第60回 日本視能矯正学会

一般講演

対照群を伴わない低濃度アトロピン治療1年間の成績

山田 裕華・生野 恭司

医療法人恭青会いくの眼科

Results of a 1-year Treatment with Low-Concentration Atropine without a Control Group

Yuka Yamada, Yasushi Ikuno

Ikuno Eye Center

要 約

【目的】低濃度アトロピン点眼液は近視進行コントロール治療の中でも比較的心理的障壁が少なく導入しやすい。そのため日本でも多くの施設で導入されていると考えられる。今回、本研究の治療の1年間の成績を後ろ向きに調査し、近視進行の程度および諸因子の関連を検討した。

【方法】対象は屈折異常以外に眼疾患のない健常学童50例100眼（男児25名、女児25名 平均 10.74 ± 5.26 歳）である。0.01%アトロピン硫酸塩点眼液を1年間にわたり両眼に1日1回眠前に点眼させた。点眼開始後3ヶ月ごとに来院し、非調節麻痺下での他覚的屈折値と裸眼および矯正視力、6ヶ月毎に眼圧値、眼軸長を測定した。

【結果】近視度数は1年で 0.63 ± 0.10 （平均 $\pm$ 標準誤差、以下同じ）ジオプトリ（D）進行し（ $P < 0.01$ ）、眼軸長は 0.39 ± 0.03 mm伸展（ $P < 0.01$ ）、眼圧は 0.67 ± 0.33 mmHg下降した（ $P < 0.05$ ）。初診時の裸眼視力値が高いかもしくは近視度数が少ないほど、1年間で近視度数・眼軸長ともにより大きく進行もしくは伸展した（ $P < 0.01$ ）。

【結論】本療法下でも有意に近視は進行し、進行の危険因子は初診の治療開始時点での軽度近視である。既報には眼圧は有意差を認めないとあるが本研究では認めた。

Abstract

【Purpose】 Among the treatments for myopia progression control, treatment with low-concentration atropine relatively has less psychological impact on patients and is easy to be initiated. We retrospectively evaluated the results of a 1-year treatment with low-concentration atropine eye drops and investigated the factors for myopia progression.

【Methods】 Subjects were 100 eyes of 50 school children (25 boys; average age, 10.74 ± 5.26

別冊請求先（〒532-0023）大阪市淀川区十三東2-9-10 十三駅前医療ビル3階

Tel. 06 (6309) 4930 Fax. 06 (6309) 4931

E-mail : flower.maxma@icloud.com

Key words : 低濃度アトロピン点眼液、0.01%アトロピン硫酸塩点眼液、近視進行、眼軸長、小児
Low-concentration atropine, 0.01% atropine, myopia progression, axial length, children

years) with no ocular diseases except refractive errors. The subjects received 0.01% atropine eye drops for both eyes once per day for a year. They visited our hospital every 3 months after the initiation of eye drops treatment for measurement of objective refraction under non-cycloplegic condition, uncorrected and best corrected visual acuity (VA). Intraocular pressure (IOP) and axial length (AL) were also measured every 6 months.

【Results】 Over the 1-year period, myopia progressed by -0.63 ± 0.10 D (mean $\pm$ standard deviation, $P < 0.01$). AL significantly increased by 0.39 ± 0.03 mm ($P < 0.01$), and IOP significantly decreased by 0.67 ± 0.33 mmHg ($P < 0.05$). Both myopia and AL increased in a year; and a significant negative correlation was observed between the initial uncorrected VA and myopia progression 1 year later ($P < 0.01$).

【Conclusions】 Myopia progressed significantly even with the treatment. The risk factor of the myopia progression is mild myopia at the start of the initial treatment.

Although 0.01% atropine has been reported to be no relationship with IOP, significant influence was noted in this study.

I. 緒言

世界は“Myopia boom”と称され、近視の人口増加が問題視されている¹⁾。中でもアジアにおいては急激に増加しており、日本でも毎年学校検診で視力低下の学童が多くなってきていると連日報告されている。近視の度数が進んでいき強度近視になると、眼軸長の伸展により網膜が薄くなり、網膜剥離や近視による黄斑疾患、緑内障などになる合併症のリスクも増加する²⁾。かつ強度近視は失明原因の上位に挙げられている。これらのことを踏まえ、近視が最も進む時期とされる学童期に予防的に近視抑制する方法が必要と考えられている。小児の予防的治療に必要なこととして、大きな副作用がなく、学童が自身で行えるような複雑でない方法であることが重要とされている³⁾。点眼をするだけで近視抑制効果があるとして海外で報告されて^{4)~6)}から、低濃度アトロピン点眼治療は国内外問わず数多く研究されている。

今回我々は近視抑制法の一つである低濃度アトロピン点眼治療の効果やその他の数値との関連性について研究および解析した。比較的容易に施行できる低濃度アトロピン点眼によって近視進行が抑制できれば、患者負担という面でも、あるいは将来失明の不安を払拭する意味でも非常に有用である。また同時に得られた症例の診療録データから近視進行の因子についても検討を行うことで患者によりよいアドバイスを

することができると考えられる。

II. 対象および方法

1) 対象

当院にて近視と診断され、その他眼疾患を有さない健常学童50例100眼（男児25名 女児25名）で、自家調整の0.01%アトロピン点眼を1年以上継続投与している者を対象にした。初診時年齢は5～15歳（平均 10.74 ± 5.26 歳）であった。

この観察期間内に途中で治療を自己判断で中止または来院しなくなった症例は13例であり、その理由としては学童自身の進学等の事情で来院できなくなったものが最も多い。他の理由として多かったのは、オルソケラトロジーや多焦点ソフトコンタクトレンズ等の別の近視抑制法を希望し移行する場合であった。また過去に報告されている近視障害および羞明などの副作用を強く訴えた例はいなかった。アレルギーで炎症が強くなり一時中止した場合は症状がなくなってから開始および中止の対応をおこなった。

2) 方法

低濃度アトロピン点眼の治療を希望された学童に、自家調剤のアトロピンを処方した。検査結果から、観察期間1年間の低濃度アトロピン

点眼下で、どの程度の近視進行があるか、また近視進行と初診時の所見に何らかの関連性があるかを検討した。なお本研究において倫理的観点を鑑みて、点眼をしないプラセボ群は設定せず対照を置かない観察的研究とした。

<他覚的・自覚的検査>

近視外来の初診時検査の内容項目を以下に示す。

なおこれらはすべて従来の近視外来で行われており、非接触である。

1. オートレフケラトメータによる非調節麻痺下での他覚的屈折値
2. 非接触眼圧計による眼圧測定
3. スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞測定
4. ウェーブフロントアナライザーにて高次収差測定
5. 光学式眼軸長測定装置による眼軸長測定
6. 光干渉断層計による網膜形状検査
7. 標準視力検査装置での遠見の裸眼および矯正視力測定

低濃度アトロピン点眼を開始して1～3ヶ月後に来院してもらい、非調節麻痺下のオートレフケラトメータによる他覚的屈折値、ならびに遠見の裸眼および矯正視力測定、細隙灯検査や眼底検査による眼局所の副作用チェックを行った。以降初診から6ヶ月毎に上記1～7の項目で前後眼部の一連の検査を行う。本研究では、裸眼または矯正視力、眼圧（以下IOP）、等価球面屈折値（以下SE）、眼軸長（以下AL）の項目で、1年間の点眼下での近視進行度合い、並びに初診時の各検査の数値と1年後の数値に関連があるか検討を行った。その他の項目は通常の近視の診療の為の測定であり、今回の研究項目からは除外している。

0.01%アトロピン点眼は滅菌室にて調剤した。医薬用1%アトロピン点眼（日本点眼製薬社製）を滅菌処理した生理食塩水にて100倍希釈を行い、滅菌点眼瓶にて冷暗で保存・配布した。本剤を冷暗所保管の上1日1回眠前に両眼点眼す

るよう指導した。

なお今回の研究において0.01%アトロピンを初回処方する際、ヘルシンキ宣言に従い、1%アトロピン点眼は通常の小児の斜視弱視の外来で使用されている薬剤であること、近視の抑制に効果がある可能性があるとして海外では治療法の1つとして用いられていること、また報告は少ないものの副作用が出た場合は即刻中止し治療することについて、インフォームドコンセントを得ている。当院の倫理委員会の承認（第二回001番）を得て研究を行った。

Ⅲ. 結果

初診時の裸眼視力と低濃度アトロピン点眼継続12ヶ月後の近視進行度数のSEの関係性を図に示す。縦軸に12ヶ月後のSE、横軸に初診時の裸眼logMARとする。初診時の裸眼視力と12ヶ月後のSEの2つの変数の間に有意な正の相関を認めた。 $(P<0.01, R^2=0.104, y=0.667x-1.162)$

初診時と低濃度アトロピン点眼継続12ヶ月後の近視進行度数のSEの比較を図に示す。12ヶ月で近視進行度は平均（±標準誤差、以下同じ） $0.63D \pm 0.10D$ 進行した。 $(P<0.01, \text{対応のある} t \text{検定})$

初診時と12ヶ月時のALの比較を図に示す。眼軸は12ヶ月で平均 $0.39 \pm 0.03\text{mm}$ 伸展した。 $(P<0.01, \text{対応のある} t \text{検定})$

初診時と12ヶ月時のIOPの比較を図に示す。眼圧は平均 $0.67 \pm 0.33 \text{ mmHg}$ 下降した。 $(P<0.05, \text{対応のある} t \text{検定})$

Ⅳ. 考按

本研究では観察期間が1年間であるためYamらの研究と比較する⁴⁾。Yamらは1年間で0.01%低濃度アトロピン点眼群は $0.59 \pm 0.61D$ の近視進行を認め、対するプラセボ群では $0.81 \pm 0.53 D$ の近視進行を認めたと報告している。本研究では同期間で平均 $0.63D \pm 0.10D$ の近視進行を認めている。これらの数値から1年間と

【左上】初診時の裸眼視力と低濃度アトロピン点眼継続12ヶ月後に進行した近視度数の等価球面屈折値 (SE) の関係性

縦軸に12ヶ月後の近視の進行度数のSE、横軸に初診時の裸眼logMARを示す。

初診時の裸眼視力と12ヶ月後のSEの2群間に有意な正の相関を認めた。

($P < 0.01$, $R^2 = 0.104$, $y = 0.667x - 1.162$)

【右上】初診時と低濃度アトロピン点眼継続12ヶ月後の等価球面屈折値 (SE) の比較

12ヶ月で近視は平均 $0.63D \pm 0.10D$ 進行した。($P < 0.01$ 、対応のある t 検定)

【左下】初診時と12ヶ月時の眼圧 (IOP) の比較

眼圧は平均 $0.67 \pm 0.33\text{mmHg}$ 下降した。($P < 0.05$ 、対応のある t 検定)

【右下】初診時と12ヶ月時の眼軸長 (AL) の比較

眼軸は12ヶ月で平均 $0.39 \pm 0.03\text{mm}$ 伸展した。($P < 0.01$ 、対応のある t 検定)

いう短期間であっても抑制効果が少しでも進行抑制できる可能性はありと示唆された。よって初診時に近視と判断された学童に対して、少しでも近視進行を遅らせる可能性のある治療の早期治療の1つとして提唱してよいと考えられる。

眼軸長についてYamらは1年間で0.01%低濃度アトロピン点眼群は $0.36 \pm 0.29\text{mm}$ の伸展を認め、対するプラセボ群では $0.41 \pm 0.22\text{mm}$ の伸展を認めたと報告している⁴⁾。本研究では同期間で $0.39 \pm 0.03\text{mm}$ の伸展を認めている。初診時の裸眼視力が良く近視の度数が少ないほ

ど、近視が進行し眼軸長が伸展することが示唆された。

IOPは初診時に比べて12ヶ月後は下降傾向を示した。アトロピンはムスカリン受容体阻害剤であるからして、薬理作用として副交感神経遮断の効果がある。これにより房水を産生する毛様体に対し房水流出への抵抗が起こりIOP上昇の危険性があるが、本研究では下降傾向を呈した。また学童の眼圧検査は一般的には閉瞼が強く非常に不安定であり嫌がることも多い。その為測定回数も1回ずつになるケースが存在する

ので、検査誤差の数値であった可能性がある。ただし誤差数値は $\pm 1\text{mmHg}$ 以内であることから、本研究の0.01%アトロピンで大きく眼圧が上昇したケースは認められず、IOPの面で安全性は高いといえる。しかし低濃度アトロピン点眼の長期投与への安全性については、継続使用して眼・全身的に問題があったという報告と、何も問題はなかったという報告が混在している^{1),5)~7)}。よって本研究のIOPの結果についてはあくまで一説にとどめておくべきである。

低濃度アトロピン点眼が近視を抑制する作用機序については未だ議論されている。過剰な調節ラグを調節麻痺作用で防ぐという説⁸⁾や、網脈絡膜のアセチルコリン受容体の合成阻害で眼軸長の後方にデフォーカスする視覚制御の役割を無効化する説^{9),10)}などが提唱されるが、どちらも研究はヒヨコなどの動物を対象にしており人体への近視抑制法の根拠としては不十分である。また近視の抑制が出来るというのが他の因子の影響、つまり年齢・人種・環境因子・近視の強度などにも影響されていないかは一定の見解は得られていない。

このように低濃度アトロピン点眼は未知の部分が多くあり、安全性に留意し点眼を続けていく必要がある。今後は近視人口の増加に伴って近視抑制の対象者の増加が予想されるため、近視抑制率は勿論、年齢・民族・期間などの要素を含めた比較、副作用と抑制効果を鑑みて最適な濃度の模索が必要である。またこの研究も観察期間を延ばし、さらに研究を進めていく予定である。

利益相反：生野恭司（カテゴリーF：トーマコーポレーション）

文献

- 1) Dolgin E: The myopia boom. *Nature* 519: 276-278, 2015.
- 2) Flitcroft DI: The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Retin Eye Res* 31: 622-660, 2012.
- 3) 長谷部聡：学童期の近視進行抑制に関するEBM. 日本眼科学会専門医制度 生涯教育講座 総説81, 37-53, 2020.
- 4) Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, et al: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology* 126: 113-124, 2019
- 5) Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, et al: Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 113: 2285-91, 2006.
- 6) 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* 119: 347-54, 2012.
- 7) 西山友紀, 森山無価, 深町雅子, 内田亜梨紗, 宮後宏美, 倉田あゆみ, 他：低濃度アトロピン点眼の副作用について. *日眼会誌* 119: 821-816, 2015.
- 8) Troilo D, Smith EL 3rd, Nickla DL, Ashby R, Tkatchenko AV, Ostrin LA, et al; IMI-Report on experimental models of emmetropization and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60: M31-M88, 2019.
- 9) Diether S, Schaeffel F: Local changes in eye growth induced by imposed local refractive error despite active accommodation. *Vision Res* 37: 659-668, 1997.
- 10) Smith EL 3rd, Kee CS, Ramamirtham R, Qiao-Grider Y, Hung LF: Peripheral vision can influence eye growth and refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3965-3972, 2005.