

血友病 A 保因者の股関節置換術の経験

臨床研修部	望月 直矢
血液・腫瘍内科	平松 靖史、多田 寛
整形外科	阪上 彰彦、青木 康彰
内科	上坂 好一

Key words : 血友病 A 保因者、股関節置換術、
コージネート®FS

要旨

血友病 A 保因者は時として血友病 A 患者と同様に出血傾向を呈し、周術期において凝固因子製剤を用いた止血管理が必要になることがある。本症例は股関節置換術の術前検査で APTT 延長を指摘され、血液・腫瘍内科に紹介となり血友病 A 保因者と診断した。手術に際し外来で試験的に凝固因子製剤（コージネート®FS）を投与し、輸注テストと凝固因子投与量のシミュレーションをおこなった。手術直前にコージネート®FS2000単位を静注し3500単位/日を術後10日まで持続静注した。右股関節置換術は術中出血量450ml、術後48時間の出血量300mlと安全に施行できた。事前にシミュレーションをおこない周術期の凝固因子製剤の投与量を予測し持続輸注することで保因者に対しても股関節置換術を安全に施行することが可能であった。

【はじめに】

血友病 A は発生頻度の最も高い先天性凝固障害で、X連鎖劣性遺伝であるため原則として男性に発症する。ヘテロ接合体をもつ女性は保因者になり、通常は無症状で経過するが、まれに出血症状を呈することがある。このため血友病 A の保因者でも術前に周術期の止血のリスクを検討し、凝固因子の補充を行いながら安全に手術を行うことが重要となる。今回血友病 A 保因

者の変形性股関節症に対し股関節形成術を予定し、血友病 A 患者に準じた方法を用いて、外来で試験的に凝固因子製剤（コージネート®FS）を投与し、輸注テストと凝固因子投与量のシミュレーションを行った。その結果から周術期に必要な凝固因子製剤の投与量を予測し、持続静注をおこなうことで周術期止血管理を行ない、手術の施行と術後のリハビリを安全に施行できた。この経験をもとに、血友病 A 保因者の周術期における凝固因子製剤の使用法、量、期間、注意点等考察し以下に報告する。

【症例】

60代女性。美容師。主訴：歩行困難、右股関節部痛。現病歴：幼少期に腰部に紫斑が頻回に出現した。中学3年時、智歯の抜歯後に止血遅延があり、翌朝大量に吐血した。帝王切開時にも止血困難であった。入院数年前より右股関節痛が出現し、徐々に疼痛増強した。近医整形外科受診し経過観察を続けたが、入院年度に入り歩行困難も出現したため、当院整形外科を受診した。血友病の家族歴と術前検査にて APTT の軽度延長を指摘され当科紹介受診された。血友病 A 保因者と診断し術前に凝固因子補充を予定した。既往歴：なし。家族歴：長男が血友病 A。娘、両親と兄弟は血友病なし。その他親族は詳細不明。

入院時現症：身長152cm 体重54.5kg BMI 23.6。口腔内や皮膚に出血や紫斑なし。右股関節に歩行時疼痛あり。右股関節の ROM 低下。JOA hip score 右39/100、左79/100。血液検査では

APTT44.6%と延長。Ⅷ因子活性24%と低下。Ⅷ凝固抑制因子は陰性。Ⅸ因子活性75%と正常。

【画像検査】股関節X線検査（図1）：

右股関節裂隙狭小化、骨硬化像、骨棘形成像を認めた。



図1 股関節X線検査

【臨床診断】右変形性股関節症、血友病A保因者。

【臨床経過】

右変形性股関節症に対して右完全股関節形成術を予定した。手術に際し凝固因子の補充をおこなう必要があるため、外来で試験的に凝固因子製剤（コージネート®FS）2000単位を間欠的輸注（ボラス投与）し、輸注テストと凝固因子投与量のシミュレーションを行った。インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置、手術における凝固因子補充療法のガイドライン¹⁾に基づき凝固因子製剤を用いた手術時および術後の止血管理を行った。

【凝固因子製剤の補充】

凝固因子製剤としてコージネート®FSを、投与方法としては持続輸注することを選択した。具体的な投与方法としては、始めに初回単回投与で目標の100%活性を達成し、続けてクリアランス値を目標にシリンジポンプを用いて持続輸注した。初回単回投与量を以下の式に従い計算した。

必要投与量(単位) = 体重(Kg) × (目標ピークレベル(%) - 元々の活性レベル) × 0.5 = 55 × (100 - 24(%)) × 0.5 = 2090(単位) ≒ 2000(単位)。

持続輸注の速度は本来第Ⅷ因子のクリアランスに基づいて行われるべきであるが、実際には

個人差 (1.8- 6 ml/kg/h)²⁾ が大きいいため、凝固因子製剤投与による事前シミュレーションを行い、計算ソフトをもとに決定した（図2）。

【関節手術における補充療法】

1. 手術前後：トラフ因子レベル80-100%目標に**持続輸注5-10日**継続
2. 術後理学療法開始まで：ピーク値100%を目標に12-24時間ごとのボラス投与 or 減量して**持続輸注継続**
3. 理学療法開始後：経過に応じて目標ピーク因子レベル20-80%から選択し、24時間毎 or 週3回投与を継続する

《インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置、手術における凝固因子持続療法のガイドライン》より抜粋

図2 関節手術における補充療法

その結果、表1の結果が得られAPTT値37秒以下であれば第Ⅷ因子活性90%以上が確保できること、クリアランス=2.5(単位)/時/kgであることが判明した。以上より図3のごとく投与を計画した。

【実際の周術期の投与計画】

- ① 事前ボラス投与：**2000単位**
- ② 手術中から術後5-10日間：血漿中第Ⅷ因子レベルを80-100%に維持するために輸注
目安は**3-4単位/時/kg**
55(kg)×2.5(単位)=137(単位)/時 25時間分 **3500単位**
55(kg)×3.0(単位)=165(単位)/時 25時間分 **4000単位**
55(kg)×4.0(単位)=220(単位)/時 25時間分 **5000単位**
術後5日間は3.0単位/時/kg
6日から10日は2.5単位/時/kg
- ③ 術後リハビリテーション：実施前1000単位輸注（推定因子レベル55%）

図3 実際の周術期の投与計画

周術期の投与凝固因子の補充量は術前の計画どおり投与し、APTTは41.9秒以下を維持できた（図4）。術後翌日が週末であったためⅧ因子活性の測定はできなかったが、術後5日には112%であり凝固因子のクリアランスはほぼシミュレーションと一致していた。

【手術】血友病A保因者の女性に凝固因子補充療法を用いて出血コントロールを行い、人工股関節全置換術をおこなった。手術時間は2時間

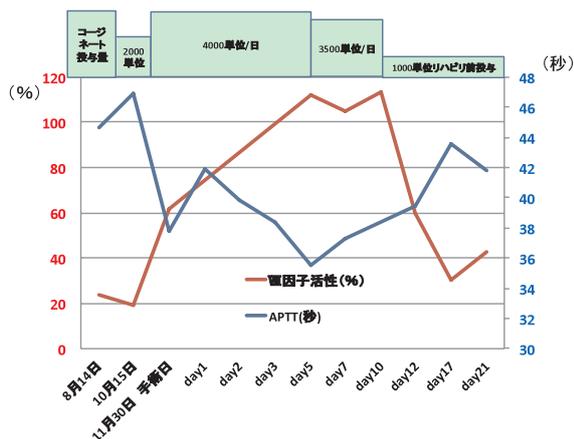


図4 周術期のAPTTとⅧ因子活性

17分。術中出血量は450ml。術後48時間の出血量は300mlであった。

【術後理学療法】

術後4日目から凝固因子を持続輸注で補充しながら病棟にてリハビリを開始した。術後11日目からはリハビリ直前にコージネート®FS1000単位を静注しリハビリを継続した。リハビリ期間中に出血エピソードはなく術後22日に退院した。

【病理所見】 骨頭は既存の輪郭は概ね保たれていた。関節軟骨は一部で消失し骨が露出していた。残存している関節軟骨には fibrillation や chondrocytic cloning の変性がみられた。滑膜内および滑膜下領域における鉄（ヘモジデリン）沈着は指摘できなかった。

【考察】

今回我々の患者は女性であり、臨床的に血友病A保因者のため凝固異常がないように思われた。偶然にも帝王切開時に止血しにくかったエピソードが明らかになり、手術に際して止血管理が必要となった。2001年のオランダの統計では血友病A保因者女性の28%は軽症（Ⅷ因子活

性が6-40%）血友病に分類された³⁾。このことから、血友病A保因者の女性にも詳細な問診を行い出血傾向がないかを明かにすることは重要である。

日本国内で使用可能な凝固因子製剤は、血漿由来第Ⅷ因子製剤であるクロスエイトM®、コンファクト®Fと遺伝子組み換え第Ⅷ因子製剤であるコージネート®FS、アドベイト®の4種類あるが、遺伝子組み換え製剤であることと、持続輸注時の使用製剤量がアドベイト®より少ないと報告されていることから²⁾ コージネート®FSを選択した。

血友病患者における止血管理や定期補充療法においては、ボラス投与が一般的におこなわれている。しかし手術をおこなう際には、凝固因子活性レベルの変動が大きいためトラフ時の凝固因子活性レベルによっては再出血の可能性も危惧される。また必要以上に凝固因子活性レベルの高いピークが存在すると血栓症のリスクになる。このため手術中に持続的に製剤を輸注し凝固因子活性を一定期間、一定レベルに維持することが可能となる、持続輸注を選択されることが多い。持続輸注と定時投与のボラス投与の2つの投与方法の比較試験の結果によると、第Ⅷ因子必要量、トラフレベル、輸血量、Hb低下等においてボラス投与より持続輸注の有効性が示された⁴⁾。持続輸注療法が室温での持続輸注であることから、遺伝子組み換え凝固因子製剤を溶解したあとの活性の安定性、細菌が混入するリスク、ルート内の吸着による活性の低下、輸注部位での血栓性静脈炎が問題となり、様々な検討がなされてきたが臨床上問題ないと報告されている⁵⁾。以上より我々はインヒビターのない血友病患者の急性出血、処置、手術における凝固因子補充療法のガイドライン⁵⁾

表1 輸注テスト後の凝固因子活性およびAPTTの推移

Day	初診日	テスト日			
経過時間 (時間)		0:00	2:00	2:54	23:36
Ⅷ因子 (%)	24	19	76	48	37
APTT (秒)	44.6	46.9	37.3	37.4	41.9

に基づき凝固因子製剤を持続輸注することで術期の止血管理を行った。

血友病Aの人工股関節置換術9関節における術後総出血量は $1291 \pm 511\text{ml}$ 、そのなかで遺伝子組み換え第Ⅷ因子製剤で止血管理された6関節における術後総出血量は $1159 \pm 386\text{ml}$ と報告されている⁵⁾。本症例の総出血量は 750ml であったため、出血量からも良好に止血コントロールできたと考えられる。

一般集団においては、予防療法を施行しない場合、股関節術後に半数以上の患者で静脈血栓症が発生するために術後管理としての深部静脈血栓症(DVT)の予防は重要である。血友病患者は疾患の性質上血栓予防のためのヘパリン投与をしなくても、術後における静脈血栓症の発生はまれである。しかしⅧ因子またはⅨ因子製剤輸注後のDVT発生が数例報告されている。血友病患者の外科手術の設定においてDVT予防のための特に推奨された対策がないため、リスク因子、臨床状況および血栓傾向・出血傾向のバランスを症例ごとに評価する必要がある⁶⁾。本症例ではDVTのリスクがないため抗凝固療法はおこなわず実際の臨床現場でおこなわれている弾性ストッキングと下肢の間欠的陽圧マッサージで対応した。

人工股関節全置換術後の患者は機能回復のため積極的な運動介入が必要である。しかし、血友病は出血を伴いやすいことから理学療法を実施するには注意が必要である。このためリハビリ前に凝固因子製剤の予備的補充療法に加え、理学療法前後で腫脹、熱感、疼痛といった臨床所見で出血を確認しながら理学療法を実施する⁷⁾。本症例は術後4日目から凝固因子製剤の持続投与下にリハビリをおこなったが、持続点滴のためのルートがあるためリハビリに制限が生じた。初期の計画どおり術後11日目から持続点滴を中止し、術後22日目の退院まではリハビリ直前に凝固因子製剤のボラス投与をおこなった。

凝固因子製剤の持続点滴中止の時期はガイド

ラインに規定されておらず、術後の経過をみながらそれぞれの症例で検討する必要がある。血友病では重症度を凝固因子により分類し、凝固因子が健常人の1%未満を重症、1~5%を中症等、5%以上を軽症と定義することから本症例は軽症に該当する。このため臨床症状に注意すれば、持続輸注は術後11日よりも前に中止し、ボラス投与を併用したりハビリをより早期に導入できた可能性がある。

繰り返しの関節内出血によって引き起こされる血友病性関節症は、血友病患者における重大かつ予防可能な慢性合併症である。中等症~重症の血友病患者では、多くの患者で1ヵ所または複数ヵ所の関節に繰り返し出血が生じる。最も頻度が高いのは足関節で、次いで肘関節と膝関節である。このような「標的関節」は、血友病性関節症の発症リスクが高い⁸⁾。

関節内出血を繰り返す血友病患者の関節では、滑膜が肥厚し、絨毛が形成され、血管が増生する。組織学的には、滑膜内および滑膜下領域における鉄(ヘモジデリン)沈着がみられ、多くの場合びまん性リンパ球浸潤を伴う⁹⁾。

患者が保因者であることを認識していなかったこと、保因者の中でⅧ因子活性が持続的に低下していたと推測されることから本症例の関節の変化は変形性股関節症と血友病性関節症との鑑別が必要であった。病理結果でヘモジデリンの沈着は確認されず、変形性股関節症と判明した。したがって退院後は軽症の血友病と同様の対応でよいと考えられ、凝固因子製剤の定期的な補充は不要である。

凝固因子が20%以下に低下した血友病保因者に対する人工股関節全置換術の報告は我々が検索したところほとんどない。保因者であっても出血傾向が明らかな場合や凝固因子活性が低値であれば、手術前に凝固因子投与テストを行い、血友病患者と同様にガイドラインに従って凝固因子製剤を投与すれば、安全に手術が行えることを確認した。

引用文献

- 1) 松下 正：インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. 日本血栓止血学会19：510-519, 2008
- 2) Martinowitz U et al: Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. Br J Haematol 82: 729-734, 1992
- 3) Plug I et al : Bleeding in carriers of hemophilia. Blood 108 : 52-56, 2006
- 4) Batorova A et al : Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. Br J Haematol 110 : 715-720, 2000
- 5) 竹谷英之ほか：血友病A患者に対する人工関節置換術時の第VIII因子製剤の持続輸注. 血栓止血誌17 : 47-54, 2006
- 6) Dargaud Y et al. Haemophilia and thrombophilia : an unexpected association!. Haemophilia 10 : 319-326, 2004
- 7) 若杉樹史ほか：血友病を有する全人工股関節置換術症例に対し血液凝固因子製剤を予備的投与した理学療法の実験. 臨理療研 27: 101-104, 2010
- 8) Soucie JM et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. Blood 103: 2467-2473, 2004
- 9) Roosendaal G et al. Synovium in haemophilic arthropathy. Haemophilia4: 502-505, 1998