

糖尿病網膜症判定基準による網膜症評価 —蛍光眼底所見および 3 年間経過予後との関連性—

北野 滋彦

東京女子医科大学糖尿病センター眼科

要 約

目的：薬物治験などに関する糖尿病網膜症判定基準を用いて糖尿病網膜症の評価を行い、眼科的診療に対する有用性につき検討した。

対象と方法：光凝固未施行の重症単純網膜症から軽症増殖網膜症で、蛍光眼底検査を施行した糖尿病患者 50 例 70 眼を対象とし、判定基準に準じて画角 50 度 4 方向平面写真を撮影し、11 項目の眼底所見を基準写真と比較して半定量的にグレードを定め、蛍光眼底所見との相関を検討した。対象 70 眼のうち、3 年間経過観察し得た 51 眼は、糖尿病網膜症の進展と眼科的治療の介入について検討した。

結果：蛍光眼底所見の血管閉塞と、毛細血管瘤・出

血 ($p < 0.001$)、軟性白斑 ($p = 0.01$)、網膜内細小血管異常 ($p < 0.001$)、動脈白線化 ($p = 0.003$)、静脈ループ形成 ($p = 0.01$)、新生血管 ($p < 0.001$) に関連がみられ、3 年間経過予後との間に相関が認められた。

結論：糖尿病網膜症に対する眼科的治療の実施時期を検討するうえで、判定基準による糖尿病網膜症の評価が有用であることが示唆された。(日眼会誌 109 : 563—572, 2005)

キーワード：糖尿病網膜症, 病期分類, 眼底写真, 蛍光眼底検査, 予後

Grading of Diabetic Retinopathy from Non-stereoscopic Color Fundus Photographs

—Relationship to Fluorescein Angiography Findings and Three-year Prognosis—

Shigehiko Kitano

Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University

Abstract

Purpose : To evaluate the grading of diabetic retinopathy from non-stereoscopic color fundus photographs, we examined the relation of the photos to fluorescein angiography findings and to the three-year prognosis.

Methods : Fifty diabetic patients (70 eyes) who had severe non-proliferative diabetic retinopathy or early proliferative retinopathy without photocoagulation treatment were graded regarding 11 items of four-field fundus photographs using a 50-degree mydriatic camera. Fluorescein angiography was performed and the relation of the images to the grades of diabetic retinopathy were analyzed. In 51 eyes, the relation between the grading and the progression and treatment of diabetic retinopathy were evaluated.

Results : The grading of microaneurysms and retinal hemorrhages ($p < 0.001$), soft exudates ($p =$

0.01), intraretinal microvascular abnormalities ($p < 0.001$), arteriolar white threads ($p = 0.003$), venous loops ($p = 0.01$), and new vessels ($p < 0.001$) was significantly related to the nonperfused areas on fluorescein angiograms. The grading of diabetic retinopathy was also significantly related to the three-year prognosis.

Conclusion : These results indicated that the grading of diabetic retinopathy from fundus photographs may have a potential advantage over conventional classifications of diabetic retinopathy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 563—572, 2005)

Key words : Diabetic retinopathy, Classification, Fundus photography, Fluorescein angiography, Prognosis

別刷請求先：162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター眼科 北野 滋彦
(平成 16 年 10 月 1 日受付, 平成 17 年 1 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to : Shigehiko Kitano, M. D. Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

(Received October 1, 2004 and accepted in revised form January 7, 2005)

I 緒 言

糖尿病網膜症(以下、網膜症)の病期分類を定めることは、網膜症の病態解明や、蛍光眼底検査の実施時期の決定、光凝固療法の適応など、網膜症の治療方針を決めるうえで重要である。日本では網膜症の病期分類として、古くは Scott 分類が用いられており、現在では Davis 分類や福田分類が広く用いられている。これらの分類は、簡潔かつ明瞭で、有用な分類であると思われるが、Davis 分類や福田分類は単純および増殖前期の幅が広く、薬物などの臨床治験において網膜症の進展を評価しにくいという指摘がある。また、出血や白斑などの眼底所見の有無を基準とした定性分類であり、病変の部位や程度には関与していないことが網膜症の評価において問題となっている。欧米で多用されている Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(以下、ETDRS)の分類¹⁾²⁾は、Diabetes Control and Complications Trial Research(DCCT)³⁾をはじめとして、多くの臨床研究で採用されている。ETDRS 分類は、基準写真を用いた半定量的分類で、画角 30 度 7 方向の領域ごとにグレードを判定する方法がとられている。しかし、日本では馴染みの少ないステレオ眼底写真が用いられていて、レベルの判定がやや煩雑で日常診療に適さないことが指摘されている。

日本糖尿病眼学会は、薬物治験などの使用を目的に、軽症の網膜症を対象とし、カラー眼底写真を用い、客観的で統一性のある簡素な判定基準の作成をするため、小委員会を設けた。2000 年 2 月に、小委員会から薬物治験などに関する糖尿病網膜症判定基準(以下、網膜症判定基準)が報告⁴⁾された。この網膜症判定基準は、ETDRS 分類とは異なり、画角 50 度 4 方向平面写真を用い

ている。表 1 にあげた 11 項目の眼底所見に対して、1~3 枚の基準写真を設定し、基準写真と比較して、それ以下か、同等かそれ以上かを判定して、ETDRS 分類と同様に半定量的にグレードを決めている。

本研究では、網膜症判定基準の有用性を検討するため、網膜症判定基準に準じて 11 項目の眼底所見を基準写真と比較して半定量的にグレードを定め、同時期に施行した蛍光眼底検査所見との相関を検討した。さらに、3 年間経過観察し得た症例について、網膜症の進展および眼科的治療の介入を 3 年間経過予後として調査し、網膜症判定基準の評価との相関について検討した。

II 対象と方法

1. 対 象

対象は、1999 年 4 月から 2000 年 3 月までに東京女子医科大学糖尿病センター眼科において、眼底写真撮影および蛍光眼底検査を施行した 1,031 例のうち、光凝固未施行で検眼鏡検査において、福田分類 A 2, B 1, B 2, B 3 に相当する網膜症を認める糖尿病患者 50 例 70 眼とし、retrospective に検討した。なお、患者には研究の主旨を説明し同意を得ている。

2. 眼 底 所 見

網膜症判定基準に準じ、画角 50 度 4 方向平面写真を眼底カメラ Kowa PRO III で撮影した。35 mm カラー 슬라이ドから 3 名の判定者によって、表 1 にあげた 11 項目の眼底所見に対して、基準写真と比較して、それ以下か、同等かそれ以上かを判定して、半定量的にグレードを定めた。判定者が異なるグレードを判定した場合は、判定者の 1 人が 3 人の中間に当たるグレードを採用するようにした。1 眼につき 4 方向の眼底写真ごとに 11 項目の眼底所見のグレードを判定し、4 方向のグレードの

表 1 薬物治験などに関する糖尿病網膜症判定基準(網膜症判定基準)において判定される 11 項目の眼底所見(括弧内は基準写真の枚数)と、対象 70 眼の 4 方向の眼底写真(280 枚)におけるグレードの分布

眼底所見	グレード				
	0	2	3	4	5
1. 毛細血管瘤・出血(3)	2	44	152	63	19
2. 線状出血(2)	211	60	9	0	
3. 硬性白斑(3)	85	113	61	21	0
4. 輪状白斑(2)	263	6	11	0	
5. 軟性白斑(2)	103	120	50	1	
6. 網膜内細小血管異常(IRMA)(1)	240	15	25		
7. 動脈白線化(1)	250	7	3		
8. 数珠状静脈拡張(1)	253	6	1		
9. 静脈ループ形成(1)	253	7	0		
10. 静脈白鞘化(1)	258	2	0		
11. 新生血管(1)	252	4	11		

グレード 0: 所見なし。グレード 2: 基準写真 A より少ない。グレード 3: 基準写真 A と同等か多く、基準写真 B より少ない。グレード 4: 基準写真 B と同等か多く、基準写真 C より少ない。グレード 5: 基準写真 C と同等か多い。基準写真 A, B, C は文献 4) を参照。

表 2 網膜症判定基準における眼底所見のグレードによる重症度分類

	毛細血管瘤・出血	軟性白斑	IRMA	静脈異常	新生血管	眼数
I	～8	～4	0	0	0	3
II	9～12	5～9	～2	0	0	23
III	13～16	10～	3	0	0	24
IV	17～	*	4～	2～	0	13
V	*	*	*	*	2～	7

IRMA：網膜内細小血管異常。静脈異常：数珠状静脈拡張と静脈ループ形成のいずれか。各所見のうち、重症度に該当するグレードが一つでも認められればよしとする。
*は、該当する所見のグレードに関係せずに分類する。対象 70 眼の I～V 各群の分布を眼数で示す。

合計をもって対象眼における 11 項目の眼底所見のグレードとした。

3. 蛍光眼底所見

蛍光眼底検査は、眼底カメラ Kowa PRO III で撮影し、蛍光眼底所見として、血管閉塞の領域と血管透過性亢進の程度、および新生血管の有無について検討した。血管閉塞は、基本的には、1 乳頭径以上の血管閉塞を同定し、分布する象限によって分類した。すなわち、①血管閉塞の認められないもの、②軟性白斑に一致する充盈欠損のみを認めるもの、③1 乳頭径以下の血管閉塞を認めるもの、④1 乳頭径以上の血管閉塞を認めるが 1 象限以内に留まるもの、⑤1 乳頭径以上の血管閉塞が 2 象限以上に及ぶが 3 象限未満のもの、⑥1 乳頭径以上の血管閉塞が 3 象限以上に及ぶが全周未満のもの、⑦1 乳頭径以上の血管閉塞が全周に及ぶものの 7 群とした。血管透過性亢進は、蛍光色素静注後 300 秒以上の時点で、①蛍光漏出の認めないもの、②毛細血管レベルの血管に蛍光漏出を認めるもの、③細動静脈レベルの血管に蛍光漏出を認めるものの 3 群に分類した。新生血管は、乳頭上新生血管または網膜上新生血管のいずれかを認めた場合を新生血管ありとし、新生血管の有無の 2 群に分けた。

4. 重症度分類の設定

網膜症判定基準による 11 項目の眼底所見(以下、11 項目の眼底所見)のグレードの分布を基に、毛細血管瘤・出血、軟性白斑、網膜内細小血管異常(以下、IRMA)、数珠状静脈拡張または静脈ループ形成、新生血管のグレードにより、表 2 に示す I～V の 5 段階の重症度分類を試験的に作成した。作成に当たり、ETDRS 分類に可能な限り、類似性をもたせるように配慮した。

5. 3 年間経過予後

対象 70 眼のうち、3 年間経過観察し得た 51 眼について、糖尿病網膜症の進展と眼科的治療の介入につき検討した。すなわち、観察開始時の 11 項目の眼底所見のグレード、蛍光眼底所見および重症度分類と、3 年間の経過における汎網膜光凝固施行の有無、検眼鏡的な観察において黄斑浮腫の出現または増悪(以下、黄斑浮腫の出現)の有無、網膜新生血管または乳頭上新生血管の発生

(以下、新生血管の発生)の有無、網膜前出血または硝子体出血の出現(以下、硝子体出血の出現)の有無、経過中の硝子体手術施行の有無につき比較検討した。

6. 統計解析

1) 評価尺度と蛍光眼底所見の関連性について

対象となった 50 例 70 眼の 11 項目の眼底所見、蛍光眼底所見の 3 項目、ならびに今回試験的に作成した重症度分類の間で Spearman 順位相関係数を算出した。

Spearman 順位相関係数は、2 つのデータの間の相関の強さを調べる数値で、 $-1 \sim 1$ の値をとる。一方の値が大きくなるともう一方の値も大きくなる場合、正の値をとり、一方の値が大きくなるともう一方の値が小さくなる場合、負の値をとる。相関が全くないときは、0 をとる。正の相関係数 0.3 以上で、弱いながら有意な相関がみられるとされる。

2) 11 項目の眼底所見と蛍光眼底所見との関連性について

蛍光眼底所見の各項目に対して、11 項目の眼底所見の情報かどの程度含まれるかを確認するため、11 項目の眼底所見によるロジスティック回帰分析での予測値と実際の蛍光眼底所見との Spearman 順位相関係数を算出した。蛍光眼底所見における血管閉塞に対しては、累積ロジスティック回帰分析を行い、蛍光眼底所見における血管透過性および新生血管に対しては、有無の 2 値データに対してロジスティック回帰分析を行った。

ロジスティック回帰解析は、2 値データに対して回帰分析を行う手法の一つで、本研究ではある 2 値化した蛍光眼底所見もしくは予後に対して、網膜症判定基準による 11 項目の眼底所見かどの程度関連しているか検討するために用いた。ただし、蛍光眼底所見の血管閉塞については 2 値データ化せず、応用的な手法により順序データのままで解析を行った(累積ロジットモデル)。分析結果として得られる回帰式に 11 項目の眼底所見の値を代入して得られる予測値と、解析したデータについて Spearman の順位相関係数を算出した。この値が大きければ関連が強いといえる。なお、変数が多すぎることから分析が不可能となる場合があることから、有意水準 20% で変数増減法による変数選択を行った。

表 3 対象 50 症例の背景因子

性別(男/女)	36/14
年齢(歳)	56.5±11.8
罹病期間(年)	11.2±6.8
HbA _{1c} 開始時	7.49±1.16
3年間(%)	7.58±1.20
収縮期血圧(mmHg)	140.1±17.7
拡張期血圧(mmHg)	75.4±11.9
血中尿素窒素(mg/dl)	21.5±11.6
血清クレアチニン(mg/dl)	1.45±1.35
血清総コレステロール(mg/dl)	209.9±50.8

平均値±標準偏差

3) 評価尺度と3年間経過予後の関連性について

11項目の眼底所見, 蛍光眼底所見および重症度分類について, 3年間経過予後との Spearman 順位相関係数を算出した。

4) 3年間経過予後との関連の強い項目の抽出, 関連の大きさの確認

3年間経過予後(汎網膜光凝固施行, 黄斑浮腫の出現, 新生血管の発生, 硝子体出血の出現の有無)に対して, 関連の強い項目を抽出するために, 有意水準20%の変数増減法での変数選択を実施するロジスティック回帰分析を行った。11項目の眼底所見, 蛍光眼底検査または重症度分類を説明変数として解析を行った。また, 関連の大きさを確認するために, 3年間経過予後とロジスティック回帰分析での予測値と Spearman 順位相関係数を示した。

5) 判別分析

前述の解析で, 3年間経過予後と, 関連の大きいことが確認された所見に対して, 3年間経過予後を予測する解析を行った。

なお, 解析に当たり性別は男性を1, 女性を2とし, 分類データの有無はありを1, なしを0のように数量化した。

III 結 果

1. 対象の背景因子

対象となった50例の経過観察時における背景因子を表3に示す。また, 3年間経過観察し得た37例については, 3年間の HbA_{1c}の平均値を算出した。背景因子に, 各所見における相違は認められなかった。

2. 眼底所見

対象70眼の4方向の眼底写真に対して, 基準写真と比較して半定量的に定めた11項目の眼底所見のグレード別の総数を表1に示す。線状出血, 輪状白斑および IRMA は低いグレードで分布し, 動脈白線化, 数珠状静脈拡張, 静脈ループ形成, 静脈白鞘化および新生血管はいずれも頻度が少なかった。

3. 蛍光眼底所見

血管閉塞は, ①血管閉塞の認められないもの16眼, ②軟性白斑に一致する充盈欠損のみを認めるもの25眼, ③1乳頭径以下の血管閉塞を認めるもの6眼, ④1乳頭径以上の血管閉塞を認めるが1象限以内に留まるものの13眼, ⑤1乳頭径以上の血管閉塞が2象限以上に及ぶが3象限未満のもの4眼, ⑥1乳頭径以上の血管閉塞が3象限以上に及ぶが全周未満のもの3眼, ⑦1乳頭径以上の血管閉塞が全周に及ぶもの3眼であった。血管透過性亢進は, ①蛍光漏出の認めないもの34眼, ②毛細血管レベルの血管に蛍光漏出を認めるもの30眼, ③細動静脈レベルの血管に蛍光漏出を認めるもの6眼であった。蛍光眼底検査において, 乳頭上新生血管または網膜上新生血管のいずれかを認めたのは14眼であった。

4. 重症度分類

対象70眼の重症度分類における分布は, I期3眼, II期23眼, III期24眼, IV期13眼, V期7眼であった(表2)。

5. 3年経過予後

3年間経過観察し得た51眼のうち, 汎網膜光凝固施行は19眼, 黄斑浮腫の出現は21眼, 新生血管の発生は25眼, 硝子体出血の出現は8眼で, 硝子体手術施行は3眼のみであった。

6. 統計解析

1) 評価尺度と蛍光眼底所見の関連性について

対象となった50例70眼における11項目の眼底所見, 蛍光眼底所見の3項目, ならびに今回試験的に作成した重症度分類の間で Spearman 順位相関係数を算出した結果を表4に示す。

11項目の眼底所見のうち, 相関係数が0.3以上の組み合わせは, 毛細血管瘤・出血と線状出血($p=0.003$)および硬性白斑($p=0.005$), 硬性白斑と輪状白斑($p<0.001$), IRMA と動脈白線化($p=0.003$), 静脈ループ形成($p=0.002$)および新生血管($p<0.001$), 静脈ループ形成と新生血管($p<0.001$)があった。

蛍光眼底所見の3項目では, すべての組み合わせで相関係数が0.3以上であった($p<0.001$)。

蛍光眼底所見の3項目と11項目の眼底所見では, 相関係数0.3以上の組み合わせは, 蛍光眼底所見の血管閉塞では, 毛細血管瘤・出血($p<0.001$), 軟性白斑($p=0.01$), IRMA($p<0.001$), 動脈白線化($p=0.003$), 静脈ループ形成($p=0.01$)と新生血管($p<0.001$)があった。蛍光眼底所見の血管透過性では, 毛細血管瘤・出血($p<0.001$), 硬性白斑($p=0.003$), IRMA($p=0.008$)があった。蛍光眼底所見における新生血管は, IRMA($p<0.001$)と静脈ループ形成($p<0.001$)および新生血管($p<0.001$)があった。

表 4 対象となった 50 例 70 眼における網膜症判定基準による 11 項目の眼底所見, 蛍光眼底所見の 3 項目, ならびに今回試験的に作成した重症度分類の Spearman 順位相関係数

	眼底所見											蛍光眼底所見			重症度分類
	毛細血管瘤・出血	緑状出血	硬性白斑	輪状白斑	軟性白斑	IRMA	動脈白線化	数珠状静脈拡張	静脈ループ形成	静脈白鞘化	新生血管	血管閉塞	血管透過性	新生血管	
毛細血管瘤・出血	0.345	0.334	-0.089	0.274	0.214	0.070	0.218	-0.024	0.099	0.080	0.586	0.511	0.111	0.743	
緑状出血		-0.023	-0.045	0.271	0.109	-0.119	-0.040	0.050	-0.094	0.121	0.168	0.164	-0.054	0.291	
硬性白斑			0.431	-0.071	0.135	0.060	0.162	0.132	0.162	0.188	0.207	0.349	0.081	0.272	
輪状白斑				-0.272	-0.027	0.016	-0.106	0.228	-0.052	0.115	-0.143	0.101	-0.026	-0.065	
軟性白斑					0.084	-0.086	-0.107	0.111	0.030	0.164	0.305	0.067	-0.023	0.317	
IRMA						0.346	0.149	0.362	-0.067	0.552	0.585	0.315	0.599	0.595	
動脈白線化							0.181	-0.068	-0.033	0.108	0.348	0.225	0.299	0.115	
数珠状静脈拡張								0.200	-0.030	0.134	0.250	0.111	0.186	0.245	
静脈ループ形成									-0.030	0.747	0.307	0.118	0.492	0.401	
静脈白鞘化										-0.040	0.114	0.154	-0.060	0.019	
新生血管											0.440	0.200	0.662	0.542	
血管閉塞												0.704	0.611	0.808	
血管透過性													0.417	0.598	
新生血管														0.537	

2) 11 項目の眼底所見と蛍光眼底所見との関連性について

蛍光眼底所見の各項目に対して, 11 項目の眼底所見を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った結果を表 5 に示した。

蛍光眼底所見における血管閉塞で, 抽出された 11 項目の眼底所見は毛細血管瘤・出血〔オッズ比(95%信頼区間)は 1.91(1.52~2.42)], IRMA〔オッズ比(95%信頼区間)は 1.19(1.00~1.41)], 動脈白線化〔オッズ比(95%信頼区間)は 2.52(1.53~4.13)]と新生血管〔オッズ比(95%信頼区間)は 1.61(1.20~2.14)]であった。11 項目の眼底所見による血管閉塞の予測値についての Spearman の相関係数は 0.515 であった。蛍光眼底所見における血管透過性で, 抽出された 11 項目の眼底所見は毛細血管瘤・出血〔オッズ比(95%信頼区間)は 1.61(1.20~2.16)], 輪状白斑〔オッズ比(95%信頼区間)は 1.42(0.98~2.06)], IRMA〔オッズ比(95%信頼区間)は 1.36(1.00~1.85)]であった。11 項目の眼底所見による血管透過性の予測値についての Spearman の相関係数は 0.629 であった。蛍光眼底所見における新生血管で, 抽出された 11 項目の眼底所見は IRMA〔オッズ比(95%信頼区間)は 1.47(1.17~1.85)], 動脈白線化〔オッズ比(95%信頼区間)は 1.51(0.89~2.58)]で, 11 項目の眼底所見による新生血管の予測値についての Spearman の相関係数は 0.629 であった。

3) 評価尺度と 3 年間経過予後の関連性について

11 項目の眼底所見, 蛍光眼底所見および重症度分類について, 3 年経過後予後との Spearman 順位相関係数を算出した結果を表 6 に示す。汎網膜光凝固施行は, 11 項目の眼底所見の毛細血管瘤・出血(p<0.001), 硬性白斑(p=0.023), IRMA(p<0.001), 動脈白線化(p=0.018), 数珠状静脈拡張(p=0.018), 静脈ループ形成(p=0.018), 新生血管(p<0.001)に 0.3 以上の関連がみられ, 蛍光眼底所見のすべての項目と, 重症度分類との間にも 0.6 以上の関連がみられた(p<0.001)。

黄斑浮腫の出現は, 11 項目の眼底所見の硬性白斑(p<0.001), 輪状白斑(p=0.023), IRMA(p=0.014), 静脈ループ形成(p=0.03), 新生血管(p=0.022)と, 蛍光眼底所見の血管閉塞(p=0.002), 血管透過性(p=0.005), 新生血管(p=0.025)のすべての所見と, 重症度分類(p<0.001)との間に 0.3 以上の関連がみられた。

新生血管の発生は, 11 項目の眼底所見の IRMA(p<0.001), 静脈ループ形成(p=0.004), 新

表 5 蛍光眼底所見を目的変数, 11 項目の眼底所見を説明変数として, 変数増減法で変数選択をしたロジスティック回帰分析の結果

蛍光眼底所見		眼底所見 (抽出された項目のみを表示)					予測値との Spearman の順位相関係数
	定数	毛細血管瘤・出血	輪状白斑	IRMA	動脈白線化	新生血管	
血管閉塞	係数	—	+0.65	+0.17	+0.92	+0.47	0.515
	検定 p 値		<.001	0.053	<.001	0.001	
血管透過性	係数	-6.51	+0.47	+0.35	+0.30		0.629
	検定 p 値		0.002	0.067	0.054		
新生血管	係数	-2.42		+0.39	+0.41		0.629
	検定 p 値			<.001	0.130		

表 6 11 項目の眼底所見, 蛍光眼底所見および重症度分類と, 3 年経過後予後との間 Spearman 順位相関係数

		3 年間経過予後				
		汎網膜光凝固施行	黄斑浮腫の出現	新生血管の発生	硝子体出血の出現	硝子体手術施行
眼底所見	毛細血管瘤・出血	0.568	0.278	0.294	0.285	-0.014
	線状出血	0.188	0.062	0.190	0.124	0.115
	硬性白斑	0.315	0.489	0.211	0.202	0.265
	輪状白斑	-0.110	0.314	-0.045	0.102	0.333
	軟性白斑	0.111	-0.113	-0.060	-0.143	-0.080
	IRMA	0.642	0.338	0.775	0.528	0.303
	動脈白線化	0.326	0.133	0.207	0.123	-0.061
	数珠状静脈拡張	0.326	0.132	0.206	0.352	0.306
	静脈ループ形成	0.326	0.301	0.388	0.360	0.660
	静脈白鞘化	0.185	0.170	-0.089	-0.060	-0.035
	新生血管	0.475	0.318	0.566	0.346	0.446
蛍光眼底所見	血管閉塞	0.828	0.419	0.660	0.485	0.240
	血管透過性	0.606	0.384	0.321	0.274	0.203
	新生血管	0.639	0.312	0.667	0.346	0.312
重症度分類		0.783	0.445	0.595	0.485	0.348

生血管 ($p < 0.001$) と, 蛍光眼底所見の血管閉塞 ($p < 0.001$), 血管透過性 ($p = 0.02$), 新生血管 ($p < 0.001$) のすべての項目と, 重症度分類 ($p < 0.001$) との間に 0.3 以上の関連がみられた。

硝子体出血の出現は, 11 項目の眼底所見の IRMA ($p < 0.001$), 数珠状静脈拡張 ($p = 0.011$), 静脈ループ形成 ($p = 0.009$), 新生血管 ($p = 0.012$) と, 蛍光眼底所見の血管閉塞 ($p < 0.001$) と新生血管 ($p = 0.012$) と, 重症度分類 ($p < 0.001$) との間にも 0.3 以上の関連がみられた。

硝子体手術施行では, 11 項目の眼底所見の輪状白斑 ($p = 0.016$), IRMA ($p = 0.029$), 数珠状静脈拡張 ($p = 0.027$), 静脈ループ形成 ($p < 0.001$), 新生血管 ($p < 0.001$) と, 蛍光眼底所見の新生血管 ($p = 0.024$) と, 重症度分類 ($p = 0.011$) との間に 0.3 以上の関連がみられた。

4) 3 年間経過予後との関連の強い項目の抽出, 関連の大きさの確認

3 年間経過予後 (汎網膜光凝固施行, 黄斑浮腫の出現,

新生血管の発生, 硝子体出血の出現の有無) に対して, 11 項目の眼底所見, 蛍光眼底所見および重症度分類のそれぞれを説明変数として, ロジスティック回帰分析を行った結果を表 7 に示した。

汎網膜光凝固施行に関し, 抽出された 11 項目の眼底所見は, 毛細血管瘤・出血 [オッズ比 (95% 信頼区間) は 3.77 (1.27~11.16)], IRMA [オッズ比 (95% 信頼区間) は 3.68 (1.25~10.80)] であった。11 項目の眼底所見による実施の有無の予測値についての Spearman 相関係数は 0.796 であった。抽出された蛍光眼底所見は, 血管閉塞 [オッズ比 (95% 信頼区間) は 28.64 (3.97~206.84)] で, 蛍光眼底所見による予測値は 0.828 であった。重症度分類 [オッズ比 (95% 信頼区間) は 35.37 (4.30~291.21)] による予測値では 0.783 であった。また, ロジスティック回帰分析に含めることができなかったが, 動脈白線化と静脈白鞘化の関連が強かった。

黄斑浮腫の出現に関し, 抽出された 11 項目の眼底所見は, 硬性白斑 [オッズ比 (95% 信頼区間) は 1.32 (1.08~1.62)], IRMA [オッズ比 (95% 信頼区間) は 1.29

表 7 3 年間経過予後を目的変数, 11 項目の眼底所見, 蛍光眼底所見および重症度分類を説明変数として, 変数増減法で変数選択をしたロジスティック回帰分析の結果

3 年間経過予後		眼底所見(抽出された項目のみを表示)				予測値との Spearman の順位相関係数
		定数	毛細血管瘤・出血	硬性白斑	IRMA	
汎網膜光凝固施行	係数	-19.92	+1.33		+1.30	0.796
	検定 p 値		0.017		0.018	
黄斑浮腫の出現	係数	-3.16		+0.28	+0.26	0.560
	検定 p 値			0.008	0.039	
新生血管の発生	係数	-6.07	+0.28		+1.03	0.693
	検定 p 値		0.106		0.005	
硝子体出血の出現	係数	-7.81	+0.35		+0.39	0.522
	検定 p 値		0.069		0.002	

3 年間経過予後		蛍光眼底所見(抽出された項目のみを表示)		予測値との Spearman の順位相関係数
		定数	血管閉塞	
汎網膜光凝固施行	係数	-6.89	+3.35	0.828
	検定 p 値		<.001	
黄斑浮腫の出現	係数	-1.55	+0.64	0.419
	検定 p 値		0.004	
新生血管の発生	係数	-4.04	+1.47	0.660
	検定 p 値		<.001	
硝子体出血の出現	係数	-3.73	+0.83	0.485
	検定 p 値		0.003	

3 年間経過予後		重症度分類		予測値との Spearman の順位相関係数
		定数	重症度分類	
汎網膜光凝固	係数	-11.83	+3.57	0.783
	検定 p 値		<.001	
黄斑浮腫	係数	-3.31	+0.96	0.445
	検定 p 値		0.003	
新生血管の発生	係数	-6.81	+1.80	0.595
	検定 p 値		<.001	
硝子体出血の出現	係数	-7.08	+1.52	0.485
	検定 p 値		0.003	

(1.01~1.65))であった。11 項目の眼底所見による実施の有無の予測値についての Spearman 相関係数は 0.560 であった。抽出された蛍光眼底所見は, 血管閉塞 [オッズ比(95% 信頼区間)は 1.90(1.22~2.94)] で, 蛍光眼底所見による予測値は 0.419 であった。重症度分類 [オッズ比(95% 信頼区間)は 2.62(1.39~4.91)] による予測値は 0.445 であった。

血管新生の発生に関し, 抽出された 11 項目の眼底所見は, 毛細血管瘤・出血 [オッズ比(95% 信頼区間)は 1.32(0.94~1.86)], IRMA [オッズ比(95% 信頼区間)は 2.81(1.37~5.74)] であった。11 項目の眼底所見による実施の有無の予測値についての Spearman 相関係数は 0.693 であった。抽出された蛍光眼底所見は, 血管閉塞 [オッズ比(95% 信頼区間)は 4.35(1.98~9.55)] で, 蛍光眼底所見による予測値は 0.660 であった。重症度分類 [オッズ比(95% 信頼区間)は 6.04(2.28~16.00)] による

予測値では 0.595 であった。

硝子体出血の出現に関し, 抽出された 11 項目の眼底所見は, 毛細血管瘤・出血 [オッズ比(95% 信頼区間)は 1.42(0.97~1.15)], IRMA [オッズ比(95% 信頼区間)は 1.47(1.08~1.88)] であった。11 項目の眼底所見による実施の有無の予測値についての Spearman 相関係数は 0.522 であった。抽出された蛍光眼底所見は, 血管閉塞 [オッズ比(95% 信頼区間)は 2.30(1.32~4.02)] で, 蛍光眼底所見による予測値は 0.485 であった。重症度分類 [オッズ比(95% 信頼区間)は 4.59(1.67~12.61)] による予測値では 0.485 であった。

なお, 硝子体手術施行は 3 眼と少なかったため解析しなかった。

5) 判別分析

汎網膜光凝固施行に対しては, 11 項目の眼底所見, 蛍光眼底検査および重症度分類の 3 つとも関連性が強

表 8 汎網膜光凝固に対する、11 項目の眼底所見、蛍光眼底所見および重症度分類を用いた判別分析とその誤判別率

3 年間経過予後	判別式	誤判別率			
		実施なし	実施あり	全体	
汎網膜光凝固施行	眼底所見	-17.87+1.12(毛細血管瘤・出血)+0.92(IRMA)+1.38(動脈白線化)+2.42(静脈白鞘化)	0.000	0.158	0.079
	蛍光眼底所見	-7.27+3.39(血管閉塞)	0.000	0.105	0.053
	重症度分類	-11.66+3.64(重症度分類)	0.030	0.211	0.120

かったため、判別分析による予測性の解析を行った。結果を表 8 に示した。表中の「実施あり」の誤判別率とは、実際は汎網膜光凝固の実施ありとなった症例が、判別式により実施なしに分類される確率を表し、「実施なし」の誤判別率とは、実際は汎網膜光凝固の実施なしとなった症例が、判別式により実施ありに分類される確率を表す。「全体」の誤判別率は、2 つの誤判別率の平均値を表す。

11 項目の眼底所見で判別をした場合の全体の誤判別率は 7.9%、蛍光眼底所見で 5.3%、重症度分類で 12.0% であった。

IV 考 按

ETDRS では、網膜症に対する網膜光凝固などの治療効果を判定するために、7 方向のステレオ眼底写真を用いた重症度を分類する判定方法が作成された。この ETDRS 分類⁵⁾は、Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)⁶⁾、DCCT³⁾など大規模多施設無作為治験にも多用されている。

ETDRS では、早期網膜光凝固の有効性を検討するため、光凝固実施群と経過観察群に無作為に振り分け、経過観察群は光凝固を施行せず定期的に経過をみていたことから、網膜症の自然経過を観察することが可能であった。そこで、増殖糖尿病網膜症(以下、PDR)への進展が、軽症糖尿病網膜症における眼底所見のいずれかと関連性が高いかという検討がなされた²⁾。Diabetic Retinopathy Study (DRS)⁷⁾では、重症非増殖網膜症として、毛細血管瘤・出血、軟性白斑、IRMA、数珠状静脈拡張の 4 所見をあげていたが、ETDRS では、毛細血管瘤・出血、IRMA、数珠状静脈拡張の 3 所見において、その程度が強くなるに従って 1 年後の PDR への進展が 4 倍以上高くなるのに対して、軟性白斑では 2 倍程度に留まり、硬性白斑はほとんど進展がみられず、その他の眼底所見については、頻度が少ないことなどにより PDR 進展との相関はみられなかったとしている。ロジスティック回帰分析でも、IRMA、毛細血管瘤・出血、数珠状静脈拡張の 3 所見が最初に選択され、静脈白鞘化や静脈ループ形成などは関連が低く、軟性白斑や硬性白斑は 1 年後において弱い逆相関がみられた。そこで、ETDRS では、毛細血管瘤・出血、IRMA、数珠状静脈拡張の 3 つ

の眼底所見を中心に、それ以前に作成された分類を改変して、ETDRS 分類の Final scale を考案した。Final scale では、病期毎に PDR に進行する割合がほぼ 2 倍になるように設定されている。3 年後に PDR に進展する確率は、レベル 35 で 14.4%、レベル 43 で 29.6%、レベル 47 で 47.6%、レベル 53 で 71.1% となり、1 段階上がるごとに確率が顕著に増加している。また、1 年後に 2 段階以上悪化する割合は各病期 22~32.4% でほぼ同等になっている。この中で、危険度を予測できる眼底所見として、毛細血管瘤・網膜出血、網膜内細小血管異常、静脈数珠状拡張があげられていて、硬性白斑および軟性白斑が組み入れられているのは、レベル 35 の中等度非増殖網膜症のみであった。

本邦においては、Sato ら⁸⁾が Davis 分類における前増殖糖尿病網膜症を軽症、中等症、重症に細分している。軽症は検眼鏡的検査で軟性白斑が散在するのみで、蛍光眼底検査でも軟性白斑に一致する充盈欠損以外には、明らかな血管閉塞領域がないものとし、中等症は軟性白斑と、蛍光眼底検査で軟性白斑に一致する充盈欠損以外の部位で明らかな血管閉塞領域があるものとし、重症は軟性白斑と血管閉塞領域が存在し、さらに、数珠状静脈拡張を伴うものと定義している。対象 115 眼の前増殖糖尿病網膜症のうち、1 年間の経過観察で PDR の発生頻度は 16% で、うち軽症が 0%、中等症が 17%、重症が 46% であったとして、蛍光眼底検査を用いた前増殖糖尿病網膜症の細分類の有用性を報告している。

ETDRS においても、蛍光眼底所見による 1 年後に PDR へ進展する比率の検討がなされていて、capillary loss と蛍光漏出の程度により進展の比率が増加することが報告⁹⁾されている。しかし、ETDRS では、眼底所見のみで十分に糖尿病網膜症の管理が可能であり、ハイリスクの PDR に対して汎網膜光凝固が推奨されるため、PDR やハイリスク PDR への進展を蛍光眼底検査で早期に同定する必要がないとしている。

ETDRS をはじめとした欧米の臨床研究では、蛍光眼底検査を参考とせず、眼底所見から網膜症の進展・予後を推定する手段が用いられている。2002 年に American Academy of Ophthalmology から、糖尿病網膜症の国際病期分類が提唱されているが、この分類も ETDRS 分類に基づき、毛細血管瘤・網膜出血、網膜内細

小血管異常、静脈数珠状拡張を中心に、非増殖糖尿病網膜症を軽症、中等症、重症の3段階に分類している¹⁰⁾。簡便な分類ではあるが、大まかで臨床研究には適しているとはいえない。

本邦においては、糖尿病網膜症の網膜光凝固の実施時期を決定するうえで、蛍光眼底所見が重要視されている。Sato らの提唱した前増殖糖尿病網膜症の細分類のように、蛍光眼底所見に基づく分類が求められているが、蛍光眼底検査の実施時期に関して、臨床的な裏付けはない。

日本糖尿病眼学会は、薬物治験などの使用を目的に、軽症の網膜症を対象とし、画角 50 度 4 方向平面カラー眼底写真を用いた、薬物治験などに関する糖尿病網膜症判定基準を作成した。しかし、網膜症判定基準を用いて糖尿病網膜症の評価を行い、眼科的診療に対する有用性についての検討はなされていない。本研究では、網膜症判定基準と本邦で多用されている蛍光眼底所見との関連性と、3 年間経過予後との相関につき検討した。

Spearman 順位相関係数において、蛍光眼底所見と関連のある眼底所見は、血管閉塞では、毛細血管瘤・出血、軟性白斑、IRMA、動脈白線化、静脈ループ形成、および新生血管であり、血管透過性では、毛細血管瘤・出血、硬性白斑、IRMA であった。蛍光眼底所見における新生血管は、IRMA、静脈ループ形成と、当然のことながら眼底所見における新生血管であった。軟性白斑は血管閉塞を、硬性白斑は血管透過性を示す所見であり、関連性があるのは臨床的に一致するが、血管閉塞や血管透過性のいずれも毛細血管瘤・出血と IRMA に関連が高いことは、注目すべきことと思われる。

蛍光眼底所見の各項目に対する、11 項目の眼底所見との関連性について、ロジスティック回帰分析を用いて確認した結果、これらの間に高い関連性が認められた。11 項目の眼底所見から蛍光眼底所見の項目を推定することは難しいと思われるが、Spearman 順位相関係数は 0.6 前後であり、高い関連性を持つものと考えられた。

3 年間経過予後に関して、汎網膜光凝固施行は、蛍光眼底所見のすべての項目と、重症度分類との間に 0.6 以上の関連がみられ、黄斑浮腫の出現と新生血管の発生は、蛍光眼底所見のすべての項目と重症度分類との間に、硝子体出血の出現は、蛍光眼底所見のうち血管閉塞と新生血管と、重症度分類との間に、硝子体手術施行では、蛍光眼底所見のうち新生血管と、重症度分類との間に 0.3 以上の関連がみられ、いずれも蛍光眼底所見と重症度分類との間に関連性が認められ、3 年間経過予後は蛍光眼底所見と 11 項目の眼底所見による重症度分類から推定することができるものと思われた。

3 年間経過予後に対する 11 項目の眼底所見、蛍光眼底所見または重症度分類との関連性について、ロジスティック回帰分析を用いて確認した結果、特に汎網膜光

凝固施行に対して高い関連性が認められ、11 項目の眼底所見、蛍光眼底所見または重症度分類のいずれも、3 年間経過予後に対して同程度の関連性が認められた。

以上の結果から、11 項目の眼底所見から蛍光眼底所見を完全に推定することは難しいと考えられるが、これらの間には高い関連性が認められ、3 年間経過予後に関しても同程度の関連性が確認された。特に汎網膜光凝固の実施に対しては高い予測性がみられた。すなわち、11 項目の眼底所見は、重症度分類を用いることにより蛍光眼底所見を推測して、汎網膜光凝固の実施時期を予測することが十分に可能であると思われた。

ETDRS 分類の Final scale では、病期毎に進行する割合がほぼ同等になっているように設定され、精巧で均等化された理想的な分類ではあるものの、眼底所見をその程度により、「所見なし」、「疑いあり」、「明らかに存在する」、「中等度」、「重症」、「非常に重症」の 6 段階に分け、さらに、画角 30° で撮影された 7 つの領域の分布状態から、病期を複雑に分類しており、煩雑で判定や分類に習熟を要するため、本邦ではあまり普及していない。

本研究で用いた網膜症判定基準は、11 項目の眼底所見の半定量的な判定を用い、蛍光眼底所見と関連性もち、11 項目の眼底所見と、11 項目の眼底所見から分類した重症度分類から、網膜症の経過予後の推定可能であることが示唆された。ETDRS 分類に比較して、緻密性や精巧性は劣るものの、写真の撮影および読影が容易で、従来の定性分類よりも軽症糖尿病網膜症でのレベル判定が細分化できる利点をもっている。本研究結果から、従来の網膜症の定性分類に比較し、網膜症の蛍光眼底検査や網膜光凝固の実施時期を検討するうえで、半定量的判定による重症度分類が有用であり、網膜症判定基準が網膜症の臨床研究において応用可能であることが示唆された。

稿を終えるに当たり、ご指導いただいた東京女子医科大学眼科学教室堀 貞夫主任教授、ならびにご協力いただいた東京女子医科大学糖尿病センター眼科の医師、視能訓練士、フォトグラファーの皆様に深謝します。

文 献

- 1) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Ophthalmology 98: 786-806, 1991.
- 2) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Ophthalmology 98:

- 823—833, 1991.
- 3) **Diabetes Control and Complications Trial Research Group** : The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 44 : 968—983, 1995.
 - 4) **日本糖尿病眼学会糖尿病網膜症判定基準作成小委員会** : 薬物治療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.
 - 5) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 98 : 741—756, 1991.
 - 6) **Klein BEK, Davis MD, Segal P, Long JA, Harris WA, Magli YL, et al** : Diabetic retinopathy. Assessment of severity and progression. *Ophthalmology* 91 : 10—17, 1984.
 - 7) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 97 : 654—655, 1979.
 - 8) **Sato Y, Kamata A, Matsui M** : Subclassification of pre-proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 37 : 490—498, 1993.
 - 9) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** : Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology* 98 : 834—840, 1991.
 - 10) **Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al** : Proposed International clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110 : 1677—1682, 2003.
-