

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	難治性ウイルス眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断
適 応 症	☐ 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。 ☐ 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） ☐ 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 度 成 熟 度	☐ 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）	☐ 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。 ☐ 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。 ☐ 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	☐ 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： ☒ 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	難治性ウイルス眼疾患に対する包括的迅速PCR診断
適 応 症	☒ 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。 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） ☒ 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 度 成 熟 度	☒ 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）	☒ 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。 ☒ 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。 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	☒ 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： ☒ 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：難治性ウイルス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	☐ 要（ 眼科 ）・不要
資格	☐ 要（ 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	☐ 要（ 10 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	☐ 要（ 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・ ☐ 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ 要（ 眼科 ）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ 要・不要 具体的内容：常勤の医師が 3 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☐ 要・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）	☐ 要（ 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）・ ☐ 不要
看護配置	要（ 対 1 看護以上）・ ☐ 不要
当直体制	要（ ）・ ☐ 不要
緊急手術の実施体制	要・ ☐ 不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・ ☐ 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☐ 要・不要
倫理委員会による審査体制	☐ 要・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	☐ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☐ 要（ 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	☐ 要（ 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」の欄を記載すること。

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：難治性ウイルス眼感染疾患に対する包括的迅速 PCR 診断
適応症：ヘルペス性角膜内皮炎、ヘルペス性虹彩炎が疑われる、片眼性の前房炎症、豚脂様角膜後面沈着物、眼圧上昇などの特徴を有する前眼部疾患。急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、進行性網膜外層壊死が疑われる網膜壊死病巣を有する眼底病変。
内容： （先進性） ウイルス、特にヒトヘルペスウイルスは角膜内皮炎、ぶどう膜炎（虹彩炎、壊死性網膜炎）を生じることが知られている。ヒトヘルペスウイルスは 1 型から 8 型まで 8 種類が存在し、それぞれにより有効な抗ウイルス薬が異なる。これらの迅速な診断は適正な治療に不可欠であり、そのために眼組織（房水、硝子体など）を用いて、正確かつ迅速な診断法が必要になる。これらのヘルペス性眼感染症の一部は急激な経過を取り失明に至るケースがあり、ヘルペスウイルスによる壊死性網膜炎（急性網膜壊死）ではその半数以上が 1 年後の矯正視力が 0.1 以下となる。（<u>Jpn J Ophthalmol</u>. 2013;57:98-103.）そのため、迅速かつ正確な診断が必要となる。一方、ヘルペスウイルスによる角膜内皮炎や虹彩炎は慢性の経過を辿り、その約 3 割には緑内障を生じて長期的な投薬治療や手術加療が必要となる。（<u>Jpn J Ophthalmol</u> 2002;46:556-562）角膜内皮炎症も、その頻度については明らかではないが、多くの症例で最終的に角膜移植手術を必要とする。これら、ヘルペスウイルスによる角膜内皮炎や虹彩炎を診断するには、眼内液を用いたウイルス学的検査を行う以外に診断の方法はない。しかし、これらの診断のために必要な眼局所から得られる検体（涙液、前房水、硝子体、虹彩など）は微量（涙液、前房水は 0.1mL）であり、その微量な試料を用いてヒトヘルペスウイルスの全てを包括的に検査する工夫が臨床的に必要なる。現在、抗体率を測定する方法とポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法が行われているが、検査に時間がかかる、従来の PCR 法は 1 種類のウイルス検査しかできないなどの欠点がある。また眼科検体を用いたヒトヘルペスの検査法の中で、現在保険でおこなわれているものは、「単純ヘルペスウイルスキット（チェックメイト R ヘルペスアイ）」があるが、これは単純ヘルペスだけの特異抗体を測定するものであり、ヒトヘルペスウイルス全てを網羅するものではなく、感度と特異度は本検査法よりも劣る。今回の診断技術は、多項目定性 PCR を用いて微量な検体でも 8 種類全ての人ヘルペスウイルス DNA を定性的にスクリーニングし、更に DNA 陽性のウイルスについては real-time PCR によりウイルス量を定量するものである。検査は短時間（DNA 抽出から結果の判定までが 100-130 分）であること、微量検体でも 8 種類すべてのヒトヘルペスウイルスの DNA を包括的に検出できる新規性があり、また臨床的に有用であるこのような診断システムは新規のものであり他にない。 （概要） ヘルペス性角膜内皮炎、ヘルペス性虹彩炎が疑われる片眼性の前眼部疾患。急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、進行性網膜外層壊死が疑われる網膜壊死病巣を有する眼底病変は、ヒトヘルペスウイルスが病因と疑われる。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 HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8 の DNA の同定と定量をおこなう。この診断に基づいて適正な抗ウイルス治療をおこなう。当院眼科においては年間約 100～150 例の患者が本検査の対象となる。 当該技術（難治性ウイルス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)

ヒトヘルペスウイルスによる角膜内皮炎、虹彩炎、網膜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。本検査でウイルスが陰性となった場合は、抗ウイルス治療から離脱し、ステロイド薬、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ウイルス薬投与を防ぐ事ができる。

(先進医療にかかる費用)

34,200 円

難治性ウイルス眼感染症疾患に対する包括的迅速PCR診断

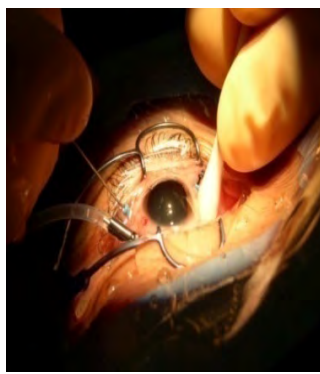
患者：
眼科検査、全身検査

- ① ウイルス感染が疑われる、
- ② あるいは、除外診断したい

1. 検体採取



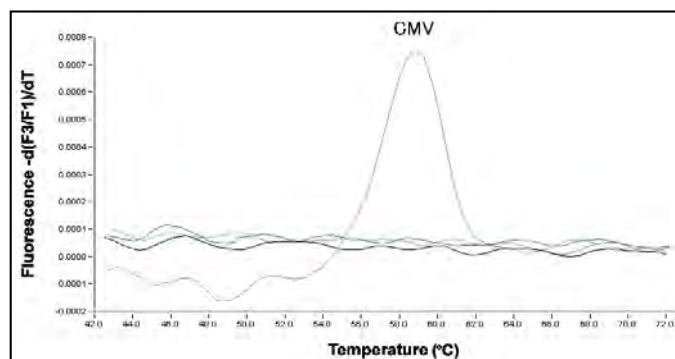
前房水(0.1cc)
顕微鏡下で採取



硝子体(1.0cc)
硝子体手術

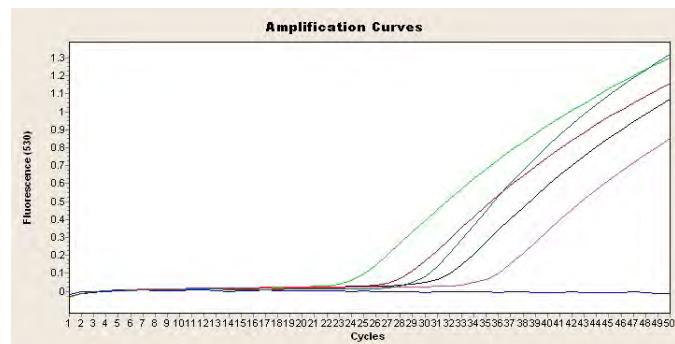
2. DNA抽出

3. マルチプレックス定性PCR



ヒトヘルペス1
～8型をマル
チプレックス
PCRにて検出。
PCR陽性検体
に対し定量
PCRを施行

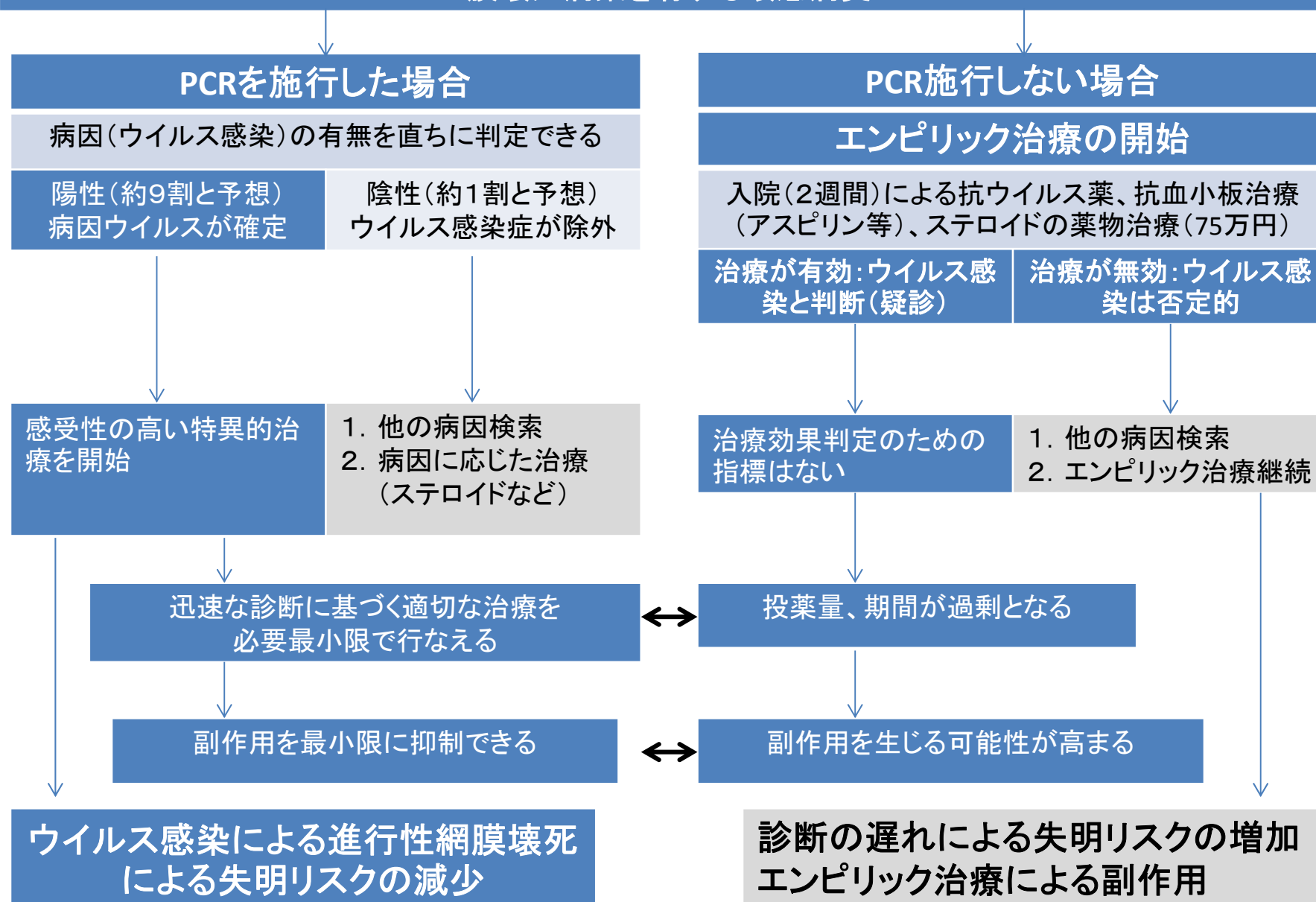
4. リアルタイム定量PCR



定性PCR陽性
検体に定量
PCRを施行し、
原因ウイルス
のコピー数を
計測。

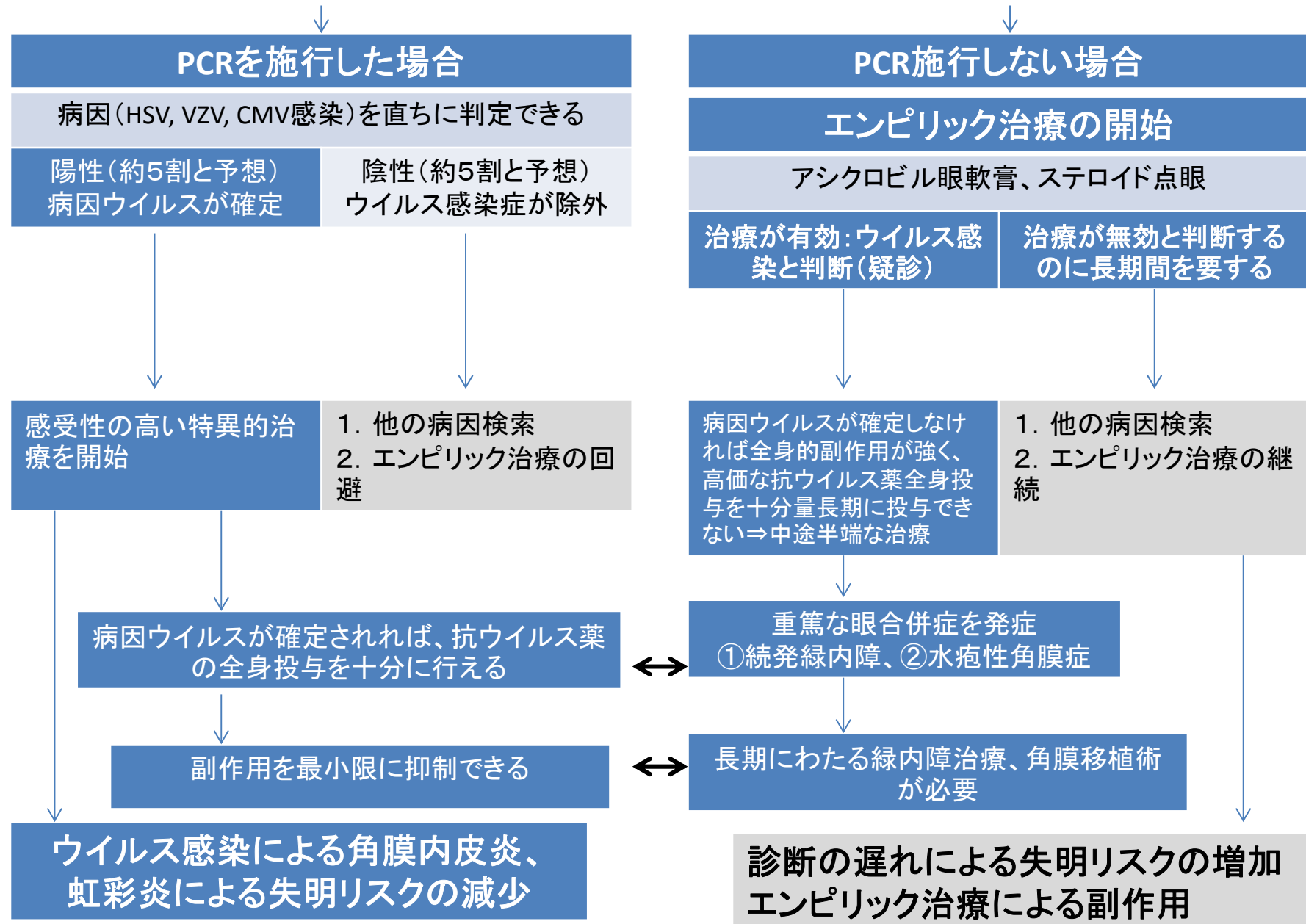
難治性ウイルス眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断

(1) 適応疾患: 急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、進行性網膜外層壊死が疑われる網膜壊死病巣を有する眼底病変



難治性ウイルス眼感染疾患に対する包括的迅速PCR診断

(2) 適応疾患：ヘルペス性角膜内皮炎、ヘルペス性虹彩炎が疑われる片眼性の前眼部炎症疾患



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器:キャピラリータイプPCR装置 (製品名:Light Cycler 2.0, 製造元:Roche社)

先進医療での適応疾患:ウイルス性眼感染症

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40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,サイトメガロウイルス網膜炎3例)。除外診断34例(細菌性眼内炎7例,細菌性角膜炎7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,真菌性眼内炎2例,無菌性眼内炎2例,急性前部ぶどう膜炎2例,その他7例)。

先進医療

- 試験名:難治性ウイルス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:①片眼性の前房炎症、豚脂様角膜後面沈着物、眼圧上昇などの特徴を有する前眼部疾患、②網膜壊死病巣を有する眼底疾患など
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】「難治性ウイルス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：ヘルペス性角膜内皮炎、ヘルペス性虹彩炎が疑われる、片眼性の前房炎症、豚脂様角膜後面沈着物、眼圧上昇などの特徴を有する前眼部疾患。急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、進行性網膜外層壊死が疑われる網膜壊死病巣を有する眼底病変

効能・効果：ヒトヘルペスウイルスによる角膜内皮炎、虹彩炎、網膜炎の正確かつ迅速な診断が可能となり、病原ウイルスに感受性の高い抗ウイルス薬治療を開始することができる。

【別添 2】「難治性ウイルス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

ヘルペス性角膜内皮炎、ヘルペス性虹彩炎が疑われる片眼性の前眼部疾患。急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、進行性網膜外層壊死が疑われる網膜壊死病巣を有する眼底病変。

【別添３】「難治性ウイルス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、抗ウイルス薬は有効である。

また、有害事象はない。

【別添４】「難治性ウイルス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 21 歳 性別 男	急性網膜壊死	(自) 平成 23 年 1 月 31 日 (至) 平成 23 年 3 月 2 日	良好	前房水 PCR にて HSV2-DNA が 1.58×10^5 copies/ml 検出された。硝子体手術施行し、アシクロビル（抗ウイルス薬）およびステロイド投与にて眼内炎症は沈静化した。
整理番号 2 年齢 63 歳 性別 女	ヘルペス性角膜炎	外来 平成 23 年 4 月 27 日 ～ 平成 23 年 5 月 30 日	良好	涙液 PCR にて VZV-DNA が 1.55×10^5 copies/ml 検出された。ゾビラックス（抗ウイルス薬）投与にて沈静化した。
整理番号 3 年齢 72 歳 性別 女	ヘルペス性前部ぶどう膜炎	外来 平成 23 年 4 月 21 日 ～ 平成 24 年 4 月 19 日	良好	前房水 PCR にて VZV-DNA が 1.32×10^7 copies/ml 検出された。バルトレックス（抗ウイルス薬）およびステロイド投与にて眼内炎症は沈静化した。

他71例 確定診断（ヘルペス性前部ぶどう膜炎23例,急性網膜壊死8例,ヘルペス性角膜炎3例,サイトメガロウイルス網膜炎3例）。除外診断（細菌性眼内炎8例,細菌性角膜炎5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,真菌性眼内炎2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,糖尿病虹彩炎1例,水疱性角膜炎1例,薬剤性角膜障害1例,ベーチェット病1例,原発性家族性アミロイドーシス1例,眼トキソプラズマ症1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 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
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】「難治性ウイルス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

ヘルペス性角膜内皮炎、ヘルペス性虹彩炎が疑われる片眼性の前眼部疾患。急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、進行性網膜外層壊死が疑われる網膜壊死病巣を有する眼底病変に対し当診断技術を施行する。陽性症例に対しては病原ウイルスに感受性のある抗ウイルス薬を投与する。陰性症例に対しては、ステロイド薬や免疫抑制薬を中心とした治療を行う。