

## 総 説

### 血友病性肘関節症

#### Haemophilic arthropathy of the elbow

M. M. Utukuri and N. J. Goddard

Department of Orthopaedics, The Royal Free Hospital, London, UK

**要 約：**血友病患者では再発性の関節内出血が共通してみられ、これらは進行性の関節破壊および関節の不安定性をもたらす。重症の血友病性肘関節症は、疼痛や可動制限および機能障害を引き起こし、身体機能の低下をもたらし、これらの患者の治療には鎮痛薬や理学療法、装具といった保存的アプローチが一般的にとられている。また、これらの保存的アプローチで症状をコントロールできない場合には、

外科手術が考慮される。現在では凝固因子製剤による優れた補充療法が可能であるとともに、全肘関節置換術の技術そしてインプラントが進歩し、全肘関節置換術の施行件数は着実に増加している。本総説では、血友病性肘関節症の病因、臨床徴候および画像診断的变化について考察を加える。

**Key words：**血友病性関節症、関節置換術、肘、血友病、画像診断、切除術

## 序 論

血友病性関節症において肘関節は2番目に罹患頻度の高い関節である。肘は体重負荷の著しい関節ではないことに加え、機能的に激しい動きが要求される関節ではないため、重症関節症であっても、可動制限はみられるものの、重大な機能障害に至ることは稀である<sup>(1, 2)</sup>。

血友病性関節症の自然経過については、これまでもかなり研究されている。再発性の関節内出血は慢性肥厚性滑膜炎の原因となる。そしてこの滑膜炎は、末期関節症に至る破壊的变化を引き起こす。肥厚した滑膜は密な癭痕組織で置換され、結果として重度の関節拘縮が生じる<sup>(2~4)</sup>。

重症血友病における肘関節症の臨床的・画像診断的特徴に関するデータは豊富に報告されているが、臨床・画像所見の両者の相関関係を示した包括的な研究は未だない。血友病患者は、様々な分野の専門家からなる集学的医療チームによって最も適切に管理することができる。また、いうまでもないことであるが、血友病患者の外科手術は、あらゆる設備を兼ね備え、経験豊富な血友病部門がある場合に限り施行できる。一昔前とは異なり、現在では補充療法が著明に進歩したため、血友病患者においても複雑な外科手術の施行が可能である。全肘関節置換術は過去において非常に困難な手技と考えられていたが、これらの進歩により、現在ではより高頻度に施行されるようになった<sup>(5~7)</sup>。

Correspondence: M. M. Utukuri, 6 Palm Close, Littleover, Derby DE23 3SB, UK.  
Tel.: 01332 518442;  
e-mail: utukurimm@yahoo.co.uk

## 病 因

血友病は、第VIII因子(FVIII)またはFIXの欠乏または機能異常により発生する出血傾向を示すX染色体連鎖遺伝性疾患である。重症症例では、膝や

肘などに関節内出血が自然発生する。血友病性関節症の正確な発症メカニズムについては未だ十分には解明されていないが、この病態には物理学的、化学的および炎症性因子など、複数の因子が関与している。関節内出血の再発と関節破壊との間には相関関係があると考えられている。しかし、関節内出血が何回発生すれば、関節軟骨の不可逆的破壊が始まるかについてはほとんど明らかになっていない<sup>(8)</sup>。

ヘモジデリン沈着が滑膜のマクロファージ内に蓄積して滑膜肥厚が生じるが、これは通常褐色を帯びた色調を呈する (Fig. 1)。滑膜肥厚は絨毛形成、血管増生および慢性炎症性細胞により特徴づけられる。滑膜細胞からリソソーム酵素が放出され、これが関節軟骨を破壊する。滑膜肥厚は軟骨破壊において主要な役割を果たすが、軟骨破壊のプロセスに関与するのはこれだけではない。関節内出血は軟骨代謝に直接的影響を及ぼすことが知られている。したがって、これら2つの独立したプロセスが同時に進行し、軟骨破壊に至ると考えられる<sup>(2~4)</sup>。

このような異常な滑膜は、動静脈瘻と同様に働き、骨端板領域に血液の過剰供給をもたらす。これにより成長線が刺激され、結果として骨端部の変形が生じ得る<sup>(8)</sup>。滑膜はもろい充血性組織から線維性癒痕組織へと徐々に変化し、肘の屈曲拘縮が生じる。軟骨の状態は滑液の異常、関節固定化および線維性癒着の存在により影響される。

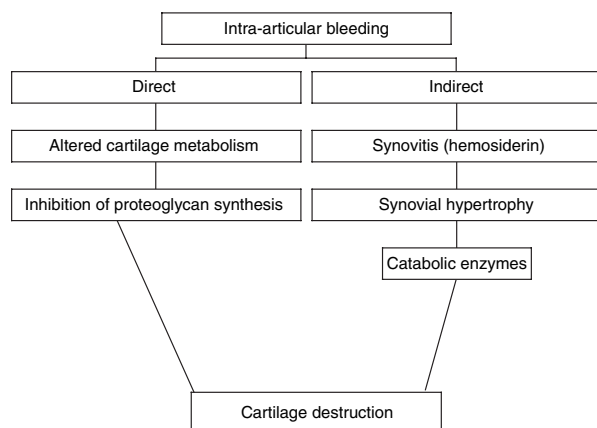


Fig. 1. Pathogenesis of haemophilic arthropathy.

## 臨床的評価

我々は、血友病性重症肘関節症をもち、当施設 [Royal Free Hospital (ロンドン)] の血友病部門で治療を受けている患者集団 (26例) を対象に、臨床的および画像診断的評価を行った。大部分の症例は肘の機能的可動域が維持されており、日常生活に支障はなかった。Hospital for Special Surgery (ニューヨーク) の評価スケールを使用して、これらの症例の肘関節を主観的および客観的に評価した<sup>(9, 10)</sup>。6例で重度の可動制限が認められたが、これらの患者は外科手術を拒絶した。一方、Wallny らの研究<sup>(11)</sup> では膝関節および足関節も罹患している患者においてのみ、臨床・画像診断スコアと主観的な疼痛・日常活動スコアとの間に有意な相関が見いだされている。また、この研究では、最も頻度の高い疼痛発現部位が肘関節であった症例は全体の7%であった一方で、足関節であった症例は全体の45%であった。

他の関節の状態が包括的機能評価の結果に影響を及ぼすと考えられるため、他の関節の罹患状態についても併せて評価することが重要である。Malhotra らの研究<sup>(12)</sup> では、血友病性肘関節症をもつ患者の大部分は、肘関節以外にも他の罹患関節 (膝関節など) をもつことが示されている。この原因として最も考えられることは、これらの患者は移動する際に松葉杖や歩行器が必要であるため、これらの負荷が肘に繰り返しかかることである。我々の研究では重症肘関節症患者の約25%で他の罹患関節の併存が認められている<sup>(9)</sup>。また、Aronstam らの研究<sup>(13)</sup> では、疼痛と圧痛をもち50%以上の可動制限が認められる患者では、長期予後が不良である可能性が高いと結論されている。肘・手関節の可動制限について検討した Gamble らの研究<sup>(14)</sup> では、若年患者と比較して年長患者 (25歳以上) ではより重度であることが示されている。

## 画像診断的評価

臨床所見および画像所見の両者に基づく血友病性関節症の分類が既にいくつか提唱されている。Pettersson ら<sup>(15)</sup> は、次の8つの評価項目に基づく画

像診断的分類を提唱した — ① 骨粗鬆症, ② 骨端の肥大, ③ 関節裂隙狭小化, ④ 軟骨下骨表面の凹凸, ⑤ 軟骨下嚢胞, ⑥ 関節面のびらん, ⑦ 関節面の不一致, ⑧ 関節の変形。この分類では血友病性関節症を 0 (画像診断的に異常なし) ~ 13 (重症) で評価する。この分類は, 世界血友病連合 (World Federation of Haemophilia ; WFH) によって広く受け入れられている。しかし, 複数関節の罹患ということ を考慮すると, このスコアリングシステムにも限界がある。

血友病性重症肘関節症をもつ 26 例を対象とした前述の我々の研究では, 3つの主な画像診断的変化のパターンが認められた<sup>(9)</sup>。うち最初の患者群は, 腕尺関節優位の罹患を呈し, 中央部の骨棘形成, 腕尺関節狭小化および上腕骨内上顆上稜における骨膜下骨形成が認められた。これらの所見がみられた患者では, 尺骨神経の障害が関与している頻度が高かった。しかし, 症例数が少ないために, 統計学的有意差はなかった。

第2の患者群は, 肘関節外半分の罹患が優位で, 上腕骨外上顆上稜における橈骨頭肥大と骨膜下骨形成により特徴づけられた。臨床的には, 前腕の回転制限と後外側関節の疼痛が主な特徴であり, 橈骨頭切除術と滑膜切除術が有益であった。

第3の患者群は, 広い範囲の骨棘形成や関節裂隙狭小化, 軟骨下嚢胞など, 肘関節全体の関節炎性変化がみられた。結果として, これらの患者では肘のあらゆる動きに制限が認められ, 硬直を呈していた。しかし, 一部の患者は, 全体的可動制限があったにもかかわらず, 生活上の機能障害はほとんど認められなかった。

臨床所見と画像所見の相関については議論の余地がある。Pettersson らの研究<sup>(15)</sup>では臨床所見と画像所見との間に良好な相関が認められたが, Malhotra らの研究<sup>(12)</sup>ではこのような相関は認められなかった。我々の研究<sup>(9)</sup>では両者の間に統計学的に有意な相関 (95%信頼区間) は認められなかった。

## 治 療

血友病の治療では凝固因子製剤によって血液凝固

異常を改善する必要がある。凝固因子の補充は 1960 年代後期から, クリオプレシピテートや血漿の使用に始まり, 遺伝子組換え型 FVIII 製剤および FIX 製剤へと発展してきた。血漿由来凝固因子製剤は数千人のドナーから採取された血漿から製造されているが, 現在ではヒト免疫不全ウイルス (HIV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) による汚染に関しても安全である。しかし, 英国において変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 病原体の感染が全血輸血により発生した。このようなことから, 現在英国においては, 血漿由来凝固因子製剤の製造に英国内由来のドナー血漿は使用されていないことに加え, 英国内に由来する血漿から製造された凝固因子製剤の投与歴のある患者はリスク患者とみなされている。現在では, 遺伝子組換え型凝固因子製剤が定期補充療法における第一選択である<sup>(16)</sup>。

血友病性関節症における治療目標は, 症状の軽減と, 関節破壊進行の阻止, そして機能的可動域の維持である。

## 急性関節内血腫の治療

急性関節内血腫の治療には鎮痛薬と凝固因子製剤による補充療法が必要である。血友病 A の場合, FVIII 製剤による補充療法で 50 ~ 100% のレベルを維持し, 止血が得られるまで継続するべきである。関節吸引には未だ議論の余地があるが, 緊満して疼痛がみられる場合は, 凝固因子製剤による補充療法下で施行することが可能である。

## 滑膜浄化術

滑膜浄化術では滑膜を安定化させるために, 関節内へ薬物を注入する。使用する薬物は, 放射性金や イットリウム-90, リン-32, あるいはリファンピシン, オスミウム酸, ヒアルロン酸などの化学薬品である<sup>(17)</sup>。滑膜浄化術の目標は, 可能な限り速やかに炎症を起こしている滑膜を除去し, 血友病性関節症の発症を阻止することである。この治療法は, 再発性関節内出血の頻度および程度の双方を軽減する効果的な処置である。さらに, この治療法はシン

ブルで、侵襲性が低く、全身麻酔を必要とせずに、外来でも施行可能である。

3か月にわたる定期補充療法および理学療法で滑膜炎の改善が認められない場合は、本法を考慮するべきである。Rodriguez-Merchanら<sup>(18)</sup>は、血友病性肘関節症患者25例(29関節)における放射性金を使用した滑膜浄化術について報告している。患者の平均年齢は15歳で、平均追跡期間は14年であった。治療成績は、8関節で良好、11関節で有望、10関節で不良であった。この一連の患者群では、滑膜浄化術によって出血頻度は減少したが、長期的な関節変性は阻止されなかった。

## 外科的治療

血友病性肘関節症の治療については、種々の手技が報告されている。これらの手技には滑膜切除術、橈骨頭切除と滑膜切除の併用、骨切除形成術、関節固定術、シリコン中間挿入関節形成術、全肘関節置換術などが含まれる<sup>(5-7, 19-23)</sup>。

## 橈骨頭切除と滑膜切除術

この処置の適応は、肘関節炎の保存的治療の不成功や再発性の肘関節血腫、回内および回外の著明な制限をもたらす橈骨頭肥大である<sup>(24)</sup>。現在支持されている勧告は、6か月間隔で3回滑膜浄化術を施行しても滑膜炎を解消できなかった場合は、滑膜切除術を考慮するというものである。橈骨頭切除は、疼痛の改善、可動域の増加そして関節内出血発症頻度の減少など、一貫して良好な結果が得られている。

Rodriguez-Merchanら<sup>(18)</sup>は、15例(21~27歳)に橈骨頭切除と滑膜部分切除の併用術を施行し、平均7.7年間経過を観察した。結果は、3例で優良、7例で良、5例で不良であった。処置後これらの患者に手関節の問題は認められなかった。骨格系が未成熟で保存的治療が奏効しない患者については、橈骨頭切除を施行しない滑膜切除のみによる治療が推奨される。

骨切除形成術、関節固定術およびシリコン中間挿入関節形成術などの他の処置についても報告されて

いる。これらの処置では短期的観察で出血頻度の低下、補充療法が必要とされる頻度の低下、良好な肘関節機能の回復が得られている<sup>(20, 21)</sup>。

## 全肘関節置換術 (Fig. 2 & 3)

肘関節の破壊が認められるなど、関節症が進行している症例では、全肘関節置換術が必要となる。

血友病における全股・膝・肩関節置換術に関する報告は多いが、全肘関節置換術については少数の報告があるのみで、ほとんどが症例報告である。Luck & Kasper<sup>(25)</sup>は、過去20年間に血友病性関節症に対して施行された外科手術計168件をレビューしたが、全肘関節置換術は2件が報告されているのみであった。また、Kasten & Skinner<sup>(23)</sup>の大規模研究では一連の全肘関節置換術が検討されているが、血友



Fig. 2. Severe haemophilic arthropathy of the elbow with the characteristic prominent medial osteophytes. This patient had a radial head excision in the past. Anteroposterior (AP) and lateral views.



Fig. 3. Radiograph of the same patient following a total elbow replacement. Anteroposterior (AP) and lateral views.

病症例については2例に関する記載があるのみである。

Chapman-Sheath ら<sup>(7)</sup>は、重症血友病 A 患者 5 例における全肘関節置換術 7 件について報告している。25 か月以上の経過観察がなされ、使用されたインプラントは非束縛性のもの (Kudo または Souter-Strathclyde) から、より束縛性の強いもの (Coonrad-Morrey) まで様々であった。次の 3 件の合併症が認められた — ① 尺骨神経麻痺 1 件、② 腋窩静脈血栓症 1 件、③ 骨切除形成術を要した遅発性感染 1 件。全例で疼痛の著明な軽減と機能の改善がみられた。全体的に、結果は短期～中期的に極めて良好であり、著者らは重症血友病性関節症患者において全肘関節置換術は十分に施行可能、かつ有効であると結論している。

Kamineneni ら<sup>(6)</sup>は血友病性肘関節症患者 5 例に対する全肘関節置換術の成績を報告している。患者の平均年齢は 39 歳で、平均追跡期間は 5.8 年であった。術後 7 年および 13 年にそれぞれ 1 例が死亡し、うち 1 例は AIDS、他の 1 例は慢性腎不全によるものであった。この 5 例では次の 3 件の合併症が認められた — ① 重症出血、② 術後 4 年での深部感染、③ 持続性疼痛 (①～③ 各 1 件)。

### 整形外科手術における HIV 感染のリスク

整形外科医は電動機器、ねじ、ワイヤーなどを使用する機会が多く、手技の性質上、他領域の外科医に比べて HIV 感染リスクがより高い。このようなことから、British Orthopaedic Association は整形外科処置に関する勧告を提唱した。この勧告には、ゴーグルやバイザー、密着型フードなどによる顔面および頸部の完全な保護などが含まれている。ガウンは防水性が証明され、かつブーツの上部まで覆うものでなければならず、またブーツは防水でなければならない。手袋の二重着用は必須である。液体の採取と廃棄は慎重に行わなければならない<sup>(26)</sup>。

患者の HIV 感染の有無が不明である場合はリスクがさらに高い。米国やオーストラリアでは患者の HIV 感染の有無が既知である場合でも、手術を施行する患者については全例に対して感染検査を行うことをルーチンとする旨の勧告が出されている。しかし、このような検査は未だ英国ではルーチンの検査

としては取り入れられていない。

## 結 論

血友病性肘関節症の自然経過に関して確定的な結論を出すことは現時点では困難であるが、我々の患者群では血友病性関節症の臨床的・画像診断的進行の明確なパターンが認められた。関節内側の罹患は屈曲および伸展の可動制限と関連しているが、前腕の回転は維持される。関節外側の罹患は、関節外側の疼痛と回転の可動制限と関連している。最終的にこれら2つの罹患パターンは、硬直を伴い関節全体を破壊する変形性関節症へ進行すると考えられる。

凝固因子製剤を使用した補充療法の進歩により、現在では血友病患者における大手術の施行が可能になった。血友病患者における全肘関節置換術の施行件数は着実に増加しており、この患者群のQOLの向上に寄与している。

## References

- Gilbert MS, Glass KS. Haemophilic arthropathy in the elbow. *Mt Sinai J Med* 1977; **44**: 389-96.
- Hilgartner M. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr* 2002; **14**: 46-9.
- Roosendaal G, Lafeber FPJG. *Pathogenesis of Haemophilic Synovitis and Arthropathy. The Haemophilic Joints, New Perspectives*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2003: 12-6.
- Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop* 1997; **343**: 6-11.
- Beeton K, Rodriguez-Merchan EC, Alltree J. Total Joint arthroplasty in haemophilia. *Haemophilia* 2000; **6**: 474-81.
- Kamineni S, Adams RA, O'Driscoll SW, Morrey BF. Hemophilic arthropathy of the elbow treated by total elbow replacement. A case series. *J Bone Joint Surg Am* 2004; **86**: 584-9.
- Chapman-Sheath PJ, Giangrande P, Carr AJ. Arthroplasty of the elbow in haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 2003; **85**: 1138-40.
- Rodriguez-Merchan EC. Effects of haemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop* 1996; **328**: 7-13.
- Goddard NJ. Elbow Arthropathy in Patients with Severe Haemophilia. *The Haemophilic Joints, New Perspectives*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2003: 125-8.
- Inglis AE, Pellici PM. Total elbow replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1980; **62-A**: 1252-8.
- Wallny T, Hess L, Seuser A, Zander D, Brackman HH, Kraft CN. Pain status of patients with severe haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2001; **7**: 453-8.
- Malhotra R, Singh Gulati M, Bhan S. Elbow arthropathy in haemophilia. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; **121**: 152-7.
- Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, McLellan DS. The effect of bleeding patterns on the response of haemophilic haemarthroses to different doses of factor VIII. *Clin Lab Haematol* 1981; **3**: 107-12.
- Gamble JG, Vallier H, Rossi M, Glader B. Loss of elbow and wrist motion in hemophilia. *Clin Orthop* 1996; **328**: 94-101.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of haemophilic arthropathy. *Clin Orthop* 1980; **149**: 153-9.
- White B, Lee CA. *The Diagnosis and Management of Inherited Bleeding Disorders. Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*. Oxford, UK: Blackwell Science Limited, 2000: 3-10.
- Ahlberg A, Petterssen H. Synoviorthesis with radioactive gold in haemophiliacs: clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand* 1979; **50**: 513-7.
- Rodriguez-Merchan EC, Magallon M, Gallindo E, Lopez-Cabarcos C. Hemophilic synovitis of the knee and the elbow. *Clin Orthop* 1997; **343**: 47-53.
- Kay L, Stainsby D, Buzzard B *et al*. The role of synovectomy in the management of recurrent haemarthrosis in haemophilia. *Br J Haematol* 1981; **49**: 53-60.
- Le Bac'h T, Ebelin M, Laurian Y, Lambert T, Verroust F, Larrieu MJ. Synovectomy of the elbow in young haemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 1987; **69**: 264-9.
- Butler-Manuel PA, Smith MA, Savidge GF. Silastic interposition for hemophilic arthropathy of the elbow. *J Bone Joint Surg Br* 1990; **72**: 472-4.
- Gilbert MS, Radomisli TE. Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. *Clin Orthop* 1997; **343**: 88-92.
- Kasten MD, Skinner HB. Total elbow arthroplasty. An 18-year experience. *Clin Orthop* 1993; **290**: 177-88.
- Luck JV. Traumatic arthrofibrosis. *Bull Hosp Jt Dis* 1951; **12**: 394-7.
- Luck JV, Kasper CK. Surgical management of advanced haemophilic arthropathy: an overview of 20 years experience. *Clin Orthop* 1989; **242**: 60-81.
- Hamilton JB. Human immunodeficiency virus and the orthopaedic surgeon. *Clin Orthop* 1996; **328**: 31-3.