

糖尿病網膜症スコアの経時的増加に關与する 因子についての解析

国定 勝郎¹⁾²⁾, 山下 英俊²⁾, 堀江公仁子²⁾, 船津 英陽³⁾, 山本 禎子⁴⁾, 菊池 方利⁵⁾

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

⁴⁾東京厚生年金病院眼科, ⁵⁾朝日生命成人病研究所

要 約

糖尿病網膜症の経時的な変化(平均観察期間 24.9 か月)を 87 眼 44 例について解析した。山下らの網膜症スコアで検討すると 57% でスコアが増加していた。進行単純期で 78% と最も高く, 前増殖期で 52%, 増殖期は 11% であった。年間スコア上昇率は平均 3.0 であり, 進行単純期で 6.1, 前増殖期で 2.8, 増殖期で 0.1 であった。網膜症スコアは単純期から前増殖期の変化をよくとらえていた。つぎにグレードが増加していた 6 因子(網膜微小血管瘤, 毛細血管床閉塞領域, 螢光色素漏出, 網膜内細小血管異常, 乳頭外網膜新生血管, 黄斑部浮腫)のグレード増加分と平均 HbA1c および罹病期間の 2 全身因子をカテゴリー化し, スコア増加分(外的基準)に対する寄与度を数量化理論 I 類で解析すると毛細血管床閉塞領域 > 螢光色素漏出 > 乳頭外網膜新生血管 > の順で大きく他の 5 因子は小さかった。予後の予測には経時的な情報をもつデータを多変量解析し検討していく必要があると考えられた。(日眼会誌 97: 90-95, 1993)

キーワード: 糖尿病網膜症, 螢光眼底検査, スコア, 経時的解析, 数量化理論

Changes of the Diabetic Retinopathy Score

Katsuro Kokutei¹⁾²⁾, Hidetoshi Yamashita²⁾, Kuniko Horie²⁾,
Hideharu Funatsu³⁾, Teiko Yamamoto⁴⁾ and Masatoshi Kikuchi⁵⁾

¹⁾Eye Clinic, Kudanzaka Hospital, ²⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine, ³⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College DM Center Eye Clinic,

⁴⁾Eye Clinic, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital, ⁵⁾The Institute for Adult Disease Asahi Life Foundation

Abstract

Changes of the retinopathy score with the progression of diabetic retinopathy were investigated in 87 eyes of 44 diabetic patients. The previously reported retinopathy scoring system of Yamashita et al., utilizing fluorescein angiography, was used. Factors relevant to an increase of the retinopathy score were determined using quantification analysis (a type of multivariate analysis). The factors assessed were microaneurysms, the extent of retinal nonperfusion, intraretinal microvascular abnormalities, the grade of fluorescein dye leakage from retinal vessels, neovascularization, the grade of macular edema, the HbA1c level and the duration of retinopathy. The retinopathy score increased in 50 eyes (57%) after a mean follow-up period of 24.9 months. The probability of the score increasing in the eyes with advanced background retinopathy was 78%. The probability in eyes with preprolifer-

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 国定 勝郎

(平成 4 年 4 月 30 日受付, 平成 4 年 7 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Katsuro Kokutei, M.D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received April 30, 1992 and accepted in revised form July 7, 1992)

ative or proliferative diabetic retinopathy was 52% or 11%, respectively. The mean increase of the score in one year was 3.0 for all subjects. The increase in the eyes with advanced background, preproliferative or proliferative diabetic retinopathy was 6.1, 2.8 or 0.1, respectively. Our results suggest that this scoring system can effectively detect changes of background and preproliferative retinopathy. According to quantification analysis, the factor most relevant to the increase of the score was retinal nonperfusion. Dye leakage and neovascularization were also relevant, in descending order. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 90-95, 1993)

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

I 緒 言

糖尿病網膜症（以下網膜症）の経時的な増悪について報告されている解析法の多くはまず網膜症全体またはその中の代表的な所見についてグレード（grade）化し、つぎにそのグレードの進行について統計的に処理したものである^{1)~6)}。しかしこの方法では網膜症の変化を段階的（離散的）にししかとらえることができない。網膜症の重症度をスコアであらわせれば（数値化）、網膜症の進行はスコアの推移により精密に連続的にとらえることができ各種治療法の効果判定にも有用である。筆者らはすでに蛍光眼底検査でみられる網膜症の重要な所見を数量化理論第Ⅲ類により⁷⁾⁸⁾解析して網膜症の重症度分類を決め、この新しい分類をもとに同第Ⅰ類で解析し作製した網膜症の重症度スコアを報告した^{9)~11)}。本報ではこのスコアが網膜症の進行増悪をどのように検出できるかを知るためにスコアの経時的変化について解析した。さらに網膜症進行の病態をとらえるため、スコアの経時的増加に関与する網膜症各所見の変化について多変量解析をもちいて解析したので報告する。

II 対象および方法

1. 対象

東京大学病院眼科糖尿病外来に通院する患者で、5か月以上の間隔をおいて2回以上の蛍光眼底検査をうけた44人87眼（男30名、女14名、平均糖尿病罹病期間は14±8年、平均年齢54±11歳）である。

2. 網膜症の重症度スコア

前報の重症度スコアをもちいた¹¹⁾。スコア作製の概略を述べると、まず蛍光眼底写真（以下FAG）所見からとりだした7所見（表1）の各々の重症度をそれぞれグレード化した。グレード化の詳細については前報

にて報告した¹¹⁾。つぎに各グレード（カテゴリー）の網膜症重症度に対する相対的な重み（weight=カテゴリー数量）を算出した（図1）。この際、網膜症スコアと実際の臨床的重症度とのずれを抑えるためにパター

表1 蛍光眼底写真の異常所見

1. 網膜微小血管瘤	(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)

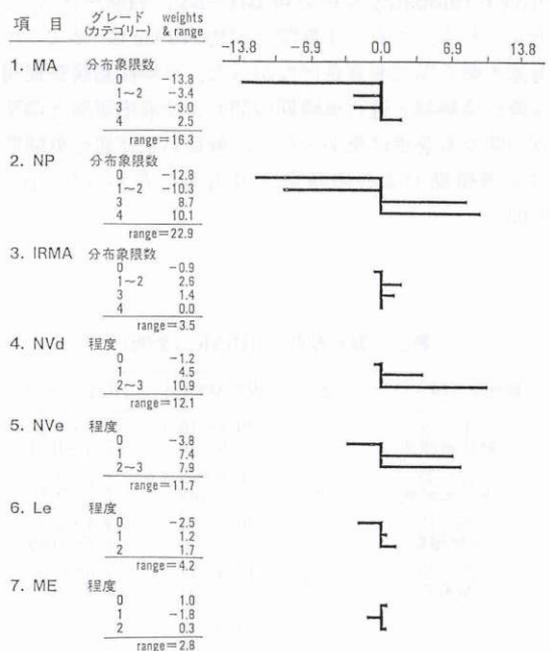


図1 蛍光眼底所見のカテゴリー数量（weights）。

ン分析と呼ばれる数量化理論第III類により算出し視覚化した重症度分類をもちいて重症度を定量化し、これを外的基準にして同第I類により重みを計算した。7所見の重みの和を網膜症の重症度スコアとした。例えばあるFAGにおける所見がMA=4, NP=4, IRMA=1, NVd=0, NVe=3, Le=2, ME=1のカテゴリーであれば

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

(34.0は異常所見無しを0とするために常に加える補正值)

である。

3. スコアの経時的な変化

網膜症の病期を表2に示すようにスコア(小数第1位で四捨五入)により1~15, 16~35, 36~45, 46~65の4期に分け、各期において観察期間中のスコア上昇眼の割合や年間スコア上昇率(最終スコア-観察開始時スコア)/観察期間(年))を計算した。各期は前報における多変量解析の結果より1~15の群は軽症単純網膜症(mild background retinopathy 福田分類AI期)であり、16~35の群は進行単純網膜症(advanced background retinopathy 福田分類AII期)、36~45の群は前増殖網膜症(preproliferative retinopathy 福田分類BI期)、46~65の群は増殖期網膜症(proliferative retinopathy 福田分類BII~BV, VI期を含む)と考えられる。これら4群間で平均HbA1c値(表2)に有意水準5%で有意差はなかった。平均経過観察期間は軽症単純期と進行単純期の間および前増殖期と増殖期の間で有意差は無かったが、軽症および進行単純期は前増殖期および増殖期より有意に長かった(p<0.05)。

表2 観察期間とHbA1c(全例)

観察開始時スコア	眼数	観察期間(月)	HbA1c(%)*
1~15 (軽症単純期)	30	29.1±10.1 (8~41)	8.8±1.1 (7.3~10.1)
16~35 (進行単純期)	27	30.0±15.1 (7~43)	8.7±0.7 (7.7~9.1)
36~45 (前増殖期)	21	20.5±13.4 (7~58)	9.4±1.3 (7.7~10.9)
46~65 (増殖期)	9	19.4±14.5 (5~52)	9.6±0.9 (8.4~10.6)
合計	87	24.9±12.4 (5~58)	9.0±1.0 (7.3~10.9)

*: 平均値±標準偏差を示す。()は分布域を示す

表3 スコア上昇に関連する因子(項目)の解析

項目	グレード(カテゴリー)
1. MA 分布象限数の増加	0, 1, 2*
2. NP 分布象限数の増加	0, 1, 2, 3*
3. IRMA 分布象限数の増加	-1, 0, 1*
4. NVe 程度の増加	0, 1, *
5. Le 程度の増加	0, 1, 2*
6. ME 程度の増加	0, 1*
7. HbA1c(%)	1, 2, 3†
8. 糖尿病罹病期間(年)	1, 2, 3‡

1~6の項目の略号は表1と同じ

*: 図1の各所見内でのグレードの増加分を示す

†: 1: ~<8 2: 8≤~<10 3: 10≤~

‡: 1: ~≤10 2: 10<~≤20 3: 20<~

4. スコアの変化に寄与する局所および全身因子の解析

網膜症スコアの上昇に関連する因子を知るために、FAGで観察した7所見および全身因子(平均HbA1c値、糖尿病罹病期間)を項目(アイテム)として数量化理論I類で解析した⁷⁸⁾。この解析法は多変量解析の一方法である重回帰分析に対応している。スコアの上昇分を従属変数(外的基準)として各項目のグレード(カテゴリー)のweight(外的基準に関与する大きさをあらわす)を算出した。FAG 7所見(表1)のうち乳頭新生血管(NVd)を除く6所見でグレードが変化していた。これら6所見を局所因子の項目とし表3に示すように各項目のカテゴリー増加分をグレード化した。全身因子は観察期間中の平均HbA1c値および眼科初診時糖尿病罹病期間の2項目とし表3に示すようにカテゴリー化(グレード化)した。これら8項目の外的基準(網膜症スコアの増加分)に対する寄与度を数量化理論第I類により解析した。

III 結果

1. スコア上昇眼の割合およびスコア上昇率

表4に全例におけるスコア上昇率とスコア増加眼の割合を示す。4群間で平均観察期間が異なるため18か月以上観察することができた55眼をまず検討すると、スコアが増加(網膜症が悪化)した割合は軽症単純期で60%(15眼/25眼)、進行単純期で92%(12眼/13眼)、前増殖期で43%(3眼/7眼)、増殖期で0%(0眼/7眼)、全体で58%(30眼/52眼)であった。つぎに最終観察時点で全87眼を検討すると表4に示すように50眼(57%)でスコアが増加していた。病期別のスコ

表4 スコア年間上昇率（全例）とスコア増加眼の割合

観察開始時スコア	スコア年間上昇率†	増加眼の割合(%)‡
1~15 (軽症単純期)	1.3±1.3 (0~3.8)	57(17眼/30眼) #
16~35 (進行単純期)	6.1±6.4 (0~31.5)	
36~45 (前増殖期)	2.8±1.3 (0~6.7)	
46~60 (増殖期)	0.1±0.4 (0~2.6)	
合計	3.0±2.0 (0~31.5)	57(50眼/87眼)

†: 平均値±標準偏差を示す, () は分布域を示す

‡: 最終観察時点 (表2を参照)

*: p<0.05 (t-test)

#: p<0.05 (χ²-test)

表5 網膜症スコア増加眼

観察開始時スコア	眼数	観察期間(月)	HbA1c	スコア年間上昇率
1~15 (軽症単純期)	18	25.1±9.5 (8~41)	8.8±1.0 (7.3~10.1)	2.2±0.8 (0.1~3.8)
16~35 (進行単純期)	22	30.0±14.0 (7~43)	8.7±0.6 (7.7~9.1)	7.2±6.3 (0.1~31.5)
36~45 (前増殖期)	11	25.1±17.5 (7~58)	9.6±1.5 (8.0~10.9)	4.4±2.0 (1.3~6.7)
46~65 (増殖期)	1	9	9.9	2.6
合計	52	27.2±12.6 (7~58)	9.2±1.5 (7.3~10.9)	4.7±3.2 (0.1~31.5)

*: p<0.05 (t-test)

ア推移では、進行単純期が78%増加していたのに対し増殖期眼は11%のみで増加がみられた。軽症単純期(=57%)および前増殖期(=52%)はその中間の値であった。各病期間でχ²検定をおこなうと有意水準5%で病期とスコア増加には関連性のあることが示された。つぎに平均年間スコア上昇率をみると、全87眼では表4に示すように平均3.0であった。最も上昇率の高い病期は進行単純期で6.1、ついで前増殖期が2.8と高く軽症単純期は1.3であった。上昇率が最も低かったのは増殖期で0.1であった。各病期の間で年間スコア上昇率の差の検定をおこなうと有意水準5%でいずれも差があることが示された。スコア増加眼のみの平均年間スコア上昇率は表5に示す。平均HbA1c値および平均観察期間は軽症単純期、進行単純期、前増殖期の各間で有意差はなかった。年間スコア上昇率は平均4.7で、病期別の上昇率は進行単純期で7.2と最も大きかった。前増殖期、軽症単純期ではそれぞれ4.4、2.2でありこれら3期の間で有意差が認められた

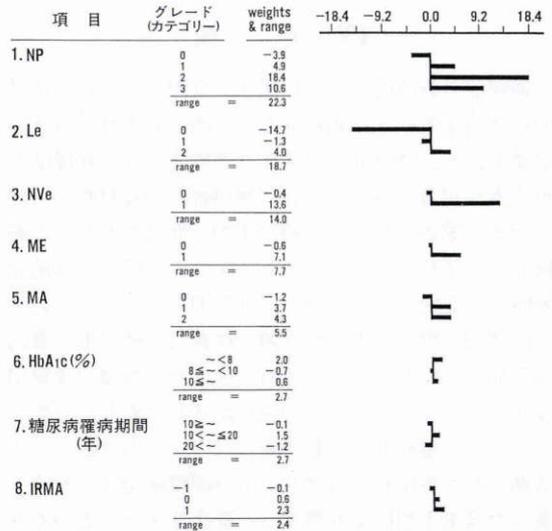


図2 局所因子のカテゴリー増分のweightと全身因子のweight.

各項目内のグレード(カテゴリー)は表3に示したものと同一

(p<0.05). 増殖期では1眼のみでスコアが増加していた。

2. スコア上昇に寄与する因子の解析

FAG所見7項目(表1)のうち乳頭新生血管(NVd)を除いた6項目でグレードが増加していた。これら6項目の局所因子および全身因子(HbA1c値, 糖尿病罹病期間)をカテゴリー化して項目とし網膜症スコア増加に対する関与の程度を解析した結果を図2に示す。網膜症スコアの経時的増加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-数量の値がとる範囲: 偏相関係数に対応する)の高いものから順に網膜毛細血管床閉塞領域(NP)の分布範囲の増加(range=22.3), 網膜血管からの蛍光色素漏出(Le)の程度の増加(range=18.7)と乳頭外網膜新生血管(NVe)の程度の増加(range=14.0)などの局所因子があげられた。黄斑部浮腫(ME)の程度の増加(range=7.7), 網膜微小血管瘤(MA)の分布範囲の増加(range=5.5)と網膜内細小血管異常(IRMA)の分布範囲の増減(range=2.4)の3つの局所因子および観察期間中の平均HbA1c値(range=2.7)と糖尿病罹病期間(range=2.7)の全身因子は外的基準との関連が小さく網膜症スコアの経時的な増加に対する寄与度は低かった。各項目内の各gradeのカテゴリー-数量(weight)は項目内の重症度によく並行していた。

IV 考 按

網膜症の経時的な変化に関与する因子について統計的に考察することは網膜症を臨床的に管理するうえで重要である。時系列的な変化を考察する際、網膜症の重症度が定量化されていれば数理統計的な解析が可能となる。筆者ら^{9)~11)}は前報で FAG 所見をもちいた網膜症スコアを報告した。スコアをつくる際、全体的な網膜症重症度とスコアとのずれを抑えるためまず従来の記述的で質的な重症度分類とは異なる統計的で量的な重症度分類をパターン分析と呼ばれる数量化理論Ⅲ類をもちいてつくり、この視覚化された新しい分類にもとづいて重症度を点数で表した¹¹⁾。この点数を外的基準として各所見の各グレードの網膜症全体に対する重みを同第Ⅰ類により算出した重症度スコアをつくり報告した¹¹⁾。このスコアはある時点での蛍光眼底写真をもとにつくったものであった。今回の報告はこのスコアが網膜症の経時的な変化をどのようにとらえることができるかについて解析したものである。重症度スコアが増加する眼数の割合は進行単純期で大きく増殖期で小さかった。また年間スコア上昇率をみると(表4, 5), 進行単純期は他の各期よりも有意に大きく、前増殖期は軽症単純期よりも有意に大きかった。増殖期は全例で他の各期よりも有意に小さかった。この理由として筆者らが作ったスコアが前増殖期までの変化を鋭敏にとらえているためと考えられる。増殖期においてスコア増加検出能が低いのは重要な因子である増殖膜の程度、硝子体出血、牽引性網膜剝離などが蛍光眼底写真上でとらえることができないのでスコア化の際に項目から除外したためと考えられる。増殖網膜症のスコアについては FAG のみではなく眼底所見を含めたスコア化が必要と考えられる¹²⁾¹³⁾。Klein ら³⁾は眼底写真のみに基づく Airlie House 分類をもちいて2年および6年の経過観察での網膜症病期の進行率を検討し、2年間の観察では全例の41.2%で進行が認められたと報告している。我々の今回の報告でも平均約2年の経過で全例の57%でスコアが増加しており Klein ら³⁾の結果に近い進行率であった。また Klein ら³⁾は level 4 (進行単純期に相当すると考えられる)における2年間の進行率を検討し26.1%で2 level 以上の進行を示し他の level (病期)より高かったと報告している。本報の結果でも進行単純期では平均30か月の経過観察で78%が進行し他の病期より高いことでは一致しているが Klein ら³⁾の26.1%にくらべると進行率が

はるかに大きく、軽症単純期および前増殖期でも Klein ら³⁾の報告(level 1, 2, 4)より高い進行率であった。この差は我々が FAG の変化で進行をとらえているのにたいし Klein ら³⁾は眼底写真で変化をとらえていること、また我々はスコアで網膜症変化をみているため同じ level (病期)内での悪化もスコアの上昇としてとらえられることなどによると考えられる。少なくとも前増殖期までは本報での検討が示唆するように眼底写真よりも FAG にもとづいて検討したほうが変化をより鋭敏にとらえられる可能性がある^{14)~16)}。

つぎに網膜症スコアの経時的増加に影響を与える局所および全身因子について数量化理論第Ⅰ類をもちいて解析した。局所因子である FAG 所見の7項目のうち視神経乳頭上の新生血管(NVd)を除く6項目でグレードが増加していた。観察期間中の平均 HbA1c 値および糖尿病罹患期間をグレード化(カテゴリー化)して全身因子とし、網膜症スコアの増加分を外的基準にして解析すると、図2に示すように網膜症スコアの経時的増加に関連の大きな因子はその寄与度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(=22.3)、網膜血管からの蛍光色素漏出(Le)の程度(=18.7)と乳頭外網膜新生血管(NVe)の程度(=14.0)などの局所因子があげられた。黄斑部浮腫(ME)の程度(=7.7)、網膜微小血管瘤(MA)の分布範囲(=5.5)と網膜内細小血管異常(IRMA)の分布範囲(=2.4)の3局所因子および観察期間中の平均 HbA1c 値(=2.7)と糖尿病罹患期間(=2.7)の全身因子はスコアの経時的な増加に対する寄与度は低かった。NPは網膜症スコア(図1:ある時点での網膜症重症度に対する寄与度を示す)においても今回のスコア増加の解析(図2:網膜症の変化に対する寄与度を示す)においても宿与度が最も大きかった。これは FAG 所見をもちいて網膜血管新生に関与する因子について判別分析に呼応する数量化理論第Ⅱ類により解析した既報の結果と一致する¹⁷⁾。また仁木ら¹⁸⁾も血管新生にはNPと血管拡張、血管透過性(本報のLeに相当する)の亢進が重要因子であると述べており今回の結果と同様であると考えられる。Leはスコア増加には大きく寄与するが網膜症スコアそのものに対しては寄与度は小さい。これに対しMAはスコア増加には寄与度が小さいが網膜症スコアに対しては大きく寄与している。このことは重症度スコアをある時点での断面のデータで作るかそれとも網膜症の経時的な変化を直接とらえているデータをもちいて作るかで各所見の重みも異なり、

したがってスコアも異なることを示している。これまでの網膜症重症度分類は同一例を長期に経過観察したうえで眼底所見の重症度に対する重みづけをおこなったものではなく、多くは断面的な分類であった。しかし予後を予測しうる重症度分類を作るには今後経時的変化をとらえているデータを多変量解析し検討していく必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり御校閲をいただいた東京大学医学部眼科学教室増田寛次郎教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Klein R, Klein BEK, Moss SE, Kessler SD: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 102: 520—532, 1984.
- 2) Haut J, Redor JY, Abboud E, Effenterre G, Moulin F: Classification of diabetic retinopathy. Ophthalmologica 195: 145—155, 1987.
- 3) Klein BEK, Davis MD, Segal P, Klein MD, Long JA, Harris WA, et al: Diabetic retinopathy: Assessment of severity and progression. Ophthalmology 91: 10—17, 1984.
- 4) 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.
- 5) 船津英陽, 北野滋彦, 堀 貞夫, 大橋靖雄: 糖尿病性網膜症と臨床因子, とくにHbA1値との相関. 臨眼 41: 1121—1125, 1987.
- 6) Funatsu H, Yamashita h, Ohashi Y, Kitano S, Hori S: Correlation between progression of diabetic of diabetic retinopathy and blood glucose control. Jpn J Ophthalmol 35: 306—316, 1991.
- 7) 林知己夫: 数量化の方法. 東洋経済新報社, 東京, 1—180, 1974.
- 8) 駒沢 勉: 数量化理論とデータ処理. 朝倉書店, 東京, 1—136, 1984.
- 9) 国定勝郎, 山下英俊, 船津英陽, 堀江公仁子: 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, 堀江公仁子, 白矢勝一: 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) 山下英俊, 国定勝郎, 小泉公仁子, 船津英陽: 糖尿病性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—. 日眼会誌 96: 265—270, 1992.
- 12) 薄葉澄夫: 蛍光眼底所見による糖尿病性網膜症の病型分類. 臨眼 36: 445—450, 1982.
- 13) Klein R, Klein BEK, Magli YL, Brothers RJ, Meuer SM, Mos SE, et al: An alternative method of grading diabetic retinopathy. Ophthalmology 93: 1183—1187, 1986.
- 14) Early treatment diabetic retinopathy study research group: Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms, ETDRS report number 11. Ophthalmology 98: 807—822, 1991.
- 15) Piccolino FC, Zingirian M, Mosci C: Classification of proliferative diabetic retinopathy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 225: 245—256, 1987.
- 16) Davis MD, Hubbard LD, Trautman J, Klein R: Studies of retinopathy: Methodology for assessment and classification with fundus photographys. Diabetes 34: 42—49, 1985.
- 17) 国定勝郎, 山下英俊, 白矢勝一, 船津英陽: 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.
- 18) 仁木高志, 村岡兼光, 北川道隆, 蓮沼敏行, 辻 健一: 糖尿病性網膜症と血管新生: 発症要因と時期. 日眼会誌 85: 668—683, 1981.