

# 関節リウマチ・抗 TNF 療法中の整形外科手術周術期合併症についての検討

水木 伸一\* 山田 一人

## 緒言

関節リウマチ(RA)に対する抗 TNF 療法は、腫瘍壊死因子 (TNF) を抑えることで RA の病勢をコントロールし、その有効性は十分に認められているが、TNF は生体内で組織修復や感染防御に関与しているため、抗 TNF 療法によって創傷治癒遅延や感染症発症の可能性が危惧され、抗 TNF 療法中の手術療法の安全性についてはいまだ確立されていない。

今回我々は、RA・抗 TNF 療法中の整形外科手術症例を後向きに調査し、周術期合併症についてメトトレキサート (MTX) 治療中の症例を対照として検討を行い、報告する。

## 対象と方法

対象症例は当科にて抗 TNF 療法中に整形外科手術を受けた RA 症例 22 例 (抗 TNF 療法群) で、対照群は年齢をマッチさせた同時期に MTX のみでの治療中に人工膝関節置換術 (TKA), 人工股関節置換術 (THA) を受けた RA 症例 23 例 (MTX 群) とした。

抗 TNF 療法群は 22 例 28 手術, 平均年齢 56 歳, RA 罹病期間は平均 15 年, プレドニゾロン一日平均用量 5.2 mg であった。MTX は 71% の症例が服用し, 平均用量週 7.2 mg であった。抗 TNF 剤の内訳は, インフリキシマブが 18 手術, エタネルセプトが 10 手術であった。術式は, revision も含め

て THA が 7 手術, TKA は 7 手術, その他 14 手術であった。

MTX 群は THA が 12 手術, TKA が 11 手術であった。年齢, 罹病期間, プレドニゾロン・MTX 用量, 合併症の有無などに関して, 二群間に有意差はなかった (Table 1)。

診療記録より全身性感染症および手術部位感染の有無を調査した。手術部位感染は SSI サーベイランスの判定基準に従って, 排膿, 病原体の分離, 感染

Table 1 症例の概要

	抗 TNF 療法群	MTX 群	P 値
症例数	22	23	
男女	1/21	2/21	
平均年齢	56 (30-74)	55 (32-70)	0.737*
RA 罹病期間 (年)	15 (2-39)	16 (1-29)	0.682*
プレドニゾロン	22 (100%)	23 (100%)	
平均用量 (mg/日)	5.2 (3-8)	5.7 (4-10)	0.316*
MTX	20 (71%)	23 (100%)	
平均用量 (mg/週)	7.2 (4-10)	6.9 (4-10)	0.534*
合併症			
高血圧	5	5	
糖尿病	3	2	
心疾患	1	1	
呼吸器疾患	3	1	
その他	2	0	
なし	15	16	0.920#
抗 TNF 剤			
インフリキシマブ	18	-	
エタネルセプト	10	-	
手術	28	23	
THA	6	12	
THA revision	1		
TKA	6	11	
TKA revision	1		
足趾形成術	3		
手伸筋腱移行術	3		
膝鏡視下滑膜切除術	2		
骨接合術	3		
その他	3		

(\*: Student's t-test, #: Pearson Chi-square test)

\*松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター

徴候などの有無によって診断した。創治癒遅延は、癒合不全や抜糸後も出血や浸出液が続くものとした。

周術期の休業期間は、インフリキシマブは最終投与より4週間の間隔の後、エタネルセプトは最終投与より2週間の間隔の後に手術を行い、手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認して再開することを原則とした。MTXは両治療群とも術前後1~2週間の休業とした。

## 結果 (Table 2)

全身性感染症は抗TNF療法で3例、MTX群で4例に発生した。感染症の内訳は、抗TNF療法では尿路感染が1例、呼吸器感染が2例、MTX群では呼吸器感染が3例、扁桃腺炎が1例であった。1例を除き全例抗菌剤の内服で軽快した。抗TNF療法群で尿路感染症を発症した症例は、敗血症性ショックを併し抗菌剤点滴などを要した。この症例はエタネルセプト・MTX併用療法中で、MTX単独療法中にも重症感染症でしばしば入院を繰り返している症例であった。

手術部位感染は抗TNF療法群での発生はみられず、MTX群では1例の発生を認めた。手術部位感染例は表層感染で、抗菌剤内服により治癒した。

創治癒遅延は、抗TNF療法ではみられなかったが、MTX群では2例で認めた。いずれの合併症の発生にも、両群間に統計学的な有意差は認めなかった。

Table 2 結果

	抗TNF療法群	MTX群	P値
感染症の発生			
全身性感染症	3	4	0.779
尿路感染症	1	0	
呼吸器感染症	2	3	
扁桃腺炎	0	1	
手術部位感染	0	1	0.920
創治癒遅延	0	2	0.386

(Pearson Chi-square test)

## 考 察

RA治療として抗TNF療法を含む生物学的製剤が導入され、痛みや腫脹など臨床症状の改善ばかりでなく関節破壊が抑制あるいは修復されることが明

らかにされてきているが、高度に骨関節破壊を来すと修復は困難で、整形外科的手術により機能再建を必要とする場合がある。TNFは生体内で組織修復や感染防御に関与しているため、抗TNF療法中の整形外科手術においては創傷治癒遅延や感染症発症の可能性が危惧される。

動物実験でTNF- $\alpha$ の創傷治癒に及ぼす影響について、いくつかの報告がある。TNF受容体ノックアウトマウスで創修復について検討した研究では、コントロールと比べ血管新生、コラーゲン集積、上皮化が速やかであったと報告されている<sup>1)</sup>。敗血症モデルラットにTNF阻害剤であるTNF binding proteinを投与すると、感染によって低下した創抗張力、コラーゲン器質化・沈着が改善したと報告されている<sup>2)</sup>。TNFを局所投与した研究では、ラット創<sup>3)</sup>では肉芽組織の形成速度やコラーゲンハイドロキシプロリン集積がコントロール群よりも抑制されていたが、ラット切開創、犬銃創<sup>4)</sup>では創抗張力、コラーゲン形成、線維芽細胞増殖が促進していたと、相反する結果が報告されている。TNFの創傷治癒に対して効果は様々であるが、TNFの作用をブロックされた環境でも創傷治癒に対して悪影響を及ぼさないと考えられる。

TNFの細菌感染に及ぼす影響を検討した報告では、TNF受容体ノックアウトマウスで肺炎球菌やクレブシエラ感染による致死率がコントロールと比較して高くなり、細菌クリアランスが障害されていた<sup>5)6)</sup>。抗TNF療法は、感染症治癒に対して悪影響を及ぼすと考えられ、周術期の使用には十分な注意が必要と思われる。

臨床的にRA・抗TNF療法が周術期感染と関連するかどうかについては意見の一致をみていない。関連なしとする報告として、Bibboらは、RA足・足関節手術141手術を前向きに調査し、抗TNF療法群と対照群との間に感染症の発生に有意差はなかったと報告している<sup>7)</sup>。WendlingらやTalwalkarらは、後向き調査で抗TNF療法中の手術で重大な合併症や重篤な創・全身性感染症はなかったと報告している<sup>8)9)</sup>。一方で、GilesらはRA整形外科手術で術後感染を合併した10例と合併しなかった81例

を後向きに調査し、感染群に抗TNF療法を受けているものが有意に多かったと報告している<sup>10)</sup>。

また、免疫抑制剤の使用と周術期感染症発症の関連性についても意見の一致をみていない。関連性なしの報告として、Grennanら<sup>11)</sup>は388手術を前向きに調査した結果、周術期にMTXを継続した群での術後感染、創合併症の頻度は、中止群やMTX非使用群よりも有意に低かったと報告し、Tanakaら<sup>12)</sup>は、レフルノマイド(Lef)群82手術とLef非使用群72手術を前向きに比較し、術後創感染の発生に有意差はなかったと報告している。一方、関連ありとする報告として、Carpenterらは32例のTHAを前向きに調査して、MTX継続群では中断群に比べて創感染が多く発生したと報告している<sup>13)</sup>。

今回我々は、MTX療法群を対照群として、抗TNF療法中の整形外科手術周術期の安全性について検討した。抗TNF療法群とMTX療法群とで術後創合併症、全身感染症の発生に差がなく、抗TNF療法中の手術に際しても、従来通りの周術期管理で対応可能であると考えられた。ただし症例数の少ない検討であり、今後も注意深く観察していく必要がある。またエタネルセプト投与中の症例ではRAの再燃がみられた症例も報告されており、休薬期間については検討の余地があると思われる。

## 文 献

- 1) Mori R. *et al.*: Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. *FASEB J*, **16**: 963-974, 2002.
- 2) Maish GO3rd. *et al.*: Tumor necrosis factor binding protein improves incisional wound healing in sepsis. *J Surg Res*, **78**: 108-117, 1998.
- 3) Rapala K. *et al.*: Tumor necrosis factor alpha inhibits wound healing in the rat. *Eur Surg Res*, **23**: 261-268, 1991.
- 4) Fu X. *et al.*: In vivo effects of tumor necrosis factor-alpha on incised wound and gunshot wound healing. *J Trauma*, **40**: S140-143, 1996.
- 5) O'Brien DP. *et al.*: Tumor necrosis factor alpha receptor I is important for survival from *Streptococcus pneumoniae* infections. *Infect Immun*, **67**: 595-601, 1999.
- 6) Moore TA. *et al.*: Defective innate antibacterial host responses during murine *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: tumor necrosis factor (TNF) receptor1 deficiency versus therapy with anti-TNF-alpha. *Clin Infect Dis*, **41**: S213-217, 2005.
- 7) Bibbo C, Goldberg JW. : Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int*, **25**: 331-335, 2004.
- 8) Wendling D. *et al.*: Surgery in patients receiving anti-tumor necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis*, **64**: 1378-1379, 2005.
- 9) Talwalkar SC. *et al.*: Tumor necrosis factor alpha antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*, **64**: 650-651, 2005.
- 10) Giles JT. *et al.*: Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **55**: 333-337, 2006.
- 11) Grennan DM. *et al.*: Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*, **60**: 214-217, 2001.
- 12) Tanaka N. *et al.*: Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*, **9**: 115-118, 2003.
- 13) Carpenter MT. *et al.*: Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics*, **19**: 207-210, 1996.

## Complications after orthopedic surgery during tumor necrosis factor inhibition therapy

Shinichi MIZUKI\* and Kazuhito YAMADA

\*The Centre for Rheumatic Diseases, Matsuyama Red Cross Hospital

We analyzed the risk of complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing orthopedic surgery while being treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibition therapy. Twenty-two patients with rheumatoid arthritis during TNF inhibition therapy (Group 1) and twenty-three patients who did not receive TNF inhibition therapy (Group 2) were retrospectively followed and compared for the development of complications in the postoperative period. The occurrence of infectious or healing complications proved to be statistically similar between groups 1 and 2. The data suggest that the use of TNF inhibition agents may be safely undertaken in the perioperative period without increasing the risk of infectious and healing complications.