

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

山上 聡¹⁾, 鈴木 康之²⁾, 大矢 智博²⁾, 村尾 元成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 698 眼を対象に、予後を悪化させる術前危険因子を統計学的に検討した。解析には、経過観察期間と予後因子の両面を考慮した多変量解析手法である Cox の重回帰型生命表法（比例ハザードモデル）を用いた。術前危険因子は、角膜内皮障害、虹彩前癒着の存在、緑内障の合併、高い提供者年齢、角膜血管侵入の程度、無水晶体（偽水晶体を含む）

であった。これらを用いて全層角膜移植術の予後のシミュレーションを試みた。（日眼会誌 98：777-781, 1994）

キーワード：全層角膜移植術, Cox 重回帰型生命表法, 術前危険因子

Statistic Evaluation of Prognostic Risk Factors in Penetrating Keratoplasty using Cox Multiple Regression Model

Satoru Yamagami¹⁾, Yasuyuki Suzuki²⁾, Tomohiro Ohya²⁾,
Motonari Murao²⁾, Kazunori Miyata²⁾ and Tadahiko Tsuru³⁾¹⁾Eye Clinic, JR Tokyo General Hospital²⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine³⁾Section of Corneal Transplantation, University of Tokyo School of Medicine

Abstract

Preoperative risk factors that may influence the prognosis in penetrating keratoplasty were statistically analyzed on 698 consecutive eye that had been operated on at the University of Tokyo Hospital. A Cox multiple regression model (proportional hazards models) was constructed with simultaneous consideration of follow-up periods and prognostic factors. Six preoperative risk factors were indentified: corneal endothelial damage, the pre-

sence of anterior synechiae, glaucoma, older donor age, the area of vascularization, and aphakia or pseudophakia. Simulations of the prognosis were attempted using the significant factors. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 777-781, 1994)

Key words: Penetrating keratoplasty, Cox multiple regression model, Preoperative risk factors

I 緒 言

全層角膜移植術の手術適応は、近年変化しつつあり、水疱性角膜症、再移植術など、予後の不良とされる症例に対する移植の機会が増加してきている^{1)~3)}。角膜移植手術の予後については、これまで各疾患ごとに生命表法による平均透明治癒率について、幾つかの報告がなされている^{4)~7)}。しかし、解析法の多くは、経過観察期間の異なる症例の最終観察時点をもとにしたものであるため、中途打ち切り例 (censored case) の情報を十分に利用で

きず、最終観察時点の範囲もばらつきが大きく、必ずしも正確な予後を表したものではない。したがって、角膜移植手術の予後を予測するためには、提供角膜に関する因子を含めて、種々の背景因子に対する多変量解析と生命表による分析を総合的に行う必要がある。

そこで今回、重回帰分析と中途打ち切り例を含めた経過観察期間の結果をすべて使用する Cox の重回帰型生命表法（比例ハザードモデル）理論⁸⁾を用いて全層角膜移植術の予後を悪化させる因子の解析を試み、若干の知見を得たので報告する。

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5年12月14日受付，平成6年4月4日受理）

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

（Received December 14, 1993 and accepted in revised form April 4, 1994）

表1 原疾患の内訳

原疾患	眼 数
円錐角膜	198
角膜白斑	165
再移植	123
角膜ヘルペス	95
水疱性角膜症	73
角膜変性	44
合 計	698 眼

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全層角膜移植術を施行した症例のうち、解析因子に欠落のない568例620眼、延べ698眼（男性463眼、女性235眼）とした。手術時平均年齢は、39.7±19.1歳（平均値±標準偏差）、術後観察期間は、2か月～20年で平均5.7±4.8年（平均値±標準偏差）であった。手術回数は、初回575眼、2回90眼、3回以上33眼であった。原疾患の内訳は、表1に示したごとく、円錐角膜が198眼と最も多く、角膜白斑165眼、再移植123眼と続いた。ただし角膜白斑は、角膜ヘルペス以外の原因による白斑とし、角膜潰瘍、角膜穿孔などによるものもこれに含めた。

2. 手術方法、抜糸法および術後投薬

ドナー角膜は、内皮側からトレパンを用いて打ち抜き、原則としてレシピエント直径より0.2～0.5mm大きくした。ドナー角膜は、10-0 ナイロン糸で8針仮縫合し、10-0 ナイロン糸で連続縫合または端々縫合を行った。ただし1976年以前の症例は、ドナー角膜を上皮側から打ち抜き、1978年以前はドナー、レシピエント角膜とも同径であった。手術終了時0.8%デキサメタゾン0.3mlの結膜下注射と抗生物質の軟膏を塗布した。術後は0.1%ベータメタゾン、抗生剤を1日4回、円錐角膜以外ではさらに1%アトロピンを1日1～2回点眼し、経過をみて漸減した。

抜糸は、連続縫合施行眼は原則として2～6か月目に、端々縫合では6か月目から乱視軸の方向を考慮しながら選択的抜糸を施行した。拒絶反応発生時には、原則として0.8%デキサメタゾンの結膜下注射を1日2回、0.1%ベータメタゾンを1時間間隔で点眼、就眠前にベータメタゾン軟膏を点入した。また、重症の内皮型拒絶反応症例に対しては、15～30mgのプレドニゾン内服を併用した。

3. 解析方法

予後影響因子の解析は、Coxの重回帰型生命表法（比例ハザードモデル）理論を用いた。本理論を数式で表すと

$$\lambda(t;\chi)=\exp(\chi\beta)\lambda_0(t)$$

ここで、
 $\lambda(t;\chi)$ ＝時間tにおける瞬間死亡率（ハザード率）
t＝観察期間
 χ ＝各観察症例についてのP個の変動（予後因子）、
 $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_P$ のベクトル
 $\beta=\chi(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_P)$ の係数ベクトル
 $\lambda_0(t)=\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_P$ がすべて $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_P$ （平均値）である時の時間tにおける瞬間死亡率である。

因子選別は、有意水準5%未満のステップワイズ法（漸減法）により、表1の6つの原疾患については、病型ごとに層別化して別々に分析した後これらを総合して解析するstratified analysis法を用いた⁸⁾。また、死亡すなわちエンドポイントの定義は、移植片の透明性が失われた時点とした。カルテの記載上判定困難例については、明らかに透明性があると判断できた最後の時点と、明らかに透明性がないと判断できた最初の時点とを定め、その中間の時点を経過ポイントとした。また、移植片の透明性について明確な記載のない症例では、角膜厚が0.60mmを超えた時点を経過ポイントとした。なお、解析にあたっては、選択された各因子による比例ハザード性を確認した。

4. 解析因子

予後を悪化させる可能性のある術前因子として、以下

表2 解析因子

患者因子	
患者年齢	39.7±19.1歳(平均値±標準偏差) (4～87歳)
角膜血管侵入	無 303眼
	軽度* 174眼
	高度* 221眼
角膜内皮機能障害	有 515眼
	無 183眼
虹彩前癒着	有 150眼
	無 548眼
水晶体	有 558眼
	無 140眼
緑内障合併	有 93眼
	無 605眼
提供眼因子	
提供者年齢	63.5±16.3歳(平均値±標準偏差) (3～94歳)
死亡―摘出時間	4.6±2.7時間(平均値±標準偏差)
摘出―手術時間	15.5±9.0時間(平均値±標準偏差)
手術因子	
縫合法	連続縫合 587眼
	端々縫合 111眼
粘弾性物質の使用	有 374眼
	無 324眼
白内障同時手術	49眼(698眼中)

軽度*：1象限以内 高度*：2象限以上

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、緑内障合併の有無とした。また、提供眼因子は提供者年齢、死亡から摘出までの時間、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とした。ここで角膜血管侵入の程度は、全くないもの、1 象限以内のもの、2 象限以上のものの 3 段階とした。角膜内皮機能障害の有無の区別は、上皮あるいは実質に浮腫があり、内皮機能障害が疑われるか否かにより判定し、水疱性角膜症、再移植眼で再発以外のもの、角膜内皮変性症などが内皮機能障害ありに含まれた。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、緑内障合併の有無は、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。解析因子の詳細を表 2 に示した。

III 結 果

危険率 5 % 未満で有意となった予後悪化因子を表 3 に示す。P 値の最も小さかったもの、すなわち予後を悪化させる可能性の最も高いものは術前の角膜内皮機能障害であった。以下術前の虹彩前癒着の存在、術前の緑内障の合併、高い提供者年齢、角膜血管侵入の程度、無水晶体が有意と判定された。患者年齢、死亡から摘出までの時間、摘出から手術までの時間、縫合法、粘弾性物質使用の有無、白内障同時手術の施行は、いずれも予後に有意な関連はなかった。

IV 考 按

今回我々は、既に全層角膜移植術の予後を悪化させる可能性が指摘されている諸因子の中で、手術予後、すなわち透明治癒率に影響を与える重要な因子の選択を目的

とした。従来のような一時点の状態や、最終観察時点の状態のみからの解析は、中途打ち切り例を含めることができず、生存例については、その時点まで生存していた例を同じものとして扱っている。また、通常生命表法では背景因子の偏りの補正が困難であり、それぞれの因子が予後に与える影響を正確に評価するためには、極めて多数の症例を必要とする。今回分析に用いた Cox の重回帰型生命表法（比例ハザードモデル）は、経過観察期間と背景因子の両面を考慮した多変量解析手法であり、中途打ち切り例を扱うことの多い臨床例の解析に有用な方法である。そこで、今回は本手法を用いて、一施設における 698 眼の解析を試みた。解析にあたり、原因疾患に関しては、各疾患ごとに層別化して別々に解析する stratified analysis 法を用いた。これは各原疾患により解析因子構成の偏りが大きいため、各疾患をダミー変数により解析因子として含めた場合、他の特定の因子との相関が大きくなるためである。

予後を悪化させる因子として、患者因子として血管侵入の程度、角膜内皮機能障害、緑内障の合併、無水晶体（偽水晶体を含む）、虹彩前癒着の存在、提供眼因子として提供者年齢が高いことが選択された。以下にこれらについて順に検討する。

まず、術前血管侵入については、拒絶反応の発生頻度が高くなる^{6)7)10)11)~14)}ことがこれまでも数多く報告されており、結果として透明治癒率も低下することは予想される。また術後は、縫合糸がこの血管侵入を助長するためともいわれている¹⁴⁾。今回は、拒絶反応と関係する可能性のある血管侵入の深さ¹⁵⁾については、検討の分類上考慮しなかったが、やはり血管侵入の程度、すなわち 1

表 3 予後悪化因子とハザード比

予後因子		ハザード比	P 値
内皮機能障害	無	1	<0.0001
	有	2.312	
緑内障合併	無	1	<0.01
	有	1.979	
血管侵入	無	1	<0.05
	軽度*	1.254	
	高度*	1.573	
虹彩前癒着	無	1	<0.001
	有	1.484	
水晶体	無	1	<0.05
	有	0.717	
提供者年齢		1.269	<0.01

(10 歳の増加に対して)

軽度*：1 象限以内 高度*：2 象限以上

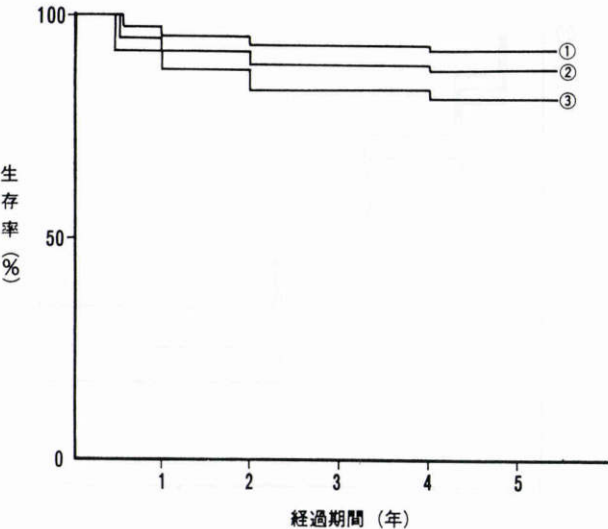


図 1 シミュレーション症例 1.

角膜ヘルペスの透明治癒率シミュレーション。角膜内皮機能正常、緑内障なし、虹彩前癒着なし、水晶体あり、提供眼年齢 60 歳で、術前血管侵入の程度を変化させた。① 血管侵入なし、② 血管侵入軽度（1 象限以内）、③ 血管侵入高度（2 象限以上）

象限以内のものとそれを超えるものという3段階の分類において有意の因子として選択された。これは、主に拒絶反応を介する可能性の高い角膜の術前血管侵入が、透明治癒率に対しても大きな影響を及ぼすことが確認された。図1に今回選択された6つの因子のうち、血管侵入以外を角膜内皮機能障害なし、緑内障なし、虹彩前癒着なし、水晶体あり、提供者年齢60歳と定め、血管侵入の程度を変化させた角膜ヘルペスの場合の透明治癒率に関するシミュレーション結果を示す。生命表曲線は、実際の角膜ヘルペスのものを用いてあり、血管侵入が増加するに従って予後が悪化することが示されている。

角膜内皮機能障害については、ハザード比が最も大きく、P値が最も小さいなど、やはり透明治癒率に直接影響を与える最大の因子であることが示された。水疱性角膜症など内皮機能障害のある症例で予後が悪いとする報告⁴⁾¹⁶⁾とも一致するものと考えられる。これは、術前母角膜の内皮機能の悪い症例では、術後移植片内皮細胞の減少が早いこと¹⁷⁾¹⁸⁾が関与している可能性が考えられる。

虹彩前癒着の存在は、移植片の浮腫を促進し、予後を悪化させることは、これまでも幾つか報告されている^{14)15)19)~21)}。その機序として移植片内皮が血管に曝されることで拒絶反応の発生頻度が増えるとするもの²²⁾²³⁾、直接内皮が障害されるとするもの²⁴⁾、緑内障の頻度が増すとするもの²⁵⁾など幾つかの説が考えられている。今回の結果では、無水晶体例および緑内障合併例では予後がより悪いということが示された。これらはある程度相互に関連のあることである。これは比例ハザードモデルのように各因子の独立性を前提とする手法において同時に解析する因子の対象として、これらの因子は比較的相関

が高かったため、各々の因子を除外して検討したところ結果に大きな差はなかった。したがって、各々の因子が有意に予後に関与していることには問題がないと考えられた。

提供者の年齢については、今回の我々の結果では、ドナー年齢10歳の増加に対してハザード比が1.269増加することが明らかとなった。図2に、水疱性角膜症（全例角膜内皮機能障害）で、術前の緑内障、血管侵入、虹彩前癒着がなく、無水晶体眼（偽水晶体眼を含む）において、提供者年齢が40歳、60歳、80歳の場合の透明治癒率のシミュレーション結果を示す。これまで死亡時のドナー年齢が高い場合、拒絶反応の発生率が高いとする報告²⁶⁾や年齢の増加に伴って内皮細胞密度が減少して行くとの報告²⁷⁾はあるが、提供者年齢と全層角膜移植術の透明治癒率との関連は明確にされていない。今回提供者年齢が増えるのに従って予後が悪化することが、統計学的に客観性のある方法を用いて多数例で示されたことは、症例選択の際、注意が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第46回日本臨床眼科学会において発表された。

文 献

- 1) Arentsen JJ, Morgan B, Green WR: Changing indications for keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 81: 313—318, 1976.
- 2) Smith RE, McDonald HR, Nesburn AB, Minckler DS: Penetrating keratoplasty. Changing indications, 1947 to 1978. *Arch Ophthalmol* 98: 1226—1229, 1980.
- 3) 木下裕光, 杉本麗子, 渡辺 潔, 井上幸次, 木下 茂, 眞鍋禮三: 大阪大学眼科における14年間の角膜移植適応の変遷. *眼紀* 40: 2870—2874, 1989.
- 4) Price FW, Whitson WE, Marks RG: Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 98: 322—328, 1991.
- 5) MacEwen CJ, Khan ZUH, Anderson E, MacEwen CG: Corneal re-graft: Indications and outcome. *Ophthalmic Surg* 19: 706—712, 1988.
- 6) Völker-Dieben HJM, Kok-van Alphen CC, Lansbergen Q, Persijn GG: Different influences on corneal graft survival in 539 transplants. *Acta Ophthalmol (Copenh agen)* 60: 190—202, 1982.
- 7) Cobo LM, Coster DJ, Rice NSC, Jones BR: Prognosis and management of corneal transplantation for herpes keratitis. *Arch Ophthalmol* 98: 1755—1759, 1980.
- 8) Cox DR: Regrssion models and life-tables. *J Roy Stat Soc [Ser B]* 34: 187—220, 1972.
- 9) SAS User's Guide: Statistics. Version 5ed. Cary, NC: SAS Institute, 1985.
- 10) 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

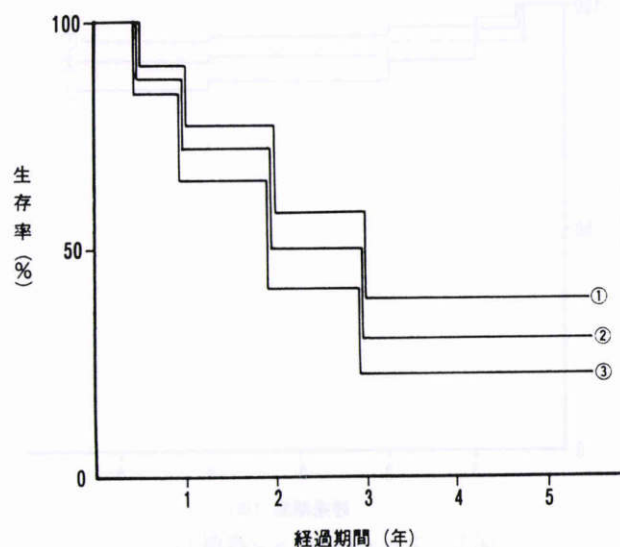


図2 シミュレーション例2.

水疱性角膜症（全例角膜内皮機能障害）の、透明治癒率のシミュレーション。術前の緑内障、血管侵入、虹彩前癒着がなく、無水晶体眼（偽水晶体眼を含む）。提供者年齢を変化させた。①40歳、②60歳、③80歳

- 654, 1989.
- 11) **Meyer RF**: Corneal allograft rejection in bilateral penetrating keratoplasty: Clinical and laboratory studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 84: 664—742, 1986.
 - 12) **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.
 - 13) **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 agen)* 62: 513—523, 1984.
 - 14) **Paque, J, Poirier RH**: Corneal allograft reaction and its relationship to suture site neovascularization. *Ophthalmic Surg* 8: 71—74, 1977.
 - 15) **Aldredge OC, Krachmer JH**: Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol* 99: 599—604, 1981.
 - 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) 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.
 - 18) 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.
 - 19) **Bourne WM**: Reduction of endothelial cell loss during phakic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 89: 787—790, 1980.
 - 20) **Cherry PMH, Pashby RC, Tadros ML, Wolf A, Chipman ML, Basu PK, et al**: An analysis of corneal transplantation: I-Graft clarity. *Ann Ophthalmol* 11: 461—469, 1979.
 - 21) **Rowsey JJ, Gaylor JR**: Intraocular lens disasters. Peripheral anterior synechiae. *Ophthalmology* 87: 646—663, 1980.
 - 22) **Cavanagh HD, Leveille AS**: Extended-wear contact lenses in patients with corneal grafts and aphakia. *Ophthalmology* 89: 643—650, 1982.
 - 23) **Smolin G, Biswell R**: Corneal graft rejection associated with anterior iris adhesion: Case report. *Ann Ophthalmol* 10: 1603—1604, 1978.
 - 24) **Tragakis MP, Brown SI**: The significance of anterior synechiae after corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 74: 532—533, 1972.
 - 25) **Meyer RF, Musch DC**: Assessment of success and complications of triple procedure surgery. *Am J Ophthalmol* 104: 233—240, 1987.
 - 26) **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.
 - 27) **Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF**: Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 4: 671—678, 1985.