

全層角膜移植術の拒絶反応発生因子の多変量解析による検討

山上 聡¹⁾, 鈴木 康之²⁾, 大矢 智博²⁾, 宮田 和典²⁾, 水流 忠彦³⁾¹⁾JR 東京総合病院眼科, ²⁾東京大学医学部眼科学教室, ³⁾東京大学医学部角膜移植部

要 約

新鮮角膜を用いた全層角膜移植術施行眼のうち、術後1年以上経過観察した571眼を対象に、拒絶反応発生危険因子を多変量解析であるロジスティックモデルを用いて解析した。術前危険因子は、角膜血管侵入の程度、再移植眼、連続縫合、角膜内皮機能障害であった。従来から指摘されている血管侵入、再移植以外に、連続縫合、角膜内皮機能障害も内皮型拒絶反応発生危険因子となることが示された。術後3か月以内の早期と6か月から1

年以内の晩期に拒絶反応を起こした症例を同様の方法で比較したところ、患者年齢の若い症例は、早期に拒絶反応を発生する危険が高かった。(日眼会誌 98:1097-1100, 1994)

キーワード：全層角膜移植術、内皮型拒絶反応、ロジスティックモデル、術前危険因子

Multivariate Analysis of Risk Factors of Rejection in Penetrating Keratoplasty

Satoru Yamagami¹⁾, Yasuyuki Suzuki²⁾, Tomohiro Ohya²⁾, Kazunori Miyata²⁾ and Tadahiko Tsuru³⁾¹⁾Eye Clinic, JR Tokyo General Hospital²⁾Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine³⁾Section of Corneal Transplantation, The University of Tokyo School of Medicine

Abstract

In order to evaluate preoperative risk factors that affect the incidence of endothelial rejection after penetrating keratoplasty, we performed statistical analysis on 571 consecutive cases who had been followed at the University of Tokyo Hospital for at least one year. We applied a logistic regression model (multiple variate analysis) to determine the significance of the association between the preoperative factors and the incidence of rejection. We identified four preoperative risk factors of endothelial rejection in a year as follows: the extent of corneal vascularization, failed previous graft con-

tinuous sutures, and preoperative corneal endothelial damage. When the rejection cases were divided into an early group that suffered rejection within 3 months and a late group that suffered rejection after 6 to 12 months, young patients were likely to suffer rejection in the early postoperative period. (Jpn Ophthalmol Soc 98:1097-1100, 1994)

Key words: Penetrating keratoplasty, Rejection, Logistic model, Preoperative risk factors

I 緒 言

全層角膜移植術後の内皮型拒絶反応発生因子の検討は、複数の因子が複雑に関連し合うことが多いため、単純な2群比較では、背景因子を考慮することが難しく、客観的評価法としては必ずしも妥当な方法とはいえない。

我が国における多数例の報告では、拒絶反応は術後1年以内に拒絶反応例の94%に発生しており¹⁾、また、術後6か月以降にみられる拒絶反応は、反応自体比較的軽いといわれており²⁾、術後早期に拒絶反応を起こす症例と危険因子に差のある可能性もある。

そこで今回、我々は全層角膜移植術における術後1年以内に発生した内皮型拒絶反応に影響を与える術前因子

別刷請求先：151 東京都渋谷区代々木2-1-3 JR 東京総合病院眼科 山上 聡
(平成6年1月25日受付, 平成6年6月23日改訂受理)

Reprint requests to: Satoru Yamagami, M.D. Eye Clinic, JR Tokyo General Hospital, 2-1-3, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151, Japan

(Received January 25, 1993 and accepted in revised form June 23, 1994)

を、多変量解析モデルであるロジスティックモデル³⁾を用いて総合的に検討し、拒絶反応発生の危険因子の選択を試みた。また、術後早期(3か月以内)に拒絶反応を起こしたものと、晩期(6か月から1年)に起こしたものの間の危険因子の差についても合わせて検討したので報告する。

II 対象および方法

1. 対象

1971年5月～1992年3月までに東京大学医学部附属病院眼科で新鮮角膜を用いた全層角膜移植術を施行例のうち、術後1年以上経過し得た症例とした。これらのうち、自家移植例、術後シクロスポリン使用例、解析因子に欠落のあるものを除外した484例571眼(男性376眼、女性195眼)とした。手術時年齢は4～87歳、平均40.0±18.8歳(平均値±標準偏差)、術後観察期間は平均5.7±4.8年(平均値±標準偏差)で、最長20年であった(表1)。手術回数は、初回490眼、2回63眼、3回13眼、4回5眼であった。原疾患の内訳は、表2に示したごとく、円錐角膜が186眼と最も多く、角膜白斑133眼、再移植81眼であった。

2. 手術方法、抜糸法および術後投薬

既報⁴⁾に記した。

3. 解析因子

内皮型拒絶反応を発生させる可能性のある術前因子として、以下の因子を解析した。患者因子は、患者年齢、角膜血管侵入の有無と程度、角膜内皮機能障害の有無、虹彩前癒着の有無、水晶体の有無、緑内障の有無、手術回数(初回、再手術)とした。また、提供眼因子は死亡

表1 患者背景

平均年齢	40.0±18.8歳(平均値±標準偏差) (4～87歳)
男女比(男:女)	376:195
術後観察期間	5.7±4.8年(平均値±標準偏差) (1～20年)
手術回数	初回 490眼 2回 63眼 3回 13眼 4回 5眼

表2 原疾患の内訳

原疾患	眼数
円錐角膜	186
角膜白斑	133
角膜ヘルペス	81
再移植	81
水疱性角膜症	51
角膜変性症	39
合計	571

表3 解析因子

患者因子	
患者年齢	40.0±18.8歳(平均値±標準偏差) (4～87歳)
角膜血管侵入	0 275眼 1* 140眼 2 124眼 3 32眼
角膜内皮機能障害	有 121眼 無 450眼
虹彩前癒着	有 81眼 無 490眼
水晶体	有 482眼 無 89眼
緑内障	有 55眼 無 516眼
初回移植	490眼
再移植	81眼
提供眼因子	
提供眼年齢	63.9±15.9歳(平均値±標準偏差) (3～94歳)
死亡—摘出時間	4.5±2.5時間(平均値±標準偏差)
摘出—手術時間	15.1±8.9時間(平均値±標準偏差)
手術因子	
縫合法	連続縫合 509眼 端々縫合 62眼
粘弾性物質の使用	有 292眼 無 279眼
レシピエント径	7.053±0.209mm(平均値±標準偏差)
白内障同時手術	33眼(571眼中)

*0:血管侵入なし 1:1象限以内 2:2象限
3:3象限以上

時年齢、死亡からの摘出までの時間、摘出から手術までの時間、手術時因子として縫合法(連続縫合、または端々縫合)、粘弾性物質使用の有無、白内障同時手術の施行の有無、レシピエント径とした。ここで角膜血管侵入の程度を、全くないもの、1象限以内、2象限、3象限以上の4段階とした。角膜内皮機能の正常、異常の区別は、角膜上皮あるいは実質に浮腫があり、明らかに角膜内皮機能障害が存在する症例を異常と判断し、それ以外の症例は正常とした。水疱性角膜症、原疾患の再発以外の再移植眼、角膜内皮変性症などが異常とされた。無水晶体には、術前に無水晶体眼、偽水晶体眼であるか、もしくは全層角膜移植施行時に白内障同時手術を施行したものを分類した。また、緑内障の有無は、術前の眼圧の状態、視神経乳頭または視野の緑内障性変化の有無、緑内障治療薬の使用の既往の有無によって判定した。解析因子の内訳を表3に示した。

4. 解析方法

内皮型拒絶反応発生危険因子の解析は、多変量解析モデルであるロジスティックモデル³⁾を用いた。本法は、要因(解析因子)がどの程度エンドポイントの発生(本研究では、術後1年以内の内皮型拒絶反応の発生)確率を高めるかを推定するのに用いられる方法で、因子選択は、

有意水準5%未満のステップワイズ法(漸減法)によった。

エンドポイントは、内皮型拒絶反応発生時点とした。拒絶反応の判定は、拒絶反応線、角膜裏面沈着物、角膜実質浮腫のいずれかを伴う前房内炎症の発生または増悪が出現した場合とし、上皮型拒絶反応単独と考えられるものは除外した。角膜実質浮腫のみで前房内炎症の有無が明らかでなく、拒絶反応によらない角膜内皮機能不全との鑑別が困難である場合は、その後のステロイド治療に反応し透明性を回復した場合のみ拒絶反応発生と判定した。

さらに、3か月以内に拒絶反応を起こしたものと、6か月から1年以内に起こしたものを抽出し、その両群が外的因子によって判別可能であるか否かを検討するために、ロジスティックモデルを用いて解析した。

III 結 果

内皮型拒絶反応発生数を示す(表4)。拒絶反応を発生したものは571眼中186眼(32.6%)で、そのうち今回解析の対象とした術後1年以内に発生したものは145眼(25.4%)であり、拒絶反応例の78.0%は、術後1年以内であった。手術時期による術後1年以内の拒絶反応発生率の差の有無を検討したところ、1971年5月から1976年3月まで23.6%(21/89眼)、1976年4月から1981年3月まで23.5%(28/119眼)、1981年4月から1986年3月まで29.7%(60/202眼)、1986年4月から1992年3月まで22.4%(36/161眼)で各期間に差はなかった(χ^2 検定)。

危険率5%未満で有意となった内皮型拒絶反応危険

表4 拒絶反応発生数

術後月数(x)	眼数
$x \leq 3$ か月	39
3 か月 $< x \leq 6$ か月	48
6 か月 $< x \leq 12$ か月	58
12 か月 $< x$	41
合 計	186 眼

表5 内皮型拒絶反応発生危険因子

因 子	相対危険度	P 値
血管侵入 無	1	< 0.0001
1 象眼以内	1.654	
2 象	2.736	
3 象眼以上	4.525	
手術回数 初回	1	< 0.001
再移植	2.392	
縫合法 単結紮	1	< 0.01
連続	2.336	
内皮機能 正常	1	< 0.05
異常	3.634	

因子を示す(表5)。P値の最も小さかったもの、すなわち拒絶反応発生危険率を増加させる可能性の最も高いものは、術前の母角膜の血管侵入で、以下再手術、連続縫合、内皮機能障害とされた。しかし患者年齢、虹彩前癒着の有無、緑内障の有無、死亡時年齢、死亡から摘出までの時間、摘出から手術までの時間、粘弾性物質使用の有無、白内障同時手術の施行、レシピエント径はいずれも拒絶反応発生に有意な関連は示されなかった。

拒絶反応発生145眼のうち、3か月以内に発生した39眼と6か月から1年までに発生した58眼の合計97眼について、上記と同様の術前因子についてロジスティックモデルを用いて解析した結果、患者年齢が抽出され、3か月以内の早期に発生した例は、患者年齢が有意に若かった($p < 0.001$)。

IV 考 按

全層角膜移植術において、内皮型拒絶反応は、角膜内皮機能不全を引き起こし、予後に大きく影響する因子であることはいうまでもない。そこで、手術および経過観察に際し、留意すべき点を明らかにするとともに、拒絶反応発生危険因子として、今後使用される免疫抑制剤を投与すべき症例選択の根拠を得ることを目的とし、今回の検討を試みた。

これまで欧米では、重回帰型生命表法を用いた拒絶反応発生危険因子の検討がなされている^{5)~7)}。本法は、中途打ち切り例を含めることが可能である点で優れており、予後因子の解析、治療効果の判定に適した方法である。ところが拒絶反応は、その多くが術後早期、とりわけ術後1年以内に発生し¹⁾、その中で、早期に発生したものをより強い影響を持つものとして扱う点が、拒絶反応を評価する場合として必ずしも適切ではないと考えられる。そこで今回は、内皮型拒絶反応発生に関与する因子を、1年以上経過観察し得た571眼に対して多変量解析であるロジスティックモデルを用いて総合的に解析した。さらに、内皮型拒絶反応を、術後早期に起こした症例と晩期に起こした症例に分け、同様の方法で危険因子の違いを検討した。

今回予後を悪化させる因子として、血管侵入の程度、角膜内皮機能障害、再移植、連続縫合が選択され、早期拒絶反応発生例は晩期発生例に比し、患者年齢が若かった。

術前血管侵入は、拒絶反応の発生頻度を高くすることが数多く報告されており^{5)7)~13)}、今回の結果もこれらと同様であった。また今回は、10-0 ナイロン糸による連続縫合が、同じ糸による喘々縫合より拒絶反応を惹起しやすいとの結果であった。縫合糸の角膜に及ぼす影響を裏付ける検討で、ラット角膜において、ナイロン糸が抗原提示細胞であるIa陽性細胞をはじめとする免疫担当細胞の浸潤を起こし、縫合することでさらにその反応を強

くすることが示されている¹⁴⁾。縫合糸の角膜内通過距離が長い連続縫合は、血管侵入を助長する¹³⁾とともに、上記のような免疫反応を強くする可能性も考えられる。今回の結果は、角膜移植の拒絶反応における縫合糸の影響の重要性を示すものとして注目されている。ただし臨床では、喘々縫合の場合、術後乱視のコントロールが難しい問題もあり、術前血管侵入の状態なども考慮に入れた縫合法の選択が必要と考えられる。

角膜内皮機能障害は、全層角膜移植手術透明治癒率を悪化させる重要な因子であると考えられ^{15)~17)}、角膜内皮密度の減少率が大きいことが指摘されている¹⁸⁾¹⁹⁾。今回それに加えて、拒絶反応発生危険因子であることも示され、術後副腎皮質ステロイド点眼液に加えて、シクロスポリンなどの免疫抑制療法の対象としても考慮すべきと思われる。

再移植例で拒絶反応発生危険性が高いことは、初回移植手術と術前血管侵入例や角膜内皮機能障害例の多い再移植術との単純比較のみならず、Boisjoly⁵⁾らによる多変量解析によっても報告されており⁵⁾、再移植した症例であること自体により、拒絶反応発生率が高くなることが示されている。

今回、術後3か月以内の比較的強い拒絶反応を起こす²⁰⁾早期のものと、6か月から1年に拒絶反応を起こす晩期のものとの間に関連する因子を比較し、拒絶反応発生機序の差異の有無の検討を試みた。結果として、患者年齢の低い症例で早期に拒絶反応が起きる以外、有意の因子は選択されなかった。しかし、このことは、とりわけ今回の検討で明らかとなった拒絶反応危険因子を持つ若年者では、術後早期からのより密な経過観察と強力な免疫抑制療法を必要とすることを示しており、注意が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第48回日本臨床眼科学会において発表した。

文 献

- 1) 上田俊介, 中安清夫, 江本一郎, 南秀一郎, 中馬祐一, 金井 淳, 他: 全層角膜移植の統計的観察. 順天堂大学における最近24年間の症例について. 臨眼 36: 1041-1045, 1982.
- 2) 金井 淳: 角膜移植. 臨床免疫 48: 98-103, 1990.
- 3) SAS Institute Inc: SAS Technical Report P-200, SAS/STAT software, CALIS and LOGISTIC Procedures, Release 6.04 Ed, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA: 1-236, 1990.
- 4) 山上 聡, 鈴木康之, 大矢智博, 村尾元成, 宮田和典, 水流忠彦: 重回帰型生命表法を用いた全層角膜移植術の予後悪化因子の解析. 日眼会誌 98: 777-781, 1994.
- 5) Boisjoly HM, Bernard PM, Dube I, Laughrea PA, Bazin R, Bernier J: Effect of factors unrelated to tissue matching on corneal transplant endothelial rejection. Am J Ophthalmol 107: 647-654, 1989.
- 6) Sanfilippo F, MacQueen JM, Vaughn WK, Foulks GN: Reduced graft rejection with good HLA-A and B matching in high risk corneal transplantation. N Engl J Med 315: 29-35, 1986.
- 7) Musch DC, Meyer RF: Risk of endothelial rejection after bilateral penetrating keratoplasty. Ophthalmology 96: 1139-1143, 1989.
- 8) Völker-Dieben HJM, Kok-van Alphen CC, Lansbergen Q, Persijn GG: Different influences on corneal graft survival in 539 transplants. Acta Ophthalmol (Copenh) 60: 190-202, 1982.
- 9) Cobo LM, Coster DJ, Rice NSC, Jones BR: Prognosis and management of corneal transplantation for herpes keratitis. Arch Ophthalmol 98: 1755-1759, 1980.
- 10) Meyer RF: Corneal allograft rejection in bilateral penetrating keratoplasty: Clinical and laboratory studies. Trans Am Ophthalmol Soc 84: 664-742, 1986.
- 11) Völker-Dieben HJM, D'Amaro J, Kok-van Alphen CC: Hierarchy of prognostic factors for corneal allograft survival. Aust NZ J Ophthalmol 15: 11-18, 1987.
- 12) Völker-Dieben HJM, Kok-van Alphen CC, D'Amaro J, de Lange P: The effect of prospective HLA-A and -B matching in 288 penetrating keratoplasties for herpes simplex keratitis. Acta Ophthalmol (Copenh) 62: 513-523, 1984.
- 13) Paque J, Poirier RH: Corneal allograft reaction and its relationship to suture site neovascularization. Ophthalmic Surg 8: 71-74, 1977.
- 14) 茂沢克己: ラット角膜における縫合糸の影響. 日眼会誌 95: 841-849, 1991.
- 15) Price FW, Whitson WE, Marks RG: Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplasty. Ophthalmology 98: 322-328, 1991.
- 16) 岩下正美, 村松隆次, 阿部映一, 茂沢克己, 山城博子, 曾根隆一郎: 全層角膜移植手術成績に関する統計的検討. 日眼会誌 92: 1122-1129, 1988.
- 17) Bishop VLM, Wechsler AW, Robinson LP, Billson FA: Corneal graft survival: A retrospective Australian study. Aust J Ophthalmology 14: 133-138, 1986.
- 18) 小幡博人, 村尾元成, 宮田和典, 澤 充: 全層角膜移植術における角膜内皮細胞密度の検討. 日眼会誌 96: 346-351, 1992.
- 19) 松原正男, 木村内子, 佐藤 孜, 矢野真知子, 水流忠彦, 稲葉和代, 他: 角膜移植片の透明性と内皮細胞面積について. 臨眼 38: 751-755, 1984.
- 20) Arentsen JJ: Corneal transplant allograft reaction: Possible predisposing factors. Trans Am Ophthalmol Soc 81: 361-402, 1983.