

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10846

研究課題名(和文) SMILE手術のエネルギー設定の最適化と角膜、眼表面、視機能に及ぼす影響の検討

研究課題名(英文) Optimization of Energy Setting of Small Incision Lenticule Extraction and Effect on Cornea Biomechanics, Ocular Surface, and Visual Performance

研究代表者

神谷 和孝 (Kazutaka, Kamiya)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：80439116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Small Incision Lenticule Extraction (SMILE)は、フェムトセカンドレーザーのみを用いる新たな屈折矯正手術であり、術後1年の時点での安全性や有効性が高く、重篤な合併症を認めなかった。フラップ作製が不要であり、LASIKに比較して、角膜生体力学特性の低下やオキュラーサーフェスへの影響も少なく、炎症反応やアポトーシスも少なかった。特に再近視化を生じにくく、予測性や安定性に優れており、患者満足度も高かった。エネルギーが高いほど、矯正量が大きいほど、角膜表面の平滑性は低下するが、標準・高速モードによる眼球光学特性は、臨床的にほぼ同等であった。

研究成果の概要(英文)：Small incision lenticule extraction (SMILE) is a new refractive surgery only using a femtosecond laser, and provided good measures of the safety and efficacy without significant complications during a 1-year follow-up. Since it does not require corneal flap making, SMILE induced significantly less biomechanical weakening, ocular surface parameters, inflammation, and apoptosis than laser in situ keratomileusis (LASIK). SMILE showed excellent predictability and stability, especially because it induced significantly less refractive regression than LASIK. As the higher energy and the higher correction were required for surgery, the surface smoothness of the cornea became decreased after SMILE. The optical quality in post-SMILE eyes using the standard mode was almost equivalent to that using the fast mode in a clinical setting.

研究分野：屈折矯正手術

キーワード：屈折矯正手術 SMILE LASIK フェムトセカンドレーザー

1. 研究開始当初の背景

フェムトセカンドレーザーは、任意の深さや方向で自由自在に角膜組織をアレンジできることから、眼科領域にも広く応用されている。エキシマレーザーを使用せず角膜実質の一部をレンチクル片として抜去する屈折矯正手術が開発されている。特に Small Incision Lenticule Extraction (SMILE)は、フラップ作製を必要としない術式であり、角膜生体力学特性の低下やオキュラサーフェスへの影響が少ないことが期待されている。その一方、術後早期に生じる一過性創間混濁は本手術の約 1~2 割に生じるが、フェムトセカンドレーザー照射によって創間部位に生じる炎症の関与が指摘されており、本症により前方散乱を主体として視機能を低下させている可能性が考えられる。この合併症の克服のためには、フェムトセカンドレーザーによる切除表面をより平滑かつ均一にすることが重要であり、最適なエネルギー設定を見つけ出すことが現状の課題となっている。

2. 研究の目的

フェムトセカンドレーザーのみを用いる SMILE 手術は、laser in situ keratomileusis (LASIK)と異なり、フラップ作製が不要となった。したがって、個体差の大きい角膜創傷治癒反応の影響が少ないだけでなく、角膜生体力学特性の低下や角膜神経線維、知覚、オキュラサーフェスへの影響も少ないことが予想される。その一方、合併症として一過性の創間混濁が指摘されており、前方散乱を主体とした視機能への影響が懸念される。今回は、SMILE 手術のエネルギー設定の最適化と角膜、眼表面、視機能に及ぼす影響の検討を計画した。

3. 研究の方法

(1) 白色家兎による SMILE 術後の角膜ベッド表面の平滑性の検討

SMILE 術後の視機能を向上するため前方散乱の軽減が重要であり、角膜ベッド表面がより平滑かつ均一である必要がある。そこで白色家兎を用いて、予備的な研究から得られた 140, 160, 180 nJ のエネルギー設定、矯正量 2, 6, 10 D、スポット間隔 2.5, 3.0 μm をそれぞれ可変させた上で、6 眼ずつ SMILE 手術を施行する。術後得られた角膜片を固定処理した後、走査型電子顕微鏡を用いて、角膜片表面の平滑性を既報の診断基準(*Wilhelm's Criteria, J Refract Surg. 2000; 16:690-700*)に従い、スコア化(0~11点)する。

(2) 白色家兎による SMILE 術後の炎症マーカーとアポトーシス発現の検討

白色家兎を用いて、SMILE および LASIK 手術をそれぞれ 12 眼ずつ施行し、術後 1 日で眼球摘出を行い、得られた組織切片に免疫組織化学染色を行い、フィブロネクチン、CD11b 陽性細胞の発現を検討する。また、TUNEL 法によってアポトーシスの有無を検討する。

(3) SMILE における最適レーザーエネルギー - 設定の臨床的検討

眼球光学特性に最も優れるレーザーエネルギー設定を明らかにすべく、同一術者が年齢や矯正量をマッチングさせた症例 10 例 20 眼ずつに対して、これまでの予備的な研究で得られた 140, 160, 180 nJ のそれぞれのエネルギー設定で SMILE 手術を施行し、眼球光学特性測定機器 (Optical Quality Analysis System; Visiometrics 社)を用いて、術後 1 か月における前方散乱(Objective scattering index)、空間周波数カットオフ値(MTF cutoff frequency)、Strehl 比を測定し、光学的な観点から最も優れたエネルギー設定を見つけ出す。

(4) SMILE および LASIK 術後の角膜生体力学特性の比較

SMILE および LASIK 手術を施行した症例 20 例 40 眼に対して、術前、術後 1 週、1, 3, 6 か月、1 年の時点で、角膜生体力学特性測定装置 (Ocular Response Analyzer; Reichert 社) を用いて、Corneal Hysteresis や Corneal Resistance Factor を測定する。

(5) SMILE および LASIK 術後の角膜神経線維密度、角膜知覚、オキュラーサーフェスの比較

SMILE および LASIK 手術を施行した症例 20 例 40 眼に対して、術前、術後 1 週、1, 3, 6 か月、1 年の時点で、角膜共焦点顕微鏡 (Rostock Corneal Module; Heidelberg 社) を用いて、上皮下における角膜神経細胞密度を測定し、Cochet-Bonnet 型角膜知覚計を用いて角膜知覚を測定する。さらに、オキュラーサーフェスに及ぼす影響を明らかにすべく、シルマーテスト I 法、涙液破壊時間、角膜フルオレセインテストを行う。

(6) SMILE および LASIK 術後の術後視機能・患者満足度の比較

SMILE および LASIK 手術を施行した症例 20 例 40 眼に対して、術前、術後 1, 3, 6 か月、1 年の時点で、眼球光学特性解析装置 (Optical Quality Analysis System; Visiometrics 社) を用いて、前方散乱、空間周波数カットオフ値、Strehl 比を計測する。また、術前、術後 1 年の時点でコントラスト感度 (明所・暗所・暗所グレア下) (VCTS-6500, Vistech 社)、グレアやハローを含めた自覚的な見え方や満足度に関するアンケート (NEI-RQL) 調査を行う。

(7) SMILE の臨床成績の検討

SMILE 手術を施行した症例に対して、安全性・有効性・予測性・安定性に関する長期的検討を行う。術前、術後 1 週、1, 3, 6 か月、1, 2 年の時点で安全係数 (術後矯

正視力/術前矯正視力) 有効係数 (術後裸眼視力/術前矯正視力) 目標矯正度数に対して達成矯正度数が $\pm 0.5D$, $\pm 1.0D$ に入った割合、等価球面度数、乱視度数の経時的変化、創間混濁、再近視化等の術後合併症を検討する。

4. 研究成果

(1) 白色家兎による SMILE 術後の角膜ベッド表面の平滑性の検討

予備的な研究から得られた 140, 160, 180 nJ のエネルギー設定、矯正量 2, 6, 10 D、スポット間隔 2.5, 3.0 μm と可変させた上で、SMILE 手術を施行し、その後走査型電子顕微鏡を用いて、角膜片表面の平滑性を既報の診断基準 (Wilhelm's Criteria) に従い、スコア化 (0~11 点) した。その結果、エネルギーが高いほど、矯正量が大きいほど、角膜表面の平滑性は低下し、スポット間隔は有意な影響を及ぼさないことが明らかになった。

(2) 白色家兎による SMILE 術後の炎症マーカーとアポトーシスの発現の検討

白色家兎を用いて、SMILE および LASIK 手術を施行し、術後、得られた角膜組織に免疫組織化学染色を行ったところ、Ki67, CD11b 陽性細胞数が、SMILE 術後は LASIK 術後に比較して有意に少なく、アポトーシスの発現も低下しており、侵襲の少ない術式であることが示唆された。

(3) SMILE における最適レーザーエネルギー - 設定の臨床的検討

これまでの予備的な研究で得られた 140, 170 nJ の標準、高速エネルギー設定で SMILE 手術を施行し、術後 3 か月の時点で眼球光学特性測定機器 (Optical Quality Analysis System) を用いて定量的に評価した。その結果、標準・高速モードによる SMILE の安全性や有効性は高く、眼球光学特性はほぼ同等であり、本術式の工

エネルギー設定の違いが視機能に及ぼす影響は少ないことが示唆された (Kamiya et al. Br J Ophthalmol. 99:1381-1387, 2015.)

(4) SMILE および LASIK 術後の角膜生体力学特性の比較

SMILE および LASIK を施行した症例それぞれ 30 例 30 眼を対象として、角膜生体力学特性測定装置 (Ocular Response Analyzer; Reichert 社) を用いて Corneal Hysteresis (CH), Corneal Resistance Factor (CRF), 補正眼圧を比較したところ、補正眼圧に有意差はなく、CH, CRF とともに、SMILE 術後は LASIK 術後に比較して有意に高く、角膜生体力学特性の低下が少ない術式と考えられた。

(5) SMILE および LASIK 術後の角膜神経線維密度、角膜知覚、オキュラーサーフェスの比較

SMILE および LASIK に関連する論文に対してメタ解析を行い、角膜神経線維密度、角膜知覚、オキュラーサーフェスへの影響を比較したところ、シルマー値や涙液浸透圧に有意差を認めないものの、涙液破壊時間が有意に延長し、ドライアイ関連自覚症状も有意に少なく、角膜神経線維密度も有意に維持されていることを明らかにした。(Kobashi et al. Cornea. 2017;36:85-91.)

(6) SMILE および LASIK 術後の術後視機能・患者満足度の比較

SMILE および LASIK を施行した症例それぞれ 30 例 30 眼を対象として、術後 2 年の時点における視力や再近視化の有無、患者満足度を比較したところ、裸眼視力に有意差は認めないものの、予測性や安定性の観点から SMILE は LASIK に比較して有意に再近視化を生じにくい優れた術式で、患者満足度の向上に貢献していることを明らかにした。(Kobashi et al. Acta Ophthalmol. 2018;96:e119-e126.)

(7) SMILE の臨床成績の検討

SMILE 手術を施行した症例に対して術後 1 年までの視力・屈折経過を検討した。その結果、平均裸眼視力が 1.45、矯正視力が 1.58、予測性は全症例が $\pm 0.5D$ 以内に入り、術後 1 週からの屈折度数変化は $0.05 \pm 0.32 D$ 、重篤な合併症は認めなかった。SMILE は安全性、有効性、予測性、安定性が良好である術式と考えられた (Kamiya K et al. BMJ Open. 5:e008268, 2015.)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Kobashi H, Kamiya K, Igarashi A, Takahashi M, Shimizu K. 査読有、Two-years results of small-incision lenticule extraction and wavefront-guided laser in situ keratomileusis for Myopia. Acta Ophthalmol. 2018;96:e119-e126. 10.1111/aos.13470.

Kamiya K, Igarashi A, Hayashi K, Negishi K, Sato M, Bissen-Miyajima H. 査読有、A Multicenter Prospective Cohort Study on Refractive Surgery in 15011 Eyes. Am J Ophthalmol. 2018;115:159-168. 10.1016/j.ajo.2016.12.009

Mori Y, Miyata K, Ono T, Yagi Y, Kamiya K, Amano S. Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia using a mixed-effects model. 査読有、PLoS One. 2017;12: e0174810. 10.1371/journal.pone.0174810

Ikeda T, Shimizu K, Igarashi A, Kasahara S, Kamiya K. Twelve-Year Follow-Up of Laser In Situ Keratomileusis for Moderate to High Myopia. 査読有、Biomed Res Int. 2017;2017: 9391436. 10.1155/2017/9391436.

Kamiya K, Igarashi A, Hayashi K, Negishi K, Sato M, Bissen-Miyajima H. A Multicenter Retrospective Survey of Refractive Surgery in 78,248 Eyes. J Refract Surg. 査読有、2017;33:598-602. 10.3928/1081597X-20170621-01

神谷和孝 SMILE 査読無、眼科手術 2015;28:369-371.

神谷和孝 屈折矯正手術のあたらしい展開 SMILE 査読無、日本の眼科 2015;86:1584-1585.

Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Kobashi H. Visual and refractive outcomes of small incision lenticule extraction for the correction of myopia: 1-year follow-up. 査読有、BMJ Open. 2015;5:e008268. 10.1136/bmjopen-2015-008268.

Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Kobashi H. Effect of femtosecond laser setting on visual performance after small incision lenticule extraction for myopia. 査読有、Br J Ophthalmol. 2015;99:1381-1387. 10.1136/bjophthalmol-2014-305612.

【学会発表】(計 15 件)

神谷和孝 屈折矯正手術・国内外の現状と今後の展望 第71回日本臨床眼科学会 2017.10.15.東京

神谷和孝 フェムト秒レーザーを用いたSMILE・角膜移植 第71回日本臨床眼科学会 2017.10.12.東京

神谷和孝 SMILE アップデート 第5回 JSCRS サマーセミナー 2017.8.27.東京

神谷和孝 多施設共同研究から学んだこと、海外との比較 第32回 JSCRS 学術総会 2017.6.25.福岡

神谷和孝 眼科領域におけるレーザー治療 第29回日本レーザー治療学会 2017.6.24.東京

神谷和孝 屈折矯正手術・国内外の現状と今後の展望 第121回日本眼科学会総会 2017.4.9.東京

神谷和孝 屈折矯正手術・国内外の現状と今後の展望 第70回日本臨床眼科学会 2016.11.6.京都

神谷和孝 強度近視眼に対する屈折矯正手術 第70回日本臨床眼科学会 2016.11.5.京都

神谷和孝 屈折矯正手術の前向き多施設共同研究 第31回 JSCRS 学術総会 2016.6.26.京都

神谷和孝 角膜屈折矯正手術と眼光学 第31回 JSCRS 学術総会 2016.6.26.京都

神谷和孝 難症例への屈折矯正手術「強度近視」第31回 JSCRS 学術総会 2016.6.25.京都

森洋斉、八木悠輔、緒方美由紀、子島良平、南慶一郎、神谷和孝、宮田和典 混合効果モデル解析によるLASIKとPRKの術後長期安定性の検討 第120回日本眼科学会総会 2016.4.7.仙台

神谷和孝 進化する角膜手術 術中OCTとFSレーザーで何が変わるのか? 第40回日本角膜学会・第32回日本角膜移植学会 2016.2.19.軽井沢

安藤和歌子、神谷和孝、五十嵐章史、清水公也 屈折矯正手術後の夜間グレア・ハローに対するプリモニジン点眼効果の検討 第69回日本臨床眼科学会 2015.10.24.名古屋

神谷和孝、清水公也、五十嵐章史、小橋英長 Small Incision Lenticule Extraction(SMILE)のエネルギー最適化の検討 第69回日本臨床眼科学会 2015.10.22.名古屋

【図書】(計 3 件)

神谷和孝、中村友昭 公益社団法人日本白内障屈折矯正手術学会 IOL&RS

2018;192(1)

神谷和孝 日本眼科学会 フェムトセ
カンドレーザー活用で前眼部手術の未来
像を展望へ 2016:1(1)

Shimizu K, Kamiya K, Igarashi A,

Kobashi H, Ishii R, Sekundo W. Springer

International Publishing Small Incision

Lenticule Extraction (SMILE)

2015;246(75-82)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕無し

6 . 研究組織

(1)研究代表者

神谷 和孝 (KAMIYA, Kazutaka)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：

80439116

(2)連携研究者

清水 公也 (SHIMIZU, Kimiya)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：

60124674

五十嵐 章史 (IGARASHI, Akihito)

北里大学・医学部・講師

研究者番号：

50596434

小橋英長 (KOBASHI, Hidenaga)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：

40525325