

## 角膜移植術後の角膜感染症に関する検討

脇舛 耕一<sup>1)</sup>, 外園 千恵<sup>1)</sup>, 清水有紀子<sup>1)</sup>, 稲富 勉<sup>1)</sup>  
佐野洋一郎<sup>1)</sup>, 西田 幸二<sup>2)</sup>, 横井 則彦<sup>1)</sup>, 木下 茂<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

<sup>2)</sup>大阪大学大学院医学系研究科医学部感覚器外科学視覚科学講座

### 要 約

目的：角膜移植後感染症の発症背景を知るためにレトロスペクティブな検討を行った。

方法：京都府立医科大学またはバプテスト眼科クリニックにおいて、1994年4月から2000年3月までの6年間に角膜移植手術を行った753眼を対象として、移植後角膜感染症の発症率、発症年齢、発症時期、起炎菌、局所ステロイド使用状況、治療経過、合併症について検討した。

結果：術後平均観察期間は43.2±25.6(平均値±標準偏差)か月であり、27眼(3.6%)に角膜感染症を発症した。内訳は、細菌感染症が14眼、真菌感染症が13眼であり、発症時年齢はそれぞれ51.4±21.5(平均値±標準偏差)歳、66.5±11.1歳、移植後の発症時期は7.8±7.9か月、24.2±17.2か月であった。細菌感染症ではメチシリン耐性ブドウ球菌を14眼中7眼に検出し、真菌感染症では酵母型真菌を13眼中9眼に検出した。発症時フルオロメトロンの局所使用は、細菌感染症が14眼中3眼、真菌感染症が13眼中6眼であり、ベタメサゾ

ンあるいはデキサメサゾンの局所使用はそれぞれ14眼中11眼、13眼中7眼であった。感染巣が消失するまでの平均治療日数は細菌感染症が32.8±19.7(平均値±標準偏差)日、真菌感染症が74.8±56.3日であった。感染に伴う合併症として角膜穿孔を細菌感染症、真菌感染症とも2眼に生じ、拒絶反応を細菌感染症の4眼(28.6%)、真菌感染症の1眼(7.7%)に生じた。細菌感染症では再発を生じなかったが、真菌感染症のうち3例(23.1%)に感染の再発を生じた。

結論：角膜移植後感染症は日和見感染として発症し、真菌感染症は細菌感染症に比較して移植後の発症時期が遅く高齢者に発症し、再発率が高いことが明らかとなった。(日眼会誌 108:354-358, 2004)

キーワード：角膜移植後感染症、細菌性角膜炎、角膜真菌症、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、日和見感染

## A Retrospective Analysis of Infection after Corneal Transplantation

Koichi Wakimasu<sup>1)</sup>, Chie Sotozono<sup>1)</sup>, Yukiko Shimizu<sup>1)</sup>, Tsutomu Inatomi<sup>1)</sup>, Yoichiro Sano<sup>1)</sup>  
Koji Nishida<sup>2)</sup>, Norihiko Yokoi<sup>1)</sup> and Shigeru Kinoshita<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology and Visual Science, Osaka University Graduate School of Medicine

### Abstract

**Purpose:** We studied retrospectively the background of postoperative infection after corneal transplantation.

**Methods:** We reviewed the records of 753 eyes that had undergone corneal transplantation at Kyoto Prefectural University of Medicine or the Baptist Eye Clinic over a period of 6 years from April 1994 to March 2000. Patients who developed microbial keratitis after corneal transplantation were evaluated for the incidence of infection, age, the interval between transplantation and infection, microbiological etiology, the use of topical steroids, therapy, and complications.

**Results:** Follow-up after keratoplasty averaged 43.2±25.6 months (mean±standard deviation). Among 753 eyes examined, microbial keratitis developed in 27 eyes (3.6%), 14 eyes had bacterial, and 13 had fungal infections. The ages at presentation were 51.4±21.5 years for bacterial infections, and 66.5±11.1 for fungal infections. The time intervals between transplantation and the onset of infection averaged 7.8±7.9 months for bacterial infections, and 24.2±17.2 for fungal infections. Infections in 7 (50.0%) of the bacterial eyes were caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or *epidermidis* (MRSE), and 9 (69.2%) of the fungal infections by yeast type fungus (8 were *Candida*

species). At onset of keratitis, 3 (21.4%) of the bacterial eyes and 6 (46.2%) of the fungal eyes were treated with fluorometholone, and 11 (78.6%) of the bacterial eyes and 7 (53.8%) of the fungal eyes were treated with betamethazone or dexamethasone. The treatment duration until the focus of disappeared was 32.8±19.7 days for bacterial eyes, and 74.8±56.3 for fungal eyes. Major complications associated with infection included corneal perforation in 2 eyes of both the bacterial (14.3%) and fungal (15.4%) eyes, graft rejection in 4 (28.6%) bacterial eyes and 1 (7.7%) fungal eye, there was no recurrence of infection in the bacterial eyes but there were 3 (23.1%) cases of recurrence in the fungal eyes.

**Conclusions:** Infection after corneal transplantation is opportunistic. Fungal infections occurred later than bacterial infections. Also in fungal infections, the mean age at presentation was higher and the recurrence of infection was more frequent.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108:354-358, 2004)

Key words: Postoperative infection after keratoplasty, Bacterial keratitis, Fungal keratitis, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Opportunistic infection

別刷請求先：602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 外園 千恵  
(平成 15 年 6 月 3 日受付, 平成 15 年 12 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Chie Sotozono, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Hirokouji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan

(Received June 6, 2003 and accepted in revised form December 12, 2003)

## I 緒 言

近年の角膜移植手術の確立と進歩により、保存的治療では視力回復や眼球形態維持が困難であった種々の疾患の治療が可能となり、術後成績も向上している。しかし一方で様々な術後合併症が存在し、その一つに角膜移植後感染症がある。これまでの報告では、角膜移植後感染症の発症率は 0.2~4.9%<sup>1)~4)</sup>であり、代表的な術後合併症である拒絶反応、続発緑内障(発症率はそれぞれ 12.2~26.6%, 7.3~13.6%)<sup>5)~7)</sup>に比べてその発症頻度は低い。しかし、感染症を発症した症例は約 60% において移植片の混濁が生じる<sup>1)8)</sup>との報告もあり、移植後角膜感染症は視力予後を不良にする大きな原因となっている。角膜移植後感染症の発症時期については、移植術後 1 年以内に発症した早期感染症が多い(発症率は 48.0%<sup>1)</sup>, 55.6%<sup>8)</sup>)が、術後 3 年以上してから発症する晚期感染症も存在する(22.2%<sup>1)</sup>, 12.0%<sup>8)</sup>)こと、起炎菌としては、真菌、黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌が多いこと<sup>1)~3)8)</sup>、また移植後感染症の危険因子として、局所ステロイド点眼の使用、縫合糸の問題(ゆるみ、露出など)、治療用または視力矯正用コンタクトレンズの装用、遷延性上皮欠損の存在など<sup>1)4)8)~10)</sup>が報告されている。今回、我々は京都府立医科大学およびバプテスト眼科クリニックで行われた角膜移植手術例を対象として、移植後角膜感染症の発症背景と経過をレトロスペクティブに検討したので報告する。

## II 対象ならびに方法

対象は、京都府立医科大学またはバプテスト眼科クリニックにおいて 1994 年 4 月から 2000 年 3 月までの 6 年間に角膜移植を行った 753 眼であり、術後観察期間は 3 か月~6 年 1 か月、平均 43.2±25.6(平均値±標準偏差)か月である。移植内容は、全層角膜移植(penetrating keratoplasty: 以下, PKP)が 558 眼、表層角膜移植(lamellar keratoplasty: 以下, LKP)が 45 眼、眼表面再建術が 150 眼であり、眼表面再建術のうち羊膜移植を併用しなかった症例が 119 眼、併用した症例が 31 眼(うち培養角膜上皮移植が 13 眼)であった。

移植後角膜感染症(ウイルス性を除く)の発症例について、1. 発症率と手術別内訳、2. 角膜移植後感染症の発症時期、3. 起炎菌の種類、4. 発症時局所ステロイドの使用率、5. 発症の誘因となる局所因子の保有率、6. 治療経過、7. 感染による合併症と再発の検討を行った。

## III 結 果

### 1. 発症率と手術別内訳

今回対象とした 753 眼中 27 眼で角膜感染症を発症し、その内訳は、細菌感染症が 14 眼(男性 10 眼, 女性 4

表 1 発症例の手術別内訳

手術法	手術総数 (例)	細菌感染症		真菌感染症	
		症例数 (例)	発症率 (%)	症例数 (例)	発症率 (%)
PKP 単独	558	8	1.4	11	2.0
LKP 単独	45	1	2.2	0	0.0
眼表面再建術					
羊膜移植(-)	119	3	2.5	1	0.8
羊膜移植(+)	31	2	6.5	1	3.2

PKP: 全層角膜移植 LKP: 表層角膜移植

眼), 真菌感染症が 13 眼(男性 8 眼, 女性 5 眼)であった。発症時平均年齢は細菌感染症が 51.4±21.5(平均値±標準偏差)歳(6~79 歳), 真菌感染症が 66.5±11.1 歳(52~84 歳)であった。発症例および発症率の手術別内訳を表 1 に示す。細菌感染症は、PKP では 8 眼(1.4%), LKP では 1 眼(2.2%)の発症率であったが、眼表面再建術、特に羊膜移植併用手術での発症率が 2 眼(6.5%)と高率であった。真菌感染症は、PKP で 11 眼(2.0%), 羊膜移植併用眼表面再建術で 1 眼(3.2%)に発症し、LKP での発症はなかった。眼表面再建術において、細菌感染症は Stevens-Johnson 症候群が 3 眼、Mooren 潰瘍が 2 眼に生じ、真菌感染症は眼類天疱瘡が 1 眼、原因不明の癬痕性角結膜上皮症が 1 眼に生じた。羊膜移植併用術では、全症例において羊膜からの持ち込み感染はなかった。

### 2. 角膜移植後感染症の発症時期

細菌感染症では移植術後 4 週未満の発症が 14 眼中 5 眼(35.7%)であり、4 週以降が 14 眼中 9 眼(64.3%), 4 か月以降が 14 眼中 7 眼(50.0%), 全症例が 2 年以内に発症していた。真菌感染症では全症例が移植術後 3 か月以降に発症しており、1 年以内が 13 眼中 6 眼(46.2%)であった。また、術後 3 年以降にも 4 眼(30.8%)の発症があった(図 1)。発症までの平均術後経過観察期間は、細菌感染症が 7.8±7.9 か月、真菌感染症が 24.2±17.2 か月であった。

### 3. 起炎菌の種類

細菌感染症では、病巣部もしくは結膜囊培養で眼表面からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 以下, MRSA)またはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermis*: 以下, MRSE)を検出した症例が 14 眼中 7 眼(50%), 緑膿菌を検出した症例が 1 眼(7.1%), 擦過鏡検でグラム陽性球菌を検出するも培養陰性であった症例が 1 眼(7.1%), 不明が 6 眼であった。MRSA および MRSE が全体の 50.0% を占めた(図 2 左)。真菌感染症では、13 眼中 9 眼(69.2%)で病巣部から酵母型真菌を検出した。そのうち、擦過鏡検陽性であり培養検査で *Candida* 属を検出した症例が 3 眼、擦過鏡検を行わず培養検査で *Candida* 属を検出した症例が

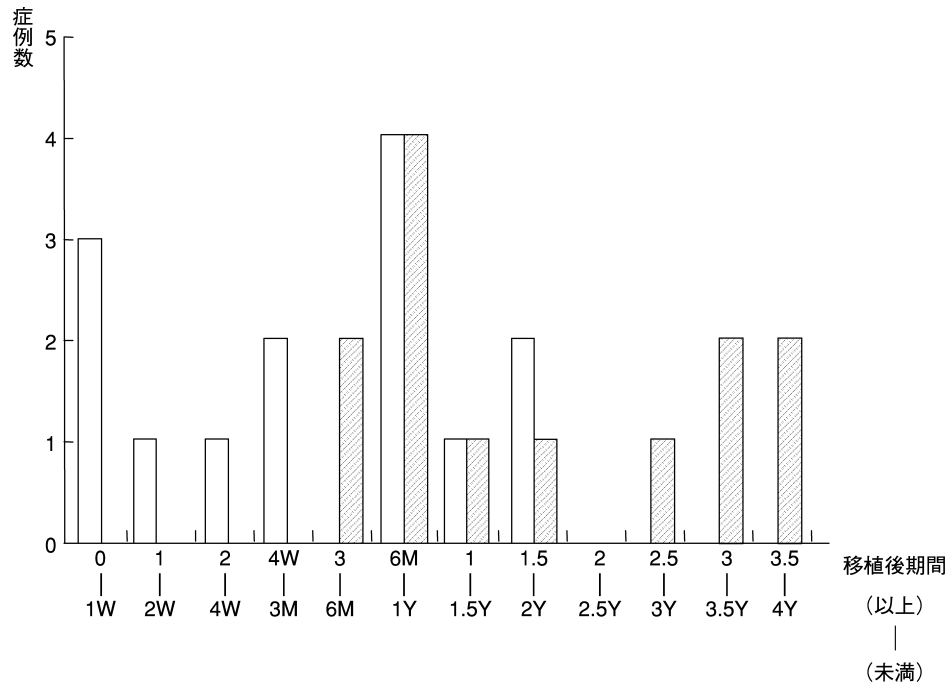


図 1 角膜移植後感染症の発症時期。  
 □：細菌感染症例，▨：真菌感染症例  
 W：週，M：月，Y：年

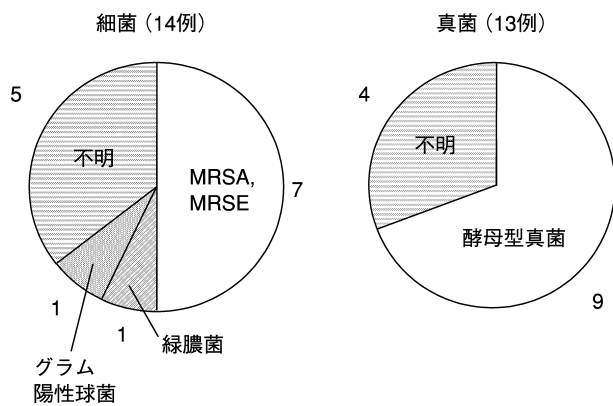


図 2 起炎菌の種類。  
 MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌  
 MRSE：メチシリン耐性表皮ブドウ球菌

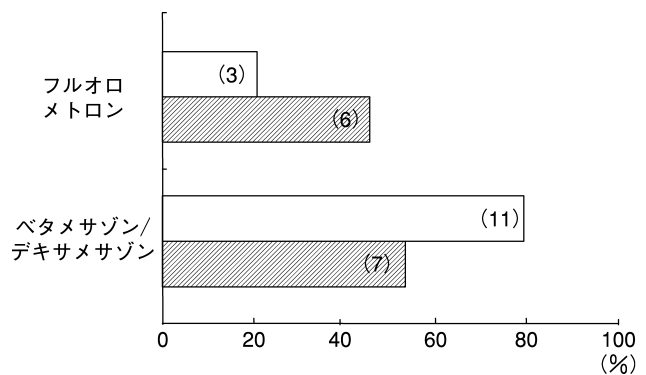


図 3 発症時局所ステロイドの使用率。  
 □：細菌感染症例，▨：真菌感染症例。括弧内の数字は症例数を示す。

5 眼，擦過鏡検のみ陽性であった症例が 1 眼であった。残り 4 眼は培養，擦過鏡検ともに菌陰性であり起炎菌が不明であったが，臨床所見および治療経過から真菌感染と診断された(図 2 右)。

4. 発症時局所ステロイドの使用率

感染症発症時の免疫抑制状況を，局所の免疫抑制の強さにより 2 群に分けて検討を行った。その結果を図 3 に示す。細菌感染症では発症時にフルオロメトロンを局所使用していた症例が 14 眼中 3 眼，ベタメサゾンあるいはデキサメサゾンを局所使用していた症例が 14 眼中 11 眼であり，ベタメサゾンあるいはデキサメサゾンの局所使用例での発症が多かった。真菌感染症では，フルオロメトロンが 13 眼中 6 眼，ベタメサゾン・デキサメサゾ

ンが 13 眼中 7 眼であった。

5. 発症の誘因となる局所因子の保有率

発症の誘因となり得る局所因子 5 項目として，① 治療用ソフトコンタクトレンズの連続装用，② 縫合糸のゆるみ・露出など，③ 睫毛乱生・内反症，④ 遷延性上皮欠損，⑤ 糖尿病に注目し，各項目の保有率を検討した(図 4)。細菌に比べ真菌では，これら諸因子の保有率が高い傾向があった。

6. 治療経過

細菌感染症，真菌感染症ともに全例で抗菌薬の全身および局所投与を行った。感染巣を除去する目的で治療的角膜移植を施行した症例は，細菌感染症で 1 眼，真菌感染症で 3 眼であった。角膜感染巣が消失するまでの平均

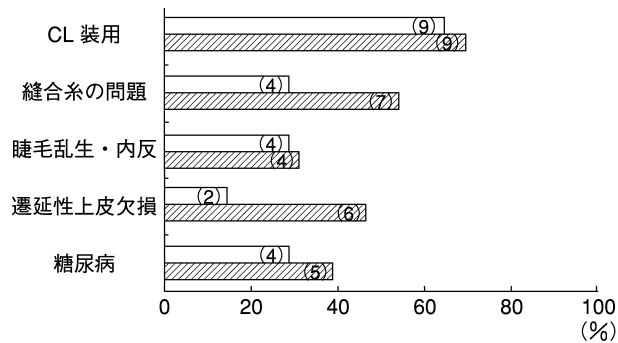


図 4 発症の誘因となる局所因子の保有率。

□：細菌感染症例，▨：真菌感染症例。括弧内の数字は症例数を示す。CL：コンタクトレンズ

治療日数(治療的角膜移植症例を除く)は、細菌感染症で  $32.8 \pm 19.7$ (平均値±標準偏差)日(5~80日)、真菌感染症で  $74.8 \pm 56.3$ 日(6~190日)であった。

#### 7. 合併症と再発

角膜穿孔、拒絶反応、感染症再発の3項目について検討を行った。細菌感染症を発症した14眼のうち、2眼(14.3%)に角膜穿孔を、4眼(28.6%)に拒絶反応を生じたが、感染症の再発は生じなかった。一方、真菌感染症を発症した13眼のうち、2眼(15.4%)に角膜穿孔、1眼(7.7%)に拒絶反応を生じ、3眼(23.1%)に感染症の再発を生じた。真菌感染症の再発を生じた時期は、それぞれ初回感染後281、267日であり、1眼は不明であった。

### IV 考 按

今回の検討では移植後角膜感染症の発症率は3.6%であり、これまでの報告とほぼ同程度であった。しかしながら、全層角膜移植後では発症率が3.4%であるのに対して、眼表面再建術では4.6%と高く、特に眼表面再建術のうち羊膜を使用した症例で術後感染症の発症率が高かった。その要因として、術後のステロイドやシクロスポリンによる免疫抑制が上皮移植ではPKP、LKPに比較して強いこと、羊膜移植併用例はStevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡など難治性疾患が多く易感染性疾患が多いことが考えられた。今後、さらに難治性角結膜上皮症に対する眼表面再建術が増加していくと考えられ、術後感染症に十分に注意する必要がある。

角膜移植後感染症の発症時期は、今回の結果から術後早期では細菌感染症が、3年以降の晩期では真菌感染症が多いことが明らかとなった。また、大塚ら<sup>4)</sup>は移植後極めて早期に発症した感染症の原因の一つとして、ドナー角膜片の汚染を報告している。移植片や眼球保存液の細菌・真菌培養検査を行った報告では、約30%に菌を検出しており<sup>11)12)</sup>、角膜移植術を施行するうえで、移植片の汚染の有無を検査することは非常に重要である。

MRSA および MRSE による感染症は 1980 年代以降増加しており、眼科領域でも城間ら、山本らをはじめ多

数の症例が報告<sup>13)~16)</sup>されている。眼局所からの MRSA 分離率は 1990 年以降約 50% 前後という報告<sup>17)</sup>があり、我々の施設<sup>18)</sup>でもメチシリン耐性ブドウ球菌分離率が年々増加している。今回の結果では、MRSA および MRSE 感染症は移植後細菌感染症 14 眼中 7 眼(50%)に生じ、これは 8 眼中 1 眼に生じた兒玉ら<sup>1)</sup>の報告より多く、最近の移植後細菌感染症の傾向を示すものと考えられた。

一方、移植後真菌感染症を発症した 13 眼中 9 眼(69.2%)で病巣部から酵母型真菌を検出し、糸状型真菌を検出しなかった。糸状型真菌による感染症は外傷により生じやすく農村に多いのに対して、酵母型真菌による感染症は都市に多く<sup>19)</sup>、MRSA、MRSE とともにその発症背景として悪性腫瘍や糖尿病、あるいはステロイド使用下、ocular surface の環境破壊などがあげられている<sup>8)13)16)18)20)</sup>。角膜移植後はこれらの菌による感染を発症しやすい環境にあることが従来から指摘されていたが<sup>8)13)19)20)</sup>、今回の検討においてメチシリン耐性ブドウ球菌と酵母型真菌による感染症が半数以上を占めていたことから、移植後角膜感染症は日和見感染症としての発症が多いことが改めて示された。

Harris ら<sup>8)</sup>は角膜移植術後の抗生物質およびステロイドの長期間の局所使用により、*Candida albicans* の感染が誘発される可能性を指摘している。今回の結果で、真菌感染症が移植後の晩期感染症に多かったことは、Harris らの報告を支持する結果となっている。真菌感染症の特徴として、発症時平均年齢が高いこと、平均治療日数が長いこと、感染症の再発率が高く、再発の時期は初回感染後約 9 か月以上経過している症例が多いことが明らかとなった。角膜移植後には長期にわたる経過観察を行い、高齢者では真菌感染症に注意する必要がある。

移植後角膜感染症の危険因子として、Tuberville ら<sup>3)</sup>や Harris ら<sup>8)</sup>はコンタクトレンズ装用、縫合糸の問題、遷延性上皮欠損、局所ステロイド使用などをあげている。若林ら<sup>9)</sup>や、松岡ら<sup>10)</sup>は縫合糸から角膜感染症を発症した症例を報告しており、移植後の縫合糸のゆるみや断裂に注意せねばならない。また、難治性角結膜上皮症に対する上皮移植後では全例で治療用ソフトコンタクトレンズを装用していること、睫毛乱生を伴う症例や遷延性上皮欠損を生じる症例が多いことから、感染症の発症に十分な注意が必要である。

移植後角膜感染症の治療経過について、今回の結果では 27 例中 4 例(15%)に治療的角膜移植術を行った。4 例中 3 例が真菌感染症であり、また平均治療日数も真菌感染症が長いことから、特に真菌感染症の治療抵抗性の高さが推定された。

合併症のうち、角膜穿孔は細菌感染症と真菌感染症でほぼ同程度の発症率であったが、拒絶反応の発症率は細

菌感染症が高く、感染症の再発率は真菌感染症が高かった。角膜移植術後の強い炎症は拒絶反応の誘因になると考えられている<sup>21)</sup>が、細菌感染症は *Candida* 属による真菌感染症よりも炎症を強く誘導し、そのために拒絶反応を惹起しやすいと考えられた。真菌感染症を再発した3例は、いずれも抗真菌剤を局所投与しているにもかかわらず感染を再発しており、宿主である患者側の要因が大きく関与すると考えられた。

角膜移植後は長期に及ぶステロイド剤の点眼など種々の要因により易感染性であり、術後感染症を予防することは临床上非常に重要な課題である。今回の検討により、細菌感染症、真菌感染症の発症背景、経過の違いが明らかとなった。また、移植後角膜感染症において耐性菌感染が増加していくことが懸念され、真菌感染も含めた日和見感染としての移植後感染症をいかに防いでいけるかが、視力予後を改善するために必要であると考えられた。今後とも多岐にわたる視点から分析を行い、移植後角膜感染症を予防し治療成績を向上させていく必要がある。

#### 文 献

- 1) 兒玉益広, 水流忠彦: 角膜移植術後感染症の発症頻度と転帰. 臨眼 50: 999—1002, 1996.
- 2) Leveille AS, McMullen FD, Cavanagh HD: Endophthalmitis following penetrating keratoplasty. Ophthalmology 90: 38—39, 1983.
- 3) Tuberville AW, Wood TO: Corneal ulcers in corneal transplants. Curr Eye Res 1: 479—485, 1981.
- 4) 大塚裕子, 曾根隆一郎, 村松隆次: 全層角膜移植に伴った術後感染症. あたらしい眼科 10: 419—421, 1993.
- 5) 浅谷哲也, 村松隆次, 臼井正彦: 東京医科大学眼科における全層角膜移植術—過去10年間の成績—. 臨眼 53: 177—181, 1999.
- 6) 柳井亮二, 近間泰一郎, 西田輝夫: 全層角膜移植手術成績. 臨眼 53: 1223—1228, 1999.
- 7) 西山隆恒, 永井紀博, 山田昌和, 真島行彦: 慶應大学眼科における最近3年間(1994—1996年)の全層角膜移植例の検討. 眼紀 50: 951—955, 1999.
- 8) Harris DJ Jr, Stulting RD, Waring GO III, Wilson LA: Late bacterial and fungal keratitis after corneal transplantation. Spectrum of pathogens, graft survival, and visual prognosis. Ophthalmology 95: 1450—1457, 1984.
- 9) 若林俊子, 山田昌和, 篠田 啓, 谷野富彦, 仁井誠治, 真島行彦: 縫合糸膿瘍から重篤な眼感染症をきたした角膜移植眼の2例. あたらしい眼科 16: 237—240, 1999.
- 10) 松岡里佳, 高橋 徹, 渡辺牧夫, 上野脩幸: 縫合糸に起因する難治性角膜浸潤の1症例. 眼紀 51: 45—47, 2000.
- 11) 森村浩之, 宇山宏和, 渡辺 仁, 切通 彰, 下村嘉一, 大橋裕一, 他: 眼球保存液汚染に関する細菌学的検討. 眼科手術 8: 497—500, 1995.
- 12) 水流忠彦, 澤 充: 角膜移植提供眼の細菌学的検討. 眼紀 40: 1230—1235, 1989.
- 13) 城間千歳, 荻堂哲司, 早川和久, 澤口昭一: メチシリン耐性黄色ぶどう球菌による角膜感染症の2例. 眼紀 51: 52—56, 2000.
- 14) 山本純子, 日比野剛, 福田昌彦, 三島 弘, 大鳥利文: 水疱性角膜症に発症したMRSA角膜炎の1例. あたらしい眼科 15: 565—568, 1998.
- 15) 藤田敦子, 外園千恵, 稲富 勉, 横井則彦, 木下茂: 重篤なMRSA眼感染症と自家調製バンコマイシン眼軟膏. あたらしい眼科 17: 93—95, 2000.
- 16) 外園千恵: 特集 角膜感染症への対処法「MRSA角膜感染症」. あたらしい眼科 19: 991—997, 2002.
- 17) 阿部達也: 耐性菌眼感染症—Ocular infections caused by antibiotics-resistant bacteria—. 眼科 42: 1001—1009, 2000.
- 18) 稲垣香代子, 外園千恵, 佐野洋一郎, 稲富 勉, 横井則彦, 木下 茂, 小森敏明: 眼科領域におけるMRSA検出動向と臨床経過. あたらしい眼科 20: 1129—1132, 2003.
- 19) 石橋康久, 徳田和央, 宮永嘉隆: 角膜真菌症の2病型. 臨眼 51: 1447—1452, 1997.
- 20) 妙中直子, 日比野剛, 福田昌彦, 三島 弘, 大鳥利文: 近畿大学眼科で1995年より経験した11例の角膜真菌症の検討. 眼紀 48: 883—886, 1997.
- 21) Sano Y, Osawa H, Sotozono C, Kinoshita S: Cytokine expression during orthotopic corneal allograft rejection in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 39: 1953—1957, 1998.