

フェムト秒レーザーと非線形光学： 眼科に古くから存在する問題を 解決するための新しいアプローチ

ウェイン・H・ノックス

超高速レーザー微細加工における非線形作用によって、眼科用材料(または角膜そのもの)の屈折率を直接変化させる、侵襲性の低い視力矯正手法を紹介する。

1200年代半ば頃に視力矯正のためのメガネの使用が初めて記されて以来、科学者たちは人間の視力を矯正するためのより良い方法を探し続けてきた。レーザーが発明されると、レーザーの光に物質を傷つける作用があることが直ちに発見された。実際、そうした発見から、レーザー微細加工や非線形光学の分野が生まれたのは1960年代初頭のことである。

短パルスレーザーによる損傷は、迷惑な現象であり、システムを制約する要因としてかつてはみなされていたが、今では研究や開発のほか、無数の応用分野におけるきわめて重要な領域へと発展している。眼科業界が特に関心を寄せているのは、透明材料に対するフェムト秒レーザーによる微細加工の適用である。シリカガラスに対するレーザーパルス幅などの特性の影響を体系的に調査した初期の研究⁽¹⁾が発端となつて、フェムト秒レーザーによる微細加工を有効な手段に転換するための取り組みが進められるようになった。

さまざまな材料に対するフェムト秒微細加工の原理を説明する優れた文献は多数存在するが⁽²⁾、本稿では、このプロセスの眼科用材料への適用、より具体的には、局所的な屈折率の改変を特に取り上げる。3次元での局所化は、材料の透過範囲でフェムト秒レーザーを

使用する場合に生じる多光子吸収過程の非線形性の結果として得られる。励起と書き込みの処理に対して慎重なキャリブレーションと制御を適用することにより、人間の視力矯正に対する新しいアプローチを実現することができる。

1999年に、フェムト秒レーザーが角膜フラップの微細加工に使えることが示された。2～4μJの範囲のレーザーパルスを角膜の実質部分に照射する。それによる角膜の構造的変化を、フラップを開くために使用するか(その後、エキシマレーザーによって組織を蒸散させる。この処理をLASIK[laser-assisted in situ keratomileusis]と呼ぶ)、レンズ状部分の作成に使用する(この部分は、SMILE[small incision lenticule extraction]と呼ばれる処理で抜き取ることができる)⁽³⁾。より高い精度と制御でのフラップ切開が可能なフェムト秒レーザーは、眼科業界においてそれ以前に使われていた機械的なブレードであるマイクロケラトームに代わって、急速に採用されるようになった。

LASIKは画期的な治療法だったにもかかわらず、何らかの屈折矯正が必要な人のうち、実際にLASIK手術を受けた人の割合がこれまでのところ約2%にとどまっているというのは、注目に値する。組織を切開しない低侵襲性の手術方法が求められているのは、

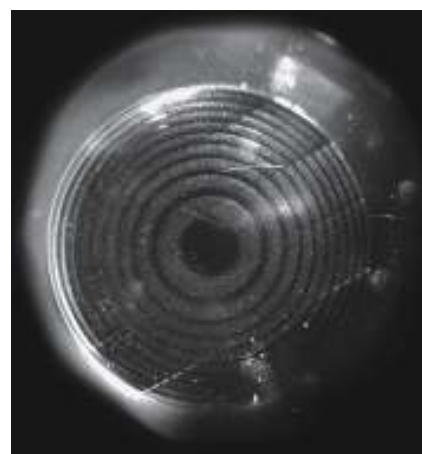


図1 +2.0Dフレネルレンズの単焦点屈折矯正器を彫り込んだコンタクトレンズ「Acuvue2」を、ガラス製の人工角膜上に配置し、そのパターンを撮影した。

明らかである。

フェムト秒微細加工は一般的に、切断、穴あけ、蒸散など、材料の構造を大きく改変することを目的とするものだが、一定の材料損傷しきい値を下回る範囲で動作しつつ、局所的に屈折率を変化させることが可能であることが、いくつかの事例によって実証されている。たとえば、十分な制御の下で屈折率を少しだけ変化させることによって、ガラスブロック内に導波路を直接書き込むことができる⁽⁴⁾。ナノジュール程度のわずかなパルスエネルギーを生成するレーザー発振器だけで屈折変化が達成できることも、その後明らかにされている⁽⁵⁾。

こうした背景や動機の下、筆者は2003年、フェムト秒レーザー発振器によって、さまざまな眼科用材料の材料損

傷しきい値を下回る範囲で、純粋に屈折率を変化させる方法を調査し始めた。まずは、眼内レンズやコンタクトレンズの作成に一般的に用いられる眼科用ハイドロゲルを対象に研究を進めるなかで、多様なレーザ書き込み条件の下で、かなり高いレベル(最大 ± 0.06)の屈折率矯正が実際に書き込み可能であることが明らかになった⁽⁶⁾。現時点で、人間の視力矯正に対する少なくとも3つの主要な適用分野が判明している。

コンタクトレンズ

業界では絶えず、より汎用的で新しい機能を備えるコンタクトレンズを、より低いコストで製造するための新しい方法が模索されている。コンタクトレンズメーカーが、十分に正確な度数段階で処方されたレンズを提供するには、2万種類を超えるレンズを在庫しておかなければならず(球面度数、乱視度数、乱視軸度のさまざまな組合せ)、そのそれぞれに専用の工具と長い設計サイクルが必要になる。筆者らは、位相ラップされたフレネルタイプの屈折矯正器を、商用コンタクトレンズに使われているようなハイドロゲルに書き込むことにより、高品質の視力矯正器が形成できることを発見した。臨床試験により、カスタムメイドの視力矯正に対する多大な可能性が示されている⁽⁷⁾。

米ジョンソン・エンド・ジョンソン社(Johnson & Johnson)の市販コンタクトレンズ「Acuvue2」に書き込まれたそのような構造の1つでは、十分に大きな屈折率変化が生じて、完全に 2π の位相ラップされたフレネル構造が形成されている。しかし、その構造からの反射率は非常に小さく、確認や撮影は難しい(図1)。平面(度の入っていない)コンタクトレンズに書き込んだ

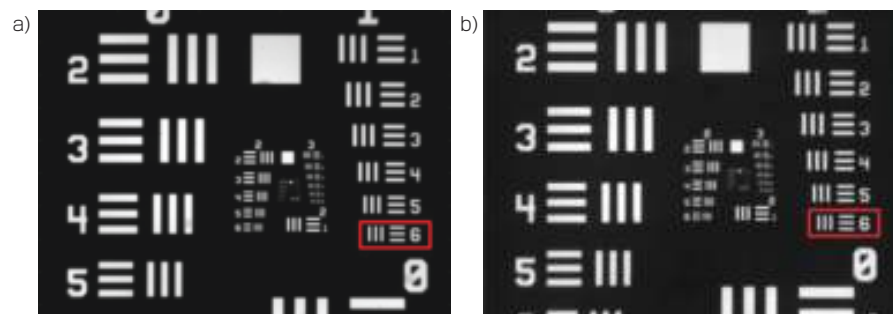


図2 米国空軍によって規格化された解像力テストターゲットを、ハイドロゲルのフラット基板を通して撮影したもの(a)と、ハイドロゲルのフラット基板に書き込まれた+1.5Dのフレネルレンズを通して撮影したもの(b)。高い画像品質が示されている。

場合のこのフレネルレンズの測定度数は、+2.0ディオプター(+2.0D)で、このような構造を-9.5~+5Dの範囲でハイドロゲル材料に書き込み可能であることを筆者らは示した⁽⁷⁾。

多焦点で特殊用途のカスタマイズされた新しい種類のコンタクトレンズの設計や、コンタクトレンズの製造そのものを大きく変える可能性については、多大な関心が寄せられている。屈折率変化の効果は実質的に永久で、高い画像品質を保ちながら少なくとも5年間は維持されることが確認されている(図2)。

眼内レンズ

年齢を重ねるにつれて、人間の元来の水晶体は化学的および物理的变化を経て、多くの場合は、視界がぼやけた状態になる。これは一般的に、白内障と呼ばれる症状である。

白内障の症状は、十分に確立された医療処置によって簡単に治療することができる。外科手術によって、古い曇ったレンズを取り除き、新しいポリマーレンズに置き換える。この手術はほぼ成功するが、所望の屈折力補正から最大で $\pm 0.5D$ の誤差が生じる場合があり、視力矯正においては臨床的に有意な誤差である。その原因としては、水晶体囊内のレンズの位置ずれや、水

晶体囊の収縮、または単なる手術ミスなどがあり得る。

筆者らは最近、ハイドロゲル材料で達成し得る光位相シフト量の最適化を目的とした材料研究を行い、局所的に生じる化学的变化を実はかなり大きくすることが可能で、水分の再配分によって大きな位相シフトが観測されることを発見した⁽⁸⁾。フレネルレンズ構造を、親水性の(水分含有量の高い)レンズに書き込んだ(図3)。別のグループだが、位相ラップされた構造を疎水性の(水分含有量の低い)眼内レンズ材料に書き込み⁽⁹⁾、ウサギの目に埋め込んだ事例もある(人体適用の実行可能性を実証するために必要な手順である)。

角膜への直接書き込み

筆者らは2006年、眼科用ハイドロゲルで可能な屈折率変化のような効果が、角膜への直接書き込みによって達成できるかどうかの調査に着手した。実験の結果、ブタ、ウサギ、ネコ、人間の死体組織を含む、異なる生物種から採取した角膜に対し、405nmのフェムト秒レーザパルスで80MHzの繰り返しレートで使用するにより、最大で+0.037までの屈折率変化が可能であることが実証された⁽¹⁰⁾。

LASIKのフラップ切開に似た圧平処置により、 2π の位相ラップされたフ

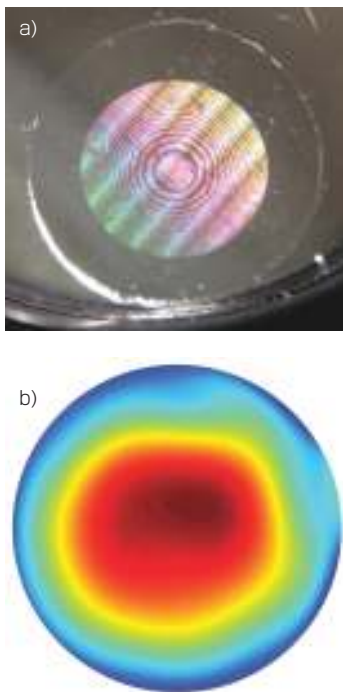


図3 -2.0Dのフレネルレンズ構造を、WIGELハイドロゲル眼内レンズ(IOL: intraocular lens)に書き込んだ。非常に明るい光を当てた場合のみ、弱い反射が確認できる(a)。このような矯正は、人間の目の中にあるIOLに書き込み可能で、これは新しい種類の屈折力矯正治療につながるものである。(b)書き込まれた+1.5D矯正の伝播波面から、十分に球状の矯正が意図したとおりに行われていることがわかる。

フレネルタイプのレンズを、生きたネコの目に直接書き込むことが可能であることを筆者らは示した(図4)。書き込みプロセスと圧平部除去の直後に、フレネルレンズが書き込まれた場所を示す、薄い泡層が確認できる(図4)。この層は10~20分で消え、正反射してほとんど見えないが、透明な屈折率構造が残る。逆反射波面を測定することによって、得られた屈折矯正効果を測定することができ、屈折力矯正が生きたネコの眼中で18カ月間以上安定した状態を保つことを確認した。

筆者らの研究により、フェムト秒レーザービームで組織を励起した後、角膜実質内のコラーゲン線維が細胞外基質と混合して、屈折率の高い硬化領域に



図4 -2.0Dのフレネルレンズ構造を、405nmのフェムト秒レーザーパルスによる標準的な圧平処置により、生きたネコの目に直接書き込んだ。書き込み直後(a)は、薄い泡層が確認できるが、10~20分で消える。泡が消えたあとは透明な屈折構造が形成され(b)、この屈折矯正効果は、生きたネコの眼中で少なくとも18カ月間安定した状態を保つ。

新しい構造が形成されることが示されている。一見したところ、現在の生物学では、角膜構造を元の形に戻す方法を見出すのは難しそうなので、この構造は安定していると考えられる。

人間の死体組織に対してもネコと同等の屈折効果が得られたため、生きた人間への直接書き込みについて検討できる段階に入っている。このLIRIC(Laser-Induced Refractive-Index Change: レーザ誘起屈折率変化)プロセスは、新興企業である米クレリオ・

ビジョン社(Clerio Vision)によって実装されている。人間の生体実験用に規模を拡大した装置が開発されており、今後の臨床試験で結果が報告される予定である。

筆者がLaser Focus World誌の1996年の記事で予測したとおり、「実用的なレーザーによって、多様な超高速分野が誕生している」。人間の視力矯正に対するフェムト秒レーザー微細加工の非線形光学効果は、眼科業界を前進させるそうした応用分野の1つにすぎない。

謝辞

ウェイン・H・ノックスは、クレリオ・ビジョン社の最高科学責任者でもあり、同社の創業者株式を保有するが、受託または経営責任は負わない。本研究は、米ボシュロム社(Bausch and Lomb)、アメリカ国立科学財団(National Science Foundation)のPhase 1および2 STTRプログラム、ニューヨーク州CEISプログラム、クレリオ・ビジョン社の研究助成金の支援を受けている。長年にわたって本研究にご協力いただいた多くの共同研究者ならびに大学院生に謝意を表す。

参考文献

- (1) D. Du et al., Appl. Phys. Lett., 64, 23, 3071-3073 (1994).
- (2) R. R. Gattass and E. Mazur, Nat. Photonics, 2, 219-225 (2008).
- (3) T. Juhasz et al., IEEE J. Select Topics Quantum Electron., 5, 4, 902-910 (1999).
- (4) K. M. Davis et al., Opt. Lett., 21, 21, 1729-1731 (1996).
- (5) C. B. Schaffer et al., Opt. Lett., 26, 2, 93-95 (2001).
- (6) L. Ding et al., Opt. Express, 14, 24, 11901-11909 (2006).
- (7) G. A. Gandara-Montano et al., J. Vis., 17, 7, 38 (Jun. 2017).
- (8) G. A. Gandara-Montano et al., Opt. Mater. Express, 7, 9, 3162-3180 (2017).
- (9) R. Sahler et al., J. Cataract Refract. Surg., 42, 8, 1207-1215 (2016).
- (10) S. MacRae et al., "Ablation-free corneal refractive correction via ultrafast femtosecond laser induced refractive index modification," American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, New Orleans, LA (Nov. 2017).

著者紹介

ウェイン・H・ノックス(Wayne H. Knox)は、光学および物理学、視覚科学、材料科学を専門とする米ニューヨーク州ロチェスター大教授。e-mail: wknox@optics.rochester.edu
URL: www.whknox