

## 糖尿病網膜症における眼底所見判定の信頼性

船津 英陽<sup>1)</sup>, 山下 英俊<sup>2)</sup>, 島田 宏之<sup>3)</sup>, 鈴木 水音<sup>4)</sup>, 大橋 靖雄<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>東京女子医科大学糖尿病センター眼科, <sup>2)</sup>東京大学医学部眼科学教室, <sup>3)</sup>駿河台日本大学病院眼科

<sup>4)</sup>東邦大学医学部第2眼科学教室, <sup>5)</sup>東京大学医学部疫学生物統計学教室

### 要 約

糖尿病網膜症(網膜症)の眼底所見の病期判定に対する判定者間の信頼性(一致度)を調べるために、3施設16名の眼科医を対象に、福田分類を用いて異なる撮影時期の病期(前後判定)およびその病期変化の判定を行った。信頼性の評価としては $\kappa$ 統計量を用いた。全施設における $\kappa$ 統計量の値は、前判定0.18、後判定0.081および変化0.24で信頼性は低かった。各施設内の $\kappa$ 統計量は0.0081~0.47を示し、同一施設内における信頼性も比較的lowかった。カラー眼底写真と蛍光眼底写真の併用とカラー眼底写真のみの比較では、カラー眼底写真のみの場合の方がより高い信頼性を示していた。眼科経験年数による病期判定の信頼性の差はなかった。病期判定の再現性(評価者間の信頼性)は一致度で60~70%であった。網膜症の眼底所見判定の信頼性は施設間、施設内および個人内のいずれにおいても必ずしも高くなかった。網膜症の眼底所見判定によるデータ解析には、判定者間の診断基準の統一が重要であることが示唆された。(日眼会誌 97:396-402, 1993)

キーワード: 糖尿病網膜症, 眼底所見判定, 信頼性,  $\kappa$ 統計量

## Reliability of Evaluating Grade of Diabetic Retinopathy

Hideharu Funatsu<sup>1)</sup>, Hidetoshi Yamashita<sup>2)</sup>, Hiroyuki Shimada<sup>3)</sup>  
Mizuto Suzuki<sup>4)</sup> and Yasuo Ohashi<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical College,

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Tokyo,

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital of Nihon University,

<sup>4)</sup>Second Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Toho,

<sup>5)</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, University of Tokyo

### Abstract

The inter-rater and intra-rater reliability of stage-evaluation for diabetic retinopathy using Fukuda's classification was assessed by the  $\kappa$  coefficient. The raters consisted of 16 ophthalmologists in 3 institutions. The  $\kappa$  coefficient was calculated to evaluate the inter-rater reliability. Evaluation was performed twice. The value of the  $\kappa$  coefficient for the first evaluation was 0.18 and that for the second time evaluation was 0.081. The  $\kappa$  coefficient for evaluation of the change of retinopathy grade was 0.24. The agreement of evaluation using color fundus photographs was higher than that using both color fundus photographs and fluorescein angiograms. The agreement of the evaluation of retinopathy grades did not correlate with periods of experience as ophthalmologists. The intra-rater agreement of the evaluation of retinopathy grades was 60~70%. These results suggested that the reliability of

別刷請求先: 162 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 船津 英陽

(平成4年5月27日受付, 平成4年8月19日改訂受理)

Reprint requests to: Hideharu Funatsu, M.D. Department of Ophthalmology, Diabetes center Tokyo Women's Medical College, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku 162, Japan

(Received May 27, 1992 and accepted in revised form August 19, 1992)

the evaluation of retinopathy grades was not high among ophthalmologists and that standardization in clinical investigation of diabetic retinopathy was necessary using fundus photographs and fluorescein angiograms. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 396-402, 1993)

**Key words:** Diabetic retinopathy, Agreement of evaluation of fundus, Reliability,  $\kappa$  coefficient

## I 緒 言

糖尿病網膜症（網膜症）の臨床研究は、これまで一施設もしくは少数の施設内で集められたさまざまな眼底所見のデータをもとに行われることが多かった。そして、網膜症の眼底所見の病期判定もこれらの施設内で独自に行われ、その判定結果をもとに解析する方法がとられてきた。その際のデータの集積および処理法は、カルテの記載所見や眼底写真で記録したものをもとに解析する方法がとられることが多く、その判定方法により臨床研究の結果はばらつきを生じることが多いと推定される。また、同一施設内で眼科研修を終えた眼科医は、同一の眼底写真をみたときにほぼ同様の病期判定を下すことが多いと予想されるが、それについてもこれまで厳密に検討されていない。

近年網膜症に関する多施設臨床研究が欧米を中心に盛んに行われるようになり<sup>1)~5)</sup>、データをとる上で網膜症の病期分類の標準化（standardization）や統一された眼底所見判定の必要性がますます重要視されるようになってきた。これまで、臨床研究や一般臨床の場合における網膜症の病期分類の標準化については盛んに発表されているが<sup>6)~13)</sup>、眼底所見の病期判定の信頼性（reliability）についてはあまり十分に検討されていない。また、今後日本においても多施設臨床研究が行われていくことが望まれるが、眼底所見の病期判定を各施設ごとに行うべきか、中央に集めて行うべきかが問題となってきた。

そこで今回眼科経験年数や施設が異なる眼科医を対象に、網膜症の病期分類に対する医療施設間、医療施設内および医師個人内における眼底所見判定の一致度を調べ、病期判定の信頼性について解析した。ただし、今回の解析は眼底所見の判定基準や分類基準の妥当性を議論するものではない。

## II 方 法

### 1. 調査対象

東京都内3施設（大学病院）に勤務する眼科医16名を対象とした。その構成は、施設Aが10名、施設Bと

施設Cが各々3名ずつである。眼科医の選択は各施設ごとに行い、眼科医の経験年数をなるべく幅広くとるようにした。医師達の眼科経験年数は2年から14年までであり、経験年数が5年以上のものは施設Aが4名、施設Bが3名および施設Cが1名であり、残りの8名は眼科経験年数が5年未満であった。

### 2. 調査方法

網膜症の病期判定には、網膜症患者の中間透光体による影響のないカラー眼底写真および蛍光眼底写真を用いた。判定には画角が60°で、前後6か月間以上の間隔をあけてカラーおよび蛍光眼底写真がともに撮影してあり、前後とも同一眼底部位が十分に鮮明に撮影されている写真を用いた。蛍光眼底写真にはネガを反転したポジフィルムを用いた。網膜症の病期分類には福田分類を用いた<sup>10)</sup>。

実際の網膜症病期の判定方法は以下のように行った（図1A, B）。まず、カラー眼底写真と同一撮影日時、同一撮影部位の蛍光眼底写真を同時に30秒間スライドで供覧し、用意した用紙に眼科医各自が判定を記入した。次に、同一眼の6か月間以上間隔をあけて撮影したカラーおよび蛍光眼底写真のスライドを、同様に30秒間供覧し判定を記入した。これを同一眼底部位の前判定と後判定として、各々の眼底写真の福田分類における病期およびその病期変化（悪化、改善、不変の3分類）を各医師が記入した。すなわち、最初に供覧したスライドの病期判定を前判定、後に供覧したスライドの病期判定を後判定とした。これを前後合わせて14組（14眼）について行った（図1A）。更に、蛍光眼底写真を省いてカラー眼底写真のみを同様に30秒間ずつスライドで供覧し、各々の写真の病期およびその病期変化（悪化、改善、不変）を同様に14組（14眼）記入した（図1B）。このようにして、参加医師は全部で28組の病期判定を行った。ただし、各眼底写真の撮影眼底部位は後極部を含むものが14組、周辺部のみのものが14組であった。眼底写真の撮影年月日については情報を与えなかった。判定記入にあたって他の医師の判定が分らないように、医師ごとに病期分類の部分異なるコードの用紙を用意した。

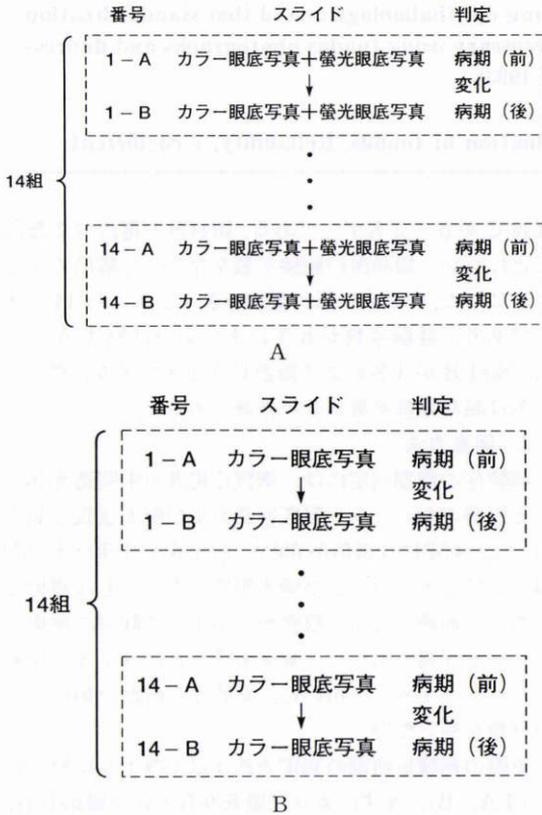


図1 網膜症病期判定の実施方法。

カラー眼底写真と蛍光眼底写真の組合せにおける病期の前判定、後判定およびその変化の判定を14組施行(A)した後、カラー眼底写真のみの判定を同様に14組施行(B)。

データの収集は1990年11月7日から同年12月28日までの数回にわたって行った。著者の一人が各施設を回ってスライドを映写し、各医師の病期判定終了後その場で回収した。一回当りの参加医師数は1から6名であった。医師個人内信頼性(test-retest reliability)を検討するために、施設Aの医師は28組の病期判定を2回行い、それらの中に同一の眼底写真を8組混ぜ、同一眼底写真をどのように判定するかを調べた。すなわち、医師個人内信頼性とは同一医師における同一写真に対する病期判定の信頼性を表す。

3. 解析方法 (信頼性の評価法)

病期判定の信頼性の評価としては、 $\kappa$  統計量を採用した<sup>14)</sup>。 $\kappa$  統計量は偶然による一致を考慮した判定の一致性の尤度であり、0から1の値をとり、数値が大きいほど信頼性が高いと判断される。1という値は完

全な一致を示し、値が0に近い場合は判定の一致がほとんどないこと、すなわち一致は偶然の結果にすぎないことを意味する。一致性は偶然の結果であるという帰無仮説のもとでの標準誤差  $SE\{\kappa\}$  も簡単に計算でき、統計的有意性は  $Z = \kappa / SE\{\kappa\}$  を標準正規分布のパーセント点と比較して評価することができる。 $\kappa$  の値に対する統計的な基準はないが、Fleiss<sup>14)</sup>は0.75以上を excellent, 0.40未満を poor, 0.40から0.75を fair to good と仮に分類している。

$\kappa$  統計量はもともと2者、2カテゴリー間の判定の一致度を測るために考案されたが、今回の解析では評価が複数カテゴリーに分類され、評価者が3人以上の一定数である場合の拡張された  $\kappa$  統計量も用いた<sup>14)</sup>。基礎的な統計処理には Statistical Analysis System (SAS) を用いた<sup>15)</sup>。SAS に用意されていない  $\kappa$  統計量の計算は、SAS の行列言語 Interactive Matrix Language (IML) によるプログラムを独自に作成して用いた<sup>16)</sup>。

そして、次の項目について調べた。①病期判定の分布、②施設内・施設間の  $\kappa$  統計量、③蛍光眼底写真の有無による  $\kappa$  統計量の比較、④眼科医の経験年数による  $\kappa$  統計量の比較、⑤2医師間の  $\kappa$  統計量およびその分布、⑥病期判定の個人内信頼性の6項目である。

III 結 果

1. 病期判定の分布

集計されたデータの病期判定の分布を調べた。3施設での前判定と後判定の集計の結果、病期判定の分布は表1のようになり、その多くが福田分類のAIIからBIに集中しており、次いでBII, BIII, AIIIが比較的多かった。なお、表1の中で読影者判定の数値は28組の眼底写真を供覧したときの16名の眼科医の病期判定結果(総数)を示しており、呈示者判定の数値は今回使用した眼底写真を用意した眼科医の病期判定結果を示している。

2. 施設内・施設間の  $\kappa$  統計量

表2に施設ごとの病期判定に対する  $\kappa$  統計量の値と標準誤差(SE)を示す。前判定、後判定および変化の3項目について各々解析した。施設間の信頼性は表2の全施設の項に相当する。求められた施設間の  $\kappa$  統計量の値は、前判定0.18、後判定0.081および変化0.24であり、どの項目とも比較的低かった。中では、変化が最も高い信頼性を示していた。施設内の  $\kappa$  統計量は0.0081から0.47を示し、同一施設内においても

表 1 糖尿病網膜症の病期判定の分布

	A I	A II	A III	A IV	A V	B I	B II	B III	B IV	B V	計
読影者判定											
前判定	2	138	12	0	1	192	53	44	3	3	448
後判定	2	170	51	5	12	154	31	11	1	11	448
呈示者判定											
前判定	0	8	1	0	0	13	3	2	0	1	28
後判定	0	11	3	0	1	10	2	0	0	1	28

表 2 施設内・施設間の  $\chi$  統計量

	前判定		後判定		変 化	
	$\chi$	SE	$\chi$	SE	$\chi$	SE
全施設	0.18	0.0080	0.081	0.0080	0.24	0.0085
施設 A	0.16	0.014	0.095	0.013	0.23	0.014
施設 B	0.081	0.0046	0.015	0.0048	0.092	0.0053
施設 C	0.47	0.046	0.18	0.051	0.45	0.046

SE: 標準誤差

表 3 蛍光眼底写真(FAG)の有無による  $\chi$  統計量の比較

	眼底写真+FAG		眼底写真のみ	
	$\chi$	SE	$\chi$	SE
前判定				
全施設	0.12	0.011	0.22	0.012
施設 A	0.11	0.019	0.18	0.021
施設 B	0.025	0.062	-0.063	0.072
施設 C	0.37	0.060	0.51	0.078
後判定				
全施設	0.052	0.011	0.10	0.012
施設 A	0.037	0.018	0.11	0.019
施設 B	0.026	0.064	-0.086	0.072
施設 C	-0.048	0.069	0.42	0.078
変化				
全施設	0.22	0.011	0.22	0.012
施設 A	0.20	0.019	0.22	0.020
施設 B	0.19	0.072	-0.060	0.079
施設 C	0.26	0.069	0.77	0.052

SE: 標準誤差

必ずしも高い信頼性を示さなかった。施設 C において前判定 0.47, 変化 0.45 と 3 項目中 2 項目で比較的高い信頼性を示していた。他の 2 施設では信頼性はより低かったが、中では前判定と変化が後判定より高い信頼性を示す傾向にあった。

3. 蛍光眼底写真の有無による  $\chi$  統計量の比較

カラー眼底写真と蛍光眼底写真を併用したときの病期判定とカラー眼底写真のみの場合の病期判定との信

表 4 眼科経験年数による  $\chi$  統計量の比較

		眼科経験年数			
		5 年未満		5 年以上	
		$\chi$	SE	$\chi$	SE
全体	前判定	0.26	0.023	0.13	0.038
	後判定	0.056	0.023	0.20	0.038
	変化	0.21	0.024	0.30	0.038
眼底写真+FAG	前判定	0.18	0.031	0.00	0.055
	後判定	0.010	0.031	-0.011	0.052
	変化	0.18	0.032	0.22	0.051
眼底写真のみ	前判定	0.30	0.034	0.20	0.048
	後判定	0.093	0.034	0.27	0.043
	変化	0.20	0.033	0.35	0.057

SE: 標準誤差

頼性の違いをみるため、前判定、後判定および変化の 3 項目について全施設および各施設ごとに  $\chi$  統計量の値およびその標準誤差 (SE) を求めた (表 3)。蛍光眼底写真を併用した時に高い信頼性を示したのは施設 B における前判定、後判定および変化の各項であったが、いずれも偶然性と同程度の信頼性しか示していなかった。他の施設ではいずれもカラー眼底写真のみの方が高い数値の  $\chi$  統計量を示していた。施設 C の後判定では、蛍光眼底写真併用では  $\chi$  は -0.048 に対して、カラー眼底写真のみでは  $\chi$  は 0.42 となり、比較的高い信頼性を示しており、大きな違いがみられた。なお、表 3 において  $\chi$  統計量の値がマイナス (-) のものは、判定結果が一致するという帰無仮説に反する結果であることを示しており、今回の結果の値はプラスの場合と同様にはば偶然の結果に等しいことを表している。

4. 眼科医の経験年数による  $\chi$  統計量の比較

眼科医の経験年数による病期判定の信頼性の違いを、眼科経験年数を 5 年以上と 5 年未満とで分け、更に全体をまとめた場合と蛍光眼底写真の有無により分けた場合とで検討した (表 4)。全体をまとめた場合、後判定および病期変化では 5 年以上で  $\chi$  統計量は高

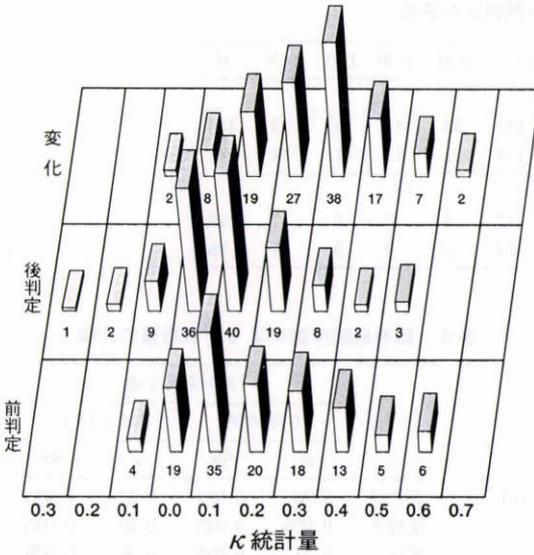


図2 判定ごとの  $\kappa$  統計量分布.

前判定, 後判定, 変化の各々の  $\kappa$  統計量の分布を棒グラフで表示.

表5 病期判定の個人内信頼性

経験年数	前判定	後判定	変化
5年未満	65	56	71
5年以上	73	69	66
全平均	68	61	69

い値を示していたが、前判定では5年未満の方が高い値を示していた、蛍光眼底写真の有無による比較でも同様の結果を示していた。しかし、偶然変動を考慮するといずれにおいても眼科経験年数による病期判定の信頼性には特に差がなかった。なお、 $\kappa$  統計量の値がマイナス (-) のものは、表3と同様に判定結果が一致するという帰無仮説に反する結果であることを示している。

5. 2 医師間の  $\kappa$  統計量の分布

全眼科医 16名の中から2名の医師を選択する120通りの組合せについて、前判定、後判定および変化ごとに  $\kappa$  統計量の値を求め分布状況を示した(図2)。この値を求めることにより、同一眼底写真をみたときの2医師間における信頼性がわかる。それぞれの分布のピークは各々0.1, 0.1, 0.3付近にあり、やはり変化において前判定および後判定より高い値が得られているが、それでも値自身は高いものでもせいぜい0.5~0.6程度であった。

6. 病期判定の個人内信頼性

最後に病期判定の個人内信頼性について解析した。個人内信頼性は、同一写真に対する2回の病期判定を行った施設Aの10名の医師の各医師ごとの一致度の平均値を示している。なお、この時利用した眼底写真は、カラー眼底写真と蛍光眼底写真を併用したものとカラー眼底写真のみを用いたものが各々4組ずつである。スライド8組について1回目と2回目の病期判定が同じであった割合は、56から73%で、病期判定には必ずしも完全な再現性があるとはいえなかった(表5)。5年以上と未満との眼科経験年数の差は、病期判定の個人内信頼性に余り影響していなかった。

IV 考 按

用意した眼底写真の病期判定結果は、単純網膜症から前増殖網膜症(福田分類 AII, BI)に分布するものが多かった。今回の研究の目的は眼底所見判定の信頼性を求めるものであり、判定の正しさや妥当性を議論するものではない。

前判定および後判定は、施設間および施設内ともに比較的低い信頼性しか得られなかった。 $\kappa$  統計量の値に絶対の基準は存在しないが、全て0.5以下という結果から、眼底所見判定の信頼性は比較的低いといえてよい。また、施設間の比較では施設BとCではその信頼性にかなりの差があった。今回は眼底全体を1枚の写真として供覧したのではないことも一つの原因になる可能性もあるが、他に考えられる原因としては、通常用いられている病期分類(診断基準)が統一されていないこと、臨床において使用している病期分類は同じであっても医師によりその解釈が異なること、医師によっては網膜症の病期分類が必ずしも十分に理解されていないこと、使用している網膜症の病期分類が病期判定のための分類として妥当ではない(網膜症の病期分類としての有用性が低い)ことなどがあげられる。

病期変化は改善、不変、悪化の三つに分けて行ったが、研究施行前には施設間および施設内ともに病期判定に比べ信頼性が高いことが予想された。確かに病期判定に比較するとやや高い傾向にあったが、差は小さかった。病期変化判定の場合、眼底写真の中の所見が全体的に悪化したり改善したりしている場合には比較的判定し易いが、一つの眼底写真の中である所見は悪化しているものの、他の所見は改善もしくは消失している場合には、その判定は非常に難しくなってくる。医師により点状・しみ状・表層出血、硬性・軟性白斑、

網膜内細小血管異常，血管漏出・拡張，網膜浮腫，血管床閉塞，新生血管などの網膜症所見の重みづけが異なるため，病期変化判定はより複雑になってくる。更に一般臨床の場合においては，これらの各々の所見の程度による判定の問題だけでなく，部位による違いも含まれてくるので病期判定はより複雑なものになることが予想される。また，眼底写真の判定のために，前判定および後判定ともに30秒間ずつスライドを供覧し，全部で28組の眼底写真の判定を約30分間かけて行った。眼底写真の組合せが少なすぎると統計的に一致度の客観的評価が難しい，判定全体に要する時間が長すぎると集中力を欠き判定にバイアスがかかり易い，前後判定を行うのに各々20秒間から45秒間を要するなどの点から今回このような研究方法をとった。

蛍光眼底写真の有無による判定の信頼性は，蛍光眼底写真を併用した方が比較的低い値を示していた。検眼鏡検査の判定とカラー眼底写真や蛍光眼底写真との比較では，Palmbergら<sup>17)</sup>は検眼鏡検査に比べ立体カラー眼底写真や蛍光眼底写真の方が有意に一致度が高く，立体カラー眼底写真と蛍光眼底写真では差がないとしている。また，The Diabetes Control and Complications Trial Research Group<sup>18)</sup>は立体カラー眼底写真で網膜症なしと判定した患者の21%に蛍光眼底写真で網膜症が発見され，蛍光眼底写真で網膜症なしと判定された患者の19%に立体カラー眼底写真で網膜症がみられ，両者には特に差はなく，両者の併用により網膜症発見の感度は高まるとしている。日本においては蛍光眼底写真による判定が重要視されているが，欧米においてはほとんどの報告が立体カラー眼底写真によるものであり，今回の我々の結果と単純に比較することは困難である。福田ら<sup>19)</sup>は単純網膜症を有する糖尿病患者を対象に，3名の網膜症専門医が蛍光眼底写真のみを用いて網膜症の重症度を評価した場合と検眼鏡検査，カラー眼底写真と蛍光眼底写真を併用して眼底所見を総合判定した場合の重症度について解析している。結果の評価方法は我々のものとは異なるものの，蛍光眼底写真による網膜症重症度判定では3名間の判定結果の間に相違があること，総合判定との相違も著しいことを指摘しており，軽症網膜症の重症度判定には蛍光眼底写真のみで行ってはならず，軽症網膜症の重症度を判定する基準作成の研究の必要性を提唱している。カラー眼底写真のみの場合のほうが蛍光眼底写真併用よりも信頼性が高かった原因としては，カラー眼底写真のみの場合の方が情報量が少ないため同

一時間内(30秒間)に判定し易かったこと，蛍光眼底写真併用例に比べ眼底写真の判定が容易であったことなどがあげられる。これらのことより，カラー眼底写真と蛍光眼底写真の併用は，病期判定の一致を促進する方向に働いているとは必ずしもいえなかった。しかし，眼底所見の診断基準を眼底写真上細かく統一すれば，カラー眼底写真と蛍光眼底写真の併用により高い一致度を示すようになりうると推定された。

同一施設内の眼科経験年数5年以上と5年未満の比較では，特に5年以上の眼科医に信頼性が高いことはなかった。一般的に，経験年数を経るほど臨床経験および教科書の知識が増え病期判定の正確性が向上し信頼性も高まるものと思われるが，かえって知識や経験が豊富なため，写真によって判定に苦慮することも多くなる可能性もある。

病期判定の個人内信頼性は8組の眼底写真中病期判定の一致していた率は56から73%と比較的高い数値であったが，眼科経験年数による差も特にみられなかった。本来であれば病期判定の再現性は80%以上であることが望ましいと考えられるが，必ずしも良い結果ではなかった。この原因としては，今回用意した眼底写真が病期の分布にも示したように，福田分類のAIIからBIという比較的判定が難しいものが多かったためと考えられた。

今回の研究において，眼底所見の病期判定の信頼性は施設間，施設内および個人内ともに比較的低い結果となった。これらのことより，少数施設におけるretrospective studyや多数施設におけるprospective studyでは，眼底所見の写真判定によるデータ解析には判定者間の診断基準の統一が重要であることが示唆された。また， $\kappa$ 統計量による信頼性の解析は，多施設prospective studyにおける判定者間の診断基準の統一の達成度を示す指標の一つになると考えられた。

本論文の要旨は，第4回糖尿病網膜症臨床研究会にて発表した。稿を終えるに当たり東京女子医科大学糖尿病センター眼科堀 貞夫教授の御校閲に深謝致します。

#### 文 献

- 1) **University Group Diabetes Program**: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 1. Design, methods and baseline characteristics. *Diabetes* 19(Suppl): 747-783, 1970.
- 2) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Preliminary report on effects of

- photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 81: 383—396, 1976.
- 3) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 103: 1796—1806, 1985.
  - 4) **The DRVS Research Group**: Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Diabetic retinopathy vitrectomy study (DRVS) report #1. *Ophthalmology* 92: 492—502, 1985.
  - 5) **The DCCT Research Group**: The diabetes control and complications trial (DCCT): Design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 35: 530—545, 1986.
  - 6) **Davis MD, Norton EWD, Myers FL**: The Airlie House classification of diabetic retinopathy. In: Goldberg ME, et al (Eds): Symposium on the treatment of diabetic retinopathy, PHS Pub No 1890, 7—22, 1968.
  - 7) 菅 謙治: 糖尿病性網膜症の分類と病態. 新しい分類の提案と文献的考察. *臨眼* 26: 1297—1312, 1972.
  - 8) **Diabetic Retinopathy Study Research Group**: A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. The seventh report from the Diabetic Retinopathy Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21: 210—226, 1981.
  - 9) 福田雅俊, 小室優一: 糖尿病性網膜症眼底病変のスコア化に関する研究. *日眼会誌* 85: 656—667, 1981.
  - 10) 福田雅俊: 網膜症の分類. *糖尿病眼科学*. 医学書院, 東京, 119—127, 1986.
  - 11) **Klein R, Klein BEK, Magli YL, Brothers RJ, Mewer SM, Moss SE, et al**: An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93: 1183—1187, 1986.
  - 12) **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(Suppl): 786—806, 1991.
  - 13) **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 98(Suppl): 807—822, 1991.
  - 14) **Fleiss JL**: Statistical method for rates and proportions (2nd ed) John Wiley and Sons, New York, 212—236, 1981.
  - 15) **SAS Institute Inc**: SAS/STAT User's Guide, Release 6.03 Edition. SAS Institute Inc, Cary, NC, 1—1028, 1988.
  - 16) **SAS Institute Inc**: SAS/IML User's Guide, Release 6.03 Edition. SAS Institute Inc, Cary, NC, 1—357, 1988.
  - 17) **Palmberg P, Smith M, Waltman S, Krupin T, Singer P, Burgess D, et al**: The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 88: 613—618, 1981.
  - 18) **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group**: Color photography vs fluorescein angiography in the detection of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmology* 105: 1344—1351, 1987.
  - 19) 福田雅俊, 岡野 正, 別所建夫, 青木繁伸, 藤田利治: 糖尿病性網膜症における蛍光眼底所見の評価に関する検討. *臨眼* 38: 261—265, 1984.