- I：抗脂質療法
- C：抗脂質療法を行わない場合
- O：網膜症

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

- 研究デザイン：RCT またはメタ解析
- データベース：PubMed
- 検索に用いた言語：英語
- 検索期間：～2022 年 10 月 19 日
- 検索用語（キーワード）：diabetic retinopathy, progression, lipid, lipid-lowering, randomized controlled trial, meta-analysis

【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、患者の価値観は一樣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 21 名，賛成 21 名，反対 0 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の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：患者の価値観は一樣か？	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、患者の価値観は一樣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。



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・進行を抑制できるか？

【ポイント】

- 生活習慣の改善により網膜症の発症・進行を抑制できる可能性があるが、特定の薬剤（抗血小板薬など）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⁴⁴⁾。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⁴⁵⁾。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を投与することにより、網膜症の発症・進行抑制効果ならびに増悪は認めないことを示唆している。

ヨーロッパの糖尿病患者のコホート研究⁴⁶⁾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網膜症の進行を有意に抑制し、特にインスリン療法群では新生血管発生率を抑制する傾向を認めた ($p=0.056$)⁴⁷⁾。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⁴⁸⁾。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みた⁴⁴⁾。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。

食事療法と網膜症に関する報告がある。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⁴⁹⁾。また、食事療法と網膜症に関する系統的レビュー⁵⁰⁾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⁵¹⁾。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。肥満手術と網膜症の関係についてのメタ解析が報告されている⁵²⁾。進行した網膜症を有する

症例においては、肥満手術後の急速な血糖改善が網膜症悪化に関与することが示されており、術後1年間は頻回なモニタリングが必要であると報告されている。運動療法・食事療法の生活介入が耐糖能異常者の新規網膜症発症に与える影響をみたRCTが報告されたが、約4年間の介入期間中、介入群ではコントロール群に比し網膜症発症を有意に抑制した⁵³⁾。

禁煙が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 網膜症に手術や光凝固などの眼科的治療は有効か？

【ステートメント】

- 進行した網膜症の進行阻止に手術や光凝固術などの眼科的治療が推奨される^{54,55)}。
【推奨グレードA】(合意率100%)

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制に有効である。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⁵⁴⁾、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⁵⁵⁾。また、硝子体手術は、硝子体出血や牽引性網膜剥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^{56,57)}。

糖尿病黄斑浮腫は日本人の糖尿病網膜症を有する患者の20%に合併しているといった報告もあり、糖尿病網膜症のどの病期においても発症する可能性があることに注意する必要がある。

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効であることが複数のRCTで報告されている⁵⁸⁻⁶¹⁾。糖尿病黄斑浮腫の治療には従来の網膜光凝固や硝子体手術に加えて、抗VEGF薬の眼内投与が有効であることが複数のRCTで報告されている⁵⁸⁻⁶¹⁾。網膜前膜や増殖膜などによる牽引がある場合には硝子体手術も考慮されるが、現在では抗VEGF薬治療が最もエビデンスのある治療と考えられている。増殖糖尿病網膜症の治療には網膜光凝固術や進行例に対する硝子体手術が選択されるが、近年ラニズマブの併用による網膜新生血管の発症抑制⁶²⁾が報告されており、増殖糖尿病網膜症に対する抗VEGF薬の有用性が検討されている⁶³⁾。しかし本邦では増殖糖尿病網膜症に対する抗VEGF薬の使用は認可されていない。さらに抗VEGF薬投与後の眼内炎、脳血管障害や心筋梗塞などの血管イベントの発症に注意が必要であり⁶⁴⁻⁶⁷⁾、長期的な有用性については引き続き検討が必要である。

【抽出したPICOの概略】

- P：1型、2型糖尿病患者
- I：眼科的治療を行う
- C：眼科的治療を行わない場合
- O：網膜症

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

研究デザイン：RCT またはメタ解析

データベース：PubMed

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2022年10月19日

検索用語（キーワード）：diabetic retinopathy, progression, photocoagulation, surgery, VEGF, randomized controlled trial, meta-analysis

【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 21 名，賛成 21 名，反対 0 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の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：患者の価値観は一樣か？	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樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	網膜光凝固術施行により、1型糖尿病患者では費用が正味の利益に見合うといった報告が過去にあるものの、2型糖尿病患者や網膜光凝固術以外の治療の費用が正味の利益に見合うものか否かは不確かである。



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？

【ポイント】

- 糖尿病網膜症は、糖尿病性腎症・神経障害や大血管症のリスクファクターである⁶⁸⁻⁷³⁾。

1型糖尿病において、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^{68,74)}。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考えられている^{74,75)}。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^{75,76)}。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。糖尿病性神経障害は糖尿病網膜症に先んじて出現することが多いことから当然ではあるが、糖尿病網膜症の存在が糖尿病性神経障害のリスクファクターである⁷⁷⁾。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^{69,70)}。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⁷¹⁾。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⁷⁸⁾。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と示されている⁷²⁾。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⁷³⁾。



8-8

自動診断によるスクリーニングは有効か？

【ポイント】

- 糖尿病網膜症はAI (artificial intelligence : 人工知能) により診断できるが、その活用法には議論の余地がある。

ディープニューラルネットワークとは、人の手を介さずコンピュータなどの機器やシステムが大量のデータを学習し、データ内から特徴をみつけ出す技術であり、ニューロンからニューロンへと伝達が行われるように、層を重ねて深くなっていく仕組みである。そして、ディープニューラルネットワークを利用して学習することをディープラーニングというが、2012年にGoogleがこの手法を用いて、AIによる猫の画像認識に成功したことがAI診断の始まりと考えられている。2016年、Google社が糖尿病網膜症を95%以上の感度で検出できるAIアルゴリズムを開発したと報告された⁷⁹⁾。128,175件の検証用画像をアルゴリズムによりAIに学習させ自動解析したところ、事前の眼科医54人の診断とほぼ同程度の診断精度であった。アメリカ食品医薬品局(FDA)は2018年4月に糖尿病網膜症を検出するAIを用いたはじめての医療機器を承認した。IDx-DRというシステムで、無散瞳眼底カメラ(TRC-NW400[®]トプコン)で撮影し、そのデータをAIを用いたアルゴリズムで解析する自律型AI診断システムである。メタ解析からもAIによる糖尿病網膜症の診断という点においては、技術として確立され⁸⁰⁾、臨床応用の準備が整ったと考えられる。諸外国ではこの分野の臨床研究が進んでいるものの、現時点で糖尿病患者がその恩恵を広く享受できるかは不確定であり、今後の展開に課題が残っている。

[引用文献]

- 1) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: IX. 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: X. 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 3]
- 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) Bethel MA, Diaz R, Castellana N, et al: HbA1c change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care* **44**: 290-296, 2021
- 22) Tang H, Li G, Zhao Y, et al: Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* **20**: 1262-1279, 2018
- 23) Li C, Zhou Z, Neuen BL, et al: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibition and ocular outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* **23**: 252-257, 2021
- 24) 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]
- 25) 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 Ophthalmol* **122**: 1631-1640, 2004 [レベル 1]
- 26) 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+]
- 27) 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
- 28) 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
- 29) Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, et al: Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* **42**: 875-882, 2019
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) Beulens 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) Sjolie 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
- 39) 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]
- 40) 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
- 41) 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

- 42) 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
- 43) Mozetic V, Pacheco RL, Latorraca COC, et al: Statins and/or fibrates for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* **11**: 92, 2019
- 44) The DAMAD Study Group: Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. *Diabetes* **38**: 491-498, 1989
- 45) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* **98** (5 Suppl): 757-765, 1991
- 46) 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
- 47) The TIMAD Study Group: Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* **108**: 1577-1583, 1990
- 48) Belgian Ticlopidine Retinopathy Study Group (BTRS): Clinical study of ticlopidine in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* **204**: 4-12, 1992
- 49) Diaz-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
- 50) Dow F, Mancini F, Rajaobelina K, et al: Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review. *Eur J Epidemiol* **33**: 141-156, 2018
- 51) Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, et al: Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiol* **24**: 204-211, 2013
- 52) Yu CW, Park LJ, Pinto A, et al: The impact of bariatric surgery on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* **225**: 117-127, 2021
- 53) Aro A, Kauppinen A, Kivinen N, et al: Life style intervention improves retinopathy status-The Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutrients* **11**: 1691, 2019
- 54) 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]
- 55) Evans JR, Michelessi M, Virgili G: Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* **11**: CD011234, 2014 [レベル 1+]
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al: Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* **121**: 2247-2254, 2014
- 61) 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
- 62) Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* **314**: 2137-2146, 2015
- 63) Alagorie AR, Nittala MG, Velaga S, et al: Association of intravitreal aflibercept with optical coherence tomography angiography vessel density in patients with proliferative diabetic retinopathy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* **138**: 851-857, 2020
- 64) Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al: Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* **314**: 2137-2146, 2015
- 65) 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

- 66) Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML, et al: Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal antivascular endothelial growth factor monoclonal antibodies. Systemic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* **132**: 1317-1326, 2014
- 67) 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
- 68) 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
- 69) 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
- 70) Cheung N, Rogers S, Couper DJ, et al: Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke* **38**: 398-401, 2007
- 71) 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
- 72) Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, et al: Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* **34**: 1238-1244, 2011
- 73) 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
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) Liu X, Xu Y, An M, et al: The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *PLoS One* **14**: e0212574, 2019
- 78) 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
- 79) Gulshan V, Peng L, Coram M, et al: Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* **316**: 2402-2410, 2016
- 80) Wu JH, Liu TYA, Hsu WT, et al: Performance and limitation of machine learning algorithms for diabetic retinopathy screening: meta-analysis. *J Med Internet Res* **23**: e23863, 2021

アブストラクトテーブル [8章]

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 R, 1989 前向きコホート [レベル 2]	ウィスコンシン州南部で、30歳未満で診断されたインスリン投与中糖尿病患者の集団ベース	対象患者を4年後に再検査し、網膜症の発症・進行について評価している前向きコホート	全体として、網膜症の悪化は41%でみられ、改善はわずか7%であった	はい	はい	はい	はい	はい
2) Klein R, 1989 前向きコホート [レベル 2]	ウィスコンシン州南部で、30歳以上で糖尿病と診断された患者	対象患者を4年後に再検査し、網膜症の発症・進行について評価している前向きコホート	糖尿病患者の大部分で、短期間(4年)に網膜症が悪化する	はい	はい	はい	はい	はい
3) Younis N, 2003 前向きコホート [レベル 2]	Liverpool Health Authority 内の一般診療所に登録されたすべての糖尿病患者、眼科医の継続的なケアを受けている患者は除外されている	ベースライン時およびその後の少なくとも1回の来院時に網膜症データが利用可能であったすべての患者からデータを収集	網膜症のない患者には3年のスクリーニング間隔を採用できるが、高度な網膜症の患者には年1回またはそれ以上の頻度でのスクリーニングが必要である	はい	はい	はい	はい	はい
4) Misra A, 2009 後向きコホート [レベル 3]	イギリスの2型糖尿病患者, 20,788人	1990年から2006年の間にスクリーニングされ、それぞれ最大17年間の追跡調査と最大14回のスクリーニングが行われた	時間の経過とともに網膜症の診断が遅れるリスクは減少した。軽度の網膜症の早期診断、危険因子の減少、および体系的なスクリーニングに起因する可能性があります。リスクの低い患者には、最大24ヵ月のスクリーニング間隔を考慮する必要がある	はい	はい	はい	はい	はい
12) DCCT, 1993 RCT [レベル 1]	1441例: IDDM患者(ただし、高血圧、高脂血症、重篤な合併症・疾患がない者)、13~39歳。アメリカ	一次予防群(罹病期間1~5年、網膜症なし、尿中アルブミン排泄[UAE]量<40mg/日)726例、および二次介入群(罹病期間1~15年、非増殖網膜症あり、UAE量<200mg/日)715例を、それぞれ強化療法群(1日3回以上のインスリン注射あるいはポンプによるインスリン皮下持続注入療法、1ヵ月ごとの通院と頻回の指導)と従来療法群(1日1~2回のインスリン注射、3ヵ月ごとの通院)に割り付け	強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールは、IDDMにおける網膜症、腎症および神経障害の発症および進行の予防に有効である	はい	はい	はい	はい	はい
13) UKPDS, 1998 RCT [レベル 1]	3867例: 新規に診断された空腹時血糖(FPG)6mmol/L以上の2型糖尿病患者。イギリス	患者を集中治療群(1群)2,729例と従来治療群(2群)1,138例に分け、1群はFPG ≤ 6mmol/Lを目標にスルホニル尿素(chlorpropamide, glibenclamide, glipizide)やインスリンを投与、2群は食事療法のみで可能な限りの血糖コントロールを行い、合併症の進行、心血管イベントの発症、生存率を比較した	2型糖尿病患者において、厳格な血糖コントロールは細小血管症の進行は軽減する	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)
14) Chew EY, 2010 RCT [レベル1]	2,856例: ACCORD の参加者(心血管疾 患リスクの高い2型 糖尿病患者10,251 例)のうち、増殖性 糖尿病網膜症の既往 のない例	ACCORDでは、対 象患者を強化血糖 コントロール群ま たは標準血糖コン トロール群(目標 HbA1c値:強化群 <6.0%,標準群7.0 ~7.9%)に無作為 割り付け。さらに脂 質異常症の5,518 例をfenofibrate + simvastatin群ま たはsimvastatin群 に割り付け、その他 の4733例を強化 降圧療法群または 標準降圧療法群(目 標SBP値:強化群< 120mmHg,非強 化群<140mmHg) に割り付け。本解析 では、上記介入によ る糖尿病網膜症の進 行、光凝固療法また は硝子体切除術を要 する糖尿病網膜症の 発症に対する効果を 検討	4年後の糖尿病網 膜症の進行率は、強化 血糖コントロール群 7.3%,標準血糖コン トロール群10.4% (調整OR 0.67, 95%CI 0.51~ 0.87, p = 0.003), fenofibrate + simvastatin群 6.5%,simvastatin 群10.2%(調整 OR 0.60,95%CI 0.42~0.87, p = 0.006),強化降 圧療法群10.4%,標準 降圧療法群8.8%(調 整OR 1.23,95% CI 0.84~1.79, p = 0.29)	はい	はい	はい	はい	はい
15) Zoungas S, 2017 MA [レベル1+]	2型糖尿病患者 27,049例。平均年 齢62.2(ACCORD) /65.8(ADVANCE) /53.3(UKPDS)/60.4 歳(VADT)。女性 39/42/39/3%。糖尿 病罹病期間10/7/0/10 年。大血管症の既 往35/32/2/40%。 細小血管症の既往 39/10/1/8%。HbA1c 8.3/7.5/7.0/9.4%。 収縮期血圧136.4/ 145/134.9/ 131.6mmHg。BMI 32.2/28.3/27.5/ 31.2	2009年2月1日~ 2017年1月20日に 発表された文献で、 成人2型糖尿病患者 において強化血糖コ ントロールの効果を 評価した追跡期間≥ 1000人・年(割り付 け治療の平均追跡期 間≥2年)のRCT 4 件を抽出(ACCORD, ADVANCE, UKPDS, VADT)	強化血糖コントロ ールでは、非強化血糖 コントロールに比べ、 腎イベントリスクが 20%低下(HR 0.80, 95%CI 0.72 to 0.88, p < 0.0001), 眼イベントリスクが 13%低下(HR 0.87, 95%CI 0.76 to 1.00, p = 0.042) したが、神経イベン トリスクの低下は認 められなかった(HR 0.98, 95%CI 0.87 to 1.09, p = 0.68)	はい	はい	はい	はい	はい
24) UKPDS, 1998 RCT [レベル1]	1,148例:高血圧を 有する2型糖尿病患 者。平均年齢56.4 歳	血圧を 150/85mmHg未 満にコントロール する群(厳格群) 758例、あるいは 180/105mmHg 未満にコントロ ールする群(非厳格 群)390例に割り 付け、ACE阻害薬 captoprilあるいは β遮断薬atenolol, いずれかを用いて 降圧した。目標に 達しない場合は、 frusemide(利尿 薬),nifedipine(カ ルシウム拮抗薬), methyldopa(中枢 性交感神経抑制薬), prazosin(α遮断薬) を追加投与した	厳格群は、網膜症の 進行する患者が34% (p = 0.0004)減 少し、視力の低下す る患者が47%(p = 0.004)減少した	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 く正確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
25) UKPDS, 2004 RCT [レベル1]	1,148 例:UKPDS の登録患者(2回の 測定で空腹時血漿ブ ドウ糖[FPG]値> 108mg/dLの新規2 型糖尿病患者5,102 例)のうち、高血圧 (未治療例[727例] >160/90mmHg, 既治療例[421例] >150/85mmHg) を有し、眼底写真の 得られた例。男性 54%。平均56.4歳。 平均糖尿病罹病期 間2.6年。平均血圧 160/94mmHg	患者を、目標血圧 <150/85mmHg の厳格な血圧コン トロール(厳格)群 758例(ACE阻害 薬captopril[400 例]またはβ遮断 薬atenolol[358 例]を使用)、ま たは目標血圧< 180/105mmHgの 非厳格な血圧コン トロール(非厳格)群 390例(ACE阻害 薬、β遮断薬は使 用しない)にランダ ム化。目標血圧に 達しない場合、利 尿薬frusemide、 カルシウム拮抗薬 nifedipine(徐放型)、 中枢性交感神経抑制 薬methyldopa、α 遮断薬prazosinを 追加投与。3年ご とに眼底写真を撮影し て網膜症の有無を評 価し、ETDRS最終ス ケール修正版により 重症度を評価。3年 ごとに視力測定、1 年ごとに検眼鏡検査 を実施。なお、これ らの評価時期はラン ダム化から1.5、4.5、 7.5年後(眼底写真 撮影までの経過期間 の中央値)とした	高血圧は糖尿病網膜 症関連アウトカムに 悪影響を及ぼすこと が示された。厳格な 血圧コントロールは、 糖尿病網膜症による 臨床的合併症のリス クを低減した	はい	はい	はい	はい	はい
26) Wang B. 2015 MA/SR [レベル1+]	21件のRCTを含む MA(13,823人の1 型または2型糖尿病 患者)	ACE阻害薬または ARBの単剤療法を他 の降圧薬またはプラ セボと比較したもの のMA	降圧薬と糖尿病網 膜症の進行リスクと の関連性は、ACE 阻害薬で最も低く、 ARB、β遮断薬、カ ルシウムチャンネル遮 断薬、プラセボの順 であった。降圧薬と 糖尿病網膜症の退縮 の可能性との関連性 は、ACE阻害薬で 最も高く、ARB、プ ラセボ、カルシウム チャンネル遮断薬の順 であった	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 く正確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
39) Keech AC, 2007 RCT [レベル 1]	9,795 例: 50 ~ 75 歳の 2 型糖尿病患者。登録基準: 総コレステロール (TC) 値 3.0 ~ 6.5 mmol/L, TC/HDL-C 比 \geq 4.0, トリグリセリド値 1.0 ~ 5.0 mmol/L, 脂質低下療法の実施なし	fenofibrate 200mg/日 (分 1) 群 (4,895 例), プラセボ群 (4,900 例) にランダム化。糖尿病網膜症に対するレーザー治療の実施状況を追跡 また 22 施設において、眼底写真において増殖性網膜症, 重度の非増殖性網膜症, 臨床的に重度の黄斑浮腫を認めず, レーザー治療の適応または既往がない 1,012 例 (fenofibrate 群 512 例, プラセボ群 500 例) を対象にサブ解析を実施し, 標準的な網膜写真を用いて ETDRS 基準による糖尿病網膜症の進行状況を評価	2 型糖尿病患者において, fenofibrate 治療により糖尿病網膜症に対するレーザー治療が減少した。ただし, この効果は血漿脂質値には関係していないものと考えられた		はい	はい	はい	はい
54) The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978 RCT [レベル 1]	増殖性糖尿病網膜症	各患者の片眼は無作為に光凝固に割り当てられ, もう一方の眼は光凝固なしのフォロアアップに割り当てた	光凝固剤が網膜症の進行を抑制した。この効果は, 糖尿病網膜症のすべての段階である程度認められた	はい	はい	はい	はい	はい
55) Evans JR, 2014 MA [レベル 1+]	糖尿病網膜症をレーザー光凝固療法または無治療または延期治療に無作為に割り付けた RCT 5 件を対象 [3 件がアメリカ, 1 件がイギリス, 1 件が日本: 合計 4,786 人]	レーザー光凝固とレーザーを治療なし (または延期) と比較した	レーザー光凝固が増殖性糖尿病網膜症の治療に有益である	はい	はい	はい	はい	はい