

---

糖尿病網膜症に対する網膜光凝固の  
適正化に関する臨床試験の評価

---

(研究課題番号 17591856)

平成17年度～平成19年度 科学研究費補助金  
(基盤研究(C)) 研究成果報告書



平成21年3月

研究代表者 堀 貞夫

東京女子医科大学 医学部 教授



## はしがき

糖尿病網膜症（以下網膜症と略）に対し、特に重症例では網膜光凝固術が有効であることは明らかになっているが、増殖前網膜症や軽症増殖網膜症の段階である中等症の網膜症では、どの程度の時期にレーザー光凝固（以下光凝固と略）を実施するのが最適なのかのEBMは確立されないまま、漫然と施行されている現状がある。そこで、この研究では網膜症による失明予防および良好な視力を保つための最適な光凝固術の実施時期を検討することを目的とした。

研究代表者 堀 貞夫 東京女子医科大学医学部教授

研究分担者 山口直人 東京女子医科大学医学部教授

#### 研究経費

	(直接経費)
平成 17 年度	1,400 千円
平成 18 年度	1,000 千円
平成 19 年度	1,000 千円

研究発表：「糖尿病網膜症に対する網膜光凝固の適正化に関する臨床試験」第 63 回日本臨床眼科学会にて発表予定

研究成果による産業財産権の出願・取得状況：なし

## 研究成果

### 要旨

目的：増殖前糖尿病網膜症（PPDR）に対する適切な網膜光凝固の時期と凝固方法について検討するために多施設無作為臨床試験を行い、登録時に光凝固を施行した群（施行群）と光凝固をしなかった群（非施行群）に分けて 36 ヶ月間経過を観察して比較した。

対象と方法：基準写真を基に本試験の対象となった 49 例のうち、封筒法により施行群に 23 例、非施行群に 26 例が振り分けられた。施行群では試験開始時に蛍光眼底造影（FAG）での無還流域に選択的凝固を行った。非施行群では光凝固術をせずに経過観察した。以後 6 ヶ月ごとの経過観察中に病変の進行または病期の進行があった場合は光凝固を施行した。36 ヶ月以上経過が追えたのは 32 例（65.3%）で、施行群は 12 例で非施行群は 20 例であった。

結果：施行群で 2 例（16.7%）、非施行群で 12 例（60%）が経過観察中に新生血管が発生し増殖糖尿病網膜症（PDR）に移行し、非施行群で網膜症の進行率が有意に高かった（ $p=0.02$ 、Fisher）硝子体出血をきたしたのは 3 例で、全て非施行群であった。ETDRS の high-risk PDR に進行した症例は、硝子体出血をきたして判定できなかった 1 例を除き、他の 31 例にはなかった。Very severe visual loss（0.02 以下）に陥った症例は、非施行群の硝子体出血きたした 1 例であった。登録時と 36 ヶ月時における logMAR 視力の比較では、施行群では有意に 2 段階以上低下し（ $p=0.047$ ）、非施行群では有意差はなかった（ $p=0.13$ ）。2 群間で光凝固回数に有意差はなかった（ $p=0.056$ 、Wilcoxon）。黄斑浮腫を合併して局所凝固を併用した症例は、施行群で 2 例、非施行群で 1 例であった。非施行群の 3 例に硝子体出血が生じたが、経過観察となった 1 例を含めて 36 ヶ月時までに硝子体手術を施行したものはなかった。

結論：本試験で提示した基準写真に見る PPDR は、PDR への進行を予防するための光凝固術を行う 1 時点として見逃してはならない病期である。

### 緒言

糖尿病網膜症の進行抑制には、レーザー光凝固が有効であることは科学的に実証されている。しかし、どの時期に光凝固を開始するかに関して、欧米と日本で隔たりがある。日本の標準的な光凝固の開始時期は、厚生省の研究班により報告され、増殖前糖尿病網膜症（pre-proliferative diabetic retinopathy: PPDR）とされているが、evidence に基づいて決められたものではない<sup>文献1</sup>。その一方、米国では Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)による大規模多施設研究の結果、severe NPDR<sup>注1</sup>か early PDR<sup>注2</sup>で汎網膜光凝固を考慮し、high-risk PDR<sup>注3</sup>に至った場合は時期を失せず汎網膜光凝固を実施するように推奨されている。また、severe NPDR か early PDR で汎網膜光凝固

を行えば、high-risk PDR の発症を抑制できるとも報告されている。

しかし、米国と日本における糖尿病網膜症の管理には以下の違いがある。第一点は、ETDRS はカラ-立体眼底写真で判定しているが、日本ではカラ-立体眼底写真による判定は普及していない。日本では蛍光眼底造影 (fluorescein angiography: FAG) が広く行われており、FAG で無灌流域や初期の新生血管を確認している。第二点は、ETDRS は severe NPDR か early PDR で汎網膜光凝固を行い、高度視力低下の可能性のある high-risk PDR の発症抑制を主眼にしているが、日本では PPDR の時期に無灌流域に選択的光凝固を行って、PDR そのものの発症抑制を主眼にしている<sup>文献2</sup>。眼底を広範囲に凝固する汎網膜光凝固に比較して、無灌流域のみを凝固する選択的光凝固は合併症が少ないと考えられる。

今回の臨床試験の目的は、一つに日本で広く行われている PPDR の時期に FAG で無灌流域を確認して選択的光凝固を行うことが PDR の発症を抑制出来るかを prospective randomized clinical trial で確認することにある。二つには、方法の項で詳記する光凝固非施行眼に振り分けられた場合に、光凝固施行群と比べて高度視力低下の可能性のある high-risk PDR への進行に違いがあるかを検討することにある。

## 対象

本試験の参加施設において、光凝固未施行で、FAG にて明らかな無灌流域を認める PPDR の症例を抽出した。具体的には 1 乳頭面積以上の無灌流域を複数認めるもので、対象となる下限の症例の基準写真を設けた。なお、初診患者である必要はなく、光凝固未施行であれば対象としてよいとした。ただし、軟性白斑に一致する filling defect は無灌流域として扱わないことにした。

除外：中間透光体の混濁があり、明瞭な FAG 写真が得られない症例。アレルギーなどで蛍光眼底撮影実施不可能な症例。内眼手術の既往がある症例。ただし、白内障手術後 3 年以上経過したものは除外しない。また、PPDR であっても最初から汎網膜光凝固の適応と主治医が判断する重症例。

## 方法

参加施設において、予め倫理委員会に本試験のプロトコールを提示し承認を得た。対象に適合する患者に対し説明と同意を得たうえで本試験を開始した。対象患者のプロトコールに掲げた臨床検査結果、カラー眼底写真および蛍光眼底写真を解析センターに送付し、本試験の対象として適合するか否かを判定した。適合した症例を封筒法により、試験開始時に光凝固を施行した群（施行群）と開始時に光凝固を施行しなかった群（非施行群）に分けた。施行群では FAG で検出された網膜無灌流域に対して選択的光凝固を施行し、以後 6 ヶ月ごとにプロトコールに掲げた検査を実施して経過観察した。非施行群では試験開始後 6 ヶ月ごとにプロトコールに掲げた検査を実施して経過観察した。PPDR から増殖糖尿病網膜症 (PDR) に進行した時点で原則として汎網膜光凝固を施行し、以後

6 ヶ月ごとの経過観察中に同一病期内の病変の進行または病期の進行があった場合は光凝固を追加した。

36 ヶ月以上経過観察が出来た症例の、36 ヶ月時点での結果および臨床経過を、以下の項目について施行群および非施行群の間で比較した。

- 1) 新生血管および（または）硝子体出血を生じた症例数。
- 2) ETDRS の high-risk PDR に進行した症例数。
- 3) Very severe visual loss (0.02 以下) に陥った症例数。
- 4) 登録時と比べて 36 ヶ月時に視力低下をきたした症例数。
- 5) 病状が進行して光凝固を追加した症例数およびその回数。
- 6) 黄斑浮腫を合併して局所凝固を併用した症例数。
- 7) 硝子体手術を施行した症例数。

視力は小数視力で測定し、logMAR 視力に換算した。統計学的解析は student t-test、Fisher または Wilcoxon 検定を用いた。光凝固の回数は、広範囲の病変に対して分割して行う一連のものは 1 回として数えた。病変の進行に伴い追加した回数は 6 ヶ月ごとに区切ってその期間内で 1 回または複数回一連のものとして行われたものを 1 回として数えた。黄斑凝固は別個に数えた。

糖尿病網膜症の病期の定義は、ETDRS に基づき以下のようにした。本試験での PPDR は severe NPDR とほぼ同等に評価した。

注 1 : severe NPDR (sever nonproliferative diabetic retinopathy 重症な非増殖糖尿病網膜症 : 軟性白斑、静脈異常、網膜内細小血管異常すべてを認めるもの)

注 2 : early PDR (early proliferative diabetic retinopathy 早期の増殖糖尿病網膜症 : 新生血管を認め、high-risk PDR の所見がないもの)

注 3 : high-risk PDR (リスクの高い増殖糖尿病網膜症 : 1/3 乳頭面積以上の乳頭新生血管を認めるもの、網膜前か硝子体出血があり、1/4 乳頭面積未満の乳頭新生血管か 1/4 乳頭面積以上の網膜新生血管を伴うもの)

## 結果

2004 年 2 月から 2005 年 7 月までに、倫理委員会に本試験のプロトコールを提示し承認を得て参加の意思表示をしたのは 23 施設で、このうち少なくとも 1 例を登録したのは 11 施設であった。この間に本試験に登録されたのは 49 例であった。施行群に 23 例、非施行群に 26 例が振り分けられた。登録時の年齢、性別、対象眼の左右に有意差はなく、logMAR 視力はそれぞれ  $0.0250 \pm 0.23$  と  $0.0061 \pm 0.12$  で有意差はなかった。

49 例のうち 36 ヶ月以上経過が追えたのは 32 例 (65.3%) で、17 例は死亡を含めた全身合併症が発症したこと、造影剤に対するアレルギーの発現や他臓器障害により FAG の

実施が出来なくなったこと、または何らかの患者の都合で来院しなくなったことなどが原因で本試験を中断した。ただし、施行群と非施行群のあいだで中断した症例数に有意差はなかった。(p=0.08: Fisher, p=0.07:  $\chi^2$ ) 36ヶ月以上経過の追えた32例のうち、施行群は12例で非施行群は20例であった。2群における36ヶ月時点での年齢、性別、対象眼の左右に有意差はなかった。

- 1) 新生血管および(または)硝子体出血を生じた症例数: 施行群で2例(16.7%)、非施行群で12例(60%)が経過観察中に新生血管が発生しPDRに移行し、非施行群で網膜症の進行率が有意に高かった(p=0.02, Fisher) 硝子体出血をきたしたのは3例で、全て非施行群であった。
- 2) ETRSのhigh-risk PDRに進行した症例数: 非施行群の36ヶ月時に硝子体出血を認めた1例ではhigh-risk PDRに進行したか否か確認できなかった。それ以外は両群ともhigh-risk PDRに進行した症例はなかった。
- 3) Very severe visual loss (0.02以下)に陥った症例数: ①硝子体出血と黄斑の牽引または網膜剥離; 非施行群の2例で硝子体出血を認め、出血時の視力は040912の症例で○(logMAR)=0.0(小数)に、040915の症例で2.00(logMAR)=0.01(小数)に、041806の症例で1.30(logMAR)=0.05(小数)に低下した。硝子体出血は自然軽快し、36ヵ月後の視力は040912の症例で0.00(logMAR)=1.0(小数)に、041806の症例で0.10(logMAR)=0.8(小数)であった。040915の症例では36ヶ月検査時の3ヶ月前に硝子体出血を来し、36ヶ月時の視力は2.00(logMAR)=0.01(小数)のままであった。黄斑の牽引または網膜剥離をきたした症例はなかった。②黄斑浮腫: 施行群で2例、非施行群で1例に黄斑凝固を施行した。施行群の1例は本試験開始時に既に黄斑浮腫があり、開始時の視力は0.22(logMAR)=0.6(小数)であった。経過中に0.70(logMAR)=0.2(小数)まで低下したが、36ヵ月後は0.70(logMAR)=0.2であった。他の1例と非施行群の1例では視力低下はなかった。結果的に36ヶ月時にVery severe visual lossに陥った症例は非施行群の1例であった。
- 4) 登録時と比べて36ヶ月時に視力低下をきたした症例数.: 登録時と比べて36ヶ月時にlogMAR視力で2段階以上低下した症例数は、施行群で4例、非施行群で2例であった。2群間で視力低下した症例数に有意差はなかった(p=0.16, Fisher)。logMAR視力は施行群と非施行群において、登録時点でそれぞれ0.015±0.10と0.024±0.10、36ヶ月時点で0.16±0.34と0.12±0.46であった。登録時2群間のlogMAR視力に有意差はなかった(p=○、)。各群での登録時と36ヶ月時において施行群では有意差が有り(p=0.047)、非施行群では有意差はなかった(p=0.13)。
- 5) 病状が進行して光凝固を追加した症例数およびその回数: 施行群の12例中9例に追加凝固を行い累積追加凝固回数は11回であった。本試験開始時に全例が凝固術を受けているので、施行群の総累積凝固回数は23回(平均1.9回)であった。非施

行群の 20 例中 12 例に新生血管が発生しその全てに光凝固術を施行した。複数回の凝固を施行した症例があり、非施行群の累積凝固回数は 24 回（平均 1.2 回）であった。2 群間で光凝固回数に有意差はなかった（ $p = 0.056$ 、Wilcoxon）

- 6) 黄斑浮腫を合併して局所凝固を併用した症例数：施行群で 2 例に黄斑凝固を施行した。このうち 1 例は開始時に黄斑浮腫を認め、合計 3 回局所凝固を行った。施行群のほかの 1 例と非施行群の 1 例はそれぞれ 1 回局所凝固を行った。
- 7) 硝子体手術を施行した症例数：非施行群の 3 例に硝子体出血が生じたが、2 例は自然軽快した。残りの 1 例は 36 ヶ月時に初めて硝子体出血が確認され、経過観察となった。その結果、36 ヶ月時までには硝子体手術を施行したものはなかった。

## 考案

今回の臨床試験の目的は、日本で広く行われている PPDR の時期に FAG で無灌流域を確認して選択的光凝固を行うことと（施行群）、ETDRS における early PDR になった時点で汎網膜光凝固を開始することと（非施行群）、どちらがより効果的であるかを比較した。比較の項目は、PDR の発症をどの程度抑制出来るか、high risk PDR に到る危険性に違いがあるか、very severe visual loss を来たす危険性に違いがあるかを prospective randomized clinical trial で確認することにあつた。prospective randomized clinical trial のため、非施行眼に振り分けられた場合は、ETDRS における early PDR になった時点で汎網膜光凝固を開始することになるが、ETDRS の調査結果から高度視力低下の可能性がある high-risk PDR への進行は抑制できると考え、early PDR に到った時点で適切に光凝固術を行えば患者の不利益にならないと判断して本試験を行った。

### 1. 対象の症例数と統計学的解析の意義

本試験を始めるにあたって統計学的な検討加えるためには、各群で 100 症例ずつ、合計 200 症例の取り込みが必要と予想した。23 施設のそれぞれが 10 症例ずつを取り込めば目標が達成されると期待した。しかし、実際には少なくとも 1 症例を登録したのは 11 施設で、その中でも施設により登録数のばらつきが大きく、1 年 6 ヶ月の期間に平均 4.4 症例が登録されたにとどまった。施行群 12 例と非施行群 20 例での比較において、1 例の重みが大きく統計学的検索結果にかかわってくる。また、49 例のうち 36 ヶ月以上経過が追えたのは 32 例（65.3%）で、中止または脱落した症例が多かった。しかし、中止または脱落の症例は本試験による不利益を原因とするものではなく、ほとんどが受動的な原因であった。これらの背景を考え合わせて、少数例ではあるが 3 年間という長期間の prospective randomized clinical trial であることに大きな意義があると考えてここに敢えて報告した。

### 2. 糖尿病網膜症の病期進行と視覚障害抑制の効果

本試験で対象とした PPDR において、施行群では 2 例が、非施行群では 12 例が蛍光眼底



造影による判定で PDR に進行し有意差があった。光凝固術は新生血管の発生を有意に抑制したといえる。非施行群の 3 例に硝子体出血が合併し、視力低下を来たした。しかし、2 例では硝子体出血は自然軽快し、36 ヶ月に時点で高度の視力障害には到っていなかった。残りの 1 例は 36 ヶ月の定期検査の 3 ヶ月前に硝子体出血し 36 ヶ月時点では小数視力=0.01 の very severe visual loss の状態であった。2 群間および各群での登録時において有意差はなく、36 ヶ月時に施行群で有意に視力低下を見たことから、黄斑機能の低下を含めて光凝固術が早期の光凝固術が視覚障害の原因になる可能性が示唆された。しかし、非施行群では PDR に進行した症例が多いので、更に長期間後には硝子体出血や線維血管性増殖による網膜剥離で高度の視力障害を来たす可能性がある。

### 3. 光凝固の方法と効果

本試験で対象にした PPDR は、日常臨床において光凝固術を適応するか否かの判定に迷う病態を示すものに設定した。これは ETDRS の severe NPDR に相当するものであるが、基準写真より軽症のものは光凝固術を施行するには時期が早く、基準写真より重症のものは早急に光凝固術を施行すべきであることが本試験のプロトコールの基本姿勢である。

本試験の対象となる PPDR (ETDRS の severe NPDR) は、ETDRS では PRP の適応としているが本試験では FAG の所見を基に施行群では選択的凝固を施行した。

施行群では、蛍光眼底造影により無還流域を選択的に凝固することを原則とした。そして本試験開始後 6 ヶ月ごとに蛍光眼底造影を含む臨床検査により、新たな病変が発生した場合は追加凝固をすることで、high risk PDR への進行と very severe visual loss を抑制する方針とした。

一方、非施行群では試験開始時の光凝固術を見合わせて、新生血管が発生した時点すなわち early PDR に進行した時点で光凝固術を施行し、high risk PDR への進行と very severe visual loss を抑制する方針とした。early PDR に進行した場合は PRP を施行することを原則としたが、最終的に PRP を施行したのは新生血管が発生した 12 例中 3 例のみであった。蛍光眼底造影を基に新生血管の発生を判定し、そのとき同時に無還流域を判定できるので 9 例においては選択的凝固で対応したものと思われる。選択的凝固により網膜への侵襲が軽減され、黄斑浮腫を含む PRP の合併症を抑制できた可能性がある。

(ETDRS : PRP による DME 発生頻度)

### 4. 光凝固の回数と効果 (早すぎる過剰治療、遅すぎる失明危機 : 医療費削減効果)

本試験では FAG 所見を基盤にし、施行群では選択的凝固を施行した。FAG で無還流域に至っていない部位は凝固せずに、経過観察中に無還流域が拡大したときに追加凝固する方針としたため、3 年の観察期間中に平均 1.9 回の凝固を施行した。この治療方針により PDR に進行したのは 16.7% で、残りの 83.3% は病期の進行を予防できたといえる。非施行群では自然経過観察中に 60% が PDR に進行し、進行した時点で光凝固術を施行した

が、FAG で判定する新生血管や無還流域に対する必要凝固回数は平均 1.2 回であった。また、36 ヶ月時にいたるまで病期の進行または光凝固術が必須にならずに経過したのは 40% で、これらの症例では眼に対する侵襲を避けて、しかも医療費の負担を避けることが出来た。ただし、光凝固術を 36 ヶ月間せずに経過した症例は、今後 PDR に進行する可能性が残っている。その確率を本試験からは推測できないが、罹病期間が病期の進行に大きな影響をもたらす因子であるので、進行する可能性は高いと推測される。

PRP を施行すれば、基本的に追加凝固の必要はなくなるはずで、治療回数は 1 回となり医療費負担は少ないはずである。選択的凝固は凝固の必要がない部分は未治療で残されているが、後に病変が進行して追加治療の可能性が残る。追加治療が必要になった時は、治療費の負担が増える結果になる。医療費負担の面からは PRP の方が有利であろう。ただし、PRP による黄斑浮腫や夜盲などの副作用を考慮すると、視機能の保持という観点からは、必要な部位のみに凝固を行う選択的凝固がより安全な治療法といえる。(ETDRS 文献)

本試験の結果からは、PRP と選択的凝固とどちらを選ぶのが適切なの明確な指針を示し得ない。しかし、本試験で提示した基準写真に見る PPDR は PDR に進行を予防するための 1 時点として見逃してはならない病期であるといえる。その治療により high risk PDR への進行と very severe visual loss を抑制する可能性が示唆された。

エントリー 番号	施設名	施設コード	患者識別 コード	光凝固施 行・非施行	36M調査有 無	PDR進 行月(報 告月)	増殖細胞病 網膜症への 進行 なし: 0、あり:1	凝固方 法 PRP:1、 SRP:2	無灌流域 への追加 光凝固施 行回数 *1	最終的 にPRP なし:0、 あり:1	増殖網膜 症に進行 して実施し た汎網膜 光凝固施 行回数*2	実施時期 (報告月)	進行して 実施した 凝固方法 PRP:1、 SRP:2	硝子 体出 血 な し:0、 あり:1	黄斑 凝固 回数
2	東京女子医大	0408	040801	施行	○	12M	1	2	2		2	12M・24M	2		
9	東京女子医大糖尿病センター	0409	040904	施行	X		0	2	0						
13	東京女子医大糖尿病センター	0409	040907	施行	○		0	2	1			30M	2		3
14	東京女子医大糖尿病センター	0409	040908	施行	○		0	2	0						
15	東邦大学 佐倉病院	0424	042401	施行	○		0	2	1			6M			
16	東京女子医大糖尿病センター	0409	040909	施行	○		0	2	1			12M			
18	兵庫医科大学眼科学教室	0416	041602	施行	○	36M	0	1	1	1		登録時・ 36M			
20	東京女子医大糖尿病センター	0409	040910	施行	○				1			12M			
33	大阪医科大学	0418	041803	施行	○		0	2	0						
34	東京女子医大糖尿病センター	0409	040917	施行	○		0	1	1	1		18M (18M・ 24Mに用紙 あるが同じも のと思われる ので1回と しました)OK			
44	日大板橋病院	0410	041002	施行	○		1	2	2	1		18M			1
52	大阪医科大学	0418	041807	施行	○		0	2	1			6M			
5	東京女子医大糖尿病センター	0409	040901	非施行	○		0				0				
8	東京女子医大糖尿病センター	0409	040903	非施行	○		0				0				
11	東京女子医大糖尿病センター	0409	040905	非施行	○		0				0				
12	東京女子医大糖尿病センター	0409	040906	非施行	○	12M	1			0	2	12M・24M			
21	東京女子医大糖尿病センター	0409	040911	非施行	○		0				0				
22	東京女子医大糖尿病センター	0409	040912	非施行	○	18M	1			1	3	18M・24M・ 30M		1	
23	東京女子医大病院眼科	0408	040803	非施行	○		0				0				
25	東京大学医学部附属病院	0422	042201	非施行	○	36M	1			1	1	36M			
26	日大板橋病院	0410	041001	非施行	○	12M	000001			1	1	12M			
30	東京女子医大糖尿病センター	0409	040915	非施行	○	6M	00/01/01			0	2	6M・36M		1	
31	大阪医科大学	0418	041802	非施行	○		0				0				
36	大阪医科大学	0418	041804	非施行	○	12M	1			0	1	12M			
37	大阪医科大学	0418	041805	非施行	○		0				0				
39	市立札幌病院	0402	040202	非施行	○	12M	1			0	2	12M・18M			
40	社会保険神戸中央病院	0415	041501	非施行	○	12M	1			2	4	12M・18M・ 24M・30M			
42	東邦大学 佐倉病院	0424	042402	非施行	○	6M	1			2	2	6M・12M			
45	東京大学医学部附属病院	0422	042202	非施行	○	18M	1			2	2	18M・30M			1
48	大阪医科大学	0418	041806	非施行	○	6M	1			2	2	6M・18M		1	
51	東京女子医大	0408	040804	非施行	○		0				0				
54	東邦大学 佐倉病院	0424	042403	非施行	○	12M	1			2	2	6M、24M			

・登録より36ヶ月経過症例について（2008年10月2日）：49例（追跡中止例 6例含む）（No54まで一非適応N=5）

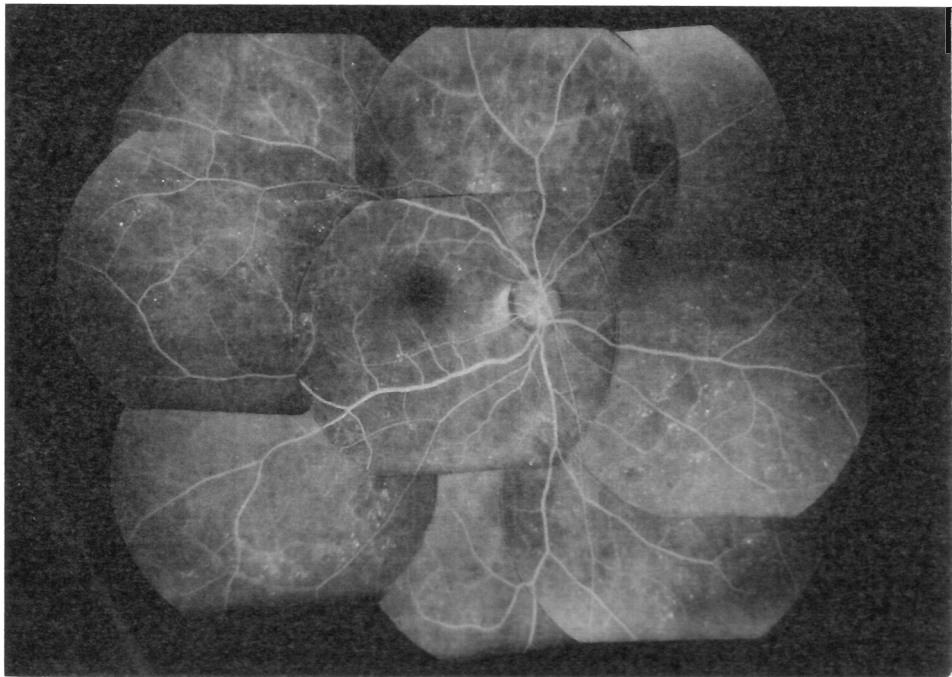
- ・非施行群：施行群 = 26 : 23
- ・追跡中止、打ち切り等：6例（非施行群2，施行群4）
- ・登録より36ヶ月経過症例で調査用紙が揃っている症例：32例（非施行群20，施行群12）

・増殖網膜症進行例（36ヶ月調査時点）：14例（非施行群 12，施行群 2）

登録より3年経過症例のうち36ヶ月調査用紙が揃っている32症例について  
（No9は42ヶ月のデータを使用しています）

	非施行群	施行群	非施行群と施行群との比較	非施行群 エントリー番号	施行群 エントリー番号
対象数	20	12			
年齢(歳)	59.0±9.2 (44~73)	57.8±7.1 (41~69)			
性別(男:女)	17 : 3	10 : 2			
対象眼(右:左)	10 : 10	7 : 5			
登録時 logMAR矯正視力	-0.0024±0.1020 0.0000(-0.0792~0.0458)	-0.0148±0.1020 -0.0792(-0.0792~0.0000)	0.7408(t-test) 0.4839(Wilcoxon)		
(No.30, No.48除く)	-0.0036±0.1035 (N=18) 0.0000(-0.0792~0.0458)	-0.01479±0.1020 -0.0792(-0.0792~0.0000)	0.7725(t-test) 0.4872(Wilcoxon)		
36ヶ月 logMAR矯正視力	0.1242±0.4577 0.0000(-0.0790~0.0970)	0.1617±0.3368 -0.0396(-0.0792~0.5797)	0.8074(t-test) 1.0000(Wilcoxon)		
(No.30, No.48除く)	0.0215±0.1264 (N=18) 0.0000(-0.0792~0.0585)	0.1617±0.3368 -0.0396(-0.0792~0.5797)	0.1176(t-test) 0.7392(Wilcoxon)		
36ヶ月-登録時logMAR矯正視力の差	0.1266±0.4671 0.000(-0.034~0.097)	0.1765±0.2741 0.0396(0.0000~0.4133)	0.7393(t-test) 0.3107(Wilcoxon)		
(No.30, No.48除く)	0.0251±0.0880 (N=18) 0.0000(-0.0471~0.0969)	0.1765±0.2741 0.0396(0.0000~0.4133)	0.0366(t-test) 0.2107(Wilcoxon)		
増殖網膜症進行症例 (3年までに進行した症例)	12 (60.0%)	2 (16.7%)	0.0197 (Fisher検定, 片側検定)	12, 22, 25, 26, 30, 36, 39, 40, 42, 45, (47)*1, 48, 54	2, 18
無灌流域追加凝固症例 (3年までの追加凝固)	—	9 (75.0%)			2, (7)*1, 13, 15, 16, 18, 20, 34, 44, (49)*1, 52

(\*)1: 36ヶ月調査が未回収のため表の例数には入っていません



「糖尿病網膜症に対する網膜光凝固の適正化に関する臨床試験」の

- I. プロトコール (prospective randomized clinical trial)
- II. 倫理委員会申請書例
- III. 被験者への説明書例
- IV. 同意書例
- V. 実施要項
- VI. エントリー用チャート
- VII. フローチャート
- VIII. 調査票
- IX. 参加施設候補

\* : 「プロトコール最終改変案」は研究の目的など全てを含む。

「実施要項」は調査実施時に最低限必要な項目のみ抜粋。

「フォローチャート」は基準写真を貼って診察時に手元に置いてもらう

## I. プロトコール (prospective randomized clinical trial)

目的：糖尿病網膜症による失明予防および良好な視力を保つために、最適な光凝固術の実施時期と方法を検討する。

具体的には、増殖前糖尿病網膜症 (preproliferative diabetic retinopathy, PPDR) の時期に無灌流域に対する選択的光凝固 (黄斑凝固を除く) を行うことの有効性について検討する。

研究の背景および方針：糖尿病網膜症の進行抑制には、レーザー光凝固が有効であることは科学的に実証されている。しかし、どの時期に光凝固を開始するかに関して、欧米と日本で隔たりがある。日本の標準的な光凝固の開始時期は、厚生省の研究班により報告され、PPDR とされているが、evidence に基づいて決められたものではない<sup>文献 1</sup>。その一方、米国では Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) による大規模多施設 study の結果、severe NPDR<sup>注 1</sup> か early PDR<sup>注 2</sup> で汎網膜光凝固を考慮し、high-risk PDR<sup>注 3</sup> に至った場合は時期を失せず汎網膜光凝固を実施するように推奨されている。また、severe NPDR か early PDR で汎網膜光凝固を行えば、high-risk PDR の発症を抑制できるとも報告されている。

しかし、米国と日本における糖尿病網膜症の管理には以下の違いがある。第一点は、ETDRS はカラ-立体眼底写真で判定しているが、日本ではカラ-立体眼底写真による判定は普及していない。日本では蛍光眼底造影（以下、FAG）が広く行われており、FAG で無灌流域や初期の新生血管を確認している。第二点は、ETDRS は severe NPDR か early PDR で汎網膜光凝固を行い、高度視力低下の可能性のある high-risk PDR の発症抑制を主眼にしているが、日本では PPDR の時期に無灌流域に選択的光凝固を行って、PDR そのものの発症抑制を主眼にしている<sup>文献2</sup>。眼底を広範囲に凝固する汎網膜光凝固に比較して、無感流域のみ凝固する選択的光凝固は合併症が少ないと考えられる。

今回の臨床試験では、日本で広く行われている PPDR の時期に FAG で無灌流域を確認して選択的光凝固を行うことが PDR の発症を抑制出来るかを prospective randomized clinical trial で確認することにある。prospective randomized clinical trial のため、方法の項で詳記する光凝固非施行眼に振り分けられた場合は、ETDRS における early PDR になった時点で汎網膜光凝固を開始することになるが、ETDRS の調査結果から高度視力低下の可能性のある high-risk PDR への進行は抑制できると考える。



注 1 : severe NPDR (sever nonproliferative diabetic retinopathy 重症な非増殖糖尿病網膜症 : 軟性白斑、静脈異常、網膜内細小血管異常すべてを認めるもの)

注 2 : early PDR (early proliferative diabetic retinopathy 早期の増殖糖尿病網膜症 : 新生血管を認め、high-risk PDR の所見がないもの)

注 3 : high-risk PDR (リスクの高い増殖糖尿病網膜症 : 1/3 乳頭面積以上の乳頭新生血管を認めるもの、網膜前か硝子体出血があり、1/4 乳頭面積未満の乳頭新生血管か 1/4 乳頭面積以上の網膜新生血管を伴うもの)

文献 1 : 清水弘一 : 分担研究報告書—汎網膜光凝固治療による脈絡膜循環の変化と糖尿病血管新生緑内障のレーザー治療ならびに糖尿病網膜症の光凝固適応及び実施基準. 平成 6 年度糖尿病調査研究報告書. 厚生省、346-349, 1995.

関連する記載 : 「眼底中間部に無血管領域があるときには、増殖前の状態である可能性が大きいので、この部位への光凝固を加える必要がある」

文献 2 : 清水葉子、小嶋一晃 : 前増殖型糖尿病性網膜症に関する臨床的検討—光凝固予後について—. 眼紀 40: 1635-1642, 1989.

要約 : PPDR の時期に non-perfusion area に対する光凝固を行った凝固眼 96 眼と、非凝固眼 46 眼で 3 年以上の経過を観察した。PDR への進展は、凝固眼 29 %、非凝固眼 57%であり、後者で有意に高率であった。

### 本臨床試験の基本方針：

1. 患者のすべての経済的負担をゼロとする研究は、想定していない。参加施設の了解を得た上で、光凝固を行った場合の費用は請求しないが、定期的な経過観察目的の眼底検査や蛍光眼底造影検査などの費用は、通常の保険請求を行う。
2. 研究を始める前に、各施設の倫理委員会の承認を諮る。倫理委員会申請書、同意書、被験者への説明書、説明書の見本を別紙に添付する。倫理委員会の承認が得られた時点をもその施設の調査開始日とする。
3. カラー立体眼底写真を基準とした ETDRS と異なり、蛍光眼底造影（以下、FAG）所見を基本とする。
4. 一人につき、一眼のみを登録し、他眼の治療法は拘束しない。
5. 光凝固を行うか行わないかは、中央の解析センター（以下、センター）で無作為に決定する。
6. 調査期間中の FAG・カラー眼底写真はセンターに集める。

具体的には、患者登録時、登録から 6 ヶ月ごとにセンターから調査用紙と返信用封筒を調査担当医へ郵送する。調査担当医は調査用紙に必要事項を記入し、FAG<sup>注1</sup>とカラー眼底写真<sup>注2</sup>と共にセンターへ返送する。なお、写真の管理、患者データの整理・集積、6 ヶ月ごと調査用紙と返信用封筒の郵送などの業務

を全面的にセンターへ依頼するか、一部を糖尿病眼学会事務局に依頼するかは今後検討する。

注1：アナログの場合はべた焼き（造影開始～10分後までをA4かB5版1～2枚の印画紙に焼き付けたもの）、デジタルの場合はM0にコピーしたものとする。

注2：アナログの場合はスライド、ポラロイド写真、印画紙に焼き付けたもののいずれか、デジタルの場合はM0にコピーしたものかプリンターでプリントしたもののいずれかとする。

7. 登録期間（対象患者の取り込み期間）は、調査開始から6ヶ月が望ましいが、登録状況によっては最長12ヶ月まで延長する。

**対象：**光凝固未施行で、FAGにて明らかな無灌流域を認めるPPDRの症例。具体的には1乳頭面積以上の無灌流域を複数認めるもので、対象となる下限の症例の基準写真を設けた。なお、初診患者である必要はなく、光凝固未施行であれば対象としてよい。ただし、軟性白斑に一致するfilling defectは無灌流域として扱わない。なお、試験参加施設は20施設程度、登録患者数は1施設10名程度を目標とする。

除外：中間透光体の混濁があり、明瞭な FAG 写真が得られない症例。アレルギーなどで蛍光眼底撮影実施不可能な症例。内眼手術の既往がある症例。ただし、白内障手術後 3 年以上経過したものは除外しない。また、PPDR であっても最初から汎網膜光凝固の適応と主治医が判断する重症例。

方法：各施設にて倫理委員会承認後、研究を開始する。各施設の調査担当医は FAG を施行し、対象に適合するかを確認する。対象に適合すると判断された場合は、すぐに FAG をセンターに送付する。センターでは、定められた眼科医が送付されてきた FAG が対象に適合するかを再度確認する。適合すると確認された場合は、女子医大公衆衛生学教室に所属する非眼科医が光凝固施行眼か、非施行眼かを決定して調査担当医へ返答する。(FAG などの送付から返答まで 1 週間以内を目標とするが、患者の再診予約は 2 週間後とし、再診時に返答が届いているように配慮する)。

光凝固施行眼と決定された場合：FAG で確認された無灌流域に対する光凝固を行う（光凝固の具体的な手技は文末に記載する）。FAG から光凝固施行までの期間は 1 ヶ月以内が望ましい。経過中に PDR への進行が確認された場合は、さらに光凝固を追加して汎網膜光凝固とする。

光凝固非施行眼と決定された場合：増殖糖尿病網膜症に進行するまで光凝固を行わずに経過観察を行う。PDR への進行が確認された時点で汎網膜光凝固を開始する。

ただし、今回の検討では、光凝固非施行眼で経過観察期間中に PDR に進行する以前に主治医の判断で光凝固を行った症例、内眼手術を受けた症例も経過観察を継続する。なお、いずれの場合も黄斑浮腫に対する光凝固は主治医の判断で行ってよいが、光凝固の実施年月日、毛細血管瘤などへの直接凝固か格子状凝固か、凝固条件（波長、網膜面上でのスポット・サイズ、出力、凝固時間、凝固数）を記録する。

いずれの場合も対象に取り込んだ時点から 6 ヶ月ごと（6 ヶ月±1 ヶ月以内は可とする）に以下の検査を調査終了まで継続して行う。

**必須の検査：**裸眼視力と矯正視力。FAG とカラー眼底撮影（撮影の手技は文末に記載する）。なお、これらの検査（特に FAG）は主治医が必要と判断した場合は、適宜おこなってよい。

**その他の検査：**通常の小隙灯検査、眼底検査、Weiss ring の有無、6 ヶ月間の平均 HbA1c 値を記録する。

以上の方法で最低 3 年以上の長期観察を行う。眼底所見、FAG 所見と視力により光凝固の効果および影響を検討する。

#### 効果判定：

第一段階：光凝固施行眼と非施行眼とで、PDR の発症率を比較し、無灌流域に対する選択的光凝固の有効性を判定する。

第二段階：さらに、光凝固施行眼において PDR へ進行した時点で追加光凝固を受けて汎網膜光凝固が完成された症例と、非施行眼で PDR が発生した時点で汎網膜光凝固を受けた症例を比較する。両群における ETDRS の high-risk PDR および very severe visual loss (矯正視力 0.02 以下) の発症率を比較し、PDR に対する汎網膜光凝固の開始時期と網膜症進行抑制効果、視力への影響を併せて判定する。

#### 光凝固施行眼での光凝固方法：

FAG で確認された無灌流域を選択的に凝固することを原則とする(上下の主幹血管内の無灌流域を含む)。ただし、複数の無灌流域が近接して存在する場合は、無灌流域が含まれる範囲全体を凝固してもよい。凝固斑は網膜面上で 400~500  $\mu$  となるように調整し、1 凝固斑程度の間隔を空けて凝固する。参考のために、汎用されているレンズの網膜面上における凝固径換算率を別表として付記する

光凝固の実施年月日、条件（波長、スポット・サイズ、出力、凝固時間、凝固数、レンズの種類）と凝固部位（眼底のシェーマに記入）を必ず記録する。

なお、FAG で確認された黄斑部以外の部位における網膜血管透過性亢進部位のみに対する光凝固は行わない。また、波長の選択は自由とする。

経過中に PDR へ進行した場合の汎網膜光凝固：

凝固方法は上記の「光凝固施行眼での光凝固方法」に準じる。凝固実施日の間隔は光凝固実施医の判断にまかせる。

#### 別表：眼底用レーザーレンズの網膜面上における凝固径換算率

##### Ocular Lenses

マインスターPRP165	X 1.96 (1.96 倍)
マインスターワイドフィールド	X 1.50
マインスタースタンダード	X 1.05
マインスターハイマグ	X 0.80
プロレチナ	X 2.00
レイシエルマインスター	X 1.05

##### Volk Lenses

Super Quad 160	X 2.0
QuadrAspheric	X 1.97
TransEquator	X 1.44
Area Centralis	X 0.94

**FAG およびカラー眼底撮影の手技：**

FAG は眼底後極部を撮影した後に、全象限の周辺部眼底を撮影する。最後に、黄斑浮腫判定のため色素静注 10 分後の黄斑部を撮影する。

カラー眼底撮影は、画角 50 度を原則とし、中心固視の正面 (1)、辺縁 1 ないし 2 乳頭径内に視神経乳頭を含む耳上側 (2) と耳下側 (3)、および視神経乳頭を最耳側に含む鼻側 (4) の 4 方向の撮影行う。

**参考文献：**薬物治験などに関する糖尿病網膜症判定基準、日本の眼科 71: 155-159、2000.