

## 血友病性偽腫瘍

### The haemophilic pseudotumour

E. C. Rodriguez-Merchan

Consultant Orthopaedic Surgeon, Haemophilia Centre and Service of Traumatology and Orthopaedics, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

**要 約：** 血友病性偽腫瘍患者の治療は複雑なうえ、合併症発生率が高い。この危険な疾患に対する治療法は次のように多数ある——塞栓形成療法、放射線療法、経皮療法、外科的摘除および切除、死腔の充填。最近になり因子の補充・維持療法がかなり普及したが、これが将来的に偽腫瘍の減少につながることを望まれる。早期の診断が予後に重要であり、また筋血

腫の予防がこの疾患の発生を減らす上での鍵となる。未治療の近位偽腫瘍は、究極的には軟組織を破壊し、骨を侵蝕して、神経血管系の合併症を引き起こす恐れがある。外科的切除が第一選択療法とされるが、これは大規模な血友病センターで実施し、様々な専門知識をもつ外科チームがこれに当たるべきである。

**Key words：** 診断, 血友病, 偽腫瘍, 治療

## 緒 言

筋肉における進行性の嚢胞性腫脹である血友病性偽腫瘍は、1965年に Fernandez de Valderrama & Matthewsにより最初に報告された<sup>(1)</sup>。血友病患者において四肢のいずれか、もしくはとりわけ骨盤部に徐々に大きくなる腫瘤を認めた場合は、偽腫瘍の可能性を疑うべきである（稀にはあるが、偽腫瘍に似た悪性腫瘍が報告されている）<sup>(2)</sup>。Koepke & Browner<sup>(3)</sup>は1965年に肩甲骨の軟骨肉腫を報告したが、最近我々はマドリードの血友病センターにおいて血友病性病変と疑われた部位を取り除くための手術中に偽腫瘍とみられる脂肪肉腫を認めた<sup>(2)</sup>。

血友病における出血性合併症の10%以上は筋肉内で起こる。凝固因子濃縮製剤により筋肉内出血を速やかに治療することにより、軟組織における合併症の発生は減少し、また保存的整形外科的治療により、通常は長期的続発症をみることなくこれらの出血エピソードを解消できる。しかしながら、繰り返し発生し解消不可能な筋肉内血腫は、幸い稀であるが重篤な偽腫瘍という合併症につながる可能性がある。

## 偽腫瘍形成のパターン

偽腫瘍形成のパターンは、それらの解剖学的部位によって異なる。ほとんどの偽腫瘍は成人でみられ、長骨に生じる。これが発生した場合は、続発性で解消不可能な血腫に被包および石灰化が生じるとともに、腫瘤が次第に大きくなり、隣接する骨を侵蝕していく。最も罹患率の高い筋肉は腸骨筋、外側広筋、ひらめ筋である。

Gilbert<sup>(4)</sup>は、近位および遠位偽腫瘍の2つの異なる臨床的特徴を報告している。近位偽腫瘍は、最

Correspondence: Dr E. C. Rodriguez-Merchan Chairman of the Musculoskeletal Committee of the WFH., Capitan Blanco Argibay 21-G-3 A, 28029-Madrid, Spain.  
Tel./fax: + 34 91 571 28 71; e-mail: rmerchan@arrakis.es

Accepted 31 October 2001

*Haemophilia* (2002), 8, 12–16  
©Blackwell Publishing Ltd.

も頻繁に近位中軸骨格，特に大腿骨および骨盤の周囲に生じる。これらは軟組織に始まり，二次的に骨を外側から侵蝕し始めると考えられる。進展は遅く，成人でより頻繁に発生し，保存的治療には反応しない。これらは一般的に無痛であり，多胞性で圧痛はなく，深部の構造に癒着した堅い広範な腫瘤を呈する。このような偽腫瘍は，後の段階で患者が病的骨折を起こすまで無痛のまま無症候性で経過することが多い。

X線像での主な特徴は，大きな軟組織腫瘤と，隣接する骨領域の破壊である。また，腫瘤内における石灰化が頻繁にみられる。腸骨筋における偽腫瘍では，著明な骨侵蝕を生じ，新しい骨膜性骨形成がほとんど起こらない可能性がある。遠位偽腫瘍はほぼすべての例で，若齢で骨格が未成熟な患者に発生する。これらは小児および思春期の青少年で最も多く認められ，一般には直接的に外傷の結果として生じる。この患者群では，このような腫瘍が手首や足首より遠位にみられるのも稀ではない。近位病変とは異なり，遠位偽腫瘍は急速に進展し，また骨内出血に引き続いて起こるようである。これらは，特に足の踵骨，距骨，中足骨といった小型の海綿骨でみられるが，手根骨では稀である。

## 病 理

偽腫瘍は，基本的には被包化血腫である。偽腫瘍では，血腫の周りを厚い線維性被膜が被い，この被膜における組織の状態は様々である。壁内では石灰化および後に骨化がみられることもある。比較的小さな嚢胞は薄い癒着性の低い被膜をもっており，被膜の内部には高液性度の血液が含まれている。典型的な偽腫瘍の特徴については，Duthieらにより詳細に報告されている<sup>(5)</sup>。

## 治 療

偽腫瘍の治療法には塞栓形成や放射線照射，経皮治療，外科的摘除および切除，死腔の充填などの多数の選択肢があり，これらについて以下で論じることとする。

### 塞栓形成

偽腫瘍は，内部的には無血管であるが，被膜への血液供給は非常に豊富である。これがおそらく，被膜内部で繰り返し出血が起こる原因であり，この繰り返し出血により腫瘤が拡大していく。被膜におけるこの豊富な血管供給が，術中および術後の過剰出血の原因であり，この血管供給は通常，複数の動脈に源を発する。塞栓形成単独では，数週間以内に血管が形成されてしまい，一時的な効果しかもたらさない。これを考慮すると，塞栓形成は手術の約2週間前に準備処置として実施するべきである。この2週間の間に腫瘤は縮小し，しかも手術までに血管が再生するほどの時間はない。下腹壁動脈の後部分をpolyvinyl-alcohol (PVA)型粒子で選択的に塞栓形成する方法がSevillaら<sup>(6)</sup>によって報告されている。

### 放射線照射

この治療法は，摘出不可能な病変に対して有益と考えられる。Heimら<sup>(7)</sup>は，この治療法の理論的根拠は偽腫瘍に血液を供給している血管に直接傷害を与え，偽腫瘍壁における内皮の増殖を妨げることにあると報告している。またこの研究グループは，この治療に引き続いて生じる線維化が手術をより困難にするため，術前の照射は望ましくないとしている。偽腫瘍を切除した後，残存している被膜に対して限局性照射を実施することが有益であるかもしれない。照射線量は600～2,350 Gyで，少量(200 Gy)ずつ分割照射する方法が望ましい。

### 経皮治療

#### 搔爬してフィブリン糊および海綿骨移植片で満たす：

Cavigliaら<sup>(8)</sup>により，成人患者では嚢胞に経皮挿入したトロカーを通じて移植骨片またはフィブリン糊で欠損部を満たす方法が推奨されている。また，Sagarraら<sup>(9)</sup>により経皮的に搔爬してヒドロキシアパタイトを充填するという方法が報告されており，残った空洞ができないようにヒドロキシアパタイトで充填した1例が報告されている。ヒドロキシアパタイトは熱水交換処置によりサンゴ骨格炭酸塩から製造され，多孔性相互連結構造を維持する。

進展した，または手術不可能と判断される偽腫瘍

では、大口径トロカーを用いて、遠隔操作 [X線] 透視撮影法でモニターしながら経皮的に吸引する方法が有用である。内容物を吸引した後に、空洞をその大きさに応じてフィブリン糊または海綿骨移植片で満たす。この方法により疾患の進展を遅延または停止し得ることがいくつかの研究グループにより報告されている。この手法には次に示す主な3つの長所がある — 容易であること、直接的でしかも比較的非侵襲的であること、さらには安価で長期入院の必要がないこと、である。

### 外科的摘除および切除

外科手術を施行する患者では第VIII因子 (FVIII) レベルを注意深くモニターしなければならないことは当然であるが、実施に当たっては血液学専門医と外科医とが密に連携する必要がある。FVIII レベルは術後3日間は 100 IU/dl に保ち、次の2週間は 50 IU/dl に保つことが推奨される。その後の6週間は、患者の反応に応じて 30 ~ 50 IU/dl に保つ。Gilbert<sup>(10)</sup> によれば、長骨近位病変および骨盤病変は異なる方法で治療すべきであり、これらの病変に対する外科的アプローチは個々の患者ベースで決定されなければならない。病変が長骨の近位にある場合の治療目標は、病変部位の完全摘除と、骨の安定化、(必要であれば) 骨移植、止血、死腔の閉鎖である。大きな骨病変がある場合は、骨置換術の検討が必要であるかもしれない。

腸骨筋または腰筋のいずれかに出血があった場合は、後に骨盤において血友病性血腫が発生する。そのX線像は軟組織腫瘍について先に述べたものとは異なり、骨盤骨破壊(多くの場合、腸骨翼で生じる)の程度を単純X線像で評価するのは困難であるかもしれない。これらの病変内では骨膜の隆起や石灰化は極めて稀である。CTおよびMRI スキャンはX線検査よりも極めて有用であり、大型血管の転位も十分に評価可能と考えられる。過去においては血管造影法が使われていたが、最近の症例ではその有用性はかなり低い。尿管の転位が懸念される場合には、静脈性腎盂造影法を実施すべきである。

骨盤内血腫に対する外科的アプローチは、四肢の場合とは異なる。手術開始前に、尿管カテーテルを

挿入し、手術中に尿管をより容易に確認できるようにしておく。患者は仰臥させ、罹患側骨盤の下に砂袋を2つ置き、下肢は自由な状態でドレープで覆う。側腹切開を、腫瘤の近位面で腸骨稜の上約3 cmのところから始め、遠位に鼠径靱帯まで伸ばし、さらに遠位まで切開を続けて大腿の血管および神経を露出する。各部位に血管テープで印を付け、各部位が特定できるようにしておく。その後、側腹筋を分け、これにより嚢胞を確認できる。可能であれば、切開は後腹膜腔内に限定する。

再発性の嚢胞の発生が認められており、この原因として不完全な摘除や小型娘嚢胞の誤認または未確認、あるいは術後に血腫が発生し、原発嚢胞の原因となった病理プロセスが繰り返された可能性、などが挙げられる。これを報告した研究グループは、19件の手術で3例の再発性腫瘍を認めている。再発は最初の処置を行ってから1~4年後に認められた。これが認められた場合は摘除すべきであるが、この際は線維性組織を通じた摘除は困難であることに留意すべきである。しかしながら、最初の処置において重大な神経血管構造が確認された場合は、それらを露出しないで済むようなアプローチを検討すべきであり、これは可能と考えられる。再手術はとかく延期したくなるものであるが、広範にわたる再建手術が必要になることを避けるために、再手術は早期に実施すべきである。

これらの手技は困難であることに加え、血管および神経の損傷や出血、感染症などといった合併症の発生率が高い。したがって、実施前に注意深くプランニングする必要があると同時に、実施施設は血友病専門医と整形外科医、理学療法士などのメンバーにより構成され、過去に血友病患者の手術に当たった経験のある医療チームのある血友病センターのみに限られる。

大きな偽腫瘍をもつ患者の治療での治療目標は腫瘍の完全除去ではなく QOL の向上であり、患者とその家族に事前に治療目標を理解してもらう必要がある。外科的処置の実施前後および実施中は心理学的カウンセリングが受けられるようにしておくことが肝要である。腫瘍の再生が報告されており、長期の経過観察は欠かせない。追加の手術が必要な場合

は、これを実施するタイミングが重要であり、最初の手術が主に腫瘍の縮小を目的とするものであった場合は特に重要である。過去の手術に起因する線維化があり、偽腫瘍内および偽腫瘍壁の線維化とが重なって存在している場合は、組織の分化と分離が難しく、重要な組織が損傷を受ける可能性もある。

## 切除および空洞の充填

### 切除ならびに死腔の中臀筋および腹直筋による充填:

Heegら<sup>(11)</sup>は、腸骨筋の血友病性偽腫瘍を一括摘除した6か月後に慢性瘻孔が発生した患者について報告している。最初の摘除実施中に、腸骨翼の大きな欠損部に骨セメントを充填したが、これが瘻孔形成の原因になった可能性がある。2回目の処置では、瘻孔および骨セメントを切除し、死腔に中臀筋を充填した。この処置によっても瘻孔が再発したため、再度瘻孔を切除し、死腔を腹直筋の有茎皮弁で埋めた結果、瘻孔は完全になくなった。この研究グループは、大型の偽腫瘍を摘除することによって生じた死腔を埋めることの重要性を強調している。骨セメントの使用は推奨されない。瘻孔の形成を認めた場合は、腹直筋の有茎皮弁の使用が有効であるかもしれない。

### 切除ならびに腸骨偽腫瘍残存空洞への大網の移植:

Bellinazzoら<sup>(12)</sup>は、偽腫瘍を切除した後に腸骨の裂け目を通して大網を移植して死腔を充填した4例について報告している。腸骨を広範囲に取り除き、空洞を搔爬した。その後、空洞壁をフィブリン糊の膜で覆い、空洞に大網を移植して充填した。これら4例の長期経過観察から、この処置が実行可能で治癒をもたらす得ることが示唆された。局所出血や感染、瘻形成は再発しておらず、患者は装具を使用しながら歩行可能な状態が続いている。

## 合併症

Heatonら<sup>(13)</sup>は、重篤な合併症を引き起こした腸腰筋偽腫瘍2例を報告している。1例では偽腫瘍と大腸との間に瘻孔が形成され、結果として偽腫瘍および隣接組織に及ぶ膿瘍が生じた。5年間にわたる経皮ドレナージおよび瘻孔の閉鎖によりこれは解消

した。2例目は大きな偽腫瘍をもち、これが両方の尿管を塞いでしまっていた。この障害は最初に経皮的腎瘻造設術チューブを挿入し、尿管ステントの植え込みを行うことにより解消し、幸いにもこれらを除去した後もこの障害が再発することはなかった。後にこの患者は、結腸への侵蝕に関連すると思われる致死的な混合グラム陰性菌敗血症を引き起こした。

Ishiguroら<sup>(14)</sup>は、四肢に病的骨折を生じて外科的処置を行った偽腫瘍3例について報告している。術後経過は全例で良好であった。周術期の管理を適切にデザインすることにより、偽腫瘍に起因する病的骨折に対して四肢を救う手術を成功裡に実施することができる。四肢の切断を選択する前に、外科医は他の選択肢を検討すべきである。1例目は大腿骨中央3分の1に病的骨折を生じており、これは髓内釘を用いて固定している。2例目は近位脛骨の病的骨折で、これは髓内釘を用いた膝関節固定術により固定し、ラグスクリューで補強している。3例目は距骨の病的骨折で、これは足関節固定術により解決している。

腸骨に発生した広範な偽腫瘍に対する手術は、先に述べたHeegら<sup>(11)</sup>の症例のように合併症の危険が高い。インヒビターの存在も大きな懸念材料である。Maliekelら<sup>(15)</sup>は、インヒビターをもち、大臀筋に隣接して発生した大型の血友病性偽腫瘍の広範な切除を要した高齢女性について報告している。この症例では、遺伝子組換え型活性化型VII因子製剤を使用することにより止血に成功している。18か月までの経過観察では再発はみられていない。

## References

- 1 Fernandez de Valderrama JA, Matthews JM. The haemophilic pseudotumour or haemophilic subperiosteal haematoma. *J Bone Joint Surg (Br)* 1965; 47B: 256-65.
- 2 Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ. Muscular bleeding, soft-tissue haematomas and pseudotumours. In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA, eds. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia* Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000: 85-91.
- 3 Koepke JA, Browner TW. Chondrosarcoma mimicking pseudotumour of haemophilia. *Arch Pathol* 1965; 80: 655-8.

- 4 Gilbert MS. The hemophilic pseudotumor. *Prog Clin Biol Res* 1990; 324: 263–8.
- 5 Duthie RB, Matthews JA, Rizza CR *et al.* Haemophilic cysts and pseudotumours. In: Duthie RB, ed. *The Management of Musculo-Skeletal Problems in the Haemophilias* Oxford: Blackwell Science Ltd, 1972.
- 6 Sevilla J, Alvarez MT, Hernandez D *et al.* Therapeutic embolization and surgical excision of haemophilic pseudotumour. *Haemophilia* 1999; 5: 360–3.
- 7 Heim M, Luboshitz J, Amit Y *et al.* The management of giant haemophilic pseudotumours. In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA, eds. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia* Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000: 105–11.
- 8 Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G *et al.* Percutaneous treatment of haemophilic pseudotumours. In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA, eds. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia* Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000: 97–104.
- 9 Sagarra M, Lucas M, de la Torre E *et al.* Successful surgical treatment of haemophilic pseudotumour, filling the defect with hydroxyapatite. *Haemophilia* 2000; 6: 55–6.
- 10 Gilbert MS. Surgical management of the adult haemophilic blood cyst (pseudotumour). In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA, eds. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia* Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000: 92–6.
- 11 Heeg M, Van Smit M, de Meer J, Van Horn JR. Excision of a haemophilic pseudotumour of the ilium complicated by fistulation. *Haemophilia* 1998; 4: 132–5.
- 12 Bellinazzo P, Silvello L, Caimi TM, Mostarda G, Decataldo F, Baudo F. Long-term evaluation of a novel surgical approach to the pseudotumour of the ilium in haemophilia: exeresis and transposition of the omentum in the residual cavity. *Haemophilia* 2000; 6: 702–4.
- 13 Heaton DC, Robertson RW, Rothwell AG. Iliopsoas haemophiliac pseudotumours with bowel fistulation. *Haemophilia* 2000; 6: 41–3.
- 14 Ishiguro N, Iwahori Y, Kato T *et al.* The surgical treatment of a haemophilic pseudotumour in an extremity: a report of three cases with pathological fractures. *Haemophilia* 1998; 4: 126–31.
- 15 Maliekel K, Rana N, Green D. Recombinant factor VIIa in the management of a pseudotumour in acquired haemophilia. *Haemophilia* 1997; 3: 54–8.