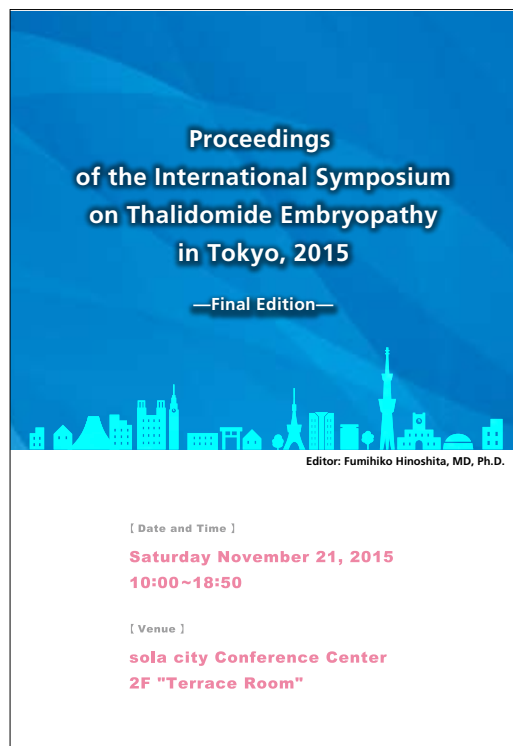


### 3. Proceedings of the International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo, 2015(Final edition) の発行

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

2015 年 11 月 21 日に開催した International Symposium on thalidomide embryopathy in Tokyo の内容（英文）を再編集し、Final edition として冊子にまとめた。本文は巻末別添資料 1 参照。



#### Program

#### International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo

Chairperson / Dr. Fumihiko Hinoshita (Department of Nephrology, National Center for Global Health and Medicine)

Program	
Welcome & Opening Remarks	[Special guest] <b>Dr. Toshitaka Nakamura</b> (Hospital Director, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo)
Opening Remarks	[Special guest] <b>Mr. Takehiro Ono</b> (Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health Labour and Welfare, Tokyo)
Congratulatory address	[Special guest] <b>Dr. Tsugumichi Sato</b> (Department of Pharmacy, Tokyo University of Science, Noda. President, Public Interest Incorporated Foundation "Ishizme", Tokyo)
Thalidomide embryopathy in Japan	<b>Prof. Ryoji Kayamori</b> (Department of Physiotherapeutics, Teikyo Heisei University, Tokyo)
Multicentre Survey of Thalidomide Embryopathy (TE) at around 50 years of age in Japan	<b>Dr. Tomoko Shiga</b> (Department of Complete Medical Checkup, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo)
Pathology, radiology and pathogenesis	<b>Dr. Janet McCredie</b> (University of Sydney, Sydney)
[Poster Session] Internal Anomalies in Thalidomide Embryopathy: Common and Uncommon Findings on CT and MRI	<b>Dr. Tsuyoshi Tajima</b> (Department of Radiology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo)
Psychological and mental health problems in patients with thalidomide embryopathy in Japan	<b>Dr. Koubun Imai</b> (Department of Psychiatry, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo)
Thalidomide embryopathy - common and rare differential diagnosis	<b>Prof. Dr. Klaus M. Peters</b> (Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik, Nümbrecht)
Blood pressure (RR) measurement in patients with TE and limb defect technical problems consequences and possible solutions	<b>Dr. Jan Schulte-Hillen</b> (Notfallzentrum Klinik St. Anna, Luzern)
Adapting not surrendering - the health and independence of thalidomide-affected people as they age	<b>Ms. Elizabeth Newbronner</b> (Firefly Research & Evaluation, York)
Aging with Thalidomide damage: The German survey	<b>Dr. Christina Ding-Greiner</b> (Institute of Gerontology, University of Heidelberg, Heidelberg)
Long-term follow-up of thalidomide embryopathy in Sweden: Osteoarthritis in lower extremities, function in upper extremities and the new data on cervical spine	<b>Dr. Shadi-Afarin Ghassemi Jahani</b> (Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg)
The Thalidomide Trust Knowledge is power; Information is liberating	<b>Dr. Dee Morrison</b> (The Thalidomide Trust, St Neots) <b>Ms. Elizabeth Newbronner</b> (Firefly Research & Evaluation, York)
Pain control in people with thalidomide embryopathy	<b>Dr. Rudolf Beyer</b> (Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Schön Klinik, Hamburg)
Primary and consequential disorders in people with Thalidomide embryopathy: Results from the Thalidomide study of Nordrhein-Westfalia (Germany)	<b>Prof. Dr. Klaus M. Peters</b> (Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik, Nümbrecht)
Joint Discussion	Moderator: Dr. Fumihiko 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, Ms. Elizabeth Newbronner
Closing Remarks	<b>Dr. Fumihiko Hinoshita</b> (Department of Nephrology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo)

## 4. 欧州の視察・見学、専門家との交流

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 志賀 智子 東京女子医科大学附属病院 総合診療科

### 研究要旨

サリドマイド胎芽症の諸問題について幅広く国際的見地から検討するため、2014年10月にはハイデルベルク大学、コンテルガン財団、ニュールンベルクの専門医、サリドマイド・トラストを訪問し、情報交換、意見交換を行った。また、2015年11月には欧州や豪州の専門家を招いて東京で国際シンポジウムも開催した。今年度は過去2年間に培った人脈を活かして、臨床的にサリドマイド胎芽症と真正面から向き合い診療に取り組んでいる施設を訪問し、医療現場での取り組みを視察して様々な医療情報を得たほか、今後の問題点や治療のあり方について議論してきた。

今後、欧州で実践されているサリドマイド胎芽症の医療や支援策の良い点を紹介するとともに、わが国の医療にも取り入れて、サリドマイド被害者に還元されるよう努力していくべきである。

### 【諸言】

2015年11月21日、東京でサ症国際シンポジウムを開催し、実際に診療や研究に従事している独英の専門家らを招き、意見交換を行うことができた。また、このシンポジウムで各国のサリドマイド胎芽症（サ症）に対する取り組みや医療事情をかなり深く知ることができた。

そこで、今回は以下のドイツ、英国、スウェーデン、スイスの専門家を訪れ、医療現場での取り組みを視察し、様々な問題について意見交換を行った。訪問もしくは接触した専門家は以下の通りである。

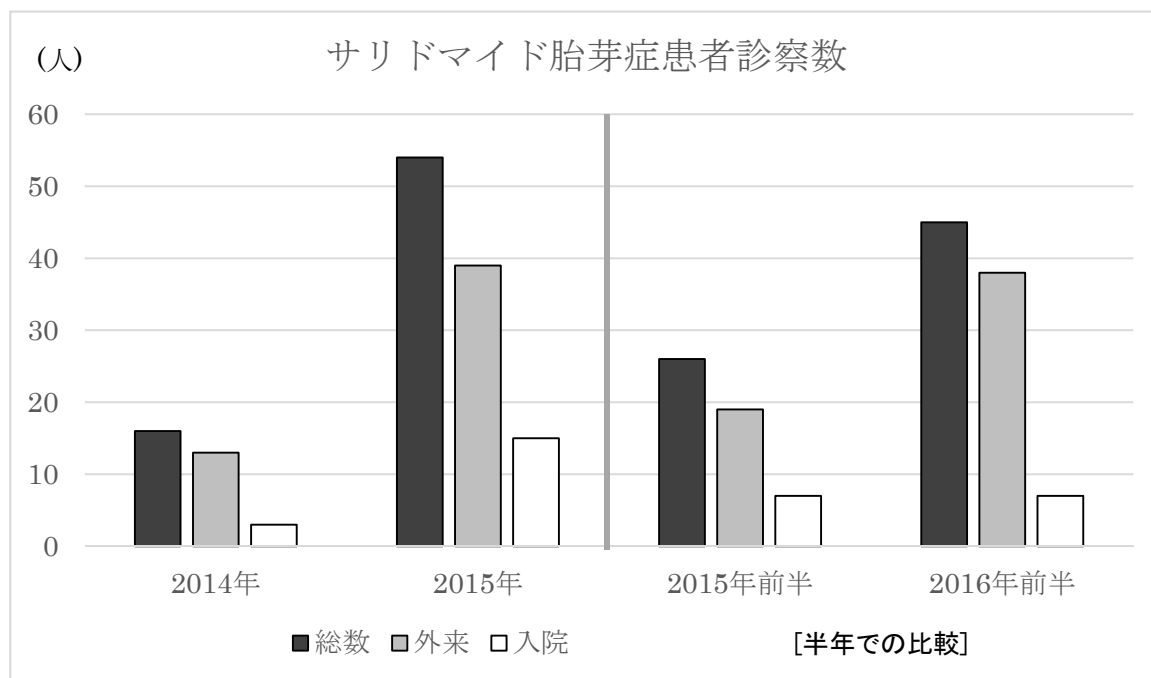
- I. Dr Rudolf Beyer, Klinik für Anästhesiologie & Operative Intensivmedizin, SchönKlinik Hamburg, Germany
- II. Prof.Dr.med.Klaus M. Peters, Department of Orthopaedics, Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik in Nümbrecht, Germany
- III.Dr Dee Morrison, The Thalidomide Trust, UK  
Hilton Cologne Hotel, Germany にて
- IV.Dr. Shadi-Afarin Ghassemi, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden と EX-Center, Solna, Sweden 訪問
- V. Dr Jan Schulte-Hillen & Dr Bettina Ehrt, Germany, St. Anna Clinic Lucerne, Switzerland にて

なお、報告は帰国後、訪欧した班員が訪問レポートにまとめた（64～79ページ参照）。

## 訪問レポート

### I. Dr Rudolf Beyer, Klinik für Anästhesiologie & Operative Intensivmedizin, Schön Klinik Hamburg, Germany にて (2016 年 8 月 22 日)

クリニックで Dr Beyer と会った後、まずは Schön Klinik Hamburg におけるサリドマイド胎芽症診療について簡単な講義を受けた。



Schön Klinik Hamburg では、Dr Beyer が中心となって専門的診療が必要なサリドマイド胎芽症者を受入れる体制を確立した。2014 年こそ受診者が少なかったものの、その存在が広く知れ渡ると少しずつ受診者が増えてきている（上図）。2016 年は前半だけでも 2015 年 1 年間に匹敵するぐらいの患者数となっている。一度受診した患者データは電子カルテに保存され、いつ入院が必要になってもデータを簡単にみられる仕組みが出来上っている。この病院に相談に来た患者は、疼痛の専門家、整形外科医、精神科医、心理療法士等に診てもらえるほか、必要に応じて内科医や外科医にも相談できる仕組みになっている。また、X 線や CT、MRI も撮像して問題点を把握した後、必要な投薬、疼痛治療、理学療法、心理療法、リハビリ、場合によっては手術や入院治療などの方針が決定される手順である。もちろん、耳鼻咽喉科や眼科、歯科に紹介されることもある。

病院はハンブルク郊外にあって、建物も病室もとてもきれいで清潔感にあふれていた（下図）。



各検査室や治療室を案内されリハビリの理学療法士にも会ったほか、サリドマイド薬禍者の一人に会うことができた。彼は四肢障害を持ちながらも前向きに生活していて自立していた。実際に使用しているドアの開閉フックや鞆などを引っかける用具なども供覧し使用法を示してくれた（下図）。



Dr Beyer は Schön Klinik Hamburg でサリドマイド胎芽症者における高血圧の専門家会議を10月に開催する予定だと語った。さらに、研究活動としては Eppendorf 大学病院と協力して2016年5月から血管奇形と心臓血管リスクに関する研究を始めたほか、2016年6月から Hannover 大学医学部と一緒にサリドマイド胎芽症者の可動域保持および自立性確保のための系統だった検討を始めていた。さらに、“E-Health project” と称して、電子化した診療情報をコンピューターに取り込んでおき、サリドマイド被害者が他院を受診した際にもオンデマンドで容易に診療情報が提供される仕組みも開発しているところであった。

Dr Beyer はペインコントロールの専門家であり、受診した被害者の立場に立って疼痛に関するアドバイスをしているほか、各専門家による複合チームを形成して包括的な医療を提供できる医療体制の確立に努めていた。ドイツは広い国なので、ハンブルクから遠い中部、南部の被害者が受診するのは難しいと考えられたが、少なくともハンブルク周辺のサリドマイド被害者にとっては専門的な診療拠点になっていくものと推察された。  
(文責：日ノ下文彦)

## II. Prof. Dr. med. Klaus M. Peters, Department of Orthopaedics, Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik in Nümbrecht, Germanyにて (2016年8月23日)

カンファランス室で Dr Peters のこれまでのサリドマイド胎芽症の診療研究の講義を受けた。Nümbrecht は、ケルンの東 40km に位置している北ライン-ウエストファリア州のオーベルギンシャークライス郡の1つの自治体である。人口1万7千人で、1995年に Rhein-Sieg クリニック、整形外科と神経学科が開設されて以来、健康リゾート地として知られている。

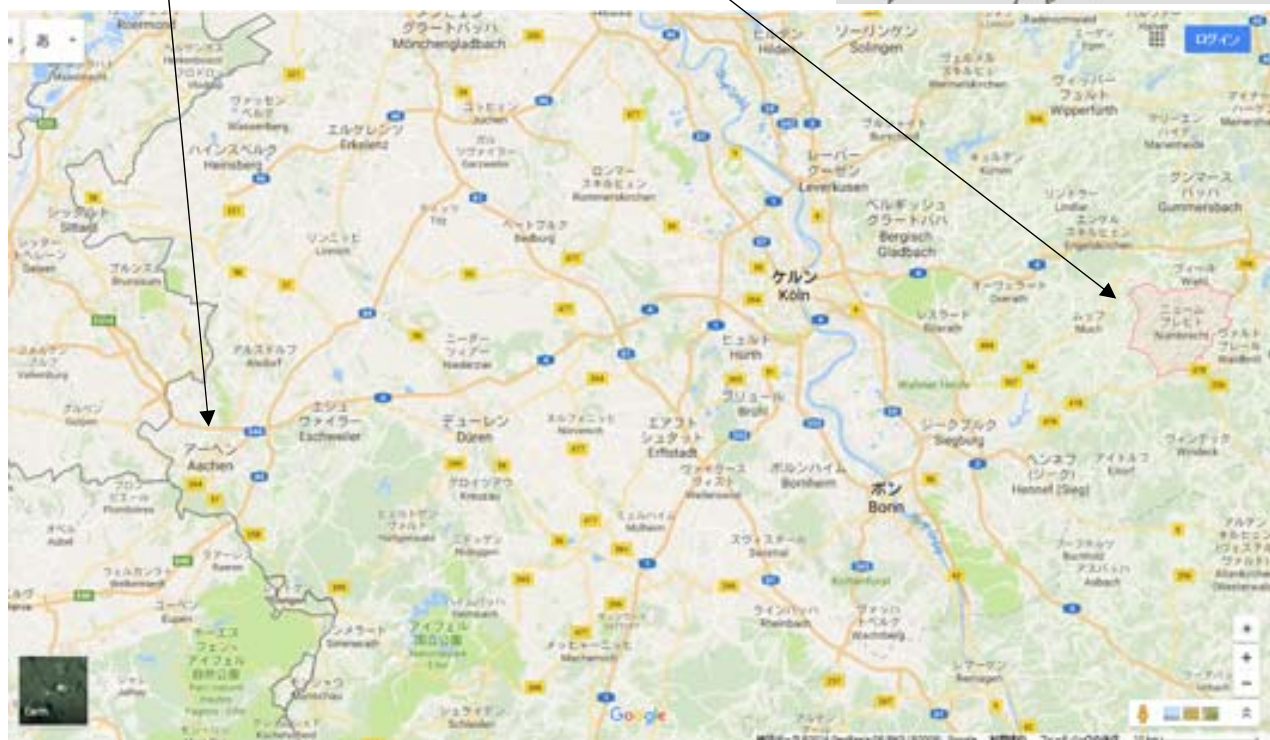
このクリニックは、北ライン-ウエストファリア州全体のサリドマイド胎芽症の患者を集めている。地図をみると、この州の西に位置している Aachen がある。歴史的には、裁判所は小さく聴衆が入りきれないとの理由で、その 10km 北に位置している小さな Alsdorf 鉱山町の娯楽場で 1968年にコンテルガン(サリドマイド)の裁判が開始されている。



ドイツの地図と Nord-Rhein-Westphalia 州 ⇒

Aachen の位置

Nümbrecht の位置







Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik にて

北ライン-ウエストファリア州におけるサリドマイド胎芽症患者数は 837 人であり、Dr Peters はこの内の北ライン-ウエストファリア州で生まれたか、この州に生活している 202 人（男 87 人、女 115 人）の身体的所見と精神的問題点について検討している。

1. 骨格奇形 (N=202)

両上肢ジスメトリア 89.6%

両上下肢ジスメトリア 9.9%

合併損傷

1) 股関節低形成 57.9%

2) 股関節脱臼 7.4%

2. 脊柱奇形

側彎症と発達障害 68.6%

脊柱分離症/分離すべり症 8.4%

仙骨低形成 21.8%

3. 感覚器の異常 (N=202)

眼 28.2%

耳

聾 16.3%

難聴 17.8%

4. 内臓奇形 (N=202)

心臓奇形 10.4%

腸管奇形 7.4%

無胆嚢症	6.4%
腎奇形	19.3%
鼠径ヘルニア	11.9%
性器奇形	
女性(N=115)	7.0%
男性 (N=87)	32.5%

さらに精神疾患については、202 人のうち 47.2%が罹患しており、ドイツ国民の 27.7%と比べて有意に多くなっている。この中には、うつ病 22.8%、体性感覚型痛み障害 14.0%であった。

結論的には、サリドマイド胎芽症 202 人の身体的および精神的な QOL は低下しており、その分だけケアの必要が大きくなっている。北ライン-ウエストファリア州における医療ケアは、これらの問題に対して十分でなく、コンサルタント医師、病院ケアは増加しているが、二次性障害に対するアプローチは不十分である。

- 1) 一般開業医や専門医の中で、サリドマイド胎芽症について知識と、何について困っているのかについての知識も不足している。
- 2) 北ライン-ウエストファリア州では、837 人のサリドマイド胎芽症は珍しい疾患になっている。
- 3) 医師へのサリドマイド胎芽症に対するトレーニングの機会がない。

Dr Peters はサリドマイド胎芽症に対するアプローチとして、以下の形を考慮している。

NRW 州に 1~2 か所

1. ピア同士のプログラム
2. 治療パスを患者および医師にも有視化する。
3. 侵されやすいグループに対するスクリーニングを行う。

彼は、「ストックホルムの EX センターは、四肢欠損症患者には最適なセンターであり、ドイツのサリドマイド胎芽症患者施設のモデルになりうる」と述べた。 (文責：栢森良二)

III. Dr Dee Morrison, The Thalidomide Trust, UK Hilton Cologne Hotel, Germany にて  
(2016 年 8 月 24 日)

前回は我々が The Thalidomide Trust に訪問したが、今回は Dr Morrison がイギリスからドイツのケルンに来て下さりヒルトンホテルの Meeting room で討論することとなった。Dr Morrison から最近のイギリスでの活動報告の提示があったのでその概要を紹介する。

(1) イギリスにおいて 3 日間にわたりシンポジウム (Fit for the Future 2016) が National Advisory Council (NAC) により開催された。このシンポジウムはサリドマイド胎芽症の会により主催されたものである。このシンポジウムはスウェーデンのリサーチ研究と “The Art of Healthy Living Physical Impairments” by Anna-Carm Lagerstrom & Kerstin Wahman という本をベースにしている。

内容は運動、ダイエット、食事療法、痛み、骨粗鬆症等などに関する勉強会、ワークショップからなっている。4~5 人の少人数でグループをいくつか作りプログラムに参加する形式をとっているのが特徴である。プログラムに楽しみながら参加できるよう工夫されている。例えば運動に関しては実際に運動のための機械を持ち込み、運動を実演している。その他、運動によりダイエットに成功した例を写真付きで公開し、運動の重要性、運動による肥満の解消から、糖尿病、高血圧等成人

病を防ぐためにも重要であることを説いている。

このワークショップは参加者から 100%の満足度を得たとのことで、来年も開催する予定とのことである。

(2) サリドマイド胎芽症に関して全体的な評価が必要とのことで次のような調査を行っている。

・トレーニングされたスタッフとボランティアにより 2 時間訪問し調査する。今のところ 6 人のボランティアと 7 人のスタッフで構成されている。年に 120 人の評価を目標としており、すべてのサリドマイド胎芽症を訪問するのに 4 年かかる。

#### 質問内容

##### ①・家族とのかかわりについて

生活の中で誰が重要な人物で、その人とどのようにかかわっているか。

・世話および世話をする人について

安全や自信、楽しみはあるか。

・家屋について

家は生活をサポートするものか。

将来適応するために改築、引っ越しする計画はあるか。

##### ②・生活の自立について

生活をサポートするための道具、装置はあるか。

自立するための道具を使いこなしているか。

健康維持や自立した生活のために何か変えたことはあるか。

・会話について

何か会話をしているか。

(手話) 通訳は必要か。

聴力や発語など会話に影響を及ぼす障害があるか。

##### ③・個人的な身の回りの世話について

自分一人で身の回りのことを、適度な時間でできるか。それとも助けが必要か。

・飲食について

食事や飲み物の用意を安全にできるか。

・感情、精神的幸福について。

良いと感じるものは何か。

悲しいと感じるものは何か。

最近の出来事で何か影響を及ぼしたものはあるか。

誰かに話しかけたか。

助けを必要としているか。

将来うまくやっていけるか。

##### ④・健康問題について

自分自身の身体を健康をどう考えるか。

症状にどう対処するか。

・治療について



何か治療は受けているか。

最後に医師、歯科医、眼鏡店に行ったのはいつか。

診断、最近の治療は？

どこかに紹介されたか。

・財政

収入と福祉は受けているか。

何かお金で心配していることはあるか。

自分の財力について援助や助言は必要か。

(3) 最近の研究活動として以下の 2 点が挙げられる。

① 中年のサリドマイド胎芽症の末梢神経障害について

② 血圧について

血圧の測定方法に違いがあること

心血管疾患の危険度の評価

治療の必要性と理由

(4) 2016/17 年への計画について以下の事が挙げられる。

・ 下肢の血圧測定のビデオ作成

・ サリドマイド胎芽症に関する全体的な評価の展開

・ National Advisory Council (NAC) による年 1 回の集会

・ 痛みに関するワークショップ (鍼治療のシンポジウム)

・ Fit for the Future のワークショップ

・ 専門家によるワークショップの開催

・ サリドマイドトラストの新しいウェブサイトを、より親しみやすいものにする。

以上が最近のイギリスでの活動報告である。

その他、お互いに質疑応答し、得られた情報に関して記載する。

・ サリドマイド胎芽症の方を手助けする装具、道具などはサリドマイドトラストのホームページに載っているためそれを参照して欲しいとのことであった。

・ サリドマイドトラストはサリドマイド胎芽症の方の疾患、症状に関して診断はするが、治療はしない。診断された分野の専門家を紹介する機関である。特に痛みに関しては専門が細分化しており、首の痛みに関する専門家は紹介し易いようである。

ドイツでは整形外科医などサリドマイド胎芽症の方を診察できる医師の育成に対する問題意識、関心を持っているが、イギリスでは疾患ごとの専門家に紹介するシステムがあるためか医師の育成はあまり問題視していないようであった。

・ 骨粗鬆症に関しては **Fit for the Future 2016** でも取り上げられていたが、サリドマイド胎芽症において、今後、骨粗鬆症が増えてくると、寝たきりの割合が増加する可能性がある。それに対

してイギリス (サリドマイドトラスト) で何か対策は考えていくつもりだが、費用がかかるため困難となることが予想されるとのことであった。

・ 日本でもまた研究会を催す予定であるが、その際に海外からも専門家を招待したいと考えてい

る。それに対して Dr Morrison は痛みに関しては首の専門家を推薦するとのことであった。

今後も引き続きお互いに意見交換、情報交換を行っていききたいと思う。



ミーティングルームにて（左より日ノ下、志賀、Dr Morrison）（文責：志賀智子）

#### IV. Dr. Shadi-Afarin Ghassemi, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden と EX-Center 訪問. EX-Center, Solna, Sweden にて（2016年8月25日）

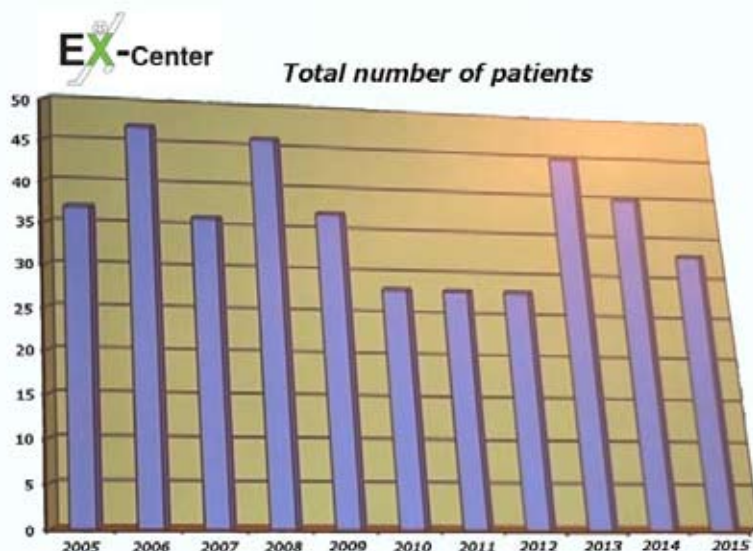
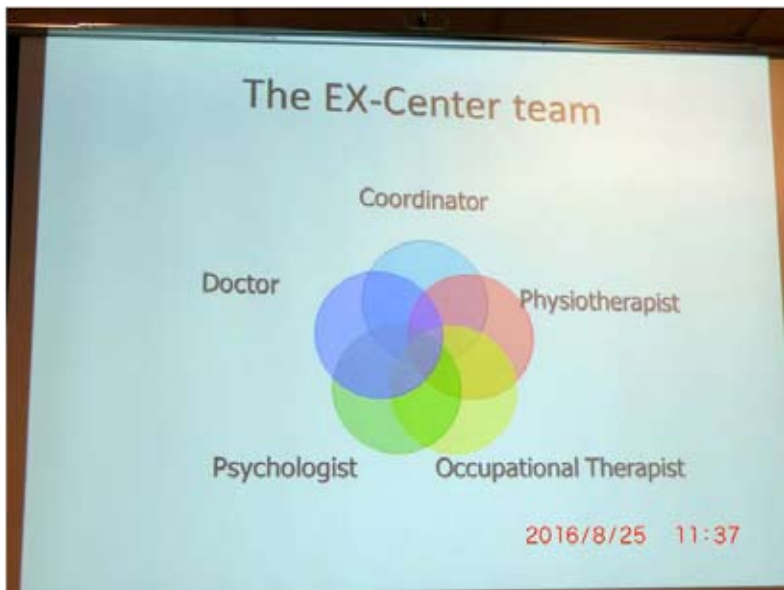
2016年8月25日にスウェーデンのストックホルム（Stockholm）にある EX-Center を訪問し、この施設がどんな機能を果たしているのか尋ね、さらにイエテボリ大学整形外科の Dr.Ghassemi の講演「Health related quality of life and socio-demographics in middle-aged individuals with Thalidomide embryopathy : 中年サリドマイド胎芽症者の健康関連 QOL について」を聴講した。

〈EX-Center について〉

先天性あるいは後天性の切断による多肢障害の小児および成人を支援するために、ストックホルムに1993年に建てられた。運営は赤十字病院とスウェーデン・サリドマイド協会が行っており、多肢欠損の障害者の治療やリハビリテーションに取り組んでいる。リハビリテーションは、包括的な観点から行われ一生にわたる治療を提供している。さらに新しい知見を求め、この情報を広める役割も担っている。ここでは、多専門職種、整形外科医、作業療法士、理学療法士、心理士、義肢装具士などのチームアプローチを取っている。



## EX-Center の玄関



2005年からの10年間の患者数の推移を示すグラフ（上図）。



サリドマイド胎芽症であり自らコーディネーターとして職責を果たす Ms Marie Wikström



〈EX-Center でのミーティング〉  
向かって左に座っているのがサリドマイド胎芽症両上肢欠損センター コーディネーターの Ms Marie Wikström、中央（水色の服）が OT 主任 Christina Rangnö、右隣が Dr Ghassemi、右端は整形外科医の Dr Fredrik Buch である。



V. Dr Jan Schulte-Hillen & Dr Bettina Ehrt、 St. Anna Clinic Lucerne, Switzerland にて  
(2016年8月27日)

サリドマイド胎芽症であるドイツ人医師 Dr Schulte-Hillen (St. Anna Clinic Lucerne 救急科勤務) と同じくサリドマイド胎芽症である心理学の Dr Bettina Ehrt に会いお話を伺った。

サリドマイド薬禍者として生まれた Dr Schulte-Hillen の父親は Karl Schulte-Hillen である。まず、彼の略歴を簡単に説明する。Karl Schulte-Hillen は弁護士でミュンスターに近いメンデンという町に住んでいた。1961年3月15日に、出産した妹を見舞いに行ったところ、姪の腕は肘の上までしかなく、手の指は3本であった。6週間後の1961年5月に出産した彼の息子(Dr Schulte-Hillen) も全く同じで、両上肢は短く、橈骨が欠損し、両手の指は3本であった。Karl Schulte-Hillen の妻は人並み優れて健康で、妊娠状態も全く正常、医療などいっさい受ける必要がない人であった。Karl Schulte-Hillen は何故このようなことが起こったのか知りたかったが、地方の医師から満足のいく回答が得られなかった。そのため、ハンブルグ大学小児科の Widukind Lentz (ビドキュント・レンツ) に1961年6月23日に相談した。このことからレンツによるサリドマイド胎芽症の解明への物語が始まっていったのである。Karl Schulte-Hillen の妻は妊娠中(1960年8月)に父親が急死した際に「何か神経を静めるものが必要になり」、近所の薬局で鎮静剤(コンテルガン R) を買い求めていた。そしてコンテルガン R を2錠飲んだ。そのことだけで、胎児がこのような恐ろしい被害をこうむったのである<sup>1)</sup>。

Dr Bettina Ehrt もサリドマイド胎芽症だが、現在ケルンで開業しており、心理療法を中心に活動しているとのことである。



St. Anna Clinic Lucerne エントランス

まず、最初に Dr Schulte-Hillen からサリドマイド胎芽症および上肢欠損の血圧測定法（技術的問題結果、解決法）についての提示があったので報告する。

#### <病態生理学的考察>

- ・高血圧は長期にわたり、心臓、脳、腎臓、眼などの多臓器疾患の主な危険因子となる。
- ・高血圧は症状なく心血管疾患を引き起こす主な危険因子として、サイレントキラーと呼ばれている。
- ・正確な（自己）血圧測定はこれらの疾患の予防となり、現代の健康プログラムの一部を成している。
- ・上肢欠損のサリドマイド胎芽症は、解剖学的理由から、正確な動脈圧測定に問題がある。これはひどい合併症を持った患者にも起こりうる。
- ・血圧測定の問題はサリドマイド胎芽症のリハビリテーション問題の焦点とはならない。

#### <サリドマイド胎芽症における血圧測定法の問題>

- ・正しい血圧測定法は患者の状況に関わる
  - 1) 腕帯（カフ）を巻いた直径は腕の直径と関係する。
  - 2) 腕帯（カフ）は心臓の高さで腕にきちっと固定されなければならない。
  - 3) 解剖学的に正常の上腕である。
  - 4) 腕の動脈径は上腕径と関連する。
  - 5) 上腕動脈は解剖学的に正常な位置にある。
  - 6) 手首の RR 測定機器の場合、手首の橈骨側の橈骨動脈が関わる。

#### その他

- 7) 目盛り付きの機械
- 8) 聴診器測定法の場合、聴覚障害があるかどうか。

#### <結論>

信頼できる正確な血圧測定（腕または手首）のための6項目をサリドマイド胎芽症は満たさない。

#### A) 正確な血圧測定的一般生理的な、技術的考察

上肢欠損のサリドマイド胎芽症における血圧測定の問題として以下のことが予想される

##### 1) RR 測定器の問題

両腕の形成不全では機械の操作の問題がある。誰かの助けが必要である。

##### 2) 腕のカフの RR 測定器は一般的に適さない

横から見て円錐形の腕の患者の場合、肩から肘への非常に短い間に、腕の直径が変わってくる。このような場合、上腕から血圧計の腕帯（カフ）が滑り落ちてしまう。正確な血圧測定は腕帯（カフ）の直径と腕の直径の比に関わってくる。

##### 3) 手首のカフ（圧迫帯）は時々正しくないデータを出す

手首のカフ（圧迫帯）の測定機器の正確さは橈骨動脈の脈感知が正しい部位にあるかで影響される。（橈骨動脈のない X 線写真について以下の説明あり。）手首の測定機器からの強い信号が、違う位置にある手首の尺骨動脈から導かれている。その結果、矛盾した誤った測定となる。橈骨動脈の欠損は重度の上肢の欠損では一般的である。サリドマイドは橈側の縦長の上肢欠損を引き起こし、すべての組織が影響されているのが明らかである。程度は完全な橈骨動脈の欠損から非常に軽度な欠損（母指球の低形成）まで存在する。



#### 4) (上) 下肢欠損を伴ったサリドマイド胎芽症は元来血圧上昇があるようだ

これに関する出版物はないが、後天的下肢欠損の患者において、より血圧が高い（そして死亡危険が増加する）という科学的な証拠がある<sup>2)</sup>。その背景にある病理学的機序は明らかではない。下肢の切断された患者の、減少した血管径、血液量が血圧循環に障害をもたらすと議論されている。

もしこの意見がサリドマイド胎芽症のような先天的な欠損にも当てはまるなら、そして、もしこれが上肢欠損にも当てはまるなら解明しなければならない。

#### B) ドイツのサリドマイド胎芽症における、診断されていない高血圧性疾患が高頻度である可能な限りの証拠

ドイツの一般の人々の死亡率とドイツのサリドマイド胎芽症の死亡率を比較すると、サリドマイド胎芽症のほうが多い（このデータはまだ公表されていない。個人調査による）。サリドマイド胎芽症における高血圧の治療において、正常血圧をもたらすが、高血圧性眼底が依然として見られるケースがいくつかある。これは高血圧の長い病歴によるものである。そして家庭医による誤った血圧データが含まれていたためである。

#### <結論>

ドイツのサリドマイド胎芽症で診断されていない高血圧疾患が存在する兆候がある。

ドイツのサリドマイド胎芽症の死亡率は一般人口に比べて上回っている。

サリドマイド胎芽症において信用できる確かな血圧データを得ることは、サイレントキラーとしての高血圧を発見するために重要である。

#### C) 上肢欠損のサリドマイド胎芽症における確かで信頼できる血圧測定の方法

これに関する成果は実に少ない。吉澤ら<sup>3)</sup>は血圧測定に後脛骨動脈の血圧測定を推奨している。Mサイズ腕帯を用いて下肢血圧を測定した場合、上肢血圧は  $0.88 \times (\text{下肢血圧} + 8)$  と予測している。他の測定法がない場合、この方法が推奨される。

##### — 下肢欠損のみの患者

普通の腕または手首の測定機器で正確なデータが得られる。ただし、拇指球低形成などの軽度の形成不全の場合、橈骨動脈の形成不全がある場合があるので特に注意が必要である。このような場合は手首にカフ（圧迫帯）を巻く機器では不正確なデータとなるため、腕のカフ（腕帯）を巻く機器で測定すべきである。

##### — 上肢欠損の患者

まず両足、両腕の血圧を測るべきである。もしも下肢の血圧が上肢の血圧より 20mmHg 以上高ければ、足の血圧を血圧測定に使用すべきである。

一般に血圧測定を下肢で行う場合下記の 2 点に気を付けなければならない

- ・糖尿病性の中膜動脈硬化症は血管の硬化と強い圧抵抗を引き起こし、血圧測定の際に実際より高い血圧を呈する。
- ・動脈硬化性部位が「間歇性跛行」を引き起こしている場合は、動脈硬化性プラークにより血管径が減少しており、血圧測定の際に実際より低い血圧を呈する。

下記の「代理測定法」は上肢欠損のサリドマイド胎芽症にとって非常に助けになるだろう。

##### — 上下肢欠損患者の場合

決まった場所で測定される日々の血圧と、正しい動脈圧の比（「個人的な比」）を得るために動脈

圧を測るべきである。動脈圧はもともと予定されている外科的処置（手術）の際に測定される。もしくは動脈圧を得るために測定される。

一般的にそしてすべてのサリドマイド胎芽症のために以下の事を提案する。

ー将来どこで血圧を測るか決めておく。

ーすべての予定されている外科的処置において動脈圧を測定する。動脈圧測定の際に自分の選択した部位での非侵襲的血圧測定を行い、その患者の動脈圧とカフで測定した血圧の「個人比」を定める。

ーもしも「健康な参考となる人」（下肢欠損のない人で年齢、性別、足の太さがマッチした人）がいたら、適切なサイズのカフでその人の下肢と腕の血圧を測定する。参考とする人の血圧が正常で、下肢の血圧がサリドマイド胎芽症の人と比較できるものならば、サリドマイド胎芽症の人の血圧は正常といえる。「参考となる人」の上下肢の血圧の比、サリドマイド胎芽症の下肢血圧により、サリドマイド胎芽症の血圧の方程式は作られる。

ーすべてのサリドマイド胎芽症は年に 1 回、眼科医で高血圧性眼底所見の兆候がないかどうか見てもらうべきである。

ー高血圧による腎障害を確認するためにクレアチニンクリアランス（四肢欠損を補正したもの）<sup>4)</sup>、微量アルブミン尿を測定すべきである。

#### [血圧測定の将来]

24 時間血圧計（15 分おきにカフが膨らんで血圧を測定する）は伸展が妨げられ、患者にとって耐えられず、代替案が考えられるようになった。最近では動脈圧が超音波機器を用いて表在動脈で評価できるそうである<sup>5)</sup>。サリドマイド胎芽症の場合は側頭動脈が検討される。今ドイツでは圧電素子を使って脈波伝播速度を測定するなど技術的進展が医学の評価に使われている。

#### D) 最近の研究

ー圧電素子による脈波伝播速度の評価、動脈圧との関連について（ベルリンにて）

ーサリドマイド胎芽症、血圧に関するシンポジウム（2016 年 10/11-13、ハンブルクにて）

ードイツのコンテルガン財団による脈管の研究

次に Dr Schulte-Hillen から高血圧以外の事に関して提示があったので報告する。

#### E) 神経学的な状態

妊娠中にサリドマイドによってさまざまな神経学的障害がおこることはよく知られている。よく知られている特定の脳神経（顔面神経、外転神経など）の他にもサリドマイドで障害されている脳神経はある。

##### <嗅覚神経>

嗅覚神経障害による無嗅覚症がサリドマイドにより引き起こされているのではという問題が表在化している。サリドマイド被害者のフォーラムにおける調査で無嗅覚症で補償が適応されなかった 1 例が明らかになった。

##### <内耳神経>

Dr Kathrin Waldner が 2012 年に聴覚障害のあるサリドマイド胎芽症でおかしい歩き方であることを発見し、内耳神経（前庭神経）の損傷を調べるため CT 検査と耳鼻科検査を行った。その結果、

先天的な平衡聴覚器の欠損、異形成の多くの症例が明らかになった。これはコンテルガン財団に一般的な障害パターンとして受け入れられた。

前庭機能の障害と姿勢動揺は頭蓋外傷を防ぐために腕を伸ばすことのできない短い腕のサリドマイド胎芽症にとって重要な問題である。

#### <手根管症候群>

手根管症候群はコンテルガン財団にサリドマイド胎芽症の障害として認められている。以前は合併症として認められずコンテルガン財団の補償の対象になっていなかった。それは70年代に補償の計画をたてたときにこの障害の症状が出ていなかったからである。

#### <自閉症>

自閉症はサリドマイドによる障害であると受け入れられている。Millerは2005年にこのことに関して大々的に議論し、Stroemlandは胎生20-24日にサリドマイドを飲むと影響されやすい時期と仮定している。少なくとも1人のサリドマイド胎芽症はこの状況でコンテルガン財団に補償されている。

#### <てんかん>

てんかんは2013年からドイツのコンテルガン財団にサリドマイドによる障害と認められている。これは帝京大学でサリドマイド胎芽症の40%に脳波の異常があるとわかってから26年後のことである。少なくとも5人が典型的なサリドマイドの障害としてコンテルガン財団に認められた。

#### <鬱病>

鬱病はコンテルガン財団に「身体に障害のあることへの反応」として認められている。サリドマイドによる内在的な障害とは認められていない。

#### F) 整形外科的状况

##### <骨粗鬆症>

ある研究ではサリドマイド胎芽症の大腿骨頸部の骨量が一般人に比較して低いといっている。腕の代わりに大腿骨を使い過ぎた結果かもしれない。早期の骨粗鬆症がサリドマイド胎芽症に現れた場合は次の機序が考えられる

- 妊娠中の不十分な骨形成 (Jenet Mc Credie の仮説)
- 成長期の栄養不足
- 十分な栄養を与えるための財源が障害児を持つ家庭で不足している
- Vit D の形成が不十分

理由：・(腕が短く) 日光暴露部位が少なくなっている

- ・外で遊ぶことを控える (障害による社交恐怖から) (下肢欠損により運動量が減るため)
- ・障害により十分な運動ができないため
- ・内分泌的な影響 (テストステロン欠損)

#### G) 脈管系

##### <血管系の疾患>

サリドマイド胎芽症からコンテルガン財団に、「持続的な死に至らない梗塞や心筋梗塞は血管の障害 (先天的な異常 [内皮異形成?] または血管の欠如) によるものであり、より高い経済補償を要

求する」という手紙が寄せられている。これは、サリドマイド胎芽症の比較的高い死亡率がまだ理由づけられていないことから、重要な課題であると思われる。

一方、早期の動脈硬化症は重要である。これに関していくつかの仮定を考えている。

#### 一仮説 1

“サリドマイドはそれ自体早期の動脈硬化を起こす要因である”

この仮説は疑問である。これが証明されるためにはサリドマイドの持続的な曝露を必要とする。サリドマイドの生物学的半減期は数時間を超えず、その上、サリドマイド胎芽症の子供は健康であり、サリドマイド被害者にはサリドマイドが残存していることが疑われないからである。

#### 一仮説 2

“妊娠中の血管内皮への障害”

高血圧、高血糖、喫煙などほかの要因よりも血管壁に障害を導きやすいであろう。しかしこれに関する研究はほとんどない。

#### 一仮説 3

“血流が乱流であり層流とならないため動脈硬化となりやすい異常な血管を、サリドマイドは、引き起こしやすい。”

サリドマイドは血管形成を阻害する。抗腫瘍薬としてのサリドマイドの病理学的見解はこの効果によるものである。サリドマイドは血管の“負の変異”（異常な走行、異常な血管内皮が早期の動脈硬化を引き起こしやすい）を導き得る。これに関する研究は認めない。

#### 一仮説 4

“サリドマイドは早期の動脈硬化を引き起こす、それは障害自体が非健康的な生活習慣を導くからである”

内科医は患者にスポーツをする意欲を持たせようとするが、しばしばそれは実現しない。身体的障害がある患者は運動することが困難であるからである。多くのサリドマイド胎芽症は肥満であり、喫煙をしている。そして多くが高血圧であるが診断されていない。それは正常な血圧が測れないためである。これに関する研究はない。

ドイツのコンテルガン財団は“血管に関する研究”を今年から始めている。

最後に Dr Schulte-Hillen からコンテルガン財団の医療委員会について以下のような簡単な説明があった。

仕事内容：サリドマイド胎芽症の障害の評価、経済的補償案のための重症度の評価

専門家：眼科医、婦人科医、耳鼻咽喉科医(2人の専門医)、遺伝学者、内科医（一般医で補う）神経科医、整形外科医（3人の専門医）、泌尿器科医によって構成されている。

次に Dr Bettina Ehrt からコンテルガン財団（家族省の監督下にある）についての説明があった。家族省の長は Manuela Schwesig 氏である。そのもとに ”Our” secretary of State の Caren Marks 氏がいる。その配下に 5人の Directorate がおり、そのうちの一人が Bettina Bundszus 氏である。その配下に基金に関する企画グループ ”project group for funds and foundations” があり Christoph Linzbach 氏に統括されている。そのもとにコンテルガン財団が位置し Dr Sylvia Kurschner（弁護士）により統括されている。

## [Foundation Council について]

“Foundation Council”の委員長はいつも家族省の傘下の長を兼ねている。今は Christoph Linzbach 氏が務めている。彼はコンテルガン財団の長である Dr Sylvia Kurschner に相談を受ける。

そのほかのメンバーは以下のとおりである。

1人は財務省のメンバー、1人は労働社会省のメンバー、2人はサリドマイド胎芽症から選ばれる。すべてのメンバーに代理人がいる。

## [コンテルガン財団の理事会について]

理事長はいつも前議員で社会に関する専門知識のある人である。現在は Marlene Rupprecht 氏。いつも一人はサリドマイド胎芽症の代表者。選挙によってえられるのではなく、家族省から指名される。普通は1人の弁護士がいるが、現在はいない。

## [体制について]

省庁は法を取り扱う規定を決める。規定は簡単に変更される。それは柔軟で明確である。

“Foundation Council”はガイドラインで制限、管理された法を実現化する計画を立てる。

“Foundation Council”は理事会の管理もする。理事会は個人的に具体的な仕事の責任がある。例えば、サリドマイド胎芽症に新しい自転車を買うお金を支給するかどうか、医療委員会のメンバーの決定、データベースの編集局のメンバーの選出などである。事務局は理事会が決めた仕事の準備をする。理事会は仕事の内容に責任を持つ。民事に関する連邦議会 “The Federal Agency for Civil Affairs” は人事に責任を負う。もしも資金が使われた場合は監査の連邦裁判所 “The Federal Court of Audit” により管理される。

## [その他]

お互いに質疑応答し、得られた情報に関して記載する。

- ・ドイツのサリドマイド胎芽症の殆どが、旧西ドイツ人とのこと。旧東ドイツ人のサリドマイド胎芽症は10人位。
- ・スイスのサリドマイド胎芽症は8人。
- ・サリドマイド胎芽症は自分のことを外部に訴えていく人もいれば、そうでない人もいる。障害が軽症な人ほど、外部に訴えていく傾向があるようだ。

今回はサリドマイド胎芽症であり医師や医療関係者である2人と話す機会を得られ、大変貴重な体験となった。2人はそれぞれ高血圧や心理関係に大変興味を持っておられ、内科、精神科領域において今後も意見交換を継続していくことができるのではないかと期待される。

## &lt;参考文献&gt;

- 1) 柏森良二：サリドマイドと医療の軌跡。西村書店、2013。
- 2) Amputation and cardiac comorbidity: analysis of severity of cardiac risk. Nallegowda M, Lee E, Brandstater M, et al. PMR. 2012;4:657-666.
- 3) サリドマイド胎芽病診療 Q&A. Ver 5-2, 2014.
- 4) [http://touchcalc.com/calculators/bmi\\_amputation](http://touchcalc.com/calculators/bmi_amputation)
- 5) <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/4631.php>

(文責：志賀智子)