

Psychological and Mental Health Problems in Patients with Thalidomide Embryopathy in Japan

¹Department of Psychiatry, National Center for Global Health and Medicine, ²Department of Humanities, Yamanashi Eiwa College, ³Department of AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, ⁴ Kishi Hospital.

K Imai¹, T Iida^{1,2}, M Yamamoto³, K Komatsu³, Y Nukui¹, A Yoshizawa⁴, H Sone¹, N Kitakaze¹, K Otomo¹, Y Nakano¹,

1. Introduction

Pathological characteristics of Thalidomide embryopathy (TE) include not only mesodermal system abnormalities, such as limb hypoplasia, but also various degrees of ectoblast abnormality, including nervous system effects. Assessment of the actual psychological and mental status of TE patients in Japan is important because the study of autism in TE patients has been reported in other countries, but never in Japan, and because time has passed since the last research on patients with TE in Japan was conducted in 2004.

2. Aim

The aim of the study was to examine the presence of mental health problems and to assess the presence of autism in patients with Thalidomide embryopathy in Japan in order to develop and build future support systems.

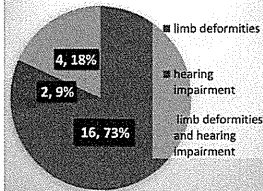
3. methods

Participants

22 patients with TE (9 male and 13 female).

Age : 47 to 51 years.

patients were admitted to a hospital for medical examination.



Instruments / Measures

- Electroencephalographic (Neurofax EEG-1524 by Kodensha).** Waking brain waves, including light stimulation and over-breathing load, were measured for 20 minutes for all patients.
- The Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III; Japanese Version)** Differences in the mean scores between the two groups (TE patients group and healthy subjects group) were evaluated by t-test.
- The Autism-Spectrum Quotient (AQ)** Differences of the means of the total AQ score and each of the 5 subscales were analyzed by t-test.
- Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)** The TE patients who fell under a certain diagnostic module were classified according to their disorder.
- The General Health Questionnaire-28 (GHQ-28)** The total and mean scores on the subscales of two groups were compared using t-tests. The differences in mean scores were analyzed according to the presence/absence of a spouse, employment status, and locus of physical disability.

Procedure

Each patient first had an individual interview regarding their background information, including age, marital and educational status, and work experiences. After the interview, an electroencephalograph was administered. Experienced psychotherapists administered psychological tests, and the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.).

4. Results

Electroencephalographic

Of the 22 patients, 18 were determined to be normal and 4 to be abnormal. 4 of 1 patient diagnosed as epilepsy.

WAIS

	Patient group (N=22)		Healthy group* (N=120)		t-test		
	Average score	SD	Average score	SD	t value	degrees of freedom	p value
Verbal Scale							
Vocabulary	8.68	3.60	9.80	3.40	2.26	52.79	0.03
Similarities	9.68	4.11	9.90	2.90	0.24	24.97	0.81
Arithmetic	7.59	3.70	10.00	3.00	3.36	140.00	0.00
Digit Span	8.45	3.10	10.10	2.90	2.42	140.00	0.02
Information	8.45	3.42	10.00	3.10	2.12	140.00	0.04
Comprehension	9.64	4.69	9.90	3.10	0.25	24.48	0.80
Letter-Number Sequencing	9.64	3.43	10.20	2.90	0.81	140.00	0.42
Performance Scale							
Picture Completion	8.68	3.43	10.10	2.80	2.11	140.00	0.04
Digit Symbol Coding	8.27	3.68	10.00	3.00	2.39	140.00	0.02
Block Design	9.41	4.20	9.90	3.20	0.52	25.65	0.61
Matrix Reasoning	9.68	4.64	9.90	3.10	0.21	24.54	0.83
Picture Arrangement	9.41	4.18	10.10	3.10	0.74	25.40	0.47
Symbol Search	7.55	3.32	10.00	3.00	3.47	140.00	0.00
Verbal ¹⁾	52.50	19.15	59.70	14.20	1.68	25.40	0.11
Performance ¹⁾	45.45	16.30	50.00	10.40	1.26	24.23	0.22
Full ¹⁾	97.95	32.31	109.70	22.90	1.63	25.01	0.12
Verbal Comprehension	26.82	10.05	29.70	8.40	1.43	140.00	0.15
Perceptual Organization	28.50	11.34	29.90	7.00	0.56	24.01	0.58
Working Memory ²⁾	25.68	8.71	30.30	7.00	2.74	140.00	0.01
Processing Speed ²⁾	15.82	6.51	20.00	5.40	3.23	140.00	0.00

*WAIS-III scores and SDs of healthy groups are standardization data of 120 subjects aged 45 to 54 years old by Wechsler (2006).

*The mean average of FIQ for the TE patients group was 92.3 (SD 20.4). The mean average of VIQ and PIQ for the TE patients group was 91.8 (SD 20.6) and 94.4 (SD 21.4).

*No significant differences were found between TE group and healthy group on FIQ, VIQ and PIQ.

*TE patients group had substantially lower Working Memory (WM) and Processing Speed (PS) scores than the healthy group ($p < .01$).

*TE patients group scores were lower on Arithmetic and Symbol search ($p < .01$) and on Vocabulary, Digit span, Information, and Picture completion ($p < .05$).

AQ

*The average AQ score of the TE patients group was 18.95 (SD 5.95). When a cut-off point of 32 out of 33 points was applied to the groups of TE patients, none met the criterion of autistic pathologic standard. No significant differences were found between TE patients group and the healthy subjects group.

GHQ

13 patients were judged as having some kind of mental health problem. (9 patients with limb deformities, 1 patients with hearing impairments, 3 patients with both limb deformities and hearing impairment.)

	Patient Group (N=22)		Healthy group*		t-test		
	Average Score	SD	Average	SD	t value	Degrees of Freedom	p value
GHQ-28	7.36	5.48	2.76	2.31	3.79	24.35	0.00
Somatic Symptoms	2.86	2.24	1.02	1.09	3.82	21.72	0.00
Anxiety/Insomnia	2.41	1.87	1.24	1.4	2.87	22.71	0.01
Social Dysfunction	1.18	1.15	0.53	0.53	3.64	21.64	0.00
Severe Depression	0.91	1.90	0.28	0.79	1.54	21.52	0.14

*GHQ-28 average scores and SDs of healthy groups are standardized data by Nakagawa & Dalbo (1985). These data were collected from 50 healthy persons.

- *GHQ full score and subscales scores (somatic symptoms, anxiety and insomnia, and social dysfunction) in the TE patients group were significantly higher than healthy group.
- *scores for impaired social activities were significantly higher in the group without spouses than those in the group with spouses.

M.I.N.I.

Disorder	Time Frame	limb deformities	hearing impairment	both
		(n=16)	(n=2)	(n=4)
Major depressive disorder	Past 2 wks	1(1)	0	0
	Life time	1(1)	0	0
Dysthymic disorder	Lifetime	2(1)	0	0
Suicidality	Current	5(4)	0	0
Panic disorder	lifetime	1(1)	0	0
Agoraphobia	Current	1(1)	0	0
Generalized anxiety disorder	Current	1(0)	0	0
Alcohol abuse	Current	1(1)	0	0
Psychotic disorder	Lifetime	2(2)	0	1(0)
PTSD		1(1)	0	0

Note (1): overlapping number

*19 diagnostic modules of psychiatric disorders were found to be applicable to nine of the 22 patients with TE (40.9%).

*Five of 9 patients fell under more than one diagnostic module

5. Discussion

Comparison of Electroencephalograph Test and WAIS/ AQ

*No relationship was observed between WAIS-III score, or the AQ score and the presence, or absence of electroencephalographic abnormalities.

Comparison of patients and healthy subjects in results of WAIS-III

*The results of comparing the indices and subtests of patients and healthy subjects have three main implications.

- ①because of limb deformities, TE patients showed lower scores in PS.
- ②TE group showed a reduced ability to process information effectively, while maintaining attention to visual and auditory information.
- ③Many TE patients graduated from schools for children with disabilities, and thus their learning environments and experiences were limited.

Mental health problems

- *The GHQ-28 results implied that the mental status of the TE patients was poorer than that of healthy subjects.
- *The results of the M.I.N.I. suggested that 40.9% of the TE patients had some psychiatric disorder. This is a percentage that is comparatively high.

6. Ongoing research

- *We are researching the factors affecting Quality of Life (QOL) and mental health in TE patients.
- *Our purpose is to clarify the pain, coping, time perspective, and social support, of TE patients. And examine relationship between those factors and QOL and mental health.
- ①Faith seat : to research regarding their name, age, sex, marital and educational status, work experience, the place of pain, and the degrees of pain. (using rudder scale to evaluate degrees of pain.)
- ②Coping Strategy Questionnaire (CSQ) : CSQ is a self-report measure regarding cognitive and behavioral strategies to cope with pain
- ③Jichi Medical School -Social Support Scale (JMS-SSS) is a self report measure to research regarding support from partner, family, and friends.
- ④time perspective scale measures present, past and the two aspects of future, namely, hopefulness and goal-directedness.
- ⑤Medical Outcome Study 36-item (MOS 36) Short Form Health Survey is a 36-item scale constructed to survey health status and quality of life.
- ⑥The General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) is a self-administered screening instrument designed to measure psychological distress and minor psychiatric disorders.
- *Analyze results and identify the psychosocial problems and needs of support. And we will consider the support systems for TE patients.



Internal Anomalies in Thalidomide Embryopathy: Common and Uncommon Findings on CT and MRI

Departments of Diagnostic Radiology¹ and General Internal Medicine², National Center for Global Health and Medicine, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan
Tsuyoshi Tajima¹, Tatsuya Wada¹, Atsuo Yoshizawa², Toshifumi Masuda¹, Takashi Okafuji¹, Tomohiro Nakayama¹, and Kanehiro Hasuo¹



National Center for Global Health and Medicine

Background

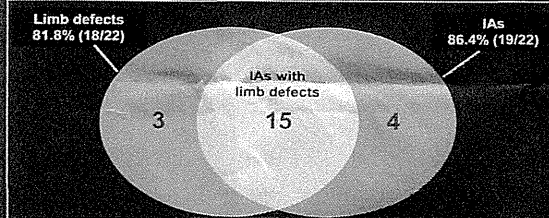
- Thalidomide was developed as a sedative in 1957 in West Germany. Because of its teratogenic effects, thalidomide was withdrawn from the market in the early 1960s.
- It was reported that there were 3,900 patients with thalidomide embryopathy (TE) throughout the world.
- Immunomodulatory effects of thalidomide were discovered in the late 1980s and it has been used for the treatment of several diseases, including multiple myeloma and arthema nodosum.
- It is not well-known that thalidomide causes not only limb deformities but also various internal anomalies (IAs).
- The aim of this study was to examine the prevalence and detailed radiological findings of IAs in TE.

Subjects and Methods

- In Japan, a total of 309 individuals were registered as a patient having TE for the national database.
- Among them, 22 individuals (9 men and 13 women; mean age, 49 years; range, 47-51 years) became involved in this study (Single Center Study of TE in Japan: SCSTJ); they underwent thorough medical examinations and image screening using CT and MRI to detect an IA in our institute.
- Whole body CT: 320-MDCT scanner (Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems) and 128-dual-source MDCT scanner (SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare) were used. For scanning parameters, slice thickness was as follows: body, 5 mm; neck, 1 mm; temporal bone, 0.5 mm. Sagittal and coronal reconstruction of the neck and temporal bone, and high resolution reconstruction of the temporal bone were routinely used.
- Head MRI: a 3T MRI scanner (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare) and two 1.5T MRI scanners (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare; EXCELART Vantage Powered by Atlas, Toshiba Medical Systems) were used. The MRI sequences were T1WI, T2WI, FLAIR, T2*WI, Thin-slice T2WI, and MRA (head and neck).
- Image Analysis: The CT and MR images were analyzed in consensus by five radiologists (experienced neuro-, thoracic, abdominal and general radiologists and a radiology resident). Abnormal findings which seemed to be congenital were determined as an IA, while obvious acquired abnormalities such as cerebral aneurysm, liver and kidney cysts and uterine leiomyoma were excluded.

Results

Figure 1. Relationship Between IAs and Limb Defects (n=22)



Among the 22 individuals, limb defects and IAs were seen in 81.8% (18/22) and 86.4% (19/22), respectively. Fifteen individuals (68.2%) had both limb defects and one or more IAs.

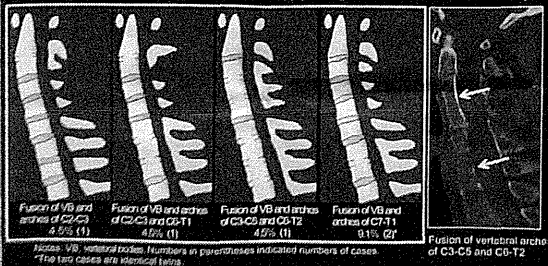
Table 1. The prevalence of radiological findings of IAs based on the data among the SCSTJ-registered victims

IAS	No. of cases
Block vertebrae	5 (22.7%)
Anomalies of the vascular system	6 (27.3%)
Hypoplasia or aplasia of the 7th/8th cranial nerves	5 (22.7%)
Anomalies of the auditory organ	10 (45.5%)
Agenesis of the gallbladder	6 (27.3%)
Fusion of the left lobe and quadrate lobe of the liver	2 (9.1%)
Others	5 (22.7%)

1. Block Vertebrae (Partial or complete fusion of adjacent vertebral bodies)

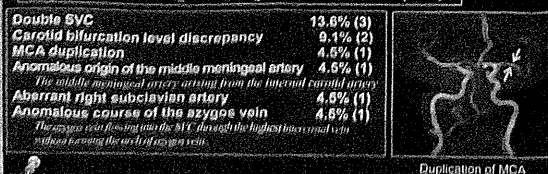
Prevalence of radiological findings in SCSTJ: 22.7% (5/22)

— Etiology: Result of locally decreased blood supply during the 3rd-8th week of fetal development.



2. Anomalies of The Vascular System

Prevalence of radiological findings in SCSTJ: 27.3% (6/22)



3. Hypoplasia or Aplasia of The 7th and/or 8th Nerves

Prevalence of radiological findings in SCSTJ: 22.7% (5/22)

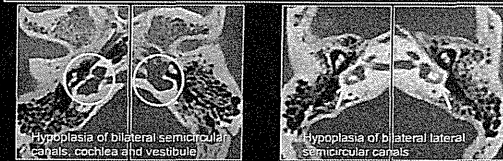
Hypoplasia	Prevalence
Unilateral 7th cranial nerve	18.1% (4)
Unilateral 7th and 8th cranial nerves	13.6% (3)*
*Narrow internal auditory canals were found in these cases.	
Aplasia	Prevalence
Bilateral 7th and 8th cranial nerves	4.5% (1)
*Internal auditory canal defect is found in this case.	



4. Anomalies of The Auditory Organ

Prevalence of radiological findings in SCSTJ: 45.5% (10/22)

Hypoplasia of the semicircular canals	36.4% (8)
Hypoplasia of the auditory ossicles	22.7% (5)
Hypoplasia of the vestibule	22.7% (5)
Hypoplasia of the cochlea	18.2% (4)
Internal auditory canal abnormality	18.2% (4)
bilateral narrow: 13.6% (3), bilateral absence: 4.5% (1)	
External auditory canal abnormality	13.6% (3)
unilateral narrow: 9.1% (2), bilateral narrow: 4.5% (1)	
Narrow facial canal	4.5% (1)



5. Agenesis of The Gallbladder

Prevalence of radiological findings in SCSTJ: 27.3% (6/22)

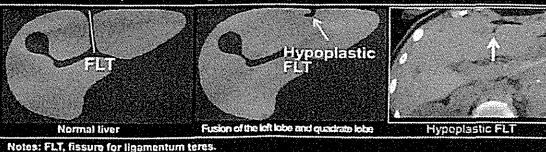
- There are two patterns in etiology.
- Failure of the formation of the gallbladder from the hepatic diverticulum during the 3rd-5th week of fetal development.
- Failure of the development of the lumen of the gallbladder during the 7th week of fetal development.



6. Fusion of the Left Lobe and Quadrate Lobe of the Liver

Prevalence of radiological findings in SCSTJ: 9.1% (2/22)

- Agenesis of the umbilical portion of the left portal vein and gallbladder was also complicated in one of these two cases.
- There are few reports mentioning this anomaly in TE.



7. Other Anomalies

Prevalence of radiological findings in SCSTJ: 22.7% (5/22)

- Transaction of the gallbladder stalk (1); Hypoplasia of unilateral thorax (1); Right-sided ligamentum teres hepatis (1); Vaginal atresia (1); and Unilateral congenital hip dislocation (1)

Discussion

- The limitation of our study is the small number of subjects.
- We thus cannot estimate the precise rates of IAs such as vascular anomalies and right-sided ligamentum teres hepatis, which was found in only one in our study.
- On the other hand, some IAs that are thought to be relatively common among individuals with TE, such as anomalies of the eyes, alimentary tract and urinary tract, were not found in our study. This may be because the prevalence of these anomalies is not so high; alternatively, the prevalence may change as the age of the subjects advances.
- In addition, many of the subjects with IA in the previous studies were children or young people, whereas the mean age of the subjects in our results was 49.

Conclusion

- Various IAs were demonstrated by image screening using CT and MRI. As far as we know, block vertebrae and hypoplasia of FLT were new findings in TE.
- Understanding these characteristic radiological findings may help radiologists detect wide range of radiological findings of IAs associated with TE.

Reference

- Miller MT and Strömland K. Teratology. 1999; 60(5): 306-321.
- Strömland K and Miller MT. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993; 71(2): 238-245.
- Sheskin J. Clin Pharm Therap. 1965; 6: 303-306.
- Catalbrece L, et al. Am J Med. 2000; 108(6): 487-495.
- Lenz W. Teratology. 1988; 38(3): 203-215.
- Marilyn T, et al. Trans Am Ophthalmol Soc. 2004; 102: 107-122.
- Schuler-Faccini L, et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007; 79(9): 671-672.

Blood pressure (RR) measurement in patients with TE and limb defect technical problems, consequences and possible solutions

International Thalidomide Symposium Tokyo, Nov. 21st 2015

Pathologically elevated blood pressure is a major risk factor for long-term multi-organ compromising diseases (heart, brain, kidneys, eyes). It is considered as an important cardiovascular Risk Factor (CVRF) and has been nicknamed "the silent killer" due to lack of primary symptoms. Correct (self) measurement of blood pressure is mandatory for prophylaxis of these diseases and is part of all modern health programs. Due to anatomic reasons thalidomiders with upper extremity defects show problems in measuring a valid arterial blood pressure. This may result in severe complications for the patients. Problems with blood pressure measurement was not in the focus of rehabilitation programs for thalidomiders.

Correct Blood pressure measurement depends on:

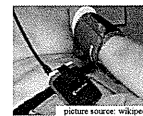
- 1.) Correct diameter of cuff in relation to arm / hand diameter
- 2.) Cuff must be snugly fixed and arm must be held in the height of the heart
- 3.) Upper arm with normal anatomy must be patent
- 4.) Diameter of arm artery must be in normal relation to diameter of upper arm
- 5.) a brachialis at normal anatomical location
- 6.) a radialis on the radial side of the wrist in case of wrist RR measurement devices

"normal" arms

- 1.) yes
- 2.) yes
- 3.) yes
- 4.) yes
- 5.) yes
- 6.) yes

upper arm defect

- 1.) often not possible
- 2.) often not possible
- 3.) no
- 4.) no data available
- 5.) questionable
- 6.) generally missing



(* application of calibrated device and unimpaired hearing of doctor is also necessary.)

Conclusion: 6 of the 6 patient related conditions for a reliable and valid blood pressure measurement with arm - or wrist-cuff do not apply in thalidomiders with upper arm defect.

A.) General physiologic / technical considerations for correct blood pressure measurement:

In thalidomiders with upper arm defect the following problems in measurement of blood pressure is to be expected:

1.) Problems in handling the RR device:

Dysplasia of both arms leads to problems with manipulation of the device which cannot be applied correctly by the handicapped person. Someone else is needed. This seriously impairs compliance towards blood pressure measurement on a regular base as considered advisable in today's prophylactic medicine.

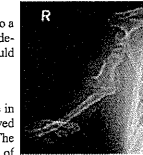


2.) Arm cuff RR devices generally do not fit properly!

Arm diameter changes in a very short distance from shoulder to "elbow" in patients with upper extremity deformation leading to a "conical" arm profile. This may result in "slipping down" of the upper arm cuff blood pressure devices. Correct measurement depends on correct ratio of diameter of the arm and width of the cuff. With regard to the picture on the left: Which diameter should be chosen? That of the "upper" arm or that close to the hand?

3.) Wrist cuffs often yield invalid data

Accuracy of wrist cuff measurement devices highly depend on correct position of the puls sensor over the radial artery. Where in the corresponding x-ray on the right do you expect the radial artery to be? There is none. The strongest signal that is received from the sensor of the RR wrist measurement device derives from the a. ulnaris which is at a different place than the sensor. The consequence are inconsistent and false measurement - or non at all. An absent radial artery is very common with severe defect of upper extremity defect (like in the picture on the left). Thalidomide causes a longitudinal limb defect with emphasis on the radial side. Apparently all tissues are involved. On top of that, we see cases with complete absent radial artery in spite of otherwise only very mildly affected arms (only thenar hypoplasia).



4.) thalidomiders with lower (and upper) extremity defect may have an intrinsically elevated blood pressure

While there are no publications regarding this issue, there is scientific evidence¹ of higher blood pressure (and increased mortality risk) in patients with acquired extremity defect (amputations). The pathomechanisms behind this has not been properly identified. It is discussed that reduced general body vessel diameter / volume in patients with amputations of the lower limbs may lead to an impaired blood pressure regulation. If this observation is also valid with patients with congenital reduction defects like thalidomiders and if this also applies for patients with isolated upper extremity defect remains to be elucidated.

B.) special considerations concerning the necessity of measuring blood pressure in thalidomiders

Obtaining correct blood pressure data is mandatory for management of hypertension as a CVRF in every patient.

However, thalidomiders may be prone to generally elevated CVRF. There is no data available considering this subject but based on many conversations and contact with thalidomiders as applicants for acknowledgement of certain defects it seems an educated guess to state that:

- Most of the thalidomiders are reluctant to go to the doctor because of difficulties of locomotion, getting dressed and undressed, syringe phobia, social phobia. Evading medical service itself is not considered a CVRF itself but since hypertension does not show primary symptoms it is evident that it can only be detected by having the blood pressure measured properly.
- impaired locomotion, combined with often severe hyperhidrosis (reduced body surface in relation to body volume) often leads to a passive lifestyle, many of the thalidomiders being severely obese, many developing a metabolic syndrome and a diabetic condition.
- Abnormal arteries (dysplastic, absent, errant location) may present a risk factor of its own (e.g. very poor prognosis in case of a myocardial infarction in aplasia of single coronary arteries) - as suggested above, limb reduction defects may pose an intrinsic risk factor for arterial hypertension itself.

Conclusion: Eliminating or treating hypertension as CVRF is mandatory in this patient group.

C.) possible evidence of a high prevalence of undiagnosed hypertensive disease in the thalidomide group in Germany

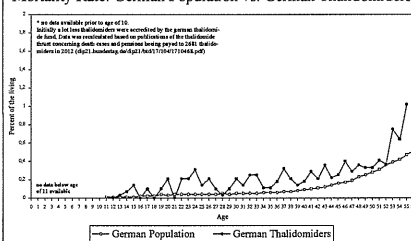
- Comparison of mortality rate of the German population with the group of the German thalidomiders may yield evidence of a higher per year mortality rate of the thalidomiders in Germany. This data has not been published yet and is based on personal enquiry². (data and diagram on the right side...)

- Several cases are known where blood pressure measurement of thalidomiders had always yielded normal blood pressure but on ophthalmologic diagnosis, a fundus hypertonicus was observed, thus being proof of a longstanding history of arterial hypertension and end-organ damage on one hand and for false blood pressure data obtained by the family physician for one of the reasons explained in A.)

Conclusion:

There may be signs of undiagnosed arterial hypertension as clinically relevant in the population of German thalidomiders. Mortality rates of thalidomiders in Germany seem to exceed the mortality rate of the "normal" population. It is very important to obtain reliable and valid blood pressure data in the thalidomide population to identify arterial hypertension as a possible "silent killer".

Mortality Rate: German Population vs. German Thalidomiders



Year	Age	German Population	German Thalidomiders
1962	0	0.000	0.000
1962	1	0.000	0.000
1962	2	0.000	0.000
1962	3	0.000	0.000
1962	4	0.000	0.000
1962	5	0.000	0.000
1962	6	0.000	0.000
1962	7	0.000	0.000
1962	8	0.000	0.000
1962	9	0.000	0.000
1962	10	0.000	0.000
1962	11	0.000	0.000
1962	12	0.000	0.000
1962	13	0.000	0.000
1962	14	0.000	0.000
1962	15	0.000	0.000
1962	16	0.000	0.000
1962	17	0.000	0.000
1962	18	0.000	0.000
1962	19	0.000	0.000
1962	20	0.000	0.000
1962	21	0.000	0.000
1962	22	0.000	0.000
1962	23	0.000	0.000
1962	24	0.000	0.000
1962	25	0.000	0.000
1962	26	0.000	0.000
1962	27	0.000	0.000
1962	28	0.000	0.000
1962	29	0.000	0.000
1962	30	0.000	0.000
1962	31	0.000	0.000
1962	32	0.000	0.000
1962	33	0.000	0.000
1962	34	0.000	0.000
1962	35	0.000	0.000
1962	36	0.000	0.000
1962	37	0.000	0.000
1962	38	0.000	0.000
1962	39	0.000	0.000
1962	40	0.000	0.000
1962	41	0.000	0.000
1962	42	0.000	0.000
1962	43	0.000	0.000
1962	44	0.000	0.000
1962	45	0.000	0.000
1962	46	0.000	0.000
1962	47	0.000	0.000
1962	48	0.000	0.000
1962	49	0.000	0.000
1962	50	0.000	0.000
1962	51	0.000	0.000
1962	52	0.000	0.000
1962	53	0.000	0.000
1962	54	0.000	0.000
1962	55	0.000	0.000
1962	56	0.000	0.000
1962	57	0.000	0.000
1962	58	0.000	0.000
1962	59	0.000	0.000
1962	60	0.000	0.000
1962	61	0.000	0.000
1962	62	0.000	0.000
1962	63	0.000	0.000
1962	64	0.000	0.000
1962	65	0.000	0.000
1962	66	0.000	0.000
1962	67	0.000	0.000
1962	68	0.000	0.000
1962	69	0.000	0.000
1962	70	0.000	0.000
1962	71	0.000	0.000
1962	72	0.000	0.000
1962	73	0.000	0.000
1962	74	0.000	0.000
1962	75	0.000	0.000
1962	76	0.000	0.000
1962	77	0.000	0.000
1962	78	0.000	0.000
1962	79	0.000	0.000
1962	80	0.000	0.000
1962	81	0.000	0.000
1962	82	0.000	0.000
1962	83	0.000	0.000
1962	84	0.000	0.000
1962	85	0.000	0.000
1962	86	0.000	0.000
1962	87	0.000	0.000
1962	88	0.000	0.000
1962	89	0.000	0.000
1962	90	0.000	0.000
1962	91	0.000	0.000
1962	92	0.000	0.000
1962	93	0.000	0.000
1962	94	0.000	0.000
1962	95	0.000	0.000
1962	96	0.000	0.000
1962	97	0.000	0.000
1962	98	0.000	0.000
1962	99	0.000	0.000

D.) possible solutions in obtaining valid and reliable data in blood pressure measurement of thalidomiders with upper limb defect

There is very little literature concerning this issue. Yoshizawa³ uses the arteria tibialis posterior for blood pressure measurement and recommends the formula (systolic pressure of A. tibialis posterior + 8 mm Hg) x 0.88 mm Hg for assessment of actual systolic blood pressure by measuring the pressure with a cuff over the arteria tibialis posterior.

- Patients with isolated leg defects should not require special handling and should be able to manage normal arm / wrist cuff devices. These devices should be expected to yield valid data. Special attention should be brought to patients with additional minor arm defects like thenar hypoplasia as these patients might have aplastic / dysplastic radial arteries. In these cases wrist cuff devices may yield invalid data and arm cuffs should be used instead.
- Patients with upper arm defect should have their blood pressure measured once on both legs and both arms. If the results yield much higher values (more than 20 mm hg) in the legs than in the arms, legs should be used for future blood pressure measurement (A. tibialis posterior, correction factor as mentioned above). Generally, in blood pressure measurement on the legs the two following considerations must be taken into account:
 - Diabetic mediasclerosis leads to rigid blood vessels and to enormous resistance against pressure from outside and will yield false high blood pressure levels in measurement of blood pressure.
 - Arteriosclerotic lesions as in "claudicatio intermittens" show reduced blood vessel diameter due to arteriosclerotic plaques leading to rapid occlusion of arteries by external pressure and yielding false low blood pressures in blood pressure measurement.

The below described "measurement by proxy" might be exceptionally helpful in thalidomiders with upper extremity defects.

- Patients with defects of upper and lower extremity should have their intraarterial blood pressure taken once as an equation base for a "personal ratio" between the "daily" blood pressure taken at a determined localisation and the correct intraarterial pressure. This can either be done with a planned surgical intervention or specially for this purpose.

Generally and for all thalidomiders I suggest the 4 following procedures:

- determine where you want to take the patients blood pressure in the future
- in all planned surgical interventions where invasive intraarterial blood pressure is taken, have the intraarterial pressure during surgery compared to a simultaneously taken non-invasive blood pressure measurement at your preferred localisation to establish a "personal ratio" for this patient between intraarterial blood pressure and cuff measurement.
- measurement by proxy: If possible, find a "healthy reference person" not affected by extremity defects who matches the thalidomide patient in age, sex and leg circumference and take his blood pressure in legs and arms with cuffs of adequate size. If the reference patients blood pressure obtained at his arms is normal and the blood pressure obtained on his legs is comparable to that of the thalidomider, it can be assumed that the thalidomider has a normal blood pressure too regardless of the the blood pressure obtained at the thalidomiders legs. The ratio of the "reference persons" blood pressure between upper and lower extremities can be used as equation base for assessing the thalidomiders correct real blood pressure based on measuring the thalidomiders leg blood pressure.
- all thalidomiders should see an ophthalmologist once per year to detect early signs of a fundus hypertonicus
- creatinine clearance (lean body mass corrected for limb loss) and microalbuminuria should be measured regularly to detect kidney impairment caused by hypertension

Possible future of blood pressure measurement:

24 hour blood pressure monitoring with the cuff being inflated all 15 minutes has been perceived as disturbing to the extent of being insupportable by patients and a lot of investigative effort has been invested into finding alternative solutions. A recent publication⁴ describes arterial blood pressure being assessed by an ultrasound device and one of the superficial arteries which is compressed from the outside by a small cushion. Being a very promising concept in itself, it remains to be elucidated if this can be applied to thalidomiders with an obviously varying anatomical vessel position. A possible solution may be the temporal artery. Technical approaches using a piezoelectronic device for measurement of puls wave velocity undergo clinical evaluation in germany at this moment.

Nov. 21st 2015. Dr. Jan Schulte-Hillen, Hirslanden St. Anna Clinic, Emergency Department, St. Anna-Strasse 32, 6006 Lucerne, Switzerland. contact: jan.schulte@hirslanden.ch; jan@schulte-hillen.com

¹ Amputation and cardiac comorbidity: analysis of severity of cardiac risk. Nallagowda M, Lee E, Brandstater M, Kartono AB, Kumar G, Foster GP. PM R. 2012 Sep;4(9):657-66. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.04.017. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22698850
 The data was obtained by comparing the mortality rate tables ("Sterbetaeitel") in Germany (Statistisches Bundesamt) for the birth year of 1961 with the data published by the german thalidomide threat. Unfortunately, there is no data available concerning the cause of death in the thalidomide group. Payment of Thalidomide pensions depends on an official "proof of life" issued by german authorities. Pension payments are stopped when this document is not sent to the threat every 2 years.
² Aizawa Yoshizawa. Ck's ex Thalidomide-Impaired People. Departments of Emergency Medicine and General Internal Medicine National Center for Global Health and Medicine (NCGM) 1-21-1 Toyoma, Shinjuku, Tokyo 162-8655, Online Publication http://www.ncgm.go.jp/eng/pdf/infomaid_03b-3_eng_20140613.pdf
³ * e.g.: http://nond.com/central/medien/impairment
⁴ http://www.gemshilfen.de/med/46313.php

Adapting not Surrendering

THE HEALTH AND INDEPENDENCE OF THALIDOMIDE-AFFECTED PEOPLE AS THEY AGE

PhD Study by Liz Newbronner, supervised by Prof Karl Atkin
Department of Health Sciences, University of York, UK

1. INTRODUCTION

Thalidomide has become synonymous with 'medical' disasters and is frequently used as an example of how, in the past, the unchecked greed and arrogance of pharmaceutical companies led to tragic consequences. However, as Abrams (2014) points out, Thalidomide is not just a historical tragedy, it is a contemporary disability issue. The first generation of Thalidomide-affected people have now been living with the consequences of the drug's damage for over 50 years. There are three distinct influences on their health as they age:

- The consequences of aging with an impairment
- The possible emergence of previously unknown effects of the drug
- The complications of managing unrelated health problems.

2. PURPOSE

To establish a much fuller understanding than currently exists, of the health problems and deterioration Thalidomide-affected people in the UK are experiencing as they age. Specifically it is addressing three main research questions:

- What Thalidomide-related health problems are Thalidomide-affected people in the UK experiencing as they age?
- How do these Thalidomide-related health problems affect peoples' functioning and independence?
- What are the lived experiences of Thalidomide-affected people aging with impairment?

3. METHODS

The research is being approached from a critical realist perspective, which recognises both the fixed 'structures' that affect peoples' lives (e.g. their original Thalidomide impairments), and the fact that people have the ability to construct their own reality and influence change. This perspective has:

"Important implications for theorisation of 'bodies and their impairments' because it suggests that there is a reality about human bodies and altered biological states, a reality that exists independently of societies categories of knowledge about these matters"

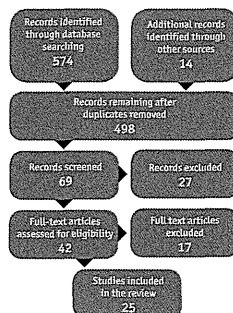
Thomas 2007

Grounded Theory is the overarching methodology for this mixed methods study. Specifically the study has four main elements:

- Literature review
- Semi-structured interviews with a representative sample of Thalidomide-affected people
- Health and wellbeing survey of all UK Thalidomide-affected people
- In-depth interviews with a small purposive sample of Thalidomide-affected people (2016)

4. INITIAL RESULTS - LITERATURE REVIEW

- The literature on aging with Thalidomide impairment is limited and very diverse
- There are a small number of clinical studies focusing on specific aspects of aging with Thalidomide Embryopathy. For example - osteoarthritis (Ghassemi Jahani S A et al, 2014); psychological and mental health problems (Imai K et al 2014), neurological symptoms (Jankelowitz 2013)
- A few studies in Germany, Japan and the UK have looked more broadly at the health of Thalidomide-affected people (see Peters et al 2015; Kruse et al 2013; Kayamori R 2013; and Newbronner et al 2012)
- There are very few studies about the lived experience of ageing with Thalidomide impairment and the quality of them is mixed



5. INITIAL RESULTS - SEMI-STRUCTURED INTERVIEWS

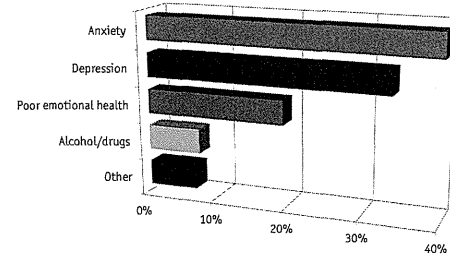
The 40 participants for the semi-structured interviews were recruited via the Thalidomide Trust, and the make-up of the group in terms of level of impairment and gender was broadly representative of all UK Thalidomide-affected people. The interviews explored peoples' current and recent health problems. They revealed that many Thalidomide survivors feel that as they grow older their health is deteriorating more quickly than their peers in the general population. The health problems reported included:

- Deterioration of joints and loss of flexibility and/or mobility
- Pain both in specific joints/limbs and generalised
- Loss of strength, numbness, tingling, partial paralysis
- General tiredness and lack of energy
- Weight gain (with wider implications for health and independence)
- Dental problems
- Deteriorating sight and/or hearing
- Changing mental and emotional health

6. INITIAL RESULTS - HEALTH AND WELLBEING SURVEY

The survey was sent (via the Thalidomide Trust) to all 467 Thalidomide-affected people who were born in the UK. 351 people completed the survey either by post, on-line or on the telephone with support - a response rate of just over 75%. The survey closed in October 2015. The data is still being analysed but selected results are presented here:

- 93% were experiencing pain and/or loss of movement in one or more joint (including their neck and/or spine)
- 48% had generalised pain
- 73% reported experiencing neurological symptoms (tingling; loss of feeling; heat/cold)
- 50% had one or more mental health problems
- 62% reported that they had experienced problems with access to or the quality of health services



7. REFERENCES

Abrams T. (2014) Boon or bust? Heidegger, disability aesthetics and the thalidomide memorial. *Disability & Society* 29(5): 751-762.
 Ghassemi Jahani, S. A, Danielson B, Karlsson J, and Danielsson A. J. (2014) Long-term follow-up of Thalidomide embryopathy: malformations and development of osteoarthritis in the lower extremities and evaluation of upper extremity function. *Journal of Child Orthopaedics* (2014) 8:423-433.
 Imai K et al (2014) Psychological and mental health problems in patients with thalidomide embryopathy in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 68(6): 479-486.
 Jankelowitz S.K, Spies J.M, and Burke D. (2013) Late-onset neurological symptoms in thalidomide-exposed subjects: A study of an Australasian cohort. *European Journal of Neurology* 20(3): 509-514.
 Kayamori R. (2013) Post-Thalidomide Syndrome 50 Years On. *Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*. 2013; 50: 957-96.
 Kruse et al (2013) *Contergan - Regular surveys on problems, special needs and care deficiencies of thalidomide victims*. Synopsis of the final report presented to the Contergan Foundation for People with Disabilities. Institute of Gerontology of the Ruprecht Karls Heidelberg University
 Newbronner et al (2012) *Looking to the Future: Evaluation of the Health Grant to Thalidomide-impaired People*. Firefly Research & Evaluation, York.
 Peters et al (2015) *Damage to Health, Psychosocial Disorders and Care Requirements of Thalidomide Victims in North Rhine Westphalia from a Long-Term Perspective*. Federal Health Centre North Rhine Westphalia
 Thomas C (2007) *Sociologies of Disability and Illness. Contested Ideas in Disability Studies and Medical Sociology*. Basingstoke: Palgrave Macmillan

CONTACT

liz@firefly-research.co.uk
evn505@york.ac.uk

Thank you to the Thalidomide Trust and its beneficiaries for all their help and support

D. 考察と今後の展望

サリドマイド胎芽症の臨床および研究を行っている 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いてそれぞれの成果を発表してもらい本研究班員らとともに、討論でできたのは有意義であった。これまで、日本はおろかアジアでは、サリドマイド胎芽症を扱う医師や専門家、研究者による国際的カンファレンスは開催されておらず、サリドマイド胎芽症者やそれを扱う臨床医が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したのは画期的なことであった。今回のシンポジウムは、国内の研究者や関係者にとって勉強になったばかりではなく、諸外国の研究者間の交流や情報交換の足掛かりになると確信している。実際、スイス在住の Dr Schulte-Hillen とハンブルク在住の Dr Beyer がシンポジウム後に collaboration を始めたとも聞く。

各専門家の研究成果や主張については、それぞれの発表内容を参照し評価してもらうしかないが、合同ディスカッションで議論された内容をテーマごとに要約しておく。

1) What are the key problems thalidomiders are medically facing?

薬禍者が直面している最大の問題は慢性疼痛である。リハビリや投薬だけではなく、マッサージや手術療法、仕事や生活内容の改善なども含め、集約的に対応していかざるをえない。また、十分なケアを行うためには、国によって財源がまだ少ないとか、治療に当たる医師、コメディカルが少なく十分に養成されていないといった問題点も指摘された。さらに、サリドマイド薬禍者の臨床的問題を扱う医療センターや専門病院が確立している地域もあるが、これもドイツでさえ十分に配置されているとは言えない。わが国でもそうした専門施設がないことを痛感し、医療体制をどうしていくべきなのかも課題だと思われた。薬禍者の QOL 改善、疼痛の治療のために、例えば上腕部や肩に対して手術治療すべきかどうか議論が分かれたが、その点については、英独の手術成績のゆくえを見守るとともに、来年度、直にもう一度議論すべき宿題だと考えている。疼痛対策やその他の施策について、ウェブサイトから情報発信している国もあるが、他国はおろか自国内にも十分伝わっていない面があり、臨床情報の伝達や共

有化も今後の課題だと思われた。わが国は、本年度末よりサリドマイド胎芽症研究会の HP を立ち上げたばかりであるが、その有効活用が重要であることも痛感した。

2) What kinds of orthopedic problems are important now? How to solve?

サリドマイド胎芽症者では、疼痛のみならず関節炎や関節障害が最近とくに進行していて、保存的治療だけでは進行を抑止しづらくなっていることが議論された。就業中の者は、仕事を辞めるか減らすのも一法であるが、精神的側面や生き甲斐も考慮すると必ずしも仕事の中止は好ましくなく、障害を持ちながらもどうすれば仕事をうまく続けられるのか、ハッピーな人生を送れるか総合的に考えてあげた方がいいとの意見が大半を占めた。この問題に対しても、疼痛や機能障害が保存的治療で改善しない場合には、本人とよく相談したうえで、手術に踏み切るべきだとの意見も出た。

3) How should we solve the specific pain problem and the so-called post-thalidomide syndrome in thalidomiders?

疼痛に関しては既に上で論じたが、このテーマについて話を進める過程で、サリドマイド胎芽症者は peripheral neuropathy (末梢神経障害) があるのかわからないのが議論になった。加齢に伴って生じる問題でもあり、サリドマイド胎芽症そのものによる末梢神経障害がどの程度あるのか、あるいはほとんどないのか結論は出なかった。しかし、英国で正式に末梢神経障害に関する研究が進行しているため、その結果を待ちたい。

4) Will lifestyle disease, obesity, cardiovascular diseases and stroke markedly increase in their later lives of them? What do you think of them?

いわゆる生活習慣病について、わが国では本研究班がかなり強く意識して検討を進めているが、各国とも血圧測定の意義を認めていて、四肢障害を有する薬禍者に対しどのように測定すべきか関心は高いものの、採血による生化学検査が国によっては進んでおらず、客観的な議論にまでは至らなかった。Dr Peters によれば、Westphalia 地方のコホートでデータを取ったものの、膨大な情報量でまだ解析するには至っていないとの話であった。なお、わが国の研究班の検討で、薬禍者に脂肪肝が多いとか高血圧もよく認めるといった事実が示されたが、医療制度の違いや薬禍者の大半が医師、医療施設を敬遠

しがちであることも相俟って、諸外国では生活習慣病に対する地道なチェックが不十分であり、今回集まった諸外国の専門家にある意味で啓発できたのではないかと思う。

5) How about the anatomical problems or bone defects?

停留辜丸が多いとのことで各国の意見が一致した。また、女性の内因性器の異常についても指摘された。膝関節の問題は先天的ではなく、経年性の変化だろうということであった。耳や顔面部、口腔外科領域の異常についても話が及んだが、各研究者とも十分な臨床データを持ち合わせず、具体的な議論にまで至らなかった。

6) Are there many good specialists on thalidomide embryopathy (TE)? Does your country fully train and educate younger physicians to treat TE?

どの国もサリドマイド胎芽症を診療する専門家が不足しているということが分かった。仮に集中的に対応できる病院や施設を設置していても、地理的な問題から気安く受診できないという問題もある。また、サリドマイド胎芽症は特殊な病態であり、多忙な外来診療の合間にじっくりと診療できない、あるいは時間をかけて診療しようとする医師が多いという臨床サイドの問題も指摘された。わが国では、そうした弊害を少しでも減らすため、研究班が設置されたことや地域的な問題克服のため医療者のネットワーク作りを試みていることを各国に紹介した。

7) Can you show us the strong (good) points and the bad points in the support system and social system to assist thalidomiders in your own country?

ドイツや英国、スウェーデン、わが国で抱えている政策上の問題、財政的な問題を中心に忌憚のない報告があった。本研究班としては、他国で行われている政策や対応で有意義なものをどんどん取り入れ

てサリドマイド胎芽症者の健康管理、福祉に活かしていければいいと考えている。

8) How about depression and/or other mental problems? Etc.

このテーマでは、分担研究者の今井からいくつかのコメントがあった。サリドマイド胎芽症者の疼痛対策を考える際、精神的なアプローチすなわち Cognitive Behavioral of Treatment (CBT) が重要であることが示されたほか、英独ではしっかりと精神障害の調査が行われていたものの、調査からはずれた薬禍者もそれなりに多くいて、そうした患者こそとんでもない精神的問題を抱えている可能性があるため、本来は検討が必要なケースが多いとの指摘もあった。最後に、疼痛対策や心理的な問題で安易に投薬するのは慎重でなければならないという話にもなった。

以上が合同ディスカッションのポイントであるが、いずれにしても本研究班が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のは大きな成果だと思う。今後はこれを機に、ウェブサイトを利用した英語による情報発信や諸外国の専門家、関係者との意見交換を活発に展開し、幅広い研究・支援活動に取り組んでいきたい。来年度末には、国内におけるサリドマイド胎芽症研究会を開催するが、その際、このシンポジウムで築いた人脈をもとに、可能であれば、サリドマイド胎芽症の合併症に対し外科的治療を推進している欧州の医師を招き講演してもらうことも計画している。

E. 研究発表

なし

F. 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

3. サリドマイド胎芽症研究会 HP の開設

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

本研究班およびサリドマイド胎芽症に関する必須情報を発信するためのHPを立ち上げた。なお、同年5月以降、サリドマイド胎芽症関連医療者ネットワークリストを公開し、HP英語版も開設して今

後少しずつ掲載内容を充実していく予定である。

- ・公開日：2016年3月7日(月) 10:00～
- ・URL：<http://thalidomide-embryopathy.com>

4. サリドマイド胎芽症関連医療者のネットワーク

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

地方の薬禍者の診療や関連医療者間の連携をスムーズにするため、サリドマイド胎芽症関連医療者ネットワークリストを作成した。本ネットワークは参加を承認した56名の構成員(医師、コメディカ

ル、学識者、薬局)から成っているが、ネットワーク構築が将来少しでもサリドマイド胎芽症者の診療や研究に貢献することを望む(別表参照)。

No.	氏名	所属先	〒	住所	担当部署・診療科	TEL.
1	鍋島 勤	一気堂	001-0036	北海道札幌市北区北三十六条西	あん摩マッサージ指圧・はり・きゆう	011-709-6936
2	長島 香	札幌病院	003-0804	北海道札幌市白石区菊水四条	産婦人科	011-811-2246
3	河合 新三	札幌トロイカ病院	003-0869	北海道札幌市白石区川下577-8	精神科/神経科/内科/歯科	011-873-1221
4	岡本 五十雄	ひまわり会 札幌病院	047-0261	北海道小樽市銭函3-298	整形外科	0134-62-5851
5	庵原 秀之	KKR札幌医療センター 斗南病院	060-0001	北海道札幌市中央区北一条西6丁目	消化器内科	011-231-2121
6	中谷 宇一郎	デンタルオフィスユー	060-0061	北海道札幌市中央区南一条西2-18 IKEUCHI 7F	ナカヤマスマイル インスティテュート(歯科)	011-281-1002
7	有本 秀樹	有本眼科医院	150-0021	東京都渋谷区恵比寿西1-15-7	眼科	03-3461-6684
8	田中 美郷	田中美郷教育研究所 (ノーサイドクリニック)	154-0021	東京都世田谷区豪徳寺1-32-8	耳鼻科	03-3420-5159
9	菊池 白	菊池クリニック	160-0023	東京都新宿区西新宿6-6-2 ヒルトン東京B1F	歯科	03-5339-8202
10	日ノ下 文彦	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	腎臓内科	03-3202-7181
11	田嶋 強	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	放射線診断科	03-3202-7181
12	今井 公文	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	精神科	03-3202-7181
13	志賀 智子	東京女子医科大学	162-8666	東京都新宿区 河田町8-1	消化器内科	03-3353-8111 (大代表)
14	田山 二郎	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	耳鼻咽喉科	03-3202-7181
15	丸岡 豊	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	歯科口腔外科	03-3202-7181
16	片井 直達	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	眼科	03-3202-7181
17	矢野 哲	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	産婦人科	03-3202-7181
18	櫻井 俊之	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	消化器内科	03-3202-7181
19	河野 公子	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	栄養管理室	03-3202-7181
20	加世田 久美子	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山1-21-1	外来看護師	03-3202-7181
21	栢森 良二	帝京平成大学	170-8455	東京都豊島区東池袋2-51-4	健康メディカル学部	03-5843-3111
22	長瀬 洋之	帝京大学医学部附属病院	173-8606	東京都板橋区加賀2丁目11-1	内科(呼吸器・アレルギー)	03-3964-2157
23	田中 篤	帝京大学医学部附属病院	173-8606	東京都板橋区加賀2丁目11-1	内科(消化器)	03-3964-2157
24	太田 孝夫	リボンレディースクリニック	190-0012	東京都立川市曙町2-10-1 ふどうやビル4F	婦人科	042-548-3715
25	齋藤 高雄	帝京大学 八王子校舎	192-0395	東京都八王子市大塚359	文学部 心理学科	042-678-3487
26	長崎 正継	鶴川駅前歯科診療所	195-0053	東京都町田市能ヶ谷191	歯科	042-735-0567
27	増子 達也	増子整形外科	195-0061	東京都町田市鶴川1-17-18	整形外科	042-735-1499
28	小林 毅	厚生労働省老健局 高齢者支援課	100-8916	東京都千代田区霞が関1-2-2	福祉用具・住宅改修指導官 介護ロボット開発普及推進官	043-305-2143
29	金沢 一	一花接骨院	340-0014	埼玉県草加市住吉1-14-6		048-947-1353

No.	氏名	所属先	〒	住所	担当部署・診療科	TEL.
30	須田 伸	草加市立病院	340-0043	埼玉県草加市草加2-21-1	腎臓内科	048-947-0353
31	吉澤 篤人	岸病院	350-0816	埼玉県川越市上戸101	内科	049-231-1564
32	水村 容子	東洋大学 朝霞キャンパス	351-8510	埼玉県朝霞市岡2丁目11-10	ライフデザイン学部 人間環境デザイン科	048-468-6461
33	浅香 昭雄	笛吹中央病院	406-0032	山梨県笛吹市石和町四日市場47-1	精神科	055-262-2185
34	福田 雅	松波総合病院	501-6062	岐阜県羽島郡笠松町田代185-1	整形外科	058-388-0111
35	成田 正明	三重大学 医学系研究科	514-8507	三重県津市江戸橋2-174	発生再生医学	059-232-1111
36	辻村 裕次	滋賀医科大学 社会医学講座	520-2192	滋賀県大津市瀬田月輪町	衛生学	077-548-2187
37	宮川 裕介	加圧トレーニングスタジオ pa	530-0054	大阪府大阪市北区南森町1-3-29-901		06-6363-0533
38	寒川 通洋	寒川医院	551-0002	大阪府大阪市大正区三軒家東1-13-3	内科/外科/皮膚科/眼科	06-6551-2448
39	藤井 諭	藤井歯科医院	593-8301	大阪府堺市西区上野芝町1-24-28	歯科	072-241-5454
40	大植 鉄也	大植医院	596-0812	大阪府岸和田市大町3-3-4	内科	072-445-2662
41	小野 祐生	京都府庁内 歯科診療所	602-8365	京都府京都市上京区下立売通新町西入 藪ノ内町1 京都府職員福利厚生センター	歯科	075-414-4160
42	清水 浩幸	清水整形外科	604-0962	京都府京都市中京区達磨町613	整形外科	075-200-6700
43	田上 哲也	京都医療センター	612-8555	京都府京都市伏見区深草向畑町1-1	健診センター	075-641-9161
44	前川 高天	京都医療センター	612-8555	京都府京都市伏見区深草向畑町1-1	消化器科	075-641-9161
45	原井 大輔	なかきた鍼灸整骨院	630-8113	奈良県奈良市法蓮町1080-1		0742-21-8080
46	石原 靖士	さくら内科クリニック	640-8341	和歌山県和歌山市黒田18-6	内科	073-462-8881
47	榊原 道真	神戸真鍼道治療室	651-2131	兵庫県神戸市西区持子1-27		078-921-5489
48	水関 隆也	広島県立身体障害者 リハビリテーションセンター	739-0036	広島県東広島市西条町田口295-3	整形外科	082-425-1455
49	阿河 直子	屋島総合病院	761-0186	香川県高松市屋島西町1857-1	内科	087-841-9141
50	園島 隆行	いじり整体院	811-1302	福岡県福岡市南区井尻4-3-6		092-593-3155
51	加藤 聡	おおぞら薬局	816-0952	福岡県大野城市下大利1-6-29		092-589-6500
52	多々良 友一	とふろう整骨院	818-0104	福岡県太宰府市通古賀3-16-15		092-922-8779
53	蓮尾 金博	帝京大学 福岡医療技術学部	836-8505	福岡県大牟田市岬町6番地22	診療放射線学科	0944-57-8333
54	丸山 俊行	新潟県済生会三条病院	955-8511	新潟県三条市大野畑6-18	整形外科	0256-33-1551
55	新保 卓郎	太田西ノ内病院	963-8022	福島県郡山市西ノ内2-6-18	内科	024-925-0088
56	菅野 道	青葉病院	983-0836	宮城県仙台市宮城野区幸町3-15-20	精神科	022-257-7586

5. その他の活動報告

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

・小冊子「インフルエンザ対策と口腔ケア
— サリドマイド薬禍者の皆様へ —」作成
班会議で必要性が議論され作成することになった呼吸器管理や口腔内ケア対策に関する薬禍者向けの簡単なマニュアルを作成した。これは分担研究者の長瀬が作成した原案に研究協力者の丸岡が口腔ケアについて加筆し、日ノ下が修正、編集したもので、近々印刷して「いしずえ」経由で各薬禍者に配布、サリドマイド胎芽症研究会のHPにも載せる予定である。なお、報告書作成時点では印刷が終了していないので、成果物の掲載は次年度にする予定である。

・いしずえ 佐藤理事長、専任相談員金子氏との懇談

平成28年1月18日、いしずえ理事長らと面会し、ご要望をお聞きするとともに、問題点について話し合った。

・厚生労働省担当者とのミーティング

平成28年2月29日、厚生労働省医薬・生活衛生局総務課医薬品副作用被害対策の小野室長、同会森室長補佐と話し合った。厚労省に届きたいしずえの要望や今後の課題について意見交換し、来年度の研究班の活動の参考にすることとなった。

今年2月に放送されました、
NHK ETV特集「薬禍の歳月～サリドマイド事件50年～」
の再放送が決定しました！！

【放映日時】

放送日時 : 7月11日(土) 午後3:00～4:29

チャンネル : 2ch Eテレ (旧:NHK教育テレビ)

「ETV 特集・選」

ETV特集「薬禍の歳月～サリドマイド事件50年～」は第41回放送文化基金賞 テレビドキュメンタリー番組部門で、最優秀賞を受賞しました。これをきっかけに、急ぎよ、再放送が決まりました。

放送文化基金賞は、過去1年間（平成26年4月～27年3月）の放送の中から選ばれた、優れたテレビ、ラジオ番組や個人・グループに毎年贈られる開かれた賞です。今回は、全国の民放、NHK、それにプロダクションなどから、全部で250件の応募、推薦があり、厳正な審査の結果、各受賞作品が決まりました。

入賞の理由は、「薬禍と認められ『和解』が成立したとしても、被害者の苦しみが消えるものではない。苦難に耐え生きてきた人々が語る言葉は、強い説得力を持ち、尊厳に満ちている」と審査委員会から発表されました。

前回見逃した皆様、ぜひご覧ください。

公益財団法人いしずえ

《番組内容》

薬害事件の嚆矢（こうし）とされる「サリドマイド事件」。去年被害者を対象にした大規模実態調査の結果が公表された。最新の医療機器を使った検診や、聞き取り調査などによって浮かび上がったのは、これまで知られてこなかった多様な障害の数々だった。終わらぬ被害の存在は、被害者らに人生の問い直しを迫っている。事件に再び向き合い始めた被害者らの姿を見つめながら、半世紀を経ていまなお続く「薬禍の歳月」を描く。

(NHK ホームページ 番組表より引用)

・テレビ報道：NHK ETV 特集「薬禍の歳月～サリドマイド事件 50 年～」(添付資料参照)

平成27年2月13日放送、7月11日再放送された。吉澤前研究班長が番組の中でショートコメントをした。27年度の放送文化基金賞 テレビドキュメンタリー番組部門最優秀賞受賞および文化庁芸術祭テレビドキュメンタリー部門大賞受賞。

・新聞報道：医療ルネサンス No 6175 薬害の背景 回収遅れたサリドマイド (添付資料参照)

平成27年10月27日読売新聞朝刊に掲載された。主として薬禍者の声が記されていたが、日ノ下にも取材があり、コメントが掲載された。

2015年(平成27年)10月27日(火曜日)

言

言

業

局

医療ルネサンス

No6175

薬害の背景

1/5

回収遅れたサリドマイド

千葉県松戸市の増山ゆかりさん(22)は、右肩の先にある3本の指と、両足を巧みに操って生活する。鏡に向かって座り、目元まで伸ばした足の指で化粧をする。台所では卵を足の指でつかんで割る。

腕が短いのは、1960年前後に世界中で鎮静剤として使われたサリドマイドが原因だ。日本では胃腸薬として薬局でも売られた。安全と謳われたが、妊婦が使うと耳、腕、脚の欠損した赤ちゃんが生まれた。

北海道南部の病院で生まれた増山さんは、腕が短いことに加え、心臓の一部に穴が開いていた。医師から「危険な状態」と伝えられ、親元を離れて都内の小児専門の病院に入院した。

病院併設の療育施設に移ってからは近隣の子どもにも「お化け」と言われ、買い物に行くとき石を投げられ

た。北海道に戻っても、リハビリ施設が近い養護学校の寄宿舎で生活。両親は不仲になり、家族は離散した。障害者を受け入れる東京の貿易会社に就職。社長に認められて北京に駐在した。貧しさ故に教育が受けられず字が読めない人、路上生活している人を目の当たりにした。誰もが何かを背負っている。自分の可能性をどう生かすかが大事。そう思えるようになった。

本でサリドマイドの歴史

を知ったのは35歳の頃だった。西ドイツでは、胎児の奇形につながるものが指摘され、製薬会社が61年11月に回収に踏み切った。日本の製薬会社は西ドイツの情報を得ても、根拠がないと販売を続けた。

62年5月に出荷中止を決めたが、薬局での販売は続き、回収が終わったのは63年後半。増山さんは63年5月に生まれた。高度成長期に産業活動による大気汚染などを「公害」と呼んだこ

とから、企業や行政の過失などで起きる薬による大規模な健康被害を「薬害」と呼ぶようになった。

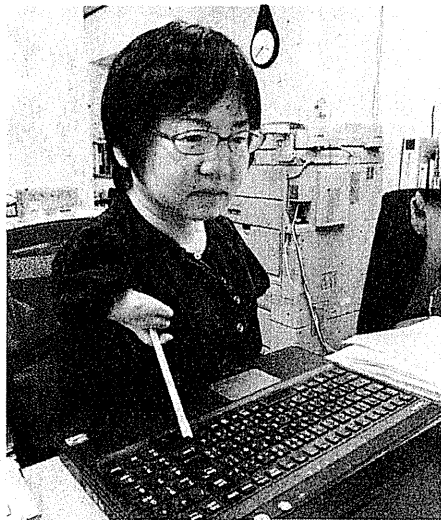
被害者たちは50歳代になり、新たな課題に直面する。厚生労働省研究班の調べでは、4〜6割が肩こりや腰痛、関節の痛みに悩む。長年にわたる手足の無理な使い方や姿勢が影響しているらしい。運動不足から脂肪

肝も約半数に見つかった。研究班に参加する国立国際医療研究センター腎臓内科長の日ノ下文彦さんは「体に負担をかけずに生活する方法や、症状を和らげる方法を考えていく必要がある」と語る。

今、増山さんは、体が不自由でもできる料理を教えている。製薬会社ももっと早く回収していれば、この思いは消えない。「薬害は人災。扱う人間に責任がある」と考えている。

多くの被害者を出してきた薬害。その実像を追いながら背景や教訓を探る。

(このシリーズは全5回)



サリドマイドの被害者支援団体で働く増山さん。割り箸を使ってパソコンのキーボードをたたく

IV. 分担研究 27 年度終了報告書

全国のサリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態に関する研究

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

研究分担者 **志賀 智子** 国立国際医療研究センター病院 検診統括科長

研究分担者 **新保 卓郎** 一般財団法人太田総合病院附属 太田西ノ内病院 病院長

【研究要旨】

本研究は厚生労働省科学研究費補助金「平成 27 年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究（研究課題名：全国サリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態に関する研究）」の一部として実施した。2015 年 11 月 21 日に発表した内容に若干の検査結果を加えて検討したものを報告する。

サリドマイド胎芽病も日本の一般集団と同様に生活習慣病のリスクがあることが今回示された。高尿酸血症および脂質代謝異常は、動脈硬化と腎機能不全のリスク因子となるため、これらの変化を早期に捉えることが重要である。サリドマイド胎芽症の場合、血液透析導入することは困難であり、腎機能を守ることが重要である。高尿酸血症および脂質代謝異常が明らかになった場合には、食事療法を含めた初期の治療が重要と考えられる。

心電図で左室肥大が疑われた場合は心臓超音波検査で確認することを推奨するとともに、家庭血圧を測定しながら主治医の指導の下で血圧を適切にコントロールすることが重要である。

骨粗鬆症は、サリドマイド胎芽症の 12.5% に認められ、上肢低形成型に多く認められた。骨粗鬆症、骨量減少は、男性よりも女性に多く認められた。

肩こりや痛みのある人で、腹部超音波検査にて無胆嚢症を認めた場合は塊椎の合併も考慮し頸椎 X 線検査や MRI 検査を施行することが望ましい。

今回の健診でさまざまな問題が判明したが、今後も健診がサリドマイド胎芽症の方々の健康増進の一助になることができると切に願っている。

A. 研究の背景と目的

日本国内で妊婦に使われた「サリドマイド剤」は、多くの重篤な四肢の欠損等の「上肢の障害」や聴覚障害等の「耳の障害」という胎芽症を発生させた。サリドマイド胎芽症の方も 50 歳を迎え、2011 年から国立国際医療研究センター病院、帝京大学医学部附属病院、京都医療センターで厚生労働科学研究「全国のサリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態に関する研究」の一環として、サリ

ドマイド胎芽症の健康診断が実施されている。今回、健診結果からサリドマイド胎芽症の生活習慣病の進行、内臓器障害の危険因子について検討した。

日本におけるサリドマイド胎芽症の発生

サリドマイドは 1957 年に旧西ドイツで「コンテルガン」という名前で睡眠薬として販売が開始された。その後、サリドマイドは 46 カ国以上で市販されることになり、日本では 1958 年に睡眠薬「イ

ソミン」として販売され、1960年にサリドマイドを少量配合した胃腸薬「プロバンM」も発売された。このサリドマイドを妊娠初期に服用した妊婦からサリドマイド胎芽症児が生まれた。胎芽症児は1959年から生まれ、1962年にピークを迎えた。日本では309人が認定され、2015年1月には294人が生存している。また、世界中で、薬禍者の数は5850人と推定されている。

サリドマイド薬害被害者の障害のタイプ

障害は上肢低形成型、聴器低形成型、上肢低形成と聴器低形成の合併した混合型の3つのタイプに分類できる。上肢低形成型が75%を占め、残りの25%が聴器低形成型と混合型である。¹⁾ 聴覚障害の重症度は、難聴の度合いにより規定され、外転神経核あるいは顔面神経核の無成形を合併していることが多い。

B. 対象と方法

2011年4月から2015年2月までに当院、帝京大学医学部附属病院、京都医療センターで健康診断を施行した99人を対象とした。年齢は47歳から55歳で、年齢の平均は 50.74 ± 1.52 歳、男性44人、女性55人であった。

今回、サリドマイド胎芽症において、生活習慣病および、どのような関連障害（四上肢、聴覚障害、あるいは内臓障害）があるかということが検討された。

メタボリックシンドロームは2005年の内科学会合同委員会で作製したメタボリックシンドロ

ム診断基準²⁾をもとに診断をした。すなわち、ウエスト周囲径が男性85cm以上、女性90cm以上で以下の3項目中2つ以上あてはまる場合はメタボリックシンドロームであると診断される。

1) 高トリグリセライド血症（中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dL}$ ）かつ/または低HDLコレステロール血症（ $\text{HDL-C} < 40\text{mg/dL}$ ）または脂質異常症治療中

2) 収縮期（最大）血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期（最小）血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ または高血圧治療中

3) 空腹時高血糖（空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$ ）または糖尿病治療中

C. 研究結果

メタボリックシンドローム、生活習慣病の頻度

生活習慣病の頻度は、全体としては脂肪肝（51.2%）、高血圧（49.4%）の順に多く認められた。次いで非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）（33.3%）、脂質異常症（26.3%）、中心性肥満（24.4%）、高尿酸血症（22.2%）、耐糖能異常（16.3%）が多く認められた。メタボリックシンドロームは男性のみで男性の20.6%、全体の8.0%に認めた。骨粗鬆症は女性に多いのが特徴であったが、それ以外の生活習慣病は殆ど男性に多く認められた。特にメタボリックシンドロームは男性にのみ認められた。

（図1）。エストロゲンは内臓脂肪の蓄積を抑制し、皮下脂肪の蓄積を増加させる。そのために、メタボリックシンドロームの発生に、性差が大き

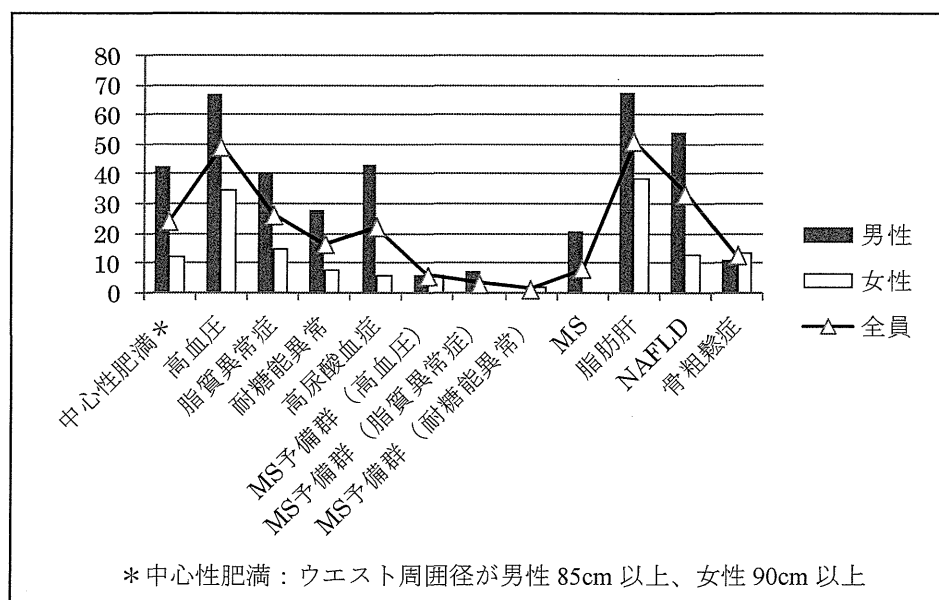


図1 生活習慣病の頻度

な役割を果たすと考えられており、性ホルモンとメタボリックシンドロームとの間に関連があるようだ。

脂肪肝、最大腹膜前脂肪高 (P max) / 最小皮下脂肪高 (S min) 比高値 (abdominal fat index (AFI) 高値)

脂肪肝の危険因子を多変量ロジスティック回帰分析にて検討した結果、脂肪肝の危険因子として、脂質代謝異常に有意な関連を認めた。オッズ比は7.079であった。脂肪肝と診断された者のうち41.9%に脂質代謝異常を認め、NAFLDにおいては68.8%に脂質異常を認めた。NAFLDは、もはや肝臓のみの疾患ではなく、むしろメタボリックシンドロームの一部、あるいはインスリン抵抗性および生活習慣病（糖尿病、脂質代謝異常、高血圧など）の一部として考えられている。

また、今回の研究で、最大腹膜前脂肪高 (P max) / 最小皮下脂肪高 (S min) 比高値 (abdominal fat index (AFI)高値)³⁾の危険因子を多変量ロジスティック回帰分析にて検討した結果、腹部肥満に有意な関連を認めた。(オッズ比28.04、p値0.02)(表1) 今回の結果より、痛みを伴わない検査である腹部超音波検査で脂肪肝、AFI高値を指摘された場合は、積極的に採血検査を行い、脂質代謝異常等の生活習慣病、メタボリックシンドロームの有無を調べるのが望ましい。

食生活習慣

食生活習慣を検討したところ肉を週3~7回食べる人の割合が72.9%と、多く認められた。食生活習慣を生活習慣病ごとに検討した結果では有意差は認めなかったが、脂質異常症が多いことを考慮すると、肉量を控えることを指導していきたい。

表1 腹部肥満の危険因子一覧 (多変量解析 (ロジスティック回帰分析))

項目	P/S 比>1 (男性), P/S 比>0.7 (女性)	P/S 比≤1 (男性), P/S 比≤0.7 女性)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
	人数 (割合)			
年齢			1.25 (0.67-2.32)	0.49
男性	15/33(45.5%)	8/14(57.1%)	0.63 (0.11-3.68)	0.61
女性	18/33 (54.5%)	6/14 (42.9%)		
BMI			0.71 (0.48-1.03)	0.07
中心性肥満	10/33 (30.3%)	3/14 (21.4%)	28.07 (1.77-445.41)	0.02
脂質異常症	9/33 (27.3%)	5/14 (35.7%)	0.63 (0.075-5.32)	0.67
高血圧	12/32 (37.5%)	7/13 (53.8%)	0.80 (0.096-6.62)	0.84
耐糖能異常	3/33 (9.1%)	3/14 (21.4%)	0.20 (0.015-2.49)	0.21

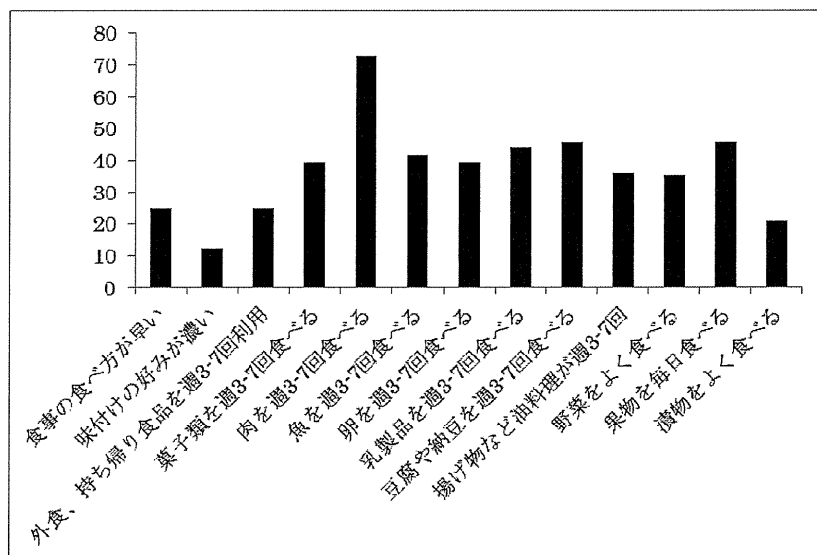


図2 食生活習慣

高血圧と「心電図における左室肥大」について

血圧はサリドマイド胎芽症の上肢障害者において評価が困難である為、水平臥位で測定し、収縮期血圧は予測上肢血圧 $=0.86 \times$ 「Sサイズの cuffによる下肢血圧」とした。尚、拡張期血圧は下肢血圧を予測上肢血圧として使用した。

今回の研究で、心電図で左室肥大と診断されたもののうち62.5%に高血圧を認めたが、高血圧は左室肥大の危険因子として関連を認めなかった。しかしながら、心電図で左室肥大を認めた場合は、潜在的な高血圧が診断されていないことによる左室肥大を疑い、心臓超音波検査などで精査することが推奨される。更に家庭血圧を測定しながら主治医の指導の下で血圧を適切にコントロールする必要がある。

骨粗鬆症

今回の健診で骨粗鬆症は、12.5%に認められた。骨粗鬆症、骨量減少は、男性より女性に多く認められた。

骨粗鬆症、骨量減少の頻度は、上肢低形成型に多く認められた。上肢低形成型では、骨形成や骨代謝が上昇する成長発達が盛んな小児期に、運動制限により骨に十分な負荷をかけられなかったことが推測される。十分な負荷がかけられない状況下では、カルシウムの定着が著しく阻害され骨量増加を著しく阻害する。そのため、骨粗鬆症に上肢障害型が多く認められたのではないかと思われる。

内部障害（無胆嚢症、塊椎）について

サリドマイド胎芽症では上肢低形成や聴器低形成以外に心臓奇形、無胆嚢症など内部障害も合併している症例も少なくない。今回の健診でも、先天性と思われる身体内部の異常を脳神経、頸椎、血管、胆嚢などに認めた。

胆嚢は胎生4週から形成され始める。塊椎は、胎生3週から8週にひきおこされた血流障害により起きると考えられている。今回われわれの研究で無胆嚢症に塊椎が有意な関連を示した。そのため、無胆嚢症があり、肩のこわばり、あるいは痛みが出た場合には、頸椎X線検査やMRI検査を行って、塊椎があるかどうかを検査することが推奨される。

また、無胆嚢症の全例と、塊椎のうち87.5%に、

上肢の低形成が認められた。しかし、上肢低形成と、これらの内臓器障害（無胆嚢症、塊椎）との間に統計学的には有意な関連は認めなかった。

しかし、これらのデータを見てみると、奇形学的な観点から、サリドマイド胎芽症について新たな知見が得られた。椎骨の発生は妊娠第6週の間が始まるとされている。また、塊椎は妊娠3~8週に局所的な血流障害があることが原因と考えられているが、これは上肢障害が発生しやすい妊娠3~7週とほぼ一致する。サリドマイド胎芽症の発生機序が血管新生の抑制であることを考えると、上肢障害を有するサリドマイド胎芽症に塊椎が合併することは不思議ではない。さらに、塊椎8例中7例(87.5%)において、上肢低形成が認められた。従って、上肢低形成および肩のこわばりがある場合には、塊椎を考えるべきである。

D. まとめ

(1) サリドマイド胎芽病も日本の一般集団と同様に生活習慣病のリスクがあるということが今回示された。よって痛みを伴わない検査である腹部超音波検査で脂肪肝、AFI高値を指摘された場合は、積極的に採血検査を行い、脂質代謝異常等の生活習慣病、メタボリックシンドロームの有無を調べることが望ましいと考えられる。

高尿酸血症および脂質代謝異常は、動脈硬化と腎機能不全のリスク因子となる。従って、サリドマイド胎芽症の場合には、これらの変化を早期に捉えることが重要である。サリドマイド胎芽症の場合には、血液透析を導入することは困難であり、腎機能を守ることが重要である。高尿酸血症および脂質代謝異常が明らかになった場合には、食事療法を含めた初期の治療が重要である。

(2) 心電図で左室肥大が疑われた場合は心臓超音波検査で確認することを推奨するとともに、家庭血圧を測定しながら主治医の指導の下で血圧を適切にコントロールすることが重要である。上肢低形成型の場合には、血管形成が抑制されているために、カテーテルの治療が困難である。従って、脳梗塞、冠動脈疾患等の血管の病気を予防するために、血圧のコントロールが重要である。

(3) 骨粗鬆症は、サリドマイド胎芽症の12.5%に認められ、上肢低形成型に多く認められた。骨粗鬆症、骨量減少は、男性よりも女性に多く認めら

れた。骨折は脳血管疾患や認知症に次ぐ「寝たきり」の原因疾患である。骨折すると生活の質は著しく低下するため、骨折を予防することは将来の大きな課題である。

(4) 肩こりや痛みのある人で、腹部超音波検査にて無胆嚢症を認めた場合は塊椎の合併も考慮し頸椎 X 線検査や MRI 検査を施行することが望ましい。

今回の健診でさまざまな問題が判明したが、今後更なる検討が必要である。また、まだ気づいていないこと、これから起こりうる問題があること等も予想される。今後も健診により、サリドマイド胎芽症の方々の健康増進の一助になることができればと切に願う。

参考文献

- 1) サリドマイド胎芽病診療 Q&A Ver.5-3 平成26年3月. 8-9.
- 2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 2005 ; 94 : 794-809.
- 3) 齋藤康：肥満：診断と治療の進歩 I.肥満のタイプと判定基準. 日内会誌 1995;84:1217-1220.

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

Shiga T, Shimbo T, Yoshizawa A. Multicenter 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

2. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

IV. 分担研究 27 年度終了報告書

全国のサリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態に関する研究 (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

研究分担者 田上 哲也 (独) 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 島 伸子 (独) 国立病院機構 京都医療センター 健診センター
小坂田 元太 (独) 国立病院機構 京都医療センター 健診センター

研究要旨

当院では、前研究班の時から合計 33 例のサリドマイド胎芽症者の人間ドック健診を実施しており、結果の要旨を簡単にまとめることにした。

A. 研究の目的

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）研究班による人間ドック健診は前研究班から数年にわたって行われており、参加 3 施設の年次ごとの結果は報告されてきたが、京都医療センターのみの結果を選択的に検討したことがなかったので、当院でドック健診を受けたサリドマイド胎芽症者の臨床的特徴をまとめることにした。

B. 研究方法

サリドマイド胎芽症研究班で取り決めた方法に従って、健診を実施した。主な健診項目は以下のとおりである。

- 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

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。

C. 研究結果とまとめ

当院では、前研究班の時から合わせると、男性 10 例、女性 23 例の計 33 例（平均年齢 51.6 歳）の健診を行った（表）。主な結果を下に列挙する。

- ・軽度肥満 (BMI>25) が、男性 1 例 (10%)、女性 6 例 (26%) あった。
- ・ALT 高値が、男性 2 例 (20%)、女性 4 例 (17%) あった。
- ・CKD (eGFR<60) が、男性 1 例 (55)、女性 1 例 (17) あった。
- ・HbA1c (NGSP) 値は、1 例のみ 6.5% で、残りは 6.2% 以下であった。
- ・LDL コレステロール (Friedewald 式) 高値 (>120) が、男性 7 例 (70%)、女性 10 例 (43%) あった。
- ・骨密度は、腰椎で骨粗鬆症が 2 例 (男 1 女 1)、骨量減少が 5 例 (男 1 女 4)、大腿骨頸部で骨粗鬆症が 3 例 (男 1 女 2)、骨量減少が 11 例 (男 2 女 9) であった。骨粗鬆症の頻度は男性 20%、女性 13% であった。

平成 26 年度は受診者 8 名全員に、平成 27 年度は受診者 7 名中 6 名の計 14 名に上部消化管内視鏡検査を実施した（透視は体位変換や手すりを持ちにくいなどの安全面から当センターでは実施していない）。

表に示すように、10 名に経口内視鏡検査（うち、1 名は経鼻を希望されたが、鼻腔が狭く経口へ変更）、4 名に経鼻内視鏡検査を行った。検査方法は、経鼻内視鏡検査時のキシロカインゼリーの使用量を 2ml ずつ、2 回に分け注入していたものを、2ml

1 回に減量した以外は前回報告した通りである。全例、PPI 内服・腎機能異常・胃切除歴はなかった。また、検査に伴う偶発症を認めなかった。ヘリコバクター・ピロリ菌感染については、14 名中 1 名が除菌後、8 名はピロリ菌未感染（未感染率 57%）、3 名は現感染で除菌治療が必要と考えられた。また、2 名はピロリ菌感染の可能性が疑われ精査が必要と考えられた。なお、胃がんをはじめ、悪性腫瘍は認めなかった。食道病変としては、食道粘膜下腫瘍を 1 名に認めた。その他、GERD（L-A 分類 Grade M）を 4 名に認め、全例ピロリ菌未感染であった。十二指腸病変としては、十二指腸下行脚に原因不明の狭窄を 1 名に認め、食形態により軽度の通過障害を自覚されていた。なお、内視鏡が施行されなかった 1 名は、血液検査上ピロリ菌未感染と考えられた。

大腸がん検診としての便潜血検査は 15 名中 1 名（男性）が陽性であった。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

年齢 (歳)	M	51.7	1.3
	F	51.5	1.6
BMI (kg/m ²)	M	22.8	2.1
	F	22.4	3.2
ALT (U/L)	M	20.6	7.4
	F	18.0	12.1
eGFR (mL/min/1.73m ²)	M	86.1	22.7
	F	77.2	16.1
UA (mg/dL)	M	6.6	1.1
	F	5.0	1.0
HbA1c(NGSP) (%)	M	5.5	0.3
	F	5.6	0.3
LDL コレステロール (mg/dL)	M	124.5	19.2
	F	117.2	21.7
腰椎骨密度 (%YAM)	M	85.5	11.2
	F	94.2	17.0
大腿骨頸部骨密度 (%YAM)	M	81.8	7.5
	F	84.9	14.7

IV. 分担研究 27 年度終了報告書

全国のサリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態に関する研究

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

研究分担者	今井 公文	国立国際医療研究センター病院 精神科診療科長
研究分担者	曾根 英恵	国立国際医療研究センター病院 精神科心理療法師
	大友 健	国立国際医療研究センター病院 精神科心理療法師
	中野 友貴	国立国際医療研究センター病院 精神科心理療法師

【研究要旨】

サリドマイド胎芽症者の多くが中年期に差し掛かり、将来への不安を抱えていることが報告されている。そこで本研究では、サリドマイド胎芽症者の心理的・精神的問題の実態とニーズを把握し、生活実態に即した保健医療サービスについて検討することを目的とする。

本年度は、サリドマイド胎芽症者の抱える「痛み」の程度や「痛み」への対処、ソーシャル・サポート、時間的展望、精神的健康度および QOL との関連について検討するために、質問紙調査を実施した。平成 28 年 3 月 22 日現在までに国立国際医療研究センター病院 10 名(男性 8 名、女性 2 名)、帝京大学医学部附属病院 8 名(男性 4 名、女性 4 名)、京都医療センター 15 名(男性 6 名、女性 9 名)の計 33 名の調査協力者から質問紙による回答を得た。

得られたデータを解析した結果、サリドマイド胎芽症者は一般群よりも精神的健康度が低く、さらに、健康関連 QOL の精神的健康も低いことが示唆された。また聴覚障害があるサリドマイド胎芽症者は四肢障害があるサリドマイド胎芽症者よりも、不安や不眠傾向が強いことが明らかとなった($p<.01$)。さらに、「身体の痛み」を強く感じている人ほど身体的健康に関する QOL が低く($p<.05$)、サリドマイド胎芽症者は身体的・心理的援助が必要であることが示唆された。

本調査は現在も継続中であり、本報告は中間報告とする。

A. 研究の目的

中年期とはライフサイクルにおいて重要な発達の危機期であり、人生後半期を豊かに過ごしていけるかどうか、人格の深さが得られるかどうかが決定的な時期と言われている(鑑ら, 1990)。サリドマイド胎芽症者の多くが中年期に差し掛かり、将来への不安を抱えていることが報告されている(木村ら, 2012)。自身や家族の健康問題、介護の必要性の増加、退職等による経済的問題などが主である。

本研究では、サリドマイド胎芽症者の心理的・精神的問題の実態とニーズを把握し、生活実態に即した保健医療サービスについて検討することを目的と

した調査を実施する。本年度は、実施した質問紙の結果を分析し、サリドマイド胎芽症者における精神的健康と QOL に関わる規定要因について探索的に検討する。本稿では、その進捗状況を報告する。

B. 研究方法

対象 健康診断を目的として、国内複数の医療施設を利用したサリドマイド胎芽症者を対象とする(多施設共同研究)。健康診断を実施している医療施設は、国立国際医療研究センター病院、帝京大学医学部附属病院、京都医療センターの 3 施設である。

調査方法 サリドマイド胎芽症者に対して、質問

紙調査を実施した。健康診断を受診する前に、「いしずえ」を通じて、調査実施の主旨に関する説明文と、質問紙と同意書を送付した。調査協力者は、健康診断当日に記入済みの質問紙と同意書を持参した。そして、調査員が口頭にて改めて研究主旨およびその内容についての説明を行い、調査協力者の同意を得た場合にのみ、書面での同意書とともに質問紙が回収された。なお、健康診断受診当日に、質問紙持参が無い場合には、当日に質問紙を渡した上で任意での記入を求めた。また、回収された質問紙に記入漏れがあった場合には、その確認・記入を求めた。なお、帝京大学医学部附属病院および京都医療センターで回収された質問紙と同意書は、研究分担者の所属施設に郵便にて送付され、回収された。

調査内容 ①フェイスシート：氏名、年齢、性別、配偶者の有無、同居家族の有無、最終学歴(選択式)、就労状況(選択式)を尋ねた。さらに、「痛みの程度」を測定するために、セルフ・アンカリング・ストライビング・スケール(Cantril, 1965)を用いた。対象者に、「現在あなたはどのくらいの身体の痛みを感じていますか？当てはまる番号に○をつけてください」という教示を与え、「0. 痛みなし」から「10. これ以上ないくらいの痛み」の10段階のいずれかの数字に○をつけての回答を求めた。さらに、「痛みを感じる部位」として、「痛みを感じる部位はどこですか？下の枠内にご記入ください。部位はいくつ書いていただいても構いません」という教示を与え、自由記述式での回答を求めた。

②Coping Strategy Questionnaire (CSQ)：痛みへの対処方略を測定する尺度であり、全16項目からなる。この質問紙は、認知的対処方略(12項目)と行動的対処方略(4項目)の2つの概念から構成されている(大竹・島井, 2002)。教示文として「現在、感じている痛みに対して、どのように対処していますか」と与え、全16項目に対して「0. まったくしない」から「6. いつもする」のいずれかの数字の回答を求めた。なお、本データは、報告時点において未分析であり、本報告書では割愛する。

③ソーシャル・サポート

ソーシャル・サポートの有無と傾向を明らかにするため、現在の日常生活の各場面でサポートを与えるてくれる対象について、「配偶者・パートナー」「配偶者以外の家族」「友人」「その他(自由記述)」「特に

いない」の中から該当するものについて回答を求めた(複数回答可)。サポートの内容としては、地域住民用ソーシャル・サポート尺度(堤・堤ら, 1994; 堤・萱場ら, 2000)の全10項目を参考として設定した。

なお、本データは、報告時点において未分析であり、本報告書では割愛する。

④時間的展望体験尺度(白井, 1994)：時間的展望とは、「個人の現在の事態や行動を過去や未来の事象と関係づけたり、意味づけたりする意識的な働きで、特に人生にかかわるような長期的な時間的広がり(白井, 1994)」である。本尺度は、「希望」(5項目)、「目標指向性」(5項目)、「充実感」(4項目)、「過去受容」(4項目)の4因子、全18項目からなる。各項目に対して、「1. あてはまらない」～「5. あてはまる」の5件法での回答を求めた。なお、本データは、報告時点において未分析であり、本報告書では割愛する。

⑤必要としているサポート：現在、調査協力者が必要としているサポートを把握するため、自由記述にて回答を求めた。

⑥ 精神的健康度

日本版 General Health Questionnaire (GHQ-28) : Goldberg and Hillier (1979) によって開発された精神的健康の評価尺度であり、中川, 大坊 (1985) によって日本版に改訂された。「身体的症状」「不安と不眠」「社会的活動障害」「うつ傾向」の4要素スケール、全28項目からなる。

⑦健康関連 QOL

健康関連 QOL を測定するために MOS36-item Short Form Health Survey (SF-36v2 スタンダード版)の日本語版 36項目を、ライセンスの使用登録申請をした上で使用した。SF-36は、健康の9領域(身体機能、日常役割機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常生活機能(精神)、心の健康、健康推移)から QOL を包括的に測定する尺度であって、スタンダード版は、過去1カ月の QOL を測定する。分析には、「身体的健康(PCS)」と「精神的健康(MCS)」の得点を使用した。

なお、この質問紙は、日本において、20代から70代の男女を対象として標準化されており、PCS と MCS の norm 平均は 50 ($SD=9.8$) 点として設計されている ($N=2279$)。本調査報告では、iHope International 株式会社の Scoring Algorithm (福原ら, 2004) に基づいて、PCS と MCS の得点を算出した。