

半波長 Nd:YAG レーザーによる網脈絡膜光凝固の 実験的および臨床的研究

尾花 明¹⁾, 三木 徳彦¹⁾, 松本 宗明¹⁾, 大塚 尚¹⁾
森脇 光康¹⁾, 加茂 雅明²⁾, 三井 敏子²⁾, 木島 正次³⁾

¹⁾大阪市立大学医学部眼科学教室, ²⁾和泉市立病院眼科, ³⁾株式会社トプコン

要 約

Nd:YAG レーザーの波長 1,064 nm を 532 nm に変換したいわゆる半波長 Nd:YAG レーザーで, 単相 AC 100 ボルトで作動し連続発振可能な光凝固装置を開発した。家兎眼における網脈絡膜凝固斑を組織学的に検討した結果, アルゴン緑レーザーによる組織学的変化と同様の変化が得られた。次に糖尿病網膜症, 網膜静脈閉塞症, イールス病, コーツ病, 加齢性黄斑変性, 網膜格子状変性, 黄斑円孔, 網膜裂孔患者の計 59 例 69 眼に臨床使用したところ, 検眼鏡的にはアルゴン緑レーザー, 色素レーザーと類似の凝固斑が観察され, 術後に網膜中心静脈閉塞症 1 例に硝子体出血の増悪をみたが, 他の症例では術中および術後合併症を生じなかった。固体レーザーである本レーザー光凝固装置は従来の気体レーザーに比べて冷却装置が簡易で長寿命, 保守が容易であるなどの長所があり, また臨床的にも安全に使用できる装置と思われた。(日眼会誌 97: 1040-1046, 1993)

キーワード: 半波長 Nd:YAG レーザー, 組織学的検索, 臨床応用, 合併症

An Experimental and Clinical Study of Chorioretinal Photocoagulation Using a Frequency-doubled Nd:YAG Laser

Akira Obana¹⁾, Tokuhiko Miki¹⁾, Muneaki Matsumoto¹⁾
Hisashi Ohtsuka¹⁾, Mitsuyasu Moriwaki¹⁾, Masaaki Kamo²⁾
Toshiko Mii²⁾ and Masatsugu Kijima³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka City University Medical School

²⁾Department of Ophthalmology, Izumi City Hospital,

³⁾Topcon Corporation

Abstract

We developed a new frequency-doubled Nd:YAG laser system which works on 100 volts AC and emits continuous wave green laser light of 532 nm. Histological observation of rabbit eyes revealed no difference in chorioretinal lesions produced with the frequency-doubled Nd:YAG laser or with an argon green laser. This device was then clinically applied to 69 eyes of 59 patients with several disorders such as diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, Eales' disease, Coats' disease, age-related macular degeneration, lattice degeneration in the peripheral retina, macular hole, and retinal

別刷請求先: 545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7 大阪市立大学医学部眼科学教室 尾花 明
(平成 5 年 1 月 28 日受付, 平成 5 年 4 月 19 日改訂受理)

Reprint requests to: Akira Obana, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka City University, Medical School, 1-5-7 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan.

(Received January 28, 1993 and accepted in revised form April 19, 1993)

tear. The ophthalmoscopic findings showed no visible differences in the lesions made with this device or with the argon laser. No complications were observed in these patients except for one case of central retinal vein occlusion, which developed vitreous hemorrhage after the treatment. This solid-state laser system has some mechanical advantages over the gas laser, i.e. reduced cooling requirements, easy maintenance, and long life, and it is considered to be usable clinically. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 1040-1046, 1993)

Key words: Frequency-doubled Nd:YAG laser, Histological examination, Clinical application, Complication

I 緒 言

眼科領域で使用されるレーザーには気体レーザー、液体レーザー、固体レーザー、半導体レーザーなど種々のものがあるが、現在最も頻用されているのは気体レーザーのアルゴンレーザーである。しかし、アルゴンレーザーは入力エネルギーのレーザー光への変換効率が低いために電力消費が大きく、また多くの機種で熱発生に対して外部水冷装置を要し、レーザー管の寿命が短いなど保守に費用がかかるのが問題とされる。それに対して固体レーザーは寿命が長く、保守が容易という利点がある。

固体レーザーである Nd:YAG レーザーの波長 1,064 nm を半分の 532 nm に変換した緑色レーザー(半波長 Nd:YAG レーザー)の応用は、1971年に L'Esperance¹⁾により7例の患者に試行されたが、当時は波長変換を効率よく行えず、レーザー装置の出力不足などの機械的理由によりその応用は広まらなかった。1985年には Puliafito ら²⁾、Mosier ら^{3,4)}により半波長 Nd:YAG レーザーの高周波パルス発振により熱凝固が可能なが実験的に示された。その後、連続発振の半波長 Nd:YAG レーザー⁵⁾がマイラ社により試作され、我が国でも眼内光凝固における使用が報告⁶⁾され、我々の教室でも実験に使用し報告⁷⁾してきた。しかし、この装置はその後製造が中止され実用には至っていない。そこで、我々は診療室、手術室などの使用を容易にするために単相 AC 100 ボルトで作動する連続発振の半波長 Nd:YAG レーザー光凝固装置を開発し、実験的に凝固効果を検討した上で臨床応用を行い、主にその安全性を検討した。

II 実験方法

1. 使用した光凝固装置

励起光源に使用したタングステハロゲンランプは、

クリプトンアークランプよりも励起効率は低下するが安価であり、家庭用 100 ボルト 15~17 アンペアの電源で使用できるため、経済性と利便性に優れていると思われた。Nd:YAG レーザーの波長 1,064 nm 光は、非線形光学素子である potassium titanyl phosphate (KTP)結晶により 532 nm に変換されるが、変換効率を上げて高出力を得るために Z 型レーザー管を用いた。本装置の最高出力は 2.2 W で、細隙灯顕微鏡に取り付けた場合の角膜面状での実測値は最低 10 mW、最高 590 mW であった。冷却装置は内部循環水冷式で、本体の外寸は幅 40 cm、奥行 50 cm、高さ 70 cm である。細隙灯顕微鏡システムでは術者用防衛フィルターは顕微鏡内組込みが可能なので、アルゴンレーザーの場合のようなシャッターは不要である。また、エイミングビームには He-Ne レーザーを用い、焦点合わせは同焦点方式である。

2. 動物実験

検眼鏡的に異常の認められない有色家兎 4 匹 8 眼の眼底に、本装置およびアルゴン緑レーザー (コヒレント 900 アルゴンレーザー光凝固装置、波長 514 nm)を用いて光凝固を試行した。光凝固は塩酸ケタミン (ケタラル注[®]、三共製薬) 20 mg/kg とキシラジン塩酸塩 (セラクタール[®]、バイエルジャパン) 0.1 ml/kg の筋注による全身麻酔下で行った。凝固条件は凝固径 500 μ m、凝固時間 0.2 秒、出力は灰色、灰白色、白色、濃白色の種々の強さの凝固斑が得られるように適宜変えた。眼底メラニン色素のむらによる凝固効果への影響を避けるために、両レーザーによる各強度の凝固は同一眼の隣接した部位に行った。凝固 30 分後および 1 か月後に凝固斑の眼底写真を撮影、さらに組織切片標本を作成し、両レーザーによる凝固斑を組織学的に比較検討した。なお、眼球摘出時にも前記の全身麻酔を施行し、眼摘後は致死量以上のペントバルビタールナトリウム (ネンプタール[®]、ダイナボット)を投与した。

表 1 対象患者の疾患別内訳

疾 患	患者数	眼 数
糖尿病網膜症	32	40
網膜静脈分枝閉塞症	8	8
網膜裂孔	13	15
網膜格子状変性	1	1
黄斑円孔	1	1
網膜中心静脈閉塞症	1	1
加齢性黄斑変性	1	1
イールズ病	1	1
コーツ病	1	1
計	59	69

3. 臨床応用

臨床応用に際しては、大阪市立大学医学部倫理委員会および和泉市立病院薬事審議会に申請し、承認を得た上で患者への説明事項、同意書を文書にした。対象は、平成4年4月から8月までの間に大阪市立大学医学部附属病院眼科および和泉市立病院眼科を受診し、レーザー治療を要すると思われた患者のうち、説明事項に従ってインフォームドコンセントを行い、承諾の得られた59人69眼とした。男性27人、女性32人、年齢16～83歳、平均54.7歳で、疾患別内訳は表1のごとくであった。治療は、通常のアルゴンレーザーの場合と同様に局所点眼麻酔下でゴールドマンコンタクトレンズを使用して行った。糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、イールズ病では網膜無血管野に対する凝固を、コーツ病では網膜血管瘤への直接凝固を、加齢性黄斑変性には脈絡膜新生血管の凝固を、周辺部網膜裂孔、網膜格子状変性、黄斑円孔には裂孔周囲または変性巣周囲への凝固を行った。治療後は各症例とも最低1か月間経過観察し、合併症発生の有無および視力変化を観察した。

III 結 果

1. 動物実験

半波長Nd:YAGレーザーおよびアルゴン緑レーザーとも出力の強さに比例して灰色から濃白色の様々な程度の凝固斑が得られたが、同程度の強度の凝固斑を比べると凝固30分後の眼底写真上は両者で差は見られなかった(図1)。凝固直後に灰白色および白色であった凝固部は、1か月後にはともに中心に色素沈着を伴った凝固瘢痕として観察された。

凝固30分後の灰白色凝固斑の組織切片標本は図2のごとくで、半波長Nd:YAGレーザー、アルゴン緑

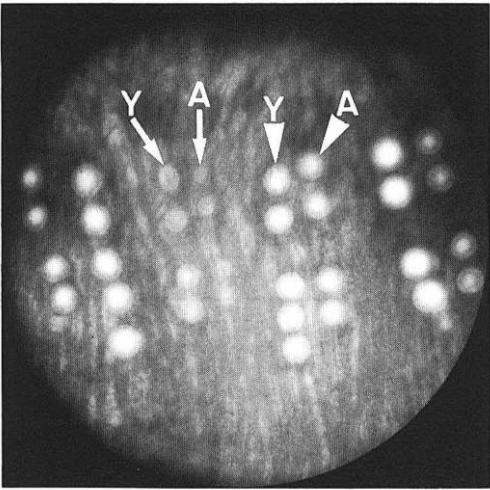


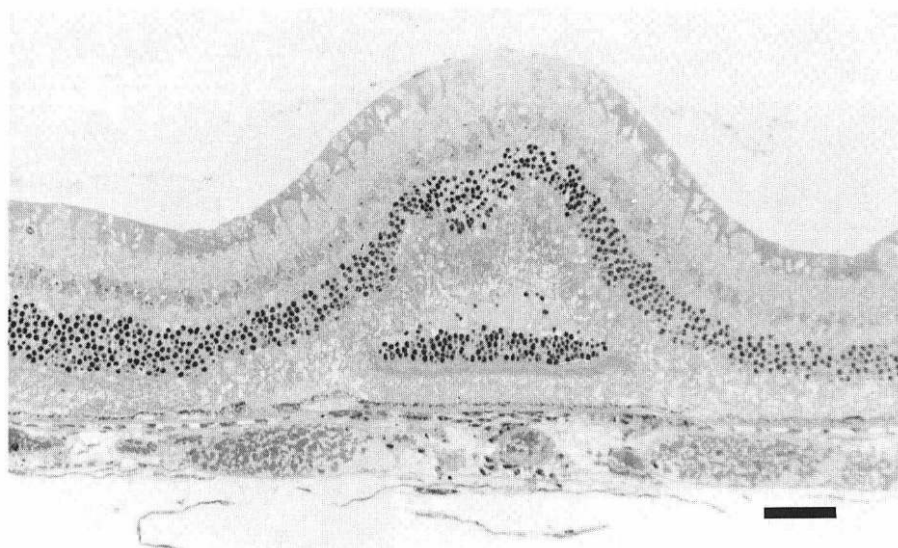
図 1 凝固 30 分後の眼底写真。

灰色凝固斑(矢印), 灰白色凝固斑(矢尻)を示す。半波長Nd:YAGレーザー(532nm)とアルゴン緑レーザー(514nm)による明らかな違いは見られない。凝固径500μm, 凝固時間0.2秒, 出力 矢印Y:532nm, 75mW 矢印A:514nm, 77mW 矢尻Y:532nm, 115mW 矢尻A:514nm, 115mW

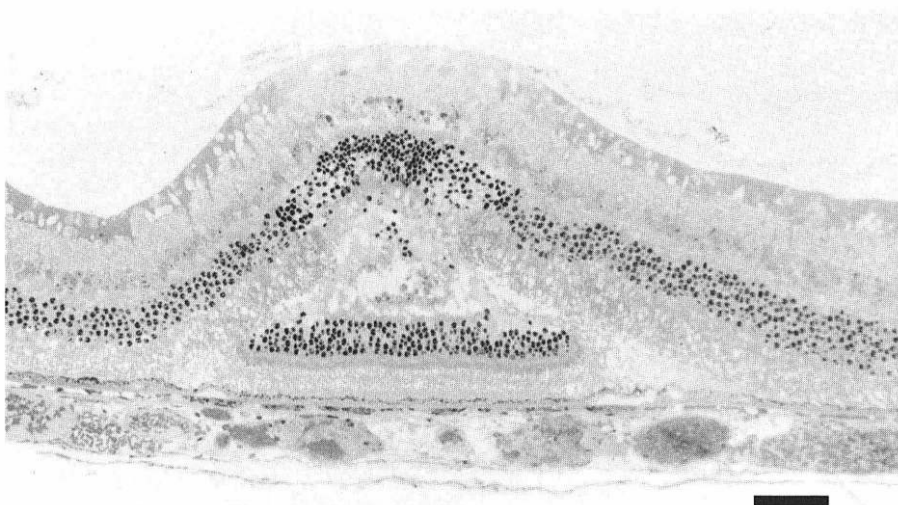
レーザーとも同程度の強さの凝固を示す組織変化が見られた。灰白色凝固斑の1か月後の所見においても、両者ともに類似した凝固瘢痕が観察された(図3)。白色および濃白色凝固斑では網膜全層に及ぶ強度の網膜凝固壊死となり、灰色凝固斑では網膜内層は障害されていない弱度凝固巣となったが、半波長Nd:YAGレーザーとアルゴン緑レーザーの両者の凝固巣に顕著な差は認めなかった。

2. 臨床応用

検眼鏡的には、疾患の内容を問わずアルゴンや色素レーザーと同様の凝固斑が得られた(図4)。69眼の凝固に要した出力は、凝固径200μm, 凝固時間0.1秒で62～187mW, 凝固時間0.2秒で62～90mW, 凝固径300μm, 凝固時間0.1秒では62～195mW, 凝固時間0.2秒で72～155mWであった。術中、術後合併症は69眼中68眼(98.6%)で見られず、1眼(1.4%)に硝子体出血が見られた。この1例は網膜中心静脈閉塞症例で、術前からすでに網膜および乳頭上新生血管と硝子体出血があり、汎網膜レーザー光凝固施行後に硝子体出血が増強したものであった。69眼に施行された総凝固数21,797発中、術中および術直後に脈絡膜出血を生じたものはなかった。術前後の視力変化は表2に示した。



a



b

図2 凝固30分後の光顕標本.

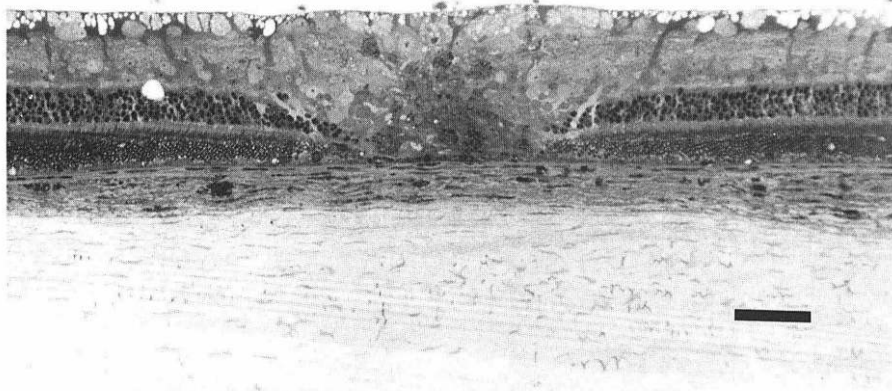
a: 半波長 Nd: YAG レーザー光凝固, b: アルゴン緑レーザー

両者ともに網膜色素上皮細胞が凝固され, 網膜外顆粒層は分層して核濃縮がみられ, 網膜内顆粒層細胞配列の乱れと網膜内層の浮腫が認められた. 脈絡膜毛細血管は閉塞し, 脈絡膜間質の浮腫と脈絡膜大血管内に血栓が見られた (トルイジンブルー染色, バーは $50\mu\text{m}$).

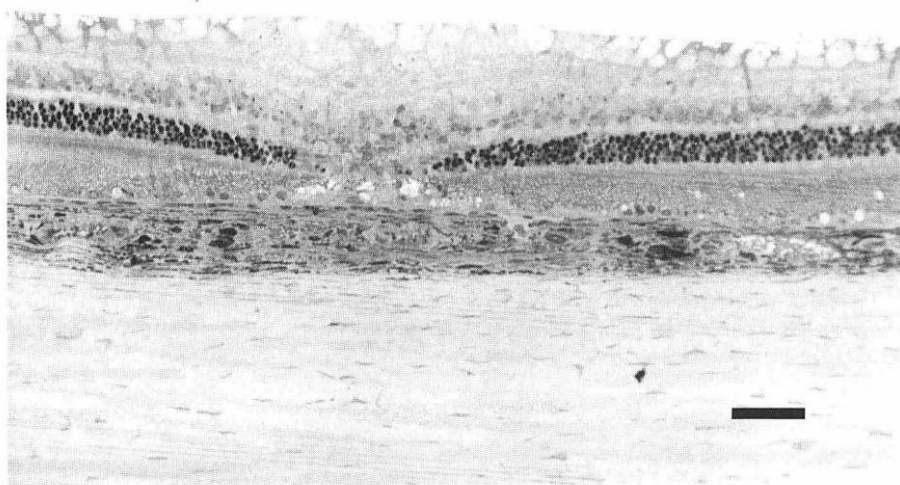
IV 考 按

波長 532 nm のメラニンおよびヘモグロビン吸収係

数⁸⁾は図5に示したごとくで, メラニン吸収係数はアルゴン緑レーザーに比べてやや低い, 酸化および還元ヘモグロビン吸収係数は色素黄色レーザーとほぼ同



a



b

図3 凝固1か月後の光顕標本.

a: 半波長 Nd: YAG レーザー光凝固, b: アルゴン緑レーザー

両者ともに網膜内顆粒層細胞および外顆粒層細胞は消失して, 網膜色素上皮細胞, グリア細胞の増殖によると思われる瘢痕形成が見られた. 脈絡膜毛細血管は閉塞し, 脈絡膜間質の線維化が見られた (トルイジンブルー染色, パーは 50 μm).

様の高値を示す. したがって, 眼底凝固ではメラニン, ヘモグロビンともに吸収され, 効率よく熱凝固が行えるものと考えられ, また血管腫への直接凝固にも色素黄色レーザーと同様に適していると考えられる. さらに, キサントフィルへの吸収は無視できるくらいに小さいので中心窩付近の凝固にも適している.

今回の動物実験結果から, 本レーザーの凝固効果はアルゴン緑レーザーと差はないことが確かめられ, 59例 69眼の臨床使用でも通常の光凝固との違いを感じなかった. 1例ではあるが, アルゴン緑レーザーと本レーザー治療の両方を受けたことのある患者から, 本レーザーの方が凝固時に受けた感覚が柔らかいとの指

表 2 疾患別術後視力変化

	2 段階 低下	不変	2 段階以上 上昇	計
糖尿病網膜症	3(7.5)	32(80)	5(12.5)	40
網膜静脈分枝閉塞症	3(37.5)	4(50)	1(12.5)	8
網膜裂孔	0(0)	12(80)	3(20)	15
網膜格子状変性	0(0)	0(0)	1(100)	1
黄斑円孔	0(0)	1(100)	0(0)	1
網膜中心静脈閉塞症	0(0)	1(100)	0(0)	1
加齢性黄斑変性	0(0)	0(0)	1(100)	1
イールズ病	0(0)	1(100)	0(0)	1
コーツ病	0(0)	1(100)	0(0)	1

眼数 (%)

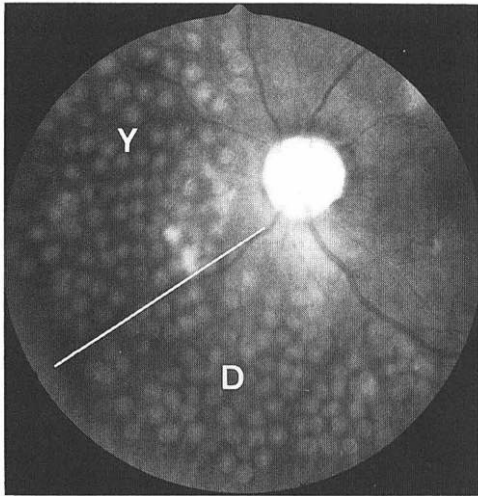


図 4 糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固後の眼底写真。

白線から上が半波長 Nd:YAG レーザー (Y) による凝固直後のもので、灰白色凝固斑が観察された。白線から下は 1 週間前に行われた 590 nm 色素橙色レーザー (D) による凝固斑である。

摘があった。また、同程度の網膜凝固斑の生じる半波長 Nd:YAG レーザーの出力は、実験的にもまた臨床的にもアルゴン緑レーザーよりも低い印象を受けたが、本研究では凝固程度に対する出力閾値測定は行っていないので、この点に関しては断言できない。

58 例 68 眼においては凝固による合併症をみなかった。1 例に硝子体出血の増悪をみたが、これはすでに硝子体出血を生じていた症例が増悪したもので、アルゴン緑レーザーなどによる光凝固治療でもこの合併症はしばしば経験されるので、本レーザーに特有の合併症とは考え難い。視力経過に関しては、糖尿病網膜症

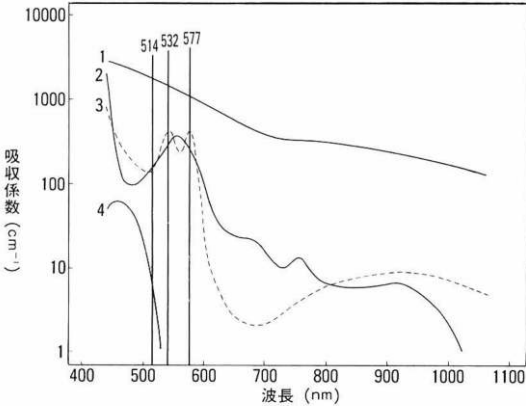


図 5 眼底色素に対する吸収係数。

(Mainster MA[®]を一部改変) 1. メラニン, 2. 還元ヘモグロビン, 3. 酸化ヘモグロビン, 4. キサントフィル

の 7.5% で術後 2 段階以上の視力低下をみたが、この割合はアルゴンレーザーでの報告⁹⁾¹⁰⁾と比べて特に悪いものではなかった。網膜静脈分枝閉塞症において、2 段階以上視力低下をみたものは 37.5% とやや高率であったが¹¹⁾、症例数が少ないことを考慮する必要がある。他の疾患では術後に視力低下をきたした症例はなかった。

今回開発した装置の最高出力は 590 mW であったが、これより高出力を得るためには Q スイッチを装着してパルス発振とすることが考えられる。パルスレーザーの眼底凝固では、周波数が 40 Hz 以下なら thermo-mechanical disruption により脈絡膜出血を生じ、15~45 kHz なら連続波と同様の凝固斑ができる¹²⁾。また、Sloney ら¹³⁾の理論的計算でも 1~10 kHz なら物理的な障害を起こすエネルギーの 1/10 で熱凝固が行えるとされ、高周波パルスレーザーによる熱凝固の可能性が指摘されている。実際に、このようなパルスレーザーは臨床的にも使用されており¹⁴⁾、臨床的に適度な凝固斑であるところの灰白色から白色程度の凝固斑を生じる出力では特に問題はない。しかし、高出力でレーザーが照射された際の出血の危険性については、今後検討の必要があると思われる。したがって、今回は連続発振が可能なレーザー装置の開発を試みた。

以上の結果から、半波長 Nd:YAG レーザーは少なくともアルゴン緑レーザーや色素黄色レーザーと同様の眼底凝固が施行でき、本レーザーに特有の合併症は見られず、臨床的に安全に使用できると考えられた。

本論文の要旨は第58回日本中部眼科学会(1992年,大阪)にて発表した.

文 献

- 1) **L'Esperance FA Jr**: Clinical photocoagulation with the frequency-doubled neodymium yttrium-aluminum-garnet laser. *Am J Ophthalmol* 71: 631—638, 1971.
- 2) **Puliafito CA, Adler CM, Steinert RF**: Experimental retinal photocoagulation with a frequency doubled neodymium-YAG laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26(Suppl): 38, 1985.
- 3) **Mosier MA, Berns MW**: Retinal histopathologic effects of 532 nm (green) YAG laser. Comparison with argon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26(Suppl): 38, 1985.
- 4) **Mosier MA, Champion J, Liaw L-H L, Berns MW**: Delayed retinal effects of the frequency-doubled YAG laser (532 nm). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1298—1305, 1987.
- 5) **Jalkh AE, Pflibsen K, Pomerantzeff O, Trempe CL, Schepens CL**: A new solid-state, frequency-doubled neodymium-YAG photocoagulation system. *Arch Ophthalmol* 106: 847—849, 1988.
- 6) 日下俊次, 生島 操, 中江一人, 細谷比左志, 池田恒彦, 田野保雄: グリーン Nd-YAG レーザーの使用経験. *あたらしい眼科* 6: 1751—1754, 1989.
- 7) **Shiraki K, Moriwaki M, Miki T**: Argon, dye and Nd: YAG laser photocoagulation of retinal and choroidal vessels. *Lasers Light Ophthalmol* 3: 133—140, 1990.
- 8) **Mainster MA**: Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems. *Ophthalmology* 93: 952—958, 1986.
- 9) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 85: 82—106, 1978.
- 10) **McDonald HR, Schatz H**: Visual loss following panretinal photocoagulation. In: Gitter KA, et al (Eds): *Laser Photocoagulation of Retinal Disease*. Pacific Medical Press, San Francisco, 89—98, 1988.
- 11) **The Branch Vein Occlusion Study Group**: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 98: 271—282, 1984.
- 12) **International Non-Ionizing Radiation Committee of the International Radiation Protection Association**: Guidelines on limits of exposure to laser radiation of wavelengths between 180 nm and 1 mm. *Health Physics* 49: 341—359, 1985.
- 13) **Sliney DH, Marshall J**: Tissue specific damage to the retinal pigment epithelium: Mechanisms and therapeutic implications. *Lasers Light Ophthalmol* 5: 17—28, 1992.
- 14) **Brancato R, Bandello F, Trabucchi G, Lattanzio R**: Frequency-doubled Nd:YAG laser versus argon-green laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A preliminary report. *Lasers Light Ophthalmol* 4: 97—102, 1991.