

Epikeratophakia の創傷治癒過程に関する実験的研究

第2報：角膜レンズの上皮再生について (図5, 表3)

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

要 約

Epikeratophakia における合併症のほとんどは小さなものであり容易に対処しうる。しかし、臨床的に Epikeratophakia の5~10%が角膜レンズの摘出に至っており、そのほとんどが上皮再生遅延か遷延性上皮欠損によるものである。今回、我々はこの点を解明すべく、白色家兎を用いて Epikeratophakia を施行し、その上皮再生過程について検討した。Epikeratophakia には凍結切削加工した角膜レンズを使用した。術後10・16・45・63・90日において角膜片を摘出し、 ^3H -thymidine で標識した後 autoradiography を施行し、また光学顕微鏡および電子顕微鏡による組織学的検索を行った。角膜レンズの上皮は術後10~16日で被覆したが、被覆直後の上皮は1~2層で非常に薄く、術後90日においてもまだ正常コントロールの上皮の厚さには達していなかった。術後10日および16日では上皮の基底細胞に活発な ^3H -thymidine の取り込みがみられ、盛んな細胞分裂が示唆された。その後細胞増殖は徐々に減少し、術後90日では正常と同程度に戻っていた。上皮被覆直後の術後10日目では、上皮細胞間の desmosome や interdigitation はみられず、また基底細胞と基底膜との間の hemidesmosome もわずかしか観察されなかった。術後90日目では角膜レンズ上の上皮で基底膜の不整・断裂がみられた。Epikeratophakia において、上皮被覆までの期間、上皮の厚さの回復、成熟した desmosome や hemidesmosome の形成、微細構造の正常化には通常の上皮欠損に比べて非常に長い時間を要することがわかった。このことは上皮再生遅延や遷延性上皮欠損の原因となっており、角膜レンズの凍結切削過程に起因するものと考えられた。(日眼会誌 93:747-757, 1989)

キーワード：エピケラトファキア，エピケラトプラスティー，角膜レンズ，角膜上皮再生，角膜創傷治癒

Reepithelialization of Keratolens in the Wound Healing Process
Following Epikeratophakia in RabbitsAkihiko Sahori, Ryoza Kazusa, Chikako Katakami, Kazuaki Tetsumoto
and Misao Yamamoto

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kobe University

Abstract

Most of the complications of epikeratophakia are minor and can be treated successfully. However, approximately 5 to 10% of cases of epikeratophakia result in removal of keratolenses mainly because of the failure to reepithelialize or chronic epithelial defects. In this study, in order to solve this problem we investigated the process of reepithelialization of epikeratophakia in rabbits. Epikerato-

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

(平成元年3月29日受付，平成元年6月15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 March 29, 1989 and accepted in revised form June 15, 1989)

phakia was performed on rabbit corneas using cryolathed keratolens. Ten, 16, 45, 63 and 90 days after the operation, corneas were excised, labeled with ^3H -thymidine and examined histologically using light and electron microscope and autoradiography. 10 to 16 days after the operation, keratolenses were reepithelialized with a very thin epithelium of one or two layers. Epithelium thickened gradually, but was still thinner than normal controls at day 90. At days 10 and 16, basal cells of the epithelium showed high activity of ^3H -thymidine incorporation, suggesting active proliferation. After that the proliferating activity decreased gradually and was no longer seen at day 90. Electron microscopic examination revealed no desmosomes or interdigitation between epithelial cells and poorly developed hemidesmosomes between basal cells and basement membrane at day 10, immediately after reepithelialization. At day 90, the epithelium over the keratolens showed areas where the basement membrane was irregular and extensively interrupted. These results indicated that in epikeratophakia, reepithelialization, recovery of epithelial thickness, formation of differentiated desmosomes or hemidesmosomes and normalization of ultrastructural abnormalities took longer than reepithelialization of usual epithelial defects. These results may explain the reason for of clinical problems of chronic epithelial defects or failure of reepithelialization in epikeratophakia. It was suggested that one of the factors causing delayed reepithelialization in epikeratophakia might be the cryolathing process of the keratolenses. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 747-757, 1989)

Key words: Epikeratophakia, Epikeratoplasty, Keratolens, Reepithelialization, Corneal wound healing

I 緒 言

屈折矯正角膜手術のひとつである Epikeratophakia (Epikeratoplasty) はすでに欧米では臨床応用されているが^{1)~4)}、最近では本邦においても数施設よりその臨床成績が報告されつつあり⁵⁾⁶⁾注目されている。Epikeratophakia における合併症のほとんどは小さなもので容易に対処しうるが、臨床的に Epikeratophakia の 5-10% が角膜レンズの摘出に至っており、そのほとんどが上皮再生遅延か遷延性上皮欠損によるもので^{1)~3)}、上皮の再生は良好な手術成績を得る上で非常に重要な問題である。

我々は前報において、家兎眼を用い、実験的に Epikeratophakia 術後の創傷治癒過程を検討し、術後3カ月までの keratocyte の repopulation の過程、コラーゲン産生など、keratocyte の動態についてはすでに報告した⁷⁾。今回は autoradiography の手法を用いて上皮細胞の増殖を経時的に検索するとともに、上皮再生の過程、期間、再生上皮の微細構造などについて光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡で組織学的に検索し、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 の白色家兎 (Japanese

White) を用い、第1報⁷⁾と同様の方法で、凍結切削加工した同種角膜レンズを用いて片眼に Epikeratophakia を施行した。術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5羽5眼において、術後10・16・45・63・90日で眼球を摘出した。摘出直後の角膜片を DME 溶液中において ^3H -thymidine (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 に供して上皮基底細胞における ^3H -thymidine の取り込みを検索した。autoradiography は既報⁸⁾に準じて前回と同様の方法で行い、露出は3週間とした。また、一部を2% グルタルアルデヒドで固定し、エポキシ樹脂に包埋後薄切し、電子顕微鏡で観察した。

III 結 果

まず、角膜レンズ上皮の再生状態を経時的に検討した。肉眼的には角膜レンズ上皮は術後10-16日で被覆し、フルオレスセインで染色されなくなった。組織学的には術後10-16日では角膜レンズは中央部から周辺部まで扁平化した1-2層の上皮で被われていた(図1a・b)。術後45日では上皮は2-5層に多層化していたが、術後10-45日では特に基底細胞の扁平化が著明で上皮の厚さも部位により一様ではなく、術後45日も角膜レンズ中央部では2-3層とまだ菲薄なところ

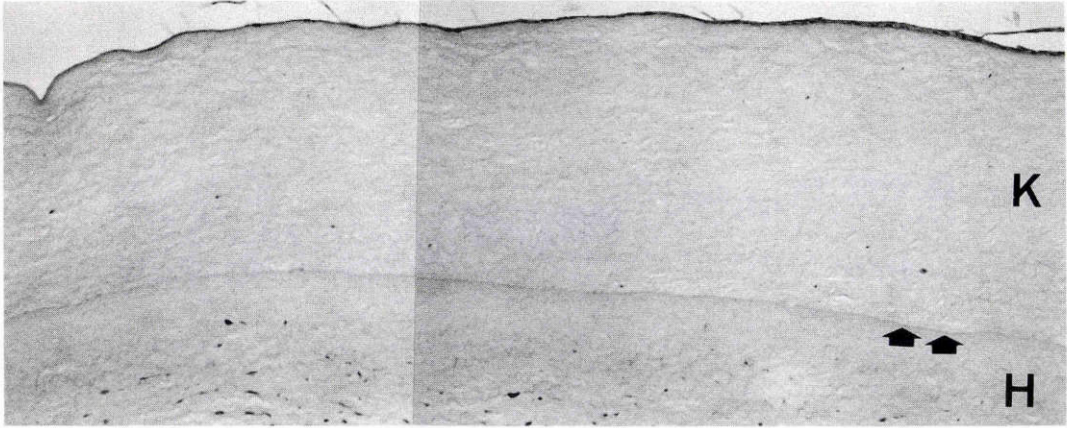


図1a 術後10日目, H-E染色, ×33

角膜レンズ(K)は中央部から周辺部に至るまで1~2層の非常に薄い上皮で被覆されている。角膜レンズ内へはごくわずかに keratocyte の侵入が認められ、角膜レンズと host 実質(H)の境界は明瞭に観察される(矢印)。

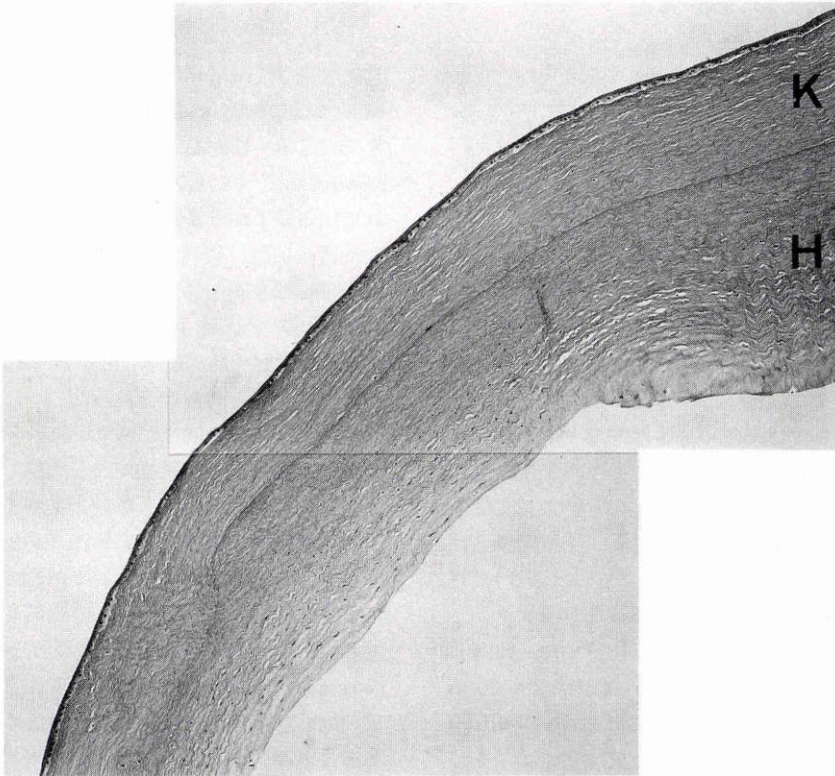


図1b 術後16日目, H-E染色, ×25

術後10日目と同様、角膜レンズは周辺部に至るまで1~2層の上皮で被われているが、その厚さは術後10日目よりやや厚くなっており、特に基底細胞層の丈が高くなっている。

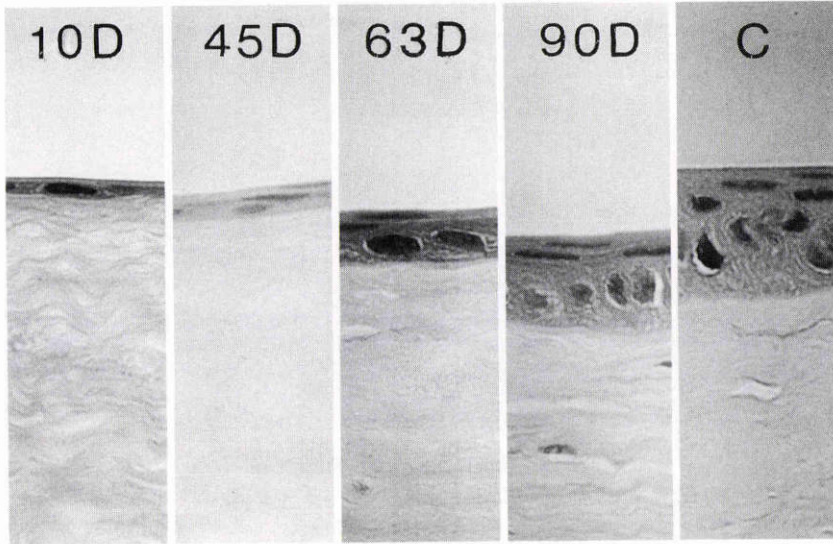


図2 角膜レンズ中央部における再生上皮の経時的变化, HE染色, $\times 200$

中央部における再生上皮の厚さは術後早期には非常に薄く, その後周辺部より徐々に厚みを増し, 正常の厚さに近づくものの, 術後90日においても正常コントロールに比してまだ菲薄である。

表1 角膜レンズ再生上皮の厚さ

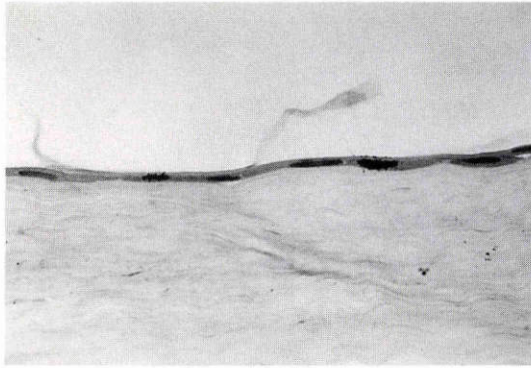
術後期間(日)	層	厚さ(μm)
10	1~2	3~10
16	1~2	13~18
45	2~5	14~25
63	5~6	22~26
90	5~6	36~45
コントロール	5~7	40~48

も観察され, 正常の角膜上皮の厚みには達していなかった。術後63日では上皮の厚さはかなり均一になるもまだ薄く, 基底細胞層は立方状であり, 上皮細胞の分化はまだ不十分であった。術後90日では上皮は5~6層で, 基底細胞層の丈は高くなり, 上皮の厚さは正常コントロール近くにまで回復していた(図2)。電顕写真より, 角膜レンズの上皮の厚さを計測すると, 表1の如く, 術後10日で3~10 μm , 16日で13~18 μm , 45日で14~25 μm , 63日で22~26 μm , 90日で36~45 μm 前後であり, コントロールの上皮の厚さ40~48 μm と比べると術後約3カ月においても上皮は正常よりまだ菲薄であった。

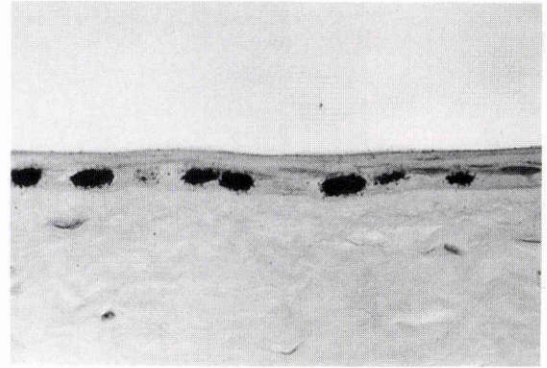
つぎに autoradiography の結果を示す(図3a~f)。術後10~16日では角膜レンズ上のみならず, 角膜レンズに隣接した host 側上皮においても基底細胞層で非

常に活発な ^3H -thymidine の取り込みがみられ, 1 section 当たりの ^3H -thymidine 取り込み細胞の数を計測すると100~120/sectionでコントロールの10~20/sectionに比べてはるかに多く, 細胞分裂が盛んに行われている様子がうかがわれた。さらに, ^3H -thymidine 取り込み細胞は術後45日においても70~80/section, 術後63日でも30~40/sectionとコントロールに比して有意に多く認められた。術後90日になると ^3H -thymidine 取り込み細胞は10~20/sectionと減少し, コントロールと同程度であった。

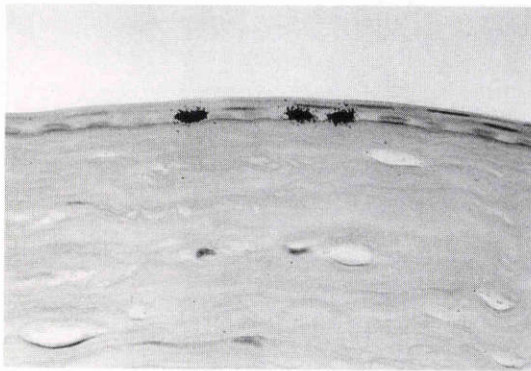
さらに電子顕微鏡で正常コントロールならびに, 角膜レンズ再生上皮の微細構造を観察した(図4a~f)。術後10~16日では1~2層の上皮細胞がみられたが, 下層の細胞は基底細胞と思われ, 細胞内小器官を比較的多く含み, 非常に扁平化した細胞であった。基底膜はすでに形成されていたが, 細胞間の interdigitation や desmosome はみられず, 基底膜との間の hemidesmosome は一部に認められるが非常に少数であり, 上皮細胞同志の接着あるいは基底膜との接着はまだ十分であるとはいえなかった。また, 表層細胞の表面にはすでに microvilli が観察されたが, その密度は正常よりも少なく, 個々の microvilli の形態も正常より細長く, 杆状であった。術後45日になると上皮細胞間の interdigitation や desmosome, 基底膜との hemides-



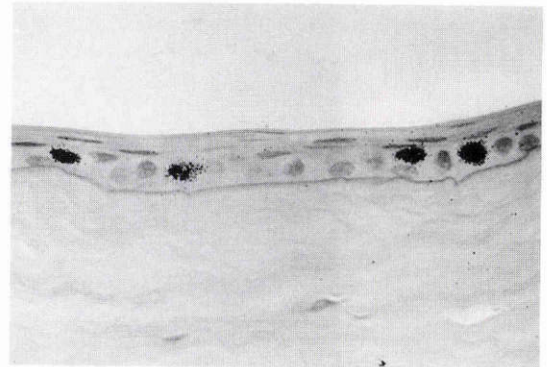
a



b



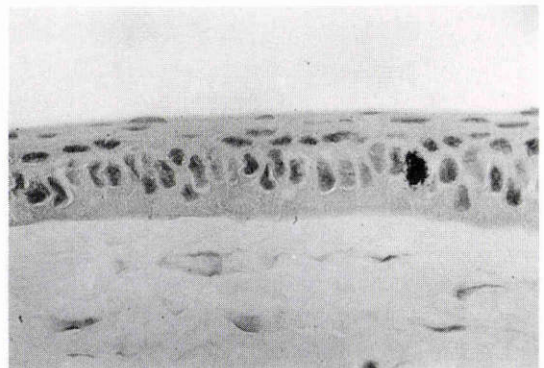
c



d



e



f

図3 ^3H -thymidine autoradiography, H-E 染色, $\times 200$

a—術後10日目(角膜レンズ中央部), b—術後16日目(角膜レンズ周辺部), c—術後45日目(角膜レンズ中央部), d—術後45日目(角膜レンズ周辺部), e—術後90日目(角膜レンズ中央部), f—正常コントロール

術後10～45日において、角膜レンズ中央部から周辺部に至るまで ^3H -thymidineを取り込んだ基底細胞が多数認められ、正常コントロールに比して上皮細胞の分裂・増殖が非常に活発に行なわれている様子が観察された。術後90日においては ^3H -thymidineの取り込みはコントロールと同程度である。

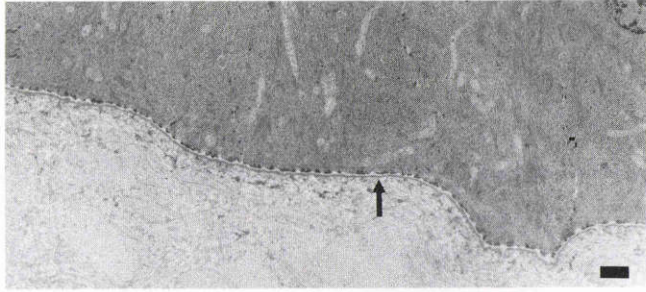


図 4a

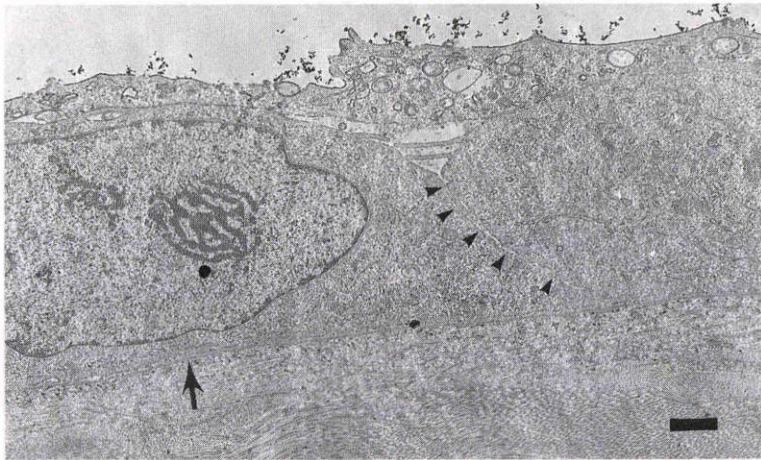


図 4b

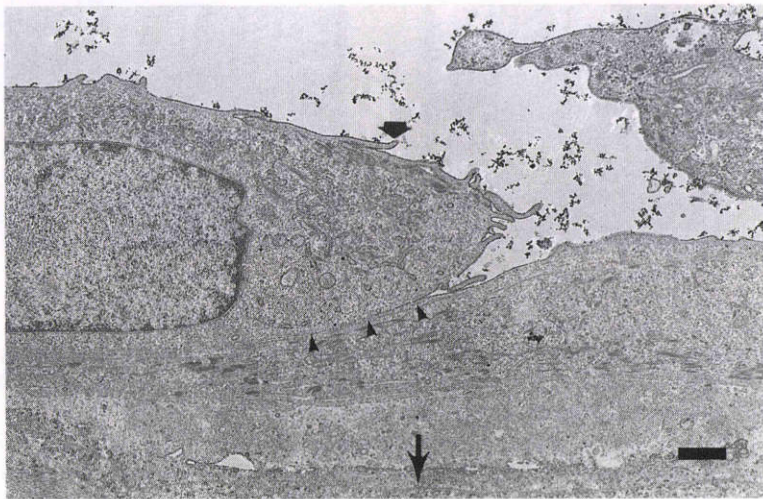


図 4c



図 4d

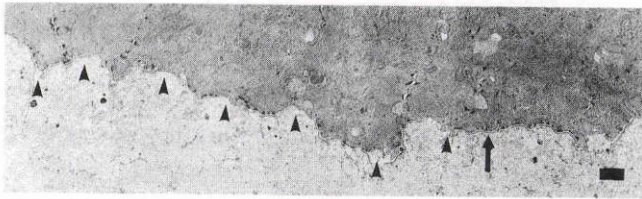


図 4e

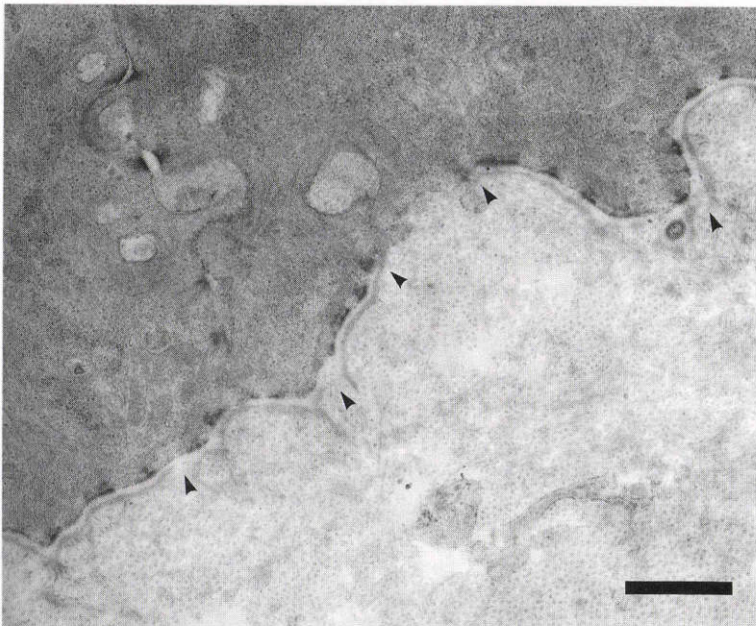


図 4f

mosome はすでに形成されていたが、上皮はまだ2～5層と菲薄であった。術後90日になると上皮細胞の層構造、形態はかなり正常に近くなるが、基底膜の走行が不整であったり、断裂している部分が観察され、微細構造の変化が認められた。

IV 考 按

近年、Epikeratophakia (Epikeratoplasty) の臨床成績が数多く報告されているが、種々の術後合併症についてはさらに検討の余地がある。なかでも上皮再生に関する問題は最も重要である。アメリカにおける Epikeratophakia の nationwide study^{11)~13)}をみると、角膜レンズの摘出に至った原因のうちで最も多かったのが遷延性角膜上皮欠損であり、成人無水晶体眼では512眼中摘出22眼(4%)のうちの13眼、小児無水晶体眼では314眼中摘出36眼(11%)のうちの9眼、円錐角膜では177眼中摘出11眼(6%)のうちの6眼で、摘出眼の合計69眼の約40%(28眼)を占めていた。これらの報告をみれば Epikeratophakia における上皮再生が術後合併症に関していかに大きな因子であるかがわかる。このような上皮再生の悪さは、凍結加工した graft 上における特有の問題を含んでいる。

Epikeratophakia における上皮再生は、凍結加工の過程で keratocyte が消失し、少なからず損傷を受けたコラーゲン線維の塊ともいえる角膜レンズの上を、host の上皮が被覆していくという特殊な状況にあり、

通常の角膜上皮欠損における創傷治癒とは全く異なった経過をたどる。まず、上皮が角膜レンズ上を被覆し、上皮欠損が消失するまでの期間をみると、今回の我々の実験ではほぼ術後10～16日で被覆した。ヒトにおける臨床例でみると、角膜レンズ上を上皮が完全に被覆するまでの期間は表2の如く¹¹⁾³⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾であり、5～9日前後である。一方、通常の上皮欠損についてみると、Dua and Forrester は、機械的擦過、アルカリ、洗剤、コンタクトレンズによるものなど種々の理由により臨床的にみられた角膜上皮欠損22眼について検討を加えているが¹⁰⁾、それによると、上皮欠損面積1.63～85.79%(平均32.11%)に対して、上皮再生までの期間は2～7日(平均3.7日)であり、約5日間で100%の上皮再生が完了する角膜上皮創傷治癒曲線を算出している。ウサギを用いた直径2～6.5mmの機械的擦過または無水アルコールによる上皮欠損モデルにおいても上皮被覆までの期間は約20～60時間と報告されている¹¹⁾¹²⁾。これら通常の上皮欠損に比して、Epikeratophakia では上皮の被覆はかなり遅延しているといえる。

角膜の創傷治癒機転に接着性糖蛋白のひとつであるフィブロネクチン(以下FN)の局在が関与していることはすでに証明されており、角膜上皮欠損時には露出した角膜実質表面に速やかにFNが出現して角膜上皮の伸展を促進し、創傷治癒が完了するとFNは消失することはすでに報告されている¹³⁾。さらにFNの由

図4 電子顕微鏡写真(TEM), bar-1 μ m

a—正常コントロール角膜

整然とした基底膜(矢印)と多数の hemidesmosome が観察される。

b, c—術後10日目

角膜レンズは1～2層の上皮細胞で被われており、基底細胞と思われる下層の細胞は比較的多くの細胞内小器官を含み、非常に扁平化した細胞である。基底膜(矢印)はすでに形成されているが、基底膜との間の hemidesmosome はわずかであり、細胞間の interdigitation や desmosome は明瞭に観察されない(矢頭)。また表層細胞には microvilli が観察されるがその密度は正常よりも減少しており、個々の microvilli の形態も正常より細長く、杆状である(太矢印)。

d—術後10日目(強拡大)

基底膜(矢印)は明瞭に観察されるが、基底細胞との間には hemidesmosome と思われる構造はわずかしか見られず(矢頭)、正常コントロールに比して非常に不明瞭で未熟である。

e—術後90日目(弱拡大)

正常コントロール(図4a)に比して基底膜(矢印)は非常に不整であり、基底膜の断裂している部位(矢頭)が多数観察される。基底細胞と基底膜の存在する部位では、hemidesmosome が明瞭に観察される。基底細胞間の interdigitation や desmosome は正常である。

f—術後90日目(強拡大)

基底膜の不整・断裂(矢頭)は著明であるが、hemidesmosome, desmosome, interdigitation は正常である。

表2 Epikeratophakia における上皮再生までの期間

	対 象	眼 数	期間 (日)	平均±SD (日)
1986 McDonald, et al. ³⁾	KC	129	1 ~ 9	5.2±2.13
1987 McDonald, et al. ¹⁾	AA	229	1 ~ 14	7.1
1987 Martel and Martel ⁹⁾	AA, KC, MY	22	4 ~ 22	9.1±5.6
1988 杉田 ⁵⁾	AA	14	4 ~ 10	6.6
1988 木崎ら ⁶⁾	AA, PA	10	6 ~ 20	8.0

* KC : keratoconus, AA : adult aphakia, MY : myopia, PA : pediatric aphakia

来について Ohashi et al. は家兎角膜に熱傷を加え、熱傷により keratocyte が完全に消失した部位には FN を認められず、周辺部の keratocyte が存在する部位にのみ認められ、その後受傷部に移動する activated keratocyte の動きに一致して FN が検出されることから、FN は創傷治癒のために活性化した keratocyte により供給されることを示している¹⁴⁾。角膜上皮欠損時における創傷治癒の進行とともに、活性化した keratocyte の粗面小胞体内に FN の局在が増加することは電顕的酵素抗体法によっても証明されている¹⁵⁾。一方、我々は前報⁷⁾において、Epikeratophakia では凍結加工した角膜レンズ内の keratocyte は完全に消失しており、角膜レンズ内へは角膜レンズに隣接する host 角膜で活性化された keratocyte が分裂し遊走するが、完全に repopulation が完了するには術後3カ月以上を要することを報告した。このことから Epikeratophakia 術後早期には FN を供給する activated keratocyte は角膜レンズ内にはわずかしかな存在せず、角膜レンズ上では術後早期より長期にわたって FN 欠乏状態にあることは十分に推測され、これが Epikeratophakia における上皮修復遅延の一因になっているものと思われる。

つぎに Epikeratophakia における再生上皮の厚さについて今回の結果を検討すると、術後10日の、上皮の被覆が完了した直後では、角膜レンズ上の上皮は中央部から周辺部に至るまで1~2層である。これは上皮被覆直後にはもうすでにかかなり正常に近い厚さをもって修復が完了する通常の角膜上皮欠損に比べて非常に薄いといえる。autoradiography の結果をみると、上皮基底細胞における分裂・増殖は術後10~16日の上皮被覆直後では非常に盛んであるが、術後45日でもまだかなり活発に認められ、術後63日でもコントロールよりも有意に多かった。³H-thymidine 取り込み細胞の分布は、術後初期には非薄な上皮に接しやや多層化している接合部付近の上皮、すなわち角膜レンズに隣接

した host 角膜周辺部から角膜レンズの周辺部の上皮にかけて最も活発にみられた。³H-thymidine の取り込みは非薄な角膜レンズ中央部の上皮にも多くみられたが、角膜輪部では少なかった。この経過を模式的にあらわすと図5のようになる。上皮細胞の分裂は非薄な中央部の上皮にもみられるが、主にそれに隣接するやや多層化した周辺部の上皮で活発に行われており、時間の経過とともに分裂は減少するが、中央部の方へ移行していく傾向がみられた。この結果と上皮の厚さの経時的变化を合わせて考えると、Epikeratophakia における上皮再生は、まず個々の基底細胞が遊走して上皮欠損を完全に被覆し、主にやや多層化した接合部付近の上皮の細胞分裂により徐々に周辺部から厚みを増していくものと思われる。通常の上皮欠損においては個々の上皮細胞が遊走するのではなく、多層化した上皮細胞が一体となり1枚のシートのように移動して1週間ほどではほぼ正常の厚さに復するという報告があるが¹⁶⁾、Epikeratophakia の上皮修復過程はこれとは異なった経過といえる。また通常の上皮欠損では、基底細胞の分裂も受傷直後は抑制されているが、数時間のうちに始まり、上皮が正常の厚みに復するまで活発に持続するが、それも1週間ほどであり、Epikeratophakia では術後2カ月経ってもコントロールよりも多い細胞分裂がみられ、3カ月経ってもまだ正常の厚さに達しないのに比していかに緩徐なペースで行われているかがわかる。

さらに再生上皮の微細構造を観察すると、術後10日では非常に扁平化した基底細胞あるいは表層細胞の間には desmosome や interdigitation はみられなかった。また基底膜は形成されていたが、基底細胞との間の hemidesmosome は一部形成されてはいたものの非常に少数しか認められなかった。このことは Epikeratophakia 術後初期における上皮細胞間あるいは基底膜との接着が非常に弱いことを意味している。これは通常の上皮欠損における修復が受傷後

約1時間ぐらいにまず隣接する上皮細胞のsliding, すなわち基底細胞の扁平化と偽足の伸展から始まり, 細胞間のdesmosomeやinterdigitationはよく保たれている¹⁷⁾という状態と対照的である. 術後45日ではまだ上皮は薄く, 基底細胞の形態も扁平で, 細胞の分化度は低いものの細胞間のdesmosomeやinterdigitationは形成されていた. このことから特に術後2週間ぐらいの初期における接着装置の未熟性は, この時期において臨床的に, わずかな外傷により上皮欠損を生じ

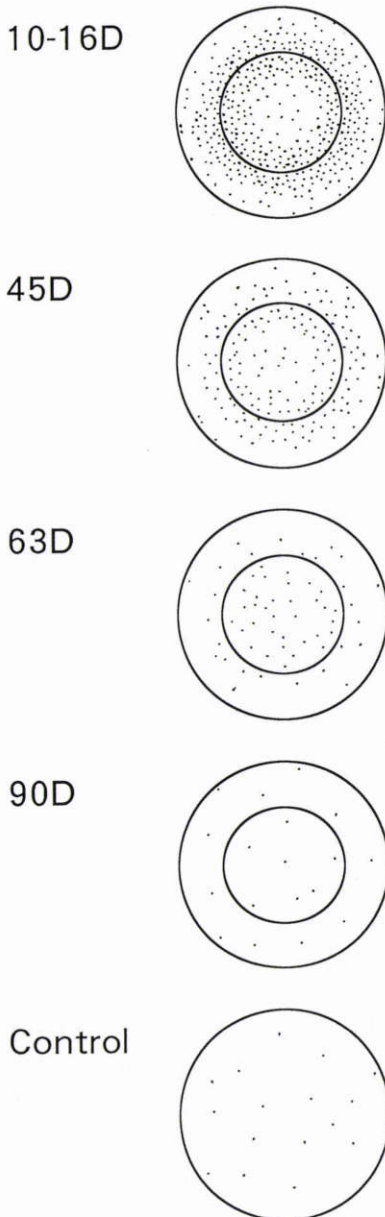


表3 Epikeratophakiaにおける上皮再生の問題点

- 上皮の被覆遅延
- 上皮の厚さの正常化に長時間を要する
- 術後早期における細胞間接着装置の未熟性
- 上皮微細構造の成熟化の遅延

たり, 上皮剥離を再発したり, 角膜レンズへの炎症細胞浸潤などにより上皮再生が遅延したりする事態を生みだすものと考えられる.

Epikeratophakia術後3カ月以内の早期例の組織学的検討はあまりないが, それ以降の長期例は散見される. Yamaguchi et al.は術後22カ月と25カ月のサル眼で上皮には特に大きな変化はみられなかったとしているが¹⁸⁾, ヒヒ眼やヒト眼においても術後1~31カ月の期間で上皮の分化度の低下, ポーマン膜の断裂, 上皮の過形成・低形成, 基底細胞の浮腫と多数の細胞質内空胞, 基底膜の途絶, hemidesmosomeの減少などがみられたとする報告が多い¹⁹⁾²¹⁾. 今回の我々の検索でも, 術後90日において, 基底膜の不整・断裂を認め, これら微細構造の正常化にはさらに長い時間を要することが示唆される.

今回我々が使用した角膜レンズは凍結切削加工したものであり, その上皮再生は通常の上皮欠損でみられる再生像とは大きく異なるものであった. 今回の結果をまとめると, Epikeratophakia術後の上皮再生における問題点としては表3のような項目があげられる. すなわち, 上皮の被覆に時間がかかること, 被覆直後の上皮は非常に薄く, 再生上皮の厚さの正常化には3カ月以上の長期を要すること, とくに術後初期には細胞間や基底膜との接着装置の微細構造の乱れが大きく未熟なこと, 基底膜やmicrovilliなど微細構造の正常化にもかなりの長時間を要することなどである. 最近,

図5 Epikeratophakia術後の³H-thymidine取り込み細胞の分布(模式図)

術後10~16日では, 上皮がやや多層化した角膜レンズ周辺部からそれに隣接するhost角膜にかけて活発な³H-thymidineの取り込みがみられた. ³H-thymidineの取り込みは非薄な角膜レンズ中央部の上皮でも多くみられたが, 角膜輪部においては少なかった. その後, 時間の経過とともに上皮は周辺部より徐々に厚くなり, ³H-thymidine取り込み細胞の数は減少するが, その分布は中央の方へ移行する傾向がみられた. 術後90日目にはコントロールと大差ない分布状態であった. (ドットは³H-thymidineを取り込んだ上皮基底細胞を表わす.)

Martel and Martel が、術中に host の上皮を層状に剝離して保存し、手術終了時に角膜レンズ上にのせる方法を Intraepikeratophakia として試み、上皮再生までの期間は10眼において2~3日、平均 2.1 ± 0.3 日であったと報告している⁹⁾。この結果は同時に行なわれた通常の Epikeratophakia の成績(表2)に比して非常に良好であるが、Epikeratophakia の上皮修復遅延の主因が角膜レンズの凍結加工による keratocyte の消失にあるとすれば、active keratocyte の遊走、FN の局在、上皮の接着装置の問題などについてはまだ検討の余地があると思われる。Epikeratophakia では角膜レンズ内への keratocyte の repopulation には3カ月以上を要し、今回の上皮再生の過程を考え合わせると FN の局在等の問題はさらに興味深いところであるが、臨床的には上皮の被覆が完成したのちも少なくとも3カ月程度は注意深い観察と慎重な術後管理が必要であると思われる。

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42回日本臨床眼科学会で発表しました。

文 献

- 1) McDonald MB, Kaufman HE, Aquavella JV, et al: The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in adults. *Am J Ophthalmol* 103: 358-365, 1987.
- 2) Morgan KS, McDonald MB, Hiles DA, et al: The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in children. *Am J Ophthalmol* 103: 366-374, 1987.
- 3) McDonald MB, Kaufman HE, Durrie DS, et al: Epikeratophakia for keratoconus: The nationwide study. *Arch Ophthalmol* 104: 1294-1300, 1986.
- 4) Durrie DS, Habrich DL, Dietze TR: Secondary intraocular implantation vs epikeratophakia for the treatment of aphakia. *Am J Ophthalmol* 103: 384-391, 1987.
- 5) 杉田潤太郎: Epikeratophakia. *眼科手術* 1: 243-251, 1988.
- 6) 木崎宏史, 小池 昇, 杉田 達他: Epikeratophakia の術後成績. 第42回臨眼抄録集: 111, 1988.
- 7) 佐堀彰彦, 片山千加子, 上総良三他: 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. *日眼会誌* 93: 375-383, 1989.
- 8) Katakami C, Perkins T, Dorfman N, et al: Polymorphonuclear leucocytes inhibit proliferation of epithelial cells of rabbit cornea. *日眼* 92: 798-805, 1988.
- 9) Martel J, Martel J: Intraepikeratophakia. *Ann Ophthalmol* 19: 287-292, 1987.
- 10) Dua HS, Forrester JV: Clinical patterns of corneal epithelial wound healing. *Am J Ophthalmol* 104: 481-489, 1987.
- 11) Crosson CE, Klyce SD, Beuerman RE: Epithelial wound closure in the rabbit cornea: A biphasic process. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 464-473, 1986.
- 12) 松本雄二郎, 石橋康久: 角膜上皮創傷モデルの作製とその創傷治癒過程の検討. *日眼会誌* 88: 1329-1334, 1984.
- 13) Fujikawa LS, Foster CS, Harist TJ, et al: Fibronectin in healing rabbit corneal wound. *Lab Invest* 45: 120-129, 1981.
- 14) Ohashi Y, Nakagawa S, Nishida T, et al: Appearance of fibronectin in rabbit cornea after thermal burn. *Jpn J Ophthalmol* 27: 547-555, 1983.
- 15) 高橋堅一: 角膜上皮障害治癒過程で出現するフィブロネクチンの由来について—免疫電顕的検討—。 *日眼会誌* 91: 1164-1175, 1987.
- 16) Cintron C, Kublin CL, Covington H: Quantitative studies of corneal wound healing in rabbits. *Curr Eye Res* 1: 507-516, 1981/1982.
- 17) Kuwabara T, Perkins DG, Cogan DG: Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15: 4-14, 1976.
- 18) Yamaguchi T, Koenig SB, Kimura T, et al: Histological study of epikeratophakia in primates. *Ophthalmic Surg* 15: 230-235, 1984.
- 19) Samples JR, Deg JK, Binder PS, et al: Epikeratophakia: Clinical evaluation and histopathology of a non-human primate model. *Cornea* 3: 51-60, 1984.
- 20) Binder PS, Baumgarther SD, Fogle JA: Histopathology of a case of epikeratophakia (aphakic epikeratoplasty). *Arch Ophthalmol* 103: 1357-1363, 1985.
- 21) Fangieh GT, Kenyon KR, Wagoner MD, et al: Epithelial abnormalities and sterile ulceration of epikeratoplasty grafts. *Ophthalmology* 95: 213-227, 1988.