

CLINICAL SUMMARY

IMI 近視発症と進行に対する介入法レポート

Monica Jong, PhD BOptom
Executive Director IMI

Brien Holden Vision Institute Sydney, Visiting Fellow School of Optometry and Vision Science,
University of New South Wales, Sydney, Australia.

Christine F. Wildsoet, DipAppSci (Optom), BSci (Hons Pharm), PhD
Committee Chair IMI

Berkeley Myopia Research Group, School of Optometry & Vision Science Program,
University of California Berkeley, Berkeley, CA, USA

前書き

IMI 介入法ホワイトペーパーは、**光学、薬理、行動、外科**の4つのカテゴリーに分類された近視介入法に関する研究のレビューである。ホワイトペーパーでの介入法推奨事項は、現在までに公開された近視介入研究にて報告された治療効果は、研究の質とエビデンスの強さを含めた評価に基づいている。このレポートは上記のホワイトペーパーの主要な調査結果の概要を示す。

主な調査結果

光学的介入

近視の進行を遅らせるための**眼鏡レンズ**は、児童にとって他の光学オプションよりも多くの利点があり、魅力的である。主な利点として、低侵襲的で装着が容易、患者に受け入れられやすい、安価、などである。眼鏡レンズを用いた介入には、既製品およびカスタマイズされた**単焦点（シングルビジョン、SV）レンズ**、ならびに**二焦点および累進眼鏡レンズ**が含まれる。動物研究の結果、**SV眼鏡**による近視の意図的な低矯正により、遠方視時に近視性ぼけが残ると、近視の進行が遅くなると予測された。しかし、2000年以降、低矯正の影響を調査した3つのランダム化臨床試験（+0.50から+0.75 Dの低矯正を1.5から2.0年以上）により、完全矯正SV眼鏡着用者の進行と比較して、近視の進行の増加または有効性が認められないことが判明した。しかし、中国農村部で行われた最近の研究では、偶発的に、無矯正または低矯正された近視の子供の進行率を調べた結果、相反する結果が得られ、その他の交絡因子が存在する可能性が示された。意図的な低矯正が野外活動の減少を含む行動の変化につながることは、これらの相違する結果の考えられる要因の1つである。

しかし、中国農村部で行われた最近の研究では、偶発的に、無矯正または低矯正された近視の子供の進行率を調べた結果、相反する結果が得られ、その他の交絡因子が存在する可能性が示された。

動物研究のその他の特筆すべき調査結果は、眼の成長と屈折異常の発生に周辺網膜が寄与することの有力な証拠が得られている。特に、網膜周辺部への遠視性ぼけは眼の成長を加速し、近視性ぼけについてはその逆の効果がみられる。軸内網膜部を**SV眼鏡**で矯正された近視眼では、周辺網膜（軸外）は相対的に遠視性ぼけが課される可能性が報告されており、このような遠視エラーは近視の進行をさらに促進すると推測されている。ただし、相対的な周辺遠視を減らすことを目的とした3種の**新設計**

の眼鏡レンズの無作為化臨床試験では、予期された治療結果は得られず、臨床的に有意な近視進行率の減少は認められていない。同様に、日本の児童を対象としたプラスに非球面化されたレンズ（MyoVision レンズ）と軸外の近視性ぼけと近用の累進加入の組み合わせたレンズを用いた二つの最新の治験では、どちらからも有効性が見受けられていない。

近視制御のための**二焦点眼鏡**の使用には長い歴史があり、それらを使用する伝統的な理由は、持続的な近距離作業時の調節ラグを軽減または排除することであった。調節ラグは遠視性ぼけの原因であり、これは眼の成長を加速することが動物研究の結果、知られている。同時に、毛様体筋の持続した収縮が、隣接した強膜との相互作用を通じて、眼の成長に悪影響を与える可能性も推測されている。**累進多焦点眼鏡**は、二焦点眼鏡と同様の原理の元、使用されている。いずれにせよ、多焦点眼鏡の処方を通して調節への負担を減らすことは有益であると思われる。さらに、二焦点レンズを含むすべての多焦点レンズのタイプは相対的に、上網膜に近視性ぼけをもたらす。しかし、これらのレンズを用いた数々の臨床試験で示された治療効果は、大半の場合、曖昧である。ただし、例外もあり、ベースインプリズムを備えた、セグを高い位置に設定したフランクリンレンズを用いた試験では、非常に高い近視抑制効果が見受けられる被験者のサブグループが存在することが報告されている。このような研究成果の相違は、生活習慣が交絡因子としての重要性を再度示している。日本の児童を被検者とする、多焦点眼鏡の研究の結果では、子供は近見時に、近用部を常に利用するとは限らないことを示唆している。したがって、セグを高い位置にセットすること、および、近距離での外斜位が見受けられる場合はプリズム処方を用いることで、コンプライアンスの改善を期待できる。

コンタクトレンズに関して、従来の SV ソフトコンタクトレンズ装用の近視進行への影響を調査する文献は限られているが、レンズ設計から生じる周辺（軸外）屈折誤差はコンタクトレンズ間で、有意的な違いが報告されている。これは、相対的遠視性屈折誤差も含む。SV ハードコンタクトレンズに関する最近の2つの試験では、レンズの使用が軸方向の伸びに悪影響を与えないことを確認すると同時に、近視の進行を遅らせるという概念を覆した。代わりに、進行率の抑制とも見受けられる効果は、角膜の平坦化の誘発に起因していることが明らかになった。多焦点ソフトコンタクトレンズを用いた近視抑制試験は、非常に有望な結果をもたらした。ほとんどの場合、上記の臨床試験は、老視矯正用コンタクトの適応外使用を表す。2011年から2016年の期間に発表された8つの試験では、サンプルサイズ加重平均に基づいて、近視の進行が38.0%遅く、眼軸長の伸長が37.9%遅くなることが判明した。各研究は、屈折異常に対する眼軸長の変化によって指標付けされているが、各研究の結果の間には差異が存在する。これは各研究の測定プロトコルと被験者の眼球プロファイルの違いによるものと思われる。したがって、一部の研究では、軸方向の伸びよりも近視の進行が大幅に遅くなることが報告されているが、その逆の結果もあれば、眼軸長の伸長と近視の進行がほぼ一致した結果もある。たとえば、同心円状のリングデザインを用いたコンタクトは、累進デザインよりも眼軸長の伸びをよりよく制御できるように見えるが（44.4 対 31.6%）、近視の進行に対する効果は同様であった（36.3 対 36.4%）。治療効果の観点から、近視の屈折度数より眼軸長の伸長への影響により大きな重みを与えるべきである。

各研究は、屈折異常に対する眼軸長の変化によって指標付けされているが、各研究の結果の間には差異が存在する。これは各研究の測定プロトコルと被験者の眼球プロファイルの違いによるものと思われる。

オルソケラトロジー (OK) は、角膜の形成（平坦化）を通じて、近視の屈折異常を矯正する。当初の OK の目的は、起床時の光学矯正の必要性を排除することで、リバースジオメトリデザインを取り入れた透過性ハードコンタクトレンズは、就寝中の使用で角膜を平坦化することができ、OK に革命をもたらした。OK はまた、近視者の軸眼長の伸長を遅らせるのに非常に効果的であることが証明されている。OK による角膜平坦化は主に角膜中央部に限定されるため、軸外屈折の相対的な近視化も同時に生じる。これは、その他の光学的近視抑制法のメカニズムと一貫しているが、高次収差による影響は排除できない。相対的な治療効果は時間とともに低下する可能性が示唆されているが、縦断的データの解釈は、加齢に伴う近視進行の遅延などを含む多くの要因によって、困難である。OK 治療の早期終了は軸眼長の伸長率の加速（リバウンド）につながる可能性があることもいくつかの児童を対象とした研究によって示唆されているが、大学生を対象とした成人発症の進行性近視の研究結果

ではそのような傾向は報告されていない。前記のように、近視を矯正するために使用される光学医療器具は、特に子供の行動に大きな影響を与える可能性が高いため、上記のような相反する研究結果の解釈には注意が必要である。

薬理的治療

近視の進行を抑制するために試験された薬剤のうち、現在の**アトロピン点眼薬**は臨床試験と臨床診療の両方にて、広く採用されているが、ほとんどのケースでは適応外使用である。1%アトロピン 1 滴によって誘発される長期の散瞳症および毛様体筋麻痺に示されるように、アトロピンは非選択的・非可逆性抗ムスカリン拮抗剤である。この薬剤は、眼科で長い使用歴があり、幼児の屈折検査、弱視治療での健眼遮閉するための麻痺剤、また、ブドウ膜炎炎症性疾患の治療にも使用される。

近視抑制治療としてのアトロピン点眼薬の有効性を査定するに当たり、毛様体筋麻痺の影響を受けない軸眼長の変化は屈折データよりも治療効果を正確に反映するであろう。低濃度のアトロピンでさえ、その持続的な使用は著しい眼内蓄積につながり、したがって、時間経過に伴う調節麻痺を引き起こす可能性がある。そのため、通常、屈折データが軸眼長データよりも優れた近視抑制効果を示すことは珍しくない。さらに、最近、香港で行われた短期

それにもかかわらず、非常に初期の研究で使用されているように、1%などの高濃度は、より重大な副作用と長期治療終了後のリバウンド効果が懸念されてい

(12 か月) 投与試験の結果も合わさり、シンガポールの臨床試験 (ATOM シリーズ) で使用された最低濃度の 0.01% 濃度アトロピンの有効性が問われている。それにもかかわらず、非常に初期の研究で使用されているように、1%などの高濃度は、より重大な副作用と長期治療終了後のリバウンド効果が懸念されている。さらに、臨床試験データは、アトロピン治療効果の個人差と治療効果の経時的変化も報告している。したがって、近視抑制療法としてのアトロピン点眼薬の有効性は明確であるが、最適な投与方法を導くことに関して多くの課題が残されている。

近視抑制のための臨床試験に使用された他の薬剤には、アデノシン拮抗薬である経口 **7-メチルキサンチン** (7-methylxanthine, 7-MX) が含まれる。その使用は、7-MX 唯一の臨床試験が行われたデンマークに限定されており、現在、18 歳までの患者に対するデンマーク国民健康保険からの払い戻しにより、薬局配合錠剤としての使用が承認されている。その他の治療法と比較して、比較的治療効果が低いようであるが、7-MX および 7-MX が代謝副産物であるカフェインは、霊長類モデルを用いたさらなる研究が行われている。

近視抑制のための低眼圧薬の使用に関する推奨事項は、眼圧を下げると眼壁の緊張が低下し、眼の伸びが遅くなるという基本的な前提に基づいて、多くの初期の出版物に記載されている。これに関連して、エピネフリン、ラベトロール、ピロカルピンとチモロールの組み合わせ、およびチモロール単独の効果的な治療結果の報告があるが、非選択的ベータアドレナリン拮抗薬である 0.25% チモロール点眼薬を 1 日 2 回処方した大規模無作為化臨床試験では抑制効果は認められていない。しかし、プロスタグランジン誘導体であるラタノプロストとアドレナリン $\alpha 2$ 受容体作動薬であるブリモニジンを含む 2 つの独立した最近の動物研究での肯定的な結果は、このアプローチに新たな関心をもたらしている。さらに、近視は緑内障のリスクを増加させるため、副次的な緑内障予防のメリットも期待されている。

環境の影響と屋外での時間の役割

多数の研究の結果、**屋外での時間**は近視発症の重要な因子であることが判明しており、さらに、**屋外で過ごした時間**と近視の進行率に関しては多少の弱い証拠が報じられているが、この根本的なメカニズムは未解決のままである。屋外での多量の可視光が要因であることは、動物モデルの視性刺激遮断性近視が高い照明レベルによって抑制可能であることにより、裏付けできるが、レンズ誘発性近視の同様の研究では同等の効果が得られていない。中国で行われた研究では、学校の教室の**照明レベルを約 100 ルクスから 500 ルクスに上げた 1 年後に近視の罹患率が減少したと報告されている**。これは同様な動物研究で通常使用される照度よりもはるかに低いことに注目すべきである。実験前に使用されていた照度 (100 ルクス) は、現代の基準では比較的低い数値で、「低い光度が近視の発症を促す

(myopigenic)」という概念と一致する。別の研究では、蛍光デスクライトの使用と近視との関連性を指摘しつつも、社会経済的因子の交絡性は調査していない。発光ダイオード (LED) などの新しい光源の影響は現在、研究されていない。屋内と屋外が行われる活動の本質の違いなど潜在的な影響とは別に、屋外活動の近視保護効果は、屋外環境での網膜像の特質によるものと思われる (空間的、時間的、焦点ぼけ)。

屋外活動の保護的役割に関する研究は、**ビタミンD** 欠乏症と近視の関連の可能性にも関心をもたらした。これは、皮膚での**ビタミンD** の合成が紫外線によって触媒されるため、**ビタミンD** 血清レベルは紫外線照射量に大きく依存するためである。しかし、現在のデータは、**ビタミンD** 欠乏症と近視との関連性に関して、多くの場合、否定的である。代わりに、血清**ビタミンD** レベルは近視とは直接関係あらず、単に屋外時間と相関関係にある可能性が高い。

外科的介入

強近視眼のさらなる軸眼長の伸長を防止、または遅らせることにより、強膜を安定させる介入法は、近視に関連する網膜および脈絡膜の合併症を軽減、または排除することを目的としている。介入法は3つの主要なカテゴリーに分類される：強膜バックル、強膜注射に基づく治療、強膜コラーゲン架橋。これらのうち、強膜バックルのみ臨床治療の実績があり、他の2つは現時点では、ほとんど実験段階である。前者の場合、手術は主に不安定な近視眼と後部強膜バックリングに限定されている。後部強膜バックリングはドナーの強膜組織を後眼部に移植する手術法が試みられている。これまでに、主に後ろ向き症例研究または症例対照研究を含む12件の関連研究が発表され、ほとんどのケースでは有望な結果が得られた。ただし、これらの研究論文は、用いた外科手術法の詳細を報告していない。

結論

現在、すべての介入カテゴリーには、複数の手段があり、各カテゴリー内の治療オプションは増え続けている。しかし、現時点では、近視の進行を予防、または遅らせるための「万能」な治療法はなく、ほとんどの選択肢は、少なくとも長期間にわたって100%の有効性を達成できてはいない。したがって、そのような変動性に寄与する要因を理解するために、基礎となる近視発生メカニズムの研究が不可欠である。これはさらに治療法、もしくは治療法の組み合わせに関する『根拠に基づく』ガイドラインの開発の根本ともなる。この分野のこれまでの発展は、漸進的と見なすことができ、斬新な近視抑制法のさらなる研究の余地があると同時に、不可欠である。

参考文献: Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI - Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M106-M31.

備考: 以下のAcknowledgement (礼状) は原作者の意向を尊重するため、原文のままである。

IMI委員会メンバーのリスト、本レポートのオリジナルとIMI白書は<https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>にて閲覧可能である。

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Interventions for Myopia Onset and Progression report, and the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Dr Maria Markoulli for her professional assistance in this summary. The publication and translation costs of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, Coopervision, Essilor, Alcon, and Vision Impact Institute.

連絡情報:

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
m.jong@bhvi.org
+612 9385 7516

翻訳者 (Translator) :

吉岡奈由太

Nayuta Yoshioka

BOptom, FAAO, PhD

Lecturer, School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia.