

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断
適 応 症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有 効 性	<input type="checkbox"/> A. 従来技術をい用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来技術をい用いるよりもやや有効。 <input type="checkbox"/> C. 従来技術をい用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技 術 的 成 熟 度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： _____

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： _____ 技術委員： 天野 史郎 _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断
適 応 症	<input checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有 効 性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技 術 的 成 熟 度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： _____

当該技術の医療機関の要件 (案)

評価者 構成員: 五十嵐 隆

先進医療名及び適応症: 難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速 PCR 診断	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (眼科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (眼科専門医又は感染症専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (1) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者 [術者] として (20) 例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/>
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (眼科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容: 常勤の医師 3 名以上
他診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容: 内科常勤医師 1 名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (専任の細胞培養を担当する者が 1 名以上配置されていること)・不要
病床数	要 (床以上)・ <input type="checkbox"/>
看護配置	要 (対 1 看護以上)・ <input type="checkbox"/>
当直体制	要 ()・ <input type="checkbox"/>
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/>
院内検査 (24 時間実施体制)	要・ <input type="checkbox"/>
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容:
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件: 当該療養を初めて実施するときは、事前に開催すること
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (15 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例: 遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	実施される症例のデータを東京医科歯科大学医学部附属病院に集積する体制を有していること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	<input checked="" type="checkbox"/> (6 月間又は 15 症例までは、毎月報告)・不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：難治性細菌・真菌眼感染症疾患に対する包括的迅速 PCR 診断
適応症：前房蓄膿、強い前房フィブリンや硝子体混濁、網膜病変を伴う眼内炎
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>細菌感染による眼内炎は数時間～数日の単位で進行し失明の危険が高い疾患である。細菌性眼内炎の治療は抗生物質の局所投与、全身投与、硝子体手術などが行われるが、早期に適切な治療がなされなければ、網膜に不可逆的な障害がおこり、最終的にその約半数が失明に至る。(Ophthalmology 2000;107:1483-91) したがって、迅速な診断は早急な治療に不可欠である。現在の細菌性眼内炎の診断は臨床所見を参考に細菌培養を保険診療で行う事ができ、陽性ならば確定診断に至る。しかし培養は本検査法に比べ細菌培養陽性率が低く（40～50%）確定診断に至らないため経験的治療で対処せざるを得ない症例が多数ある。また結果が出るまでに1～3日程度の時間を要する。細菌性眼内炎は数時間単位で病状が進行するため、結果を待っていると治療が遅れる可能性が高い。それに比べて今回の診断技術は、眼局所から得られる微量（涙液、前房水は0.1mL）な検体（涙液、前房水、硝子体など）よりDNAを抽出し、定量PCRを用いて細菌16S領域のDNA量を測定するものである。細菌に広く保存されている領域で全細菌の約70%をカバーしており、正確な診断に基づいて迅速に強力な抗菌薬治療や外科的治療が可能になり、失明予防に寄与するものである。PCRの陽性率は80～90%と培養より高く、検査は短時間(DNA抽出から結果の判定までが100-130分)でより迅速で、死菌でもDNAが採取できていれば陽性に出るといった新規性があり、また臨床的に有用であるこのような診断システムは他にない。</p> <p>真菌感染による眼内炎は数日～数週間の単位で進行し失明の危険が高い疾患である。真菌性眼内炎の治療は抗真菌薬の局所投与、全身投与、硝子体手術などが行われるが、適切な治療がなされなければ、網膜に不可逆的な障害がおこり失明に至る症例も少なくない。約2割の症例が最終的に失明に至り、適切な治療が行われなければ死亡に至る事もある。(Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 2011;9:1191-201) したがって、迅速な診断は適切な治療に不可欠である。現在の真菌性眼内炎の診断は臨床所見を参考に真菌培養を保険診療で行う事ができ、陽性ならば確定診断に至る。しかし培養は本検査法に比べ陽性率が低く（約40%）確定診断に至らないため経験的治療で対処せざるを得ない症例が多数ある。また結果が出るまでに3日程度もしくはそれ以上の時間を要する。培養検査で陰性の場合でも臨床的に真菌性眼内炎が疑われる症例もしばしば存在するため、確定診断に至らないまま抗真菌薬治療を数週間にわたって継続せざるを得ない事も多い。今回の診断技術は、眼局所から得られる微量な検体（前房水、硝子体など）よりDNAを抽出し、定量PCRを用いて真菌28S領域のDNA量を測定するものである。真菌に広く保存されている領域で病原性全細菌の約70%をカバーしており、正確かつ迅速な診断に基づいて適切な抗真菌薬治療や外科的治療を早期に開始することが可能になり、失明予防に寄与するものである。すなわち、今回の診断技術（PCR）の陽性率は80～90%と培養より高く、検査は短時間(DNA抽出から結果の判定までが100-130分)でより迅速で、死菌でもDNAが採取できていれば陽性に出るといった新規性がある。</p>

(概要)

内眼手術直後からの眼痛、前房蓄膿、硝子体混濁を呈する外因性眼内炎、体内に感染巣があり眼痛、前房蓄膿、硝子体混濁を呈する内因性眼内炎では早急に細菌感染を疑い検査する必要がある。このような症例の前房水を前房穿刺、あるいは硝子体液を手術時に採取して、これらの眼内液から DNA を抽出し、本診断法により細菌 16S r DNA の定量をおこなう。この診断に基づいて適正な抗生剤投与、硝子体手術をおこなう。当院眼科においては年間約 30 例の患者が本検査の対象となる。

経中心静脈高栄養法や各種カテーテルの留置に伴った真菌血症が全身的にあり、網膜後局部に網膜滲出斑、硝子体混濁、牽引性網膜剥離、前眼部炎症を呈する眼内炎では早急に真菌感染を疑い診断を付ける必要がある。このような症例の前房水を前房穿刺、あるいは硝子体液を手術時に採取して、これらの眼内液から DNA を抽出し、本診断法により真菌 28S r DNA の定量をおこなう。この診断に基づいて適正な抗生剤投与、硝子体手術をおこなう。当院眼科においては年間約 20 例の患者が本検査の対象となる。従来の検査で眼科検体を用いた真菌の検査法の中で、現在保険でおこなわれているものは、培養があるが感度と特異度は本検査法よりも劣る。

当該技術（難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速 PCR 診断）は、必要なプライマーとプローブを作製して研究室にて用いている。プライマーとプローブは現時点ではキット化できていないため、院内で調整する。

(効果)

細菌・真菌感染による眼内炎の正確かつ迅速な診断が可能となる。これにより、適切な治療が早期から開始でき、より優れた治療効果が期待され、失明予防に寄与できる。本検査で細菌、真菌が陰性となった場合は、抗菌薬投与から離脱し、ステロイド薬や免疫抑制薬などの他の治療に移行できる。本検査を施行する事で、結果が陽性、陰性いずれの場合でも過剰あるいは不要な抗菌薬投与を防ぐ事ができる。

(先進医療にかかる費用)

35,300 円

難治性細菌・真菌眼感染症疾患に対する包括的迅速PCR診断

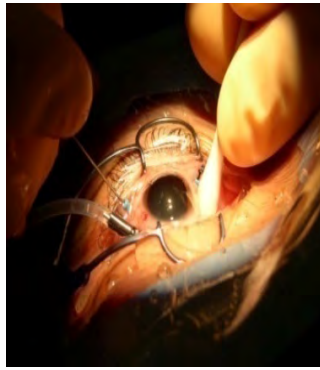
患者：
眼科検査、全身検査

- ① 細菌感染、真菌感染が疑われる、
- ② あるいは、除外診断したい

1. 検体採取



前房水 (0.1cc)
顕微鏡下で採取

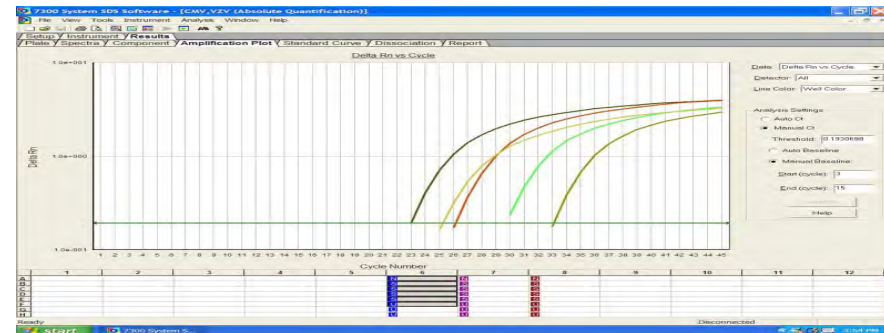


硝子体 (1.0cc)
硝子体手術

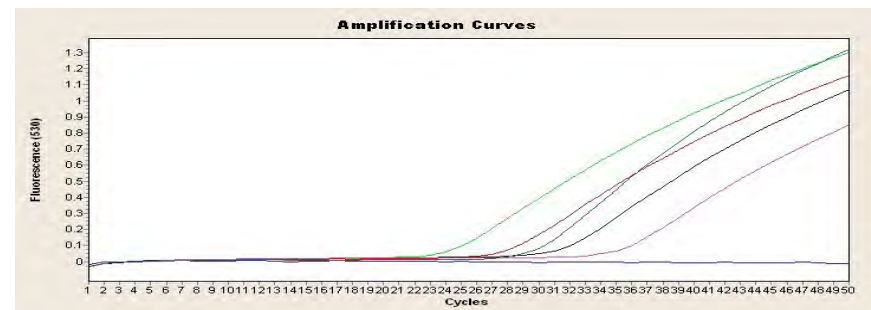
2. DNA抽出

3. リアルタイム定量PCR

細菌16SrDNA Broad-range PCR



真菌28SrDNA Broad-range PCR



難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断
適応疾患：前房蓄膿、強い前房フィブリンや硝子体混濁、網膜病変を伴う眼内炎

PCRを施行した場合

病因(細菌・真菌感染)の有無を直ちに判定できる

陽性(約7割と予想)
病因が確定

陰性(約3割と予想)
細菌・真菌感染症が除外

選択的治療の開始

1. 他の病因検索
2. 病因に応じた治療(ステロイドなど)

抗菌薬・抗真菌薬・硝子体手術などの早期開始

失明リスクの減少

PCR施行しない場合

エンピリック治療の開始

入院(2週間)による抗菌薬(3万円)、抗真菌薬(7万円)、硝子体注射(2万円)

塗抹検査・培養を施行

培養の感度は40~50%程度

病因(細菌・真菌感染)の同定に3~7日かかる

原因菌の陽性率は
40~50%

原因が同定されない

検査陽性：原因菌に対する治療の開始

1. 他の病因検索
2. エンピリック治療の継続

検査陰性：適切な治療法決定の遅れ

エンピリック治療による副作用

失明リスクの増大

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器: プレートタイプPCR装置 (製品名: Light Cycler 480 II, 製造元: Roche社)

先進医療での適応疾患: 細菌・真菌性眼感染症

先行臨床研究

- 試験名: 難治性眼内炎症性疾患に対する網羅的迅速PCR診断システムの多施設共同研究
- 試験デザイン
- 期間: 2009年6月～2011年3月
- 被験者数: 74例
- 結果の概要: 確定診断18例(細菌性角膜炎7例, 細菌性眼内炎7例, 真菌性眼内炎2例, 濾過胞感染1例, 真菌性角膜炎1例)。除外診断55例(ヘルペス性前部ぶどう膜炎24例, 急性網膜壊死9例, ヘルペス性角膜炎4例, サルコイドーシス4例, ポスナー・シュロスマン症候群3例, サイトメガロウイルス網膜炎3例, 無菌性眼内炎2例, 急性前部ぶどう膜炎2例, Fuchs虹彩異色性虹彩毛様体炎2例, その他2例)。無効例1例。

先進医療

- 試験名: 難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断
- 期間: 5年間を予定
- 被験者数: 250例
- 評価項目: 感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

検査試薬のキット化

当該先進医療における選択基準: 細菌および真菌眼感染症が疑われる前房蓄膿、強い前房フィブリンや硝子体混濁、網膜病変を伴う眼内炎
除外基準: 検体採取が困難なもの など
予想される有害事象: ①検体採取時における感染症、②検体採取時における組織(結膜、角膜、虹彩、水晶体、毛様体、網膜)損傷、出血

薬事承認申請

【別添 1】「難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速 PCR 診断」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：前房蓄膿、強い前房フィブリンや硝子体混濁、網膜病変を伴う眼内炎

効能・効果：細菌および真菌感染による眼内炎の正確かつ迅速な診断が可能となる。
PCR 結果が陰性の場合、抗生剤や抗真菌薬を中止できる。

【別添 2】「難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速 PCR 診断」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

前房蓄膿、強い前房フィブリンや硝子体混濁、網膜病変を伴う眼内炎

【別添3】「難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速 PCR 診断」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

当技術で確定診断に至った場合、抗生物質もしくは抗真菌薬は有効である。
また、有害事象はない。

【別添4】「難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速 PCR 診断」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：～2015年8月31日

予定症例数：

うち、既に実績のある症例数：

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 67歳 性別 男	術後細菌性 眼内炎	(自) H23年10月13日 (至) H23年11月25日	良好	硝子体 PCR にて細菌 16S r DNA が 6.17×10^6 copies/ml 検出された。細菌性眼内炎の診断で硝子体手術施行と抗生剤投与により治癒した。
整理番号2 年齢 42歳 性別 男	濾過胞感染	(自) H22年5月9日 (至) H22年5月19日	良好	硝子体 PCR にて細菌 16S r DNA が 3.75×10^5 copies/ml 検出された。細菌性眼内炎の診断で硝子体手術施行と抗生剤投与により治癒した。
整理番号3 年齢 74歳 性別 女	内因性真菌 性眼内炎	(自) H22年3月4日 (至) H22年3月20日	良好	前房水 PCR にて真菌 28SrDNA が 2.58×10^3 copies/ml 検出された。ホスフルコナゾール（抗真菌薬）投与にて眼内炎症は沈静化した。

他70例 確定診断（細菌性角膜炎5例,細菌性眼内炎4例,真菌性角膜炎1例）。除外診断（ヘルペス性前部ぶどう膜炎24例,急性網膜壊死9例,ヘルペス性角膜炎4例,サルコイドーシス4例,ポスナー・シュロスマン症候群3例,サイトメガロウイルス網膜炎3例,無菌性眼内炎2例,急性前部ぶどう膜炎2例,Fuchs虹彩異色性虹彩毛様体炎2例,その他7例）。

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 72歳 性別 女	内因性細菌 性眼内炎	(自) H21年1月14日 (至) H21年2月4日	軽快	硝子体 PCR 陰性、硝子体培養陰性であった。血液培養で肺炎桿菌陽性、前房蓄膿を伴う臨床所見より細菌性眼内炎の診断にて硝子体手術を施行。
整理番号2 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

【別添5】「難治性細菌・真菌眼感染疾患に対する包括的迅速 PCR 診断」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

前房蓄膿、強い前房フィブリンや硝子体混濁、網膜病変を伴う眼内炎に対し当診断法を施行する。細菌が陽性の場合には抗生物質を、真菌が陽性の場合には抗真菌薬を投与し、他の薬剤を中止できる。いずれも陰性の場合には非感染性と考え、ステロイド薬や免疫抑制薬などで治療する。