

## 全身性進行性硬化症に合併した周辺部角膜潰瘍の1例

堀江公仁子<sup>1)</sup>, 西 マウロ<sup>1)</sup>, 澤 充<sup>1)</sup>, 望月 學<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>久留米大学医学部眼科学教室

### 要 約

61歳女性において全身性進行性硬化症に合併した両眼性の角膜潰瘍の1例を経験した。ステロイド、エンドキサンの全身投与を行ったが、レイノー症状の出現から11か月、強膜炎の出現から3か月で角膜穿孔をきたした。両眼に表層角膜移植術を施行したが、移植片の融解・瘢痕化をきたし高度の視覚障害におちいった。手術時に得られた結膜標本を用いて avidin-biotin glucose oxidase complex 法 (ABC-GO 法) により免疫病理組織化学検査を行った。HLA-DR 蛋白陽性の単核球の細胞浸潤を結膜上皮下に認め、これは角膜潰瘍の活動性を示す所見と考えられた。パーフォリンに対する陽性反応、およびサブレッサー/細胞障害性 T 細胞への陽性反応も認められ、本症例の発症機序には T 細胞系の免疫機構の関与が考えられた。免疫病理組織化学検査は、膠原病による角膜潰瘍の免疫学的発症機序および新たな治療法を検討する上で有用と考えられる。(日眼会誌 96: 922-929, 1992)

キーワード: 全身性進行性硬化症, 周辺部角膜潰瘍, 免疫病理組織化学, パーフォリン, 細胞性免疫

## A Case of Peripheral Corneal Ulcer Accompanied by Progressive Systemic Sclerosis

Kuniko Horie<sup>1)</sup>, Mauro Nishi<sup>1)</sup>, Mitsuru Sawa<sup>1)</sup> and Manabu Mochizuki<sup>2)</sup>

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

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Kureme University School of Medicine

### Abstract

A 61-year-old woman with progressive systemic sclerosis developed bilateral peripheral corneal ulcer. The corneal lesions were resistant to daily systemic treatment with 15 mg steroid and 50 mg cyclophosphamide. Corneal perforation occurred in her right eye 11 months after the onset of Raynaud's phenomenon and 3 months after the scleritis. Lamellar keratoplasty accompanied with Brown's operation was performed on both eyes. Graft melt and cicatricial corneal opacity developed postoperatively. Removed conjunctival tissue was examined immunohistochemically. HLA-DR protein positive monocytes infiltrated subepithelial tissue, demonstrating that the inflammation of the lesions was in the active stage. Not only perforin but also suppressor/cytotoxic T cell positive reactions were observed, which revealed an involvement of the T cell immune system in the present case. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 922-929, 1992)

**Key words:** Progressive systemic sclerosis, Peripheral corneal ulcer, Immunohistochemistry, Perforin, Cell-mediated immunity

別刷請求先: 113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 堀江 公仁子  
(平成3年11月27日受付, 平成4年1月17日改訂受理)

Reprint requests to: Kuniko Horie, M.D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received November 27, 1991 and accepted in revised form January 17, 1992)

## I 緒 言

膠原病による角膜潰瘍は、モーレン潰瘍に似た角膜輪部に沿った非感染性の深い潰瘍形成が特徴的であり、特に慢性関節リウマチ、Wegener 肉芽腫において報告が多い<sup>1)~3)</sup>。全身性進行性硬化症 (progressive systemic sclerosis, 以下 PSS) は、皮膚の肥厚・硬化、レイノー症状を主徴とした多臓器障害をきたす膠原病であり<sup>4)</sup>、PSS に合併した角膜潰瘍は過去に報告<sup>5)</sup>はあるが、比較的新しいものである<sup>1)</sup>。その発症機序については他の膠原病に合併する類似疾患とともに十分な検討はなされていない。

今回著者らは、61歳女性のPSSに合併した両眼性角膜潰瘍の1例を経験し、手術時に得られた病変部結膜に浸潤した単核球の免疫病理組織化学的検査 (リンパ球表面抗原、補体成分C9と類似した蛋白質であるパーフォリン<sup>6)</sup>の検出)を行い、本症の病態について免疫学的に検討をおこなったので報告する。

## II 症 例

症例は61歳女性で、右眼の充血と疼痛、霧視を主訴として紹介され、1989年12月8日東京大学医学部附属病院眼科を受診した。

眼症状に先立ち、1989年3月に他病院内科にてレイノー症状を初めて指摘され、同年5月にPSSと診断された。

眼症状は1989年11月10日に右眼の充血・疼痛が発見し、近医にて角膜潰瘍と診断され、抗生物質点眼を開始したが疼痛は増悪した。他病院にて周辺部角膜潰瘍・虹彩炎の疑いと診断され、発症より約1か月後に当科へ紹介された。

眼疾患・眼外傷の既往はなく、同年3月までは全身的にも特に異常を指摘されたことはなかった。家族歴にも特記すべきことはなかった。

初診時視力は右眼0.4 (矯正不能)、左眼0.6 (0.8×sph+0.5D)、眼圧は右眼が28mmHg、左眼は15mmHgであった。右眼は角膜は3時と9時の水平方向を除く周辺部角膜に、輪部に沿った角膜炎による混濁があり、強い結膜充血と毛様充血を認めた。虹彩毛様体炎も合併しており、前房内にはフィブリン反応を伴うフレア2+、セル2+を認めた (図1a)。左眼は前眼部および中間透光体は特に異常を認めなかった。眼底は両眼とも特記すべきことはなかった。角膜知覚は両眼に差がなく、知覚低下を認めなかった。右眼の結膜

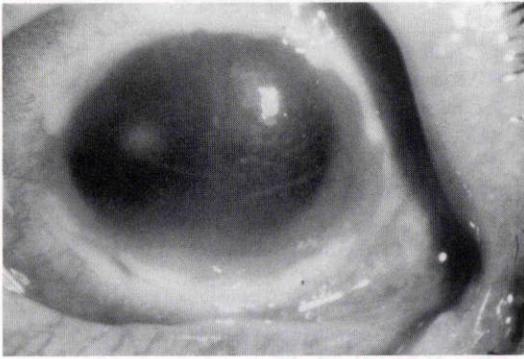
表1 全身の検査

血沈	49 mm/時
抗核抗体	160倍陽性 descrete speckled pattern
抗 centromere 抗体	320倍陽性
RA 抗体	20倍 RAPA 抗体 40倍
免疫グロブリン	
IgG	1,720 mg/dl (正常値: 1,015~2,108 mg/dl, 以下同様)
IgA	353 mg/dl (81~367 mg/dl)
IgM	494 mg/dl (43~256 mg/dl)
C3	77 mg/dl (60~116 mg/dl)
C4	28 mg/dl (15~44 mg/dl)
CH <sub>50</sub>	43.5 U/ml (30~40)
抗DNA抗体	6.2 IU/ml (7.0以下) 抗ENA抗体 陰性
血液生化学的検査, 血算, 尿検査	特に異常なし

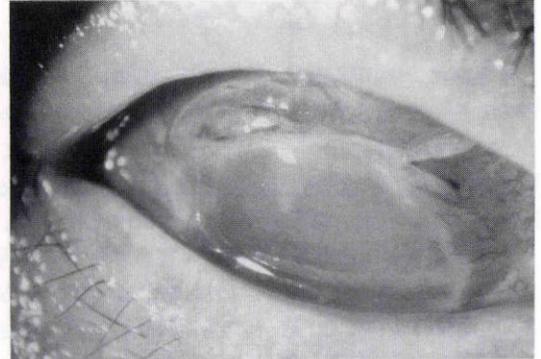
擦過標本からは細菌・真菌は検出されなかった。

全身の検査の結果を表1に示す。血沈は49mm/時で亢進し、抗核抗体は160倍陽性で、descrete speckled patternを示した。後日の検査にて抗 centromere 抗体が320倍であった。血清学的検査では、RA抗体20倍、RAPA抗体40倍であり特に上昇を認めなかった。手関節に皮膚硬化が認められた。PSSによる心機能および呼吸機能の低下はみられなかった。

膠原病に併発した非感染性の周辺部潰瘍性角膜炎および続発緑内障と診断し、右眼に対してオフロキサシン、アトロピン (1%), チモロール (0.5%) の点眼を開始し、12月11日よりプレドニン15mg/日の内服を開始した。12月20日には右眼の視力が0.05 (矯正不能)に低下し、11時から2時にかけて輪部に沿って、輪部から連続性にいわゆる 'hang over', と呼ばれる潰瘍形成を認めた。12月27日には右眼の下方の角膜周辺部にも上方部位と同様の潰瘍形成を認め、左眼にも上方の角膜周辺部に角膜炎および軽度の虹彩毛様体炎の出現をみたため (図2a)、エンドキサシン50mg/日の内服を追加した。1990年1月10日、右眼の周辺部角膜は全周にわたって角膜炎をきたして混濁し、デスメ膜に達する深い潰瘍形成を上方および下方の周辺部角膜に認めた。左眼の周辺部角膜にも11時から12時、6時から7時の2カ所に角膜炎を認めた。2月7日には、右眼の上方周辺部角膜の潰瘍部位に穿孔創を生じ、前房消失をきたした (図1b)。翌2月8日、右眼に対して潰瘍部に接する結膜を切除し、デスメ膜の深さまで潰瘍部を搔爬し、新鮮角膜を用いて3時と9時の水平方向を除く上方輪部と下方輪部を覆う2枚の移植片を用いて表層角膜移植術 (以下 LKP) を施行した (図1



a



b



c



d

図1 右眼前眼部所見.

a. 初診時、周辺部角膜の炎症・混濁、毛様充血、デスメ膜皺襞を認める。b. 前房消失時、上方周辺部角膜に穿孔創を認める。c. 表層角膜移植術施行直後、上方・下方の2カ所に移植片を縫着している。d. 術後12か月後、角膜全体の著しい瘢痕化がみられる。

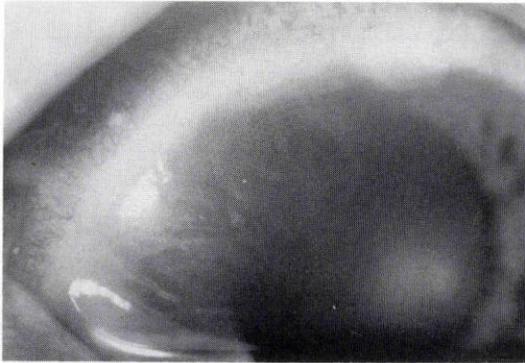
c). 術後、抗生物質とアトロピンの点眼と、塩酸セフトリアム(パンスポリン®)の点滴静注を行った。エンドキサンは中止し、プレドニン15mg/日は続行した。術直後も毛様充血は依然として強く、前房内にフィブリンを伴うフレア3+、セル3+を認めた。

左眼は2月7日の右眼角膜穿孔時には10時から1時にかけて角膜周辺部に潰瘍形成を認め、特に10時から11時にかけてはデスメ膜に達する深い潰瘍であり、周囲結膜の血管の怒張、蛇行も著しかった(図2b)。左眼の角膜穿孔も切迫していると考え、2月19日左眼にもデスメ膜レベルまでの潰瘍部搔爬と10時から2時の方向の上方輪部を覆うLKPを施行した(図2c)。

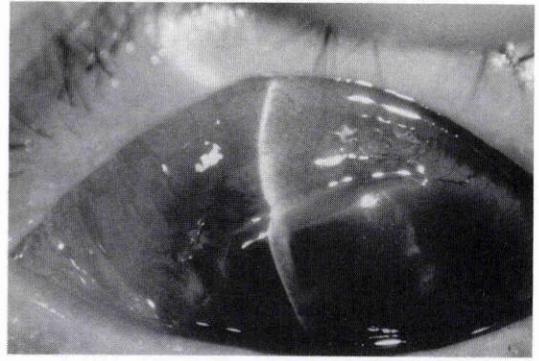
術後に末梢血のT細胞分画検査を施行したところ、OKT4(CD4)46.8%(正常範囲:25~56%,以下同様)、OKT8(CD8)23.4%(17~44%)、OKT4/8比

2.0(0.6~2.9)と特に異常は認めなかった。

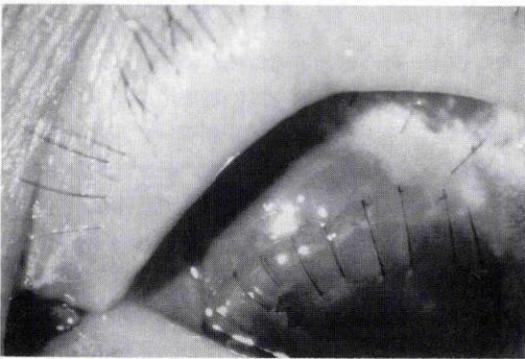
両眼のLKP直後の角膜所見は、移植片の透明性が保たれ、宿主角膜の混濁も一時的には消退し、自覚的には疼痛も軽減した。3月中旬には視力が右眼0.03(0.06 with pin hole)、左眼0.1(0.5 with pin hole)まで回復したため、プレドニンは漸減した。しかし次第に両眼の移植片は融解し、結膜からの血管侵入が起り、細菌感染巣を疑わせる黄白色の滲出物が角膜実質内に認められた。プレドニンを中止し、抗生物質内服、抗真菌剤(5%ピマリシン®)点眼を開始した。抗生物質内服6週後には、右眼角膜裏面の滲出物は消失し、角膜全体が瘢痕化した。左眼のLKPを施行しなかった下方の角膜は、術後5か月頃より潰瘍形成をきたし、前房出血も併発した。術後12か月を経過した時点では、右眼は成熟白内障に至り、視力は光覚弁と



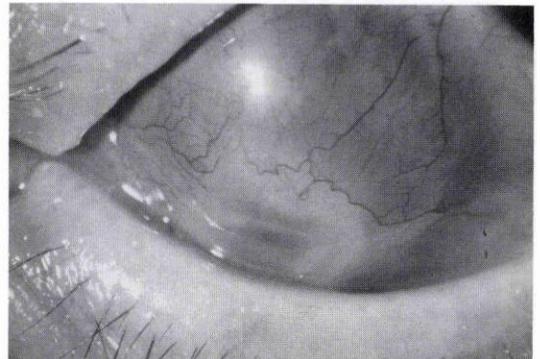
a



b



c



d

図2 左眼前眼部所見.

a. 初診後19日, 上方周辺部角膜の炎症・混濁を認める. b. 右眼前房消失時, 鼻側上方の周辺部角膜潰瘍形成を認める. c. 表層角膜移植術施行直後. d. 術後12か月後, 上方の移植片は瘢痕化している.

なった(図1d). 左眼は上方の角膜移植片は完全に瘢痕化した, 下方は比較的透明性が保たれ, 白内障の進行を認めるが視力は手動弁であった(図2d).

### III 組織学的検索

#### 1. ヘマトキシリン・エオジン染色

手術時に切除された両眼の病変部結膜に対してヘマトキシリン・エオジン染色(以下HE染色)を行い, 光学顕微鏡にて観察した.

#### 2. 免疫病理組織化学検査

病変部結膜に浸潤した細胞の種類を検索するため, モノクローナル抗体を用いて avidin-biotin glucose oxidase complex 法(以下ABC-GO法)<sup>7)</sup>により免疫病理組織化学検査を施行した.

結膜標本は切除後ただちに OCT compound®ゲル(Miles Lab, US)に包埋し, ドライ・アイスに漬けた

ヘキサソールにて凍結させ, 検査まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した. 凍結組織を Cryostat®により $-25^{\circ}\text{C}$ 下で厚さ $4\mu\text{m}$ の切片に切り出し, 4%パラホルムアルデヒドにて固定し, ABC-GO法を行った. 一次抗体としては, マウス抗ヒト Leu 3 a 抗体, Leu 2 a 抗体, M 3 抗体, Leu 12 抗体, 抗 HLA-DR 蛋白抗体 [HLA-DR 蛋白=主要組織適合抗原(MHC)クラスII抗原], ラット抗マウス・パーフォリン抗体(順天堂大学免疫学教室より提供)を使用した. パーフォリンに関しては, ヒト抗体はなく, 後述するようにマウス抗体はヒトと交叉反応を示すことが確認されている. 二次抗体として, パーフォリン抗体に関してはビオチン標識の抗ラットウマ IgG を, 他の抗体はビオチン標識の抗マウスウマ IgG を用いた. 対照として, 55歳男性の翼状片切除標本を用いた.

表2 Avidin-Biotin glucose oxidase complex 法の結果

モノクローナル抗体	抗 HLA-DR 蛋白	抗パーフォリン抗体	Leu 3 a	Leu 2 a	LeuM 3	Leu 12
検出される細胞・蛋白	HLA-DR 蛋白	パーフォリン	Th/Ti 細胞	Ts/Tc 細胞	マクロファージ	B細胞
本症例	++	++	+	+	+	-
翼状片	+	-	-	-	-	-

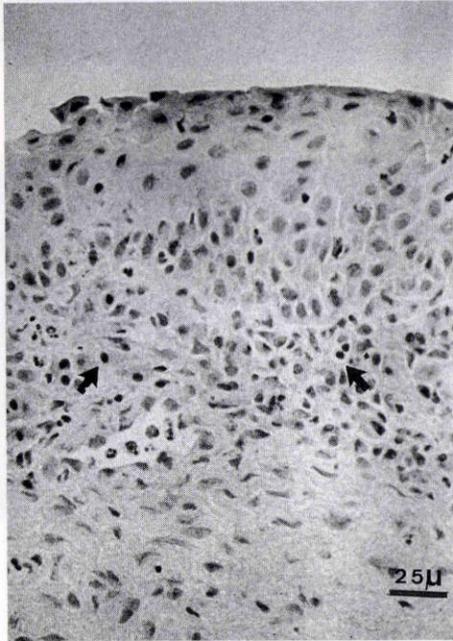


図3 本症例の病変部結膜の光顕像。  
結膜上皮細胞下に単核球の浸潤を認める(矢印)。(HE染色, ×300)

#### IV 結果

本症例の病変部結膜の HE 染色では、結膜上皮下への単核球を主体とした細胞浸潤を認めた(図3)。表2に本症例と翼状片における ABC-GO 法の結果を示す。本症例は特に HLA-CS 蛋白とパーフォリンに対して強い陽性反応を認めた。本症例では結膜下に HLA-DR 蛋白陽性反応を示す単核球の浸潤を認め(図4a)、これは翼状片よりも強い反応を示し(図4b)、本来 HLA-DR 蛋白を認めることはない結膜上皮細胞<sup>8)</sup>においても反応を認めた。パーフォリンに対しては翼状片では反応は陰性であったが(図5b)、本症例では細胞表面に強い反応をもつと思われる細胞を多数認め、

結膜上皮細胞においても反応がみられた(図5a)。サブレッサー/細胞障害性 T 細胞とマクロファージに対しても本症例は陽性反応を示した。B 細胞に対しては両者とも反応は認められなかった。

#### V 考 按

膠原病に合併する周辺部角膜潰瘍はモーレン潰瘍と異なって、角膜が一次的な標的組織ではないが、角膜潰瘍形成の因子として III 型アレルギーによる免疫複合体の血管沈着<sup>2)</sup>が考えられている。両者に共通する因子として角膜・結膜に対する血清中の抗体の存在<sup>9)10)</sup>、コラゲナーゼ活性の亢進<sup>11)12)</sup>、T 細胞系の関与<sup>13)</sup>が考えられている。周辺部角膜において免疫複合体が沈着しやすい原因としては、補体成分 C1, IgM 抗体, 抗原提示細胞となるランゲルハンス細胞が角膜中央部よりも周辺部および輪部において多いことがあげられ<sup>2)</sup>、周辺部はより免疫反応が起きやすい場であると考えられる。

本症例は手関節の皮膚硬化レイノー症状から、内科的に PSS と診断された。当科の検査にて抗 centromere 抗体<sup>4)14)</sup>が陽性であったことから、PSSのうち皮膚硬化が限局性で進行が比較的緩徐な CREST 症候群 (calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly and telangiectasia) といわれる一型である可能性が高く、内科的に精査を続けている。レイノー症状の発現が結膜血管においても血管攣縮を起こしうるかについては不明であるが、Wegener 肉芽腫症による周辺部角膜潰瘍では前毛様動脈の血管閉塞<sup>15)</sup>が報告されており、周辺部角膜潰瘍の発症には虚血因子が関連する可能性が考えられる。

本症例の病変部結膜には、免疫病理組織化学検索により、HLA-DR 蛋白とパーフォリン蛋白の陽性反応、サブレッサー/細胞障害性 T 細胞とマクロファージの浸潤が認められ、病変形成には T 細胞系免疫機構の関与が考えられた。



a



b

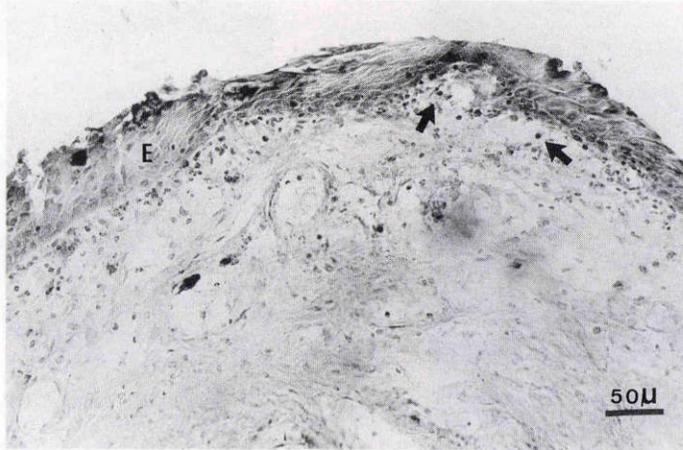
図4 抗 HLA-DR 蛋白抗体に対する免疫病理組織化学検査の結果。

- a. 本症例の病変部結膜の結果、結膜上皮細胞下に陽性細胞を多数認め（矢印）、結膜上皮細胞も（図中E）陽性反応を示している。（ABC-GO法、×300）  
 b. 翼状片の結果、結膜上皮細胞下に一部陽性細胞を認める。（ABC-GO法、×150）

HLA-DR 蛋白に関しては、Michels ら<sup>8)</sup>が、慢性関節リウマチ（RA）の角膜潰瘍において、角膜・結膜に Ia 抗原陽性のマクロファージが上皮下に浸潤していることを報告した。また彼らは、角膜潰瘍をおこした RA 患者でも、角膜病変の寛解期においては HLA-DR 蛋白陽性マクロファージは減少すること、RA 以外の非特異的な強角膜炎症をもつもの、および角膜病変のない RA でも、HLA-DR 蛋白陽性マクロファージの浸潤は少ないことを示した。著者らの結果では、翼状片も一部に HLA-DR 蛋白陽性の細胞を認め、PSS では強い HLA-DR 蛋白陽性細胞の浸潤を認めた。浸潤した細胞については同定を行っていないが、LeuM3 に対する反応からマクロファージそのものの浸潤も認められており、抗原提示細胞となりうる HLA-DR 蛋白陽性のマクロファージやランゲルハンス細胞の存在が推測される。HLA-DR 蛋白をもったマクロファージはインターロイキン I などの活性化シグナルをヘルパー T 細胞に伝達して活性化を誘導し、活性化ヘルパー T 細

胞は様々なリンフォカインを放出して免疫細胞の分化・遊走に作用すると考えられている<sup>16)</sup>。HLA-DR 蛋白陽性の細胞のうち、特にマクロファージの浸潤は、膠原病による角膜病変の活動性を示す所見として重要であると考えられる。

パーフォリン<sup>6)17)18)</sup>は、細胞障害性 T 細胞とナチュラル・キラー細胞の細胞質中の分泌小胞に含まれる蛋白で、選択的に標的細胞の細胞膜に重合して膜を貫通する小孔を形成して細胞融解を引き起こす作用を有している。マウス・パーフォリンのアミノ酸配列は 1988 年 Shinkai ら<sup>6)</sup>により同定されている。その構造は補体成分 C9 と類似しており、パーフォリンによる細胞障害と補体系の関連が推測されている。ヒト・パーフォリンはマウス・パーフォリンに近似した構造であることが確認されており、ラット血清を用いた抗マウス抗体に交叉反応を示すと考えられる。今回の検討は光学顕微鏡レベルであったため、パーフォリンの細胞膜における局在までは示すことができなかった。しかし、



a



b

図5 抗パーフォリン抗体に対する免疫病理組織化学検査の結果。  
 a. 本症例の結果、結膜上皮下に陽性細胞を多数認め、結膜上皮細胞も陽性反応を示す(図中E)、(ABC-GO法,  $\times 150$ ) b. 翼状片の結果、陽性細胞は認めない、( $\times 150$ )

パーフォリンの存在から、従来のアレルギー反応ではないT細胞もしくはNK細胞による細胞障害性が示された。Leu 2Aに対する反応からもサブプレッサーT細胞もしくは細胞障害性T細胞の結膜下浸潤を認めており、パーフォリンに対する反応と併せて細胞障害性T細胞の強い関与が考えられる。さらにパーフォリンの放出により、他のサイトカインの働きが増強することが考えられる。自己免疫による組織障害機構では、B細胞の働きも抗体産生、酵素放出などの重要な役割をはたすと考えられるが、本症例においてはLeu 12の反応からはB細胞の存在は認めなかった。

なお、免疫組織化学検査の対照として用いた翼状片の病理組織学的所見については、正常結膜にはないIgGとIgEが存在すること<sup>19)</sup>や、T細胞系リンパ球の若干の浸潤がみられること<sup>20)</sup>から、液性免疫と細胞性免疫の両者が関与する非特異的な炎症症状を呈すると考えられる。筆者らの結果からは、翼状片ではHLA-DR蛋白陽性の細胞が少数認められた。

本症例のようにT細胞系免疫が関与すると考えられる角膜潰瘍では、ヘルパーT細胞が産生・放出するインターロイキンIIを選択的に抑制するサイクロスポリンAがある程度有効であると報告されてい

る<sup>13)21)22)</sup>。現在サイクロスポリンAの眼局所投与も試みられており<sup>23)</sup>、角膜では効果が期待されているが、全身的に安全で眼内移行が良好であるさらに有効な薬剤の開発が望まれる。

以上、PSSに合併した角膜潰瘍の1症例を報告した。本症例はブレドニン、エンドキサンの内服と表層角膜移植術を行ったが、角膜は移植片を含めて融解・瘢痕化し、高度の視力障害におちいった。免疫病理組織化学検査により本症例の病態形成には細胞障害性T細胞やNK細胞の関与が考えられた。免疫病理組織化学検査は周辺部角膜潰瘍における自己免疫発症機序の一端を明らかにする上で極めて有用であると考えられる。

稿を終えるにあたり、抗パーフォリン抗体を御提供下さいました順天堂大学免疫学教室奥村 康教授、免疫病理組織化学を直接御指導下さいました東京大学医科学研究所病理学部門森 茂郎教授に深謝いたします。また、内科的所見につき御指導下さいました川崎市立井田病院福井光文先生に感謝申し上げます。

本論文の要旨は第8回関東眼科学会で発表した。

#### 文 献

- 1) **Donzis PB, Mondino BJ**: Management of noninfectious corneal ulcers. *Surv Ophthalmol* 32: 94-110, 1987.
- 2) **Mondino BJ**: Inflammatory diseases of the peripheral cornea. *Ophthalmology* 95: 463-472, 1988.
- 3) **Tauber J, Maza MS, Hoang-Xuan T, et al**: An analysis of therapeutic decision making regarding immunosuppressive chemotherapy for ulcerative keratitis. *Cornea* 9: 66-73, 1990.
- 4) **Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, et al**: Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 27: 125-131, 1984.
- 5) **Coyle EF**: Scleroderma of the cornea. *Br J Ophthalmol* 40: 239-241, 1956.
- 6) **Shinkai Y, Takio K, Okumura K**: Homology of perforin to the ninth component of complement (C9). *Nature* 334: 525-527, 1988.
- 7) **森 茂郎**: 免疫病理組織学の現況. *臨床免疫* 19: 150-155, 1987.
- 8) **Michels ML, Cobo LM, Caldwell DS, et al**: Rheumatoid arthritis and sterile corneal ulceration. *Arthritis Rheum* 27: 606-614, 1984.
- 9) **Kruit PJ, Broersma L, Van Der Gaag R, et al**: Clinical and experimental studies concerning circulating antibodies to corneal epithelium. *Doc Ophthalmol* 64: 43-51, 1986.
- 10) **Berkowitz KJ, Arentsen JJ, Felberg NT, et al**: Presence of circulating immune complexes in patients with peripheral corneal diseases. *Arch Ophthalmol* 101: 242-245, 1983.
- 11) **Eifeman RA, Carothers BS, Yankeelov JA**: Peripheral rheumatoid ulceration and evidence for conjunctival collagenase production. *Am J Ophthalmol* 87: 703-709, 1979.
- 12) **Brown SI**: Moore's ulcer. Histopathology and proteolytic enzymes of adjacent conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 59: 670-674, 1975.
- 13) **Liegner JT, Yee RW, Wild JH**: Topical cyclosporine therapy for ulcerative keratitis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Ophthalmol* 109: 610-612, 1990.
- 14) **Kipnis RJ, Craft J, Hardin JA**: The analysis of antinuclear and antinucleolar autoantibodies of scleroderma by radioimmunoprecipitation assays. *Arthritis Rheum* 33: 1431-1437, 1990.
- 15) **Austin P, Green WR, Sallier DC, et al**: Peripheral corneal degeneration and occlusive vasculitis in Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 85: 311-317, 1978.
- 16) **清水 淳, 藤原大美**: 抗原提示細胞の機能. 藤原大美 編: T細胞系の免疫学, 東京, 中外医学社, 66-75, 1990.
- 17) **Young JD, Liu CC**: Multiple mechanisms of lymphocyte-mediated killing. *Immunol Today* 9: 140-144, 1988.
- 18) **Muller-Eberhard HJ**: The molecular basis of target cell killing by human lymphocytes and of killer cell self-protection. *Immunol Reviews* 103: 87-98, 1988.
- 19) **Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA**: Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol* 98: 225-228, 1984.
- 20) **Hill JC, Maske R**: Pathogenesis of pterygium. *Eye* 3: 218-226, 1989.
- 21) **Wakefield D, McCluskey P**: Cyclosporine therapy for severe scleritis. *Br J Ophthalmol* 73: 743-746, 1989.
- 22) **Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG, et al**: Topical treatment of severe corneal ulcers with cyclosporin A. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227: 30-35, 1989.
- 23) **Belin MW, Bouchard CS, Phillips TM**: Update on Topical Cyclosporin A. Background, immunology, and pharmacology. *Cornea* 9: 184-195, 1990.