

# 治療的エキシマレーザー角膜表層切除術後の 遠視化の原因について

奈良県立医科大学眼科学教室

桜井一郎, 竹谷太, 魚里博  
原嘉昭, 西信元嗣

大淀町立大淀病院眼科

名和良晃

## THE CAUSES OF THE HYPEROPIC SHIFT AFTER EXCIMER LASER PHOTOTHERAPEUTIC KERATECTOMY

ICHIRO SAKURAI, FUTOSHI TAKETANI,  
HIROSHI UOZATO, YOSHIAKI HARA  
and MOTOTSUGU SAISHIN

*Department of Ophthalmology, Nara Medical University*

YOSHIAKI NAWA

*Department of Ophthalmology, Oyodo Municipal Hospital*

Received January 17, 1996

*Abstract:* The postoperative hyperopic shift of the excimer laser phototherapeutic keratectomy (PTK) for treatment of corneal superficial opacities is the major complication of this technique. To investigate the causes of this hyperopic shift, we ablated the PMMA plates, hard contact lenses and the corneas of white rabbits by excimer laser which was set to perform a therapeutic ablation.

The hyperopic shift when the PMMA plates were ablated with a depth 50  $\mu\text{m}$  was about 1 diopter, and the greater the numbers of pulses during ablation, the greater the tendency toward hyperopia. Regression analysis shows that the steeper the basecurve of the hard contact lenses, the greater the tendency toward hyperopia. The hyperopic shift in ablated rabbit corneas was about 3 diopters after 2 weeks, and it was continued to 3 months. There was a tendency that the greater the numbers of pulses during ablation and the steeper the curvature of the cornea, the greater hyperopic shift.

The causes of this hyperopic shift of the PTK were considered to be the following: 1) the differential distribution of the energy density of the laser beam; 2) the ablation rates between central and peripheral cornea are different; 3) re-epithelializations in the peripheral area were thicker than those in the central area.

### Index Terms

excimer laser, phototherapeutic keratectomy, hyperopic shift, ablation rate

## まえおき

眼科領域において、193 nm のエキシマレーザーは主に角膜の曲率を変化させて近視を矯正する目的で使用されている。しかし、エキシマレーザーはミクロン単位で角膜を切除することが可能であり、その切除面が非常に平滑であることから、帯状角膜変性症や顆粒状角膜変性症など種々の角膜表層疾患に対して、混濁部を切除する治療的角膜切除術(phototherapeutic keratectomy: PTK)にも用いられている<sup>1-6)</sup>。

しかし、角膜表層を均一な深さで切除し角膜曲率は変化しないはずである PTK では、術後に遠視化が生じることが報告されており問題となっている<sup>7-10)</sup>。筆者らの施設においてもエキシマレーザーによる PTK の臨床治療を行なったが、術後に生じる遠視化を少なからず経験しており、この術式の最大の問題点であると考えている。このような遠視化の原因については諸説が唱えられているが、実験的にそれを究明した報告はない。そこで PMMA (polymethylmethacrylate) の平板、ハードコンタクトレンズおよび白色家兎を用いて、PTK 術後に生じる遠視化の原因について実験的に究明した。

## 方 法

PTK による遠視化の成因を調べるために、PMMA (polymethylmethacrylate) の平板およびハードコンタクトレンズ、白色家兎角膜を用いてエキシマレーザーによる層状切除を行ない、その前後の屈折(曲率)の変化を測定した。エキシマレーザー発生装置は、ニデック社製

EC-5000 を使用した。いずれの照射も直径 5 mm の円形照射となるようにレーザービームを走査させ、繰り返し周波数を 30 Hz とし、切除率は PMMA では  $0.3 \mu\text{m}/\text{scan}$ 、家兎角膜では  $0.6 \mu\text{m}/\text{scan}$  に設定した。

まず PMMA の平板にエキシマレーザーを PTK モードで照射し層状切除を行ない、その切除深さを  $25 \cdot 50 \cdot 75 \mu\text{m}$  に設定した。エキシマレーザーを照射した後その領域の屈折力をレンズメーターで測定し、得られた度数を屈折の変化量とした。各切除深さの設定でそれぞれ 5 回づつ照射し、屈折の変化量を比較した。

次にベースカーブの異なる PMMA のハードコンタクトレンズに同じく PTK モードで切除深さを  $50 \mu\text{m}$  に設定してエキシマレーザーを照射した。ハードコンタクトレンズはすべて球面度数が  $-3.00 \text{ D}$  で、ベースカーブが  $7.4 \text{ mm}$  から  $8.4 \text{ mm}$  の間で  $0.2 \text{ mm}$  刻みに異なる 6 枚を使用した。エキシマレーザー照射前後でコンタクトレンズの度数をレンズメーターで測定し、その変化量とベースカーブとの関係を調べた。

さらに白色家兎 6 羽 12 眼に PTK モードでエキシマレーザーを照射し角膜表層を切除した。切除深さの設定を  $50 \mu\text{m} \cdot 100 \mu\text{m} \cdot 200 \mu\text{m}$  の 3 群に分け、それ以外の照射条件はすべて同じとした。兎の麻酔には、ketamine hydrochloride (ケタラール<sup>®</sup>)  $20 \sim 40 \text{ mg}/\text{kg}$  および xylazine hydrochloride (セラクター<sup>®</sup>)  $2 \sim 5 \text{ mg}/\text{kg}$  を筋肉内注射し、4% oxybuprokin (ベノキシール<sup>®</sup>) の点眼麻酔を併用した。開瞼器をかけ、角膜が水平面と平行になるように兎固定器を固定し、瞳孔中心にアライメントしてエキシマレーザーを照射した。

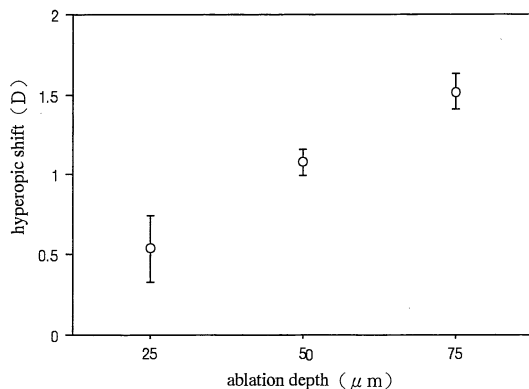


Fig. 1. the refractive changes of the PMMA plates after excimer laser PTK ablation.

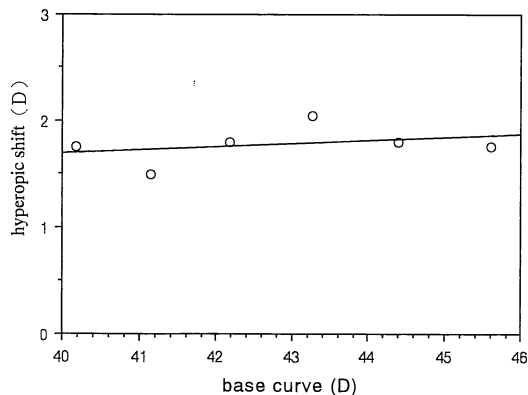


Fig. 2. The correlation between basecurve of the PMMA hard contact lenses and the changes of the lens power after excimer laser PTK ablation.

術前および術後2週目・3か月目にアルコン社製手持ち式オートケラトメーターを用いて角膜曲率を測定し、照射前後の角膜曲率の変化を調べた。角膜曲率の変化量には強主経線と弱主経線の平均角膜曲率の変化量を用いた。また照射前と照射後3か月目の角膜曲率の変化量を設定切除量が50 μm・100 μm・200 μmの3群において

比較した。さらに設定切除量が100 μmの群において、照射前と照射後3か月目の角膜曲率の変化量と照射前の角膜曲率との関係についても検討した。

また術後1か月目における照射部の組織切片を光学顕微鏡で観察した。

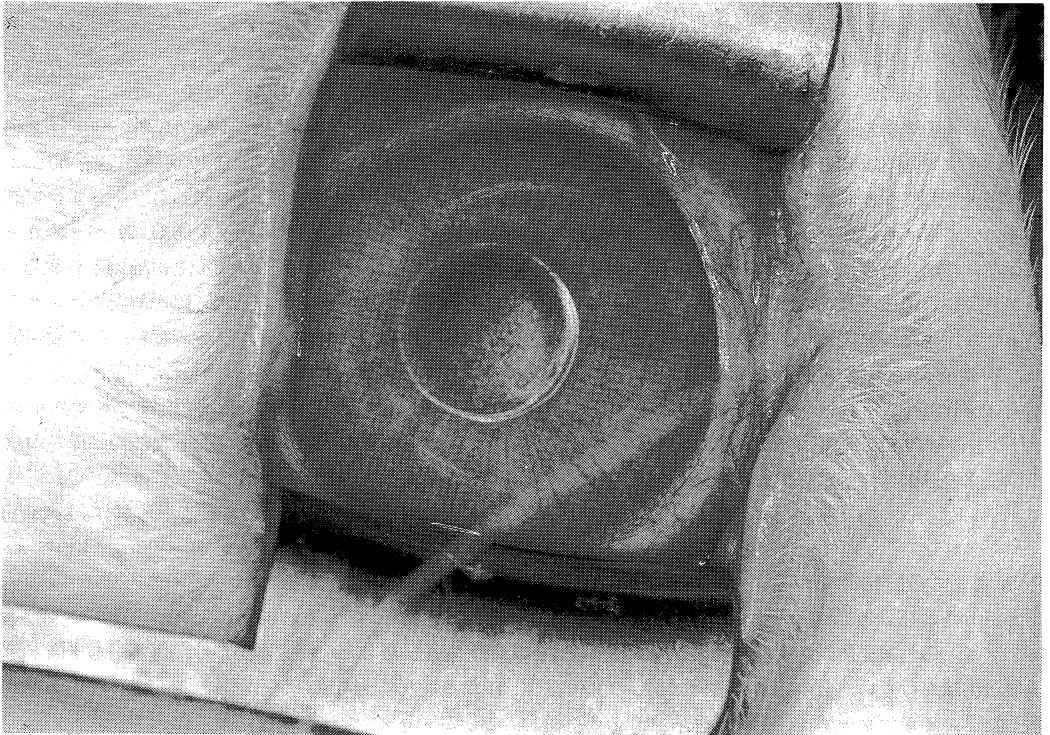


Fig. 3. The rabbit cornea after excimer laser PTK ablation.

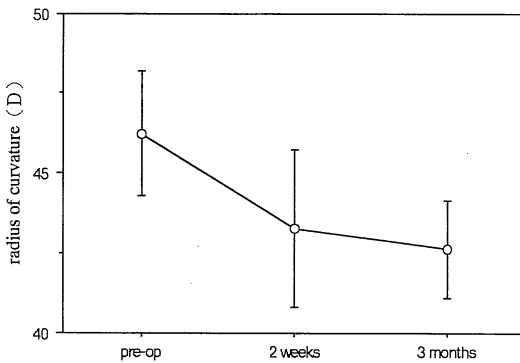


Fig. 4. The changes of the radius of curvature of the rabbit corneas after excimer laser PTK.

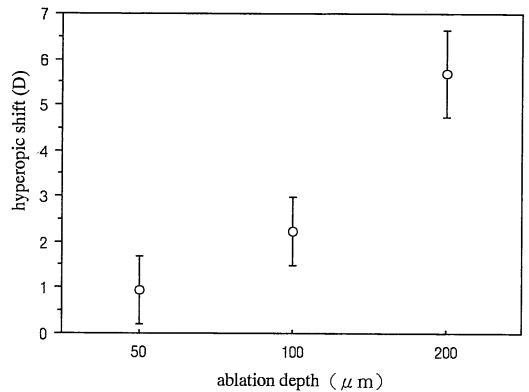


Fig. 5. The relationship of the ablation depths and hyperopic shift of the rabbit corneas.

結 果

1. 平板

PMMAの平板にPTKモードでエキシマレーザーを照射したときの、屈折の変化量(平均値±1標準偏差)をFig. 1に示す。設定切除量が25μmの群の屈折の変化量

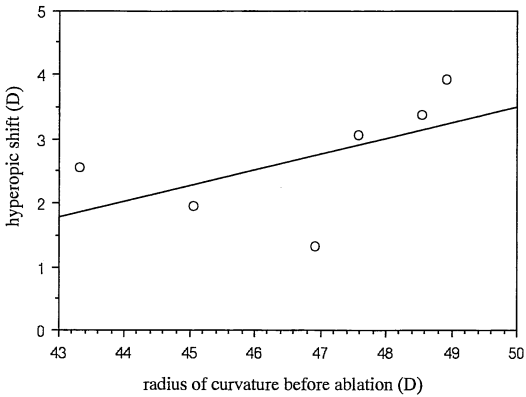


Fig. 6. The correlation between the radius of curvature of the rabbit cornea before ablation and the keratometric changes 2 weeks after ablation in the cases of PTK with a depth of 100 μm.

は $0.54 \pm 0.207$  Dであり、 $50 \mu\text{m} \cdot 75 \mu\text{m}$ の群ではそれぞれ $1.08 \pm 0.84$  D,  $1.52 \pm 0.11$  Dであった。設定切除量が多いほどすなわち照射量が多くなるほど屈折の変化量が有意に大きくなった(独立2群のt検定において $p < 0.001$ )。

2. ハードコンタクトレンズ

ベースカーブの異なるハードコンタクトレンズにPTKモードでエキシマレーザーを照射した際の、照射前のベースカーブとコンタクトレンズの度数の変化をFig. 2に示す。相関係数は $r=0.338$ であり、統計学的に有意な相関関係は得られていないが、ベースカーブの曲率(D)が大きいほどレンズ度数の変化量が大きくなる傾向がみられた。またこの6枚のレンズの平均変化度数は $1.78 \pm 0.18$  Dであり、同じ切除量の平板との比較では有意差が認められた(独立2群のt検定において $p < 0.0001$ )。

3. 白色家兎

家兎角膜にエキシマレーザーを照射した直後の角膜をFig. 3に示す。照射後2週目・3か月目に角膜曲率を測定した白色家兎6羽12眼の角膜曲率の経時適変化(平均値±1標準偏差)をFig. 4に示す。照射前の角膜曲率は $46.25 \pm 1.95$  Dであり、照射後2週目では $43.3 \pm 2.46$  D, 3か月目では $42.63 \pm 1.50$  Dであった。照射前と照射後2



Fig. 7. Epithelium of the rabbit cornea 2 months after PTK with a depth of 200 μm. (Masson's trichrome stain×200)

週目の角膜曲率には有意差が認められた(関連2群のt検定において $p=0.0042$ ).

各設定切除量における照射前と照射後3か月目の角膜曲率の変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)をFig. 5に示す. 設定切除量が $50\mu\text{m}$ の群( $n=4$ )では $0.95\pm 0.74\text{D}$ であり, $100\mu\text{m}$ の群( $n=4$ )では $2.23\pm 0.75\text{D}$ , $200\mu\text{m}$ の群( $n=4$ )では $5.69\pm 0.95\text{D}$ であった. 照射量が多くなるほど遠視化の程度は強く, $50\mu\text{m}$ の群と $200\mu\text{m}$ の群, $100\mu\text{m}$ の群と $200\mu\text{m}$ の群の間には有意差を認めた(独立2群のt検定でそれぞれ $p=0.0002$ , $p=0.0012$ )が, $50\mu\text{m}$ の群と $100\mu\text{m}$ の群では有意差は認めなかった( $p=0.051$ ).

設定切除量が $100\mu\text{m}$ の群における照射後2週間目の曲率の変化量と照射前の角膜曲率の関係をFig. 6に示す. コンタクトレンズにエキシマレーザーを照射したときと同様に照射前の角膜曲率が大きいほど曲率の変化量は大きくなる傾向があったが,相関係数は $r=0.553$ であり統計学的に有意な相関関係は認めなかった.

組織学的には術後1か月目において照射領域の上皮細胞層は過形成を示していた(Fig. 7).

## 考 察

エキシマレーザーによるPTKでは,術後の屈折が遠視化を示すことが最大の問題点とされている. 遠視化の原因について高橋ら<sup>9)</sup>は,1. レーザービームの均一性の問題(器械に関する問題),2. レーザー照射領域の周辺部と中央部でのエネルギー密度の違い(面を曲面に照射するという根本的な問題),3. レーザーの角膜中心外照射の影響(手技上の問題),4. 病的角膜であること(術前に規定されている問題)などをあげている. またGartryら<sup>11)</sup>はこの他に,角膜中央部が層状に切除された後に生じる角膜の再構築による影響や,切除された微塵がシールドとなり角膜周辺部での切除効果を下げている可能性を指摘している. 我々はこのPTKによる遠視化の原因を調べるために,PMMAの平板,ハードコンタクトレンズ,白色家兎を用いて実験的にPTKモードでエキシマレーザーを照射した. PMMAは水分を含まず,また創傷治癒の影響を受けないのでレーザー装置側に起因する問題について考察することができ,家兎を用いての実験では角膜の含水率や創傷治癒の影響についての考察が可能である.

平板を用いての実験では, $50\mu\text{m}$ の切除において約1D程度の遠視化が生じており,照射量が増えるほど遠視化の程度は大きくなった. この結果から直径5mmの円形の照射領域におけるエネルギー分布には中心部と周辺

部においてわずかに差があることが示唆される. このためレーザー装置本体に起因する原因については否定できない.

また同じ素材であるPMMAのハードコンタクトレンズを用いた実験では,曲率の有無による影響を考察することができる. 曲率の異なるコンタクトレンズにエキシマレーザーを照射して,曲率の遠視化に対する影響を調べたが,遠視化の程度と曲率の間には明らかな相関関係は得られなかった. しかし曲率が生理的な角膜に近いコンタクトレンズでは $50\mu\text{m}$ の切除により平均1.775Dの遠視化が生じており,同じ切除量でも平板を照射した場合と有意に差が生じたことから,エキシマレーザーを球面に対して照射する場合には中心部と周辺部においてレーザーの切除効果が異なることがいえる. つまりレーザーによる切除効果はその入射角に依存していることが示唆される.

家兎を用いた実験では,照射後2週目で約3Dの遠視化が生じており,3か月目でもわずかに遠視化は進行していた. 新妻ら<sup>12)</sup>は,PTKを施行した17症例の屈折変化では術後平均3Dの遠視化が生じており,時間の経過と共に次第に軽減し,5か月目では1D以下であったと報告しているが,水流ら<sup>13)</sup>の報告ではVISX社製エキシマレーザー装置を用いてPTKを施行した137眼の経過において屈折が遠視方向に変化した割合は,術後1か月,3か月,6か月でそれぞれ28.4%,31.8%,40.7%と増加している.

また我々の結果では,PTKモードのレーザーの照射量が多いほど遠視化が強くなる傾向が認められており,この結果はFagerholmら<sup>14)</sup>の報告と一致している. 我々の結果では設定した切除量が $50\mu\text{m}$ の群と $100\mu\text{m}$ の群の間には有意差がなかったが,これはPTKモードでの切除が上皮を剝離せずにレーザーを照射するため,実際に切除された実質の量は設定量よりも少ないためであると考えられる.

角膜上皮細胞は,エキシマレーザー照射後通常2~3日で角膜表面を再被覆するが,上皮細胞層は重層化し厚さを増す. この上皮細胞の過形成の程度は,切除した深さにある程度比例するとされている<sup>15)</sup>. そして術後1~3か月で正常の厚さに戻るが,術後4か月が経過しても上皮細胞層の厚さが依然正常の1.5倍近く肥厚していたという報告もある<sup>16)</sup>. 我々の結果では照射後1か月目の上皮細胞層はかなり肥厚しており,特に切除縁での肥厚が著名であることから,上皮細胞の修復の仕方も遠視化の一因となっていることが示唆される. また時間の経過により屈折値が変化することも,上皮の過形成が次第に軽減

することによるためと考えられる。

PTKを施行する必要がある症例では、角膜混濁のために術前の矯正視力が悪く以前では角膜移植が唯一の手段であった。しかしエキシマレーザーの応用により角膜表層を平滑に切除することができることが可能となり、角膜移植を施行しなくても簡単に良好な視力が得られるようになった。PTKは他の外科的な手術法と比べると比較的合併症の少ない術式であるが、遠視化という問題が残されている。元々近視である場合は、PTKにより遠視化することで屈折異常が矯正されることもあり好ましい結果が得られるが、元々遠視の症例ではこの遠視化は非常に不都合である。今回の研究の結果から遠視化の原因としては単一のものではなく、レーザービームのエネルギー密度の分布の違いや、角膜という球面に照射するために中心部と周辺部では切除率が異なること、また上皮細胞層の再被覆の際に生じる照射周辺部での過形成の影響などが複合して生じるものと考えられた。

切除量が多いほど遠視化の程度は強くなるので、PTKによる切除量は必要最小限に抑えることが重要である。带状角膜変性症などの混濁の深さがほぼ一定の症例であれば、照射中に手術用顕微鏡を覗きながら照射量を決定することは容易であるが、顆粒状角膜変性症のような混濁部の深さが一定でない場合は、照射量と遠視化の程度が比例することを念頭において照射量を決定する必要がある。現在エキシマレーザーは主に近視矯正の目的で使用されているが、遠視矯正のプログラムも開発中である。したがってエキシマレーザーによる遠視矯正の方法が確立されればPTKのプログラムにそれを組み込むことで遠視化を防ぐことも可能となるだろう。

## 文 献

1) 富井 聡, 木下 茂 : 眼科 36 : 1397, 1994.  
2) 萩原容子, 木下 茂, 大橋裕一, 渡辺 潔, 真鍋禮三 : 臨床眼科 45 : 1443, 1991.

3) O'Brart, D. P. S. : *Bri. J. Ophthalmol.* 77 : 702, 1993.  
4) Forster, W., Grewe, S., Atzler, U., Lunecke, C. and Busse, H. : *Refract Corneal Surg.* 9 : 85, 1993.  
5) Thompson, V., Durrie, D. S. and Cavanaugh, T. B. : *Refract Corneal Surg.* 9 : 81, 1993.  
6) 崎元 卓 : 眼科 36 : 1413, 1994.  
7) Sher, N. A., Bowers, R. A., Zabel, R. W., Frants, J. M., Eiferman, R. A., Brown, D. C., Rowsey, J. J., Parker, P., Chen, V. and Lindstrom, R. L. : *Arch. Ophthalmol.* 109 : 491, 1991.  
8) 高橋圭三, 木下 茂, 大橋裕一, 生野恭司, 森村浩之 : 臨床眼科 46 : 882, 1992.  
9) Stark, W., Goodman, G. and Gilbert, M. : *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32 : 720, 1991.  
10) Campos, M., Nielsen, S., Szerenyi, K., Garbus, J. J. and McDonnell, P. J. : *Am. J. Ophthalmol.* 115 : 433, 1993.  
11) Gartry, D., Muir, M. K. and Marshall, J. : *Bri. J. Ophthalmol.* 75 : 258, 1991.  
12) 新妻卓也, 伊藤退助, 伊藤清治, 石井康雄, 林正康, 新妻聡美, 普天間稔, 大橋考治 : 臨床眼科 46 : 983, 1992.  
13) 水流忠彦, 下村嘉一, 富井 聡, 木下 茂, 田野保雄, 増田寛次郎 : あたらしい眼科 12 : 1583, 1995.  
14) Fagerholm, P. F., Fitzsimmons, T. D., Orndahl, M., Ohman, L. and Tengroth, B. : *Refract Corneal Surg.* 9 : 76, 1993.  
15) 中安清夫, 石川 隆, 金井 淳 : 眼科 36 : 1387, 1994.  
16) Taylor, M. D., L'Esperance, J. A. F. and Del Pero, A. R. : *Ophthalmology* 96 : 654, 1989.