

THALIDOMIDE
EMBRYOPATHY

サリドマイド胎芽症 診療ガイド 2017

編集：大西 真・日ノ下 文彦
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院

サリドマイド胎芽症 診療ガイド 2017

編 集

大西 真・日ノ下文彦

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院

厚生労働科学研究費補助金

平成 28 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

研究代表者 日ノ下 文彦

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 腎臓内科

サリドマイド被害者への支援に取り組む 医療関係の皆様へ

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課 岡部史哉
医薬品副作用被害対策室長

睡眠薬として開発・販売されたサリドマイドは、妊婦が服用したことで1950年代に多くの上肢や聴覚に障害を持った子が生まれるという悲劇を引き起こしました。サリドマイド訴訟の結果、国は責任を認めて和解に応じるとともに、被害者に対する医療面での支援に努めてきました。

サリドマイド胎芽症に関する研究班は、財団法人「いしずえ」から厚生労働大臣への要望を受けて、平成23年度に国立国際医療研究センターの吉澤篤人先生に班長を引き受けていただき設置したものです（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）。この「吉澤研究班」では、サリドマイド胎芽症者の健康状態と生活実態を調査し、適切な支援のあり方を検討することをテーマに活動し、その一環として平成26年には、各診療科の医師とともにコメディカルの専門家も参画し「サリドマイド胎芽病診療Q&A」を作成しました。多くの医療現場において活用され、サリドマイド被害者の適切な診療に役立っていることと思います。

平成26年度からサリドマイド胎芽症研究班は同じく国立国際医療研究センターの日ノ下文彦先生に引き継がれました（サリドマイド胎芽病者の健康、生活実態の諸問題に関する研究班）。この「日ノ下研究班」では日ノ下先生のイニシアティブのもと多くの専門家のご協力を得て、人間ドック検診、アンケート調査、日本と同じくサリドマイド被害が生じた外国の専門家との交流、サリドマイド胎芽症研究会の設立など、被害者への支援充実に向けて精力的に活動に取り組み、サリドマイド胎芽症者を取り巻く医療・福祉面での課題と対応策を検討する中心的な場となっています。

研究班に参加の先生方にはこれまでのご協力に深く感謝いたします。また、人間ドックの実施や各スタッフの参画など、国立国際医療研究センターには格別のご配慮をいただいていることにも厚く御礼を申し上げます。

サリドマイド被害者は多くが50歳代に入り、老後の療養という課題が現実のものとなり始めています。住み慣れた地域で健やかに暮らしていくためには、今後増えていく医療ニーズに地域の医療機関が適切に対応していくことが求められます。しかし、多くの医療機関は必ずしもサリドマイド胎芽症の診療に慣れておらず、特に人工透析や歯科など高齢期に需要が増える診療科ほどその課題は大きいものと想定されます。

この『サリドマイド胎芽症診療ガイド』は、このような課題に対応すべく、サリドマイド胎芽症者に慣れていない医療者にもスムーズに診療に対応できるようにするために、幅広い診療科を対象に作成されたものです。

全国の多くの医療関係者にぜひご活用いただき、患者への支援に役立ていただくことをお願いいたします。本ガイドによってサリドマイド被害者の方々がより適切なケアをスムーズに受けて、充実した療養生活を送れることを期待いたします。

*本研究班の活動の中で、「サリドマイド胎芽病」は「サリドマイド胎芽症」に改称されました。

サリドマイド胎芽症診療ガイド 2017

編集の詞

国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院
院長 大西 真

サリドマイド胎芽症の診療や研究に携わる方々のご尽力により、ここに、「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2017」が完成いたしました。サリドマイド胎芽症を診療することになった医師・看護師など医療従事者向けに作成されたガイドです。サリドマイド胎芽症の皆さんが医療機関を受診された際、主治医からサリドマイド胎芽症についてよく知らないと言われた場合は、この冊子をご紹介ください。多忙な主治医の先生方も、このガイドに目を通していただければ、すぐ診療の役に立つと思います。

サリドマイド胎芽症の歴史と概要、診断の手順、内科診療、整形外科・リハビリ診療、放射線科診療、耳鼻咽喉科診療、歯科・口腔外科診療、眼科診療、精神科診療、臨床現場における諸問題など、多岐にわたるサリドマイド胎芽症の状況の最新情報が得られるようになっています。

本ガイドが、発生後 50 年以上を経た世界中のサリドマイド胎芽症の患者の皆さんの健康の維持と疾病予防、日常診療に役立つことを願っています。

目次

I	緒言	7
II	サリドマイド胎芽症の歴史と概要	8
	1. サリドマイド誕生とその薬効.....	8
	2. 副作用の出現.....	9
	3. サリドマイド物語.....	9
	4. 困難を伴った聞き取り調査とレントツ警告.....	10
	5. 回避できた症例.....	11
III	サリドマイド胎芽症診断の手順	12
	1. はじめに.....	12
	2. サリドマイド胎芽症診断の必要条件.....	12
	3. WHO の意見.....	12
	4. サリドマイド胎芽症の身体的特徴.....	13
	① 軸前縦列低形成.....	14
	② 対称性と上肢優位性.....	14
	③ 上肢低形成の重症度分類.....	14
	④ 聴器低形成.....	15
	5. サリドマイド胎芽症の診断.....	15
IV	内科診療	
IV	-1 生活習慣病対策	16
	1. 生活習慣病.....	16
	① 生活習慣病の定義と概念.....	16
	② サリドマイド胎芽症における生活習慣病の頻度.....	16
	2. 無胆嚢症.....	18
IV	-2 内分泌・代謝障害	20
	1. はじめに.....	20
	2. 過体重.....	20
	3. 脂肪肝.....	20
	4. 脂質異常症.....	20
	5. 糖代謝異常.....	21
	6. 高尿酸血症.....	21
	7. CKD.....	21
	8. 骨粗鬆症.....	21
	9. 内分泌・代謝異常.....	21
IV	-3 腎疾患と高血圧、循環器疾患	22
	1. 慢性腎臓病 (CKD).....	22
	① CKD の定義と概念.....	22
	② CKD の診断と考え方.....	22
	③ CKD の重要性と進行について.....	23
	2. 高血圧.....	23
	① 高血圧の診断.....	23
	② 血圧測定法と評価.....	23
	③ 下肢血圧に関する追加コメント.....	24
	④ 高血圧の治療.....	24
	3. 心疾患.....	24
	① 先天的な心臓の障害.....	25
	② 虚血性心疾患、心不全.....	25
IV	-4 呼吸器疾患と感染予防対策	26
	1. 50 才時の呼吸機能検査所見.....	26
	2. 呼吸器感染症対策.....	26
	3. 感染性胃腸炎対策.....	27
	4. 消毒の考え方.....	28
	5. 禁煙の重要性.....	28

IV	-5 上部消化管内視鏡検査 (経口挿入) と消化管疾患	30
	1. はじめに.....	30
	2. 検査前.....	30
	① 患者情報の確認.....	30
	② 検査室について.....	30
	3. 内視鏡施行前 (準備).....	30
	① 咽頭麻酔.....	30
	② 鎮静剤使用 (意識下鎮静).....	30
	③ スコープ選択.....	31
	④ 検査時の体位.....	31
	4. 内視鏡検査中.....	31
	① 検査手技.....	31
	② 検査所見と消化管疾患.....	31
	5. 内視鏡手技終了後.....	31
	① 患者状態観察.....	31
	② 結果説明.....	31
	6. 消化管疾患.....	31
	7. まとめ.....	31
V	整形外科・リハビリ科の診療	
V	-1 整形外科疾患とリハビリテーション	32
	1. 胎芽期における臓器感受性.....	32
	2. 特徴的な形態.....	32
	① 軸前縦列低形成.....	32
	② 左右対称性.....	33
	③ 上肢優位性.....	33
	④ 関節脱臼が認められる.....	34
	(1) 肩関節.....	34
	(2) 股関節.....	34
	⑤ 骨や関節の癒合がみられる.....	34
	3. 基本形と母指低形成.....	34
V	-2 疼痛の対策	36
	1. はじめに.....	36
	2. 身体的な問題点.....	36
	3. 日常生活における問題点.....	36
	4. 運動器における問題点.....	37
	① 肩関節低形成.....	37
	② 上肢帯筋の低形成.....	37
	③ 腰痛の問題点.....	37
	④ 手関節の痛み.....	37
	5. 慢性疼痛.....	37
	6. アプローチ.....	37
V	-3 サリドマイド胎芽症者との向き合い方—作業療法の観点から	38
	はじめに.....	38
	1. 正確な評価を実施.....	38
	① 身体運動機能面.....	38
	② 精神・心理機能面.....	38
	2. 「自立した生活」を目標とした支援を行う.....	39
	3. 今後に向けての不安の軽減を目指す.....	39
	まとめ.....	39
VI	放射線科診療と評価	40
	1. 放射線科検査の準備.....	40
	① 検査前の情報収集と患者への検査方法説明.....	40
	② 検査着への更衣と準備.....	40
	2-1. 一般撮影領域 胸部 X 線撮影.....	41
	① 上肢低形成型サリドマイド胎芽症者の胸部 X 線撮影.....	41
	② 聴器低形成型サリドマイド胎芽症者の胸部 X 線撮影.....	42

2-2. 一般撮影領域 骨塩定量測定	42
① 骨粗鬆症の定義	42
② 骨塩定量測定法	42
③ サリドマイド胎芽症者の骨密度の特徴	43
④ サリドマイド胎芽症者の骨塩定量測定の 注意点	43
2-3. 一般撮影領域 マンモグラフィ検査	43
① マンモグラフィ検診	43
② マンモグラフィ撮影方法	43
③ サリドマイド胎芽症者のマンモグラフィの 検査の注意点	44
3. CT 検査	45
① CT 検査の意義	45
② ポジショニング	45
③ 撮影プロトコル	45
4. MRI 検査	47
① 検査前の情報収集	47
② 検査前の説明	47
③ 更衣及び検査前準備	47
④ 検査時	47
5. 画像診断：読影のポイントと注意点	48
① 頭部および副鼻腔 MRI	48
② 側頭骨 CT：横断像および冠状断像に ついての評価	48
③ 頸椎 CT：矢状断再構成画像を中心に した評価	48
④ 体幹部 CT：横断像を中心にした評価	48
VII 耳鼻咽喉科診療	50
1. 聴覚障害	50
① 外耳奇形	50
② 中耳奇形	50
③ 内耳奇形	50
2. 顔面神経麻痺	51
3. 外転神経麻痺	51
4. 前庭機能異常	51
5. 顔面口腔領域の異常	51
6. その他	51
7. 耳鼻咽喉科領域の形成異常と四肢奇形の関係	51
8. 診療における注意点	51
VIII 歯科・口腔外科診療	52
1. 口腔の診療	52
① 歯	52
② 歯列	52
③ 治療歯、義歯、歯科インプラントなど	52
④ 歯周組織	53
⑤ 舌、口唇、口腔粘膜	53
2. 顎骨などの障害	53
IX 眼科の問題	54
1. 眼科的症状	54
2. 外眼筋異常	54
3. 顔面神経麻痺	55
4. ワニの涙現象	55
X 精神科診療	56
1. サリドマイド胎芽症者における 精神科的問題	56
2. サリドマイド胎芽症者の診療における 留意点	57

XI 臨床現場における諸問題	58
XI -1 採血	58
1. 採血の心構え	58
2. 採血の技術的な問題と手順	58
3. 採血キット	59
XI -2 血圧測定	60
1. 血圧測定を行う前に	60
2. 血圧測定を行う部位	60
3. 上下肢におけるカフの装着部位	60
4. カフのサイズ選択 (特に上肢低形成の方の場合)	60
5. 下肢収縮期血圧の評価	60
6. PAD が疑われる場合の評価	61
7. 血圧測定に関する外国人専門家の意見	61
XI -3 麻酔や手術時の注意点	62
1. 一般的術前注意	62
2. 術前検査はどのくらい可能か	62
3. 麻酔・術中管理上の問題点	62
① 血圧測定法、静脈ルート確保	62
② 気道管理、気管挿管について	63
③ 麻酔法 全身麻酔以外の選択について	63
④ 術中の体位保持	63
4. 術後の管理	63
XI -4 経鼻消化器内視鏡のポイント	64
1. はじめに	64
2. 経鼻内視鏡施行医	64
3. 経鼻内視鏡検査の禁忌	64
4. 経鼻内視鏡検査の長所と短所	64
5. 前処置	65
6. 挿入経路	65
7. 偶発症と対策	65
① 鼻出血	65
② 鼻痛	65
XI -5 看護の要点	66
1. 尿検査	66
2. 腹部超音波検査	66
3. 心電図検査	66
4. CT 検査	66
5. 聴力検査や耳鼻科診察	66
6. 婦人科診察	66
7. 乳腺外科診察	66
8. 上部内視鏡検査	66
9. 診察や栄養指導	67
10. その他	67
XII 関連情報	68
1. サリドマイド胎芽症関連医療者 ネットワーク	68
2. サリドマイド胎芽症研究会ホームページ	70
3. 「いしずえ」に関する情報	71
4. 諸外国の代表的な情報サイト	72
5. 関連書籍など	73

執筆者一覧

栢森 良二	帝京平成大学健康メディカル学部理学療法科
志賀 智子	東京女子医科大学総合診療科
田上 哲也	国立病院機構京都医療センター健診センター
日ノ下文彦	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院腎臓内科
長瀬 洋之	帝京大学医学部内科 呼吸器・アレルギー学
櫻井 俊之	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院消化器内科
小川 卓二	横浜 YMCA 学院専門学校
皆川 梓	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院放射線診療部門
篠崎 雅史	同上
原田 潤	同上
田嶋 強	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院放射線診断科
田山 二郎	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科
丸岡 豊	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院歯科・口腔外科
今井 公文	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院精神科
内田 エリカ	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院看護部
永田 幸子	同上
當間 勇人	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院腎臓内科
島 伸子	国立病院機構京都医療センター健診センター
前川 高天	国立病院機構京都医療センター健診センター

編集責任者

日ノ下文彦	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長 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院腎臓内科
-------	---

* 本書は厚生労働科学研究費補助金「平成 28 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事業（研究課題名：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）」の一部として作成されたものである。なお、本書の編集をはじめ研究班の事務処理、活動支援を担った秘書の藤原亜紀さんに深謝します。

1957年、ドイツのグリュネンタール社はthalidomideの市販薬コンテルガン® (Contergan) を発売し、1958年以降これを内服した妊婦から数多くの先天性四肢障害を有する子どもが生まれた。その後、わが国や諸外国でもthalidomide製剤が販売され、数年後までthalidomideによる障害（先天性四肢障害や聴覚障害、顔面の異常など）を有する子どもが数えきれないほど生まれた。ドイツの小児科医レンツ博士(Widukind Lenz) は当時原因不明だったこの障害(thalidomide embryopathy)の原因をついに突き止め、1961年11月15日、グリュネンタール社の製造開発責任者のミュクター(Heinrich Mückter) 科学部長に伝えた。これが後に言う「レンツ警告」である。「レンツ警告」がきっかけで、原因不明だったこの障害が薬害であったことが世界中で知られることになり、様々な国で大問題と化した。

わが国では、1962年からthalidomide製剤の回収が始まり1963年にはほとんどすべての市販品が回収されたが、それでも計数百人のサリドマイド胎芽症者が生まれ、当時の厚生省が公認しただけで309人にも上った。障害を背負って生まれた胎芽症者は50歳代となり、幼少期から直面してきた整形外科的問題や聴覚障害以外に過用症候群などの二次性障害や生活習慣病（高血圧、肥満、脂肪肝、脂質異常症、慢性腎臓病など）、精神科的問題に悩まされている。つまり、サリドマイド胎芽症者は過去50年以上も悩まされてきた先天性障害だけではなく、ありとあらゆる臨床的問題を合併しつつある。

そこで、「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」ではサリドマイド胎芽症者が抱えるあらゆる問題に対応できるよう診療ガイドを作成することにした。本書は前研究班が作成した「サリドマイド胎芽病 Q & A」の考え方や内容を継承しつつ、サリドマイド胎芽症者（本研究班によりサリドマイド胎芽病はサリドマイド胎芽症と改称）を診療するすべての医師、看護師、その他の医療従事者が戸惑うことがないように、執筆する領域を広げたガイドブックの体裁となっている。サリドマイド胎芽症者は全国のあちこちに住んでおり、東京など一部の大都市圏を除き、サリドマイド胎芽症を熟知した医師や医療従事者に診てもらえるとは限らない。そこで、サリドマイド胎芽症の経験がない医師や医療従事者でも本書を手元に置いて安心して診療、看護、リハビリ、ケアに当たれるよう工夫した。

本書は、言わばわが国におけるサリドマイド胎芽症のテキストであり、サリドマイド胎芽症に関わる医師、看護師、その他の医療従事者、研究者、行政官などあらゆる方々に少しでもお役に立つことを願っている。

2017年3月1日

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長
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 腎臓内科

日ノ下 文彦

II

サリドマイド胎芽症の歴史と概要



- サリドマイド胎芽症は世界的に最初の薬害事件であった
- 西ドイツと日本でのサリドマイド薬害の発生と、経過を簡単に記述した
- サリドマイドの正式名は α -phthal-imido-glutarimide で簡略化して thalidomide と名付けている
- 西ドイツでの発売名は Contergan で、英国では Distaval、日本ではイソミン、プロバンMなどの名前で発売されていた
- 西ドイツをはじめとした西欧諸国では 1961 年暮れまでに販売中止と回収がおこなわれた。日本では 1962 年 9 月にこれが行われた。約 10 か月の時間の遅れは、回避できた症例を生み出した
- サリドマイドの販売中止によって胎芽症の発生が止まり、疫学的調査の重要性と学問的手法が確立された

1. サリドマイド誕生とその薬効

サリドマイドは、1953年にスイスのチバ製薬でグルタミン酸誘導体として最初に誕生した(図1)。薬理的な効果がないということで、チバ製薬はそれ以上の研究を中止している。これに対して、西独のストルベルグにあるグリユネンタール Grünental 社の化学部長 H. Mückter (ミュクター) が 1954 年にこれを合成し、その開発に着手した。最初、抗てんかん薬として発売されたが、あまり効果はなかった。そのかわりに、鎮静作用や睡眠効果があることから 1957 年 10 月以来、コンテルガン Contergan という商品名で、睡眠薬、精神安定剤として発売された。睡眠薬としての効果は、即効性があり、持ち越し作用がなく、さらに大量でも致死的でなく、自殺目的に使われないことから、当時の西独では医師の処方のない大衆薬であり、もっとも人気のある睡眠薬として病院、精神病施設でも広く使われていた。安全性とその効果から、小児の脳波検査の入眠薬として使われたり、夜泣きの子どもの「揺りかご薬」として使われたり、また親たちが夜映画を観に行く前に、液状にした製剤を子どもたちに飲ませたことから「シネマ・ジュース」とも呼ばれていた。またたく間に、各国の提携会社を通じて、欧州で 11 カ国、アフリカで 7 カ国、アジアで 17 カ国、西半球で 11 カ国と世界中に販売された。米国には例外的に発売されなかった。

わが国では、大日本製薬の研究者がグリユネンタール社とのミュクター博士が薬学雑誌に発表した文献を見て、異なった合成法でサリドマイド剤を独自に合成している。日本では薬剤などの物質が特許の対象とならず、薬剤製法が特許の対象となっていたという事情があった。このために、後で大日本製薬とグリユネンタール社との間に法的な争いが起こり、それはサリドマイド事件が起こるまで続いた。

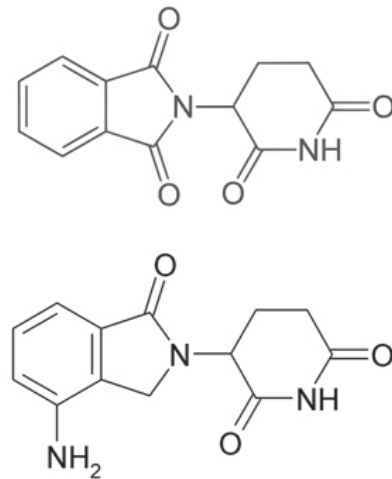


図1 サリドマイドの化学式

上段が α -Phthal-imido-glutarimide で簡略化して thalidomide と名付けている。
下段は最近、多発性骨髄腫に使用されている Lanalidomide の化学式である。



サリドマイド、胎芽症、Grünental、Contergan、Distaval、イソミン、Widukind Lenz、Carl Schulte-Hillen

大日本製薬は1956年11月の特許出願、1957年3月頃より臨床試験にかかっている。厚生省への製造許可申請は1957年8月に提出し、1958年1月に「イソミン[®]」の名前で発売した。イソミン[®]は25mg錠剤、10mg/1.0g散で、不眠症、手術前および緊張不安状態の鎮静に効能があり、妊婦、小児にも安全無害であると、テレビ、新聞などを通じて広く宣伝された。さらに1960年に合剤として「プロバンM[®]」(サリドマイド6mg + 臭化プロパンテリン7.5mg)が胃酸過多、胃炎、消化性潰瘍の治療薬として市販されている。

各国でサリドマイドの商品名が異なっており、さらにサリドマイドと色々な成分を組み合わせた複合薬が種々の商品名で発売されている。西欧や西独ではソフテノン Softenon、英国ではディスタヴァル Distaval、スウェーデンではニューロセディン Neurosedyn、カナダではKevadonやタリモール Talimolがあり、さらに複合薬としてGrippex (Gripp: 風邪)、Algoosediv (algo: 痛み, sediv: 鎮静)、Enterosediv (entero: 腸)、Noctosediv (nocto: 夜)、Valgraine (migraine: 偏頭痛)、Asmaval (asthma: 喘息)、Tensival (tens: 緊張)、Valgis、Peraconなどがあつた。日本でもイソミン、プロバンMの他に、グルタノン、ポルブレン、サノドルミン、新ニフロール、スリーバン、新ナイトS、ネルファーナンなどの複合製剤が発売されていた。このために、西独で1961年11月にサリドマイドの催奇性が告発され、UPI通信社などを通じて全世界的にマスコミで取り上げられたにも関わらず、各国の医師は自分の処方している薬とは無関係と思った。もちろん、一般の人々は自分の服用している薬がサリドマイドであるとは気付かず飲み続ける結果になった。

2. 副作用の出現

1957～1958年において、サリドマイドの宣伝攻勢は激しく、小児科や老年科を対象とした大規模な集中的キャンペーンが開始された。糖尿病や肝臓病の患者に対するサリドマイド使用も繰り返し推奨されていた。グリュネンタール社の宣伝の結果、サリドマイドの使用は考えられるあらゆる部門、あらゆる年齢層において増加した。ミュクター博士の方針に従って医薬情報担当者が「完全無欠性」を医師に繰り返し強調し、病院において医師が患者による「使用を引き続き管理」するのは「不必要であろう」と勧めている。その当然の結果として、このような新薬の使用に伴う危険性は増大する方向に向かい、医師の点検が満足に行われないうちに、副作用があつても、それを発見することがいっそう困難な状況になっていた。

1959年にコンテルガンの売上げが爆発的に増加すると、批判的な報告の数も増勢を示した。便秘、めまい、

血圧低下、健忘症などの症状が報告されてきた。しかしグリュネンタール社は、これらの副作用を極力無視するように努め、その原因を過剰投与や長期使用に帰し、「当社がそのような副作用のことを聞くことは初めてである」と回答する、一貫した態度をとっている。

1960年12月の英国医学雑誌 Bri. Med. Jで「犯人はサリドマイドか?」というタイトルの論文が掲載された。この中で、サリドマイドを18～24ヵ月服用した4症例を報告している。そこでは、①手足の著明な感覚障害、②四肢の冷感、寒冷曝露による手足先端の蒼白化、③軽度の失調症、④下腿の夜間痙攣などの症状が訴えられている。薬剤投与中止によつても、あまり症状は改善されなかつた。奇妙であるが、この論文の最後には、またしても、サリドマイドは最も効果的な催眠剤であり、「朝の持ち越し」作用がなく、皮膚掻痒感がある場合には、とくに有効であることが付け加えられていた。

しかし、いっそう悪い事態が待ちかまえていた。軸索変性型の多発神経炎の報告は、次ぎに来たるべき事態の序章にすぎなかつた。はるかに恐ろしい副作用—妊娠初期にサリドマイドを服用した母親に奇形児が生まれること—の証拠が累積してきた。

1960年ドイツ小児科学地方会でミュンスター大学小児科のKosenow教授とPfeiffer博士が、これまでほとんど報告されていない「短肢、顔面の血管腫、十二指腸狭窄症」の2症例を報告した。1961年キール大学小児病院Wiedemann教授が、最近10ヵ月間に海豹(あざらし)肢症や無肢症の子どもが9人生まれたことや、他の12都市で80症例ほどがあることを報告している(Wiedemann, HR and Aeissen, K: Zur Frage der derzeitigen Häufung von Gliedmaßen Fehlbildungen. Med Mschr 12;816-818, 1961) さらに1962年の論文には33症例のサリドマイド新生児の写真をすべて掲載した異例のもので、最も衝撃的で、悲惨さを強く訴えるものであつた。後に胎芽症の原因がサリドマイドであることが判明するまで、新たなヴィーデマン症候群として確立するには十分な説得力を持っていた。1960～1961年は、今までみたこともない奇形の原因に関しては、まったく五里霧中であつた。

3. サリドマイド物語

1961年6月23日にハンブルグ大学小児科講師であつたWidukind Lenzが青年弁護士Carl Schulte-Hillenの息子のことで相談を受けたことから、サリドマイド物語が始まっている。彼はハンブルグで開業しているが、ミュンスターに近いミンデン Minden という小さな町に住んでいた。1961年3月15日、彼は

最近出産した妹を見舞いに行った。自分の妻も臨月で長旅を望まなかったので、一人で出かけた。この訪問で彼は衝撃を受けた。彼の姪の腕は肘の上までしかなく、手の指は3本しかなかった。6週後の1961年5月に出産した彼の息子も全く同じ奇形児で、両上肢は短く、橈骨が欠損し、両手の指が3本しかなかった。家族に何か病気の遺伝でもあるのだろうか？しかし家系に何も思い当たることもなく、遺伝が原因だとは考えなかった。何か共通の環境による外因性の原因だったのだろうか。Schulte-Hillen 夫人は人並み優れた健康で、妊娠状態も全く正常、医療など一切受ける必要がなかった。彼は、何故このようなことが起こったか知りたかったが、地方の医師は彼に満足のいく解答を与えてくれなかった。そこでハンブルグ大学小児科のLenzに相談したわけである。Lenzの態度は、「よく話を聴いてくれて、しかも同情的であり」、その原因について考えたいと約束した。

Schulte-Hillen 夫人が妊娠中に何も薬物を服用しなかったというのは、確かなことであろうか？やがて彼女は前には大した関連性がないと思っていた、ある出来事を思い出した。1960年8月、彼女の父親が急死したので、「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を買って求めた。コンテルガン2錠服用した。そのことだけで、胎児がこのような恐ろしい被害を被ったのである。

サリドマイド研究班の著者らは2016年8月に息子のJanに1年ぶりに再会した(図2)。彼はドイツのミュンヘンに住んでいるが、スイスのルツェルンの病院で救急医として働いていた。その時、父親は少し認知症に罹患しているが、元気だということであった。しかしJanから2017年1月14日、父Carlの死亡の連絡が入った(図3)。



図2 Jan Schulte-Hillen, Dr. Ehrtとサリドマイド研究班員(ルツェルンの病院屋上に) Dr. Ehrt(前列正面)もサリドマイド胎芽症で両母指低形成がある。彼女は心理学 PhDである。

4. 困難を伴った聞き取り調査とレンツ警告

数年前にどんな薬を服用したかを、われわれは覚えているだろうか。Lenzの聞き取り調査は困難を極めていた。1961年11月13日、Kosenow教授とWiedemann教授に彼の仮説を話している。11月15日にグリュネンタール社のミュクター博士に電話をして、最近増加している奇形児とサリドマイドに関する疑義について説明した。これが後に「レンツ警告」と言われるものである。「大衆薬として使用されている薬剤が、奇形の原因であると考えられるが、まだ十分に証明されていない。さらに病院での処方記録や、家庭にある薬の調査が必要である…。その無害性が確実に立証されるまでこの薬を直ちに回収すべきであるという私見を伝えました」。さらに「これらの排除が1ヵ月遅れるごとに、甚だしい奇形児が恐らく50~100名増えるでしょう」と最後に付け加えている。

11月24日ノルドハイム-ウェストファリア州内務省でグリュネンタール社の代表とLenzの話し合いがもたれた。11月25日の国際プレス配信で「サリドマイド販売中止」を決定したと誤って報じられた。まもなく間違いとして取り消されたが、時すでに遅く、全世界の新聞によって報道されてしまった。11月26日のドイツの新聞の見出しに「薬剤による奇形：世界的に流通している薬に疑惑あり」というニュースが掲載され、欧州の新聞にもこのニュースは配信された。

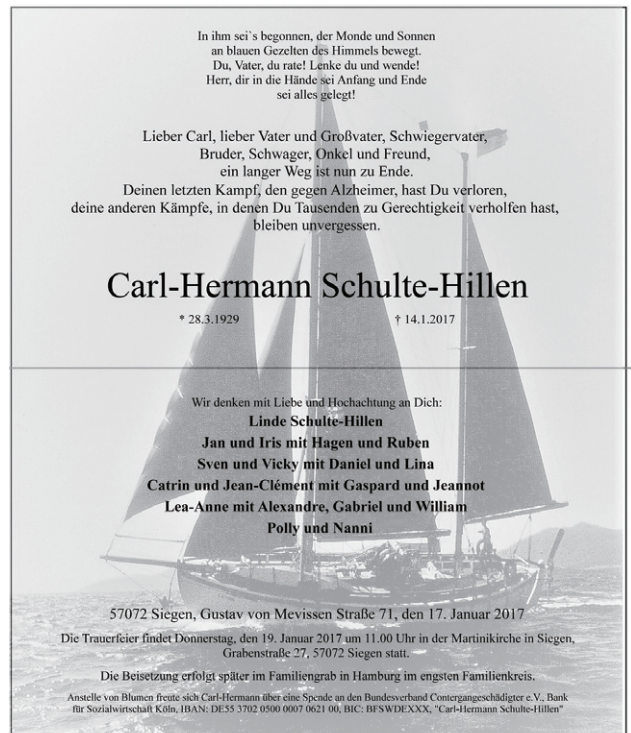


図3 Mr. Carl Hermann Schulte-Hillenの死亡通知 Alzheimer病との闘病の末に亡くなっている。

5. 回避できた症例

1961年11月27日西独でサリドマイド販売中止と回収が行われた。北欧諸国は11月30日に、英国では12月2日、スウェーデンでは遅れて12月18日に発売中止と回収に踏み切っている。

日本でも11月17日にUPI配信を通じてサリドマイド胎芽症に関するニュースは報道されている。しかしそのほとんどがサリドマイドという成分名による報道で、馴染み深いイソミン、プロバンMといった商品名でなかったために、多くの医師はその関連性に気付かなかった。後でサリドマイドの公益財団法人「いしすえ」の理事として大いに尽力しているが、当時の大日本製薬の宮武徳次郎社長は「出荷は停止するが、販売は続けるように」と販売店に手紙を出している。

1962年7月21日付けの英国の医学雑誌「Lancet」に掲載された北大小児科の梶井正講師の7症例の短い報告が掲載された。また8月26日の札幌での北海道小児科地方会で同じ内容を報告した。この講演を伝え

る記事が翌日の読売新聞に載り、その後にマスコミ各社は関連記事を書き始めた。9月13日に大日本製薬はこの薬の回収に踏み切った。西独の回収から実に295日、欧州諸国がすべて回収してから274日(9ヵ月)が経っている。しかも実際の回収作業が終了したのは1963年半ばから末頃と考えられることから、西独での回収より2年近く遅れて完了している。日本ではLenzが催奇性を指摘した後に、それを服用した妊婦から100余人ほどが生まれている。

もちろんこの販売中止および回収によってサリドマイド胎芽症の新たな発生はみられなくなった(図4)。これにより、サリドマイド原因説は確認され、疫学的調査の重要性と学問的手法が実証されたことになる。

参考文献

1. 栢森良二: サリドマイドと医療の軌跡. 西村書店, 東京, 2013
2. 栢森良二: サリドマイド物語. 医歯薬出版, 東京, 1997

[栢森良二]

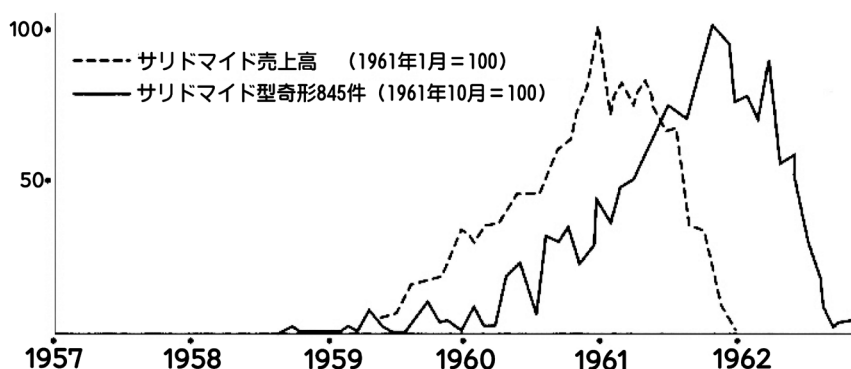


図4 サリドマイドの売上高とサリドマイド型奇形の発生頻度
Lenz W: A short history of thalidomide embryopathy. Teratology 38:203-215, 1988 より

III

サリドマイド胎芽症診断の手順



- サリドマイド薬害から50年が経過をして、認定から漏れていたなどの理由で、new claimer が各国で名乗り出ている
- サリドマイド胎芽症の診断には、①母親のサリドマイド服用の証明、②生年月日がサリドマイドの流通していた時期、1958～1964年生まれであることが必要である
- WHOでも… it is impossible to say with any certainty what constitutes a thalidomide deformity …”という見解である。今後どのような提案が出てくるか待ちの状態である
- 日本におけるサリドマイド胎芽症の厚生労働省の診断項目と、重症度の目安を記述した
- サリドマイド胎芽症の身体的特徴は、上肢と聴器低形成型に二分され、上肢優位性と軸前縦列低形成、聴器低形成では Duane 症候群、顔面神経麻痺などを併存することが多い
- サリドマイド胎芽症との鑑別には、3～5つの症候群があり、いずれも極めて類似性があり、身体的特徴だけでは鑑別は難しい。しかしこれらの症候群はいずれも遺伝子異常によって発生している

1. はじめに

サリドマイドの再使用によって、あるいは50年前の認定に洩れていたなどの理由で new claimers が出現してきている。どのようにサリドマイド胎芽症の診断をおこなうか、その原則について記述する。

2. サリドマイド胎芽症診断の必要条件

サリドマイド胎芽症の定義は、最終月経の34～50日の間にサリドマイドを服用した妊婦から生まれた奇形症候群である。但し、遺伝性の疾患を含まない。また日本では、サリドマイドは1959年頃から1962年頃まで、妊娠に伴うつわりや不眠症の薬として発売された。

New claimer の必要条件として、①母親のサリドマイド服用の証明—現在カルテの破棄、処方医師の死亡で証明は難しい、②生年月日がサリドマイドの流通していた時期、1958～1964年生まれであることが必要である(図1)。2つの必要条件を満たしていない場合、サリドマイド胎芽症に、特徴的な身体的所見はあるか。

3. WHO の意見

WHOで2014年にNew Claimersに対する診断手順の会議がもたれた。結論は、“… it is impossible to say with any certainty what constitutes a thalidomide deformity …”で、これがサリドマイド胎芽症であると、確定的なことは言えない。そこで、① Highly likely —可能性が極めて高い90%以上、② Probable —可能性が高い65%ほど、③ Possible —可能性がある25%ほど、④ Highly unlikely —可能性はほとんどなく10%以下、(数値はおおよその目安で、New England Journal of Medicine Vol.315, No12より)の4段階にすることを提案している。しかし、

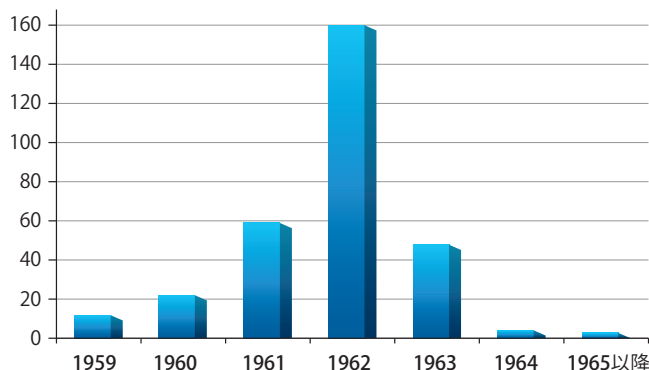


図1 日本におけるサリドマイド胎芽児の誕生



New claimer、サリドマイド胎芽症の診断、診断項目と重症度、上肢低形成、聴器低形成、Duane 症候群、顔面神経麻痺、Holt-Oram 症候群、Okhiro 症候群

これとこれがあればという具体的な点はない。いくつかの項目を点数化して合計点で段階付けにすることが提案されているが、後述するように、項目を点数化することによって、点数が高ければむしろサリドマイド胎芽症でなくなる可能性が高くなってしまいう危険性がある。これらは英国からの提案であるが、今後どのような提案が出てくるか待ちの状態である。

4. サリドマイド胎芽症の身体的特徴

厚生労働省のサリドマイド胎芽症のチェック項目は図2のようである。サリドマイド胎芽症は身体的特徴によって2つのグループに分けられる。1つは上肢低形成群で230/309(75%)人、聴器低形成群59/309(19%)人であり、2つのグループの混合群20/309(6%)になっている。つまり上肢低形成群が75%、聴器低形成群が25%ほどとみることができる(図3)。

		右・R	左・L			右・R	左・L
上腕筋群低形成	Upper arm muscles hypoplasia			顔面神経麻痺	Facial paralysis		
肩関節脱臼	Dislocation of shoulder joint			外転神経麻痺	Abduces paralysis		
上腕骨欠損	Humerus defect			ワニの涙現象	Crocodile tears		
痕跡状	Humerus rudiment			その他の麻痺	Others paralyses		
短縮	Humerus shortening			耳道閉鎖・狭窄	Obstruction of auditory canal		
肘関節低形成	Elbow joint hypoplasia			耳介欠損	Auricle anotia		
前腕短縮・欠損	Forearm short or defect			低形成	Auricle microtia		
橈骨欠損・痕跡	Radius defect or rudiment			異形成	Auricle dysplasia		
尺骨短縮・欠損	Ulna short or defect			耳輪欠損	Helix defect		
手関節脱臼	Dislocation of wrist			低形成	Helix hypoplasia		
内反手	Club hand			異形成	Helix dysplasia		
母指球節低形成	Thenar muscle hypoplasia			感音性難聴	Sensorineural deafness		
母指欠損	Thumb defect			伝音性難聴	Conductive deafness		
母指痕跡	Thumb rudiment			混合性難聴	Mixed deafness		
低形成	Thumb hypoplasia			心奇形	Congenital heart defect		
三指節	Thumb triphalangia			その他の奇形	Others malformations		
第二指欠損・痕跡	Digit II defect or rudiment					右・R	左・L
拘縮	Digit II contracture			聴力	Auditory acuity	dB	dB
第三指欠損・痕跡	Digit III defect or rudiment						
拘縮	Digit III contracture			その他	Others		
第四指拘縮	Digit IV contracture			ランク	Rank		
下肢奇形	Lower extremity dysplasia						
股関節脱臼	Dislocation of hip joint						

図2 サリドマイド胎芽症の厚生労働省の診断項目

最後のランクは、上肢低形成、難聴を主要な診断基準として、下肢低形成、心奇形、その他の内部障害の程度を加味して、5、4、3、2、1あるいはA、B、C、D、Eの等級に分けられている。5あるいはAは最重症、4、Bは重症、3、Cは中等度、2、Dは軽度、1、Eは正常である。

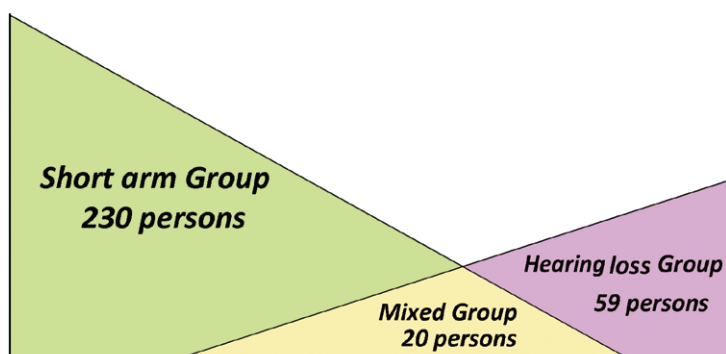


図3 サリドマイド胎芽症の身体的特徴
上肢低形成群と聴器低形成群の2つのグループに分かれている。

① 軸前縦列低形成

上肢あるいは下肢の減数奇形は軸前縦裂低形成 preaxial longitudinal hypoplasia が特徴である。母指、橈骨、上腕骨の順序で低形成が生じて、尺骨、尺側の手指が（中指、環指、小指）はほとんど侵されないか、最後に侵される。また骨格低形成に伴って、骨格筋の低形成もみられる（図4）。さらに上肢帯筋では上腕骨、肩甲骨、鎖骨などは正常にも関わらず、低形成がみられる症例もある。

② 対称性と上肢優位性

完全な左右対称性はほとんどないが、若干の左右差があり、上肢の低形成が出来上がっている。これは薬剤が母体に吸収され、臍帯血を介して胎児に移行し、

全身を循環するためと考えられる。2015年東京で開催された第1回国際サリドマイド胎芽症シンポジウムで、Janet McCredie は片側性症例もありうると述べている。日本の症例では一見片側は正常であるが、わずかに母指球筋の低形成が認められることもある。母指球筋低形成の有無を診る必要があり、日本のサリドマイド胎芽症では片側性の症例はない。

さらに下肢はほぼ侵されず、上肢のみに限定している症例が多い。

③ 上肢低形成の重症度分類

上肢低形成の程度によって、最重度、重度、中等度、軽度の4段階に分類している（表1、図5）。頻度は重度、中等度、軽度、最重度の順になっている。

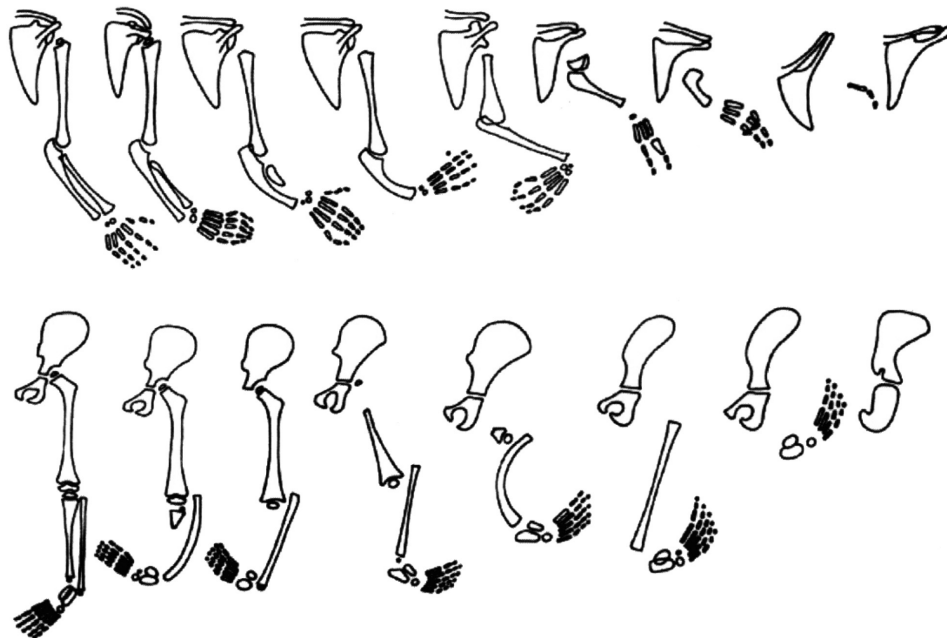


図4 サリドマイド胎芽症低形成パターンと重症度
(Henkel HL, Willert HG: Dymelia: A classification and a pattern of malformation in a group of congenital deformities of the limbs. J Bone & Surg 1969;51:399-414.)

表1 上肢低形成の重症度分類基準

最重症	最重症型上肢障害群 a) 両側無肢症または海豹症 b) 無肢症または海豹症 + 重度エクトロメリア
重症群	重症型上肢障害群 a) 海豹症 + エクトロメリア b) 両側重度エクトロメリア c) 重度エクトロメリア + エクトロメリア
中等度群	前腕障害群 a) 重度エクトロメリア + 手のみの異常 b) 両側エクトロメリア c) エクトロメリア + 手のみの異常
軽症群	手指障害群 a) 両手のみの異常 b) 片手の異常

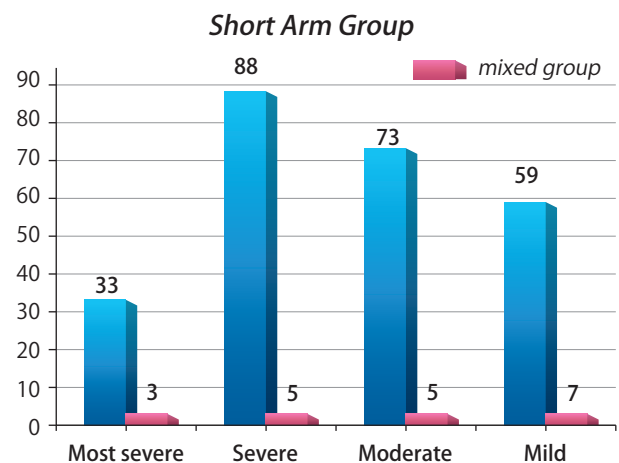


図5 上肢低形成の重症度分類

④ 聴器低形成

基本的に耳介、耳道、難聴の3つの要素がある。外耳および内耳の低形成に伴う外耳奇形、中耳道狭窄などに伴う伝導性難聴、第8脳神経の内耳神経の低形成による感音性難聴などがあり(図6、表2)。さらにその他に、第6脳神経核欠損に伴うDuane症候群、第7脳神経核の低形成に伴う顔面神経麻痺やワニの涙現象を随伴することが多い。聴器低形成群に上肢低形成を合併する確率は20/309(6%)ほどである。聴器低形成の重症度は、基本的に難聴の程度によって決められている。したがって、裁判資料作成時の12~14歳児のこの難聴程度に基づいている。今日、あ

Severity	Hearing loss
Most severe	Bilateral > 60dB
Severe	Bilateral 30-60dB
Moderate	Unilateral > 60dB
Mild	Unilateral 30-60dB

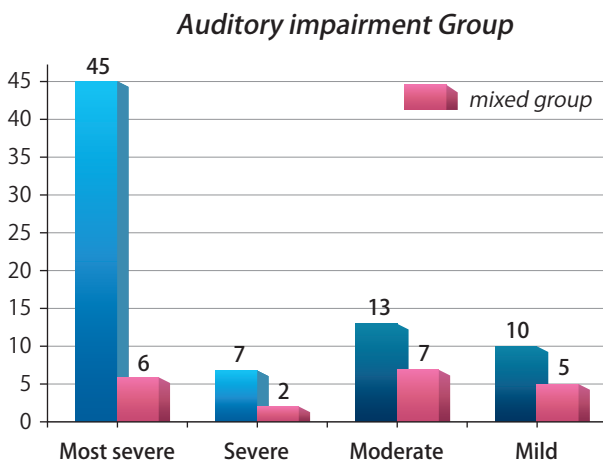


図6 難聴の重症度の分類基準

表2 聴器低形成の種類と分類

N=75 (♂43, ♀32) 150耳	
耳介変形	77耳
無耳症	10
小耳症	47
異形成	20
耳道変形	64耳
閉鎖症	28
狭窄症	36
難聴	147耳
伝音性	18
感音性	97
混合性	32

(1987年, Tanaka, Yより改変引用)

る症例では「3:中等度」であったものが30~40歳代で「5:最重度」になっており、加齢に伴った難聴の増悪は考慮されていない。

5. サリドマイド胎芽症の診断

New Claimersに対して、サリドマイド胎芽症の診断は可能であろうか。あるいは上肢低形成と聴器低形成の合併で、さらに内部臓器奇形を考慮して、サリドマイド胎芽症の診断は可能であろうか。残念ながら、サリドマイド胎芽症と同様の奇形症候群が1つならず、数種類の症候群を鑑別診断しなければならない。いずれも軸前縦列低形成であり、Duane症候群、内部臓器の欠損などの合併症がある。さらに耳鼻科的所見に関してもほぼサリドマイド胎芽症と同じような奇形を呈している。これらはいずれも遺伝性疾患であることが特徴である。

この中には、① Holt-Oram 症候群 —TBX5 遺伝子異常、② Duane-radial ray 症候群 (Okhiro 症候群) —SALL4 の突然変異、③ Townes-Brocks 症候群 = 鎖肛 + 耳介奇形 + 母指奇形 + 腎奇形、常染色体優性遺伝疾患 SALL1 遺伝子 (染色体 16q12.1) のヘテロ変異により発症する、④ TAR (Thrombocytopenia-absent radius) 症候群 —RBM8A 遺伝子、染色体 1q21.1、⑤ VATER 症候群あるいは VACTERL 症候群は、V = 椎体異常、A = 鎖肛・肛門奇形、TE = 気管食道瘻、R = 腎奇形 (renal)・橈骨側奇形 (radial) という5徴候の頭文字の組み合わせで命名されている。さらにC = 心奇形 (cardiac)、L = 四肢奇形 (limb) を含め、VACTERL 連合と呼ぶこともある。さらに⑥ Fanconi 貧血 (心臓、四肢、椎体の異常) も鑑別診断の1つに挙げられることもある。

[栢森良二]

1 生活習慣病対策



- 全体的に男性に多く生活習慣病が認められているが、今後、閉経を迎えるサリドマイド胎芽症者が増えていくと女性にも生活習慣病の割合が増えていくことが予想される
- 脂肪肝の約4割に脂質異常症を認めた。痛みを伴わない検査である腹部超音波検査で脂肪肝を指摘された場合は積極的に採血を行って、脂質代謝異常などの生活習慣病、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
- 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を合併している症例も少なくない。胆嚢欠損の約4割に塊椎を認めた。肩こりや痛みのある人の場合、健診などの腹部超音波検査で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

1. 生活習慣病

サリドマイド胎芽症においても日本の一般人口と同様に生活習慣病を認めている。

① 生活習慣病の定義と概念

生活習慣病とは、不適切な食生活（エネルギー・食塩・脂肪の過剰等）、運動不足、喫煙、飲酒などの生活習慣が原因で発症したり進行する病気のこと、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症などがある。

近年、日本の一般人口において急速な人口高齢化の進展に伴い、疾病構造も変化し、疾病全体に占める糖尿病、高血圧、脂質異常症、癌、虚血性心疾患、脳血管疾患等の生活習慣病の割合が増加傾向である。

② サリドマイド胎芽症における生活習慣病の頻度

サリドマイド胎芽症における生活習慣病の頻度をみると表1の通りである。男女ともに脂肪肝、高血圧の頻度が高く、全体の約半数に認められた。次いで非アルコール性脂肪性肝疾患、脂質異常症、中心性肥満、高尿酸血症、耐糖能異常の順に多く認められた。メタボリックシンドロームは男性のみで男性の約20%に認めた。今回の健診の結果では全体的に男性に多く生活習慣病が認められている。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。これは女性ホルモンなどがメタボリックシンドロームの発症に抑制的に働いている可能性がある。現状では男性ホルモン、女性ホルモンとインスリン感受性、メタボリックシンドロームの関係について定説はない。し

表1 サリドマイド胎芽症における生活習慣病の頻度

因子	全体 (%)	男性 (%)	女性 (%)
中心性肥満	20/82 (24.4)	14/33 (42.4)	6/49 (12.2)
脂質異常症	26/73 (26.3)	18/44 (40.9)	8/55 (14.5)
高血圧	42/85 (49.4)	26/39 (66.7)	16/46 (34.8)
耐糖能異常	16/98 (16.3)	12/43 (27.9)	4/55 (7.3)
高尿酸血症	22/99 (22.2)	19/44 (43.2)	3/55 (5.5)
中心性肥満と脂質異常症	3/94 (3.2)	3/40 (7.5)	0/54 (0.0)
中心性肥満と高血圧	5/85 (5.9)	2/34 (5.9)	3/51 (5.9)
中心性肥満と糖代謝異常	1/91 (1.1)	0/37 (0.0)	1/54 (1.9)
メタボリックシンドローム	7/87 (8.0)	7/34 (20.6)	0/53 (0.0)
脂肪肝	43/84 (51.2)	25/37 (67.6)	18/47 (38.3)
非アルコール性脂肪性肝疾患	16/48 (33.3)	13/24 (54.2)	3/24 (12.5)
骨粗鬆症	8/64 (12.5)	3/27 (11.1)	5/37 (13.5)



生活習慣病、脂肪肝、脂質異常症、高尿酸血症、メタボリックシンドローム、無胆嚢症、塊椎、閉経

かしながら、女性は閉経前と考えられる 50 歳以下では HOMA-R3 以上 (HOMA-R : homeostasis model assessment insulin resistance はインスリン抵抗性の指標で、 $HOMA-R = \text{空腹時インスリン値} (\mu U/mL) \times \text{空腹時血糖値} (mg/dL) / 405$ で求まる。HOMA-R 1.6 以下で正常、HOMA-R 2.5 以上でインスリン抵抗性ありと判断される。よって HOMA-R3 以上ということはインスリン抵抗性あり、ということである) にもかかわらずメタボリックシンドロームの頻度が有意に低いという報告がある。無月経、高アンドロゲン血症を伴う多嚢胞性卵巣症候群ではメタボリックシンドローム類似のインスリン抵抗性の状態になること、メトフォルミン、チアゾリジン系の薬剤によりインスリン抵抗性の改善を図るとメタボリックシンドローム類似の病態のみならず無月経にも改善が認められる報告がある¹⁾ ことから、女性ホルモンとメタボリックシンドロームの病態には相互に影響があることが予測される。今後、閉経を迎えるサリドマイド胎芽症者が増えていくと生活習慣病の割合が増えていくことが予想される。

脂肪肝もメタボリックシンドローム同様、男性に多く認められた。男性は女性の約 4 倍多く非アルコール性脂肪性肝疾患を認めた。男性の脂肪肝の割合は 30 歳以上でほぼ変わらず、一方、女性は年齢と共に脂肪肝の割合が増え、60 歳代で脂肪肝の割合が男女で等しくなるという報告もある²⁾。メタボリックシンドロームの発症頻度が男性に多かった理由と同じく、この報告からも女性ホルモンが脂肪肝の発症頻度に影響することが示唆される。エストロゲンが内臓肥満を抑

制するため、閉経で女性ホルモンが減少すると脂肪肝の進展につながることを予想される。よって、これから閉経を迎えることにより女性のサリドマイド胎芽症にも脂肪肝が増えてくることを予想され、今から食事に気をつけるなどして脂肪肝を予防していくことが肝要と思われる。なお、脂肪肝の約 4 割に脂質異常症を認めた。脂肪肝はメタボリックシンドロームの肝臓の表現型と一般にも言われている。今回の結果からも、痛みを伴わない検査である腹部超音波検査で脂肪肝を指摘された場合は積極的に採血を行って、脂質代謝異常などの生活習慣病、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、脂質異常症は動脈硬化、腎機能低下の危険因子と考えられ、健診によるこれら生活習慣病の早期発見および食事、栄養指導を含めた早期治療が重要であると考えられる。サリドマイド胎芽症の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多く認められた (図 1)。食生活習慣と生活習慣病の間に統計学的に有意な関連性は認めなかったが、脂質異常症が多いことを考慮すると、今後、食事療法として肉類を控えることを指導していくことが推奨される。

また、高尿酸血症はレニン・アンジオテンシン系を介して慢性腎臓病の発症に関連していることが知られている。上肢障害型の透析導入が難しいことを考えれば、腎機能の保護は重要な課題である。サリドマイド胎芽症を診察する医師は尿酸値を含め、腎機能を保護するという視点を欠いてはならない。

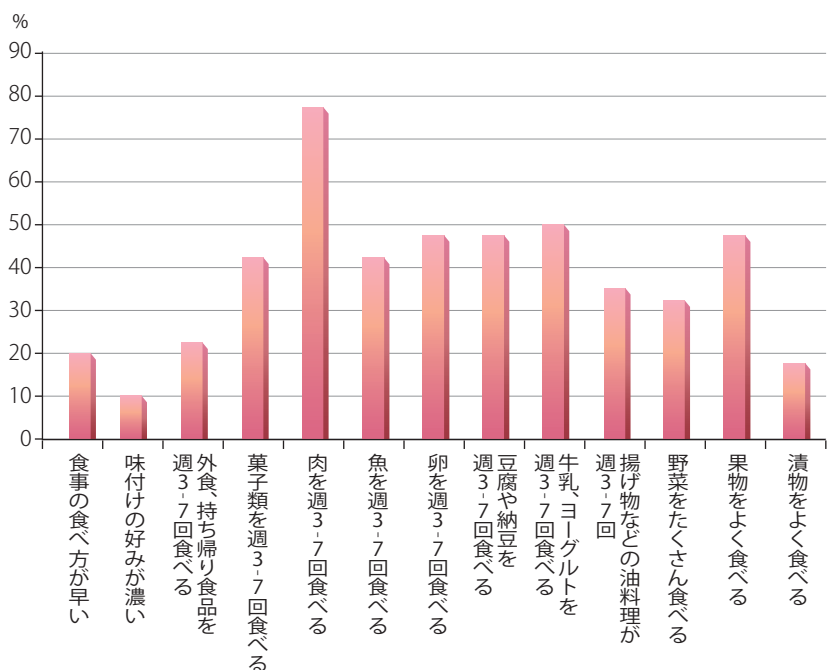


図 1 食生活習慣

今回の健診でサリドマイド胎芽症において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が、心電図にて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をすることを提言する。心電図で左室肥大と診断された場合は、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。採血が困難な上肢低形成型のサリドマイド胎芽症は虚血性心疾患のカテーテル治療や透析のためのシャント手術が困難である。脳血管疾患を含めたこれら「血管の病気」を予防する必要性は極めて高い。血圧のコントロールは脳を含めた血管疾患を予防するうえで重要である。なお、上肢障害があっても障害が軽症の方は、普段、血圧を上肢で測る習慣があるようだ。しかし障害で上肢周囲径が短ければ、血圧の結果が過小評価されやすいことなどは今後起こりうる問題点、課題点として挙げられる。

2. 無胆嚢症

サリドマイド胎芽症者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、肝臓などに認めた³⁾。これら内部障害の関連を無胆嚢症を中心に検討したところ、胆嚢欠損を認めたサリドマイド胎芽症の約4割に塊椎を認めた。肩こりや痛みのある人の場合、健診などの腹部超音波検査で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と思われる。さらに無胆嚢症は上肢低形成型ないし混合型の方にみられ、聴器低形成型のみの方には認めなかった。また、塊椎のうち87.5%が上肢低形成型ないし混合型であった。上肢低形成とこれらの内臓器障害（無胆嚢症、塊椎）に統計学的には有意な関連は認めなかったが、奇形学的な観点から若干の考察を加えよう。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胚子期（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⁴⁾。

文献

- 1) 野口義彦, 龍野一郎, 齋藤康: 女性外来診療マニュアル B. 女性によくみられる疾患 2. 女性とメタボリックシンドローム. 婦人科治療 2007; 4: 518-522.
- 2) Kojima S, Watanabe N, Numata M, et al: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J Gastroenterol 38:954-961, 2003.
- 3) 蓮尾金博, 和田達也: サリドマイド胎芽病者の身体内部の異常に関する研究. 吉澤篤人: 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研究事業「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 (H23- 医薬 - 指定 -023)」平成 24 年度総括・分担研究年度終了報告書. 2013, 14-16.
- 4) 吉澤篤人: 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研究事業「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 (H23- 医薬 - 指定 -023)」平成 23 年度総括・分担研究年度終了報告書. 2013, 1-5.

[志賀智子]



- 運動制限からくる肥満症に留意する
- 主に脂肪肝による肝機能障害がみられる
- 脂質異常症の頻度が高い
- 耐糖能障害や慢性腎臓病 (CKD) を呈する症例がある
- 女性だけでなく、男性にも骨粗鬆症の症例がある
- サリドマイド (誘導体) 自体が甲状腺機能異常や内分泌・代謝異常を引き起こす

1. はじめに

当院では、これまでに男性 10 例、女性 23 例の計 33 例 (平均年齢 52 歳) の健診を行った。以下にその概要を示す。

- 男性 1 例 (10%) と女性 6 例 (26%) に軽度肥満 (BMI=25-30kg/m²) を認めた。
- 男性 2 例 (20%) と女性 3 例 (17%) が ALT 高値であった。
- 約半数 (16 例 / 33 例) に高 LDL コレステロール血症 (>120mg/dL) を認めた。また、男性 4 例 (40%) と女性 3 例 (13%) に高中性脂肪 (TG) 血症 (>150mg/dL) を認めた。一方、低 HDL コレステロール血症は認めなかった。
- HbA1c (NGSP) 値は、1 例が 6.5% (女性) で、残りは 6.2% 以下であった。
- 男性 5 例 (50%) と女性 1 例 (4%) に高尿酸血症 (>7.0mg/dL) を認めた。
- 男性 1 例 (eGFR =55) と女性 2 例 (eGFR =17、59) が CKD (eGFR<60 mL/min/1.73m²) のカテゴリーであった。
- 骨密度は、腰椎で YAM<70% が 2 例 (男 1 女 1)、YAM=70-80% が 5 例 (男 1 女 4)、大腿骨頸部で YAM<70% が 3 例 (男 1 女 2)、YAM=70-80% が 11 例 (男 2 女 9) であった。
- 血中 TSH 値を測定した 7 例中、1 例が軽度高値、1 例が軽度低値であった。

2. 過体重

サリドマイド胎芽症では、四肢の発達障害だけでなく、外出が億劫になりがちであることなどから、過体重になりやすいことが想定される。当院で検診を行った対象者に高度の肥満者 (BMI>30) はなかったが、軽度肥満 (BMI>25) に該当する者が 5 人に一人みられた。今後、高齢化に伴い健常四肢を含めた筋肉量減少 (サルコペニア) と、それに伴う基礎代謝低下からくるさらなる体重増加 (サルコペニア肥満) が懸念される。各人において、筋肉量を維持する工夫が必要であると考えられる。

3. 脂肪肝

ALT 高値とは別に、14 例 (42%、男 5 例 : 50%、女 9 例 : 39%) に超音波検査で脂肪肝の所見 (肝腎コントラストの増強) を認めた。食生活の改善が求められる (NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014. 日本消化器病学会編)。

4. 脂質異常症

血中 LDL コレステロール値は、140mg/dL 台が男女各 1 例、150mg/dL 台が男性 1 例、170mg/dL 台が女性に 1 例あった。血中 TG は、200mg/dL 台が男性 1 例、女性 2 例、300mg/dL 台が女性に 1 例あった。脂質異常の持続は動脈硬化症の進展につながる。食習慣の是正や適切な薬物治療が望まれる (動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 : 日本動脈硬化学会編)。



生活習慣病、肥満症、脂肪肝、脂質異常症、耐糖能障害、慢性腎臓病 (CKD)、骨粗鬆症、甲状腺機能異常、内分泌・代謝異常

5. 糖代謝異常

現状では、明らかな糖尿病患者は認めなかった。HbA1c 値が 6.5% であった女性では、血糖値が基準値内であったため直ちに糖尿病とは診断されなかったが、脂肪肝の所見と ALT 高値 (50 IU/L 台)、軽度の高 LDL コレステロール血症を認めた。リスク因子の蓄積は動脈硬化性疾患の発症につながるため注意 (食事療法・運動療法) が必要である (糖尿病診療ガイドライン 2016 : 日本糖尿病学会編)。

6. 高尿酸血症

高尿酸血症は痛風 (発作) の原因となるだけでなく、現在では動脈硬化性疾患のリスク因子の一つと考えられている。男性の 1 例は血中尿酸値が 8 mg/dL 台であったことから、尿路結石や腎障害、高血圧や虚血性心疾患、糖尿病やメタボリック症候群など、いずれかの合併症が並存する場合は薬物治療が勧められる (尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版 2012 : 日本痛風・核酸代謝学会編)。

7. CKD

CKD の詳細は他項に譲るが、eGFR が 17 mL/min/1.73m² であった女性では、超音波検査で多発性嚢胞腎の所見を認めた。サリドマイド胎芽症では片腎などの形成異常も報告されているが、明らかな形成異常がなくとも、加齢に伴う腎機能低下が健常人より早く進む可能性があり注意 (定期健診) が必要である (エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 : 日本腎臓学会編)。

8. 骨粗鬆症

骨粗鬆症と診断される者は男性 2 例 (20%)、女性 3 例 (13%)、骨量減少と診断される者は男性 1 例 (10%)、女性 10 例 (43%) であった。骨粗鬆症の危険因子は内的要因として、① 55 歳以上の閉経後女性、② 痩せている、③ ステロイドを服用している、④ 糖尿病や甲状腺の疾患を持っている、⑤ 家族に骨粗鬆症の人がいる、ライフスタイルとして、⑥ 喫煙者、⑦ アルコールの摂取の多い方、⑧ 運動しない・日光に当たらない、である (骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 : 日本骨代謝学会編)。サリドマイド胎芽症では、特に⑧に注意が必要であると思われる。

9. 内分泌・代謝異常

今回は内分泌機能に特に注目した検診は行っていないが、サリドマイド自体に以下のような副次作用が報告されていることから、胎生期における薬物曝露が内分泌系臓器の発生過程にも何らかの影響を及ぼすことは十分考えられる。

サリドマイドやその誘導体であるレナリドミドの内分泌・代謝領域における副次的効果

- ① インスリン抵抗性の増大¹⁾。
- ② 甲状腺機能低下症²⁻⁵⁾ : 頻度は 0.9% (添付文書より)、甲状腺炎 (甲状腺中毒症) の惹起^{6,7)}。
- ③ 副腎機能低下症⁸⁾。
- ④ 性腺機能低下症⁹⁾。

文献

- 1) Iqbal N1, Zayed M, Boden G. Thalidomide impairs insulin action on glucose uptake and glycogen synthesis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1172-6, 2000
- 2) Alexander, IRW. Acute Myxedema. *Br Med J* 2:1434, 1961
- 3) de Savary N, Lee R, Vaidya B. Severe hypothyroidism after thalidomide treatment. *JR Soc Med* 97:443, 2004
- 4) Figaro MK, Clayton W Jr, Usuh C, et al. Thyroid abnormalities in patients treated with lenalidomide for hematological malignancies: results of a retrospective case review. *Am J Hematol* 86:467-70, 2011
- 5) Iams WT, Hames ML, Tsai JP, et al. Increased serum tumor necrosis factor α levels in patients with lenalidomide-induced hypothyroidism. *Exp Hematol* 43:74-8, 2015
- 6) Stein EM, Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Thyroid* 17:681-3, 2007
- 7) Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 103:1572-87, 2011
- 8) Yorke RA, Sutton WS, Kilshaw D, et al. Neuropathy, hypoglycaemia, and adrenal dysfunction during treatment with thalidomide. *Br Med J* 8:306, 1962
- 9) Ordi J, Cortes F, Martinez N, et al. Thalidomide induces amenorrhea in patients with lupus disease. *Arthritis Rheum* 41:2273-5, 1998

[田上哲也]

3 腎疾患と高血圧、循環器疾患



- 透析に陥らないよう CKD の早期発見に努め、見つかったら早めに腎臓内科専門医に紹介する
- 腎・尿路・泌尿器系の奇形に注意する
- 血圧を測定する際には本書や「サリドマイド胎芽病診療 Q & A」に則って測定する
- 上肢での血圧測定が難しい場合、下肢の内果周辺で測定し、推定式を用いて上肢の収縮期血圧を推定する
- 先天性心疾患を見逃さないようにする
- 著明な心電図異常や心臓超音波検査異常が見つかった場合、サリドマイド胎芽症を扱える病院の循環器内科医に紹介する

1. 慢性腎臓病 (CKD)

サリドマイド胎芽症では、運動不足や肥満、耐糖能障害、脂質異常症、高血圧（血圧測定が行われず診断が遅れがち）などの生活習慣病により慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）に陥りやすい。一部のサリドマイド胎芽症者は医療施設での診療を回避する傾向があるほか、薬の副作用に対する懸念から積極的な薬の内服を嫌うため生活習慣病が進行し易いことを理解しておく必要がある。

① CKD の定義と概念

広く知れ渡った概念であるが、念のため下に示す。

- i 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。特に蛋白尿の存在が重要。
 - ii 糸球体濾過量（glomerular filtration rate : GFR） $< 60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$
- i、ii のいずれか、または両方が 3 カ月以上持続する。

CKD の原因疾患の多くは、検尿異常を来す慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群、糖尿病性腎症、高血圧性腎疾患（腎硬化症など）である。その他にも片腎や多発性嚢胞腎などの解剖学的異常、尿細管障害による低 K 血症などの電解質異常も含まれる。



慢性腎臓病 (CKD)、GFR、腎・尿路奇形、停留嚢丸、血液透析、シャント、高血圧、血圧測定法、下肢血圧、肢収縮期血圧予測値、末梢動脈疾患 (PAD)、高血圧治療ガイドライン、先天性心疾患、虚血性心疾患、心不全、心電図、心臓超音波検査、聴覚障害

② CKD の診断と考え方

日常臨床では、CKD は 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿と $\text{GFR} < 60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ で診断する。

また、GFR は血清クレアチニン (Cr) と年齢、性別より成人では日本人の GFR 推算式を用いて推算 GFR (eGFR) として評価する¹⁾。したがって、日常的検査さえ実施すれば診断は容易である。さらに、eGFR によって腎機能障害の程度を分類する。 $45 \leq \text{eGFR} < 60$ だと G3a、 $30 \leq \text{eGFR} < 45$ だと G3b、 $15 \leq \text{eGFR} < 30$ だと G4、 $15 \leq \text{eGFR} < 30$ だと G5 となる。とくに、 $60 \leq \text{eGFR}$ の G1 や G2 の腎機能が保たれているケースはよいが、G3a 以上 ($\text{eGFR} < 60$) のサリドマイド胎芽症者は腎臓内科の専門医に紹介し、専門医と連携しながら腎機能保護に努めなければならない。

サリドマイド胎芽症では四肢の先天性奇形だけではなく、内臓器の先天性異常も多い。腎・尿路奇形も例外ではなく、内科系診療を行う際、超音波検査や CT、MRI などによる内臓器の検討を一度はしておくべきである（厚労省のサリドマイド胎芽症研究班のドック健診に応募した胎芽症者は必ず検討を受けている）。片腎や腎盂の形態的異常、尿管・膀胱の形態的異常、停留嚢丸などについてチェックしておく必要がある。片腎だとそれだけで中高年に腎機能が低下することもあるし、停留嚢丸を放置すると悪性腫瘍につながりやすいとされており、わが国でもドイツ、英国でもサリドマイド胎芽症専門家から注意すべき項目として取り上げられている。

③ CKD の重要性と進行について

CKD は心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) の危険因子であり、GFR が低下すればするほど相対リスクは高くなるため、そういう意味でも CKD の有無を検討すべきである。

また、糖尿病や高血圧を原因とする CKD 患者では、腎炎を原疾患とする CKD 患者以上に CVD 発症のリスクが高いとされているが¹⁾、いずれの疾患も今後サリドマイド胎芽症者に合併し易い疾患であるため、それらの管理・治療は極めて重要である。50 歳代となったサリドマイド胎芽症者すべてに言えるが、これらの生活習慣病をきちんとコントロールしていくため、一人ひとりに必ず内科医がついて定期的に見守っていく形が望ましい。

CKD G3a 以上のステージのサリドマイド胎芽症者を診た場合、腎臓内科専門医と連携して、なるべく GFR が保たれるように尽力する。治療の基本は原疾患の治療であり、例えば糖尿病性腎症であればまず糖尿病のコントロール、原発性糸球体腎炎であれば腎炎治療が優先される。次に、高血圧の適切なコントロールや食事療法 (減塩、低蛋白、低カリウムなど) も重要である。腎機能を悪化させるリスク (例えば、造影剤使用や NSAID、脱水など) についても説明しておく必要がある。

蛋白尿やネフローゼを認め、腎生検の適応を考え実施する時には注意が必要である。一般に、サリドマイド胎芽症者に対する腎生検は不可能ではないが、施行が困難であるため、可能であれば扱ったことがある病院に依頼すべきである。つまり、上肢・下肢の障害者であれば、腎生検時ベッド上での安定な姿勢保持が難しいケースが多いほか、内臓器そのものが解剖学的に変位していることもあり慎重な事前評価の後、実施すべきである。また、聴覚障害者では手話や大きな文字による指示が必要になるなど、コミュニケーションが取りづらく、通常の腎生検よりも手間をかけないと無事にやり遂げられないであろう。

CKD が進行して末期腎不全に至ると、血液透析、腹膜透析を開始することになるが、その場合も困難が待ち受ける。サリドマイド胎芽症者で末期腎不全に至った場合、洋の東西を問わずほとんどは血液透析が導入されている。実数は正確ではないが、わが国やドイツ、英国には少なくとも 2, 3 名以上の血液透析患者が存在する。維持血液透析を始める場合、毎回穿刺すべき血管、いわゆるシャントを造設する必要があるが、これが容易なことではない。サリドマイド胎芽症者の血管は細くて発達が悪いうえに、血管の走行は教科書通りでないことが多い。おまけに前腕部の骨や関節の変形、短小化があって、血管吻合に支障

を来すこともある。したがって、熟練した血管外科医、腎臓内科医であっても動静脈を吻合する普通の arteriovenous fistula (AVF) の作成は難しい。可能な限り、事前に血管造影や超音波検査、静脈可視化装置などによる入念な検討を要する。しかし、実際にはそれでもシャント作成が難しく人工血管 (グラフト) の挿入を余儀なくされていることが多い。よって、末期腎不全に至りシャント造設が必要になったら、熟練のシャント医を紹介し、1 回の手術で十分な血流が得られるよう配慮すべきである。このことは透析用シャントに限ったことではないが、サリドマイド胎芽症者でない平均的血管の患者と比べて、血管手術の難易度が高いことは間違いないからである。

2. 高血圧

わが国には約 4,300 万人の高血圧患者がいると推定されている。高血圧に起因する死亡者数は年間約 10 万人と推定され、喫煙に次いで多い。しかも、心血管病死亡の約 50%、脳卒中罹患の 50%以上が、至適血圧を超える血圧高値に起因するものと推定される²⁾。わが国の高血圧有病率は 50 歳代以上の男性と 60 歳代以上の女性では 60%を超えていると言われ、50 歳代になったサリドマイド胎芽症者において、高血圧はとくに注意が必要な疾患である。

① 高血圧の診断

診察室での血圧が正常域血圧 (140/90 mmHg 未満) を超え持続したら高血圧と考えていいが (表)²⁾、サリドマイド胎芽症者で上肢障害がある場合、左右で測り比べたり、日をずらして反復測定するなどの慎重な評価が必要となる。

② 血圧測定法と評価

上肢障害者の場合、上腕部、前腕部の奇形が軽度であれば、まず肘部で上腕動脈の拍動を確認してから通常の方法で血圧を測定する。左右で上腕、前腕の形態が大きく異なる場合、肘関節の変形などが少なく骨も手までしっかりと発達している側を優先して血圧を測定する。とくにこうした症例では、左右の拍動を触診でしっかり吟味してから測定部位を決定することも重要になる。低形成により両肘部とも血圧測定が無理だと判断した場合には、後述する下肢での血圧測定により測定値を得て補正式で正しい血圧を推定する。

上腕部で血圧を測定する際、マンシエットの大きさにも留意する必要がある。通常の高血圧計の場合、いわゆる M サイズは上腕の適応周囲長が 21 ~ 30 cm となっている。よって、平均的な腕のサイズであれば M

成人における血圧値の分類 (mmHg)

	分類	収縮期血圧		拡張期血圧
正常域血圧	至適血圧	<120	かつ	<80
	正常血圧	<130	かつ/または	<85
	正常高値血圧	130～139	かつ/または	85～89
高血圧	I度高血圧	140～159	かつ/または	90～99
	II度高血圧	160～179	かつ/または	100～109
	III度高血圧	≥180	かつ/または	≥110
	収縮期度高血圧	≥140	かつ	<90

日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2014²⁾

サイズのマンシエットでいいが、たまに腕が相当細いサリドマイド胎芽症者がおり、上腕周囲長が明らかに20 cm未満であれば、Sサイズのマンシエットで測ったほうが正確である。

下肢で血圧測定せざるを得ない場合、まず内果周辺で後脛骨動脈の拍動を触知する³⁾。下肢では電子血圧計(オシロメトリック法)で血圧測定することが推奨されており、内果の後方に後脛骨動脈が見つかったら、その位置に「○マーク」を合わせるようにしてマンシエットを巻く。次に、安静かつゆったりと深呼吸をしてもらいながら、測定スイッチを押して血圧を測定する。基本的に2回以上、複数回測定を繰り返すが、Mサイズのマンシエットで測定した場合、上肢収縮期血圧予測値は以下の式によって計算するとよい(前研究班が作成)³⁾。

上肢収縮期血圧予測値 = $0.88 \times (\text{下肢収縮期圧} + 8)$

自らサリドマイド胎芽症者であり医師でもあるドイツ人のJan Schulte-Hillenは、ネット上で血圧測定に関する検討結果を述べており参考になる記述も多い^{URL1)}。それによると、日本人とヨーロッパ人の違いがあるものの、下肢で測定した収縮期血圧は上肢より20%高いとしている。

③ 下肢血圧に関する追加コメント

下肢の動脈硬化が強い場合や末梢動脈疾患(peripheral artery disease : PAD)がある場合には、以下の点に配慮することが必要である³⁾。

- 動脈硬化が強い患者の場合、ABI (ankle brachial pressure) を検討すべきだが、サリドマイド胎芽症者で上肢の低形成が著しい場合には測定不可である。その場合、両下肢の血圧に左右差がないか確認し、もしも左右差があれば、膝窩動脈、大腿動脈も触診して脈の強さに差がないか触診にて確認する必要がある。それによって、下肢動脈の狭窄や閉塞

を類推するきっかけが得られるはずである。

- PADの場合、血圧測定値は低めに出やすくなるので、正確な評価がしづらいことも頭に入れておく。
- 両下肢の血圧に差を認めた場合、上腕用のマンシエットを足首に巻いてドプラー血流計で足背動脈と後脛骨動脈の収縮期圧測定を試みる。どちらか高い方を下肢血圧と見做し、これらに左右差がないか確認してみる。ドプラー血流計がない場合、足背動脈と後脛骨動脈の収縮期圧を聴診することで測定できる場合もあるので、試してみる。

④ 高血圧の治療

減塩など生活習慣に関わることを指導するほか、高血圧治療ガイドライン²⁾にしたがって降圧薬を選択し治療すればよい。原則として、サリドマイド胎芽症に特有の禁忌となる降圧薬はない。年齢や高血圧の程度、合併症などに鑑みて通常の治療を行えばよい。但し、高血圧以外の他の疾患がある場合など、内服すべき薬剤の種類が増えるときにはサリドマイド胎芽症者の気持ちに沿って考えなければならないことも多い。すなわち、なるべく薬剤を服用したくない患者が多いので、服薬の意義を丁寧に説明したり多くの錠剤を服薬しなくてもいいように降圧薬を選択するなどの工夫が必要である。稀ではあるが、顔面神経麻痺や嚥下障害などの問題を抱える胎芽症者だと、服薬コンプライアンスにも配慮した治療薬の選択も必要となる。

3. 心疾患

狭心症や心筋梗塞、心不全などは、中高年になると一般内科領域でよく遭遇する疾患である。とくにヨーロッパでは心疾患がわが国以上に多いため、サリドマイド胎芽症者における心疾患対策は専門家の間で高い関心を集めている。

① 先天的な心臓の障害

サリドマイドがいわゆる先天性心疾患（弁膜症や心房中隔欠損症など）を引き起こすことはよく知られている。重篤な先天性心疾患があった場合、サリドマイド胎芽症者は生後間もなく亡くなったり運よく手術を受けて軽快するなりして、中高年になって取沙汰されることは珍しい。しかし、内科系の診察を受けた時には、心臓の聴診をするか心臓超音波検査を実施しておきたい。軽症～中等症の場合、先天性心疾患が見落とされている可能性がなくはないからである。

最近、サリドマイドによる先天性障害は多岐にわたっていることが証明されつつある。したがって、先天的な心筋の伝導障害による不整脈や冠動脈の走行・形態異常を指摘する研究者もいる。したがって、心電図異常を伴う不整脈や虚血性心疾患を認めた場合、先天性障害に由来するものかどうかは検証してみる必要がある。

② 虚血性心疾患、心不全

サリドマイド胎芽症者では、運動不足や肥満、耐糖能障害、脂質異常症、高血圧、さらにはCKDの合併によってCVDを発症するリスクは高い。したがって、血圧測定のみならず心電図や心臓超音波検査を怠るわけにはいかない。もしも心電図で明らかな異常が認められた場合や心臓超音波検査で無視できない問題が見つかった場合、速やかに循環器内科医に紹介すべきである。但し、簡単な投薬ですむようなケースはともかく、心臓カテーテル検査や侵襲的処置が必要な場合には、なるべくサリドマイド胎芽症診療の経験がある病院に送るのが賢明である。この条件に合う病院を容易に見つけられない場合、サリドマイド胎芽症研究班の国立国際医療研究センター病院や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などに相談するのも一つの方法である。何故なら、サリドマイド胎芽症者の場合、上肢や下肢の障害のため、体のバランスを取りにくかったり運動機能が低下しているといった問題の影響で負荷心電図すら困難な場合もあるからである。聴覚障害を有するサリドマイド胎芽症者も通常のように簡単に負荷心電図を実施することは難しく（コミュニケーション障害）、慣れていないと現場の技師、看護師が困窮するかもしれない。

虚血性心疾患が認められて心臓カテーテルを実施する場合も注意しなければならない。単に姿勢や体のバランスの問題だけではなく、あらゆる血管の走行が通常とは異なっている可能性がある。上肢障害者の場合、低形成が軽ければ不可能ではないが、それが中等症以上であれば、上腕にカテーテルの穿刺部位を見出すことは難しい。また、生活するうえで貴重な上肢の

動脈を万一障害することになったらサリドマイド胎芽症者に大きな損害を与えることになりかねない。無論、CKDを合併していれば将来のシャント造設にも悪影響を及ぼす。よって、上肢からカテーテルを行う場合にはよほど吟味してかかる必要がある。では、大腿動脈からのアプローチならば何の心配もないかということでもない。大腿骨の奇形や股関節の異常を伴っているサリドマイド胎芽症者もいるので、そういう場合には穿刺部をよく選ぶ必要がある。おまけに、無事カテーテルが入っても、冠動脈自体に微妙な解剖学的変化が認められる可能性もあり、そうしたことを配慮せず安易にカテーテルを実施してしまう（ステント留置も含め）とインシデントにつながるの、細心の注意が必要である。

つまり、サリドマイド胎芽症は見た目の解剖学的異常（とくに骨の変化や体形）だけではなく、あらゆる部位で何らかの血管異常を合併している可能性があることを念頭に入れておく。逆に言うと、心疾患がとことん進行し心筋梗塞に陥ったり重症心不全になった場合の対処が大変なので、担当医は重篤な心疾患に陥らないようリスクマネージメントを心がけなければならない。禁煙の指導は言うに及ばず、肥満や糖代謝異常、メタボリックシンドローム、脂質異常症、高血圧、CKDなどに対する徹底した治療と管理を心がけ、心疾患の一次予防に努める必要がある。

文献

- 1) CKD 診療ガイド 2012. 日本腎臓学会編, 東京医学社, 東京, 2012
- 2) 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, ライフサイエンス出版, 東京, 2014
- 3) 吉澤篤人, 長瀬洋之, 関裕, 他: 6. 血圧の測定方法と評価, サリドマイド胎芽病診療 Q & A. pp41-44, 東京, 2014

参考 URL

- 1) Jan Schulte-Hillen. Measuring the blood pressure in patients with shortened arms due to thalidomide embryopathy. http://www.contergan-infoportal.de/fileadmin/downloads/NEUDOWNLOADS/Medizinische_Beitraege/Blutdruckmessen/GB_blood_pressure_measurements_in_thalidomiders_with_upper_extremity_defects.pdf#search=%27SchulteHillen+thalidomide%27

[日ノ下文彦]

4 呼吸器疾患と感染予防対策



- 胎芽症者に特有の呼吸器疾患や、呼吸機能障害は顕在化していない
- 上肢障害を有する胎芽症者では1秒率が低値傾向にあり、禁煙が望ましい
- 飛沫感染防止対策として、小耳症用マスク、ひもなしマスクもある
- インフルエンザウイルスはアルコール消毒の効果が高い。スプレー、ジェルタイプがあり、自動手指消毒器も数千円から市販されている
- ノロウイルスの感染予防対策には、手洗い、次亜塩素酸ナトリウムによる消毒、二枚貝の加熱処理がある
- 禁煙の薬物治療には、ニコチンパッチとバレニクリン内服がある
- 保険診療による禁煙治療の費用は、1日あたり約250円で、タバコ1箱より安価である
- 禁煙の意思が固まってから受診すると成功しやすい

1. 50才時の呼吸機能検査所見

現時点では、サリドマイド胎芽症に特有の呼吸器疾患や、呼吸機能障害は顕在化していない。平均年齢が50才時に施行された呼吸機能検査では、全体としては、%肺活量(%VC)は $89.6 \pm 2.6\%$ 、1秒率($FEV_1\%$)は $81.7 \pm 1.4\%$ と保たれていた(平均値 \pm 標準誤差, $n=28$ (男性14例, 女性14例)、平成24~25年度サリドマイド胎芽症者に対する健診事業結果より)。

しかしながら、拘束性換気障害(%VC < 80%)を5例で認め(男性4例, 女性1例)、うち4例に上肢障害を認めた。画像的には1例で心拡大、1例で両側の板状無気肺を認めたが、2例では胸部レントゲン写真や胸部CTでの異常所見は認めなかった。

また、閉塞性換気障害($FEV_1\% < 70\%$)を2例で認め(男性2例)、2例とも上肢障害を認めた。1例は上記の板状無気肺例で、他の1例は画像に異常を認めなかった。

上肢障害の有無別では(有:18例, 無:10例)、%VCに差はないが(有 vs 無, $89.3 \pm 3.3\%$ vs $90.1 \pm 4.5\%$)、 $FEV_1\%$ は上肢障害例で低値傾向であった($80.2 \pm 1.5\%$ vs $84.5 \pm 2.9\%$)。異常所見率は、%VC(14.3% vs 3.6%)、 $FEV_1\%$ (7.1% vs 0%)ともに、上肢障害例で頻度が高く、上肢障害を有しない場合、閉塞性換気障害は認めなかった。

これらのことから、閉塞性換気障害は、上肢障害と

の関連が示唆され、上肢障害と呼吸筋力低下が関連している可能性が考えられたが、喫煙歴を含めて、今後の検討を要する。重要な点は、上肢障害を有するサリドマイド胎芽症者が喫煙を継続すると、慢性閉塞性肺疾患(COPD)に至るリスクが高い可能性が示唆され、特に禁煙が望ましい。

2. 呼吸器感染症対策

—インフルエンザウイルスを中心に—

インフルエンザウイルス感染症は、2月頃をピークとして流行する。感染経路には、感染者の咳の飛沫に含まれるウイルスを吸入してしまう飛沫感染と、感染者が触れたドアノブなどに、別の人が手で触れ、鼻、口に再び触れることにより感染する接触感染の2種類がある。感染予防対策を列記する。

- ① 飛沫感染対策：マスクをする、人混みへの外出を控える
小耳症を有する場合、長いゴムのついたマスク(“小耳症用マスク”で検索, 図1)、シリコンテープで頬に貼付して装着する、ひもなしマスク(“ひもなしマスク”で検索, 図2)、なども市販されている。花粉症にも有効である。
- ② 接触感染対策：外出後の手洗いや消毒
帰宅時には手洗いを心がける。インフルエンザウイルスはアルコール消毒の効果が高いため、手をこす



閉塞性換気障害、上肢障害、インフルエンザウイルス、飛沫感染、接触感染、予防接種、ノロウイルス、次亜塩素酸ナトリウム、禁煙、ニコチンパッチ、バレニクリン、ニコチン依存症

りあわせての手洗いが困難な場合は、アルコール製剤による消毒も有効である。ウェルパスなどのスプレータイプや、ソフティハンドクリーンなどのジェルタイプがある。ジェルタイプの場合、片手で操作し、塗布できる可能性がある。自動手指消毒器も数千円から市販されており（“手指消毒 自動”で検索，図3）、片手で操作が可能で、足指にも使える可能性がある。



図1 長いゴムのマスク



図2 ひもなしマスク



図3 自動手指消毒器

- ③ 適度な湿度：空気が乾燥すると、気道粘膜の防御機能が低下し、罹患しやすくなる。加湿器などを使って適切な湿度（50～60%）を保つことも効果的である。
- ④ 十分な休養とバランスのとれた栄養摂取
- ⑤ インフルエンザワクチンによる予防接種：インフルエンザを発症する可能性を減らし、発症しても重症化するのを防ぐ。効果が出るまでに2週間程度かかるため、12月中旬までに接種する。接種は1回でよい。効果の持続は5ヵ月ほどで、流行の型が変わるので、毎年接種する。病原性の無い不活化ワクチンなので、予防接種でインフルエンザを発症することはない。副反応には、注射部位の赤み、はれ、発熱、頭痛、だるさが生ずるが、通常2～3日で消失する。ショックなどの重い副反応の報告が稀にあるが、専門家の評価では、死亡とワクチン接種の明確な因果関係がある症例は認められず、死亡例のほとんどが、心臓や腎臓に重い持病をもつ高齢者であった。

3. 感染性胃腸炎対策

—ノロウイルスを中心に—

ノロウイルスによる感染性胃腸炎や食中毒は、一年を通して発生するが、特に冬季に流行する。ノロウイルスは手指や食品などを介して、経口で感染し、ヒトの腸管で増殖し、嘔吐、下痢、腹痛などをひきおこす。潜伏期間は24～48時間で、発熱は軽度であり、通常、症状が1～2日続いた後、治癒する。ノロウイルスに対するワクチンや抗ウイルス薬はなく、脱水症状がひどい場合には輸液などの対症療法を行う。止痢薬は、回復を遅らせることがあるので使用しないことが望ましい。

感染様式としては、ウイルス性急性胃腸炎は、

(1) ノロウイルスが大量に含まれる患者の糞便や吐物から人の手などを介して感染する、(2) 家庭などヒト同士の接触するところでヒトからヒトへ飛沫感染等で直接感染する、などの場合がある。ウイルス性食中毒としては、(3) 感染している食品取扱者を介して、汚染された食品を食べる、(4) 汚染された二枚貝を加熱調理しないで食べる、(5) ノロウイルスに汚染された井戸水などを消毒不十分で摂取する、などの場合がある。感染予防対策を列記する。

- ① 手洗い：手指に付着したウイルスを減らす最も有効な方法であり、調理前、食事前、トイレ後、下痢等の患者に接触した後には必ず行う。石鹸自体にはノロウイルスを直接失活化する効果はないが、念入りに洗い流すことで手の脂肪等の汚れを落とし、ウ

ウイルスを手指から物理的に排除できる。

- ② 次亜塩素酸ナトリウムによる消毒：感染者が発生した場合、ノロウイルスは感染力が強く、ドアノブやカーテンなどからもウイルスが検出される。家庭用の次亜塩素酸ナトリウムを含む塩素系漂白剤でも代用できる。ただし、次亜塩素酸ナトリウムは金属腐食性があり、タンパク質へ強くダメージを与えるため、皮膚や呼吸器に触れ続けないように、消毒後の薬剤の拭き取りを十分に行う。
- ③ 二枚貝などの加熱処理：一般にウイルスは熱に弱く、加熱処理はウイルスを失活させる有効な手段である。二枚貝などは、中心部が 85～90℃で 90 秒以上加熱する。

4. 消毒の考え方

ウイルスによって消毒法が違うのは、ウイルスの構造が異なるためである。ウイルスを包む殻をエンベロープと呼び、エンベロープは脂肪でできている。石鹼やアルコールは、脂肪を溶かすことができるので、インフルエンザウイルス等のエンベロープを持つウイルスを不活化する。一方、ノロウイルス等のエンベロープを持たないウイルスは、むき出しの状態で生きており、石鹼やアルコールでも失活しないが、次亜塩素酸ナトリウムは、強力な酸化作用でウイルス本体を攻撃できる。

5. 禁煙の重要性

サリドマイド胎芽症者にも喫煙者がおり、一般的に禁煙指導をすることは重要である。喫煙は、1) あらゆる癌の発症リスクを高め、2) 虚血性心疾患や脳血管障害に至る動脈硬化を促進し、3) COPD や消化性潰瘍の発症を惹起する。美容面でも、喫煙はメラニン色素産生やコラーゲン分解を促進し、浅黒くしわの深い、いわゆる smoker's face を呈する。受動喫煙は、小児の呼吸器症状や、同居人の肺癌発症率を高める。禁煙後数日から味覚が鋭敏になり、2～4年後から虚血性心疾患のリスクが低減し、10年以降に発症リスクが低下する。50才で禁煙した場合、6年間の生存延長が得られるとの報告もある。2017年現在の胎芽症者の年齢は平均 54才前後であり、発症リスクを低減する意義の大きい年代である。

禁煙できないメカニズムの本態は、ニコチン依存症である。喫煙すると、血流を介してニコチンが脳内のニコチン受容体に到達し、ドーパミンが放出され、満足感を得るが、ドーパミンが減少してくると、渴望感が生まれ、喫煙の欲求につながるというサイクルが、ニコチン依存症である。

禁煙の助言に対しては、否定的な反応を受ける懸念から、声かけを控える動きもある。しかし、禁煙を助言した場合、90.1%の喫煙者は好意的にとらえるとの報告も有り、やわらかな口調で声かけを続ける事が、禁煙指導の第一歩である。薬物治療には、現在2つの方法があり、ニコチンパッチによるニコチン補充療法と、バレニクリン(チャンピックス[®])内服である。バレニクリンは、脳内のニコチン受容体を阻害し、喫煙による満足感を低減させるとともに、少量のドーパミン分泌を促し、喫煙衝動を減弱させる。禁煙成功率は、50-60%台で、バレニクリンの成功率が10%程度高い。禁煙治療の保険診療は1年につき、1クール3ヵ月のみ可能で、禁煙に失敗した場合も、2クール以上行う事はできない。費用は、3割の自己負担で3ヵ月間の総額で2万円台、1日あたり約250円で、タバコ1箱より安価である。インターネット上で保険診療による禁煙外来を開設している医療機関を検索できる。

禁煙の意思がなければ、薬物治療を行っても禁煙は成功しがたい。50%程度の禁煙の自信がでてきたところに受診すると、成功の可能性が高い。無理矢理受診をすすめるよりは、禁煙の自覚が高まった頃に、禁煙治療を行うとよい。

参考 URL

1. 厚生労働省健康局 結核感染症課 . インフルエンザ 一問一答 . http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/dl/leaflet20110208_01.pdf#search=%27%E3%82%A4%E3%83%B3%E3%83%95%E3%83%AB%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%82%B6+%E4%B8%80%E5%95%8F%E4%B8%80%E7%AD%94+%E5%8E%9A%E7%94%9F%E5%8A%B4%E5%83%8D%E7%9C%81%E5%81%A5%E5%BA%B7%E5%B1%80%27
2. 厚生労働省健康局 . ノロウイルスに関する Q & A . <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenu/0000129187.pdf>

[長瀬洋之]

5 上部消化管内視鏡検査（経口挿入）と消化管疾患



- 緊張感、不安感が大きい場合、緩和できる雰囲気づくりに努める
- 咽頭麻酔は通常通り行うことができる
- 上肢欠損患者の場合、鎮静剤の投与量に注意する必要がある
- 上肢欠損患者の場合、静脈注射は下肢から行う
- 上部消化管内視鏡検査自体は、一般の患者と同様に観察・手技を行える

1. はじめに

サリドマイド胎芽症者における上部消化管内視鏡検査（経口内視鏡挿入）について述べる。なお、サリドマイド胎芽症者に対する内視鏡診療についての学術論文は皆無である。

2. 検査前

① 患者情報の確認

検査予定の患者の具体的な身体的特徴を事前に把握しておく。特に、上肢欠損の有無、難聴の有無は重要な項目である。難聴を有している場合には、施行前の準備や検査時に患者に見せる説明用のボードや紙を事前に用意しておく。

② 検査室について

通常の検査室を用いる。光源やモニターの配置についても、特別な準備は不要である。

3. 内視鏡施行前（準備）

① 咽頭麻酔

各施設で行っている方法と同様の咽頭麻酔が可能である。筆者の施設ではキシロカインスプレー噴霧のみであったが、問題なく施行可能であった。薬剤使用に

対する不安感が強い患者が多くいるので、前もって咽頭麻酔の目的、刺激や苦みがあることなどを丁寧に説明しておくことよい。なお、早口や威圧的な態度は不安感を高めるため慎むべきである。

② 鎮静剤使用（意識下鎮静）

消化器内視鏡における鎮静剤の使用は、[1] 検査に伴う患者の苦痛・不快感・検査前のストレスを軽減する、[2] 内視鏡に対する被験者の受容性を高め消化器癌の早期発見に繋がりやすくなる、という主に2つのメリットから、近年多くの施設で日本消化器内視鏡学会が公開している「内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン」¹⁾に準拠して行われている。サリドマイド胎芽症者においても同様に鎮静剤を使用することが可能である。

サリドマイド胎芽症者では医療行為だけでなく薬剤の使用に対する不安感や緊張感も存在する。従って、鎮静剤について事前に丁寧な説明をし、希望者には積極的に使用する一方、薬剤への恐怖心が強い患者には決して無理に使用せず、あくまで患者希望に沿うようにする。迷う、ためらう患者には無理に勧めなくてよい。上肢欠損患者の場合は、下肢から静脈注射を行う必要がある。注射針を刺す行為に対する恐怖感の強い患者もいるので、心理面へのケアを常に欠かさない事が肝要である。また、一般的には両側上肢欠損者では体重が約13%少ないとされており鎮静剤の量はこれを鑑みて決定する。



上部消化管内視鏡、上肢欠損、難聴、咽頭麻酔、鎮静剤、意識下鎮静、スコープ

③ スコープ選択

通常用いるスコープすべてを使用できる。しかし、患者の緊張度が高い場合もあるので、鎮静剤を使用しない場合や、両側上肢欠損があり姿勢保持など身体のバランスをとりづらい場合は、負担を軽減させるためやや細径のスコープを用いるとよい。筆者の施設では、Olympus社製スコープでQ260、Q240X、XQ240などを用いた。場合によっては経鼻内視鏡（別項）へ変更する、或いは経鼻用の細径内視鏡を経口挿入することも検討されるべきである。患者の緊張度、体格、上肢欠損の有無、鎮静剤の使用有無、を加味して総合的に判断するとよい。

④ 検査時の体位

通常通り、マウスピースを入れ、左側臥位にして行う。両側上肢欠損患者の場合、肩が内側へ落ち込みやすく、長時間の左側臥位は苦痛を伴う場合がある。タオル等で背部を軽く支え、軽く臥位方向へ身体が倒れても良いようにしておく。

4. 内視鏡検査中

① 検査手技

内視鏡の挿入は、奇形の有無をチェックしながら通常通りの手順でスクリーニングを行う。画像強調や色素散布、生検、クリッピング等一般の手技では特別な手順は必要ない。万が一、挿入難であれば躊躇せずさらに細径のスコープへ変更する。

検査中は、メディカルスタッフが積極的に声をかけ、背中をさするなど患者を安心安楽にさせるよう努める。また、難聴の患者の場合は、検査中の注意点等を予め大きめの字で紙に記載しておき、検査中に紙芝居のように次々と見せていくとよい。

② 検査所見と消化管疾患

両側扁桃が欠損するあるいは低形成であるという報告はある²⁾が、咽頭より先の食道・胃・十二指腸には内視鏡所見における奇形の報告はみられない。

5. 内視鏡手技終了後

① 患者状態観察

鎮静剤を使用した場合は覚醒具合を慎重に判断する。通常、1時間程度で覚醒するが、覚醒不良の場合、転倒事故を起こす恐れがあるので、無理に帰宅させず十分休ませる。飲食再開は通常と同様である。

② 結果説明

結果説明は、検査前と同様に、丁寧な口調で説明するよう心がける。必要な治療があれば、引き続き外来診療として継続する。

6. 消化管疾患

サリドマイド胎芽症者において、内視鏡所見上は特記すべき所見はこれまでのところ報告されていない。便秘症、胃潰瘍、大腸ポリープ等のcommon diseaseの診療を経験したが、投薬等についても特別な調整は不要である。

7. まとめ

総じて、通常通りの検査が可能である。ただし、患者の精神状態と身体的特徴を十分に加味し、適宜注射部位・量、スコープ、検査中の注意点等の説明などを変更する柔軟な対応をすることができればよいと考えられる。

文献

- 1) 小原勝敏, 春間賢, 入澤篤志ら: 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン. 日本消化器内視鏡学会雑誌 55: 3822-3847, 2013
- 2) 田中美郷: 耳鼻咽喉科領域のサリドマイド胎芽病. 耳鼻咽喉科 58: 35-44, 1986

[櫻井俊之]

1 整形外科疾患とリハビリテーション



- サリドマイド胎芽症では、妊婦の最終月経から 36～49 日間（児齢 22～35 日、週齢 4～5 週）がサリドマイド曝露の臨界期である
- 特徴的な形態は上下肢の軸前縦列低形成、上肢優位性、左右対称性がある
- 股関節と肩関節での脱臼が多い。股関節に関しては、臼蓋や大腿骨頭の低形成がみられ、成長とともに変形性股関節症への移行が考えられるが、未だまとまった統計は出ていない
- サリドマイド胎芽症の基本型は、母指欠損あるいは低形成、母指三節症と考えられる

1. 胎芽期における臓器感受性

なぜサリドマイド胎芽症に 2 つの群があるのか。サリドマイド胎芽症患者会には、上肢低形成群と難聴群の 2 つのグループがある。2 つのグループ間でのコミュニケーションは大変に難しく、手話通訳の第 3 者が介入しなければならない。この 2 つのグループ形成には、胎芽期におけるサリドマイド曝露時期による臓器形成不全が関係する（図 1）。臨界期は最終月経から 36～49 日（児齢 22～35 日、週齢 4～5 週）であり、最も臓器感受性があり奇形が形成される胎芽期である。これ以前には胎内死亡が多く、これ以降は胎児期で機能形態の障害を伴うことが多く胎児症と呼ばれる。ここでは上肢低形成群について記述する。

2. 特徴的な形態

主にドイツの 287 人（上肢 557 肢、下肢 136 肢）の患者をもとにしたサリドマイド胎芽症者の分類を Henkel L and Willert HG が発表している（Ⅲ・サリドマイド胎芽症診断の手順の図 4 参照）¹⁾。このイラストを参照にしながら、以下のサリドマイド胎芽症の形態学的特徴を記述する。

① 軸前縦列低形成

サリドマイド胎芽症は上下肢の軸前縦列低形成（preaxial longitudinal hypoplasia）が基本的な形態破格であると言われている。この基本軸は胎児の子宮内肢位によって決められている（図 2）。上肢と下肢の

サリドマイド胎芽症

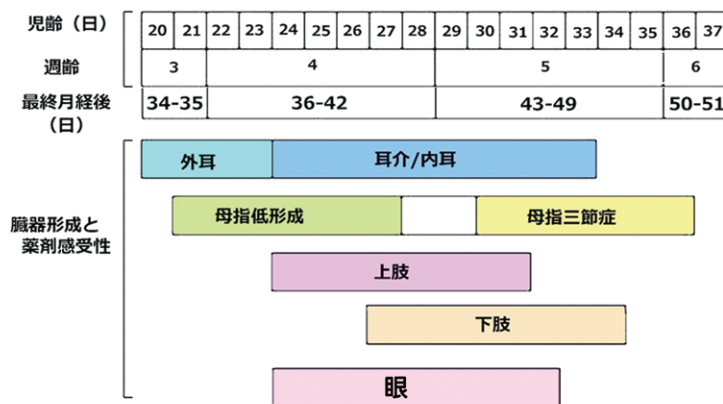


図 1 サリドマイド曝露と臓器形成不全



上下肢軸前縦列低形成、臼蓋と大腿骨頭の低形成、基本型、母指欠損と低形成、母指三節症

中心軸があり、その軸前と言った場合には、上肢では母指、橈骨がある。また下肢では軸前は母趾や脛骨である。最も軽度の低形成は母指の欠損低形成であり、中等度になると橈骨低形成あるいは欠損になる。これによってエクトロメリア (ectromelia) と呼ばれるタイプの破格となり、形態学的に内反手 (club hand) を呈する。

さらに重度低形成になると、上腕骨の低形成あるいは欠損を伴うことになり、^{あざらし}海豹症 (phocomelia) と呼ばれる破格になる。この状態であっても、尺側手指や尺骨は低形成になっていても、温存されていることが特徴である。さらに最重症では amelia と呼ばれ、上肢の欠損になる。

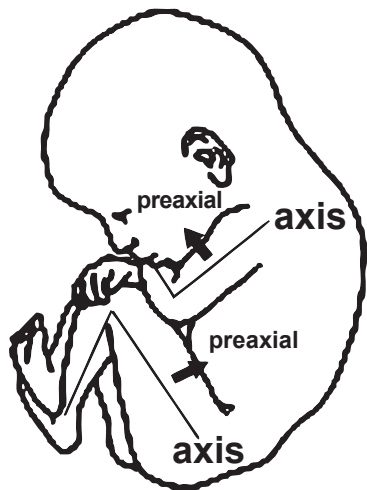


図2 胎児肢位と中心軸

胎児の子宮内の肢位を考慮して、中央の軸 axis があり、この軸より前向きが軸前 preaxial で、軸より後ろ向きが軸後 postaxial となっている。

② 左右対称性

2015年、第1回国際サリドマイド胎芽症シンポジウムに出席した JanetMcCredie は、対称性に関して「大多数は対称的であるが、すべてでない」として、片側性低形成を認めている²⁾。しかし、日本のサリドマイド胎芽症の中には上肢が一見正常に見えても、母指球筋低形成を合併していることが少なくない(図3)。母胎から吸収されたサリドマイドは、臍帯を通じて胎児に循環される。胎児期における肢芽は左右交互に出来上がっていくことから、左右差が生じる。この左右差が生じる際に、片側が完全に正常である可能性は果たしてあるかどうか、今後の検証を待たなければならない。

③ 上肢優位性

ドイツ、英国、日本でも下肢よりも上肢が優位に侵されている。日本における下肢低形成者はわずか2/309例(1%以下)である。ドイツの胎芽症者2,397人のうち下肢低形成者は約150人(6%)である。英国では胎芽症467人のうち65人(14%)くらいである(図4)。なぜ日本で下肢低形成者が少ないかが不詳である。「抗つわり」薬あるいは睡眠薬に対する、文化として服薬習慣が影響している可能性がある。日本では睡眠薬としてせいぜい1錠(25mg)を短期間服用したかもしれない。このような服薬習慣、つまり欧州と比べてサリドマイド服薬量が少なかったことが、上肢低形成に局限し、下肢にまで低形成が及ばなかった可能性も考えられる。



図3 一見片側性低形成の症例

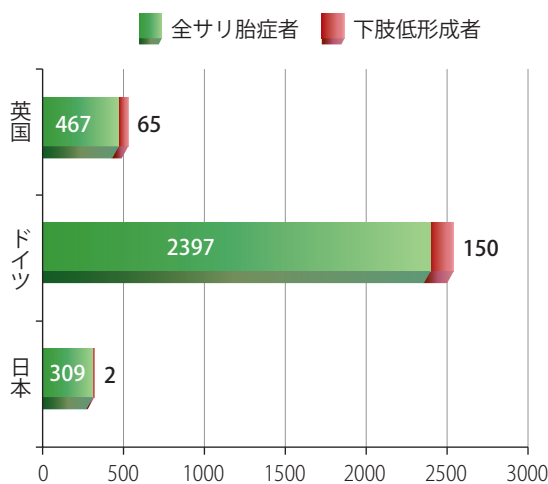


図4 サリドマイド胎芽症者と下肢低形成者数

④ 関節脱臼が認められる

(1) 肩関節

最も頻度が高いのは肩関節である。上腕骨頭の低形成と上肢帯筋低形成によって、関節脱臼が発生している(図5)。重いものを持たないという保存的治療によるものか、他の関節同様に関節可動域は制限されているが、極端な痛みは訴えないようである。

(2) 股関節

日本では下肢低形成は少ないのに対して、股関節脱臼、臼蓋低形成、大腿骨頭の低形成の頻度は少なくない。今後、臼蓋や大腿骨頭の低形成は、加齢とともに変形性股関節症への移行が考えられる(図6)。

⑤ 骨や関節の癒合がみられる

骨や関節の癒合は近位部橈尺骨癒合と、橈骨欠損に伴って肘関節の癒合がみられることが多く(図7, 8)、肘関節の関節可動域を極端に制限してしまう。



図5 両側上腕骨低形成による肩関節亜脱臼



図6 両側股関節の低形成と変股症

3. 基本形と母指低形成

最も軽症の機能障害は母指欠損、低形成、さらに母指三節症である。遺伝性疾患がなく、サリドマイド薬剤を服用して、さらにこれがあれば高い確率で、サリドマイド胎芽症と診断できる必須項目になる。母指、橈骨、上腕骨の軸前縦列の、末梢から中枢の順に、低形成が生じている。ここで重要な点は、尺側手指の環指と小指は最後まで残存することである。橈骨低形成の ectromelia であっても、あるいは上腕骨低形成の phocomelia であっても、手の低形成や母指球筋低形成は残っている(図9)。

母指欠損と並んで母指三節症もよくみられる破格である(図10)。他の奇形疾患ではまれである。母指三節症は基本的には母指欠損であり、むしろ多指症に分類されている。



図7 近位橈尺骨関節の癒合
両側近位橈尺骨関節と肘関節は癒合している。両母指とも低形成がある。



図8 肘関節の癒合

左上肢は橈骨欠損のために内反手を呈している。さらに肘関節は上腕骨と癒合している。右上肢は橈骨短縮で、近位橈尺骨関節の癒合がある。両側上腕骨は比較的温存されており、これを ectromelia と呼んでいる。

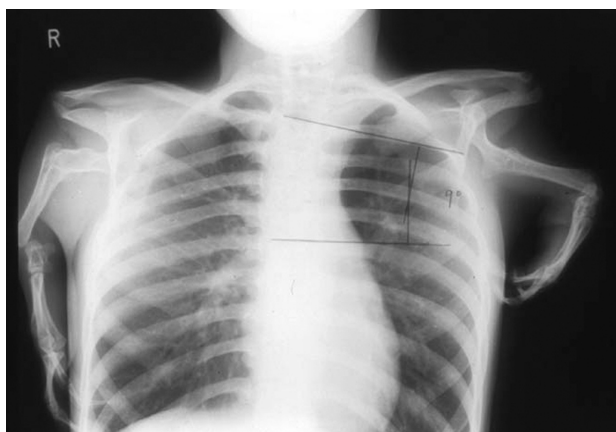


図9 phocomelia 奇形

両側とも橈骨欠損、上腕骨低形成があり、さらに手は残っており、母指低形成が認められる。

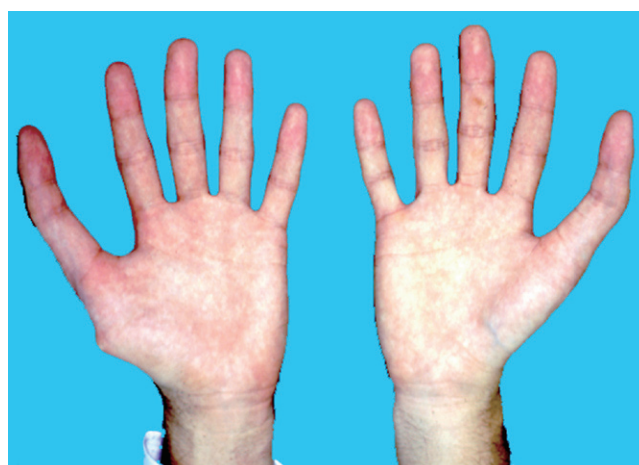


図10 母指三節症とX線像
両側三節症であり（上段）、
X線で左母指は痕跡的に残っていた（下段）。

文献

- 1) Henkel HL, Willert HG : Dysmelia: A classification and a pattern of malformation in a group of congenital deformities of the limbs. J Bone Surg 51: 399-414, 1969
- 2) McCredie J : Pathology, radiology and pathogenesis of thalidomide emryopathy. サリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究 平成 27 年度総括・分担報告書, pp37-67, 日ノ下文彦編, 東京, 2016

[栢森良二]

2 疼痛の対策



- 身体的な訴えに関しては、サリドマイド胎芽症の障害タイプに関わりなく、肩の痛みと腰痛が圧倒的に多く、次いで手足の関節の痛み、手足のしびれがある
- 日常生活における問題点は、何により「痛み」が最も困っている内容であり、次いでADLが続いている
- いわゆる慢性疼痛は、不安、恐怖、抑うつなどの情動体験が加わり、これによって痛みは変調されている。疼痛行動である非活動性、引きこもり、頻回の通院などが学習されて、されに難治性になる
- のんびりした生活の中で、伝統的な温熱療法などの物理療法、ストレッチングなどの理学療法や、トレッドミルなど全身運動は少し有効である

1. はじめに

2012年に平均年齢49.9歳のサリドマイド胎芽症の人々のアンケートを実施している。286人にアンケートを郵送して201人(70%)から回答を得ている。上肢低形成群154人、聴器低形成群35人、その他6人である。このアンケートからサリドマイド胎芽症の患者の関心事をみていきたい。

2. 身体的な問題点

上肢低形成群における身体的問題は(図1)、肩の痛み、腰痛が50%を超えている。さらに聴器低形成群では(図2)、肩の痛み44%、腰痛44%と第1、2番目を占めている。身体的な訴えに関しては、サリドマイド胎芽症の障害タイプに関わりなく、肩の痛みと腰痛が圧倒的に多く、次いで手足の関節の痛み、手足のしびれがある。

3. 日常生活における問題点

日常生活における困っている事柄のアンケート調査では(図3)、なにより「痛み」が最も困っている内容である。次いでADL(activity of daily living)が続いている。

	Problems	N=95	%
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	Fatiguability		34

図1 上肢低形成群の身体的訴え

	Problems	N=27	%
1	Shoulder pain		44
2	Lumbago		44
3	Hearing deterioration		37
4	Blurred vision		37
5	Sight impairment		33

図2 聴器低形成群の身体的訴え

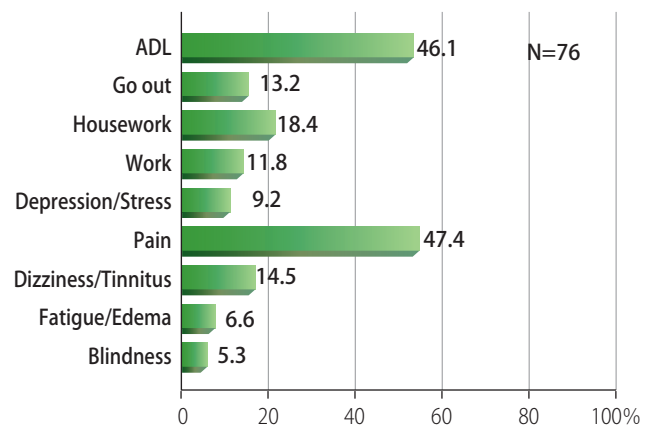


図3 日常生活で困っていること



肩の痛み、腰痛、慢性疼痛、のんびりした生活、温熱療法、物理療法、ストレッチング、トレッドミル、全身運動

4. 運動器における問題点

① 肩関節低形成

肩の痛みについての問題点は、肩甲上腕関節、肩鎖関節、胸鎖関節などどの部位が痛いのか正確に特定することが難しい。さらに頸椎症、塊椎、不良姿勢など複数因子が関与している。

② 上肢帯筋の低形成

上腕骨低形成あるいは肩関節脱臼位になっている他に、上肢帯筋は低形成を合併していることが少なくない。上肢の重さ、あるいは荷物を持ったりすると、容易に筋疲労が起こる。これも肩部痛の一因と考えられる。

③ 腰痛の問題点

亀背、側彎症などの脊柱変形に加えて、潜在性二分脊椎を合併していることも少なくない。リーチ障害に伴って体幹回旋の過用によって、種々の脊椎関節の加齢変化が予想以上に進行している可能性もある。

④ 手関節の痛み

比較的健側肢の過用に伴う手根管症候群の他に、筋腱が低形成になっているために容易に腱鞘炎、上腕骨内上顆炎、外上顆炎などに罹患する。さらに片側上肢は低形成や内反手のために使用できず、腱鞘炎は増悪して、慢性疼痛に進展してしまう。

5. 慢性疼痛

このようにアンケートから「痛み」がサリドマイド胎芽症者の一番の関心事である。しかもその内容は、過去のアンケートでも同様な傾向があり、従来の医学的アプローチでは疼痛緩和に対して余り有効でなく、いわゆる慢性疼痛に至っていることが多い。

急性疼痛は疾患や外傷による組織侵害刺激による生物学的な症状である。これに対して、慢性疼痛は組織傷害の通常経過や治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛みである。詳細な検査で、疼痛を説明できる器質的病変あるいは病態生理的機序がない。たとえあっても疼痛の訴え、またはそれによって引き起こされる日常生活における障害は、身体的所見から予想されるよりはるかに過度である。疼痛が慢性に経過すると、不安、恐怖、抑うつなどの情動体験あるいは心因性反応が二次的に加わる。これによって痛みは変調され、疼痛表現が修飾され、疼痛行動である非活動性、引きこもり、薬物や生活依存、頻回の通院などが学習されて、難治性になる。

6. アプローチ

従来のNSAIDs、ステロイド局所注射、ブロック注射などのアプローチを行っているが、大きな効果はない。生活スタイルを変更しなければ疼痛は改善しないことがわかってきている。またのんびりした生活の中で、伝統的な温熱療法などの物理療法（図4）、マッサージ、ストレッチなどの理学療法や、トレッドミルなど全身運動は少し有効である（図5）。根気強い、ストレスを取るような、のんびりした温泉療法、水治療などが有効と思われる。

〔栢森良二〕



図4 バイブラバス水治療による手の痛みの治療



図5 トレッドミルでの全身運動

3 サリドマイド胎芽症者との向き合い方—作業療法の観点から



- 不良姿勢に対して、改善を指導する
- 今後に向けて、加齢による変化を予測する
- 自立した生活に向けて、個々の生活に対応した不安の軽減を目指す

はじめに

サリドマイド胎芽症の障害像については、すでに V-1. 2. で詳細に記述されているので、本項では作業療法の観点からのアプローチの原則について記述する。

1. 正確な評価を実施

サリドマイド胎芽症者は、他の疾患や障害と同様に障害の部位や程度は様々である。外から見てわかる形成不全や欠損ばかりではなく、内臓諸器官に起因する障害もあり、社会的背景や生活環境も様々である。また幼少期から多くの医療機関での受診を経験しており、その際にはレントゲン撮影時の体位変換や通常とは異なる部位からの採血など、辛い経験があったことも推察される。そのため「検査」や「測定」ということに恐怖感や抵抗感を示す者もいることが考えられ、その対応には十分な配慮が必要となる。これらを踏まえた正確な評価に基づいたアプローチが重要である。

① 身体運動機能面

母指低形成に伴う把持障害の他に、上肢長が短いことが特徴的である。そのリーチを補うため作業時の姿勢が前のめりになる。また上肢長に左右差があると、必然的に体幹の動きは前後方向だけでなく左右方向および水平方向（回旋運動）にも大きくなる。それらの

ことが側弯症や円背（亀背）につながっていると考えられる。また発育過程にある段階から下肢を用いて上肢機能を代償してきたことも不良姿勢を招く原因となったと考えられ、この不良姿勢が関節痛を助長しているとも考えられる。幼少期から酷使してきた下肢の運動機能は、加齢とともにその筋力が低下し可動域も制限されていく。その傾向は今後さらに加速されると考えられる。

関節の拘縮や可動域制限に対しては、マッサージやストレッチなど一般的な関節可動域訓練を実施することになるが、低形成であるということを十分に踏まえて慎重に行わないと関節構成体を損傷してしまうことになりかねない。整形外科やリハビリテーション科などの専門医との密な連携が必要になる。

② 精神・心理機能面

生活実態に関するアンケート調査¹⁾で「うつ病やその他の心の病気」を抱えているものが多く、さらに健康の問題や将来への不安を生活上の悩みや困っていることとして挙げているという報告がある。また前述したように検査や訓練ということに「辛い思いをするのではないか」という不安を感じることも考えられる。このように、身体運動機能面だけでなく精神・心理的に問題を抱えている可能性があることを踏まえて支援する必要がある。そして、そのような問題が疑われた時には精神科などの専門医との連携を考えることが重要である。



母指低形成、上肢長、不良姿勢、関節可動域（制限）、不安、自立した生活、加齢による機能低下、福祉用具

2. 「自立した生活」を目標とした支援を行う

筋力増強や関節可動域の拡大を目指すよりも、生活動作の工夫や練習を指導・支援・援助することを重視する。腰痛や股関節痛などの「関節痛」に対しては、その一因と考えられる不良姿勢をとらないようにするなど疼痛を軽減するような動作指導が必要となる。重篤な障害に関しては義肢や装具の適応という選択肢もあるが、種々の自助具や福祉用具を個々のサリドマイド胎芽症者の状況に合わせて紹介・工夫・製作する方がより実用的であると考えられる。

3. 今後に向けての不安の軽減を目指す

前述のアンケート調査¹⁾で、「加齢による諸機能低下の進行や親の介護など生活上の問題が不安である」という報告がある。サリドマイド胎芽症者の訴えに真摯に向き合い、身体運動機能に関する問題であれば一つひとつの動作や機能について具体的に確認することが必要になる。そのうえでサリドマイド胎芽症者の生活場面を想定して、動作手順や自助具の考案・福祉用具の使用などを反復・試行錯誤する(図参照)。場合によっては環境設定も含めて考えていく必要があると考える。



図 リーチャーの使用
サリドマイド胎芽症の短いリーチを補うために、自助具リーチャーは実に実用的である。

まとめ

様々な機能障害からの回復を目指すのではなく、一人ひとりの具体的な生活場面の中で「自立した生活」の実現を目指した工夫や開発を中心に支援するというのがサリドマイド胎芽症者に対する作業療法の中核であると考えられる。そのためにも身体運動機能面にのみ目を向けるのではなく精神心理機能面や社会生活などを含めた正確な評価を実施したうえで「薬害事件の被害者」であり、様々な問題を抱えながら生きている「生活者」として向き合っていくのが最も重要なことである。

文献

- 1) 小林毅：サリドマイド胎芽病者の生活実態の調査結果から、厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス研究事業「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(H23- 医薬 - 指定 -023)」平成 25 年度総括・分担研究年度終了報告書，2014

[小川卓二・栢森良二]