

13

HIV感染血友病患者の
関節症の治療

1 はじめに

近年、血友病の生命予後は、凝固因子製剤の発達に伴って劇的に改善しており、平均寿命は一般の男性とほぼ同等となっている。平均余命の劇的な改善に伴い、血友病に対する治療体系は大きな変化を来している。特に1980年代以前の血友病治療によって血友病性関節症を来した症例は、HIVに代表されるウイルス感染症の合併を有する症例が多く、その治療には特別な注意が必要である。基本的にHIV感染血友病患者の関節症治療はHIV感染を伴わない血友病患者に対する治療と変りはない。ただし人工関節置換術などの大手術を行う場合には感染症や免疫系への手術の影響が危惧される点が問題となる。HIV陽性者に対する大手術の適応はCD4陽性Tリンパ球数が400/μL以上ある症例とするという意見が多かったが、最近では200/μL以上とする報告も見られる。さらに最近ではHIV陽性であってもAIDSを発症していない患者においてはCD4陽性Tリンパ球数が200/μL以下であっても手術を行う施設が本邦でも増えてきている¹⁾。これらのことをふまえ、本稿では血友病患者の関節症治療に関して中心に述べ、HIV陽性者に関する一般的取り扱い、手術器具・手術機器等の汚染物に対する取り扱いに関しては他の項にゆずる。

血友病患者における最も一般的な出血症状は関節内出血であり、血友病患者の80%以上が経験している。関節内出血のうち最も頻度の高いのは足関節、次いで膝関節、肘関節の順である。関節内出血の3主徴は疼痛・腫脹・運動制限である。関節内出血の初発年齢は2歳から6歳の間にあり、初期症状として手足を動かすと嫌がったりする。年長児や、成人の場合には「何か引っかかる感じがする」、「何となくおかしい」、「何となくむずむずする」といった自覚症状を訴えることが多い。進行していくと腫脹や疼痛を訴えるようになる。同一関節に出血を繰り返すことにより、滑膜および関節軟骨にさまざまな程度の変性や変形、破壊が混在した変形性関節症、すなわち血友病性関節症となる。幼児期から学童期に起こった関節症で骨の変形、軟骨下骨の囊腫形成などは関節の成長によってある程度改善が見込めるが、成人の変形性関節症ではほとんど改善は期待できない。血腫は治療により消失させることができるが、再発を繰り返すことも多い。この血腫の治療と予防が血友病性関節症の進行の防止であり、関節機能障害の予防である。

2 関節症の評価方法

関節症の評価方法はX線所見によるDePalmaの分類やPetterssonらの評価方法が用いられている。DePalmaの分類は日本では松山の改定分類として多く使用されている(表1)。Pettersson scoreは関節面の不整や骨粗しょう症の有無など8項目を0～2点、合計13点で評価する方法で、World Federation of Hemophiliaにおける血友病患者の評価に用いられている。

表1 DePalmaの改定X線分類(松山、1974)

Grade	X線所見
Grade 1	関節周囲軟部組織の陰影増強
Grade 2	骨端部の骨萎縮と過成長

Grade 3A	下記①～⑤のうち 1～2 項目
3B	下記①～⑤のうち 3～4 項目
3C	下記①～⑤のうち 5 項目すべて
	①骨端部の変化 ②関節裂隙狭小化
	③軟骨下嚢胞形成 ④骨棘形成
	⑤関節裂隙の部分消失
Grade 4	関節裂隙の完全消失

DePalma の Original では Grade 1~4 に分類されているが、松山分類では Grade 3 をさらに細分化し、臨床的に評価しやすくなっている。

3 血友病性関節症へのアプローチ

血友病患者に関節症が起こらないようにすることが理想であり、その手段として重症例では低年齢（1～3歳）より週3回の定期的補充療法が推奨されているが、すべての症例に行うことは困難である。したがって、日頃から筋力強化運動などの理学療法により関節支持組織を強化し、関節出血を予防することも重要である。図1に関節内出血に対するフローチャートを示す²⁾。急性関節出血に対しては早期の十分な補充療法と関節の冷却と安静が基本である。この際に用いる凝固因子製剤の量は第VIII因子では10～20U/kg、第IX因子なら30～50U/kgを注入する。すでに関節内出血が進行し腫脹・疼痛が強い場合には穿刺・排液が必要となる。この場合には凝固因子製剤注入後30分の時点で関節穿刺を行う。急性期を過ぎれば、できるだけ早

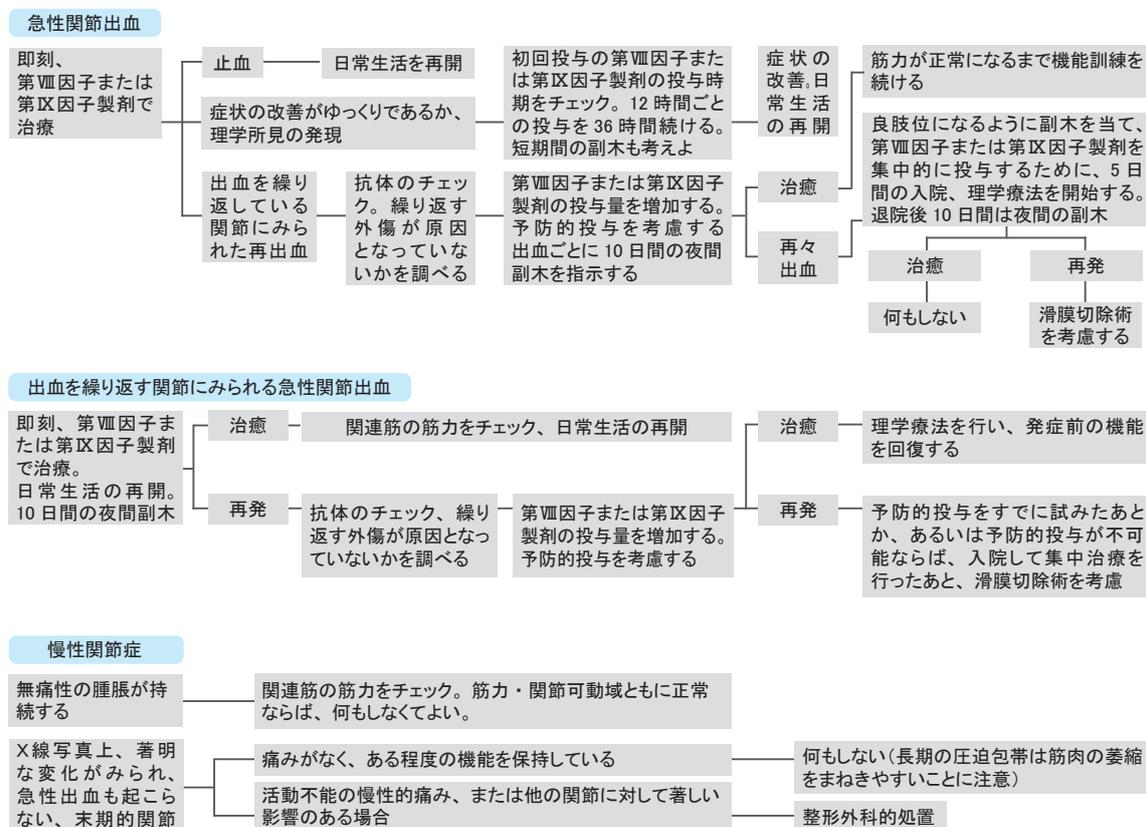


図1 関節出血に対する対応のフローチャート²⁾

期に牽引や理学療法を行い関節拘縮や筋力低下を予防する。進行例では術後感染症発症等合併症のリスクと、手術によって得られる QOL の改善の程度を十分に考慮した上で次項に述べるような観血的治療を行う。

日常生活における注意事項として、運動をきっかけに出血する場合には、スポーツを制限する必要がある。表 2 に米国赤十字および米国血友病協議会の示す血友病患者に対するスポーツ指導を示す。基本的にスポーツを行うことにより関節周囲の筋肉を強化し、関節内出血を減少させる効果があるので、むやみにスポーツを禁止すべきではないと考える。

表 2 血友病患者とスポーツ（米国赤十字および米国血友病協議会 1994 年改定版）

カテゴリー	種 目
カテゴリー 1 大部分の患者に推奨される	水泳（飛び込みは避ける）、ゴルフ、卓球、ウォーキング、セーリング、アーチェリー
カテゴリー 2 身体的、社会的あるいは心理的利益が危険を上回ると考えられる場合に推奨される多くの患者に可能	野球、バスケットボール、サッカー（ただしヘディングは避ける）、バレーボール、テニス、ボーリング、ジョギング、サイクリング、体操、アイススケート、ローラースケート、水上スキー、フリスビー、バドミントン、ウィンドサーフィン
カテゴリー 3 すべての患者で、利益より危険が上回ると考えられる	ゲレンデスキー、アメリカンフットボール、ラグビー、ボクシング、アイスホッケー、レスリング、自転車レース、スケートボード、ロッククライミング、相撲、柔道、空手、剣道、スノーボード、ハンググライダー

4 HIV感染の疑いのある患者に対する整形外科手術のアプローチ

図 2 に HIV 感染の疑いのある患者が来院した場合のアプローチをフローチャートに示す⁴⁾。もし患者が HIV 感染であれば、その病期を判断し、CD4 陽性 T リンパ球数またはウイルス量で抗 HIV 療法を開始するか否かを決定する。もし患者が高度な免疫不全状態にあれば、免疫状態が改善するまで手術を待機することが望ましい。HIV 感染に伴う低栄養状態は改善可能である。

待機手術の適応となる患者では Major surgery か Minor surgery かを評価する。緊急手術が必要な場合は可能な限り全身状態の改善を図り、手術を行う。Major surgery では minimally invasive surgery を考慮する。治療に当たっては患者が手術で得られるメリットを一番に考えなくてはならない。

HIV 陽性者に対する Major surgery の適応は CD4 陽性 T リンパ球数が 500/ μ L 以上ある症例とするという意見が多い。Bahebeck らは人工関節置換術における術後の感染症発症率は CD4 陽性 T リンパ球数が 500/ μ L 以上であれば、HIV 陰性者と変わりがないと報告している⁴⁾。一方、最近ではその適応を 200/ μ L 以上とする報告も見られる。さらに HIV 陽性であっても AIDS を発症していない患者においては CD4 陽性 T リンパ球数が 200/ μ L 以下であっても手術を行う施設もある¹⁾。しかし、血友病患者における術後感染率は高く、HIV 陽性血友病患者ではさらに術後感染のリスクが高まるとされており³⁾、細心の注意が必要である。

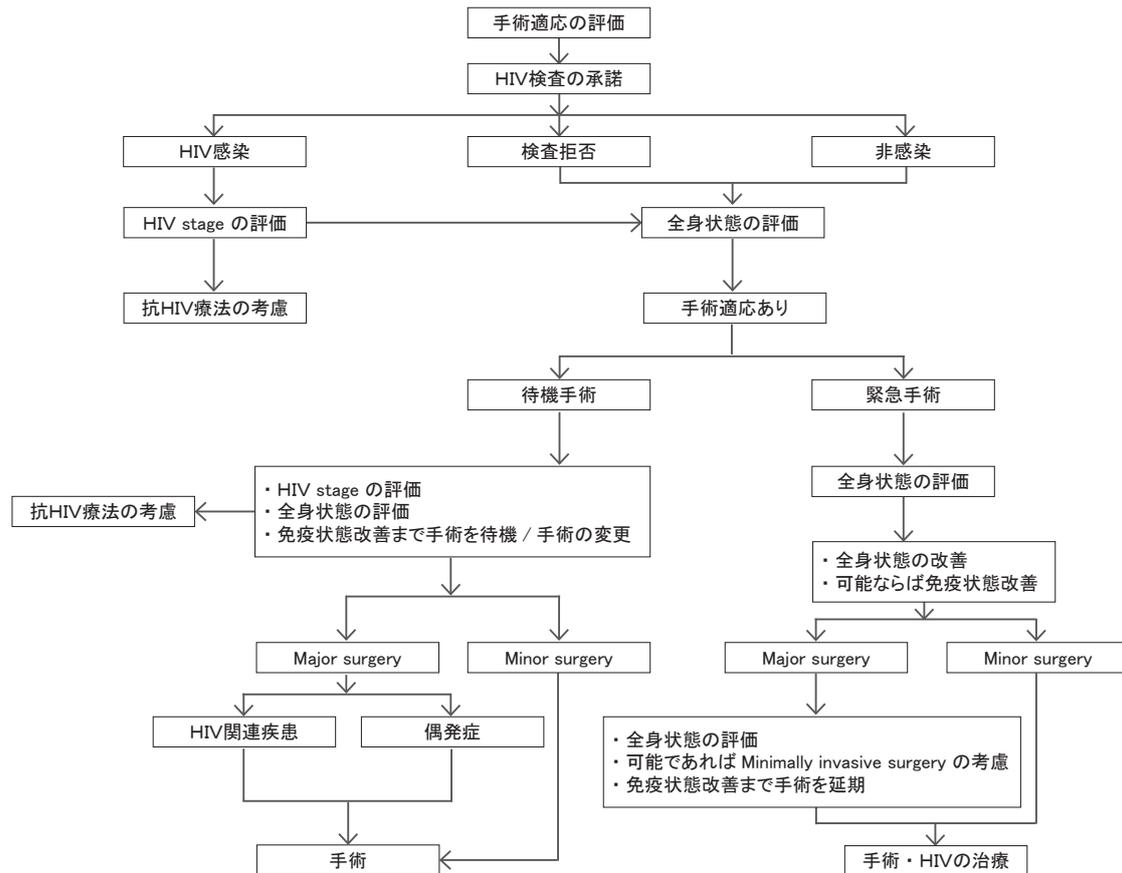


図 2 HIV感染の疑いのある患者に対する整形外科手術のアプローチ

5 整形外科手術時の補充療法

出血の予防や処置を行う場合と異なり、手術時に行う凝固因子補充療法は、投与の量や期間が変わってくる。一般的に手術に際して、血中凝固因子レベルは50%以上、術後の出血予防には20%以上に保つ必要がある。間欠的に投与を行う場合、次回投与前（いわゆるトラフレベル）で前述した活性レベルを維持する必要性があり、ピーク時には100%を超える活性を示す。厚生省の血友病研究班の基準では、人工関節置換術などの大手術では目標凝固因子レベルを術当日・術後1日は100%、術後2～7日は50～100%、術後8日以降は50%に維持することを推奨している。

著者らは血液内科と共同で決定した以下のプロトコールで凝固因子製剤（血友病Aの場合は第VIII因子製剤、血友病Bの場合は第IX因子製剤）を補充しつつ手術を行っている。具体的には、まず術前に輸注試験として第VIII因子製剤50U/kgまたは第IX因子製剤100U/kgを静注し、術後30分、1、2、3、4、6、12、24時間後の凝固因子活性を調べ、回収率とクリアランスを計算する。手術当日は手術1時間前に凝固因子活性が100%となる量の凝固因子製剤を静注する。術中から術後3日はシリンジポンプを使用して凝固因子製剤を持続輸注する。輸注速度は、輸注試験のクリアランス値の結果を元に、凝固因子活性が80～100%を維持する量とする。出血500mLあたり500Uの凝固因子製剤を術後に追加し、術後3～6日は凝固因子製剤を初期投与量の80%で持続注入する。術後7～9日は第VIII因子製剤50U/kgまたは第IX因子製剤100U/kgを1日1回静注する。局所所見で出血の兆候がなければ、術後10日目からは、術前

の定期補充療法に戻すが、リハビリ日には、リハビリ直前に定期補充量の凝固因子製剤を静注する(表3)。

表3

術前	輸注試験を行い第VIII因子製剤50U/kgまたは第IX因子製剤100U/kgを静注、30分、1、2、3、4、6、12、24時間後の凝固因子活性を調べる。
手術当日	1時間前凝固因子活性が100%となる量の凝固因子製剤を静注
術中～術後3日	シリンジポンプを使用し凝固因子製剤を持続輸注 輸注速度は、輸注試験のクリアランス値の結果を元に、凝固因子活性が80-100%を維持する量とする 出血500mLあたり500UのⅧ因子製剤を追加
術後3～6日	凝固因子製剤を初期投与量の80%で持続輸注
術後7～9日	第Ⅷ因子製剤50U/kgまたは第IX因子製剤100U/kgを連日静注
術後10日～	術前の定期補充療法に戻す リハビリ日には、リハビリ直前に定期補充量の凝固因子製剤を静注する

6 血友病性関節症に対する手術

(1) 滑膜切除術

慢性の滑膜炎を呈し、関節内出血を繰り返す関節に対して一般に適応となる。関節破壊が進んでいても、疼痛よりは繰り返す関節内出血が問題となる症例では滑膜切除が行われる。その方法としては、化学的滑膜切除術、関節鏡視下滑膜切除術、そして外科的滑膜切除術があげられる。化学的滑膜切除術には、リファンピシン、オスミウム酸、 ^{198}Au 、 ^{186}Re 、 ^{90}Y が関節症変化の少ない症例に使用されているが、血友病患者の早期滑膜炎は学童期を含む若年者が対象となることが多く、これらの薬剤の軟骨や染色体に与える影響の可能性を考え、当科では行っていない。関節鏡視下滑膜切除術や外科的滑膜切除術に関しては、関節症のさまざまな段階で行われ、関節内出血に関しては有効であるが、関節症の進行に対する抑制効果に関しては不明である。

(2) 関節固定術

関節固定術は主に足関節の末期関節症に対して行われている。これにより疼痛はほとんど消失し、関節出血もなくなり、良好な成績が報告されている。しかし血友病性関節症は多関節罹患であり、固定した関節の隣接関節の関節症が進行する可能性がありその適応には注意を要する。

(3) 人工関節置換術

末期関節症に対しては、現在人工関節置換術が多く行われている。人工股関節全置換術(THA、図3)や人工膝関節全置換術(TKA、図4)は術後、疼痛や関節内出血が抑えられることにより生活レベルが向上するので患者の満足度は高い。しかし、術前にすでに関節拘縮の程度が強い症例が多いため関節可動域の改善に関しては乏しいことが問題点として指摘されている⁶⁾。末期関節症に対する人工関節置換術は関節滑膜切除も同時に行うことで、関節内出血の抑制もでき、疼痛も軽減されるため有効な治療法であるが、一般的な変形性関節症患者に比べると若年の患者に行わなくてはならない点が問題となる。人工関節は生体にとって異物であるから、implantの破損や骨との界面での緩みが避けられない問題として指摘されて

いるからである。人工関節の survival rate は股関節の場合、術後 20 年で 90%⁷⁾、膝関節の場合術後 12 年で 96.8%⁸⁾ と報告されている。しかし、55 歳以下の変形性膝関節症患者 59 例 67 膝に対する、平均 12.4 年の経過観察において、11 膝 (16%) に摩耗や骨溶解により再置換術を要しており⁹⁾、より若年者への TKA では必ずしも長期の成績は期待できない。また、一般的な変形性関節症に対する人工関節置換術後深部感染発生率は股関節の場合 0.8%¹⁰⁾、膝関節の場合 0.62%¹¹⁾ と報告されており、implant 手術では少ないながら発生率をゼロにするのは非常に困難な合併症と言われている。これに対し、血友病関節症に対する人工膝関節置換術後の感染の発生率は欧米では 13 ~ 16% と非常に高率である^{12), 13)}。幸いにして当科では 18 例の血友病性関節症に対して人工関節置換術を行っているが、最長 14 年の経過において現時点で術後感染を発症した例はない。しかし HIV を基礎疾患に持つため、免疫状態が通常の患者より低いことが予想されるため、手術後感染には十分な注意が必要である。荷重関節における人工関節の感染を根治させる場合には、多くは一度コンポーネントを抜去して感染を沈静化させる必要があるため、その治療は患者に対して大きな負担をかけることになる。HIV 陽性者で免疫力が低下している場合には感染の危険が増加するため、人工関節置換術を行って得られる benefit と合併症の risk を十分に勘案して手術を行わなくてはならない。

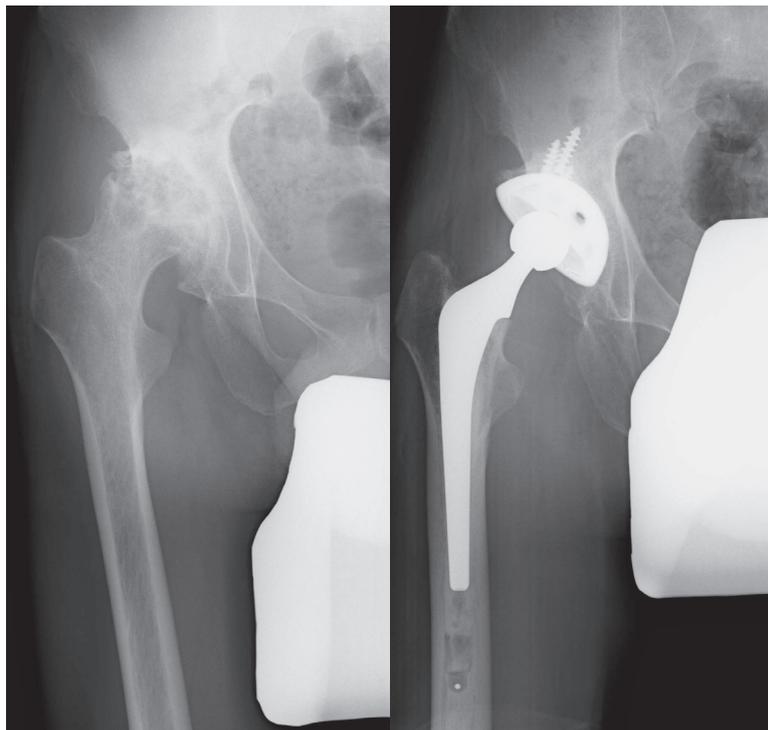


図 3 人工股関節全置換術 当院で行った症例の術前 (左) および術後 (右) の X 線写真

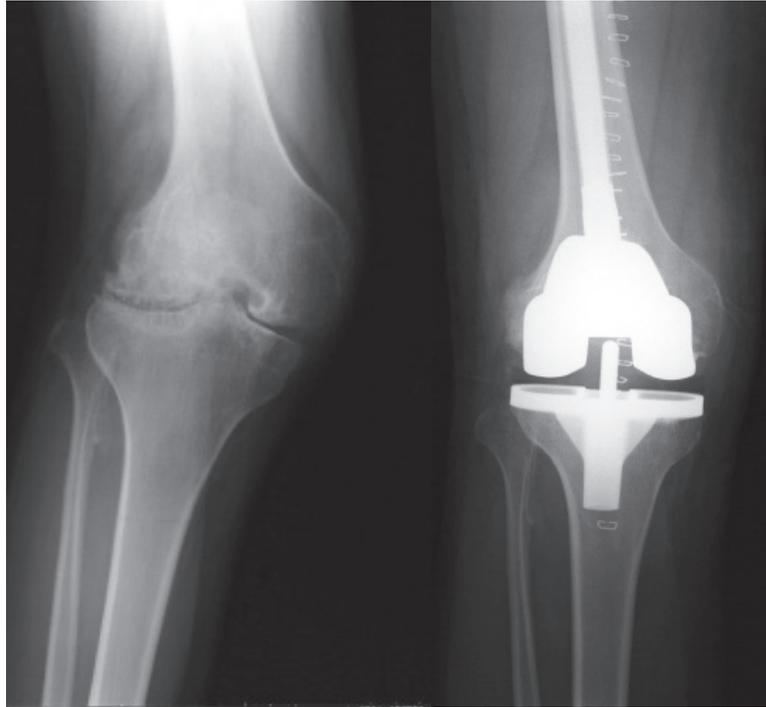


図4 人工膝関節全置換術 当院で行った症例の術前（左）および術後（右）のX線写真

7 おわりに

血友病はその症例数が少なく、一般に整形外科医が接する機会が少ない。しかし、関節内出血を起こした早期の段階で適切な整形外科的処置をおこなうことは関節症の進行を遅らせ、ひいては若年者の人工関節置換術を減らすことができると考える。

補充療法が進歩した今日でも四肢の複数関節に障害を持つ患者が多く、それぞれの関節が互いに影響を与えるため、個々の症例ごとに総合的な判断で血友病性関節症の治療を行うことが重要である。

■参考文献■

- 1) 竹谷英之：HIV 陽性患者に対する人工関節手術。関節外科 20: 72-78, 2001.
- 2) Jones P: Hemophilia management. A physician's guide to the treatment of hemophilia, 1979.
- 3) Gregg-Smith SJ et al. Septic arthritis in Hemophilia J Bone Joint Surg.(Br), 75-B:368-370, 1993.
- 4) Madiba TE et al. Human Immunodeficiency Disease: How Should It Affect Surgical Decision Making? World J Surg (2009) 33:899-909.
- 5) Bahebeck J et al. Implant orthopaedic surgery in HIV asymptomatic carriers: Management and early outcome. Injury 40 : 1147-1150, 2009.
- 6) 竹谷英之 他：血友病性関節症に対する人工関節置換術。臨床血液 41: 97-102, 2000.

- 7) Schutle KR et al. The outcome of Charnley total hip arthroplasty with cement after a minimum twenty-year follow-up. The results of one surgeon. J Bone Joint Surg. A-75: 961-975, 1993.
- 8) Ritter MA et al. Long-term survival analysis of a posterior cruciate-retaining total condylar total knee arthroplasty. Clin Orthop 309: 136-145, 1994.
- 9) Odland AN et al. Wear and lysis is the problem in modular TKA in the young OA patient at 10 years. Clin Orthop Relat Res 469: 41-47, 2011.
- 10) Kreder HJ et al. Relationship between the volume of total hip replacement performed by providers and the rate of postoperative complications in the state of Washington. J Bone Joint Surg A-79: 485-494, 1997.
- 11) 石井隆雄 他：人工膝関節置換術後の危険因子と治療法 整形外科 55: 1015-1021, 2004.
- 12) Silva M et al. J Bone Joint Surg Am 87(1):85-91, 2005.
- 13) Norian JM et al. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. J Bone Joint Surg Am 84-A(7):1138-1141, 2002.

(整形外科 岩崎 浩司 2020.10)