

血友病の 筋骨格合併症：関節

Marvin S. Gilbert

Mount Sinai Medical Hospital
New York, U.S.

世界血友病連合(WFH)刊行

© World Federation of Hemophilia, 1997

WFHは、非営利の血友病団体が、教育目的でWFH刊行物を配布することを奨励しています。本書の複製、配布または翻訳の許可に関しては、下記住所の広報部に連絡してください。

本書はWFHのウェブサイトwww.wfh.orgから閲覧できます。別刷りは下記のWFHから入手できます。

World Federation of Hemophilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
電話：(514) 875-7944
ファックス：(514) 875-8916
Eメール：wfh@wfh.org
URL：www.wfh.org

「血友病の治療」シリーズは、血友病の治療と管理に関する全般的な情報を提供することを目的としてまとめられたものです。WFHは医療機関ではありませんので、提示された個々の治療法を推奨するものではありません。投与量および他の治療法については継続的に更新し、新たに報告された副作用についても紹介します。WFHは、本書で推奨された製剤の用量または他の治療法の確実性について提言、または暗示するものではありません。従って、読者の方々には本書に記載された製剤の投与を行う際には、医師に相談するか、製薬会社が提供する印刷物を参照してください。

本書で述べられた内容および意見は必ずしもWFH、その役員会あるいは職員の見解、方針または勧告を表すものではありません。

「血友病の治療」論文シリーズ

編集者

Dr. Sam Schulman

もくじ

■ はじめに	1
■ 急性の関節出血(急性関節内出血)	1
■ 慢性的に腫脹している関節(反復性出血と滑膜炎)	3
■ 関節炎(血友病性関節症)	4
■ 将来	4

血友病の筋骨格合併症：関節

Marvin S. Gilbert

翻訳監修 東京大学医科学研究所附属病院 関節外科 講師 竹谷 英之

はじめに

整形外科は運動系の障害、すなわち骨、関節、筋肉および末梢神経の障害を扱う専門分野である。整形外科(orthopedics)という言葉はこのような構造物のいずれとも直接には関係せず、ギリシャ語の"ortho"(まっすぐ)と"pedia"(子供)という言葉に由来するのは興味深い。逐語的に、整形外科は「まっすぐな子供」を意味する。子供の曲がった四肢をまっすぐするように整形外科医が求められるという点で、この言葉が最も似合うのは血友病である。しかし、この10年で血液製剤が進歩したことから、子供の四肢が曲がらないように予防すること、普通の活動のすべてに仲間と共に参加できるように子供の四肢をまっすぐに保つことが整形外科医の目的となった。

血友病患者の関節炎は1800年代初めに報告されたが、血友病では「関節への出血が外力なく、または軽微な外傷後に生じる」ことは1886年になって初め

てVolkmanにより報告された。整形外科医のKönigは、1892年に出血が生じた膝関節数例について手術を試みたが、外科的手段だけでは出血を抑えることはできなかった。Königはこれらの患者が死亡した後に関節の研究を行うことができ、血友病による関節炎は関節への出血に直接関連することを報告した最初の医師となった。Königの失敗後、1950年代にHenry Jordanが止血とギプスや装具による拘縮の矯正を試みるまで、整形外科学界は血友病の治療を放棄したように見えた。1960年代に凝固因子補充療法が現実的になり、また過去の出血の影響を軽減するために理学療法、腱延長術、関節置換術、関節鏡視下手術などのさまざまな整形外科的処置が行えるようになった。21世紀の課題は、このような筋骨格合併症が生涯起きないようにすることである。

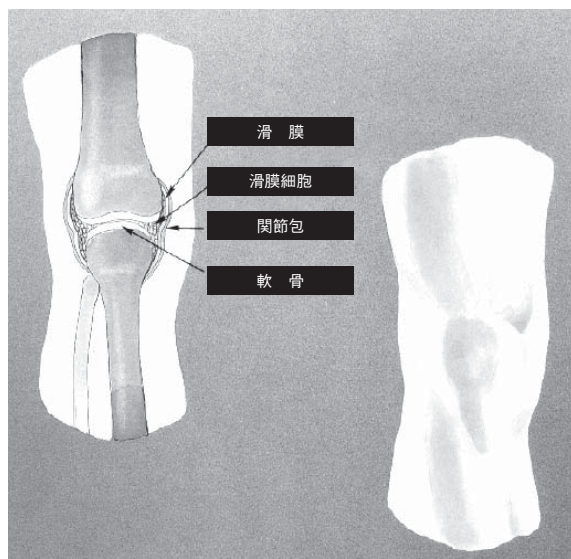
急性の関節出血(急性関節内出血)

血友病で出血が最も多く生じる部位は、上肢と下肢の関節および筋肉である。他の大半の関節でも出血が生じる可能性はあるが、出血の大半は四肢の関節に生じる。大きい関節、すなわち足関節、膝関節、股関節、肘関節、肩関節が好発部位である。関節に外傷なく出血が生じるのは重症血友病患者に限られる。軽症または中等症の血友病患者では外傷後に出血が生じることがある。第VIII因子欠損症と第IX因子欠損症の臨床症状に違いはない。

出血が関節に生じる理由と、「血友病性関節症」と呼ばれるこの特徴的な関節炎が関節への繰り返す出血の後に発症する理由を説明したい。

Königは血友病性関節症の発症には3つの臨床的段階があると指摘し、その第1段階を「反復性出血」と呼んだ。その後に炎症反応が生じるが、Königはこれを

図 正常膝関節



絵 Bernard P. Woschek

汎関節炎段階と呼んだ。最後となる第3段階をKönigは線維形成段階と呼び、この段階と拘縮が一般に関節炎と呼ばれている。この最後の段階では出血はあまり見られない点を、Königは指摘している。

Margaret Swantonは血友病の犬を対象として一連の調査を行い、1959年に関節出血の自然経過を報告した。び慢性の血腫がまず滑膜に生じ、これが最終的には関節腔にまで広がる。血液が再吸収された後、滑膜組織で炎症反応が生じる。そのため滑膜組織は腫脹し、血管が充満する。その後出血が再発して滑膜が酵素の産生を開始すると、関節内でさらに炎症が生じる。最終的にこの出血により滑膜は破壊され、癬痕組織になる。この現象を線維化という。さらに、出血に引き続き関節に沈着して残った鉄と滑膜が産生した酵素によって、骨端を覆う平滑な軟骨の変化が起り始める。軟骨は分解され表面が粗くなる。この変化により、最終的に関節炎と関節破壊が生じる。

関節出血の臨床像は、疼痛、腫脹、可動域制限を特徴とする。患者はしばしば、このような特徴が生じる前に出血に気付くと言う。この期間は「前徴」と呼ばれている。軽度のこわばりが伴うことがあり、圧迫感やうずきを感じると訴える患者もいる。この感覚は、出血が滑膜に限られている期間に生じると考えられている。血液が関節を満たすと、熱感、腫脹、緊満が生じる。その後、可動域制限とそれによる筋肉の痙攣が生じる。治療を早期に開始すると出血は速やかに止まり、症状もすぐに弱まる場合がある。しかし、大抵の症状は徐々に軽減し、十分な治療が行われたようでも出血はしばしば再発する。

反復性出血の傾向が見られる関節をAronstamは「標的関節」と呼んだ。一度標的関節になっても完全に寛解することが可能だが、ほとんどの場合治療に対する反応は遅く関節症へと進行する。

どれほど軽い関節内出血でも治療を保留または延期することはできず、欠損している凝固因子を止血に十分なレベルにまで上げる補充療法を行わない限り、どのような治療計画も完全とは言えない。止血が得られ再発を予防するに十分な期間このレベルを維

持しなければならない。現時点では、出血時の補充療法が血友病治療の主流である。非外傷性の関節内出血の大半が、凝固因子レベルを30%~40%に上げる第VIII因子または第IX因子を1回注射すると止血される。腫脹または痙攣が見られる場合には、一般に凝固因子レベルを50%まで上げる必要があり、12時間~24時間間隔で注射を繰り返すことが必要になる場合もある。多くの患者が在宅治療プログラムに従っている。凝固因子の1回の注射に反応する軽微な出血の場合、その後の治療は知識と目的意識のある人物や血友病患者の家族の判断に任せられるが、出血している関節が12~24時間以内に反応を示さない場合には医師の評価が必要である。

軽微な関節内出血では固定が必要ないこともあるが、弾性包帯、含泡ゴム製の副子や吊り包帯を使うことで楽になるという患者もいる。疼痛緩和に氷冷が役立つという人もいる。腫脹、痙攣または関節の感染を伴う重度の関節内出血は、副木で疼痛の少ない肢位に固定して治療する必要がある。既成の副木、厚い圧縮包帯、自家製のギプス副木を使用できる。変形矯正は出血が止まるまで待ってから試みる必要がある。この点については次章で説明する。急性症状を軽減させるには安静が必要であるが、長期的に見ると、安静は運動の制限と筋肉の萎縮につながる。従って、等尺運動から始める関節のリハビリテーションをできる限り早期に開始しなければならない。急性症状が治まり次第、筋肉の強化と可動域運動を開始しなければならない。

関節への出血は疼痛を引き起こす。これを和らげるために鎮痛薬が必要な場合があり、治療を行う医師は疼痛を慎重に観察する必要がある。アスピリンを含む鎮痛剤は血小板機能を阻害してさらに出血を起こす危険があることから禁忌である。筋肉内注射は行ってはいけない。重篤な疼痛の場合、麻薬が必要になることがあるが、出血は慢性的であり麻薬依存症の危険性があることから、やみくもな使用はやめさせなければならない。経口ステロイド薬は出血による炎症過程を和らげることが報告されており、多くの血友病センターで使用されている。経口ステロイド薬の副

作用は周知であるが、急性出血後の3~4日間の使用では問題はほとんど生じていない。1~2mg/kg/日のプレドニゾンを3~4日間投与する方法などが推奨されている。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDS) が急性炎症反応の軽減にきわめて有用であるという証拠は得られておらず、血小板機能を阻害し出血を強化する可能性があることから、急性出血時の使用を避けるべきであろう。しかし、慎重に使用すれば関節痛のコントロールに有用なことがある。この問題については次章で検討する。

穿刺、すなわち注射器と針を用いて関節から血液を除去する方法を検討する。理論的には関節から血液を早期に除去すれば、治療への反応が早まり関節炎発現の遅延または回避に有用なはずである。欠点は、患者が医院や病院の救急治療室に出向かなければならないことである。二次的な問題は幼い子供の場合、「関節に針を刺されるのが嫌」なため、関節血症を親に報告するのが遅れる事態がしばしば生じることである。明らかに穿刺の適応となるのは、(1) 関節が緊満し疼痛があり、凝固因子補充療法に対し24時間以内に反応しない場合 (2) 疼痛が理学的所見または臨床的所見に不釣合に強いと思われる場合 (3) 神経血管または皮膚の障害が明らかな場合 (4) 関節の疼痛パターンが異常であるか熱を持つ場合である。4番目の適応では化膿性関節炎を否定する必要がある。

穿刺の禁忌としてはコントロールできないインヒビターが存在することや、開放創、関節を覆う皮膚の感染症といった局所的な要因が挙げられる。穿刺を行う場合には、凝固因子補充療法により因子レベルを50%に上げて実施する必要がある。針が細いと微小な血塊がしばしば詰まるため、16ゲージ以上の太い針を使用する必要がある。ギプス副木または圧迫包帯による固定が症状の軽減に有用であり、出血の再発を防ぐ。穿刺から12~24時間後に凝固因子の2回目の投与を行うことが望ましい場合が多い。

理学療法の重要性と理学療法士の役割を強調しなくてはならない。目的は可動域を維持し、筋力を増強し、関節の変形を避けることで機能を強化させること

である。疼痛および腫脹が完全に寛解しない場合には、凝固因子補充療法を予防的に行うことが必要であろう。出血の心配があれば、理学療法の最初の数回については事前に凝固因子を補充する。1~2週間たてば凝固因子の補充なしに運動を続けられることが多い。このような運動は定期的に行う必要がある。理学療法士は、理学療法の計画を患者のニーズやライフスタイルに合わせて個別に立てる必要がある。

慢性的に腫脹している関節(反復性出血と滑膜炎)

関節出血の治療が十分でないと再発する傾向がある。炎症を起こし腫脹した滑膜は正常な滑膜に比べ出血しやすく、さらなる腫脹と炎症を引き起こす。血中の鉄と酵素による軟骨破壊とそれに起因する関節炎の発現を防ぐためには、この悪循環を断たなければならない。

滑膜炎または反復性出血が急性関節血症と異なる点は、凝固因子製剤の1回の投与では腫脹に対する効果が得られないことである。急性関節血症に比べて関節の痛みは少なく、可動域も制限されないことが多い。しかし、軟骨の自然修復能が低下していることを忘れてはならない。滑膜炎は疼痛がないかもしれないが、破壊は密かに次第に進行することから、疼痛の強い関節内出血と同様に積極的な治療が必要である。

欠損している凝固因子の定期的あるいは予防的な補充を3~6ヵ月間行う必要がある。間欠的なステロイド薬の使用は関節内の炎症の緩和に有用である。プレドニゾンを1mg/kg/日の用量で1週間投与した後、0.5mg/kg/日の用量でさらに1週間投与する。それでも滑膜炎が寛解しない場合には、この投与を3~6週間繰り返す。

関節の腫脹を抑える最初的手段として穿刺が有用なことがある。穿刺は定期補充を開始した後で、ステロイド薬を使用する前に実施すべきである。時に固定は有用であるが、筋萎縮と可動域減少を予防するために理学療法を組み合わせなければならない。

3~6ヵ月の定期補充と処置を行っても滑膜炎の反

復性出血に対する治療効果が得られない場合には、通常、より積極的な処置が必要と考えられる。観血的滑膜切除術、関節鏡視下滑膜切除術および放射線滑膜切除術を考慮する必要がある。これらの適応と手法については、後続の刊行物で検討されるであろう。

関節炎(血友病性関節症)

早期に十分と思われる治療を行っても、出血と滑膜炎が関節症に進行することを阻止できない場合がある。関節症への進行阻止が期待できるのは、欠損している凝固因子の定期補充を最初の出血の直後に開始する方法だけであるが、世界の大半の地域では、このような方法は経済的または医学的な理由で実現できない。凝固因子補充療法に反応しないか、十分に治療できない関節内血腫の場合、その影響を最小限に抑えるために短期間の固定を検討する必要がある。しかし、固定により変形が進むおそれがある。そのため等尺性運動を直ちに開始し、より精力的な可動域訓練と可動域訓練へと速やかに進むべきである。

難治性の関節に対して装具や副木の一時的な使用が有用であることが明らかになっている。既成のスポーツ用装具が有用なこともある。このような装具、特に膝用の装具の場合には、一般に屈伸運動ができるように開閉できる蝶番がある。足関節・足用の成形装具は足関節の疼痛と出血を多くの場合抑える。深靴や装具には安いものもあり、足や足関節の問題を最小限に抑えるために使用されている。肘関節の疼

痛と出血を抑えるために一時的に副木で固定することもあるが、長期的な使用は機能を妨げるため適切ではない。どのような形の副木を使用するときにも理学療法を併用しなければならないことを、ここで再度強調する。

膝関節の屈曲拘縮が生じた場合には、ギプス矯正が必要となる。連続矯正ギプス、楔形矯正ギプスと亜脱臼矯正蝶番を使用する方法が、このような拘縮の矯正に成功している。連続矯正ギプスは通院でも行える。楔形矯正ギプスのほうが効果は早く得られるが、通常入院が必要である。亜脱臼矯正蝶番は前方亜脱臼が見られる場合、または拘縮が45°を超える場合に用いられる。矯正後、理学療法により膝関節周囲の筋力、特に大腿四頭筋が強化されるまで装具を装着する。通常、これには3~6ヵ月かかる。

将来

今日まで、血友病患者の医療における整形外科の役割は、関節、筋肉や四肢の他の部位への出血による損傷を矯正することであった。筋骨格の問題を予防する唯一の方法は血液学的欠陥の矯正であることが明らかになってきた。このような治療法は、血液学や遺伝学の研究から得られるであろう。そのときまで、整形外科医は血友病患者の関節の正常な機能を維持していかなければならず、本稿で概説した原則を利用することで世界中の子供が「まっすぐな」姿勢を維持できればと願う。