

Epikeratophakia の創傷治癒過程に関する実験的研究

第1報：keratocyte の動態について (図16)

佐堀 彰彦・片上千加子・上総 良三 (神戸大学医学部眼科学教室)
鉄本 員章・藤沢久美子・山本 節

要 約

屈折矯正角膜手術のひとつである Epikeratophakia は、近年、無水晶体眼・近視・円錐角膜などの矯正法として応用されつつあるが、臨床面が先行しており基礎的研究は少ない。今回、我々は白色家兔に凍結加工した同種移植片(角膜レンズ)を用いて Epikeratophakia を施行し、術後10, 16, 28, 45, 63, 90日において眼球を摘出した。摘出直後の強角膜片を ^3H -thymidine (10 $\mu\text{Ci/ml}$)、または ^3H -proline (10 $\mu\text{Ci/ml}$)で4時間標識した後、光学顕微鏡で組織学的検索を行うとともに autoradiography の手法を用いてその取り込みを検索し、keratocyte の動態、主に細胞増殖およびコラーゲン産生について検討した。術後10日目では角膜レンズ内には全く細胞成分はみられず、周辺部に keratocyte がわずかに侵入しつつあった。術後16・28日目では、接合部付近の角膜レンズに侵入した keratocyte に ^3H -thymidine の取り込みがみられ、接合部の host 側にも ^3H -thymidine を取り込んだ keratocyte が少数認められた。術後45・63・90日ではもはや keratocyte に ^3H -thymidine の取り込みは見られなかった。角膜レンズへの keratocyte の repopulation は術後90日ではほぼ完了していた。また角膜レンズおよび host 側の keratocyte の ^3H -proline の取り込みは術後16日頃より増加し始め、術後28日前後をピークとしてその後やや減少するが、術後90日においてもコントロールよりも活発な取り込みを保っていた。(日眼会誌 93:375-383, 1989)

キーワード：エピケラトファキア、角膜創傷治癒、角膜実質細胞の増殖、コラーゲン産生、オートラジオグラフィ

Keratocyte Activity in Wound Healing Process following Epikeratophakia in Rabbits

Akihiko Sahori, Chikako Katakami, Ryozo Kazusa,
Kazuaki Tetsumoto, Kumiko Fujisawa and Misao Yamamoto
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kobe University

Abstract

Epikeratophakia is a refractive surgery for the correction of aphakia, high myopia and keratoconus. Although many clinical studies of epikeratophakia have been performed, its wound healing process is not well understood. In the present study, we investigated keratocyte activities, particularly cell proliferation and collagen synthesis activity, during wound healing following epikeratophakia in rabbit corneas. Ten, 16, 28, 45, 63 and 90 days after the operation, corneas were excised, labeled with

別刷請求先：650 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学医学部眼科学教室 佐堀 彰彦
(昭和63年12月23日受付、平成元年2月6日改訂受理)

Reprint requests to: Akihiko Sahori, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Kobe Univ.
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuō-ku Kobe 650, Japan

(Received December 23, 1988 and accepted in revised form February 6, 1989)

either ^3H -thymidine ($10\mu\text{Ci/ml}$) or ^3H -proline ($10\mu\text{Ci/ml}$) in DME for 4 hours and examined histologically, and by autoradiography. Ten days after the operation, almost no cells were seen in the keratolens except for a few keratocytes which had migrated to the edge of the keratolens. At days 16 and 28, keratocytes in the keratolens and in the host stroma near the junction between the host and the keratolens incorporated ^3H -thymidine, suggesting active proliferation. The proliferating activity was no longer seen at days 45, 63 and 90. At day 90, almost complete repopulation with keratocytes was observed. Keratocytes in the keratolens and in the host stroma beneath the keratolens showed higher activity of ^3H -proline incorporation than those in the control from day 16 through day 90 with the highest activity at day 28. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 375-383, 1989)

Key words: Epikeratophakia, Corneal wound healing, Keratocyte proliferation, Collagen synthesis, Autoradiography

I 緒 言

Radial keratotomy, Keratophakia, Keratomileusis, Epikeratophakia 等, 角膜に手術的操作を加えることにより屈折矯正を行う方法は, ここ数年の間に目覚ましい進歩を遂げ, 欧米ではすでに臨床応用されている. なかでも1980年に Kaufman が発表した Epikeratophakia¹⁾は, 他の術式に比して術式が簡便であり, 比較的侵襲も少なくして大きな矯正効果が得られ, かつ再手術可能な reversible な術式として注目され, とくに小児の無水晶体眼 (外傷性白内障や先天性白内障) や眼内レンズの2次移植困難な成人の無水晶体眼, 円錐角膜などに対してその効果が期待されており, 徐々にその臨床成績も報告されつつある^{2)~9)}. しかし, 臨床面が先行している一方で基礎的研究は十分であるとはいえず, 基礎的研究も形態学的研究が若干ある程度である^{10)~13)}. Epikeratophakia は凍結切削加工した角膜レンズを移植する手術であり, 角膜レンズ内に keratocyte が repopulate することはすでに報告されている^{10)~13)}が, repopulate した keratocyte の分裂・細胞増殖やコラーゲン産生など, keratocyte の activity に関する研究は見当たらない. 今回, 著者らは家兎眼に Epikeratophakia を施行し, 術後の keratocyte の動態, 主として細胞増殖およびコラーゲン産生について, autoradiography の手法を用いて検索し, 若干の知見を得たので報告する.

II 実験方法

実験動物には体重2~3kgの成熟白色家兎 (Japanese White) を用いた. 凍結加工した同種移植片 (角膜レンズ) を用いて片眼に Epikeratophakia を施行し, 他眼は対照眼とした. 角膜レンズは, イソペ

ンタン液体窒素で凍結した白色家兎摘出眼球の角膜を通常のコンタクトレンズ作成と同様にして切削加工したものをを用いた. デザインは optical zone 6.0mm, size 7.5mm, power +10.0D, thickness $350\mu\text{m}$ のレンティキュラタイプとした. 手術は ketamine hydrochloride (Ketalar[®]) 30mg/kg 筋注で全身麻酔し, 0.4%oxybuprocaine hydrochloride (Benoxyl[®]) で点眼麻酔の上, 施行した. まず, 100%エチアルコールとスパーテルで周辺部を一部残して角膜上皮を除去し, 十分に洗浄した後, 直径7.0mmの Barron double bladed trephine で深さ0.2mm弱の切れ込みを入れ, それに沿ってその内側に楔状に幅約1mm弱の輪状表層角膜切除を行った. 次に, 人工房水中で戻した角膜レンズを host の角膜上にのせ, 先に作成した輪状溝に埋没するように10-0 nylon 糸で連続または端々縫合し (図1, 図2), 術直後および術後3日間, erythromycin 眼軟膏と prednisolone 眼軟膏を点入した. その後, 虹彩紋理が観察できる程度に角膜レンズの透明性の保たれている6羽6眼において術後10・16・28・45・63・90日で眼球を摘出した. 摘出直後の強角膜片を DME 溶液中において ^3H -thymidine ($10\mu\text{Ci/ml}$), または ^3H -proline ($10\mu\text{Ci/ml}$) で4時間標識した後, 10%ホルマリンで固定, パラフィンに包埋した. スライドガラスに薄切切片を作成し, 既報の方法¹⁴⁾に準じて暗室内で50%Konica NR-M2 autoradiography 用乳剤に浸した後, 壁に立て掛け乾燥させ, シリカゲル在中の暗箱に収めて4℃で保存し, 3週間の露出を行った. 露出後暗室内において Fuji Lendole で5分間現像し, Fuji Lenfix で5分間定着後水洗し, H-E 染色を行った. 光学顕微鏡で組織学的検索を行うとともに, radioisotope の取り込みを観察した. また, host 角膜に対する100%エチアルコールの影響を調べるため

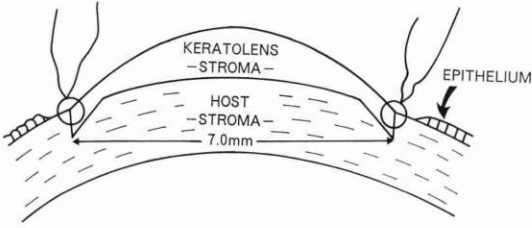


図1 Epikeratophakiaの術式の模式図(横断面)

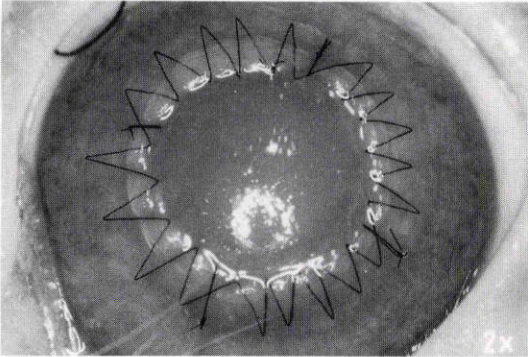


図2 Epikeratophakiaの術直後の写真(連続縫合)



図3 術後10日目(接合部), H-E染色(³H-thymidine autoradiography), ×50
host 角膜実質より, 接合部を通して角膜レンズ内に keratocyte が侵入しつつある. 接合部に radioactive な keratocyte が観察される(矢印).

に, Epikeratophakiaと同様にして100%エチルアルコールを用い, 周辺部を一部残して上皮を除去した正常角膜について, 7日後に角膜を摘出し, 組織学的に検索した.

III 結果

まず, ³H-thymidineによる autoradiographyを示す. 手術に用いた角膜レンズ内の keratocyteは凍結過程において死滅するが, 術後10日目の所見では, host 実質より角膜レンズ周辺部に, やや拡大し, 丸みを帯びた keratocyteが侵入しつつあり, 一部には³H-thymidineを取り込んだ keratocyteが認められた(図3). 角膜レンズ中央部には keratocyteの侵入はみられなかったが, 少し周辺部寄りでは既に角膜レンズ内に keratocyteが侵入しており, ³H-thymidineの取り込みが認められた(図4). また, host 実質をみると, 境界部直下の host 実質上部では keratocyteの消失した領域がみられ, その周囲にはやや拡大し, 丸みを帯びた keratocyteと, 一部には³H-thymidineを取り込



図4 術後10日目(角膜レンズ周辺部寄り), H-E染色(³H-thymidine autoradiography), ×50
角膜レンズ深部および host 実質内にも radioactive な keratocyteが観察される(矢印). 角膜レンズと host の境界面は明瞭に観察され, その直下の host 実質上部には keratocyteの存在しない無細胞領域が見られる.

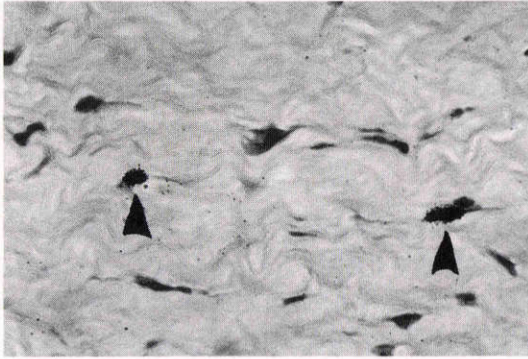


図5 術後10日目 (host実質), H-E染色 (^3H -thymidine autoradiography), $\times 200$
 図4の host 実質の拡大. keratocyte はやや拡大し, 丸みを帯びている. radioactive な keratocyte が2個見られる (矢頭).

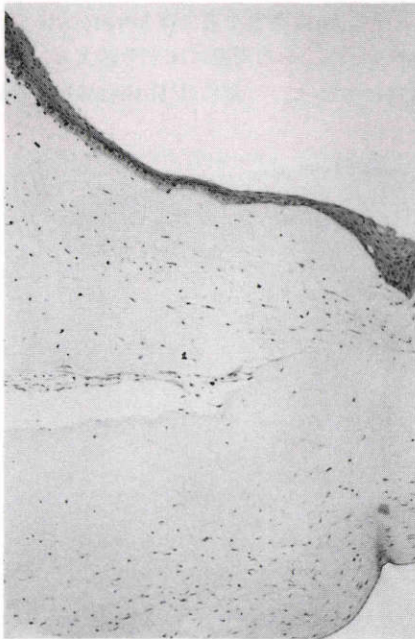


図6 術後16日目 (接合部), H-E染色 (^3H -thymidine autoradiography), $\times 50$
 keratocyte は角膜レンズの中間層より侵入し, その数を増すとともに radioactive な keratocyte も増加している. また, 離開した境界面に沿って keratocyte が集積しつつある.

んだ keratocyte が認められた (図4, 図5). 術後16日目では, 角膜レンズへの keratocyte が侵入が増加しており, それに伴い ^3H -thymidine を取り込んだ ker-



図7 術後28日目 (角膜レンズ中央), H-E染色 (^3H -thymidine autoradiography), $\times 100$
 角膜レンズ内の keratocyte はやや拡大し, radioactive な keratocyte が2個観察される (矢印). 角膜上皮はまだ正常より薄く, 上皮下には keratocyte の疎な無細胞領域が存在する.

atocyte も増加していた (図6). 術後28日目になると, 角膜レンズに侵入した keratocyte は角膜レンズの中央部にまで達しており, この時期においても ^3H -thymidine を取り込んだ keratocyte が認められた (図7). 術後45・63・90日目では角膜レンズ内, host 実質内ともに ^3H -thymidine を取り込んだ keratocyte はみられなかったが, 45日目では角膜レンズ内および境界面直下の host 実質上部の keratocyte の密度は比較的疎であり, keratocyte の repopulation は十分であるとはいえず, 63日目においても上皮下においてまだ keratocyte の repopulation は不十分であった (図8, 図9). 90日目では角膜レンズおよび境界面直下の host 実質上部への keratocyte の repopulation はほぼ完了していた (図10). 経過を通じて境界面を垂直に貫通するような keratocyte の動きは認められなかった. また光学顕微鏡の上では角膜内皮細胞にとくに大きな形態異常は観察されなかった.

次に, ^3H -proline による autoradiography を示す. 角膜レンズ直下の Host 実質内における keratocyte の ^3H -proline の取り込みは, 術後16日目で増加し始

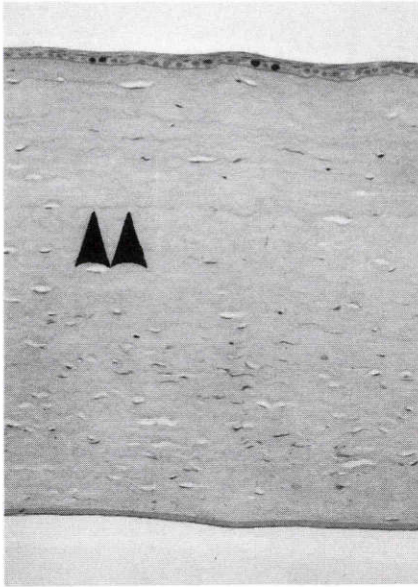


図8 術後45日目(角膜レンズ中央), H-E染色(^3H -thymidine autoradiography), $\times 50$
角膜レンズおよびhost実質内にはもはやradioactiveなkeratocyteは観察されない。角膜レンズ内のkeratocyteの分布は疎であり, 上皮下およびhost実質上部の無細胞領域は残存しており, keratocyteのrepopulationはまだ不十分である。境界面は明瞭に観察され(矢頭), 角膜内皮細胞は全く正常である。



図9 術後63日目(角膜レンズ中央), H-E染色(^3H -thymidine autoradiography), $\times 50$
keratocyteの形態はほぼ紡錘状に戻り, keratocyteの分布は上皮下に若干の無細胞領域を認めるのみである。radioactiveなkeratocyteは見られない。

め, 28日目には著明に増加, 63日目には28日目よりやや減少するが, 90日目においても ^3H -prolineの取り込みは63日目と同程度で継続していた(図11)。術後28日目の角膜レンズ内のkeratocyteは丸みを帯びて活性化しており, ^3H -prolineの取り込みはhost実質内のkeratocyteとほぼ同程度でかなり活発であった(図12)。他の時期においても ^3H -prolineの取り込みは, 角膜レンズ内とその直下のhost実質内では同程度であった。術後63日目のhost実質において角膜レンズ直下とhost周辺部を比較すると, keratocyteの ^3H -prolineの取り込みはhost周辺部の実質では認められなかった(図13)。また, 術後45日目において, 境界面に沿って連続的に集積するkeratocyteが観察された(図14)。

100%エチルアルコールで上皮を除去し, 7日後の角膜を組織学的に観察すると, 上皮は正常より薄く, 上皮下のコラーゲン線維およびkeratocyteの配列は不整であったが, 無細胞領域は存在しなかった(図15)。

IV 考 按

Epikeratophakiaを含めた屈折矯正角膜手術において, 安全性, 安定した矯正効果, predictability(量定の予測性)を得ることは必須である。しかしながら, 現時点においてこれらの点は必ずしも確立されているとはいえず, Epikeratophakiaにおいても, 術後の視力回復遅延, 視力の変動, 上皮再生遅延, 術後乱視, 矯正視力の低下, 角膜レンズおよび境界面の混濁など, 今後解決すべき多くの問題点が残されている。我々はこれらの点を解明する一助とすべく, 実験的にEpikeratophakiaの創傷治癒過程を検討した。

Epikeratophakiaは一定の屈折矯正効果を目的とするため, 当初より凍結切削加工した角膜レンズが使用されているが, このことはEpikeratophakiaの創傷治癒に大きく関与する。すなわち, 凍結過程において角膜レンズ内のkeratocyteはすべて死滅し, コラーゲン線維間距離や径は増大し, ボーマン膜にも変化が生じることはすでに報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾, donorのkeratocyteや角膜上皮, コラーゲン線維がそのまま温存される角膜移植の創傷治癒過程とは全く異なる経過を



図10 術後90日目(角膜レンズ中央), H-E染色(^3H -thymidine autoradiography), $\times 50$
 上皮下およびhost実質上部の無細胞領域は消失し, keratocyteのrepopulationはほぼ完了している, radioactiveなkeratocyteはない, 角膜内皮細胞に形態異常は認められない。

をたどる, Epikeratophakiaにおいてはhost角膜実質から角膜レンズ内へのkeratocyteの遊走とrepopulation, 角膜上皮の再生, コラーゲン線維の変化などが重要なポイントである, Epikeratophakiaの創傷治癒過程を経時的に観察した報告は非常に少ないが, Googe et al.¹⁰⁾はサル眼で角膜レンズへのkeratocyteのrepopulationは術後9日目より始まり, 術後6週間で完了し, repopulateしたkeratocyteの形態はほぼ正常であったと報告している, Rich et al.¹¹⁾は, epikeratophakia同様, 凍結加工した角膜レンズを角膜層間に挿入するkeratophakiaにおいてkeratocyteを経時的に追跡し, 術後1日目, 3日目では角膜レンズ内にkeratocyteはみられなかったが10日目ではようやく数個のkeratocyteを認めたと報告している, また, Yamaguchi et al.¹²⁾はEpikeratophakia術後22ヵ月および25ヵ月のサル眼を組織学的に検討し, hostのポーマン膜直上の変性keratocyteとその周囲に高電子密度の基底膜様物質を認めたことなどから, 角膜レンズ内のkeratocyteはhost実質のkeratocyteが接合部を通過してまずhostのポーマン膜上に遊走し, 角膜

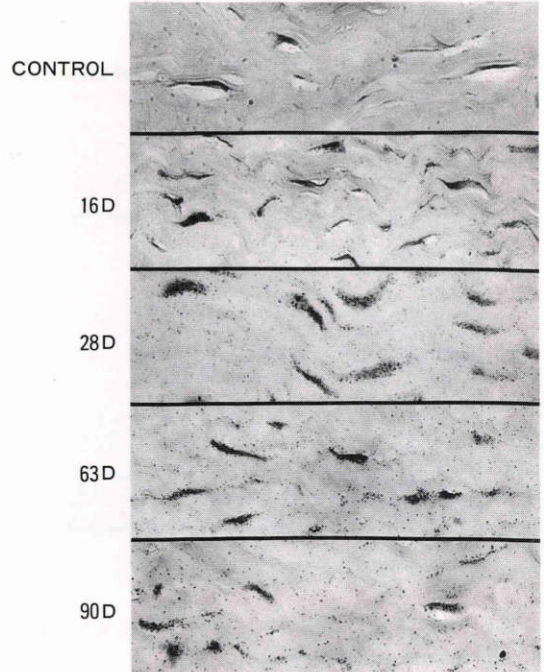


図11 術後16~90日(host実質中央), H-E染色(^3H -proline autoradiography), $\times 200$
 Keratocyteの細胞質への ^3H -prolineの集積は術後16日頃より増加し始め, 術後28日で非常に活発となり, その後, 術後63・90日となるに従いやや減少傾向にあるが, 術後90日においてもなお多くの取り込みが続いている, keratocyteの形態は術後28日において最も拡大し, 丸みを帯びている, コントロールでは ^3H -prolineの取り込みはごくわずかである。

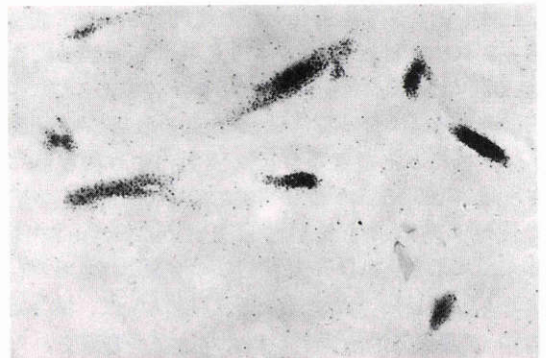


図12 術後28日目(角膜レンズ中央), H-E染色(^3H -proline autoradiography), $\times 200$
 角膜レンズ内に遊走したkeratocyteでもhost実質同様, 非常に活発な ^3H -prolineの集積が認められる。



図13 術後63日目(左: host 実質中央, 右: host 実質周辺部), H-E 染色 (^3H -proline autoradiography), $\times 200$

角膜レンズが上を被っている host 実質では ^3H -proline 取り込みの増加が見られるが, 角膜レンズが被っていない host 実質周辺部ではコントロール同様, ^3H -proline の取り込みはごくわずかである。

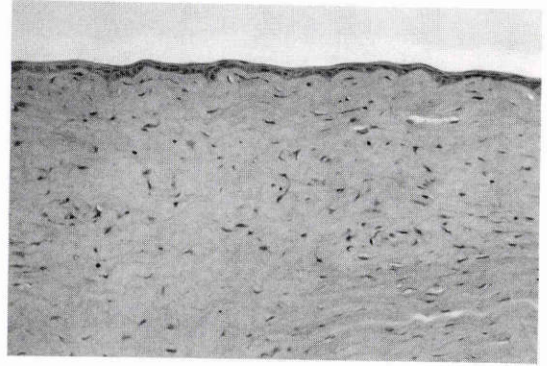


図15 100%エチルアルコールで上皮除去後7日目の正常角膜(中央部), H-E 染色, $\times 50$

再生角膜上皮は正常より薄い, Epikeratophakia 術後同時期の再生上皮よりは厚い。上皮下の keratocyte およびコラーゲン線維には配列の乱れが生じているが, Epikeratophakia においてみられたような無細胞領域は存在しない。

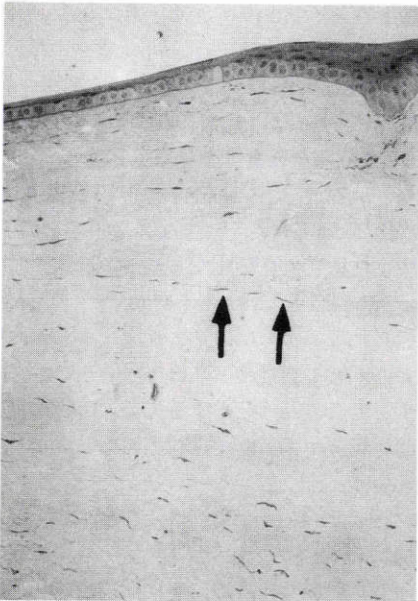
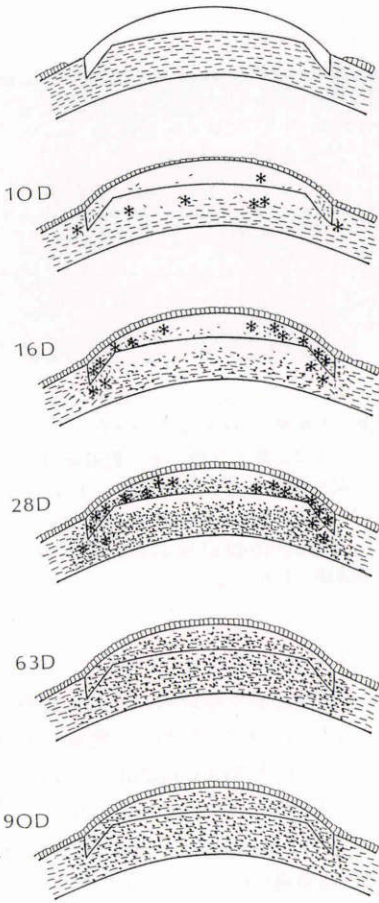


図14 術後45日目, トリジンブルー染色, $\times 50$
角膜レンズと host の境界に沿って keratocyte が連続的に集積している(矢印)。

レンズの深部より徐々に repopulate していくのではないかと推察している。Samples et al.¹³⁾もヒヒ眼を用いて組織学的検索を行い, 術後5カ月において, 境界面に沿って活性化した keratocyte を認めたとしている。しかしながら, これらの報告はいずれも形態学的

観察あるいはそこからの推測であり, Epikeratophakia 術後の細胞動態を経時的に詳細に観察した報告は見当たらない。そこで今回の実験では radioisotope でラベルした ^3H -thymidine と ^3H -proline の2種の物質を用いたが, thymidine は DNA 合成に必要な塩基であり, ^3H -thymidine の細胞核への集積はその細胞が分裂・増殖過程にあることを意味する。また, proline はコラーゲンを構成する主要アミノ酸のひとつであり, keratocyte の細胞質における ^3H -proline の集積の増加はその keratocyte におけるコラーゲン産生を反映するものと思われる。今回の結果を模式的にまとめると図16のようになる。まず, host 角膜実質から角膜レンズへの keratocyte の遊走は術後10日前後より始まり, 輪状に表層角膜切除を行い, 角膜レンズの周辺を埋没した接合部を通しておこる。正常角膜では見られない keratocyte の細胞分裂はこの時期から始まり, 接合部近傍の host 実質内および角膜レンズ内に遊走した keratocyte の一部で観察される。術後16~28日になると keratocyte の侵入は増加し, 角膜レンズ中央部へと進展し, 分裂・増殖する keratocyte もさらに数を増す。

術後45・63・90日においては角膜レンズ, host 実質のいずれにおいても keratocyte の分裂は認められず, 術後2~4週が keratocyte 分裂のピークと考えられた。角膜レンズ内への keratocyte の進展様式は, 特に角膜レンズの深部から徐々に上層へ repopulate する



*: ^3H -Thymidine uptake ◻: ^3H -Proline uptake

図16 Epikeratophakia の創傷治癒 (模式図)

host 実質の keratocyte は接合部を通して角膜レンズ内に遊走する。keratocyte の増殖は術後16日～28日において角膜レンズと host 実質の両者でみられる。keratocyte におけるコラーゲン産生は keratocyte の遊走に遅れて始まり、術後28日頃には非常に活発になる。その後、コラーゲン産生はやや減少するが、術後90日目においても継続している。また、術後早期より上皮下および境界面直下には無細胞領域が観察されるが、keratocyte の repopulation は術後90日はほぼ完了する。

という傾向はなく、角膜レンズの中間層から侵入していた。しかし、術後早期の2週目頃には境界部への keratocyte の集積傾向と上皮下では keratocyte の repopulation の悪い無細胞領域が認められた。この角膜レンズ上皮下の無細胞領域は術後63日においても存在し、術後90日で完全に repopulation は完了していた。また、この keratocyte の無細胞領域は角膜レンズ

上皮下のみならず、境界部直下の host 実質上部にも術後早期より認められ、この無細胞領域がようやく repopulate されたのは術後63日であった。上皮下の無細胞領域に関しては、上皮再生の過程に関与していると思われる。Epikeratophakia の上皮再生については別の機会(第2報)に報告するが、角膜の厚さのみをとっても正常の角膜厚に復するのに約90日を要している。Epikeratophakia においては、凍結過程で keratocyte が全く消失し、変性したコラーゲン線維の塊の上を角膜上皮が被覆していくという特殊な状況であり、単なる角膜上皮欠損の創傷治癒とは異なり、上皮の修復にも長時間を要することは十分に推測される。すなわち、上皮が修復途上であり、正常の厚さにも達していない間は、keratocyte の活性が抑制され、上皮下に無細胞領域が存在するものと考えられる。また、境界部直下の無細胞領域に関しては角膜上皮除去の際の100%エチルアルコールの関与が考えられる。ウサギの正常角膜上皮を100%エチルアルコールで除去し、7日後に組織を観察すると、上皮の厚さは正常より薄い、Epikeratophakia の上皮再生と比べると非常に早く、また上皮下の keratocyte およびコラーゲン線維の配列の乱れは残存していたが、無細胞領域は存在しなかった。このことから、境界部直下の無細胞領域は、100%エチルアルコールにより傷害を受けた host 実質上部の keratocyte が角膜レンズの被覆によりさらに傷害されて死滅した結果生じたものと推察される。よって、Epikeratophakia における keratocyte の repopulation を円滑に運ぶためには、アルコール等による角膜上皮除去の手技を必要最小限にとどめること、角膜上皮の再生をできるだけ促進すること、術後乱視があまり生じない程度で適当に接合部の幅をとることなどが考えられる。

Epikeratophakia における keratocyte の repopulation は約90日で完了するが、その間のコラーゲン産生の変化を検討すると、まず、全経過を通じて、角膜レンズ内に repopulate した keratocyte と角膜レンズ直下の host 実質の keratocyte ではほとんど同程度のコラーゲン産生があることが確認された。keratocyte のコラーゲン産生は、角膜レンズ内に keratocyte が遊走し、増加し始めた術後16日頃より起こり始め、術後4～9週でピークとなりそのやや減少する傾向がみられるが、術後90日目においても正常よりも活発なコラーゲン産生が認められる。また、境界部においては術後16日頃より境界面に沿って keratocyte

が集積し始め、術後45日には境界面に沿って keratocyte が連続的に集積する傾向が観察されたが、このことは keratocyte が角膜レンズと host の接着・創傷治癒に関わっていることを示唆するものと思われる。コラーゲン産生は keratocyte の遊走に遅れて生じ始め、ある程度の repopulation が整った時点で活発化しており、凍結により変性した角膜レンズコラーゲンの再構築、手術手技により損傷を受けた host 実質コラーゲンの修復、接合部と境界部における創傷治癒はどに関与するものと考えられた。コラーゲン産生の過程をみると、ほぼ keratocyte の repopulation が完了した術後90日においても Epikeratophakia 実質コラーゲンの再構築は依然として継続しており、術後視力の回復遅延や視力の変動など、術後みられる種々の合併症の一因になっているものと思われた。

稿を終えるにあたり、角膜レンズの作製に多大な協力を頂きました(株)日本コンタクトレンズ 栗秋政光氏に感謝いたします。本論文の要旨は第92回日本眼科学会総会で発表した。

References

- 1) Kaufman HE: The correctin of aphakia. *Am J Ophthalmol* 89: 1-10, 1980.
- 2) Morgan KS, Arffa RC, Marvelli TL, et al: Five year follow-up of epikeratophakia in children. *Ophthalmology* 93: 423-432, 1986.
- 3) Kelley CG, Keats RH, Lembach RG: Epikeratophakia for pediatric aphakia. *Arch Ophthalmol* 104: 680-682, 1986.
- 4) Arffa RC, Marvelli TL, Morgan KS: Long-term follow-up of refractive and keratometric results of pediatric epikeratophakia. *Arch Ophthalmol* 104: 668-670, 1986.
- 5) Morgan KS, Ellis GS, Marvelli TL, et al: Epikeratophakia in children with traumatic cataract. *Journal Pediatric Ophthalmol Strabismus* 23: 108-114, 1986.
- 6) McDonald MB, Kaufman HE, Durrie DS, et al: Epikeratophakia for keratoconus: The nationwide study. *Arch Ophthalmol* 104: 1294-1300, 1986.
- 7) McDonald MB, Kaufman HE, Aquavella JV, et al: The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in adults. *Am J Ophthalmol* 103: 358-365, 1987.
- 8) Morgan KS, McDonald MB, Hiles DA, et al: The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in children. *Am J Ophthalmol* 103: 366-374, 1987.
- 9) Durrie DS, Habrich DL, Dietze TR: Secondary intraocular implantation vs epikeratophakia for the treatment of aphakia. *Am J Ophthalmol* 103: 384-391, 1987.
- 10) Googe JM, Palkama KA, Werblin TP, et al: The histology of epikeratophakia grafts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20(Suppl): 8, 1981.
- 11) Rich LF, Friedlander MH, Kaufman HE, et al: Keratocyte survival in keratophakia lenticules. *Arch Ophthalmol* 99: 677-680, 1981.
- 12) Yamaguchi T, Koenig SB, Kimura T, et al: Histological study of epikeratophakia in primates. *Ophthalmic Surg* 15: 230-235, 1984.
- 13) Samples JR, Deg JK, Binder, et al: Epikeratophakia: Clinical evaluation and histopathology of a non-human primate model. *Cornea* 3: 51-60, 1984.
- 14) Katakami C, Perkins T, Dorfman N, et al: Polymorphonuclear leucocytes inhibit proliferation of epithelial cells of rabbit cornea. *日眼* 92: 798-805, 1988.
- 15) Schanzlin DJ, Jester JV, Kay ED: Cryolathe corneal injury. *Cornea* 2: 57-68, 1983.
- 16) Zalva EY, Binder PS, Deg JK, et al: Refractive keratoplasty: Lathing and cryopreservation. *CLAO J* 11: 155-162, 1985.