

## 6 血友病性関節症

### 背景

血友病患者では関節や筋肉に出血を繰り返すことが多く、関節に深刻な慢性障害が発生しやすい。出血を起こしやすい関節は肘、膝、足首、股関節であり、当院通院中の成人血友病患者のそれぞれ約50%、30%、80%、7%が中等度以上の慢性関節症を有している。いったん関節に出血すると、同じ関節に出血しやすくなり、骨や軟骨の傷害が進行する。

また、疼痛や止血治療のために安静・不活動を繰り返す結果、支持筋肉の廃用性萎縮や関節拘縮が起こる。こうして関節症が進行した結果、歩行・起居・日常動作すべてに支障が出て、自立した生活が困難になり、慢性的な疼痛に悩まされる患者が少なくない。血友病性関節症は、血友病患者から自立した生活を奪う最大の脅威といえる。

### 検査

診察では、両肘、両膝、両足関節、両股関節、両肩関節の可動域を年に1回チェックする。これらの関節のX線写真を数年に1回撮影し、場合によっては両肩関節を追加する。特定の関節に出血が多い場合は、当該関節の両側を年1回撮影する。

下肢関節（膝、足首、股関節）に出血を繰り返している場合は、大腿周囲径や歩行のバランスを確認する。慢性滑膜炎の評価にはMRI撮影が有用である。

### 対応

関節出血を繰り返している場合、血液製剤の定期輸注ができていないか、出血時の製剤補充は十分か、仕事や生活のなかで特定の関節に負担のかかる作業がないかチェックする。

定期輸注は血友病Aなら週2-3回、血友病Bなら週1-2回が通常だが、出血回数に応じて適宜増減する。仕事などでリスク作業を減らすことが困難な場合は、医療用サポーターを処方して関節の負担を軽減する。筋力萎縮・筋力低下が認められる場合は、筋力トレーニングを指導し、歩行バランスが崩れている場合は歩行トレーニングや靴の調整を行う。

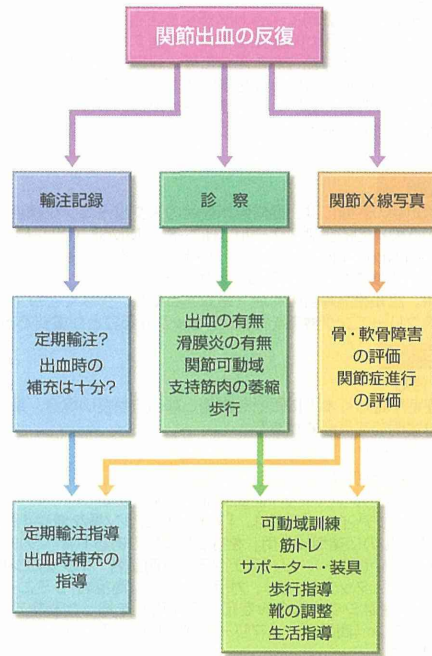


図 血友病性関節症の検査と対応

血友病性関節症

## 7 歩行とADL

### 背景

血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の多くは、若いころには製剤が普及しておらず、関節内出血の反復などから、いくつかの関節が拘縮したり、可動域が狭くなっていたりすることがある。

また、スポーツなどを奨励する時代より前の世代なので、筋力も発達していないことが多い。若いころは、それでもなんとか歩行や日常生活を送っていても、加齢とともに、無理が生じたり、加齢に伴う筋力低下により歩行障害が顕在化したりする。また、仕事での負担、育児での負担、同居の親の高齢化で、家事や介護を余儀なくされたり、など、生活も変化して負荷がかかることもある。

### 検査

上半身では、肘の関節障害が多いので、肘が痛いことはないか？ 肘が曲がらなくて困ることはないかを確認する（携帯電話の同側耳での使用・洗顔など）。体幹では、腰痛の出現はないかを確認する。下半身では、生活や仕事、外出で、膝や足関節が痛いことはないか、訊く。また、数メートル歩行してもらい、下肢の機能的脚長差により一歩ごとに傾いて歩いていないかどうか、観察する。また、靴下を履く・足の爪を切る動作ができていないかどうかを訊く。

以上の数点を確認すると、その他のトラブルについても、本人から申告があることがある。これらの障害は、「以前から」という返事の場合もあるし、「最近悪化している」との返事の場合もある。後者の場合には、「ちゃんと予防的に製剤を使っているか」をまず訊く。往々にして使用量が少ない。

### 対応

製剤の予防的使用が少ない場合には、説得して使用を促す。製剤の使用があっても、上記のようなトラブルがある場合、著明な関節破壊があれば手術の適応となる。それ以外の場合には、①装具や靴の補高の適応の判断、②身体の動かしかたの指導・自助具の紹介、③筋トレやストレッチ指導を、リハビリテーション科（理学療法士）に依頼する。リハビリテーション科のスタッフが、血友病について経験がなくて困るようであれば、本研究班の作成した、PT・OTのためのハンドブックを参照されたい。

### リハビリに依頼する代表的な症状と対応

→ PT → OT

物を持ちたり杖を突いたりすると肘が痛い	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製剤の予防的投与</li> <li>➔ 肘装具 また杖の長さの再検討</li> </ul>
たくさん歩くと膝が痛い	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製剤の予防的投与</li> <li>➔ 膝装具</li> <li>➔ 筋トレ指導</li> </ul>
たくさん歩くと足が痛い	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製剤の予防的投与</li> <li>➔ 足関節装具または靴の調整</li> </ul>
たくさん歩くと股関節が痛い	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製剤の予防的投与</li> <li>➔ PTに歩容をみてもらい、膝装具や靴の調整を</li> <li>➔ 筋トレ指導</li> <li>● 軽症例はスポーツ用レギンスでも効果がある</li> </ul>
歩くと一歩ごとに傾く	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ 靴の調整(片方の補高)</li> </ul>
腰痛	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ ストレッチ指導</li> <li>➔ 歩き方の指導</li> </ul>
靴下が履けない、など手が床に届かない場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ ソックスエイド(靴下を履くための自助具)の紹介</li> <li>➔ リーチャー(マジックハンド)の紹介</li> </ul>

歩行とADL



## 8 認知機能障害

### 背景

血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の多くは、HIV 感染を含め様々な原因から認知機能障害を呈することがある。アルツハイマー病と診断された場合には、早期に治療を開始することで、認知機能障害の進行を遅らせることができる。

認知機能障害においては、認知機能障害のみならず身体疾患の治療が困難となる可能性があるためケアギバーの役割も重要である。

### 検査

認知症の診断には、通常臨床症状のスクリーニング検査（長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）、MMSE（Mini-Mental State Examination））に加え、頭部 CT、頭部 MRI、SPECT などの画像検査が有用である。認知症チェックリスト（表 1）を参照。認知機能障害の有無を確認するため、少なくとも 1 年毎にスクリーニング検査を行い、チェックすることが重要である。

### 対応

#### 1) 告知

確定が難しく本人に診断を告知しない方が良い場合、家族に十分説明をする必要がある。

#### 2) 薬物療法

##### (1) 中核症状の治療

(例) アルツハイマー型認知症治療薬（表 2）

\*アルツハイマー病では、「アセチルコリン量を増やす作用」[シグナルの伝達増加作用]を持った薬物であるドネペジル（商品名：アリセプト）、リバスチグミン（商品名：イクセロンパッチ、リバスタッチパッチ）、ガランタミン（商品名：レミニール）と、「正常なシグナルのみを伝える作用」を持った薬物であるメマンチン（商品名：メモリー）があり重症度や症状に応じて使用する。

##### (2) 周辺症状を改善する治療

これには専門医の判断を必要とすることがある。

(例) 抗精神病薬、睡眠導入剤、抗うつ薬、漢方薬

表 1 チェックリスト

認知症(ひどい物忘れ)	
最近の数ヶ月で該当する症状に印をつけて下さい。	
・物忘れしやすくなった。	<input type="checkbox"/>
・性格や行動が変わった。	<input type="checkbox"/>
上記のいずれかに該当する場合には下記へ進む	
1. 今言ったことをすぐ忘れる。	<input type="checkbox"/>
2. 考えたり判断したりする能力の低下。	<input type="checkbox"/>
3. 着衣、買い物、料理などができなくなった。	<input type="checkbox"/>
4. 混乱したり、イライラしたり、涙もろくなった。	<input type="checkbox"/>
5. 薬を内服中。	<input type="checkbox"/>
6. 熱発している。	<input type="checkbox"/>
7. 症状が急速に進んだ。	<input type="checkbox"/>
8. 注意散漫、不眠、興奮がある。	<input type="checkbox"/>
9. 落ち込んでいる、興味や楽しみを失った。	<input type="checkbox"/>
10. 最近、転んだり頭を打ったりした。	<input type="checkbox"/>
まとめ	
1-4のいくつかに該当し、徐々に悪化する場合 → 認知症の可能性が高い 5-10に該当する場合は、薬物による医原性の精神障害、慢性硬膜下血腫などによる脳機能不全、せん妄、うつ病などを除外しなくてはならない。	

表 2 アルツハイマー型認知症治療薬

一般名	ドネペジル塩酸塩	ガランタミン臭化水素酸塩	リバスチグミン	メマンチン塩酸塩
製品名	アリセプト(エーザイ・ファイザー)	レミニール(ヤンセン・武田)	イクセロンパッチ(ノバルティス) リバスタッチパッチ(小野)	メモリー(第一三共)
作用機序	AChE 阻害作用	AChE 阻害作用およびニコチン性受容体への APL 作用	AChE 阻害作用および BuChE 阻害作用	NMDA 受容体チャネル阻害作用
血中半減期および代謝	90 時間 主に CYP3A4、CYP2D6 による	8-10 時間 主に CYP2D6、CYP3A4 による	3 時間 エステラーゼによる加水分解	70 時間 エポキシドによる加水分解
主な副作用	悪心、嘔吐、食欲不振	悪心、嘔吐、食欲不振	適応部位紅斑・掻痒感、悪心	めまい、頭痛、便秘、体重減少
効能(重症度)	軽度～高度	軽度・中等度	軽度・中等度	中等度・高度
剤型	錠、細粒、口腔内崩壊錠	錠、口腔内崩壊錠、内服液	パッチ	錠

## 9 抑うつ

### 背景

血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の多くは、抑うつや不安を抱える。HIV 感染被害者においては、心理的ストレスに加え、身体的問題（HIV 感染、肝機能障害、血友病等）、薬物療法の影響、社会的偏見などによる原因が考えられる。うつ病では、本来の身体疾患治療にも障害となるほか、自殺との関連が強いため、うつ病と診断された場合には、速やかな治療が望まれる。抗うつ薬の導入にあたっては、身体疾患や薬剤の相互作用等の問題があり、注意が必要である。

### 検査

うつ病の診断は、臨床症状から判断する。抑うつチェックリスト（表 1）を参照。特に、自殺に関する考えがあるか否かについては、確認することが重要である。抑うつの有無を確認するため、少なくとも 1 年毎にはスクリーニング検査を行い、気になる場合には適宜チェックすることが重要である。

### 対応

1) 告知：最近「うつ病」について随分認知されてきたが、本人の状態に応じて「気分がおちこんでいる状態」、「うつ状態になっている」などと表現した方が良い場合もある。

2) 薬物療法：抗うつ薬の使い方：SSRI（セロトニン再取り込み阻害薬）の副作用では、初期に頭痛、下痢、嘔気などがみられる。また服薬開始時にはセロトニン症候群、減量や中止時には退薬症候群による不安焦燥の増強が観察されることがある。

(1) 用量：一般的な注意事項として大量投与は避ける。

(2) 用法：原則通り、漸増法、漸減法で行うこと。

(3) 投与初期（1-2 週間）および増量あるいは変更時にはよりきめの細かな観察（通院間隔を短くするなど）を行うことは当然であるが、この時期に限らず、投与前に比して、焦燥感、激越、イライラ感、攻撃的態度などが見られる場合には、投与の継続の可否や鎮静作用のある薬剤の併用などを含め再検討する。

3) 自殺：本人に死にたい気持ちの有無を確認し、治療同盟構築のために「決して死なない」という約束をすることが、自殺の大きな歯止めとなる。

4) 専門医への紹介：本人・家族の心情を十分理解しながら、必要時には専門医へ紹介する（表 2）。

表 1 チェックリスト

うつ病(うつ状態)	
I. 落ち込み/悲しい気分	<input type="checkbox"/>
II. 興味や楽しみの喪失	<input type="checkbox"/>
III. 活力の低下/疲労感	<input type="checkbox"/>
上記のいずれかに該当する場合には下記へ進む	
1. 睡眠の障害……寝つけない/朝早く目が覚める	<input type="checkbox"/>
2. 食欲の障害……食欲不振/食欲の増加	<input type="checkbox"/>
3. 集中力低下	<input type="checkbox"/>
4. 思考や動作の緩慢	<input type="checkbox"/>
5. 性的関心の低下	<input type="checkbox"/>
6. 自信喪失	<input type="checkbox"/>
7. 死ぬことや自殺の考え	<input type="checkbox"/>
8. 自責感	<input type="checkbox"/>
まとめ	
I、II、III および 1-8 の計 11 項目のうちで 5 つ以上あてはまり、 症状が 2 週間以上続いた場合 → うつ病	

表 2 専門医への紹介

(1) 診断に苦慮する場合
・幻聴などの異常体験の訴えのある人
・認知症との鑑別が必要な症例
・他の精神疾患との合併の可能性
(2) SSRI、SNRI を投与しても症状が改善しない場合
・SSRI、SNRI などを 4-8 週間、最高用量まで増量して経過をみても、症状が改善しない場合
(3) うつ状態が重症な場合
・うつ状態そのものが重症である場合
・特に幻想、妄想など精神病を伴ううつ病
(4) 周産期のうつ病
・子供への影響を考慮して、早期に精神科へ紹介する
(5) 躁状態(躁病エピソード(DSM-5))：1 週間以上の多弁、多動などの活動性が高まった状態
・うつ状態に比べて、対人関係の障害を直接的にもたらす可能性がある
・炭酸リチウム、ノリプロ酸などの気分安定薬を投与するには専門医の関与が必要
(6) 自殺念慮が強い場合
・死について繰り返し訴える
・実際に自殺企図がある
・高齢者で心情的な訴えや焦燥感が強い

# 10 免疫不全

## 背景

血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の多くは、多剤併用療法 (ART) が始まる以前の不完全な治療 (核酸系逆転写酵素阻害薬の単剤療法あるいは 2 剤併用療法) や、継続困難な初期の ART を長期にわたって経験している。

その際に HIV 量の抑制が不完全であったため、多数の薬剤耐性変異が生じてしまっていることが多い。治療薬の変更・再導入にあたっては、特別な注意が必要である。

## 検査

抗 HIV 療法施行中であれば、その効果が継続していることを確認するため、少なくとも 3-6 ヶ月毎に CD4 数と HIV 量を測定すべきである。

HIV 量が検出限界以下にコントロールされていない場合は、服薬のアドヒアランスを確認し、HIV の薬剤耐性検査を考慮する。

## 対応

治療薬の変更は、過去の服薬歴・過去および現在の薬剤耐性検査の結果を考慮し、慎重に行う。通常のガイドラインなどで推奨されている組み合わせでは、HIV 量の抑制が困難な場合が多い。

不完全な治療の継続は、更なる薬剤耐性変異の出現を招くため、より一層治療が困難となる。血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者では、核酸系逆転写酵素阻害薬に対する耐性変異が多数蓄積していることが多く、このような症例に対しては、ジェネティックバリアの高いプロテアーゼ阻害薬をキードラッグとして用いたり、キードラッグを複数用いたりするなどの工夫が必要となる。

特に、HIV 量の抑制効果が良好な状態にある治療を、有害事象の回避や予防のためにジェネティックバリアの低い治療薬に変更する場合には、治療そのものの失敗につながらないように注意を要する。

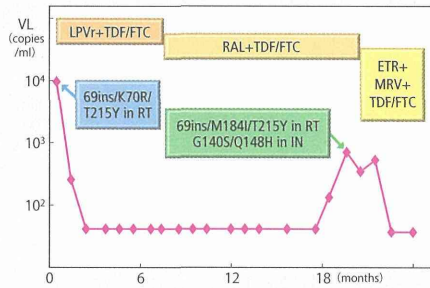


図1 AZT+ddCの治療歴のある患者での治療薬変更に伴う治療失敗

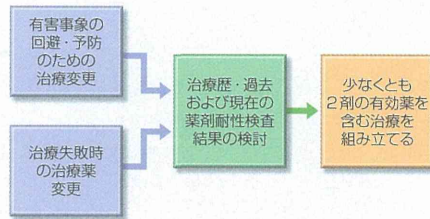


図2 抗HIV療法の変更

# 診療チェックシート

疾患	検査項目	検査頻度	コメント
① 肝疾患 (非代償性 肝硬変例、 肝細胞がん例 は除く)	CBC, AST, ALT, Alb, Bil, PT	受診毎または3ヶ月毎	*Plt ↓: 門脈圧亢進の可能性 肝硬変・門脈圧亢進あればアンモニア測定
	HCV-RNA	(+)であれば年1回	
	HBV-DNA, HBsAg	(+)であれば3-6ヶ月毎	
	AFP, PIVKA-II	肝硬変なら3ヶ月毎 肝炎ウイルス(+)なら6ヶ月毎	肝炎ウイルス(-)でも肝硬変なら6ヶ月毎
	腹部エコー (可能ならファイブ スキャン or ARFIも)	肝硬変なら3ヶ月毎 肝炎ウイルス(+)なら6ヶ月毎	肝炎ウイルス(-)でも肝硬変なら6ヶ月毎
	腹部造影CT(3相で)	年に1回	*食道静脈瘤をチェック
	アシアロ肝シンチ (可能なら)	数年に1回	
	上部消化管内視鏡	数年に1回	*食道静脈瘤をチェック
② 心疾患	血圧	受診毎	本人の自覚を促すためにも
	心電図	年に1回	負荷心電図は困難な場合がある
	冠動脈CT	数年に1回	関節症あれば狭心症は出現しにくい
	PWV/ABI	数年に1回	血友病は血管硬化が進む可能性がある
③ 腎疾患	Cr, eGFR	3-6ヶ月毎	
	尿検査	年1回	TDF投与中なら尿細管障害マーカー測定
④ 耐糖能異常・ 高脂血症	FBS, HbA1c TC, HDL, LDL, TG	6ヶ月毎	
⑤ 骨疾患	Ca, P, ALP	6ヶ月毎	
	骨密度	2年毎	関節症あれば腰椎で評価
⑥ 血友病性 関節症	可動域診察	年1回	
	関節レントゲン	数年に1回	出血を繰り返す関節は年1回
⑦ 歩行とADL	歩行・筋力・関節、 ADL診察	年1回	
⑧ 認知機能障害	質問表	1年毎	MMSE, 長谷川式, IHDS等
⑨ 抑うつ	質問表	1年毎	GHQ-12, K6/K10, PHQ-9, SDS等
⑩ 免疫不全	CD4, HIV量	3-6ヶ月毎	

診療チェックシート

