

労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業
分野名 『騒音、電磁波等による感覚器障害』

「職場のストレスによる網膜症に対する急性視力障害の予防・治療法の
研究・開発、普及」研究報告書

平成20年4月

独立行政法人 労働者健康福祉機構

研究者等一覧

主任研究者:独立行政法人 労働者健康福祉機構 勤労者感覚器障害研究センター長 大阪労災病院眼科部長	恵美 和幸
分担研究者:独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科副部長	池田 俊英
独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院眼科部長	渡邊 仁
共同研究者:独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	大八木 智仁
独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	坂東 肇
独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	佐藤 茂
元独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	大喜多 隆秀
独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	森田 真一
独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	松村 永和
独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	澤田 憲治
独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	澤田 浩作
独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	大浦 嘉仁
独立行政法人 労働者健康福祉機構 大阪労災病院眼科	上野 千佳子
事務長: 勤労者予防医療センター事務長	楠本 英行
勤労者予防医療センター元事務長	木野 敏行

目 次

はじめに	・・・ 1
テーマ1 「勤労者の職場環境とストレス、治療とQOLの変化、就労状況の変化について」	
1-1 対象と方法	・・・ 2
1-2 結果	・・・ 3
1-3 考察	・・・ 11
テーマ2 「抗血管内皮増殖因子抗体などを用いた糖尿病網膜症の新しい治療法」	
2-1 対象と方法	・・・ 13
2-2 結果	・・・ 14
2-3 考察	・・・ 18
テーマ3 「小切開硝子体手術の可能性」	
3-1 対象と方法	・・・ 19
3-2 結果	・・・ 20
3-3 考察	・・・ 22
総括	・・・ 22
引用文献	・・・ 23

はじめに

勤労者医療の目的は、職場における勤労者の健康と就労の維持・確保である。眼科領域での勤労者医療の目標は、就労に必要な視力を保持するための予防医療の開発・啓発と、ひとたび病気を発症した者においては現職続行及び復職が可能な視力の確保及び保持である。普通自動車運転免許証の交付条件は両眼での矯正視力が0.7以上であり、良好な視力保持は就労において不可欠である。

眼科的疾患の中でも、角膜や白内障などの前眼部疾患の治療レベルは近年飛躍的に向上し、一般に普及してきている。しかし、後眼部の網膜硝子体疾患においては未だに危機的な視力低下や失明に至る患者が多く存在し、治療に苦慮しているのが現状である。その中でも糖尿病網膜症は、現在の本邦における勤労者の主要な失明原因となっており、その予防や治療法の開発は国策と言っても過言ではない。

日本での推定糖尿病患者数は2000年の時点で680万人であったが、2030年には890万人に増加すると推定されている。実際に平成14年に発表された厚生労働省糖尿病実態調査によれば、HbA1c6.1%以上の「糖尿病が強く疑われる人」は約740万人、HbA1c5.6以上6.1未満の「糖尿病の可能性を否定できない人」は約880万人と推計され、合計1620万人にも上るのではないかと推定される[1]。これは平成9年の報告[2]と比較して、「糖尿病が疑われる人」が約50万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」が約200万人増加していることを示しており、糖尿病患者は確実に増加していることがわかる。こうした背景から、今後とも糖尿病網膜症患者の増加は必至であり、治療や予防の啓発活動がいかに重要であるかがわかる。

糖尿病網膜症は特に毛細血管から細動脈、細静脈にかけて異常をきたす糖尿病性細小血管症の代表的な合併症であり、糖尿病腎症と糖尿病神経症と並んで糖尿病3大合併症と言われている。網膜症の病期は一般的にDavis分類が使用されており[3]、非糖尿病網膜症、単純糖尿病網膜症、前増殖糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症の4群に分類される。一般に、単純糖尿病網膜症の時期までは内科的な全身管理を行うことで視力は保たれるが、前増殖期、増殖期と進行するうちに視力の低下を来すようになる。前増殖期に入るとレーザー光凝固術を施行すべき症例が出現し、増殖期に至ると急激な視力低下を来す硝子体出血や増殖膜形成による牽引性網膜剥離を来す。さらに、適切に硝子体手術を施行しなければ失明に至る最も重篤な合併症とされる血管新生緑内障を発症した症例では、硝子体手術に加えて緑内障手術を行わざるを得ず、治療に多大な時間と労力を要するのみならず視力予後は極めて不良となる。

実際、糖尿病網膜症による完全失明は年間3000人、視力障害のため就労に支障を来す患者は10万人以上とも推定されている。我々眼科医は、病態に応じた適切な加療を行い、勤労者の社会活動をサポートすべく糖尿病を含めた疾病による視力低下の防止・改善を目指しているが、医療者の努力にも関わらず患者の労働環境による制約のため、定期的な受診及び加療ができない例も多く見られる。

現代社会はストレス社会ともいわれており、総理府の調査によれば、全体の55%の人が「精神的疲労やストレスを感じている」との報告もある。ストレスは実際に視床下部を刺激し、カテコールアミンやコルチゾー

ルなどのホルモン分泌につながっており、これを誘因として様々なストレス関連疾患が引き起こされることは周知の事実である[4]。糖尿病網膜症においても強度のストレスが増悪につながる事が考えられるが、それらの関係を明確にした報告は今のところ見られない。健全な労働環境を構築するためには、まず労働者にとってどのような環境が身体的・精神的負担となっているかを明らかにし、それを改善していくことも重要である。従って、勤労者が実際にどのような環境に置かれているかを明確にし、労働と治療を両立していくためにはどのような環境整備が必要かも検討する必要がある。さらに、勤労者の治療に際して、これまで以上に時間的・身体的負担を少なくするための効果的な治療法の開発も必要となってくる。

以下にこれまで過去4年間に行ってきた研究結果を示すが、テーマごとにテーマ1～3に分けて記載していく。テーマ1は勤労者の職場環境とストレス、治療とQOLの変化、就労状況の変化について、テーマ2は抗血管内皮増殖因子抗体を用いた糖尿病黄斑症の治療効果について、テーマ3は小切開硝子体手術を用いた糖尿病網膜症手術の患者負担軽減の可能性につき報告する。

テーマ1 勤労者の職場環境とストレス、治療とQOLの変化、就労状況の変化について

テーマ1-1 対象と方法

対象は平成17年1月～平成19年10月の間に大阪労災病院眼科を受診した糖尿病患者のうち、本研究への参加に文章にて同意が得られた519例909眼である。内訳は男性346例596眼、女性173例313眼で平均年齢は60.4歳である。対象者へは、本研究の内容や倫理規定に関する説明と、本研究への参加あるいは不参加の表明が治療の方針に変化をもたらさないことの説明を担当医から十分に行い、理解と同意を得てアンケート調査を行った。

対象症例は、調査開始時の網膜症の状態により経過観察群、光凝固群、硝子体手術群の3群に分けた。経過観察群は調査開始時に於いて、網膜光凝固術、硝子体手術等の治療を受けていない者、網膜光凝固群は調査開始時に光凝固を開始している者あるいは開始した者、硝子体手術群は調査開始時に硝子体手術を受けた者である。これら3群に対し、糖尿病コントロール状況、全身状態、視力、QOL、及び就業状況につき調査した。また、更に就業者については職場ストレスを調査した。糖尿病コントロール状況および全身状態はアンケート及び当院での検査結果に加え、かかりつけ内科医への照会によって血液検査結果などの情報提供を受けた。視力は、小数視力表を用いて測定し、その結果をlogMAR視力へ換算して検討した。健康関連QOL、就業状況および職場ストレスはアンケートにて調査した。アンケートは診察及び検査など医療行為に関わらない専属の調査員が行った。

職場ストレスの数値化のために、「職業性ストレス簡易調査票(厚生省)」[5]を用いたアンケートを施行し、その結果を「職場環境等の改善によるメンタルヘルス対策に関する研究」[6]に記載されている方法で解析

した。職業性ストレス簡易調査票は57項目からなり、仕事のストレス要因(17項目)、ストレス反応(29項目)、修飾要因(11項目)の3つから構成されているが、職場環境や仕事上の問題把握のため、仕事のストレス要因のみを用いた。

職場関連QOLの評価は、視機能関連QOLの調査票である「NEI VFQ-25 (The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire)」の日本語版[7]を用いた。NEI VFQ-25は、1998年に米国で開発されたNEI-VFQ(51項目)の短縮版で、25項目から構成されており、眼科疾患が日常生活に与える影響の評価や、治療やケアの結果を評価するのに広く使用されている[8, 9]。NEI VFQ-25は、「一般的健康感」1項目、「一般的見え方」1項目、「眼の痛み」1項目、「近見視力による行動」2項目、「遠見視力による行動」3項目、「見え方による社会生活機能」3項目、「見え方による心の健康」4項目、「見え方による役割制限」2項目、「見え方による自立」3項目、「運転」2項目、「色覚」1項目、「周辺視野」1項目の12の下位尺度よりなる25項目から構成されている。日本語版においても計量心理学的特性は検証済みであり、信頼性・妥当性は高いことからこれを採用した[10]。

それぞれの項目につき、調査開始時と開始後1年の2回調査を行い、それらの変化についても検討した。また就業に関しては調査開始から1年以内に退職した例、復職もしくは就職した例の有無を調べ、退職例に対しては退職理由を調査した。

テーマ1-2 結果

i) 各群の症例数とその背景

エントリー時の各群の対象数は経過観察群が215例430眼、光凝固群が124例228眼、手術群は180例251眼であったが、1年後にアンケートを完了できた症例は経過観察群102例204眼、光凝固群59例108眼、手術群145例206眼であった(表1)。また、年齢分布は各群共に56歳～65歳の間にピークを認めた。(図1)

表1 対象症例数の内訳

	調査開始時	1年後
経過観察群	215例430眼	102例204眼
網膜光凝固群	124例228眼	59例108眼
硝子体手術群	180例251眼	145例206眼

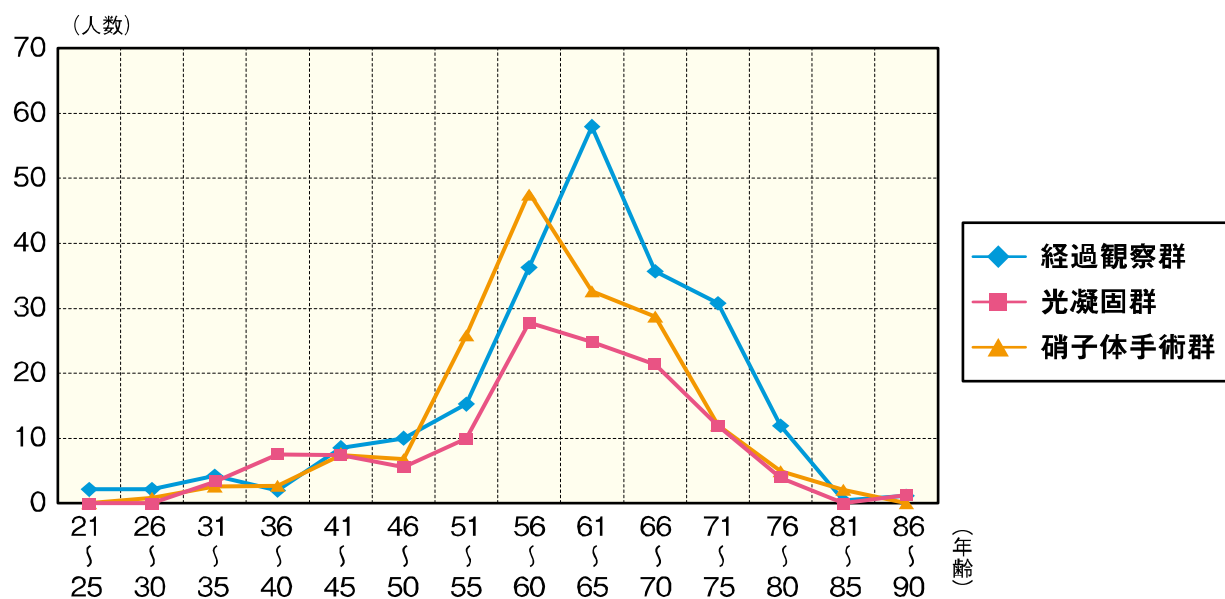


図1 対象症例群別の年齢分布
各群共に56歳～65歳の間にピークを認めた。

各群の背景を表2に示す。HbA1cは治療段階が進むにつれて低値となるが、腎機能は悪化していることが分った。また、高血圧既往の症例が治療段階の進行につれて多くなることも分った。中性脂肪やコレステロール値には有意差を認めなかった(表2)。

表2 対象症例の背景

	経過観察群	網膜光凝固群	硝子体手術群
症例数	215例 430眼	124例 228眼	180例 251眼
性別(男/女)	148/67	86/38	112/68
年齢(才)	62±11	60±11	59±10
Glu(mg/dl)n.s.	180.2±88.8	188.7±94.5	169.7±72.2
HbA1c(%)*	8.6±2.4	8.1±2.3	7.7±1.9
BUN(mg/dl)*	16.4±7.7	18.9±10.6	20.7±11.9
Crea(mg/dl)*	0.9±0.8	1.1±0.9	1.4±2.1
T.Cho.(mg/dl)n.s.	202.3±44.2	201.8±47.4	210.6±51.2
T.G.(mg/dl)n.s.	152.5±105.7	159.0±99.2	167.9±131.0
高血圧あり*	36%	46%	59%

(* ;Kruskal-Wallis 検定, P<0.05)

ii) 糖尿病及び糖尿病網膜症のコントロール状況

調査開始時より 1 年以上前から継続して通院している症例を「通院歴あり」とした場合の各群の眼科通院歴、内科通院歴を示す(図 2a)

経過観察群の症例のうち眼科通院歴があったものは 42%であった。光凝固を要する症例では、眼科通院歴のあった患者の割合が最も低く 31%のみであった。また、硝子体手術を要するほど重篤な症例においても 47%しか眼科への通院歴は無かった。また各群共に内科通院歴と眼科通院歴のあった患者の割合には開きがあり、内科には通院しているものの眼科には通院できていない症例が多数あった。

HbA1c 値の変化であるが、調査開始 1 年後には各群共に有意に低下し改善を認めた(Wilcoxon 検定, $P<0.05$; 図 2b)。

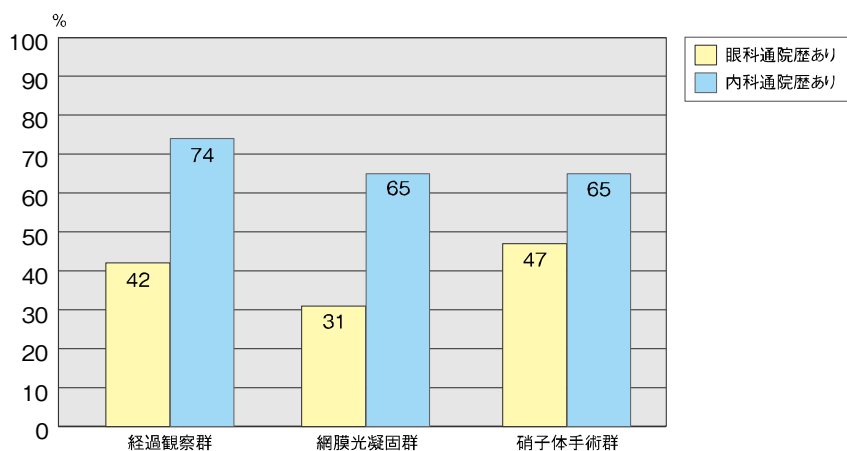


図 2a 糖尿病コントロール状況：眼科及び内科通院歴

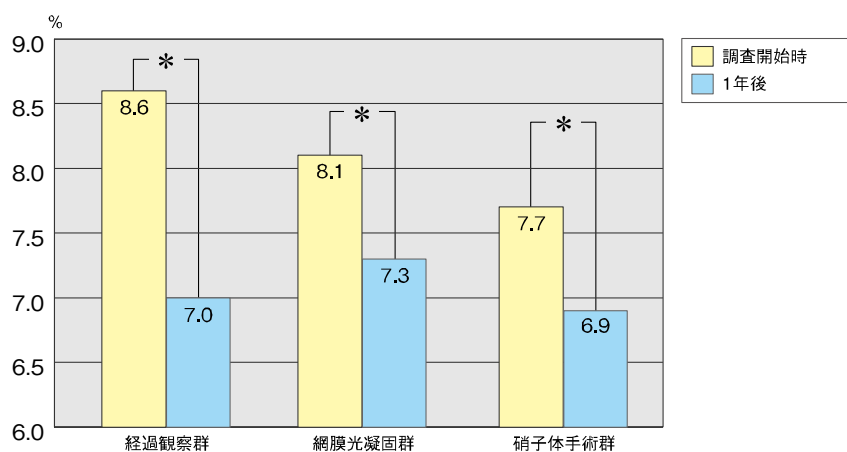


図 2b 糖尿病コントロール状況：HbA1c 値の変化。(* ; Wilcoxon 検定, $P<0.05$)

iii) 視力および健康関連 QOL

調査開始時と1年後の群別平均視力を示す(図3)。調査開始時、1年後共に経過観察群、光凝固群、手術群と病期が進むにしたがい平均視力は低くなっていた(Kruskal-Wallis 検定, $P<0.05$)。また、経過観察群と網膜光凝固群では調査開始時と1年後の平均視力に有意な変化はなかったが、硝子体手術群では治療後の平均視力に有意な改善が見られた(Wilcoxon 検定, $P<0.05$)。

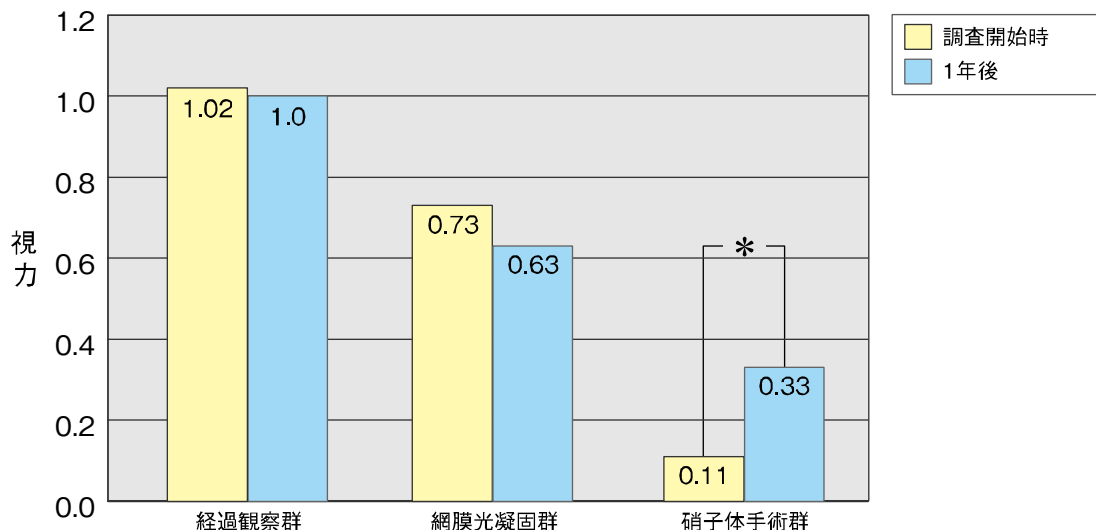


図3 各群の視力変化

硝子体手術群のみ調査終了時の視力が有意に向上していた。(*; Wilcoxon 検定, $P<0.05$)

NEI VFQ-25 を用いて、調査開始時と1年後の健康関連 QOL の変化を調べた。経過観察群では QOL スコアは有意な変化がなかった(図 4a)。網膜光凝固群では「役割機能」のみ有意な低下を認めた(図 4b)。硝子体手術群では「眼の痛み」のみ QOL スコアの低下を認めたが、「一般的な見え方」、「近見視力による行動」、「遠見視力による行動」、「見え方による心の健康」、「見え方による自立」、「運転」、「色覚」の各項目で有意に QOL スコアが上昇していた(Wilcoxon 検定, $P<0.05$) (図 4c)。

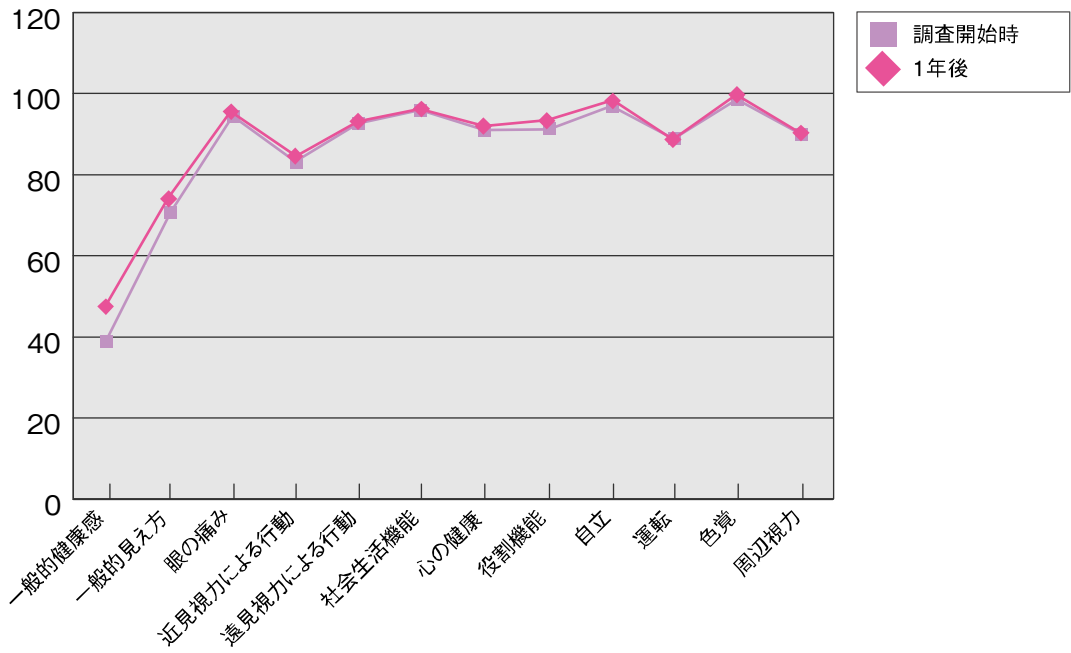


図 4a NEI VFQ-25 による健康関連 QOL の変化：経過観察群。

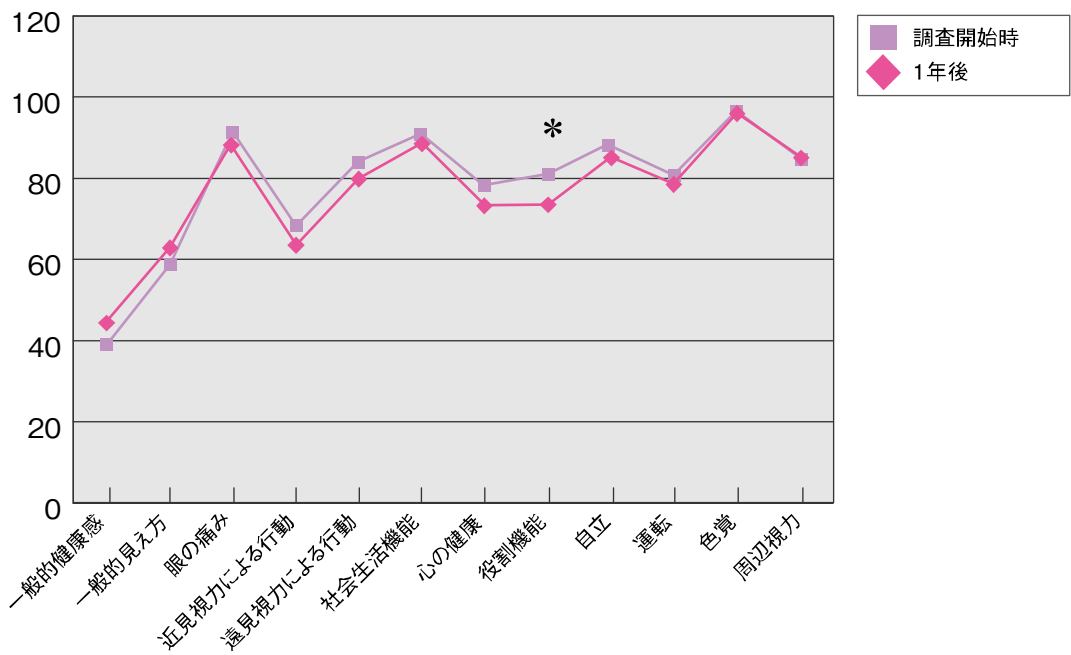


図 4b NEI VFQ-25 による健康関連 QOL の変化：網膜光凝固群。(Wilcoxon 検定, $P < 0.05$)

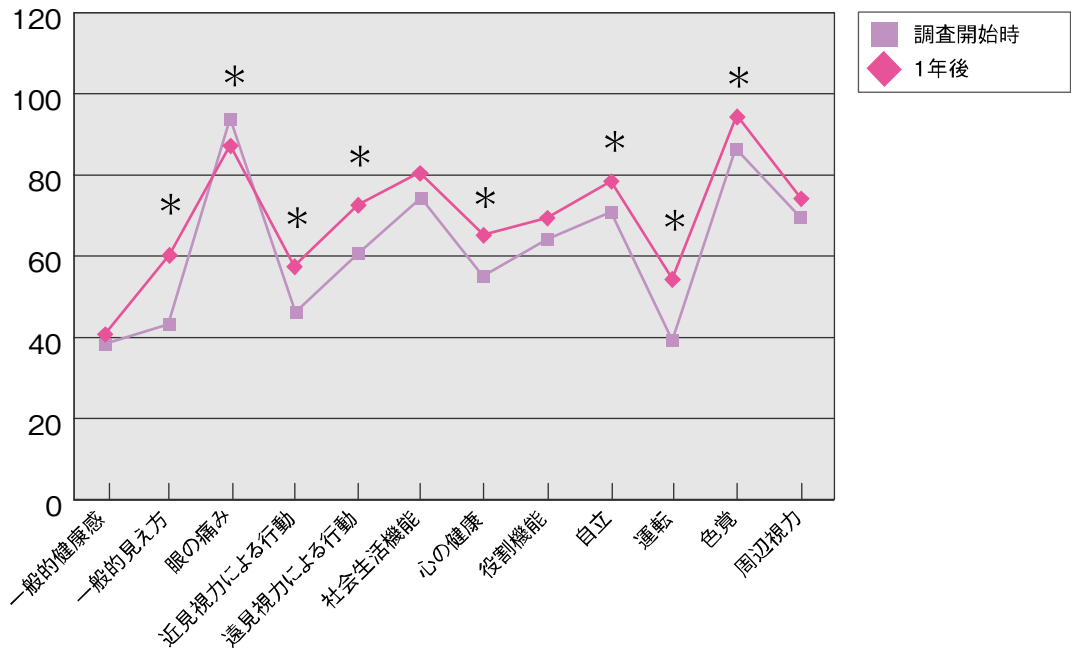


図 4c NEI VFQ-25 による健康関連 QOL の変化：硝子体手術群。（*；Wilcoxon 検定, P<0.05）

硝子体手術群では QOL 値の上昇を認める項目が多い。

iv) 就業状況の変化

調査開始時と 1 年後の就業者の割合を示す(図 5a,5b)。各群共に就業者は約半数であり、1 年後でもその割合に大きな変化はなかった。

調査開始から 1 年以内に退職した症例の退職理由では、目の病気によるものが経過観察群では 13% であるのに対し、網膜光凝固群では 34%、硝子体手術群では 56%であり、病期の進行とともに増加していた(図 5c)。退職していた症例のうち、調査開始から 1 年以内に復職もしくは就職できた症例はすべての群で 1 例も無かった。

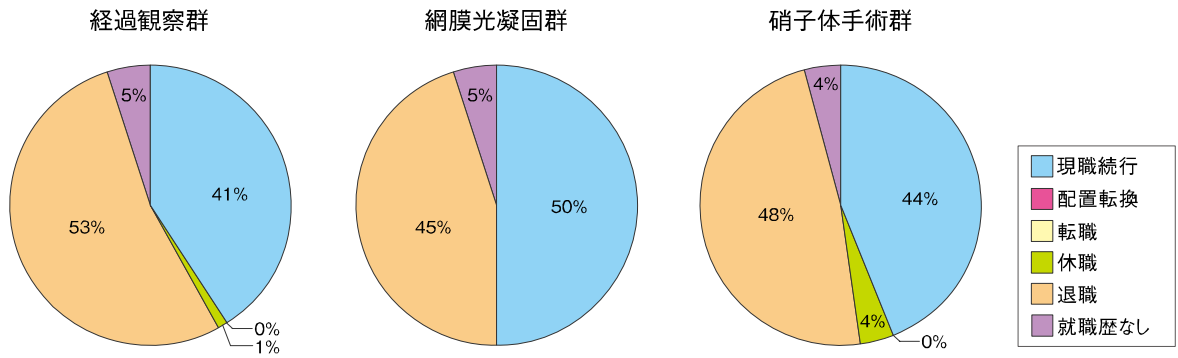


図 5a 就業状況と退職理由：調査開始時の各群の就業状況。

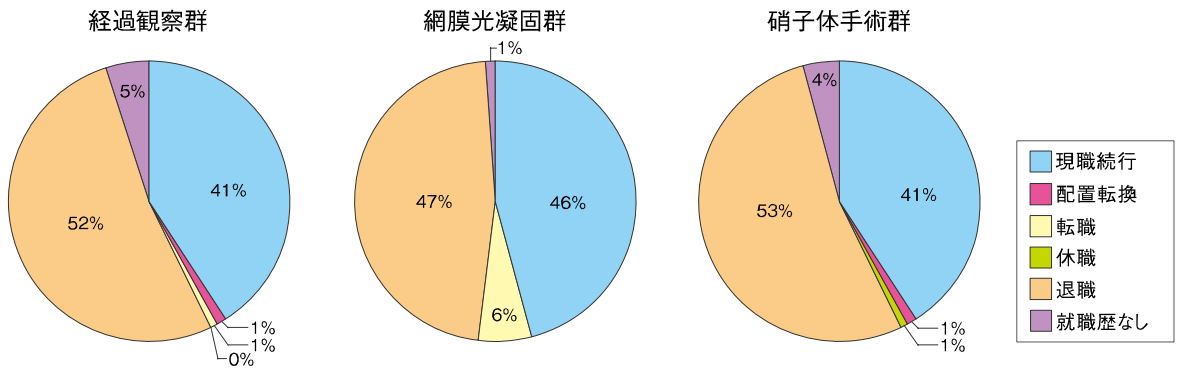


図 5b 就業状況と退職理由：調査開始 1 年後の各群の就業状況。

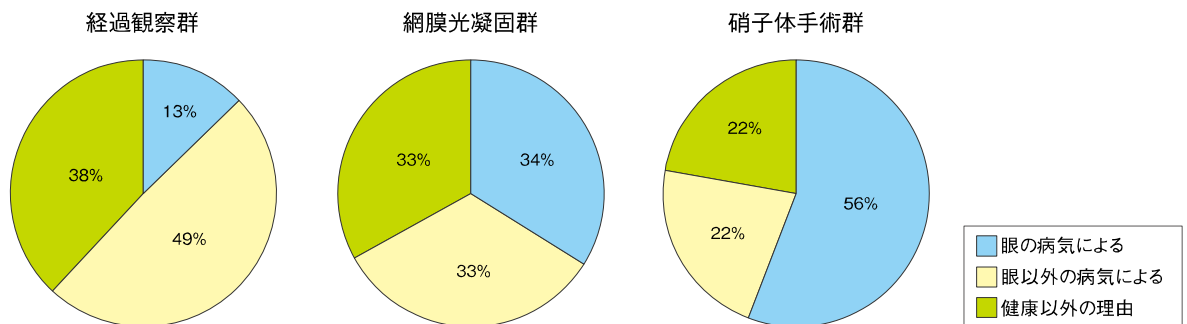


図 5c 就業状況と退職理由：1 年間に退職した症例の退職理由。

v) 職業性ストレスの変化

各群における調査開始時と1年後の職場ストレスの変化を示す(図 6a-c)。経過観察群では「心理的な仕事の負担(量)」及び「自覚的な身体負担度」は改善していたが、「職場環境によるストレス」の増悪が認められた(図 6a)。網膜光凝固群では各項目に有意差を認めなかった(図 6b)。硝子体手術群では「心理的な仕事の負担量(質)」、「自覚的な身体負担度」は改善していたが、「職場環境のストレス」の悪化を認めた(図 6c)。また調査開始時では若年者や良好な視力を要求される職業の人ほどストレスが大きかった。

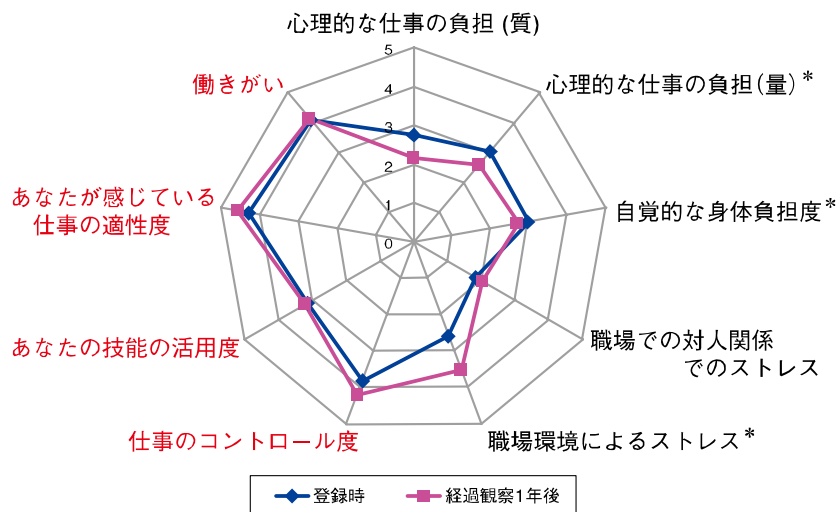


図 6a 職業性ストレスの変化：経過観察群。(Wilcoxon 検定, $P < 0.05$)

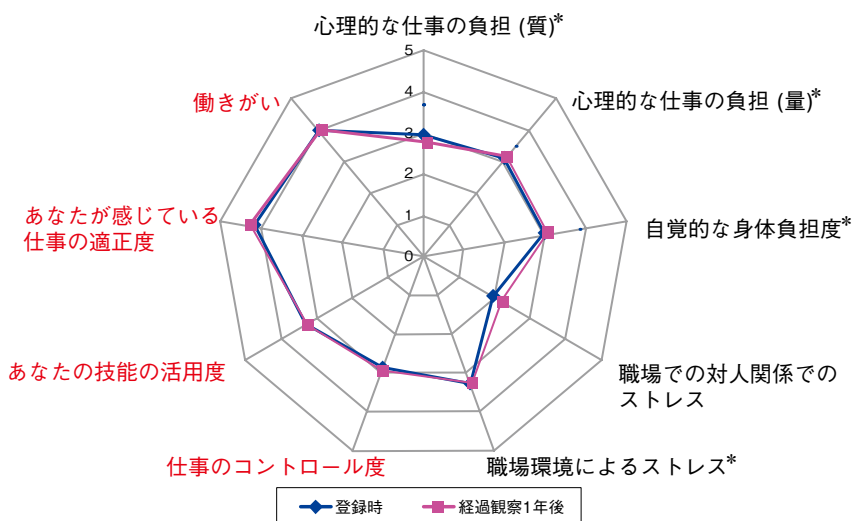


図 6b 職業性ストレスの変化：網膜光凝固群。(Wilcoxon 検定, $P < 0.05$)

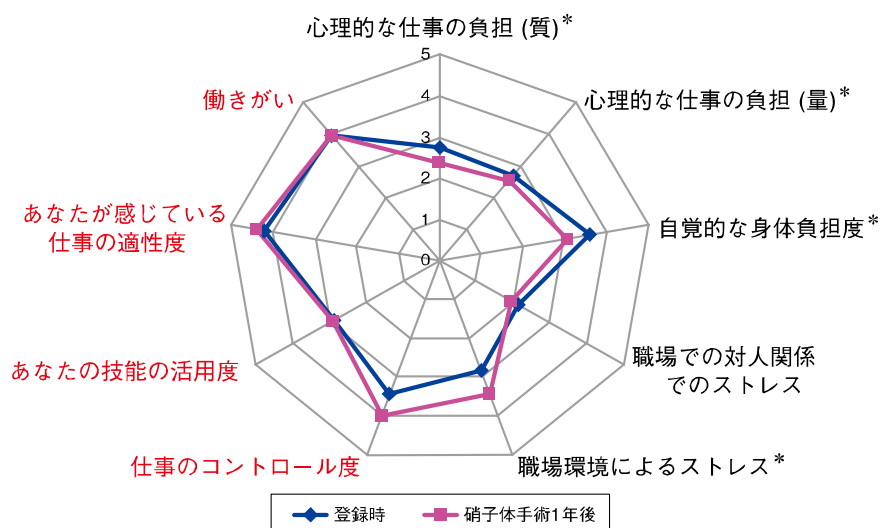


図 6c 職業性ストレスの変化：硝子体手術群。（*；Wilcoxon 検定, P<0.05）
経過観察群と硝子体手術群で 1 年後の職場環境のストレスの増加を認めた。

テーマ 1-3 考察

各群の背景をみると、今回の対象では治療段階が進むにつれて、平均 HbA1c 値の改善が認められた(図 2b)。また、各群別に見ても治療開始時と開始後 1 年の時点では有意に HbA1c 値の改善を認めている。治療を継続できる環境を整えれば、全身状況の改善は達成されることが判明した。これは、糖尿病治療における患者教育の重要性を改めて認識させる結果と思われる。

眼科の通院歴をみると、光凝固群のうち 69% が眼科に定期通院していなかった(図 2a)。網膜光凝固群は軽度視力低下などの自覚症状が出現し始める時期にあたる。このことから自覚症状が現れてはじめて眼科受診している症例が多いことが示唆される。内科通院歴と眼科通院歴の関係をみると、内科は定期通院しているが眼科には定期通院していない症例が各群共に 20~30% 存在した。まず、これらの症例に眼科通院の必要性を理解させ、実際に通院させることが重要と考えられる。中には、内科以外の医師に糖尿病治療を受けている患者もおり、糖尿病患者における眼科定期検査の重要性は内科だけでなく他科医師に対しても広く啓発する必要があると考えられる。

今回の対象の年齢分布は、調査開始時において各群共に 56~65 歳にピークがあり(図 1)、いわゆる就労年齢の後期以降の症例が多かった。そのため、各群共に対象者のうちの就労者は約半数に止まった。各群の背景をみると、今回の対象では治療段階が進むにつれて、平均 HbA1c 値の改善が認められた。逆に腎機能は悪化しており、高血圧を合併する症例も治療段階の進行に伴って増加していた(表 2)。このことは眼症状が悪化した人では全身症状も悪化しており、病期の進行とともに高血圧や腎機能低下の改善が難しいことを示唆している。

眼科領域における健康関連 QOL の指標として今回は NEI VFQ-25 を用いた。NEI VFQ-25 は国際的に広く認められた尺度であり、またその日本語版は計量心理学の手法に則り信頼性と妥当性が確認されたものであり、種々の疾患の患者に対する QOL の評価に用いられてきた実績がある[11, 12]。QOL スコアは経過観察群、網膜光凝固群ではほぼ不変であったが、硝子体手術群での QOL スコアは多くの項目で有意に改善していた。糖尿病網膜症に対する硝子体手術は、視力が改善するだけでなく、健康関連 QOL の改善に繋がっていることが示された(図 4)。また、術前視力が良好な患者ほど視力予後が良いことから、就業維持のためには早期の治療が必要と考えられる。

各群の就業者の割合をみると 1 年間の観察期間中で大きな変化はなかった。調査開始から 1 年以内に退職した症例の退職理由では、眼の病気によると回答した症例が、経過観察群 13%、光凝固群 34%、硝子体手術群 56%となっており、病状が重篤になるに従い増加していた(図 5c)。また、硝子体手術により視力が改善しても、その治療過程を含めた時間的負担から退職を余儀なくされる症例があり、手術による加療が就業の継続に必ずしも繋がらない場合があることがわかった。実際に、硝子体手術目的に入院した時点で即解雇された症例もあり、網膜症患者の就業継続は視機能だけでなく、社会的背景にも左右されることが分かる。また、硝子体手術により視力は改善しているが、1 年後の平均視力は依然として網膜光凝固群に比べ低い(図 3)。このことも就業継続を困難にしている理由かもしれない。

結果にも述べたが今回の対象症例のうち、調査開始から 1 年以内に復職または就職できた症例は皆無であった。経過観察群でも復職または就職できた症例がないということは、糖尿病患者が一旦失職した場合、再度就業するのは非常に困難であることが分かる。このことから、いかに失職しないように加療するかが今後の網膜症治療の重要な課題であると考えられる。

職業性ストレス簡易調査表を使用し、各群の職場環境のストレスの変化を調査したところ、経過観察群と硝子体手術群で、職場環境によるストレスの増加を認めた(図 6)。職業性ストレス簡易調査表は、視覚に関連した職業ストレスを評価する目的で開発されたものではないため断定はできないが、網膜症の治療過程で職場環境によるストレスが増加している可能性が示唆された。一般的に勤労者は、治療に時間を割きにくい環境に置かれており、治療のために通院・入院をすることが心理的負担となっていることが予想される。

テーマ2 抗血管内皮増殖因子抗体などを用いた糖尿病網膜症の新しい治療法

テーマ1でも明らかになったとおり、現在の労働環境では一度休職や退職をしてしまうと再就職をすることは非常に難しい。よって、治療により生じる患者の時間的、身体的負担を軽減することは、一般の患者でも重要であるが、こと勤労者にとっては死活問題ともなりうる。

緒言に記載したとおり、現在最も注目されている治療法の一つに抗VEGF抗体である bevacizumab(Avastin®, Genetech社)を用いたものがある。bevacizumabはVEGFに対するヒト型のモノクローナル抗体である。本製品は大腸癌の治療薬として米国で開発され、眼科領域においても眼内新生血管退縮を目的に、加齢性黄斑変性、増殖性糖尿病網膜症、血管新生緑内障などに使用されている[13, 14]。また、VEGFは強力な炎症性サイトカインとして、血管内皮細胞間のタイトジャンクションの分解を引き起こし、血管透過性を亢進させることが知られている[15, 16]。糖尿病黄斑浮腫に対しても、bevacizumabは血管透過性抑制効果を狙って投与され、その短期・中期的有効性が既に報告されている[17, 18]。本薬剤を用いれば、従来入院手術しか治療法の無かった病態にも外来での処置で対応することができ、患者負担は大きく軽減できる可能性がある。本邦では本薬剤は大腸癌にのみ保険適応があり、眼科疾患については保険適応外であるが、その即効性と簡便性から当院以外でも、臨床試験として導入する施設が増加している。いまだ本薬剤の適切かつ効率的な使用法は確立されておらず、またその効果や副作用をまとめたものも見当たらない。よって、勤労者のための簡便な治療法を模索するべく、本治療法が実際にどれくらい患者の負担軽減に寄与できるか調査したので、これを報告する。

テーマ2-1 対象と方法

黄斑浮腫を合併していた19例22眼に対して、bevacizumab (Avastin®, Genetech社)を硝子体内投与し、その効果についても検討した。対象の内訳は、男性13例、女性6例であり、平均年齢は63.2歳であった。bevacizumab の投与方法であるが、まず4%リドカイン点眼、PA ヨード®点眼消毒、抗生剤点眼を行った。次に bevacizumab 1.0 mg/0.04ml を毛様体扁平部より硝子体腔内へ30ゲージ針を用い注入した。これらの症例における、投与前、投与1週間後および6ヶ月後まで各月の光干渉断層計による網膜厚の計測値と視力についてレトロスペクティブに検討した。視力は the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 視力を用いて解析し、結果は小数視力へ換算し表記した。さらに、投与後の視力と、投与前視力、網膜厚および背景因子(罹病期間、ヘモグロビン A1c;HbA1c、血中尿素窒素;BUN、血清クレアチニン;Cre)との関連についても検討した。

テーマ 2-2 結果

i) 網膜厚

投与前平均網膜厚は $485 \pm 124 \mu\text{m}$ で、投与 1 週後 $355 \pm 138 \mu\text{m}$ 、1 ヶ月後 $367 \pm 156 \mu\text{m}$ 、2 ヶ月後 $386 \pm 171 \mu\text{m}$ 、3 ヶ月後 $366 \pm 171 \mu\text{m}$ 、4 ヶ月後 $366 \pm 191 \mu\text{m}$ 、5 ヶ月後 $380 \pm 182 \mu\text{m}$ 、6 ヶ月後 $371 \pm 160 \mu\text{m}$ であった(図 7a)。

投与前と比較し投与後 3 ヶ月までの全てのポイントにおいて統計学的有意に網膜厚は減少していた(Wilcoxon 検定; $p < 0.05$)。なお、浮腫不変例を中心に初回 bevacizumab 投与後 4 ヶ月から他の治療を併用しており、それらの症例のデータについてはその時点からの平均より除外した。次に投与前の網膜厚から 20%以上の減少、増加のあったものと、その間の不変として分類したものの分布図を示す(図 7b)。

投与 1 週後では約 60%の症例において網膜厚は減少しているが、最終 6 ヶ月後の時点では bevacizumab のみで網膜厚減少を維持し得たものは 26.1%のみで、他の治療を併用したものは 10 眼(53%)となった。

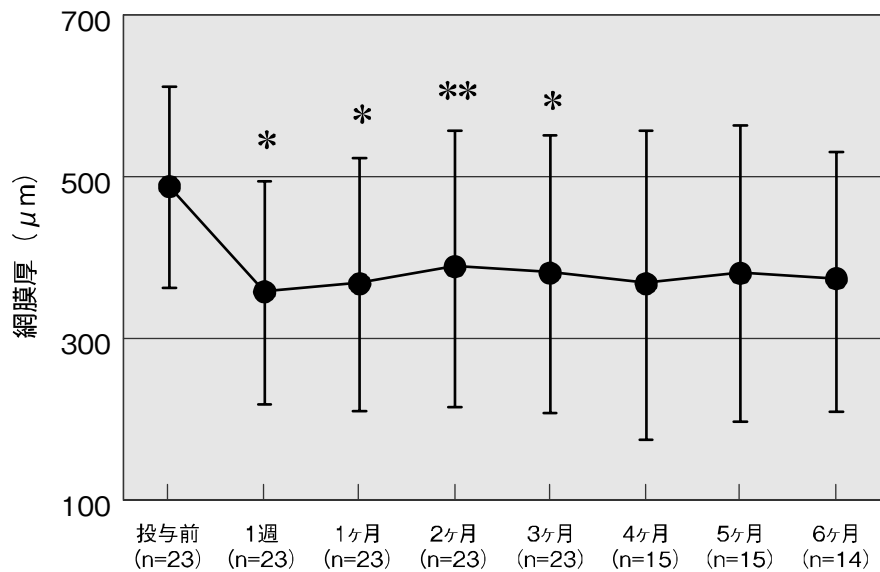


図 7a 網膜厚の推移：平均網膜厚(平均値±標準偏差)。

投与前と比較し有意に減少している。(Wilcoxon 検定、* : $p < 0.01$, ** : $p < 0.05$)

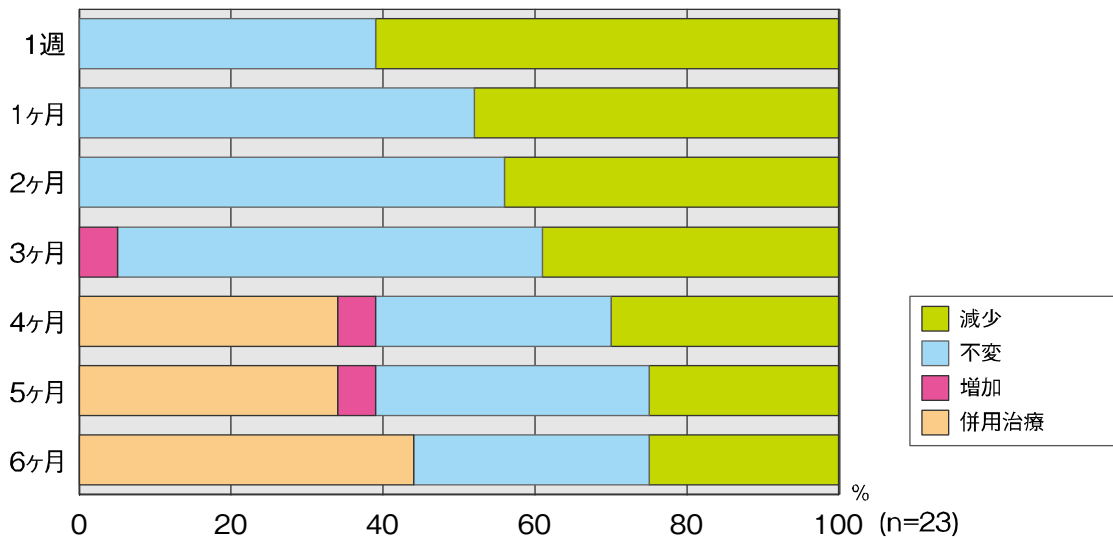


図 7b 網膜厚の推移：網膜厚変化の分布。

投与前網膜厚との20%以上変化したものを増加、減少とし、その間是不変とした。4ヶ月から不変例へ併用治療を選択したものが存在する。

ii) 視力

投与前平均視力は 0.23 ± 0.51 であった。投与後1週は 0.28 ± 0.45 、1ヶ月 0.31 ± 0.41 、2ヶ月 0.30 ± 0.43 、3ヵ月後 0.30 ± 0.43 、4ヵ月 0.37 ± 0.45 、5ヵ月 0.43 ± 0.48 、6ヵ月 0.41 ± 0.43 であった(図 8a)。

投与前視力に比較し、投与後3ヶ月までのそれぞれの時期で統計学的有意に視力は改善していた(*: $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、Wilcoxon 検定)。なお、浮腫不変例を中心に初回 bevacizumab 投与後4ヶ月から他の治療を併用しており、それらの症例のデータについてはその時点からの平均より除外した。

次に、視力変化の分布を示す(図 8b)。投与前と比較し、logMAR 視力で 0.2 以上の改善もしくは悪化したものと、その間である不変のものに分類した。投与後において、1ヵ月後に改善例は 34.5%とピークを示し、投与6ヵ月後の時点で bevacizumab 投与のみで 30.4%の症例で改善が維持していた。

さらに、bevacizumab 投与後に得られる視力に関与する因子についても検討した。まず、投与前と比較し投与後のいずれかの時期に logMAR 換算 0.2 以上改善したものを改善群とし、それ以外を不変群とした。この2群について検討したところ、背景因子の中で改善群では罹病期間がより短いことがわかった(表 3、 $p = 0.03$)。

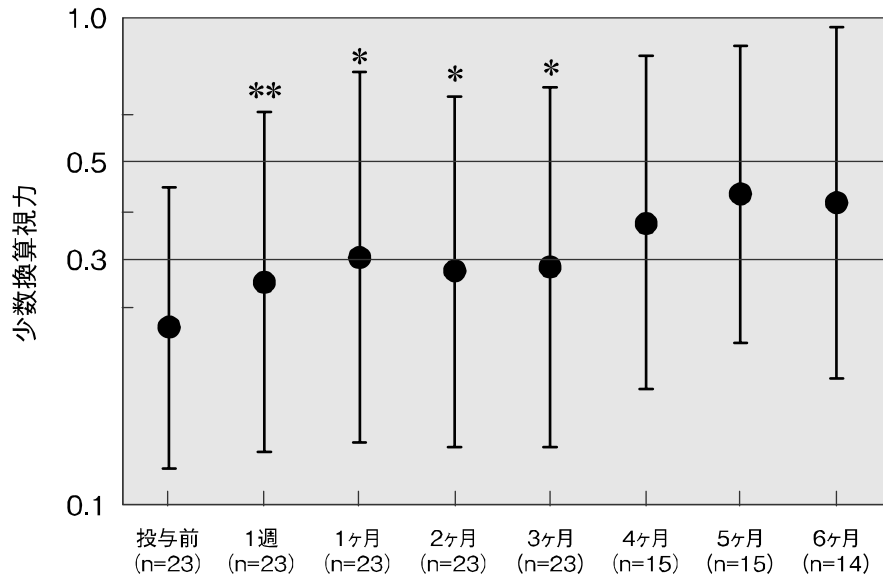


図 8a 視力の推移：平均少数換算視力(平均値±標準偏差)。

投与前と比較し有意に改善している。(Wilcoxon 検定、* :p<0.01, ** :p<0.05)

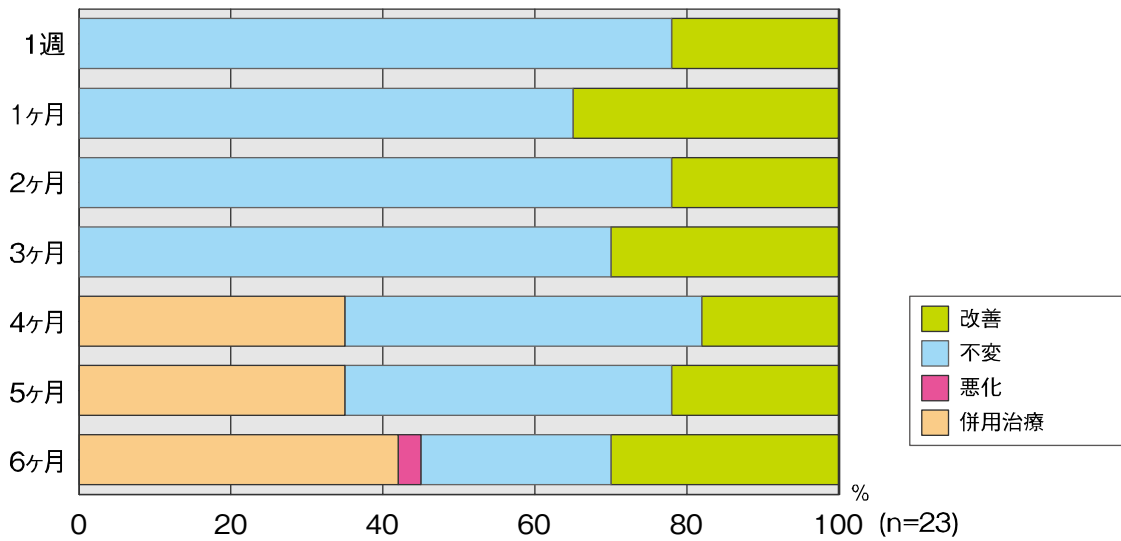


図 8b 視力の推移：視力変化の分布。

投与前視力から logMAR 換算視力 0.2 以上の増加もしくは減少と、その間の不変に分類した。4ヶ月から不変例へ併用治療を選択したものが存在する。

表 3 視力予後に関する因子の検討

	不変群(n=11)	改善群(n=12)	P値
年齢(際)	61.2±8.6	65.1±8.2	0.97
罹病期間(日)	728±656	198±190	0.03*
HbA1c(%)	8.5±1.6	9.2±1.9	0.27
BUN(mg/dl)	20.5±9.9	13.3±10.4	0.26
Cre(mg/dl)	0.93±0.71	0.78±0.12	0.35
投与前網膜厚(μm)	493±127	478±128	0.09
浮腫形態(漿液性剥離/濾胞状)	4/7	6/6	0.35

視力が経過観察中 logMAR 0.2 以上改善したものと、不変だったものに分類し、各因子との関連性について検討。
改善群はより罹病期間が短いという結果となった。

しかし、それ以外の背景因子ならびに黄斑浮腫形態に統計学的有意差は認めなかった。さらに、投与前視力と投与後 3 ヶ月視力を検討したところ、有意な相関が認められた(図 9、 $p<0.01$, $R=0.8426$)。

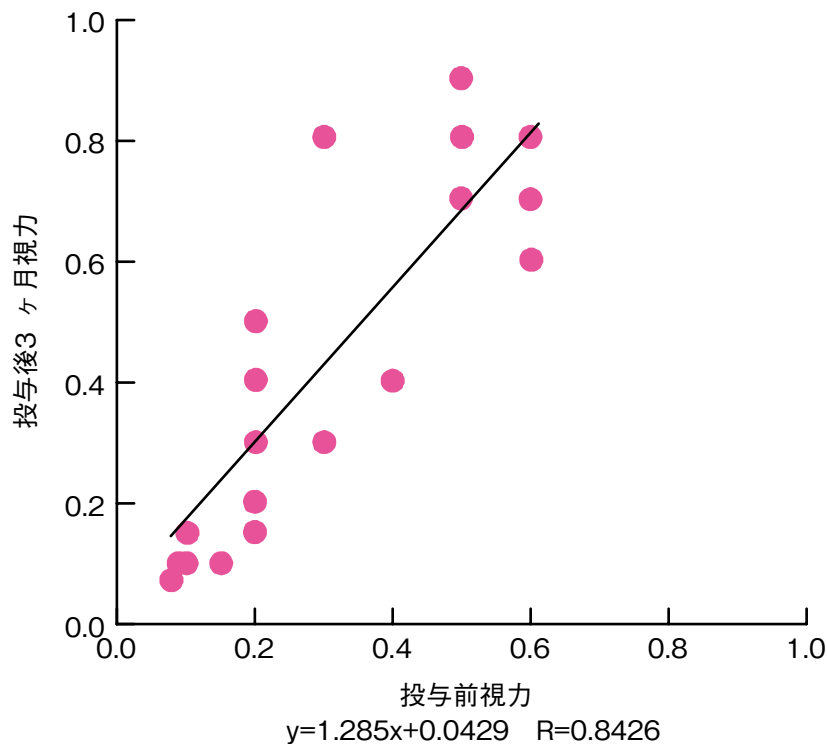


図 9 bevacizumab 投与前-投与後視力の相関

投与前と投与後 3 ヶ月の視力には統計学的相関が認められた(*: $p<0.01$)。

iii) 再燃および投与回数

経過観察中に網膜厚が投与前と比較し 20%以上減少した 16 眼において、6 ヶ月後までに網膜厚にもどりが生じた症例は 14 眼であった。これにより再発率は 87.5%であり、再発までの期間は 12~130 日(平均 56.5±35.5 日)であった(表 4)。投与回数は単回投与が 17 眼であり、それにより 6 ヶ月効果が維持されたものは 2 眼であった。無効例や再燃例については複数回投与を行っており、その中で 6 ヶ月以上 bevacizumab 投与のみで浮腫のコントロールが可能であったものは、2 回投与では 4 眼中 2 眼、3 回投与では 1 眼中 1 眼、4 回投与では 1 眼中 1 眼となった(表 4)。また、投与 4 ヶ月後より他の治療を併用したものは 10 眼あり、その内訳は硝子体手術 5 眼、網膜光凝固追加 4 眼、トリアムシロロンテノン嚢下注射 1 眼であった。

表 4 再発時期と投与回数

$\text{再発率 } 87.5\% = \frac{\text{6 ヶ月までの再発 (14 眼)}}{\text{一時的網膜厚 20\% 減少 (16 眼)}}$				
再発時期 12~130 日 (56.5±35.5 日)				
投与回数；	単回 17 眼	2 回 4 眼	3 回 1 眼	4 回 1 眼
↓	↓	↓	↓	↓
6 ヶ月維持；	2 眼	2 眼	1 眼	1 眼

観察期間 6 カ月中の再発率は 87.5%であり、再発までの期間は 12~130 日(平均 56.5±35.5 日)であった。

テーマ 2-3 考察

まず効果に関してであるが、静注用である bevacizumab (分子量 149 kDa)は、硝子体注射用に開発された別の抗 VEGF 薬である ranibizumab (分子量 50 kDa)と比較し 3 倍の分子量を持つため、眼内投与の際には網膜内移行性が悪いと考えられていたが、投与 1 日~1 週間で光干渉断層計にて網膜厚は著明な改善を認めた。短期的には約 60%以上の症例で網膜厚は速やかに減少した。視力に関しては若干時間差をおいて効果が現れ、1 ヶ月後で約 30%の症例で改善する。投与後の視力に影響する因子を検討したところ、罹病期間が短く、投与前視力が良好である新鮮例に対しては、より効果が得られやすいという統計学的結果が得られた。

また、初回投与で無効であった症例へ、2 回目投与を施行したものが 2 眼あったが、結局無反応であった。どちらも浮腫発生から 1 年半以上たっている症例であった。この結果により、外網膜血管柵が破綻し、

網膜色素上皮細胞のポンプ機能が不全となっているような陳旧例に反応しにくいということが示唆された。

全症例の投与後の経過としては、単回投与で6ヶ月間効果を維持し得た2症例を除き、ほとんどの症例においては2～3ヶ月で再燃を繰り返す傾向にあった。本製剤が抗体であるという特性と、徐放効果もないことから単回投与では限界があるのかもしれない。再度投与しても再発を繰り返すものが多いことから、本治療が糖尿病黄斑浮腫における対症療法であることも否めないが、bevacizumabは黄斑の形態学的異常をすみやかに改善し、一時的にでも機能回復を図ることが可能であり、次の治療へ繋げるための有用な補助ツールの1つになるのではないかと、我々は考えている。さらに、他の疾患に併発した黄斑浮腫に対する計画的複数回投与の良好な治療成績が報告されてきている点を踏まえると[19, 20]、今後は糖尿病黄斑浮腫に対しても例えば再燃の有無に関係なく定期的に投与するというような方法も検討していく必要がある。今回の我々の調査においては、視力不変であった16眼のうち10眼に対し、初回投与後4ヶ月目以降に硝子体手術などの他の治療を追加施行しており、これらの結果を含めさらに長期的な観察が必要となる。

なお、Pan-American Collaborative Retina Study Groupによって合併症についての詳細な集計報告があるが[14]、当科では現在までに重篤な局所および全身合併症は経験していない。しかし、今後症例数も増えるとともに、何らかの合併症に遭遇することもあり得るので、この点についても検討していく必要がある[21]。

テーマ3 小切開硝子体手術の可能性

前項では、手術治療をいかに回避し、外来にて対応するかということを検討したが、本項では手術治療を回避できなくなった症例の治療に対する負担をいかに軽減できるかを考えていく。

最近の手術治療の進歩の一つとして、小切開硝子体手術の登場があげられる。従来の20ゲージ(以下20Gとする)機器を用い結膜切開を行っていた硝子体手術は、侵襲が比較的大きく、患者の視機能回復までに時間を要し、また入院期間も長かった。最近登場した小切開硝子体手術は、25ゲージ(以下25Gとする)や23ゲージの機器を用いた手術で、今までより切開創の小さい(20Gの2/3～1/2の切開創)システムであり、結膜を温存できる方法である。

今回は、この小切開硝子体手術が実際に患者負担を軽減できているかどうかについて、入院期間と視機能の観点から検討することとした。

テーマ3-1 対象と方法

まず、当科における糖尿病網膜症に対する硝子体手術の手術時間と在院日数について検討した。対象は1998年の1年間に(10年前)に20G手術を施行した182眼、2007年(現在)に当科で25G手術を施行した302眼である。

また、今回は術後視機能の回復の目安として術後の乱視変化について検討した。乱視の変化には従来から白内障手術における切開法の影響が強いことが知られているため[22]、白内障単独手術における強角膜切開白内障手術症例32眼、角膜切開白内障手術症例26眼をコントロールとした。20G硝子体手術は全例強角膜切開白内障手術を併用しており、対象は20眼となった。一方、25G硝子体手術では角膜切開白内障手術を併用した36眼を対象とし、乱視変化量を検討した。なお、今回は術後乱視度数から術前乱視度数を減じたものを手術による乱視変化と定義した。

テーマ3-2 結果

まず、手術時間であるが、98年での20G手術では92.5分であったが、07年25G手術においては40.3分と半減している。在院日数は糖尿病網膜症では98年での20G手術では17.4日であったのに対して、07年現在の25G手術では9.8日と大幅に短縮している(図10)

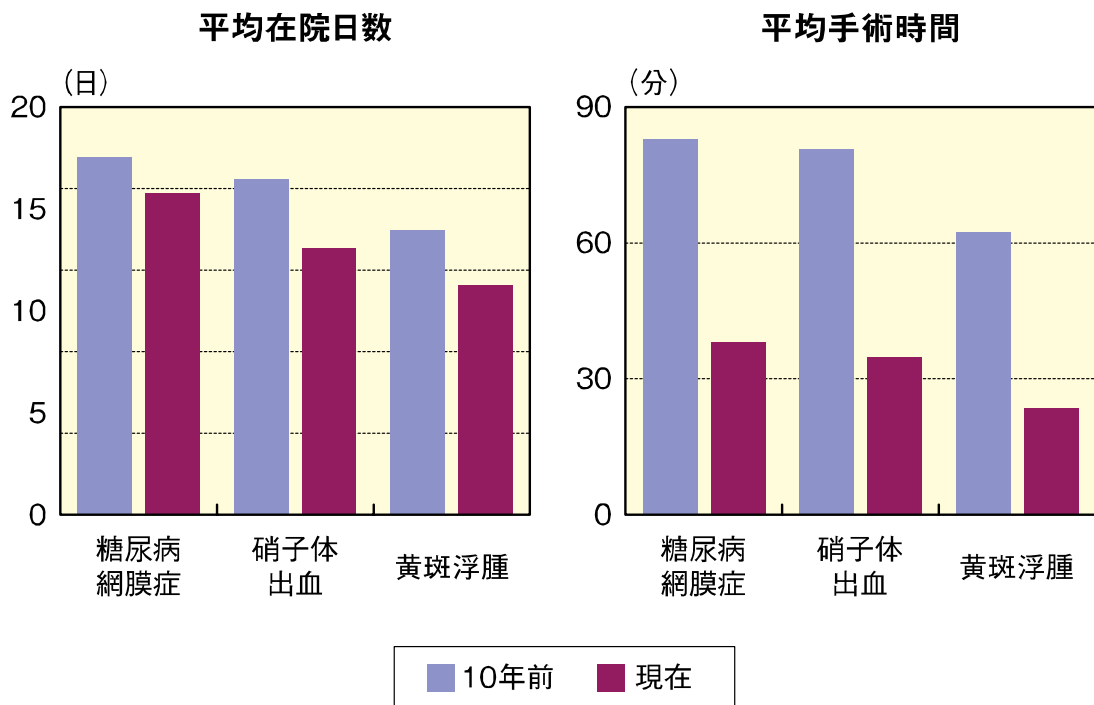


図10a

図10b

図10 10年前と現在の手術比較

a)10年前と現在の在院日数を比較した。

b)手術時間の変化を示した。在院日数・手術時間ともに短縮傾向にある。

強角膜切開白内障手術症例の術後1週間の乱視は平均-0.66D、術後3カ月では-0.58Dであった。角膜切開白内障手術1週間後の乱視平均は-0.49D、手術3ヶ月後の平均は-0.48Dであり、乱視変化も少なく安定していた。一方、20G硝子体手術と強角膜切開白内障手術を併用したものは術1週間後-2.35D、3ヶ月後に-1.13D、術半年後に-0.79Dであり、大きく変化していた。従来の手術では術1週間後の乱視変化は大きく視機能回復を障害しており、術3ヶ月後でも術前と比べて有意に乱視度数の増加を認め経時的にも変動が大きく不安定といえる。一方、25G硝子体手術と角膜切開白内障手術を併用したものは術1週間後-0.53D、術3ヶ月後-0.49D、術半年後-0.45Dであり乱視変化も少なく、経時的に安定していた(図11)

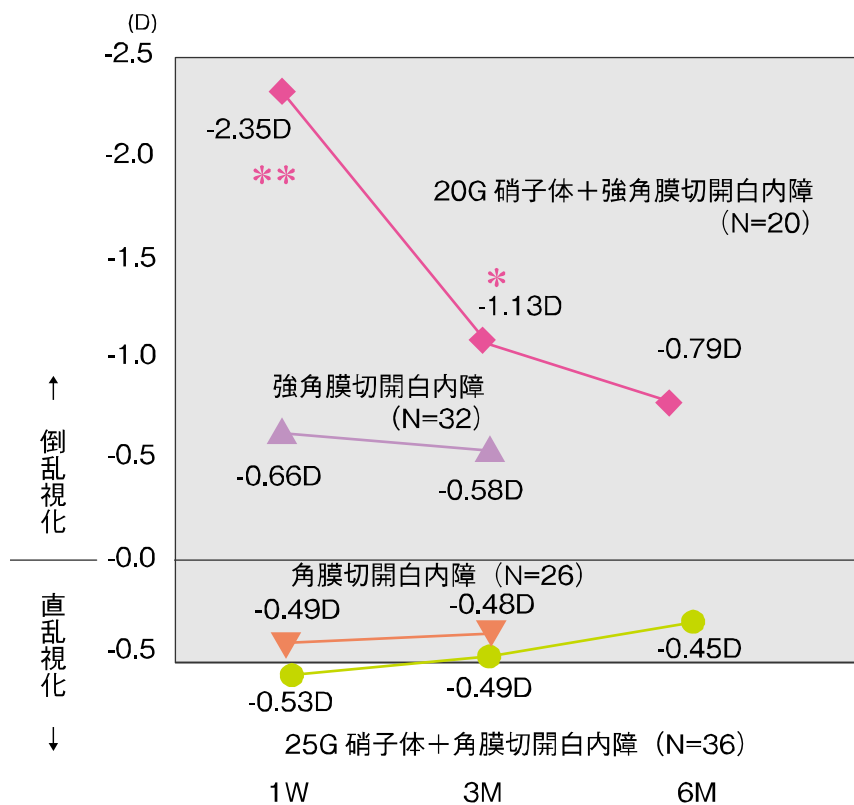


図11 術前後の角膜乱視の変化

青が強膜切開白内障手術、橙が角膜切開白内障手術、緑が20G硝子体手術と強角膜切開白内障手術の併用、黄が25G硝子体手術と角膜切開白内障手術を併用したものを示す。強角膜白内障手術のみの症例では術後0.66Dの惹起乱視であったが、20G硝子体手術を併用したものは2.35Dの乱視が惹起された。角膜切開白内障は0.49Dの惹起乱視であったが、25G手術を併用したものは0.53Dであった。20Gと25G手術の比較においても25Gの方が惹起乱視が少なかった。

テーマ3-3 考察

現在 25G 硝子体手術を施行することで、視機能の回復が早く手術時間は大幅に短縮しており、在院日数についても減少傾向である。従って 25G 硝子体手術は、患者の勤労に対する負担軽減に寄与する手術になっていくことが想像できる。糖尿病網膜症は視力に影響する因子が多彩であるため手術システムの違いのみで術後視力を評価することは困難であるが、術後の乱視という単純なファクターをとってみても術後の視力の早期改善に貢献していることが示唆された。

いずれにしても、小切開硝子体手術は視力の早期回復と負担軽減による早期職場復帰に有用な方法であると考えられる。

総括

今回の調査では、一度退職したのちの復職は容易ではないことが明らかとなった。現状では、重篤な病状に至る可能性があるとしても治療に専念することは難しく、就労と治療の両立はますます困難となる。こうした状況では病気を抱えて退職せざるを得ない結果となり、社会生活からの離脱という最悪の結果を招く結果となっている。また、病期の進行した症例ほど頻回に通院を必要とすることで職場ストレスを大きく受けているということが明らかとなってきたが、これは職場を休んで治療をすることに大きな抵抗がある現状を反映していると考えられる。このような環境下では、就業と治療を続けながら病気の重症化を防ぐことは困難である。勤労者の治療の機会が奪われ、いざ治療が不可欠な状況となると社会から切り離されるという状況は早急に改善すべきである。

このためには、患者や会社さらには広く社会に対して、糖尿病やその合併症予防のための啓発活動を行うことがまず不可欠である。今回の対象症例でも、調査開始時より終了時の方が HbA1c 値など糖尿病の治療状況を表す数値に改善を認めている。また、手術群の患者の方が経過観察群よりも HbA1c 値は低く、病気に対する理解の向上が治療に対する意欲につながることを示されている。また、職場管理者に対しても、糖尿病をもつ就労者の治療の重要性を啓発し教育していく必要があると考えられる。定期的な検診や継続的な治療を受けさせることで病態の重症化を防ぐことが、貴重な人材資源を長期かつ有効に生かす方法であることを再認識して頂く必要がある。日本の労働人口は減少しつつあり、有用な人材を確保していく上で、職場での定期的な受診を義務付ける必要があると考えられる。

しかし、病状が進行した際には、いかに休職期間を少なく、できるだけ外来通院にて治療するなど患者の負担を軽減することが重要である。今回検討した抗 VEGF 抗体である bevacizumab を用いた治療法と、小切開硝子体手術は、最新の治療法として患者側にとっても雇用者側にとっても啓発すべき有用な方法であると考えられる。

実際、bevacizumab を用いた通院での治療は非常に簡便であり、投与翌日には通常と同じ勤務をするこ

とができる。また速やかな視力回復と網膜厚の改善が得られることから、この処置は非常に有用であると考えられる。しかし、その効果は一過性かつ緊急避難的なものであり、今後投与回数や投与方法などの改善が必要と考えられる。投与方法では、既に他薬剤で試行されているように徐放剤形態にして眼内に留置する[23]ことなどで効果発現期間を延長できるのではないかと考えている。また、テーマ3で検討した小切開硝子体手術は、入院期間や術後の視機能改善までの期間が以前行われていた20G手術に勝っており、これにより勤労者の早期職場復帰を促すことができる。しかし、機材や技術の面で従来の手術に頼らざるを得ない部分もあり、未だにこの手法で全ての重症症例の手術ができるわけではない。従って、小切開手術の機材や技術の開発と普及は今後の重要な課題となる。いずれにしても、これらの新しい治療法の開発により、患者負担を軽減することは可能であり、その普及が今後就労続行のための福音となることが期待される。

今回の研究では、患者の治療環境と治療の現実、その改善すべき課題、可能性につき調査した。調査の過程で多くの新しい知見と課題が見つかったが、特に労働環境に関しては医療者のみでは解決できない問題も多く含まれており、これらを改善することで「治療できずに退職」という悪の連鎖を、「治療しながら就業継続」という本来のあるべき姿に早急に変換していくべきではないかと考えられた。

引用文献

1. 厚生労働省健康局, 平成14年度糖尿病実態調査報告. 2004.
2. 厚生省保健医療局生活習慣病対策室, 平成9年度糖尿病実態調査. 1998.3.
3. 樋田哲夫, 田野保雄, 根木昭, 糖尿病眼合併症の診療指針. 眼科プラクティス7, 2006.
4. Raber, W. Rafflesberg W., et al., Exercise induces excessive normetanephrine responses in hypertensive diabetic patients. Eur J Clin Invest, 2003. **33**(6): 480-487.
5. 労働省「作業関連疾患の予防に関する研究班」-ストレス測定研究グループ, 職場環境等の改善等によるメンタルヘルス対策に関する研究. 2002-2004.
6. 下光輝一, 職業性ストレス簡易調査票を用いた ストレスの現状把握のためのマニュアル —より効果的な職場環境等の改善対策のために—. 厚生労働科学研究費補助金労働安全衛生総合研究, 2005.6.
7. 健康医療評価研究機構, NEI VFQ-25 日本語版. http://www.i-hope.jp/samplefile/neivfq25_j_ver1.4_s01.pdf.pdf.
8. 大八木智仁, 上野千佳子, 豊田恵理子ら, 糖尿病網膜症の片眼硝子体手術例における健康関連QOLへの僚眼視力の影響. 臨床眼科, 2008. **62**(3).
9. 恵美和幸, 大八木智仁, 池田俊英, 糖尿病網膜症の硝子体手術前後におけるquality of life の変化. 日眼会誌, 2008. **112**: 141-147.
10. Suzukamo Y., Yuzawa M, Tokuda Y et al., Psychometric Properties of the 25-items National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese Version. Health and Quality of Life Outcomes, 2005.
11. 大鹿哲郎, 杉田元太郎, 林研, 白内障手術による健康関連quality of life の変化. 日眼会誌, 2005. **109**: 753-760.
12. 鈴嶋よしみ, QOLの評価と測定. 日本の眼科, 2005. **76**: 1393-1398.
13. Costa, R.A., et al., Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(10): 4569-4577
14. Wu, L., Martinez-Castellanos et al., Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. **246**(1): 81-87

15. Funatsu, H., H. Yamashita et al., Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2002. **133**(1): 70-77.
16. Qaum, T., Q. Xu et al., VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001. **42**(10): 2408-2413.
17. Haritoglou, C., D. Kook et al., Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2006. **26**(9): 999-1005.
18. Arevalo, J.F., R. A. Garcia-Amaris et al., Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*, 2007. **114**(4): 743-750.
19. Costa, R.A., R. Jorge et al., Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina*, 2007. **27**(2): 141-149.
20. Chen, C.Y., T.Y. Wong et al., Heriot, Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol*, 2007. **143**(3): 510-512.
21. 坂東肇 恵美和幸, 抗VEGF抗体-糖尿病黄斑浮腫に対するBevacizumab硝子体内投与の効果. *あたらしい眼科*, 2007. **24**(臨時増刊): 156-160.
22. 上田エリヤ, 笹本洋一, 小切開白内障手術における術後乱視の検討. *あたらしい眼科*, 1999. **16**巻(1): 121-123.
23. 後藤浩, 副腎皮質ステロイド薬. *眼薬理*, 2004. **18**(1): 39-43.

本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構 労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業によりなされた。

※ 「騒音、電磁波等による感覚器障害」分野

テーマ：職場のストレスによる網膜症に対する急性視力障害の予防・治療法の研究・開発、普及