

## IMI 2023 ダイジェスト

### Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

IMI T タスクフォース委員長

ニューサウスウェールズ大学 オプトメトリー&ビジョンサイエンス、シドニー、オーストラリア

以前の IMI ホワイトペーパーで扱われたトピックからの最新の研究は、専門家によってレビューされ、その結果が IMI 2023 ダイジェストにまとめられました。

### 近視の定義

最初の IMI ホワイトペーパーでは、近視の屈折閾値を近視が $-0.5D$ 以下、高度近視が $-6.0D$ 以下と定義しましたが、固定された閾値の課題と限界を認識し、研究の性質に応じて定義を適応することを推奨しました。調節麻痺薬の使用を指定する代わりに、「眼の調節が緩和されているとき」に適用される定義が採用されました。最近の文献に基づいて、調節麻痺の有無で屈折結果が異なることが認識されており、調節麻痺を使用しない調査では近視の閾値を高く設定する方が適切であることが示唆されています。多くの最近の研究では、近視の閾値として $-0.5D$ 、高度近視の閾値として $-6.0D$ に関しては一致していますが、定義の中で「以下」か「より小さい」を使用するかで意見が分かれています。

近視の定義を提示した最初の IMI ホワイトペーパーでは、「前近視」も定義されました。最近、前近視に関する報告が増えています。前近視段階で近視の発症予測因子を特定することで、早期介入の可能性が提供されます。台湾と中国では、学童前児童および初等学校児童において最も一般的な屈折状態であると報告されています。前近視に対するアトロピンのような介入を探る進行中の試験では、小規模試験で有望な結果が示されていますが、より大規模な試験からのデータが必要です。

### 正視化と近視の実験モデル

動物モデルの研究は、近視発症とその治療戦略の理解において重要な役割を果たしてきました。最新の研究内容には以下が含まれます。

- ・ **シグナル伝達経路**: 網膜から強膜へのシグナル伝達カスケードは完全には理解されていませんが、研究は続いており、最近の研究ではヒヨコの視覚的に誘導された眼球成長に IL-6 やルミカンが関与する可能性が示されています。

- ・ **近視誘導刺激の時間的統合**：マーモセットにおいて、短期間の視覚が遮られていない状態や暗闇が、遠視性デフォーカスに反応した近視眼の成長を軽減できることから、デフォーカスの統合における非線形性が強調されました。
- ・ **近視制御のターゲットとしての周辺網膜**：20°以上中心窩から離れた最周辺部での近視性デフォーカスは、一貫してサル屈折の発達を導くことはない。
- ・ **薬理的治療**：局所カフェインはアカゲザルの近視抑制に効果がありましたが、ベトナムの子供たちに2%の局所カフェインを使用した研究では効果がありませんでした。
- ・ **サーカディアンリズム、ドーパミン、照明強度**：ヒヨコやマウスなどの動物モデルにおける研究は、ドーパミンが近視抑制に果たす役割を支持しており、レボドパとカルビドパの組み合わせによる治療の可能性を示唆しています。さらに、メラノプシン欠乏マウスの研究結果は、屈折発達および近視進行の遅延におけるその重要性を示しており、アカゲザルの研究では環境光の減少が正視化を妨げることを示唆しています。
- ・ **縦色収差 (LCA)**：短波長が長波長よりも前に焦点を合わせる LCA を使用した樹鼠での実験は、近視性のぼやけの色覚シミュレーションが近視誘導環境を打ち消すことができることを示しており、正視化における色覚の役割が強調されました。
- ・ **狭帯域環境照明**：
  - 長波長：赤色およびアンバーライトは、樹鼠とアカゲザルにおいて遠視を誘発することが示されましたが、異なる動物モデル間でその効果が異なるため、そのメカニズムの理解には課題が残ります。
  - 短波長：青い光は、ヒヨコやモルモットにおいて近視進行を遅らせる可能性が示されており、最近の研究では、神経オプシン (OPN5) によって媒介される可能性のあるバイオレットライトの近視抑制効果に注目が集まっています。
- ・ **ON 対 OFF 経路**：視細胞 (桿体と錐体) は光に応答して過分極します。ON および OFF 経路は輝度の増減を検出するのに重要です。マウスの研究では、ON 経路の破壊が OFF 経路の破壊よりも視覚機能とドーパミン信号に大きな欠損をもたらすことが示されています。さらに、短波長錐体のための専用の ON 双極細胞の存在は、エメトロピア化が短波長コントラストに依存する可能性があることを示唆しています。
- ・ **強膜クロスリンキング**：個人が年齢を重ねるにつれて、強膜は自然なコラーゲン交差結合により硬くなり、正視化が停止します。樹鼠やモルモットのような動物モデルでは、コラーゲンクロスリンキングを加速させる方法が近視制御に効果的でしたが、網膜病理を伴うことがありました。ブルーライト-リボフラビンを使用することで、病理を伴わずに交差結合を効果的に誘発できることがサルやウサギで示されましたが、近視制御の有効性はテストされていません。

## 臨床試験

**患者**：近視抑制に関する臨床試験の数が増加しています。IMI 2023 ダイジェストの7ページで推奨される基準から逸脱すると、治療の有効性が過小評価または過大評価されることになり、アプローチの違いにより研究間の比較が難しくなります。

**研究デザイン**：公開された研究はより長期的かつ複雑な設計になっていますが、1年後の有効性の低下が見られ、より長期的な試験 (少なくとも2年間) が必要であることを強調しています。対照群を含める倫理的

ジレンマのため、年齢、性別、季節（短期試験の場合）、屈折異常、眼軸長、環境曝露、親の近視、民族/人種などの重要な共変量に対してマッチングが行われた歴史的対照群が考慮されることがあります。より大規模なマルチサイト研究はまれですが、一般化の可能性を高めるのに役立ちます。

**測定結果:** これらは、主な結果（屈折異常および眼軸長）、二次的結果（患者報告の結果および治療遵守）、および探索的結果（周辺屈折および脈絡膜の厚さを含む）に分類されます。最近の更新では、近視進行の割合と絶対的な減少の両方を報告することを提唱し、結果の正確な解釈と新しい仮説の形成のために信頼区間と事前計画されたサブグループ解析の重要性を強調しています。

### 近視進行抑制への介入

特殊な光学製品の数が増加しており、既存製品や組み合わせの有効性に関するデータも増えています。ランダム化対照臨床試験からの証拠は次のことを明らかにしています。

- ・ 近視抑制眼鏡と二焦点コンタクトレンズを使用した長期間（1年以上）の試験データは、より長期の試験期間中（1年以上）および年長の子供たち（15歳まで）での有効性の持続を示しています。
- ・ 視力および視機能は、治療によってほとんど影響を受けません。中心視力は、中心距離コンタクトレンズ、DIMS および HAL 眼鏡、および異なるアトロピンの用量で、対照群と同程度です。近視抑制眼鏡の周辺「治療」エリアを通して視る場合、視力の低下は1行未満です。
- ・ オルソケラトロジー（OK）の場合、より小さな治療ゾーン（すなわち、より小さな後方光学ゾーン直径）がより良い近視抑制の有効性を示しています。OK は、異視症を持つ人々にとってより有益なオプションかもしれません。より多くの近視抑制が、より近視の眼で発生しているためです。
- ・ OK と 0.01%アトロピンを組み合わせた場合、OK 単独よりも有効性が高いですが、アトロピンと多焦点コンタクトレンズを組み合わせた場合は追加の有効性が見られません。
- ・ 赤色光療法は中国で人気が高まっており、研究は高い有効性を示していますが、安全性を確立する必要があります。バイオレット光は、ある研究で近視抑制にはほとんど影響を与えないようです。
- ・ 他の治療法は一般的に安全であるように見えますが、より長期的な試験が必要です。

### 業界および倫理的考慮を要する事項

**安全性:** 現在のエビデンスからは、子供がコンタクトレンズ関連の合併症のリスクが大人より高いわけではないことが示されています。眼鏡は感染の観点からはより安全かもしれませんが、視覚機能（例：周辺コントラスト感度）、自己認識、生活満足度も考慮する必要があります。高濃度のアトロピンは調節麻痺や羞明を引き起こすことが知られています。光療法に関しては、現在のところ包括的なデータと安全性のレビューが不足しています。

**有効性:** 眼軸長伸長は視覚障害との強い相関があるため、主要な結果指標として好まれます。眼軸長は精度が高く、調節誤差や夜間 OK による角膜変化の影響を受けません。

**規制状況:** 近視抑制の適応に関する規制承認プロセスは世界各国で異なります。FDA は通常、治療終了後1年の追跡調査を含む3年間のデータを必要とし、リバウンドを評価します。他の管轄地域では、証拠の評価や受け入れに差異があります。2019年のIMIレポート以来、近視進行を遅らせるために承認された製品の範囲は成長しています。

## 臨床管理ガイドライン

**治療効果の比較:** 各種介入の治療結果を報告および比較する最適な方法についての議論が高まっています。対照群の特性、研究期間、着用時間の違いが、研究間の対照群データの比較を難しくしています。そのため、対照群に対する割合有効性を報告することは、試験を比較する際に誤解を招く可能性があります。同じ試験内で異なる治療法を直接比較した研究は限られており、これらの比較研究では治療効果の類似性が示されています。

割合有効性とは異なり、累積眼軸長成長減少量の絶対値（CARE）は、眼軸長成長の絶対値減少量を測定し、さまざまな研究間での比較を可能にします。この指標を使用して、眼鏡、多焦点ソフトコンタクトレンズ（MFSCCL）、およびOK介入の絶対有効性結果を比較したレビューでは、優れた治療法はありませんでした。最近の試験でもこれが支持され、MFSCCLとOK、MFSCCLと拡張焦点深度コンタクトレンズの間で同等の近視抑制効果が示されています。眼科医は、患者および保護者の好みや能力、規制上の考慮事項に加えて、自身のスキルセット、利用可能な治療法を考慮して、個々の患者に最適な治療計画を選択する必要があります。

**効果の最大化:** 着用時間や遵守は治療結果を最大化するための潜在的な手段とされており、長時間の着用によってより大きな利益が得られます。組み合わせ戦略は、既存の近視抑制治療の有効性を向上させる別の方法を提供しますが、結果は混合しており、一部は利益を示し、他は治療の組み合わせに利益がないことを示しています。特に12歳未満のすべての若い近視患者への積極的な治療が推奨されます。

## まとめ

近視研究は急速に拡大しています。IMIの定義は広く採用され、引き続き改良および適応がなされます。動物研究は、視覚フィードバックメカニズムや眼球成長に影響を与えるシグナル伝達経路を明らかにしており、人間の臨床試験は有望な新しい治療法を探っています。長期的な有効性と安全性を確立するためにはさらなる研究が必要ですが、現在のエビデンスは臨床実践における積極的な近視抑制処方を支持しています。

## 謝辞

本 IMI ペーパーは、IMI プログラム・ディレクターの Dr Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom によって要約されました。IMI タスクフォースメンバーの全リストおよび IMI 白書全文は [myopiainstitute.org](http://myopiainstitute.org) でご覧いただけます。出版および翻訳費用は、BHVI、ZEISS、EssilorLuxottica、CooperVision、Alcon、HOYA、Théa、および Oculus からの寄付によって支援されました。

翻訳者：後藤聡(MD, PhD, MPH, 大阪大学)

## 参考文献

Padmaja Sankaridurg, David A. Berntsen, Mark A. Bullimore, Pauline Cho, Ian Flitcroft, Timothy J. Gawne, Kate L. Gifford, Monica Jong, Pauline Kang, Lisa A. Ostrin, Jacinto Santodomingo-Rubido, Christine Wildsoet, James S. Wolffsohn; IMI 2023 Digest. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(6):7. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.64.6.7>.

## 問合せ

Brien Holden Vision Institute Ltd  
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,  
University of New South Wales, UNSW NSW 2052  
[imi@bhvi.org](mailto:imi@bhvi.org)