

糖尿病網膜症における蛍光眼底所見の分類および数量化の試み

—数量化理論をもちいて—

山下 英俊¹⁾, 国定 勝郎^{1),2)}, 船津 英陽³⁾, 堀江公仁子¹⁾

¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾九段坂病院眼科, ³⁾東京女子医科大学糖尿病センター眼科

要 約

糖尿病網膜症の重症度を分類し、スコア化するために蛍光眼底所見を数量化理論(質的変数の多変量解析法)により分析した。71例142眼に対し480回の蛍光眼底検査を施行した。蛍光眼底所見より7所見(網膜微小血管瘤, 網膜毛細血管床閉塞領域, 網膜内細小血管異常, 乳頭上新生血管, 乳頭以外の網膜新生血管, 蛍光色素漏出, 黄斑部浮腫)を11項目に分けて程度分類した。これらの項目を数量化理論第III類(パターン分類法)により解析し、関連のある6群を重症度分類とした。パターン分類の散布図上で網膜症のない状態(原点)と乳頭上新生血管のみられる状態を結ぶ線を重症度直線として各群の重心から下ろした垂線の足と原点との距離を重症度点数として、各項目の関与の大きさ(寄与度)を数量化理論第I類(重回帰分析に相当する)を用いて求め、寄与度(カテゴリー-数量)の和として網膜症スコアを決定した。(日眼会誌 96:265-270, 1992)

キーワード: 糖尿病網膜症, 蛍光眼底検査, スコア, 網膜症分類, 数量化理論

Retinopathy Score: Assessment of Fluorescein Angiography Findings in Diabetic Retinopathy

Hidetoshi Yamashita¹⁾, Katsuro Kokutei^{1),2)}, Hideharu Funatsu³⁾
and Kuniko Horie¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Tokyo

²⁾Eye Clinic, Kudanzaka Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical College

Abstract

Scoring of the pathological changes shown by fluorescein angiography in patients with diabetic retinopathy was performed to assess the severity of retinopathy and the effectiveness of treatment. A total of 480 fluorescein angiography sessions were performed in 142 eyes of 71 patients. Eleven items of 7 signs were assessed (microaneurysms, extent of non-perfused area (NP), intraretinal microvascular abnormalities, neovascularization from the optic disc or from retinal vessels, leakage from retinal vessels and macular edema). First, the gradings for the 11 items were analysed by the quantification analysis method III and classified into 6 clusters. These 6 clusters corresponded to the grades of retinopathy. The relative severity of each grade of retinopathy was calculated by this analysis. Second, in order to determine the relative contribution of each item to the grading of retinopathy, the quantification analysis method I was used with the above 6 grades of retinopathy,

別刷請求先: 113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 山下 英俊

(平成3年3月15日受付, 平成3年7月2日改訂受理)

Reprint requests to: Hidetoshi Yamashita, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Tokyo.

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received March 15, 1991 and accepted in revised form July 2, 1991)

which were adopted as outside criteria. The regression coefficient of the extent of NP was found to be greatest. Scores were defined as the summation of the category numbers (weights) of the main 7 items. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 265-270, 1992)

Key words: Diabetic retinopathy, Fluorescein angiography, Score, Classification of retinopathy, Quantification analysis

I 緒言

糖尿病網膜症(以下網膜症)をその重症度により分類し、眼底病変の重症度をあらわすスコアを作成すれば網膜症の経時的分析や治療による効果判定にきわめて有用である。眼底病変の重症度を各所見(項目)別に数量化(スコア化)する試みは種々行われているが^{1)~8)}、複雑な病像全体のスコアを決定するには同時に多因子解析的な統計処理を必要とし計算も膨大な量となる。筆者らは既に多変量解析法として重回帰分析に対応している数量化理論第I類を行い、蛍光眼底所見をスコア化する試みを発表した⁹⁾¹⁰⁾。その際スコアと網膜症重症度のずれを抑えるために重回帰分析における従属変数にあたる外的基準として福田分類¹³⁾を用い、各ステージに予め点数を与えたが、便宜的に各点数はステージ間にて等間隔に与えた⁹⁾¹⁰⁾。これまでの他の分類も^{1)~8)}、個々の所見についての点数化は行っているが、網膜症重症度各ステージの点数については算出していない。数量化理論第I群を用いることにより網膜症重症度に対する蛍光眼底の各異常所見の関連の度合(寄与度)を求め、スコア化を行うためには外来基準として重症度の点数が必要であるので、本報告ではこれまでの分類を使用せず、蛍光眼底所見をパターン分類法の呼ばれる数量化理論第III類により解析して新しい網膜症の重症度分類を求め¹¹⁾¹²⁾、この分類の各ステージの重症度点数を決定した。次に重症度点数を外的基準として網膜症の蛍光眼底検査による重症度をスコア化することを試みたので報告する。

II 対象および方法

対象は東京大学病院眼科糖尿病外来に通院する患者71人142眼(男47人,女24人,平均糖尿病罹病期間は 16 ± 10 年,平均年齢 56 ± 8 歳)である。福田分類¹³⁾による網膜症ステージの内訳は、網膜症無し7眼, AI期13眼, AII期51眼, AIII期3眼, BI期28眼, BII期22眼, BIII期6眼, BIV期10眼, BV期2眼であった。眼底病像のスコア化を行うために蛍光眼底写真

(FAG)所見から表1に示すような所見を抽出し、表2に示すように11項目(アイテム)に関してgrade化(各アイテム内でのgradeのことをカテゴリーと称する)した。FAGの読影は共著者の内一人が全て行った(HY)。項目1の網膜微細血管瘤(MA)の密度は、45度画角の1コマに於いて、カテゴリー1は数個まで、カテゴリー2は40~50個まで、カテゴリー3はそれを越えるものとした。項目2(MA), 3(NP), 5(IRMA), 8(NVe), 10(Le)の各分布範囲については、中心窩を座標軸の原点とし分布領域を原点が見込む角度90度をもって1象限とし、分布する象限数をカテゴリーとした。網膜内細小血管異常(IRMA)はSchatzらの定義を用いた¹⁴⁾。即ち、網膜毛細血管床閉塞領域に接し動静脈吻合を示す異常な血管とした。項目4(IRMA)についてはIRMAが1象限内に2箇所以内なら軽度(=カテゴリー1)、それより多くあるときは高度(=2)とした。項目6(NVd)については乳頭新生血管からの蛍光色素漏出が乳頭全周にみられないものを軽度(=1)、全周にわたってみられるものを高度(=2)とした。項目7(NVe)については網膜新生血管からの蛍光漏出が1象限に2箇所以内なら軽度(=1)、それより多くあるときは高度(=2)とした。項目9(Le)については色素静注後200秒以上の時点で、毛細管前細動脈レベルまたは毛細管後細静脈レベルの血管に蛍光漏出の見られるものを軽度(=1)、細動静脈およびその分枝レベルから漏出の見られるものを高度(=2)とした。項目11(ME)については黄斑部に、色素静注後200秒以上の時点で局在性に蛍光漏出がみられるも

表1 蛍光眼底写真から取り出した糖尿病網膜症にともなう異常所見

1. 毛細血管瘤 (MA)
2. 網膜毛細血管床閉塞領域 (NP)
3. 網膜内細小血管異常 (IRMA)
4. 新生血管(乳頭上) (NVd)
5. 新生血管(乳頭外) (NVe)
6. 網膜血管からの蛍光色素漏出 (Le)
7. 黄斑部浮腫 (ME)

のを軽度(=1), びまん性に漏出のみられるものを高度(=2)とした。これらのデータをデータベース化してコンピュータに入力した。

これまで種々の網膜症重症度分類が考案されているが¹¹⁻⁸⁾¹³⁾, いずれも網膜症の重症度を点数としては表していない。今回はまず網膜症の重症度分類を考案し, それによって各ステージの重症度にあつた点数を求めた。類似性の強いカテゴリー同士をクラスター(群)化して網膜症の新しい分類を決定する際, 数量化理論第III類を用いた¹¹⁾¹²⁾。数量化理論第III類は数値として表されていない質的データを程度に分類した grade 化し, データを集めたデータ行列において項目毎の関連の強さを判定する多変量解析である。散布図上で関連の強い項目毎にグループ分けすることができるためパターン分類とも呼ばれている。今回この方法で蛍光眼底所見を関連の強い群に分けこれを網膜症重症度分類とした。数量化理論第III類で得られた2次元の散布図上では相互の関連の大きさが散布図上の距離に比例しているので, 今回便宜的に重症度の点数として, 散布図上の距離により各群(網膜症ステージ)の点数を求めた。一次元の数値とするために散布図上の全く所見のない点(原点)と最も重症度が高いと考えられる点(視神経乳頭上新生血管カテゴリー2)を結ぶ線を重症度直線と定義し, 各群の重心から重症度直線上へ垂線を下ろし足の座標を決め, 原点と各足間の距離をその群の重症度点数とした。

スコアを作成する際に, 実際の臨床的総合的重症度との解離をなるべく小さくする必要がある。そのためには蛍光眼底所見が網膜症重症度の中でどれくらいの重みを持つかにより, 即ち網膜症重症度に対する寄与度に比例するように各所見の持つ点数を決めることが一つの方法として考えられる。今回はそれを達成するために, 上記でもとめた各ステージの重症度点数に対して, 各蛍光眼底所見の持つ寄与または関連の大きさ(weight)を数量化理論第I類を用いてもとめ, その和をもってスコアとした。数量化理論第I類は質的データの重回帰分析に相当し, 従属変数に当たる外的基準(数量化理論第III類により求めた重症度点数)に対し, 説明変数に当たる各蛍光眼底所見の寄与の大きさ(カテゴリー数量)を求めた。各眼底所見(項目)の各カテゴリーの weight(カテゴリー数量)を算出するには, カテゴリー数量を未知数として各項目間の未知数の和(一次結合値)と外的基準値との誤差が最小になるように連立方程式を解いて各カテゴリーのカテゴリー数量

を算出した¹¹⁾¹²⁾。

III 結 果

表2の項目(アイテム)のうち, 1, 4, 8の3項目は各々2, 5, 7, の3項目と相関が高く, しかも前報での解析で外的基準との相関がより小さいため解析の対象から除外した⁹⁾¹⁰⁾。解析した8項目とその項目内のカテゴリーを表3に示す。数量化理論第III類による解析の結果得られた第一相関を縦軸に, 第二相関を横軸にとると図1のような散布図が得られた。図1中での2桁の数字は10の位が表3の項目の番号を, 1の位がその項目内でのカテゴリーを示す。例えば32は項目が3(IRMA), カテゴリーが2(分布象限数=1)である。蛍光眼底所見の各カテゴリーは関連性の強い6群に分けられた。第一群はMAが散在するのみ, 第二群はNPが2象限以内に限局する, 第三群はNPが3象限に広がる, 第4群はIRMAが広範囲に存在する, 第5群はNPが4象限に広がりLeが強くなりNVeが出現する, 第6群はNVdが出現する。第4群に属するIRMAの多くみられる例は142眼中6眼で認められたが, 6眼全てに於いて新生血管が認められたため, 現在入力されている中で第4群に属する眼はなかった。図1に於いて網膜症のみられない状態(11)を原点とし, 最も重症度が高いと考えられる視神経乳頭上新生血管カテゴリー2(43)を結ぶ直線をひき, これを重症度直線とした。この直線上へ6群の各重心から垂線を下ろし足の位置を決めた。原点と各足間の距離を測ると, 9, 20, 41, 45, 54, 67であった。この距離を外的基準にして数量化理論第I類で解析する

表2 眼底異常所見の項目(アイテム)の Grade (カテゴリー)化

項 目	grade
1. MA 密度	0, 1, 2, 3
2. MA 分布象限	0, 1, 2, 3, 4
3. NP 分布象限	0, 1, 2, 3, 4
4. IRMA 程度	0, 1, 2
5. IRMA 分布象限	0, 1, 2, 3, 4
6. NVd 程度	0, 1, 2
7. NVe 程度	0, 1, 2
8. NVe 分布象限	0, 1, 2, 3, 4
9. Le 程度	0, 1, 2
10. Le 分布象限	0, 1, 2, 3, 4
11. ME 程度	0, 1, 2

表1の各所見より11項目を作成し, Grade 化した。

表3 数量化理論Ⅲ類の解析結果を示す散布図上の項目とカテゴリーの対応表

項目	カテゴリー	図中の番号
1. MA 分布象限数	(0, 1, 2~3, 4)=(1, 2, 3, 4)	
2. NP 分布象限数	(0, 1~2, 3, 4)=(1, 2, 3, 4)	
3. IRMA 分布象限数	(0, 1, 2, 3~4)=(1, 2, 3, 4)	
4. NVd 程度	(0, 1, 2) = (1, 2, 3)	
5. NVe 程度	(0, 1, 2) = (1, 2, 3)	
6. Le 程度	(0, 1, 2) = (1, 2, 3)	
7. Le 分布象限数	(0, 1, 2~3, 4)=(1, 2, 3, 4)	
8. ME 程度	(0, 1, 2) = (1, 2, 3)	

と、表3の項目6と項目7の相関が強く、カテゴリー数量が両者に集中したため、項目の外的基準との相関がより小さい項目7を解析の対象から除外した。その結果図2に示すように7項目が選択されカテゴリー数量(weight)が決定された。図2では各カテゴリー数量(weight)を棒グラフで示してある。網膜症重症度に影響を与える因子はその寄与度(図2中のrange, 即ちカテゴリー数量の値が取る範囲)の高いものから順に網膜毛細血管床閉塞領域(NP)の分布範囲>毛細血管瘤(MA)の分布範囲>乳頭上新生血管(NVd)の程度>乳頭以外の網膜新生血管(NVe)の程度があげられた。これらは網膜症の重症度に対しての各所見の相対的な関連の強さを示している。各項目内の各カテゴリーのカテゴリー数量(weight)は項目内の重症度によく相関していたが、網膜内細小血管異常(IRMA)と黄斑部浮腫(ME)では部分的に逆相関がみられた。眼底所見のスコアは7項目の各カテゴリー数量の和(一次結合値)と定義した。例えば図2に於いて各項目がMA=4, NP=4, IRMA=1, NVe=3, NVd=0, Le=2, ME=1, のカテゴリーをそれぞれとるときは

$$\text{スコア} = 2.5 + 10.1 + 2.6 - 1.2 + 7.9 + 1.7 - 1.8 + 34.0 = 56$$

(34.0はスコアを正值にするために常に加える補正值)となる。

IV 考 按

蛍光眼底検査(FAG)は糖尿病網膜症の重症度を診断するよい指標となる。Hautらも述べているように網膜循環動態や血液網膜柵の機能も考慮することができる¹⁵⁾。このFAG所見のスコアを利用することにより網膜症の進行に影響する因子の解析や光凝固、薬物療法などの治療効果判定を数値的に解析することが可

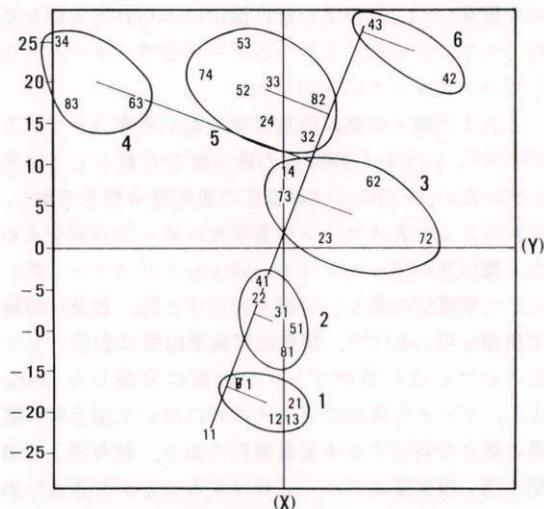


図1 数量化理論Ⅲ類の解析結果を示す散布図。10の位の数字は表3の項目(アイテム)番号を、1の位の数字はそのカテゴリーの図中の番号を示す。(例)32はアイテムが3(IRMA)で、カテゴリーの図中番号が2(分布象限数=1)。

能である。これまでの網膜症の重症度は、取り出した特徴的な眼底所見を個別的に数量化(スコア化)し、それを持って網膜症の重症度と定義する方法であった¹⁾⁻³⁾。しかし福田らが述べているように⁴⁾、複雑に絡み合った網膜症の病像をスコア化するためには、各眼底所見相互および病像全体の重症度に対する各所見の比重(寄与度)を決定せねばスコアと臨床的に総合判断した重症度の解離がおきる。本報告では網膜症重症度スコアと実際の臨床の重症度とのずれを抑え、各眼底所見のスコアに対する寄与の割合を数量化するため質的データの多変量解析法である数量化理論第Ⅲ類および第Ⅰ類を用いて解析した¹¹⁾¹²⁾。さきに発表したFAG所見の重症度スコア化の試みでは⁹⁾¹⁰⁾、重要と思われる眼底所見(項目)を取り出して各々をgrade化し、各カテゴリーの網膜症重症度に対するweight(カテゴリー数量)を算出し、各項目のカテゴリー数量の和をスコアとした。カテゴリー数量を算出する際、スコアと実際の網膜症重症度とのずれをなるべく小さくするために、数量化理論第Ⅰ類の外的基準として福田分類を採用した⁹⁾¹⁰⁾。便宜的に点数は福田分類各ステージ間で等間隔であるとして予め点数を与え外的基準とした。しかし実際の網膜症に於いて各ステージ間の重症度点数が等間隔であるかどうかは不明である。本報告では蛍光眼底所見をパターン分類法と呼ばれる

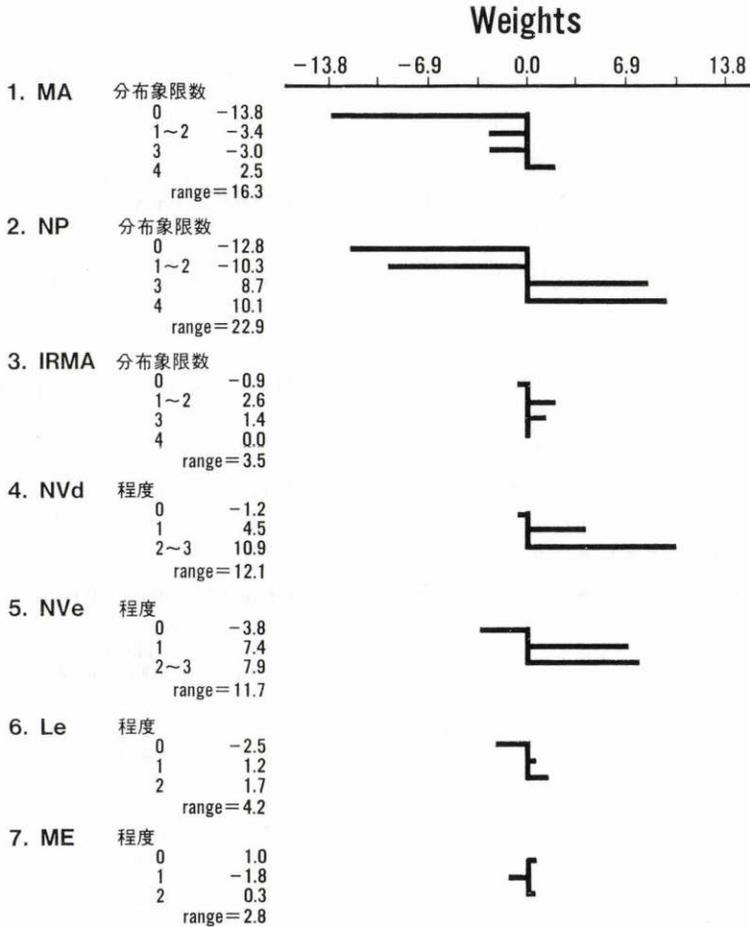


図2 網膜症スコア計算のために取り出された項目(アイテム)のそれぞれの grade のカテゴリ-数量 (weights). 略号は表1参照.

数量化理論第III類を用いて分類し、このあたらしい分類から重症度を数量として求め、求めた量を外的基準として数量化理論第I類により各所見の各カテゴリ-数量を算出した。

新しい分類は図1に示すように6群に分けられた。第1, 2群が単純性網膜症, 第3, 4群が前増殖性網膜症, 第5, 6群が増殖性網膜症に対応していた。また, 第1群が福田分類AIに, 第2群がAIIに, 第3, 4群がBIに, 第5群がBII, BIV, BVに, 第6群がBIII, BIV, BVに対応していると考えられた。

重症度を一次元(直線)の量として表すためには二次元の散布図上でなんらかの基準線に沿って重症度各群の相対的な位置関係により各ステージの相対的な重症度点数を求めた。重症度として近い関係であれば短い距離に, 離れていれば遠い距離に成るように散布図

上で位置しているのをこれを利用した。基準線ないし重症度直線を決める必要がある。今回は図1において網膜症がみられない状態(11)を原点とし、FAGで認める最も重症度が高いと考えられる視神経乳頭上新生血管カテゴリ-2(43)を結ぶ直線をひき、これを重症度直線と定義した。各個人のデータは8個のカテゴリ-を持つので図上でこれら8個のカテゴリ-の重心を決め、重心から重症度直線へ下ろした垂線の足と原点間の距離をその個人の重症度スコアとする方法を試みたが、この方法で求めたスコアはデータ間でかなりのばらつきが出た(未発表データ)。そこで既報と同じように数量化理論第I類による解析を行った⁹⁾¹⁰⁾。外的基準とする網膜症の重症度は、重症度分類の各群の重心から重症度直線上に下ろした垂線の足と原点間の距離で表すことにした。解析の結果、図2に示すよう

に網膜症重症度に影響を与える項目はその寄与度（相関）の高いものから順に、網膜毛細血管床閉塞領域の分布範囲、毛細血管瘤の分布範囲、乳頭上網膜新生血管の程度、乳頭外新生血管の程度があげられ重要であることが示された。国定ら¹⁶⁾の数量化理論を用いた検討では重症単純性網膜症期（福田分類におけるAII期）と前増殖期（福田分類BI期）、前増殖期と増殖期を分けるもっとも特徴的な所見は網膜毛細血管床閉塞領域の分布範囲であり、今回の検討でもこの所見の重要性が確認された。網膜血管からの蛍光色素漏出の程度、網膜内細小血管異常の分布範囲、黄斑部浮腫の程度は今回の解析では寄与度が低かった。各項目内の各カテゴリーのカテゴリー数量は網膜内細小血管異常(IRMA)及び黄斑部浮腫の程度(ME)以外は項目内の重症度によく相関していた。IRMAのカテゴリー数量の逆転に関しては、網膜症の重症度が進行した場合(増殖性網膜症)、IRMAはむしろ減少することを示唆する報告もあることから¹⁷⁾¹⁸⁾、そのことに対応するのではないかと考えられる。黄斑部浮腫についてはそのカテゴリー数量の逆転の臨床的意味づけに関しては現在のところ不明であり、今後の検討が必要と思われる。網膜症スコアはこれらの項目の各カテゴリー数量の和(一次結合値)として表される。そのスコアが大きいほど重症の網膜症と言うことになる。今回の解析に際しては原則として各眼1回の蛍光眼底写真のみを取り出して計算を行った。同一眼に於ける変化についてのデータはスコア決定の解析には入っておらず、網膜症の悪化や蛍光眼底所見の悪化をこのスコアが鋭敏に捉えられるかについては検討していない。今後多数例について長期の経過観察を検討し、より鋭敏な指標となり得るスコアについて検討する必要がある。

文 献

- 1) Oakley N, Hill DW: Diabetic retinopathy. I. The assessment of severity and progress by comparison with a set of standard fundus photographs. *Diabetologica* 3: 402-405, 1967.
- 2) Davis MD, Fine SL, Goldberg MF, et al: A note on the O'Hare classification of diabetic retinopathy, in Goldberg MF, Fine SL (eds): Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. PHS Publ No. 1890, US Department of Health, Education, and Welfare, Arlington, Virginia, XXI-XXIV, 1969.
- 3) Davis MD, Norton EWD, Myers FL: The Airlie classification of diabetic retinopathy, in Goldberg MF, Fine SL (eds): Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. PHS Publ No. 1890, US Department of Health, Education, and Welfare, Arlington, Virginia, 7-22, 1969.
- 4) 福田雅俊, 小室優一: 糖尿病性網膜症眼底病変スコア化に関する研究. *日眼会誌* 85: 656-667, 1981.
- 5) Aiello L, Rand LI, Brione JC, et al: Diabetic retinopathy in Joslin clinic patients with adult-onset diabetes. *Ophthalmology* 88: 619-623, 1981.
- 6) Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report 7-A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21: 210-226, 1981.
- 7) Ferris FL, Sachett C: Screening for Diabetic Retinopathy—Management of Retinopathy Vascular and Macular Disorders. Baltimore, Williams & Wilkins, 32-34, 1983.
- 8) Klein BKE, Davis MD, Segal P, et al: Diabetic retinopathy—Assessment of Severity and progression. *Ophthalmology* 91: 10-17, 1984.
- 9) 国定勝郎, 山下英俊, 船津英陽, 他: 糖尿病性網膜症における蛍光眼底所見の数量化の試み. *眼紀* 41: 385-389, 1990.
- 10) 国定勝郎, 山下英俊, 小泉公仁子, 他: 糖尿病性網膜症における蛍光眼底所見のスコア. *あたらしい眼科* 7: 573-577, 1990.
- 11) 林知己夫: 数量化理論の方法. 東京, 東洋経済新報社, 1-180, 1974.
- 12) 駒沢 勉: 数量化理論とデータ処理. 東京, 朝倉書店, 1-136, 1984.
- 13) Fukuda M: Clinical arrangement of classification of diabetic retinopathy. *Tohoku J Exp Med* 141: 331-335, 1978.
- 14) Schatz J, Burton TC, et al: Interpretation of Fundus Fluorescein Angiography. St. Louis, The C.V. Mosby Co., 365, 1978.
- 15) Haut J, Redor JY, Abbond E, et al: Classification of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica (Basel)* 195: 145-155, 1987.
- 16) 国定勝郎, 山下英俊, 船津英陽, 他: 糖尿病性網膜症における血管新生の統計学的研究. *臨眼* 44: 1294-1295, 1990.
- 17) 岡野 正: 糖尿病性網膜症における血管閉塞の検索. その2. 網膜血管床閉塞の再血行. *眼紀* 33: 2629-2637, 1982.
- 18) 岡野 正: 糖尿病性網膜症の治療に必要な蛍光眼底所見. *眼科* 29: 297-309, 1987.