総説**REVIEW ARTICLE****角膜疾患におけるレーザー治療**

稗田 牧

京都府立医科大学 眼科

(平成 27 年 2 月 9 日受理, 平成 27 年 2 月 19 日掲載決定)

Laser Therapy in the Corneal Disease

Osamu Hieda

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Received February 9, 2015, Accepted February 19, 2015)

要 旨

角膜治療に使われるレーザーには、紫外線レーザーであるエキシマレーザーと近赤外線レーザーであるフェムト秒(秒)レーザーがある。いずれのレーザーも、生体に熱変性や衝撃波による侵襲がなく、光切除や光切断により正確に角膜を切除、切開することができる。

角膜は約 12 mm の直径で厚みが中央で 500 μm の透明な組織である。角膜は外表面としての役割以外にレンズや透光体としての役割をになっている。角膜混濁の治療に治療的角膜切除術や角膜移植があり、レンズとしての形を矯正する治療として波面収差ガイド角膜切除や角膜内リング挿入術がある。

キーワード：エキシマレーザー、治療的角膜切除術、レーシック、フェムト秒レーザー、全層角膜移植

Abstract

There are two kinds of lasers for a corneal surgery. As for one, excimer laser which is ultraviolet ray's laser, the other is femto-second lasers which is the near-infrared light laser. Without involvement by heat denaturation and the impulse, we resect and cut a living cornea by photoablation, photodisruption exactly.

A cornea is clear tissue, the diameter is approximately 12 mm and the central thickness is about 500 μm . A cornea has two roles, one is the outer transparency surface and the other is a lens for optics. Treatment of the corneal opacity includes phototherapeutic keratectomy and keratoplasty, and the treatment of the corneal irregularity includes wavefront-guided corneal ablation and intracorneal ring segments.

Key words : Excimer laser, photorefractive keratectomy, laser in situ keratomileusis, femtosecond laser, penetrating keratoplasty

1. エキシマレーザーの特徴

ArF エキシマレーザーは 193 nm の紫外線レーザーであり、高い光エネルギーにより分子間結合を解離させる光切除によって、角膜をミクロン単位で平滑に切除することができる¹⁾。我が国では 1998 年にはじめて治療用に角膜切除を行うエキシマレーザーが認可された。照射方式には大きく分けて 3 種類の方式があり①切除面を大口径のレーザー 1 ショットで作るブロードビーム方式、②ガウシアン分布のエネルギー密度をもつスリット状のレーザービームを重ね合しながらスキャンすることで切除面を作るスリットスキャン方式、(Fig.1: エキシマレーザー EC-5000®: ニデック社製) ③径 2~1 mm 以下の小径スポットレーザーの重ね合わせで切除面を作るフライングスポット方式がある。理論的には多くのスリットやスポットをスキャンすることでより平滑な面を作成できるが、照射の繰り返し周波数を多くする必要がある。現時点でも 3 種類の方式が併存して臨床使用されている。

Fig.1 Appearance of the excimer laser. Excimer laser EC-5000® (NIDEK Corporation) was approved for therapeutic keratectomy in 1998.

2. エキシマレーザー治療的角膜切除術 (phototherapeutic keratectomy: PTK)

エキシマレーザーは平滑に角膜を表面から切除できる。(Fig.2) エキシマレーザーの臨床応用はまず表層性角膜混濁の切除から始まった²⁾。視機能障害をきたす角膜の前 3 分の 1 までの混濁がエキシマレーザー治療的角膜切除術 (PTK) の適応となり、我が国では顆粒状角膜ジストロフィ (Fig.3) と帯状角膜変性 (Fig.4) がもっとも多い治療対象である。全ての混濁にレーザーが必要なわけではなく、自覚的に視機能障害があれば手術で改善が得られる³⁾。

点眼麻酔下に開瞼器をつけて 1 分程度レーザーを照射することで平均 100 μm の角膜上皮 (50 μm) と角膜実質 (50 μm) を切除することで混濁を減少させる。患者にも術者にも負担なくおこなえる治療法である。混濁を除去することで、視力低下、羞明などの症状が軽減される。角膜を切除するので屈折は多くの場合遠視化がおこるので、屈折の変動があることは術前につたえておく必要がある。我が国では 2010 年には健康保険の適応になっている。

Fig.2 Image of the excimer laser. A laser is irradiated by the corneal surface and resects it smoothly.

Fig.3 Anterior segment photograph before and after the treatment of granular corneal dystrophy. The left is before laser radiation and the right is after laser ablation. Corneal opacity is relieved.

Fig.4 Anterior segment photograph before and after the treatment of bandkeratopathy. The left is before laser radiation and the right is after laser ablation. Corneal opacity is relieved.

3. レーシック

角膜は約 12 mm の直径で厚みが中央で 500 μm の透明な組織である。角膜は外表面としての役割以外にレンズや透光体としての役割がある。眼球の屈折度を決める屈折力の要素として角膜が約 40 ディオプター (diopter:D)、眼内の水晶体が 20D とされている。つまり、角膜は眼球でもっともレンズとしての役割が大きい要素である。近視矯正の場合であれば角膜屈折力 40D の 25% である 10D まで矯正手術として安全に行えるようになっている。

エキシマレーザーを使った角膜屈折矯正手術の代表がレーシック (laser in situ keratomileusis: LASIK) である^{4,5)}。マイクロケラトームという特殊なカンナで、角膜を径 8.5 mm、表層厚み 150 μm 程度をフラップとして切り削ぎ、一部を残しておく。このフラップを裏返し、露出した角膜実質表面に直接エキシマレーザーを照射することで近視、

乱視、遠視矯正を行う (Fig.5). エキシマレーザー治療的角膜切除術 (PTK) ではレーザー照射の中心と周辺は同じだけ切除される。近視矯正の場合には角膜中央ほど多く切除を行うことで、角膜を平坦化させ角膜屈折力を減らすことで近視を矯正できる (Fig.6)。遠視矯正は周辺角膜をより多く切除し、乱視矯正は経線方向で切除量を変化させることで行われる。遠視は 3D 程度、乱視は 8D 程度まで正確な治療ができる。

レーシックで屈折矯正手術を行うと、視力回復が早く、術後の眼痛も少ないので、両眼同時手術が可能となった。本邦では不潔な状態でレーシックを行い、集団角膜感染を起こした事件⁶⁾があり、レーシックは怖い手術とするイメージがあるが、世界的には患者自身が選択して行う手術の中ではもっとも満足度が高い手術⁷⁾であり、安全性も極めて高い⁸⁾。

Fig.5 Image of Laser in situ keratomileusis (LASIK). We make a flap with corneal epithelium and anterior stroma, and only stroma of cornea is ablated by excimer laser.

治療的角膜切除

近視矯正の角膜切除

Fig.6 Difference between excimer laser myopia correction and therapeutic keratectomy. We resect to the same depth by the therapeutic keratectomy and a lot the myopia correction as the center.

4. 角膜不正乱視の治療

レーシックの特徴の一つとして患者一人一人の眼の収差を測定し、高次収差というマイルドな不正乱視を含めて打ち消すような角膜切除を行うことができる。適切に矯正レーザーが照射されれば、不正乱視をレーシックで矯正することができる。このようなレーザー照射で行うレーシックを「波面収差ガイドレーシック」という。

円錐角膜という進行性に角膜が変形する病気の角膜を

エキシマレーザーで切除することは、その進行を早めてしまう可能性があるため禁忌とされている。円錐角膜の可能性が否定され、装置で正確に測定できないほど強い不正乱視でなければ、角膜の不正乱視をへらすことができる。良い適応は眼鏡でなんとか 1.0 見えるものの、像のぼやけを訴えるような場合である。

5. フェムト秒レーザーの特徴

フェムト秒レーザーは、2001 年からレーシックのフラップ作成に使用されてきた。性能が向上することで、切開の面精度が上がるのみならず、深く複雑な切開が可能になり、2005 年ごろから角膜移植へ応用されるようになった。現在、レーシックフラップ作成のフェムト秒レーザーは 5 社市販されているが、すべてのレーザーで角膜移植が可能である (Fig.7)。

フェムト秒レーザーは近赤外線レーザー (波長約 1050 nm) で、超短パルス (約 500-800 フェムト秒パルス、フェムト秒 = 10^{-15} seconds) の特性から、焦点の合った照射組織のみを光分裂 (photodisruption) させて数ミクロンの空隙を作ることができる。これを数多く照射することで、メスではできないような自由かつ正確な角膜切開が可能となる (Fig.8)。

Fig.7 Appearance of the femtosecond laser. iFS® (AMO) was approved for keratoplasty in 2011.

Fig.8 Keratotomy with the femtosecond laser. We can cut a cornea freely and exactly by connecting breakpoint of several microns.

6. フェムト秒レーザーを角膜移植に使う利点

角膜移植におけるドナーとレシピエントの切開を容易に同一形状にできることは大きな利点である。サイズを正確に同じくすることで、表層角膜移植における縫合の必要性をはらすことができる。全層角膜移植ではドナーとホストのサイズ不均一がへることで乱視をおこしにくくする効果がある。

レーザーを使用することで、複雑な切開による創構築が可能である。複数の面を組み合わせることで接着面積を広くできる。また、内圧・外圧に耐えられる弁形状に創構築できる (Fig.9)。従来、角膜移植に用いられてきた金属トレパン (刃が先についた円筒) は、円形で垂直な切開をドナーとホストに作成し、強いテンションをかけて縫合することが必要であった。レーザーを使用するレーザートレパネーションは複雑かつ複数の面切開で、全層角膜移植でもあまり縫合を強くしなくてもよく、早期に抜糸ができ、かつ創強度が強い。外傷による創の離開は、全層角膜移植術後の大きな問題であるが、レーザー使用が広がることで、大幅に減少する可能性がある。

Fig.9 Design of zigzag penetrating keratoplasty (PKP). Two incision that inclined to the anterior surface of cornea 30 degrees is connected by the ring-formed incision of 300 μ m in depth.

7. 表層角膜移植への応用

表層角膜移植ではトレパンとメスで行う場合にはドナーとホストの切開サイズと厚みを同じにすることが難しかった。レーザートレパネーションにより切開を同一形状に作成することは容易である。適応としては、角膜の表面に局限した混濁を有する疾患で、外傷後の角膜瘢痕、ヘルペス性角膜実質炎後の混濁、エキシマレーザーによる表層切除術で早期再発をおこす特殊な角膜ジストロフィ (膠様滴状角膜ジストロフィ、ホモ接合体型顆粒状 type II 型) などがある。術前には前眼部 OCT (前眼部光干渉断層計 Anterior segment optical coherence tomography) を用いて混濁の深さ情報を把握し、切除予定深度より表層に大部分の病変部が含まれることを確認しておく。

8. 全層角膜移植への応用

フェムト秒レーザーを使った全層角膜移植で複雑な形状の切開で移植すると、トレパンで垂直に角膜を切り抜く方法の 7 倍も創強度があることが確かめられ、臨床に応用がなされた。その後、角膜前面の創のスムーズさや、内圧

にも外圧にも強い創構築の面からジグザグ形状 (Fig.9) の全層移植が多数例に適応され、良好な術後成績が報告されている^{9,10)}。ジグザグ切開は接着面積が広く、生体適合性に優れ、密封度が高いのみならず、縫合の深さが角膜のほぼ半分で一定となるので屈折の変化が少ない。

レーザー光が全く透過できない混濁では角膜切開ができない。フェムト秒レーザーの不適用としては、角膜の全層にわたる疾患で、切開部位に眼内観察が不可能なほど重篤な角膜混濁があることである。角膜中央 6 mm に混濁があると視機能障害につながりやすい、角膜移植の径は 7-9 mm 程度が多い。移植が必要な病的角膜であっても周辺部は比較的透明なことが多く、ほとんどの角膜移植でレーザーは使用可能である。

もう一つの不適用例は切開部位角膜厚が著しく厚くないことである。レーザー機種によっても違いがあるが、切除できる深さには限界があり、角膜浮腫が強い水疱性角膜症などでは全層にわたってレーザー切開できない可能性がある。しかし、水疱性角膜症に関しては角膜内皮移植 Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) が第一適応となっているのでフェムト秒レーザーの応用はまだすすんでいない。

9. 角膜の創構築 前眼部 OCT 所見

ジグザグ全層移植において、縫合は角膜前面から深さ 300 μ m の水平切開をあわせるので、角膜前面は術直後から平滑となるが、その反対に角膜後面は厚みのミスマッチがおこり、術直後はドナーもしくはホスト角膜が前房側に突出することがある。しかし、ジグザグ全層移植術後の角膜後面のグラフト接合部形状を前眼部 OCT で評価していくと、従来のトレパンの全層移植と比較するとドナーホスト接合部における屈曲の変化が少なく、より平滑なドナーホスト接合部となる¹¹⁾ (Fig.10)。

Fig.10 Anterior segment optical coherence tomography image of the PKP by the trephine and the zigzag PKP using the femtosecond laser. A donor host junction is smoother in zigzag PKP than in trephine PKP.

10. ジグザグ全層移植の利点

裸眼視力の改善を期待している場合、もしくは術後コンタクトレンズ装用が予想される場合はよい適応と考えられる。疾患を挙げれば角膜穿孔外傷後角膜瘢痕、円錐角膜、角膜ジストロフィ (Fig.11) などである。全層角膜

Fig.11 Anterior ocular segment photograph before and after the zigzag PKP. The left is before zigzag PKP and the right is after zigzag PKP. Corneal opacity is relieved.

移植の再移植症例はホストグラフト接合部に角膜混濁があるので不応となる。

ジグザグ全層移植術後は1年以内に抜糸可能であり、早期にハードコンタクトレンズ装用が可能であるし、必要があれば角膜移植眼にレーシックを行いさらに裸眼視力を向上させることができる。この優れた創構築のため、術後矯正視力は従来のトレパン法に比較すると、特に抜糸をおこなった1年以降有意に良好である。

11. 角膜内リング挿入術

角膜内リング (intrastromal corneal ring segment : ICRS) は円錐角膜、ケラテクトミアなど角膜変形疾患の形状自体を改善する唯一の治療である。角膜実質内に poly methyl methacrylate (PMMA) 製のリングを二つ、もしくは一つ埋め込み、角膜の張りを強めて不正乱視のみならず、乱視や近視を軽減させる (Fig.12)。数年前まで、角膜変形疾患の治療には、ハードコンタクトレンズと角膜移植しか存在しなかったが、その間を埋める有効な治療として認識されてきている¹²⁾。

Fig.12 Intracorneal ring segments. Two rings made of PMMA are implanted in depth of approximately 400 μ m of the cornea intermediate peripheral zone.

当初はブレードを使用したマニュアル操作でリングを入れるトンネルを作成していたが、厚みのコントロールが不正確になると一定数の角膜穿孔がおこる可能性があった。フェムトセカンドレーザーを使用することで、このトンネル作成は、数秒で容易にかつ正確におこなえるようになった¹³⁾。屈曲の改善のみならず、角膜後面不正の軽減、変形の進行予防効果もあり、ハードコンタクトレンズで視力がでにくい場合には効果的な治療である。現時点では本邦では厚生労働省未承認の治療であり、自費診療でしか行うことはできない。

12. フェムト秒レーザーによる角膜切開

近年のフェムト秒レーザーのトピックスは白内障手術への応用である。このなかで、白内障手術時に角膜乱視をレーザー切開で軽減する方法も試みられている。乱視矯正角膜切開 Astigmatic Keratotomy (AK) といわれ、当初はダイヤモンドメスで角膜表面から90%以上の切開を入れることで乱視を矯正する手術が行われていた。

AKにフェムト秒レーザーを使うとで容易かつ正確におこなえるようになった。レーザーを使えば、角膜上皮を切開しないで角膜実質のみを切開することもできる。角膜実質内切除乱視矯正手術 intrastromal AK (Fig.13) とよばれ、矯正効果は少ないものの、表面を切開しないので感染や変動の可能性が少なく安心できる治療として注目されている。レーシックに比較すると矯正範囲は狭く、精度も低いが白内障手術時に少しだけ乱視を減らしたい時などに使用されつつある。

Fig.13 Anterior segment optical coherence tomography image of the intrastromal astigmatic keratotomy. We cut only corneal stroma perpendicularly. We perform this for a pupil symmetrically and relieve astigmatism.

13. おわりに

1998年にエキシマレーザー治療的角膜切除術 (PTK) が認可され、2010年にフェムト秒レーザーが角膜移植に認可され、角膜治療の質に変化がおこった。レーザーが使えるようになったことで、手で行ったより遙かに正確で平滑な切除・切開で手術ができるようになった。患者のみならず術者にも負担が少なく治療ができる。レーザーは無くても手術はできるが、あれば今以上の手術を行うことができる治療機器である。

利益相反の開示

利益相反なし

参考文献

- 1) S.L. Trokel, R. Srinivasan, B. Braren: Excimer laser surgery of the cornea. American journal of ophthalmology, 96(6): 710-715, 1983.
- 2) O. Serdarevic, R.W. Darrell, R.R. Krueger, S.L. Trokel: Excimer laser therapy for experimental Candida keratitis. Am J

- Ophthalmol, 99(5): 534-538, 1985.
- 3) A. Fujita, O. Hieda, N. Nakajima, S. Kinoshita: The VF-14 index of functional visual impairment in patients with corneal disease treated by phototherapeutic keratectomy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 109(11): 736-740, 2005.
  - 4) I.G. Pallikaris, M.E. Papatzanaki, E.Z. Stathi, O. Frenschok, A. Georgiadis: Laser in situ keratomileusis. *Lasers in surgery and medicine*, 10(5): 463-468, 1990.
  - 5) I.G. Pallikaris, M.E. Papatzanaki, D.S. Siganos, M.K. Tsilimbaris: A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. *Human studies. Archives of ophthalmology*, 109(12): 1699-1702, 1991.
  - 6) T. Yamaguchi, H. Bissen-Miyajima, Y. Hori-Komai, Y. Matsumoto, N. Ebihara, H. Takahashi, K. Tsubota, J. Shimazaki: Infectious keratitis outbreak after laser in situ keratomileusis at a single laser center in Japan. *Journal of cataract and refractive surgery*, 37(5): 894-900, 2011.
  - 7) K.D. Solomon, L.E. Fernandez de Castro, H.P. Sandoval, J.M. Biber, B. Groat, K.D. Neff, M.S. Ying, J.W. French, E.D. Donnenfeld, R.L. Lindstrom: LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction. *Ophthalmology*, 116(4): 691-701, 2009.
  - 8) F. Llovet, V. de Rojas, E. Interlandi, C. Martin, R. Cobo-Soriano, J. Ortega-Usobiaga, J. Baviera: Infectious keratitis in 204 586 LASIK procedures. *Ophthalmology*, 117(2): 232-238 e231-234, 2010.
  - 9) M. Farid, R.F. Steinert, R.N. Gaster, W. Chamberlain, A. Lin: Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. *Ophthalmology*, 116(9): 1638-1643, 2009.
  - 10) M. Farid, M. Kim, R.F. Steinert: Results of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zigzag incision initial report. *Ophthalmology*, 114(12): 2208-2212, 2007.
  - 11) 稗田牧, 脇舛耕一, 川崎諭, 木下茂: 前眼部光干渉断層計によるフェムトセカンドレーザーを用いたジグザグ形状全層角膜移植とトレパン全層角膜移植における角膜後面接合部の比較. *あたらしい眼科*, 28(8): 1197-1201, 2011.
  - 12) B.S. Boxer Wachler, J.P. Christie, N.S. Chandra, B. Chou, T. Korn, R. Nepomuceno: Intacs for keratoconus. *Ophthalmology*, 110(5): 1031-1040, 2003.
  - 13) A. Kubaloglu, E.S. Sari, Y. Cinar, K. Cingu, A. Koytak, E. Coskun, Y. Ozerturk: Comparison of mechanical and femtosecond laser tunnel creation for intrastromal corneal ring segment implantation in keratoconus: prospective randomized clinical trial. *Journal of cataract and refractive surgery*, 36(9): 1556-1561, 2010.

著者紹介

稗田 牧 (Osamu Hieda)

1993年 京都府立医科大学卒業. 1993年 京都府立医科大学眼科研修医, 1994年 京都市立病院眼科研修医. 1996年 社会保険京都病院眼科医員. 1997年 医療法人旦龍会 町田病院医員. 1998年 京都府立医科大学大学院入学. 2002年 京都府立医科大学眼科助手. 2005年 バプテスト眼科クリニック 院長. 2010年 京都府立医科大学眼科助教. 2013年 京都府立医科大学眼科学内講師. 屈折矯正手術, 角膜移植手術, 斜視手術など視機能回復手術を専門にしている. 日本眼科学会, 日本角膜学会, 日本白内障屈折矯正手術学会, 日本眼光学学会, 日本弱視斜視学会, など. 現在, 眼光学学会の学会誌である「視覚の科学」の編集委員.