

LIRIC: 次世代の屈折矯正レーザー手術

レン・ツエレスニヤク

30年前に登場して以来、レーザー角膜内切削形成術(LASIK)は屈折矯正手術を変革した。そして今、LIRICと呼ばれる、より低侵襲的な術法がLASIKの制限を克服し、より広い適応につながりそうだ。この術法は、視力矯正の新時代を先導するだろう。

屈折矯正手術は、生体医学の光学、フォトンクスへ最も大きな影響を与えたものの一つである。屈折矯正手術のもっともポピュラーなものであるレーザー角膜内切削形成術(LASIK)は、角膜の形状を変えるために193nmのエキシマレーザを用い、患者が眼鏡やコンタクトレンズを使う必要性を減らす、もしくはなくす。眼科外科医は、エキシマレーザとこの手術がなかったら、屈折矯正手術は今日において主流ではなくニッチになっていただろうと考える⁽¹⁾。LASIK手術は世界で4000万人以上の患者に行われたが⁽²⁾、視力矯正を必要とする人々のわずか2%しか手術を受けていない。LASIKの対象となる多くの人は、合併症のリスクを恐れて手術を受けないている(<http://bit.ly/1br7mly>を参照)。

レーザーで屈折率を変える

米ロチェスター大(University of Rochester)の光学研究所の元ダイレクターで、光学・物理・材料科学・視覚科学の教授であるウェイン・ノックス博士(Wayne Knox)は、超高速レーザーの分野で40年以上研究しており、屈折率を変えるレーザー(LIRIC)の使用に基づく術式を、自身が見てきたあらゆる分野の中で最も興奮する応用だという。「全く異なるアプローチであり、LASIKより安全でフレキシブルなものになるだろう。そして、現在では

LASIKが使えないか、LASIKに反発する、より幅広い患者に対して、視力を矯正する新しい解決法となる可能性を秘めている」と話す(図1)。

レーザーによる屈折矯正手術は、あらゆる種類において、角膜で環状の「フラップ」をカットし、間質を露出させる。そして、間質にエキシマレーザを照射して蒸散させる。一般的には、単一光子吸収メカニズムを用いる。この処置によって角膜前面の形状が変化し、屈折特性と光強度が変化する。レーザー屈折矯正角膜切除術(PRK)では、間質を蒸散させる前に上皮を取り除く。

これに対してLIRICは、「完全に非侵襲的だ」とノックス博士は述べる。LIRICでは、カットも蒸散もない。LIRICは、角膜の形状を変化させるの

ではなく、フェムト秒のレーザーを用いて角膜の屈折率(RI)を変化させる。また、LASIKとは異なり、LIRICの術式では角膜を薄くしないため、加齢による視力矯正を繰り返すことができる。さらに、このアプローチはコンタクトレンズだけでなく、白内障の手術中に濁ったレンズの代わりに使う眼内レンズ(IOL)にも等しく作用する。白内障手術の50%では、IOLの配置が難しく、また手術後のIOLの移動(1mm移動するごとに約1ジオプタの視力が変化する、図2)⁽³⁾によって、屈折障害が起きる。

プロセスを開発する

開発に向けた基礎研究と手術テストは2006年に始まった。青色組織内屈

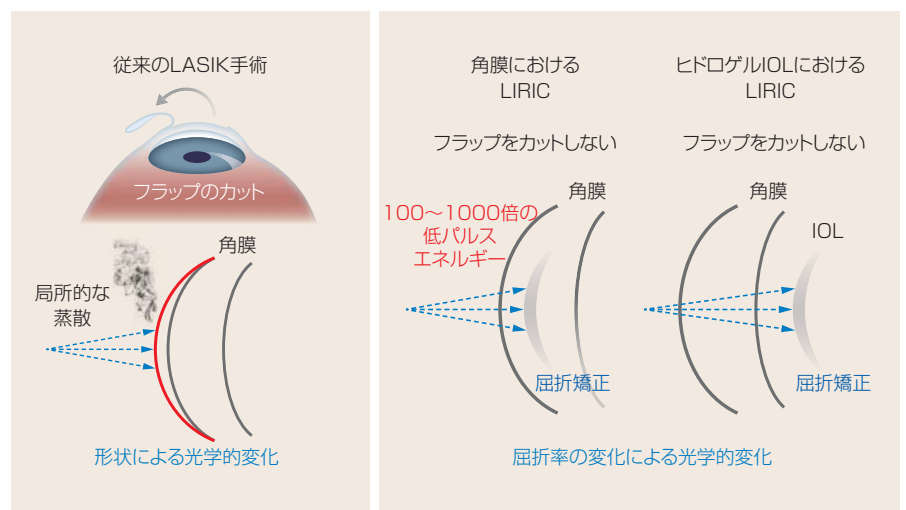


図1 LASIKは、レーザーを用いて組織の層を切除して角膜の形状を変化させることで視力を矯正する。一方、LIRICは角膜内光学の焦点能力を非侵襲的に変化させる。

折率形成 (Blue-IRIS) と呼ばれる処理を用いて、400nmの(青の)フェムト秒のパルス光による角膜組織への屈折率 (RI) パターン書き込みが2010年に報告され⁽⁴⁾。この方法によって、5mm/sのスピードにおいて屈折率を0.037変化できた⁽⁴⁾、⁽⁵⁾。

Blue-IRIS手術の動物モデルとして、生きたネコが使われている。ネコの角膜はヒトの角膜に似ており、しばしば眼科的手術の試験に用いられているためだ。サヴェージ氏 (Savage) らの報告では、超高速レーザー (400nm、80MHzの繰り返し率で100fsパルス) をそれぞれの眼の角膜に照射し、3層の2.5mm四方のマイクロレンズに屈折率、側方勾配率 (GRIN) を書き込んだ (図3)⁽⁶⁾。内在性の二光子吸収処理によって、この術式は角膜間質のRIを変化させる。

チームはその後、パターンを光学効果を追跡した。シャックハルトマン型波面センサを用いることで、RI構造は、少なくとも意図した分の視力改善 (乱視度数で1D) をもたらすことが証明された。次に、ヒトにおいてこのアプローチが応用できることを確立するためには、変化が安定的であることが欠かせない。そのため、LIRIC手術後12カ月にわたって生きたネコの眼の波面を追跡し、パターンの安定性を調べた。その結果、屈折率の変化は、調査した12カ月間は安定だったことがわかった。また、光学コヒーレンストモグラフィ (OCT) を用いて、この手術は角膜の厚さや屈曲に有意な影響を与えないことが実証された。

その後、2015年には、100fsのレーザーパルスを用いてヒドロゲルベースのコンタクトレンズにフリーフォーム光学を書き込めることが報告された (図4)⁽⁷⁾。これによって新たな可能性が示された。高次の収差補正や、老眼における

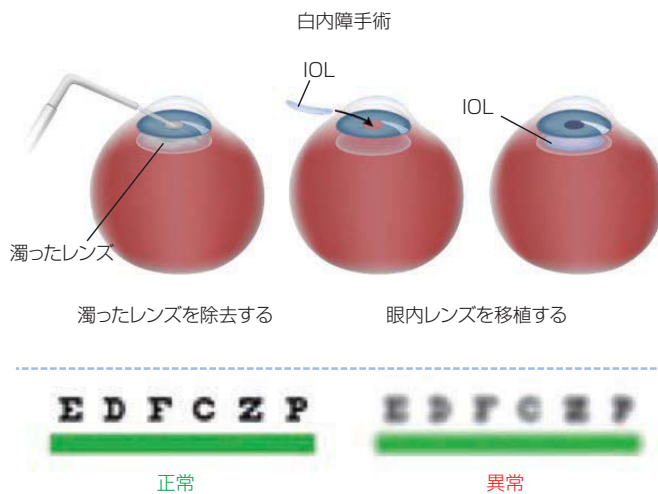


図2 年間2000万回行われている白内障手術の50%以上で、屈折障害が残る。このような不満足なアウトカムを経験する患者は、LIRICからのベネフィットを享受できるだろう。

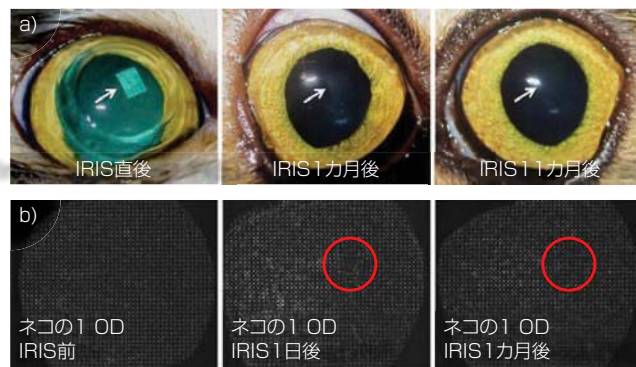


図3 ネコの眼に *in vivo* で刻まれた屈折率 (RI) パターンは、最初の数分以内は見えるが、やがて見えにくくなる、もしくは見えなくなる (a)。同じ眼で、手術前、翌日、1カ月後のシャックハルトマン型波面センサが収集したスポットアレイパターンで、赤の円は刻まれたパターンのおおよその位置を示す (b)。(提供: サヴェージ氏ら⁽⁶⁾)

多病巣性発生の矯正とともに、さらなる視力をもたらしコンタクトレンズのカスタマイズである。

任意の光学プロファイルを書き込むには、異なる照射パラメータ下で書き込まれた領域を通過するときに、波面が経験する位相変化の関数依存性を理解する必要がある。この依存性は、コンタクトレンズの書き込みスピードと出力の関数として計測された。コンスタントなRI変化の領域はさまざまな条件下で書き込まれ、マッハ・ツェンダー干渉計と位相回復アルゴリズムを用いて位相変化を測定した。その後、大き

さを変えた任意のゼルニケ近似多項式を書き込むことで関数依存性をテストしたところ、最小3mm/sから最大40mm/sの測定スピードで、キャリアレーション機能によって位相変化を正確に予測できることが証明された。さらに最近、書き込みシステムは600mm/sのスピードまで向上した。

商業化

米ボシュロム社 (Bausch & Lomb) の協力のもと、ロチェスター大のさまざまな研究所において8年間にわたって開発された技術は、B&L社の次世

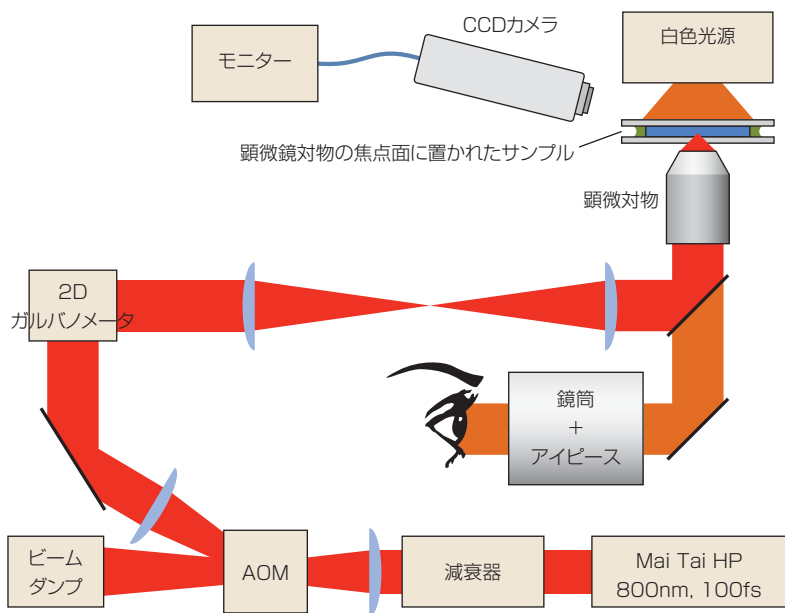


図4 屈折率を書き込むシステムの簡略図。ビームが半波長板で減衰するフェムト秒のレーザーと、メガヘルツの帯域幅とともに出力制御を提供する音響工学変調器 (AOM) に照射される前の直線偏光子が含まれる。レンズはビームの視準を再び合わせ、ビームは2つの鏡のガルバノメータに入る。2鏡の間の面を中継して、顕微対物の入射瞳に伝わる。サンプルは顕微対物の焦点面に置かれる。書き込み中の散光を CCD カメラが斜めからモニターする。顕微対物、アイピース、鏡筒によって書き込みプロセスがモニターできる (提供: G・A・ガンダラ・モンタノ氏 (G.A. Gandara-Montano) ら⁽⁷⁾)

代の屈折矯正手術のプラットフォームとして位置付けされていた。2013年に加バリアント・ファーマシューティカルズ社 (Valeant Pharmaceuticals) に買収され、開発は中止となった。2014年、知的財産と装置が大学に戻され、技術の商業化を目的に同年設立された米クレリオ・ビジョン社 (Clerio Vision) に移譲された。この点について、クレリオ社の創設者であり CEO である J・ミカエル・トッターマン氏 (J. Mikael Totterman) は、ベンチャーファンドの2回の投資によって会社は800万ドルを手にしており、LASIK 関係者に匹敵する、学術分野から法規制コンサルティングまで50のチームメンバーがあると述べる。クレリオ社は、コンセプト証明システムのアルファバージョンを完成させ、ヒトでテストできるプロトタイプのベータバージョンを研究

中だ。ヒドロゲルや生物学的素材を用いた研究でシステムを評価しており、眼科学器具向けによく設定されているプロトコルにしたがって最初のヒトの試験を計画している。試験は盲目の参加者に対して、カナダで実施される予

定であり、手術後1~2年間フォローする。加えて、メジャーな眼科学装置の開発者の多くと活発な会話が続けられている。

レーザーによる処方、人体の自然な治癒力によって「消去」されるか疑問に思う人には、ノックス博士は重要な発見を説明する。「一旦、角膜を新しい状態に変えたなら、少なくとも2年間 (現在までに実施された最も長い研究でテストされた期間) は元に戻らないことを知っている。同様に、ヒドロゲルのパターンは少なくとも5年は続き、これはコンタクトレンズの保存可能期間よりも長い」。ミクロンスケールの方位分解能でカスタム矯正を書き込んで以来、LASIK がミリメートルスケールで方位分解能の蒸散ビームでできたものよりもはるかによい、完全にカスタムな矯正を開発できるだろうと期待されている。これにより、より高次の収差や老眼を含む、より高度なカスタム矯正に向けて LIRIC がさらに研究される。

世界の成人の約半分が視力矯正を必要としており、ほとんどの国で LASIK の市場が成熟しているか減少しているなら⁽²⁾、LIRIC に適している時期のようだ。

謝辞

クレリオ・ビジョン社は本稿で議論した研究に対して部分的に出資した。

参考文献

- (1) B. Goode, "Excimer eye surgery celebrates 25 years," BioOptics World (Nov/Dec. 2008); see <http://bit.ly/2egxkDg>.
- (2) E. Stodola, "LASIK worldwide," ASCRS Eye World (Apr. 2016); see <http://bit.ly/2e6eCP4>.
- (3) J. J. Hunter, M. C. W. Campbell, and E. Geraghty, J. Cataract Refract. Surg., 32, 2, 269-278 (2006).
- (4) L. Xu et al., "Non-invasive blue intra-tissue refractive index shaping (IRIS) in living, excised cornea," Proc. FiO/Laser Science XXVI, paper PDP A11 (2010).
- (5) L. Xu, W. H. Knox, M. DeMagistris, N. Wang, and K. R. Huxlin, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 52, 8148-8155 (2011).
- (6) D. E. Savage et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 55, 4603-4612 (2014); doi:10.1167/iovs.14-14373.
- (7) G. A. Gandara-Montano et al., Opt. Mater. Express, 5, 10 (2015); doi:10.1364/ome.5.00225.

著者紹介

レン・ツエレスニヤクはクレリオ・ビジョン社の視覚科学の副社長であり、ロチェスター大光学研究所の研究者である。e-mail: lelenz@optics.rochester.edu URL: www.cleriovision.com