

特 集

—臓器移植・人工臓器・再生医療の現況—

角膜移植

獨協医科大学 眼科学

妹尾 正

はじめに

角膜は横径約 10~11 mm, 縦径 9~11 mm の楕円形で, 厚さが中央部で約 0.5 mm 周辺部で 1 mm のドーム状の透明な無血管組織で, 屈折力に優れたレンズの役割を果たしている. 組織学的には 3 種類の細胞 (内皮細胞, 実質細胞, 上皮細胞) とその基底膜 (Desceme 膜, Bowman 膜) を含む 5 層からなっている (図 1). また角膜から結膜への移行部には角膜輪部があり角膜上皮幹細胞が存在すると言われている. 角膜上皮細胞は常に新しい細胞と置き換わっており, 角膜輪部の幹細胞から角膜上皮基底細胞が角膜中央部へと移動しながら, 翼細胞へ分化し角膜上皮の表面である表層細胞となる. 角膜実質は厚さ約 450 μm で角膜の 90% の厚さを占め, 角膜実質細胞, コラーゲン, プロテオグリカンから構成されている. 角膜実質細胞はコラーゲン繊維の層間に存在して

おり非常に扁平な形状をとっている. 角膜実質のコラーゲン繊維は直径 30 nm で, 線維と線維の間隔が 60 nm に保たれ線維束を形成している (図 2). この線維束を 1 ユニットとし, ヒト角膜では 200~250 ユニットの層状構造をとっている. (図 3) 角膜内皮層は角膜前房側に面した一層の細胞からなる. 角膜内皮細胞は成人では厚さ約 6 μm , 幅約 20 μm の大きさで六角形の形体をしている. 生体内では上皮・実質が再生するのに対し, 細胞増殖することがなく加齢とともに減少する (図 4). この角膜の基本的な構築が崩れると角膜は混濁したり変形したりし, 視力障害の原因となる (図 5). この角膜障害の最終的な治療法である角膜移植は, 最も古い組織移植の一つで, 最初の同種角膜移植が行われてから, ほぼ一世紀にわたって同様の術式が今なお用いられている. しかし, 近年大きく角膜移植の術式や適応疾患が変化し, 大きなパラダイムシフトを迎えている. 本稿では角膜移植

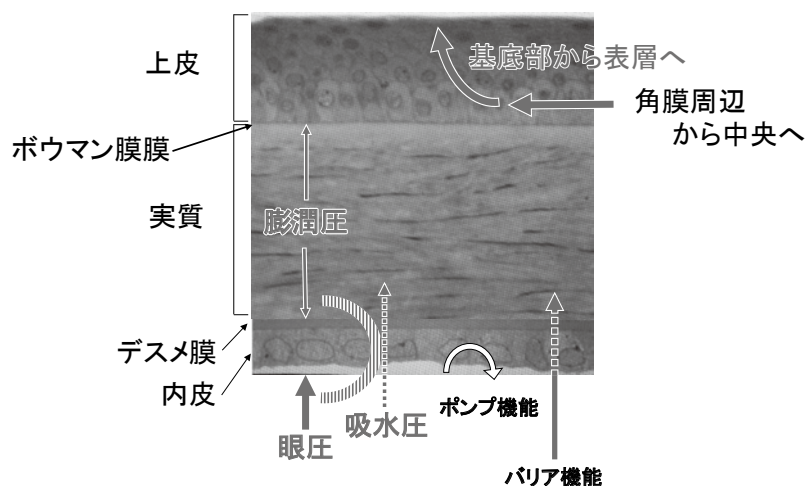


図1 角膜の組織とその働き

角膜は上皮, ボウマン膜, 実質, デスメ膜, 内皮よりなる. 上皮は常にターンオーバーを繰り返しており表皮の役割を果たす. 実質は角膜の大半を占め常に均等な厚さを維持している. この角膜実質厚の維持には角膜内皮細胞のポンプ作用が重要である.

角膜実質の構造

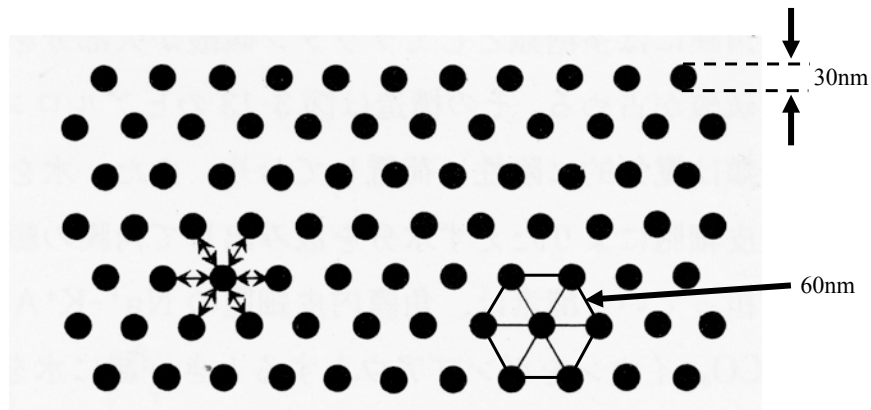


図 2

角膜実質のコラーゲン繊維は直径 30 nm で、線維と繊維の間隔が 60 nm に保たれ線維束を形成している。

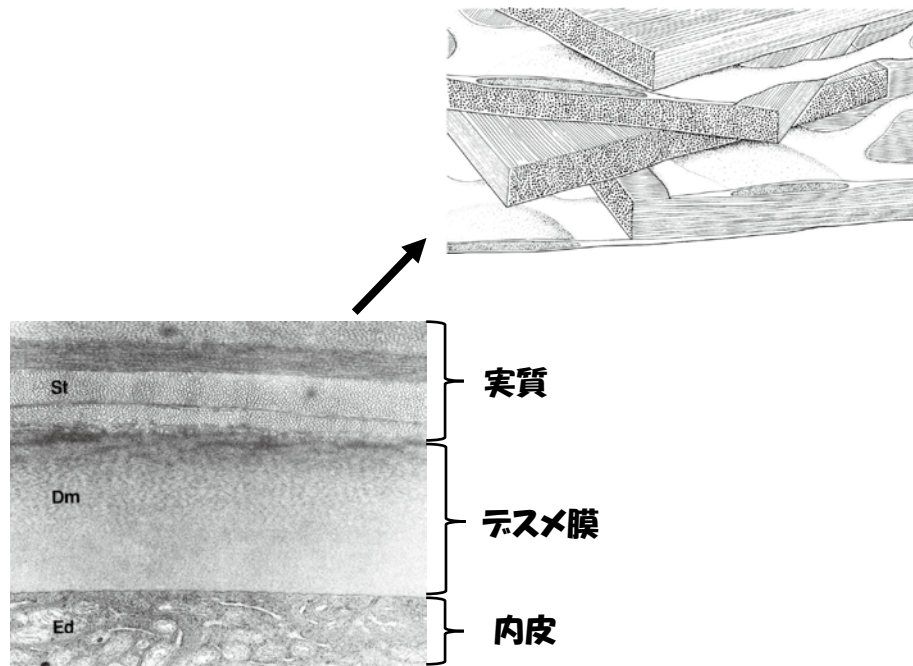


図 3

図 2 の線維束を 1 ユニットとし、ヒト角膜では 200～250 ユニットの層状構造をとっている。

の歴史と新たなデバイスの導入による術式の変化について述べる。

角膜移植の歴史と変遷

角膜に対する治療は、既に古代ローマ時代に角膜白斑に対し虫瘤に硫銅酸を混ぜて角膜に塗布して用いる方法や、混濁部分をそぎ落とす治療法などの記録が残されている。しかし本来の角膜移植つまりは障害された角膜を切除し、代わりに透明なものをレンズとして移植する方

法は、1789 年にフランスの de Quengsy によって始めて報告された¹⁾。その後、多くの実験的な角膜移植の報告が続いたが、実際にヒトにおいて角膜移植が行われたのは 1800 年代後半になってからである。その間に麻酔法や消毒法の発明や、Helmholtz による検眼鏡の発明、von Hippel による機械式トレパンの開発によって移植の基礎が確立していく¹⁾。この当時の角膜移植研究の方向性は、ウサギやブタ等の角膜を用いた異種移植、ガラスや鼈甲等を用いた人工角膜移植、ヒト角膜を

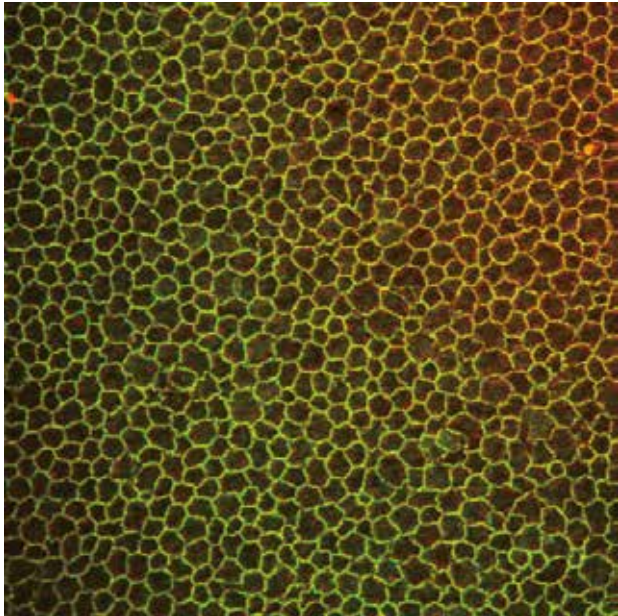


図4 角膜内皮細胞の免疫染色像
細胞骨格タンパクのひとつZn-1の染色像。内皮細胞は単層の6角形状をしている。

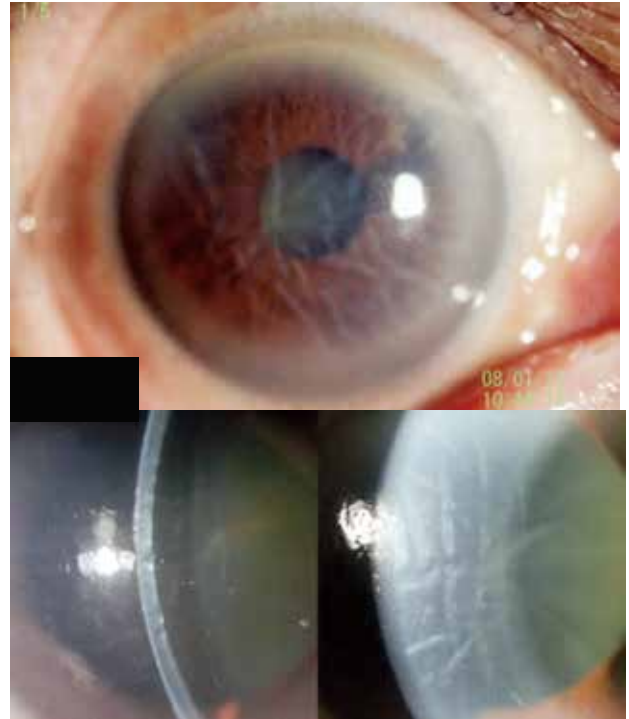


図5 水疱性角膜症の前眼部所見
内皮機能不全によって生じ、角膜は全体に浮腫を生じ混濁する。



図6 今泉亀徹先生
生前の今泉先生と筆者(左)。アイバンク啓蒙のポスターに用いられた今泉先生とアイバンクアイによる移植第一号の患者様。

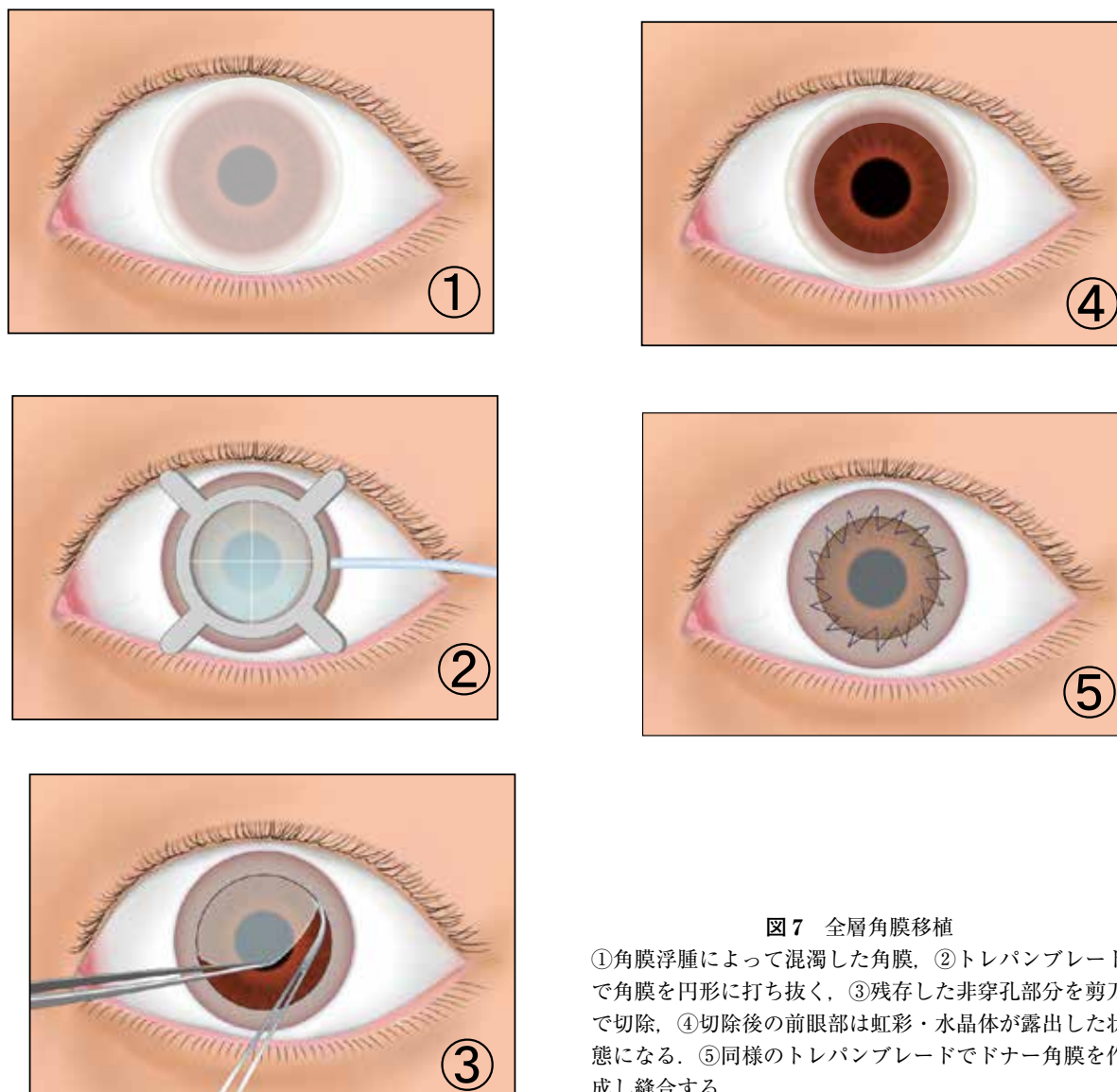


図7 全層角膜移植

①角膜浮腫によって混濁した角膜，②トレパンブレードで角膜を円形に打ち抜く，③残存した非穿孔部分を剪刀で切除，④切除後の前眼部は虹彩・水晶体が露出した状態になる．⑤同様のトレパンブレードでドナー角膜を作成し縫合する．

用いた同種移植の3方向で進行していったが，1905年に同種角膜移植がEduard Zirmによって初めて成功する²⁾．これが角膜移植における最初のパラダイムシフトの引き金となる．その後Elschnig等による同種角膜移植での多数の成功症例報告がなされた³⁾．異種移植や人工角膜における多くの研究に良好な成果が得られない一方で，同種移植による成果は多く報告され，1928年にオデッサ大学のDr.Filatovによって報告された死体から摘出した角膜を用いる移植法は，現在の近代角膜移植の原型となる⁴⁾．Zirmの移植から実に20年の歳月を必要としている．

わが国では，北海道大学の越智貞美らによる生体角膜移植の報告や⁵⁾，日本医科大学の中村康による死体からのドナー角膜を用いた移植の報告がなされた．死体からの角膜を用いる移植が一般的になると，ニューヨークで

アイバンクが設立され，それまで限られていたドナー供給が充分になり，角膜疾患に広く用いられる術式となった⁶⁾．

本邦では，1957年に岩手医大の今泉亀徹によって献眼登録者のドナー角膜を用いた角膜移植が初めて行われたが，これが刑法190条「死体損壊罪」に抵触したため当局の事情聴衆を受けることとなった．これがいわゆる「盛岡事件」といわれ，この事件がきっかけとなり法整備とともに日本アイバンクが発足された⁷⁾ (図6)．これらの背景を基盤に，トレパンブレードでドナーとレシピエントの角膜を円形に打ち抜き縫合する全層角膜移植 (Penetrating Keratoplasty: PKP) は現在でも最も広く用いられ続けている安定した術式として確立されてゆくことになる (図7)．

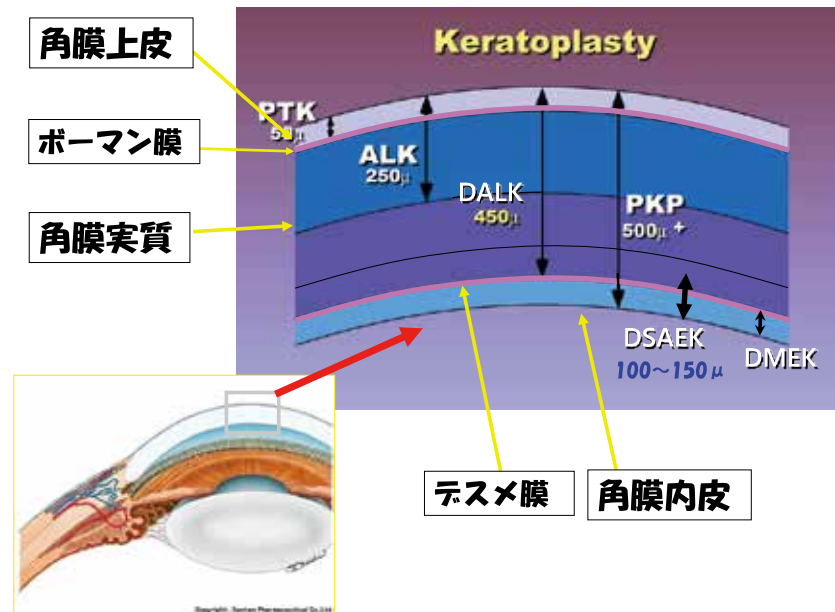


図8 角膜パーツ移植

現在は角膜表層側から、PTK (Phototherapeutic Keratectomy), ALK (Anterior lamellar Keratoplasty), DALK (Deep Anterior lamellar Keratoplasty), DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty), DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty), そして全層に渡って移植する PKP (Penetrating Keratoplasty) がある。

新たなパラダイムシフトと角膜移植の現状

上述のとおり 1980 年代後半までは、PKP と角膜移植はほぼ同義語であった。しかし、ここ四半世紀でこの状況は大きく変化している。角膜をパーツごとに分けて移植する角膜パーツ移植という術式の発展、再生医療の導入、そして新たな人工角膜移植の開発が報告されている。

1) 角膜パーツ移植

ちょうど成分輸血の様に、上皮、実質、内皮のうち角膜疾患によって障害された部位に応じた最低限のドナー角膜を移植する角膜パーツ移植が現在主流になった。必要となる部分だけを移植することによって、全層移植と比較し術中術後の合併症を最小限度にとどめることができる⁸⁾。

傷害された部位が角膜のごく表層のみであれば、表層をエキシマレーザーで削り取る治療的表層角膜切除術 (Phototherapeutic Keratectomy : PTK) が用いられる⁹⁾。さらに深層に至る障害であれば角膜移植を行う。障害が実質内にとどまっていれば、その深さに応じて、前部表層角膜移植 (Anterior Lamellar Keratoplasty : ALK)、深部層状角膜移植 (Deep Anterior Lamellar

Keratoplasty : DALK) を行う¹⁰⁾。逆に内皮障害に対しては、実質の状態が保たれていれば角膜内皮移植術 (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty : DSAEK)¹¹⁾、全層にわたって障害されてしまっていれば全層角膜移植術 (Penetrating Keratoplasty PKP) を行う (図8)。

① PTK

PTK は、エキシマレーザーを用いて角膜上皮から角膜実質浅層までを除去する方法である⁹⁾ (図9)。切除深度は $120\mu\text{m}$ 程度までで角膜実質浅層の角膜混濁が対象となる。これ以上深部まで切除すると、角膜自体が菲薄化するため眼内圧に負けて突出してしまう。また、エキシマレーザー照射後は 2.0 程度遠視化することや不正乱視を生じる可能性がある (図10)。対象疾患には、アベリノ角膜ジストロフィー、顆粒状角膜変性症や帯状角膜変性症などが含まれる。術前に混濁の深さを細隙灯顕微鏡や前眼部 OCT、パキメーター等を用いて測定し混濁の深さを把握することが重要である。また、角膜混濁の深さだけでなく、混濁の部位も重要で、特に瞳孔縁に部分的にかかるような混濁は、レーザーによる照射深度が瞳孔をまたいで変わってしまうために乱視増加の原因になる。



図9 治療的角膜移植 (PTK)

本症例は顆粒状角膜変性症で、PTKによって角膜浅層の混濁を切除した。視力は0.2 から0.6 まで回復した。

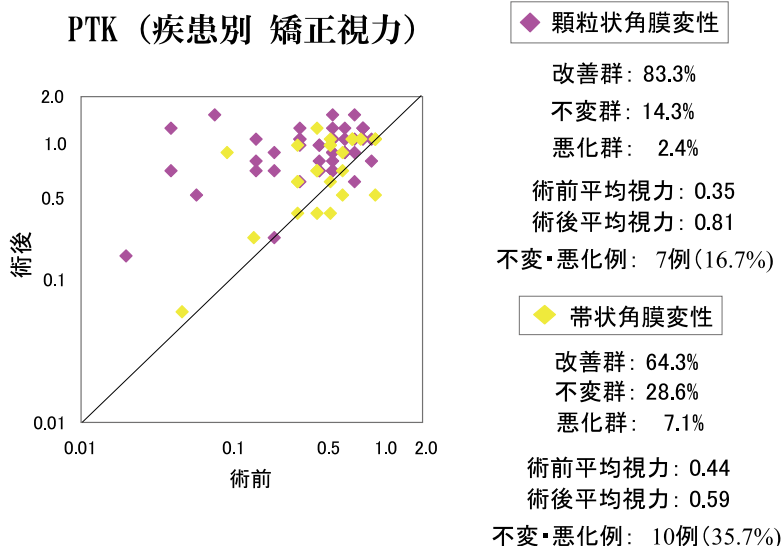


図10 PTKによる視力改善率

視力改善率は顆粒状角膜変性のほうが83.3%と帯状角膜変性症の64.3と比較して良好である。これは混濁の形状が影響している。

②前部表層角膜移植 (ALK)

ALKは角膜実質の比較的浅い層100~250 μ mまでを除去し、同様の深さに加工したドナー角膜片を移植する。適応となる疾患はPTKよりさらに深い部位に混濁を認める症例となる。従来はケラトームを用いていたが、当院ではフェムトセカンドレーザー (FSL) を用いて手術を行っている。FSを用いる事で患者の混濁の深さに合わせた切除深度で角膜を切除し、同じデザインでグラフトを作成できる。ALKのよい適応となる疾患は格子状角膜変性症、ヘルペス性角膜炎や外傷後の癍

痕等である。角膜混濁の深度が200 μ m以下であれば無縫合で手術ができる¹²⁾ (図11)。

③深層層状角膜移植 (DALK)

DALKはデスメ膜と内皮細胞を残し、角膜上皮、実質を切除し移植する方法で、角膜内皮機能が保たれている疾患が適応となる^{10,13)}。視力予後が全層角膜移植と比較して遜色ないうえ内皮型拒絶反応が無く、また内眼操作が少ないため術後合併症も少ない¹⁴⁾。しかし、大きな利点が多い一方で手術手技が難しく、特に厚さ10 μ m程度しかないDescemet膜を穿孔することなく露出する

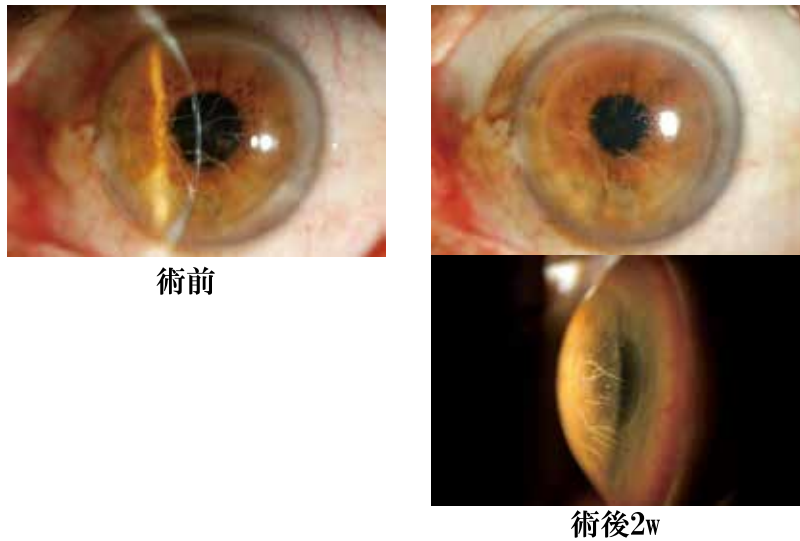


図11 フェムトセカンドレーザー (FSL) を用いた無縫合表層移植
FSLによってドナーとレシピエントを全く同形で切開し、切断面のカットイン
グエッジにアングルを持たせることによって無縫合で移植ができる。

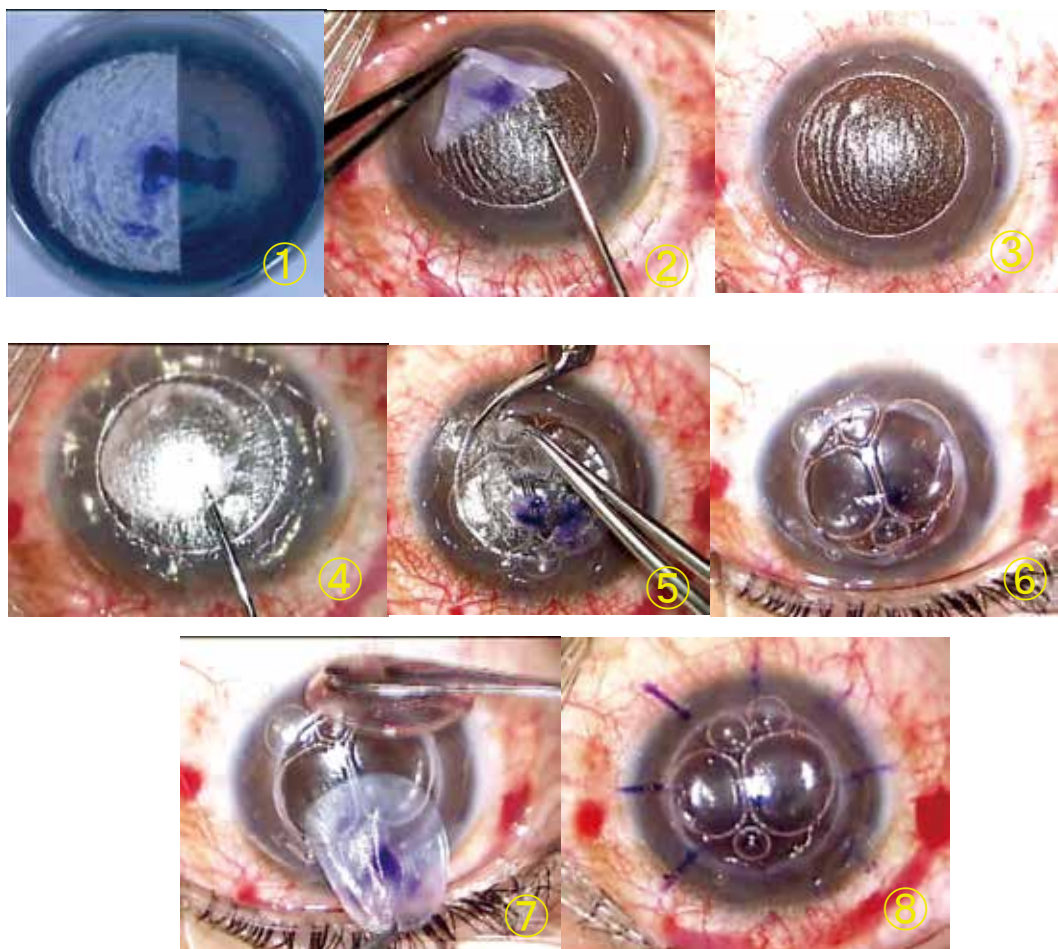


図12 FSL を用いた DALK

① FSL を用いて 100 μ m のベッドを残した深度で角膜実質を切開、②-③切開した角膜をはぎ取る、残
存した実質とデスメ膜との層間に空気を注入し分離する、⑤分離した残存実質を切除、⑥レシピエント
のデスメ膜が露出される。⑦-⑧、FSL で切除した角膜実質と同形に形成した角膜を縫着する。

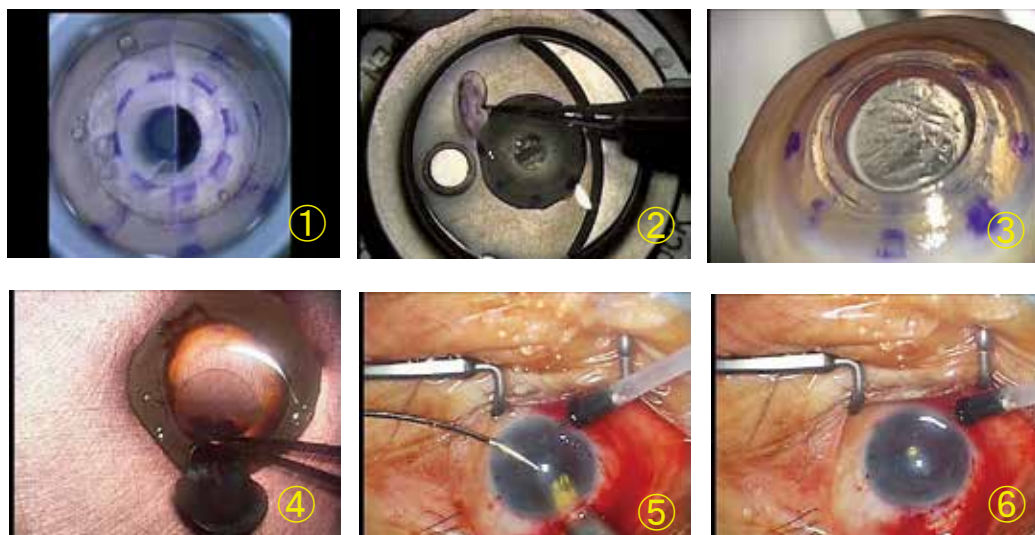


図13 角膜内皮移植 (DSAEK)

① FSL を用いて $80\mu\text{m}$ の深度でラメラカットを行う, ②カットした上皮側を除去, ③切除後の角膜, ④内側から内皮を伴った移植片を切り出す, ⑤移植片を眼内へ引き込む, ⑥挿入後の角膜.

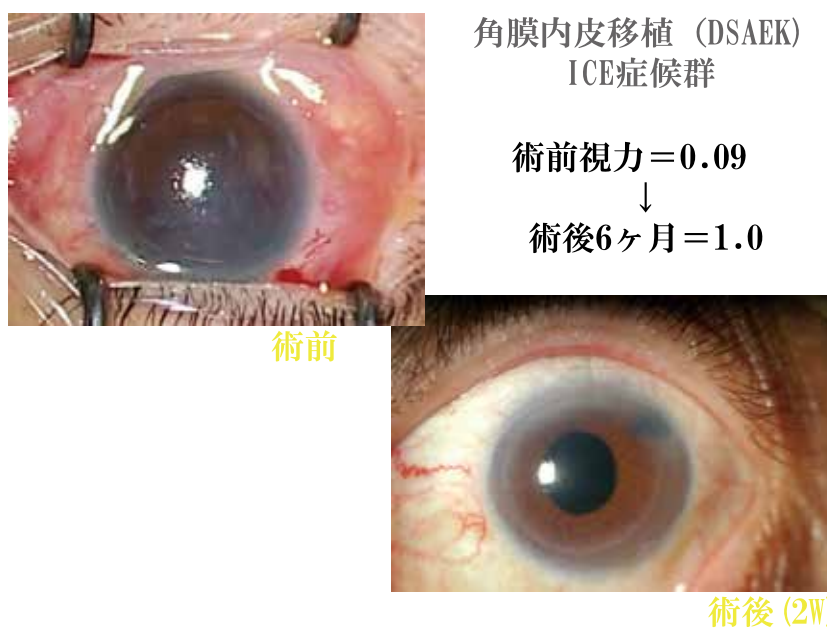


図14 ICE 症候群に対する内皮移植

術前は瞳孔縁も確認できないほど角膜は混濁し視力は0.09であった. 術後2週間で角膜の透明度は向上し, 術後6か月で矯正1.0まで回復した.

ことが極めて困難で, そのため手術手技開発の報告は多い^{10,13,15)}. 具体的な適応はデスメ膜破裂既往のない円錐角膜や角膜白斑, 深部まで障害された角膜ヘルペスや角膜潰瘍後の感染後瘢痕などである. 当院では本術式に積極的にFSLによる角膜切除を取り入れている(図12).

④膜内皮移植 (DSAEK)

DSAEKは角膜内皮細胞を含む移植片を, 特殊なケラトームやFSLを用いて約 $100\mu\text{m}$ 程度の厚さに作成し,

前房内に挿入して内皮面に張り付ける方法である^{11,16)}(図13). 適応は内皮機能不全による水疱性角膜症である. 内皮機能不全の原因としては内眼手術, 角膜内皮ジストロフィー, 角膜内皮炎などがある¹⁶⁾(図14). 長期にわたる内皮機能障害例では角膜実質の不可逆的な混濁が生じるため本術式の適応外となる. 近年では内皮細胞とその基底膜のデスメ膜のみをドナー角膜から剥ぎ取り移植する Descemet's membrane endothelial kerato-

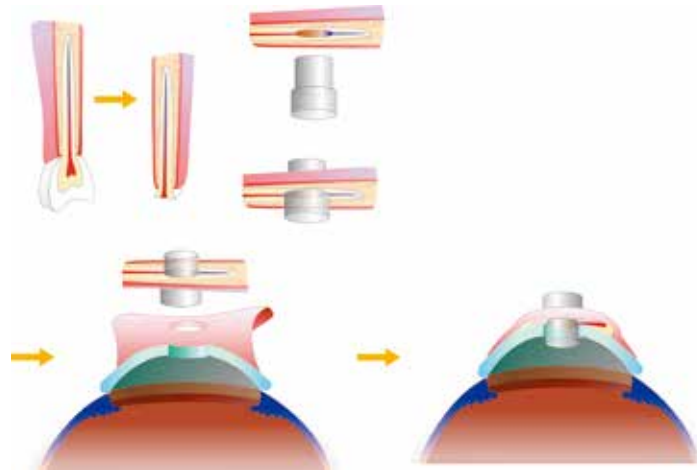


図15 歯根部利用人工角膜 (oste-o-odonto-keratoprosthesis : OOKP)
患者の犬歯を摘出し、ここにポリメタクリル酸メチル樹脂 (Polymethyl methacrylate : PMMA) 性のレンズを埋没し、これを移植する。
(文献 18, 20 より転載改変引用)

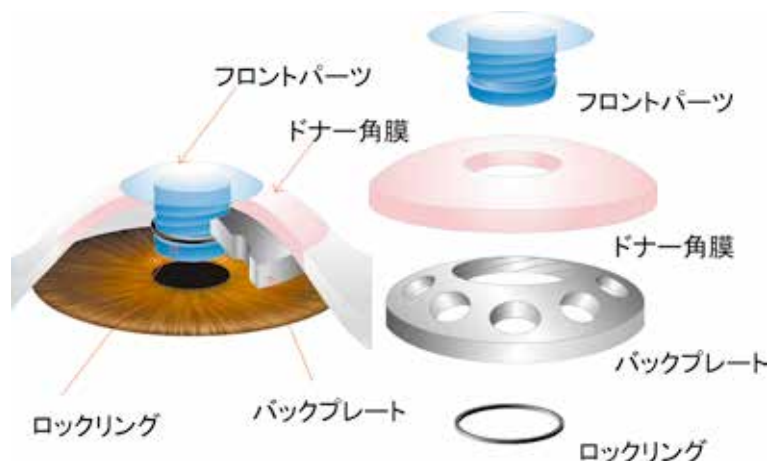


図16 Boston KPro
ヒトドナー角膜とそれを挟み込むようにプレート状の光学部をはめ込んだ人工角膜を移植する方法。レシピエントとの接合部が生体材料となっているため生着性が格段に上がった。
(文献 20 より転載)

plasty (DMEK) が報告され、今後、適応の拡大が予測される¹⁷⁾。

⑤全層角膜移植 (PKP)

先述の通り PKP は角膜移植の中で最も古く安定した術式である。基本的な手術方法に大きな変更はないが、近年フェムトセカンドレーザーを用いた手術が施行されるようになった。ほぼ全ての角膜疾患が手術の適応であるが手術中、手術後の合併症の重篤さを考えるとなるべく部分角膜移植で手術を行うべきである。パーツ移植で対応できない疾患が本術式の適応となる。適応疾患は角膜実質混濁を伴う水疱性角膜症、急性水腫後の円錐角膜、再移植例、穿孔性角膜潰瘍などである (図7)。

2) 人工角膜

これまで人工角膜に対する報告が良好でない中、1963年に Strampelli 等は患者の犬歯を摘出し、ここにポリメタクリル酸メチル樹脂 (Polymethyl methacrylate : PMMA) 性のレンズを埋没し、これを移植する方法を歯根部利用人工角膜 (oste-o-odonto-keratoprosthesis : OOKP) として報告した¹⁸⁾ (図15)。Dohlman 等はヒトドナー角膜とそれを挟み込むようにプレート状の光学部をはめ込んだ人工角膜を移植する方法を Boston KPro として報告し臨床応用した^{19,20)} (図16)。また、Crawford 等は、Poly-2-hydroxyethyl metacrylate (pHEMA) による人工角膜を患者角膜内に挟み込むよ



図 17 栃木県角膜移植第一号
の下野新聞記載記事

うに挿入する方法を Alpha Core として臨床報告した²¹⁾。これらの特徴は、過去の人工角膜の問題点である人工のマテリアルでできた光学部とレシピエント角膜との接合部接着不良を歯根部や保存角膜等の代用生体材料やシリコン等の生体適合性が高い素材で仲介することで解消している点である。適応としては繰り返す角膜移植の既往歴のある症例や、Stevens Johnson 症候群など角膜移植の適応外例となる。術中術後の合併症や外見上の問題等今後も改善されてゆくものと思われる。

3) 再生医療

角膜における再生医療は角膜移植によって良好な結果が得られにくい角膜上皮で発展し 1998 年に Pelli-grini 等によって培養した角膜上皮移植の報告がなされた。彼らは片眼の外傷性角膜上皮障害の患者に、正常眼から採取した上皮細胞を培養しオート移植した。その後も多くの培養角膜上皮による再生医療の報告がなされている²²⁾。しかし、Pelli-grini 等の報告の様に片眼が正常な症例ではオート移植が可能だが、Stevens Johnson 症候群の様に両眼ともに強く障害されてしまう例では困難で、このような症例に対し Nishida 等は自己の培養口腔粘膜を移植する方法を報告し良好な結果を得ている²³⁾。まだ多くの課題はあるものの培養上皮移植に関しては今後さらに発展し産業化してゆくものと思われる。一方 Kinoshita 等は培養角膜内皮移植の臨床応用例を報告し

ている²⁴⁾。

当院における角膜移植の状況

獨協医科大学における角膜移植の歴史は、栃木県アイバンクの沿革とともにある。栃木県アイバンクは昭和 52 年 5 月 27 日に全国 24 番目のライオンズクラブによるアイバンクとして厚生省より認可を受ける。翌 7 月 7 日には提供第 1 号から角膜の提供を受け当院で栃木県第一号の角膜移植が行われた(図 17)。その後、栃木県アイバンクの不断努力もあり本県は全国でも屈指の献眼数を誇る県の一つとなっている。その多くの角膜を本学に提供していただいている状況を背景に、当院では手術件数が年々増加傾向にある。更に、1994 年より DALK を、2007 年より DSAEK を積極的に取り入れ、2011 年からは FSL による角膜移植を導入した(図 18)。これらのパーツ移植の導入後、特に DALK の導入以降は再移植の頻度は 2003 年の 54% をピークに次第に減少し 2017 年には半分以上の 20% になっている(図 19)。特に DALK の導入は大きく、2001 年の 8% をピークに例年 1.5~2% 程度の再移植頻度にとどめることができている。このため現在は移植目的の長期待機患者は減少している。

また、2011 年より FSL による角膜移植の導入を行い臨床応用している。FSL は超短パルス(約 600~800 フェムト秒)で照射可能なネオジウム近赤外線(波長

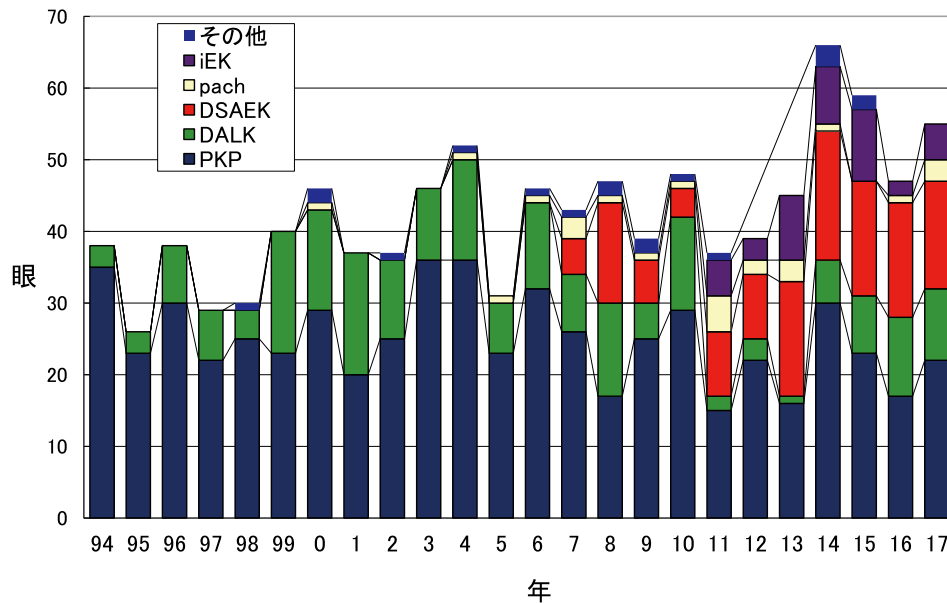


図 18 獨協医科大学における角膜移植の変遷

移植件数は年々増加傾向にある。また、新しい術式を積極的に取り入れてきた。

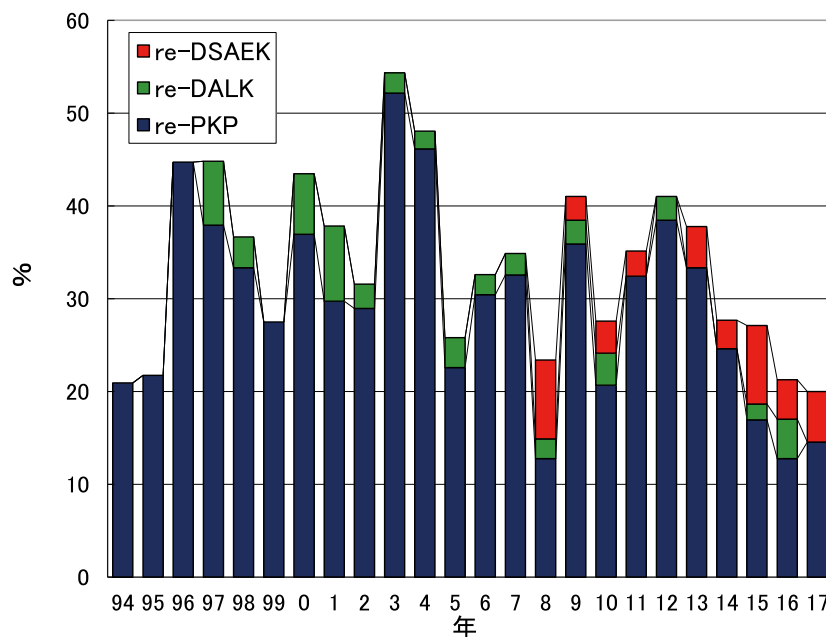


図 19 獨協医科大学における再移植症例の変遷

パーツ移植の導入後、再移植の頻度は現在ピーク時の半分以下になっている。

1053nm) レーザーで、予め設定した無制限の形状で角膜を切開できる。トレパンブレードによる切開では不可能であった形状の角膜切開・切除が正確に行えることは術後成績に大きな恩恵をもたらす。開発時は LASIK に使用されていたが、角膜移植のトレパンに代わる新たな切開や、角膜内皮移植用の移植片作成など広く角膜移植に用いられるようになった²⁵⁾。全層角膜移植では、ドナーとレシピエントの接合部を、トレパンのような垂直

方向のみの切開だけではなく、種々の形状で作製することができる(図 20)。我々は主に Zig-zag 型切開で切開を行っている(図 21, 22)。接合部の剛性を高めることで早期の抜糸が可能になり、視力回復や抜糸時期の早期化がはかれたとの報告が多いが、一方で最終視力には差がなかったとの報告が多いのも現状である²⁶⁾。しかし、FSL による角膜移植はまだまだ始まったばかりの術式で、マシン自体を含めた development が期待できる。

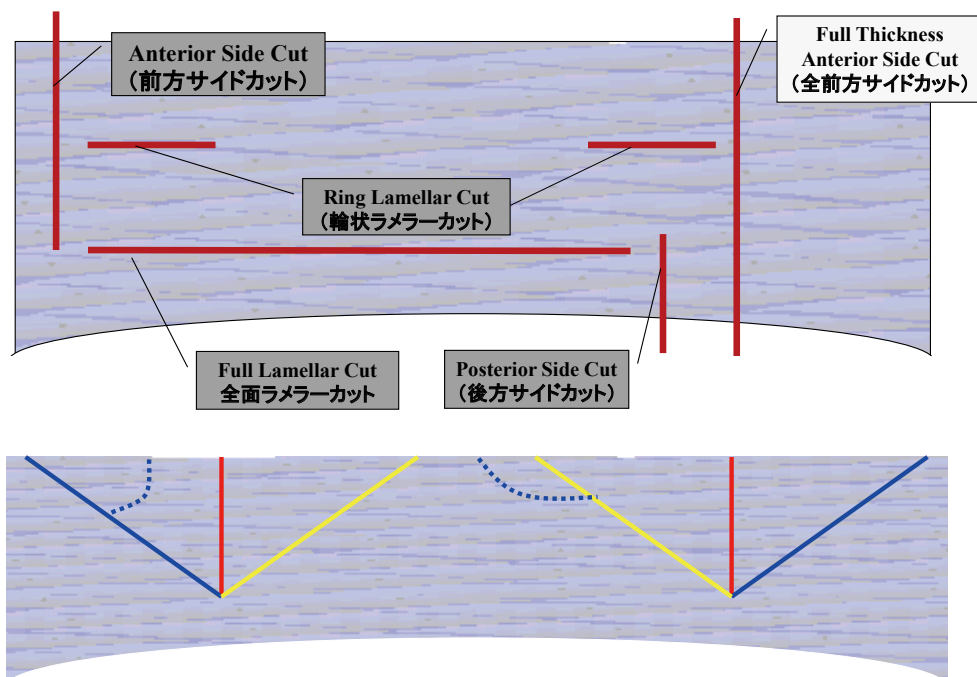
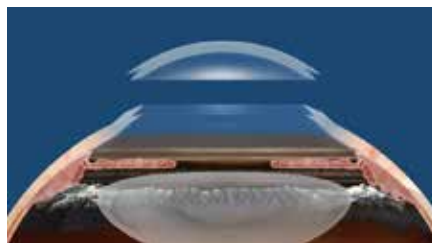
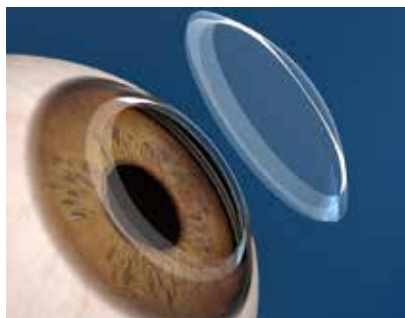


図20 フェムトセカンドレーザー (FSL) による角膜切開例
移植時はこれらの切開パターンを組み合わせることによって、種々の切開を行える。



Company Confidential
© 2010 Abbott Medical
Optics



術前



術後

図21 Zig-zag 型切開による角膜移植

当院で主に用いている角膜切開パターンで、下段は Zig-zag 型切開を用いた移植例。接合部が安定していること、ほぼ同型の切開であることによって非常にスムーズで安定したドナー・レシピエント接合部が形成できる。

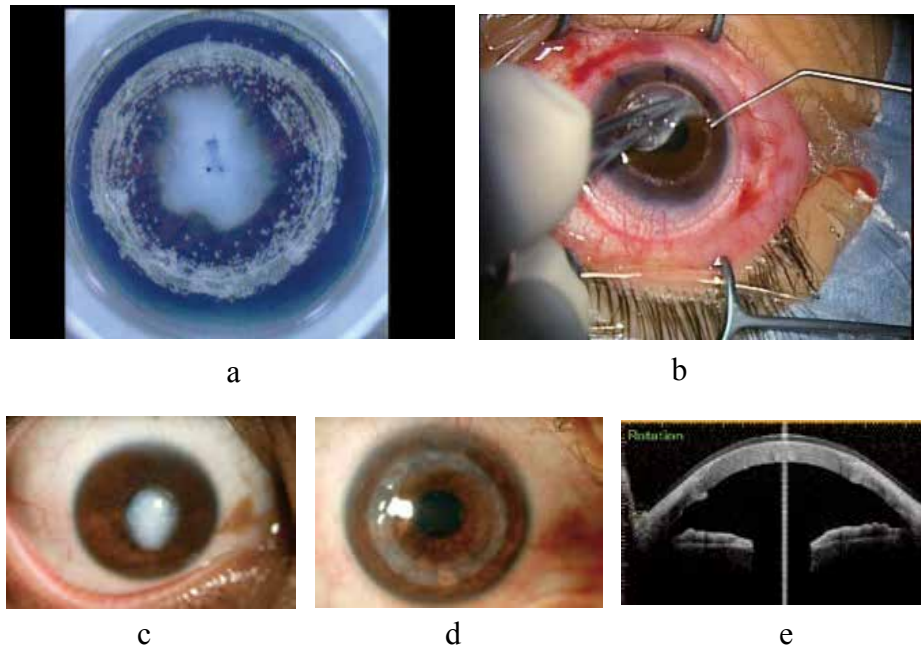


図 22 Zig-zag 型切開による角膜移植の実際

a FSL を用いレシピエント角膜を切開, b 攝子で角膜を除去, c 術前の急性角膜水腫後の円錐角膜症例, d 術後一週間目の前眼部所見と, e 光干渉断層撮影を用いた角膜断面図。

おわりに

角膜手術の原則は病的角膜を削除し必要に応じたドナー角膜を移植することである。現在、角膜移植の手術方法は様々なものが開発され、患者の疾患に応じて安全かつ効果的に手術が施行できるようになった。角膜パーツ移植は PKP と比較し安全な手術であり今後の適応は拡大すると思われる。また、FSL による手術やデスメ膜を移植する DMEK など新しい手術手技の発展により今後さらなる移植医療の向上が期待される。しかし手術におけるパラダイムシフトは日進月歩の目まぐるしいスピードで生じているように思われがちだが、予後の改善というニーズに端を発する基礎実験の積み重ねをバネに新たな技術革新がタイムリーにマッチしたときにもたらされるため、そのハードルは想像以上に高い。今後も更なる研鑽を必要としている。

参考文献

- 1) Paton RT : Hystory of corneal transplantation. Int Ophthalmol Clin **10** : 181-186, 1970.
- 2) Zirm E : Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. Graefes Arch Ophthalmol **64** : 580-593, 1906.
- 3) Elschmig A : Keratoplasty. Arch Ophthalmol **4** : 165-173, 1930.
- 4) Filatov PV : Transplantation of the cornea. Arch

Ophthalmol **13** : 321-347, 1935.

- 5) 越智貞美 : 角膜移植術によりて視力を著しく快復したる患者供覧. 日眼会誌 **30** : 599-600, 1926.
- 6) Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH : Centennial review of corneal transplantation. Clin Exp Ophthalmol **33** : 642-657, 2005.
- 7) 今泉亀撤 : 随想録「蟬の生涯」. 福島民友新聞社本社, 平成 4 年 12 月 26 日発行.
- 8) 山口剛史 : 角膜移植の現在と未来. 臨床眼科 **70** : 635-644, 2016.
- 9) Förster W, Grewe S, Busse H : Clinical use of the excimer laser in treatment of surface corneal opacities--therapeutic strategy and case reports. Klin Monbl Augenheilkd **202** : 126-129, 1993.
- 10) Sugita J, Kondo J : Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. Br J Ophthalmol **81** : 184-188, 1997.
- 11) Gorovoy MS : Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. Cornea **25** : 886-889, 2006.
- 12) Jabbarvand M, Hashemian H, Khodaparast M, et al : Femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty for superficial corneal opacities. J Cataract Refract Surg **40** : 1805-1812, 2014.
- 13) Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, et al : A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar

- keratoplasty. *Br J Ophthalmol* **83** : 327-333, 1999.
- 14) Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, et al : Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* **134** : 159-165, 2002.
- 15) Senoo T, Chiba K, Terada O, et al : Deep lamellar keratoplasty by deep parenchyma detachment from the corneal limbs. *Br J Ophthalmol* **89** : 1597-1600, 2005.
- 16) Price FW Jr, Price MO : Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes : early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg* **32** : 411-418, 2006.
- 17) Ham L, Dapena I, van Luijk C, et al : Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) for Fuchs endothelial dystrophy : review of the first 50 consecutive cases. *Eye* **23** : 1990-1998, 2009.
- 18) Tan A, Tan DT, Tan XW, et al : Osteo-odonto Keratoplastis : systematic review of surgical outcomes and complication rates. *Ocul Surf* **10** : 15-25, 2012.
- 19) Dohlman CH, Schneider HA, Doane MG : Prosthokeratoplasty. *Am J Ophthalmol* **77** : 694-700, 1974.
- 20) 森 洋斉, 宮田和典 : 人工角膜 Boston Keratoprothesis. *あたらしい眼科* **27** : 645-646, 2010.
- 21) Crawford GJ, Chirila TV, Vijayasekaran S, et al : Preliminary evaluation of a hydrogel core-and-skirt keratoprosthesis in the rabbit cornea. *J Refract Surg* **12** : 525-529, 1996.
- 22) Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, et al : Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* **349** : 990-993, 1997.
- 23) Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al : Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous olal mucosal epithelium. *N Engl J Med* **351** : 1187-1196, 2004.
- 24) Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al : Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med* **378** : 995-1003, 2018.
- 25) Yoo SH, Hurmeric V : Femtosecond laser-assisted keratoplasty. *Am J Ophthalmol* **151** : 189-191, 2011.
- 26) Gaster RN, Dumitrascu O, Rabinowitz YS : Penetrating keratoplasty using femtosecond laser-enabled keratoplasty with zig-zag incisions versus a mechanical trephine in patients with keratoconus. *Br J Ophthalmol* **96** : 1195-1199, 2012.