

強度屈折矯正におけるエキシマレーザー照射による 家兎角膜屈折矯正手術効果について

奈良県立医科大学眼科学教室

竹 谷 太, 原 嘉 昭

THE INFLUENCE OF EXCIMER LASER PHOTOREFRACTIVE KERATECTORY ON HIGH REFRACTIVE CORRECTION IN RABBIT EYES

FUTOSHI TAKETANI and YOSHIAKI HARA

The Department of Ophthalmology, Nara Medical University

Received June 6, 1997

Abstract: We studied the influence of excimer laser photorefractive keratectomy on high intended refractive corrections compared with moderate and low in 26 rabbits' eyes. Intended refractive corrections were -12 diopter (D), -6D, and -3D. The changes of haze, corneal depth, and corneal curvature were measured to 180 days. Haze disappeared in all rabbits by 180 days. The rates of post-operative corneal curvature compared with intended corneal curvature were not significant between 30 days and 90 days in all corrections. Ablation depths and corrections were reduced over -6D correction. We consider the incidence of low ablation depth and low correction.

Index Terms

excimer laser, photorefractive keratectomy, high refractive correction

要 約

白色家兎 26 眼に対しエキシマレーザー照射による屈折矯正手術をおこなった。矯正予定量を -12 ディオプター(D), -6 D, および -3 D とし, 予定強矯正時の矯正効果について, 各矯正間の比較検討をおこなった。照射前後に, ヘイズ, 角膜厚, および角膜前面曲率半径を 180 日間観察した。ヘイズは全例ともに 180 日目には消失した。30 日目と 90 日目を比較すると, -12 D, -6 D, および -3 D の全矯正量において, 切除後予定した角膜曲率半径に対する切除後の角膜曲率半径の値は有意差は認められなかった。-6 D 以上の矯正をおこなうと低切除で, しかも低矯正となった。-6 D 以上の矯正をおこなうと低切除, かつ低矯正になった原因について考察した。

結 言

193 nm-ArF エキシマレーザーを角膜に照射すること

によりサブマイクロンの正確さとわずかな組織の破壊で角膜の切除が得られる¹⁾。このことを利用し, 角膜実質を切除し角膜曲率半径を変えることにより近視や乱視の屈折矯正(Photorefractive keratectomy 以下 PRK)²⁻⁵⁾に利用されようとしている。

現在, 本邦では, このエキシマレーザーを用いた屈折矯正手術は人眼にたいして治験の段階である。屈折矯正手術の基本的な方針は日本眼科学会における屈折矯正手術適応委員会から以下のような答申が発表されている。

(1) 不同視, (2) 2 ディオプター(D)を越える角膜乱視, (3) 3 D を越える屈折度の安定した近視, でありただし(1)~(3)における屈折矯正量は 6 D 以下とし術後の屈折度は将来を含めて遠視にならないことを目標とする, としている⁶⁾。6 D 以上の矯正量となれば, ヘイズの増加や矯正の正確さ等の問題が増してくる⁷⁻⁸⁾。しかし, PRK が臨床応用され普及すると, 6 D 以上の屈折矯正量への適応の拡大が期待されると予想する。6 D 以上の矯正の検

討のため、動物眼を用いた場合、角膜曲率半径の測定は、測定機器の固定や測定部位の問題のために測定精度が不正確となる可能性があった。しかし、今回、手持ち式オートケラトメーターの使用により人眼と同等の精度でより簡便に角膜曲率半径の測定が可能になった⁹⁾。

我々は白色家兎眼に対して人眼に設定された条件を使用し矯正予定量を強度近視の -12 D 、中等度近視の -6 D 、軽度近視の -3 D と決めエキシマレーザーを照射し、照射前後のヘイズ、角膜厚、角膜曲率半径を求め検討を加えたので報告する。

方 法

対象として $2\sim 4\text{ kg}$ の白色家兎13匹26眼を用いた。白色家兎に塩酸ケタミン(ケタミン[®])と塩酸キシラジン(セラクタール[®])による静脈麻酔、および 0.4% 塩酸オキシプロカイン(ペノキシール[®])による点眼麻酔を行った。

ゴルフ刀で角膜上皮を剝離し、角膜の中心に照準を合わせ、眼球を鉗子で固定し、角膜にエキシマレーザーを照射した。エキシマレーザーの照射はニデック社製EC-5000を使用した。照射の条件は、照射域を 5 mm とし、アブレイションレート $1\text{ }\mu\text{m}$ 、レペティションレート 30 Hz 、および1ショットあたり 160 mJ/cm^2 でおこなっ

た。矯正予定量はPRK -3 D 、 -6 D 、および -12 D に設定した。照射直後のみに、クロラムフェニコール(コリナコール[®])の点眼をおこなった。

スリットランプによる観察を、術前、および術後1, 7, 15, 30, 60, 90, 180日後におこない、角膜上皮の再生、ヘイズ、およびレーザー照射による角膜の合併症の有無を調べた。ヘイズの評価は混濁の状態が、0は角膜混濁を認めない、1はわずかに認める、2は軽度に認める、3は2よりも強いが前房の状態を観察できる、4は前房の状態を観察できない、の0~4の5段階で評価した。角膜厚はニデック社製US-2000を、角膜曲率半径はアルコン社製ハンドオートケラトメーターを使用し、術前、および術後15, 30, 90, 180日後におこなった。検査の際に適宜生理食塩水の点眼をおこなった。

致死量の塩酸キシラジンにより屠殺後、眼球摘出をおこなった。それぞれの矯正量(-3 D 、 -6 D 、および -12 D)ごとに術後30日、90日、および180日目に眼球を摘出したものに対してH-E染色をおこない光学顕微鏡で観察した。

結 果

全例とも、照射後1週目には角膜上皮の再生を認め、観察期間中に角膜潰瘍等の重篤な合併症を認めなかった。

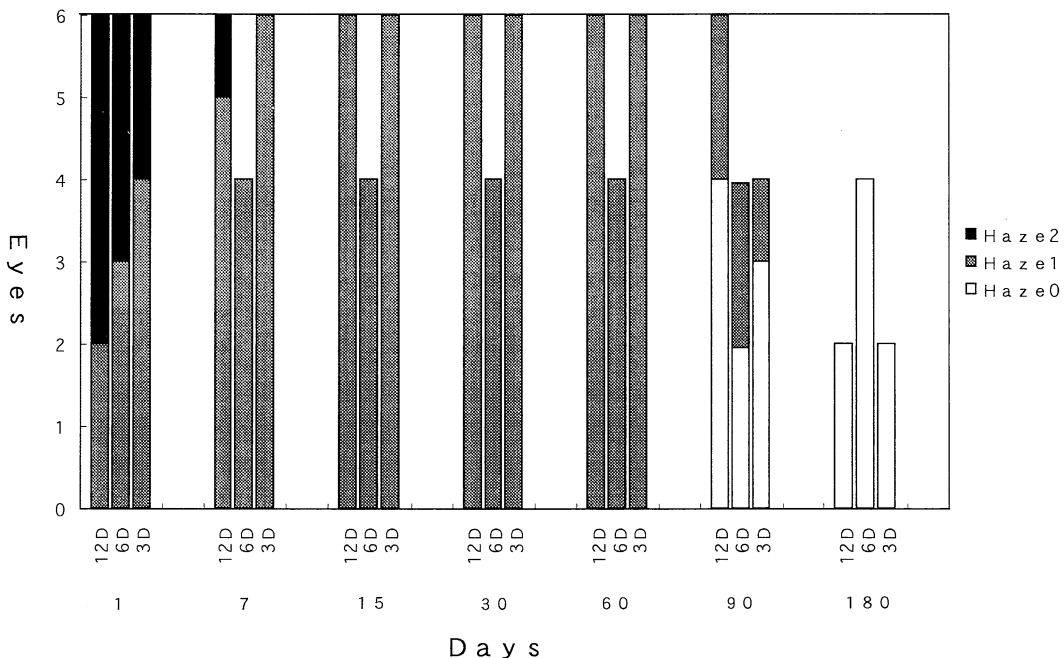


Fig. 1. Corneal haze scores of -12 D , -6 D , and -3 D after PRK.

1. ヘイズ

ヘイズの変化を図に示す(Fig. 1). 術後15, 30 および 60 日目でのヘイズの強さは, どの矯正予定量においても同じであった. 180 日目にはヘイズは全例消失した. 矯正予定量間でヘイズの強さに違いの見られた術後1, 7, および90 日目においては矯正予定量とヘイズの強さのあいだで, カイ二乗検定をおこなった. 術後1, 7, および90 日目の群においても有意差を認めなかった(1日目カイ二乗値=1.333 $p=0.5134$, 7日目カイ二乗値=1.778 $p=0.4111$, 90日目カイ二乗値=0.570 $p=0.7519$).

2. 角膜前面屈折力

矯正予定量 -3 D, -6 D, および -12 D の角膜前面の屈折力の変化を示す(Fig. 2). 切除後15日目から30日目にかけて, やや近視化し, その後徐々に遠視化する傾向が見られた. 30日目の矯正予定量とレーザー照射後に得られた矯正量の差は, 矯正予定量が-3 Dでは 0.36 ± 1.1 (平均値 $\pm$ 標準偏差(D))の過矯正となり, -6 Dは 1.9 ± 3.1 , -12 Dは 7.8 ± 2.5 の低矯正となった.

3. 角膜切除量と角膜曲率半径の変化

-3 D, -6 D および -12 D の矯正予定量ごとに角膜

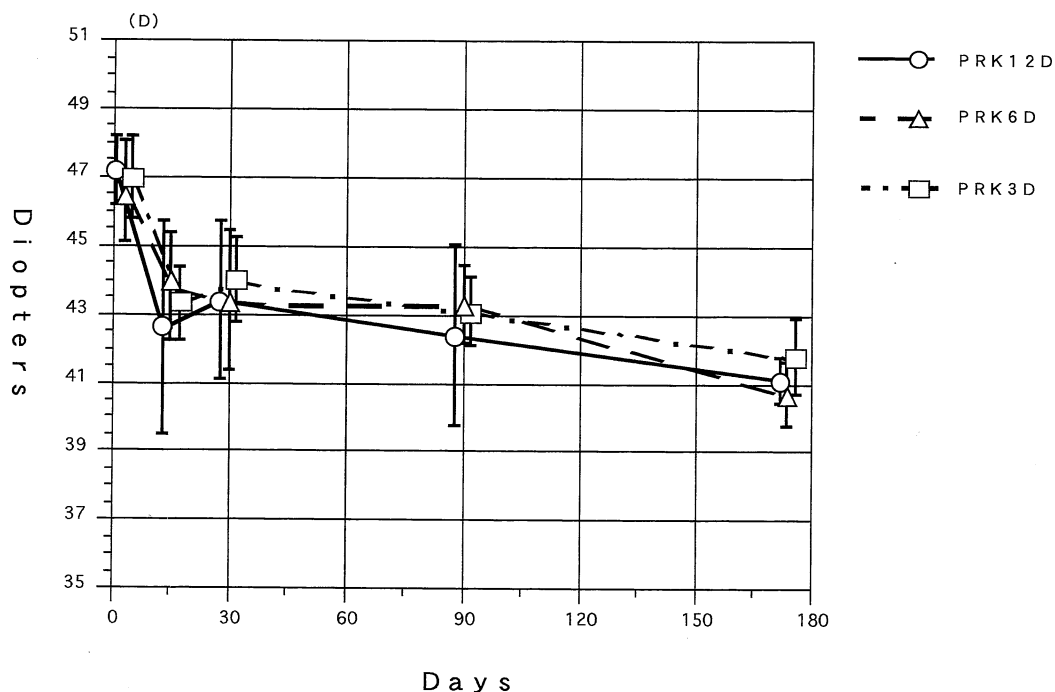


Fig. 2. Average corneal refractive power changes of -3, -6, and -12D after PRK; vertical bars, mean $\pm$ 1 standard deviation.

Table 1. Mean rate and standard deviation of post operative corneal curvature compared with intended corneal curvature at the center of the ablation area

	30 Days		90 Days	
	Mean	S. D	Mean	S. D
PRK 12 D	0.883	0.039	0.891	0.054
PRK 6 D	0.988	0.044	0.98	0.043
PRK 3 D	1.01	0.022	1.016	0.031

Table 2. Mean rate and standard deviation of post operative ablation depth compared with intended ablation depth at the center of the ablation area

	30 Days		90 Days	
	mean	S. D	mean	S. D
PRK 12 D	0.329	0.289	0.503	0.293
PRK 6 D	0.869	0.252	0.91	0.707
PRK 3 D	1.308	0.228	-0.071	1.007

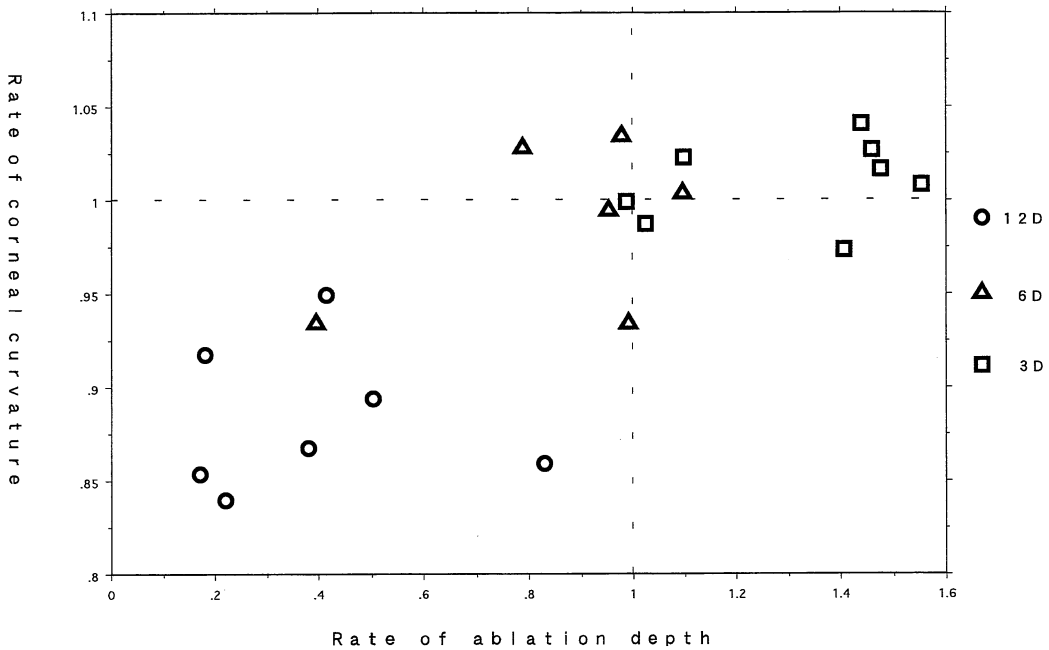


Fig. 3. Correlation between the rate of ablation depth and the rate of corneal curvature at 30 days after PRK. (post operative ablation depth/intended ablation depth; rate of ablation depth, post operative corneal/intended corneal curvature; rate of corneal curvature).

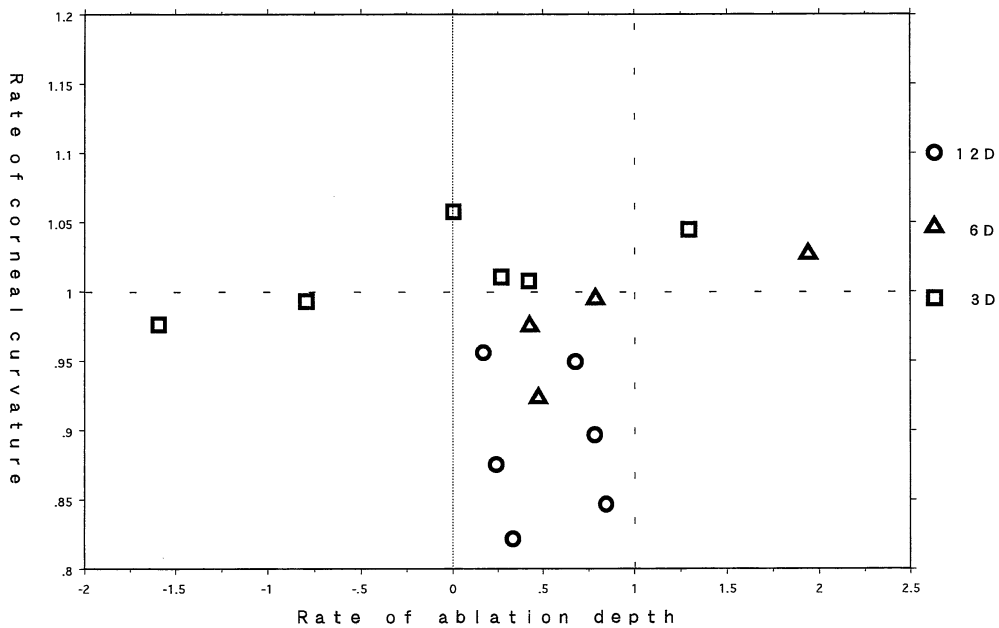


Fig. 4. Correlation between the rate of ablation depth and the rate of corneal curvature at 90 days after PRK. (post operative ablation depth/intended ablation depth; rate of ablation depth, post operative corneal curvature/intended corneal curvature; rate of corneal curvature).

中心の切除予定量に対するレーザー照射後の切除量の値(照射後の切除量/切除予定量, 以下切除比), 予定角膜曲率半径に対するレーザー照射後の角膜曲率半径の値(照射後の角膜曲率半径/予定角膜曲率半径, 以下曲率比)を30日目, 90日目のものについて求めた(Table 1, 2). 切除量比, 曲率比ともに-3, -6, および-12 Dの矯正量ごとに30日目と90日目の間でt検定をおこなった. 切除量比におけるt検定では-3 D($t=4.005$, $p=0.0103$), -6 D($t=0.170$, $p=0.8760$), -12 D($t=0.943$, $p=0.389$)となり, -3 Dの矯正量において30日と90日の間で有意差を認めた. 一方, 曲率比におけるt検定では-3 D($t=0.725$, $p=0.5008$), -6 D($t=1.159$, $p=0.3304$), -12 D($t=0.253$, $p=0.8125$)となり, どの矯正量においても30日と90日の間で有意差は認めなかった. 30日目, 90日目における, おのおのの個体について, 切除量比をX軸に, 曲率比をY軸にプロットしグラフに示す(Fig. 3, 4). 各矯正量ともに30日目, 90日目ともに相関は認められなかった.

4. 組織学的観察

30日目で眼球を摘出し組織学的に観察すると矯正予定量がPRK-3, -6, および-12 Dと増加するとともに, 照射域で上皮の軽度の肥厚と実質上部の瘢痕が認められた. 90日目では, PRK 12 Dではわずかな実質上部瘢痕が認められた. 180日目ではすべての組織切片で部分的に実質瘢痕を認める程度であり, ほぼ実質瘢痕は認めなかった.

考 察

現在, PRKとradial keratotomy(RK)による近視の矯正が臨床化されつつある. -6 D以上の矯正を行った場合, PRKは裸眼視力が0.5以上には約60%, RKは裸眼視力が0.5以上には約50%となり, RKではPRKに比べ矯正精度が劣る¹⁰⁾. しかし, PRKを-6 D以上の強度近視におこなった場合, -6 D以下の近視にPRKを行ったものに比べヘイズの増加や不正確な矯正が問題となる^{7,8)}.

ヘイズとは, エキシマレーザーを実質に照射することにより, 術後に角膜の混濁がおり透明性が落ちる現象である. 家兎眼にエキシマレーザーによる角膜切除術を行うと, ヘイズは最初の測定の10日で最も強く徐々に減少していく¹¹⁾. 我々の実験でもヘイズは矯正予定量にかかわらず術後1から7日目に最も強くその後は徐々に減少していく傾向が見られた. 矯正予定量-12 Dのヘイズは, 長期的にみて, -3 Dと-6 Dのものと有意差を認めなかった. 経過中ヘイズの認められた術後30日目で, 各

矯正量による家兎眼の角膜組織は光学顕微鏡にはほぼ同様であり, ヘイズの強さと各矯正量の間に有意差は見られなかった. -12 Dまでの矯正ではヘイズによる角膜の透明性の低下も回復すると思われる.

-12 Dと-6 Dの曲率比と切除量比には30日目と90日目の間で有意差を認めなかった. レーザー照射後における角膜実質の創傷治癒による厚みの変化は小さく, 矯正効果は持続している. -3 Dの場合に, 切除量比で有意差が見られたのは, 切除量が少ないため切除量比が相対的に大きな変化となったためと考える.

今回の家兎眼において, 矯正予定量が大きくなるほど低矯正になった. 30日目では, 矯正予定量が-12 Dでは低矯正かつ低切除, -6 Dでは矯正切除ともほぼ適当であり, -3 Dでは矯正効果は適当であるが切除が大きくなる傾向が認められた(Fig. 3). 原因としては以下に記すように, (1)角膜上皮剝離後における実質深度に対する含水量の違い, (2)エキシマレーザー照射時に発生する切除塵, あるいは(3)エキシマレーザー照射時に設定した角膜屈折率, の影響が考えられる. (1)に対しては, 今回の実験では人眼でのPRKと同様に, 角膜上皮の剝離後にレーザーを照射した. 角膜上皮剝離後, 角膜実質表層からの水分の蒸発により実質表層は含水量の低下がおこると想像できる. 角膜の含水量が増加すると低矯正となり, 含水量が減少すると過矯正になる¹²⁾. そのため, 矯正量が-3 Dの場合は含水量の少ない実質表層の切除をおこなうため過矯正となり, 矯正量が-12 Dとなると角膜実質の含水量の多い実質深部を切除するため低矯正となったと考える. また, (2)に対しては, レーザー照射中に発生する切除塵の影響が考えられる. PMMAプレートにレーザーを照射する事により発生する微塵を空気で吹き飛ばすことにより, より安定した切除が得られた報告から¹³⁾, 矯正量が増加すると切除塵も増加し, レーザー照射エネルギーの一部が切除塵に吸収され, 切除面に到達しないと予想される. そのため, 矯正量が多くなるほど低矯正となったと考える. また, (3)に対してはエキシマレーザー照射時に設定した角膜屈折率の影響が考えられる. 角膜曲率半径から角膜屈折力を求めるには $(n-1)/r$ で表される(n は角膜屈折率, r は曲率半径). 角膜屈折率は経験的に1.332~1.376の値が取られる. 今回の報告では n は1.3375を使用しPRKをおこなった. Gullstrandの模型眼の1.376と本報告1.3375の角膜屈折率の違いによる角膜予定切除量をFig. 5に示す. すべての矯正量において, t検定で二群間に有意差を認めた. -3 Dの矯正量では角膜屈折率の違いによる切除量の差は3 μm であるが-12 Dになると11 μm になり, 矯正量が

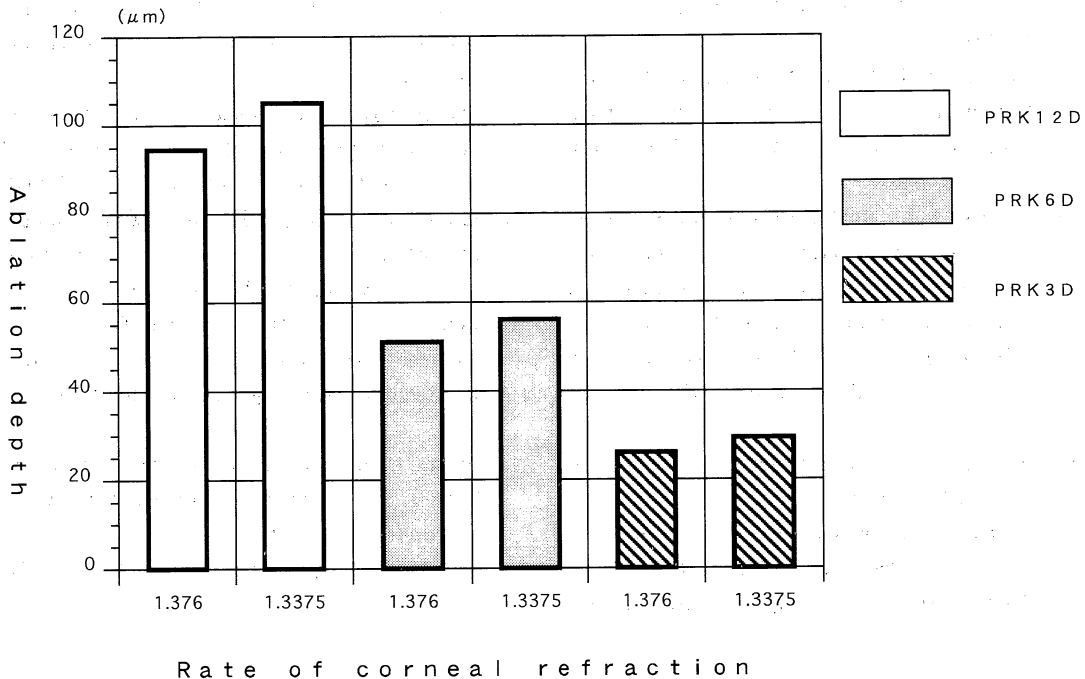


Fig. 5. Ablation in differences of the rate of corneal refraction in PRK -3D, -6D, and -12D.

多くなるほど角膜屈折率の影響が大きくなると考える。

人眼に PRK をおこない低矯正になった場合は、矯正の追加が必要となる。PRK で再矯正をおこなった結果、6 カ月後には 63 % が正視に対し $\pm 1 D^{14)}$ 、1 年後には 82 % が正視に対し $\pm 1 D$ となり¹⁵⁾、PRK にて再矯正をおこなう場合でも目標に近い矯正ができるものと考ええる。しかし、一度人眼に PRK をおこなうと、照射域にボウマン膜がなくなり、家兎眼と比較的似た組織が予想される。家兎眼では -12 D では低矯正となった。人眼に再矯正をおこなう場合は、-6 D 程度までの矯正にとどめたほうがよいと考える。

家兎眼に PRK をおこなった今回の結果から、-6 D 以上の PRK を臨床応用した場合、ヘイズによる視力の低下は認めず、矯正効果の持続は認められるが、矯正予定量が -6 D 以上に増加すると切除予定量よりも実際の切除量が少なくなり矯正効果が弱くなることが予想される。前記(1)~(3)の問題を解決することにより、-6 D 以上の矯正も可能になると考える。

文 献

- 1) Trokel, S. L., Srinivasan, R. and Braren, B. : Excimer laser surgery of the cornea. *Am. J. Ophthalmol.* **96** : 710-715, 1983.
- 2) Gartry, D. S., Kerr-Muir, M. G. and Marshall, J. : Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser : a clinical study. *Refract Corneal Surg.* **7** : 420-435, 1991.
- 3) Seiler, T. and Wollensak, J. : Myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser one-year follow-up. *Ophthalmology* **98** : 1156-1163, 1991.
- 4) Maguen, E., Salz, J. J., Nesburn, A. B., Warren, C., Macy, J. I., Papaioannou, T., Hofbauer, J. and Berlin, M. S. : Results of excimer laser photorefractive keratectomy for correction of myopia. *Ophthalmology* **102** : 1558-1563, 1994.
- 5) Snibson, G. R., Carson, C. A., Aldred, G. F. and Taylor, H. R. : One-year evaluation of excimer laser photorefractive keratectomy for myopia and myopic astigmatism. *Arch. Ophthalmol.* **113** : 994-1000, 1995.
- 6) 所 敬, 金井 淳, 西信元嗣, 林 文彦, 増田寛治郎, 松崎 浩, 丸尾敏夫 : 屈折矯正手術の適応につ

- いて——屈折矯正手術適応委員会答申, 日眼会誌. **97**: 1087-1089, 1993.
- 7) **Heitzmann, J., Binder, P. S., Kassab, B. S. and Nordan, L. T.** : The correction of high myopia using the excimer laser. *Arch. Ophthalmol* **111**: 1627-1634, 1993.
 - 8) **Menazo, J. L., Martinez-Costa, R., Navea, A., Roig, V. and Cisneros, A.** : Excimer laser photorefractive keratectomy for high myopia. *J. Cataract Refract Surg.* **21**: 393-397, 1995.
 - 9) 竹谷 太, 魚里 博, 西信元嗣: 手持ち式オートケラトメーターの有用性, あたらしい眼科 **13**: 625-627, 1996.
 - 10) 島崎 潤: Radial Keratotomy の是非, あたらしい眼科 **11**: 165-172, 1994.
 - 11) **Aiimann, N., Chamon, W., Silverman, R. H., Azar, D. T., Reinstein, D. Z., Stark, W. J. and Coleman, D. J.** : High-frequency ultrasound quantitative analyses of corneal scarring following excimer laser keratectomy. *Arch. Ophthalmol.* **111**: 968-973, 1993.
 - 12) **Dougherty, P. J., Wellish, K. L. and Maloney, R. K.** : Excimer laser ablation rate and corneal hydration. *Am. J. Ophthalmol.* **118**: 169-176, 1994.
 - 13) 征矢耕一, 小幡博人, 天野史郎, 宮田和典, 水流忠彦: 眼科用エキシマレーザーにおける照射周辺環境の影響. 日眼会誌. **99**: 1242-1247, 1995.
 - 14) **Seiler, T., Derse, M. and Pham, T.** : Repeated excimer laser treatment after photorefractive keratectomy. *Arch. Ophthalmol.* **110**: 1230-1233, 1992.
 - 15) **Matta, C. S., Piebenga, L. W., Deitz, M. R. and Tauber, J.** : Excimer retreatment for myopic photorefractive keratectomy failures. Six-to 18-month follow up. *Ophthalmology* **103**: 444-451, 1996.