Glycative Stress Research

Online edition : ISSN 2188-3610
Print edition : ISSN 2188-3602
Received : July 1, 2022
Accepted : August 2, 2022
Published online : September 30, 2022
doi:10.24659/gsr.9.3_112

Original article

Presbyopia progression during the pandemic of COVID-19: Accelerated senescence?

Masahiko Ayaki [1,2], Kazuno Negishi [1]

1) Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan
2) Otake Eye Clinic, Yamato, Kanagawa, Japan

Glycative Stress Research 2022; 9 (3): 112-117
(c) Society for Glycative Stress Research

（原著論文：日本語翻訳版）

COVID-19 パンデミックと老視の度数悪化にみる老化進行

綾木雅彦 [1,2]、根岸一乃 [1]

1) 慶應義塾大学医学部眼科学教室
2) おおたけ眼科

抄録

［目的］ 眼科受診患者の老視の度数を2020年のCOVID-19パンデミックの前後で比較検討する。
［方法］ 2017年から2022年までの40-55歳の眼科受診患者349例の近方加入度数測定とドライアイ関連検査を実施し、一般的自覚症状（疲れ、かすみ、まぶしい、乾く、不快感、痛み）の有無を聴取した。対象は矯正視力が両眼とも0.8以上の有水晶体の患者で、緑内障、眼底疾患、眼科手術後1か月以内の症例は除外した。
［結果］ 2017年から2019年までは近方加入度数は年齢と強い相関があり（$\beta = 0.777$、$p < 0.001$）、試算した老視発症年齢は36.5歳であった。2020年は25.5歳に低下し、2021年は32.5歳に回復した。自覚症状は2020年、2021年ともに悪化傾向が続いた。ドライアイ関連検査である涙液層破壊時間と角膜障害は2020年以降も変動はなかった。
［結論］ COVID-19パンデミックにより2020年には老視発症年齢が低下し、調節力の低下が示され、2021年には回復していた。テレワーク増加による近見作業の増加による調節疲労と生活や仕事環境の変化にともなうストレスが主な原因と考えられるが、COVID-19による加齢促進の可能性も考える。

KEY WORDS: COVID-19; 老化、老視、眼精疲労、ドライアイ

連絡先：綾木雅彦
慶應義塾大学医学部眼科学教室
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
TEL：03-3353-1211 FAX：03-3359-8302
e-mail：mayaki@olive.ocn.ne.jp

(c) Society for Glycative Stress Research

はじめに

2020年3月に世界保健機構がCOVID-19のパンデミックを宣言し[1)]、4月には日本でも非常事態宣言が発出された。それにより、外出の自粛、テレワーク（在宅勤務）の推奨、Eラーニングや遠隔授業への変更が急速に進み、仕事や生活が大きく変化した[2)]。ウイルスの眼合併症の報告[3)]とともに、画面を視聴する時間が増え、眼精疲労とドライアイが増えたとのアンケートの結果が報告され[4-8)]、最近は近視の悪化も外国では報告されている[9)]。しかし、パンデミックの前後で一般的眼症状や眼科検査の変動を検討した研究報告はほとんどない。

今回の研究では、パンデミック宣言前後の眼科初診患者の自覚症状、ドライアイ関連角膜涙液検査、老視の程度を表す近方加入度数に着目した。老視は加齢とともに近くにピントが合わせにくくなり、日常生活に支障をきたす[10)]。現代社会では仕事でも生活でも近方視の必要性が増し、遠方よりも近方に重要な視覚情報源が圧倒的に多い。しかも、社会の超高齢化、スマートフォンなどのデジタル化によって、老視が重大な社会問題になりつつある。老視はピントを合わせる調節機能の低下で、調節には眼組織の中でも水晶体と瞳孔が老視に大きく関与している。近方を見たいとき、瞳孔は縮瞳、毛様体筋は収縮して水晶体を厚くして近方に焦点を合わせるが、それができなくなり老視症状がでる。調節力は10歳ごろから年齢とともに減少し、約60歳までにプラトーに達する人が多い。30 cmの距離でものを見るときに近方の視力矯正が必要になってくるのが平均48歳とされている[11)]。老視矯正の方法は眼鏡が最も多く、近方を見る調節力が足らない分をレンズで矯正し、それが近方加入度数である。他に二重焦点コンタクトレンズも使用され、手術治療では白内障手術のときに二重焦点もしくは多重焦点の眼内レンズを挿入し、老視の治療も行われる。薬物治療では抗白内障薬の有効性が報告され[12)]、白内障に有効とされる抗酸化／抗糖化機能性食品にも老視の治療効果が期待できる[13,14)]。老視の進行抑制の訓練も報告されている[15)]。老視は対象人口が非常に多く、勤労世代も含まれるため、生活や経済への影響が非常に大きい。世界人口の25％にあたる18億人が老視とされ、8億3千万人が矯正不十分なために近見作業近業（近くを長時間見ることを強いられる作業）が困難な状態である[16)]。他の報告では、35歳以上の最大90％に老視症状があり、老視があると生活の質のスコアが最大22％低下していた[17)]。老視の人の12％は日常生活に支援が必要であり、うつ傾向や自信の低下をきたしていた。50歳未満の年代で老視による生産性低下は全世界で110億ドル（約1兆4300億円）で、2011年の全世界総生産の0.016％に相当する。

我々の研究では、40歳から59歳の健常者219名の近方加入度数を測定した結果、男女差はなく、老視の進行も男女差はなかった[11)]。ただし、遠方視用のコンタクトレンズの度数には有意差があり、女性のほうが平均0.25 D低矯正にしていて、遠くも近くもある程度見える度数を使用していた。40歳から59歳の健常者にウエブアンケートを行った結果では、男性のほうが老視症状が強く早期に発症し、老眼鏡の使用開始年齢も男性47.4歳女性48.2歳で男性が平均9か月早かった。老眼鏡を使用する男性は幸福度が低く、老視症状を自覚する男性は睡眠が不良で、女性にはその傾向はなかった。このように、男性の方が老視症状に苦しんでいる背景には、仕事や生活で男性は遠方を、女性は近方を見る機会が多いためと推測される。最近の研究で、老視による近見障害は、両眼近方視力が1.0と良好な段階から生じるため、老視の診断と適切な治療介入のために、新たな老視の診断基準の確立が必要である[18)]。

COVID-19パンデミックのために在宅勤務や遠隔学習が広く行われるようになり、画面を使ったWEBによる作業時間が増え、眼精疲労を訴える人もいる。我々は以前パンデミックの前後の2017年、2019年、2020 - 2021年の40 - 55歳の眼科外来患者339名の老視の度数（近方見加入度数）を測定した結果、老視の程度はパンデミック後増加していた[19)]。通常老視の程度は年齢と強い相関を示すが、パンデミック宣言後では相関は弱くなっていた。その後もパンデミックと眼精疲労や老視との関連を検討した報告はないため、今回の研究はパンデミック宣言の前後での眼科受診患者の症状と検査値の比較と、宣言後の2020年と2021年の経過を検討する目的で行った。

方法

本研究は後ろ向きの横断コホート研究で、慶應義塾大学医学部、つくばセントラル病院、神奈川県医師会の倫理審査委員会の承認を受けている。研究協力者の同意はオプトアウトで行われ、研究はヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。対象は2015年から2021年まで、おおたけ眼科（神奈川県大和市）、つくばセントラル病院（茨城県牛久市）を受診し選択条件を満たした患者である。選択条件は、年齢が40歳から55歳まで、両眼有水晶体で矯正視力が0.8以上の初診患者で、除外条件は緑内障、網膜硝子体疾患、視神経疾患、2週間以内発症の急性眼疾患、1か月以内の眼手術である。年齢をこの範囲にした理由は、この期間に一般的に老視が直線的に進行し、諸条件の影響を検討することが可能だからである。緑内障点眼は調節力を下げる作用があるため[20)]、緑内障を対象から除外した。

検査は、矯正視力検査、近方加入度数測定（新標準近距離視力表を使用、はんだや社、東京）を行った。角膜検査として、フルオレセイン角膜染色検査（染色陰性が0、次いで1, 2に程度順に分類）と涙液層破壊時間を測定した。眼症状については、ドライアイの標準的質問票であるDEQS[21)]から抽出した頻度の高い6つの症状（かわく、不快感、痛む、疲れる、かすむ、まぶしい）の有無を聴取した。

統計解析方法は、症例を受診年で、2017 - 2019年、2020年、2021年の3群に分け、Mann-Whitney検定ならびにBonferroni補正、症状の頻度についてはカイ二乗検定を行い、パンデミック前後を比較した。近方加入度数については各群における年齢との相関解析を行い、相関係数と老視進行度をパンデミック前後で比較した。最小二乗法を使用して回帰式を求めた。統計ソフトはStatFlex（アーテック社、大阪市）を使用した。

結果

各群の例数、性別、屈折、近方加入度数、老視進行度、年齢と近方加入度数の相関係数を***Table 1***に示す。年ごとに屈折度数は近視寄りになっていた。対象全体の平均近方加入度数はパンデミック前の2017 - 2019年は1.54 ± 0.67 D、その後2020年1.79 ± 0.55 D（$p = 0.003$, vs 2017 - 2019）、2021年1.71 ± 0.65 D（$p = 0.039$）と増加していた。年齢ごとの老視進行の程度は2019年と比較して2020年には増加し（$p < 0.001$）、2021年には回復していた（$p = 0.104$）。年齢との相関係数も2020年には減少していたが（$p < 0.001$）、2021年には回復していた（$p = 0.106$）。3群の散布図と回帰直線を***Fig. 1***に示す。$y = 0$ の x 切片が近方加入度数発生年齢の目安といえるが、2017 - 2019年は36.5歳（回帰式 $y = 0.128x - 4.70$）、2020年は25.5歳（$y = 0.074x - 1.89$, $p < 0.001$ vs 2017 - 2019）、2021年は32.5歳（$y = 0.104x - 3.39$, $p = 0.074$）であり、パンデミック宣言後、老視開始年齢は有意に若年側にシフトし、2021年には回復していた。

パンデミック後、自覚症状は眼痛を除き2020年、2021年と総じて悪化傾向であったが、有意差はなかった（***Table 2, Fig. 2***）。涙液層破壊時間、角膜染色スコアともにパンデミック前後で変化はなかった。

考察

今回の検討により、パンデミック宣言後、老視の程度は悪化していた。すなわち、近方加入矯正を要する老視開始年齢が早くなり、1年後の2021年、その傾向は緩和していた。パンデミック宣言後近方加入度数が増えた理由としては、画面の視聴時間増加にともなう調節疲労とストレスが考えられる。ストレスにより瞳孔径は大きくなり、調節幅は減少するとの研究報告がある[22-24]。特にパンデミック宣言直後は多くの人が不安やストレスをかかえたと想像される。本来はパンデミック前の2017 - 2019年の値のように年齢と近方加入度数には強い相関がある。しかしながら、2020年は相関が弱くなっている。この理由として、精神的ストレスや調節性眼精疲労による調節力の低下には個人差があることが推測される。回帰直線のx切片が25.5歳という若年であったことからも、対象全体の調節力の低下、老視開始年齢の低下が顕著である。2021年には相関係数もx切片の数値もパンデミック前に近づいていることから、テレワークを推進する企業は増加を続けている一方、対象患者は新しい生活や仕事に慣れてきたということであろう。それでもなお、パンデミックにより眼の調節機能が大きく影響を受け、老視の発症年齢が10歳早まったことは注目に値する。近見作業の増加とストレス以外にも、対象患者には一定割合のCOVID-19感染者が含まれていると考えられることから、COVID-19によるエピジェネテティックな加齢促進効果の可能性もある[25, 26]。老視は一定の速度で進行する典型的な加齢現象であり、今回パンデミック後に著明な変化が観察されたことは、ウイルスの全身的影響を考察するうえでも有用な結果と思われる。

自覚症状は老視とは異なる経過をとった。2019年よりも2020年は悪化したのは予想通りであるが、2021年にも悪化傾向が続いた。原因としては、老視症状、眼精疲労症状、ドライアイ症状は続いていることと、外出を自粛して

Table 1. Refraction and presbyopia status.

Year	2017-2019	2020	2021	P value (2017-2019 vs 2020)	P value (2017-2019 vs 2021)
n	225	62	62		
Age	48.5 ± 4.1	49.5 ± 3.7	48.9 ± 4.7	0.032*	0.257
Sex (% male)	26.2	35.3	23.0	0.152	0.625
Spherical Equivalent (D)	−3.80 ± 3.12	−2.81 ± 2.97	−2.52 ± 3.11	0.011*	0.002*
Near add power (D)	1.54 ± 0.67	1.79 ± 0.55	1.71 ± 0.65	0.003*	0.039*
Progression of presbyopia (D/y)	0.13	0.07	0.10	<0.001*	0.104
Standardized correlation coefficient between age and near add power	0.787	0.503	0.687	<0.001*	0.106
Estimated age at zero near add power (y)	36.5	25.5	32.5	<0.001*	0.074

*$p < 0.05$, calculated by Mann Whitney U test with Bonferroni correction except for sex, which was analyzed with chi square test.

いた患者が徐々に受診するようになり、対象の内容が変化してきた結果であろう[27)]。

パンデミック下ではストレスやマスクの常時着用[28, 29)]にともない、ドライアイの増加が懸念される。ドライアイは眼表面の涙液層が不安定になり、乾燥、異物感、痛み、疲れ、かすみ、羞明などの多彩な症状をきたす[30, 31)]。疫学的には女性や高齢者で頻度が高いが、デジタル画面をみると瞬目が減り、ドライアイが悪化もしくは発症するとされ、近年本症は一層増加している。光学系の一部である涙液層がドライアイで乱れると、視機能が下がり、高次収差や実用視力の低下が報告されている[32-35)]。我々の研究で女性ドライアイ患者では老眼の進行が有意に速いことが明らかになり[36)]、今回の結果に関係しているかもしれない。ただ、ドライアイの主要な指標である涙液層破壊時間は変化してなかったことから、今回の老視の悪化要因は、近見作業の増加による調節疲労のほうが大きいのかもしれない。在宅勤務にストレスを感じる人とそうでない人がいて、仕事環境も出勤した場合と異なる。空調が自由に設定できることや、マスクをしないで作業できる利点があり、テレワークがドライアイの悪化要因になるかどうかは今後の検討を要する。

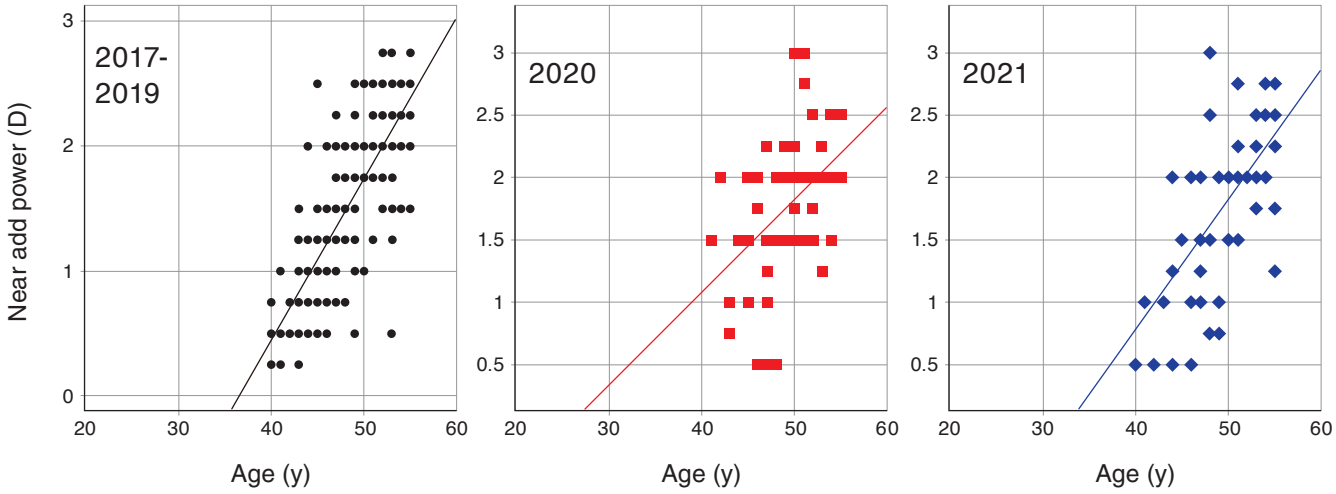

Fig. 1. **Scatter plots of near add power and age in each group.**

Scatter plots and regression lines of patient age and near add power for each year are shown. The x-intercept at y = 0 can be considered the approximate age of occurrence of near add power, shifting significantly to the younger side after the pandemic declaration and recoverying in 2021.

Table 2. The prevalence of dry eye-related symptoms and corneal signs.

Year and prevalence (%)	2017-2019	2020	2021	P value (2017-2019 vs 2020)	P value (2017-2019 vs 2021)
Eye fatigue	46.6	46.3	52.5	0.863	0.445
Blurring	43.1	43.3	54.2	0.964	0.131
Photophobia	18.3	23.9	23.7	0.309	0.309
Dryness	22.1	34.3	39.0	0.103	0.059
Discomfort	16.8	20.9	25.4	0.464	0.160
Pain	10.0	22.4	11.9	0.011*	0.657
Tear break-up time	2.99 ± 2.04	2.73 ± 2.22	3.00 ± 2.22	0.723	1.000
Positive corneal staining	0.29 ± 0.57	0.21 ± 0.54	0.28 ± 0.52	0.558	1.000

*$p < 0.05$, chi squared test and Mann-WhitneyU test with Bonferroni correction

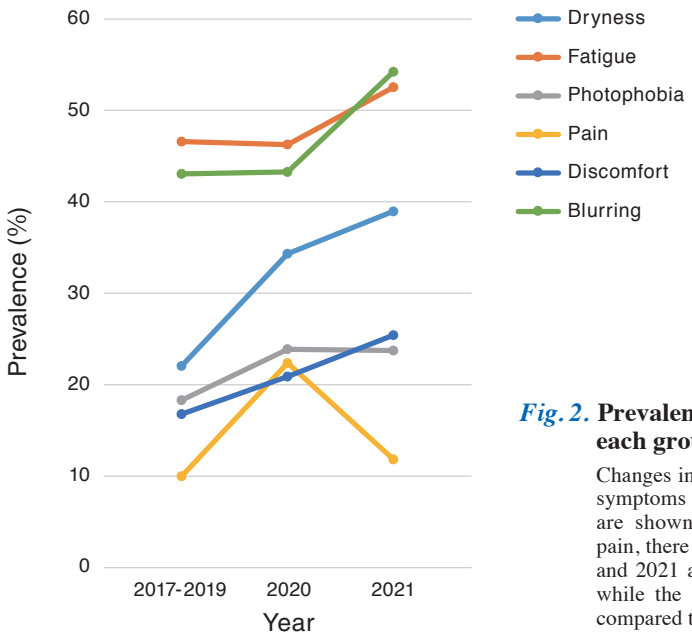

Fig. 2. **Prevalence of ocular symptom in each group.**

Changes in the frequency of major ocular symptoms before and after the pandemic are shown. With the exception of eye pain, there was a worsening trend in 2020 and 2021 after the pandemic declaration, while the difference was not significant compared to 2017-2019.

研究限界

第一に、本研究で解析した眼科受診患者はある程度症状の重い症例に偏っている可能性がある。特に2020年以降は外出自粛のなか、症状が心配なためにあえて受診した患者が多く含まれている。40-55歳の一般市民を対象として解析すれば、さらにパンデミックの影響を正確に把握できるであろう。同様に、非常事態宣言や感染症蔓延防止法の期間は受診を控える人も多く、特に高齢者、軽症患者の受診が少ないと思われる。パンデミック前とは受診状況が異なり、これもバイアスになっているであろう。第二に、パンデミックに伴う感染の既往やCOVID-19ウイルス抗体値は調査してなく、対象者の感染状態は不明である。そのため、COVID-19感染の老視への影響は、今回は検討できなかった。第三に、調節に大きく関与する瞳孔径の測定をさらに行えば、老視の状態を正確に評価することができる。あわせて、画面視聴時間やデジタル機器の使用状況を聴取することにより、近方加入度数や症状との関連を明らかにすることができる。

利益相反申告

該当なし。

参考文献

1) WHO Director: General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 Accessed at June 5, 2022.
2) 総務省情報通信統計. 第2章 コロナ禍で加速するデジタル化. 第3節 コロナ禍における企業活動の変化. 令和3年版 情報通信白書. 2021; 189-206. https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/r03/pdf/n2300000.pdf
3) Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138: 575-578.
4) Lin F, Cai Y, Fei X, et al. Prevalence of dry eye disease among Chinese high school students during the COVID-19 outbreak. *BMC Ophthalmol*. 2022; 22: 190.
5) Uzun SL, Topcu H. The relationship of distance learning with ocular surface disorders in students in the COVID-19 pandemic. *Int Ophthalmol*. 2022: 1-7. (Online ahead of print)
6) Tangmonkongvoragul C, Chokesuwattanaskul S, Khankaeo C, et al. Prevalence of symptomatic dry eye disease with associated risk factors among medical students at Chiang Mai University due to increased screen time and stress during COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2022; 17: e0265733.
7) Salinas-Toro D, Cartes C, Segovia C, et al. High frequency of digital eye strain and dry eye disease in teleworkers during the coronavirus disease (2019) pandemic. *Int J Occup Saf Ergon*. 2022; 28: 1787-1792.
8) Bahkir FA, Grandee SS. Impact of the COVID-19 lockdown on digital device related ocular health. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68: 2378-2383.
9) Wang J, Li Y, Musch DC, et al. Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. *JAMA Ophthalmol*. 2021; 139: 293-300.

10) Duane A. Studies in monocular and binocular accommodation, with their clinical application. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1922; 20: 132-157.
11) Negishi K, Ayaki M, Kawashima M, et al. Sleep and subjective happiness between the ages 40 and 59 in relation to presbyopia and dry eye. *PLoS One*. 2021; 16: e0250087.
12) Tsuneyoshi Y, Higuchi A, Negishi K, et al. Suppression of presbyopia progression with pirenoxine eye drops: experiments on rats and non-blinded, randomized clinical trial of efficacy. *Sci Rep*. 2017; 7: 6819.
13) Uemura T, Takeshita S, Yamada M. The effectiveness of the peel extract of water chestnut (*Trapa bispinosa* Roxb.) in an α-crystallin glycation model with glyoxal. *Glycative Stress Res*. 2017; 4: 104-108.
14) Kubo E. Aging of the crystalline lens from the viewpoint of anti-glycation and anti-oxidation. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 283-286.
15) Tsuneyoshi Y, Negishi K, Tsubota K. Multifaceted assessment of the effects of an eye exercise for presbyopia. *Rejuvenation Res*. 2021; 24: 417-423.
16) Fricke TR, Tahhan, N, Resnikoff S, et al. Global prevalence of presbyopia and vision impairment from uncorrected presbyopia: Systematic review, meta-analysis, and modelling. *Ophthalmology*. 2018; 125: 1492-1499.
17) Berdahl J, Bala C, Dhariwal M, et al. Patient and economic burden of presbyopia: A systematic literature review. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 3439-3450.
18) Tsuneyoshi Y, Masui S, Arai H, Toda I, Kubota M, Kubota S, Tsubota K, Ayaki M, Negishi K. Determination of the standard visual criterion for diagnosing and treating presbyopia according to subjective patient symptoms. *J Clin Med*. 2021; 10: 3942.
19) Negishi K, Ayaki M. Presbyopia developed earlier during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2021; 16: e0259142.
20) Ayaki M, Tsuneyoshi Y, Yuki K, et al. Latanoprost may exacerbate progression of presbyopia. *PLoS One*. 2019; 14: e0211631.
21) Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, et al. Development and validation of the Dry Eye-Related Quality-of-Life Score questionnaire. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131: 1331-1338.
22) Kubota M, Kubota S, Kobashi H, et al. Difference in pupillary diameter as an important factor for evaluating amplitude of accommodation: A prospective observational study. *J Clin Med*. 2020; 9: 2678.
23) Grueschow M, Stenz N, Thörn H, et al. Real-world stress resilience is associated with the responsivity of the locus coeruleus. *Nat Commun*. 2021; 12: 2275.
24) Sharma MK, Anand N, Ahuja S, et al. Digital burnout: COVID-19 lockdown mediates excessive technology use stress. *World Soc Psychiatry*. 2020; 2: 171-172.
25) Cao X, Li W, Wang T, et al. Accelerated biological aging in COVID-19 patients. *Nat Commun*. 2022; 13: 2135.
26) Guo X, Franco OH, Laine JE. Accelerated ageing in the COVID-19 pandemic: A dilemma for healthy ageing. *Maturitas*. 2022; 157: 68-69.
27) 井伊雅子, 森山美知子, 渡辺幸子. COVID-19 パンデミックでの患者の受療行動と医療機関の収益への影響. 財務総合政策研究所フィナンシャル・レビュー. 2022; 148: 133-160. https://www.mof.go.jp/pri/publication/financial_review/fr_list8/r148/r148_14.pdf 2022年7月1日アクセス.
28) Fan Q, Liang M, Kong W, et al. Wearing face masks and possibility for dry eye during the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2022; 12: 6214.
29) Bilici S, Toprak A, Buyukuysal C, et al. The effect of day-long mask wearing on non-invasive break-up time. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022 May 26: 1-7. Online ahead of print.
30) Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: A consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*. 2017; 15: 65-76.
31) Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: The Osaka study. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156: 759-766.
32) Kaido M, Kawashima M, Shigeno Y, et al. K. Relation of accommodative microfluctuation with dry eye symptoms in short tear break-up time dry eye. *PLoS One*. 2017; 12: e0184296.
33) Kaido M, Kawashima M, Ishida R, et al. Severe symptoms of short tear break-up time dry eye are associated with ac commodative microfluctuations. *Clin Ophthalmo*l. 2017; 11: 861-869.
34) Koh S. Irregular astigmatism and higher-order aberrations in eyes with dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: DES36-DES40.
35) Koh S, Maeda N, Ikeda C, et al. The effect of ocular surface regularity on contrast sensitivity and straylight in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58: 2647-2651.
36) Ayaki M, Negishi K. Short tear break-up time could exacerbate the progression of presbyopia in women. *Biomed Res Int*. 2022; 2022: 8159669