

原 著

手術侵襲が HIV-1 感染患者の生命予後と免疫に与える影響

竹谷 英之¹⁾, 三上 貞昭²⁾, 河崎 則之¹⁾¹⁾国立療養所福井病院 整形外科, ²⁾同 小児科

目的: 1985年から2001年間の整形外科手術を行った血友病患者60例, のべ115件の手術・処置に対して短期的・長期的な手術による影響を調査し, HIV感染者(34例68件)と非感染者(26例47件)を比較したので報告する。

対象および方法: 短期的な影響を評価するためにCD4やCD8陽性Tリンパ球数とHIV-1RNA量を測定しそして長期的な影響を評価するために感染症の合併や生命予後について調査した。

結果: 血液検査からはHIV陽性患者と陰性患者で術前後の変化に差は見られなかった。人工関節置換術を行った1例と偽腫瘍摘出を行った2例で術後早期に創部の深部感染が起こった。いずれもHIV陽性患者であった。人工関節置換術後の感染発生率は1.8%であり, 従来報告されている血友病患者の感染症発生率と比べて低かった。生命予後については非感染者の2例と感染者の1例が出血により, また感染者の9例がAIDSを発症し死亡していた。この12例全例とも1997年以前に初回手術を受けた症例であったことから, 凝固因子の進歩や抗HIV薬の進歩が影響しているのではないかと考えられた。

結論: これらの結果より整形外科的治療がHIV感染症に与える影響は短期・長期的にないと考えられた。

キーワード: 手術侵襲, CD4, HIV-1 RNA, 予後

日本エイズ学会誌 5: 147-152, 2003

緒 言

HIV-1感染者に対する内服治療は, 近年プロテアーゼ阻害剤を含む多剤併用療法(HAART)などが進歩しており, めざましく治療成績も向上し, 手術治療成績も報告されている。一方, 血友病に対する手術は凝固因子製剤の進歩により比較的安全に行われるようになり, HIV-1感染患者の手術の影響について, HIV-1に感染した血友病患者の特に整形外科の術後成績が参考にされ, その中で主に手術の適応がCD4陽性Tリンパ球数を中心に特に議論されている¹⁻⁵⁾。本邦においてもHIV-1感染患者の多くを, 不幸にして非加熱製剤により感染した血友病患者が占めており, 手術治療を行うにあたり, HIV-1感染症の与える影響(手術適応だけでなく術後の予後)が重要な問題となっている。そこで我々は, 整形外科手術を行った血友病患者でCD4, 8陽性Tリンパ球数そして近年HIV-1RNA量測定を追加し, それらの術前後の変化から手術がHIV-1感染者に与える短期的な影響を調査した。また手術患者の生命予後を調

査しHIV-1感染症の有無による長期的な影響も調査したので報告する。

対象と方法(表1)

1985年から2001年までに当院整形外科で手術を受けた血友病患者は60例で, のべ115件の手術・処置を行った。HIV-1陽性患者は34例で, のべ68件の手術・処置を行っていた。HIV陽性患者においては, AIDSを発症していないものを手術適応とした。HIV陰性患者は26例でのべ47件の手術・処置を行っていた。手術時平均年齢は, HIV-1陽性患者36.4歳(14歳~59歳), 陰性患者37.7歳(4歳~65歳)であった。手術の内訳は人工関節置換術55件(陽性群35件, 陰性群20件), これ以外の骨関節・偽腫瘍手術などの大手術21件(陽性群12件, 陰性群9件), 関節症視下滑膜切除や関節穿刺などの小手術・処置39件(陽性群21件, 陰性群18件)であった。局所麻酔で行えた処置以外の手術はすべて全身麻酔にて行い, 前投薬としてミダゾラムは使用していない。

これらの患者のうち術前と術後3カ月以内にCD4とCD8陽性Tリンパ球数(以下CD4数, CD8数)がともに測定できた53件(陽性群42件, 陰性群11件)を対象に, 短期的手術影響を評価した。これらの症例を感染症の治療方法の選択や予後予測に影響を与えるとされる, 術前CD

著者連絡先: 竹谷英之(〒919-0195 福井県敦賀市桜ヶ丘町33-1 国立福井病院リハビリテーション科)

Fax 0770-25-7409, E-mail: takedani@KZ.dion.ne.jp

2003年3月31日受付; 2003年6月12日受理

表 1 術前・術後の CD4 ならびに CD8 陽性リンパ球数測定例一覧

症例数	血友病	手術・処置件数
HIV 陽性 26/34*	A 22/29*	大手術 5/12*
		人工関節 32/35*
	B 4/ 5*	小手術・処置 5/21*
		小計 42/68*
HIV 陰性 8/26*	A 7/23*	大手術 1/ 9*
		人工関節 6/20*
	B 1/ 3*	小手術・処置 4/18*
		小計 11/47*

* : 検査測定例数/総件数

4 数値により 3 群 (第 1 群 : 術前 CD4 数が 200 個/ μ l 未満のもの, 第 2 群 : 200 個/ μ l~350 個/ μ l まで, 第 3 群 : 350 個/ μ l より多い) にわけ, HIV 陰性手術群を対象群として比較した。第 1 群は 7 件, 第 2 群は 11 件, 第 3 群は 24 件, 対象群は 11 件であった。また 1997 年以降の陽性患者手術 19 件では HIV-RNA 量を術前, 術後 1 カ月, 術後 3 カ月ごとに測定し, 経過を観察した。また長期的な手術影響を評価するために, 術後感染症の合併と生命予後 (生存期間と死因) を全例で調査した。重回帰分析による多変量解析にて, HIV 感染症の有無, 手術時の年齢や CD4, CD8 数そして時期, 手術回数, 血友病の重症度が感染症合併や生命予後に与える影響を検討した。

結 果

術前後の CD4 数と CD8 数の変化 (図 1)

対象群では CD4 数は術後減少し, CD8 数は変化なかったために, CD4/8 は減少した。HIV 陽性の 3 群は CD4 や CD8 数は術前後に増減は見られるが, CD4/8 に変化が見られなかった。

検定には今回測定された CD4 数は正規分布を示さなかったために, ウィルコクソン符号付順位和検定を用いて行ったところ, 有意差は見られなかった。

HIV-1 RNA 量の変化

表 2 に示すように RNA 量が術前と比べて術後 3 カ月で増加した症例は 4 例あったが, ほぼ術前と変わらないか, 検出感度以下に減少しており, 手術の影響は見られなかった。

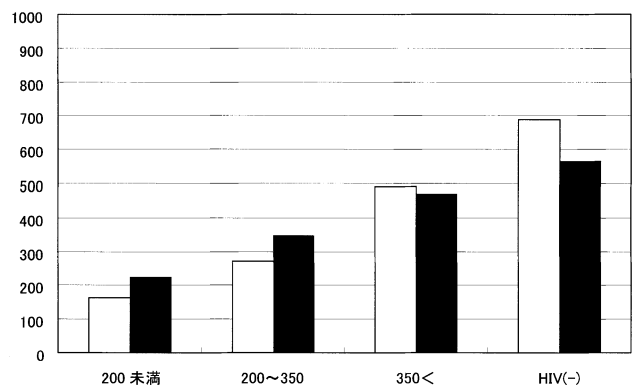


図 1-a □ CD4 術前 ■ CD4 術後 (単位: 個/ μ l)

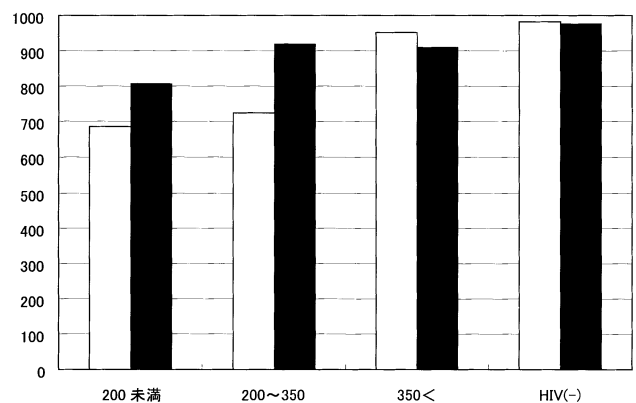


図 1-b □ CD8 術前 ■ CD8 術後 (単位: 個/ μ l)

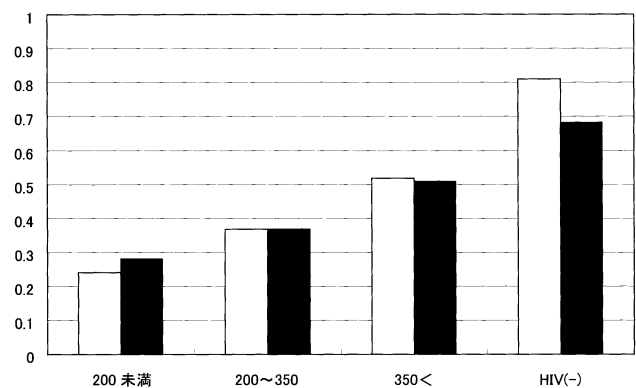


図 1-c □ CD4/8 術前 ■ CD4/8 術後 (単位: 個/ μ l)

図 1-a, b, c 術前の CD4 数を基準に 4 群に分けて, CD 4 と CD8 数や CD4/8 の術前後での変化について比較したが, 有意な差は見られなかった。

術後感染症の合併

術後早期に合併した感染症は3例であった。2例は偽腫瘍手術において、術前から見られた創部感染が完治せず術後も継続していた。術前のCD4数は210個/ μ lと538個/ μ lであった。残りの1例は、術直後から高熱が継続し創部深部MRSA感染症と診断し、術後4週目に人工関節を抜去したHIV-1陽性例であった。術前のCD4数は394個/ μ lであった。3例ともカリニ肺炎などの呼吸器日和見感染症は見られなかった。HIV-1 RNA量は測定していない。術

前のCD4やCD8数、術式など合併症に影響する因子についての多変量解析では、重症血友病では感染症を合併しやすいことがわかったが、HIV感染症が有意な影響を与えてはいなかった(表3)。

長期予後(表4)

死亡例は12例でHIV-1陽性患者10例、陰性患者2例であった。頭蓋内出血による死亡は3例(陽性例1例、陰性例全例)であった。1例を除く陽性9例はAIDSを発症し死亡していた。生存期間はAIDS発症死亡例で平均5年6カ月(6カ月~12年)、その他の3例は平均5年7カ月(3年4カ月~11年9カ月)で差はなかった。初回手術を1997年以降に行った症例の死亡例は1例もない。

生命予後に与える各因子の影響を多変量解析したところ、初回手術が96年以前と97年以降と2つに群別した手術時期においてのみ有意差($p < 0.1\%$)が見られた(表5)。

考 察

CD4数は日内変動があることや計測値に若干のばらつきが見られるが、HIV-RNA量とともにHIV感染症の内服治療方法の選択や予後予測そして手術基準としても用いられている。整形外科手術に関してCD4を手術適応の基準としたGreeneら¹⁾やAstermarkら²⁾の報告では、CD数が200個/ μ l以上あり無症候性のHIV陽性患者であれば大手術は可能であると述べている。しかしSaviozら³⁾は腹部手術と整形外科手術での術後感染症合併率から、HIV陽性患者において術後感染症合併率を陰性患者と同等にするためには、CD4数が500個/ μ l以上必要であると報告している。そして術後感染症発生率が50%以下にするためには腹部手術のような準清潔の手術では200個/ μ l以上必要だが、整形外科のような清潔手術であればCD4数がほぼ0個/ μ lであっても手術は行えると報告している。また手術前後のCD4数変化や術後予後については、Phillipsら⁶⁾が

表2 HIV-1 RNA量の変化

手術症例	術前 RNA	術後 1 カ月 RNA	術後 3 カ月 RNA
1	520	500	2,500
2	2,900	4,200	感度以下
3	感度以下	感度以下	感度以下
4	1,100	1,500	5,200
5	22,000	14,000	2,800
6	14,000	14,000	27,000
7	20,000	15,000	4,800
8	感度以下	感度以下	感度以下
9	感度以下	感度以下	感度以下
10	4,800	3,000	5,900
11	感度以下	感度以下	感度以下
12	感度以下	感度以下	感度以下
13	感度以下	感度以下	感度以下
14	740	感度以下	感度以下
15	1,100	感度以下	感度以下
16	感度以下	感度以下	感度以下
17	感度以下	感度以下	感度以下
18	感度以下	感度以下	感度以下
19	感度以下	感度以下	感度以下

単位: copies/ml

感度以下: 400 copies/ml 未満 (症例 2~13)

50 copies/ml 未満 (症例 14 以降)

表3 各因子の感染合併症に与える影響(重回帰分析による多変量解析結果)

	係数	標準誤差	P-値	下限 95%	上限 95%
HIV	0.085221	0.057454	0.14323	-0.0297	0.200145
血友病の重症度*	0.200579	0.075477	0.01007	0.049602	0.351556
手術時年齢	0.003158	0.002255	0.16647	-0.00135	0.007668
術式**	-0.00496	0.016924	0.77061	-0.03881	0.028896
初回術前 CD4 (個/ μ l)	5.37E-05	0.000108	0.62223	-0.00016	0.000271
初回術前 CD8 (個/ μ l)	-5.5E-05	6.3E-05	0.39024	-0.00018	7.15E-05

* 血友病の重症度は因子活性1%未満の重症、2~5%の中等症、5%以上の軽症で群別

** 術式として大手術、人工関節、小手術・処置その他に群別

表 4 死亡症例一覧

症例	HIV	血友病 A/B	因子活性	初回手術時			死亡年月	生存期間	死因
				年齢	年月	CD4 個/ μ l			
1	陰性	A	<1%	38	87. 4	408	98. 1	11 年 9 カ月	出血
2	陰性	A	<1%	65	93.12	323	97. 4	3 年 4 カ月	出血
3	陽性	A	>5%	20	85. 5	919	90. 1	4 年 8 カ月	AIDS
4	陽性	A	1~5%	51	85.12	X	87. 9	1 年 9 カ月	出血
5	陽性	B	<1%	27	90.11	X	94. 8	3 年 9 カ月	AIDS
6	陽性	A	<1%	14	85. 8	X	94. 7	8 年 11 カ月	AIDS
7	陽性	A	<1%	32	85. 9	X	96. 7	10 年 10 カ月	AIDS
8	陽性	A	<1%	53	86.11	240	90. 1	3 年 2 カ月	AIDS
9	陽性	B	<1%	37	90.11	210	94. 1	3 年 3 カ月	AIDS
10	陽性	A	>5%	59	92. 1	210	94. 1	2 年	AIDS
11	陽性	A	>5%	50	95.11	538	96. 5	6 カ月	AIDS
12	陽性	A	<1%	25	85. 1	1,010	97. 1	12 年	AIDS

表 5 各因子の生命予後に与える影響（重回帰分析による多変量解析結果）

	係数	標準誤差	P-値	下限 95%	上限 95%
HIV	-0.50170	0.27520	0.07899	-1.06542	0.06201
手術時期*	-1.21413	0.31084	0.00054	-1.85085	-0.57741
手術回数	-0.04232	0.05984	0.48526	-0.16489	0.08025
初回年齢	0.00102	0.00941	0.91475	-0.01827	0.02030
血友病のタイプ**	-0.09357	0.25974	0.72136	-0.62562	0.43847
血友病の重症度***	0.40412	0.34770	0.25493	-0.30810	1.11634
初回術前 CD4 (個/ μ l)	0.00030	0.00046	0.52139	-0.00065	0.00125
初回術前 CD8 (個/ μ l)	-0.00015	0.00026	0.58276	-0.00068	0.00039

* 手術時期は初回手術が 96 年以前か 97 年以降かで群別

** 血友病のタイプは血友病 A か B で群別

*** 血友病の重症度は因子活性 1% 未満の重症, 2~5% の中等症, 5% 以上の軽症で群別

血友病患者を対象に、整形外科手術を受けた患者と受けていない患者として HIV 感染が陽性か陰性かで 4 群に分けて比較検討したところ、CD4 の細胞数の変化も術後予後にも差はなかったと報告している。

今回の我々の調査では、整形外科手術を行った血友病患者を対象とし、無症候性 HIV 陽性患者と陰性患者を比較したところ、術前後で CD4 と CD8 数の増減に有意な差を認めなかったことや、術後感染合併症が併発した症例や死亡例の術前平均 CD4 数は 400 個/ μ l 以上あったことなどから、術前の CD4 数と術後感染などの合併症との間に関連性は見られなかった。さらに多変量解析にて生命予後に術前の CD4 数が影響していなかったことから手術適応として CD4 数を用い、術前に術後の合併症や予後に対する影響を判断することは難しいと思われた。そして HIV-1

RNA 量も手術前後で急増する症例は見られず、検出感度以下に減少する症例も多かったことから、手術が HIV 陽性患者の免疫に対して短期的には影響がないと考えられた。

HIV-1 RNA 感染患者の手術影響は短期的なものだけではなく、長期的にも調査されなければならない。そこで生命予後に与える影響を多変量解析したところ、HIV 感染症の有無、血友病の重症度、手術回数、そして初回手術時の CD4 数、CD8 数そして年齢の影響は見られなかったが、初回手術時期が 96 年以前と以降では有意に影響することがわかった。この時期はプロテアーゼインヒビターの使用開始時期と一致する。今回の症例では経過観察期間中の抗 HIV 薬の内服状況やそのアドヒアランスなど HIV 治療に対する内科的治療についての経過が不明であるため、プロ

テアーゼインヒビターとの因果関係については言及し得ない。しかし多変量解析の結果から、血友病の凝固因子製剤と止血管理方法の進歩そしてプロテアーゼインヒビターのような抗 HIV 薬の治療薬の進歩が、整形外科的手術の方法や術式そして術前の免疫状態よりも、患者の生命予後に大きく関与している可能性を示唆していると考えた。

HIV 陽性患者に対する手術は整形外科手術だけでなく腹部手術でも行われている。Albaran ら⁷⁾は腹部手術術後経過で CD4 数が 200 個/ μ l 以下では合併症発生率や術後短期の死亡率が高いことを報告している。そして Yü ら⁸⁾は症候性と無症候性の HIV 陽性患者の腹部手術予後を比較したところ、死亡率は無症候性では術後経過平均 40 カ月で 21% であったが、症候性では術後 7 カ月で死亡率は 52% にも達していた。

今回我々は整形外科手術術後患者のみを対象に術後の感染合併率や予後について調査し、特に 1996 年以降の手術では良好な結果を得ることができたが、HIV 陽性患者に対する手術がすべて安全に行えるということにはならない。特に腹部疾患では緊急に手術が行われたり、全身状態が悪化した状態で手術が施行されることもあり、腹部手術が HIV 感染症に与える影響についての報告は決して良好な成績は報告されていない。今後の HIV 陽性患者に対する手術の増加に備えて、整形外科手術だけでなく腹部手術やその他の手術の HIV 感染症に与える影響も調査する必要がある。

文 献

- 1) Greene WB, Degnore LT, White GC : Orthopaedic procedures and prognosis in hemophilic patients who are seropositive for human immunodeficiency virus. *J Bone Joint Surg* 72-A : 2-11, 1990.
- 2) Astermark J, Lofqvist T, Schulman S, Stigendal L, Lethagen S, Nilsson IM, Berntorp E : Major surgery seems not to influence HIV disease progression in haemophilia patients. *Br J Haematol* 103 : 10-14, 1998.
- 3) Savioz D, Chilcott M, Ludwig Savioz M, Kaiser L, Leissing C, Buhler L, Peter R, Morel P : Preoperative counts of CD4 T-lymphocytes and early postoperative infective complications in HIV positive patients. *Eur J Surg* 164 : 483-487, 1998.
- 4) 竹谷英之 : HIV 陽性患者に対する人工関節手術. *関節外科* 20 : 344-350, 2001.
- 5) 竹谷英之, 三上貞昭, 金一, 阿部純久, 河崎則之 : Human immunodeficiency virus type-1 RNA 量に対する整形外科手術の影響. *医療* 54 : 561-564, 2000.
- 6) Phillips AM, Sabin CA, Ribbans WJ, Lee CA : Orthopaedic surgery in hemophilic patients with human immunodeficiency virus. *Clin Orthop* 343 : 81-87, 1997.
- 7) Albaran RG, Webber J, Steffes CP : CD4 cell counts as a prognostic of major abdominal surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Surg* 133 : 626-631, 1998.
- 8) Yü MK, Saunderson A, Scott DF : Abdominal surgery in HIV/AIDS patients : indications, operative management, pathology and outcome. *Aust NZJ Surg* 65 : 320-326, 1995.

Surgical Influence on Immunity and Prognosis in Haemophilic Patients with HIV-1 Infection

Hidayuki TAKEDANI¹⁾, Sadaaki MIKAMI²⁾ and Noriyuki KAWASAKI¹⁾

¹⁾ Department of Orthopaedic Surgery, National Sanatorium Fukui Hospital

²⁾ Department of Paediatrics, National Sanatorium Fukui Hospital

Objective : We reported the influence of orthopaedic surgical treatment on HIV-positive haemophilic patients. Sixty haemophilic patients had 115 orthopaedic treatments between 1985 and 2001. Thirty-four patients (68 cases) were HIV positive and 26 (47 cases) were negative.

Material and Methods : We measured CD4 and CD8 positive T-cell counts and HIV-1 RNA copies to evaluate the short-term influence and investigated infectious complications and survival-ship to evaluate the long-term influence.

Results : From blood examinations, we could observe no differences between HIV-positive and negative patients in the changes before and after surgical treatment. In the cases of one arthroplasty and two pseudotumour removals, the patients experienced deep infections at the surgical site shortly after surgery. All of them were HIV positive. The ratio of infection after arthroplasty in this study was lower than in other reports of haemophilic after arthroplasty. Three patients died (2 HIV-negative and 1 HIV-positive) of bleeding and 9 HIV-positive patients died of AIDS. All of them had had primary surgical treatments prior to 1997.

Conclusion : We believe that developments of concentrate and anti-HIV drugs have led to the improvement in surgical results for HIV-positive patients. In conclusion, orthopaedic surgical treatment is not harmful to HIV-positive patients over either short or long periods.

Key words : surgical influence, CD4, HIV-1 RNA, prognosis