

生物学的製剤時代における RA 手術

宮原寿明 九州医療センター 整形外科・リウマチ科
(2012年、第13回博多リウマチセミナー)

最近の RA 手術の動向

変形性関節症では人工関節置換手術がより早期に行われ、手術件数も増加しているが、RA では早期からの薬物療法による tight control で、人工関節手術件数は変わらないか減少してきているという報告が多い。また、人工関節以外の手術も減少傾向にある。

欧米の最近の報告

Hekmat K et al., 2011¹⁾.

south Sweden, Malmo city の RA 登録患者 2,164 名 (この地域の RA 患者の 90%以上が登録されている)について調査。THA 実施率は 1998 年～2001 年:12.6/1,000 人年から 2002 年～2006 年:6.6/1,000 人年に減少した。TKA は 4.8/1,000 人年から 6.8/1,000 人年へと、やや増加傾向にあった。

Louie GH, and Ward MM, 2010²⁾ (図 1)。

California の 40 歳以上の RA 患者に対する関節手術実施率を検討。40～59 歳の年齢層では TKA は 1983 年～1987 年に比べて 2003 年～2007 年では 19%減少していた。THA は 1983 年～1987 年に比べて 2003 年～2007 年では 40%減少していた。一方、60 歳以上の RA 患者では TKA、THA とともに一般人口におけると同様、増加していた。TAA、TEA はいずれの年齢層でも減少していた。RA の関節手術は 1990 年代にピークを迎え、以後は減少しており、RA の長期予後が改善していることを示唆している。

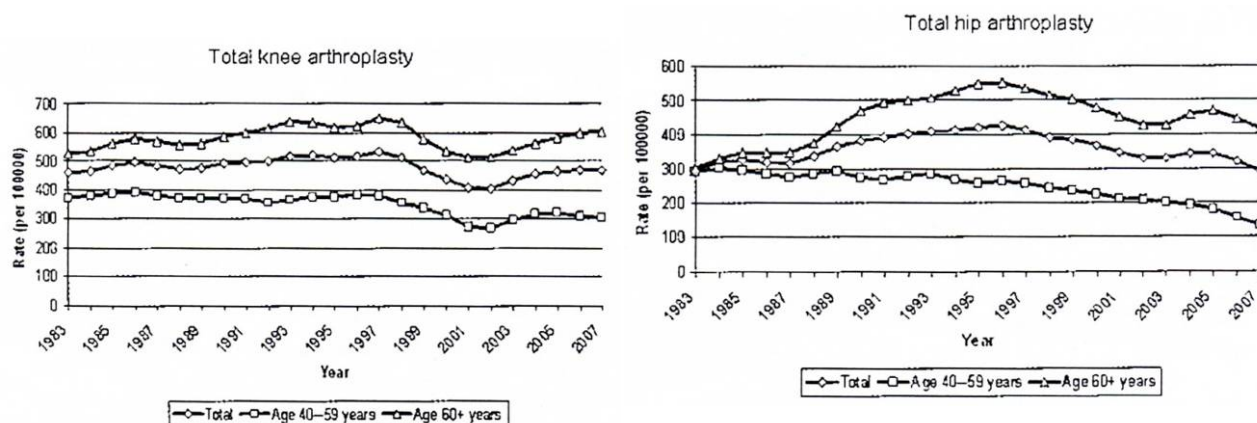


図 1. Louie GH, and Ward MM. Ann Rheum Dis 2010; 69:868-871.

最近の日本の報告

Yasui T et al., 2010³⁾.

Ninja データベースによる解析。生物学的製剤使用患者割合は 2004 年: 68/3,878 (1.8%) から 2007 年: 555/5,543 (10%) に増加したが、RA 関連手術数や手術内容に関して有意な変化はなかった。生物学的製剤使用中に整形外科手術を受けた患者は、手術を受けなかった患者と比較して有意に罹病期間が長期であり、ADL が低かったが、疾患活動性には差がなかった。

Momohara S et al., 2011⁴⁾.

日本の 5 大学病院と 1 都立病院における 1998 年から 2008 年までの RA 関連手術の解析。RA 関連手術全体では減少していなかった。手術術式別では、滑膜切除術が減少したが、上肢の手術と前足部関節形成術は増加していた。薬物療法の進歩で RA が軽症化するにつれて、より良い ADL・機能改善

を求める傾向にあることが推測された。

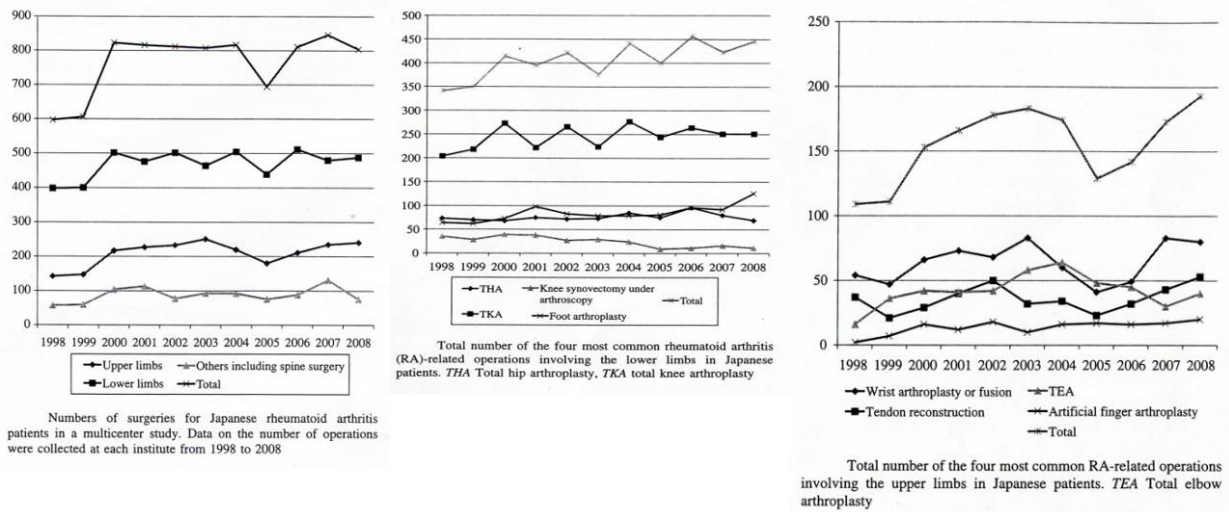


図 2. Momohara S, et al. Mod Rheumatol 2011; 21: 337-342.

九州医療センターにおける RA 手術の動向 (図 3)

整形外科総手術件数は増加の一途をたどっているが、RA 関連手術例数はほとんど変化していない。したがって全体からみた RA 手術の占める割合は減少している。手術の内訳では滑膜切除術が著明に減少している。関節形成、特に前足部切除関節形成術は増加傾向にある。人工関節は全体的に増加しているが、増加しているのは非 RA、特に OA の人工関節であり、RA の人工関節は減少してきている。代わりに THA、TKA 以外の肘、肩、足関節の人工関節が増加傾向にある。

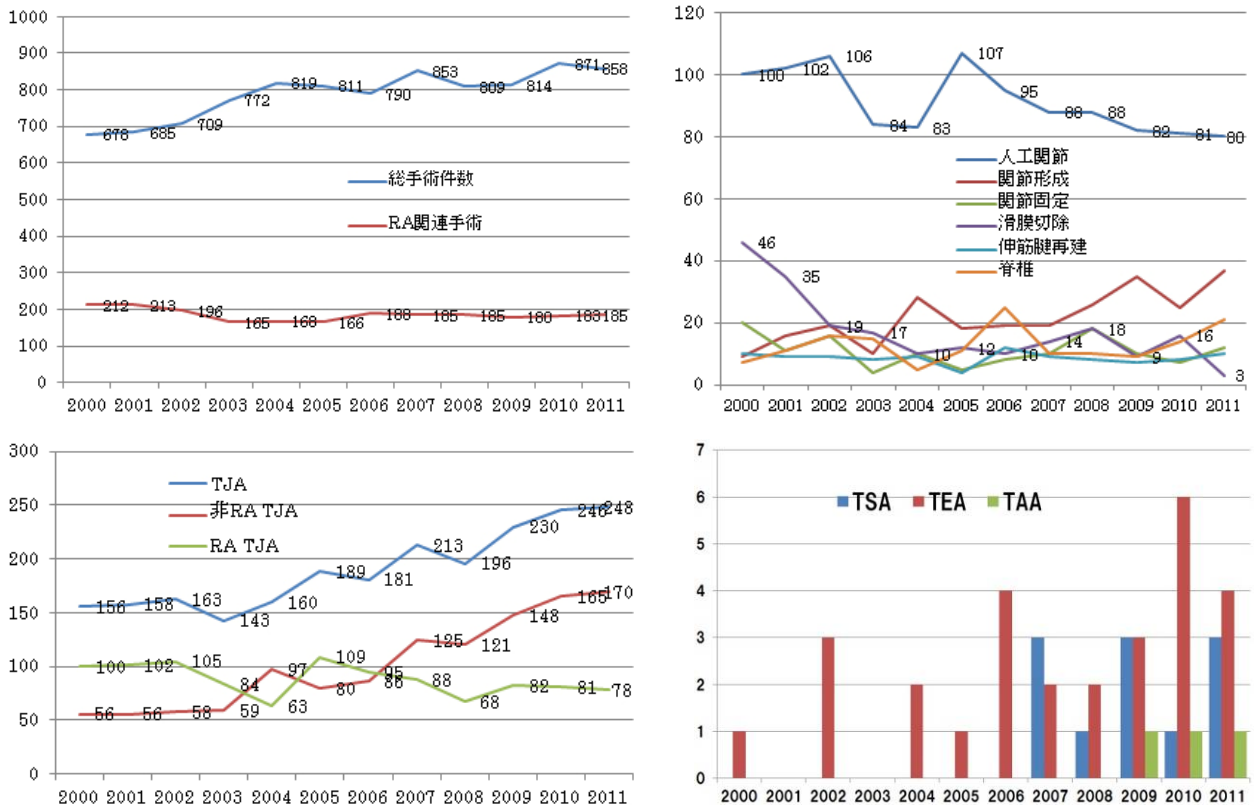


図 3.九州医療センターの RA 手術の動向

生物学的製剤時代の RA 手術の方向性

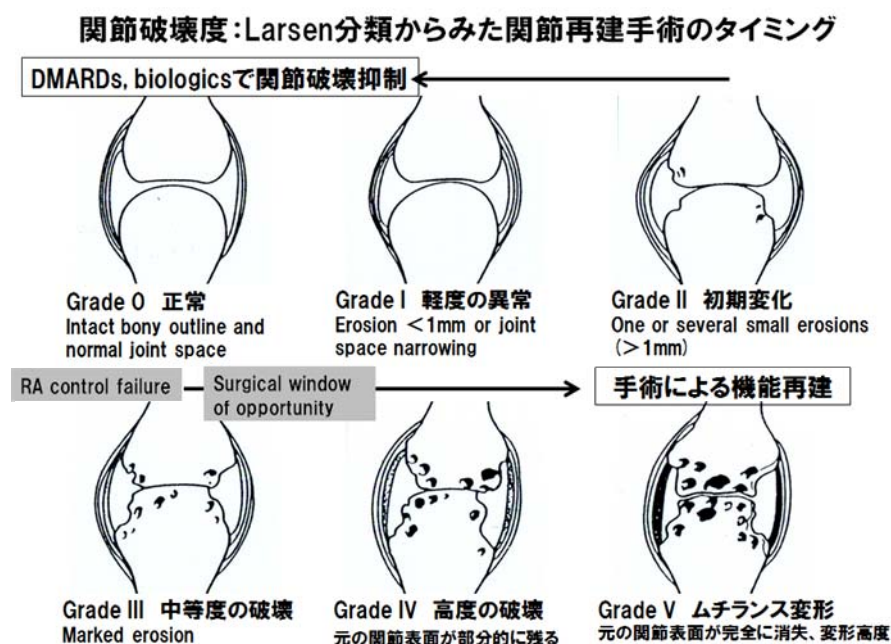
生物学的製剤の導入と MTX 増量により RA の寛解が現実的な治療目標となっている。正常の ADL・QOL を獲得する機能的寛解の達成には薬物療法だけでなく、関節機能を直接改善する手術療法も必要である。

関節破壊の無い早期に MTX や生物学的製剤等が著効すると、滑膜炎の消失・関節破壊の抑制によって将来的に手術の減少が期待できる。既に不可逆的变化が生じていても、関節破壊の進行抑制、変形性関節症(OA)化・骨質改善、高度変形や多関節障害の減少が期待できる。その結果、骨質が良好で変形の軽度な単・少数関節障害に対する手術が主流となり、術後早期機能回復や手術成績の向上が期待できる。今後は上肢再建手術も増加し、より高いレベルの ADL・QOL 向上が目標となる(表 1, 図 4)。

表 1

生物学的製剤時代のリウマチ手術	
効果・影響	手術に対する影響
滑膜炎の抑制 関節破壊の進行抑制 変形性関節症化・骨質改善 軟部組織脆弱性改善 関節破壊・変形の軽症化 障害関節数の減少	手術の減少: 滑膜切除 下肢人工関節、高難易度手術 多関節手術 手術目標・適応の変化: より早期・高レベルの機能的改善・寛解 単・少数関節手術で機能回復 変形性関節症と同質の手術 手術の平易化、高度化、低侵襲手術 術後早期社会復帰 放置・未発展分野の手術増加: 手・足・脊椎外科
組織修復障害 感染リスクの増大	創治癒遅延 手術部位感染 (SSI)

図 4



手術の種類とタイミング (表 2)

表 2. RA 手術治療とそのタイミング

術式	部位	手術のタイミング
人工関節置換術 (上肢)	肩関節	疼痛・関節破壊による挙上困難、結髪・結帯動作障害
	肘関節	関節破壊による食事・洗面動作の障害(肘屈曲 120° 以下)
	指関節	MP 関節の破壊・変形高度 高度の手指 ADL 障害
人工関節置換術 (下肢)	股関節	関節破壊による歩行障害 (一人で外出が困難)
	膝関節	
	足関節	関節破壊による歩行障害(骨質良好で可動性が必要な場合)
滑膜切除術	膝関節	少数残存滑膜炎の持続、ステロイド注入抵抗性滑膜炎 DMARDs・生物学的製剤抵抗性滑膜炎
	肩・肘・ 手・手指	
関節固定	足関節	関節破壊による内反・外反変形(外出困難・装具不可例)
	手関節	ムチランス型 RA で骨吸収高度
関節形成	足趾	高度の前足部扁平状三角変形による疼痛のための歩行障害化 膿性胼胝形成
	手関節	尺骨遠位端背側脱臼、回外制限による疼痛と ADL 障害
伸筋腱再建	手	伸筋腱断裂による手指背屈障害

1. 滑膜切除術

薬物療法の進歩で頻度は減少しているが、臨床的寛解状態でも滑膜炎が持続していると関節破壊は進行する。薬物療法抵抗性の滑膜増殖が少数関節に残存し、関節破壊が Larsen grade II までにとどまっている場合が適応。膝関節では低侵襲の関節鏡視下手術が行われる。手関節では伸筋腱断裂の再建手術に併用して行うことが多い。

2. 関節形成術

a. 手関節形成術

滑膜切除術や伸筋腱断裂の再建とともに行われることが多い。遠位橈尺関節で尺骨頭に不安定性が認められる場合に、尺骨遠位端を温存し尺側棚を形成する Sauve - Kapandji 法がよく行われる。除痛、握力の維持、回旋運動の改善に有効。

b. 前足部切除関節形成術

高度の前足部扁平状三角変形(足趾の槌趾変形・外反母趾)があり、装具療法などの保存的治療に抵抗する疼痛が持続し、歩行動作や靴の装着ができない場合が適応。中足骨頭の足底突出により有痛性胼胝が生じ、特に化膿すると手術が必要。関節破壊が軽度な場合には関節を温存して中足骨で短縮する骨切り術も考案されている。今後、放置例や変形軽度な症例に対する手術が増加すると思われる。

3. 関節固定術

a. 手関節固定術

除痛、変形矯正と支持性が獲得される。手根中央関節が残っているときは、橈骨月状骨間の部分固定が行われ、関節の安定性を得るとともに可動性も温存できる。関節破壊の高度なムチランス型 RA では全固定術が行われる。最近では、強固な安定性を得るために locking plate を使用している。

b. 母指関節固定術

母指のボタン穴変形で IP 関節の過伸展や動揺性のためにピンチが障害される場合。

c. 足関節固定術

距腿関節の破壊に伴う強い疼痛があり、装具療法で対処できない場合。可動域が消失しても無痛性、変形矯正、支持性が獲得される。初期固定性の良いフィン付き髓内釘がよく用いられる。

4. 人工関節置換術

近年の人工関節の材質の進歩、デザインの改良、手術手技の改善により、人工膝・股関節置換術の術後成績、耐久性は大幅に向上している。適正に行なわれた人工膝・股関節の 90%以上で 20 年以上の耐久性が期待されている。他に改善する方法がない関節破壊のある RA では年齢制限は無く、20、30 歳台でも手術が行なわれる。

a. 人工肩関節置換術 (TSA)

肩の挙上制限や疼痛が高度な場合におこなわれる。腱版機能が重要であり、腱板の菲薄化・断裂による機能不全がある場合や、臼蓋の骨欠損が大きく臼蓋コンポーネントが設置できない場合にはやむを得ず人工骨頭置換術が適応となる。最近、腱板が intact なうちに手術する症例が増えてきた。

b. 人工肘関節置換術 (TEA)

除痛、可動性、安定性が得られる。表面置換型は関節安定性を軟部組織の緊張に依存しており、軟部組織の状態が悪いと術後不安定性を生じる危険性がある。半拘束型は、軟部組織不良、骨欠損の大きな症例にも使用できるが、インプラントに加わるストレスが大きいため、長期的にゆるみや破損の懸念がある。最近では関節破壊中等度で残存する関節痛に対する手術希望が増えている。

c. 人工足関節置換術 (TAA)

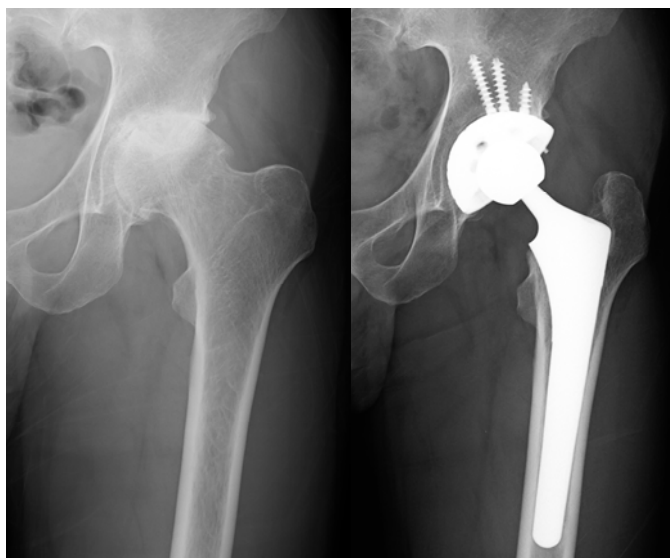
可動性を保ちながら除痛が得られるが、長期的には loosening や sinking が危惧される。最近ではコンポーネントへのストレス集中を防ぐ工夫がなされ、中・長期成績も次第に改善されつつある。骨質が良好なら人工足関節も考慮してよいと思われる。

d. 人工膝関節置換術 (TKA)

成績は非常に安定している。長期成績の向上には良好なコンポーネント設置、感染や骨折、人工関節の破損やゆるみなどの合併症を最小限にすることが必要。骨欠損、不安定性の強い膝では安定性を確保できる機種を選択する。生物学的製剤使用下 TKA では、滑膜炎は完全に沈静化しており、滑膜切除不要である。骨脆弱性なく、骨硬化しており、良好な初期固定性が得られる。最近では軽度の残存膝関節痛・歩行障害に対して TKA を希望する患者が増えている。

e. 人工股関節置換術 (THA)

RA の股関節破壊は進行が早い。進行すると骨脆弱性によって臼蓋底突出をきたし、再建に苦慮するため、bone stock のあるうちに THA をおこなう。臼蓋底突出症では骨移植が必要であり、高度骨欠損、骨脆弱例にはカップサポーターの使用が必要になる。最近では臼蓋底突出症まで至る症例はほとんどいなくなった。かわりに OA 化した軽度の股関節障害に対して手術を希望する例が増えてきた (図 5)。



手術部位感染 (surgical site infection : SSI)

図 5 43 歳男性 MTX 8mg/wk, ETN 50mg/wk
Larsen grade III, 術後 1 日目歩行, 2 週間で退院

CDC の SSI 防止ガイドライン (1999 年版)

1) 切開部表層創感染 (superficial incisional)

術後 30 日以内に発症し、切開部の皮膚または皮下組織に限定しており、下記のうち少なくとも 1 項に該当するもの。

- (1) 切開部表層からの排膿がある
- (2) 創浸出物から微生物が分離される
- (3) 発赤、腫脹、疼痛、発熱のうち、少なくとも 1 つの感染徴候があり、切開の排膿の必要性があるもので、培養により菌が検出される
- (4) 医師が表層創感染であると診断したもの

2) 切開部深層創感染 (deep incisional/organ space)

術後 30 日以内の感染であり、異物 (インプラント) がある場合には術後 1 年以内に発生する感染をいう。感染は筋膜、筋層などに達し、下記のうち少なくとも 1 項に該当するもの。

- (1) 切開部の筋膜や筋などの深層からの排膿
- (2) 創の自然開または発熱や圧痛を認め外科医が開放創としたもので、培養陽性のもの
- (3) 組織学的もしくは放射線診断で膿瘍や感染が明らかとなったもの
- (4) 医師が切開部深層創感染であると診断したもの

MTX 投与症例での周術期における対応 (整形外科予定手術の場合)

整形外科予定手術の周術期における 5mg/週～12.5mg/週の MTX の継続投与は基本的に術後合併症や創傷治癒には影響せず、RA 活動性の再燃を減少させるといわれている^{5) 6)}。整形外科予定手術以外の手術に関するエビデンスはないため、術前/術後の患者の状態に応じて周術期における MTX の投与の継続あるいは、一時的中断あるいは再開を判断することが望ましい。特に MTX 12.5mg/週以上の投与症例では、個々の合併症を考慮した慎重な判断が望ましい (表 3)⁷⁾。

表 3.

症例	対応
5mg/週～12.5mg/週	MTX 投与の継続、術後感染症、術後創傷遷延治癒には影響しない ただし、術後感染症の合併に注意する
12.5mg/週～16mg/週	個々の合併症を慎重に考慮し、MTX 投与の継続/一時中断/再開を判断する

生物学的製剤使用患者の周術期の注意

生物学的製剤は、手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性がある。

海外の多くの報告では TNF 阻害剤による SSI 発生の増加は認められていないが、理論上、影響は大きいと考えられ、十分な注意が必要である。

den Broeder AA, et al. 2007⁸⁾.

768 例 1,219 整形外科手術。Cohort 1 (n=1,023): TNF 阻害剤使用なし。Cohort 2A (n=104): TNF 阻害剤を半減期の 4 倍以上の期間休止。Cohort 2B (n=92): TNF 阻害剤継続。SSI の risk は各 4.0% (41/1023)、5.8% (6/104)、8.7% (8/92) であり、各群間に有意差は無かった。SSI の risk を高めたのは、TEA (OR 4.1)、足/足関節手術 (OR 3.2)、皮膚・創部の感染の既往 (OR 13.8) であった。周術

期の TNF 阻害剤使用と SSI 発生に相関は認められなかった (OR 1.5)。

TNF 阻害剤による SSI 増加の報告：

Giles et al⁹⁾：整形外科手術 (n=91)、TNF 阻害剤使用 (n=35)：7/35 に術後感染、OR 5.3

Kawakami K, et al¹⁰⁾：関節外科手術の 1:1 pair-matched case control study。TNF group と conventional DMRDs group 各 64 手術を対比。

OR 21.8 Momohara S, et al¹¹⁾：THA 81, TKA 339

OR 5.69 infliximab OR 9.80 etanercept OR 9.16

Suzuki M, et al¹²⁾：日本整形外科学会リウマチ

委員会の報告。研修施設病院にアンケート調査

を施行し、生物学的製剤使用患者のと非使用患

者の感染率に差は認めないものの、生物学的製

剤使用下での人工関節手術の感染率 (2.2%) は

生物学的製剤非使用下での人工関節手術の感

染率 (1.0%) に比較して有意に多く、特に膝関節、

足趾関節で感染率が高くなっていた。今後特に

生物学的製剤使用下での手術には十分な注意

が必要である (表 4)。

表 4. Surgical-site infections in joint arthroplasty and other types of surgery

	Number of surgical procedures	Surgical-site infections (%)
Joint arthroplasty	31,531	334 (1.1)
Biologics (+)	1,628	34 (2.1)
Biologics (-)	29,903	298 (1.0)
Others	28,276	281 (1.0)
Biologics (+)	1,840	12 (0.7)
Biologics (-)	26,436	269 (1.0)
Parameter	OR (95% CI)	P
Joint arthroplasty vs others	1.07 (0.91-1.25)	0.41
Joint arthroplasty: biologics (+) versus biologics (-)	2.12 (1.48-3.03)	<0.0001
Others: biologics (+) versus biologics (-)	0.63 (0.35-1.14)	0.33

Suzuki M, et al. J Orthop Sci. 2011; 16: 778-784.

生物学的製剤の休薬期間

ACR 2008 recommendation¹³⁾：

アバタセプト、TNF 阻害剤、リツキシマブは手術の前後 1 週以上休薬する。

休薬については、生物学的製剤の薬物動態や手術の感染リスクを考慮する。

関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (2010 年改訂版) (2010.9.30)

3. 手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性があり、外科手術は TNF 阻害薬の最終投与より 2~4 週間 (インフリキシマブでは半減期が長いことため 4 週間) の間隔の後に行なうことが望ましい。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できれば再投与が可能である。

関節リウマチ (RA) に対するアバタセプト使用ガイドライン (2010.9.30)

5. 手術後の創傷治癒、感染防御への影響に関しては経験が少なく確定はしていないが、創傷治癒が遅延したり、感染リスクが上昇したりする可能性がある。したがって本剤投与中に手術を施行する場合はアバタセプトの半減期 (約 10 日) を考慮して、最終投与より一定間隔を空けて行うことが望ましい。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できれば再投与が可能である。

関節リウマチ (RA) に対するトシリズマブ使用ガイドライン (2010 年改訂版) (2010.7.16)

8. 手術後の創傷治癒に関しては例数が少なく確定はしていないが、創傷治癒が遅延する可能性がある。本剤の血中濃度が残っている間に手術が施行されると、感染があっても CRP が上昇しない可能

性がある。従って、本剤投与中に手術を施行する場合にはCRPに依存せず、白血球などの推移に注意して感染症をチェックする。

関節リウマチ（RA）に対するアダリムマブ使用ガイドライン（2008. 7. 24）

2）手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性があり、外科手術はアダリムマブの最終投与より少なくとも2週間以上の間隔を空けた後に行なうことが望ましい。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できれば再投与が可能である。

表 5. 生物学的製剤の半減期とJCRガイドラインによる術前休薬期間

生物学的製剤	標的	半減期	JCRガイドラインによる術前休薬期間
IFX	TNF	10日	28日
ETN	TNF	5日	14-28日
TCZ	IL-6受容体	7日	未確定 血中濃度残存時CRP上昇しない可能性あり
ADA	TNF	14日	14日以上
ABT	T cell-APC間共刺激シグナル抑制	10日	未確定
golimumab	TNF	14日	未確定

最終的に、各生物学的製剤の薬理作用、半減期と、患者および手術の感染リスクを考慮して休薬期間を決定することが望ましい（表5）。予定手術であれば、生物学的製剤の最終投与より2～4週間後に行なうことが望ましく、半減期の2倍以上空けた方が良い。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できれば再投与が可能である。

まとめ：

生物学的製剤による滑膜炎の抑制、関節破壊の進行抑制、変形性関節症化・骨質改善は、手術目標・適応の変化：より高いレベルの機能的改善・寛解をもたらす。今後、患者のADL・QOLにもっと目を向け、機能障害に対する手術的”TC/T2T”をおこなう必要がある。また、放置・未発展分野：手・足・脊椎外科にも着手する必要がある。一方、感染リスクの増大も危惧されるため、SSIの発生にも注意が必要である。

リウマチ薬物療法で臨床的・画像的・機能的寛解を目指すとともに、必要に応じて手術療法でより高いレベルの機能的改善・寛解を目指すことが重要である。

- 1) Hekmat K, et al. Decrease in the incidence of total hip arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis – results from a well defined population in south Sweden. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R67.
- 2) Louie GH, and Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983-2007. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:868-871.
- 3) Yasui T, et al. Impact of biologics on the prevalence of orthopedic surgery in the National Database of Rheumatic Disease in Japan. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 233-237.
- 4) Momohara S, et al. Recent trends in orthopedic surgery performed in Japan for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 337-342.
- 5) Loza E, et al. A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 856-862.
- 6) Pieringer H, et al. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1217-1220.
- 7) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会/編. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX) 診療ガイドライン 2011 年版. 羊土社, 東京, 2011, 38-39.
- 8) den Broeder AA, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007; 34: 689-695.
- 9) Giles JT, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 333-337.
- 10) Kawakami K, et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumor .necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology* 2010; 49: 341-347.
- 11) Momohara S, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 469-475.
- 12) Suzuki M, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci.* 2011; 16: 778-784.
- 13) Saag KG, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008; 59: 762-784.