

「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 エコーパレー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)