

## 強角膜深層移植術後の結膜上皮の角膜上皮化生

後藤 晋<sup>1)</sup>, 菅田 裕久<sup>1)</sup>, 小坂井 守<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>帝京大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>帝京大学医学部病理学教室

### 要 約

**目的** : Allograft の強角膜深層移植術 (deep lamellar sclerokeratoplasty, DLSKP) で眼表面が再建された瘢痕性角結膜上皮疾患の, 術後角膜上皮の性状を検討した。

**対象と方法** : 対象は, DLSKP 施行後 2 年以上 (平均 3 年 10 か月) 経過観察した瘢痕性角結膜上皮症 6 例 6 眼である。再建後の角膜上皮細胞を impression cytology と fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法で解析した。

**結果** : Impression cytology を行った 3 例は, いずれも正常な角膜上皮細胞の形態をしていた。FISH 解析

したホストとドナーの性が異なる 2 例の角膜上皮は, 両者ともホスト由来の細胞 (99.3% と 98.8%) であった。

**結論** : DLSKP を含め, allograft を用いた角膜上皮移植で再建される眼表面は, 最終的にはホスト由来結膜上皮細胞の角膜上皮化生 (transdifferentiation) により成立している可能性が推定された。(日眼会誌 106 : 714—720, 2002)

**キーワード** : 眼表面疾患, 眼表面再建, 角膜上皮化生, FISH 解析, 強角膜深層移植術

## Transdifferentiation of Conjunctival Epithelium after Ocular Surface Rehabilitation through Deep Lamellar Sclerokeratoplasty

Shin Goto<sup>1)</sup>, Hirohisa Sugata<sup>1)</sup> and Mamoru Kozakai<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine

### Abstract

**Purpose** : The quality of the postoperative corneal epithelia of patients with severe ocular surface disorders, whose ocular surface had been reconstructed through deep lamellar sclerokeratoplasty (DLSKP) using allografts, was examined.

**Patients and Methods** : Six eyes with ocular surface disorders in 6 patients who had received DLSKP were observed for periods of 2 years or longer (average : 3 years and 10 months). The rehabilitated corneal epithelium cells of some of these patients were analyzed with impression cytology and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis methods.

**Results** : All 3 cases analyzed using the impression cytology method showed normal corneal epithelium cell forms. In the 2 cases analyzed also with the

FISH analysis method, in which the hosts and donors were of the opposite gender, the cells were host-derived (99.3% and 98.8%).

**Conclusion** : It is considered that rehabilitation of severe ocular surface disorders using allograft epithelial transplantation procedures, including DLSKP, is eventually concluded by transdifferentiation of the conjunctival epithelium cells derived from the host. (J Jpn Ophthalmol Soc 106 : 714—720, 2002)

**Key words** : Ocular surface disorders, Ocular surface rehabilitation, Transdifferentiation, FISH analysis, Deep lamellar sclerokeratoplasty

## I 緒 言

輪部 stem cell の研究と理解が深まるに連れ, 眼表面

疾患に対する外科的治療は, 角膜上皮形成術 (keratoepithelioplasty, KEP)<sup>1)</sup>をはじめとして, 輪部上皮移植術 (limbal transplantation, LT) や羊膜移植を併用した

別刷請求先 : 173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1 帝京大学医学部眼科学教室 後藤 晋  
(平成 14 年 3 月 25 日受付, 平成 14 年 6 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to : Shin Goto, M.D. Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

(Received March 25, 2002 and accepted in revised form June 14, 2002)

表 1 症例の一覧

症例	年齢(歳) 手術時(発症時)	性	術眼	既往 LKP(回)	ドナー 年齢(歳)	性
1. 麻疹後	24(4)	女	左	0	68	男
2. GDLD	42(6)	男	右	4	57	男
3. 原因不明	49(38)	女	右	0	47	女
4. GDLD	46(4)	女	左	2	72	男
5. 化学腐食	28(23)	女	左	1	92	女
6. GDLD	55(10)	女	左	5	74	男

GDLD：膠様滴状角膜ジストロフィ LKP：表層角膜移植術

手術方法など、この 20 年間で飛躍的に進歩した<sup>2)~8)</sup>。

我々は Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡を除く、続発性の癬痕性角結膜上皮疾患や再発を繰り返した膠様滴状角膜ジストロフィに対する眼表面再建術として、輪部上皮を含めた病的角膜をすべて一塊として除去し、stem cell を含んだ allograft と置換する強角膜深層移植術 (deep lamellar sclerokeratoplasty, DLSKP) を施行してきた。6 例が 2 年以上の経過観察を終え、いずれも原疾患の再発はなく安定した眼表面と視力の回復が得られている。また、術後の角膜上皮細胞を impression cytology と染色体解析で検討した結果、その眼表面再建はホスト由来結膜上皮の角膜上皮化生 (transdifferentiation)<sup>4)9)~11)</sup>により成立している可能性が示された。

DLSKP が難治性眼表面疾患に対する極めて有効な手術方法になり得ると判断されたことと、膠様滴状角膜ジストロフィに関する新知見について、若干の考察を加えて報告する。

## II 対象および方法

1) 対象：幼少時麻疹後、アルカリ腐食、原因不明の癬痕性角結膜上皮症が各 1 例、過去に表層角膜移植術 (lamellar keratoplasty, LKP) を 2~5 回施行された再発膠様滴状角膜ジストロフィが 3 例で、1995 年 10 月~1999 年 12 月までの期間に DLSKP を行い、術後 2 年以上 (平均 3 年 10 か月) が経過した 6 例 6 眼である。

2) 手術方法：ホストの全周輪部結膜切除と全角膜深層切除を行い、径 12~14 mm のドナー強角膜片を、強膜裏面は半層切除、角膜の Descemet 膜と内皮も綿棒で除去してホスト輪部強膜上に縫着する、いわゆる deep lamellar の sclerokeratoplasty である。ホストの強膜には、10-0 ナイロン糸 16 針単結紮縫合以外は、半層切除などの侵襲は何ら加えていない。図 3 B に、症例 6 の術中所見を示した。抜糸は、ホスト結膜のグラフト輪部への連続縫合糸のみを術後 10 日前後で行った。

3) ドナー：国内アイバンクから斡旋されたドナーの年齢は 47~92 歳 (平均 68.3 歳)、死亡・眼球摘出時間は 1~6 時間 (平均 3.2 時間)、強角膜保存液 (Optisol GS<sup>®</sup>) による手術までの保存期間は 1~12 日 (平均 4.8 日) であった。

表 2 手術成績

症例	視力		二重前房 (日)	角膜内皮 (/mm <sup>2</sup> )	角膜知覚		観察期間 (月)
	術前	術後			Cochet-Bonnet (cm)		
1	m. m.	n. d.	40	—	5.0	42	
2	m. m.	0.1	90	—	0	60	
3	m. m.	1.2	—	2495	5.0	58	
4	m. m.	0.1	75	1127	0	53	
5	s. l.	m. m.	—	—	6.0	36	
6	m. m.	0.1	30	980	0	28	

m. m.：手動弁 n. d.：30 cm 指数弁 s. l.：光覚弁

症例の一覧と、各々に使用したドナー情報を表 1 に示す。

4) 術後治療：免疫抑制薬と副腎皮質ステロイド薬の内服と点眼を主体に行った。シクロスポリン (サンディミュン<sup>®</sup>) の、内服 (100 mg/日、血中トラフレベル 50~100 ng/ml) は 3~4 か月間、点眼 (1% オリーブ油溶解液、4~6 回/日) は 4~6 か月間使用した。プレドニゾロン (プレドニン<sup>®</sup>) の内服は、ベタメタゾン (リンデロン<sup>®</sup>) 6~8 mg/日の筋注を 2 日間行った後に、30 mg から漸減しながら 3~5 か月間行った。ステロイド薬点眼は、リン酸ベタメタゾンナトリウム (0.1% リンデロン<sup>®</sup>) を 2 か月間行い、その後フルオロメトロン (0.1% フルメトロン<sup>®</sup>) に切り換え、オフロキサシン (タリビット<sup>®</sup> またはクラビット<sup>®</sup>) とともに 3 回/日で今日まで継続している。また、自己血清点眼 (6 回/日) も 3~4 か月間使用し、術直後から装用した治療用ソフトコンタクトレンズ (MSCL, Acuvue<sup>®</sup>) は、3~5 か月でその使用を中止した。

5) 術後角膜上皮の解析：症例 3, 4, 6 では、患者の同意を得て術後の角膜上皮細胞を採取し、その性状を impression cytology と fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法で検討した。Impression cytology は、症例 3 は術後 3 年 6 か月、症例 4 は術後 2 年 8 か月、症例 6 は術後 9 か月目にミリポアフィルター<sup>®</sup> (日本ミリポア株式会社) を用いて角膜上皮を採取し、10% ホルマリンで固定後 Papanicolaou 染色を施して、光学顕微鏡で観察した。FISH 解析は、ホストとドナーの性が異なる症例 4 と 6 で施行した。2×2 mm 大の傍中心部角膜上皮を、症例 4 は術後 3 年 3 か月、症例 6 は術後 1 年 2 か月の時にスパーテルで採取し、直接法により細胞内の DNA 分子の特定塩基配列を蛍光シグナルとして検出して、その性染色体を調べた<sup>7)12)</sup>。

また、術後 1 年以上を経てから全例で、スペキュラマイクロスコーピー、角膜知覚検査、TMS-1 (Computed Anatomy 社製) による角膜形状解析、涙液分泌機能検査 (Schirmer テスト 1 法変法または綿糸法) を適時行った。

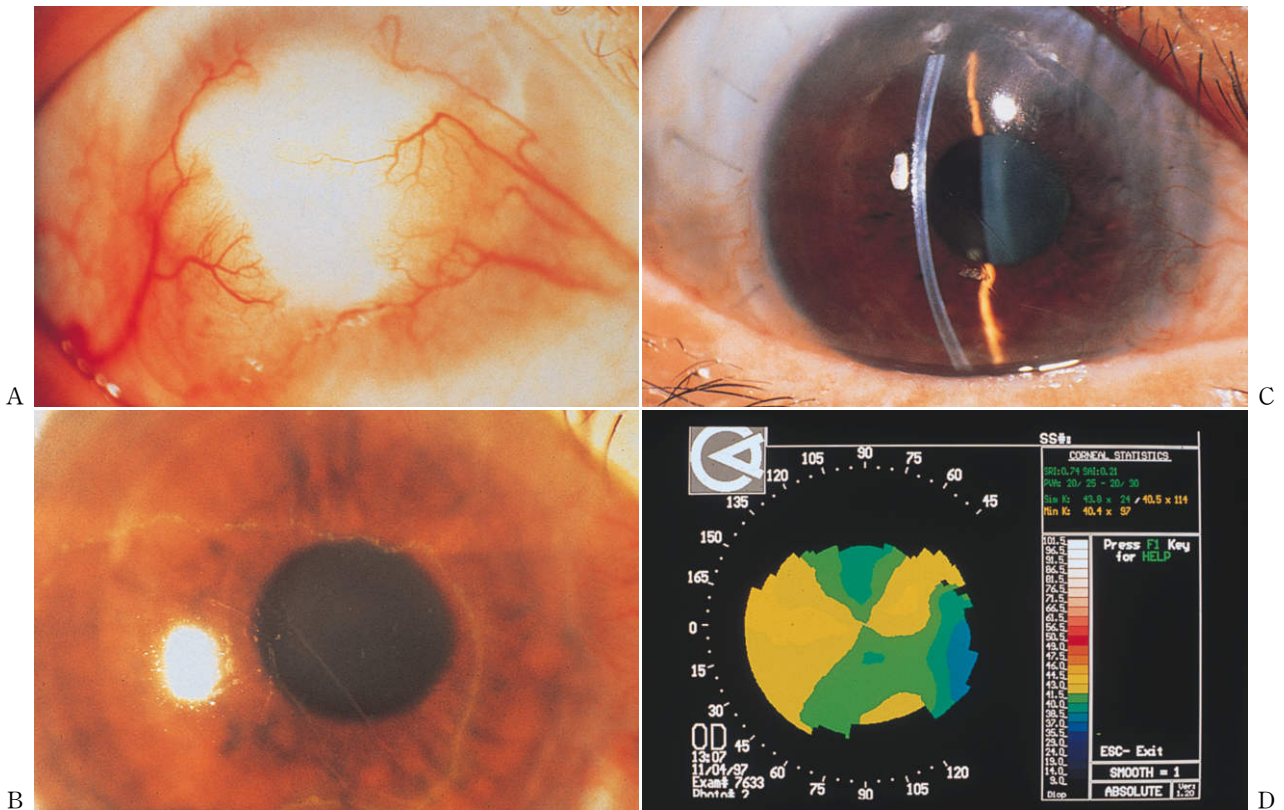


図 1 症例 3. 原因不明の角結膜上皮疾患 (右眼).

A: 初診時の前眼部所見. B: 術後 5 か月目の前眼部所見. フルオレセイン色素に濃染する輪状のデマルケーションラインがあり, それを境にした外側と内側の角膜上皮の染色性に違いはない. 周辺部が自家結膜上皮由来, 中央部がまだ残存しているドナー角膜上皮である. C: 術後 4 年目の前眼部所見. D: 術後 6 か月目の角膜トポグラフィ.

### III 結 果

今回の手術成績を表 2 にまとめ, 症例 3, 4, 6 の術前, 術後前眼部所見を図 1~3 に示した.

1) 術後経過: 術中合併症として, Descemet 膜の, 小穿孔が角膜実質切除中に症例 2, 4 で, 亀裂が縫合中に症例 6 で起こり, いずれも膠様滴状角膜ジストロフィの症例であった. 術後の二重前房と層間出血は, 症例 1, 2, 4, 6 で生じた. これらに対し, 症例 1 と 2 は無処置で経過観察, 症例 4 では前房内に空気注入, 症例 6 では  $C_3F_8$  ガスの注入を行って, 二重前房はそれぞれ 40, 90, 75, 30 日後に消失した. 層間出血もいずれも 3 か月以内には消退した. 症例 2 と 4 で, 術後 1 か月目に実質型拒絶反応と思われる移植片の浮腫, 混濁があったが, 副腎皮質ステロイド薬の増量で軽快した.

症例 3 では, 術後 3 か月で, 図 1 B に示すようなフルオレセインに濃染する輪状のデマルケーションラインが出現し, 経過とともに求心性に小さくなって 10 か月目に消失した. その後 4 年 10 か月を経た現在まで, 図 1 C に示した前眼部の状態に変わりはない. また, 症例 6 では, 術後 7 か月を過ぎてから, 図 3 C に示したフルオレセイン色素の透過性が亢進した上皮の周辺部からの侵入

があり, その大きさや形は経過とともに変動しているのが観察された. 術後 1 年で, 角膜表面は透過性が亢進した上皮ですべて覆われ, 以後 2 年 4 か月に至る現在まで, 角膜の透明性は図 3 D のように保たれている. 他の 4 例では, このような上皮の入れ替わりを詳細に観察することはできなかった.

今回の DLSKP により, 全例で眼表面は再建された. 視力は, 症例 1 (形態覚遮断弱視) と症例 5 (視神経萎縮) を除き, 症例 3 は術後 8 か月で裸眼視力 0.9 (矯正 1.2), 他の膠様滴状角膜ジストロフィ 3 例も, 6 か月から 1 年後に 0.1 (いずれも矯正不能) に回復した. また, 術後に遷延性角膜上皮欠損や眼圧上昇を来した症例はなかった. スペキュラマイクロスコープが可能であった症例 3, 4, 6 の角膜内皮細胞数は, 術後 1 年を経たから現在まで大きな変化はない. 膠様滴状角膜ジストロフィの 3 例は, 最近でも Cochet-Bonnet 知覚計でいずれも 1 cm 負荷を触知せず, 角膜知覚の回復がない. 図 1 D に, 症例 3 の術後角膜形状を示したが, 他の 5 例も同程度の軽い角膜乱視がある. Schirmer 値は, 6 例とも術前, 術後を通じて異常はなかった.

なお, 症例 1 は, 最終診察時の術後 3 年 6 か月まで安定した眼表面が得られていたが, その後の穿孔性眼外傷

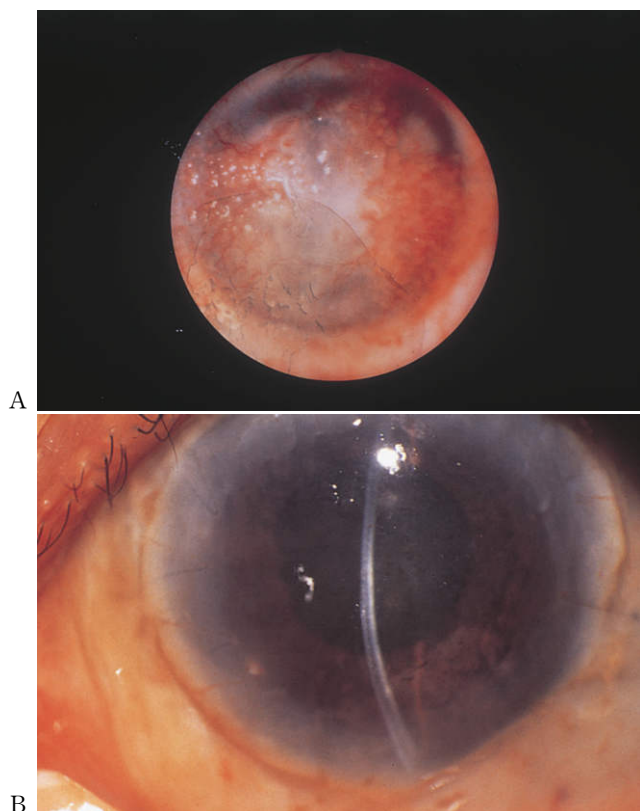


図 2 症例 4. 膠様滴状角膜ジストロフィ (左眼).  
A: 初診時の前眼部所見. B: 術後 4 年 5 か月  
目の前眼部所見.

でドロップアウトとなった。他の 5 例は、今日までいずれも眼表面の安定が保たれていて、原疾患の再発はなく、視力の変動もない。

2) Impression cytology: 症例 4 の傍中心部角膜上皮 impression cytology の結果を図 4 に示した。採取された最表層細胞の形態に異常はなく、goblet cell や炎症細胞の浸潤もない。症例 3 の術後 3 年 6 か月で施行した impression cytology も同様に、角膜上皮様の細胞形態であった。症例 6 では角膜上皮の染色性に変動のみられた術後 9 か月の時に、フルオレセインで染色される角膜上皮と染色されない上皮 (図 3 C) をそれぞれ採取して観察、比較したが、症例 3, 4 と同様に、いずれの角膜上皮細胞も形態学的な異常はなく、細胞診上は両者間に違いはなかった (図 5 A, B)。

3) FISH 解析: 症例 4, 6 の角膜上皮細胞の FISH 解析結果を図 6 に示した。症例 4 では被検上皮細胞 425 個中の 99.3% が女性の性染色体 XX に対応した 2 つの赤いシグナルを示し、XY 対応シグナルは 0% であった。同様に、症例 6 では被検上皮細胞 252 個中 98.8% が XX で、XY 対応シグナルは 0% であった。

#### IV 考 按

今回のような強角膜片を用いた移植術は、すでに Barraquer<sup>13)</sup>が 1971 年に報告していて、これは、前眼部の

再建を目的に患者の弱視眼を用いた autograft による全層移植術であった。その後、Foulds<sup>14)</sup>が 1974 年に allograft によっても成功した例を報告している。しかしながら、これらが報告された当時は、眼表面の恒常性維持を目的とした輪部上皮の stem cell 移植という概念はまだなかったと思われる。

瘢痕性角結膜上皮疾患に対する、最近の allograft を用いた KEP や LT の上皮移植が眼表面を再構築する機序としては、KEP では移植された基底細胞の transient amplifying cell が、LT では輪部 stem cell が再生角膜上皮の源泉として機能するためと考えられている<sup>2)4)7)15)16)</sup>。しかしながら、KEP で移植された上皮の細胞増殖能には限界があるため、一見正常にみえる術後の角膜上皮は、その後 1~2 年のうちにホスト結膜上皮に置換されることが細隙灯顕微鏡による観察で指摘されている<sup>17)</sup>。LT では、KEP に比べればより長期間にわたりドナー由来の角膜上皮細胞が生存し続けているとの報告<sup>7)</sup>もあるが、移植された allograft の stem cell が恒久的に角膜上皮細胞を供給し続けるか否かについては疑問であり、未だ不明のままである。

また、その本態が輪部 stem cell を含む異常な角膜上皮細胞によるアミロイド産生であることが明らかになった膠様滴状角膜ジストロフィ<sup>18)~20)</sup>では、それに基づいて考案された LKP+KEP の術式<sup>17)</sup>が、それまで 100% であった本疾患の再発率<sup>21)22)</sup>を著明に抑制した。しかしながら、同じ術式で 38% が再発したとの報告<sup>23)</sup>もあり、本手術方法も膠様滴状角膜ジストロフィの再発を完全に抑止する根治的なものとはなり得ていない。

本報告の DLSKP の術式は、全周 360° にわたる LT と LKP が一体となった移植片による眼表面再建術である。そして、図 1 B と図 3 C で示した術後の角膜上皮の動向は、LT であっても、allograft 由来の角膜上皮が自家結膜上皮由来の細胞に置き換わっていく過程を示したと思われる。さらに、症例 4 と 6 の FISH 解析の結果は、輪部も含め角膜表面をすべて男性のものに置換したにもかかわらず、それぞれ上皮細胞を採取した術後 3 年 3 か月と 1 年 2 か月の時点で、すでにこれらの角膜上皮がホストの女性細胞に戻っていたことを示している。すなわち、本術式で再建された眼表面は、ホスト由来結膜上皮細胞の角膜上皮化生 (transdifferentiation)<sup>4)9)~11)</sup>により成立している可能性が *in vivo* で示されたものと考えられる。

DLSKP の術式としての利点は、① allograft の stem cell 移植を含んだ、② 1 眼のドナーで手術可能な、③ 深層移植による光学的角膜移植術であり、④ 内皮型拒絶反応がなく、⑤ 移植片圧排に伴う眼圧上昇や角膜形状への影響も少ないことが挙げられる。この手術方法の中で、強膜部分を半層切除したグラフトをホスト強膜に上からそのまま縫着したのは、ホストの collector chan-

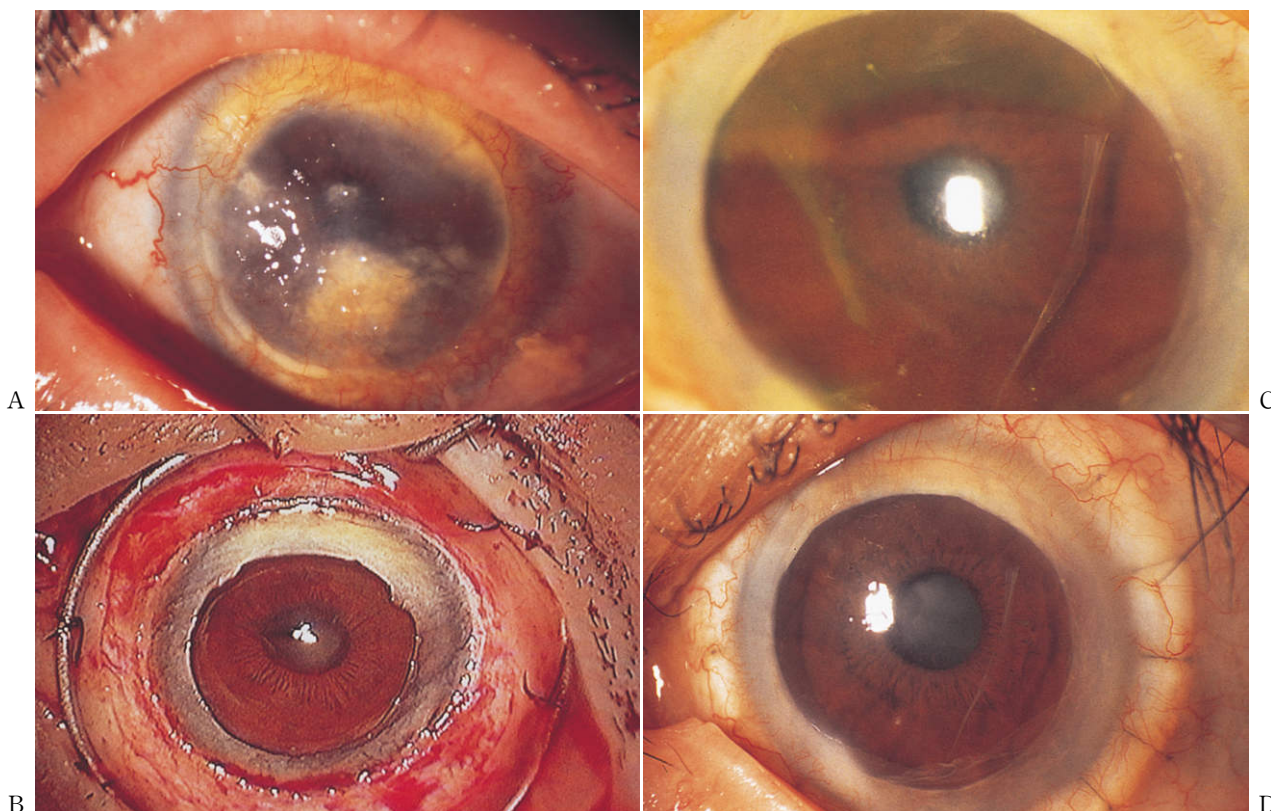


図3 症例6. 膠様滴状角膜ジストロフィ(左眼).

A: 初診時の前眼部所見. B: 術中所見. 全角膜の実質深層切除が終了し, 径8 mmのDescemet膜を露出したところ. C: 術後9か月目の前眼部所見. 上方のフルオレセイン色素の透過性が亢進した部分が自家結膜上皮由来の上皮細胞である. D: 術後2年目の前眼部所見.

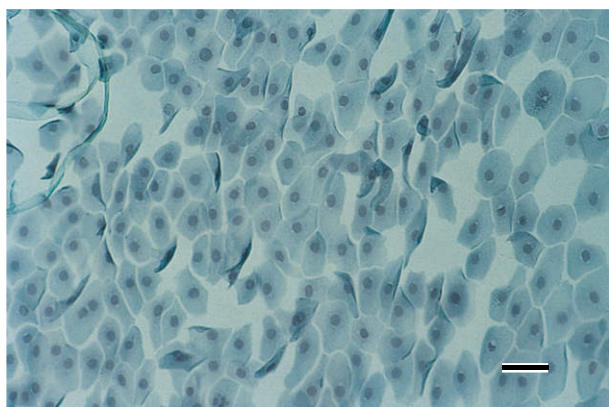


図4 症例4. 角膜 impression cytology.  
術後2年8か月目. バーは50  $\mu$ m

nelの損傷を防ぎ, 前房隅角保持と術後の眼圧上昇や角膜乱視の予防にも理に叶ったものと考えられる. 一方, 本術式の欠点としては, ①ドナーの免疫担当細胞を含む輪部および新鮮強膜移植がもたらす免疫反応の問題, ②Descemet膜穿孔の有無にかかわらず術後の二重前房と層間出血が生じやすい, ③角膜の深層切除には多少熟練を要する, などがある. 術後の免疫抑制は今回行った薬物療法で, また, 二重前房に対しても空気またはガスの前房内注入でその対応は可能であり, 手術予後に影

響はなかった. 深層移植を行ったのは, いずれの症例も混濁が角膜実質深層まで及んでいたためである. したがって, 角膜実質深層まで混濁した癍痕性角結膜上皮疾患や, 再発を繰り返した膠様滴状角膜ジストロフィに対して, DLSKPはよい手術適応であると思われる.

今回の結果から, もう一つ検討すべき課題は膠様滴状角膜ジストロフィ3例の今後の再発の可能性であろう. 本疾患にLKP+KEPを行っても, やはり術後2~4年のうちには, 程度は軽いものの多くの症例で再発してしまう<sup>24)</sup>. その原因としては, 移植片表面に侵入して角膜上皮化生した結膜上皮が再びアミロイドを産生するためと考えられていて<sup>17)</sup>, 術後のMSCL連続装用がこれをかなり抑制するという<sup>24)</sup>. LKP+KEPでは, 再発が手術時の病的輪部上皮の取り残しに起因するとの考え方もできるが, 本術式後で, 細隙灯顕微鏡検査上再発がみられないにもかかわらず, 術後装用していたMSCLへのアミロイド沈着を確認した報告<sup>25)</sup>がある. この事実は, 本疾患をコントロールするのに解剖学的な再構築のみでは不十分であることを推定している. 図3Bで示したように, 今回のDLSKPでは, 術中の輪部上皮の取り残しの可能性はない. 実際, 5年と4年5か月を経過した症例2と4でも, MSCL装用は術後数か月で中止したまま今のところ再発をみていない. しかしながら, 症例

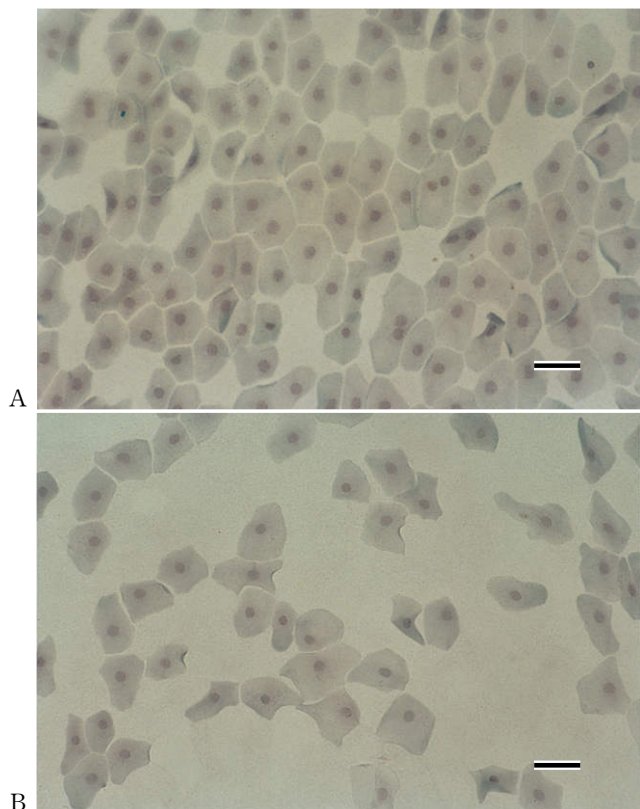


図 5 症例 6. 角膜 impression cytology.

A : 染色部. B : 非染色部

術後 9 か月目. バーは 50  $\mu\text{m}$

3(図 1 B)と症例 6(図 3 C)で示した角膜に侵入した上皮の透過性の違い<sup>26)</sup>は、形態学的な異常はなくても膠様滴状角膜ジストロフィでは、結膜上皮も本来何らかの異常を維持していると推察できる。さらに、本報告の 3 例は、眼表面が再建されても角膜知覚は未だ消失したまま全く回復していない。ちなみにこの 3 例は、他眼も角膜知覚は 0 であった。膠様滴状角膜ジストロフィ以外の 3 例の術後角膜知覚はほぼ回復しているので、この相違も、本疾患の病態や再発機序と何か関連するものかも知れない。したがって、今回の 3 例においても、今後の再発の可能性を否定することはできない。

丸尾敏夫教授のご校閲に深謝いたします。また、深層角膜移植術の手術手技につきご教示をいただいた眼科杉田病院杉田潤太郎先生に深謝いたします。本論文の要旨のうち、実際の手術手技について 2000 年 1 月 28 日、第 23 回日本眼科手術学会(名古屋)、膠様滴状角膜ジストロフィ症例の手術予後について 2000 年 11 月 5 日、第 54 回日本臨床眼科学会(東京)、術後角膜上皮の性状評価について 2001 年 10 月 12 日、第 55 回日本臨床眼科学会(京都)で発表した。

#### 文 献

- 1) Thoft RA : Keratoepithelioplasty. Am J Ophthalmol 97 : 1-6, 1984.
- 2) Schermer A, Galvin S, Sun TT : Differentiation-

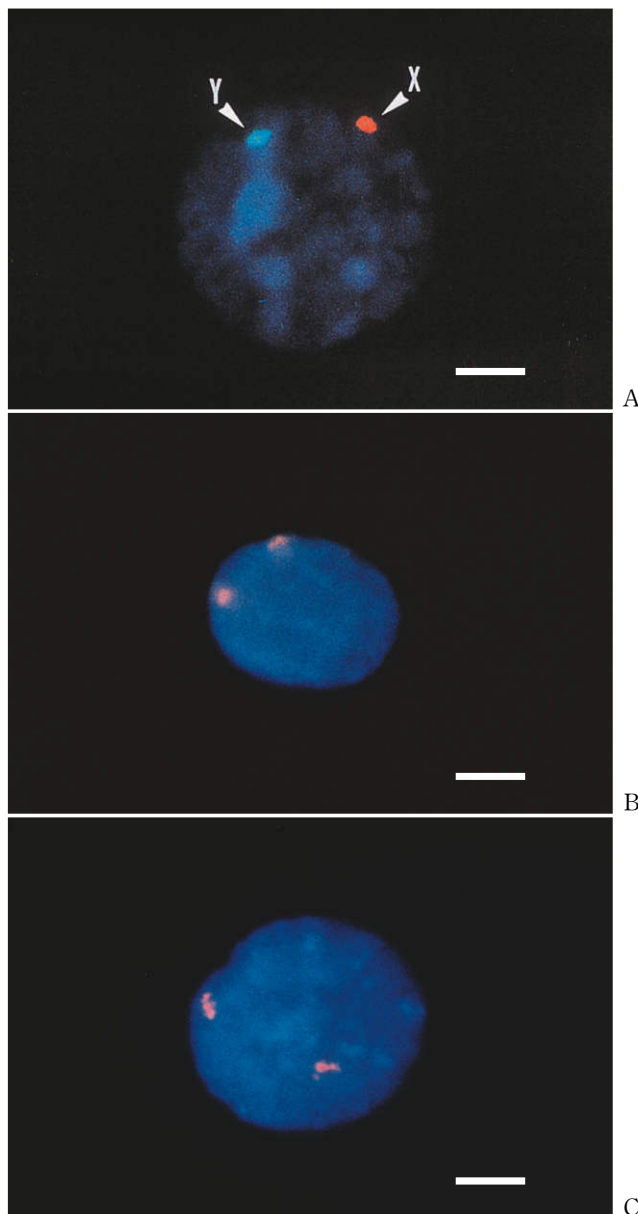


図 6 FISH 解析.

A : 対照. 男性ヒトリンパ球間期核の性染色体 XY に対応したシグナル(n=5). B : 症例 4. 術後 3 年 3 か月目の角膜上皮細胞. 被検上皮細胞 425 個中, 性染色体 XX に対応した 2 つの赤いシグナルが 98.8%, XY 対応シグナルは 0% であった. C : 症例 6. 術後 1 年 2 か月後の角膜上皮細胞. 被検上皮細胞 252 個中, XX 対応シグナルが 98.8%, XY 対応シグナルは 0% であった.

FISH : flueresceince *in situ* hybridization

A, B, C : バーは 5  $\mu\text{m}$

related expression of a major 64K keratin *in vivo* and in culture suggest limbal location of corneal epithelial stem cells. J Cell Biol 103 : 49-62, 1986.

- 3) Kenyon KR, Tseng SCG : Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. Ophthalmology 96 : 709-723, 1989.
- 4) 木下 茂 : Ocular Surface の外科的再建法. あたらしい眼科 10 : 907-911, 1993.

- 5) **Tsai RJF, Tseng SCG** : Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea* 13 : 389—400, 1994.
- 6) **Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Ono M, et al** : Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 122 : 38—52, 1996.
- 7) **Shimazaki J, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Munkhbat B, Hagihara M, et al** : Evidence of long-term survival of donor-derived cells after limbal allograft transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 1664—1668, 1999.
- 8) **Holland EJ, Schwartz GS** : Changing concepts in the management of severe ocular surface disease over twenty-five years. *Cornea* 19 : 688—698, 2000.
- 9) **Shapiro MS, Friend J, Thoft RA** : Corneal re-epithelialization from the conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21 : 135—142, 1981.
- 10) **Kinoshita S, Friend J, Thoft RA** : Biphasis cell proliferation in transdifferentiation of conjunctival to corneal epithelium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 : 1008—1014, 1983.
- 11) **木下 茂, 大橋裕一, 渡辺 潔, 眞鍋禮三** : 二次性角結膜上皮疾患に対する新しい手術法. *臨眼* 45 : 519—521, 1991.
- 12) **小林貴樹** : 移植後のヒト角膜上皮細胞動態の Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法による解析. *岩手医誌* 47 : 283—289, 1995.
- 13) **Barraquer J** : Reconstruction of the anterior segment of the eye by autokeratoplasty. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 75 : 1245—1250, 1971.
- 14) **Foulds WS** : Total and sub-total free hand keratoplasty with particular reference to the treatment of epithelialization of the anterior chamber. *Trans Ophthalmol Soc UK* 94 : 144—157, 1974.
- 15) **Ebato B, Friend J, Thoft RA** : Comparison of central and peripheral human corneal epithelium in tissue culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 1450—1456, 1987.
- 16) **Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, Sun TT, Lavker RM** : Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate : Implications on epithelial stem cells. *Cell* 57 : 201—209, 1989.
- 17) **大橋裕一, 木下 茂, 細谷比左志, 渡辺 潔, 渡辺 仁, 萩平容子, 他** : 膠様滴状角膜変性症に対する新しい手術法. *臨眼* 45 : 523—526, 1991.
- 18) **清沢又四郎** : 一種の家族性角膜変性(膠様滴状角膜変性)に就いて. *日眼会誌* 36 : 1634—1645, 1932.
- 19) **Akiya S, Ito K, Matsui M** : Gelatinous drop-like dystrophy of the cornea. *臨眼* 26 : 39—50, 1972.
- 20) **Ohnishi Y, Shinoda Y, Ishibashi T, Taniguchi Y** : The origin of amyloid in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Curr Eye Res* 2 : 225—231, 1982/1983.
- 21) **大藺澄江, 小川憲治, 木下 茂, 森山穂積, 眞鍋禮三** : 角膜変性の移植後再発. *臨眼* 38 : 747—749, 1984.
- 22) **谷野富彦, 村田博之, 坪田一男, 眞島行彦** : 角膜変性に対する角膜移植手術成績. *あたらしい眼科* 6 : 1705—1708, 1989.
- 23) **土至田宏, 上杉祐子, 中安清夫, 金井 淳** : 膠様滴状角膜ジストロフィに対する角膜移植術. *臨眼* 49 : 449—452, 1995.
- 24) **宮本和久, 大橋裕一, 木下 茂** : 膠様滴状角膜変性症に対するソフトコンタクトレンズ連続装用の効果. *あたらしい眼科* 9 : 1899—1902, 1992.
- 25) **宮本和久, 石井康雄, 大橋裕一** : 膠様滴状角膜変性症患者の連続装用ソフトコンタクトレンズ沈着物. *臨眼* 50 : 1391—1393, 1996.
- 26) **Kinoshita S, Nishida K, Dota A, Inatomi T, Koizumi N, Elliott A, et al** : Epithelial barrier function and ultrastructure of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Cornea* 19 : 551—555, 2000.