

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 7 月 4 日現在

機関番号：32202
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2017
課題番号：26462646
研究課題名(和文)0.01%アトロピン点眼薬とオルソケラトロジーの併用による近視進行抑制効果の検討

研究課題名(英文)Examination of suppressive effect by combined treatment of atropine 0.01% ophthalmic solution and orthokeratology on myopia progression

研究代表者
木下 望 (KINOSHITA, Nozomi)
自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：00382846
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：子供の近視進行の原因は主に眼軸長の伸展である。オルソケラトロジーと0.01%アトロピン点眼薬の併用による眼軸長伸展抑制の相加効果について調査した。近視度数-1.00～-6.00Dの8～12才の男女をオルソケラトロジー・0.01%アトロピン点眼併用治療群(併用群)、オルソケラトロジー単独治療群(単独群)の2群に無作為に割り付けた。併用群は単独群と比べて1年間の眼軸長伸展を有意に抑制したが、2年間では有意差を認めなかった。しかし-1.00～-3.00Dの亜群では、併用群は単独群と比べて2年間に渡って眼軸長伸展を有意に抑制した。併用治療は近視度数の弱い子供の特に治療1年目に有効であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Myopia progression in children is driven largely by axial length elongation. We investigated the additive effects of orthokeratology (OK) and atropine 0.01% ophthalmic solution in slowing axial elongation. Boys and girls aged 8 to 12 years with a spherical equivalent refractive error (SER) of -1.00 to -6.00 dioptres (D) were randomly allocated into two groups to receive either the combination of OK and atropine 0.01% ophthalmic solution (combination group), or monotherapy with OK (monotherapy group). The combination group suppressed significantly axial elongation over 1 year but not over 2 years compared to the monotherapy group. However, in the subgroup of subjects with a SER of -1.00 to -3.00 D, axial elongation over 2 year was significantly suppressed by the combination group compared to the monotherapy group. The combination of OK and atropine 0.01% ophthalmic solution was more effective than monotherapy with OK in children with lower myopia, especially during the first year.

研究分野：近視進行抑制

キーワード：0.01%アトロピン点眼薬 オルソケラトロジー 近視進行抑制 眼軸長伸展抑制 学童近視

1. 研究開始当初の背景

(1) 近視の有病率が東アジア諸国を中心に世界的に増加傾向にあり[1-3]、近視発症が低年齢化している[2,4,5]。発症年齢が低い程、近視が進行しやすい傾向があり[6,7]、今後強度近視の割合が増加することが懸念されている[8,9]。眼軸長の計測技術の進歩により、子供の近視進行の原因は、主に眼軸長の伸展であることが明らかになった[6,10]。強度近視になると、眼軸長の伸展により網膜が引き伸ばされ萎縮することにより、黄斑変性、網脈絡膜萎縮、緑内障、網膜剥離の発症リスクが高まり、失明に繋がる[2,11,12]。脳梗塞や心筋梗塞の発症予防のために高血圧や糖尿病のコントロールが重要であることと同様に、強度近視の発症予防のためには、子供の眼軸長伸展を予防することが重要である。しかしながら、失明に繋がる病的な強度近視への進行を予防する方法は、未だ確立されていない。

(2) それでも近年徐々に、近視の進行を抑制する科学的な根拠に基づいた治療手段が報告されるようになってきた。2年間の近視進行抑制率は、1%アトロピン点眼薬が77% [13]、0.01%アトロピン点眼薬が59% [14]、オルソケラトロジーの報告は多数あり幅があるが、32~56% [15-20]と報告されている。Atropine for the Treatment of Myopia (ATOM) 1 スタディにおいて報告された1%アトロピン点眼薬は[13]、最も強い近視進行抑制効果を有すると認められているが[21]、散瞳や調節麻痺などの副作用が強く日常的な点眼は実際には不可能で普及しなかった[22]。ATOM2 スタディにおいて0.01%アトロピン点眼薬は副作用を認めず、日常的な使用が可能かつ近視進行抑制効果を有すると報告された[14]。ただしこの効果は、ATOM1 スタディ[13]のプラセボ群と比較しており、屈折値では有意差を認めたとが、眼軸長では有意差を認めなかった。その理由として、眼軸長測定にATOM1 スタディ[13]は接触型のAモードエコーを、ATOM2 スタディ[14]は非接触型のレーザー干渉計 (IOL マスター; カールツアイスメディテック, ダブリン, 米国) を使用しており、測定方法が異なることが挙げられる。子供の眼軸長測定は、非接触型のIOL マスターの方が簡便かつ正確であると報告されている[23, 24]。なおアトロピン点眼治療は、近視を矯正する効果がないため、眼鏡、コンタクトレンズ、オルソケラトロジーなどの追加の近視矯正手段が必要になる。オルソケラトロジーとは、夜間就寝中に特殊な形状をした高酸素透過性ハードコンタクトレンズを装用し角膜中央部の形状を平坦化して屈折力を下げることで、日中裸眼で過ごすことができる近視矯正方法である。近年、子供の近視進行を抑制することが、世界中から多数報告されている[15-20]。近視進行抑制率は報告により幅があるが、1%アトロピン点眼薬よりは劣る[21,22]。しかし

ながら、近視を矯正し日中裸眼で過ごせることは、アトロピン点眼薬に勝る利点である。

(3) アトロピンとオルソケラトロジーの近視進行抑制の機序は不明であるが、いくつかの仮説が提唱されている。アトロピンは眼軸長伸展作用のある網膜や強膜のムスカリン受容体のブロック[25,26]、オルソケラトロジーは高次収差 (不正乱視) の増加を伴う周辺部網膜の遠視性ぼけの改善[27-30]が最も支持されており、作用機序が異なると考えられる。高血圧や糖尿病の治療において、副作用を軽減しつつ相加効果を得るために、作用機序の異なる治療薬を併用することがしばしばある。近視の進行抑制においても、作用機序の異なる治療の併用により、単独治療以上の効果を得ることができるとも考えられる。

2. 研究の目的

(1) 1%アトロピン点眼薬は副作用のため実用不可能だが、副作用が少ない0.01%アトロピン点眼薬と近視を矯正しつつ近視進行を抑制するオルソケラトロジーの併用は、実用可能かつ強力な治療法になる可能性がある。本研究の目的は、オルソケラトロジーと0.01%アトロピン点眼薬の併用による眼軸長伸展抑制の相加効果について検討する前向き臨床研究を実行することである。

3. 研究の方法

(1) ここの眼科および大宮はまだ眼科においてオルソケラトロジーを希望する8~12才の男女において、両眼の等価球面屈折値 $-1.00 \sim -6.00$ ジオプター (D)、両眼の乱視度数1.50D以下、不同視1.50D以下、両眼の最良矯正視力1.0以上 (0.00 logMAR以下) を選択基準とし、斜視・弱視などの眼疾患、循環器疾患、呼吸器疾患などの全身疾患、出生時低体重(1,500g以下)、アトロピンアレルギーの既往がある者およびオルソケラトロジー、アトロピン点眼薬により治療中の者は除外した。角膜の中央部の平坦菲薄化はオルソケラトロジー開始1、2ヶ月後に安定するので[31,32]、柿田、平岡らの報告[17,18]と同様に、眼軸長はオルソケラトロジー開始3ヶ月後の測定値を基準値とした。研究登録後3ヶ月間のオルソケラトロジーレンズ装用に成功した対象をその時点で、オルソケラトロジー・0.01%アトロピン点眼併用治療群 (併用群)、オルソケラトロジー単独治療群 (単独群) の2群に無作為に割り付けた。そのため、併用群はオルソケラトロジー開始3ヶ月後の基準時から0.01%アトロピン点眼を開始した。各群への対象の割り付けは、研究登録時の年齢と等価球面屈折値の偏りを防ぐ目的で層別無作為化の手法を用いて行った。具体的には、年齢は8.0~10.9才と11.0~12.9才、等価球面屈折値は $-1.00 \sim -3.00D$ と $-3.01 \sim -6.00D$ により4つのブロックに分け、ブロックごとに2群に無作為に割り付けた。

(2) この研究で両群の対象に使用したオルソケラトロジーレンズは、Dk 値 156×10^{-11} (cm^2/sec) [$\text{mLO}_2/(\text{ml} \cdot \text{mmHg})$]の酸素透過性を持つ4つのゾーンに切り替わる幾何学的レンズ(プレスオーコレクト;ユニバーサルビュー社,東京)を用いた。プレスオーコレクト専用のレンズ処方計算ソフト(フィッティングマスター;ユニバーサルビュー社,東京)を参考にして、対象に最適なレンズを処方した。両群の対象に毎晩就寝中6時間以上連続して装用するように指導した。併用群に使用した0.01%アトロピン点眼薬は、富士薬品(さいたま)の調剤薬局において無菌操作で日点アトロピン点眼液1%(日本点眼薬研究所,名古屋)を生理食塩水で100倍希釈して調製された。防腐剤も薄まるので0.01%アトロピン点眼薬は冷蔵庫で保存するよう指導し、使用期限は使い始めたものは7~10日間、未使用のものは3ヶ月間とした。併用群の対象には、オルソケラトロジーレンズを夜装用する5分以上前に0.01%アトロピン点眼薬を1日1回点眼するように指導した。

(3) 2群に割り付けられた後、両群の対象に各クリニックへ3ヶ月毎の受診を指示し、眼軸長、角膜内皮細胞密度、眼圧、遠見および近見裸眼視力を測定した。アドヒアランスは前回受診からのオルソケラトロジーレンズと0.01%アトロピン点眼薬の1週間あたりの平均使用頻度を問診票にて聴取した。遠見裸眼視力が調査期間中に0.5以下(0.30 logMAR以上)に低下した場合は、オルソケラトロジーレンズを再処方することとした。レンズのフィッティングおよび有害事象の確認のために、前眼部細隙灯顕微鏡検査を施行した。継続不可能な有害事象を認めた場合は本研究から脱落とした。眼軸長は、研究登録時の屈折状態と対象の群の割り付けに対してブラインドされた検査員によって、IOLマスターを用いて測定された。受診毎に5回以上測定しその平均値を解析に用いた。すべての対象は、これらの検査に対して割引料金を支払ったが、受診のための交通費が支給された。

(4) 本研究の主要評価項目として、2年間の眼軸長変化量を unpaired *t*-test を用いて2群間で比較した。以下の統計解析は多重比較の補正を行っていないので、これらの結果は探索的のみみなされるべきである。登録時~基準時、6ヶ月間、1年間、18ヶ月間、1年後~2年後までの2年目の眼軸長変化量を unpaired *t*-test を用いて2群間で比較した。2年間の眼軸長増加量と登録時における年齢および等価球面屈折値との関係を、Pearsonの相関係数および線形回帰分析を用いて評価した。年齢と等価球面屈折値の潜在的な交絡を補正するため、多重線形回帰分析(従属変数:2年間の眼軸長変化量、独立変数:年齢と等価球面屈折値)を行った。

オルソケラトロジー治療への0.01%アトロピン点眼薬の追加の影響を評価するため、角膜内皮細胞密度、眼圧、遠見および近見裸眼視力の2年間の変化量を unpaired *t*-test を用いて2群間で比較した。オルソケラトロジーレンズの75%以上の使用頻度をアドヒアランス良好と定義して Mann-Whitney *U* test を用いて2群間で比較した。対象の左右の眼から得られた測定値は、2つを平均して統計解析に用いた。すべての統計解析は EZR ソフト(自治医科大学附属さいたま医療センター,さいたま)を用いて行った。データは平均±標準偏差で表記し、*P* 値 0.05 以下の時、統計学的有意差ありとみなした。

4. 研究成果

(1) 2014年6月30日から研究参加者の募集を開始し、2018年4月30日までに、合計80例が登録され、2群に(併用群43例、単独群37例)に割り付けられた。途中脱落した併用群1例(両点状表層性角膜炎)、単独群2例(右上方角膜浸潤1例、両点状表層性角膜炎1例)を除く、合計77例(併用群42例、単独群35例)の対象が、1年間の検査を完了し、そのうち合計51例(併用群26例、単独群25例)の対象が、2年間の検査を完了した。全登録症例が2年間の検査を完了するのは、2019年3月の予定である。研究登録時における併用群と単独群の年齢、性別、等価球面屈折値、眼軸長、角膜内皮細胞密度、眼圧、遠見裸眼視力、家族歴のすべての項目において、2群間に統計学的な有意差はなかった。

(2) 1年間の検査を完了した合計77例について登録時~基準時、6ヶ月間、1年間の眼軸長変化量を、2年間の検査を完了した合計51例について18ヶ月間、2年間、1年後~2年後までの2年目の眼軸長変化量を2群間で比較した。図1に併用群と単独群の眼軸長変化量の経過を示す。登録時~基準時の眼軸長変化量は有意差を認めなかった(併用群 $0.03 \pm 0.07 \text{mm}$, 単独群 $0.02 \pm 0.10 \text{mm}$; $P=0.645$)。6ヶ月間(併用群 $0.06 \pm 0.07 \text{mm}$, 単独群 $0.10 \pm 0.09 \text{mm}$; $P=0.0316$)、1年間(併用群 $0.13 \pm 0.13 \text{mm}$, 単独群 $0.21 \pm 0.13 \text{mm}$; $P=0.0125$)の眼軸長変化量はともに有意差を認めたが、18ヶ月間(併用群 $0.25 \pm 0.17 \text{mm}$, 単独群 $0.28 \pm 0.19 \text{mm}$; $P=0.579$)、2年間(併用群 $0.33 \pm 0.19 \text{mm}$, 単独群 $0.39 \pm 0.25 \text{mm}$; $P=0.389$)の眼軸長変化量はともに有意差を認めなかった。2年目の眼軸長変化量も有意差を認めなかった(併用群 $0.19 \pm 0.10 \text{mm}$, 単独群 $0.20 \pm 0.13 \text{mm}$; $P=0.929$)。角膜内皮細胞密度、眼圧、遠見および近見裸眼視力の2年間の変化量は2群間に有意差を認めなかった。オルソケラトロジーレンズのアドヒアランス良好者は併用群88%、単独群94%で2群間に有意差を認めなかった($P=0.355$)。併用群の0.01%アトロピン点眼薬のアドヒアランス良好者(75%以上の使用頻度)は83%だった。

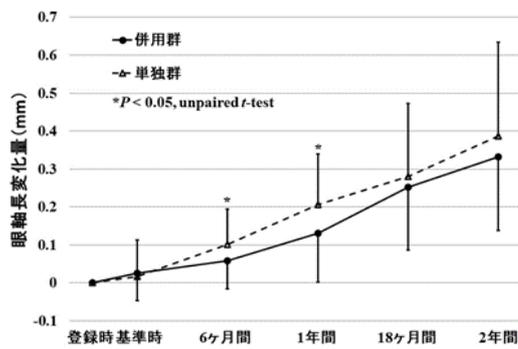


図1. 眼軸長変化量の経過

(3) 登録時の年齢と2年間の眼軸長増加量の関係は、併用群 (Pearson の相関係数; $r = -0.359$, $P = 0.072$) は、有意な相関を認めなかったが、単独群 ($r = -0.431$, $P = 0.0316$) では有意な弱い負の相関を認めた。図2に両群の対象の登録時の等価球面屈折値に対する2年間の眼軸長増加量をプロットした散布図を示す。単独群では近視度数が弱いほど眼軸長増加量が大きい有意差のある正の相関を認めた ($r = 0.640$, $P < 0.001$)。この有意な相関は多重線形回帰解析 (従属変数: 2年間の眼軸長変化量、独立変数: 年齢; $P = 0.151$ 、等価球面屈折値; $P = 0.002$) で補正した後も確認された。一方、併用群では有意な相関を認めなかった ($r = 0.301$, $P = 0.135$)。

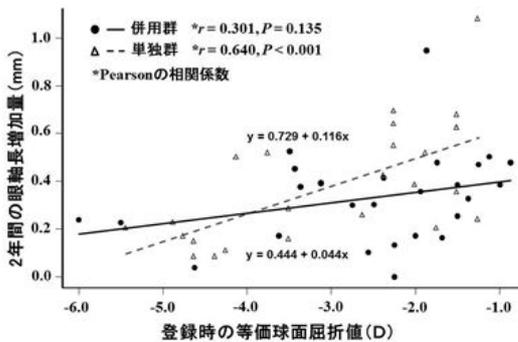


図2. 屈折値と眼軸長増加量の関係

(4) そのため登録時の等価球面屈折値で対象を分けて ($-1.00 \sim -3.00D$ と $-3.01 \sim -6.00D$)、眼軸長変化量を2群間で比較した。 $-1.00 \sim -3.00D$ の亜群 (1年目: 併用群 31例、単独群 23例、2年目: 併用群 18例、単独群 14例) では、登録時~基準時の眼軸長変化量は有意差を認めなかった (併用群 $0.04 \pm 0.07mm$ 、単独群 $0.05 \pm 0.09mm$; $P = 0.645$)、6ヶ月間 (併用群 $0.06 \pm 0.08mm$ 、単独群 $0.14 \pm 0.08mm$, $P < 0.001$)、1年間 (併用群 $0.14 \pm 0.14mm$ 、単独群 $0.27 \pm 0.11mm$, $P < 0.001$)、18ヶ月間 (併用群 $0.25 \pm 0.18mm$ 、単独群 $0.40 \pm 0.15mm$; $P = 0.0200$)、2年間 (併用群 $0.34 \pm 0.21mm$ 、単独群 $0.52 \pm 0.23mm$; $P = 0.0373$) の眼軸長変化量はいずれも有意差を認めた (図3)。一方、 $-3.01 \sim -6.00D$ の亜群 (1年目: 併用群 11例、単独群 12例、2年目: 併用群 8例、単独群 11例) では、すべての時点において2群間に有意差を認めな

かった。両亜群における併用群と単独群の登録時の年齢に有意差はなかった ($-1.00 \sim -3.00D$ の亜群; $P = 0.681$ 、 $-3.01 \sim -6.00D$ の亜群; $P = 0.342$)。

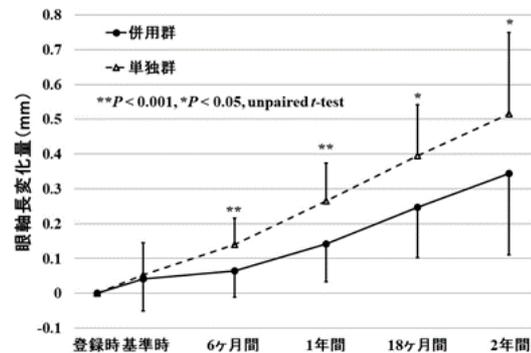


図3. $-1.00 \sim -3.00D$ の対象の眼軸長変化量の経過

(5) 2年の間に遠見裸眼視力が0.5以下 ($0.3 \log MAR$ 以上)に低下した対象はいなかったため、途中でオルソケラトロジーの度数交換をした対象はいなかった。単独群の1例は、研究開始9ヶ月後に右眼の上方角膜浸潤を発症し研究から脱落した。彼女はオルソケラトロジーを中止し眼鏡に変更した上で、抗生物質の点眼治療を受け軽快した。併用群の1例は、両眼の点状表層角膜炎が治らないため研究開始1年後に、単独群の別の1例は両眼の点状表層角膜炎が治らないため研究開始18ヶ月後に、オルソケラトロジーから眼鏡に変更し脱落した。彼女らは眼鏡に変更1ヶ月後に、点状表層角膜炎は消退した。

(6) 我々が知る限り本研究は、子供の近視におけるオルソケラトロジーと0.01%アトロピン点眼薬の併用による眼軸長伸展抑制の相加効果を調査した初めての研究である。 $-1.00 \sim -6.00D$ の対象において、オルソケラトロジーと0.01%アトロピン点眼薬の併用治療は、オルソケラトロジー単独治療と比較して、1年目の眼軸長伸展を有意に抑制した。全症例データが揃っていないが現時点では、2年目および2年間では有意差を認めなかった。

(7) オルソケラトロジー単独群において、登録時の等価球面屈折値と2年間の眼軸長増加量の間、近視度数が弱いほど眼軸長増加量が大きい有意差のある正の相関を認めた。この有意な相関は多重線形回帰分析によって年齢で補正後も確認された。一方、併用群では登録時の等価球面屈折値と2年間の眼軸長増加量に有意な相関は認めなかった (図2)。そのため登録時の等価球面屈折値で対象を分けて、併用群と単独群の眼軸長増加量を比較したところ、 $-1.00 \sim -3.00D$ の亜群においては、併用群は単独群と比較して2年間に渡って眼軸長伸展を有意に抑制した (図3)。一方、 $-3.01 \sim -6.00D$ の対象では、2群間に差はなかった。Liらのメタ解析においても、オルソケラトロジーは、近視度数の弱い子供よ

りも近視度数の強い子供において近視進行抑制効果が強いことが報告されている[33]。0.01%アトロピン点眼薬は、オルソケラトロロジーの弱点と言える近視度数の弱い子供において眼軸長伸展の抑制効果を発揮したが、近視度数の強い対象においてはオルソケラトロロジー単独でも充分強く眼軸長伸展を抑制したため、0.01%アトロピン点眼薬の併用治療との差を認めなかったと考えられた。我々は研究開始当初、両者の近視進行抑制の作用機序が異なるため、相加効果が期待できると考えたが、近視度数の強い子供においては近視進行抑制効果に有意な差がなかったことから、両者の作用機序は同じである可能性も否定できない。

(8) 全登録症例が2年間の検査を完了するのは2019年3月の予定であり、2年目および2年間の結果は今後変わる可能性があるが、現時点での結論は次の通りである。-1.00~-6.00Dの子供において、オルソケラトロロジーと0.01%点眼薬の併用治療は、オルソケラトロロジー単独治療と比較して、1年間の眼軸長伸展を有意に抑制したが、2年間では有意差を認めなかった。しかしながら、-1.00~-3.00Dの子供においては、併用治療は単独治療と比較して、2年間に渡って眼軸長伸展を有意に抑制した。併用治療は近視度数の弱い子供の特に治療1年目に有効であると考えられた。

<引用文献>

1. Dolgin E. The myopia boom. *Nature*. 2015;519:276-8.
2. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet*. 2012;379:1739-48.
3. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL. Increased Prevalence of Myopia in the United States Between 1971-1972 and 1999-2004. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1632-9.
4. Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ. Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33:27-33.
5. Matsumura H, Hirai H. Prevalence of myopia and refractive changes in students from 3 to 17 years of age. *Surv Ophthalmol*. 1999;44:S109-S115.
6. Saw SM, Chua WH, Gazzard G, Koh D, Tan DTH, Stone RA. Eye growth changes in myopic children in Singapore. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1489-94.
7. Hyman L, Gwiazda J, Hussein M, Norton TT, Wang Y, Marsh-Tootle W, et al. Relationship of age, sex, and ethnicity with myopia progression and axial elongation in the correction of myopia evaluation trial. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:977-87.
8. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong

- M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123:1036-42.
9. Chua SY, Sabanayagam C, Cheung YB, Chia A, Valenzuela RK, Tan D, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36:388-94.
10. Kimura S, Hasebe S, Miyata M, Hamasaki I, Ohtsuki H. Axial length measurement using partial coherence interferometry in myopic children: Repeatability of the measurement and comparison with refractive components. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51:105-10.
11. Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31:622-60.
12. Asakuma T, Yasuda M, Ninomiya T, Noda Y, Arakawa S, Hashimoto S, et al. Prevalence and Risk Factors for Myopic Retinopathy in a Japanese Population The Hisayama Study. *Ophthalmology*. 2012;119:1760-5.
13. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113:2285-91.
14. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, et al. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Safety and Efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% Doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012;119:347-54.
15. Cho P, Cheung SW. Retardation of Myopia in Orthokeratology (ROMIO) Study: A 2-Year Randomized Clinical Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:7077-85.
16. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutierrez-Ortega R. Myopia Control with Orthokeratology Contact Lenses in Spain: Refractive and Biometric Changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5060-5.
17. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, Takahashi H, Oshika T. Long-Term Effect of Overnight Orthokeratology on Axial Length Elongation in Childhood Myopia: A 5-Year Follow-Up Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:3913-9.
18. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of Overnight Orthokeratology on Axial Elongation in Childhood Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2170-4.
19. Walline JJ, Jones LA, Sinnott LT.

Corneal reshaping and myopia progression. Br J Ophthalmol. 2009;93:1181-5.

20. Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: A pilot study on refractive changes and myopic control. Curr Eye Res. 2005;30:71-80.

21. Huang JH, Wen DZ, Wang QM, McAlinden C, Flitcroft I, Chen HS, et al. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children A Network Meta-analysis. Ophthalmology. 2016;123:697-708.

22. Walline JJ. Myopia Control: A Review. Eye Contact Lens. 2016;42:3-8.

23. Chan B, Cho P, Cheung SW. Repeatability and agreement of two A-scan ultrasonic biometers and IOLMaster in non-orthokeratology subjects and post-orthokeratology children. Clin Exp Optom. 2006;89:160-8.

24. Carkeet A, Saw SM, Gazzard G, Tang W, Tan DTH. Repeatability of IOLMaster biometry in children. Optom Vis Sci. 2004;81:829-34.

25. Gallego P, Martinez-Garcia C, Perez-Merino P, Ibares-Frias L, Mayo-Iscar A, Merayo-Llodes J. Scleral changes induced by atropine in chicks as an experimental model of myopia. Ophthalmic Physiol Opt. 2012;32:478-84.

26. McBrien NA, Arumugam B, Gentle A, Chow A, Sahebzada S. The M4 muscarinic antagonist MT-3 inhibits myopia in chick: evidence for site of action. Ophthalmic Physiol Opt. 2011;31:529-39.

27. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, Oshika T. Influence of Ocular Wavefront Aberrations on Axial Length Elongation in Myopic Children Treated with Overnight Orthokeratology. Ophthalmology. 2015;122:93-100.

28. Kang PL, Swarbrick H. Peripheral Refraction in Myopic Children Wearing Orthokeratology and Gas-Permeable Lenses. Optom Vis Sci. 2011;88:476-82.

29. Mathur A, Atchison DA. Effect of Orthokeratology on Peripheral Aberrations of the Eye. Optom Vis Sci. 2009;86:476-84.

30. Smith EL, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. Vision Res. 2009;49:2386-92.

31. Soni PS, Nguyen TT, Bonanno JA. Overnight orthokeratology: refractive and corneal recovery after discontinuation of reverse-geometry lenses. Eye Contact Lens. 2004;30:254-62; discussion 63-4.

32. Nichols JJ, Marsich MM, Nguyen M, Barr JT, Bullimore MA. Overnight

orthokeratology. Optom Vis Sci. 2000;77:252-9.

33. Li SM, Kang MT, Wu SS, Liu LR, Li H, Chen Z, et al. Efficacy, Safety and Acceptability of Orthokeratology on Slowing Axial Elongation in Myopic Children by Meta-Analysis. Curr Eye Res. 2016;41:600-8.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Nozomi Kinoshita, Yasuhiro Konno, Naoki Hamada, Yoshinobu Kanda, Machiko Shimmura-Tomita, Akihiro Kakehashi. Additive effects of orthokeratology and atropine 0.01% ophthalmic solution in slowing axial elongation in children with myopia: first year results. Jpn J Ophthalmol. 2018. DOI: 10.1007/s10384-018-0608-3. 英文誌査読有.

〔学会発表〕(計 3 件)

木下望：子供の近視におけるオルソケラトロジーと 0.01%アトロピン点眼の併用による眼軸長伸展抑制の相加効果 . 第 2 回近視研究会学術集会 , 東京 , 2017 年 .

Nozomi Kinoshita, Yasuhiro Konno, Naoki Hamada, Akihiro Kakehashi: Suppressive effect of combined treatment of orthokeratology and 0.01% atropine instillation on axial length elongation in childhood myopia. ARVO 2017 annual meeting, Baltimore, USA, 2017.

木下望、今野泰宏、濱田直紀、梯彰弘：オルソケラトロジーと 0.01%アトロピン点眼の併用治療の検討 (9 ヶ月間の眼軸長変化) 第 70 回日本臨床眼科学会 , 京都 , 2016 年 .

〔その他〕

新聞掲載：毎日新聞 2017 年 1 月 6 日朝刊
<http://mainichi.jp/articles/20170106/ddm/013/100/020000c>

ホームページ
<https://researchmap.jp/nozomik1012/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

木下 望 (KINOSHITA, Nozomi)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：00382846

(2)研究分担者

梯 彰弘 (KAKEHASHI, Akihiro)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号：30296123

(3)研究協力者

今野 泰宏 (KONNO, Yasuhiro)
この眼科・院長
濱田 直紀 (HAMADA, Naoki)
大宮はまだ眼科・院長