

## 第36回小児保健セミナー 現代の子どもの「よくある状態」—放置しても大丈夫？

## 危ない近視

—将来の失明を防ぐためにできること—

鳥居秀成 (慶應義塾大学医学部眼科学教室)

## I. はじめに—近視進行抑制のアンメットニーズと強度近視—

2020年度はコロナウイルス感染拡大のため、学校健診自体が中止もしくは延期となった学校が多いと思うが、毎年学校の眼科健診で視力低下を指摘された生徒・保護者が眼科を受診した際には、黒板などの文字を見るのに不自由がある場合に主として眼鏡やコンタクトレンズを処方し、従来は有用な方法がなかったこともあり、近視進行抑制治療に関し積極的に行ってこなかった。一方、生徒・保護者は眼鏡やコンタクトレンズの装用はできるだけ避けたいと思っていることがほとんどであり、近視進行抑制治療の希望が強く、可能であれば近視から正視に戻して欲しいという要望もある。これはまさしくアンメットニーズである。

厚生労働省研究班によって行われた視覚障害原因の疫学調査(厚生労働省平成17年度研究報告書)によると、失明者(視覚障害1級)の原因疾患は、緑内障25.5%、糖尿病網膜症21.0%、網膜色素変性症8.8%、強度近視6.5%という結果であり、強度近視が失明原因疾患の第4位であった。またTajimi Studyでも、WHOの定義による失明(矯正視力<0.05)の原因疾患として、強度近視は約2割を占め、第1位の失明原因であった<sup>1)</sup>。近年の世界的な近視人口の増加、強度近視人口の増加<sup>2)</sup>が危惧されており、強度近視に至らないようにすることには異論はないと思われる。さらに、強度近視への移行を防ぐには小さい頃からの介入が重要である可能性も示され<sup>3)</sup>、幼少期からの近視進行抑制が重要である可能性もわかってきた。そこで眼科医・医療者側が幼少期からの近視進行抑制の取り組みを本格化することで、社会のアンメットニーズに応

えるだけでなく、将来の強度近視への移行を防ぎ、さまざまな眼合併症の発症も防ぐことができるのである。そこで本稿では、近視とその現状、強度近視の合併症と強度近視化を防ぐ方法について、最新の知見も含め解説したい。

## II. 近視とは

近視は、「無調節の状態で眼に入る平行光線が網膜の手前で結像する眼の屈折状態」と定義され、裸眼の状態では近くは見えるが、遠くは焦点が合わずぼやけてしまう。近視は遺伝と環境により、主として眼の長さ(眼軸長)が長くなり発症すると考えられているが(図1)、詳細な原因については未だ不明である。

近視の度数は無調節で遠方視をするのに必要な矯正レンズ度数(ジオプトリー[D]:ジオプトリーとは焦点距離の逆数で、レンズの屈折力を表す単位である。

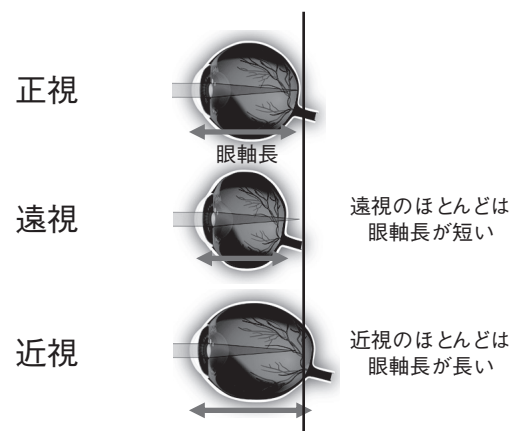


図1 屈折異常と眼軸長

正視眼では無限遠からきた平行光線が無調節の状態でも網膜上にピントが合っているが、遠視眼では眼軸長が正常眼よりも短いことが多いため網膜よりも後ろで、近視眼では眼軸長が正常眼よりも長いことがほとんどであるため網膜よりも手前でピントが合ってしまう。これを保存的には眼鏡やコンタクトレンズなどで矯正をする。

例えば焦点距離が0.2mの凹レンズは-5Dレンズと表記する)で表される。

近視研究会 (http://myopia.jp/) では、近視を屈折値が-0.5D以下、強度近視を屈折値-6.0D以下、もしくは眼軸長26.0mm以上と定義している。通常眼軸長は成人では23~24mmといわれている。報告によっては定義が若干異なることもあるので注意が必要である。

### Ⅲ. 近視の現状

近視人口は近年世界的に急増している<sup>4)</sup>。また近視の原因の詳細も不明であることから、近視人口は世界的に増加の一途をたどり、現在では世界の約1/3

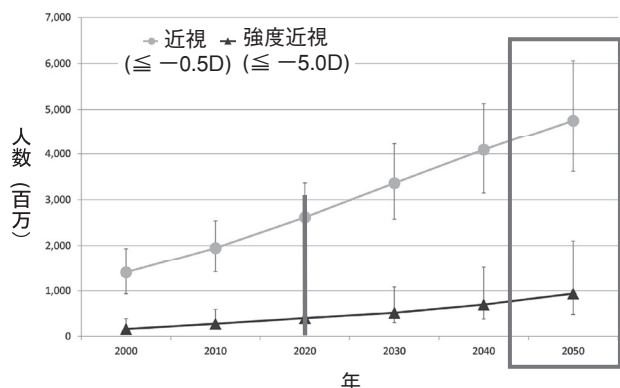


図2 近視・強度近視人口の推移 (文献<sup>2)</sup>より引用)

0.50D以下を近視、-5.00D以下を強度近視と定義した場合、全世界の近視人口は2000年の時点で全世界人口の22.9%の14億600万人、強度近視人口は2.7%の1億6,300万人いると推定され、全世界の近視人口は2050年には全世界人口の49.8%の47億5,800万人、強度近視人口は9.8%の9億3,800万人になると推測される。Error barは95%信頼区間を示す。

の人口である25億人といわれ<sup>4)</sup>、さらに今後の予測として、2050年には全世界の近視人口は、全世界人口の49.8%の47億5,800万人に、近視の程度が強い強度近視(-5.00D以下)の人口は9.8%の9億3,800万人に達するという試算がある(図2)<sup>2)</sup>。

近視の有病率は東アジアで高く、日本の児童生徒を対象とした近視の有病率に関する最近の調査結果<sup>5)</sup>によると、東京都内の公立小学校、私立中学校に通う生徒計約1,400人を対象としたわれわれの調査から、非調節麻痺下屈折値-0.50D以下の近視の有病率は、小学生で76.5%、中学生で94.9%にも上がることがわかった。

### Ⅳ. 強度近視と合併症

近視は裸眼の状態では遠くが見えないために不便であることに加え、一部の人は近視の程度が強くなる強度近視という状態になり、強度近視は失明疾患である緑内障や網膜剥離、近視性黄斑症などさまざまな眼疾患との関連性が指摘されているため、強度近視化させないことに異論はないと思われる。また、眼鏡が最初に処方された年齢が3~6歳の児童は小学校高学年には強度近視に近くなる可能性が指摘<sup>3)</sup>されているため(図3)、強度近視の人口を減らすには小児の早い時期からの介入が重要であると思われる。

### Ⅴ. 近視と環境因子

近視の原因は遺伝因子と環境因子の相互作用により発症するといわれているが、詳細なメカニズムはまだ

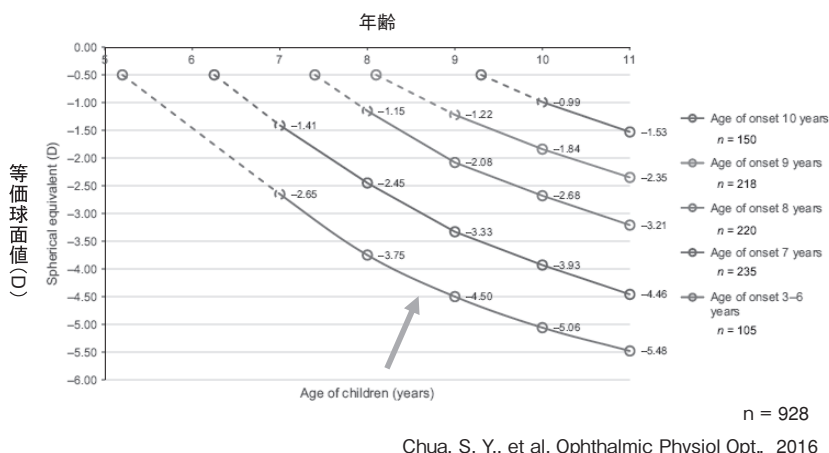


図3 近視発症年齢別の、7~11歳の屈折値の推移 (文献<sup>3)</sup>より引用)

矢印のラインは、近視発症年齢が3~6歳(眼鏡が最初に処方された年齢)の屈折値の推移を表しており、小学校高学年には強度近視に近づいてしまうことがわかる。つまり、強度近視の人口を減らすには幼少期からの介入が重要であることがわかる。

不明であり、有効打が打てていない状況である。この急激な近視人口の増加は最近数十年間での変化のため、遺伝因子というよりも環境因子によるものと考えられている。関係が推測されている主な因子として、近見作業の増加（携帯ゲーム、コンピューター、スマートフォン、読書など）や屋外活動時間の減少が挙げられている。近見作業については近視と関連があるとしている報告が多いものの、関係を認めなかったとする報告もある。一方、屋外活動と近視の関係についてはほとんどすべての研究でその存在が確認されており、屋外活動時間が長いほど近視進行は抑制されることがわかっている。

### VI. 近視進行抑制の方法

近視進行抑制治療に関し、正直なところ少し前まで日本は世界から遅れている印象があった。それは2010年に私たちが行ったわが国の眼科医に対するアンケート調査<sup>6)</sup>で、近視進行抑制治療として行っていたのはほとんどがトロピカミド点眼であり、トロピカミド点眼液を使用している割合は小学校低学年では64%、小学校中学年では62%、小学校高学年では52%を占めており、当時海外で主流になりつつあったアトロピン点眼を処方していると回答した医師は1%にも満たなかったのである。トロピカミド点眼液は、調節が近視進行の原因であるとの考えに基づき1960年以後にさまざまな研究が行われたが、対照を置かないなど研究デザインに問題があることが多く近視進行抑制に関するEvidenceに乏しいとされている<sup>7)</sup>。

その後近視進行抑制に関し、世界に向けた日本発の素晴らしい研究成果が続々と発表される。各論は各項に記載のとおりだが、オルソケラトロジー<sup>8)</sup>、軸外収差抑制眼鏡<sup>9,10)</sup>、軸外収差抑制コンタクトレンズ<sup>11)</sup>、オルソケラトロジーとアトロピン点眼の併用<sup>12)</sup>、バイオレットライトの発見<sup>13,14)</sup>、サプリメント<sup>15)</sup>、などが代表的な報告である。軸外収差抑制眼鏡のように世界では効く可能性<sup>16)</sup>が示されていても日本人には効果がない<sup>10)</sup>、などのこともあり、また逆も然りである。そこで世界での潮流はもちろんのこと、効果判定の際には地域差や人種差も考慮すると良いと思われる。このうち本稿では、導入のしやすい順に、屋外活動・バイオレットライト、低濃度アトロピン点眼、オルソケラトロジー、サプリメントについて取り挙げる。

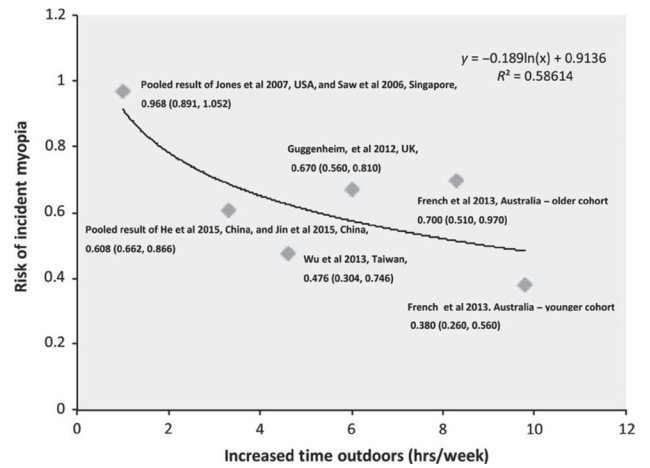


図4 近視の発症率と屋外活動時間（文献<sup>44)</sup>より引用）  
メタ解析の結果、屋外活動時間が長いほど近視の発症率が低くなることわかる。

#### 1. 屋外活動・バイオレット仮説

屋外活動が近視進行を抑制することがこれまで多くの疫学研究・介入研究から指摘されてきており<sup>17~25)</sup>、近年、近視進行抑制に屋外活動の効果が注目されている。またメタ解析の結果、屋外活動時間が長いほど近視の発症率も低くなることが示された（図4）。さらに年齢別サブグループ解析の結果、屋外活動と近視の発症リスクを見た場合、6歳など幼少期は、11~12歳時よりも近視発症リスクがより低くなることが示され、幼少期の屋外活動の重要性が示唆された。

その屋外活動を構成する因子には、ビタミンD<sup>26~28)</sup>・光環境<sup>29,30)</sup>などの因子が考えられており、そのうち何が効いているのか、また、そのメカニズムはわかっていなかった。また屋外活動という身体活動量や運動量も想起されるが、運動量と近視には明確な関係性がない可能性が指摘されてきており<sup>21,31)</sup>、さらに最近の研究によりビタミンDは屋外活動のバイオマーカーであることが指摘され<sup>32)</sup>、ビタミンD自体よりも光環境自体が重要である可能性が示唆されている<sup>33,34)</sup>。以上より、近視進行を抑制する屋外活動を構成する因子のうち、屋外の光環境が注目されている。その屋外光環境のうち、われわれはバイオレットライトが近視進行抑制に効いている可能性（以下、バイオレット仮説、図5）を報告<sup>13,14)</sup>した。

近年は異常気象が続き特に夏場は熱中症、そして皮膚の紫外線対策も行いながら、1日2時間を目安<sup>25)</sup>に屋外で活動すると良い。ただし、近視進行抑制のために行う屋外活動時間・太陽光曝露時間の増加は、近視進行抑制や運動能力の向上という利点だけではなく、

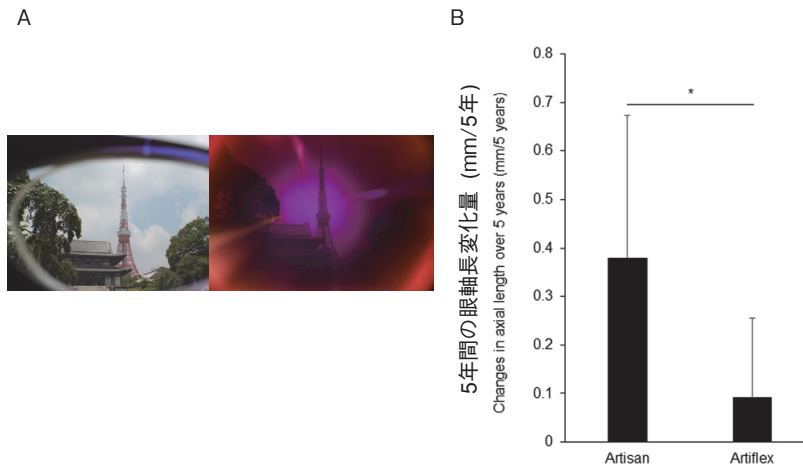
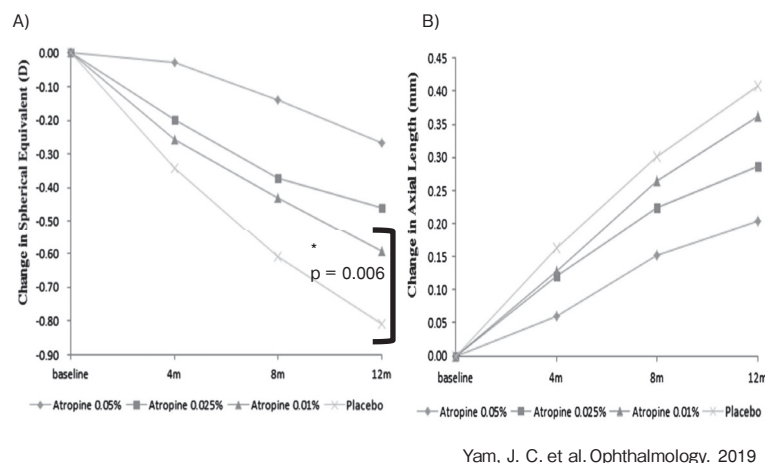


図5 バイオレットライトと有水晶体眼内レンズ挿入術後の眼軸長変化量

- A: バイオレットライトの色 (文献<sup>14</sup>より引用): バイオレットライトは波長360~400 nm の光であり, CIE/JIS より可視光下限が360 nm と定義されていることから可視光に分類され, 実際に図の右のような色として認識できる。
- B: 有水晶体眼内レンズ挿入術後の眼軸長変化量 (文献<sup>13</sup>から引用): 透過させる光の波長の異なる2種類の有水晶体眼内レンズ間 (ARTISAN と ARTIFLEX, ともに OphtecBV 社製) で, 術後5年間の屈折値変化と眼軸長伸長を比較検討したところ, バイオレットライト (波長360~400nm の可視光) を透過させる ARTIFLEX 群では, 5年間の屈折値変化量は ARTISAN 群よりも少なく, 眼軸長伸長量においても ARTISAN 群よりも有意に少なかった。バイオレット仮説の原点の臨床研究結果である。



Yam, J. C. et al. Ophthalmology. 2019

図6 低濃度アトロピン点眼とプラセボ点眼の近視進行・眼軸長伸長量の比較 (文献<sup>37</sup>より引用)

- A) 屈折値変化量: 1年間の使用により Placebo 群と比較して0.01%アトロピン点眼群で有意に近視進行が抑制された。
- B) 眼軸長変化量: 1年間の使用では, Placebo 群と0.01%アトロピン点眼群で有意差を認めなかった。

それに伴う白内障や翼状片など, ほかの疾患リスク増加の可能性もある。そのため, 年齢や近視の程度に応じて考え方を変えることが重要と思われる。つまり, 子どもの頃は近視進行抑制のために屋外活動を積極的に行い, 近視の進行が一段落した年齢から白内障の増加などに注意し屋外活動時間を調整するとより良いのではないかとと思われる。

## 2. 低濃度アトロピン点眼

アトロピン点眼薬は高濃度のものほど近視進行抑

制効果が高い<sup>35)</sup>が, 調節麻痺下効果による近見障害や点眼薬中止によるリバウンドが問題であり, 現在では低濃度アトロピンがリバウンドも少なく有効であると考えられている<sup>36)</sup>。そのため0.01%アトロピン点眼薬の有効性の報告が待たれるが, 近年中国からの報告<sup>37)</sup>によると, 1年間の使用により屈折値では Placebo 群と比較して有意に近視進行が抑制されたものの眼軸長では有意差がなかったことが報告されており (図6), 以前期待されたほどの効果が得られなかった。日本でも多施設共同の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群

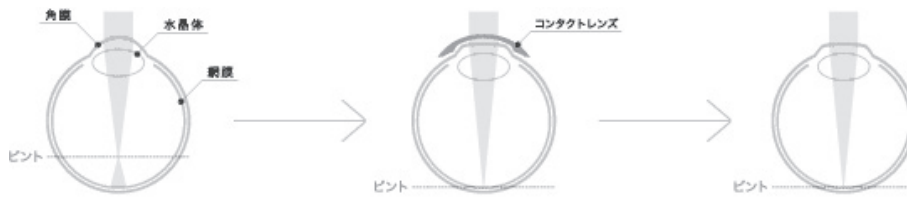


図7 オルソケラトロジー

オルソケラトロジーとは、特殊デザインの酸素透過性ハードコンタクトレンズの夜間装用により、角膜形状を変化させ、近視などの屈折異常を治療し、日中の裸眼での見え方を矯正する方法である。

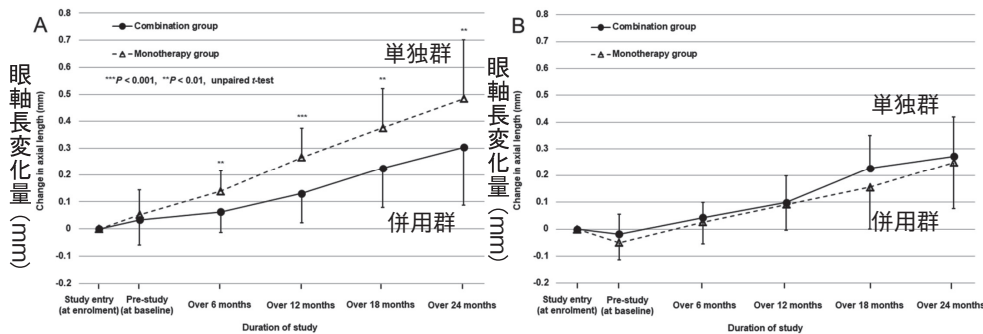


図8 オルソケラトロジーと0.01%アトロピン点眼の併用治療 (文献<sup>40</sup>より引用)

- A: 近視が軽い群 (−1.00〜−3.00 D) では、オルソケラトロジー単独治療群よりオルソケラトロジー+0.01%アトロピンの併用療法群の方が有意に眼軸長変化量が少なかった。
  - B: 近視が強い群 (−3.01〜−6.00 D) では、オルソケラトロジー単独治療群とオルソケラトロジー+0.01%アトロピンの併用療法群で、眼軸長変化量に有意差を認めなかった。
- 以上より、併用治療は軽度近視に対してのみ有効である可能性が示唆された。

間比較試験が終了し、その報告が待たれるところである。

### 3. オルソケラトロジー

オルソケラトロジーとは、特殊デザインの酸素透過性ハードコンタクトレンズの夜間装用により、角膜形状を変化させ、近視などの屈折異常を治療し、日中の裸眼での見え方を矯正する方法である (図7)。2009年に日本で最初のオルソKレンズが医療機器として承認されて以来、屈折矯正法としてだけでなく、近視進行抑制・眼軸長伸長抑制効果が注目されているため、オルソケラトロジーガイドラインの改訂もあり、小児を中心に急速に普及している。0.1mm/年程度の眼軸長伸長抑制効果があるといわれている<sup>38</sup>。安全性についても10年間の長期経過が報告<sup>39</sup>されており、ソフトコンタクトレンズ装用者との比較を行った結果、点状表層角膜炎や結膜炎などの有害事象の頻度に有意差を認めなかった。

また、上記低濃度アトロピン点眼とオルソケラトロジーの併用治療も注目されている。0.01%アトロピン点眼とオルソケラトロジーの併用治療について木下

らが報告<sup>40</sup>しており (図8)、近視が軽い群 (−1.00〜−3.00 D) の併用群では眼軸長伸長が有意に少なかったが、中等度近視群 (−3.01〜−6.00 D) ではオルソケラトロジー単独治療群と、0.01%アトロピン点眼とオルソケラトロジーの併用治療群間で有意差を認めず、併用治療は軽度近視に対してのみ有効である可能性が示唆された。

オルソケラトロジーの注意点としては、コンタクトレンズであるため感染症のリスクがあり、感染症の頻度としては7.7/10,000<sup>41</sup>と低いものの十分な注意・配慮が必要であり、定期的な眼科専門医への受診が必要である。また、保険診療ではなく自費診療であることにも注意が必要である。

### 4. サプリメント

バイオレット仮説と関係しており、屋外環境のうち可視光下限域に存在するバイオレットライトが近視進行抑制効果を発揮したメカニズムの一つと考えられている近視進行抑制遺伝子 *Egr1* をターゲットとしたスクリーニングを実施した。その結果発見された食品 (クロセチン) を用い、動物実験<sup>42</sup>、そして学童を対

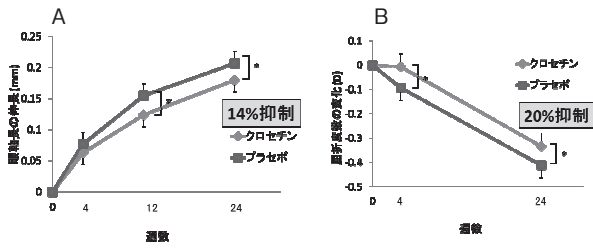


図9 サプリメントによる近視進行抑制(文献<sup>15)</sup>より引用)

軽度近視の小児69人をクロセチン内服群とプラセボ群の2群に無作為に分け、24週間経過観察し、屈折度数および眼軸長の変化量を比較する無作為2重盲検試験を実施した。その結果、クロセチン群はプラセボ群に比べ、眼軸長の伸長が14%抑制されるとともに(A)、近視化も20%抑制され(B)、ともに有意( $p < 0.05$ )に眼軸長伸長・近視進行を抑制する効果があることが示唆された。

象とした2重盲検無作為化ランダム化比較試験<sup>15)</sup>も実施し、屈折値・眼軸長で有意に近視進行が抑制された(図9)。このように安全性と有効性が報告されたサプリメントが近年登場している。

## Ⅶ. さ い ご に

近視の原因は多因子であり、まだまだ不明点が多い。アレルギー性結膜炎<sup>43)</sup>やドライアイ<sup>5)</sup>との関連も指摘されており、近年は脈絡膜厚との関連性にも注目が集まっている。さらなる原因因子の追求とマーカーの探索が課題である。上記の進行抑制法をもとに、まずは増え続けている近視人口に歯止めをかけ、強度近視化を防ぐことができればと思う。

## 文 献

- Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1354-1362.
- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016; 11: 25-27.
- Chua SY, Sabanayagam C, Cheung YB, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016; 36: 388-394. doi: 310.1111/opo.12305.
- Dolgin E. The myopia boom. *Nature* 2015; 519: 276-278.
- Yotsukura E, Torii H, Inokuchi M, et al. Current prevalence of myopia and association of myopia with environmental factors among schoolchildren in Japan. *Jama Ophthalmology* 2019; 137: 1233-1239.
- 鳥居秀成, 不二門 尚, 宇津見義一, 他. 学校近視の現況に関する2010年度アンケート調査報告. 日本の眼科 2011; 82: 531-541.
- 長谷部 聡. 【眼科薬物治療 A to Z】One Point Advice 点眼による近視進行予防効果. 眼科プラクティス 2008; 23: 289.
- Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, et al. 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: 3913-3919.
- Hasebe S, Jun J, Varnas SR. Myopia control with positively aspherized progressive addition lenses: a 2-year, multicenter, randomized, controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 7177-7188.
- Kanda H, Oshika T, Hiraoka T, et al. Effect of spectacle lenses designed to reduce relative peripheral hyperopia on myopia progression in Japanese children: a 2-year multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Ophthalmol* 2018; 62: 537-543.
- Fujikado T, Ninomiya S, Kobayashi T, et al. Effect of low-addition soft contact lenses with decentered optical design on myopia progression in children: a pilot study. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1947-1956.
- Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, et al. 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; 62: 544-553.
- Torii H, Ohnuma K, Kurihara T, et al. Violet light transmission is related to myopia progression in adult high myopia. *Sci Rep* 2017; 7: 14523.
- Torii H, Kurihara T, Seko Y, et al. Violet light exposure can be a preventive strategy against myopia progression. *EBioMedicine* 2017; 15: 210-219.

- 15) Mori K, Torii H, Fujimoto S, et al. The effect of dietary supplementation of crocetin for myopia control in children : a randomized clinical trial. *J Clin Med* 2019 ; 8 : jcm8081179. doi : 8081110.8083390/jcm8081179.
- 16) Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia : 12-month results. *Optom Vis Sci* 2010 ; 87 : 631-641.
- 17) He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China : a randomized clinical trial. *Jama* 2015 ; 314 : 1142-1148.
- 18) French AN, Ashby RS, Morgan IG, et al. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res* 2013 ; 114 : 58-68.
- 19) Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, et al. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents : a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2141-2151.
- 20) Sherwin JC, Hewitt AW, Coroneo MT, et al. The association between time spent outdoors and myopia using a novel biomarker of outdoor light exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 4363-4370.
- 21) Guggenheim JA, Northstone K, McMahon G, et al. Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood : a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 2856-2865.
- 22) Dirani M, Tong L, Gazzard G, et al. Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 93 : 997-1000.
- 23) Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 1279-1285.
- 24) Ip JM, Saw SM, Rose KA, et al. Role of near work in myopia : findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 2903-2910.
- 25) Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, et al. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 ; 48 : 3524-3532.
- 26) Yazar S, Hewitt AW, Black LJ, et al. Myopia is associated with lower vitamin D status in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 4552-4559.
- 27) Mutti DO. Vitamin D may reduce the prevalence of myopia in Korean adolescents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 2048.
- 28) Choi JA, Han K, Park YM, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin d is associated with myopia in Korean adolescents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 2041-2047.
- 29) Cohen Y, Belkin M, Yehezkel O, et al. Dependency between light intensity and refractive development under light-dark cycles. *Exp Eye Res* 2011 ; 92 : 40-46.
- 30) Karouta C, Ashby RS. Correlation between light levels and the development of deprivation myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 299-309.
- 31) Lundberg K, Suhr TA, Sogaard HR, et al. Physical activity and myopia in Danish children- The CHAMPS Eye Study. *Acta Ophthalmologica* 2017 ; 3 : 13513.
- 32) Pan CW, Qian DJ, Saw SM. Time outdoors, blood vitamin D status and myopia : a review. *Photochem Photobiol Sci* 2017 ; 16 : 426-432. doi : 410.1039/c1036pp00292g.
- 33) Williams KM, Bentham GC, Young IS, et al. Association between myopia, ultraviolet B radiation exposure, serum vitamin D concentrations, and genetic polymorphisms in vitamin D metabolic pathways in a multicountry European study. *JAMA Ophthalmol* 2017 ; 135 : 47-53. doi : 10.1001/jamaophthalmol.2016.4752.
- 34) Morgan IG, Rose KA. ALSPAC study does not support a role for vitamin D in the prevention of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 8559.
- 35) Huang J, Wen D, Wang Q, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children : a network meta-analysis. *Ophthalmology* 2016 ; 123 : 697-708.
- 36) Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical

- trial on atropine for the treatment of myopia 2 : myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology* 2016 ; 123 : 391-399.
- 37) Yam JC, Jiang Y, Tang SM, 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* 2019 ; 126 : 113-124. doi : 110.1016/j.ophtha.2018.1005.1029.Epub 2018 Jul 1016.
- 38) Si JK, Tang K, Bi HS, et al. Orthokeratology for myopia control : a meta-analysis. *Optom Vis Sci* 2015 ; 92 : 252-257. doi : 210.1097/OPX.0000000000000505.
- 39) Hiraoka T, Sekine Y, Okamoto F, et al. Safety and efficacy following 10-years of overnight orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic Physiol Opt* 2018 ; 38 : 281-289.
- 40) Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, et al. Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine solution for slowing axial elongation in children with myopia : a 2-year randomised trial. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 12750.
- 41) Liu YM, Xie P. The safety of orthokeratology-a systematic review. *Eye Contact Lens* 2016 ; 42 : 35-42.
- 42) Mori K, Kurihara T, Miyauchi M, et al. Oral crocetin administration suppressed refractive shift and axial elongation in a murine model of lens-induced myopia. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 295.
- 43) Wei CC, Kung YJ, Chen CS, et al. Allergic conjunctivitis-induced retinal inflammation promotes myopia progression. *E Bio Medicine* 2018 ; 28 : 274-286.
- 44) Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control : a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol* 2017 ; 95 : 551-566. doi : 510.1111/aos.13403. Epub 2017 Mar 13402.