

エキシマーレーザーによる角膜屈折矯正

小澤素生

Excimer Laser Refractive Surgery

Motoki OZAWA

A principle and surgical protocol of PRK (photorefractive keratectomy) and LASIK (laser *in situ* keratomileusis), which are the refractive surgery by the excimer laser, were reviewed. Although LASIK and PRK have several issue of complications, the safety and efficacy are considered to accept as the method of refractive correction with glasses or a contact lens.

Key words: excimer laser, refractive surgery, PRK, LASIK

エキシマーレーザーの生体に対する“photoetching”的作用が1981年IBMのSrinivasan¹⁾により発見されて以来、角膜への応用がTrokelら²⁾によって研究されはじめた。米国においては治療的表層角膜切除術(phototherapeutic keratectomy: PTK)が1995年にFDAの認可を受けたことに続き、1996年には角膜屈折矯正手術(photorefractive keratectomy: PRK)が承認され、屈折矯正の手段のひとつとして急速に認知されてきた。米国における症例数はすでに100万眼を超えており、装置の設置台数も1000台以上になるとみられている。この加速度的な普及は、PRKと従来からの角膜屈折矯正の術式であったkeratomileusisを組み合わせた術式であるLASIK(laser *in situ* keratomileusis)が主流となることで貢献している。手術による屈折矯正方法としては、この他に放射状角膜切開術(radial keratotomy: RK)やepikeratophakia、またintrastromal corneal ringやPhakic IOL(intra ocular lens)など、さまざまなものがあるがLASIKおよびPRKが現在のところ主流である。

国内においても、PRKは2000年に厚生省(現厚生労働省)の認可を受けて以来、徐々に普及はじめている。本稿では、眼鏡、コンタクトレンズなど従来の屈折矯正方法に加え、第3の屈折矯正方法になりつつあるエキシマーレ

ーザーを用いた角膜屈折矯正方法について解説を試みる。

1. エキシマーレーザー

エキシマー(excimer)とはexcitedとdimmerを合成した造語であり、励起された2量体を意味する。図1にエキシマーレーザーの構造概略を示す。2量体生成のために、レーザーキャビティ内には希ガスとハロゲンガスが入れられており、最大30kV程度の高圧直流電源により主電極間でグロー放電を発生させエキシマーを生成する。図2は、ニデック社製エキシマーレーザーEC-5000である。

1.1 ガスの組み合わせと発信波長

表1は、ガスの組み合わせと発信波長を示したものである。眼科用途では、アルゴン(Ar)とフッ素(F)の組み合わせで発生する193nmの波長を使用する。

1.2 光子エネルギー

光子エネルギーは、よく知られているように、プランク常数hに振動数νを掛け合せたものである。

$$E = h\nu = h \cdot V_c / \lambda$$

ここで、 V_c は光速、 λ は波長である。波長が短くなれば光子エネルギーが大きくなることがわかる。193nmのArFエキシマーレーザーの光子エネルギーは147.2 kcal/mol(6.4 eV)となる。

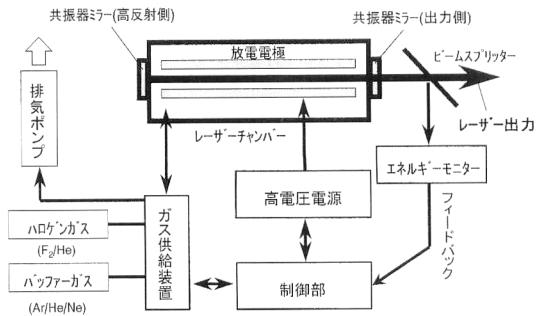


図1 エキシマーレーザーの構造概略。

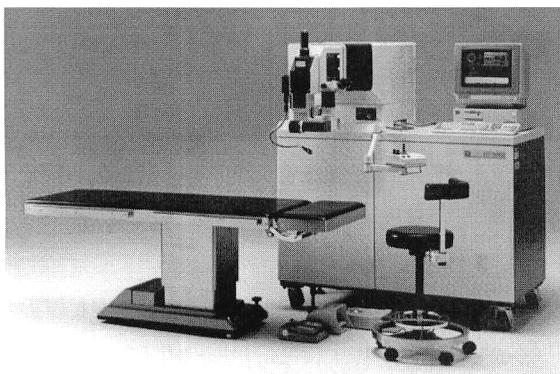


図2 EC-5000 外観。

表1 ガスの組み合わせと発信波長 [nm].

	F	Cl	Br
Xe	351	308	282
Kr	248	222	
Ar	193	175	
F	157		

1.3 光化学作用による組織の切除

表2に、代表的分子の結合解離エネルギーを示す。C-C結合は84 kcal/molであり、C=C結合は140 kcal/molである³⁾。ArFレーザーの光子エネルギーは147.2 kcal/molなので、目的の有機物質に193 nmの吸収帯があれば、これらの分子間結合を切断することができる。

Puliafitoら^{4,5)}の研究によれば、角膜における193 nmのArFエキシマーレーザーの吸収長は3.7 μmである。ここで、吸収長はエネルギーの約63%が吸収される長さで定義される。人間の角膜厚は500 μm前後があるので、193 nmの波長は、可視光や赤外光のように角膜を透過することなく角膜表面でよく吸収される。吸収された高エネルギーの光子は分子間結合を解離することができる。レーザー照射された角膜組織は分子破片となり噴出される。可視光や赤外光の熱作用による組織蒸散と異なり、高エネルギーの短パルス(10~20 ns)の紫外光を用いた光化学作用による組織切除は、照射部周辺組織にダメージをほとんど与えるこ

表2 分子の結合解離エネルギー [kcal/mol, 25°C].

	H	C	N	O	S
H-	103	81	92	109	84
C-		84	64	76	65
C=		140	149	176	92
C≡		191	222	256	181

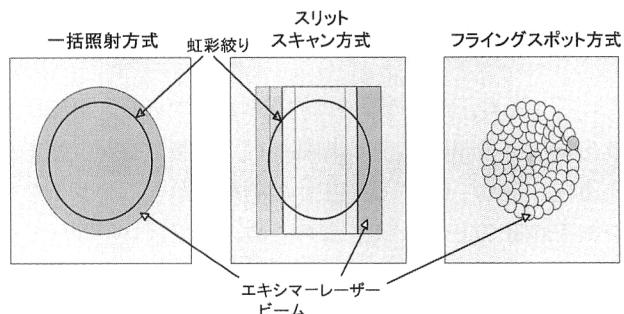


図3 各照射方式の模式図。

となく、照射部のみを精密に切除することができる。

1.4 角膜組織の切除量

レーザー1パルスあたりのエネルギー密度(fluence: J/cm²)の増加に伴い角膜切除量も増加する。ただし、エネルギー密度が1 J/cm²以上になると切除量はほぼ一定となる⁶⁾。レーザーシステムの照射方式の違いによりエネルギー密度はさまざまであるが、切除量はおよそ0.2~1.0 μmの範囲で制御することができ、精密な切除を可能としている。

1.5 照射 方 式

エキシマーレーザーのパルスは矩形の短辺がガウス分布、長辺が均一なtop hatのエネルギー分布をもつ。任意の形状に角膜を切除するレーザーシステムを考えた場合、まず角膜全体を均一に切除できる基本機能がデリバリーの光学系に要求される。ガウス分布のレーザープロファイルをホモジナイザーなどで均一化し広範囲(約φ8.0 mm)にエネルギー密度を一定にした一括照射方式、矩形のパルス(約2×10 mm)をそのまま用いながら角膜上をスキャンさせることで均一な切除を行うスリットスキャン方式、レーザーを集光させ小スポット(約φ1.0 mm)のレーザーを角膜上でスキャンさせるフライングスポット方式の3方式に大別することができる。図3に、各照射方式の概略図を示す。

2. 屈折矯正術

2.1 角 膜

涙液層に被われた角膜は上皮、ボーマン(Bowman)膜、実質、デスマ(Descemet)膜、内皮細胞の5層で構成され

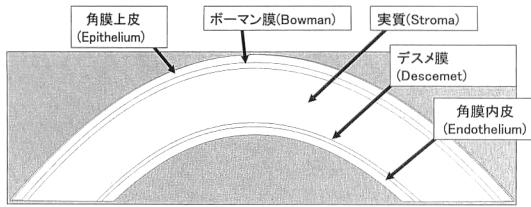


図4 角膜の断面。上皮厚み約 $50\text{ }\mu\text{m}$, ボーマン・デスマ膜厚み約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下, 内皮厚み約 $10\text{ }\mu\text{m}$.

ている(図4)。角膜の厚さは約 $500\text{ }\mu\text{m}$ である。上皮は厚さ約 $50\text{ }\mu\text{m}$ の組織で、基底細胞が行う細胞分裂から始まり表層への移動、そして涙液中への剥離脱落までのサイクルを約1週間で行っている。このため、上皮はレーザーで切除しても再生してしまうので形状は変化しない。これに対し、上皮下にある4層の組織再生は行われない。

角膜の厚みの約90%を占める実質は、実質細胞、コラーゲン線維とその隙間を埋めているプロテオグリカンにより構成されている。コラーゲン線維は等しい径の束状となり、角膜前面と平行して等間隔に配列され角膜の透明性に関与している。角膜の屈折率は各層によって異なり、当然最も厚い実質が強調されるが、平均屈折率は1.376とされている。

角膜は完全な球形であることは少なく、角膜周辺部はよりフラットな形状であることが多い。角膜前面中心部の曲率半径は7.8 mm前後であり、後面中心部のそれは6.5 mm程度である。

2.2 PRK

前述のように、エキシマーレーザーは角膜を精度よく切除できる特徴をもつ。この特徴を利用して、角膜前面の曲率を変えることにより屈折矯正する手術を photorefractive keratectomy (PRK) という。

実際の手術では、点眼麻酔の後、上皮中心領域約 $\phi 9\text{ mm}$ をスパートルなどで剥離した後、ボーマン膜上からレーザーを照射しボーマン膜と実質の形状を変化させる。上皮剥離もレーザーで行ってから、屈折矯正を行う transepithelial ablation といわれる手技もある。手術終了後は点眼薬などで炎症を抑え、感染を予防しながら上皮細胞が再生するのを待つ。上皮は通常数日で被われ、屈折力は創傷治癒の過程で術後1週間では過矯正になるが、その後リグレッション(regression)とよばれる屈折力の戻りの期間を経て目標矯正値に近づき3か月から6か月で安定する。術直後の過矯正の量やリグレッションの程度、期間などは矯正量や患者の個人差などによって異なり、その原因についても不明な点が多いが、矯正精度に影響する問題のひとつである。

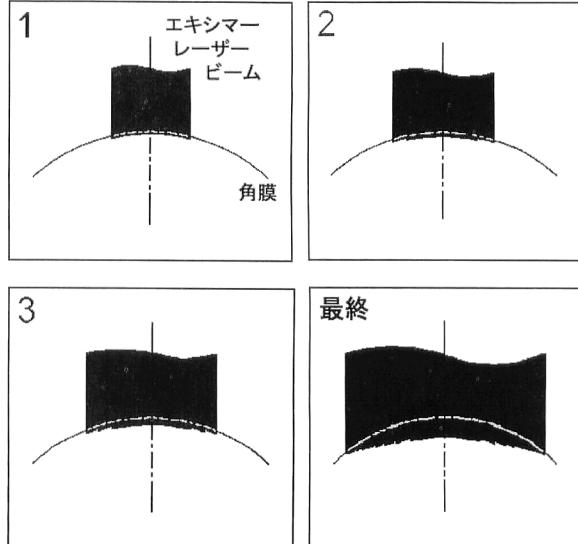


図5 近視矯正。ダイアフラム径を照射ごとに増大させることでポジティブメニスカスレンズ状に角膜を切除する。

2.3 近視矯正

近視眼の場合、角膜前面の曲率半径を大きくし屈折力を弱めることで屈折矯正を行う。目的の切除形状は、ポジティブメニスカスのレンズとなる。一括照射方式、スリットスキャン方式のレーザーでは、ダイアフラムを利用し、そのアーチャー径を1パルスまたは1スキャンごとに最小径から漸増させてゆく。これを繰り返すことで毎回レーザーが照射される中央部は一番深い切除となり、照射回数の少ない周辺部分は最大径に近くなるほど浅い切除となる。図5に模式図を示す。中央部の最大切除深さは(切除率： $\mu\text{m/pulse}$) × (照射回数：pulse)となる。ライティングスポットタイプのレーザーでは、目的の切除形状に近くなるようスポットの重ね合わせを計算させる。

サブミクロンオーダーで角膜を切除できるエキシマーレーザーではあるが、最終的な切除形状はアーチャーの形状変化とレーザーの切除率からなるステップによって形成される。ライティングスポットタイプでは、レーザービームプロファイルによる切除ブロックの組み合わせによって構成される。いずれも完全な連続曲面で構成されていないため、このままでは光学的に問題となるが、照射された実質層の上に術後は上皮が再生することにより実用上十分なレベルの精度をもたらせることができる。

2.4 切除深度

切除深度は矯正屈折力、オプティカルゾーン、術前角膜曲率等より計算することができるが、角膜は前述のように厚み $500\text{ }\mu\text{m}$ の薄い組織である。過度な切除は角膜の脆弱化を生じさせたり、眼圧による角膜形状の変形を生じさせ、術後の屈折値の予測精度を低下させたりする。幾何光

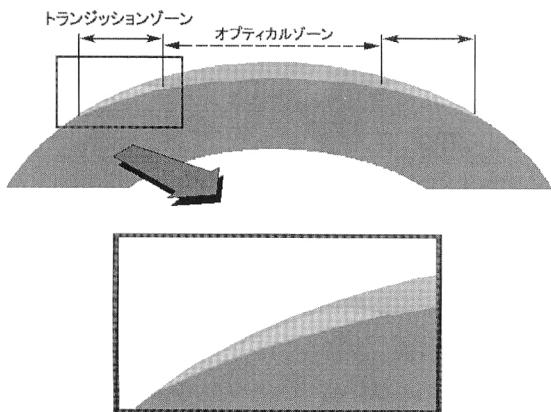


図6 トランジションゾーン。

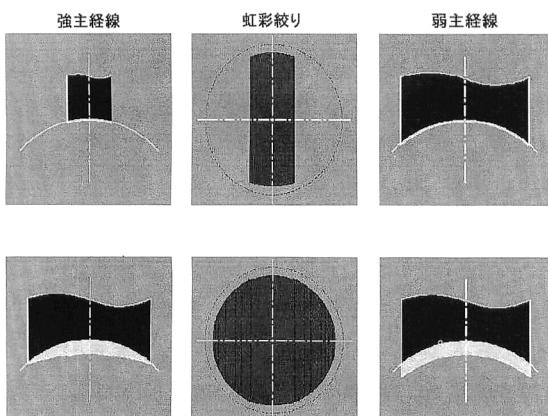


図7 乱視矯正。平行スリットアーチャーの幅を変化させることで乱視を矯正する。

学の角膜への応用については、ガラスやプラスチックの光学部品とは別の注意が必要である。

術後の残存角膜厚の限界については議論されているところであるが、日本眼科学会屈折手術適応検討委員会による平成5年の答申では、最大屈折矯正量について6D以下としている。術前の角膜半径を8mm、オプティカルゾーンを6mm、眼鏡角膜頂点間距離を12mmとした場合、-6Dの中心部の切除深度は74μmとなる。海外ではこれ以上を手術適応条件としている場合もあるが、いずれにしても、強度屈折矯正についてはともに限界があることを認識しておくべきであろう。

2.5 トランジションゾーン

レーザー照射によるオプティカルゾーンのみの形状を変化させると、非照射領域と照射領域の境界で不連続な曲率変化を生じる。この領域での散乱が、ハローやグレアとよばれるぎらつきに影響していると考えられている。トランジションゾーン (transition zone) は、オプティカルゾーンと角膜周辺部の非照射領域を連続的につなぐ領域で(図6)、ブレンドゾーン(blend zone)ともよばれる。通常、

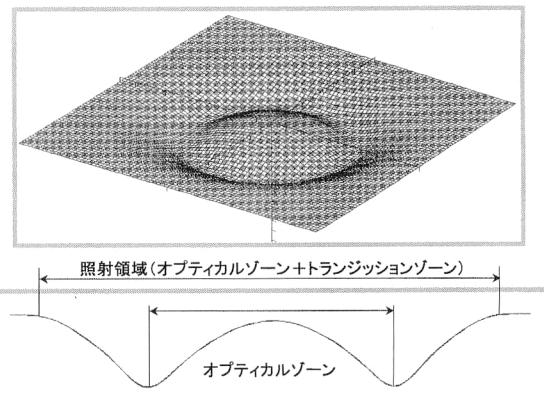


図8 PMMA板遠視矯正照射例。

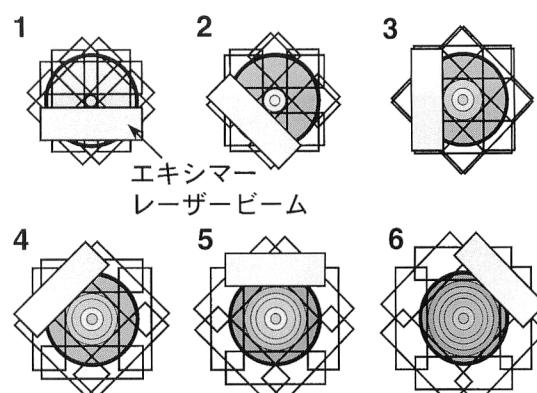


図9 遠視矯正。レーザービームを回転させながら半径方向にオフセットをかける。

オプティカルゾーンの外側1~2mmに追加照射を行う。連続的で滑らかな角膜形状は光学的な改善とともにPRKでは上皮再生を容易にし、LASIKにおいても角膜フラップとベッドの密着性が改善される効果が期待できる。

2.6 乱視矯正、遠視矯正

乱視矯正の切除方法の一例として、平行スリットを用いた場合の模式図を図7に示す。平行スリットを主経線方向に広げることで、シリンダーレンズ状に切除することが可能である。弱主経線方向は、角膜曲率を維持したレーザー照射になるため段差ができる。このため、トランジションゾーンによるスムージングの有用性が大きい。

遠視矯正では、近視矯正とは逆に角膜周辺を多く切除し、角膜の曲率半径を小さくする。この場合、マスクなどで形状を制御することは困難であるため、レーザーの照射位置を角膜周辺部に向かってコントロールし、目的の形状を得る方式が一般的である。図8は、図9に示すようなレーザーパルスコントロールでPMMA板に照射したもの、3次元測定した一例である。

3. LASIK

PRK が角膜上皮下のボーマン膜よりレーザーを照射するのに対して、LASIK (laser *in situ* keratomileusis) はマイクロケラトーム (図 10) とよばれる電動式自動かんなで表層角膜を約 $160\text{ }\mu\text{m}$ の厚さで切除後、露出した角膜実質面にエキシマーで屈折矯正手術を行うものである。図 11 にその手順を示す。

角膜層間手術として keratomileusis の歴史はエキシマーレーザーよりも古く、1963 年にはコロンビアの Barraquer⁷⁾ によって切除した表層角膜を凍結させ、旋盤によって加工しもとに戻すという試みが行われている。天然の自家製コンタクトレンズともいえる。その後マイクロケラトームの改良により、角膜を凍結させずに、表層角膜の切除に続きその下層部の角膜実質を屈折矯正用に切除を

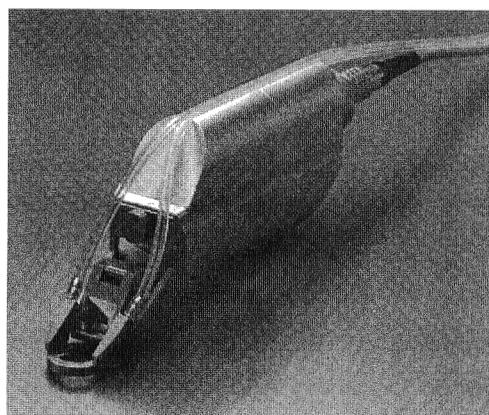


図 10 マイクロケラトーム MK-2000.

行う ALK (automated lamellar keratoplasty) という術式に発展するが、第 2 段階の屈折矯正用切除の精度などに問題があり、広く普及するには至らなかった。この第 2 段階目を PRK に置き換えたものが LASIK であり、Pallikaris⁸⁾ や Seiler⁹⁾ によって開発された。当初は keratomileusis にならい表層角膜を $250\text{ }\mu\text{m}$ 前後に切除し、その裏面にレーザーを照射することも試みられたが、センタリングの精度などに問題があり、現在では表層角膜のヒンジ部を残した状態で切除しフラップを作製、ヒンジを軸にフランプを反転させ、露出した角膜実質面にエキシマーを照射する方式に落ち着いてきた。

3.1 LASIK の手技

わが国において PRK は厚生労働省より認可を得ているが、LASIK については現在未承認であるため、医師の責任のもとに行われている。患者がレーザーを使った屈折矯正手術の適応となるかどうかの判断は、十分な問診と術前検査の後に決定される。

手術当日にも検査は行われる。患者は点眼麻酔の後、手術用ベッドに向かう。ドレーピングにより術野の清潔を確保し、睫毛の侵入を防ぐ。その後、開瞼器を装着し洗浄を行う。マーキングを角膜に行い、フランプを戻すときの参照位置をあらかじめ準備しておく。

厚み約 $500\text{ }\mu\text{m}$ の脆弱な角膜からさらに薄い $160\text{ }\mu\text{m}$ 前後のフランプの切開を可能とするために、サクションリングにより通常 15 mHg 前後の眼圧を 100 mHg 程度まで上昇させ角膜を硬化させる。また、同時に眼球の固定を行う。

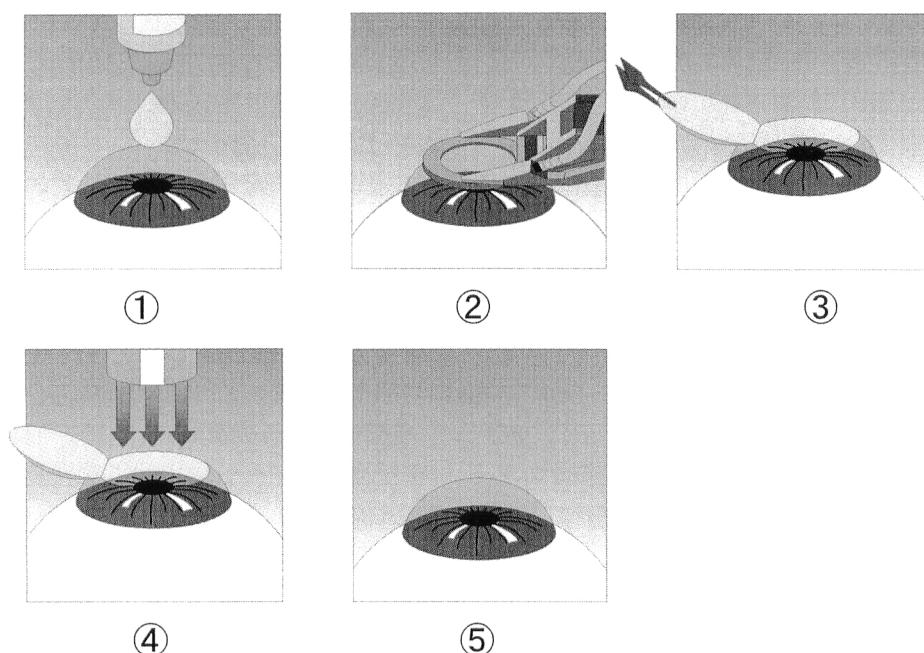


図 11 LASIK 手順。①点眼麻酔、②フランプ作製、③実質層露出、④レーザー照射、⑤フランプリターン。

眼圧の上昇を確認後、フラップの切開を開始する。滑らかで均一な切開面を作製するために、ブレードは約10000 rpmの高速で横振動を行う。次にフラップを開くが、このとき実質上にある水分を十分に除去し、実質層を完全に露出させる。涙液や血液などによってレーザーエネルギーが吸収され、角膜実質上へ照射されるエネルギーの変動を避けるためである。

レーザーを瞳孔中心にアライメントし照射、角膜を矯正する。照射後は実質表面を洗浄し、フラップをもとの位置にしづができないよう注意深く戻す。5分間ほど閉眼させたままにしておくと、毛細管現象で水分の排出がなされ、フラップの密着性が増す。この間にスリット光などでフラップの状態をよく観察し、位置ずれやしづの発生のないとの確認を行っておく。この後、抗菌剤や抗炎症剤を点眼して手術は終了となる。術中、マイクロケラトームのサクションによる高眼圧により眼底の血流が止まり虚血状態となるため、手術直後は視野が暗くなることがあるが、速やかに回復していく。術直後より、目を酷使して過度の瞬きなどでフラップがずれるのを防ぐ目的で保護メガネなどが与えられるが、安静にしていることが望ましい。

3.2 PRK と LASIK

長期的な手術結果で比較すれば、LASIK と PRK では大きな差はない。しかしながら、LASIK がより広く受け入れられる理由として、術後の疼痛が少ない、屈折力や視力の安定するのが早い、PRK で観察される haze とよばれる創傷治癒過程で生じる混濁が発生しない、などが挙げられる。反面、LASIK ではフラップの作製の作業が追加されるため、合併症の可能性の要因が追加されるわけであるし、レーザー切除に加えてマイクロケラトームによる切開で角膜が PRK より脆弱化、変形することの懸念もある。患者にとっては、翌日から良好な視力が得られ、早く日常生活に復帰できることの利点が LASIK を選択する動機となっていると考えられる。

以上、エキシマーレーザーを使用した屈折矯正を中心に原理や手技について説明してきた。屈折矯正の歴史の中で、眼鏡やコンタクトレンズと同列に議論される可能性のある手術方法が初めて登場してきたように感じられる。

レーザーを使えば、非対称性の乱視など、従来眼鏡などでは完全に矯正できない屈折異常も、患者ごとにカスタマイズして矯正することも可能となってくる。しかしながら、エキシマーレーザーも万能ではない。角膜を切除するという非可逆的な手術であるため、矯正度数や再手術の回数には限界があるし、加齢とともに人の屈折力は変化する。また、PRK の歴史は 20 年にも満たないため、20 年以上の長期の安定性や安全性についてはこれから実証されてくることである。今後は、装置はもちろんのこと、患者の創傷治癒にかかる個人差も含めて総合的に手術精度を上げる研究が続けられていくであろうし、Phakic IOL など他の屈折矯正手術との併用により、適応範囲を拡大する努力がなされることであろう。さらなる研究によって、エキシマーレーザーを使った屈折矯正手術が従来の方法と同様に、屈折矯正の手段のひとつとしてより認知されてゆくことであろう。

文 献

- 1) R. Srinivasan and S. Blum: "Far ultraviolet surgical and dental procedures," U.S. Patent No. 4,784,135 (1988).
- 2) S.L. Trokel, R. Srinivasan and B. Braren: "Excimer laser surgery of the cornea," Am. J. Ophthalmol., **96** (1983) 710-715.
- 3) 豊田浩一、村原正隆：エキシマーレーザー最先端応用技術（シーエムシー、1986）pp. 28-30.
- 4) C. A. Puliafito, R. G. Steinert, T. F. Deutsch, F. Hillenkamp, E. J. Derm and C. M. Adler: "Excimer laser ablation of the cornea and lens," Ophthalmology, **92** (1985) 741-748.
- 5) H. Loertscher, S. Mandelam, R. K. Parrish and J. M. Pare: "Preliminary report on corneal incisions created by a hydrogen fluoride laser," Am. J. Ophthalmol., **102** (1986) 217-221.
- 6) R. R. Krueger and S. L. Trokel: "Quantitation of corneal ablation by ultraviolet laser light," Arch. Ophthalmol., **103** (1985) 1741-1742.
- 7) J. I. Barraquer: "Keratomileusis for the correction of myopia," Arch. Soc. Am. Oftalmol. Optom., **5** (1964) 27-48.
- 8) I. G. Pallikaris: "Laser in situ keratomileusis," Lasers Surg. Med., **10** (1990) 463-468.
- 9) T. Seiler: "Excimer laser (193 nm) myopic keratomileusis in sighted and blind human eyes," Refract. Corneal Surg., **6** (1990) 165-173.

(2001年10月9日受理)