

令和元年6月11日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26462655

研究課題名(和文) 極低濃度アトロピン点眼液による小児の近視予防治療の有効性と安全性の検証

研究課題名(英文) Treatment effect and safety of low dose atropine eye drop for reducing myopia progression in children

研究代表者

長谷部 聡 (Hasebe, Satoshi)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：20263577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：アトロピン点眼液(At)は近視進行を強力に抑制するが、本研究では近視を持つ日本人学童に対して100倍に薄めた0.01%Atを投与、抑制効果と副作用を検討した。0.01%At点眼後の調節ラグ、瞳孔径の測定では、調節精度は保たれたが、明所で散瞳傾向があり、羞明は起こり得る副作用と思われた。2年間の平均近視進行は治療群で-1.43D、対照群で-1.52D、抑制効果は0.09Dであった。眼軸長伸長は治療群で0.67mm、対照群で0.70mm、抑制効果は0.03mmであった。いずれの抑制効果も有意でなく、0.01%Atは効果が無いが、有っても弱く、近視進行予防治療として推奨できないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シンガポール国立眼研究所の報告(ATOM2)以来、国内でも多数の診療所で0.01%アトロピン点眼液(At.)が個人輸入され、学童期の近視進行予防治療と称して処方されるに至っている。ATOM2の対照データは過去の論文を借用したものであり、眼軸長伸長には抑制効果がなかったことから、結果を疑問視する研究者も少なくなかった。2018年に0.01%At.を用いた初のランダム化比較試験(LAMP study)が報告され、当初予測より効果はかなり小さいことが明らかになった。今回の結果はこの報告を裏付けるものであり、0.01%At.が近視進行予防治療として推奨できない事を示し、社会に警鐘を鳴らすことができた。

研究成果の概要(英文)：Atropine eye drop (At.) is known to reduce myopia progression. In this study, we studied the treatment effects and side effects produced by diluted (0.01%) At. in Japanese children with myopia. After applying of 0.01% At, subjective measurements of accommodative lag and pupillary diameter showed that accuracy of accommodation was well preserved but the pupils were slightly dilated, indicating the possibility of photophobia during outdoor activity. Mean myopia progression for 2 years was -1.43 and -1.52D for treated and control groups, respectively. Mean elongation of ocular axial length was 0.67 and 0.70mm for treated and control groups, respectively. The mean treatment effects (0.09D and 0.03mm) were not significant. These results suggested that 0.01% At. is ineffective or the effect is small as a clinical treatment and thus cannot to be recommended to children as a preventive treatment for myopia progression.

研究分野：眼科学

キーワード：近視 小児 予防治療 眼軸長 調節

様式 C - 19 , F - 19 - 1 , Z - 19 , CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

学童期にみられる近視進行は、眼軸長の過伸展を伴い、網膜や脈絡膜の病理的变化により、後年になって黄斑変性症、緑内障、網膜剥離など失明につながる合併症の頻度が上昇する。近視進行を抑制することができれば、将来の失明リスクを軽減することにつながるため、学童期の近視進行予防は医学的にも社会的にも大きな研究課題となっており、今世紀になり多数の基礎研究やEBMの指針に沿った臨床研究が報告されている。なかでも通常濃度(0.5~1%)アトロピン点眼液は、強膜や脈絡膜に存在するムスカリン受容体を阻害することで眼軸長の視覚制御機能を停止させ、近視進行を強力に抑制することが多数の基礎研究や比較対照試験から判明している(Cochrane Database)。しかし点眼液の副作用である散瞳作用による羞明や調節麻痺作用による近見障害の問題から、これを予防治療として使用されることは稀であった。

2011年、点眼液の濃度を100倍に薄めた0.01%アトロピン点眼液が、これらの副作用なしに、平均60%程度近視進行を抑制することが報告された(ATOM 2/シンガポール国立眼研究所)。しかしこの研究で対照とされたのは過去の研究からの引用であったり、眼軸長の伸展に関しては抑制効果が見られなかったり、この研究成果を疑問視する専門家も少なくなかった。この報告を受けて、国内では多数の診療所において0.01%アトロピン点眼液が個人輸入され、学童期の近視進行予防治療と称して処方されているの現状があった。

2. 研究の目的

0.01%アトロピン点眼液を用いてランダム化比較対照試験(RCT)を行い、ATOM2で報告された近視進行抑制効果や眼軸長伸展抑制効果が、日本人小学生においても同様にみられるかどうかを明らかにする。これ加えて点眼後の調節ラグや瞳孔径などの変化を他覚的な計測により、副作用の程度を評価する。

3. 研究の方法

1) 0.01%アトロピン点眼液の副作用の検討

0.01%アトロピン点眼液(Myopine®, Eye-Lens Pte. Ltd.)を両眼に1滴ずつ点眼し、点眼後30秒間閉眼させた。点眼前、点眼後1, 6, 24時間後に、合計4回、調節ラグ、自覚的調節力、瞳孔径を測定した。調節ラグの測定には、両眼開放型自動レフラクトメータWR5100(グランドセイコー)を用い、調節視標としてハイコントラスト12ポイントの数字配列を用いた。視標は、眼前50cmまたは20cmの距離に提示し、片眼遮蔽下で屈折値を測定した(図1A)。屈折異常は、被検者ごとにレンズ交換法で求めた完全矯正度数(等価球面值)を基に、ソフトコンタクトレンズを用いて完全矯正した。測定中は視標を出来るだけはっきり見るよう努力するよう指示した。視標距離(m)の逆数とレフ値の等価球面度数を調節ラグとみなした。新たに電子瞳孔径測定装置(B)を開発し、明所(150lux)と暗所(0lux)で瞳孔径を測定した。

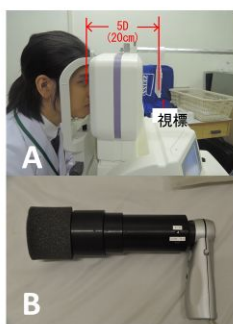


図1 両眼開放型オートレフラクトメータによる調節ラグの測定(A)と瞳孔径測定装置(B)

2) 0.01%アトロピン点眼液が、近視進行と眼軸長伸展に与える治療効果

本研究参加に対する同意を得られた学童に対して適格性を確認した。試験治療は、登録時にランダム割付した2群と定義した。治療群：Myopine®を1日1回就寝前に両眼に1滴ずつ点眼した。対照群：3か月ごとの定期検査のみを行った。

a. 調節麻痺下の屈折度の評価

ベースライン観察時と定期検査受診時に、調節麻痺下の屈折度（他覚的等価球面度数，乱視度数，角膜曲率半径）を調査した。測定に使用する機器は，少なくとも測定前3ヶ月以内に補正点検を受け，測定目盛はできる限り小さい刻み（0.01）で測定した。また，調節麻痺下屈折度測定の方法としては，点眼麻酔後，シクロペントラート塩酸塩点眼液（サイプレジン®1%点眼液）を5分間隔で1滴ずつ2回点眼し，点眼開始1時間経過後に屈折検査を実施した。

b. 眼軸長測定の評価

ベースライン観察時と定期検査受診時に，眼軸長を測定した。測定には非接触型光学的眼軸長測定装置 IOLMaster®(Zeiss)を使用した。

4. 研究成果

1) 0.01%アトロピン点眼治療の副作用の検討

Myopine®点眼液を両眼に一回点眼，点眼前，点眼1，6，24時間後に，調節ラグ，瞳孔径，調節近点を測定した。その結果，眼前33cmと20cmに設置した調節視標に対する調節ラグはそれぞれ，平均（±標準誤差） $0.68 \pm 0.10D$ と $1.03 \pm 0.18D$ であり，経過観察中ほぼ一定値をとった（図2）。一方，調節力と瞳孔径には，わずかながら有意な変動を認めたが（図3，4），いずれの症例も調節力が7Dを下回ることにはなかった。以上の結果から，0.01%アトロピン点眼液は，視距離20cmより遠方では調節精度に影響することなく，通常通り単焦点レンズ矯正で近業時の明視が可能であるが，明所（屋外）での羞明は点眼によって起こり得る副作用であることが明らかになった。

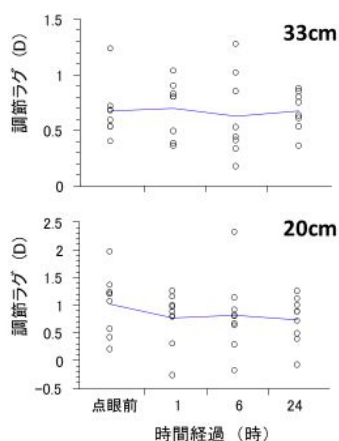


図2 視標距離 33cm(上)と20cm(下)における調節ラグの変動

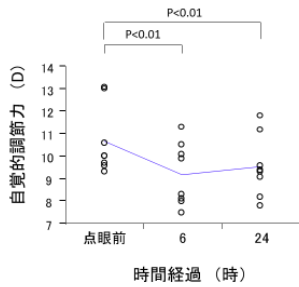


図3 自覚的調節力の変動（右眼） 折れ線は平均値を示す。

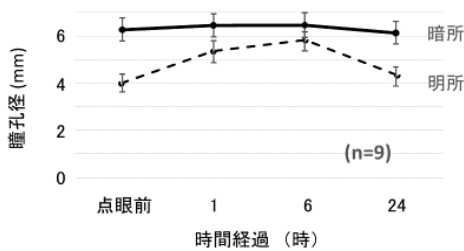


図4 瞳孔径の変動 明所で点眼6時間後に最大1.3mmの散瞳作用が見られる。

2) 0.01%アトロピン点眼液が、近視進行と眼軸長伸展に与える治療効果

24か月間にわたる近視進行と眼軸長伸展の平均(±標準偏差)は、それぞれ $-1.47 \pm 0.63D$ と $0.68 \pm 0.29mm$ であった。いずれの測定値も両眼間で高い相関が見られたため(それぞれ0.71と0.91)、治療効果の検定では、相関を加味しながら検定の検出力を高める統計学的方法-混合モデルANOVA(Stata Ver.13)を用いた。ここでは、割り付け(治療群/対照群)を固定効果、患者IDを変量効果とした。

2年間の平均(±標準誤差)近視進行は、治療群(n=32)の $-1.43 \pm 0.15D$ 、対照群(n=24)で $-1.52 \pm 0.17D$ であり、両者の差である近視進行抑制効果は平均 $0.09D$ であったが、統計学的には有意ではなかった($P=0.7045$)。抑制率((対照群の近視進行-治療群の近視進行)/対照群の近視進行 $\times 100\%$)では6%に止まった。2年間の平均眼軸長伸展は治療群(n=32)で $0.67 \pm 0.07mm$ 、対照群(n=24)では $0.70 \pm 0.08mm$ で、両者の差である眼軸長伸展抑制効果は平均 $0.03mm$ であったが、効果はやはり統計学的には有意ではなかった($P=0.7813$)。抑制率((対照群の眼軸長伸展-治療群の眼軸長伸展近視進行)/対照群の眼軸長伸展 $\times 100\%$)では4%に止まった。

以上の結果から、本邦の学童に対する0.01%アトロピン点眼液の近視進行抑制効果は、シンガポールの報告(ATOM2)とは異なり、抑制効果は全く無いか、または効果が有っても弱く、近視予防治療として推奨することはできないことが示された。

一方本研究の問題点として、倫理審査委員会でMyopine®点眼液が未承認薬と判断され、当初算定されていなかった臨床研究保険への加入が義務づけられ研究予算を圧迫したこと、法改正で本研究が特定臨床研究に認定され、関連書類作成や倫理委員会との交渉にエフォート量を割く必要があったこと、準備期間中に他機関において0.01%アトロピン点眼液を用いたRCTが開始され、研究の新規性を担保するため、中～強度近視の症例を対照とした新たなRCTを開始せ

ざるを得なかったことから，期間内に予定していた標本数が得られず，現時点では統計学的検出力が不十分であることが挙げられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. 田中瑛三，徳武朋樹，森澤伸，小橋理栄，古瀬尚，長谷部聡. 低濃度(0.01%)アトロピン点眼液が調節ラグに与える影響. 臨床眼科 73:P279～284，2019年.
<https://doi.org/10.11477/mf.1410213070>. (査読あり)
2. 徳武 朋樹，長谷部聡. 学童期の近視進行抑制 -眼鏡・点眼を用いた無作為化比較対照試験. IOL&RS 32:P87～92，2018年. (査読あり)
3. 長谷部聡. 7年前の常識は，現在の非常識！学童近視. 臨床眼科 72:P20～24，2018年.
<https://doi.org/10.11477/mf.1410212869>. (査読あり)
4. 長谷部聡. 近視の進行をコントロールする 調節麻痺薬. 眼科 59:P891～895，2017年.(査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 長谷部聡. 屈折矯正ダイバーシティ 4.メガネがベスト. Refractive Surgery Update Seminar 2018，2018年.
2. 長谷部聡. 学童の近視予防研究 過去10年間を振り返って. 滋賀県眼科医会総会，2018年.
3. 長谷部聡. 学童期の近視進行抑制治療 - 0.01%アトロピン点眼 -. 高知県眼科集談会，2018年.
4. 長谷部聡. 学童の近視予防研究 アップデート. 栃木県眼科医会研究会，2018年.
5. 長谷部聡. 低濃度アトロピン点眼後の調節ラグ. 第1回近視研究会，2018年.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕ホームページ等

1. <https://g.kawasaki-m.ac.jp/data/413/125/>
2. <https://g.kawasaki-m.ac.jp/data/1348/125/>

6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

(2)研究協力者：なし

科研費による研究は，研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため，研究の実施や研究成果の公表等については，国の要請等に基づくものではなく，その研究成果に関する見解や責任は，研究者個人に帰属されます。