エキシマレーザー屈折矯正手術

大橋 裕一

愛媛大学 医学部眼科学教室 (〒791-0295 愛媛県温泉郡重信町志津川)

Excimer Laser Refractive Surgery

Yuichi OHASHI

Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine
Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0295

(Received June 7, 2001)

The historical background and the current perspective of excimer laser refractive surgeries were reviewed with a special reference to LASIK (laser in situ keratomileusis) which has attracted great attention as a major surgical modality for correcting myopes. LASIK is certainly thought to be the most acceptable keratorefractive procedure that has ever been designed, however, several issues including a variety of flap-related complications, decentered ablation, iatrogenic keratectasia, decreased contrast sensitivity due to creating the oblate cornea have remained to be resolved.

Key Words: Excimer laser, Keratorefractive surgery, LASIK

1. 歴史的背景

1.1 エキシマレーザーの開発

エキシマレーザーは、高電圧によって励起された二量体が基底状態に戻る時に放出される紫外線領域のレーザーである。エキシマ(excimer)とはexcited dimer(励起二量体)由来の造語である。厳密には、同じ希ガス原子が二つ存在する場合、すなわちXe₂とかF₂のようなケースを指していたが、現在では希ガス-ハライド二量体についてもこの呼称が拡大使用されている。

希ガス二量体を媒体とするエキシマレーザーの研究は1960年代の後半に始まった。その後、より優れたレーザー媒体のフッ化キセノンや塩化アルゴンレーザーへと開発の中心は移り、1976年、現在の角膜屈折矯正術普及の原動力となったフッ化アルゴンレーザーが誕生している。波長193nmのフッ化アルゴンレーザーは、6.4eVという大きな電子エネルギーを有し、photoablative decompositionと呼ばれるメカニズムで、炭素-炭素結合やポリペプチド結合などを容易に切断できる。また、1パルス当たりの照射時間が10-20nsと短いために熱発生が見られないこと、パルス数も50Hzくらいまでは自由に变化させうることなど、角膜照射に適したユニークな数多くの性質を持っている。

1.2 角膜切除への応用

このエキシマレーザーを初めて角膜を照射したのはアメリカ空軍宇宙医学校のToboadarらのグループであった^{1,2)}。

1981年、彼らは、KrFおよびArFレーザーの照射によって角膜上皮面にある種の変形(彼らはindentationという表現を使っている)を観察しているが、この時点においてはエキシマレーザーが実際に何をしているのかはよく分かっていなかったというのが実情である。その後、IBMのSrinivasanらによって、髪の毛、軟骨など様々な生体材料に対する特異な成形能力が示されるに至り³⁾、様々な医学分野における臨床応用の可能性が広がったのである。

1983年、TrokellはArFエキシマレーザーの照射により、ウシ角膜に対して驚くほどシャープで深い切除が行なえることを報告し⁴⁾、角膜切除への応用の可能性を明快に示した。エキシマ時代の幕開けを告げる歴史的な報告であったと言ってもよい。これにより、隣接組織に障害を与えることなく、角膜をサブミクロン単位で、短時間に切除できる画期的な技術が現実のものとなった(Fig.1)。もちろん、角膜実質が極めて均一な組織であること、外科的に極めてアプローチしやすいこと、レーザーの深達度が非常に浅いことなど、エキシマレーザー照射に適した幾つかの条件が角膜組織に備わっていたことは非常な幸運であったと言ってもよいであろう。

1.3 面切除への発想転換

Trokellらが試みた切除様式を見れば、当初はこのエキシマレーザーが、当時全盛のRK (radial keratotomy)、すなわち放射状角膜切開術における新たな切開手段として強く意識されていたことがよく分かる。しかしながら、特殊な

Fig.1 Photodecomposition of the cornea by excimer laser irradiation. The adjacent tissue is unaffected.

角膜マスクを介しての照射もダイヤモンドメスにとって代わるほどの精度を見せるには至らず、『縦切開』としての発展は封印された形となる。

しかし、ここで縦切開から面切除への発想転換が行われるのである。1984年、Serdarevicらにより、実験的カンジダ角膜炎に伴う表層病変がエキシマレーザーを用いた面照射によって除去できることが初めて示された⁵⁾。いわゆるPTK (phototherapeutic keratectomy)、治療的表層角膜切除術である。同じ頃、近視矯正手術の一つであるPRK (photo-refractive keratectomy) と呼ばれる術式がMarshallらの努力により生み出された⁶⁾。近視矯正を行なうには角膜中央部を周辺部よりも深く切除して屈折力を低下させる必要があるが(Fig.2)、絞りか徐々に開くように工夫された回転式の照射ホイールが導入された結果、近視矯正用の切除モードが見事に完成した。その後、サル眼やblind eyeを主体とするパイオニア的な治験を介してSeilerやMcDonaldらがPRKの初期臨床成績を発表⁷⁻⁹⁾、RKに取って代わる新しい屈折矯正手技が脚光を浴びることになる。

Fig.2 Shaving profile for myopic correction. The central stroma is made flat by excimer laser photoablation after epithelial removal.

1.4 PRKの限界

PRKでは、角膜上皮を機械的に剥離後、露出したボーマン膜上からコンピュータ制御下にレーザー照射が行われる。実質切除効率は約 $0.3\mu\text{m}/\text{pulse}$ 、照射径が6mmの場合、標準的照射時間は数十秒程度であった。レーザー照射方式も、central island形成をはじめとする切除面のクオリティや温度上昇などの問題点解決の中で一括照射型から走査照射型へと移行していく。

角膜のフレームに大きな影響を及ぼすRKとは異なり、ボーマン膜の除去は不可避とは言え、侵襲が角膜表層にとどまる点において、PRKは眼科医の間でもポジティブに迎えられた。しかしながらその一方で、問題点がないわけでもなかった。確かに、-8Dまでの近視眼に対してはある程度満足すべき矯正効果は得られるものの、術後早期のオーバーシュートの後、屈折値の安定までには3ヶ月前後を要することが多く、屈折値の調整には比較的長期間にわたるステロイド点眼の継続が要求されるため、時にステロイド緑内障を引き起こすこともある。照射後1ヶ月前後で照射部位に一致して出現する上皮下混濁(ヘイズ)も、大多数の例では自然消退するが、一部で視力低下や屈折値戻りの原因となった。

結論から言えば、PRKは、視力の安定までに時間を要すること、術後の疼痛が不可避なこと、ステロイド投与が長期に及ぶことなどから、現時点においてLASIKに主役の座を譲っている。しかし、LASIKの実施が困難な症例において、有力な外科的屈折矯正手段の一つであることに変わりはなく、基本的術式として今後も存続するものと思われる。

2. LASIK時代到来

2.1 ALKの歩み

さて、このPRKとは全く別の道を歩んでいたのがALK (Automated Lamellar Keratoplasty)、あるいは myopic keratomileusis in situ と呼ばれる術式である¹⁰⁾。バラッケにより考案されたKeratomileusisという極めて独創的な屈折矯正手術にそのルーツを持つ手技であるが、Fig.3に示すように、マイクロケラトームと呼ばれる電動カンナで表層角膜を切除後、露出した角膜実質面に屈折矯正用の切除を追加するものである。発想としては優れていたが、第二段切除の精度やセンタリングに大きな問題があり、広く普及するまでにはなかった。さて、ギリシアのPallikarisは、このALKの第二段切除の代役としてエキシマレーザーを応用する術式を考案、見事にALKの弱点を克服した¹¹⁾。モンスター手術、LASIK (Laser in situ Keratomileusis) の出現である。このように、LASIKはまさにPRKとALKとのハイブリッド手術であり、お互いの問題点を打ち消し合う絶妙の取り合わせである。

2.2 手技の実際

LASIKの手技は、大きく角膜フラップ作成、エキシマレーザー照射、角膜フラップ接着の3つのパートに分けられる(Fig.4)。麻酔は点眼麻酔、基本的に両眼を同一日に外来手

Fig.3 Surgical procedure of ALK. The free cap is made by microkeratome, followed by the second refractive cut. The original cap is reattached without suturing.

Fig.4 Surgical procedure of LASIK. The flap is made by microkeratome, followed by the excimer laser irradiation. The flap is reattached without suturing.

術する。Fig.5に実際の手術場面を示す。

1) フラップ作成

ドレーピングの後、開眼器を装着し、角膜フラップの作成に移る。フリーフラップ対策用のマーキング後、特殊な吸引リングで眼圧を上昇させ、硬くなった角膜組織を高回転のブレードにより横切開する。フリーフラップにならないよう切開は途中で止めるので、術創はちょうど潜水艦のハッチのような形になる。標準的な深さは上皮面から130-160 μ mであるが、近視度数や角膜形状などによって選択する吸引リングの径やフラップ厚を臨機応変に選択する。実際のところ症例間でのフラップ厚のばらつきは大きく、術中のバイオメトリーは必須である。

2) エキシマレーザー照射

チャイアットリングと呼ばれるスポンジ製の術野ガードを置き、角膜フラップ縁をスパーテルにて持ち上げて翻転、静置させる。次いで患者の固視下にセンタリングを確保、レーザー照射による屈折矯正を行う。照射中はドリフティングと呼ばれる眼位ズレを来たすことも少なくないが、極端にずれた時にはためらわずに照射を中止すべきである。極端な照射ズレは不正乱視につながるほか、矯正量不足やコントラスト感度の低下をもたらすため、眼球のアライメント確認も含めた精緻な眼球追尾ナビゲーションシステムの開発は急務である。現時点では、患者の頭位を事前に入念にチェックし、レーザー光が角膜に垂直に当たるように調整しておくことしか対策はない。

3) フラップ吸着

照射が終了すれば、照射面をBSSにて洗浄してデブリスや空気泡などを除き、翻転していた角膜フラップを元に戻す。次いで、少し湿ったスポンジで角膜フラップを掃くように伸展させ、3分程度放置する。この間にトランスイルミネーターを用いて、層間に異物が迷入していないか、フラップに皺襞形成がないかどうか確認しておくとともに、過剰な乾燥を防ぐためヒアルロン酸の点眼を追加する。術直後は、必ず細隙灯顕微鏡下に最終チェックを行なう。

Fig.5 Surgical procedure of LASIK. 1) Corneal marking with the dye. 2) Flap formation with a micro-keratome. 3) Lifting of the flap with a spatula. 4) Placement of the flap on the Chayet's ring. 5) Excimer laser irradiation using a hinge cover. 6) Washing the ablated surface with BSS. 7) Stretching of the flap with a wet sponge. 8) Checking the foregin material with a transilluminator during reattachment. 9) Displacement of a lid speculum.

2.3 主な合併症と対策

PRKとは異なって手術操作が複雑なため、Table 1に示すように極めて多様な合併症が生じる。フラップ作成不全、照射ズレ、フラップ皺襞形成、DLK、屈折値の戻り、iatrogenic keratectasiaなどが大きな問題点である。

1) フラップ作成不全

フラップ作成は、LASIK手技における最重要ポイントの一つであるが、マイクロケラトームの進歩により作成不全の発生頻度は激減している。十分な角膜吸引を確保することが何よりも大切であり、目標矯正度数、角膜径、角膜曲率などに応じて吸引リングとフラップ厚を適切に選択したい。代表的なフラップ作成不全として、フリーキャップ、ボタンホール、不完全フラップなどがある。いずれの場合も照射エリアが十分に確保できない限り手術を中止し、3か月後に再手術を行なうのが常道である。LSK-1など従来からのマイクロケラトームも捨てがたいが、簡便性、効率性から吸引リングとブレード部分の一体化したマイクロケラトームが次第に主流となりつつある。

2) 照射ズレ

現時点では未解決の問題の一つ。照射中、極めて安定した固視が得られる症例も少なくはないが、眼球の微動は基本的に不可避であり、より質の高い照射(波面解析をベースにした照射など)を行なう上において高性能の眼球追尾装置の搭載が必須である。モリア社の吸引リングを用いて低吸引下に照射する方法も試みられているが、低吸引とは言え50mmHg程度に眼圧が上昇する点は気がかりであり、企業側の対応が待たれる。

3) Iatrogenic keratectasia

当初、LASIKはすべての近視眼矯正に対応可能と考えられたが、SeilerによってLASIK術後の医原性円錐角膜の1例が報告されるに至り¹²⁾、神話も終わりを告げている。円錐角膜疑い例などに対する不用意な施術もあるが、高度近視眼に対する過度の実質切除がこうした角膜拡張症の主要原因と考えられる。残存ベッド厚として250 μ mを確保することが術者間の常識であり(Fig.6)、術前および術中の角膜厚測定が現時点では唯一無二の対策と言える。

Table 1 Complications of LASIK.

■ Flap abnormalities
• Flap striae-wrinkle, folds, microstriae
• Abnormal flap formation-free cap, button hole, incomplete pass
• Flap displacement
■ Interface abnormalities
• Diffuse lamellar keratitis
• Bacterial infection
• Epithelial ingrowth
• Interface debris
■ Refractive error
• Regression
• Decentration
• Iatrogenic keratectasia
■ Others
• Dry eye
• Retinal detachment
• Optic neuropathy

Fig.6 The corneal structure following LASIK. To reserve the stromal bed at 250 μ m thickness is mandatory to prevent iatrogenic keratectasia.

4) 屈折値の戻り

LASIKでは、術後遠視側へのわずかなオーバーシュートが見られた後、屈折値が安定するのが普通である。しかしながら、もともとの矯正量不足や高度近視眼の一部で屈折値の戻りを示すことがある。裸眼視力低下に対する患者の訴えが強い場合には、残存ベッド厚の許容範囲内でenhancementを行なうが、上皮迷入を起こしやすいので、術中操作には細心の注意を払う必要がある。最近の一連の研究によって、LASIKあるいはPRKに伴って角膜前方偏位が生じることが明らかとなってきたが^{13,14)}、特に偏位による前面曲率半径の変化が屈折値の戻りに寄与している可能性もある。

5) コントラスト感度低下

エキシマレーザーによる近視矯正眼においては、術後、中央部がフラットで周辺部がスチープな、通常とは正反対の角膜形状になる。特に、照射面から非照射面にかけての移行部では、瞳孔径が大きくなった場合に収差が発生し、夜間コントラスト感度低下の原因となっている。収差の発生は現行のLASIKによる矯正限界を示すものであり、現在、波面解析を応用したLASIKによる収差解消の試みが期待されるところである。

6) DLK

正式名はdiffuse lamellar keratitisであるが、SOS(Sands of Sahara)症候群あるいは層間角膜炎とも呼ばれる¹⁵⁾。LASIK術後早期に起こるフラップ下の無菌性炎症であり、細隙灯顕微鏡でフラップ下に砂漠の砂のような無数の浸潤が見える(Fig.7)。放置すれば実質瘢痕形成や実質溶解を来すこともあるため、ステロイドの集中投与を直ちに開始する必要がある。原因は多様であり、細菌のエンドトキシン、マイボーム腺分泌物、残留したガスや洗剤、オイルなど様々な犯人説がある。いずれにしても、綿密な器具管理と手術手技の確立が肝要である。

7) フラップ皺襞

フラップ皺襞には、foldと呼ばれるフラップ全体の皺と、striaeと呼ばれるボーマン膜レベルの皺とがある。前者はフラップの伸展不足や吸着不足などで生じるもので、発見すれば出来る限り早期に整復する必要がある。また、後者はフラップと角膜切除面との微妙なずれによって生じるもので、自然治癒することも多いため、視軸上に存在し不正乱視を生じない限り放置してよい。

Fig.7 Slit-lamp appearance of DLK. The sand-like infiltrates are seen under the corneal flap.

8) その他の異常

原因はよく分かっていないが、LASIK後に涙液分泌の減少に基づくドライアイは必発である¹⁶⁾。少なくとも1ヶ月程度は乾燥感が持続することが多く、この間は、ヒアルロン酸の点眼などで対処する。神経切断に起因すると思われる角膜ヘルペスの再発も稀に見られることがある。また最近では、LASIK術後の網膜剥離の発生が注目されているほか¹⁷⁾、吸引リング作動時の高眼圧が原因と思われる視神経循環障害の報告も見られている¹⁸⁾。

3. その他のエキシマレーザー手術

3.1 PTK

LASIKの陰に隠れてはいるが、本来の医学的適応であるPTK (Phototherapeutic Keratectomy: 治療的表層角膜切除術) も日常臨床でコンスタントに行われている。

1) 対象疾患

PTKの対象疾患をTable 2に示す。原則として角膜表面から150 μ mまでの混濁あるいは沈着性病変が適応である。頻度的に多いのが角膜変性症で、なかでもアベリノ角膜変性症は群を抜いている。Fig.8に示すようなびまん性の上皮下沈着のケースが絶好の適応である。次いで多いのが帯状角膜変性であるが、著明な視力改善が得られる点でPTKの素晴らしさが最高に生かされる疾患の一つと言える。その他、遷延性上皮欠損や再発性角膜びらんなどへの応用も報告されている。

Table 2 Indication of PTK.

■ Corneal dystrophy
• Avellino corneal dystrophy
• Lattice corneal dystrophy
• Granular corneal dystrophy
■ Corneal degeneration
• Calcific band keratopathy
• Salzmann degeneration
• Subepithelial hyaline deposition (Keratoconus)
■ Others
• Persistent epithelial defect
• Recurrent corneal erosion
• Superficial fungal/bacterial infection

pre

post

Fig.8 PTK for Avellino corneal dystrophy. The faint sub-epithelial deposition is a good indication for this particular procedure.

2) 問題点

術後の遠視化がPTKにおける最大の問題点である。照射設定はニュートラルであるが、角膜面がカーブを描いている関係から中央部のエネルギー密度が相対的に高くなり、平均で3D前後の遠視化が起こることになる。最近、遠視化を軽減した新しい照射モードも開発されたが、それでも1D程度の遠視化は免れない。このため、もともと遠視の強い症例に対しては術後の屈折変化に関する十分な説明が必要で、メリットとデメリットとを十分に考慮して適応を決定する必要がある。

年齢的に、PTK後の患者が白内障手術の対象となることは決して少なくないが、通常のケラト測定値を用いて安易にレンズ度数を計算すると、術後屈折値は間違いなく遠視となる。このため筆者は、角膜トポグラフィ上の3番目あるいは4番目の平均リング屈折力を利用して計算を行なっているが、まだ十分ではなく、より正確なレンズ度数測定プログラムの開発が望まれる。

3.2 LASEK

正式名は、Laser in situ epithelial keratomileusis。イタリアのCamellinが考案したPRKの変法である¹⁹⁾。希釈したアルコールを30秒程度上皮に作用させた後、角膜上皮を一体として剥離しながら手前にかき寄せ、レーザー照射を行う。照射終了後にはかき寄せた上皮を出来る限り元の位置に整復し、ソフトコンタクトレンズを装着させておく。Leeらは27名の近視者に対して一眼にPRK、他眼にLASEKを行ない、矯正精度、術後疼痛、ヘイズなどを比較検討している²⁰⁾。レンジは軽度～中等度近視ではあるが、矯正精度はPRKと遜色なく、疼痛やヘイズはLASEKの方が軽微であったと報告している。フラップのトラブル、残存角膜厚に懸念があるような症例では一つの選択肢になるものと思われる。アジア人種のように、瞼裂が狭くマイクロケラトームの装着が困難なケースが少なくない世界ではさらにその存在意義は高まるはずである。

3.3 遠視矯正LASIK

角膜の中央部を残し周辺部を切除することにより、角膜中央部に屈折力の高いエリアが形成されて遠視矯正が可能となる²¹⁾。近視眼に対するLASIKよりも大きなフラップ(9.5mm)が必要であり、センタリングの巧拙も矯正精度に大きく影響する。その切削パターンからある程度のregressionは不可避であり、+6D付近までが矯正限界とされ

ている。老視に伴う近視障害の軽減に効果があると思われるが、もともと近視ほどに人口がないこと(わが国でおそらく800万程度)、対象年齢が白内障年齢とオーバーラップする点などから、近視LASIKほどのブームには至らないのではないかと予想される。年齢的な問題はあがあるが、小児の遠視眼に対する応用にも大きな期待がかかる。

4. おわりに

エキシマレーザーを用いた屈折矯正手術の現状について展望した。中でも、LASIKはこれまでに考案された手術手技のなかでも、安定性、安全性、確実性において優れていると思われる。しかしながら、照射ズレの防止、収差発生の阻止、フラップ作成時の安全性の向上など課題も山積しており、早急な対応が望まれる。

参考文献

- 1) J. Taboada, G. W. Mikesell, and R. D. Reed: Health Phys. **40** (1981) 677.
- 2) J. Taboada and C. J. Archibald: Aero-Space Medical Association, 52nd Annual Meeting, Washington, DC. Aerospace Medical Association. (1981) Suppl. p.8.
- 3) R. Srinivasan, J. J. Wynne, and S. E. Blum: Laser Focus. **19** (1983) 62.
- 4) S. L. Trokel, R. Srinivasan, and B. Braren: Am J Ophthalmol. **96** (1983) 710.
- 5) O. N. Serdarevic, R. W. Darell, R. R. Krueger, and S. L. Trokel: Am J Ophthalmol. **99** (1985) 534.
- 6) J. Marshall, S. L. Trokel, and S. Rothery: Lasers Ophthalmol. **1** (1986) 21.
- 7) M. B. McDonald, J. M. Frantz, S. D. Klyce, R. W. Beuerman, R. Varnell, C. R. Munnerlyn, T. N. Clapham, B. Salmeron, and H. E. Kaufman: Arch Ophthalmol. **108** (1990) 799.
- 8) M. B. McDonald, J. C. Liu, T. J. Byrd, M. Abdelmegeed, H. A. Angotti, S. D. Klyce, R. Varnell, C. R. Munnerlyn, T. N. Clapham, and H. E. Kaufman: Ophthalmology. **98** (1991) 1327.
- 9) T. Seiler and J. Wollensak: Ophthalmology. **98** (1991) 1156.
- 10) E. Arenas and J. C. Sanchez: J Cataract Refract Surg. **17** (1992) 424.
- 11) I. G. Pallikaris, M. E. Papatzanaki, E. Z. Stathi, O. Frenschok, and A. Georgiadis: Lasers Surg. Med. **10** (1990) 463.
- 12) T. Seiler, K. Koufaia, and G. Richter: J Refract Surg. **14** (1998) 312.
- 13) T. Baek, K. Lee, F. Kagaya, A. Tomidokoro, S. Amano, and T. Oshika: Ophthalmology. **108** (2001) 317.
- 14) K. Kamiya, T. Oshika, S. Amano, T. Takahashi, T. Tokunaga, and K. Miyata: J Cataract Refract Surg. **26** (2000) 867.
- 15) R. J. Smith and R. K. Maloney: Ophthalmology. **105** (1998) 1721.
- 16) E. Y. W. Edward, A. Leung, S. Rao, and D. S. C. Lam: Ophthalmology. **107** (2000) 2131.
- 17) J. F. Arevalo, E. Ramirez, E. Suarez, J. Morales-Stopello, R. Cortez, G. Ramirez, G. Antzoulatos, J. Tugues, J. Rodriguez, and D. Fuenmayor-Rivera: Ophthalmology. **107** (2000) 258.
- 18) A. G. Lee, T. Kohnen, R. Ebner, J. L. Bennett, N. R. Miller, T. J. Carlow, and D. D. Koch: J Cataract Refract Surg. **26** (2000) 1581.
- 19) M. Camellin: Ocular Surgery News, International Edition (1999) March.
- 20) J. B. Lee, G. J. Seong, J. H. Lee, K. Y. Seo, Y. G. Lee, and E. K. Kim: J Cataract Refract Surg. **27** (2001) 565.
- 21) D. P. S. O'Brart: Curr Opin Ophthalmol. **10** (1999) 362.

レーザーワード

経瞳孔的温熱療法(transpupillary thermotherapy)

近赤外(810nm)のレーザー光を用いて、経瞳孔的に眼底病変に対してレーザー光を照射し、治療する方法。通常のレーザー光凝固と異なり、弱いレーザー出力で広範囲に照射することで凝固壊死を来たす閾値以下の温度上昇(45-60°C)を標的組織に起こし、組織を瘢痕化させる。眼科領域

では、脈絡膜悪性黒色腫の治療に主に用いられてきたが、近年、脈絡膜血管腫や加齢黄斑変性に伴う脈絡膜新生血管病変に対してもその有効性が報告され、新しい治療の選択肢の一つとして注目されている。(林 篤志)