

可視光半導体レーザー(680 nm)およびクリプトンレーザー(647 nm) 弱度光凝固の比較検討

—組織病理像と糖尿病黄斑症治療成績—

奥山美智子¹⁾, 沖坂 重邦¹⁾, 中神 哲司¹⁾, 佐井 優見²⁾

水川 淳¹⁾, 伊東 正雄³⁾, 太田 康夫⁴⁾

¹⁾防衛医科大学校眼科学教室, ²⁾順天堂大学医学部眼科学教室

³⁾伊東眼科クリニック, ⁴⁾株式会社ニデック

要 約

可視光半導体レーザー(680 nm)とクリプトンレーザー(647 nm)でカニクイザル眼底に弱度凝固斑を作製し, 照射後1か月までの網膜脈絡膜の組織病理像を観察した。両者とも網膜外層と脈絡膜内層1/3のメラノサイトに障害を認めた。両レーザーを用い, 糖尿病黄斑症に対して弱度局所光凝固を行い, 治療成績を比較検討した。対象は6例12眼, 年齢は41~67歳, 糖尿病歴5~25年, 網膜症の程度は福田分類AI, AII, BIである。視力, 蛍光眼底造影検査, 静的視野検査(オクトパス プログラム31)を, 術前, 術後3か月, 6か月に行った。視力は全例不変であった。網膜中心感度は, 両レーザー光凝固とも改善2

眼, 不変4眼であった。トータルロスは可視光半導体レーザーでは, 改善1眼, 不変4眼, 悪化1眼であり, クリプトンレーザーでは, 改善1眼, 不変2眼, 悪化3眼であった。可視光半導体レーザーはクリプトンレーザーと同様に臨床使用可能であり, かつ, 有用であると思われる。(日眼会誌 100: 692-697, 1996)

キーワード: 可視光半導体レーザー(680 nm), クリプトンレーザー(647 nm), オクトパス静的視野検査, 網膜中心感度, トータルロス

Comparative Study on Diode Laser (680nm) and Krypton Laser Mild Photocoagulation

—Histological Findings and Therapeutic Outcome for Diabetic Maculopathy—

Michiko Okuyama¹⁾, Shigekuni Okisaka¹⁾, Tetsushi Nakagami¹⁾,

Yumi Sai²⁾, Atsushi Mizukawa¹⁾, Masao Ito³⁾

and Yasuo Ohta⁴⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, National Defense Medical College

²⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

³⁾Ito Eye Clinic

⁴⁾Nidec Inc

Abstract

A histopathological study of macaca monkey retina-choroid was carried out for one month after mild photocoagulation with a diode laser (680 nm) and a krypton laser (647 nm). Both lasers produced the same damage to the outer layer of retina and to the melanocytes of 1/3 of the inner choroid. Mild focal photocoagulation was done for 6 patients (12 eyes) with diabetic maculopathy. The patients were 41 to 67 years old, suffering from diabetes mellitus for 5 to 25 years. The grade of their retinopathy was Fukuda's classification AI, AII, and BI. All eyes were tested before and 3~6 months after photocoagulation for corrected visual acuity, fluorescein angiography, and visual field sensitivity by Octopus automated static perimetry. Visual acuity was stable

in all cases. Central sensitivity was better in 2 eyes and unchanged in 4 eyes in both types of laser photocoagulation. In cases of total loss, one eye was improved, 4 eyes were unchanged and one eye was worsened by diode laser photocoagulation and one eye was improved, 2 eyes were unchanged and 3 eyes were worsened by krypton laser photocoagulation. The diode laser (680 nm) might be as useful for ophthalmic laser treatment as the krypton laser. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 692-697, 1996)

Key words: Diode laser (680nm), Krypton laser (674nm), Octopus automated static perimetry, Central visual sensitivity, Total loss

別刷請求先: 359 埼玉県所沢市並木3-2 防衛医科大学校眼科学教室 奥山美智子
(平成8年1月30日受付, 平成8年4月30日改訂受理)

Reprint requests to: Michiko Okuyama, M.D. Department of Ophthalmology, National Defense Medical College,
3-2 Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama-ken 359, Japan

(Received January 30, 1996 and accepted in revised form April 30, 1996)

I 緒 言

近赤外半導体レーザー(波長810 nm)は,1987年 Puliafito ら¹⁾, Brancato ら²⁾により家兎眼実験報告以来,眼科臨床^{3)~6)}に広く用いられるようになった。携帯性があり,100 Vの電源で使用可能,低価格,維持が容易であるという利点があるが,長波長であるために網膜外層,脈絡膜血管への障害を指摘され⁷⁾,網膜内層を障害しない弱度光凝固を行うための凝固条件に難しい欠点があると報告⁸⁾された。レーザー光工学の進歩により,クリプトンレーザー(波長647 nm)に近接した波長680 nmの可視光半導体レーザーが最近開発され,太田⁹⁾はこのレーザーを用いた眼底光凝固の組織病理像と臨床成績を示し,安全性と有効性を報告した。我々はカニクイザル眼底に可視光半導体レーザーおよびクリプトンレーザーによる弱度光凝固を行い,凝固直後,3日後,1週間後,1か月後の網膜,脈絡膜の組織変化について比較検討した。この可視光半導体レーザーおよびクリプトンレーザーを糖尿病黄斑症局所弱度光凝固に使用し,その治療成績について比較検討し,興味ある知見が得られたので報告する。

II 対象と方法

1. 光凝固部位の検眼鏡所見および組織病理像

カニクイザル4匹8眼の眼底に可視光半導体レーザー(680 nm)とクリプトンレーザー(647 nm)による弱度光凝固を行った。麻酔には塩酸ケタミン(ケタラール®)の筋肉注射を用いた。カニクイザル眼底にGoldmann後極部用コンタクトレンズを使用し,乳頭を中心に眼底を4象眼に分け,凝固時期をずらして凝固斑を作製し,凝固直後,3日後,1週間後,1か月後の網膜脈絡膜の変化を検討した。可視光半導体レーザーとして,ニデック社製試作光凝固装置およびクリプトンレーザーとして市販のニデック社製アルゴン・クリプトンレーザー光凝固装置を使用した。凝固条件は,凝固サイズ200 μm ,凝固時間0.2秒に固定し,出力を変化させ,照射径に一致した淡い白色凝固斑が出るものを弱度凝固と規定し,凝固斑を作製した。眼底写真,蛍光眼底造影後,眼球摘出を行った。摘出眼球は,毛様体扁平部で半切後,2.5%ホルマリンと1%グルタルアルデヒド混合液(pH 7.2, 0.15 mol 磷酸緩衝液)で24時間固定,細切した凝固部を1%四酸化オスミウムで1時間固定,アルコール系列で脱水,エポキシ樹脂に包埋した。凝固部を通る1 μm 厚の連続切片を作製し,凝固中央部のアズールII染色を行い,光学顕微鏡で観察した。

2. 臨床成績

対象患者は,両眼同程度の糖尿病黄斑症を有する6例12眼,41~67歳,男性5例,女性1例である。糖尿病歴5~25年,網膜症の程度は福田分類AI, AII, BIで,可視光半導体レーザーによる治療を右眼,クリプトンレーザー

による治療を左眼に施行した。凝固方法は,蛍光眼底造影でフルオレセイン漏出部位に弱度凝固を行った。可視光半導体レーザーの凝固条件は,黄斑は75 μm , 90~100 mW, 0.1秒,血管アーケード内は100~200 μm , 100~120 mW, 0.2秒,血管アーケード外300 μm , 100~200 mW, 0.2~0.3秒である。クリプトンレーザーの凝固条件は,黄斑は80~90 μm , 90~100 mW, 0.1秒,血管アーケード内100~200 μm , 100~150 mW, 0.2秒,血管アーケード外300~400 μm , 100~200 mW, 0.2秒である。視力,蛍光眼底造影検査,静的視野検査(オクトプログラム31)を術前,術後3か月,6か月に行った。静的視野検査は,網膜中心感度とトータルロスで評価した。

III 結 果

1. 光凝固部位の検眼鏡所見および組織病理像

1) 検眼鏡および蛍光眼底造影所見

可視光半導体レーザーとクリプトンレーザーは同一の検眼鏡所見を呈した。凝固直後にはスポットサイズとほぼ同じ大きさの中央にやや濃く,周辺にやや薄いドーナツ状の白色斑が形成され,1か月すると中心部がやや褐色調を帯び,周辺部は反対に少し黄色調となった。光凝固後1か月の蛍光眼底造影では,中心は低蛍光,周辺は過蛍光となった。

2) 680 nm 可視光半導体レーザー凝固斑の組織病理像

凝固直後に網膜に対する熱凝固の影響は網膜外層に限局していた。凝固中央部では,網膜外顆粒層には空胞変性,核濃縮が生じており,視細胞は凝固壊死に陥っていた。凝固周辺部では,視細胞外節・内節の著明な熱凝固と外顆粒層の核濃縮が認められた。網膜色素上皮細胞は,凝固周辺部ではBruch膜から剝離し,中央部では凝固壊死に陥っていた。凝固中央部の脈絡膜毛細血管は凝固血栓による閉塞を示していたが,周辺部では開存していた。脈絡膜内側の1/3のメラノサイトには凝固の影響が現れており,メラニン顆粒の凝固によりメラノサイトは円形に変形していたり,細胞外にメラニン顆粒が散らばっていたりしたが,細動脈には血栓形成は認められなかった(図1a, b)。

3日後の凝固中央部では視細胞外節・内節,外顆粒層の細胞の多くが消失しており,網膜下腔にはメラニン顆粒を貪食したマクロファージが集簇していた。網膜色素上皮細胞層は壊死脱落し,マクロファージに貪食されているものと周辺部から増殖してきたものとが混在していた。脈絡膜毛細血管には凝固血栓がまだ残っていた。

1週間後の凝固中央部で視細胞外節・内節,外顆粒層の細胞は消失し,凝固中央部に向かって外顆粒層・内顆粒層が軽度陥没していた。網膜下腔にはメラニン顆粒を貪食したマクロファージが集簇し,増殖した網膜色素上皮は凝固部位全体を覆っていた。凝固中央部では脈絡膜毛細

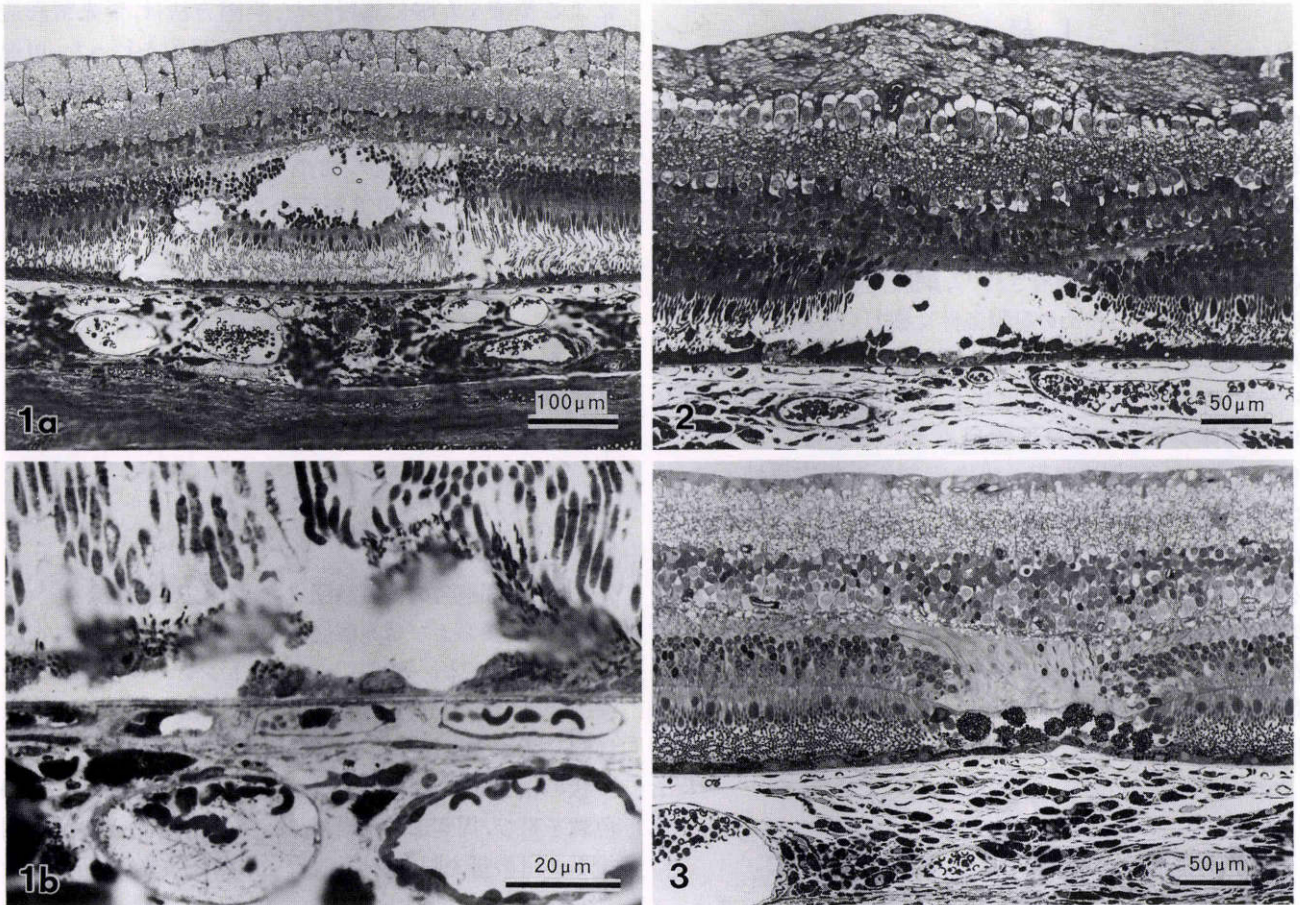


図1 a 可視光半導体レーザー(680 nm)光凝固直後のカニクイザル網膜脈絡膜の光学顕微鏡像。凝固中央部では網膜色素上皮細胞から外顆粒層までが凝固壊死に陥っている。脈絡膜毛細血管に凝固血栓が形成されている。

図1 b 可視光半導体レーザー(680 nm)光凝固直後のカニクイザル網膜脈絡膜の光学顕微鏡像。凝固周辺部では色素上皮細胞が空胞変性に陥り、外節・内節が軽度凝固されている。

図2 可視光半導体レーザー(680 nm)光凝固1週間後のカニクイザル網膜脈絡膜の光学顕微鏡像。凝固中央部では色素上皮細胞は層状に増殖し、外節・内節・外顆粒層は消失している。脈絡膜毛細血管は閉塞し、脈絡膜血管層にはメラニンを貪食したマクロファージが集簇している。凝固周辺部では色素上皮細胞は増殖している。

図3 可視光半導体レーザー(680 nm)光凝固1か月後のカニクイザル網膜脈絡膜光学顕微鏡像。凝固中央部では色素上皮細胞が一層に配列し、外顆粒層のかなりの細胞が消失している。凝固周辺部では色素上皮細胞の増殖がみられる。

血管に凝固血栓がまだ残っていたが、凝固周辺部で脈絡膜毛細血管は開存していた(図2)。

1か月後では凝固中央部の視細胞外節・内節は消失し、外顆粒層の細胞の消失が著明で、外網状層・内網状層が網膜下腔に向かって牽引されていた。網膜下腔にはメラニン顆粒を貪食したマクロファージが残留していた。網膜色素上皮細胞は一層に配列していた。凝固周辺部では視細胞外節・内節の消失、外顆粒層の細胞の消失がみられた。凝固中央部では脈絡膜毛細血管は一部閉塞していたが、周辺部では開存しているのが認められた(図3)。

3) 647 nm クリプトンレーザー凝固斑の組織病理像

凝固直後の凝固中央部では外顆粒層に空胞変性、核濃縮が起こっており、視細胞外節・内節は凝固壊死に陥っていた。網膜色素上皮細胞は変性壊死に陥り、脈絡膜毛細

管には凝固血栓が形成され、脈絡膜内側1/3のメラノサイトは凝固壊死に陥っていた。凝固周辺部では外顆粒層の核濃縮、視細胞内節・外節の著明な凝固壊死が起こっていた。網膜色素上皮細胞は変性壊死に陥り、Bruch膜から剝離していた。脈絡膜毛細血管は開存し、メラノサイトにも熱凝固はみられなかった(図4 a, b)。

3日後の凝固中央部では外顆粒層の細胞、視細胞内節・外節の多くが消失していた。網膜下腔にはメラニン顆粒を貪食したマクロファージが集簇していた。網膜色素上皮細胞層ではマクロファージに貪食されているものと周辺部から増殖してきたものとが混在していた。脈絡膜毛細血管には凝固血栓がまだ残っていた。

1週間後の凝固中央部では外顆粒層、視細胞内節・外節は消失し、網膜下腔にはメラニン顆粒を貪食したマク

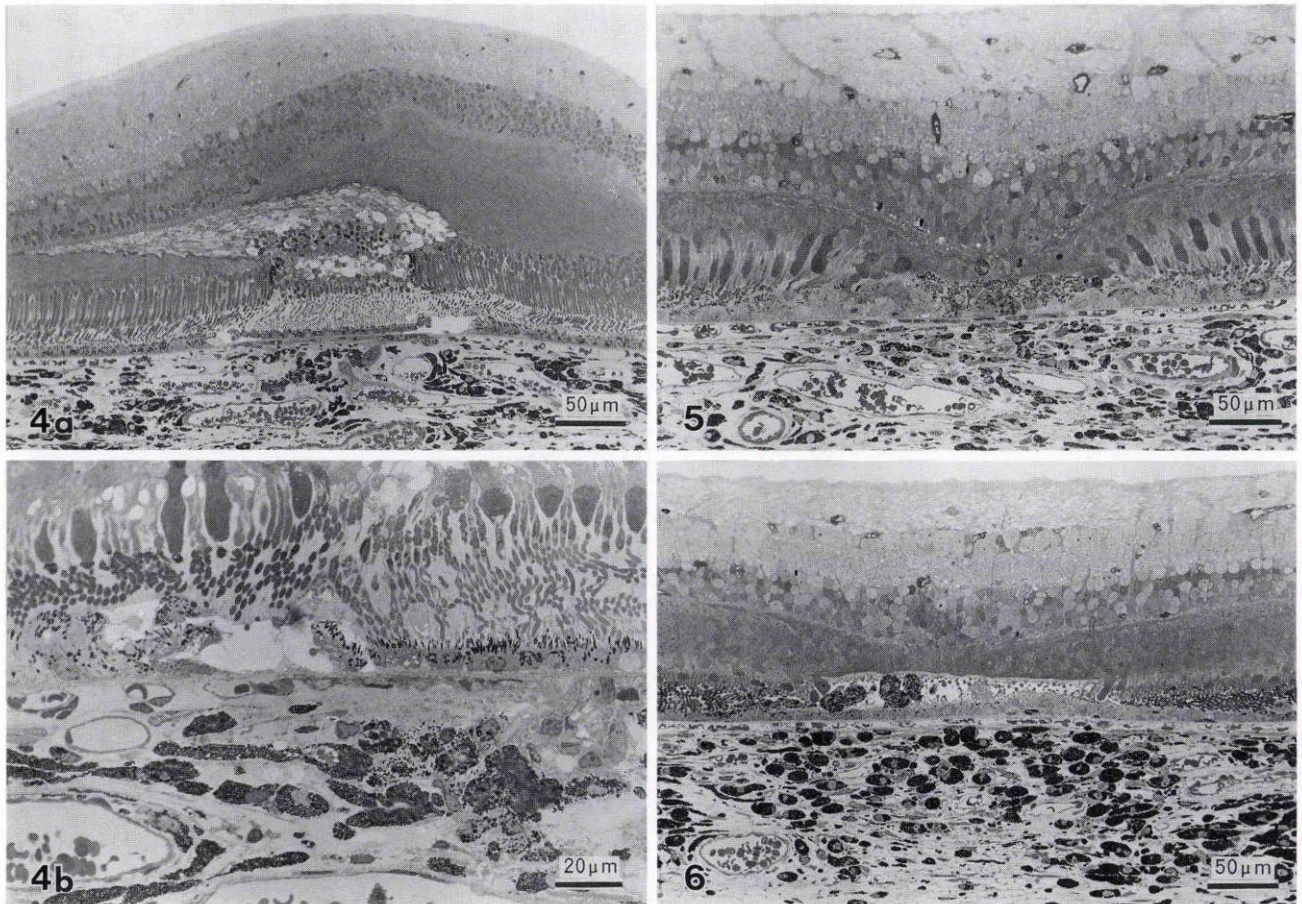


図 4 a クリプトンレーザー (647 nm) 光凝固直後のカナキザル網膜脈絡膜の光学顕微鏡像。凝固中央部では網膜色素上皮細胞から外顆粒層までが凝固壊死に陥り、脈絡膜毛細血管に凝固血栓がみられる。

図 4 b クリプトンレーザー (647 nm) 光凝固直後のカナキザル網膜脈絡膜の光学顕微鏡像。

凝固周辺部では色素上皮細胞が空胞変性に陥り、外節・内節が軽度凝固されている。

図 5 クリプトンレーザー (647 nm) 光凝固 1 週間後のカナキザル網膜脈絡膜の光学顕微鏡像。

凝固中央部で外節・内節・外顆粒層の消失がみられる。

図 6 クリプトンレーザー (647 nm) 光凝固 1 か月後のカナキザル網膜脈絡膜の光学顕微鏡像。

凝固中央部では色素上皮細胞の増殖、脈絡膜の血管閉塞と線維化がみられる。

ファージが集簇していた。増殖した網膜色素上皮が全体を覆っていた。脈絡膜毛細血管に凝固血栓がまだ残っていた (図 5)。

1 か月後の凝固部では外顆粒層、視細胞内節・外節の消失は著明で、外網状層・内網状層が網膜下腔に向かって陥凹していた。網膜下腔にはメラニン顆粒を貪食したマクロファージが残存し、網膜色素上皮細胞は一層に配列していた。脈絡膜毛細血管の閉塞が凝固中央部に一部残っていたが、大部分の毛細血管は開存していた (図 6)。

2. 臨床成績

6 か月の経過観察中、視力は全例不変であり、蛍光眼底造影では全例とも後極部のフルオレセイン漏出が著しく減少していた。網膜中心感度は、可視光半導体レーザー、クリプトンレーザーともに改善 2 眼、不変 4 眼であった (図 7, 8)。トータルロスは、可視光半導体レーザーで改善 1 眼、不変 4 眼、悪化 1 眼、クリプトンレーザーで改善 1 眼、不変 2 眼、悪化 3 眼であった (図 9, 10)。

IV 考 按

レーザーの波長の違いによって網膜の障害部位が異なるという報告は多数発表^{10)~12)}されている。Marshall ら¹⁰⁾はアルゴンレーザー (488 nm) とクリプトンレーザー (641 nm) による光凝固の検眼鏡的、組織病理学的相違を報告し、波長の短いアルゴンレーザーは血管を照射すると内腔に狭窄がみられ、組織像ではアルゴンレーザーの方が網膜内層への障害が強く、色素上皮細胞への障害が軽度で、脈絡膜血管の閉塞もみられなかったと報告した。Benner ら¹¹⁾もアルゴンレーザー (514.5 nm) は網膜色素上皮細胞、脈絡膜への障害が少なく、クリプトンレーザー (647 nm)、半導体レーザー (810 nm) では網膜全層の障害と脈絡膜内層の障害を認めたと報告した。大木ら¹²⁾、沖坂¹³⁾も同様の組織所見を報告した。今回実験した弱度光凝固では、可視光半導体レーザー (680 nm) とクリプトンレーザー (647 nm) の照射部位の組織病理像は網

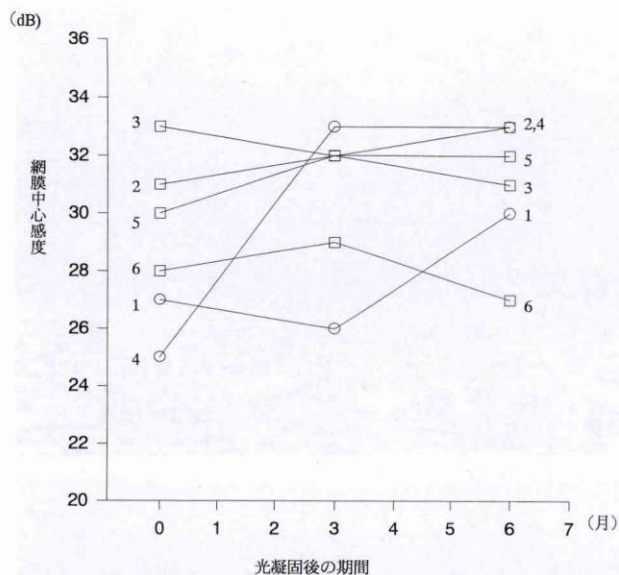


図7 可視光半導体レーザー(680 nm)光凝固後の網膜中心感度の変化。
○：改善, □：不変, 数字は症例番号を示す。

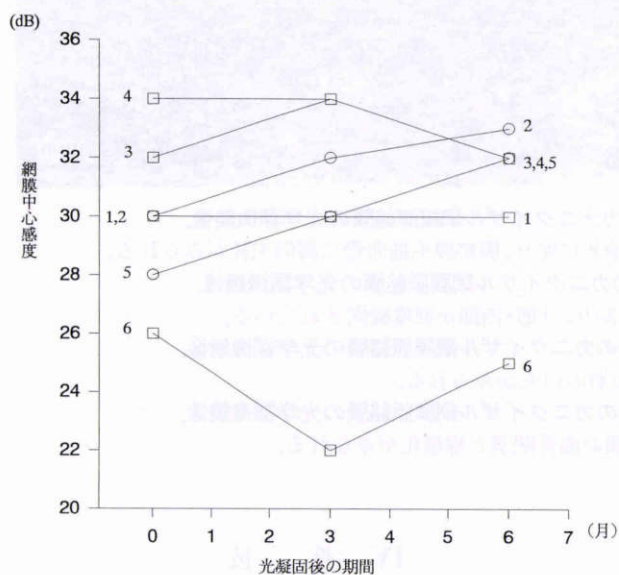


図8 クリプトンレーザー(647 nm)光凝固後の網膜中心感度の変化。
○：改善, □：不変, 数字は症例番号を示す。

膜外顆粒層から脈絡膜内側 1/3 までの凝固壊死で、脈絡膜毛細血管の閉塞はごく軽度であった。680 nm, 647 nm の弱いエネルギーのレーザーを 0.1~0.3 秒眼底に照射した場合の組織障害の発生病理として、まず照射中央部の網膜色素上皮細胞および脈絡膜メラノサイトのメラニン顆粒に熱凝固が起こり、ここで発生した熱エネルギーが照射周辺部から網膜外層に抜けて外顆粒層および視細胞内節・外節の凝固壊死が起こると考えられる。この組織病理像は凝固中央部がやや濃い白色となり、周辺部がやや淡い白色を呈する検眼鏡所見と一致している。照射後 1 か月の凝固斑の中央部がやや褐色調を帯びるのは、網膜下腔にメラニン顆粒を貪食したマクロファージが集簇

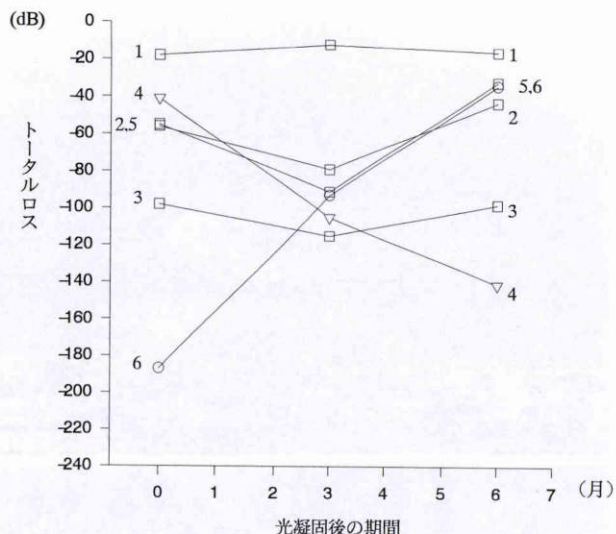


図9 可視光半導体レーザー(680 nm)光凝固後のトータルロスの変化。
○：改善, □：不変, ▽：悪化, 数字は症例番号を示す。

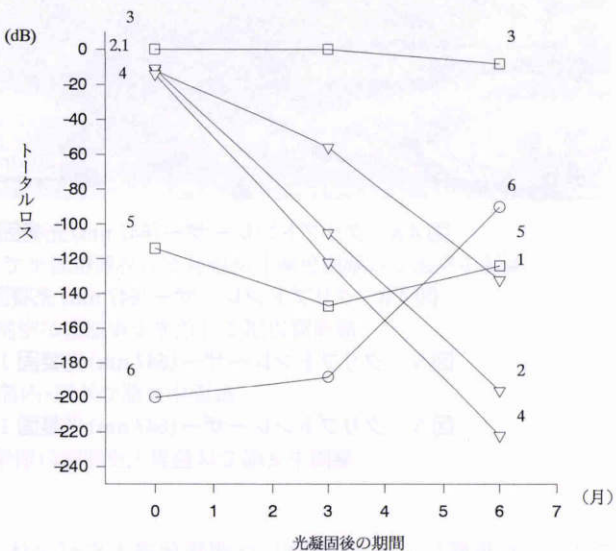


図10 クリプトンレーザー(647 nm)光凝固後のトータルロスの変化。
○：改善, □：不変, ▽：悪化

している組織病理像と一致する。凝固斑の周辺部がやや退色しているのは、再生した網膜色素上皮細胞のメラニン顆粒の配列に起因していると思われる。

レーザーの種類による光凝固後の視機能への影響に相違はないという報告が多数発表^{14)~16)}されている。岡野ら¹⁴⁾は光凝固後の眼内所見(網膜硝子体の増殖性変化、出血や浸出に続発した病変、硝子体牽引、虹彩ルベオーシスなど)の改善率は、アルゴンレーザー(488, 514.5 nm)群とクリプトンレーザー(647, 676 nm)群で差はなかったと報告した。Brancato ら¹⁵⁾は増殖糖尿病網膜症に対し、アルゴングリーンレーザー(514 nm)と半導体レーザー(810 nm)を使用し、視力、臨床所見について比較し、半導体レーザーはアルゴンレーザーと同様に臨床に有用であ

ると報告した。著者ら¹⁶⁾は糖尿病黄斑症に対し、半波長 Nd: YAG レーザー(532 nm), クリプトンレーザー(647 nm), 半導体レーザー(800 nm)を使用し, 光凝固後の視力, 静的視野, 蛍光眼底造影検査を比較, 臨床成績はレーザーの種類にはよらないことを報告した。今回の臨床研究でも視力, 眼底, 蛍光眼底造影検査, 静的視野検査で可視半導体レーザーとクリプトンレーザーで両者間に明らかな差は認められなかった。今回使用した可視光半導体レーザー弱度光凝固後は, クリプトンレーザー弱度光凝固と同様に安全に臨床に使用できると思われた。

文 献

- 1) **Puliafito CA, Deutsch TF, Boll J, To K**: Semiconductor laser endophotocoagulation of the retina. *Arch Ophthalmol* 105: 424-427, 1987.
- 2) **Brancato R, Proresi R, Leoni G, Trabucchi G, Vannit U**: Histology of diode and argon laser lesions in rabbit retina. A comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1504-1510, 1989.
- 3) **McHugh JDA, Marshall J, Ffytche TJ, Hamilton AM, Raven A**: Macular photocoagulation of human retina with a diode laser; a comparative histopathological study. *Laser Light Ophthalmol* 3: 11-28, 1990.
- 4) **Brancato R, Bandello F, Trabucchi G, Leoni G, Lattanzio R**: Argon and diode laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A preliminary report. *Laser Light Ophthalmol* 3: 233-237, 1990.
- 5) **McHugh JD, Marshall J, Ffytche TJ, Hamilton AM, Raven A, Keeler CR**: Initial clinical experience using a diode laser in the treatment of retinal vascular disease. *Eye* 3: 516-527, 1989.
- 6) **Noyori K, Noyori A, Ohki R**: Clinical trial of diode laser photocoagulation—A preliminary report. *Laser Light Ophthalmol* 3: 81-87, 1990.
- 7) **Sato Y, Berkowitz BA, Wilson CA, Juan E**: Blood-retinal barrier breakdown caused by diode vs argon laser endophotocoagulation. *Arch Ophthalmol* 110: 277-281, 1992.
- 8) **水川 淳, 沖坂重邦, Liu CJ**: 半導体レーザー眼内光凝固の網脈絡膜に及ぼす影響に関する組織病理学的研究. *日眼会誌* 95: 114-122, 1991.
- 9) **太田昌彦**: 可視光半導体レーザーによる基礎研究と臨床応用. *臨眼* 49: 1227-1232, 1995.
- 10) **Marshall J, Bird AC**: A comparative histopathological study of argon and krypton laser irradiations of human retina. *Br J Ophthalmol* 63: 657-668, 1979.
- 11) **Benner JD, Huang M, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB**: Comparison of photocoagulation with the argon, krypton and diode laser indirect ophthalmoscope in rabbit eyes. *Ophthalmol* 99: 1554-1563, 1990.
- 12) **大木隆太郎, 野寄喜美春**: クリプトンおよびアルゴンレーザー光凝固の網脈絡膜に対する効果. *日眼会誌* 91: 213-219, 1987.
- 13) **沖坂重邦**: 眼底疾患とレーザー光凝固. *日本の眼科* 61: 1149-1162, 1990.
- 14) **岡野 正, 米谷 新, 村岡兼光, 岸 章治, 沼賀哲郎**: 糖尿病網膜症に対するクリプトンとアルゴンレーザー光凝固の比較. *臨眼* 39: 439-443, 1985.
- 15) **Brancato R, Badello F, Trabucchi G, Leoni G, Lattanzio R**: Argon and diode laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A preliminary report. *Laser Light Ophthalmol* 3: 233-237, 1990.
- 16) **奥山美智子, 沖坂重邦, 伊東正雄**: 糖尿病黄斑症に対する半波長 Nd: YAG レーザー, クリプトンレーザー, 半導体レーザー局所網膜光凝固術の安全性・有効性の比較検討. *日眼会誌* 99: 87-92, 1995.