

レーザー角膜内切削形成術を施行した家兎角膜の病理学的所見

細田 裕治, 中安 清夫

順天堂大学医学部眼科学教室

要 約

目 的: 家兎角膜に対しレーザー角膜内切削形成術 (laser *in situ* keratomileusis, LASIK) を行い, その術後経過を病理学的に検討する。

対象と方法: 6 匹の家兎に, 矯正量 -10.0 D の設定で LASIK を施行した。術直後および 3 日後, 1, 3 週間後, 4, 9 か月後の時点で眼球を摘出し, その角膜を病理学的に検索した。

結 果: LASIK 後 3 日目, 角膜フラップ内の実質細胞は線維芽細胞様に変化しており, 実質内のコラーゲン線維の配列にも乱れが生じていた。しかし, これらの変化

は, 術後 9 か月目にはかなり改善しており, 観察期間中レーザー照射部には実質組織の増殖性変化は観察されなかった。また, 角膜内皮にも形態学的な異常はなかった。

結 論: LASIK を施行されることにより角膜が受ける組織障害は軽度なものであった。しかし, その術後変化についてはまだ不明な点も多く, LASIK の安全性についてはさらに検討が必要である。(日眼会誌 103: 782—789, 1999)

キーワード: 屈折矯正手術, LASIK, 角膜創傷治癒

A Pathological Study on Rabbit Corneas after Laser *In Situ* Keratomileusis

Yuji Hosoda and Kiyoo Nakayasu

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

Purpose: To investigate pathological changes in rabbit corneas after laser *in situ* keratomileusis (LASIK).

Materials and Methods: We performed LASIK on rabbit corneas to theoretically correct 10.0 diopters of myopia. The corneas were studied pathologically at day 0, and 3 days, 1 week, 3 weeks, 4 months, and 9 months after LASIK.

Results: At 3 days after LASIK, keratocytes in the ablated area changed morphologically into fibroblastic cells. And the structure of collagen fibers in the stroma was broken. These changes had disap-

peared almost entirely at 4 months after LASIK. There were no proliferative changes in the stroma of the ablated cornea 9 months after LASIK. No significant changes were observed in the endothelium.

Conclusions: The damage to rabbit corneas induced by LASIK was mild to moderate under the present experimental conditions. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 782—789, 1999)

Key words: Refractive surgery, LASIK, Corneal wound healing

I 緒 言

角膜における屈折矯正手術は, 1869 年に Snellen が強度の術後角膜乱視に対して角膜前面切開を施行したことに初まる。その後, 日本において, 角膜前後切開術(佐藤氏手術)が行われるなど, いくつかの変遷を経て, 1970 年代には radial keratotomy (RK) が欧米を中心に広く行われるようになった。1980 年代になりエキシマレーザーが出現すると, photorefractive keratectomy (PRK) がその

主流を占めるようになったが, 種々の合併症や術後疼痛などの問題点も明らかになってきた。近年, 術後の疼痛が少ないこと^{1)~3)}, 矯正量が大きくても predictability が良好なこと^{4)~6)}, 術直後から良好な裸眼視力が得られること⁷⁾⁸⁾, 上皮混濁がないこと¹⁾⁷⁾⁹⁾などの理由で, レーザー角膜内切削形成術 (laser *in situ* keratomileusis, LASIK) が RK, PRK に代わる術式として急速に普及してきている。LASIK においても PRK と同様, 瞳孔縁中央の透明な角膜にエキシマレーザー照射を行うことには変

別刷請求先: 113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 細田 裕治

(平成 11 年 1 月 19 日受付, 平成 11 年 5 月 31 日改訂受理)

Reprint requests to: Yuji Hosoda, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

(Received January 19, 1999 and accepted in revised form May 31, 1999)

わりがなく、その施行に当たっては安全性についての十分な検討が必要である。これまでLASIKについては、良好な臨床結果が多数報告されているが、基礎的な研究報告は数少ない。今回、著者らは家兎角膜に対し近視矯正を目的とするLASIKを行い、その術後経過につき病理学的に検討したので報告する。

II 対象と方法

実験には6匹の日本白色種家兎(体重約2.8 kg)を用いた。キシラジン塩酸塩(セラクター[®])、添加塩酸ケタミン(ケタラル[®])の筋肉内注射で全身麻酔した家兎のうち、1匹には片眼にマイクロケラトームによる角膜フラップ作製のみを行い、もう片眼にLASIKを行って術直後観察用とした。他の5匹には両眼に対してLASIKを行った。

角膜フラップ作製は、Eye Technology社製 Micro-lamellar Keratomileusis Systemを使用し、フラップの直径7.5 mm、厚さ160 μm の設定で行った。このケラトームは手動式で、吸引リングで眼球固定後、専用の眼圧計で眼圧が65 mmHgに上昇したことを確認し、ガスタービンにより1分間に約2万回振動するステンレス製の刃によって切開を行う方式をとっている。

作製した角膜フラップを鑷子を用いて翻転させ、露出した角膜実質に対してエキシマレーザー照射を行った。エキシマレーザー装置としてはNIDEK社製EC-5000を用い、レーザー照射の設定は、矯正量-10.0 D、切除深度80 μm 、オプティカルゾーンの直径5.0 mm、レーザーパルスエネルギー117 mJ/パルス、繰り返し周波数30 Hzとした。レーザー照射後、鑷子で角膜フラップを戻し、縫合することなく、術直後観察用家兎を除き、治療用ソフトコンタクトレンズでカバーした。ソフトコンタクトレンズは手術翌日に除去した。また、術直後はトブラマイシン眼軟膏を点入し、その後、手術5日目までトブラマイシン点眼薬を1日3回点眼した。

家兎を、術直後、3日、1,3週間、4,9か月の時点でペントバルビタールナトリウム(ネンプタル[®])の致死量静注で屠殺して両眼球を摘出し、2%グルタルアルデヒドで固定した後角膜片とし、通常の方法で脱水、エボンま

たはメサクリレートに包埋した。メサクリレート包埋角膜片から薄切切片を作製し、トルイジンブルーで染色した後、光学顕微鏡を用いて観察した。また、エボン包埋角膜片からは超薄切片を作製、電子顕微鏡用検体として酢酸ウラニルとクエン酸鉛で二重染色して病理学的検索を行った。

III 結果

1. 光学顕微鏡による観察

マイクロケラトームによる角膜フラップ作製直後の角膜床(図1A)と、さらにエキシマレーザー照射を行った直後の角膜床(図1B)の組織所見では、いずれも軽度の表面の不正・凹凸はみられるものの、比較的滑らかな切除面を呈していた。

術後3日目：角膜中央のレーザー照射部は明らかにその厚さを減じており、マイクロケラトームによる切開面に一致してトルイジンブルーによる組織の染色性が低下していた。しかし、レーザー照射部ではその染色性の変化は軽度であり、角膜フラップと角膜床の境界は、はっきり同定できなかった。マイクロケラトーム刺入部には、上皮細胞の重層化があり、刺入創に沿った実質への上皮細胞迷入も観察された(図2)。

術後1週間目：レーザー照射部の角膜フラップ内には変形した実質細胞と遊走細胞があり、角膜フラップと角膜床の境界部では、実質細胞数が僅かに減少していた(図3)。

術後3週間目：光学顕微鏡で見るとレーザー照射部の角膜実質はほぼ正常の状態に回復しており、実質内には増殖性変化は観察されなかった(図4)。周辺のマイクロケラトーム刺入部には上皮細胞の重層化が強く、上皮下実質にはトルイジンブルーで濃染する増殖性変化が出現していた(図5)。術後4,9か月目においても、角膜中央部は正常に保たれていた。マイクロケラトーム刺入部は、増殖性変化も4か月後にはほぼ消失し、9か月後には上皮細胞の重層化も消失して、ほぼ正常化していた。

2. 電子顕微鏡による観察

術後3日目：角膜フラップ内の実質細胞の多くは楕円形となり、線維芽細胞様に変化していた(図6A)。また、

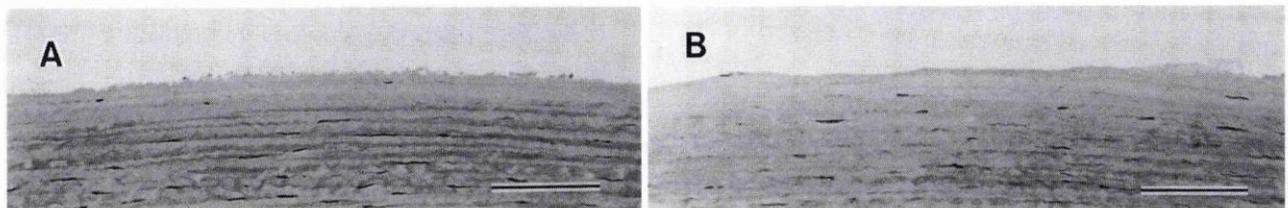


図1 術直後。

A：マイクロケラトームによる角膜切開面，B：マイクロケラトームによる切開後エキシマレーザーを照射した角膜切除面。

いずれも、比較的平滑な面を呈している。バーは100 μm

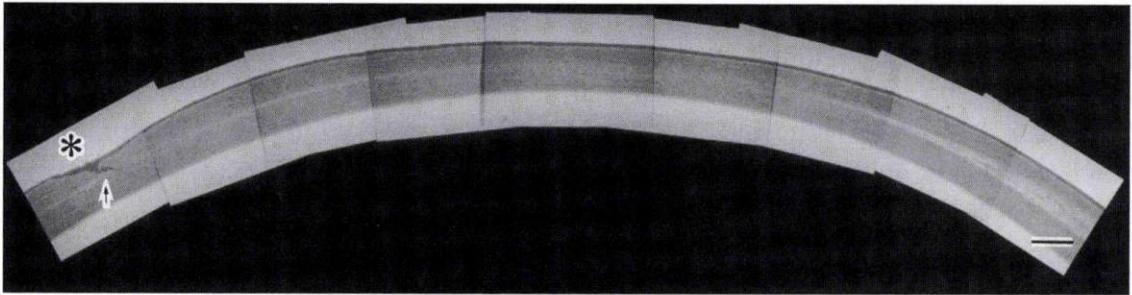


図2 術後3日目.

角膜中央のレーザー照射部はその厚さを減じており、マイクロケラトームによる切開面に一致して組織の染色性が低下している。レーザー照射部ではその染色性の変化は軽度であり、角膜フラップと角膜床の境界は、はっきり同定できない。マイクロケラトーム刺入部(*)には上皮細胞の重層化があり、刺入創に沿った実質への上皮細胞迷入もある(矢印)、バーは300 μm

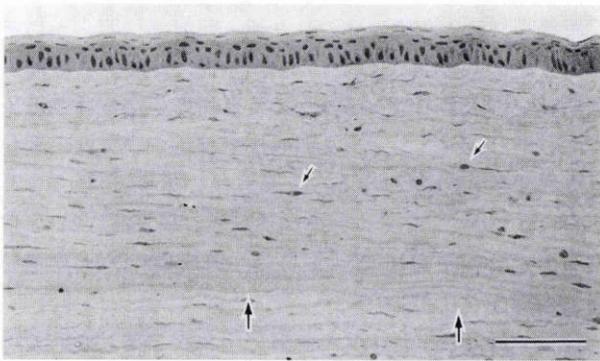


図3 術後1週間：角膜中央部.

レーザー照射部の角膜フラップ内には変形した実質細胞と、遊走細胞(小矢印)が観察される。角膜フラップと角膜床の境界部では、実質細胞数が僅かに減少している(大矢印)。バーは100 μm

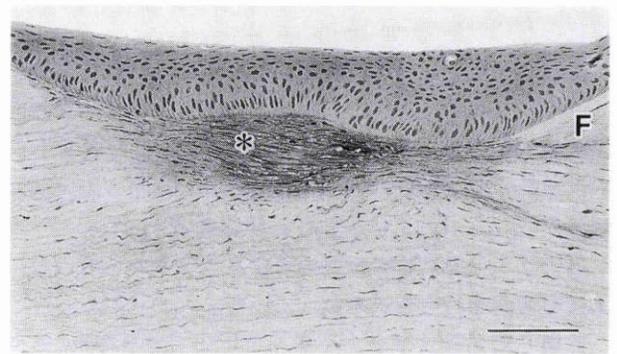


図5 術後3週間：マイクロケラトーム刺入部.

上皮細胞の重層化が強く、上皮下実質にはトルイジンブルーで濃染する増殖性変化(*)が出現している。F：角膜フラップ。バーは100 μm

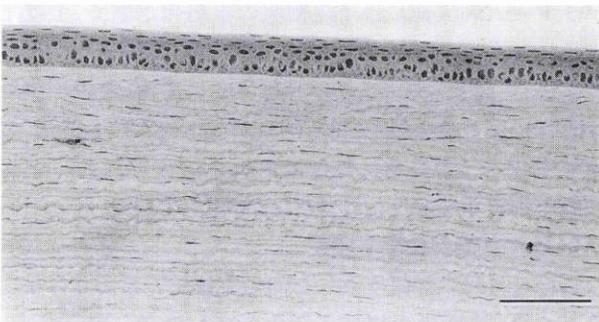


図4 術後3週間：角膜中央部.

レーザー照射部の角膜実質はほぼ正常の状態に回復しており、実質内には増殖性変化は観察されない。バーは100 μm

創部付近には変性した実質細胞や組織球様の遊走細胞も観察された。角膜フラップと角膜床の境界部付近では、コラーゲン線維の配列に軽度の乱れが生じていた(図6C)。一方、角膜床内の実質細胞は、一部に楕円形状を呈した細胞や、細胞内に空胞変性や小胞体腔の拡大した細胞もあったが、大部分はほぼ正常の形態を呈していた(図6

B)。

術後3週間目：角膜中央部の上皮基底膜は傷害されることなく正常に存在していた(図7)。フラップの創部付近の実質細胞は、未だに線維芽細胞様に変化した細胞が多く、その周囲には不規則なコラーゲン線維が観察された。内皮細胞も形態的に異常所見はなかったが、デスメ膜内に electron lucent な沈着物が観察された(図8)。

術後4か月目：角膜フラップ内の実質細胞の多くは、その形態が改善しており、角膜床内の実質細胞もほぼ正常の形態を保っていた。境界部のコラーゲン線維の走行も改善しており、基底膜様の構造がみられた(図9)。周辺のマイクロケラトーム刺入部は、十分再生していない上皮基底膜が不整な面を呈しており、この部位での創傷治癒は完成していなかった(図10)。

術後9か月目：境界部のコラーゲン線維の走行は、さらに改善してはいるものの、その配列にはまだ乱れが残っていた(図11)。また、この時点に至ってもなお角膜フラップ内および角膜床内に、少数ながら楕円形の実質細胞や細胞質の厚くなった実質細胞が観察された。マイクロケラトーム刺入部では、角膜中央部に比べ、コラーゲン線維の走行の乱れはさらに強く残っていた。

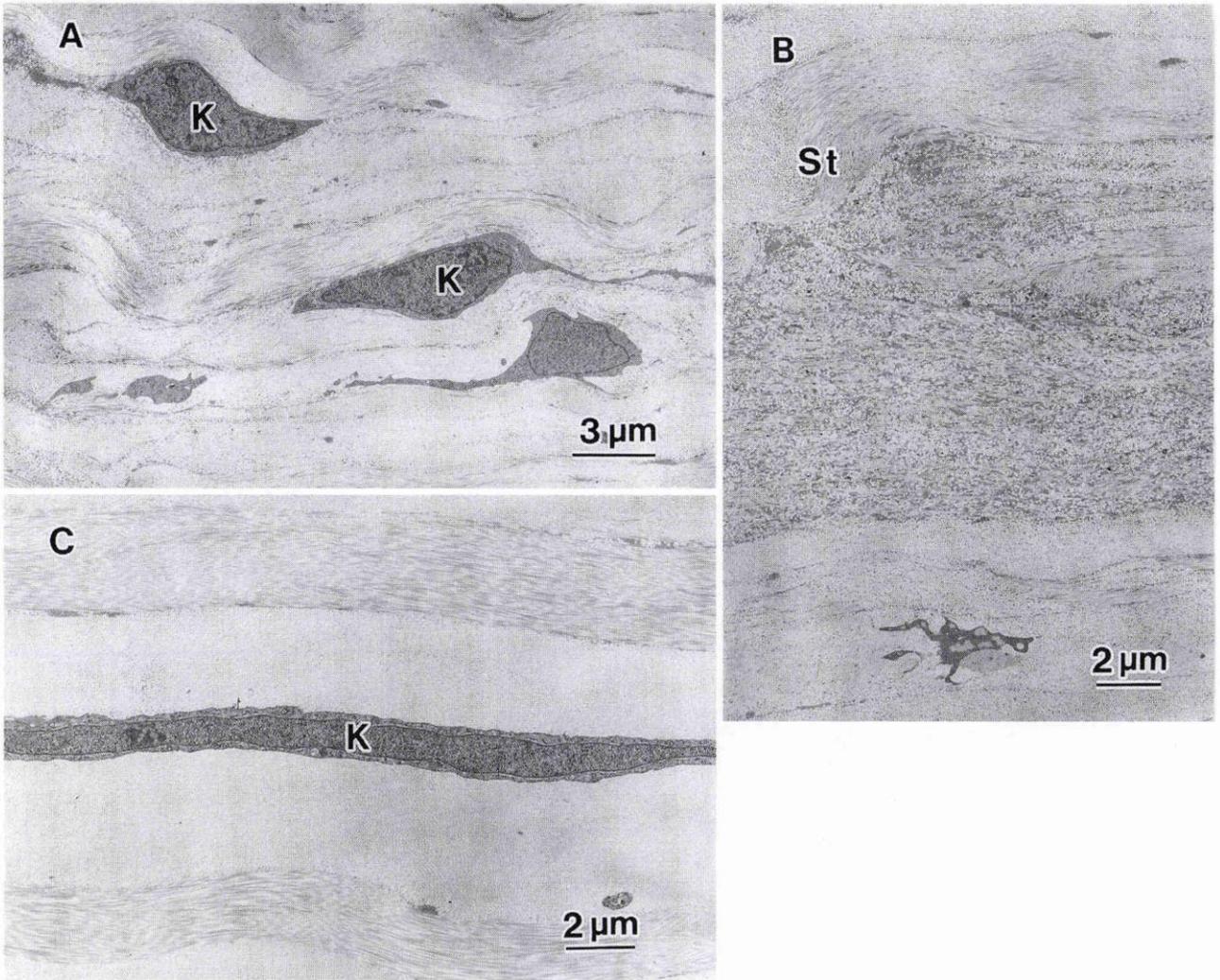


図 6 術後 3 日目：角膜中央部.

A：角膜フラップ内の実質細胞は線維芽細胞様に変化している。B：角膜フラップと角膜床の境界部付近では、コラーゲン線維の配列に軽度の乱れがある。C：角膜床内の実質細胞は、ほぼ正常の形態を呈している。

K：実質細胞 St：角膜実質

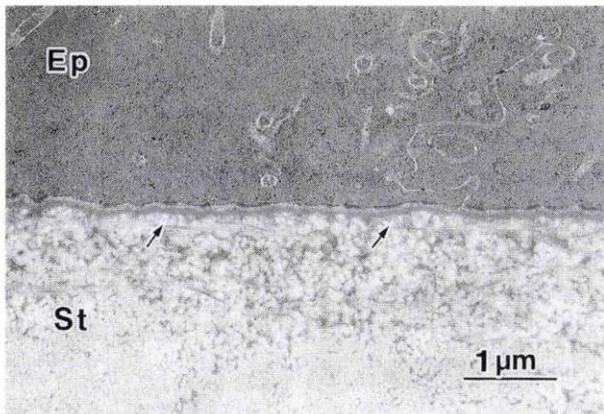


図 7 術後 3 週間：角膜中央部.

上皮基底膜は障害されことなく正常に存在している (矢印).

Ep：角膜上皮 St：角膜実質

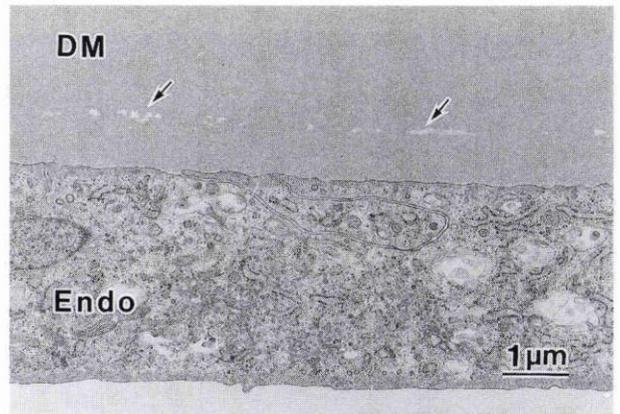


図 8 術後 3 週間：角膜中央部.

内皮細胞は形態的に異常はないが、デスメ膜内に electron lucent material の沈着が観察される (矢印).

DM：デスメ膜 Endo：角膜内皮

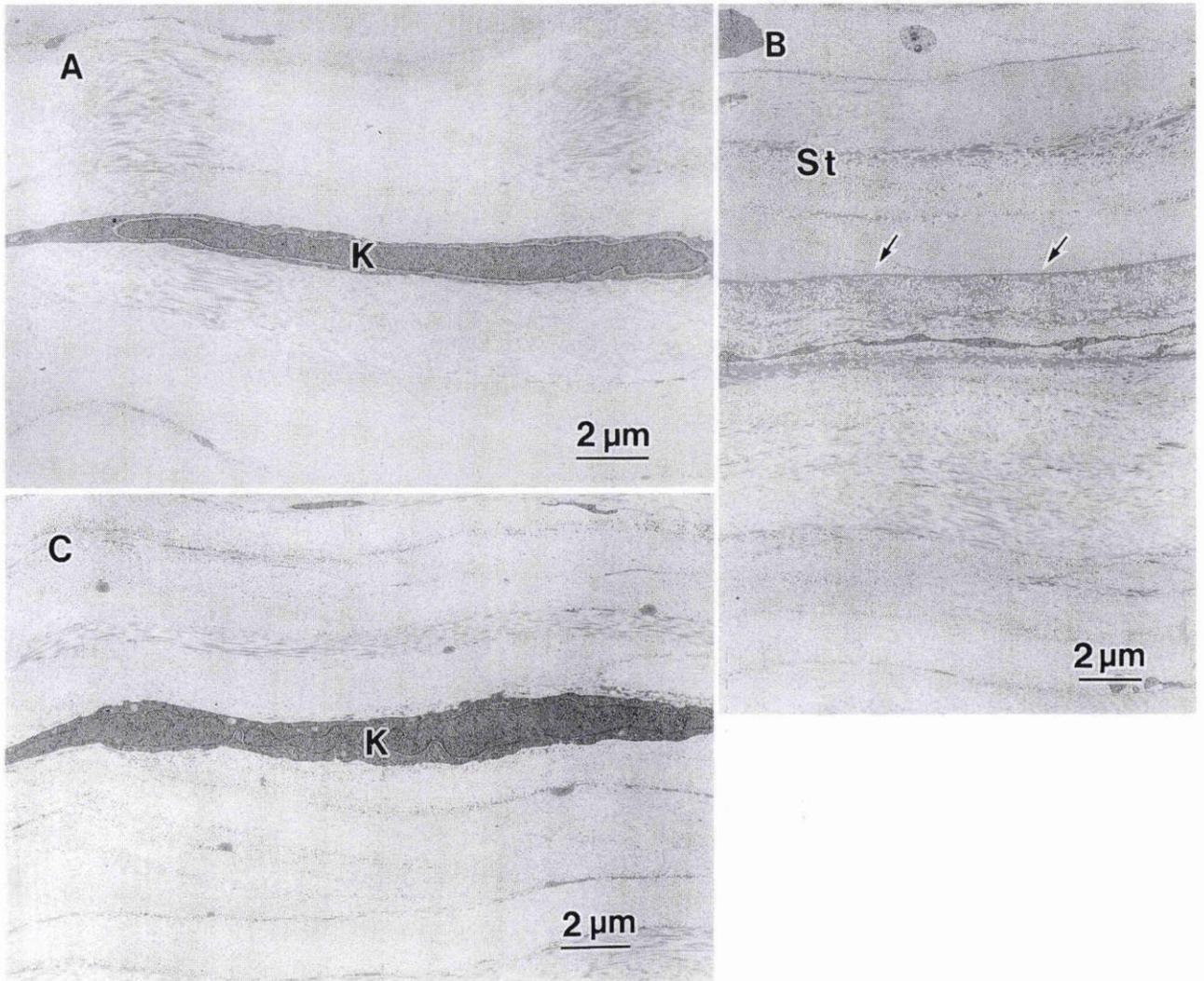


図9 術後4か月：角膜中央部。

A：角膜フラップ内の実質細胞(K)はほぼ正常の形態に回復している。B：境界部のコラーゲン線維の走行も改善している。基底膜様の構造がみられる(矢印)。C：角膜床内の実質細胞(K)も正常の形態を保っている。

K：実質細胞 St：角膜実質

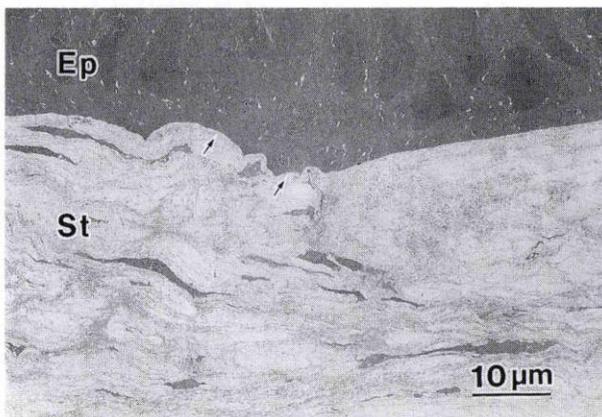


図10 術後4か月：マイクロケラトーム刺入部。

上皮基底膜は十分再生しておらず、不整な走行を呈している(矢印)。

Ep：角膜上皮 St：角膜実質

IV 考 按

角膜層間の実質を切除することにより角膜を平坦化して近視を矯正するというLASIKの発想の原点は、1963年に Barraquer によって行われた古典的な keratomileusis にあるが、現在のようなエキシマレーザーを用いた手技は、1990年に Pallikaris ら¹⁰⁾によって報告された。すなわち、マイクロケラトームでヒンジをつけた角膜フラップを作製し、角膜床にエキシマレーザーを照射して角膜実質を切除した後、角膜フラップを元に戻すという手技であるが、正確な矯正効果を得るためには、マイクロケラトームによる切開とエキシマレーザーによる切除という2つの操作がともに正確に行われる必要がある。

マイクロケラトームによる切開は、角膜フラップの厚さが均一で、切開面はできるだけ平滑であることが望ましい¹¹⁾。1983年、Trokel ら¹²⁾によって初めて眼科領域に

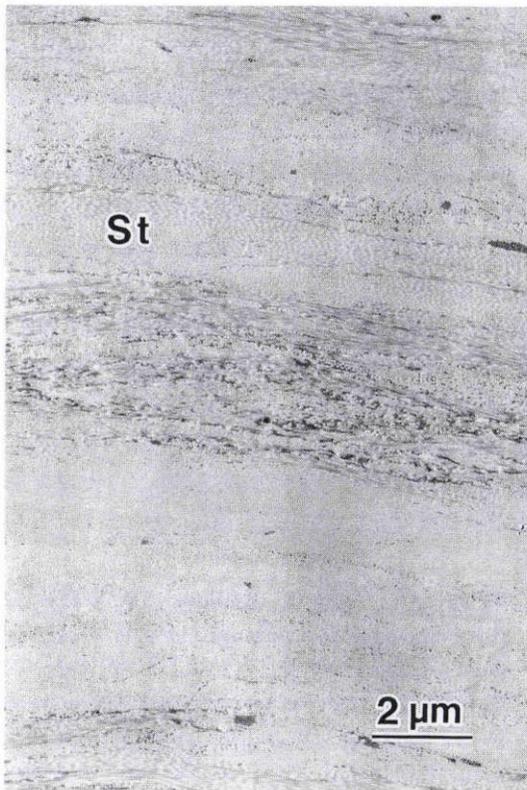


図 11 術後 9 か月：角膜中央部。

境界部のコラーゲン線維の走行は、さらに改善しているものの、その配列にはまだ乱れが残存している。

St：角膜実質

応用された波長 193 nm のエキシマレーザーは、角膜を設定通り正確に切除できるという性質のため、角膜手術に利用されてきた。しかしながら、その性質上、元々凹凸のある面にエキシマレーザーを照射した場合には、凹凸はそのままで新しい面を形成することになる。その意味で、エキシマレーザーを用いた LASIK を施行するに当たっては、マイクロケラトームによる正確な切開面の作製が重要である。これまでの臨床報告をみても、LASIK に伴う合併症の多くはマイクロケラトームによる角膜フラップ作製手技に起因している⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾。

本実験では、マイクロケラトームによる切開面およびマイクロケラトームによる切開に、エキシマレーザー照射を加えた切除面ともその平滑性には満足いく結果が得られた。今回使用したマイクロケラトームは、ステンレス性の刃を振動させて手送りで切開するものであるが、正確な手技で行えば、ほぼ設定通りの角膜フラップ作製は可能と思われた。

Pallikaris ら¹⁰⁾の報告によれば、LASIK 施行後 1 か月の時点で、角膜フラップ内の実質細胞は著明に減少し、エキシマレーザー照射面に沿っては、その数は増加している。しかし、今回の実験結果では、術後 3 日目の光学顕微鏡所見をみると、マイクロケラトームによる切開面に一致してトルイジンブルーによる組織の染色性が減少して

はいるものの、角膜中央のエキシマレーザー照射部は、どこが切開面かはっきり同定できないほどきれいな創を呈していた。また、実質細胞の減少も軽度なものであり、その変化は術後 3 週目でほぼ正常の状態に回復していた。基本的な手技が Pallikaris ら¹⁰⁾による報告と変わらないことを考えると、今回の結果はマイクロケラトームおよびエキシマレーザー装置の性能の向上に起因するところが大きいと思われる。つまり、手術機械の改良により、角膜組織が受ける障害の程度が減少しているのであろう。

術後 3 日目に観察された、トルイジンブルーによる角膜組織の染色性の低下の原因は、はっきりしなかった。角膜片固定時あるいは染色時のアーチファクトの可能性もあるが、エキシマレーザー照射部にはその変化が僅かであることから、マイクロケラトームによる切開によって実質組織に何らかの変化が起こった結果とも考えられる。

PRK において最も問題となる術後合併症の一つは、エキシマレーザー照射領域に一致して生ずる角膜上皮下混濁であり、切除量に比例して混濁の程度は増強する。そして、この上皮下混濁の出現が矯正精度の低下につながっている。上皮下混濁は、エキシマレーザー照射により線維芽細胞様に変化した実質細胞が上皮下実質に多数出現し、これらの細胞が異常な膠原線維やプロテオグリカンなどの細胞外マトリックスを盛んに分泌・産生する結果形成され、その変化はトルイジンブルーで濃染する増殖性組織としてとらえられる¹⁵⁾。本実験では矯正量 -10.0 D の設定で LASIK を行ったが、術後 9 か月に至るまで切除領域に増殖性組織は観察されなかった。これまで報告されている臨床結果でも、LASIK 施行後に上皮下混濁の出現はほとんどないとされているが、今回の実験結果はそれを裏付けるものとなった。一方、マイクロケラトーム刺入部には狭い範囲ではあるものの、上皮下の増殖性変化が出現しており、術後 4 か月の電子顕微鏡所見でも上皮の基底膜は完全には再生しておらず、十分な創傷治療には至っていない。この結果は、術後のグレアやハローの出現あるいは角膜の脆弱性などにつながる可能性もある。

電子顕微鏡所見によれば、角膜実質細胞の変化は角膜床よりもかえって角膜フラップ内の方が大きかった。角膜床は、マイクロケラトームによる切開・エキシマレーザー照射という 2 種類の操作を受けており、角膜フラップよりもその損傷は強いものと予想されたが、この結果は予想外であり、また興味深い結果でもあった。

LASIK が PRK と比べ、決定的に異なる点はレーザー照射部の角膜上皮層とボウマン膜が切除されずに温存されることである。角膜床の実質細胞の術後変化がごく軽度であり、増殖性変化も観察されないことから考えると、角膜実質へのエキシマレーザー直接照射だけでは実質細胞は線維芽細胞様には変化しないのかも知れない。つまり、実質細胞が線維芽細胞様に変化するためには角膜上

皮あるいはボウマン膜にも傷害が加わることが必要なのではないかと推察された。

LASIK の手技が角膜上皮に与える影響は皆無ではなく、角膜上皮により近い角膜フラップ内の実質細胞の方が、より強く線維芽細胞様に変化していたのは、この上皮層あるいはボウマン膜と実質細胞との間に存在する何らかの interaction の結果であり、上皮層から離れた角膜床にはその影響が及ばなかったものと思われた。

角膜フラップと角膜床の境界部付近の実質内コラーゲン線維を観察すると、術後その配列に乱れが出現するものの軽微であり、術後4か月目にはかなり改善されていた。この時点での電子顕微鏡所見において、境界部に相当すると思われる実質内に基底膜様の構造が観察されたが、これまで角膜創傷治療過程でこのような変化がみられたという報告はなく、注目すべき所見かも知れない。また、術後9か月においてもコラーゲン線維の構造は正常な状態までには回復しておらず、LASIK により角膜実質に加えられた侵襲の影響は、術後かなり長期にわたって残存していた。このように、LASIK 施行後の角膜実質の治療過程を検討すると、術直後の組織変化が軽微であることに加え、術後長期間にわたって、ゆっくりと組織修復がなされることが特徴的であった。このことから、LASIK の術操作により、角膜フラップの作製とエキシマレーザーによる角膜切除という2つの侵襲が与えられているにもかかわらず、角膜実質においては、術後あまり活発な創傷治療反応は行われぬものとも考えられた。

LASIK の角膜内皮への影響については、内皮細胞の形態や細胞密度に有意な変化はないとの臨床報告^{16)~18)}がいくつかある。しかし、PRK に比し LASIK の場合は内皮に、より近い層にレーザー照射が及ぶことになり、長期的にみても角膜内皮に障害が起こることは最も危惧される場所である。本実験結果によると、レーザー照射部の角膜内皮細胞には形態的に目立った変化はなかったが、デスマ膜内に内皮細胞から分泌されたと思われる electron lucent material の沈着が観察された。これは PRK 後にもみられる物質であり、これまでの報告^{19)~21)}と比較してもその変化の程度には大きな差はないようであるが、LASIK においてもレーザー照射により角膜内皮が何らかの影響を受けているものと思われた。この沈着物質の本態は、ある種のコラーゲン線維と考えられるものの、まだ十分に解明されていない。レーザー照射後に electron dense material の沈着をみるという報告もあるが、電子染色の違いは分泌されたコラーゲン線維の性質、あるいは観察時期に起因するものではないかと考えている。角膜内皮への障害の有無に関しては、さらに長期の観察が必要である。

本実験結果から、マイクロケラトームによる角膜フラップ作製が設定通り行われれば、矯正量が-10.0 D 程度であっても、LASIK による角膜組織の変化は PRK の

それに比べると非常に軽度なものであることが明らかになった。この結果は、これまでの報告²²⁾²³⁾に矛盾しない。しかしながら、術後9か月に至っても角膜中央部実質の構造が十分正常化していないことは、初めて得られた知見であり、角膜創傷治療の完成時期、内皮細胞に対する長期的な影響など、その術後変化にはまだ不明な点も多い。また、同じ手術操作を行っても、術後の組織変化に個体差があるとの報告²⁴⁾もあり、本実験よりもさらに個体数を増やした実験系での検討も必要と思われた。LASIK の安全性を考える上では、さらに詳細かつ長期にわたる研究が必要である。

稿を終えるに当たり、本研究に多大なご協力をいただいた渡部保男氏、ならびにご指導ご校閲を賜りました順天堂大学医学部眼科学教室金井 淳教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Helmy SA, Salah A, Badawy TT, Sidky AN: Photorefractive keratectomy and laser *in situ* keratomileusis for myopia between 6.00 and 10.00 diopters. J Refract Surg 12: 417-421, 1996.
- 2) Perez-Santonja JJ, Bellot J, Claramonte P, Ismail MM, Alio JL: Laser *in situ* keratomileusis to correct high myopia. J Cataract Refract Surg 23: 372-385, 1997.
- 3) Pirzada WA, Kalaawry H: Laser *in situ* keratomileusis for myopia of -1 to -3.50 diopters. J Refract Surg 13(suppl): S425-S426, 1997.
- 4) Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos DS, Tsilimbaris MK: A corneal flap technique for laser *in situ* keratomileusis. Arch Ophthalmol 109: 1699-1702, 1991.
- 5) Pallikaris IG, Siganos DS: Excimer laser *in situ* keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. J Refract Corneal Surg 10: 498-510, 1994.
- 6) Pallikaris IG, Siganos DS: Laser *in situ* keratomileusis to treat myopia: Early experience. J Cataract Refract Surg 23: 39-49, 1997.
- 7) Guell JL, Muller A: Laser *in situ* keratomileusis (LASIK) for high myopia from -7 to -18 diopters. J Refract Surg 12: 222-228, 1996.
- 8) Salah T, Waring GO, Maghraby AE, Moadel K, Grimm SB: Excimer laser *in situ* keratomileusis under a corneal flap for myopia of 2 to 20 diopters. Am J Ophthalmol 121: 143-155, 1996.
- 9) Wang Z, Chen J, Yang B: Comparison of laser *in situ* keratomileusis and photorefractive keratectomy to correct myopia from -1.25 to -6.00 diopters. J Refract Surg 13: 528-534, 1997.
- 10) Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschock O, Georgiadis A: Laser *in situ* keratomileusis. Lasers Surg Med 10: 463-468, 1990.
- 11) Binder PS, Moore M, Lambert RW, Seagriff DM: Comparison of two microkeratome systems. J

- Refract Surg 13: 142—153, 1997.
- 12) **Trokel SL, Srinivasan R, Braren B**: Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 96: 710—715, 1983.
 - 13) **Knorz MC, Liermann A, Seiberth V, Steiner H, Wiesinger B**: Laser *in situ* keratomileusis to correct myopia of -6.00 to -29.00 diopters. *J Refract Surg* 12: 575—584, 1996.
 - 14) **Helena MC, Meisler D, Wilson SE**: Epithelial growth within the lamellar interface after laser *in situ* keratomileusis (LASIK). *Cornea* 16: 300—305, 1997.
 - 15) 中安清夫, 後藤淑子, 石川 隆, 金井 淳: エキシマレーザー角膜表層切除後上皮混濁のグリコサミノグリカン. *日眼会誌* 100: 350—357, 1996.
 - 16) **Perez-Santonja JJ, Sakla HF, Gobbi F, Alio JL**: Corneal endothelial changes after laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 23: 177—183, 1997.
 - 17) **Kent DG, Solomon KD, Peng Q, Whiteside SB, Brown SJ, Apple DJ**: Effects of surface photorefractive keratectomy and laser *in situ* keratomileusis on the corneal endothelium. *J Cataract Refract Surg* 23: 386—397, 1997.
 - 18) **Jones SS, Azar RG, Cristol SM, Geroski DH, Waring GO, Stulting RD, et al**: Effects of laser *in situ* keratomileusis (LASIK) on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 125: 465—471, 1998.
 - 19) **Hanna KD, Pouliquen Y, Waring GO, Savoldelli M, Cotter J, Morton K, et al**: Corneal stromal wound healing in rabbits after 193-nm excimer laser surface ablation. *Arch Ophthalmol* 107: 895—901, 1989.
 - 20) 中安清夫, 石川 隆, 金井 淳: エキシマレーザーの眼科的応用 角膜への影響. *眼科* 36: 1387—1396, 1994.
 - 21) 伊東真由美, 高橋次郎, 伏見典子, 崎元 卓, 澤 充: エキシマレーザー照射後の角膜内皮細胞の組織学的検討. *日眼会誌* 101: 801—807, 1997.
 - 22) **Amm M, Wetzel W, Winter M, Uthoff D, Dunker GIW**: Histopathological comparison of photorefractive keratectomy and laser *in situ* keratomileusis in rabbits. *J Refract Surg* 12: 758—766, 1996.
 - 23) **Perez-Santonja JJ, Linna TU, Tervo KM, Sakla HF, Alio Y, Sanz JL, Tervo TM**: Corneal wound healing after laser *in situ* keratomileusis in rabbits. *J Refract Surg* 14: 602—609, 1998.
 - 24) **Helena MC, Baerveldt F, Kim WJ, Wilson SE**: Keratocyte apoptosis after corneal surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 276—283, 1998.