

総 説

次世代を見据えた新たな眼科学への挑戦 —緑内障を対象に—

柏 木 賢 治

山梨大学医学部眼科学講座

要 旨：外部情報の80%を占める視機能は高度情報化社会では必須の機能であるが、高齢社会の急速な到来により視機能障害を有する患者数は急激に増加している。さらに患者背景も社会構造の変化に伴い、大きく変わっており、これらに対応するため眼科は大きな変革を求められている。一方、人工知能や遺伝学を中心とした科学技術の進歩は、眼科研究、臨床を大きく向上させている。眼科では画像情報、数値情報を中心とした診療データを取り扱うためデジタル化に適しており、今日急速に進んでいるデジタルトランスフォーメーションは眼科との親和性が高い。本稿では現在の眼科学が直面している課題と、アンメットニーズ、これらに対する対策を記述する。さらに最新の技術を眼科学の発展のためにどのように活用していくのか実例を示しながら総括する。

キーワード 眼科, 緑内障, 高齢社会, デジタルトランスフォーメーション, 人工知能

1. はじめに

1) 眼科疾患構造の変化

視覚情報は外部から得られる情報の80%を占めるとされており、現在社会においては最も重要な感覚機能である。近年社会構造が大きく変化するとともに、眼科領域の中心的疾患も大きな様変わりを示している。図1に、2015年の厚生労働省が調査した本邦の失明原因の一覧を示す。第一位は緑内障、続いて、網膜色素変性症、糖尿病網膜症、黄斑変性と続く。この内緑内障、糖尿病網膜症、黄斑変性は、加齢が最も重要なリスク因子である。我が国では近年急速に高齢社会が進展しており、それに伴いこれら加齢をリスク因子とする眼科疾患を有する患者数が増加している。我々が大量の診療報酬データを用いて解析した結果、緑内障(図2a)¹⁾、

加齢黄斑変性症(図2b)²⁾の患者数は今後しばらくは増加傾向が続くが、2030年ごろを契機に患者の絶対数は人口減少のため減少してくることが、また全体の患者に占める高齢患者の比率が増加してくることが判明した。加齢をリスク因子とする失明原因疾患には共通項目として慢性疾患であり、生涯にわたる治療が必要となる、自覚症状の出現が比較的緩徐である、治療効果の自覚がないなどの特徴がある。今後このような慢性疾患を有する高齢者が急速に増加することが予想される。現在の眼科診療はすでに飽和状態に近く、医療者の負担も増大している。したがって加齢性疾患患者の増加に対する診療体制の充実を早急に図る必要がある。地方においては、高齢化率が高く、公共交通機関などの生活環境は都市部に比べて不十分であるため、特に地方において対策を進めることは重要な課題である。

〒409-3898 山梨県中央市下河東1110番地

受付：2021年11月25日

受理：2021年12月8日

視覚障害に関する主要疾患は加齢性

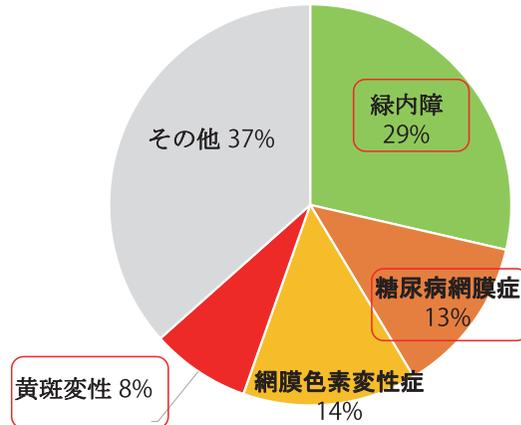


図1. 日本における視覚障害の原因疾患, 2015年厚生労働省資料
 主要な失明原因である, 緑内障, 糖尿病網膜症, 黄斑変性は
 いずれも加齢性に患者数が増加する疾患である。

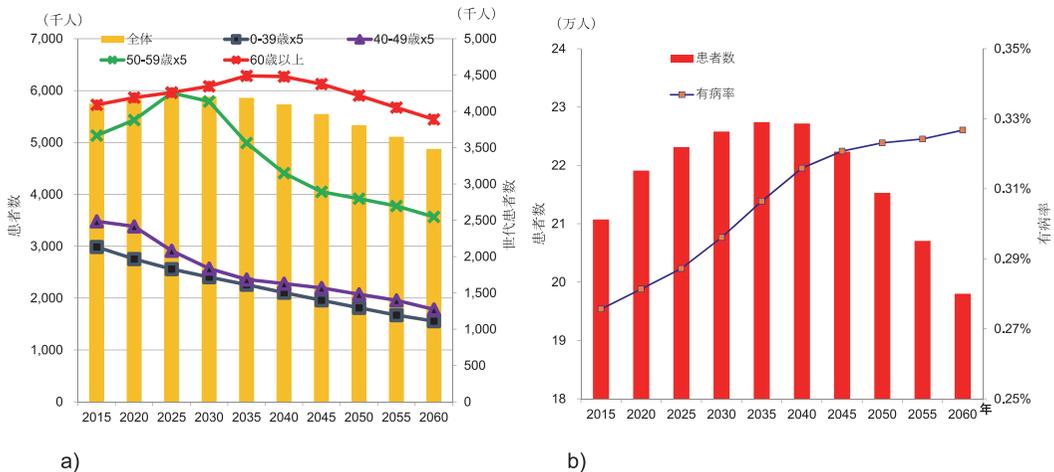


図2. 日本における緑内障¹⁾・加齢黄斑変性症患者数²⁾の将来予測
 緑内障 (a), 加齢黄斑変性症 (b)とも高年齢化によってしばらく患者数は増加する。
 その後人口減少によって絶対患者数は減少するが, 高齢者の患者比率が増加する。

2) 高齢患者の特徴

高齢社会の到来が叫ばれて久しいが, 高齢社会は単に高齢者が増えるだけではなく, 顕著な社会構造の変化をもたらしている。例えば, 高齢者のみの世帯の増加が急速に近年進んでいる。厚生労働省の資料によると, 最近20年間の高齢者世帯は, 平成10年に比べて平成30年

には約2倍に増加しており, 9世帯に1世帯は高齢者夫婦世帯となっている。別の厚生労働省の資料によると, 年代別の通院患者比率は高齢者ほど高く, 65歳以上では, 69.0%, 75歳以上では73.1%が通院治療を受けていることが明らかになった。人生100年時代が現実化する中で, 診療機関を受診する高齢患者の増加は増加

の一步を辿っている。このため、医療費の増大は国家財政や個人においても重要な課題となっている。特に公共の交通機関が貧弱な地方では自家用車による通院患者比率が高いが、眼科疾患患者は視機能に課題があるため運転困難例が少なくなく、医療機関への通院困難者の増加が懸念される。高齢化は社会構造の変化を起こすだけでなく、患者の身体精神的変化ももたらす。加齢に伴い現在最も問題視されていることの1つは認知症患者の増加である。このため、従来は患者に任せていた検査や治療が困難または不可能となるために、病態の評価、治療が困難になってきている。

医療の高度化、対象症例の増加によって、医療関係者や医療資源の不足などの様々な課題が発生している。本来社会福祉は世代を超えて均等にされるべきであるが、高齢者の増加は、分配において世代間格差の拡大を来し、社会不安の要因となっている。眼科診療の大きな目標は視機能の質（Quality of Vision）を確保して生活の質（Quality of Life）を維持することにあるが、高齢者に対する眼科医療には様々な課題があることが明らかとなってきている。視機能の評価には視力、視野検査など患者の協力が重要である。しかしながら高齢患者においては十分な検査が不可能な場合が少なくない。さらに治療においては、点眼薬を中心とした薬物治療を行うが、認知機能の低下や運動機能の低下により、アドヒアランスの悪化、不適切点眼比率の増加などが懸念される。これら様々な課題を克服するために最新の技術を導入し、費用対効果も勘案した対策が必要となる。ここからは眼科医療におけるアンメットニーズとその対策、さらに今後の眼科医療を山梨県という地方においてどのように進めていくことが望ましいか緑内障を中心に検討する。

II. 臨床のアンメットニーズ解決に向けた対策

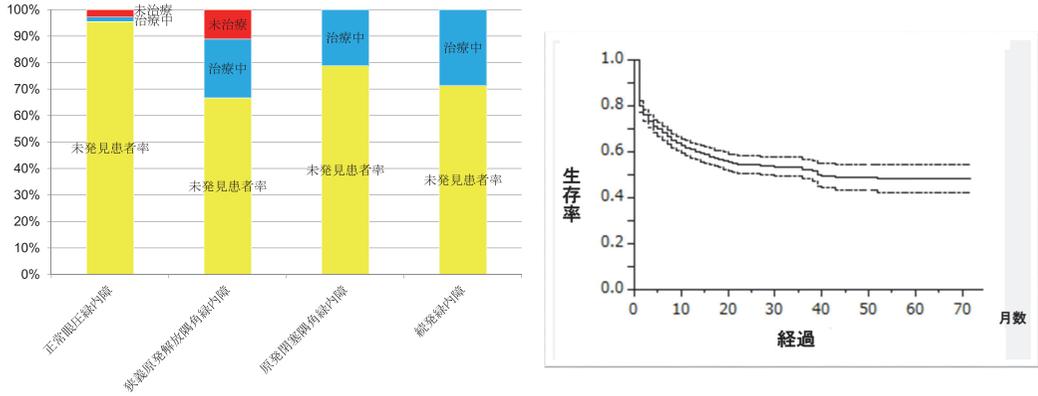
1) 早期発見・治療脱落の防止

高齢者に多い眼科疾患の特徴として、不可逆

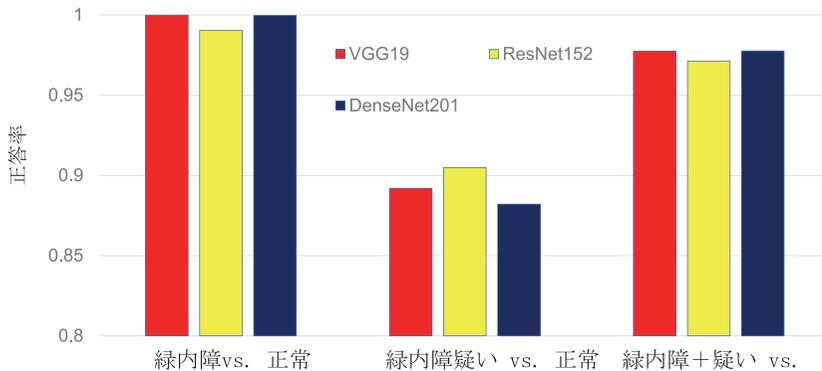
性、自覚症状の発症が遅い、治療が長期に及ぶなどが一般的に挙げられる。このような眼疾患に対する対策の中で最も重要なことは早期発見ならびに治療継続である。岐阜県多治見市で行われた大規模な緑内障疫学調査の結果では、発見された全緑内障患者の90%程度が未発見患者であり、日本人に最も多いタイプの緑内障である正常眼圧緑内障の場合、未発見率は95%を超えていた（図3a）³⁾。不可逆性疾患である緑内障の場合、疾患後期になるまで自覚症状の出現が少なく、発見時には末期障害である例も少なくない。同様なことが糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症においても指摘されている。いったん診療を開始しても、自覚症状が少ない、治療効果を感じられない。経済的負担が大きいなどの理由で、治療開始後に診療から脱落する患者が多いことも判明している。診療報酬記録のビッグデータを検討した我々の研究では、新規に治療を開始した緑内障患者の内40%程度が治療開始後1年以内に治療から脱落することが判明した（図3b）⁴⁾。

2) 眼底疾患のスクリーニングシステムの構築

これら不可逆性の慢性進行性加齢性眼疾患を検出するためには優れたスクリーニングシステムが必要である。加齢性眼疾患の多くは眼底に異常所見が出現する。このため眼底写真を用いたスクリーニングが最も簡便かつ有用性の高い方法と考えられる。眼底カラー撮影はすでに多くの健診機関に導入されている。検査は、患者への侵襲性が少なく、費用も少なく、眼底疾患のスクリーニングに活用することは理にかなっている。しかしながら、眼底写真から眼疾患を正確に診断するためには一定以上の眼科疾患の知識と判定経験が必要であり、この基準を満たした医師は十分ではないのが現状である。また検討数が増加すると判定に十分な時間をかけることが出来ず、判定精度が低下する恐れもある。このような課題を解決するための候補が、人工知能（AI）を用いた自動評価システムである。我々はすでにこのシステムの開発を開始して成



a) 図3. 緑内障病型別潜在患者比率³⁾と新規治療開始緑内障患者の治療継続率⁴⁾
 a) すべての緑内障病型において、疫学調査で初めて疾患を指摘された未発見患者が最も高い。
 b) 新規に緑内障の点眼治療を開始した患者の内、治療開始後1年で約40%は治療を中止している。



解析モデル	緑内障vs. 正常		
	緑内障確定 vs. 健診正常	緑内障健診疑い vs. 健診正常	緑内障確定+疑い vs. 健診正常
VGG19	0.9999	0.8920	0.9775
ResNet152	0.9905	0.9048	0.9713
DenseNet201	0.9996	0.8821	0.9776

図4. 畳み込みニューラルネットワークを用いた緑内障眼の検出能⁵⁾
 緑内障の確定例、健診で緑内障疑いとされた例、正常眼に対して3つのアルゴリズムで検討した結果いずれも高い正答率で回答がなされた。

果を挙げている。我々はデータサイエンティストと協力して撮影された眼底写真を用いて緑内障の有無を判定するアルゴリズムを開発し、報告した⁵⁾。本研究では3つの代表的な折り畳みニューラルネットワークを用いて検討し診断が確定した緑内障については、0.99程度の精度で

判定が出来ることを明らかにした(図4)。さらにブラックボックスであることが懸念されるAI判定について、判定基準となった評価部位も提示できることを報告した。これらの診断精度は一般眼科医と同等以上であった。本システムによって、緑内障の早期発見、治療脱落患者

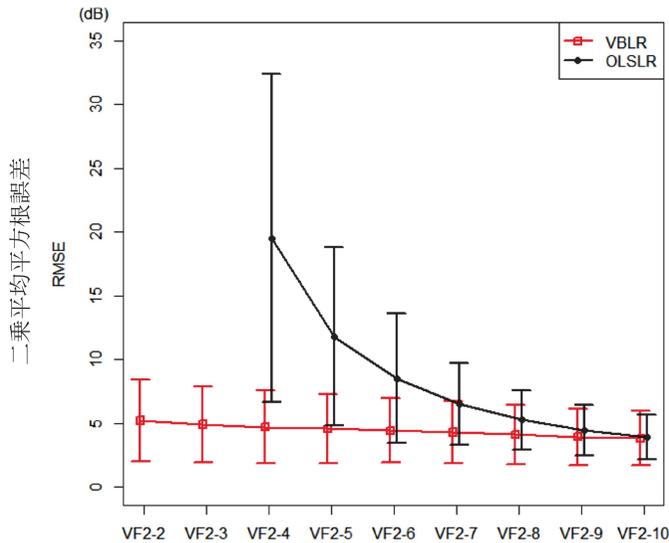


図5. 機械学習を用いた視野進行予測⁸⁾
 10回施行された視野(VF)検査の最終視野の進行パターンを機械学習で予測した結果、機械学習法(VBLR)では初回2回の視野結果から最終10回目の視野障害を予測可能、一方最小二乗法(OLSLR)は予測精度が低かった。

の検出が可能となると考えられる。しかし一般健診においては、緑内障以外の眼底疾患患者も多数存在するため、本システムで緑内障のみを検出しても、眼疾患のスクリーニングシステムとしては十分ではない。このため、スクリーニングシステムが一般健診などで利用されることを想定して、緑内障のみならず、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症などの頻度の比較的高い眼疾患を包括的に診断するためのシステムを構築した。このシステムでは11種の眼底疾患の診断を高い精度で行うことが出来、現在医療機器としての認可の取得に取り組んでいる。本システムは眼底疾患の有無を91%程度で診断することが可能であると同時に、可能性の高い眼底疾患を高い確率で評価し、複数の疾患が存在する場合は可能性の高い順に疾患名を提示することも可能である。このシステムの診断精度は、眼科専攻医取得のためトレーニング中の医師より高いことが判明している。このようなシステムが出来ると医療関係者の負担を最小にして、有

眼疾患を早期に検出することが期待される。また多種疾患を包括的に検出することが可能となると、眼科医による通常診療においても疾患見逃しを防止するためにも有用となると考えられる。

3) 高齢者に合わせた視野検査法の探索

視野検査は視機能の重要な要因である視野を評価する検査として非常に重要である。緑内障など視野に障害を来す疾患の場合は、一定間隔で視野検査を繰り返して障害の変化の有無を評価する必要がある。視野検査は被検者に対する身体的侵襲は低いが、検査中は、提示される固視点を凝視し続ける必要があり、高齢者にとって精神的、身体的負担となる。この課題を解決するために、我々はAIを用いて視野障害パターンや進行の可能性の予測を行うシステムを検討してきた。この結果、少ない視野検査で視野の変化を検出する方法の開発に成功した⁶⁻⁸⁾。図5に示すように、早期に将来の視野変化を高

い確率で予測することが可能となる⁸⁾。これによって、視野測定回数の減量が可能となり患者負担の軽減につながる。また視機能障害のリスクの予見、これを基準とした個別化医療の促進が期待されている。患者負担の軽減や検査に非協力的な患者の視野を正確に評価するためのシステムの開発も課題である。一部高齢者や若年者は現在の視野検査で必須である固視を維持することが困難であり、視野評価を正しくできない。これらの患者に対する視野検査方法として眼球の運動を指標に視野を評価するシステムの開発を進めている⁹⁾。このシステムでは、眼球の動きを精緻にアイトラッキングで検出し、視野を評価するものである。最終的には、患者が自宅でTVプログラムや映画鑑賞を行っているうちに視野評価が出来るシステムを目指している。このようなシステムが構築されると視野異常者の検出や、治療からの脱落、頻回通院の軽減につながる事が期待される。

4) 診療改善のための ICT の利活用

緑内障を始め多くの加齢性眼疾患は慢性的経過をたどり、治療期間は長期にわたる。このため前述したように、治療脱落や不適切な治療により治療予後が悪化する症例が存在する。このような状況を改善するためには、患者やその関係者が診療についてのリテラシーを向上することが必要である。公開講座などの様々な患者教育を目的とした取り組みが行われているが、一過性のことが多く、十分な成果を挙げているとは言えない。また医療者不足などから患者に丁寧に病状等を説明することは実際には困難である。このような課題の解決のため情報通信技術 (ICT) を利活用することの重要性が以前から指摘されている。著者らは、ICT を用いて医療者と患者サイドが診療情報の共有化するシステムを構築してきた。このシステム (マイ健康レコード) では、患者やそのケアラーが診療情報を管理しているサーバにアクセスすることで、一般患者用にわかりやすく表記された診療状況の閲覧を行うことが出来る。本システムでは

ネットワーク経由で閲覧が可能で、物理的に離れているケアラーでも診療内容を確認することが出来、患者へのきめ細かく支援が可能である。このシステムの有用性を確認するために、治療中の緑内障患者を対象に、診療情報の閲覧が出来なかった2年間と患者自身とケアラーが診療情報の閲覧が可能となった2年間の間で、眼圧治療薬の状況、眼圧コントロール状況などを前向きに検討した。その結果、診療情報の非閲覧群では経過中に治療薬剤数が増加したのに対して閲覧群では減少傾向を示した (図6a)。経過中の治療薬の変化量は閲覧群では非閲覧群に比べて有意に抑制されていた (図6b)。さらに経過中に同一の眼圧下降治療を受けていた患者の眼圧変化を検討したところ、閲覧群では閲覧開始前は眼圧が上昇傾向にあったものが、閲覧開始後は眼圧が低下していることが確認された (図7)¹⁰⁾。患者やケアラーが具体的な診療データを閲覧することで、治療効果が高まるだけではなく、投薬数の減量によって医療費の抑制、副作用の軽減、さらに予後の改善につながる可能性が示された。今日スマートフォンの普及は急速に拡大し、ICTの利用環境は改善している。SNSなどのソーシャルメディアの進歩は急速である。これらのICTの利活用は今後の医療に重要であると考えられた。

5) 点眼投与の課題とその解決

点眼薬は眼科治療の主要となっているが、適切に点眼治療がなされない場合、有効な治療効果が得られない、副作用の発現率が上昇するなどの課題が明らかになっている。特に高齢者の場合、身体機能が低下することで、より点眼の成功率が上昇することが危惧されている。実際、長期間点眼治療を行っている患者を対象に行った調査では、過半数の患者が正しく点眼治療を行っていないことが明らかになった¹¹⁾。その理由として後屈が十分ではないこと、視機能が不良なこと、特に上肢のADLが低下していることなどが挙げられた。これらの課題を克服するために、様々な点眼支援器が販売されて

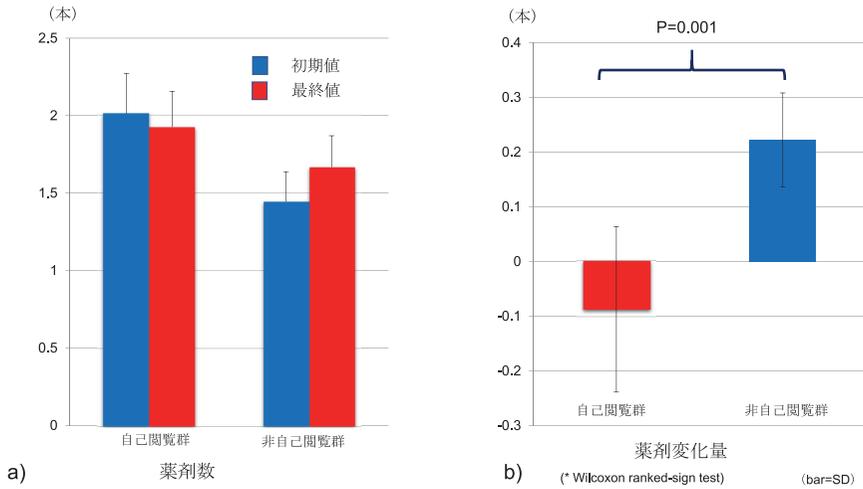


図6. 患者による診療内容の閲覧が点眼薬数を抑制¹⁰⁾
 緑内障点眼数はデータを自己閲覧しなかった群では経過と共に点眼本数 (a), 薬剤変化量 (b) ともに増加したが, 診療情報を自己閲覧した患者は, 閲覧しなかった患者に比べて点眼本数 (a), 薬剤変化量 (b) の増加を有意に抑制した。

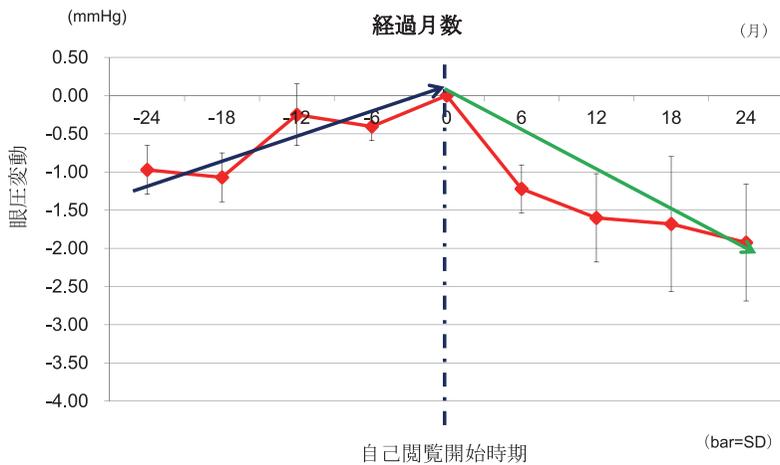


図7. 患者による診療情報の閲覧が眼圧に与える影響¹⁰⁾
 診療情報の閲覧開始前点眼内容が変更されていないにもかかわらず, 眼圧が上昇傾向を示していたが, 閲覧開始後は点眼内容が不変にも関わらず眼圧が下降した。

いるが, いずれも患者のニーズに十分こたえることが出来ておらず, 高い点眼失敗率は臨床的には大きな課題であった。著者らはこの課題を解決するために新しい点眼支援器 (図 8a) の開発を行ってきた。自身で緑内障点眼治療を 6

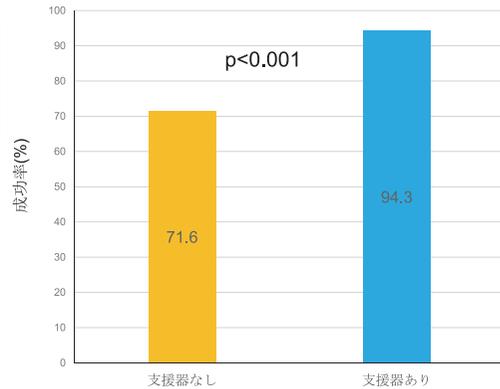
か月以上施行している患者を対象に本支援器の有用性を検討したところ, 支援器無しで, 座位で点眼した場合には, 71.6%であった点眼成功率が点眼支援器を用いることで94.3%と有意に改善した(図 8b)。これは小さなアンメットニ-



a)

図8. 点眼支援器の有用性

点眼支援器の全体像 (a)：点眼支援器は点眼が弱い力で可能で、後屈角度が弱くても点眼が可能となっており、1回の操作で1滴のみが滴下される。点眼支援器を用いることで点眼成功率は有意に改善した (b)。



b)

ズの解決ではあるが、現在抱える課題の解決法としての意義はあるものと考え。点眼の課題を解決するための別のアプローチとしては、患者の治療への依存性を出来るだけ軽減することである。その対策として、外科手術の積極的な施行なども検討されているが、手術には合併症などのリスクがあり、希望しない患者が多い。現在点眼薬の有効性は最長で24時間であり、患者は1日に何回も点眼を行う必要がある。その解決策として注目されるものが長期間有効な投薬システム (Drug delivery system) の開発である。筆者も厚さが100ナノメートル程度で生体親和性の高いコンタクトレンズ型DDS (バイオナノシート) の開発を進めてきた¹²⁾。バイオナノシートの使用によって、従来最長1日1回点眼が必要であった薬剤の有効性を少なくとも1週間以上の持続することが可能となった。海外においては眼内に薬剤を担持したDDSを注入する臨床応用も始まっている。

III 将来の眼科臨床・研究向上に向けたビッグデータ・AI研究の推進

1) 医学領域におけるビッグデータ AI 研究

現在の第3次AIブームは、2013年頃に起こったが、眼科医療では2016年に眼底写真から糖尿病網膜症が高い精度で判定できることが報告され、その後AIの眼科における活用が急速に広まった。今日、AIの利活用は日常診療のレベルまで広がっており、様々な活用が提案されている。しかしながら、眼科領域も含む医学分野での我が国のAIへの取り組みは諸外国に比べて大きく遅れているのが実情である。この課題を解決するために、AMEDから画像を診療の中心とする6学会に対して資金援助がなされ、眼科でも研究が開始された。眼科領域では、日本眼科学会が中心となり眼科ビッグデータ・AI研究が2017年から開始されているが、著者はこの取り組みの中心的役割を果たしている。ビッグデータの収集については、全国の20以上の大学の診療データを収集する体制を構築している。



特徴

- ▶ 複数のサイトから **遠隔診療・AI解析による診療支援**
- ▶ 情報の収集解析によって知見の蓄積と適切な対応の向上

図9. IoTとAIの融合による新しいオンライン診療の可能性
遠隔操作型の診療機器を基盤として多数の患者の状況をAIの支援を受けながら行う。

2) 眼科領域のビッグデータ・AI研究体制の特徴

眼科においては以下の理由からビッグデータ・AI研究に親和性があると言える。異なる診療機関からデータを収集するためには、データの標準化が重要である。現在、大規模病院の多くは電子カルテが整備されており、クリニックでも新規の機関には電子カルテが利用されている。しかし病院情報システムを提供するベンダーは非常に多種であり、標準化が不十分であるためデータの統合が難しい。このため厚生労働省はデータ統合を主な目的として厚生労働省電子的診療情報交換推進事業 (Standardized Structured Medical Information eXchange), 通称 SS-MIX を平成 18 年度から開始している。現在は進化版の SS-MIX 2 が採用されているが、SS-MIX に記載される診療データは、実際の電子カルテ情報の一部であり、診療情報の把握としては十分ではない。この点、眼科の場合は眼科専用カルテである、部門カルテが発展しており、眼科部門メーカーとの協力は診療データの共通化に有用である。日本の主要眼科部門メーカーは 4 社と少ない。筆者らはこれらの眼科部門カルテメーカーも所属する日本眼科医療

機器協会 (JOIA) の全面的な協力を得て、眼科部門カルテのデータを共通化した形で収集することに成功した。これによって、眼科診療に必要なデータの互換性が飛躍的に向上し、ビッグデータをオンラインにより収集することが可能となった。眼科の診療データはその多くが画像や数値データであり、AI 分析には適しており、研究、診療に有用である。現在サイエンティストと協力し収集したビッグデータについて様々な研究を進め、その成果の社会導出を目指している。現在、多数の眼科診療データを用いて、AI 研究を進めており、その成果は、前述した眼底疾患の包括的スクリーニングシステムや他の眼科領域において様々な成果が挙がりつつある。

ビッグデータ・AI 研究の成果のためには、データ収集が継続的に行われる必要がある。このためには、しっかりとした組織と体制が重要である。このため、データ収集・AI 研究を進める体制について中心的役割を果たしてきた。この体制では日本眼科学会が総括的な働きを行い、その下部組織として日本眼科 AI 学会が学術的役割を果たし (Japan Ocular Imaging

Registry), 通称 JOI レジストリがデータ基盤体制の構築維持を担う体制を構築した。収集されたデータは多くのアンメットニーズの解決や新しい知見の発掘に活用されることが期待される。さらに成果の社会導出のために JOIA と協力していくことが計画されている。筆者は本体制の発展に関与するとともに、収集されたビッグデータを活用した研究により、患者数が限定される地方大学でも優れた成果を挙げることが期待されている。すでに以下の様々な眼科研究成果を挙げている。眼科医の診療支援としては、一般眼科医が遭遇することが稀な、希少疾患の診療支援のための、ナレッジデータベースの構築を進めている。角膜疾患には大きく感染性と非感染性に大別されるがステロイドの局所投与の判断が治療後に大きく影響するが、一般眼科医にその判断は容易ではない。AI を活用し感染性角膜疾患と非感染性角膜疾患の鑑別支援システムを構築している。さらに患者数が少なく、専門医でないと診断が難しい眼瞼部腫瘍についても前眼部写真を用いた悪性度の判断支援システムなどの開発を進めている。さらに医療安全の観点から、患者認証、手術左右眼の認証、白内障の手術の際に用いる人工レンズの認証システムなどはすでに商用化が始まっている。

3) オンライン診療の推進

山梨県のような地域においては、医療機関のアクセスに課題を要する患者が少なくない。特に休日や夜間などにおいては、眼科領域においては山梨大学のみが受け入れ可能な状態である。さらに近年の調査では、通院の継続率が低いことが課題となっている。例えば失明原因第一位の緑内障の場合、治療を開始した患者の内、1年後には治療を継続しているのは約60%まで減少していた⁴⁾。その理由として無症状であり、治療効果も自覚しにくい慢性疾患の場合、通院を継続することは社会的、経済的理由なども含め難しいことが背景として考えられる。このため、遠隔地から診療を可能とするシステムの構築が必要であった。この課題を解決するために

眼科遠隔診療システムを開発、研究を行ってきた^{13,14)}。しかし、遠隔地からの眼科診療には法的課題や診療報酬の問題など様々な社会的課題があり、現実化を進めることが困難であった。このような状況の中、昨今新型コロナウイルス感染症の流行があり、対面医療を補完する意味でのオンライン診療の必要性が急速に認められるようになった。通信インフラの促進により従来困難であったオンライン診療は現実的なものとなってきている。現時点では依然様々な課題のあるオンライン診療であるが、今後医療において急速に拡大する可能性は高いと思われる。すでに記述したように、眼科診療は基本的に優れた画像が提供された場合対面とほぼ同等の診断能力を有しており、オンライン診療に適している。複数の患者サイトからの画像情報を少数の眼科専門医が効率的に診断を行うことで専門医の不足、地域偏在の課題を解決することが可能となってきている(図9)。さらにオンライン診療において得られる画像はすべてデジタル化されているため、AIによる診療支援に適している。今後はオンライン診療にAIを導入することによって、医療が大きく変化する可能性が考えられる。山梨県はこのような新しい取り組みを行うために非常に適しており、今後積極的な取り組みが望まれる。

IV これからの緑内障診療と研究

1) 緑内障発症機序の解明と治療法の開発

緑内障は網膜神経節細胞が不可逆性の障害を受けて視機能が低下する疾患であり、病期之首座は網膜の最も内層にある網膜神経節細胞(RGC)と視神経乳頭部であり、病態は視神経軸索障害からのRGC死である。臨床研究からは眼圧が最大のリスク因子であり、眼圧下降治療が行われているが、十分な眼圧下降を行っても進行する症例が存在する。このため眼圧非依存性の障害機序の存在が古くから指摘されてきた。この課題を解明するためには、基礎的研究を基盤としてRGCの障害機序を解明すること

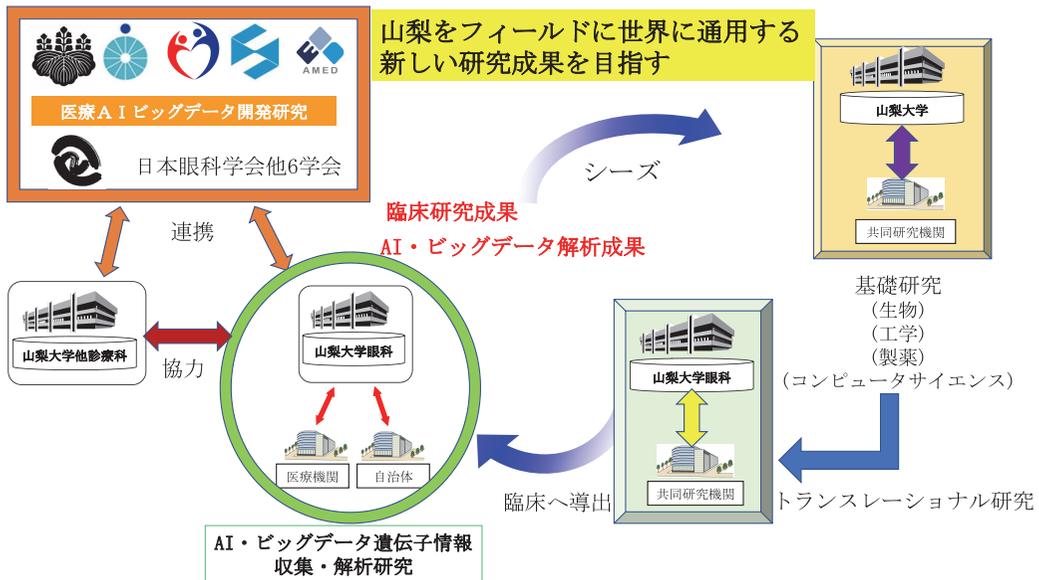


図 10. 山梨県における新しい眼科研究体制

が重要である。本教室では RGC と網膜と視神経それぞれの中心的グリア細胞であるミュラー細胞とアストロサイトをそれぞれ単離培養し、相互関係を検討する実験系を有している。このような *in vitro* 実験系と RGC が標識された遺伝子改変マウスなどを用いた *in vivo* 実験系を組み合わせることで緑内障視神経障害の発症機序とその治療法の検討を行っている。研究の発展のために、本学薬理学教室など基礎系研究室との共同研究を進め、新しい眼圧下降治療の候補薬の開発などを進めている¹⁵⁻¹⁸⁾。

2) 眼科 precision medicine の推進

今日多くの眼科疾患において、遺伝的背景が疾患発症や悪化に関連していることが明らかになってきた。著者らも様々な緑内障関係遺伝子の緑内障発症、増悪への関与を検討してきた¹⁹⁻²³⁾。個別化医療や層別化医療はこれからの診療の中心となる可能性がある。これらを合理的に臨床に取り組むためには、遺伝子情報に加えて様々な診療情報を併せて活用することが求められる。この観点から現在、遺伝子情報とビッ

グデータを取得、これらの関連性を AI で解析する研究を進めている。

V 山梨における今後の眼科研究

山梨県の眼科医療には他の地域にはないいくつかの特徴がある。人口の動態が比較的少なく、山梨の医療の中心は山梨大学と県立中央病院の2つであるが、眼科の場合は2つの病院は親密な関係にあり、山梨大学が主体として活動している。このような状況から診療情報、遺伝情報の収集は都市部に比べて優れている。さらに仮説の立証や実用データの統合などにおいても有利な環境を有している。これまでこの特徴を利用して、緑内障データの収集、共有化に取り組み、成果を挙げることが出来た。今後はさらに広い眼科領域において、このような利点を活用して眼科の precision medicine を進める予定である。図 10 に山梨県における眼科研究体制図を示す。山梨大学眼科を中核として、地方の診療データ、遺伝子情報などを集約し、臨床研究を推進、基礎的研究につながるシーズを提供

する。これらのシーズに対して、様々な基礎系の研究機関と協力しトランスレーショナル研究を推進、成果を挙げる。これらの成果は企業などの参加を得て社会導出を行うとともに、得られた成果を臨床に応用する。このようなサイクルを継続的に回転させることで、山梨をフィールドとした世界に通用する新しい研究成果を創出するとともに、地域医療に貢献することを目指している。特に最近の研究では、眼は全身のバイオマーカーとなる可能性が多く示されている。したがって、単なる眼科領域の発展のための研究ではなく、広く医学領域の発展のために多くの成果を挙げる事が期待される。

VI 最後に

高度情報化、高齢社会において眼科の重要性はこれまでに比べてさらに増加している。眼科学の更なる発展のためには、今日の眼科学・眼科診療が抱える課題を明確にし、最新のテクノロジーを駆使することは必須である。画像を中心としている眼科においては今日のデジタルトランスフォーメーションの急速な進歩は非常に大きな利点をもたらしている。しかしながら患者に研究成果を安全かつ適切に還元するためには、基礎的研究、社会基盤の構築は必須である。さらに研究と臨床の良好な相互作用は不可欠である。このような体制の構築・維持には山梨は非常に適していると考えられる。今後、山梨の体制が閉鎖的なものから開放的なものに変換していくことが重要である。このことは単に眼科領域のみならず、全領域について適合するものであり、山梨発の世界的レベルの成果が今まで以上に達成できることを祈念している。

謝辞

本論文において記述した研究や臨床に関しては多数の皆様のご協力を得た。この場を借りて深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Sakamoto M, Kitamura K and Kashiwagi K: Changes in Glaucoma Medication during the Past Eight Years and Future Directions in Japan Based on an Insurance Medical Claim Database. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 7642049.
- 2) Kume A, Ohshiro T, Sakurada Y, Kikushima W, Yoneyama S and Kashiwagi K: Treatment Patterns and Health Care Costs for Age-Related Macular Degeneration in Japan: An Analysis of National Insurance Claims Data. *Ophthalmology* 2016
- 3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, *et al.*: The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1641-1648.
- 4) Kashiwagi K and Furuya T: Persistence with topical glaucoma therapy among newly diagnosed Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol* 2014; 58: 68-74.
- 5) Phan S, Satoh Si, Yoda Y, Kashiwagi K, Oshika T, Hasegawa T, *et al.*: Evaluation of deep convolutional neural networks for glaucoma detection. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2019; 63: 276-283.
- 6) Asaoka R, Murata H, Asano S, Matsuura M, Fujino Y, Miki A, *et al.*: The usefulness of the Deep Learning method of variational autoencoder to reduce measurement noise in glaucomatous visual fields. *Sci Rep* 2020; 10: 7893.
- 7) Asano S, Murata H, Matsuura M, Fujino Y, Miki A, Tanito M, *et al.*: Validating the efficacy of the binomial pointwise linear regression method to detect glaucoma progression with multicentral database. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 569-574.
- 8) Murata H, Zangwill LM, Fujino Y, Matsuura M, Miki A, Hirasawa K, *et al.*: Validating Variational Bayes Linear Regression Method With Multi-Central Datasets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 1897-1904.
- 9) Changtong M, Go K, Kinoshita Y, Kashiwagi K, Toyoura M, Fujishiro I, *et al.*: Different Eye Movement Behaviors Related to Artificial Visual Field Defects? A Pilot Study of Video-Based Perimetry. *IEEE Access* 2021; 99: 1.
- 10) Kashiwagi K: Effects of Web-based medical data providing on disease literacy of glaucoma patients. *J Jpn Telemed Telecare* 2011; 7: 30-34.
- 11) Kashiwagi K, Matsuda Y, Ito Y, Kawate H, Sakamoto M, Obi S, *et al.*: Investigation of visual and physical factors associated with inadequate instillation of eyedrops among patients with glaucoma. *PLoS One* 2021; 16: e0251699.

- 12) Kashiwagi K, Ito K, Haniuda H, Ohtsubo S and Takeoka S: Development of latanoprost-loaded biodegradable nanosheet as a new drug delivery system for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 5629–5637.
- 13) Kashiwagi K, Tanabe N, Go K, Imasawa M, Mabuchi F, Chiba T, *et al.*: Comparison of a Remote Operating Slit-Lamp Microscope System With a Conventional Slit-Lamp Microscope System for Examination of Trabeculectomy Eyes. *J Glaucoma* 2012.
- 14) Tanabe N, Go K, Sakurada Y, Imasawa M, Mabuchi F, Chiba T, *et al.*: A remote operating slit lamp microscope system. Development and its utility in ophthalmologic examinations. *Methods Inf Med* 2011; 50: 427–434.
- 15) Hamada K, Shinozaki Y, Namekata K, Matsumoto M, Ohno N, Segawa T, *et al.*: Loss of P2Y(1) receptors triggers glaucoma-like pathology in mice. *Br J Pharmacol* 2021; 178: 4552–4571.
- 16) Takeda A, Shinozaki Y, Kashiwagi K, Ohno N, Eto K, Wake H, *et al.*: Microglia mediate non-cell-autonomous cell death of retinal ganglion cells. *Glia* 2018; 66: 2366–2384.
- 17) Shinozaki Y, Kashiwagi K, Namekata K, Takeda A, Ohno N, Robaye B, *et al.*: Purinergic dysregulation causes hypertensive glaucoma-like optic neuropathy. *JCI insight* 2017; 2.
- 18) Taguchi M, Shinozaki Y, Kashiwagi K, Shigetomi E, Robaye B and Koizumi S: Müller cell-mediated neurite outgrowth of the retinal ganglion cells via P2Y(6) receptor signals. *J Neurochem* 2016; 136: 741–751.
- 19) Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H and Tsukahara S: Association between genetic variants associated with vertical cup-to-disc ratio and phenotypic features of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119: 1819–1825.
- 20) Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H and Tsukahara S: Involvement of genetic variants associated with primary open-angle glaucoma in pathogenic mechanisms and family history of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2015; 159: 437–444.e2.
- 21) Mabuchi F, Mabuchi N, Sakurada Y, Yoneyama S, Kashiwagi K, Iijima H, *et al.*: Additive effects of genetic variants associated with intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *PLoS One* 2017; 12: e0183709.
- 22) Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, Shimozawa N, Takahashi A, *et al.*: Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 1486–1496.
- 23) Mabuchi F, Mabuchi N, Sakurada Y, Yoneyama S, Kashiwagi K, Iijima H, *et al.*: Genetic Variants Associated With the Onset and Progression of Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2020; 215: 135–140.