

## Epikeratophakia の創傷治癒過程に関する実験的研究

## 第4報：長期観察例の検討

佐堀 彰彦

神戸大学医学部眼科学教室

## 要 約

白色家兎に凍結切削加工して作製した同種角膜レンズを使用して epikeratophakia を施行し、術後254日と360日の長期観察例について検討した。術後254日、360日において、角膜厚を測定後強角膜片を摘出し、DME 溶液中において<sup>3</sup>H-proline (10 $\mu$ Ci/ml) で4時間標識したのち2%グルタルアルデヒドで固定、autoradiography に供するとともに光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡で組織学的に検索した。術後254日、360日ともに角膜厚の増加は予測値350 $\mu$ mを下回っていたが、角膜レンズにおける単位面積当たりのコラーゲン線維密度はそれぞれコントロール角膜 (264 $\pm$ 16/ $\mu$ m<sup>2</sup>) の95%、99%であり、ほぼコントロールと同程度の密度にまで回復していた。術後254日ではコラーゲン産生の継続を窺わせる粗面小胞体の発達した keratocyte や偽足を伸展させた phagocytosis を示唆させる keratocyte が角膜レンズ内に観察された。術後360日では角膜レンズ内の keratocyte の多くはほぼ正常の形態に戻っていた。<sup>3</sup>H-proline autoradiography では、術後254日で少量の取り込みが認められたが、術後360日では取り込みはごくわずかとなりコントロールと同程度であった。再生上皮をみると、細胞の分化度の低下や基底膜の不整・断裂などの変化が残存していた。内皮細胞には術後254日、360日ともに電顕上でも大きな形態異常は認められなかった。今回の所見と前報までの結果を総合すると、角膜レンズ実質の再構築は術後約1年を通じて継続しており、上皮の修復も含め、epikeratophakia の創傷治癒には1年以上の長期を要することが確認された。(日眼会誌 94: 572-581, 1990)

キーワード：エピケラトファキア、角膜レンズ、コラーゲン線維密度、オートラジオグラフィー、角膜創傷治癒

## Long Term Follow-up of Wound Healing Following Epikeratophakia in Rabbits

Akihiko Sahori

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kobe University

## Abstract

Epikeratophakia was performed on rabbit corneas using cryolathed keratolens and histological examinations were performed after long-term follow-up. On days 254 and 360 after the operation, pachymetry was performed, and corneas were excised, labeled with <sup>3</sup>H-proline (10 $\mu$ Ci/ml) in DME for 4 hours, fixed by 2% glutaraldehyde and analyzed histologically using light and electron microscopy and by autoradiography. The results of pachometry revealed that postoperative increases of the

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9月11日受付、平成元年11月27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, Chuōku, Kobe 650, Japan

(Received September 11, 1989 and accepted in revised form November 27, 1989)

corneal thickness on days 254 and 360 were both smaller than the expected value,  $350\mu\text{m}$ . However, on days 254 and 360, collagen fibril density (CFD) in the keratolens stroma to 95% and 99% of that of the control cornea ( $264\pm 16/\mu\text{m}^2$ ). On day 254, activated keratocytes with well developed rough endoplasmic reticulum which were suggestive of active collagen production and keratocytes with extended pseudopodia that suggested phagocytic activity were observed in the keratolens stroma. On day 360, most keratocytes in the keratolens stroma revealed a normal shape. In the epithelium over the keratolens, poor differentiation of basal cells and irregularity or lack of basement membrane were still observed. At both postoperative periods, the endothelium showed no remarkable morphologic abnormality on histological analysis under light and electron microscopy. These findings and the results of our previous study indicated that the reconstruction of the keratolens stroma continued for about one year postoperatively and complete healing after epikeratophakia including epithelial repair needs more than one year. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 572-581, 1990)

**Key words:** Epikeratophakia, Keratolens, Collagen fibril density, Autoradiography, Corneal wound healing

## I 緒 言

1980年にKaufmanによって考案された epikeratophakia<sup>1)</sup>(epikeratoplasty)は、屈折矯正角膜手術のなかでも将来性のある有効な術式として期待されているが、今後解決すべき多くの問題点も残している。すなわち、術後視力の回復遅延、視力変動、上皮再生遅延、術後乱視、屈折誤差、矯正視力の低下、角膜レンズおよびその境界面の混濁、角膜レンズの融解や裂開などである<sup>2)~6)</sup>。我々はこれらの点を解明する一助とするために実験的に epikeratophakia の創傷治癒過程を検討し、これまでに術後3カ月までにおける実質内 keratocyte の動き、keratocyte の repopulation の状態、コラーゲン産生<sup>7)</sup>、上皮再生の過程・期間、再生上皮の微細構造<sup>8)</sup>、実質コラーゲン線維の配列・密度の変化、keratocyte の形態、間質浮腫の変動<sup>9)</sup>などについて報告し、術後3カ月では上皮の修復は十分でなく、また角膜レンズ実質もまだ再構築の途上にあることを示した。前報までの検討をまとめると epikeratophakia 術後の主な基礎的問題点として表1のような項目が挙げられるが、今回は術後約8カ月と約1年という長期観察例においてこれらの点を中心に検索を行ったので、前報までの結果を交えながら epikeratophakia 術後約1年の創傷治癒過程を報告する。

## II 実験方法

体重2~3kgの白色家兎(Japanese White)の片眼に、凍結切削加工した同種角膜レンズを使用して epikeratophakia を施行した。角膜レンズはイソペンタン

表1 Epikeratophakia の基礎的問題点

- |       |   |
|-------|---|
| 1. 上皮 | ・再生上皮の厚さと分化度<br>・再生上皮の微細構造の変化   |
| 2. 実質 | ・keratocyte の repopulation<br>・コラーゲン産生状態<br>・keratocyte の形態<br>・コラーゲン線維密度の経時的変化 |
| 3. 内皮 | ・内皮細胞の形態  |

液体窒素で凍結した角膜を通常のコンタクトレンズ作製と同様の方法で 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に切削加工したものをを用いた。手術の手技は第1報<sup>7)</sup>と同様で、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術後254日と360日の家兎各1匹に対して Vida 55 pachymeter で術前および眼球摘出前に角膜中央部の厚さを測定した後眼球を摘出した。眼球摘出直後に得られた強角膜片を DME 溶液中において  $^3\text{H}$ -proline ( $10\mu\text{Ci/ml}$ ) で4時間標識した後、2%グルタルアルデヒドで固定し半切した。一片は既報<sup>10)</sup>の方法に準じて autoradiography に供し、3週間の露出の後、光学顕微鏡で組織学的検索を行うとともに radioisotope の取り込みを検索した。他片はエポキシ樹脂に包埋後、薄切して実質の keratocyte およびコラーゲン線維を中心に電子顕微鏡で観察した。コラーゲン線維については、第3報<sup>9)</sup>と同様に、撮影した角膜レンズ実質の電顕写真よりコラーゲン線維束の垂直横断面を無作為に10カ所抽出して単位面積当たりのコラーゲン線維密度(以下、線維密度と

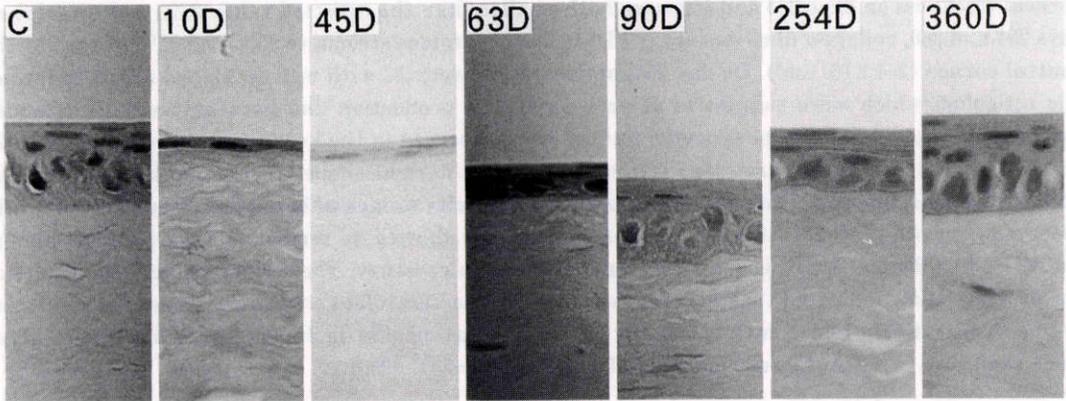


図1 角膜レンズ中央部の再生上皮 (H-E染色, ×200). 上皮の厚さは術後254日でもまだ正常コントロールより菲薄で, 細胞の分化度も低い. 術後360日にはほぼ正常の厚さ, 層数に回復している.

する)を計測し, その平均値と標準偏差を算出した.

### III 結 果

表1の項目に従い, 前報までの結果を混えて今回の結果を示す.

(1) 上皮: 角膜レンズ中央部における角膜上皮の光顕写真を図1に示す. また電顕写真より得られた角膜上皮の厚さと層数の変化を表2に示す. 角膜レンズ中央部の再生上皮は術後254日においてもコントロールよりも薄く, 基底細胞の形態と術後初期の扁平状から立方状, さらに円柱状へと正常に近くはなるものの細胞の分化はまだ十分ではないと思われた. 一方, 術後360日にはほぼ正常の厚さ, 層数に回復していた. 次に, 術後254日と360日の上皮の電顕写真を示す (図2, 図3). 術後254日では細胞の分化度はまだ低いといえるが, microvilli, 細胞間の interdigitation や desmosome には異常を認めなかった. しかしながら, 術

後254日では基底膜の断裂・欠損, hemidesmosome の欠落を認め, また術後360日でも microvilli の減少, 基底膜の不整がみられ, 基底細胞の形態も円柱状ではあるが正常に比べると丈が高く, 基底細胞間に間隙を認め, 完全に正常とはいえないなど術後約1年を経過しても再生上皮の微細構造の変化は残存していた. Epikeratophakia 術後約1年間の再生上皮の形態の経時的変化をまとめると表3のようになる.

(2) 実質: 術後254日においても上皮下の keratocyte の分布は比較的疎であり, 角膜レンズ内への keratocyte の repopulation は十分であるとはいえない

表2 Epikeratophakia 術後の角膜厚と層数の変化

postoperative period (days)	number of stratification	epithelial thickness (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
254	5~7	23~49
360	5~7	42~53
control	5~7	40~48

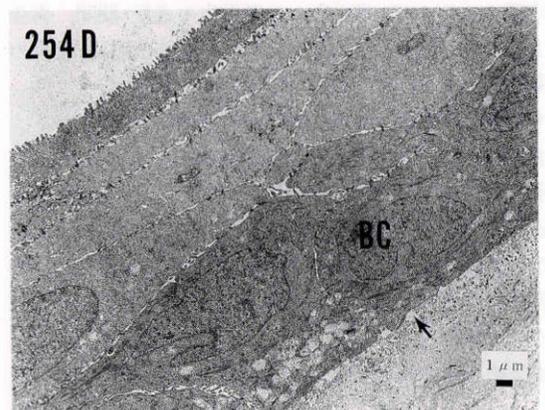


図2 術後254日目の再生上皮(×2,000). 上皮の厚さは正常より薄く, 基底細胞(BC)は立方状であり, 細胞の分化は十分とはいえない. microvilli, 細胞間の interdigitation は正常であるが, 基底膜には断裂・欠損が認められる (矢印).

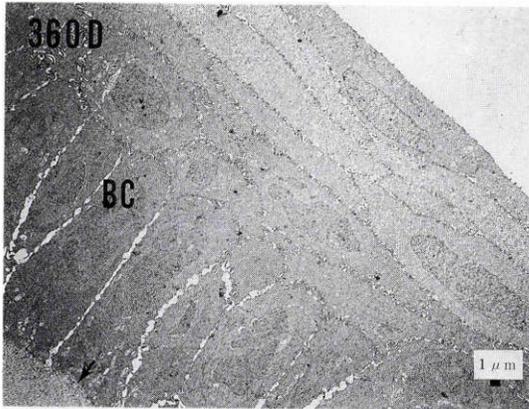


図 3 術後360日目の再生上皮(×1,300). 上皮の厚さ, 層数はほぼ正常である. 基底細胞 (BC) は円柱状であるが正常に比して丈が高く, 必ずしも正常の形態とはいえない. 細胞間の interdigitation には異常を認めないが, microvilli の減少, 基底細胞間の間隙の拡大, 基底膜 (矢印) の不整を認める.

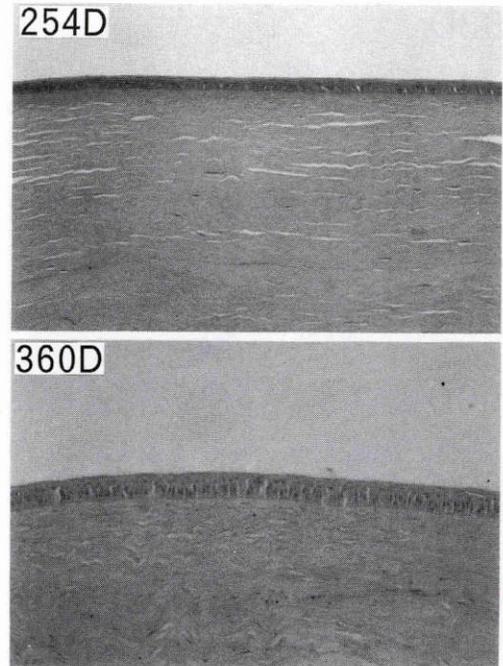


図 4 術後254・360日目の角膜レンズ中央部 (H-E 染色, ×50). 術後254日では角膜レンズの keratocyte の repopulation は十分とはいえない(特に上皮下領域)が, 術後360日ではおおむね repopulate されている.

かったが, 術後360日では keratocyte の repopulation はほぼ完了していた(図 4). 角膜レンズ実質における <sup>3</sup>H-proline autoradiography の結果を図 5 に示す. 術後63日や90日では角膜レンズ内の keratocyte の細胞質への <sup>3</sup>H-proline の集積は著明であるのに対し, 術後254日ではかなり減少してはいるものの, まだ少量の取り込みが認められた. 術後360日では <sup>3</sup>H-proline の取り込みはごくわずかでコントロールと同程度であった. 第 1 報<sup>7)</sup>の結果を加え, 術後約 1 年の経過を模式的に表わすと図 6 のようになる. 次に, 角膜レンズ内の keratocyte の形態について電顕で検討した. 術後254日では正常コントロールに比して丸みを帯び, 粗面小胞体のよく発達した activated keratocyte がまだ多数観察された(図 7). また, lamella の垂直方向に偽足を伸展させ, 細胞質内に多くの貪食空胞を有する

phagocytic keratocyte も多数認められた(図 8). 術後360日になると, 角膜レンズ内の keratocyte の多くはほぼ正常の形態に復していた(図 9). 角膜レンズにおける単位面積当たりのコラーゲン線維密度と角膜厚の経時的変化を示す(表 4, 図 10). 術後 2 カ月頃までは線維密度はコントロールの 60%前後に低下し, そのばらつきも多くなっているが, その後線維密度は徐々に回復し, 術後254日ではコントロールの 95%, 術後360日では 99%にまで達していた. しかしながら, 角膜厚

表 3 再生上皮の形態の経時的変化

術後期間	2 週	6 週	3 月	1 年
再生上皮の厚さ	薄い	薄い	やや薄い	ほぼ正常
層	1~2	2~5	5~6	5~7
基底細胞の形態 (分化度)	扁平	扁平~立方	立方~円柱	円柱
desmosome, interdigitation	-	+	+	+
hemidesmosome	ごく少数	+	+	+
basement membrane	+	+	一部で断裂	一部不整
microvilli	少数, 杆状	正常	正常	やや減少

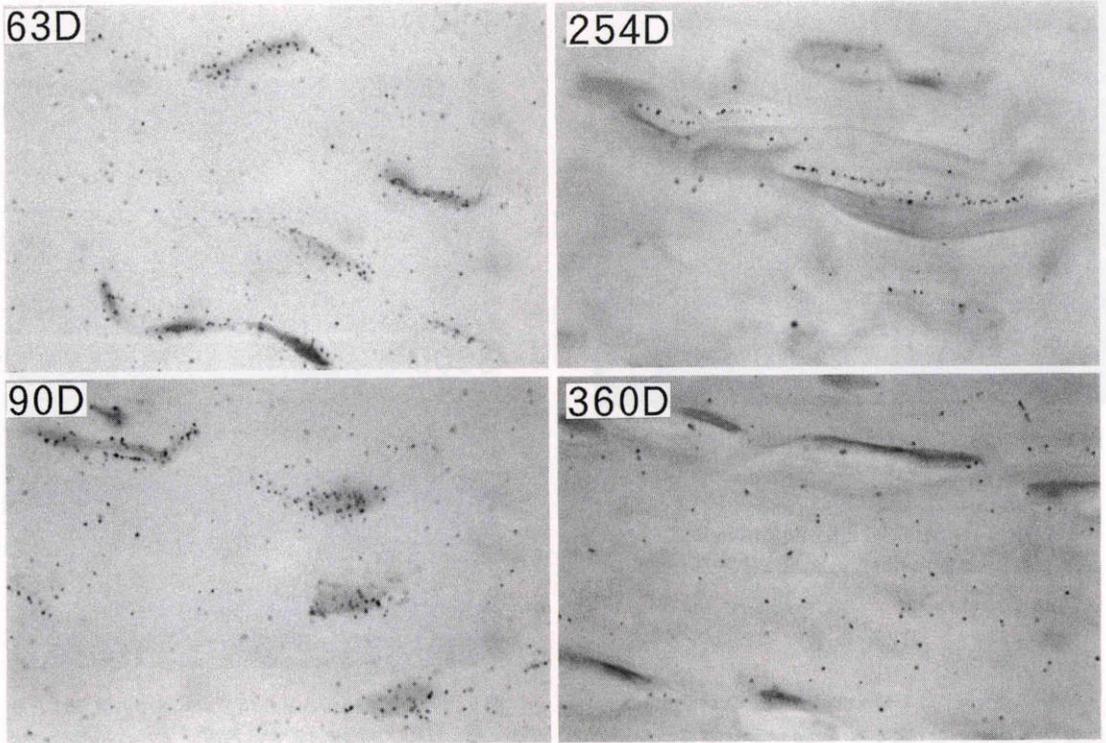


図5  $^3\text{H}$ -proline autoradiography(角膜レンズ実質)(H-E染色,  $\times 500$ ). 術後63~90日では keratocyte の細胞質内に著明な $^3\text{H}$ -proline の集積が認められる. 術後254日ではまだ少量の取り込みがみられるが, 術後360日では keratocyte への取り込みはごくわずかでコントロールとほぼ同程度である.

の増加は, 術後45日以降では, 角膜レンズによる効果として予測される値である $350\mu\text{m}$ を下回る傾向がみられた.

(3) 内皮: 術後1年の経過を通じて, 顕微鏡レベルにおいては内皮の脱落や浮腫, 変性など特に大きな形態異常は認められなかった(図11). 電顕レベルにおいてはミトコンドリアの空泡変性が観察されたが他の細胞内小器官は正常であった(図12).

#### IV 考 按

Epikeratophakia (epikeratoplasty)は無水晶体眼のような強度の遠視から近視, さらには円錐角膜などの屈折矯正が可能であり, 非常に応用範囲の広い術式である. その術式は上皮の剝離, 輪状角膜切除, 角膜レンズの縫合と非常に単純, かつ安全であり, 角膜レンズに異常が生じた場合には簡単に取り除くことができ, 再手術も可能で reversible であるなど利点が多いとされている. 本邦でも近年, いくつかの施設よりそ

の臨床成績が報告されているが<sup>11)12)</sup>, アメリカでは既に epikeratoplasty は全国的な規模で臨床応用され, その効果・安全性が確認されつつある<sup>2)~4)13~17)</sup>. しかし, 少ないながらも種々の合併症が報告されており, ながらも上皮再生に関する問題と視力回復遅延が2つの大きな問題点である.

Epikeratophakia 術後の上皮再生の問題については臨床上の上皮再生遅延とともに再生上皮の組織学的異常が報告されている<sup>18)~20)</sup>. 我々も第2報<sup>8)</sup>でその詳細を報告したが, 表3に示した通り, 術後2週間になると既に上皮は被覆してはいるものの, その厚さ, 層数, 細胞の分化, さらには細胞間や基底細胞・基底膜間の接着装置などの微細構造は非常に未熟であり, 上皮の創傷治癒遅延は著しかった. その後, 約3カ月の間に上皮の厚さ・層数はかなり回復し, 正常の上皮の形態に近づくが, 今回示したように術後約8カ月~1年においても上皮の厚さはまだ不均一で, 基底細胞間隙の拡大, および基底膜, さらに基底膜・基底細

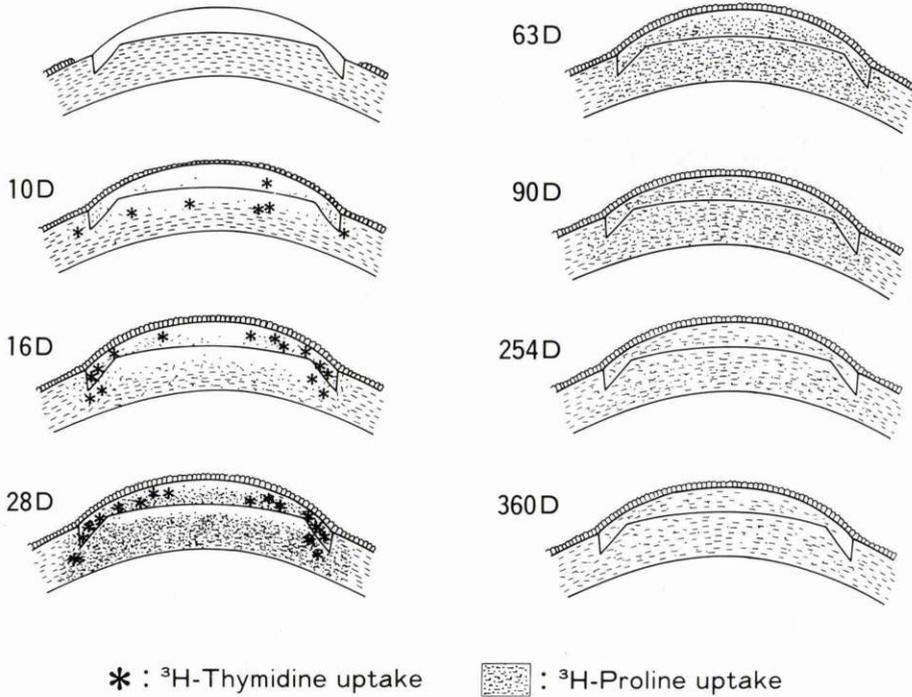


図6 Epikeratophakia術後のkeratocyte repopulationとコラーゲン産生の模式図(第1報<sup>7)</sup>より改変), keratocyteの分裂・増殖は $^3\text{H}$ -thymidine, コラーゲン産生は $^3\text{H}$ -prolineの取り込みで表わされる. 角膜レンズ内へのkeratocyteのrepopulationはhost角膜で活性化したkeratocyteおよび角膜レンズ内へ遊走したkeratocyteの分裂(正常角膜ではみられない)と移動により完成する. Epikeratophakia術後の角膜実質内でのコラーゲン産生は術後1~3カ月で非常に活発にみられるが, 術後8カ月でもなお継続しており, 術後1年ではほぼ収束しつつある.

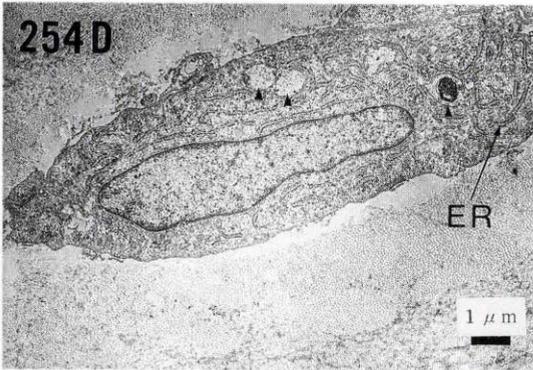


図7 術後254日目の角膜レンズ実質内のkeratocyte (TEM), bar:  $1\mu\text{m}$ ,  $\times 3,200$ , その形態は正常コントロールに比して丸みを帯びている. 細胞質内の粗面小胞体(ER)は内腔が拡大し, 非常に発達している. また, 細胞質内にはいくつかの貪食空胞が観察される(矢頭).

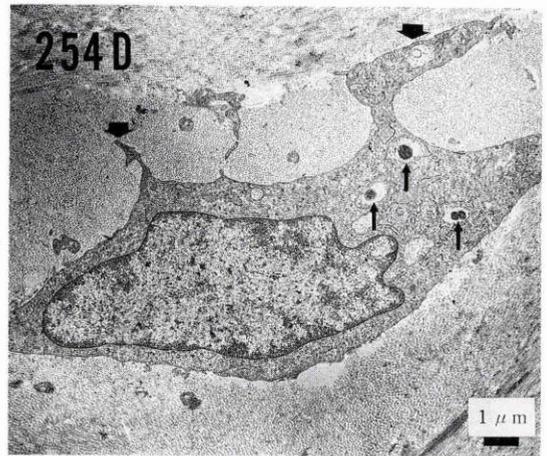


図8 術後254日目の角膜レンズ実質内のkeratocyte (TEM) ( $\times 3,200$ ). 術後254日目の角膜レンズ内では, 粗面小胞体の発達したkeratocyte (図7)とともに, lamellaの垂直方向に偽足(太矢印)を伸展させ, 細胞質内に多くの貪食空胞(矢印)を含んだphagocytic keratocyteも多数観察された.

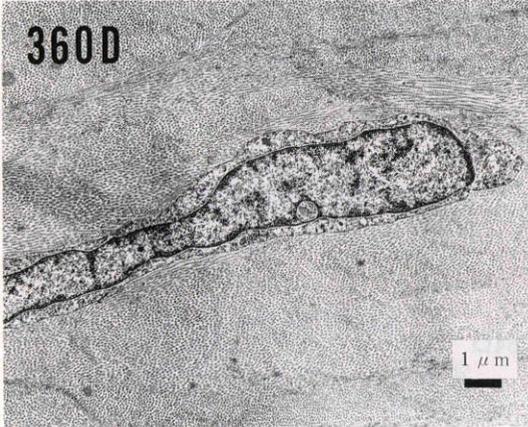


図9 術後360日目の角膜レンズ実質内の keratocyte (TEM) (×3,200). keratocyte の多くは扁平で、大きな核を有するほぼ正常の keratocyte の形態に復している。

胞間の接着装置を中心とした微細構造の異常は残存していた。このことは術後非常に長期にわたって上皮の創傷治癒遅延が続いていることを示しており、上皮の接着性の低下から生じる慢性の上皮欠損や上皮再生遅延、角膜の不正乱視などの臨床的問題に深くかかわっていると考えられる。このような上皮の創傷治癒遅延は、凍結レンズを使用することによる特有の問題に由

表4 Epikeratophakia 術後のコラーゲン線維密度 (角膜レンズ) と角膜厚の増加

postoperative period (days)	collagen fibril density (number/ $\mu\text{m}^2$ ) $\pm$ SD	increase of corneal thickness ( $\mu\text{m}$ )
control	264 $\pm$ 16(100%)	—
keratolens	244 $\pm$ 21(92.4%)	350
10	226 $\pm$ 13(85.6%)	490
16	156 $\pm$ 13(59.1%)	881
45	150 $\pm$ 33(56.8%)	243
63	165 $\pm$ 18(62.5%)	413
90	205 $\pm$ 24(77.7%)	260
254	251 $\pm$ 20(95.1%)	250
360	260 $\pm$ 20(98.5%)	225

来すると考えられ、角膜レンズ内への keratocyte の repopulation、さらに repopulate した keratocyte の活性に大いに関係があると思われる。すなわち、角膜上皮欠損の修復に際し、上皮の伸展・接着作用を有するフィブロネクチンが、創傷治癒のために活性化した keratocyte によって供給されることはすでに証明されている<sup>21)~23)</sup>。

Epikeratophakia 術後の視力回復遅延は術前の患者選択、術中の操作、術後の管理などの様々な要因により生じる問題であるが本質的には凍結レンズを使用することによる実質内の創傷治癒遅延によるところが大きいと考えられる。今回の検索では術後8カ月に

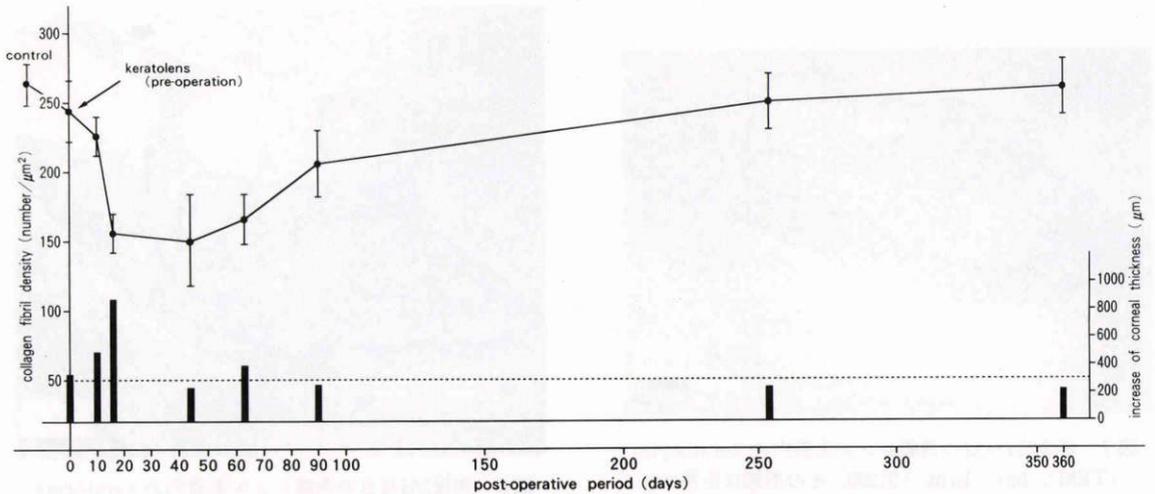


図10 Epikeratophakia 術後の角膜レンズにおける単位面積当たりのコラーゲン線維密度と角膜厚の経時的变化。術後1~2カ月に正常コントロールの約60%に減少していたコラーゲン線維密度はその後徐々に回復し、術後1年でコントロールの99%にまで達している。また、角膜厚の増加は術後45日以降では予測値350 $\mu\text{m}$ を下回る傾向がみられる。

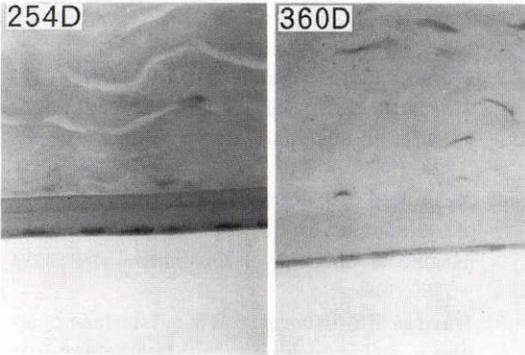


図11 術後254・360日目の角膜内皮(H-E染色,  $\times 200$ )。光学顕微鏡レベルでは内皮の脱落, 浮腫, 変性等の大きな変化はみられない。

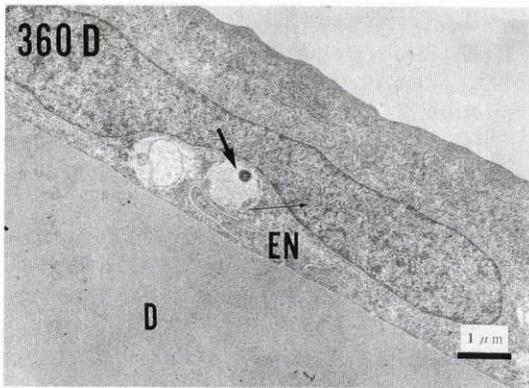


図12 術後360日目の角膜内皮細胞(TEM)( $\times 6,500$ )。電子顕微鏡レベルではミトコンドリアの空胞変性(太矢印)が認められたが, 核(細矢印), その他の細胞内小器官は正常である。ミトコンドリアの, 変化は固定によるものと推測される。EN: 内皮細胞, D: デスメ膜。

いても角膜レンズ内への keratocyte の repopulation は不十分であった。 $^3\text{H}$ -proline による autoradiography の結果は術後8カ月においても実質内では少ないながらもコラーゲン産生が継続しており, 術後約1年でようやくコラーゲン産生は収束しつつあることを示している。角膜レンズ内の activated keratocyte が I 型コラーゲンを産生していることはすでに証明した<sup>24)</sup>。また, 術後3~6カ月で粗面小胞体の発達した activated keratocyte や偽足を伸展させた phagocytic keratocyte が実質中に存在することは報告されているが<sup>9)18)25)26)</sup>, 術後254日においてもこれらの blast 化した keratocyte はなお観察され, 角膜レン

ズ実質内の再構築がわずかながらも進行中であることが示された。術後1年間の角膜レンズ内のコラーゲン線維密度の回復の経過(図10)はこれらのデータとよく相関している。線維密度は術後2カ月頃にはコントロールの約60%であるが, 術後3カ月では80%近くまで回復しており<sup>9)</sup>, 術後8カ月ではほぼコントロールなみの95%にまで達していることから考えると, 術後6カ月頃にはすでに90%ぐらいまで回復しているものと推察される。今回の結果をみると, 臨床的には角膜レンズが上皮化した後は実質の浮腫も軽減し, 角膜の透明性は十分に保たれ, 大きな問題はないといえるが, subclinical には角膜レンズ実質の再構築は術後3カ月頃までは非常に活発で, その後は徐々に収束していくものの, わずかであれ術後1年を通じて継続しており, 視力の変動や矯正視力の低下等の合併症に関与しているものと思われた。すなわち, epikeratophakia の創傷治癒には subclinical であっても1年以上の長期を要することが確認された。

さらに, epikeratophakia では, 他の屈折矯正角膜手術と同様, predictability (量定の予測)の確立は最も重要な課題であるが, 実際には undercorrection になることが多く, 術後の屈折が一定しないことは epikeratophakia にとって最大の欠点である。今回の一連の検討でも epikeratophakia 術後45日以降では角膜厚の増加は予測 $350\mu\text{m}$ を下回る傾向がみられた。これは角膜レンズ内でおこる, 凍結切削加工による潜在的なコラーゲン線維の傷害<sup>27)~30)</sup>に手術侵襲等が加わり, コラーゲン線維の脱落, さらに再構築の進行という過程<sup>9)</sup>によるところが大きいと思われる。しかしながら, 実際には host 角膜実質に加わるダメージについても考慮に入れねばならない。我々は第1報<sup>7)</sup>で, 術後角膜レンズ直下の host 実質では keratocyte の消失した無細胞領域が観察され, この領域が術後約3カ月でほぼ repopulate されることを報告し, これが上皮剝離の時に使用した100%エチルアルコールのみによる傷害とは考えられないことを示した。また,  $^3\text{H}$ -proline を用いた autoradiography により, 実質内のコラーゲン産生は角膜レンズ内のみならず, 角膜レンズ直下の host 実質内でも同様に活発に行われていることを示した。実際, 角膜レンズが菲薄化していたという報告<sup>31)</sup>とともに, host 角膜の菲薄化がみられたという報告<sup>32)</sup>もみられる。これらの所見は, epikeratophakia では角膜レンズだけではなく, host 実質でも同様に活発な再構築が行われていることを示唆するものであり, 今まで,

epikeratophakia は上皮のみを剥離し host 実質には影響を与えないので角膜レンズを除去してもまた元の状態に戻すことが可能な reversible な術式である、とされていた点に若干の疑問を投げかけるものである。

Epikeratophakia 術後の内皮の変化について、Guss et al.<sup>33)</sup>は、8眼の無水晶体眼において specular microscope で術前後の内皮細胞数計測を行い、12~18カ月の経過観察期間でほとんど変化を認めなかったと報告している。また、山口ら<sup>32)</sup>は、epikeratophakia 術後5年のサル眼の組織学的検索を行い、いくつかの内皮細胞に pleomorphism を認めたが、細胞内器官は正常であったとしている。今回の我々の検索でも、内皮細胞にはミトコンドリアの空胞変性がみられたが、これは固定によるものと推測され、山口ら<sup>5)</sup>の報告と同様、大きな形態異常は認められなかった。これらのことより、epikeratophakia では、臨床的にも組織学的にも内皮細胞には大きな変化は及ぼさないものと考えられた。

Epikeratophakia (epikeratoplasty) の多くの利点、臨床応用の幅の広さは捨てがたい魅力であり、今後は我々が今までに指摘してきた問題点を考慮に入れた上での改良が必要であると思われる。すなわち、人工コラーゲンなど角膜レンズの材質自体の改良も含め、凍結レンズ内に keratocyte を生かしておくような角膜保存液の研究、角膜レンズ切削技術の単純化・改良、intraepikeratophakia<sup>34)</sup>などにみられるような術式の改善、術後のフィブロネクチン点眼やコラーゲンレンズの一時的使用など、種々の工夫・改良が求められる。日本では角膜提供眼の不足や角膜レンズの作製に特殊な器械や技術の熟練を要するなどの問題点も残っており、現在のところ Epikeratophakia はまだ一般化しているとはいえないが、今後これらの点をひとつひとつ克服することにより、Epikeratophakia は屈折矯正角膜手術の本流として定着しうる可能性を十分秘めており、今後の発展に大いに期待するものである。

稿を終えるにあたり、御校聞頂きました山本 節教授に深謝いたします。また、多大なご指導を頂きました片上千加子講師、神戸労災病院眼科の上総良三博士、角膜レンズ作製に協力を頂きました(株)日本コンタクトレンズの栗秋政光氏に御礼申し上げます。本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会で発表した。

#### 文 献

- 1) Kaufman HE: The correction of aphakia. Am J Ophthalmol 89: 1-10, 1980.
- 2) McDonald MB, Kaufman HE, Aquavella JV, et al: The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in adults. Am J Ophthalmol 103: 358-365, 1987.
- 3) Morgan KS, McDonald MB, Hiles DA, et al: The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in children. Am J Ophthalmol 103: 366-374, 1987.
- 4) McDonald MB, Kaufman HE, Durrie DS, et al: Epikeratophakia for keratoconus: The nationwide study. Arch Ophthalmol 104: 1294-1300, 1986.
- 5) Morgan KS, Beuerman RW: Interface opacities in epikeratophakia. Arch Ophthalmol 104: 1505-1508, 1986.
- 6) Binder PS, Zavala EY: Why do some epikeratoplasties fail? Arch Ophthalmol 105: 63-69, 1987.
- 7) 佐堀彰彦, 片上千加子, 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) 佐堀彰彦, 上総良三, 片上千加子, 他: 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. 日眼会誌 93: 747-757, 1989.
- 9) 佐堀彰彦, 上総良三, 片上千加子, 他: Epikeratophakia の創傷治癒過程に関する実験的研究. 第3報. 角膜レンズ実質の変化について. 日眼会誌 94: 469-479, 1990.
- 10) Katakami C, Perkins T, Dorfman N, et al: Polymorphonuclear leucocytes inhibit proliferation of epithelial cells of rabbit cornea. 日眼会誌 92: 798-805, 1988.
- 11) 杉田潤太郎: Epikeratophakia. 眼科手術 1: 243-251, 1988.
- 12) 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.
- 13) Morgan KS, Arffa RC, Marvelli TL, et al: Five year follow-up of epikeratophakia in children. Ophthalmology 93: 423-432, 1986.
- 14) Kelly CG, Keats RH, Lembach RG: Epikeratophakia for pediatric aphakia. Arch Ophthalmol 104: 680-682, 1986.
- 15) Morgan KS, Ellis GS, Marvelli TL, et al: Epikeratophakia in children with traumatic cataract. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 23: 108-114, 1986.
- 16) Durrie DS, Habrich DL, Dietze TR: Secondary intraocular implantation vs epikeratophakia for the treatment of aphakia. Am J Ophthalmol 103: 384-391, 1987.
- 17) Lembach RG, Lass JH, Stocker EG, et al: The use of contact lenses after keratoconic

- epikeratoplasty. Arch Ophthalmol 107: 364—368, 1989.
- 18) **Samples JR, Deg JK, Binder PS**, et al: Epikeratophakia: Clinical evaluation and histopathology of a non-human primate model. Cornea 3: 51—60, 1984.
  - 19) **Binder PS, Baumgartner SD, Folge JA**: Histopathology of a case of epikeratophakia (aphakic epikeratoplasty). Arch Ophthalmol 103: 1357—1363, 1985.
  - 20) **Frangieh GT, Kenyon KR, Wagoner MD**, et al: Epithelial abnormalities and sterile ulceration of epikeratoplasty grafts. Ophthalmology 95: 213—227, 1988.
  - 21) **Fujikawa LS, Foster CS, Harrist TJ**, et al: Fibronectin in healing rabbit corneal wound. Lab Invest 45: 120—129, 1981.
  - 22) **Ohashi Y, Nakagawa S, Nishida T**, et al: Appearance of fibronectin in rabbit cornea after thermal burn. Jpn J Ophthalmol 27: 547—555, 1983.
  - 23) 高橋堅一: 角膜上皮障害治癒過程に出現するフィブロネクチンの由来について—免疫電顕的検討一. 日眼会誌 91: 1164—1175, 1987.
  - 24) 片上千加子, 藤沢久美子, 佐堀彰彦, 他: In situ hybridization法による角膜創傷治癒過程のコラーゲン代謝についての検索. 第13回角膜カンファレンス抄録集, 69, 1989.
  - 25) **Binder PS, Zavala EY, Baumgartner S**, et al: Refractive keratoplasty: Keratophakia in non-human primate. Arch Ophthalmol 102: 1671—1675, 1984.
  - 26) **Tamaki K, Yamaguchi T, McDonald MB**, et al: Histological study of epikeratophakia tissue lenses for myopia removed from two patients. Ophthalmology 93: 1502—1508, 1986.
  - 27) **Schanzlin DG, Jester JV, Kay ED**: Cryolathe corneal injury. Cornea 2: 57—68, 1983.
  - 28) **Zavala EY, Binder PS, Deg JK**, et al: Refractive keratoplasty: Lathing and cryopreservation. CLAO J 11: 155—162, 1985.
  - 29) **Baumgartner SD, Zavala EY, Binder PS**: Refractive keratoplasty: Acute morphologic features. CLAO J 11: 163—169, 1985.
  - 30) **Binder PS, Zavala EY, Baumgartner SD**, et al: Combined morphologic effects of cryolathing and lyophilization on epikeratoplasty lenticules. Arch Ophthalmol 104: 671—679, 1986.
  - 31) **Yamaguchi T, Koenig SB, Kimura T**, et al: Histological study of epikeratophakia in primates. Ophthalmic Surg 15: 230—235, 1984.
  - 32) 山口達夫, **McDonald MB**, 玉城宏一, 他: Epikeratophakia 施行後5年経過したサル角膜の組織学的検索. 第91回日眼総会抄録集, 277, 1987.
  - 33) **Guss RB, Asbell PA, Berkowitz RA**, et al: Endothelial cell counts after epikeratophakia surgery. Ann Ophthalmol 15: 408—409, 1983.
  - 34) **Martel J, Martel J**: Intraepikeratophakia. Ann Ophthalmol 19: 287—292, 1987.