

## 資料 2

「眼科検診における緑内障診断の精度に関する研究」

# 研究計画書

眼科検診における緑内障診断の精度に関する研究

|          |              |
|----------|--------------|
| 試験計画書版番号 | Version 1.13 |
| 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      | 2018年1月10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. 目標対象者数
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。なかでも緑内障は有病率が高い慢性進行性、不可逆性の視神経障害をきたす疾患であり、初期から中期までは自覚症状がほとんどないため、眼科検診の最大の標的疾患である。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）による緑内障診断の精度を検討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

申請者らは平成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、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推定した。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。

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

特定健診時に眼科で眼底検査を行う

眼科で視力、屈折、細隙灯顕微鏡、眼圧、眼底検査を含む包括的眼科検査を行う

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、眼科検診方式による精度、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。対象は眼科医であり、実際の検診を模擬的に再現する形で眼科検査データを提示して緑内障の有無を判定してもらう。データ提示方式は、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、包括的眼科検査の3つの検診方式の

感度と特異度を計算し、検者間誤差についても評価する。

本研究では、検診方法による診断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、眼底写真だけで評価する場合は、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・特異度で劣る。眼底写真だけの評価に補助検査として光干渉断層計（OCT）検査を加えることで検診精度を向上させることができる。

### 4. 研究計画の概要

本研究では眼科検診で得られた日本人成人（年齢 40–74 歳）の 1,000 例の匿名化された包括的眼科検査データを用いる。このデータは 16 の眼科クリニックで成人眼科検診を行った先行研究で得られたもので、検査項目は眼底写真に加えて、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）が含まれている。この先行研究では対象者の検査データを眼科検診の精度評価に用いることを明示しており、文書による同意を得ている。本研究では連結不可能な匿名化されたデータセットを用いる。

本研究の対象は眼科医であり、実際の検診を模擬的に再現する形で眼科検査データを提示して緑内障の有無を判定してもらう。対象となる眼科医は眼科専門医と非専門医各々10名とする。

本研究に用いる眼科検査データには静的視野検査も含まれており、緑内障の有無の確定診断がなされている。1,000 例のデータから 100 例の緑内障、400 例の正常者を含んだ合計 500 例をデータセットとして作成し、個々のデータを眼科医に提示して、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、実際の検診を模擬的に再現したものである。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、包括的眼科検査の3つの検診方式の感度と特異度を計算し、検者間誤差についても評価する。

### 5. 研究デザイン

横断観察研究

### 6. 研究セッティング

本研究は、順天堂大学医学部・眼科学講座、大阪大学・医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)視覚情報制御学寄附講座、京都大学・国際高等教育院附属データ科学イノベーション教育研究センター、東京慈恵会医科大学・眼科学講座、慶應義塾大学医学部・眼科学教室、杏林大学医学部・眼科学教室で行う多施設共同研究である。

## 7. 対象者（選択基準、除外基準）

### 対象母集団

眼科専門医と専門医でない眼科医。

### 対象サンプル

研究参加施設に所属する眼科専門医と専門医でない眼科医。各々10名。

### 選択基準・除外基準

#### 選択基準

研究参加施設に所属する眼科専門医と専門医でない眼科医。

年齢は問わない。

#### 除外基準

1. 本研究の参加に同意しない対象者。
2. 本研究の参加への同意の能力を欠く対象者。

## 8. 評価項目・観察・検査

### 8-1 評価項目：

#### アウトカム指標

##### 緑内障診断の精度

スクリーニング方式として3つの異なる方式でデータを提示し、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）眼底写真だけ提示する場合、（2）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、（3）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査結果を提示した場合、である。

各々の場合の緑内障診断の感度・特異度を評価し、検者間誤差についても評価する。

### 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

本研究では連結不可能匿名化された眼科検査結果のデータセット（100例の緑内障、400例の正常者を含んだ合計500例のデータセット）を用いる。

対象者には、以下の3つの方式でデータを提示し、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）「写真+OCT」：眼底写真に光干渉断層計（OCT）検査結果を提示する
- （3）「包括的眼科検査」：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。

#### データセット設定の根拠

緑内障の診断精度について、眼底写真だけで評価する場合には感度 75%、特異度 80%、包括的眼科検査で評価する場合には感度 90%、特異度 90%とした場合、 $\alpha$  エラー 0.1、power 0.8 として計算すると、有所見者 92 例、正常者 368 例が必要となる。このために 100 例の緑内障、400 例の正常者を含んだ合計 500 例のデータセットを用いることにした。

## **9. 目標対象者数**

### 予定登録見込み

本研究は 6 つの医育機関が参加する多施設共同研究であり、各施設で 2 名の眼科専門医、2 名の専門医でない眼科医を対象とすることを目標とする。

## **10. 研究期間**

平成 30 年 1 月（倫理委員会承認後）から平成 32 年 3 月。

## **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必要事項の説明を行い、対象者からの同意を得るものとする。

### 11-2 プライバシーの保護

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。

## **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。

## **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。

対象者である眼科医には研究に参加したことに対する謝礼の支払いを行う。支払額は研究参加に要した時間を勘案して決定する。

## **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・前任准教授

川崎 良：大阪大学・医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)視覚情報制御学寄附講座・教授

田村 寛：京都大学・国際高等教育院附属データ科学イノベーション教育研究センター・教授

中野 匡：東京慈恵会医科大学・眼科学講座・教授

川島 素子：慶應義塾大学医学部・眼科学教室・特任講師

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

Roberts CB, Hiratsuka Y, Yamada M, Pezzullo ML, Yates K, Takano S, Miyake K, Taylor HR. The economic cost of visual impairment in Japan. Arch Ophthalmol 128:766-771, 2010

Yamada M, Hiratsuka Y, Roberts CB, Pezzullo ML, Yates K, Takano S, Miyake K, Taylor HR. Prevalence and causes of visual impairment in adult Japanese population: present status and future projection. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17:50-57.

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.

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.

Fukuhara S, Wakita T, Yamada M, Hiratsuka Y, Green J, Oki K. Development of a Short Version of the Visual Function Questionnaire Using Item-Response Theory. *PLoS ONE* 2013;8(9): e73084.

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.

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)

CRF (観察項目記載用のシート) (別に添付)

検査結果提示画面 (別に添付)