

201523021A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

サリドマイド胎芽病患者の健康、 生活実態の諸問題に関する研究

H26-医薬 A-指定-003

平成27年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 日ノ下 文彦 国立国際医療研究センター

平成28(2016)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の
諸問題に関する研究

(H26- 医薬 A- 指定 -003)

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 日ノ下文彦

平成 28(2016) 年 3 月

目 次

I. 班員名簿.....	5
II. はじめに	6
III. 総括研究年度終了報告	
1. 日帰り人間ドック、健康診断	7
2. International Symposium on thalidomide embryopathy in Tokyo.....	12
3. サリドマイド胎芽症研究会 HP の開設	168
4. サリドマイド胎芽症関連医療者のネットワーク	168
5. その他の活動報告.....	170
IV. 分担研究年度終了報告	
1. 日本におけるサリドマイド胎芽症健診の結果について Diseases Affecting Thalidomide Embryopathy at around 50 years of Age in Japan.....	172
志賀 智子、新保 卓郎	
2. (独) 国立病院機構 京都医療センターにおける日帰り人間ドック、健康診断.....	178
田上 哲也、島 伸子、小坂田 元太	
3. サリドマイド胎芽症者のこころの健康と QOL (生活の質) に関する研究.....	180
今井 公文、曾根 英恵、大友 健、中野 友貴	
4. サリドマイド胎芽症における感染予防対策	180
長瀬 洋之	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	190

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
平成27年度総括研究報告書

サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の 諸問題に関する研究

研究代表者 **日ノ下文彦** 国立国際医療研究センター病院
腎臓内科

I. 班員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	日ノ下文彦	国立国際医療研究センター病院	臨床研究連携・バイオバンク部門長、腎臓内科 診療科長、理事長特任補佐
分担研究者	中村 利孝	国立国際医療研究センター病院	病院長
分担研究者	田嶋 強	国立国際医療研究センター病院	放射線診療部門長
分担研究者	今井 公文	国立国際医療研究センター病院	精神科 診療科長
分担研究者	志賀 智子	国立国際医療研究センター病院	健康統括科 診療科長
分担研究者	新保 卓郎	太田総合病院	西ノ内病院長
分担研究者	田上 哲也	国立病院機構京都医療センター	健診センター長
分担研究者	長瀬 洋之	帝京大学医学部呼吸器・アレルギー	准教授
研究協力者	栢森 良二	帝京平成大学健康メディカル学部	理学療法科 教授
研究協力者	田山 二郎	国立国際医療研究センター病院	耳鼻咽喉科 診療科長
研究協力者	丸岡 豊	国立国際医療研究センター病院	歯科・口腔外科 診療科長
研究協力者	當間 勇人	国立国際医療研究センター病院	レジデント
研究協力者	吉田 悠	国立国際医療研究センター病院	レジデント
研究協力者	曾根 英恵	国立国際医療研究センター病院	精神科 心理療法士
研究協力者	大友 健	国立国際医療研究センター病院	精神科 心理療法士
研究協力者	中野 友貴	国立国際医療研究センター病院	精神科 心理療法士

Ⅱ. はじめに

研究代表者 日ノ下文彦 国立国際医療研究センター病院 腎臓内科

2011年4月に厚労科学研究として組織された「全国のサリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究班」は3年間で任務を終え、2014年4月から新たに「サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究班」が発足し、はや2年が経過した。本研究班は、前研究班が確立した健診業務を重要な課題として継続しつつ、調査・研究内容の幅を広げてきた。昨年度はまず第1回サリドマイド胎芽症研究会を開催したが、サリドマイド薬禍は、わが国だけでなくヨーロッパ各国などにも拡がる世界的問題でありグローバルな視点から問題点を専門家で共有し、意見交換・情報交換を図ることはとても有意義であると考えた。

そこで、平成28年11月21日、欧州や豪州の専門家を集めて東京で国際シンポジウムを開催した。

これは、最近のサリドマイド胎芽症政策の中で試みられなかった画期的イベントであり、世界に開かれた研究班であることを内外に示すことができた。実際、わが国で欧州の専門家を招いてサリドマイド胎芽症に関する国際シンポジウムを開催したのは初めてである。今後は、ウェブサイトを利用した情報発信、諸外国の専門家や関係者との意見交換や交流をはじめ、より大きなスケールで幅広く研究・支援活動に取り組んでいく所存である。

注) 昨年度、本研究班により従来の「サリドマイド胎芽病」という呼称が「サリドマイド胎芽症」に変更となったため、本文内の記述は、原則として後者の形に従った。

Ⅲ. サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究

1. 日帰り人間ドック、健康診断

研究代表者	日ノ下 文彦	国立国際医療研究センター病院	腎臓内科
研究分担者	中村 利孝	国立国際医療研究センター病院	病院長
研究分担者	志賀 智子	国立国際医療研究センター病院	健康統括科
研究分担者	田上 哲也	国立病院機構京都医療センター	健診センター
研究分担者	長瀬 洋之	帝京大学医学部	内科
研究分担者	田嶋 強	国立国際医療研究センター病院	放射線診断科
研究分担者	新保 卓郎	太田総合病院	西ノ内病院長
研究協力者	當間 勇人	国立国際医療研究センター病院	腎臓内科
研究協力者	吉田 悠	国立国際医療研究センター病院	腎臓内科

研究要旨

国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院、(独)国立病院機構京都医療センター、帝京大学医学部附属病院にてサリドマイド胎芽症者 10 名に日帰り人間ドック(健診)を実施した。検討項目は、一般的な身体所見、障害区分、血圧や Body Mass Index (BMI)、生化学検査、血算、検尿、胸部レントゲン、ECG、腹部超音波検査、上部消化管内視鏡検査などである。前研究班が定めた下肢収縮期血圧値をもとにした上肢の収縮期血圧の推算や先天性無胆嚢症、肥満症、CKD などにも目を向けながら検討を進めた。今回調べた 10 名では塊椎、無胆嚢症は認められなかったものの、引き続き一般検査で脂質異常症や耐糖能障害、大腿骨の骨密度低下を有する受診者が多かった。本年度の受診者数が少なかったため、来年度以降は健診をさらに症例数を増やしてより詳細な分析を行う必要がある。

A. 研究の背景と目的

サリドマイド胎芽症(以下、サ症)患者は 50 歳以上の年齢となり、以前の整形外科的問題やリハビリ上の課題、聴覚障害、外貌等の問題以外に高血圧、肥満、脂質代謝異常などのいわゆる生活習慣病、過用症候群(post-thalidomide syndrome)、腰痛等の問題を健常人以上に抱えるようになった。前研究班により血圧測定や採血、上部消化管内視鏡の具体的な方法はある程度確立されたものの、研究班が進めた人間ドック健診は数十名にしか実施されず、すべての患者で健康チェックが行われたとは言えない。サ症患者が後半生をよりよく生き抜くには、過用症候群や腰痛等の整形外科的問題、リハビリテーションに関連する問題だけではなく、生活習慣病を克服し慢性腎臓病(CKD)や冠動脈疾患の予防にも努めていく必要があるため、なるべく多くの薬禍者に対し健診を実施することは極めて重要である。

そこで、我々は前研究班が始めた健診を本年度もほぼ同じ方法で継続することにした。なお、サリドマイド薬禍者の健康状態実態調査(健診)は厚生労働行政の課題の一つであるため、本調査はその課題に直接沿った検討である。

B. 研究方法

国立国際医療研究センター病院(以下、当センター病院)、(独)国立病院機構京都医療センター(以下、京都医療センター)、帝京大学医学部附属病院(以下、帝京大病院)において、計 10 名のサ症者に日帰り健康診断(以下、健診)を行った。健診項目の内容は、原則、3 施設の間ドックの内容に準ずるものとした。主な健診項目を下に列挙する。

- 1) 身長、体重、年齢、性別、障害区分
- 2) 腹囲、BMI、血圧測定
- 3) 生化学検査(T-chol, HDL-C, TG, LDL-C, FBS, HbA1c, UA, Cr, eGFR etc)

4) 血算、検尿

5) 胸部レントゲン、ECG、腹部超音波検査、上部消化管内視鏡検査

なお、一部の病院では安静時代謝率測定や厳密な上肢・下肢の血圧測定も実施した。

健診は、本研究の一部として行われるため、本人の同意を得て行われた。また、健診内容および研究計画は国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を受けたものである(受付番号1647)。

当センター病院における健診は、研究代表者の日ノ下が立ち会い、志賀健康統括科長や数名の研究協力者、病院医師・スタッフの協力を得て実施されたほか、京都医療センターでは田上健診センター長、帝京大病院では長瀬呼吸器・アレルギー科准教授の指揮のもと実施された。

健診時には、質問票を用いた「サリドマイド胎芽病患者におけるこころの健康とQOL(生活の質)に関する検討」も実施されたが、この詳細は別項(研究分担者今井による報告)に記す。また、3医療施設における臨床データをまとめたものを簡単に示すが、当センター病院と帝京大病院の受診者が少なかったため、細かい健診結果は京都医療センターの田上らによる別項も参照されたい。

C. 研究結果

本年度に実施された健診結果を表1～4に示す。まず、本年度の健診受診者総数は10名(男性5名、女性5名)であった。年齢は52～56歳(53.8 ± 1.3 歳)であった。障害区分は、上肢障害9名、聴覚障害1名であった(表1)。通常の計算式によるBMIは $21.5 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ であった。これは、上肢の短小化を伴う患者には適応できないが、BMIで見ると肥満者は1名だけであった(表1、表3)。但し、BMIが25以上のサリドマイド胎芽症者の腹囲は85cm以上であるという昨年度の傾向通り、本年度もBMI 26.4のサリドマイド胎芽症者は腹囲も92cmと比例していた。通常の生体インピーダンス法で立位にて測定する体脂肪率計によると、体脂肪率が正常の受診者は測定できた3名中2名であった。当センター病院健診受診者に実施している腹部脂肪計 AB-140 (TANITA, 東京) による体幹部脂肪率測定ができたのは2名中1名だけであり、昨年度の成績も合わせ、本評価法はスタンダードになり得ないことを示唆した。

血圧は、通常の測定が可能な場合、両上下肢で測定を試みた(表2)。上肢で血圧測定が行われた受診者は10名(うち3名は片側のみ)、下肢で血圧測定が行われた受診者は9名であった。降圧療法を受けている者もいるが、高血圧レンジに入る者は2名だった。下肢収縮期血圧値から推測した上肢収縮期血圧値の比率は、右が $114.2 \pm 16.7\%$ 、左が $104.6 \pm 14.7\%$ と推測値は実測値よりもやや高い傾向が認められた。

脂質については、総コレステロール(TC) $216.6 \pm 25.1 \text{ mg/dL}$ 、HDL-cholesterol (HDL-C) $74.8 \pm 23.2 \text{ mg/dL}$ 、LDL-cholesterol (LDL-C) $128.8 \pm 22.3 \text{ mg/dL}$ 、トリグリセリド(TG) $107.2 \pm 41.9 \text{ mg/dL}$ と比較的よい結果であった(表3)。動脈硬化学会が示す基準値からすると、HDL-C 低値($< 40 \text{ mg/dL}$)は0名、LDL-C 高値($\geq 140 \text{ mg/dL}$)が3名、TG 高値($> 150 \text{ mg/dL}$)が2名いた。脂質異常がまったくない受診者は5名であった。データ上、糖尿病型を示した受診者は1名であった。空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上の耐糖能障害だった受診者は他に3名いた。eGFRが $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満のCKDに該当する者はいなかった。尿酸値は $5.0 \pm 1.4 \text{ mg/dL}$ であったが、10名中1名が高尿酸血症($\geq 7.0 \text{ mg/dL}$)であった。検尿では、尿蛋白、尿潜血、尿糖ともに陽性の者が1名いた。それ以外は、特に有意な所見を示す者はいなかった。

骨密度は9名の受診者で測定されていた(表4)。骨密度をYAM比でみると腰椎における測定では $84.2 \pm 17.5\%$ であり80%未満をカットオフ値とすると4名に骨粗鬆症の傾向が認められた。一方、大腿骨近位部でみるとYAM比は $80.9 \pm 7.3\%$ と低めで4名が80%未満であった。心電図や腹部超音波検査、上部消化管内視鏡検査結果は多岐にわたっており、本年度も脂肪肝以外に一定の傾向は認められなかった。無胆嚢症は今回の10名の受診者にはいなかった。

D. 考察と今後の展望

本年度のドック健診全結果をまとめたが、特筆すべき傾向が認められたとは言えない。

①通常のBMIを算出すると $21.5 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ となり、決してわが国のサリドマイド胎芽症者は肥満が強くないということになる。筋肉量、体脂肪が多くない結果、一見、肥満者が少なく、メタボリック症候群も予想と比べ比較的少なかったと言え

表1 2014年度サリドマイド胎芽症者の健診結果①

	性別	年齢	障害区分情報など 上肢・聴力・混合	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	腹囲 (cm)	体脂肪率	体脂肪率 (腎内)	安静時 代謝率 Kcal/day
	M/F							normal range ♂15-19 ♀20-25	(%)	
N1	M	54	上肢	167.2	65.4	23.4	87	20.6	28.8	1944
N2	M	56	上肢	162.8	57.8	21.8	76	13.8	ND	936
K1	F	54	上肢	141	52.5	26.4	92	ND	ND	ND
K2	F	56	上肢	157.7	49.2	19.8	82	ND	ND	ND
K3	F	53	上肢	152.4	44.4	19.1	76	ND	ND	ND
K4	F	52	上肢	160.2	46.1	18.0	66	ND	ND	ND
K5	F	53	上肢	158.1	48.6	19.4	75	ND	ND	ND
K6	M	53	上肢	167.7	67.3	23.9	88	ND	ND	ND
K7	M	53	聴覚	165.7	58.9	21.5	82	ND	ND	ND
T1	M	54	上肢	169.3	61.4	21.4	ND	15.5	ND	ND
平均値		53.8		160.2	55.2	21.5	80.4	16.6	28.8	1431.1
標準偏差		1.3		8.6	8.1	2.6	8.0	3.5	—	454.8
最大値		56		169.3	67.3	26.4	92.0	20.6	28.8	2418
最小値		52		141.0	44.4	18.0	66.0	13.8	28.8	924

ND:未施行または実施不可

表2 2015年度サリドマイド胎芽症者の健診結果②

	性別	右上肢 収縮期 血圧	下肢から 算出した 右上肢収 縮期血圧	推定/実測 収縮期 血圧比率 (右)	右上肢 拡張期 血圧	左上肢 収縮期 血圧	下肢から 算出した 左上肢収 縮期血圧	推定/実測 収縮期 血圧比率 (左)	左上肢 拡張期 血圧	右下肢 収縮期 血圧	右下肢 拡張期 血圧	左下肢 収縮期 血圧	左下肢 拡張期 血圧
		(mmHg)	(mmHg)	(%)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(%)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)
N1	M	126	132.9	105.5	79	ND	132.0	ND	ND	143	81	142	80
N2	M	104	153.1	147.2	64	103	122.3	118.8	66	166	87	131	74
K1	F	168	167.2	106.6	94	144	156.6	108.8	88	182	98	170	87
K2	F	130	131.1	105.2	76	137	125.0	91.2	57	141	74	134	76
K3	F	114	110.9	105.7	55	109	104.7	96.1	68	118	70	111	55
K4	F	111	118.8	92.4	60	120	108.2	90.2	64	127	63	115	61
K5	F	111	117.0	113.5	58	ND	118.8	131.1	ND	125	69	127	73
K6	M	114	120.6	118.3	72	131	122.3	93.4	84	129	72	131	84
K7	M	123	127.6	132.9	78	121	129.4	106.9	83	137	66	139	76
T1	M	155	ND	ND	90	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
平均値		125.6	131.0	114.2	72.6	123.6	124.4	104.6	72.9	140.9	75.6	133.3	74.0
標準偏差		20.7	18.3	16.7	13.3	14.8	15.0	14.7	12.0	20.8	11.2	17.1	10.3
最大値		168	167.2	147.2	94	144	156.6	131.1	88.0	182	98	170	87
最小値		104	110.9	92.4	55	103	104.7	90.2	57.0	118	63	111	55

ND:未施行または実施不可

表3 2015年度サリドマイド胎芽症者の健診結果③

	性別	TC	HDL-C	LDL-C	TG	FBS	HbA1C (NGSP)	メタボリック 症候群	脂肪肝	Cr (クレアチニン)	eGFR	UA (尿酸)	尿 蛋白	尿糖	尿 潜血
	M/F	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(%)			(mg/dL)	(mL/min/1.73m ²)	(mg/dL)			
N1	M	190	66	106	63	99	5.5			0.62	104	4.7	±	—	—
N2	M	200	45	122	115	119	6		有	0.75	83.7	6.2	—	—	—
K1	F	238	51	175	80	118	5.8	有		0.52	93.3	4.3	—	—	—
K2	F	256	113	140	88	96	5.4		有	0.50	96.4	5.1	—	—	—
K3	F	180	84	94	89	96	5.5			0.64	74.8	3.5	—	—	—
K4	F	246	96	129	202	90	5.4			0.61	79.2	4.5	—	—	—
K5	F	222	103	114	106	92	5.7			0.51	95.8	4.0	—	—	—
K6	M	197	57	131	101	125	6.2			0.97	64.2	8.3	—	—	—
K7	M	213	73	141	74	95	5.5			0.86	73.2	5.7	—	—	—
T1	M	224	60	136	154	261	10.3			0.62	####	3.8	2+	4+	1+
平均値		216.6	74.8	128.8	107.2	119.1	5.66			0.67	86.9	5.0			
標準偏差		25.1	23.2	22.3	41.9	51.4	0.66			0.17	13.9	1.4			
最大値		256.0	113.0	175.0	202.0	261.0	7.70			0.97	####	8.3			
最小値		180.0	45.0	94.0	63.0	90.0	4.40			0.50	64.2	3.5			

* メタボリック症候群の有無は、日本8学会合同基準による。 脂肪肝の有無は、腹部超音波検査による。

る（メタボリック症候群はK1例とおそらくT1例）。しかし、メタボリック症候群の腹囲基準（♂ $\geq 85\text{cm}$ 、♀ $\geq 90\text{cm}$ ）で基準値を超える者は3名おり、サリドマイド胎芽症者の肥満傾向は腹囲で評価するのが最も現実的であるかもしれない。あるいは、志賀らが報告しているように、腹部エコーによる脂肪肝の評価が重要なかもしれないが、いずれにしても次年度の健診結果も合わせ慎重に検討していく必要がある。

②血圧が高い受診者は本年度も少なかった。前研究班が作成した下肢収縮期血圧値から算出する上肢収縮期圧予測値は実測値よりもやや高めに評価される傾向があり、適切かどうかは今後の検討課題である。

③脂質異常症（5名）と耐糖能障害（4名；うち1名は糖尿病）は比較的多く、今後の治療課題である。前述したように、肥満者は少ないものの、運動量、活動量の不足からか脂質異常症と耐糖能障害について、今後はもっと目を向けていく必要がある。

④高尿酸血症は1例に認められ、腎機能障害者（eGFR $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）もいなかった。これは本年度の受診者に限った特徴かもしれないが、高尿酸血症や腎機能障害が一般人に比して多いか少ないかは症例を増やして検討してみないと結論が出せない。

⑤骨密度を測定では、腰椎よりも大腿骨の骨密度低下が目立ったのは昨年度と同じ結果であった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

- ・著書
なし
- ・原著

Shiga T, Shimbo T, Yoshizawa A. Multicentre Investigation of Lifestyle-Related Diseases and Visceral Disorders in Thalidomide Embryopathy at around 50 years of age. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2015; 103(9):787-93

- ・学会発表

Shiga T, Shimbo T, Yoshizawa A, Hinoshita F. Diseases Affecting Thalidomide Embryopathy at around 50 years of Age. The 55th Teratology Society Annual Meeting in Montréal, 2015年6月29日, Québec, Canada

- ・研究会/講演会

International Symposium on thalidomide embryopathy in Tokyo. 2015年11月21日, Tokyo

表4 2015年度サリドマイド胎芽症者の健診結果④

	性別	ECG 所見	ECG RV5	ECG R+S	腹部エコー	内視鏡	骨密度	骨密度	骨密度	骨密度
							(腰椎)	YAM 比	(大腿骨)	YAM 比
							(g/cm ²)	(%)	(g/cm ²)	(%)
N1	M	正常洞調律	2.205	2.445	右腎石灰化・脾腫(軽度)・肝右葉鈍ル	異所性胃粘膜・十二指腸炎	1.145	109	0.774	90
N2	M	正常洞調律	2.1	2.805	胆嚢ポリープ・肝嚢胞・脂肪肝	WNL	0.847	81	0.747	87
K1	F	左室肥大・散発性上室性期外収縮・ST低下・陰性T	/	/	脂肪肝・肝嚢胞	WNL	0.742	73	0.628	80
K2	F	T波平低	/	/	脂肪肝	逆流性食道炎・食道裂孔ヘルニア・表層性胃炎・十二指腸ポリープ	0.823	81	0.611	78
K3	F	WNL	/	/	脾臓脾腫	食道バレット上皮・表層性胃炎・胃びらん・胃底腺ポリープ・十二指腸潰瘍癒	0.801	79	0.612	78
K4	F	WNL	/	/	肝嚢胞・脾嚢胞(疑)	表層性胃炎・胃底腺ポリープ	1.153	114	0.707	90
K5	F	WNL	/	/	肝外胆管拡張・腎石灰化	バレット上皮・胃毛細血管拡張症(日ノ丸紅斑)・萎縮性胃炎・十二指腸狭窄・傍乳頭部憩室・ファーター乳頭発赤潰瘍性変化を否定	0.769	76	0.546	69
K6	M	WML	/	/	肝嚢胞・脾臓描出不良・右腎描出不良	バレット上皮・胃潰瘍癒痕・萎縮性胃炎	0.914	87	0.713	83
K7	M	WML	/	/	胆嚢ポリープ・脾臓描出不良	食道粘膜下腫瘍・バレット上皮・胃びらん・萎縮性胃炎・十二指腸潰瘍癒痕	0.61	58	0.634	73
T1	M	正常範囲内	1.25	2.48	胆嚢壁に結石の疑い	食堂裂孔ヘルニア・軽度の慢性胃炎・十二指腸潰瘍癒痕	ND	ND	ND	ND
平均値			1.9	2.6			0.867	84.2	0.664	80.9
標準偏差			0.5	0.2			0.180	17.5	0.075	7.3
最大値			2.2	2.8			1.153	114.0	0.774	90.0
最小値			1.3	2.4			0.610	58.0	0.546	69.0

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他
なし

2. International Symposium on thalidomide embryopathy in Tokyo

研究代表者	日ノ下 文彦	国立国際医療研究センター病院	腎臓内科
研究分担者	中村 利孝	国立国際医療研究センター病院	病院長
研究分担者	志賀 智子	国立国際医療研究センター病院	健康統括科
研究分担者	田嶋 強	国立国際医療研究センター病院	放射線診断科
研究分担者	今井 公文	国立国際医療研究センター病院	精神科
研究分担者	田上 哲也	国立病院機構京都医療センター	健診センター
研究協力者	栢森 良二	帝京平成大学健康メディカル学部	理学療法科
研究協力者	田山 二朗	国立国際医療研究センター病院	耳鼻咽喉科
研究協力者	丸岡 豊	国立国際医療研究センター病院	歯科・口腔外科
研究協力者	當間 勇人	国立国際医療研究センター病院	腎臓内科
研究協力者	吉田 悠	国立国際医療研究センター病院	腎臓内科

研究要旨

地球規模で発生したサリドマイド薬禍に対する対策を考えるには、わが国だけの調査や治療方針の策定、支援のあり方だけでは不十分であり、被害者の多いドイツや英国、その他諸外国の研究者、専門家との交流をはかりグローバルに検討を進めていく必要がある。そこで、平成 27 年 11 月 21 日、9 名の外国人専門家をドイツ、英国、スウェーデン、スイス、オーストラリアから東京に招き”International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo”を開催した。わが国からは、研究班員や研究協力者のほか、厚生省関係者、(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、学者や臨床医、医療関係者、いしずえ関係者、製薬メーカーなど幅広い参加者が集まって、研究発表や討論を行った。

日本におけるサリドマイド胎芽症の国際的カンファレンスは初めてであり、直面する様々な問題や医療・支援のあり方、研究結果について世界的規模で意見交換を行い、今後の対策を協議することができたのは大変有意義であった。今回のシンポジウムは、国内外の研究者間における活発な学術的交流や情報交換の足掛かりになると確信している。

A. 研究の背景と目的

昨年度、研究班長と研究班員らでドイツ、イギリスのサリドマイド胎芽症 (サ症) 専門家、サ症の実態調査をした施設や年金、賠償を取り扱っている施設を訪問して直接ディスカッションや情報交換を行った。ドイツもイギリスも、わが国の研究班のテーマである「サリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態の諸問題」と類似した形式の調査を行い、外国の医療者や患者にも目に見える形で結果を公表していることがわかった。さらに、ベテラン専門家との接触によりサ症にまつわる貴重な歴史的真相も知ることができ、医療上の対策や治療、社会政策、彼我の違いについて、深く考えていく多くの材料を得ることもできた。

しかし、個別の訪問だけでは多くの意見を一度に聴取できないため、国による事情の違いを知り、意

見をぶつけ合うことは不可能である。また、サ症に関わるわが国の多くの医師や関係者が海外の専門家の意見を直に聴くことはできない。そこで、独英に限らず他の国の専門家も含めてわが国に招き、幅広く意見を聴取して議論を盛り上げるため、知遇を得た Dr. Christina Ding-Greiner や Dr. Dee Morrison らを軸にサ症専門家を東京に招聘し、国際シンポジウムを開催することを企画した。

B. 研究方法

国際シンポジウムのタイムスケジュールとシンポジストを別表に示す。参加者は海外からの招聘者を含めおよそ 53 名に上った。まず、来賓ご挨拶後、国内外の専門家 9 名に口演をしてもらった。昼休みの時間帯には会場でポスター発表も 5 件行った。シンポの最後には研究班長と発表者の 13 名を中心に会場のオーディエンスも交えてジョイントディス

カッションを行い閉会した。

シンポジウムのビデオはDVD化して各シンポジストや研究班員、厚生労働省医薬食品局総務課副作用被害対策室や関係者に配布したが、いずれProceedingも発刊する予定である。

C. 研究結果

以下の内容は、シンポジウムの内容を録音したものをもとにテープ起こしを行い、文章化したものである。英文で記述されているが、発言（口演）内容

が聞き取りにくい箇所や誤って書き取った箇所、発言者等が不明な箇所があることをご容赦いただきたい。しかし、スピーカーの発言意図は殆ど正確に汲み取れるはずであり、以下の内容の90%以上は正しく記されているものと思う。

なお、一部のスピーカーからは口演内容を整理し直した原稿が後日送られており、編集の都合上、テープ起こしした内容ではなく、整理し直したスタイルのものをそのまま掲載することにした。

List of symposiasts and remarkers

Role	Name	Affiliation	Country
Opening remarker	Dr. Toshitaka Nakamura	Hospital Director, National Center for Global Health and Medicine	Japan
Opening remarker	Mr. Takehiro Ono	Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health Labour and Welfare	Japan
Congratulatory speaker	Dr. Tsugumichi Sato	Department of Pharmacy, Tokyo University of Science President, Public Interest Incorporated Foundation "Ishizue"	Japan
General manager & Closing remarker	Dr. Fumihiko Hinoshita	Department of Nephrology, National Center for Global Health and Medicine	Japan
Guest speaker	Prof. Ryoji Kayamori	Department of Physiotherapeutics, Teikyo Heisei University	Japan
Guest speaker	Dr. Tomoko Shiga	Department of Complete Medical Checkup, National Center for Global Health and Medicine	Japan
Poster presenter	Dr. Tsuyoshi Tajima	Department of Radiology, National Center for Global Health and Medicine	Japan
Poster presenter	Dr. Koubun Imai	Department of Psychiatry, National Center for Global Health and Medicine	Japan
Guest speaker	Dr. Christina Ding-Greiner	Institute of Gerontology, University of Heidelberg	Germany
Guest speaker	Dr. Rudolf Beyer	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Schön Klinik, Hamburg	Germany
Guest speaker & Poster presenter	Prof. Dr. Klaus M. Peters	Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik, Nümbrecht	Germany
Guest speaker	Dr. Dee Morrison	The Thalidomide Trust, St Neots	UK
Guest speaker & Poster presenter	Mrs. Elizabeth Newbronner	Firefly Research & Evaluation, York	UK
Guest speaker	Dr. Janet McCredie	University of Sydney, Sydney	Australia
Guest speaker	Dr. Shadi-Afarin Ghassemi Jahani	Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg,	Sweden
Poster presenter	Dr. Jan Schulte-Hillen	Notfallzentrum Klinik St. Anna, Luzern	Switzerland

The symposium on thalidomide embryopathy (TE) in Tokyo Nov 21, 2015

Starting Time	Speaker	Presentation Theme
10:00	Dr. Toshitaka Nakamura	Opening Remark
	Mr. Takehiro Ono	Opening Remark
	Dr. Tsugumichi Sato	Congratulatory address
10:10	Prof. Ryoji Kayamori	Thalidomide embryopathy in Japan
10:50	Dr. Tomoko Shiga	Multicentre Survey of Thalidomide Embryopathy (TE) at around 50 years of age in Japan
11:10	Dr. Janet McCredie	Pathology, radiology and pathogenesis.
11:40	Lunch Time & Poster Session ↓	
12:50	Dr. Tajima Dr. Imai Prof. Peters Dr. Schulte-Hillen Mrs. Newbronner	Poster presentations
13:10	Dr. Christina Ding-Greiner	Aging with Thalidomide damage. The German survey.
14:00	Dr. Shadi Ghassemi	Long-term follow-up of thalidomide embryopathy in Sweden. Osteoarthritis in lower extremities, function in upper extremities, function in upper extremities and the new data on cervical spine.
14:20	Intermission	
14:40	Dr. Dee Morrison Mrs. Elizabeth Newbronner	The Thalidomide Trust activities and its research in thalidomiders in UK
15:30	Dr. Rudolf Beyer	Pain control in people with thalidomide embryopathy
16:00	Afternoon teatime	
16:30	Prof. Dr. Klaus M. Peters	Primary and consequential disorders in people with thalidomide embryopathy. Results from the thalidomide study of north Rhine-Westphalia/Germany.
17:10	Intermission	
17:25	Joint Discussion	Chair: Dr. Hinoshita, Discussants: Prof. Ryoji Kayamori, Dr. Tomoko Shiga, Dr. Tsuyoshi Tajima, Dr. Koubun Imai, Dr. Christina Ding-Greiner, Dr. Rudolf Beyer, Dr. Dee Morrison, Prof. Dr. Klaus M. Peters, Dr. Janet McCredie, Dr. Jan Schulte-Hillen, Dr. Shadi Ghassemi, Mrs. Elizabeth Newbronner
18:40	Dr. Hinoshita	Closing Remark
18:50	Closing	

* Poster session :

Dr. Tsuyoshi Tajima "Internal anomalies in thalidomide embryopathy: Common and uncommon findings on CT and MRI"

Dr. Koubun Imai "Psychological and mental health problems in patients with thalidomide embryopathy in Japan"

Prof. Klaus M. Peters "Thalidomide embryopathy - common and rare differential diagnosis"

Dr. Jan Schulte-Hillen "Blood pressure measurement in patients with thalidomide embryopathy"

Mrs. Elizabeth Newbronner "Adapting not surrendering – the health and independence of Thalidomide-affected people as they age"

①Dr. Ryoji Kayamori

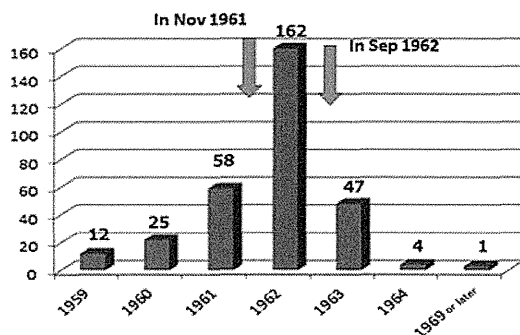
“Thalidomide embryopathy in Japan “

Kayamori : Thank you, Dr. Hinoshita. Distinguished guests from abroad, you're welcomed to Japan. Ladies and gentlemen, I would like to talk on thalidomide embryopathy in Japan. At first, I'll mention demographics and a couple of characteristics on Japanese thalidomiders. This slide is showing numbers of thalidomide victims in Japan, who were born from 1959 to 1964 and later. Total number is 309 victims. Peak of birth was 1962. The number was 162. As you know, thalidomide was withdrawn from the market beginning in November 1961 in Europe. But in Japan, in September 1962, without tragic 10 months delay 50 and more victims who were born in 1963 and later might be saved from thalidomiders (Fig.1).

Fig1 Birth of Japanese Thalidomiders

Birth of Japanese Thalidomiders

Total numbers 309 victims
Thalidomide withdrawn in Nov. 1961 in West Germany and in Sep. 1962 in Japan
Without tragic 10 month delay, 50 and more born in 1963 and later might be saved from Thalidomiders



In Japan thalidomide was manufactured and sold by Dai-Nippon Pharmacy, independent of Chemie Grünenthal GmbH, because Dai-Nippon got the patent for thalidomide from the Japanese government with a different manufacturing method from Grünenthal's.

“Isomin” for insomnia or morning stiffness contained 25 milligrams per tablet. “Pro-ban M” for stress gastritis contained only 6 milligrams one tablet. Unfortunately, as of 2015, 15 thalidomiders are dead. The etiology of the deaths were: trains or traffic accidents-3, suicides-2, strokes-2, cardiac failure-2, hepatic failure-2, breast cancer-1 and origin unknown-3. So, 294 thalidomide victims are surviving at present. In Japan as to impairment of thalidomide victims, we classified them into two groups. Short arm group 230 people, hearing loss group 59, and mixture group 20 people. One of the characteristics of Japanese thalidomiders is that impairment of lower extremities is not so many. We speculate that taking smaller dosages of thalidomide 25 or at most 50 milligrams at once per day might be responsible for rather confinement in the upper extremities. In 2012 we carried out a study on health status and living conditions of Japanese thalidomiders. At that time, the average age was 49.9 years and 201 people answered the questionnaire.

This slide is showing subjective complaints in the short arm group. Shoulder pain, lumbago, and painful joints in hands and feet are top three (Fig 2). These complaints are outstanding. Partially because of excessive use of hands and feet, and frequently bending the spine forward to compensate short reach.

Fig 2 Subjective problems in short arm group

Subjective problems in Short arm group in 2012

N=95

Problems	%
1 Shoulder pain	63
2 Lumbago	57
3 Painful joints in hands and feet	44
4 Numbness in hands and feet	36
5 Headache	36
6 Fatigability	34

This slide is showing subjective complaints in the hearing loss group (Fig 3). Shoulder pain and lumbago are the top two, the same as in the short arm group. The third one is hearing deterioration. The fourth is blurred vision, followed by sight impairment.

Fig 3 Subjective problems in Hearing loss group

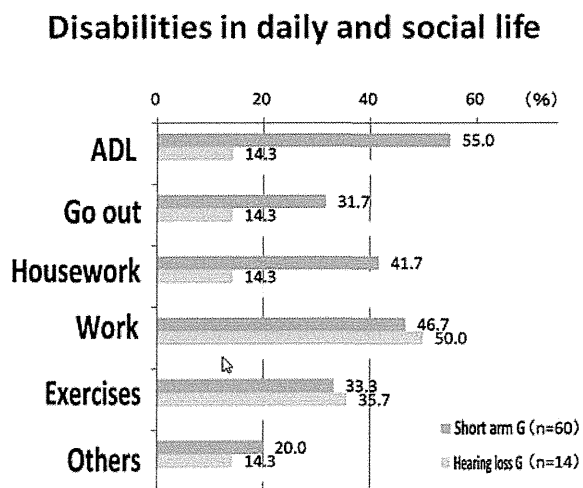
Subjective problems in Hearing loss groups in 2012

N=27

Problems	%
1 Shoulder pain	44
2 Lumbago	44
3 Hearing deterioration	37
4 Blurred vision	37
5 Sight impairment	33

At present, the thalidomide victims are suffering from pain, followed by limitation of activities of daily living and housework. Dizziness and tinnitus are horrifying. Around 50 % of the thalidomiders have disabilities in work. In the short arm group, they are feeling limitations of activities of daily living by 55 %, and housework by 42 % (Fig 4).

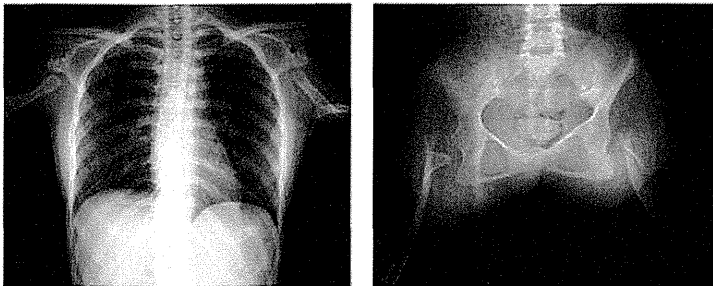
Fig4 Disabilities in daily and social life



I'm talking about the characteristics of Japanese thalidomide victims again. Only a couple of victims were involved in the lower extremities. This slide is showing two victims involved in lower extremities. On the left, the X-ray film is showing markedly hypoplastic upper and lower extremities (Fig 5). On the right, another victim has moderate hypoplastic in the upper and lower extremities.

Fig 5 A thalidomide victim with hypoplastic upper and lower limbs

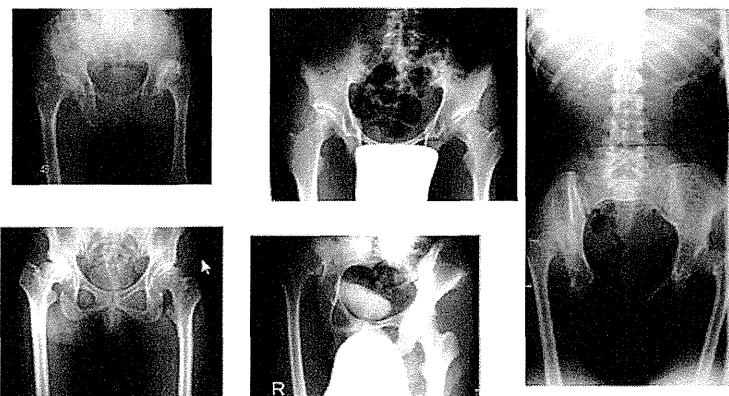
X-ray films showing markedly hypoplastic upper and lower extremities in a Thalidomide victim



Instead of small numbers of hypoplastic lower extremities, we have a lot of victims who are suffering from hip osteoarthritis deformity. These X-ray films were taken 5 to 30 years ago. Acetabular dysplasia or hypoplastic acetabulum is one of the characteristics on X-ray films. Now, acetabular dysplasia changes into hip osteoarthritis deformity in time (Fig 6).

Fig 6 Acetabular dysplasia changing into hip osteoarthritis in age

Acetabular dysplasia changing into hip osteoarthritis in Thalidomide embryopathy

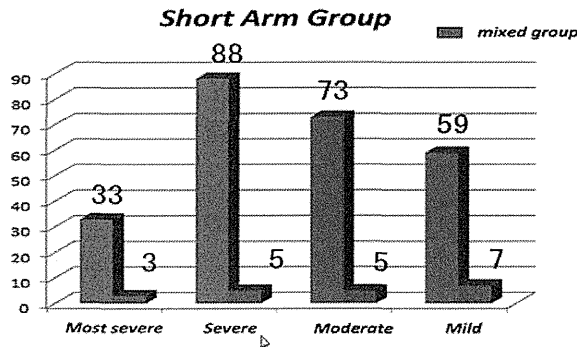


As to the classification to the severity in the short arm group, we classify four ranks (Fig 7). Most severe type is rather small minority, in comparison with severe, moderate or mild type. The rank of severity is determined by not only how long the arm is, but also the defective internal organs, especially congenital heart diseases. This slide is showing the most severe types. Amelia and phocomelia, in addition to hypomelia in the upper extremities. Phocomelia is defective short arms with rather normal hands attached close to the body. Prominent shoulders likely characteristic with rather normal clavicles and scapulae. They cannot manually grip or pinch in the activity of daily living. In compensation for manual grip and pinch, they usually use their legs and feet. Furthermore, they have to use their mouth or teeth to open a can or a bottle. It is likely that the clavicles and scapulae are normal in most thalidomiders.

However, as they say, there is no rule with exceptions. This slide is showing two victims who have no clavicles with hypoplastic scapulae. Clinically they complain of pain over the shoulder and neck with droopy shoulders. Brachial plexus might be easily stretching or pulling downward resulting in shoulder and neck pain they are suffering at present. The severe type is characteristic with ectromelia, with clubbed hands. This type is the most common in 88 out of 230 victims with short arms. The forearm is mainly hypoplastic with radial defect. They also have curved hands and lacking of thumb.

Fig 7 Classification of severity in short arm group

Classification of severity in short arm group



The moderate type of short arms is characteristic in unilateral ectromelia with clubbed hands or hypoplastic thumb. In this group they have a tendency of excessively using rather intact hands resulting in carpal tunnel syndrome (Fig 8). From a point of anatomy, Carpal tunnel is relatively narrow, with the intact median nerve which is comparatively bigger. The average onset of the carpal tunnel syndrome was 34 years old in 19 thalidomiders out of 25. Surgical treatment completely relieved symptoms. No recurrence was reported so far. Carpal tunnel syndrome is still increasing in numbers year by year. One secondary impairment or post thalidomide syndrome is Carpal tunnel syndrome on the rather intact side. This case is on the right (Fig 9). The other nerve is rather super normal in nerve conduction velocity because of shorter forearm.

Fig 8 Carpal tunnel syndrome on the right in the moderate type.

Moderate type of short arms

One of their post-thalidomide syndrome or secondary problems is carpal tunnel syndrome in the rather intact upper limb due to overuse with rather narrowed carpal tunnel.

Right carpal tunnel syndrome with no symptoms after surgery

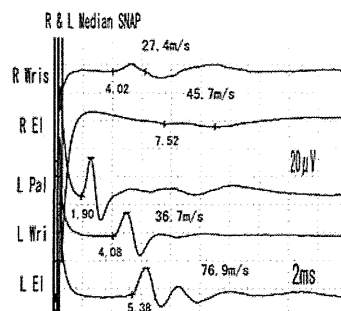
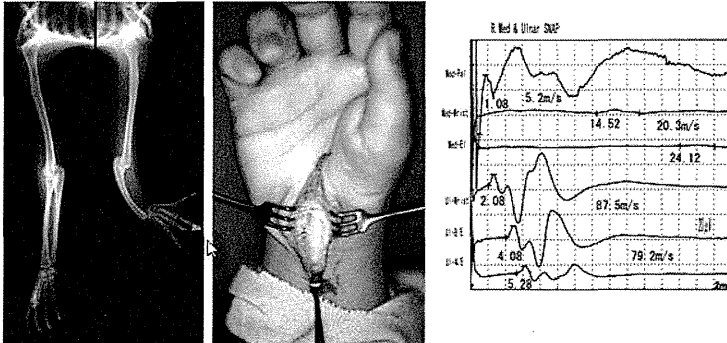


Fig 9 Nerve conduction study showing carpal tunnel syndrome

One of post-thalidomide syndrome: CTS

A 37-year-old female, with CTS on the right and hypoplastic thenar muscle, operative findings relatively big median nerve in the narrowed carpal tunnel. Electrodiagnostic findings were consistent with right CTS.



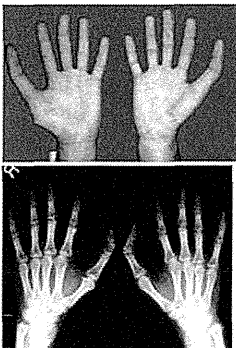
Mild severity of short arms is that they are lacking or hypoplastic thumb with atrophy of thenar muscles. Some of them have triphalangeal thumbs which are not real thumbs (Fig 10). This group also has a tendency of suffering from carpal tunnel syndrome due to over use of the dominant hand. In addition, De Quervain's disease or tenosynovitis of the wrist is frequently associated. Pain is really refractory and resistant to the treatment partially because their using hands around the clock, even with hypoplastic musculatures. This is a slide showing mild severity case who is suffering from tendonitis at least and carpal tunnel syndrome on the left. Electrophysiological findings are consistent with axonal type carpal tunnel syndrome on the dominant left hand (Fig 11). Operative findings showed constriction of rather big median nerve at the relatively narrow carpal tunnel.

Fig 10 Mild type of short arms

Mild type of short arms

A- or hypo-plastic thumb with atrophy of thenar muscle or triphalangeal thumb in 59 people. They also have CTS as a post-thalidomide syndrome due to overuse of hands, besides inability of grip and pinch.

Triphalangeal thumb



Hypoplastic thumb with atrophy of thenar muscles

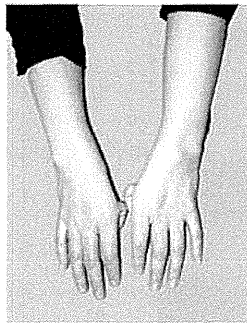
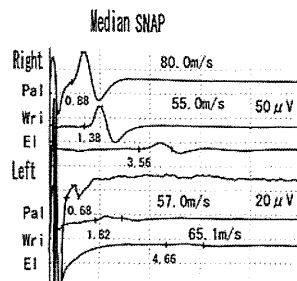


Fig 11 Rather bigger median nerve in the narrow carpal tunnel

A 38-year-old female, left handed with mild severity of short arm group, involved in left CTS, axonal type



Operative findings: relatively big median nerve in the narrowed carpal tunnel

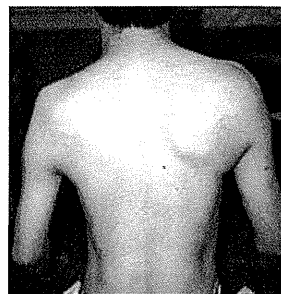


The thalidomiders with short arms have limitation of range of reach with weakness of grip and pinch. To compensate short reach they have been using mouth or teeth and excessively bending spine forward with round back getting worse in mal posture with sclerosis which can be associated with neck, shoulder and back pain. To compensate short reach they have been using body, trunk or legs, using hip joints at excessive range of motion has been getting the wear and tear in the joints. Post thalidomide syndrome means secondary impairments and disabilities. Impairment of the thalidomiders originated not only from malformed skeletal system but also from a hypoplastic muscular system. As you can see this side (Fig 12). There are hypoplastic skeletal musculatures around shoulder girdle and arm on the left side. They tried to make the muscles stronger, by exercises, karate, weight lifting, etc. but in vain at last. Post thalidomide syndrome might be produced by overuse of malformed joints and weak musculatures in the passage of time. This video is adopted from NHK TV "Thalidomide Drug Disaster for 50 Years," broadcasted this year.

Fig 12 Asymmetric hypoplastic skeletal musculatures

Post-thalidomide syndorme

Weakness, pain, numbness etc. due to overuse of hypoplastic skeltons and musculatures with aging in Thalidomiders.



V1-Video of Mr. M.I put on the screen

: This person is living in Hokkaido and he goes to the hospital once a week. Three years ago he developed renal failure and now he is on dialysis. Dialysis usually is done using the arm but actually he does not have the arm so the artificial blood vessel is implanted to the leg and because the blood vessel

is weak, the operation was difficult. And so the right leg didn't work and so he need to get the implant on the left leg. So three times a week, he has to go to the hospital and stay there for four hours. And if the life of the artificial vessel is expired, now he will have additional burden. Well, I thought the time would come at some point, so I cannot help it. So in a sense, well, I have been living a very rich life, richer than others, so I'm surviving. The question is, whether I really want to live that much. So every day I value every day of my life. I cannot think of the future. Rather, I have to have a good day every day. That's what I feel. He has been different from others. Nobody was visiting him even though he was waiting for a long time. So when I was in the grade school in the fourth year...

Kayamori : Most of Japanese thalidomiders including M.I are driving cars modify driving Franz system by feet. We appreciate Mr. Eberhard Franz for his introduction of the feet steering system in 1981. Franz system became so popular for bilateral arm amputee, as well as thalidomiders in Japan. Japanese National Police Agency and Ministry Transportation revised the ordinance and associated regulations in the International Year of Disabled People, when most thalidomiders were going to 20 years old. And this video is also adopted from NHK TV in 2015. Ms.H.N is living in Yamaguchi located in the westernmost part of mainland Japan.

V2 – Video of Ms. H.N put on the screen: This is Ms. H.N, she's living in Yamaguchi. She lacks most of the limbs. When she was born, there was no information regarding drug-induced diseases, so she didn't know why she had suffered from such inconvenience so she was rather trying to hide from the society when she was young. When she was small, she needed to live hiding from the society. When she was 18, she asked her parents, she wanted to go to the high school so for the first time she voluntarily went out of the house. "Well, I was afraid, when I went out I...It was quite scary, so overwhelming for me." She entered some special school and so every week I tried to make a friend, whenever I go to the school. She is in Yamaguchi and from her 20's she got her job by drawing some illustrations for the advertisements. When she was small to heal for her the loneliness, her father taught her how to draw. That expanded her road. This is my corner. When I draw, there are some unexpected connections. Or sometimes her parents bring her the product, produces from the field and I draw that picture. In the past I was staying in the house and I was drawing to entertain myself. But now I can go outside and the drawing is a tool for me to go out, and to connect with people. For her, there's one concern. For her to draw, drawing means she has to concentrate extremely. But she has the pain in the back and lower back and that's getting worse every year. She's not sure how long she can bear that pain and continue to draw.

Kayamori : As to hearing loss group, severity is classified into most severe, severe, moderate and mild. The most severe with bilateral over 60 decibels hearing loss is the most common in 45 out of 75 victims (Fig 13). In the hearing loss group there are three types of hearing impairment, conduction, sensory neural and mixed. Sensorineural type is the most common by 43 %. Facial palsy is also frequently associated in 50 %. In addition, auricular and ocular facial disfigurement are also accompanied. (Fig 14) This is a 50 years old female involving in bilateral hearing loss over 90 decibels with left ear disfigurement. She has also facial weakness and Duane syndrome in addition to seen atrophy in hand.