

会議報告

International Haemophilia Prophylaxis Study Group 会議議事録： 2003年11月，モントリオールにて

Meeting Report

Proceedings of the International Haemophilia Prophylaxis Study Group Meeting, November 2003, Montreal, PQ, Canada

B. M. Feldman, P. Babyn, A. S. Doria, L. Heijnen, J. Jacobson, R. Kilcoyne, B. Lundin, M. Manco-Johnson, M. McLimont, P. Petrini, H. Pettersson and V. S. Blanchette

Associate Professor Pediatrics, Health Policy Management and Evaluation, and Public Health Sciences, University of Toronto, Staff Rheumatologist, Hospital for Sick Children, Clinical Chief, Arthritis Team, Bloorview MacMillan Children's Centre, Toronto, ON, Canada; Radiologist-in-Chief, Department of Diagnostic Imaging, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada; Assistant Professor and Staff Radiologist, Department of Diagnostic Imaging, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada; Consultant Physical Medicine and Rehabilitation Van Creveldklinik, University Medical Center Utrecht, Physiatrist and Medical Director Rehabilitation Center De Trappenberg, Huizen, The Netherlands; Associate Professor, Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; Professor Emeritus, Department of Radiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA; Chief of Section for Musculoskeletal Radiology, Department of Radiology, University Hospital of Lund, Lund, Sweden; Professor, Department of Pediatrics, Mountain States Regional Hemophilia and Thrombosis Center, University of Colorado Health Sciences Centre, Denver, CO, USA; Population Health Sciences Research Program, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada; Assistant Professor, Department of Pediatrics, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden; Professor of Radiology, Lund University, Sweden, Chief Medical Officer, Region of Scania; and Professor of Pediatrics, University of Toronto, Chief, Division of Hematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

2003年11月3日～4日にかけて、International Haemophilia Prophylaxis Study Group (IPSG) は第一回目のシンポジウムをカナダのモントリオールで開催した。このシンポジウムのテーマは、血友病患者における関節損傷の評価であり、より新しい身体機能評価法や、磁気共鳴画像 (MRI) などの映像技術を使用してのより早期の関節症の検出に重点が置かれた。IPSG の2つの研究班 [理学療法 (PT) 専門家研究班と MRI 専門家研究班] が、これまでの研究成果を発表するとともに、それらに関して出席者を変えた議論が展開された。本稿では、両研究班の研究成果そして討議の内容を簡潔に報告する。

IPSG

IPSG は、血友病関連領域の専門臨床医と科学者

Correspondence: Dr Brian Feldman, Division of Rheumatology, 555 University Ave, Toronto, ON, Canada M5G 1X8.
Tel.: 416-813-5828; fax: 416-813-4989;
e-mail: brian.feldman@sickkids.ca

Haemophilia (2005), 11, 58 – 63
©Blackwell Publishing Ltd.

で構成された研究グループにより2001年に結成された。会員と各研究班の構成を本稿末の Appendix にまとめた。IPSG の活動はトロントの The Hospital for Sick Children で管理・運営されており、Ms. Marjorie McLimont がコーディネーターを勤めている。IPSG の目的は、その定款に明記されているように、「血友病患者における定期補充療法の適用とその臨床転帰に関する新たな情報の収集と伝達を促進すること」である。現在 IPSG は、定期補充療法に関する今後の臨床研究の促進に役立つ基準 (例えば、適切性が実証され標準化された臨床転帰の評価法) を確立することに精力的である。

最近 IPSG は、定期補充療法に関連した専門的な話題に焦点を当てた会議を血友病診療に携わる医師や専門家を招いて年1回開催するという目標を設定した。

議事録

PT 専門家研究班

本会議の前半では、PT 専門家研究班の研究成果が発表され、それらに関して議論された。Brian Feldman

博士(カナダ)がこの研究班を代表して勧告を発表した。

PT 専門家研究班に委ねられた課題は，定期補充療法に関する研究に利用できる，関節状態の最良の評価法について検討し，IPSG に勧告を提示することであった。血友病患児および成人患者の関節状態を評価する方法として，これまでにいくつかの手法が提唱されてきた。これらの評価法として，世界血友病連合(WFH) Orthopedic Advisory Committee スケール⁽¹⁾，より最近 Manco-Johnson 博士らによってデンバー(米国)で開発されたスケール⁽²⁾，Petri-ni 博士そして European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet)によってストックホルム(スウェーデン)で開発されたスケール⁽³⁾などが挙げられる。後者2つの新しいスケールは，それ以前に開発されたWFH スケールに限界があることに対応して開発されたスケールである。WFH スケールは未だ公式にはその適切性が証明されたものではなく，関節の構造および機能の大まかな変化は測定可能であるが，定期補充療法中に出現し得る微細な変化を検出することができないことに加え，患児の成長過程において生じる正常な生理的变化(成長過程で正常にみられる下肢の内反や外反変化など)を区別することができない。後者2つの新しいスケールは，早期の血友病性関節症や軽症関節疾患をより鋭敏に検出するために開発されたものである。

PT 専門家研究班は，この会議に先立って2002年11月に会合をもち，前述の新しいスケールの検証作業を行った。研究班は，両スケールの長所と短所を検討し，両スケールの長所を統合した単一のスケールを開発することで決定した。研究班の意図は，この統合スケールを開発することにより，血友病性関節症の予防または治療に関する種々の国際研究間の，より適正な比較を可能にすることであった。まず試験的スケールを作成し，それを実際に繰り返し使用し検討して手直しを加え，定義や手順に関する手引きを作成した。

この新しいスケールは，Haemophilia Joint Health Score (HJHS)と名づけられ，信頼性に関する試験が2003年9月にThe Hospital for Sick Childrenで実施された。

この試験の目的は，検者間一致度および再現性を

評価すること，ならびに各評価項目間の一致度を検討することであった。これらを検定するため，国際研究を想定して理学療法士4名が個別に重症血友病患児8例をそれぞれ2回ずつ評価した。この2回の評価は，いずれの患児についても中1日の間隔を置き，同一時刻に実施した。これらの患児は，同病院で診療を受けている患児であり，幅広い年齢層と様々な程度の関節症が反映されるよう選択された。評価順序は無作為とした。

HJHS の総スコア(全項目のスコアの合計)は，極めて良好な検者間一致度そして再現性を示すとともに，Cronbach の α 係数で評価した各項目間の一致度も極めて良好であった。しかし，すべての評価項目の重みが同等というわけではなかった。

次にこの研究班は，早急に改善が望まれる領域の特定を試み，手引きのいくつかの部分の明確化が必要であること，そしていくつかの評価項目は改善が必要であることを見いだした。今後この研究班は，実際の臨床の場で記載者にわかりやすく回答が容易で，かつスコア化が容易な記入用紙の開発についても検討していく予定である。

また，この研究班は，HJHS の有用性，適切性を公式に検証するための大規模研究の計画に既に着手している。この大規模研究では以下の点が明らかにされる。

- ① HJHS により何がどのように判定できるのか。
- ② HJHS に余分もしくは有意義でない項目が含まれているか。

HJHS に関する討論に引き続き，Lily Heijnen 博士(オランダ)がリハビリテーションを使用した治療戦略の理論的根拠とその有用性(定期補充療法下を含めて)について議論した。

小児科という設定におけるリハビリテーションの目標は，患児の自立および社会活動への参加と定義できる。世界保健機関(WHO)が最近発表した International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)に基づけば，血友病性関節症は，身体に機能的・構造的な影響を及ぼし，日常生活動作を制限し，ひいては必要とされるごく当然の社会参加(スポーツ，学校，就労など)に困難をきたす疾患と考えることができる。

小児のリハビリテーションでは、小児そしてその家族の両者に焦点を当てなければならない。また、小児のリハビリテーションでは、正常な発達に重点を置く。動作システム理論および神経伝達網発達理論に従えば、血友病患児のリハビリテーションでは活動に制限を加えるべきではなく、制限することによってより多くの利益がもたらされるという十分な証拠がある場合を除いては、むしろ正常な発育を促進するために、ごく普通の活動を奨励するべきである。血友病は、家族の機能や構造に影響を及ぼすため、これらに対処するという観点から、リハビリテーションを実施するに当たっては家族全体を視野に入れたアプローチが重要になってくる。

血友病では関節血症の発生が問題となるため、軟骨損傷に関する動物モデルからリハビリテーション専門家は多くを学ぶことができる。これまでの研究では、出血によって引き起こされる関節損傷においては、炎症や機械的要因とともに血液成分による直接的損傷が関与することが証明されている⁽⁴⁾。しかし、最も重要なことは以下の点である。

- ① 乳幼患児は、年長児に比べて血液誘発性損傷に対してより感受性が強い傾向がある。
- ② 非可逆的軟骨損傷は単回の関節内出血によっても誘発され得る。
- ③ 関節損傷の発生には炎症も関与するが、フリーラジカルにより誘導される変性変化が関節損傷の主因である。
- ④ 出血自体がもたらす影響以外に、出血時における関節負荷（関節にかかる体重の負荷）が関節損傷の増悪因子となる。

したがって、関節損傷を予防するためには、定期補充療法に加え、リハビリテーションの役割も考慮する。関節周囲の筋力低下は、関節の不安定性を生じさせ、関節症および慢性滑膜炎を起こりやすくする。さらにこの不安定性は、関節の変形を助長すると考えられる。関節周囲の筋肉を強化することによって負荷に対する関節の耐容性を高めることができ、結果としてさらなる関節変形が予防され、関節機能も向上し、出血の予防にもつながると考えられる。さらに、リハビリテーションを通じて血友病患児の健康度を高めれば、家族活動への参加能力も向

上し、結果として疾患が家族に与える負担も軽減されると考えられる。以上のことを包括すると、生涯にわたる運動やスポーツへの参加はリハビリテーション版の定期補充療法といえるかもしれない。

MRI 専門家研究班

シンポジウムの後半では、定期補充療法下にある患者における高感度映像機器を使用しての関節の評価戦略について議論された。MRI 専門家研究班に委ねられた課題は、定期補充療法に関する研究で使用するための、MRI を使用した最良の関節評価法について検討し、IPSG に勧告を提示することであった。まず、Holger Pettersson 博士（スウェーデン）が、血友病性関節症を評価するための最先端の映像技術について総括した。

いくつかの評価方式によって、患児および成人患者の関節の映像化が可能である。関節の構造は関節ごとに異なっているため、これらの異なる評価方式を使い分けることによって有益な情報がもたらされると考えられる。従来の単純 X 線撮影やコンピュータ断層撮影（CT）は、関節内のヘモジデリンおよび偽腫瘍の抽出が可能である。しかし、MRI は、軽微な初期病変を検出するうえでより感度が高いと考えられる。軟部組織の構造の評価には超音波検査が有用である。

ヘモジデリン中の鉄は使用する映像法ごとに異なる独特の外観を示す。例えば、単純 X 線撮影ではヘモジデリン全体が白い外観を呈するが、MRI では黒い外観を呈する。

滑膜炎の評価には造影剤を使用しての MRI が最適と考えられる。“dynamic” 造影 MRI を含め、いくつかの評価方式がある。Dynamic MRI の撮影は難しいが、滑膜炎の経過ならびに線維化への進行を評価するうえで価値のある検査と考えられる。

軟骨も、いくつかの映像法で評価可能である。単純 X 線撮影は、関節裂隙の幅を示すことによって軟骨の状態を示唆することができる。関節裂隙の狭小化は、軟骨侵蝕を示唆する。一方、MRI では軟骨を直接的に可視化できるとともに、表在性病変と深部病変とを識別することができる。

単純 X 線写真は、血友病性関節症における関節

周囲骨の状態に関する多くの情報をもたらすとともに、比較的十分な感度で骨量減少症や骨嚢腫、侵蝕、関節強直、骨発育障害などを証明することができる。MRIは、付加的な情報（例えば、軟骨や軟部組織、骨に関する情報）を提供してくれることに加え、単純X線写真で正常所見である骨髄浮腫も検出できる。しかし、骨髄浮腫の意義については未だ十分に明らかではない。さらに、MRIでは、時として正常軟骨下にある単純X線撮影では検出困難な骨嚢腫も証明可能である。

血友病患者の管理において、関節の映像化はいくつかの役割を果たす。臨床の現場においては、これらの映像機器は治療目標を設定するため、そして外科的処置でのガイドとして使用される。さらに、これらの技術は、研究ツールとして結果の比較（例えば、異なる治療を行った複数患者群の比較など）や経時的な経過観察に使用できる。

また、臨床や研究の場においてこれらの技術を適用するためのガイドとして、いくつかの研究グループにより種々のスコアリングシステムが開発された。例えば、単純X線写真はPetterssonスコアまたはArnold-Hillgartnerスコアによって定量評価できる。一方、MRIは欧州スコアリングシステムまたはデンバースコアリングシステムによって定量評価できる。

ここで、Bjorn Lundin博士（スウェーデン）は、欧州MRIスコアリングシステムとデンバーMRIスコアリングシステムの両者の長所を統合させた新しいスコアリングシステムを開発するためのMRI専門家研究班のこれまでの成果をかいまんで発表した。

MRI専門家研究班は、多くの決断を下すと同時に、MRIスケールの統合を進めた。病変の進行度に重きを置いたデンバースコアリングシステム⁽⁵⁾はシンプルでより速やかな評価が可能であるが、加算的に算出する欧州スコアリングシステム^(3, 6)は緻密でより詳細な評価が可能である。病変の進行度に重きを置いたスコアリングシステムと加算的スコアリングシステムは、詳細さという点で異なるだけでなく、疾患の反映のされ方も異なってくる。前者では最も重症度の高い異常所見によってスコアが決定されるが、後者ではすべての異常所見がスコアに影響する。したがって、前者の戦略では変化の「質」が強調され、

後者の戦略では変化の「量」が強調される。

以上の点を考慮して研究班は、デンバースコアリングシステムと欧州スコアリングシステムに改変を加えると同時に両者を1つに統合することにより相補的に使用可能と考えた。

Andria Doria博士（カナダ）が、両者を統合した新しいスコアリングシステム（コンセンサスMRIスコアリングシステム）の特徴を説明するとともに、この新しいスコアリングシステムの信頼性を確立するために研究班が行った検証について報告した。

MRIは従来の単純X線撮影に比べて、関節内出血の極めて早期の影響を検出できる。しかし、このような軽微な変化が将来起こり得る長期的関節損傷の予測因子となり得るか否か、さらに、これらの変化が以降特別な注意を払う必要があることを示すものであるのか否かは未だ明確ではない。前述の両スコアリングシステムは、いずれも発展途上であるが、アプローチという点でも両者は異なる。デンバースコアリングシステム⁽⁵⁾は病変の進行度を重視したスコアリングで、この評価システムでは最も不良な関節所見によってスコアが決定され、各関節が0～10点のスコアで評価される。欧州スコアリングシステム^(3, 6)は加算の評価で、異常所見を加算していき、各関節がそれぞれ0～28点で評価される。最近IPSGの活動の一環として、両スコアリングシステムを開発した研究者ら（IPSG会員）が、コンセンサスMRIスコアリングシステムを確立する目的で会合をもった。この新しいスコアリングシステムには、病変の進行度に重きを置く要素と加算的評価の要素の両者が反映されている。

コンセンサスMRIスコアリングシステムの開発に当たり、研究班は幅広い要素を併せもつ次の2つのドメインを考慮しなければならなかった。

- ① 軟部組織
 - 滲出液・関節血腫
 - 滑膜肥厚
 - ヘモジデリン沈着
- ② 骨軟骨組織
 - 侵蝕
 - 軟骨下嚢胞
 - 軟骨消失

新しいスコアリングシステムの目的は、定期補充療法の臨床研究という設定で認められる可能性のある早期の、あるいは軽微な関節の変化を鋭敏に検出することである。これを達成するうえで、早期の変化により鋭敏なデンプースコアリングシステムと、より重度の変化の識別に優れた欧州スコアリングシステムは相補的と考えられた。

MRI 専門家研究班は 2003 年 3 月にトロントで会合をもち、コンセンサス MRI スコアリングシステムの信頼性に関する研究会を開いた。この会合に先立って、血友病患者 32 例 (4 ~ 16 歳) の体重負荷時膝関節 MRI 像が収集され、この会合で提示された。これらのデータは、本検討に参加している 2 か国 (スウェーデンとカナダ) から収集されたものである。放射線専門医 4 名が、それぞれ個別に無作為の順序で各映像を 2 回ずつスコアリングした。

同一検者内および各検者間の一致度は、極めて良好であった。例えば、進行度を重視した評価項目と加算の評価項目の同一検者内での相関係数は、0.85 を超えていた。さらに研究班は、改善が必要な領域を既に特定しており、今後これらについて検討を加え、このスコアリングシステムを完成させていく予定である。

この会合の閉会に当たり Jon Jacobson 博士 (米国) は、血友病患者の関節の評価における超音波検査法を使用した最新の技術について議論を展開した。

現在の超音波技術は、既に血友病における筋骨格系障害の評価において驚くべきほどのレベルまで進歩している。さらに、昨今では、持ち運び可能な装置 (ラップトップ型コンピューターとほぼ同じ大きさ) が妥当な価格で入手可能である。さらに、解像度 (高周波数) を上げるためのプローブ、そしてより深部の描出 (低周波数) を可能とするプローブが使用可能である。

超音波技術を駆使することによって様々な組織の異なる特徴を映像化することができる。腱は、高エコー性の線維状構造として可視化される。筋肉は低エコー性の小さな斑点として描写され、骨は音響陰影を伴う高エコー性構造を呈する。また、タイプの異なる軟骨は異なって画像化され、線維軟骨は高エコー性、硝子軟骨は低エコー性に描写される。滑

液は、高エコー性または低エコー性に描写される (または、生理的滑液である場合は無エコー性に表現される)。したがって、滑膜炎が疑われる場合は、血管増生を検出するためにカラードップラー法やパワードップラー法のような補足技術が必要である。

超音波検査法は、血友病における関節の異常を画像化するのに使用可能である。また、関節陥凹は、出血や滲出液、滑膜炎の徴候を示す。先に述べたように、カラードップラー法またはパワードップラー法、あるいはフローイメージング技術を利用することにより、これらを識別することができる。しかし、超音波検査法は、軟骨や骨破壊または進行した血友病性関節症でしばしば認められる骨関節炎所見の画像化において幾分の限界がある。超音波検査法で使用されるプローブの性質を考えると、突起部の画像化は良好であるが、陥凹部の観察は困難である。しかし、関節リウマチを対象とした最近の研究では、超音波検査法は骨侵蝕の検出において単純 X 線撮影よりも感度が高いことが証明されている。

超音波検査法は、軟部組織構造の画像化において極めて優れている。この技術は異所性骨化、滑液包への出血、筋肉間出血の検出に使用可能であるとともに、腸腰筋出血などの筋肉内出血を検出するうえで極めて優れた方法である。

これらの長所を考慮すると、超音波検査法は血友病の管理において極めて有益で幅広い役割を果たすと考えられる。また、これらの検査法は、出血部位近傍の構造への影響を評価するうえで優れた方法と考えられる。例えば、血腫による神経圧迫は、この方法により検出可能と考えられる。さらに、超音波検査法は、急性関節血腫の検出と定量の両者に使用可能であるとともに、滑膜炎や軟骨の侵蝕などのより慢性的な変化の追跡にも使用できる。また、超音波検査法は、臨床的に判別が困難な解剖学的出血部位の特定においても有用と考えられる。最後に、超音波検査法は臨床研究の場で患者の追跡調査に使用可能であるとともに、出血の早期検出や早期の治療がその後の出血経過に与える効果を追跡するうえでも有用と考えられる。

結 論

定期補充療法は，世界規模で標準治療となりつつあるが，一方で新たな課題を我々に提起している。これまでに我々が使用してきた画像診断法や検査法は，軽症段階においても臨床的に重要な意味をもつ血友病性関節症の初期病変を評価するうえでは，もはやその感度は十分ではない。これまでに述べてきたように，IPSGのPT専門家研究班とMRI専門家研究班は，それぞれ複数の既存評価ツールの優れた長所を統合し，より信頼性の高いスケール（HJHSとコンセンサスMRIスコア）を開発した。現在，この2つの研究班は，それぞれが開発したスコアリングシステムの適切性そして特性を検証している最中であり，将来の臨床研究での使用に向けたさらなる検討が進行中である。

謝 辞

IPSGの活動は，Bayer Health Care社 Biological Products Division，Baxter BioScience社，Novo Nordisk社，Wyeth Pharmaceuticals社およびZLB Behring社により提供された助成金により支援されており，これらの助成金はトロントのHospital for Sick Children Foundationにより管理されている。

References

- 1 Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol* 1993; 30 (3 Suppl. 2): 3–6.
- 2 Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 649–57.
- 3 Hill F, Ljung R. Meeting Report – third and fourth workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management. *Haemophilia* 2003; 9: 223–8.
- 4 Roosendaal G, Lefeber FP. Blood-induced joint damage in haemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 37–42.
- 5 Nuss R, Kilcoyne R, Geraghty S *et al.* MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 2000; 6: 162–9.
- 6 Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2004; 10: 383–9.

Appendix

The IPSG membership consists of a steering committee and invited experts. The steering committee members are:

- 1 Dr Victor Blanchette (Canada), Chair
- 2 Dr Louis Aledort (USA), Co-chair
- 3 Dr Rolf Ljung (Sweden), Co-chair
- 4 Dr Brian Feldman (Canada)
- 5 Dr Alessandro Gringeri (Italy)
- 6 Dr Marilyn Manco-Johnson (USA)
- 7 Dr Pia Petrini (Sweden)
- 8 Dr Georges Rivard (Canada)
- 9 Dr Wolfgang Schramm (Germany)
- 10 Dr Marijke van den Berg (the Netherlands)

Several subcommittees (expert working groups) have been formed. These include:

The MRI Expert Working Group

- 1 Dr Holger Pettersson (Sweden), Chair
- 2 Dr Paul Babyn (Canada)
- 3 Dr Andrea Doria (Canada)
- 4 Dr Ray Kilcoyne (USA)
- 5 Dr Björn Lundin (Sweden)
- 6 Dr Rachelle Nuss (USA)
- 7 Dr Georges Rivard (Canada)

The Physical Therapy Expert Working Group

- 1 Dr Marilyn Manco-Johnson (USA), Co-chair
- 2 Dr Pia Petrini (Sweden), Co-chair
- 3 Ms Britt-Marie Bergstrom (Sweden)
- 4 Dr Brian Feldman (Canada)
- 5 Ms Sharon Funk (USA)
- 6 Ms Pamela Hilliard (Canada)
- 7 Dr Marijke van den Berg (the Netherlands)
- 8 Mr Nick Zourikian (Canada)

The Outcome Measures Expert Working Group

- 1 Dr Wolfgang Schramm (Germany), Co-chair
- 2 Dr Victor Blanchette (Canada), Co-chair
- 3 Dr Louis Aledort (USA)
- 4 Dr Rhonda Bohn (USA)
- 5 Dr Monika Bullinger (Germany)
- 6 Dr Brian Feldman (Canada)
- 7 Dr Alessandro Gringeri (Italy)
- 8 Dr Hilary Llewellyn-Thomas (USA)
- 9 Dr Lorenzo Mantovani (Italy)
- 10 Dr Alex Miners (UK)
- 11 Dr Marijke van den Berg (the Netherlands)
- 12 Dr Ben van Hout (the Netherlands)
- 13 Dr Sylvia von Mackensen (Germany)
- 14 Dr Nancy Young (Canada)