

アルカリ腐蝕眼に対する角膜上皮形成術後混濁例の免疫組織化学的検討

齋藤 圭子, 庄司 純, 高浦 典子, 稲田 紀子, 崎元 卓, 澤 充

日本大学医学部眼科学教室

要 約

アルカリ腐蝕眼に対する角膜上皮形成術後の混濁例について免疫組織化学的に検討した。症例は、33歳の男性でアルカリ腐蝕後3年を経過した後に角膜上皮形成術(keratoepithelioplasty, KEP)+表層角膜移植術(lamellar keratoplasty, LKP)を施行した。数回の拒絶反応の後、角膜は混濁した。同様の方法で再び手術を行い、その時得られたlenticuleを含んだ角結膜組織について、UCHL-1, MB-1, CD 4, CD 8, CD 54 (ICAM-1) CD 68, HLA-DRに対する酵素抗体法を用いて検討した。結膜上皮はlenticuleを乗り越え、表層角膜移植片上に達していた。結膜下組織には、UCHL-1, CD 4またはCD 8陽性のリンパ球を主体とした細胞浸潤がみられた

が、浸潤細胞はlenticule, または表層角膜移植片の Bowman膜によって浸潤が阻止されていた。表層角膜移植片の実質内にはCD 4, CD 8陽性細胞の他、ICAM-1またはHLA-DRを発現した細胞がみられた。KEPにおけるlenticuleおよび表層角膜移植片のBowman膜は免疫反応における細胞浸潤に対しても一定のバリアーとして存在することが考えられた。(日眼会誌 100: 401-408, 1996)

キーワード: 角膜上皮形成術, 角膜移植片拒絶反応, Bowman膜, 免疫組織化学, 細胞性免疫

An Immunohistological Study on a Failed Case of Keratoepithelioplasty form Alkali Burn on the Ocular Surface

Keiko Saito, Jun Shoji, Noriko Takaura,
Noriko Inada, Takashi Sakimoto and Mitsuru Sawa

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nihon University

Abstract

We performed immunohistochemical study on a failed case of keratoepithelioplasty (KEP). A 33-year-old man underwent KEP with lamellar keratoplasty (LKP) for an alkali burn suffered 5 years previously. After several rejections, the cornea developed opacity. We performed surgery a second time with the same method, and investigated the removed keratoconjunctival tissue including the lenticule using enzyme labelled antibodies UCHL-1, MB-1, CD4, CD8, CD54 (ICAM-1), CD68, and HLA-DR. Conjunctival tissue extended to the lamellar corneal graft over the lenticule. Either UCHL-1, CD4, or CD8 positive lymphocytes infiltrated the subconjunctival tissue dominantly, but they were

blocked by the lenticule or Bowman's membrane of the graft cornea. In the stroma of the lamellar graft cornea, CD4 or CD8 positive, ICAM-1 or HLA-DR expression cells were detected. It was concluded that the lenticule and Bowman's membrane of the lamellar graft block infiltration of the immune cells. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 401-408, 1996)

Key words: Keratoepithelioplasty, Corneal graft rejection Bowman's membrane, Immunohistochemistry, Cell-mediated immunity

I 緒 言

角膜上皮形成術(keratoepithelioplasty, KEP)は、

1984年 Thoft¹⁾によって遷延性の角膜上皮欠損や化学腐蝕のような瘢痕性角結膜疾患に対する治療法として考案された治療的角膜移植術の一法である。本法は新鮮角膜

別刷請求先: 173 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部眼科学教室 齋藤 圭子

(平成7年8月15日受付, 平成7年12月14日改訂受理)

Reprint requests to: Keiko Saito, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nihon University. 30-1 Oyaguchikami-machi, Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

(Received August 15, 1995 and accepted in revised form December 14, 1995)

上皮を移植することにより、角膜表面の再構築を目的とした方法であり、実験モデルや臨床的な追試により、角膜を覆う上皮の正常化や lenticule による結膜組織の侵入抑制などの効果が考えられている^{2)~5)}ものの、その奏功機序については不明な点が数多く残されている。一方で、KEP は高率に上皮型拒絶反応を生じることが知られている。その際には、移植した上皮は脱落し、その後 Host の結膜上皮で置換されるものと考えられているが、拒絶反応後に角膜を覆った結膜が角膜上皮化生することで角膜が透明化すると考えられている例と、再度瘢痕組織を伴った結膜組織に覆われ角膜が混濁してしまう例とがあり、両者の差を生じる病態については明らかにされていない。

今回我々は、アルカリ腐蝕眼に対して KEP と表層角膜移植術 (lamellar keratoplasty, LKP) の同時手術を施行したが、透明治癒が得られず、再移植を必要とした症例の再移植術時に得られた組織について組織学的に検討した。

II 対象および方法

1. 症 例

症例は、33 歳、男性。1987 年 12 月 26 日、作業中に液状モルタルが両眼に飛入し、受傷した。他医で加療を受けていたが、1988 年 1 月 10 日、加療目的で当科紹介初診となった。初診時、視力は右眼 0.6 (矯正不能)、左眼 0.6 (矯正不能)、眼圧は右眼 17 mmHg、左眼 20 mmHg で、角結膜表層の高度なびらん、角膜実質混濁と結膜下組織の虚血性変化がみられ、Roper-Hall 分類⁶⁾で grade III~IV であった。その後、角膜のほぼ全域が瘢痕性の結膜で覆われ、左眼視力が 0.01 (矯正不能) に低下したため、左眼に 1988 年 3 月 2 日 keratoepithelioplasty (KEP)、1992 年 3 月 24 日 KEP+lamellar keratoplasty (LKP) の同時手術を施行したが、上皮型拒絶反応を繰り返した後、瘢痕組織を伴った結膜組織が再侵入し、透明治癒が得られなかった (図 1)。そこで、1994 年 3 月 9 日、再度 KEP+LKP の同時手術を施行した。手術で得られた結膜、lenticule および表層角膜移植片を一塊として剥離し、組織学的に検討した。

2. 組織学的検討法

手術時に摘出した角結膜組織は、一部を 10%ホルマリン固定後にパラフィン包埋切片を作製し、残りを未固定のまま OCT compaund (Tissue Tec[®]) に包埋後、急速凍結し、凍結切片を作製した。パラフィン包埋切片は、一般染色としてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色および periodic acid Schiff (PAS) 染色を施行した。また、パラフィン包埋切片および凍結切片は、以下のモノクローナル抗体を第一抗体に使用した間接酵素抗体法で染色した。第一抗体として、① リンパ球マーカーの検討には抗ヒト MB-1 モノクローナル抗体 (Eurodiagnostica)、抗



図 1 2 回目の角膜上皮形成術 (KEP)+lamellar keratoplasty (LKP) 施行前の前眼部写真。
角膜のほぼ全域が瘢痕性の結膜で覆われている。

ヒト UCHL-1 (CD 45 RO) モノクローナル抗体 (DAKO)、抗ヒト CD 4 モノクローナル抗体 (Serotec)、抗ヒト CD 8 モノクローナル抗体 (Serotec)、② 単球マクロファージの検討には抗ヒト CD 68 モノクローナル抗体 (Serotec)、③ major histocompatibility complex (MHC) class 抗原の検討には抗ヒト HLA-DR モノクローナル抗体 (DAKO)、④ 接着分子の検討には抗ヒト CD 54 (ICAM-1) モノクローナル抗体 (Serotec) を使用した。陰性対照として、第一抗体に 0.01% リン酸緩衝食塩水を用いた。間接酵素抗体法には ABC キット (Vectastain[®]) を使用し、発色には 3,3'-ジアミノベンチジン (DAB) 法を、核染色にはヘマトキシリンまたはメチルグリーンを使用し、光学顕微鏡で観察した。

III 結 果

1. HE 染色・PAS 染色・リンパ球マーカー (MB-1, UCHL-1, CD 4, CD 8)

摘出した組織は、移植した lenticule、表層角膜移植片、結膜組織が一塊として摘出されていた (図 2)。Lenticule の周囲を観察すると、lenticule から結膜側の結膜組織は、lenticule を乗り越えて表層角膜移植片上にまで達していた (図 3)。また、この部位の結膜下組織内浸潤細胞は、lenticule を境として、結膜側では UCHL-1 陽性のリンパ球を主体とした強い細胞浸潤がみられたのに対して、角膜側ではほとんど UCHL-1 陽性細胞はみられなかった (図 3)。この部位の浸潤細胞の中には、MB-1 陽性細胞はほとんどみられなかった。また、一部結膜侵入が強く認められる部位では、結膜下に多数の細胞浸潤を伴った結膜組織が lenticule を乗り越えている所見も観察された。Lenticule を乗り越えた結膜組織は、表層角膜移植片の辺縁に達すると、上皮はそのまま表層角膜移植片のボウマン膜上を伸展していた。また、この部位の結膜下組織浸潤細胞は、結膜下組織内血管を中心に CD 4 および CD 8 陽性細胞の両者が観察されたが、CD 4 より CD 8

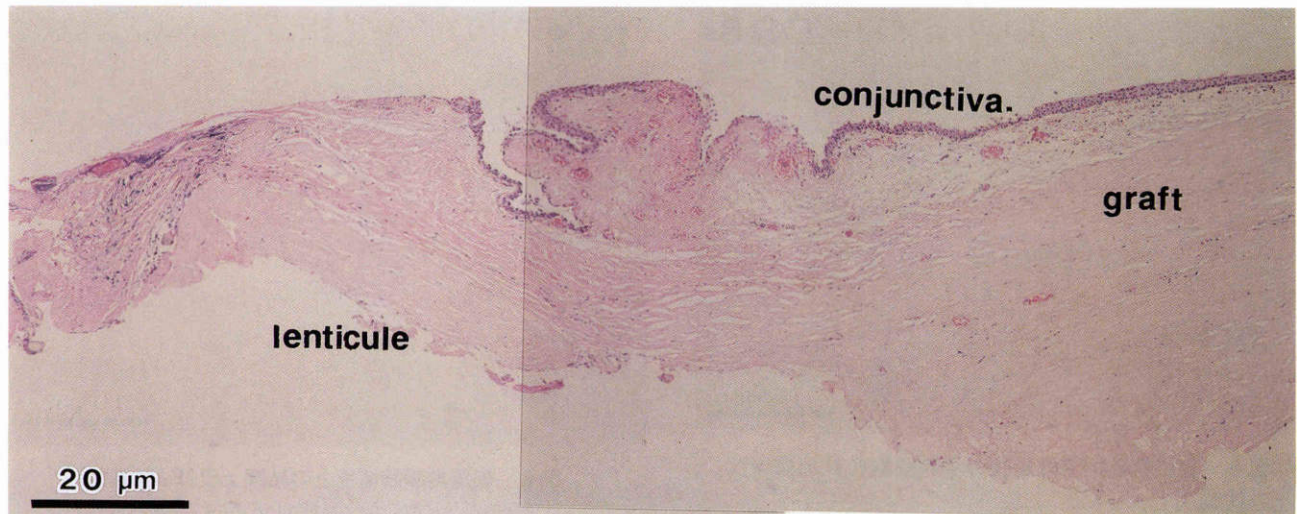


図2 Lenticule と表層角膜移植片を含んだ摘出組織(ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色). 強膜側から伸展した結膜は lenticule を乗り越えて表層角膜移植片上にまで達している. 結膜下組織には強い細胞浸潤を認める.

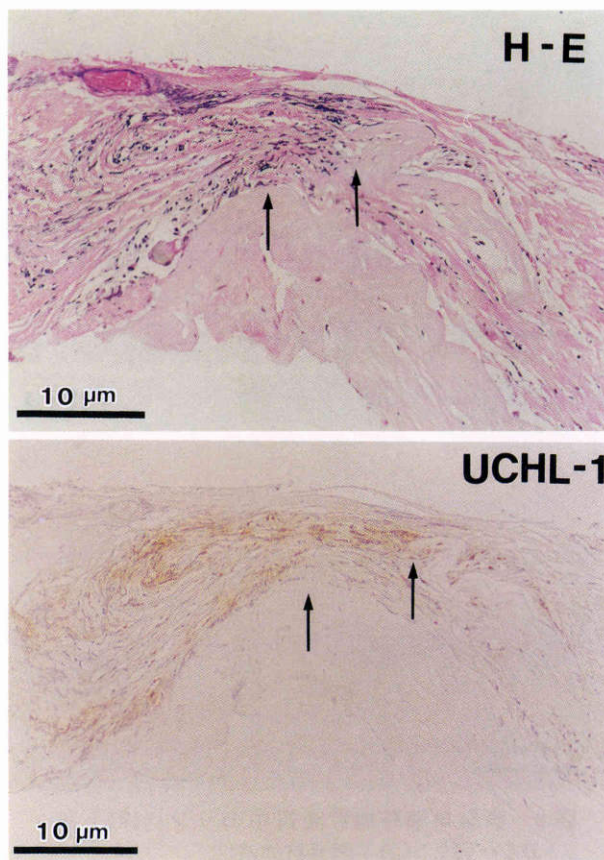


図3 Lenticule 周囲の細胞浸潤(上段: HE 染色, 下段: UCHL-1(酵素抗体法)). 結膜下組織の UCHL-1 陽性 T リンパ球浸潤は lenticule によってブロックされている(矢印).

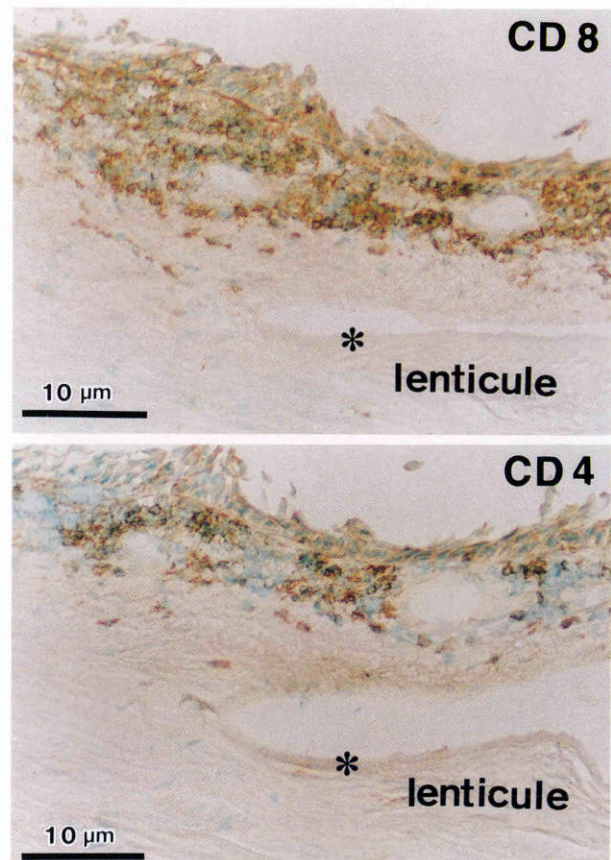


図4 結膜下組織の浸潤細胞(上段: CD 8・下段: CD 4(酵素抗体法)). 結膜下組織の血管を中心にリンパ球浸潤を認め, CD 4 より CD 8 が優位である. *印: ボウマン膜

陽性細胞の方が多数観察された(図4). また, これらの浸潤細胞は, 表層角膜移植片のボウマン膜の部分で遊走が止まっていた(図5). 表層角膜移植片では, PAS 陽性の goblet 細胞を含んだ結膜上皮または基底部の上皮細胞

内に色素を含んだ輪部上皮で覆われていた(図6). 実質内には, CD 4, CD 8 または UCHL-1 陽性のリンパ球を主体とする細胞浸潤がびまん性にみられたが(図7, 8), CD 4 と CD 8 の割合は, 結膜下組織中と同様に CD 8 優

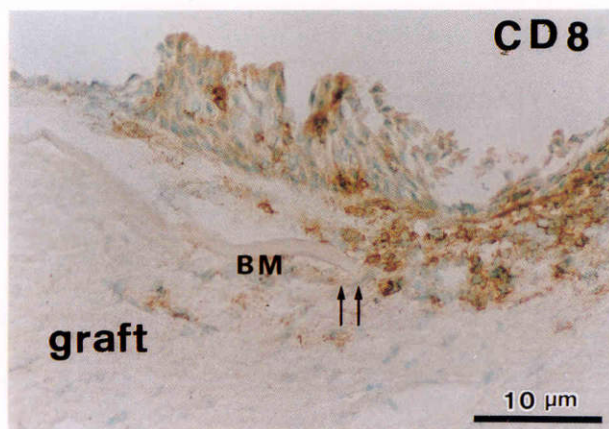


図5 表層角膜移植片周囲の浸潤細胞(CD8(酵素抗体法)).
CD8陽性細胞は,graftのボウマン膜の部分で遊走が止まっている(矢印).BM:ボウマン膜

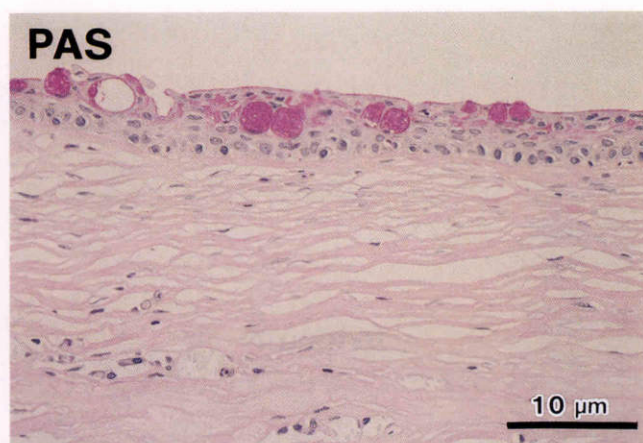


図6 表層角膜移植片上の結膜上皮(PAS染色).
上皮内にPAS染色陽性のgoblet細胞を認める.

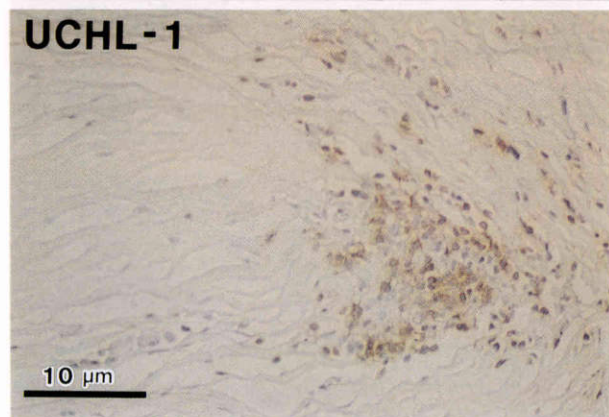
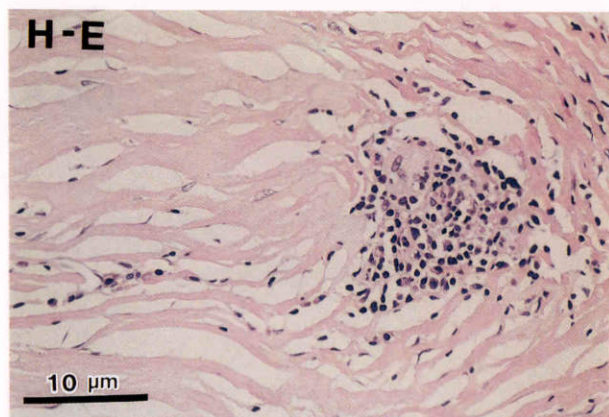


図7 表層角膜移植片実質中の細胞浸潤(上段:HE染色・下段:UCHL-1(酵素抗体法)).
実質内の浸潤細胞はUCHL-1陽性のTリンパ球が主体である.

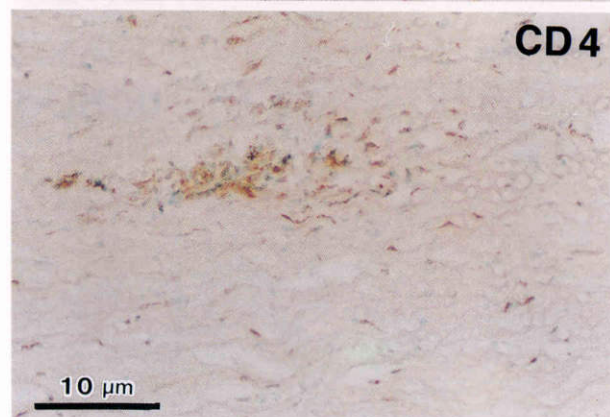
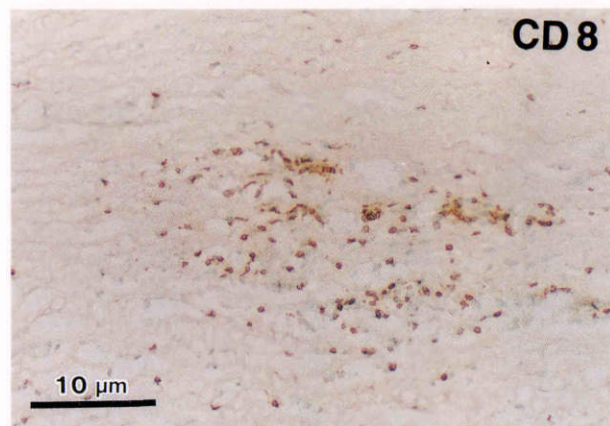


図8 表層角膜移植片実質中のリンパ球(上段:CD8・下段:CD4(酵素抗体法)).
実質内のリンパ球はCD4よりCD8が優位である.

位であった(図8).また,実質中の所々で浸潤細胞が小集団を形成しているのが観察された(図7).

2. CD 54(ICAM-1)

ICAM-1は,① lenticule を乗り越えた結膜の結膜上皮直下に存在している一部の血管の内皮細胞,② 表層角膜

移植片の実質内に侵入した一部の血管の内皮細胞に陽性を示した(図9).また,結膜下組織の血管周囲に浸潤した細胞にICAM-1陽性であった(図9,10).表層角膜移植片中には所々にICAM-1陽性細胞が散見されるのみであった.

3. MHC class II 抗原(HLA-DR)

Lenticule を乗り越えた結膜の結膜下組織内浸潤細胞

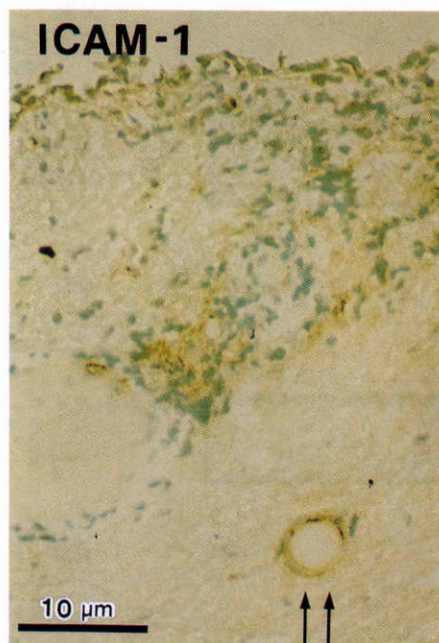


図 9 角膜実質内血管に発現された ICAM-1(酵素抗体法).
表層角膜移植片実質内の血管に ICAM-1 の発現が認められた(矢印). 結膜下組織の血管周囲に浸潤した細胞にも ICAM-1 の発現がみられる.

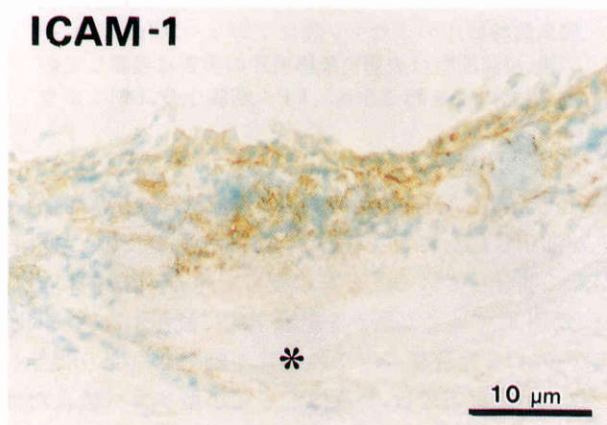


図 10 結膜下組織内浸潤細胞に発現された ICAM-1(酵素抗体法).
血管周囲の浸潤細胞の中に ICAM-1 陽性細胞が多数認められた.*印: ボウマン膜

中に HLA-DR 陽性細胞を多数認めた. 表層角膜移植片中では, エッジ付近の実質浅層内に比較的大型の陽性細胞が局在しているのが観察され(図 11), 中央部では実質全層にわたりびまん性に HLA-DR 陽性細胞が多数見られた(図 12).

4. CD 68

角膜表層移植片の実質内および移植片上に侵入した結膜の先端部の結膜下組織に多数の陽性細胞を認めた(図 13).

以上の結果をまとめると表 1, 図 14 のごとくになる.

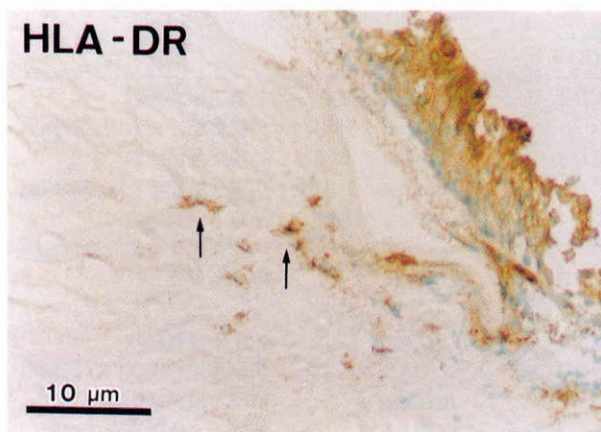


図 11 表層角膜移植片中の HLA-DR 陽性細胞(酵素抗体法).
表層角膜移植片の周辺部には大型の HLA-DR 陽性細胞が認められた(矢印).

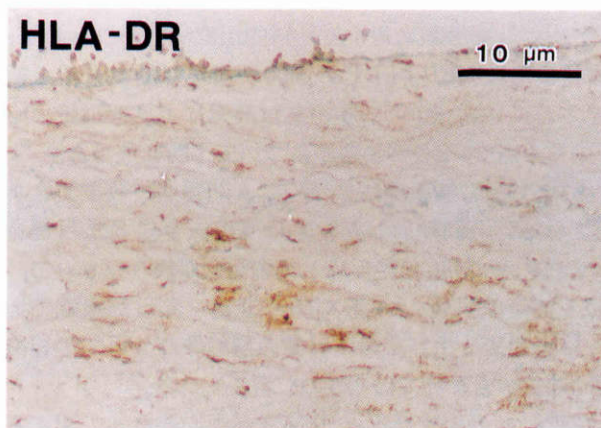


図 12 表層角膜移植片に発現された HLA-DR(酵素抗体法).
表層角膜移植片の実質全層にわたり HLA-DR 陽性細胞が多数みられた.

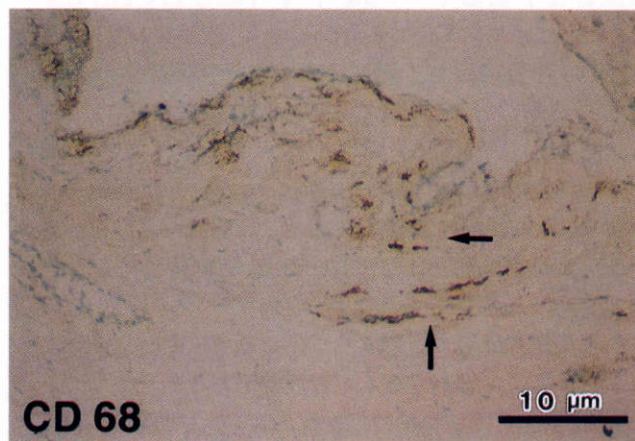


図 13 結膜下組織に浸潤した CD 68 陽性細胞(酵素抗体法).
表層角膜移植片上に達した結膜の結膜下組織に CD 68 陽性マクロファージを認める.

表1 酵素抗体法に使用した第一抗体とその陽性所見

CD ナンバー	認識抗原	陽性所見
CD 4	helper T 細胞	結膜下浸潤細胞
	inducer T 細胞	角膜移植片実質内浸潤細胞
CD 8	cytotoxic T 細胞	結膜下浸潤細胞
	supressor T 細胞	角膜移植片実質内浸潤細胞
CD 45 RO (UCHL-1)	メモリーT 細胞	結膜下浸潤細胞
		角膜移植片実質内浸潤細胞
(MB-1)	B 細胞	陽性所見なし
CD 68	単球	結膜下浸潤細胞
	マクロファージ	角膜移植片実質内浸潤細胞
CD 54	ICAM-1	結膜下浸潤細胞
		結膜下・角膜実質内血管
HLA-DR		角膜実質細胞
		角膜移植片実質内浸潤細胞

IV 考 按

アルカリ腐蝕眼に対する外科的治療法の一つとして、KEP または KEP+LKP の同時手術が有効であると報告²⁾されている。しかし、本術式は高率に上皮型拒絶反応を生じる点や、その奏功機序について不明な点があり、また術式の適応、術後療法についても問題点が数多く含まれている⁷⁾。今回検討した組織は受傷後6年3か月経過しており、その間、拒絶反応と創傷治癒が繰り返されているが、結膜の再侵入の後、角膜が混濁に陥った組織であり、本術式後に生じる角膜混濁の病態像についての組織学的知見が含まれているものと考えられる。

角膜移植の拒絶反応はT細胞が中心となって起こる細胞性免疫反応が主体である⁸⁾。細胞性免疫において、最終的に移植片に対して免疫応答を起こす細胞はエフェクター細胞と呼ばれるが、このエフェクター細胞には遅延型過敏反応(delayed type hypersensitivity, DTH)を誘導するT細胞(T_{DTH})とgraftの細胞を直接障害する細胞障害性T細胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)とがあり、 T_{DTH} は主にCD4を発現したT細胞であり、CTLは、CD8を発現したT細胞である⁹⁾。今回観察された浸潤リンパ球のほとんどは、CD4またはCD8陽性であり、UCHL-1(CD45 RO)陽性細胞も多数認めた。CD45 RO分子を発現しているT細胞は、すでに抗原刺激を受けているmemory T細胞であり、 $CD4^+UCHL-1^+$ T細胞はヘルパー機能を、 $CD8^+UCHL-1^+$ T細胞は細胞障害機能を有する細胞であると考えられていることから⁹⁾、これらの浸潤細胞が角膜混濁を生じる免疫応答に関与するエフェクター細胞である可能性が示唆された。

一方、全層角膜移植後の拒絶反応は、今まで細胞性免疫の中でもCTLまたはDTHのどちらが中心的役割を果たしているかについては異論の多いところである。姚ら¹⁰⁾はラットを用いたKEPのモデルにおいて、前房関連性免疫偏位(anterior chamber associated immune

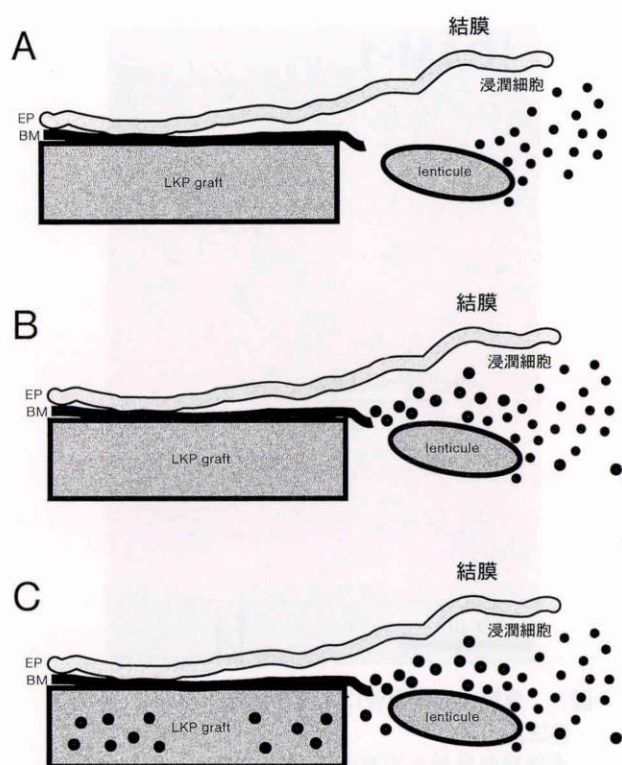


図14 結膜下浸潤細胞の動態。

浸潤細胞はlenticuleによりブロックされる(A)。Lenticuleによりブロックされなかった浸潤細胞は表層角膜移植片の Bowman 膜にブロックされる(B)。その後、浸潤細胞は表層角膜移植片の実質に浸潤していき、組織障害を起こす(C)。EP：結膜上皮、BM：Bowman 膜

deviation, ACAID)を誘導することによって免疫拒絶反応が抑制されたことを報告し、KEPの拒絶反応にDTHが深く関与していることを示唆している。一般的に拒絶反応が生じているか否かを組織学的に証明するには問題点が多いが、腎移植などでみられる細胞性免疫の関与した急性拒絶反応では、組織像として小型リンパ球またはやや大型の芽球様リンパ球が主体を成し、形質細胞、マクロファージ、好中球、好酸球が種々の程度で混在する所見を呈し、急性細胞性拒絶反応(acute cellular rejection)型細胞浸潤と呼ばれている¹¹⁾。また、一般的にDTHの病理像としては、CD4およびCD8陽性細胞の両者とマクロファージの浸潤が、CTLに対してはCD8陽性細胞の浸潤が主体を成すのが一般的であるといわれている¹¹⁾。今回得られた組織学的所見では、浸潤細胞はTリンパ球が主体であり、好中球などはあまり観察されなかったこと、CD8、CD4を用いた免疫染色で結膜下の浸潤細胞、実質内の浸潤細胞がCD4およびCD8陽性細胞の両者ともに多数観察され、さらにCD8優位であったこと、マクロファージおよび単球のマーカーであるCD68陽性細胞、すなわちマクロファージの浸潤がみられたことは拒絶反応の病理像、すなわち急性細胞性拒絶反応型細胞浸潤に類似する所見であると考えられる。しかも、腎移植

後の急性拒絶反応で移植腎摘出を行った腎について、その浸潤細胞のリンパ球サブセットをモノクローナル抗体を使用して組織学的に検討した報告によれば、細胞障害性T細胞、ヘルパーT細胞、 T_{DTH} が多く浸潤していたとされている¹²⁾ことから、Tリンパ球サブセットの構成も腎移植時における拒絶反応像と類似する所見であると考えられ、組織内浸潤細胞は、細胞性免疫応答を介した拒絶反応に関与している可能性が示唆される。しかし、CD4陽性リンパ球およびマクロファージの浸潤した組織像はDTHの特徴であり、また、CD8陽性リンパ球優位のリンパ球浸潤はCTLに特徴的な組織所見であることから、今回得られた所見は両者の所見が混在していると考えられ、拒絶反応にCTLまたはDTHのどちらの反応が主体であるか、拒絶反応に伴う非特異的炎症反応がどの程度含まれているのかなどについては不明であった。

Philippら¹³⁾は、角膜全層移植後に拒絶反応の生じた角膜組織について組織学的に検討し、拒絶反応の際には角膜実質組織中のケラトサイトにMHCクラスII抗原であるHLA-DRが発現されることや、接着分子の一つであるICAM-1の発現が角膜に侵入した血管の内皮細胞、ケラトサイトおよび実質内の浸潤細胞にみられたと報告している。今回観察されたHLA-DRおよびICAM-1の所見は、この拒絶反応の組織像と一致するものであり、浸潤細胞についても前述のように拒絶反応を示唆するものである。すなわち、lenticuleを同一ドナーから作製し、KEP+LKPの同時手術を行った場合、生体はドナーの移植抗原で感作されるが、その後、拒絶反応が生じると、KEPに対する上皮型拒絶反応が起こるばかりでなく、表層角膜移植片中では全層角膜移植の場合と同様の拒絶反応による変化が実質内に生じるものと考えられた。

1987年木下ら²⁾は、角膜腐蝕に対してKEPを施行し、lenticuleに結膜下線維性組織の角膜内侵入阻止効果があることを示唆し、この効果が十分に得られるためにはlenticuleのボウマン膜が重要であることを述べている。また、1990年にはIV型コラーゲンによりKEP用のlenticuleを作製し、KEPを試みたところ結膜組織の侵入阻止効果が得られたと報告¹⁴⁾し、ボウマン膜もしくはそれに相当するようなコラーゲン膜がこの術式において重要であることを臨床的に観察している。天野ら⁵⁾は、lenticuleによる結膜血管の阻止作用が本術式の奏功機序の一つであることを実験的に示した。今回得られた組織は本術式が有効とならず、角膜が再度瘢痕組織を伴った結膜組織で覆われ混濁したものであり、角膜が混濁するまでのいろいろな段階の病態像を含んでいると考えられるため、結膜侵入とlenticuleまたはlenticuleや表層角膜移植片のボウマン膜との関係について組織学的検討を加えた。Host結膜がlenticuleを乗り越えて角膜側へと伸展する場合、結膜上皮は容易に角膜側へ伸展するが、結膜下組織に浸潤したリンパ球は、lenticuleによってブ

ロックされている所見がみられた。また、結膜がlenticuleを乗り越えて表層角膜移植片に達した場合でも同様に、表層角膜移植片のボウマン膜上を結膜上皮が容易に伸展しているが、結膜下組織に浸潤したリンパ球は表層角膜移植片のボウマン膜でブロックされている所見が得られた。これらの所見から、lenticuleや表層角膜移植片のボウマン膜は、拒絶反応や炎症反応に関与すると考えられるCD4、CD8またはUCHL-1陽性Tリンパ球の浸潤を阻止する効果があるものと考えられた。さらに、今回の混濁した表層角膜移植片にはUCHL-1、CD4およびCD8陽性T細胞が多数観察された。この所見は、リンパ球を主体とする浸潤細胞がいったんはボウマン膜でブロックされるものの、さらに浸潤が進むと、浸潤細胞は上皮よりは実質に向かって移動し、そこで拒絶反応を主体とする組織障害を生じさせるものと考えられた。

これら一連の所見は、角膜の表面がlenticuleによって阻止できなかった結膜上皮で覆われることばかりではなく、上皮型拒絶反応に伴って生じる実質内の浸潤細胞が角膜の透明化を阻止している可能性を示唆していると考えられ、これらの浸潤細胞の抑制が本術式の成績を向上させるものであると考えられる。

文 献

- 1) Thoft RA: Keratoepithelioplasty. Am J Ophthalmol 97: 1-6, 1984.
- 2) 木下 茂, 大橋裕一, 真鍋禮三: 角膜腐蝕に対する角膜上皮形成術 keratoepithelioplasty. 臨眼 41: 21-26, 1987.
- 3) 大越貴志子, 山口達夫, 石井康雄: Keratoepithelioplastyの家兎アルカリ薬傷眼における実験的病理組織学的研究. あたらしい眼科 10: 793-798, 1993.
- 4) 曾根隆一郎: ラット角膜上皮移植における病理並びに免疫組織化学的研究. 日眼会誌 96: 34-44, 1992.
- 5) 天野史郎, 澤 充, 石井康雄: ラットにおけるkeratoepithelioplastyモデルの作製とその組織学的検討. 日眼会誌 96: 1366-1372, 1992.
- 6) Roper-Hall MJ: Thermal and chemical burns. Trans Ophthalmol Soc UK 85: 631-653, 1965.
- 7) 木下 茂: あたらしい手術. keratoepithelioplasty. あたらしい眼科 4: 1653-1658, 1987.
- 8) Chandler JW: Immunologic considerations in corneal transplanation. In: Herbert EK, (Eds) The Cornea, 725-741, Churchill Livingstone, New York, 1988.
- 9) 宮脇利男, 金兼弘和, 笠原善仁: T細胞のサブセットと表面分子. 矢田純一(編): 免疫学 update—臨床医のために, 95-101, 中外医学社, 1993.
- 10) 姚 玉峰, 原 吉幸, 切通 彰, 下村嘉一, 田野保雄, 井上幸次, 他: マウス keratoepithelioplastyモデルの作製—前房関連性免疫偏位(ACAID)による角膜拒絶反応抑制作用の検討一. 日眼会誌 98(臨時増刊号): 91, 1994.
- 11) 中村賢二郎, 岩城裕一: 7. 移植免疫. 飯島宗一, 他(編): 現代病理学大系6. 中山書店, 東京, 191-211, 1994.

- 12) 武田 功: 拒絶腎浸潤細胞の免疫組織学的解析—ABC法および二重染色法を用いて—, 移植 23: 181—192, 1988.
- 13) Philipp W, Gottinger W: Leukocyte adhesion molecules in diseased cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 34: 2449—2459, 1993.
- 14) 木下 茂, 大橋裕一, 真鍋禮三, Gravagna P, Tardy M, Tayot J-L: 4型コラーゲンによる輪部形成術の試み, 臨眼 44: 1009—1011, 1990.