

猿眼に対する THC-YAG レーザースクレロストミー

原 岳¹⁾, 山本 禎子²⁾, 安達 京³⁾, 白土 城照¹⁾¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾東京厚生年金病院眼科, ³⁾三井記念病院眼科

要 約

THC-YAG レーザーを用いたスクレロストミー *ab externo* をカニクイザル 6 匹 7 眼に施行した。外径 26 G のレーザーファイバーを結膜下に挿入し、角膜輪部にファイバー断端を接触させ強膜側から前房へ、出力 80~100 mJ で照射した。全例で穿孔が得られ濾過胞が形成された。穿孔に要したエネルギーは 1.2~6.6 (2.8 ± 1.6) J であった。片眼照射の 5 匹に対し術後 1 週間、毎日両眼に 5-フルオロウラシル 0.1 ml (5 mg) の結膜下注射を行い、術後 1 か月間眼圧を測定した。術直後、1 週後、1 か月目に眼球を摘出し、組織学的検索を行った。術眼眼圧は非術眼と比べ、術 1 週後 7~10 (平均 9 ± 1.2) mmHg, 1 か月後には 0~11 (平均 3.5 ± 4.3) mmHg 低下していた。組織学的検索で術直後の標本では隅角から結膜下へ直径 150 μ m の境界明瞭な穿孔創が認められたが、術 1 週後の標本では穿孔部は狭細化し、術 1 か月後の標本では穿孔創に結膜下から侵入した線維性組織増殖が認められた。(日眼会誌 97: 786-791, 1993)

キーワード: THC-YAG レーザー, 5-フルオロウラシル, レーザースクレロストミー, 緑内障, 手術

THC-YAG Laser Sclerostomy *ab Externo* in Monkey EyesTakeshi Hara, Teiko Yamamoto, Misato Adachi
and Shiroaki Shirato¹⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine²⁾Eye clinic, Mitsui Memorial Hospital³⁾Eye clinic, Tokyo Koseinenkin Hospital

Abstract

THC-YAG laser sclerostomy was performed in 7 eyes of 6 monkeys. The 26-gauge optic probe, which delivers energy perpendicularly to the long axis of the probe, was inserted through a 1-mm conjunctival stab incision, 6~7 mm away from the limbus, and the probe tip was positioned at the sclerostomy site. Pulse energy of 80 mJ or 100 mJ was used with a repetition rate of 5 pulses per second. Total energy levels to produce a new outflow pathway ranged from 1.2 to 6.6 J (2.8 ± 1.2 J). After the surgery, 5-fluorouracil (0.1 mg daily) was injected subconjunctivally for 7 days, and intraocular pressure measurements and ophthalmic examination were performed for 4 weeks. Eyes were enucleated just after surgery or 1 week or 4 weeks after surgery. Intraocular pressures in operated eyes at 1 week and 4 weeks after surgery were reduced to 7~10 (9 ± 1.2) mmHg, and 0~11 (3.5 ± 4.3) mmHg, respectively, in comparison with intraocular pressures in nonoperated eyes. Histological examination revealed that the sclerostomy hole with a diameter of 150 μ m just after surgery had narrowed at 1 week, and was closed by subconjunctival proliferative tissues at 4 weeks after surgery. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 786-791, 1993)

Key words: THC-YAG laser, 5-Fluorouracil, Sclerostomy *ab externo*, Glaucoma, Surgery

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部附属病院眼科学教室 原 岳

(平成 4 年 8 月 31 日受付, 平成 5 年 3 月 10 日改訂受理)

Reprint requests to: Takeshi Hara, M.D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine. 7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, 113 Japan

(Received August 31, 1992 and accepted in revised form March 10, 1993)

I 緒 言

緑内障に対する新しい濾過手術として、結膜弁を作成せずに房水流出路を形成するレーザースクロストミーが注目されている。

これまでに報告されてきたレーザースクロストミーの方法には角膜の透光性を利用し、隅角レンズを用いてレーザー隅角照射を行う非接触法^{1)~3)}と、レーザー・ファイバー断端を隅角、あるいは輪部強膜に接触させ、強膜穿孔を行う接触法がある。さらに、接触法は前房にファイバーを挿入し結膜下へ穿孔する ab interno 法^{4)~11)}と、結膜下にファイバーを挿入し前房側へ穿孔する ab externo 法^{11)~14)}とに大別される。

我々は既にアルゴン・レーザーを用いた ab interno 法について猿眼での実験を行い、術後1か月にわたり眼圧下降効果が得られたことを報告しているが、ab interno 法では眼内操作を伴うことによる手技の繁雑さがあった⁶⁾⁷⁾。今回我々は、眼内操作を伴わずに強膜穿孔が得られる ab externo 法を猿眼に行い、術後1か月間の経時変化、ならびに穿孔部の組織学的検討を行ったので報告する。これまでにこの方法を行ったものとしては Hoskins ら¹²⁾¹³⁾による家兎、人眼、Onda ら¹⁴⁾による家兎眼での報告があるが、人眼への応用に必要不可欠な猿での実験はない。

II 対象および方法

1. レーザー装置

使用したレーザーは、THC-YAG レーザー (SUN-RISE TECHNOLOGY 社, gLASE 210) で、レーザー波長: 2,100 nm, 出力: 50~350 mJ (10 mJ 単位で可変), パルス幅: 300 μ sec である。本装置では1秒間5発の照射が行われる。スクロストミーに用いたレーザーファイバー (以下ファイバー) は直径 200 μ m で、外側は 26 G の金属性のプローブに覆われている。レーザーはファイバー先端からプローブにはほぼ垂直方向に発射され、プローブ先端から 500 μ m の部に長径 200 μ m, 短径 100 μ m の楕円形に集光した後、開散する (図1)。THC-YAG レーザーは不可視光線であるため、照準光としてヘリウム・ネオンレーザーが使用されている。

2. 予備実験

猿眼での実験に先立ち、強膜穿孔時の目安となる前房、虹彩、あるいは強膜の変化、ならびに穿孔に必要なエネルギーを知る目的で白色家兎 (体重 2.0~3

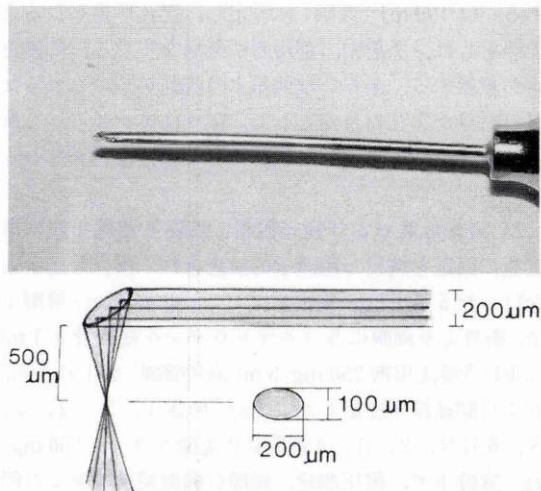


図1 レーザーファイバーの先端部の概観と仕様。

上: レーザーファイバーの先端部。下: 外筒を含めたファイバー直径は 460 μ m で 26-G 針と同じである。レーザーはエイミングビームである赤色の He-Ne レーザーと同様、ファイバーと垂直方向に発射され、ファイバーから 200 μ m の位置に集光する。

kg), 3匹6眼で予備実験を行った。耳静脈からのベントバルビタールナトリウム (50 mg/kg) 麻酔下で結膜輪部切開を行い輪部を露出し、ファイバーを輪部後方約 0.5 mm に接触させ、ガイド光であるヘリウムネオンレーザー光が前房方向に向かっていることを確認して、レーザー照射を行った。照射出力は 80 mJ, 100 mJ とした。

3. 本実験

カニクイザル 6匹 (2,300~3,250 g) を用い、うち1匹では両眼を実験眼、残り5匹では片眼を実験眼としスクロストミーを行った。5匹の他眼は対照眼とした。

1) 術式: 塩酸ケタミン (50 mg/kg) の筋注による全身麻酔の後、手術用顕微鏡下でスクロストミー予定部位の角膜輪部から約 6~7 mm 離れた結膜からテノン下に 21 G 針を刺入し、予定部位へと進め、ファイバー導入路を作成した。次いでファイバーを挿入し、予定部位へと進め、ファイバー先端を強膜に接触させ、ファイバーの照射口を隅角部へ向けレーザーを照射した。照射に当たってはファイバー先端から発射されているエイミングビームにより、レーザーが隅角部へ向けられていることを確認した。照射出力を 80 mJ (4眼),

あるいは100 mJ (3眼)に設定し、穿孔が得られるまで照射した。照射中、前房内に気泡を生じる、虹彩色素が放散する、あるいは前房水の波動が認められるなどの所見を穿孔の目安とした。穿孔後ファイバーを抜去し、手術を終了した。結膜刺入部の縫合は行わなかった。

2) 術後処置および経過観察：両眼手術例1匹は術直後に両眼を摘出し組織学的検査を行った。片眼手術を行った5匹では、塩酸ケタミン(50 mg/kg)麻酔下で、術日より両眼に5-フルオロウラシル注射液0.1 ml (5-FU®静注用剤250 mg/5 ml 協和醗酵)を1日1回、計7日間結膜下注射した。術前、術後1, 2, 3, 4, 5, 6日目, 2, 3, 4週間目に塩酸ケタミン(50 mg/kg)麻酔下で、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査および隅角検査を行った。眼圧測定には、Alcon Applanation Tonograph® (テキサス, USA)を用いた。なお、5匹のうち、1匹は術後1週目に、残り4匹は4週目に眼球摘出を行った。

3) 組織学的検査：術直後、1週目に摘出した眼球は、2.5%グルタルアルデヒド(0.1 MPBS, pH 7.4)で固定した後、穿孔部で半切し、1%四酸化オスミウムで固定(4℃, 1時間)を行い、エタノール系列により脱水、これを液状炭酸ガスで臨界点乾燥し、白金バナジウムをスパッタコーティングし、明石ISIDS 130 走査型電子顕微鏡で観察した。術後4週目の眼球は穿孔部分が不明瞭であったため、4%グルタルアル・アルデヒド・リン酸緩衝液で前固定した後に、穿孔部付近で半切し、1%オスミウム・リン酸緩衝液で後固定し、エタノール系列で脱水し、エポンに包埋した。穿孔部の状態を確認するために厚さ2 μmの連続切片を作製し、トルイジン・青染色して光学顕微鏡で観察した。

III 結 果

1. 予備実験

白色家兎眼では照射中、前房水中の気泡形成が認められた時点でファイバーを抜去すると前房水が漏出し、穿孔確認された。気泡形成後も照射を続行した場合、引き続き前房水の波動、虹彩の振盪が認められた。6眼中2眼で照射と同時に照射部を中心に放射状に角膜皺襞が形成された。穿孔に要したエネルギーは80 mJ照射で12~45発(22.5±10, 平均値±標準偏差), 100 mJで行った2眼では各々18, 20発であった。

2. 本実験

実験眼全例で前房への穿孔が得られ、ファイバーを結膜下から抜去すると同時に、全眼で結膜下に前房水が流出し、明瞭な濾過泡が形成された。結膜穿孔部から房水が眼外に漏出した例はなく、また前房消失をきたした例はなかった。穿孔が得られるまでの照射数は出力80 mJの照射を行った4眼では各々19, 25, 32, 34発(平均27.5発)であった。100 mJの照射を行った3眼では各々25, 29, 33発(平均29.0発)であった。照射中1眼で穿孔部へ向かう角膜皺襞を生じ、他の1眼では、穿孔部周囲の角膜混濁が認められた。結膜および虹彩に穿孔した例はなかった。術直後観察された濾過泡は、術翌日には全眼で薄いびまん性の濾過泡となっていた。術翌日の術眼眼圧は2~17 mmHg(8.6±6.3 mmHg)で、全例で対照眼の眼圧(19.6±3.6 mmHg)に比べて5~16 mmHg(11.2±4.9 mmHg)の眼圧下降が認められた。経時的に眼圧を測定した5匹の術眼と対照眼との眼圧差を図2に示す。経過中、隅角検査で穿孔部への虹彩前癒着が術1週目に1眼、2週目に2眼に認められた。術1週目で虹彩前癒着の認められた例での対照眼との眼圧差は、前日の14 mmHgから7 mmHgとなり翌週も8 mmHgであったが、術4週目には2 mmHgとなり濾過泡も消失していた。術2週目に虹彩前癒着が認められた2眼では術1週目の対照眼との眼圧差が2眼とも10 mmHgであったが、術2週目には各々0, 3 mmHgとなり濾過泡が消失し、術4週目には非術眼との眼圧差は各々1.0 mmHgとなった。経過中、虹彩前癒着の認められなかった残り2眼では、術4週目でも対照眼に比べて各々11, 5 mmHgの眼圧下降が認められたが濾過泡は明瞭でなく、隅角検査でも穿孔部の位置は判別できるものの、前房側の開口部は確認できなかった。術4週目の4匹の対照眼と術眼との眼圧差は0~11 mmHg(3.8±4.4)であった。

術直後に摘出した眼球(80 mJ, 25発照射)の走査電子顕微鏡所見では、結膜下から隅角に至る境界明瞭な結膜側を基底とする円錐形の強膜穿孔が認められ、穿孔部直径は結膜側200 μm, 中央部150 μm, 前房側100 μmであった(図3)。術1週目で眼球摘出を行った1匹(術眼眼圧4 mmHg, 対象眼眼圧15 mmHg)の走査電子顕微鏡所見では、結膜下から隅角に至る穿孔創が保たれており前房側開口部も境界明瞭であったが、穿孔創は術直後の摘出眼に比して狭細化していた(図4)。術4週目の光学顕微鏡標本では、穿孔創には結膜

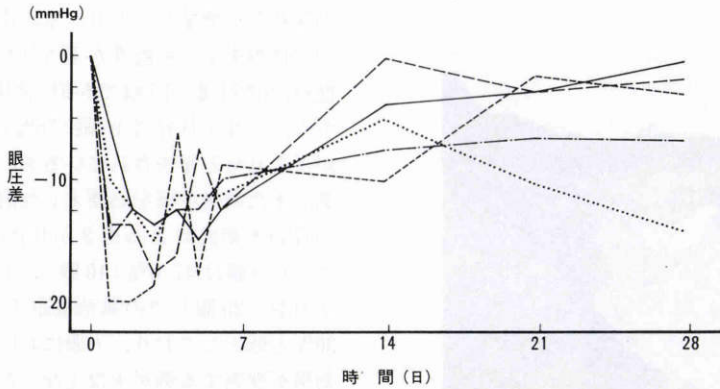


図2 スクレロストミー施行眼と対象眼の眼圧差の経過。

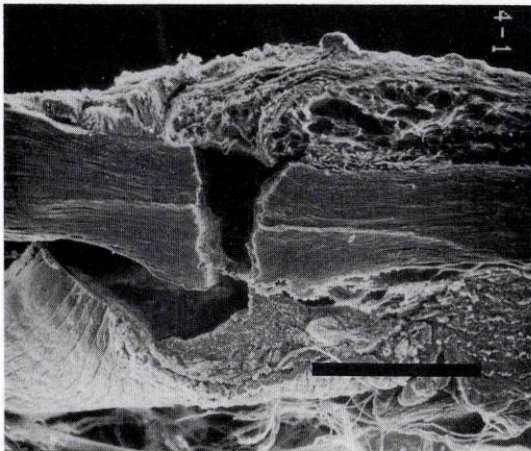


図3 穿孔部の走査電子顕微鏡写真（照射直後）。
中央部の直径約150 μm の円錐形の境界明瞭な穿孔が認められる。バーは500 μm

下から侵入したと考えられる線維性組織の増殖が認められた。増殖組織は紡錘形の核を持つ線維芽細胞であった。増殖組織内には空胞が所々認められ、穿孔創は完全に埋め尽くされてはいないものの閉塞過程にあると考えられた。穿孔創の増殖組織内には炎症細胞は認められなかったが、周囲には炎症細胞が認められた。また穿孔創周囲は黒変し、穿孔時の熱変性が残存していた（図5）。

IV 考 按

今回の実験の結果、THC-YAG レーザーを用いて結膜弁を作成することなく、結膜下から前房へ至る房水流出路の形成が可能であることが確認されたが、経過観察の結果、術後穿孔部への虹彩前癒着、結膜下組織

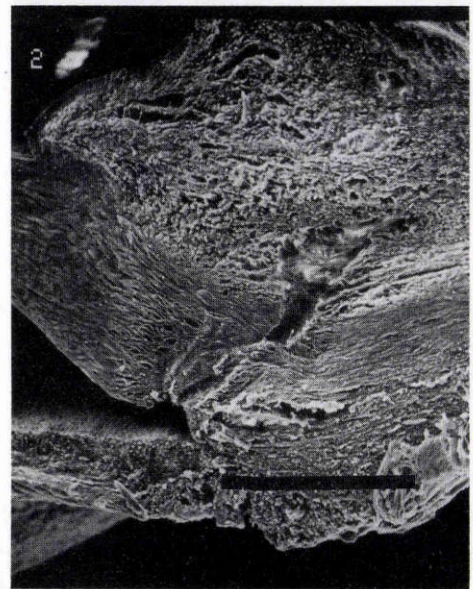


図4 穿孔部の走査電子顕微鏡写真（照射1週後）。
穿孔が明瞭に保たれているが、照射直後（図3）に比して狭細化している。バーは600 μm

の増殖による穿孔部閉塞が生じることが示された。

THC-YAG レーザーによるスクレロストミー ab externo（以下本術式）は、Hoskins ら¹²⁾¹³⁾によって白色家兎で強膜穿孔が可能であることが確認された後、直ちに緑内障眼へ応用されているが、現在までに猿眼での実験報告はなく、経時的組織変化も検討されていない。

本術式での強膜穿孔に要するエネルギーについて、Hoskins ら¹³⁾は人眼での強膜穿孔に必要な総エネルギーを1発当り80~120 mJの照射で1.4~4.8 Jと報



図5 穿孔部の光学顕微鏡写真（照射4週後，トルイジンブルー染色）。
穿孔創には線維芽細胞の増殖が認められる。

告しているが，今回の猿眼での結果も 80 あるいは 100 mJ の照射で総エネルギー $1.2 \sim 6.6 \text{ J}$ ($2.8 \pm 1.6 \text{ J}$) と近似していた。白色家兎眼での穿孔に要する総エネルギーは，Hoskins ら¹²⁾の報告では $1.35 \sim 6.6 \text{ J}$ と人眼と同様であるが，我々の予備実験では $0.96 \sim 3.6 \text{ J}$ (1.8 ± 0.8) であり，猿眼に比べて家兎眼では低エネルギーで穿孔が得られた。有色家兎眼で照射出力と強膜穿孔創直径の関係を検討した Onda ら¹⁴⁾の報告では，穿孔に要した総エネルギーは 80 mJ の照射で平均 2.24 J ，200 mJ の照射で平均 1.43 J と我々の結果と近似した値であり，家兎眼での穿孔は猿眼に比べ低いエネルギーで可能であると考えられた。

眼圧下降効果について，今回の実験では術直後には全例で眼圧下降が得られたものの，経過中，虹彩前癒着によって濾過効果が失われた例が5眼中3眼に認められた。また，虹彩前癒着がなかった2眼では術4週目でも眼圧は下降していたが，術後1週間の5-FUの結膜下注射にもかかわらず，組織学的には結膜下組織

が穿孔部へ増殖しており，本術式では濾過効果が長期的には喪失する可能性が示された。Hoskins ら¹³⁾の各種緑内障 21 眼（15 眼で 5-FU 使用）を対象とした報告でも，術3か月目で16眼（76%）に眼圧コントロールが得られたと報告されているが，この成績には再手術例，また術後投薬を必要とした例が含まれており，1回目の本術式による術3か月目の無治療眼圧コントロール成績は47.6%（10眼）にすぎない。また，術6か月目（20眼）での無治療眼圧コントロール成績は30%と低下しており，人眼においても長期的には濾過効果が喪失する例が少なくないことが明らかである。一方，Onda ら¹⁴⁾は有色家兎眼での実験で，穿孔創直径が照射出力依存性に大きくなることを示し，照射出力 80 mJ 群と 120 mJ 群との比較では，眼圧下降効果が前者で術後1日目のみであったのに対して，後者では5日間持続したことから，眼圧下降効果の持続には穿孔創の大きさが重要であると指摘している。Onda ら¹⁴⁾の実験では 80，120 mJ の照射出力での穿孔部直径は各々約 100，200 μm と報告されており，今回の猿眼で得られた穿孔創（照射出力：80 mJ，直径 150 μm ）が小さかったことが持続的眼圧下降効果が得られなかった原因とも考えられる。しかしながら，穿孔直径が大きいほど，過剰濾過，虹彩陥頓などの合併症を引き起こしやすいとも考えられ，適切な穿孔直径については今後の検討が必要である。また，照射出力と穿孔直径の関係についても，Hoskins ら¹²⁾の白色家兎眼での実験では 60～150 mJ の照射出力での直径 200～300 μm と Onda ら¹⁴⁾の報告よりも大きい値が報告されており，今回の猿眼の実験でも 80 mJ の照射出力で穿孔部直径は約 150 μm であったことから，種による違いを含めて今後検討する必要がある。

穿孔部の虹彩による閉塞について，Hoskins ら¹²⁾は家兎眼での実験で穿孔と同時に嵌頓してくる虹彩に対しては，さらにレーザー照射を続けることによって虹彩にも穿孔創を作り嵌頓を防ぐことができたと報告している。また人眼での報告¹³⁾では，虹彩陥頓は術前の周辺虹彩切除の有無にかかわらず，有水晶体眼の殆どに認められ，陥頓虹彩への引き続いての照射の他に，術前，術直後の粘弾性物質による前房の深化，あるいは輪部強膜マッサージにより，虹彩陥頓の予防，解除が可能であると記載されている。しかしながら，術後経過中の穿孔部閉塞については，無水晶体眼，人工水晶体眼では皆無であり，有水晶体眼ではアルゴンレーザーによる隅角形成術によって閉塞が解除されたと記

載されているのみで頻度など詳細は不明である。今回の実験では術直後の虹彩嵌頓はなかったものの、術1、2週目に5眼中3眼で虹彩前癒着が認められていることから、本術式では術直後の虹彩嵌頓がない例でも、経過中の虹彩嵌頓、前癒着から眼圧が急激に上昇する可能性があることが示され、本術式の臨床応用に際して注意すべき合併症と考えられた。

本術式の合併症として、経過中の虹彩前癒着の他、今回の実験ではレーザー照射時の熱エネルギーによると考えられる照射部を中心とした放射状の角膜皺襞形成、照射部の角膜混濁を各々1眼に認めたが、他に結膜穿孔、前房消失、虹彩穿孔などの合併症はなく、また経過中も術直後の低眼圧を除いて特記すべき合併症はなかった。Hoskinsら¹³⁾の人眼での報告では、合併症として術直後の虹彩嵌頓、低眼圧の他に上強膜静脈圧が上昇していたと考えられる症例では術後前房消失ならびにchoroidal effusionを来し、排液を必要とした1例が報告されているのみである。したがって、本術式の安全性は比較的高いと考えられるが、熱エネルギーによる角膜混濁、角膜皺襞形成は術後乱視を引き起こすばかりではなく、また内皮障害の原因となる可能性がある。さらにOndaら¹⁴⁾の家兎眼での実験では照射出力160 mJ以上ではデスメ膜破裂、毛様体凝固、水晶体混濁が観察されており、照射出力と合併症についてはさらに検討が必要である。

本術式の他にファイバーを利用し、結膜弁を作成せずに房水流出路を形成する術式として前房内にファイバーを挿入し、隅角側から結膜下に穿孔するスクレロストミー ab interno 法^{11)~9)}が報告されている。我々がアルゴンレーザーを用いて猿眼に行った ab interno 法の実験結果では⁶⁾⁷⁾、術後4週での対象眼との眼圧差は3~9 mmHg (4.6 ± 2.6)であり、今回の ab externo 法による術後4週での対照眼との眼圧差0~11 mmHg (3.8 ± 4.4)と近似している。両術式の得失を考えると、ab interno 法では粘弾性物質による前房置換、結膜剥離が必要で顕微鏡観察下での眼内操作が不可欠であるのに対し、ab externo 法では結膜下にファイバーを挿入するのみで、必ずしも顕微鏡下での操作も必要としない利点がある。しかしながら、前回の ab interno 法⁶⁾⁷⁾では術4週目でも全例で前房側穿孔創が開放していたのに対して、今回の ab externo 法ではレーザー光源の違いや、穿孔直径に差があるものの、経過とともに流出路が閉塞する可能性が示されたこと

から、両術式の優劣について今後比較実験が必要である。

文 献

- 1) Berlin MS, Rajacich G, Duffy M: Excimer laser photoablation in glaucoma filtering surgery. *Am J Ophthalmol* 103: 713-714, 1987.
- 2) Cherezghiher T, March WF, Koss MC: Neodymium-YAG laser sclerostomy in primates. *Arch Ophthalmol* 103: 1543-1545, 1985.
- 3) March WF, Gherenzghiher T, Koss MC: Experimental YAG laser sclerostomy. *Arch Ophthalmol* 102: 1834-1836, 1984.
- 4) Jaffe GL, Mieler WF, Radius RL: Ab interno sclerostomy with a high powered argon endolaser. *Arch Ophthalmol* 107: 1183-1185, 1989.
- 5) Jaffe GL, William GA, Mieler WF: Ab interno sclerostomy with a high powered argon endolaser. *Am J Ophthalmol* 106: 391-396, 1988.
- 6) 安達 京, 大矢智博, 平田葉子, 白土城照, 山下英俊: 高出力アルゴン眼内レーザーによる非観血的濾過手術. *日眼会誌* 95: 657-662, 1991.
- 7) Shirato S, Adachi M, Yamashita H: Ab interno sclerostomy with argon contact laser, Animal experiment using 5-fluorouracil. *Jpn J Ophthalmol* 34: 381-387, 1990.
- 8) Higginbotham EJ, Mieler WF: Internal sclerostomy with the Nd-YAG contact laser versus thermal sclerostomy in rabbits. *Ophthalmology* 95: 385-390, 1988.
- 9) Hill RA, Ozler SA, Baeveveldt G: Ab-interno neodymium: YAG versus erbium: YAG laser sclerostomies in a rabbit model. *Ophthalmic Surg* 23: 192-197, 1992.
- 10) Ozler SA, Hill RA, Andrews JJ: Infrared laser sclerostomies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 2498-2503, 1991.
- 11) Gaasterland DE, Hennings DR, Boutacoff TA: Ab interno and ab externo filtering operations by laser contact surgery. *Ophthalmic Surg* 18: 254-257, 1987.
- 12) Hoskins HD, Iwach AG, Drake MV: Subconjunctival THC: YAG laser limbal sclerostomy ab externo in the rabbit. *Ophthalmic Surg* 21: 589-592, 1990.
- 13) Hoskins HD, Iwach AG, Vassiliadis A, Drake MV, Hennings DR: Subconjunctival THC: YAG laser thermal sclerostomy. *Ophthalmology* 98: 1394-1400, 1991.
- 14) Onda E, Jikihara S, Kitazawa Y: Determination of an appropriate laser sclerostomy ab externo in rabbits. *Ophthalmic Surg* 23: 198-197, 1992.