

令和元年6月17日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11316

研究課題名(和文) 高次収差解析による近視進行コアメカニズムの解明と新理論に基づく近視抑制CLの開発

研究課題名(英文) Development of contact lens new design for myopia control based on higher-order aberration theory

研究代表者

平岡 孝浩 (Hiraoka, Takahiro)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：30359575

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)：近視学童から得た臨床データを蓄積し、詳細な解析を行ったところ、高次収差成分と眼軸長伸長の密接な相関が確認された。これらの研究結果は論文化した(Hiraoka T, et al. Sci Rep. 2017)。

上記の研究から得られた収差量を意図的に組み込んだ高次収差制御ソフトコンタクトレンズ(SCL)を作成した。ボランティア8名にこの試作SCLを装着させたところ、近見時の調節反応量が軽減することが確かめられた。また、調節微動も低下することが確認され、つまり調節負荷(眼精疲労)が減少するということが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一連の研究により、高次収差の増加が調節負荷の軽減を介して近視進行や眼軸長伸長に抑制的に働くというメカニズムの一部を証明することができた。この光学メカニズムを最大限に利用することにより、非常に有効な近視進行抑制法の臨床応用が実現できる可能性が広がり、将来的な病的近視や近視関連合併症の発生を減少させるという観点から、その医学的・社会的意義は極めて大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We accumulated a large set of clinical data from myopic schoolchildren, and analyzed those in detail. As a result, a close relationship between some components of higher-order aberrations (HOA) and myopia progression (axial elongation) was observed. These findings were reported as a scientific article (Hiraoka T, et al. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren. Sci Rep. 2017). In addition, we experimentally produce a specially-designed soft contact lens (SCL) with appropriate amounts of HOA. Eight normal volunteers wore the lens, and various examinations were performed. The SCL significantly reduce accommodative responses for near sight and accommodative microfluctuations. This indicated that the specially-designed lens can decrease accommodative burden and ocular fatigue especially at near work.

研究分野：眼光学

キーワード：近視 高次収差 コンタクトレンズ 調節 視機能 眼軸長

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

1. 研究開始当初の背景

日本を含む東アジアにおいて近視の有病率が極めて高いことが知られているが、最近では欧米でも急増しており (Vitale S, et al. Arch Ophthalmol. 2009), 世界的な近視人口増加は疑いようがない。近視の進行は非可逆的であり, 社会的に活動性の高い年齢層が冒されることから, 近視であること自体が quality of life (QOL) の低下に繋がるものと考えられる。加えて, 医学的には, 強度近視に伴う網膜剥離, 近視性網膜症, 近視性黄斑変性症, 緑内障あるいは白内障などのリスクが増すことで, より重篤な眼疾患の合併も懸念される。厚生省平成 17 年度研究報告書によると失明者 (視覚障害 1 級) の原因疾患の 6.5% は高度近視であり, また本邦の疫学調査によれば変性近視や近視性黄斑変性は中途失明原因の 1~3 位を占めることが報告されている (Yamada M, et al. Ophthalmic Epidemiol. 2010) (Iwase A, et al. Ophthalmology. 2006)。WHO も世界における失明 5 大原因の一つとして病的近視を掲げている。故に近視進行予防法の開発は急務である。

しかし, 近視の発生・進行については詳細なメカニズムが未だ解明されていないのが実情である。近視の進行が急激に進むと考えられる学童期において, 近視の進行を抑制することができれば, 青年期以降の社会活動における QOL が維持できるだけでなく, 重篤な眼疾患による失明のリスクを軽減できるものと考えられ, 学童期における近視進行の予防法の確立は, 社会的にも重要な課題とされている。従来から, トロピカミド, アトロピンなどによる薬物療法, 累進眼鏡などの眼鏡着用, オルソケラトロジー (OK) や多焦点コンタクトレンズあるいは視力回復訓練など様々な方法が試みられており, いまも近視進行予防法の確立に向けて研究が続けられている。

光学的アプローチによる近視進行抑制法として近年注目されているのは OK である。アトロピンに次ぐ効果を示し, 副作用が少ないため導入しやすい。アトロピンが散瞳や調節麻痺に伴う視機能低下を代償としているのに対して, OK は裸眼視力を向上させ QOL を高める効果が期待できる点も強みである。OK に関しては長年にわたり非ランダム化臨床試験の結果が多数報告され人種を問わず有意な眼軸伸長抑制効果が確認されてきた (Hiraoka T, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012) (Kakita T, Hiraoka T, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011)。また 2012 年には randomized clinical trial の結果も報告された (Cho P, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012)。さらに今年に入り最もエビデンスレベルの高いメタアナリシスの結果が 3 編 (Li SM, et al. Curr Eye Res. 2015) (Sun Y, et al. PLoS One. 2015) (Si JK, et al. Optom Vis Sci. 2015) 報告された。いずれも OK は学童期の近視進行を有意に抑制するという結果であり, 数ある近視抑制法の中で最もエビデンスレベルは高いといえる。

多焦点ソフトコンタクトレンズ (SCL) による近視進行抑制効果の報告も近年増えており (Fujikado T, et al. Clin Ophthalmol. 2014) (Anstice NS, et al. Ophthalmology. 2011) (Sankaridurg P, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011), OK に匹敵する効果が確認されている。しかし, いずれの SCL も異なったデザインが施されており, 近視の加入度数も異なる。周辺部の屈折が中央と変わらない SCL も含まれており, 数年来最も支持されてきた軸外収差理論 (peripheral refraction theory) による周辺部遠視性デフォーカスの改善効果では, 各 SCL の近視進行抑制メカニズムを一元的に説明できない。ここで注目すべきは, いずれの SCL も複数の屈折域を有し, 高次収差が明らかに増加しているという点である。

数年前に我々はアトロピン点眼後には高次収差が有意に増加することを確認した (Hiraoka T, et al. Ophthalmology. 2013)。また OK による眼軸伸長抑制効果はコマ収差の増加と密接に関連していることも発見した (Hiraoka T, et al. Ophthalmology. 2015)。そして, 近視進行

抑制法のトップ3(アトロピン,OK,多焦点SCL)は,いずれも共通して眼球高次収差を増加させることに気付いた.

さらに我々の最新データにおいて,通常の単焦点眼鏡を装着している6~12歳の近視学童の屈折,眼軸長,高次収差の変化を2年間追跡調査し64症例の結果を解析したところ,近視進行(眼軸長伸長)と高次収差との間に著しく高い負の相関が存在することを発見した.つまり高次収差が大きい眼球の方が近視が進行しにくいという関係が如実となった.他の研究で見聞したことのないような極めて強い関連性が確認され,高次収差は近視進行抑制における最も重要なファクターであると確信している.では,どうして高次収差が近視進行において抑制的に働くのであろうか?最後のピースを埋めるのが今回申請する研究である.眼内レンズ挿入眼ではコマ収差が偽調節量と相関することが報告されており(Oshika T, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002),また屈折矯正手術眼におけるコマ収差は偽調節において重要な役割を担うことも知られている(Yeu E, et al. Am J Ophthalmol. 2012).したがって,OKや多焦点SCL,さらにはアトロピン点眼後やLASIK術後の高次収差増加は偽調節量を増加させ,最終的に毛様体筋にかかる負荷を軽減している可能性が考えられる.2000年前後に機械的張力理論(mechanical tension theory)という近視進行仮説が提唱されたが(Drexler W, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998)(Mutti DO, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000),近方視時の毛様体筋収縮により内方へ張力が強くなるため眼球赤道部方向の眼球成長が抑制され,張力のかかっていない前後方向に眼球が成長しやすく,それゆえ過度の近業が眼軸長を延長させ最終的に軸性近視に至ってしまうという仮説である.本理論に基づけば,高次収差の増加により明視域(焦点深度)が拡大すると,毛様体筋への負荷が軽減するため,眼軸長の伸長には抑制的に働くと推察される.アトロピン点眼が強い近視進行抑制効果を発揮するのもよく理解できる.なぜならアトロピンは調節麻痺作用により毛様体を完全に安静な状態にするからである.

2. 研究の目的

上記に示した一連の研究結果に基づき,今回の研究を着想するに至った.

今回,3年間の研究期間内に,近視学童にて眼球高次収差が調節負荷を軽減することにより近視進行抑制効果を発現するというメカニズムを立証し,どのような収差成分と収差パターンが最も効果的に作用するのかを学童の臨床データから導き出す.その結果に基づいた収差量とパターンを組み込んだSCLを数種類作成し,実際に学童に装着させることにより,どのデザインが最も効果的に調節負荷を軽減できるのかを確認する.つまり臨床データに裏打ちされた理想的な収差パターンのSCLをデザインすることが本研究の最終目的となる.

本研究は未だ解明されていない近視進行や抑制のコアメカニズムを明らかにするばかりでなく,実際に臨床応用できる画期的なSCLデザインを考案するというプロジェクトであり,世界的な問題となっている近視人口の増加とその将来的な合併症を予防するという観点から,学術的な意義に留まらず社会的・経済的な意義が極めて高い研究である.従来,視機能を損ねる悪役的な捉え方をされていた高次収差が,近視進行抑制の観点からはポジティブな要因に反転することは極めて興味深く,そこに端を発する本研究の独創性は際立っている.本研究により,高次収差は近視進行抑制のキープレイヤーであり,調節負荷の軽減を介して抑制効果を発現していることが明白になり,意図的に収差をコントロールすることにより非常に効果的な近視進行抑制が実現できる可能性が示されると予想される.

3. 研究の方法

高次収差の近視進行抑制効果発現メカニズムの確立

屈折異常以外に眼疾患がなく単焦点眼鏡使用もしくは矯正用具未使用の6~12歳の近視学童に本研究への参加を依頼し、屈折、眼軸長、高次収差、調節、調節微動を経時的に測定する。測定ポイントはベースライン、6か月後、1年後の3ポイントで、無理なく受診できるように通常の近視フォローアップと同等のスケジュールとする。そして半年間および1年間の屈折変化量と眼軸長変化量を算出し、各臨床パラメータ（高次収差成分、調節量、調節微動）との相関関係を詳細に調べる。症例数は40症例を目標とし、参加者および保護者からは書面でのインフォームドコンセントを得たうえで登録する。高次収差は単にコマ様収差や球面様収差、全高次収差などのベクトルを持たない合算値（root mean square）を検討するに留まらず、ベクトル解析法によるゼルニケペア成分の評価やベクトル解析前の各オリジナル成分についても収差の方向性を加味しながら検討し、有意なパラメータを全てピックアップする。我々が既に所有しているデータでは複数の高次収差成分が屈折変化量や眼軸長伸長と強い相関を示すことを調査済みである。本研究ではさらに症例数を増加し、検出感度を高めることを目的とする。また、これらの収差成分と調節量や調節微動がどのように関連しているのかを検討するのが今回初めて行うオリジナルの項目であり、高次収差 調節負荷 近視進行の相互関係を明らかにし、近視進行および抑制の光学的メカニズムを確立する。

屈折検査はオートレフの他、サイプレジンで調節麻痺後の自他覚的屈折、眼軸長はIOLMaster（Carl Zeiss）による非接触測定、波面収差は波面センサー（KR-1W、トプコン）を用い瞳孔径4mm領域で6次までのゼルニケ解析を行う。また調節量はアコモドメーターHS-9G（Kowa）による定量評価、調節微動はaccommodation analyzer AA-2（NIDEK）を用いて評価する。つまり調節量のみでなく調節微動を併せて評価することにより調節負荷の増減を総合評価できるようになる訳である。

統計学的解析による主要因の発見と理想的な収差パターンを施したSCL作成

おそらく複数の高次収差成分やベクトル成分が近視進行抑制に関連するファクターとして選択されることが予測されるが、このデータだけでは実際に特殊SCLをデザインするのは不可能である。実用化を視野に入れた理想的な収差パターンのSCLデザインを作成するためには、重要なファクターを絞り込み極力シンプルなデザインにした方が汎用性が高い。したがって2年目はこの主要因の選定に取り掛かるわけだが、前年度に測定したデータだけではサンプル数が少ないので、我々が既に長年にわたり集積してきた多症例（約100症例）のデータを加え総合的に解析する。残念ながら現有データには調節関連の項目は含まれていないため、高次収差と近視進行（眼軸長伸長）の2要因に限定して解析を進める。ここでは3~6次収差のRMS値はもちろんのこと、各ベクトル解析収差成分やゼルニケのindividual componentまでが解析対象となる。さらに、収差成分単独の評価に留まらず、それぞれの組み合わせ効果も検討する必要がある。なぜならいくつかの高次収差成分は組み合わせにより明視域（焦点深度）を拡大することが知られているからである。例えば、コマ収差や球面収差は他の収差の存在下では焦点深度が広がるということがシミュレーション上で確認されている（大沼一彦ら、視覚の科学、2007, 2008, 2009）。したがって有望な組み合わせの項目をいくつか作成することにより、さらに強く寄与する光学パラメータを発見できるかもしれない。

主要な収差成分や有望な組み合わせパターンが絞り込めたら、その配置や量を決定する作業に移る。quality of vision (QOV) の低下を犠牲にして明視域を拡大するわけであるから多少の網膜像の劣化は仕方がなく、これらの相反する命題は両立せず、両者のバランスを考えたデザインに絞り込んでいく。

試作した特殊デザイン SCL の臨床応用とその調節負荷軽減および近視抑制効果の確認

試作したレンズの実効果を検証する。まずは試作した数種類の特殊 SCL を健常ボランティアに装着させ、眼球波面収差解析と調節検査を施行する。同被験者からスタンダード SCL 装着下での比較用対照データも取得する。予想される結果としては特殊レンズ装着下では調節量自体に変化はないものの、調節微動が対照レンズよりも減少すると考えられる。つまり余計な調節努力をしなくても十分な調節量が得られている状態（毛様体筋の緊張低下）を確認する。この確認作業は多症例で検証する必要はなく、数人のボランティアで測定したのち、試作 SCL の中から最も調節負荷を軽減できる SCL デザインを選び出す。念のため OPTEC650X (Stereo Optical) を使用して試作 SCL 装着下での昼間視・薄暮視コントラスト感度を測定する。これらの結果が正常範囲内に収まれば、最終デザインとして決定する。もしコントラスト感度が正常範囲から大きく逸脱するようであれば、次の候補 SCL で同プロセスを繰り返す。最終的なデザインが確定したら、power -1.0D から -6.0D までの特殊デザイン SCL を 0.25D 刻みで各 2 枚ずつ（計 42 枚）オーダーする。

再度、学童ボランティアを募り、6 ヶ月間のトライアルを行う。屈折、眼軸長、高次収差、調節、調節微動を経時的に測定し、6 ヶ月間の屈折変化と眼軸長変化量を算出し、正常群の結果と比較検討する。また調節負荷状態も併せて比較検討する。これらの検討により近視進行が明らかに抑制されることが確認され、意図的に収差をコントロールすることの有用性が証明される。予算の都合上、この 6 ヶ月間トライアルの参加者は最大で 15 症例を目標とする。本パイロットスタディの結果が良好であれば大規模臨床試験へと移行する予定であるが、今回申請する 3 年間のプロジェクトはここまでで一区切りとなる。

4. 研究成果

近視学童から得た臨床データを蓄積し、詳細な解析を行ったところ、高次収差成分と眼軸長伸長の密接な相関が確認された。これらの研究結果は論文化した(Hiraoka T, et al. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren. Sci Rep. 2017 Aug 11;7(1):7876. doi: 10.1038/s41598-017-08177-6. PMID: 28801659)。

上記の研究により、球面収差に関してはレンズ前面を非球面にすることにより 6mm 領域での換算で 0.3 μm 、コマ収差に関しては FC オフセットを行うことにより 0.4 μm の収差量を意図的に組み込んだ高次収差制御ソフトコンタクトレンズ (SCL) を作成した。また、これまでに得られた研究結果から、垂直コマが近視進行抑制に働くことが判明したため、コマ収差は垂直方向にデザインした。また様々な屈折状態の被験者に幅広く対応するために、近視度数の幅を -1 ~ -6D まで 0.25D 刻みで取り揃えた。

ボランティア 8 名にこの試作 SCL を装着させ、視力およびコントラスト感度を測定したが、対照の単焦点 SCL と遜色ない QOV が得られることを確認した。次にアコモドメーター HS-9G (Kowa) で調節力を測定したところ、試作レンズ装着下では調節力が増加することが確認できた。つまり、この特殊デザイン SCL は調節の幅を広げることが判明した。そこで両眼開放レフ (WR-5100K, シギヤ) を用いて、近見時の調節反応量を測定したところ、対照の単焦点 SCL 装着下よりも平均で 0.34D の調節反応量が軽減することが確かめられた。AA-2 (NIDEK) での調節微動評価においても特殊デザイン (高次収差制御) SCL 装着下では対照 SCL よりも HFC が低下することが確認できた。これらの結果の解釈としては、意図的に組み込まれた高次収差は、偽調節として働くため、見かけ上の調節幅 (調節力) が増加し (焦点深度が拡大し)、また近見時

には少ない調節反応量でも近方視標に焦点が合うため調節負荷が軽減すると考えられた。AA-2による調節微動検査にてもHFCの低下として検出され、つまり調節負荷（眼精疲労）が減少するということが示唆された。

以上の結果により、高次収差の増加が調節負荷の軽減を介して近視進行や眼軸長伸長に抑制的に働くというメカニズムの一部を証明することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Hiraoka T, et al. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren. Sci Rep. 2017 Aug 11;7(1):7876. doi: 10.1038/s41598-017-08177-6. PMID: 28801659

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。