

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「成人眼科検診の有用性、実施可能性に関する研究」

総括研究報告書
「成人眼科検診の有用性、実施可能性に関する研究」

研究代表者 山田 昌和 杏林大学医学部・眼科学教室 教授
研究分担者 平塚 義宗 順天堂大学医学部眼科学講座 准教授
研究分担者 川崎 良 山形大学 公衆衛生学講座 准教授
研究分担者 横山 徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長
研究分担者 田村 寛 京都大学医学部附属病院医療情報企画部 准教授
研究分担者 中野 匡 東京慈恵会医科大学眼科学講座 教授
研究分担者 高野 繁 公益社団法人日本眼科医会 会長

【研究要旨】

緑内障、糖尿病網膜症、黄斑変性など視覚障害の主要な原因疾患は加齢・変性による慢性疾患であり、成人眼科検診は疾患の早期発見，早期治療の契機として重要性が高いと考えられる。

眼科検診スキームによる精度、実施可能性の違いを検討し、精度評価を行うことを目的とした臨床研究を立案し、その実施体制とプロトコールの作成を行った。研究参加施設には島根県松江市、宮城県仙台市、東京都世田谷区の3つの地域の合計16の眼科クリニックを選定し、研究計画や実施体制準備を行った。平成29年度の特健診実施時期に合わせて対象症例の登録を行う予定である。

本研究によって、成人を対象とした眼科検診のスキーム別の精度、医学的効果、費用対効果を示すことができれば、その重要性と実施可能性を示す大きな根拠となると考えられる。

A. 研究目的

研究代表者らは以前に、本邦には2007年の時点で164万人の視覚障害者(有病率1.3%)がいると推定し、今後の社会の高齢化に伴って2030年には視覚障害の有病者数は200万人に達すると予測した。本邦の視覚障害に伴う疾病負担の換算額は年間8兆8千億円にのぼることも報告しており、視覚

障害に伴う疾病負担は今後も増大すると推定される。

本邦の視覚障害の原因の1位は緑内障、2位が糖尿病網膜症であり、変性近視、加齢黄斑変性、白内障を含めた上位5疾患で全体の75%を占めている。これらの疾患はいずれも好発年齢が中高年以降であり、初期には自覚症状が少なく、徐々に進行する慢

性疾患という点で共通している。このうち手術などの医療介入で視機能が明確に改善するのは白内障だけであり、それ以外の疾患では進行抑制、残存した視機能の維持が治療目標となるのが現状である。従って、重篤な視覚障害に至る前に疾病を発見し、治療によって進行を防止、抑制し、QOLの損失を最小限に抑えることが重要となる。今後、増加が予想される視覚障害への対策として、一次予防、二次予防、効果的な医療介入の開発および普及の3者が考えられるが、二次予防である眼科検診による早期発見・早期介入が特に重要と私たちは考えてきた。

特に視覚障害の最大の原因疾患である緑内障は以下の特徴があり、検診による集団スクリーニングの重要性、有効性が高いと考えられる。

- 1) 有病割合が高いこと (40歳以上の有病割合5%、70歳以上で10%)
- 2) 本邦の失明原因の第一位であること
- 3) 初期には自覚症状に乏しく、自覚症状による早期発見、早期受診が難しいこと
- 4) 慢性進行性疾患で、発症から視覚障害に至るまでの期間が長いこと
- 5) 医療介入によって進行を阻止または抑制できること

平成22-24年度の厚生労働省障害者対策総合研究事業において、研究者らは眼科検診で発見された眼疾患に医療介入を加えた場合の効果をマルコフモデルにより検討し、成人眼科検診の医学的効果と費用対効果を評価した。その結果、眼科検診は緑内障などによる中途失明を大きく減少する医学的効果があり、ICER (incremental cost-effectiveness ratio) を指標とした費用対効果にも優れていることを示した。

しかしながら、成人を対象とした眼科検

診の制度を持つ自治体はごく少数であり、実施している自治体でも各々が独自の形式で施行しているのが現状である。また、現行の自治体での眼科検診は検診結果の把握にとどまっており、精密検査結果 (疾患名、重症度、医療介入の必要性の有無など) の把握、事後評価が十分になされていない。従って、現状の眼科検診の精度と医学的効果には不明の点が多い。

健康寿命の延伸のために視覚の維持は必須であり、慢性眼疾患早期発見のための効率的な眼科検診プログラムの確立が急務であると考えられるが、その効果や精度を具体的なデータを基に検証する研究はなされていない。成人眼科検診が広く行われるためにはその予防医学的効果、費用対効果を示す根拠の確立と共に検診としての精度評価が重要と考えられる。

本研究では、眼科検診スキームによる精度、実施可能性の違いを検討し、精度評価を行うことを目的とした。成人眼科検診の方式として、特定健診時に眼底写真撮影を行い、別の場所で読影を行う方式 (眼底写真)、眼底写真に補助検査として光干渉断層計 (OCT) 検査を加える方式 (眼底写真+OCT)、眼科医療施設で包括的眼科検査を行う方式の3つを比較する。本年度は、研究の実施体制を整え、プロトコルの確定を行った。

B. 研究方法

本邦の視覚障害の主要原因である緑内障、糖尿病網膜症、変性近視、加齢黄斑変性、白内障の5疾患のうち、緑内障は視神経疾患、白内障は水晶体疾患であり、残る3つは網膜疾患である。白内障以外の4疾患をスクリーニングする検査として従来から眼底検査、眼底写真撮影が重視されてきた。眼底検査を含む眼疾患スクリーニング方法

の現状について研究分担者の平塚、中野、田村らが検討した。特に平塚は緑内障スクリーニング方法としての眼底写真と Frequency doubling technology (FDT) 視野計、OCT による網膜神経線維厚測定について検討した。

これらの検査のなかで特に注目されるのは OCT による網膜や視神経の評価である。OCT は眼科領域で急速に発展、普及している診断技術であり、非侵襲的に短時間で網膜・視神経の精密な断層像が得られる点に特徴がある。眼底写真が面で網膜・視神経を評価するのと対照的であり、両者を組み合わせることで眼疾患のスクリーニング精度が向上する可能性がある。

研究分担者の高野は横山、平塚、中野、田村、川崎、研究代表者の山田と共同で研究体制と研究計画の詳細を検討し、本臨床研究全体のプロトコルについて検討するとともに、研究の実施体制を整えた。研究代表者、研究分担者が電子メールや電話、面談で協議し、研究デザインの大枠を決定した。平成 28 年 7 月 22 日にコアメンバー会議で研究計画の細部まで検討して研究計画書原案を作成し、原案を基に 8 月 19 日の全体班会議の場で議論を行った。更に 11 月 15 日の全体班会議では、実際の検査データを登録する眼科医療施設の研究協力者への説明、質疑、討論を行った。

研究班での協議の結果、本研究を 2 つのステップで構成することにした。最初のステップは、眼科検診で発見される緑内障など慢性眼疾患の有病割合とその重症度を調査する疫学研究であり、次のステップは最初のステップで得られた臨床データを用いた眼科検診の精度評価のための研究である。

1 番目のステップ：眼科医療機関（クリニック）を検診目的で受診した対象者に包括

的眼科検査を行う。検査項目は眼底写真撮影に加えて、視力、屈折、細隙灯顕微鏡検査、眼圧、眼底検査、静的視野検査（緑内障の有無の確定診断のため）、OCT 検査（緑内障の補助画像診断のため）を施行する。緑内障を中心とした視覚障害の原因となる慢性眼疾患の有病割合とその重症度を検討する。

2 番目のステップ：1 番目のステップによって包括的眼科検査の結果が揃った多数例のデータセットが用意される。このデータセットには静的視野検査も含まれており、緑内障の有無を含めて正常か否かの確定診断のついたデータとなる。

今回の研究では眼科医による診察及び画像検査の結果を収集するが、その結果をもとに、疑似的に対面での診察を行った時に得られる情報と画像検査のみで得られる情報とに分けて閲覧し、それぞれの健診法での結果を比較し精度評価に利用するためのシステムが必要となる。そこで、研究分担者の川崎は眼科関連画像検査や健診データを個人情報保護に配慮しつつ、効率よく収集できるデータ登録システムの作成を行った。

このシステムを用いて、各々のデータを複数の眼科専門医に提示して、正常と要精密検査の判定を行ってもらおう。データの提示は、眼底写真だけ、眼底写真に光干渉断層計（OCT）を加えた場合、包括的眼科検診として視力、屈折、細隙灯顕微鏡検査、眼圧、眼底検査のデータを提示した場合、の 3 つのパターンのいずれかとする。各々の判定結果から、眼底写真と眼底写真+OCT、包括的眼科検診の 3 つの検診スキームの精度評価を行う。

策定した研究計画に基づいて研究計画書、同意説明文書など臨床研究に必要な書類を

整えて、平成 29 年 2 月 28 日に医療法人社団信濃会、信濃坂クリニック治験審査委員会において倫理委員会の審査を受け、承認された。

C. 研究結果

研究の最初のステップである包括的眼科検査による眼科検査データの収集について、実施する地域、研究参加施設（眼科クリニック）と対象者を選定した。対象は特定健診を契機として研究参加施設を眼底検査目的で受診した 40 歳以上 74 歳以下の成人とした。特定健診を契機として眼科クリニックで眼底検査が行われる機会の多い自治体として、島根県松江市、宮城県仙台市、東京都世田谷区の 3 つの地域を選び、その中の合計 16 の施設（眼科クリニック）に研究参加施設として対象症例の登録に参加してもらうことにした。目標症例数は各施設 100 例、全体で 1,000-1,500 例とした。症例登録期間は、平成 29 年度の特定健診施行時期に合わせるために、平成 29 年 4 月から平成 30 年 3 月までとした。

研究の実施場所となる 3 つの地区の自治体の健診担当部署、地域医師会には各々個別に説明と協議を行い、本研究計画への理解と了解を得た。倫理審査委員会の承認を得て、研究実施体制と研究プロトコルを確定した（資料 1）。

観察項目として、対象の背景では、対象の性別と年齢、併存全身疾患、眼疾患の既往歴・手術歴、並びに治療中の眼疾患の有無を調査することとした。この目的のための質問票を作成した（資料 2）。

一般的な眼科的検査として、視力・屈折検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を観察項目とし、画像での記録が必要な検査項目は、眼底写真撮影、光干渉断層

計（OCT）検査：黄斑と視神経周囲網膜厚（RNFL）とした。静的視野検査は検査機器とプログラムを統一してハンフリーのシートスタンダード 24-2 を用いることにした。

これらの観察項目を記入、保管するための症例報告書（CRF）を作成し（資料 3）、研究実施に必要な説明文書、同意文書を用意した。

地域の眼科診療施設から眼科関連画像検査や健診データを個人情報保護に配慮しつつ、効率よく収集できるデータ登録システムの作成を行った。研究で得られる検査データを疑似的に対面での診察を行った時に得られる情報と画像検査のみで得られる情報とに分けて閲覧し、それぞれのスクリーニング方法での結果を比較し精度評価に利用するためのデータ閲覧システムを作成中である。

D. 考按

本研究は、眼科検診スキームによる精度、実施可能性の違いを検討し、精度評価を行うことを目的としている。成人眼科検診として実施可能性が高いと推定される方式のうち、1) 眼底写真：特定健診時に眼底写真撮影を行い、別の場所で読影を行う方式、2) 眼底写真+OCT：眼底写真撮影に光干渉断層計（OCT）検査を加えた場合、3) 眼科検査：眼科医療機関で行う包括的眼科検査、の 3 つを比較検討する。スクリーニング方式として、眼底写真だけで評価する場合は費用や実施可能性の面で有利であり、視力・屈折検査、眼圧検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を含む包括的眼科検査は検診としての精度（感度・特異度）で有利と考えられる。また、眼底写真の評価に補助検査として OCT 検査を加えることで、検診の精度を向上できる可能性がある。

現状では、成人眼科検診の制度を持つ自治体はごく限られている。また、現行の自治体での眼科検診は実施方法が様々であり、検診結果の把握にとどまっており、事後評価として精密検査結果（疾患名、重症度、医療介入の必要性の有無など）が十分になされていない。現状の眼科検診の精度と医学的効果には不明の点が多く、著者らが成人眼科検診として実施可能性が高いと推定する3つの方式、眼底写真、眼底写真+OCT、眼科検査についても同様に実際のデータを基にした精度評価はなされていない。

今回の研究の特徴の1つに検査項目に精密視野検査が含まれていることが挙げられる。日本緑内障学会のガイドライン（第三版）によると、緑内障は「視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」と定義されている。定義に記載されたように緑内障の確定診断には視野の特徴的変化を示す必要があるが、精密視野検査は時間と機器、測定技術を要するために検診のフィールドで行われたことはない。今回の研究のデータセットでは精密視野検査が含まれるので、緑内障は緑内障、正常者は正常と確定診断できる。このため、各々の検診方式の陽性適中率だけでなく、感度と特異度が計算できる。

通常は、検診に関する疫学研究で対象者全員に精密検査を行うことはない。例えば、胃がん検診で内視鏡検査を行う場合、全員に精密検査としての生検を行うことはあり得ない。健常と思われる対象者に侵襲やリスクを伴う生検を行うことは倫理的に問題があるためである。しかし緑内障に関しては、確定診断のための精密検査（精密視野検査）が非侵襲的な検査であるために今回

のような研究デザインが可能である。検診の大きな問題点の1つは偽陽性と偽陰性の問題とされている。特に偽陰性例は見逃しと捉えられることがあり、公的な検診では留意すべき点と考えられる。今回のような研究方法を用いることで、成人眼科検診が緑内障を中心とした慢性眼疾患を適切にスクリーニングできるかどうか検討する予定である。

本研究の目標症例数は1,000-1,500例とした。成人眼科検診の主要標的疾患を緑内障とし3つの検診スキームの精度の違いを評価するのに必要な症例数を α エラー0.1、power 0.8として計算すると、有所見者（緑内障）79例、正常者540例が必要となる。緑内障の有病割合は年齢と共に高くなり、想定される対象年齢では8-10%程度と推定されるので、1,000例の症例を集めると、80-100例の有所見者と900例程度の正常者を見込むことができる。本研究の症例登録に携わる16の眼科医療施設（クリニック）には年間の対象受診者数が200例程度のところから1000例に及ぶところまで様々であるが、各施設100例の症例登録を目標とした。症例登録数が少ない施設があった場合でも全体で1,000例以上の症例登録を見込むことは十分可能であると考えられた。可能であれば、1,000例で終了とせず、1,500例程度まで症例登録を進める予定である。

眼科検診スキームによる精度、実施可能性の違いを検討し、精度評価を行うことを目的とした臨床研究を計画し、本年度は研究の実施体制を整え、プロトコルの確定を行った。本研究では、検診方法の精度の指標として陽性適中率だけでなく、感度と特異度まで評価できる研究デザインを採用した。成人眼科検診が広く行われるためにはその予防効果、費用対効果を示す根拠を

確立することが必要と考えられる。本研究によって、成人を対象とした眼科検診のスキーム別の精度、医学的効果、費用対効果を示すことができれば、その実施可能性を示す大きな根拠となると考えられる。

E. 結論

成人眼科検診として実施可能性が高いと推定される 3 つの方式の精度と実施可能性を比較検討するための臨床研究を立案した。本年度は成人眼科検診の有用性、実施可能性を検討する臨床研究の実施体制の確立と実施プロトコルの作成を行った。平成 29 年度に実際の症例登録を進めて行く予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tano T, Ono K, Hiratsuka Y, Otani K, Sekiguchi M, Konno S, Kikuchi S, Onishi Y, Takegami M, Yamada M, Fukuhara S, Murakami A. Retinal vessel diameters in a Japanese population: the Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(6):e432-41.

Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Inoue S, Tsubota K, Yamada M. The association between legal Japanese visual impairment grades and vision related quality of life. *Jpn J Ophthalmol.* 2016;60:219-225.

Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, Fukui

M. Diquafosol for Contact Lens Dryness: Clinical Evaluation and Tear Analysis. *Optom Vis Sci.* 2016;93(8):973-8.

Nakano T, Kawashima M, Hiratsuka Y, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M. Assessment of quality of life in patients with visual impairments using a new visual function questionnaire: the VFQ-J11. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1939-1944.

Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim HM, Tchah HW, Hyon JY, Yoon KC, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Mingwu L, Liu Z. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf.* 2017;15:65-76.

Kawashima M, Yamada M, Suwaki K, Shigeyasu C, Uchino M, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K, the DECS-J Study Group. A clinic-based survey of clinical characteristics and practice pattern of dry eye in Japan. *Adv Ther.* 2017;34:732-743.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

「成人眼科検診の有用性、実施可能性に関する研究」

研究計画書

成人眼科検診の有用性、実施可能性に関する研究

試験計画書版番号	Version 2.2
試験計画書作成者	山田 昌和
事務局	杏林大学医学部眼科学教室
作成日	2017年2月8日

目次

1. 目的 :
2. 背景
3. 研究仮説
4. 研究計画の概要
5. 研究デザイン
6. 研究セッティング
7. 対象者（選択基準、除外基準）
8. 評価項目・観察・検査
 - 8-1 評価項目 :
 - アウトカム指標
 - 介入／要因因子とその測定
 - 8-2 観察および検査項目 :
9. 目標症例数
 - 9-1 目標症例数と設定の根拠
 - 9-2 予定登録見込み
10. 研究期間（登録期間）
11. 倫理的事項
 - 11-1 インフォームドコンセント :
 - 11-2 プライバシーの保護と患者識別
12. 安全性評価と健康被害に関する事項
13. 費用に関する事項
14. 情報公開、相談への対応
15. 研究組織（研究責任者、分担研究者、事務局、研究参加施設、データセンター）
 - 15-1 研究責任者
 - 15-2 分担研究者
 - 15-3 研究参加施設と研究責任医師
 - 15-4 研究事務局、データマネジメントセンター
16. 研究結果の発表
17. 参考文献
18. 付表（APPENDIX）
 - 説明文書・同意書
 - CRF（観察項目記載用のシート）

1. 目的：

健康寿命の延伸のために視覚の維持は必須であり、効率的で実施可能性の高い成人眼科検診プログラムの確立が必要と考えられる。本研究では、成人を対象とした眼科検診のスキーム（実施方式）による精度の違いを検討し、医学的効果と費用対効果を含めた実施可能性について総合的に評価することを目的とする。

2. 背景

研究者らは以前に、本邦の視覚障害の現状と将来について推計を行い、包括的資料を作製した。視覚障害の数は2007年の時点で164万人であり、高齢化に伴い2030年には200万人に達すると推定された。視覚障害の原因疾患として、緑内障、糖尿病網膜症、変性近視、黄斑変性、白内障が主要なものであり、この5つの疾患で視覚障害の75%を占めている。これらは加齢・変性による慢性疾患であり、成人眼科検診は視覚障害の原因となる疾患の早期発見、早期治療の契機として重要性が高いと考えられる。

特に緑内障は以下の特徴があり、検診によるスクリーニングの重要性が高いと考えられる。

- 1) 有病割合が高いこと（40歳以上の有病割合5%、70歳以上で10%）
- 2) 本邦の失明原因の第一位であること
- 3) 初期には自覚症状に乏しく、自覚症状による早期発見、早期受診が難しいこと
- 4) 慢性進行性疾患で、発症から視覚障害に至るまでの期間が長いこと
- 5) 医療介入によって進行を阻止または抑制できること

平成22年度から24年度の厚生労働省障害者対策総合研究事業において、研究者らは眼科検診で発見された眼疾患に医療介入を加えた場合の効果をマルコフモデルにより主要疾患別に検討し、総体としての成人眼科検診の医学的効果と費用対効果を評価した。その結果、眼科検診は緑内障などによる中途失明を大きく減少する医学的効果があり、ICER (incremental cost-effectiveness ratio) を指標とした費用対効果にも優れていることが示唆された。

成人眼科検診の制度を持つ自治体はごく少数であり、実施している自治体でも各々が独自の形式で施行しているのが現状である。また、現行の自治体での眼科検診は検診結果の把握にとどまっており、精密検査結果（疾患名、重症度、医療介入の必要性の有無など）の把握、事後評価が十分になされていない。従って、現状の眼科検診の精度と医学的効果には不明の点が多い。

現在国内で実施されている成人眼科検診のスキームは大きく3つに分けることができる。

- 1) 特定健診時に眼底写真撮影を行い、別の場所で読影を行う
- 2) 特定健診時に眼科で眼底検査を行う
- 3) 眼科で行う包括的眼科検査

以上の3つであるが、各々の方式の精度評価はなされていない。

本研究では、眼科検診スキームによる精度、実施可能性の違いを検討し、精度評価を行うことを目的とする。現行の成人眼科検診の3つのスキームのうち、1) 特定健診時に眼底写真撮影を行い、別の場所で読影を行う方式と3) 眼科で行う包括的眼科検査を比較する。ただし近年、緑内障の補助診断として臨床で注目されている光干渉断層計（OCT）検査による視神経周囲網膜厚測定も検討に加える。具体的には、眼底写真に補助検査として光干渉断層計（OCT）検査を加えた場合を3つ目のスキームとして検討する。

本研究では、検診方法の精度の指標として陽性適中率だけでなく、感度と特異度まで評価できる研究デザインを採用した。成人眼科検診が広く行われるためにはその予防効果、費用対効果を示す根拠を確立することが必要と考えられる。本研究によって、成人を対象とした眼科検診のスキーム別の精度、医学的効果、費用対効果を示すことができれば、その実施可能性を示す大きな根拠となると考えられる。

3. 研究仮説

成人を対象とした眼科検診によって緑内障を中心とした慢性眼疾患を適切にスクリーニングすることができる。

スクリーニング方式として、1) 眼底写真だけで評価する場合は、2) 視力、屈折、細隙灯顕微鏡、眼圧、眼底検査を含む包括的眼科検診に比べて、費用や実施可能性の面で有利であるが、感度・特異度で不利となる。1) 眼底写真だけの評価に3) 補助検査として光干渉断層計 (OCT) 検査を加えることでその欠点を補うことができる。

4. 研究計画の概要

本研究は成人眼科検診の有用性と実施可能性を検討するために行われ、研究は2つのステップから成る。最初のステップは、眼科検診で発見される緑内障など慢性眼疾患の有病割合とその重症度を調査する疫学研究であり、次のステップは最初のステップで得られた臨床データを用いた眼科検診の精度評価のための研究である。

1 番目のステップ：眼科医療機関（クリニック）を検診目的で受診した対象者に包括的眼科検査を行う。検査項目は眼底写真撮影に加えて、視力、屈折、細隙灯顕微鏡検査、眼圧、眼底検査、静的視野検査（緑内障の有無の確定診断のため）、OCT 検査（緑内障の補助画像診断のため）を施行する。目標症例数は1,000例以上1,500例以内とし、緑内障を中心とした視覚障害の原因となる慢性眼疾患の有病割合とその重症度を検討する。

2 番目のステップ：1 番目のステップによって、包括的眼科検査が行われた1,000-1,500例のデータセットが用意される。このデータセットには静的視野検査も含まれており、緑内障の有無を含めて正常か否かの確定診断のついたデータである。各々のデータを眼科専門医に提示して、正常と要精密検査の判定を行ってもらう。データの提示は、眼底写真だけ、眼底写真に光干渉断層計 (OCT) を加えた場合、包括的眼科検診として視力、屈折、細隙灯顕微鏡検査、眼圧、眼底検査のデータを提示した場合、の3つのパターンのいずれかとする。各々の判定結果から、眼底写真撮影と眼底写真+OCT、包括的眼科検診の3つの検診スキームの精度評価を行う。用いるデータセットでは精密視野検査を行っているため、緑内障は緑内障と正常者は正常と判定できている。このため、各々の検診スキームの陽性適中率だけでなく、感度と特異度が計算できる。

5. 研究デザイン

横断観察研究

6. 研究セッティング

眼科医療機関（クリニック）：松江市、仙台市、世田谷区の3つの地域で合計16施設。

松江市、仙台市、世田谷区では、特定健診を受診する際に本人が希望すれば眼科クリニックでの眼底検査を受けるオプションが用意されている。

7. 対象者（選択基準、除外基準）

対象母集団

40歳以上74歳以下の成人。

対象サンプル

平成29年4月から平成30年3月の期間に特定健診を契機として研究参加施設を眼底検査目的で受診した40歳以上74歳以下の成人。

選択基準・除外基準

選択基準

特定健診を契機に研究参加施設を眼底検査目的で受診した対象者。

（特定健診で詳細な健診が必要と判断され、眼底検査を指示されて受診した対象者と、特定健診の詳細な健診には該当しないが、自治体のオプションとしての眼底検査を希望して受診した対象者の双方を含む）

年齢は40歳以上74歳以下。

除外基準

1. 40歳未満または75歳以上の者。
2. 本研究の参加に同意しない対象者。
3. 本研究の参加への同意の能力を欠く対象者。
4. そのほか、担当医が研究への参加を不的確と判定した対象者。

サンプリング方法

症例登録期間中に研究参加施設を特定健診を契機として眼底検査目的で受診した対象者のうち、選択基準に合致し、除外基準に該当しないものを目標症例数に達するまで経時的に原則として全例サンプリングする。

8. 評価項目・観察・検査

8-1 評価項目：

アウトカム指標

主なアウトカム指標

- 1) 緑内障の有病割合とその重症度
- 2) 視覚障害の原因となる慢性眼疾患の有病割合とその重症度
慢性眼疾患として、糖尿病網膜症、黄斑疾患、変性近視、水晶体疾患など
- 3) 眼科検診の精度評価

スクリーニング方式として3つの異なる方式を想定し、各々の緑内障診断に関する感度、特異度を評価する。3つの方式は（1）眼底写真だけで評価する場合、（2）視力、屈折、細隙灯顕微鏡、眼圧、眼底検査を含む包括的眼科検診を行った場合、（3）眼底写真に補助検査として光干渉断層計（OCT）検査を加えた場合、である。

介入／要因因子とその測定

本研究は、観察横断研究であり、介入は行わない

8-2 観察および検査項目：

データ収集の方法

- 1) 一番目のステップ：視覚障害の原因となる慢性眼疾患の有病割合とその重症度の検討
研究参加施設である 16 カ所の眼科医療機関（クリニック）で検査を行い、データ収集を行う。

観察項目

(1) 対象の背景

対象の性別と年齢
併存全身疾患
眼疾患の既往歴、手術歴
治療中の眼疾患の有無

(2) 眼科的検査

視力・屈折検査
眼圧検査
細隙灯顕微鏡検査
眼底検査
眼底写真撮影
光干渉断層計（OCT）検査
静的視野検査

2) 二番目のステップ：緑内障診断に関する検診の精度評価

分担研究者が所属する研究施設で眼科専門医などにデータセットを提示して、検診の精度評価を行う。

評価者には、データセットの対象から得られたデータのうち、以下の3つのいずれかを提示し、検診結果として、精密検査の必要性の有無を判定してもらおう。3つの方式は以下の通りである。

- (1) 「写真」：眼底写真だけを提示する
- (2) 「眼科検査」：眼底写真に視力、屈折、細隙灯顕微鏡、眼圧、眼底検査の結果を提示する
- (3) 「写真+OCT」：眼底写真に光干渉断層計（OCT）検査結果を提示する

判定結果から、各々の検診スキームの感度と特異度を計算し、ROC 曲線による精度分析を行う。

9. 目標症例数

9-1 目標症例数と設定の根拠

成人眼科検診の主要標的疾患を緑内障とし、眼底写真だけで評価する場合の感度を 75%、特異度を 85%、包括的眼科検診で評価する場合の感度を 90%、特異度を 90%とした場合、 α エラー 0.1、power 0.8 として計算すると、有所見者 79 例、正常者 540 例が必要となる。緑内障の有病割合は年齢と共に高くなり、想定される対象年齢では 8-10%程度と推定されるので、1,000 例の症例を集めることで、80-100 例の有所見者と 900 例程度の正常者を見込むことができる。

9-2 予定登録見込み

本研究の症例登録には 16 の眼科医療施設（クリニック）が携わる予定である。参加施設には年間の対象受診者数が 200 例程度のところから 1000 例に及ぶところまで様々であるが、各施設 100 例の症例登録を目標とする。症例登録数が少ない施設があった場合でも全体で 1,000 例以上、可能であれば 1,500 例の症例登録を見込むことは十分可能であると考えられる。

10. 研究期間（登録期間）

登録期間：平成 29 年 4 月から平成 30 年 3 月。

症例の登録期間は平成 29 年度に行う予定であり、平成 29 年度の期間を登録期間とした。

11. 倫理的事項

本研究はヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて行われる。

11-1 インフォームドコンセント：

研究実施計画書および対象者への説明文書を含む本研究計画全体が倫理審査委員会で承認されることを前提とする。

対象者への説明：登録に先立って、研究担当者は対象者本人に倫理審査委員会で承認された説明文書を用いて必要事項の説明を行い、対象者からの同意文書の取得を行う。データ利用に同意しない対象者においては、登録を行わず、データを用いないものとする。

11-2 プライバシーの保護と患者識別

対象者のプライバシーを保護するため、登録データには個人を特定しうる情報（生年月日、姓名やイニシャル）を含まないように配慮する。

データ登録には本研究のために附された識別番号を用い、各施設の研究責任医師が対照表を別に保管するものとする。

11-3 研究参加施設における倫理審査

研究参加施設における倫理審査は外部の倫理審査委員会（医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニック 治験審査委員会（設置場所：〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地四谷メディカルビル））で一括して行うこととし、審査に関わる契約や審査依頼は、研究責任者が取りまとめて実施する。

12. 安全性評価と健康被害に関する事項

本研究は介入を行わない観察研究であり、研究に参加することによる危険性はないものと考えられる。もし、健康被害が発生した場合には研究参加施設の担当医師が適切な処置および治療を行うものとする。治療費用が発生する場合には、対象者の健康保険を用いる。

13. 費用に関する事項

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）を受けて実施される。研究責任者、分担研究者、各研究参加施設の研究責任医師は利益相反に関する審査を受

ける。各研究参加施設には準備費用として10万円、症例登録1例あたり検査費用として5千円が研究責任者から支払われる。

対象者には金銭負担は生じない。また研究に参加したことに対する謝礼の支払いも行わない。

14. 情報公開、相談への対応

研究で得られたデータは研究報告書と研究論文が完成してから5年間保存し、その後は破棄するものとする。

研究に関して、研究計画書や関係する資料の開示、研究全体の成果に関する問合せがあった場合には対象者の個人情報や研究全体の支障となる事項以外は開示するものとする。対象者からの相談は研究参加施設の研究責任医師が担当するものとし、必要な場合には研究責任者や分担研究者が対応する。

15. 研究組織（研究責任者、分担研究者、事務局、研究参加施設、データセンター）

15-1 研究責任者

杏林大学医学部眼科学教室・教授

山田昌和

〒181-8611 東京都三鷹市新川6丁目20番2号

Tel: 0422-47-5511 内線 (5746)

Fax: 0422-44-0674

E-Mail: yamada@eye-center.org

15-2 分担研究者

平塚義宗：順天堂大学医学部・眼科学講座・先任准教授

川崎 良：山形大学大学院医学研究科・公衆衛生学講座・准教授

田村 寛：京都大学医学研究科・医療情報企画部・准教授

中野 匡：東京慈恵会医科大学・眼科学講座・眼科学・准教授

横山徹爾：国立保健医療科学院生涯健康研究部・臨床疫学・部長

高野 繁：公益社団法人日本眼科医会・会長

15.3 研究参加施設と研究責任医師（施設毎）

陳 進志：	あさひがおか眼科	宮城県仙台市青葉区旭ヶ丘 3-26-21 小竹ビル 2 階
佐渡 一成：	さど眼科	宮城県仙台市青葉区中央 2-4-11 水昌堂ビル 2 階
山形 和正	わかばやし眼科	宮城県仙台市若林区荒井字初田 19-1-1
高野 章子	とみざわみなみ眼科	宮城県仙台市太白区富沢南 2 丁目 17-15
福下 公子：	烏山眼科医院	東京都世田谷区南烏山 5-16-20 二番館ハラジマビル 3 階
土方 聡	ひじかた眼科クリニック	東京都世田谷区若林 2-30-13 エコーバレー1 階
小田島 貴美	小田島眼科クリニック	東京都世田谷区世田谷 3-12-10
桂 弘	桂眼科クリニック	東京都世田谷区上北沢 3-33-15
望月 弘嗣	望月眼科クリニック	東京都世田谷区奥沢 3 丁目 28-7
三国 絵梨	みくに内科眼科クリニック	東京都世田谷区下馬 1-45-17
禰津 直久	等々力眼科	東京都世田谷区等々力 3-10-12
清水 正紀	清水眼科	島根県松江市上乃木 4-1-3

野田 佐知子	野田眼科医院	島根県松江市北田町 1-1
高梨 泰至	高梨眼科	島根県松江市春日町 586-2
市岡 伊久子	市岡眼科	島根県松江市朝日町 476-7
大瀧 正子	いずみクリニック	宮城県仙台市泉区加茂 4 丁目 4-2

15.4 研究事務局、データマネジメントセンター

研究事務局

杏林大学医学部眼科学教室

山田昌和

データマネージメント・統計解析者

国立保健医療科学院生涯健康研究部

横山徹爾

16. 研究結果の発表

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）の補助を受けている。

研究成果は厚生労働科学研究費報告書の形で公表する。また、学術集会や学術論文で公表することを前提とする。

17. 参考文献

Tano T, Ono K, Hiratsuka Y, Otani K, Sekiguchi M, Konno S, Kikuchi S, Onishi Y, Takegami M, Yamada M, Fukuhara S, Murakami A. Retinal vessel diameters in a Japanese population: the Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study (LOHAS). *Acta Ophthalmol.* 2016 Jan 25. doi: 10.1111/aos.12953. [Epub ahead of print]

Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Inoue S, Tsubota K, Yamada M. The association between legal Japanese visual impairment grades and vision related quality of life. *Jpn J Ophthalmol.* 2016;60:219–225.

Hiratsuka Y, Yamada M, Akune Y, Murakami A, Okada AA, Yamashita H, Ohashi Y, Yamagishi N, Tamura H, Fukuhara S, Takura T. Assessment of vision-related quality of life among patients with cataracts and the outcomes of cataract surgery using a newly developed visual function questionnaire: the VFQ-J11. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58:415–422.

Tamura H, Goto R, Akune Y, Hiratsuka Y, Hiragi S, Yamada M. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Markov Modeling Study. *PLoS One.* 2015;10:e0133628.

Kawasaki R, Akune Y, Hiratsuka Y, Fukuhara S, Yamada M. Cost-utility Analysis of Screening for Diabetic Retinopathy in Japan: A Probabilistic Markov Modeling Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2015;22:4–12.

Hiratsuka Y, Akune Y, Yamada M, Eye Care Comparative Effectiveness Research Team (ECCERT).

Cost-utility analysis of cataract surgery in Japan: a probabilistic Markov modeling study. Jpn J Ophthalmol 2013;27:391-401.

横山徹爾, 藤井仁. 特定健診・特定保健指導の評価と PDCA の基本的な考え方(解説). 保健医療科学 2014;63:432-437.

平塚義宗、小野浩一、中野匡、田村寛、後藤励、川崎良、川島素子、山田昌和. 「成人を対象とした眼検診」研究班中間報告書. 日本の眼科 2015;86:984-1007.

山田昌和、阿久根陽子、平塚義宗. 成人眼検診プログラムの効用分析. 日本の眼科 83:1042-1048, 2012

川島素子、阿久根陽子、山田昌和. 公的な成人眼検診の実施状況. 日本の眼科 83:1036-1040, 2012

18. 付表 (APPENDIX)

説明同意文書 (別に添付)

CRF(観察項目記載用のシート) (別に添付)

成人眼科検診の有用性、実施可能性に関する研究

症例報告書

症例コード	施設名	
	医師名	

イニシャル		性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
生年（または年齢）	西暦 _____ 年	生まれ	（年齢 _____ 歳）
記載年月日	西暦 _____ 年	_____ 月	_____ 日

症例報告書の作成および記入上の注意

1. 症例識別コードはこの研究のためだけの番号です。カルテ番号を使わないで下さい。
2. 黒、青のボールペン又はペンで記入して下さい。
3. 記載事項に訂正がある場合は、訂正前の記録がわかるように×又は二重線で訂正してください（修正液は使わないで下さい）。
4. 空欄には、「記入漏れ」と区別するために、その理由（実施せず・未検査）又は斜線を記入して下さい。
5. 担当医または担当者が記入してください。

版 数 : 1.3

作成年月日 : 2017 年 4 月 10 日

眼の既往歴、現在治療中の眼疾患

<p>眼疾患の既往*</p> <p>(慢性眼疾患で治療後のもの)</p>	<p><input type="checkbox"/> あり 疾患名・眼 ()</p> <p>疾患名・眼 ()</p> <p><input type="checkbox"/> なし</p> <p><input type="checkbox"/> 不明</p> <p><input type="checkbox"/> その他 ()</p>
<p>眼手術歴*</p> <p>(観血手術・レーザー治療を含む)</p>	<p><input type="checkbox"/> あり 手術名・眼 ()</p> <p>手術名・眼 ()</p> <p><input type="checkbox"/> なし</p> <p><input type="checkbox"/> 不明</p> <p><input type="checkbox"/> その他 ()</p>
<p>治療中の眼疾患**</p> <p>(慢性眼疾患で治療中のもの)</p>	<p><input type="checkbox"/> あり 疾患名・眼 ()</p> <p>疾患名・眼 ()</p> <p><input type="checkbox"/> なし</p> <p><input type="checkbox"/> 不明</p> <p><input type="checkbox"/> その他 ()</p>

* 注記：眼疾患の既往歴、眼手術歴については視機能に影響がある慢性疾患について記載して下さい。アレルギー性結膜炎の既往、霰粒腫の手術歴などは省いて結構です。今回の検査前に受診歴があつて、検査前に疾患が判明しているものは記入して下さい。ただし、治療を行っているものは下段の治療中の眼疾患に記入して下さい。

* 治療中の眼疾患：今回の検査前に既に疾患が判明しており、治療を受けている場合に記入して下さい。

眼科検査所見

<p>視力 (裸眼と矯正)</p>	<p>右 _____ (_____) 左 _____ (_____)</p>
<p>屈折 (乱視度数含む)</p>	<p>右 () D cyl— () D Ax () 左 () D cyl— () D Ax ()</p> <p>注記：円柱レンズはマイナス表記でお願いします 値は他覚検査でも自覚検査でも結構です</p>
<p>眼圧</p>	<p>右 _____ mmHg <input type="checkbox"/> 施行せず <input type="checkbox"/> 測定不能 左 _____ mmHg <input type="checkbox"/> 施行せず <input type="checkbox"/> 測定不能</p> <p>測定方法：空気眼圧計以外の場合のみ下欄に記載</p> <p><input type="checkbox"/> ゴールドマン眼圧計 <input type="checkbox"/> 他 ()</p>
<p>細隙灯顕微鏡 (前眼部から前房、 虹彩まで)</p>	<p>右 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 異常あり () 左 <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 異常あり ()</p> <p>注記：異常ありは、視機能に影響または影響する可能性のあるもの。翼状片や狭隅角、偽落屑など。</p>
<p>細隙灯顕微鏡 (水晶体)</p>	<p>右 <input type="checkbox"/> 異常なし</p> <p><input type="checkbox"/> 白内障あり：以下の3段階でレベル判定してください</p> <p><input type="checkbox"/> まだ臨床的に問題にならないレベル <input type="checkbox"/> 臨床的に視機能低下が明らかなレベル <input type="checkbox"/> 手術治療を勧めるレベル</p> <p><input type="checkbox"/> 眼内レンズ挿入眼</p> <p><input type="checkbox"/> その他 ()</p>

<p>つづき 細隙灯顕微鏡 (水晶体)</p>	<p>左 <input type="checkbox"/>異常なし</p> <p><input type="checkbox"/>白内障あり：以下の3段階でレベル判定してください</p> <p><input type="checkbox"/>まだ臨床的に問題にならないレベル</p> <p><input type="checkbox"/>臨床的に視機能低下が明らかなレベル</p> <p><input type="checkbox"/>手術治療を勧めるレベル</p> <p><input type="checkbox"/>眼内レンズ挿入眼</p> <p><input type="checkbox"/>その他 ()</p>
<p>眼底検査 (網膜・視神経)</p>	<p>注記：異常ありの場合にはコメント欄に自由記載。視神経乳頭所見については異常なしの場合もできればコメントを(大きな陥凹に見えるがrimは厚い、著明な傾斜乳頭、など)。</p> <p>右眼</p> <p>視神経乳頭 C/D比 ()</p> <p><input type="checkbox"/>異常なし</p> <p><input type="checkbox"/>異常あり(コメント欄へ)</p> <p>コメント ()</p> <p>NFLD <input type="checkbox"/>なし</p> <p><input type="checkbox"/>あり(コメント欄へ)</p> <p>コメント ()</p> <p>その他(黄斑部、黄斑部以外、硝子体など)</p> <p><input type="checkbox"/>異常なし</p> <p><input type="checkbox"/>異常あり(コメント欄へ)</p> <p>コメント ()</p>

眼画像検査、視野検査

眼底写真	右	<input type="checkbox"/>	撮影済み	<input type="checkbox"/>	未施行
	左	<input type="checkbox"/>	撮影済み	<input type="checkbox"/>	未施行
OCT	右	<input type="checkbox"/>	検査済み	<input type="checkbox"/>	未施行
	左	<input type="checkbox"/>	検査済み	<input type="checkbox"/>	未施行
静的視野検査	右	<input type="checkbox"/>	検査済み	<input type="checkbox"/>	未施行
	左	<input type="checkbox"/>	検査済み	<input type="checkbox"/>	未施行

* 注記：眼底写真と OCT については画像ファイルを USB に入れて下さい。

* 静的視野検査の結果はプリントアウトを症例報告書に付けて下さい。

【その他特記事項】
