

思春期まで経過観察したインヒビター陽性血友病 A3 例の滑膜切除術の成績

静岡県立こども病院 整形外科

橘 亮太・半井宏侑・松岡夏子・滝川一晴

要旨 思春期まで経過観察したインヒビター陽性血友病 A3 例の中で、抵抗する関節出血に対し滑膜切除術を行った9関節(肘2, 膝4, 足3)を対象とした。目的は、インヒビター陽性血友病 A3 例の滑膜切除術の治療成績を検討することである。調査項目は術前後の関節出血回数, X線による術前後の血友病性関節症の評価, 術中出血量, 術後ドレーン排液量(膝関節のみ), 関節可動域とした。関節出血回数は術前平均5.7回/年であったが, 術後平均0.9回/年と改善し, 1年以上経過観察した8関節中7関節で関節出血はなくなった。X線は4関節で変化なく, 3関節で悪化し, 2関節で改善した。周術期の出血コントロールは可能であり, 術後輸血を必要とした症例はなかった。インヒビター陽性例においても滑膜切除術により出血回数を減少させる効果があり, 血友病性関節症の進行を防止, 遅延させる可能性がある。

はじめに

血友病 A は X 染色体上の血液凝固第Ⅷ因子の遺伝子異常に基づく先天性凝固障害性の出血疾患であり, 本邦での患者数は約 5000 人とされている⁹⁾。近年, 第Ⅷ因子製剤の定期補充により, 出血コントロールは良好に行うことが可能となった。しかしながら, 定期補充療法に伴い, 重症血友病 A の約 20~30% に抗第Ⅷ因子同種抗体(以下, インヒビター)が出現し, 止血治療を不安定にさせる要因になる。インヒビター陽性例に対しては免疫寛容療法の有用性が知られているが, 重症血友病 A での成功率は 50~80% とされており, 本邦の重症血友病 A 患者の中でインヒビター保有率は約 5.0%¹⁰⁾ に上る。2000 年よりバイパス製剤の使用が可能になり, インヒビター陽性血友病性関節症に対しても安全で効果的な整形外科手術が可能になった⁹⁾。当院では, インヒビターの有無にかかわらず, 定期補充療法, 装具療法に抵抗する頻回な関節出血に対し滑膜切除術を

行ってきた²⁾。今回, 思春期まで経過観察したインヒビター陽性血友病 A 重症例 3 例 9 関節の滑膜切除術の成績について調査し, 関節症の進行が防止できるか否かについて検討した。

対象と方法

高用量中和療法, バイパス製剤投与や装具治療に抵抗す頻回な関節出血のため, 滑膜切除を行った 3 例 9 関節を対象とした(表 1)。内訳は肘 2 関節, 膝 4 関節, 足 3 関節であった。膝 4 関節はすべて関節鏡視下手術を行った。足関節手術では距骨ドリリング, 肘関節では関節授動術を併用した。平均手術時年齢は 13 歳 2 か月(6~18 歳), 平均術後経過観察期間は 5 年 6 か月(9 か月~12 年), 平均最終観察時年齢は 17 歳 8 か月(16 歳 3 か月~19 歳 6 か月)であった。周術期は血液科管理の下, 遺伝子組換え活性型第Ⅷ因子製剤を, 術当日から持続投与(10~30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)にポーラス投与(90~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を併用し行った。また, トラネキサム酸の使用, 術中操作は駆血帯使用下に

Key words : hemophilia A with inhibitor(インヒビター陽性血友病 A), synovectomy(滑膜切除術)

連絡先 : 〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山 860 静岡県立こども病院 整形外科 橘 亮太 電話(054)247-6251

受付日 : 2018 年 6 月 12 日

表 1. 症例一覧

症例	最終観察時年齢(歳)	インヒビター	陽性時年齢(歳)	手術時年齢(歳)	罹患部位	鏡視下滑膜切除	同時手術
①	16	+	1	6	右足	無	距骨ドリリング
					左足	無	距骨ドリリング
				11	右肘	無	授動術
				13	左膝	有	無
②	18	+	2	11	左肘	無	授動術
				14	左膝	有	無
				18	右膝	有	無
③	19	+	1	7	右膝	有	無
				17	左足	無	距骨ドリリング

表 2. 血友病性関節症の X 線像 檜山分類³⁾

Grade 1: 関節周囲組織の陰影増強のみで骨関節自体の変化はない
Grade 2: 骨端部の骨萎縮と過成長
Grade 3A: 以下のうち, 2 項目以下の変化をもつもの
Grade 3B: 3~4 項目の変化をもつもの
Grade 3C: 5 項目全部の変化をもつもの
(1) 骨端部の変化: 骨萎縮, 過成長, 軟骨下辺縁の不整, 顆間窩の拡大
(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, あるいはそれに近い状態, 骨硬化像

行った. 調査項目は術前後 1 年間の関節出血回数, 最終 1 年間の出血回数, 術前および最終観察時の X 線による檜山分類を用いた血友病性関節症の評価, 術中出血量, 術後ドレーン排液量(膝関節のみ), 関節可動域(以下, ROM)とした. また, 檜山分類とは DePalma の分類を基に Grade 3 をさらに A, B, C に細分化したものである⁵⁾(表 2).

結 果

出血回数は術後 1 年以上観察できた 8 関節を対象とし, 術前の 1 年間では平均 5.7 回(4~10 回)であったが, 術後は 1 年当たり平均出血回数 0.9 回(0~4 回), 最終観察時は 8 関節中 7 関節で関節出血が消失しており, すべての関節で出血回数は減少していた(図 1). X 線での関節症変化は, 最終観察時 9 関節中 2 関節で改善, 4 関節で変化なし, 3 関節で増悪していた(表 3). 平均術中出

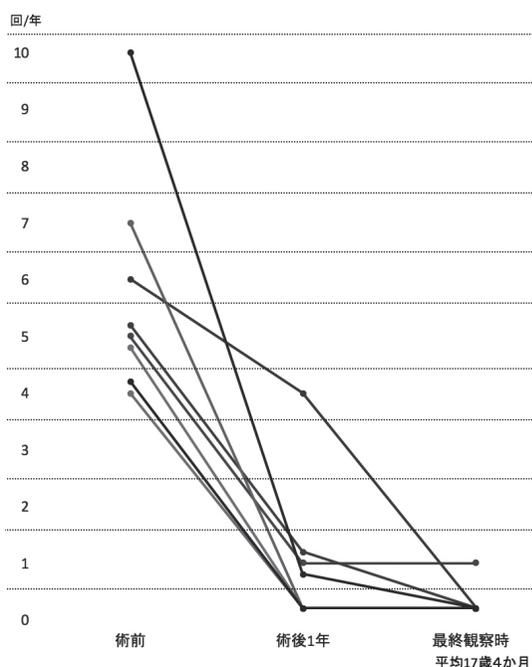


図 1. 術前後での出血回数変化

血量は 60 ml(30~110 ml)であり, 膝関節症例(3 関節)での術後ドレーンの排液量は平均 130 ml(100~160 ml)であった. 周術期の出血コントロールは可能であり, 術後輸血を必要とした症例はなかった. 関節可動域は肘伸展可動域, 膝伸展可動域は改善傾向であった. 膝屈曲, 足関節背屈は増悪傾向があり, 膝 1 関節では術後可動域制限の増悪があり, 関節授動術を追加した.

症例提示(症例 1)

16 歳, 男性. 血友病 A 重症例で 1 歳時にインヒビター陽性. 免疫寛容療法を 2 年半行ったがい

表 3. 術前後の血友病性関節症変化(X 線像脛山分類)

症例	病変	最終観察時年齢	術前脛山分類	最終観察時脛山分類
①	左足	16 歳 3 か月	3B	3A
	右足		3B	3A
	右肘		3C	3C
	左膝		3A	3A
②	左肘	18 歳 9 か月	3B	3C
	左膝		3C	4
	右膝		3A	3A
③	右膝	19 歳 6 か月	3A	3B
	左足		3C	3C

インヒビターは消失せず，その後は Anti-Inhibitor Coagulant Complex の週 3 回予防投与を行っていた。

4 歳時に初めて右足関節出血があり，5 歳時より毎月のように足関節出血を起こすようになり，両側足関節症に対し滑膜切除術，距骨ドリリングを行った。術前 6 歳 2 か月時両側脛山分類 3B であったが，術後関節出血回数は減少し，術後 10 年の最終観察時は軟骨下嚢胞の消失，骨端部の変化も消失し，両側脛山分類は 3A と改善していた(図 2)。

10 歳ごろより右肘関節出血が頻回となり，肘関節の骨破壊の進行，顕著な屈曲拘縮があり，滑膜切除術と関節授動術を行った。術前 11 歳時，脛山分類 3C だったが，関節出血回数は 5 回から最終観察時は 0 回に減少し，術後 4 年半経過し最終観察時の脛山分類は 3C と変化はなかった。

13 歳時より月 2 回の左膝関節出血があり，コントロール不良のため手術適応と判断した。関節内は赤褐色のヘモジデリンの沈着した滑膜がびまん性に増殖しており，可及的に切除した。出血回数は術前 6 回から最終観察時 0 回に減少し，術後 3 年経過した現在も脛山分類 3A であり関節症変化の進行はない。

考 察

血友病性関節症の発生過程は，関節出血により赤血球中の鉄分が滑膜細胞に貪食され，それが刺激になって炎症が起こり，関節内に波及し関節軟

骨の破壊が起こることによる。また，出血を繰り返すことで滑膜は病的に増殖し易出血性を呈するようになり，関節破壊が進行する悪循環を招く⁷⁾。

血友病性関節症に対する滑膜切除術は 1960 年代に Storti が行って以来，広く行われるようになった⁸⁾。出血の原因となる病的な滑膜を切除し，関節内に貯留した血液成分を洗浄することにより，関節出血回数を減らし，血友病性関節症の進行を抑制するとされており，滑膜切除術の効果を報告した文献は散見される¹⁾²⁾。渉猟し得る限りでは，インヒビター陽性例の滑膜切除術の治療成績をまとめた文献はない。今回，インヒビター陽性例を対象とした調査でも同様に関節出血回数の減少，関節症変化の進行の抑制効果があると考えられる結果であった。

血友病性関節症の重症度が高いほど関節可動域制限や筋力低下の程度が強くなる⁴⁾ため，関節内変化が不可逆的となる前に滑膜切除術を行うことが望ましいとされているが，今回の症例はいずれも脛山分類 3A 以上であった。X 線と比較し MRI は早期の骨軟部病変の判別に優れており，MRI を併用し手術適応を判断することが有効である³⁾。

周術期止血管理において遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤投与はポーラス投与と持続投与の二つの方法を比較する無作為比較試験も行われたが，これらは同等に有効であるとされている⁶⁾。当院では，遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤持続投与に加えてポーラス投与を併用し，出血コントロールを行いすべての関節で周術期の出血コントロー

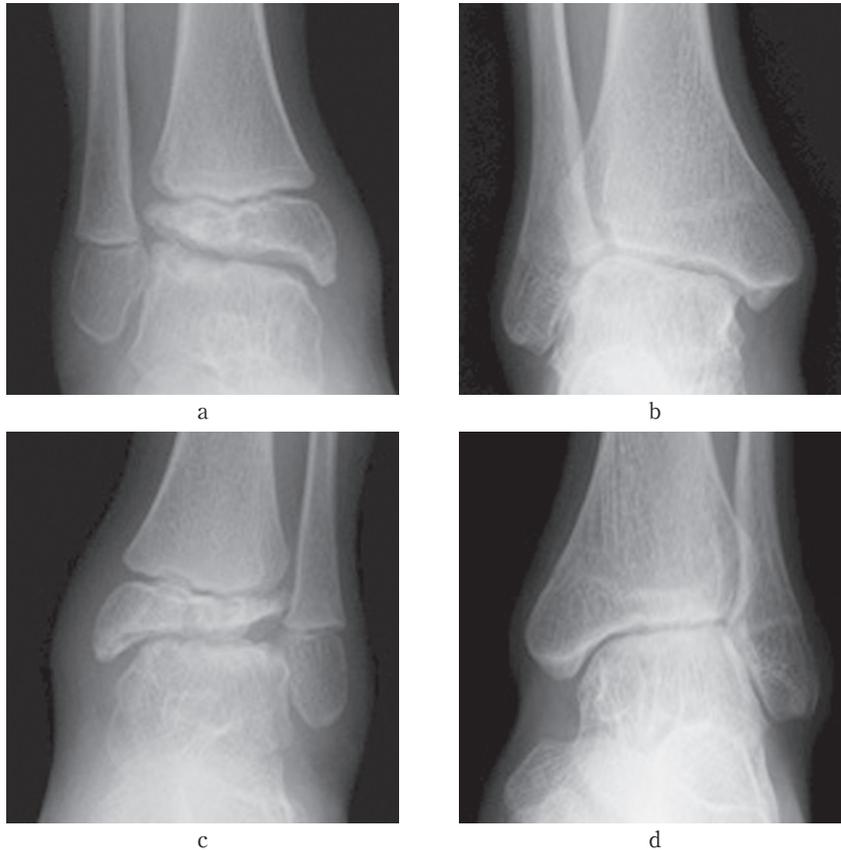


図 2. 両足関節単純 X 線像
a, c: 術前 b, d: 術後 10 年

ルは可能であった。

本研究の limitation として、過去の診療録を調査した後向き研究であり、関節出血回数は医療機関受診を必要としたものを中心に抽出しており、軽微な関節出血を抽出できていない可能性がある。また、症例数が少ないことも挙げられる。

インヒビター陽性例でも周術期の出血コントロールは可能であり、滑膜切除術により出血回数を減少させる効果があり、血友病性関節症の進行を防止、遅延させる可能性がある。

結 語

- 1) インヒビター陽性血友病 A3 例 9 関節に対して滑膜切除術を行った。
- 2) 周術期出血管理に遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤投与を行い、術後 1 年以上経過した 8 関節中 7 関節で術後出血はなくなった。

文献

- 1) Amy LD, Michael TB, Wyly JB et al: Arthroscopic synovectomy for haemophilic joint disease in a pediatric population. *J Pediatr Orthop* 24: 414-421, 2004.
- 2) 浅井秀明, 滝川一晴, 芳賀信彦ほか: 血友病に伴う頻回な関節内出血に対する滑膜切除術の効果. *日小整会誌* 19: 90-94, 2010.
- 3) Doria AS, Babyn PS, Lundin B et al: Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of haemophilic knees and ankles of haemophilic children. Expert MRI working group of the international prophylaxis study group. *Haemophilia* 12: 503-513, 2006.
- 4) Goto M, Takedani H, Nitta O et al: Joint function and arthropathy severity in patients with haemophilia. *J Jpn Phys Ther Assoc* 18: 15-22, 2015.
- 5) 檜山建宇, 井沢叔郎, 陣内一保ほか: 血友病性関

- 節症のレ線学的検討. 臨整外 **9** : 331-339, 1974.
- 6) Pruthi RK, Mathew P, Valentino LA et al: NovoSeven in surgery study investigators. Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Results from an open-label, randomized, multicenter trial. *Thromb Haemost* **98** : 726-732, 2007.
- 7) Roosendaal G, Lefeber FP: Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* **12** : 117-121, 2006.
- 8) Stori E, Ascari E : Surgical and chemical synovectomy. *Ann N. Y Acad Sci* **240** : 316-317, 1975.
- 9) Takedani H, Kawahara H, Kajiwara M : Major orthopedic surgeries for haemophilia with inhibitors using rFVIIa. *Haemophilia* **16** : 290-295, 2010.
- 10) 瀧 正志ほか : 厚生労働省委託事業 平成 28 年度血液凝固異常症全国調査報告書公益財団法人エイズ予防財団, 東京, 2017.