

## レーザープロセッシングによる 角膜疾患および屈折異常の治療

前田 直之, 不二門 尚

大阪大学大学院 医学系研究科感覚機能形成学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

### Treatment of Corneal Diseases or Refractive Errors with Laser Processing

Naoyuki MAEDA and Takashi FUJIKADO

Department of Visual Science, Osaka University Medical School, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871

(Received August 15, 2003)

Using the ArF excimer laser to alter corneal tissue is now applicable to the field of ophthalmology. For the treatment of corneal scarring or corneal dystrophy, phototherapeutic keratectomy (PTK) may be performed, and photorefractive keratectomy (PRK) or laser in situ keratomileusis (LASIK) is useful to treat refractive errors such as myopia, hyperopia, or astigmatism. A videokeratoscope and wavefront sensor are useful for the evaluation of corneal topography and the quality of vision following refractive surgery.

**Key Words:** Excimer laser, Refractive surgery, Vision, Corneal topography, Wavefront sensing

#### 1. はじめに

眼科領域においては、ルビーレーザーにはじまり、主として網膜疾患や緑内障においてさまざまなレーザーが用いられてきた。これらは、組織を熱凝固することによって治療に用いられてきた。角膜は透明組織であるが故に、レーザー治療とはあまり関係がなかったが、エキシマレーザーの登場によって、その環境はめまぐるしく変貌を遂げている。

ここでは、レーザープロセッシングとしての眼科領域で行われているエキシマレーザーを用いた角膜の手術と、その手術効果に関する評価法について解説させて頂く。

#### 2. 角膜の構造

角膜は眼球の前面に位置する組織で、透明なドーム状の形状をしている。横径が約12 mm、縦径が10.5 mmで中央の厚みが約0.5 mmである。角膜前面の曲率半径は8.75 mm程度であり、43D程度の屈折力を有しており、全眼球の約3分の2の屈折力を担っている。角膜の主たる生理機能は、外界より内部組織を保護すると同時に、眼球形状を一定に保ち、透明性を維持し、眼球光学系の光学面を形成することである。角膜を組織学的に観察すると、表面より角膜上皮、ボウマン層、角膜実質、デスメ膜、角膜内皮の5層で構成されている。そのうち角膜実質はその90%の厚みを占め、コラーゲン、ケラタン硫酸などのブ

ロテオグリカン、水がその主成分である。

#### 3. 角膜のレーザープロセッシングの目的

レーザーを用いて角膜を加工する目的は、2つに大別することができる。一つは角膜疾患の治療であり、さまざまな角膜疾患によって混濁している角膜実質を、レーザーを用いて切除して、その透明性を回復させたり、凹凸不整な角膜の表面を平滑にすることである。これは治療的レーザー角膜切除術(PTK: phototherapeutic keratectomy)と呼ばれる(Fig. 1)。

もう一つは屈折矯正手術である。近視、遠視、乱視などは屈折異常と呼ばれているが、屈折異常で視力が低下した場合には、眼鏡ないしコンタクトレンズという矯正補助具の使用による屈折矯正が一般的であった。この屈折矯正を手術的に行うものが屈折矯正手術である。屈折矯正手術としては、レーザー屈折矯正角膜切除術(PRK: photorefractive keratectomy)とレーザー角膜内切削形成術(LASIK: laser in situ keratomileusis)が現在一般的である。

#### 4. エキシマレーザーの角膜切除への応用

エキシマレーザーの眼科応用は、1981年に、Taboadaらが、193 nmのエキシマ光の角膜上皮に及ぼす影響を<sup>1)</sup>、1983年に、Trokelらが、牛の角膜にエキシマレーザーを照射したところ熱変性効果が認められない事を報告したことに端を発している<sup>2)</sup>。臨床応用は、1985年にSeilerが乱

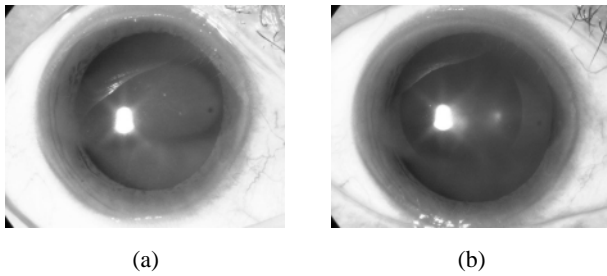


Fig. 1 PTK (phototherapeutic keratectomy) for the patient with corneal opacity. Opacity of the corneal surface (left) was removed with PTK (right).

視矯正を目的にメスで切開するようにエキシマレーザーを用いて切開を施行することを試みた<sup>3)</sup>。その後Munnerlynらが、角膜中央を面として切除するPRKのアルゴリズムを考案した<sup>4)</sup>。そして、McDonaldらが米国で最初のPRK治療を開始した<sup>5)</sup>。

眼科で使用されているフッ化アルゴンによる193 nmのレーザーでは、1個の光子は6.4 eVのエネルギーを有するが、分子間の結合エネルギーは、ペプチド結合で3.0 eV、炭素間結合で3.5 eVであり、エキシマレーザーによって角膜組織を光切断することができる<sup>6)</sup>。1パルスあたりの角膜切除量は、レーザーのパルスエネルギーではなく、エネルギー密度(fluence)によって規定され、角膜の切除では、現在100~200 mJ/cm<sup>2</sup>のフルエンスが使用されている。

角膜組織の透過性は、波長別に吸収スペクトラムを見ると、193 nmではケラタン硫酸やコラーゲンなどにかなり吸収される<sup>7)</sup>。193 nm光の角膜での吸収長(63%が吸収される長さ)は、3.7 μmとなり、角膜表層の十数μmでほとんどが吸収される。これがフッ化クリプトンのエキシマレーザー(248 nm)であれば、ケラタン硫酸やコラーゲンにおける吸収は悪く、また、熱の発生が大きくなるだけでなく、核酸に吸収されやすく遺伝子に対する変異原性が問題となる。

屈折矯正手術では、球面レンズ、円柱レンズで矯正可能な屈折異常を、エキシマレーザーで角膜をそれぞれ球面、トーリック面で切除することで矯正する。照射部位をパルス毎に変化させるため、実際のエキシマレーザー装置では、3種類の照射方式で対応している。一括照射方式では、レーザー光を均一なビームに整形し、虹彩紋りによって照射面積を変形させる。スリットスキャン式では矩形のレーザービームをスキャンさせ、これと虹彩紋りを組み合わせる。フライングスポット式では、ガルバノミラーを用いて小スポットのビームを高速でスキャンする。

## 5. LASIK

1989年に、Pallikarisは、マイクロケラトームで角膜フラップを作成し、角膜ベッドにレーザー照射して元に戻すというコンセプトを考案しlaser in situ keratomileusis (LASIK)と名づけた<sup>8)</sup>。LASIKは他の屈折矯正手術に比べて、痛みなどの自覚症状、視力の早期回復、あるいは屈

折の安定性などの点から、術者および患者の双方にとって術後の満足度が高いため、現時点で最も多く行われている屈折矯正手術となっている。わが国では、日本眼科学会によるエキシマレーザーによる屈折矯正手術のガイドラインに基づいて治療が行われている<sup>9)</sup>。

術後合併症は、手術手技および機器の改良によって減少傾向にあるが<sup>10)</sup>、視機能に関しては、明所での裸眼視力、矯正視力は一般に良好であるが、コントラストの低下や夜間の運転困難などが認められる場合がある。

## 6. 屈折矯正手術前後の角膜形状の評価

角膜形状解析は、1980年代にKlyceらによりビデオケラトスコープが開発されてから本格的に開始され<sup>11-13)</sup>、屈折矯正手術の興隆によって角膜形状解析に対するニーズが高まり、日常的に使用されるようになった。ビデオケラトスコープは、角膜に同心円のスリット光を投影し、角膜前面の反射で生じるマイヤー像におけるリングの間隔から、その部位の角膜曲率半径ないし屈折力を計算し、角膜屈折力分布を擬似カラー表示する<sup>12)</sup>。

角膜形状解析の目的のひとつは、屈折矯正手術希望者のスクリーニングである。特に、円錐角膜は屈折矯正手術の禁忌疾患であるため、通常的眼科検査で見逃しやすい軽症例を発見し、適応から除外することが、合併症を予防する意味で大切である<sup>14)</sup>。我々は、人工知能の一種であるエキスパートシステムを用いて、円錐角膜による角膜形状異常を自動検出するプログラムを開発した<sup>15)</sup>(Fig. 2)。

エキシマレーザーを用いた屈折矯正手術が、角膜形状を変化させることによって屈折矯正を行っている以上、角膜形状の変化を解析することが、手術効果を最も直接的に評価でき、術後の評価や手術の改良に有用である(Fig. 3)。

## 7. 屈折矯正手術前後の光学的特性の評価

臨床において屈折異常は、通常球面レンズと円柱レンズの組み合わせとして取り扱われ、球面と円柱面をそれぞれ眼鏡、コンタクトレンズ、あるいは屈折矯正手術で矯正することができる。これらによって矯正できない屈折異常は不正乱視と定義されている。現在のレベルの屈折矯正手術を施行すると、球面と円柱面に関してはかなり正確に矯正できるものの、不正乱視に関してはかえって術前より増加することが知られており、これが術後のコントラスト感度の低下や夜間視力の低下の原因になると考えられている。この問題を解決するためには、不正乱視を定量的に測定し、不正乱視が生じにくい手術を開発し、生じてしまった不正乱視に応じて治療をする必要がある。しかし屈折における不正乱視を正確に定性化あるいは定量化することは不可能であった。

このニーズに対応すべく波面収差解析が眼科領域でも応用されるようになった<sup>16-19)</sup>。測定された波面は通常カラーコードマップとして表示される(Fig. 4)。またZemike

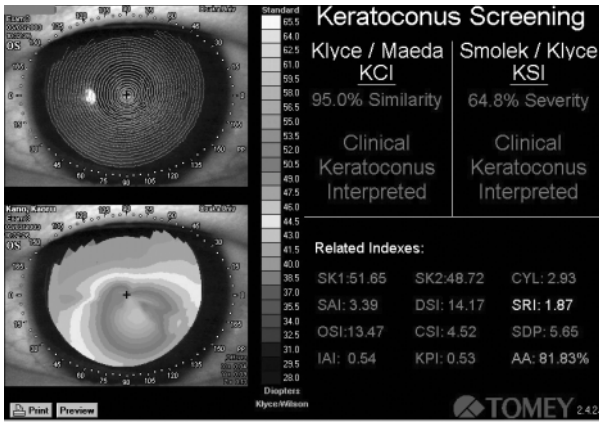


Fig. 2 Automated detection of keratoconus pattern in corneal topography. Expert system classifier with quantitative indexes originated from the data of corneal topography was used in the algorithm.

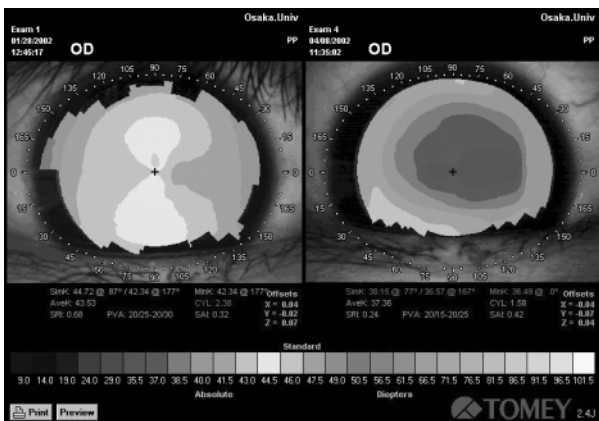


Fig. 3 Corneal topography before (left) and after (right) LASIK. Myopia was corrected by reducing the refractive power in the central cornea.

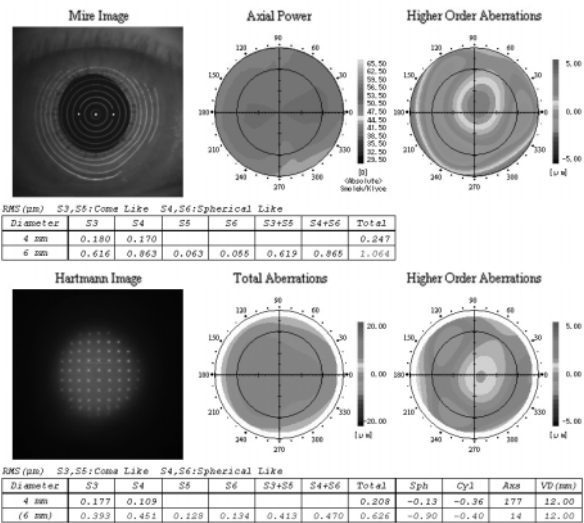


Fig. 4 Color-coded maps of the ocular aberration in keratoconic eye. With the wavefront sensor, irregular astigmatism can be described as the higher-order aberration.

多項式を用いて展開することによって、不正乱視は高次収差として定量化され、コマ収差，球面収差など成分毎

に評価することや、眼球の光学的特性を、PSF (point spread function)あるいはMTF (modulation Transfer Function)あるいは網膜像のシミュレーションとして評価できる (Fig. 5).

### 8. 眼球の波面収差解析と補償光学の応用

我々は、国産の波面センサーをメーカーと共同開発する機会があり、早期より臨床において眼球光学系の特性を評価することが可能となった結果、調節時の水晶体の変形による高次収差の変化、加齢変化<sup>20,21)</sup>白内障あるいは円錐水晶体など水晶体の異常に伴う高次収差の変化<sup>22,23)</sup>、涙液の高次収差が及ぼす影響<sup>25)</sup>などを明らかにすることができた。もちろん屈折矯正手術前後の光学的特性の変化も評価することが可能で、PRK, LASIK術後には高次収差が増加することが確認されている<sup>26-28,33,34)</sup>。

さらに、補償光学を応用すれば、網膜や中枢神経系の視機能の詳細な測定や、網膜の錐体細胞を生体で観察することが可能である<sup>29-31)</sup>。また、不可能であった不正乱視に対する外科的治療の可能性が生まれた。それが波面収差ガイド屈折矯正手術である。

本手術は屈折異常眼の波面収差を測定し、個々の症例に応じたカスタム照射を行うことにより、術後の収差を最小限にするもので<sup>35)</sup>、従来の手術に比べて以下の3つの利点がある。第1は、角膜不正乱視の治療である。これは、角膜疾患、屈折矯正手術などによる不正乱視を治療することによって、矯正視力を向上させるものである。第2は、屈折矯正手術に由来する不正乱視の予防である。これで現在の手術の欠点である術後のコントラストの低下や夜間視力の低下は大幅に改善されると思われる。第3は、正常の持つ高次収差も矯正し、正常以上の視機能、いわゆるスーパービジョンの獲得で、理論的には、裸眼視力4.0も可能だと考えられている。

1999年、世界初のwavefront-guided LASIKが施行されたが<sup>32)</sup>、その成績は、良く<sup>32)</sup>、その後多くのメーカーよりwavefront-guided LAISKに対応した装置が開発されてい

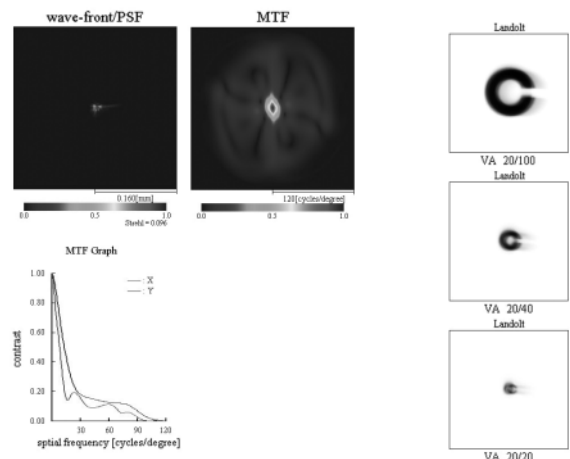


Fig. 5 PSF, MTF, and retinal image of the eye in Fig. 4. PSF, MTF, or retinal image of the eye can be simulated based on the wavefront data.

る。その成績は従来のLASIKより良好だが、スーパービジョンの獲得までには達していない。これには、システム自体がまだ最適化されていないのに加えて、角膜の場合はプラスチックを加工するのと決定的に異なり、加工後に生体として創傷治癒の反応があるし、バイオメカニクスについても考慮されていないことなどが、原因であると考えられており、今後の発展が期待されている。

## 9. おわりに

現在の屈折矯正手術は、エキシマレーザー抜きでは考えられないが、エキシマレーザーは、ビーム品質、安定性、ビーム整形、あるいはパルス幅などに改良すべき部分がある。レーザーがphotodisruptionのみで作用すれば、理論的には熱は発生しないが、実際にエキシマレーザーを照射すると熱が発生している。熱の発生が防げれば創傷治癒による変化を現在のレベルより低く抑えることが可能である。そのためフェムト秒レーザーなどエキシマレーザー以外の線源の応用も試みられている。今後、アブレーション効率(加工効率)が優れ、エキシマレーザーより少ないエネルギーで、はるかに発熱の少ない加工が実現できるレーザーや術式が、今後開発されることを願いたい。

## 参考文献

- J. Taboada and C. J. Archibald: Proc Sci. *Progr. Aero. Med. Assoc.* (1981) San Antonio.
- S. L. Trokel, R. Srinivasan, and B. Braren: *Am. J. Ophthalmol.* **96** (1983) 710.
- T. Seiler, T. Bende, and J. Wollensak: *Klin Monatsbl Augenheilkd* **191** (1987) 179.
- C. R. Munneryn, S. J. Koons, and J. Marshall: *J. Cataract. Refract. Surg.* **14** (1988) 46.
- M. B. McDonald, J. M. Frantz, S. D. Klyce, R. W. Beuerman, R. Varnell, C. R. Munneryn, T. N. Clapham, B. Salmeron, and H. E. Kaufman: *Arch. Ophthalmol.* **108** (1990) 799.
- 大槻 幹: ES Now illustrated No.3 エキシマレーザー (メジカルビュー社, 1997) p.12.
- D. R. Hardten: *Excimer laser photorefractive keratectomy*. Ophthalmology eds: M. Yanoff, J. S. Duker, (Mosby, London, 1999) 3.4.1.
- I. G. Pallikaris, M. E. Papatzanaki, E. Z. Stathi, O. Frenschock, and A. Georgiadis: *Lasers Surg. Med.* **10** (1990) 463.
- 金井 淳, 木下 茂, 林 文彦: *日眼* **104** (2000) 513.
- H. V. Gimbel, E. E. Penno, J. A. van Westenbrugge, M. Ferenowicz, and M. T. Furlong: *Ophthalmology.* **105** (1998) 1839.
- S. D. Klyce: *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **25** (1984) 1426.
- L. J. Maguire, D. E. Singer, and S. D. Klyce: *Arch. Ophthalmol.* **105** (1987) 223.
- D. J. Gormley, M. Gersten, R. S. Koplin, and V. Lubkin: *Cornea.* **7** (1988) 30.
- N. Maeda, S. D. Klyce, and Y. Tano: *Surv. Ophthalmol.* **43** (1998) 53.
- N. Maeda, S. D. Klyce, and M. K. Smolek: *Arch. Ophthalmol.* **113** (1995) 870.
- J. Liang, B. Grimms, S. Goelz, and J. F. Bille: *J. Opt. Soc. Am.* **A11** (1994) 1949.
- R. A. Applegate, L. N. Thibos, and G. Hilmantel: *J. Cataract. Refract. Surg.* **27** (2001) 1093.
- N. Maeda: *Curr Opin Ophthalmol.* **12** (2001) 294.
- 不二門 尚: 角膜トポグラフィと波面センサー 解説のポイント (メジカルビュー社, 2002) p96.
- A. Guirao, C. Gonzalez, M. Redondo, E. Geraghty, S. Norrby, and P. Artal: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **40** (1999) 203.
- T. Kuroda, T. Fujikado, S. Ninomiya, N. Maeda, Y. Hirohara, and T. Mihashi: *J. Refract. Surg.* **18** (2002) S598.
- T. Kuroda, T. Fujikado, N. Maeda, T. Oshika, Y. Hirohara, and T. Mihashi: *J. Cataract. Refract. Surg.* **28** (2002) 438.
- T. Kuroda, T. Fujikado, N. Maeda, T. Oshika, Y. Hirohara, and T. Mihashi: *Am. J. Ophthalmol.* **134** (2002) 1.
- S. Ninomiya, N. Maeda, T. Kuroda, T. Ohashi, T. Fujikado, Y. Tano, Y. Hirohara, and T. Mihashi: *Arch. Ophthalmol.* **120** (2002) 1388.
- S. Koh, N. Maeda, T. Kuroda, Y. Hori, H. Watanabe, T. Fujikado, Y. Tano, Y. Hirohara, and T. Mihashi: *Am. J. Ophthalmol.* **134** (2002) 115.
- S. Ninomiya, N. Maeda, T. Kuroda, T. Fujikado, and Y. Tano: *Semin. Ophthalmol.* **18** (2003) 29.
- T. Oshika, S. D. Klyce, R. A. Applegate, H. C. Howland, and M. A. El Danasoury: *Am. J. Ophthalmol.* **127** (1999) 1.
- T. Oshika, K. Miyata, T. Tokunaga, T. Samejima, S. Amano, S. Tanaka, Y. Hirohara, T. Mihashi, N. Maeda, and T. Fujikado: *Ophthalmology.* **109** (2002) 1154.
- J. Liang and D. R. Williams: *J. Opt. Soc. Am. A.* **14** (1997) 2873.
- A. Roorda and D. R. Williams: *Nature.* **397** (1999) 520.
- M. Mrochen, M. Kaemmerer, and T. Seiler: *J. Cataract. Refract. Surg.* **27** (2001) 201.
- P. Mierdel, M. Kaemmerer, H. E. Krinke, and T. Seiler: *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **237** (1999) 725.
- T. Seiler, M. Kaemmerer, P. Mierdel, and H. E. Krinke: *Arch. Ophthalmol.* **118** (2000) 17.
- S. M. MacRae and D. R. Williams: *Am. J. Ophthalmol.* **132** (2001) 915.
- M. B. McDonald: *J. Refract. Surg.* **16** (2000) S617.
- T. Juhasz, F. H. Loesel, R. M. Kurtz, C. Horvath, J. F. Bille, and G. Mourou: *IEEE. J. Quantum. Electron.* **5** (1999) 902.

## レーザーワード

### 角膜形状解析 (corneal topography)

角膜は、眼球光学系において約3分の2の屈折力を担っており、その形状は視覚の質に大きな影響を与える。近年角膜をエキシマレーザーによって切除し、形状を変えることによって近視等の屈折異常を治療する屈折矯正手術が臨床において行われるようになり、角膜形状の検査が重要となっている。検査装置としては、リング状のスリット照明を角膜に投影し、反射によって生じるmire像から測定点の傾斜を検出するビデオケラトスコープと、直

線のスリット照明を走査して三角測量で高さの情報を得るスリットスキャン式角膜形状測定装置の2種類に大別される。

検査結果は、屈折力分布や高さの分布をカラーコードマップとして擬似カラー表示されるか、光学的特性や病的角膜の指標となるような指数を開発したり、フーリエ展開、ゼルニケ展開を行って定量的に表示される。

(前田 直之)