

### Ⅲ. 分担研究報告 3

#### 厚生労働科学研究費補助金

#### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

#### サリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態の把握及び支援基盤の構築に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授

#### § サリドマイド胎芽症における上肢末梢神経障害のレビュー

研究分担者 芳賀 信彦

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授

研究協力者 栢森 良二

帝京平成大学健康科学研究科 教授

研究協力者 藤谷 順子

国立国際医療研究センター病院リハビリテーション科 医長

#### 研究要旨

昨年度に全国の患者交流会で健康ミーティングと個別面談を行い、手根管症候群等の上肢末梢神経障害を発症している複数の胎芽症者を経験した。そこでサリドマイド胎芽症における上肢末梢神経障害の文献レビューを行った。

#### A. 研究目的

50歳台に達しているサリドマイド胎芽症者では、四肢や体幹の可動域制限や痛みを生じ、日常生活における移動に困難を生じることが多くなってきている。

われわれは、サリドマイド胎芽症者の健康、生活実態の把握及び支援基盤の構築を目標に研究を行っており、2017年度には日本国内5か所で行われた交流会に参加し、健康ミーティングと個人面談を行ない、実際に胎芽症者の抱えている多彩な問題点やその対処経験について知ることができた。その中で上肢の痛みやしびれを訴える胎芽症者が多く、その原因として、手根管症候群 (carpal tunnel syndrome: CTS) 等の上肢末梢神経障害を疑わせる所見を示す複数の胎芽症者を経験した。これには、サリドマイド胎芽症に伴う上肢形成不全、特に肘関節の不安定性や手関節の変形に、上肢の過用、誤用が関係している可能性がある。

そこで今年度は、サリドマイド胎芽症における上肢末梢神経障害に関する情報を得る目的で、文献レビューを行った。

#### B. 研究方法

サリドマイド胎芽症のみならず、類似した表現型を示す橈骨形成不全症や内反手における神経障害に関する論文を検索することが適切と考えた。そこでPubMedおよび医中誌WEBを用いて、以下の条件で検索を行った。

[サリドマイド (thalidomide) or アザラン肢症

(phocomelia) or 橈骨形成不全 (radial deficiency) or 内反手 (club hand or manus vara) ] × [末梢神経障害 (peripheral neuropathy) or 絞扼性神経障害 (entrapment neuropathy) or 手根管 (carpal tunnel) or 肘部管 (cubital tunnel) ]

以上に加え、適宜関係する可能性のある論文を検索した。

#### C. 研究結果

文献検索の結果の全体像を表1に示す。それぞれのセルの上段は医中誌WEBの検索結果、下段はPubMedの検索結果を示し、矢印の左はヒットした論文数、右はタイトル及び抄録より本研究に關係すると考える論文数を示している。

	末梢神経障害 peripheral	絞扼性神経障害 entrapment	手根管 carpal tunnel	肘部管 cubital tunnel
サリドマイド thalidomide	223→2 401→1	6→2 5→1	4→2 6→1	0 0
アザラン肢症 phocomelia	2→0 3→1	0 0	0 0	0 0
橈骨形成不全 radial deficiency	2→0 17→0	1→0 1→0	0 2→2	0 0
内反手 club hand or manus vara	0 3→0	0 2→0	0 4→0	0 0

表1 文献検索の結果

医中誌WEBによる日本語の文献は延べ6件であるが、重複のため実数は2件である。PubMedによる英文文献は延べ6件であるが、重複のため実数は5件である。これら以外に、英文論文1件を見出し

た。総計 8 件（日本語 2 件、英文 6 件）を表 2 に記載する。

①栢森良二、三上真弘: サリドマイド胎芽症における手根管症候群. 末梢神経 17: 294-296, 2006
②栢森良二: サリドマイド胎芽症者の 50 年. Jpn J Rehabil Med 50: 957-961, 2013
③Kimura H, et al: Carpal tunnel syndrome in radial dysplasia. J Hand Surg Br 26: 533-536, 2001
④Oshima Y, et al: Carpal tunnel syndrome accompanying radial dysplasia due to thalidomide embryopathy. J Hand Surg Br 31: 342-344, 2006
⑤Jankelowitz SK, et al: Late-onset neurological symptoms in thalidomide-exposed subjects: a study of an Australasian cohort. Eur J Neurol 20: 509-514, 2013
⑥Mace J, et al: Atypical carpal tunnel syndrome in a Holt Oram patient: a case report and literature review. Open Orthop J ; 8: 462-465, 2014
⑦Nicotra A, et al: Peripheral nerve dysfunction in middle-aged subjects born with thalidomide embryopathy. PLoS One 11: e0152902, 2016
⑧Hu K, et al: Plexiform neurofibroma as a cause of carpal tunnel syndrome in a radial deficiency patient. Br J Neurosurg 29: 1-2, 2017

表 2 検索された文献リスト

このうちサリドマイド胎芽症の総論の中に手根管症候群が取り上げられている文献②を除くと、文献①、④、⑤、⑦ではサリドマイド胎芽症者のみを扱い、文献⑥、⑧は胎芽症以外の患者、文献③では 3 名中 1 名のみ胎芽症者を扱っている。全体で扱っている患者数は 60 名であり、このうち 55 名が上肢の症状を示し、うち 51 名がサリドマイド胎芽症である。残りの 4 名中、文献③の 2 名は基礎疾患がなく、18 歳男性は右癱痕母指 (Blauth type IV) に対し 2 歳時に示指の母指化手術を受けており、手の橈側のしびれと疼痛で CTS と診断され、24 歳の右利きの女性は両母指形成不全 (Blauth type III/IV) で 7 歳時に右母指球再建、左示指母指化術を受けており、右手橈側のしびれで CTS と診断された。いずれも術後に症状が改善し、術前に CT 検査を行った前者では手根管の前後径と面積が小さかった。文献⑧の 31 歳女性も基礎疾患がない右癱痕母指 (Blauth type IV) で、手橈側の夜間のしびれと手関節の腫瘤があり、正中神経の腫瘍に伴う手根管症候群と診断され手術を受けた。術後に症状は改善し、腫瘤の病理組織は蔓状神経線維腫(plexiform neurofibroma)であった。文献⑥の 1 名は Holt-Oram 症候群に伴う両母指形成不全の 27 歳男性であり、癱痕母指の切除術を受けている右手の示指感覚障害に対し、CTS の診断で手術を受け症状が改善した。術前 MRI で舟状骨の低形成と正中神経の橈側偏位を認めていた。

51 名のサリドマイド胎芽症の多くは、30 歳台後半以降の年齢であり、最年少は 19 歳である。電気生理学的検査で正中神経伝導速度の低下を認め、臨床症状と併せて CTS の診断のもと手根管開放術 (うち文献④では鏡視下手根管開放術) を受け、症状が短期的に改善している。CTS は、上肢低形成に左右差がある場合低形成の程度が軽い側で利き手に多い。日本の報告 (①) では前腕低形成に多く最重症にはいない、となっているが、文献⑤では下肢にも障害にある人に多く、車椅子操作の関与を指摘している。手根骨

の一部の低形成と、手根管の先天性な狭小化を指摘している論文もある。肘部管症候群を示す胎芽症者の報告はなかった。サリドマイド自体による全身性の末梢神経障害ではなく、絞扼性神経障害であるとの記述があった (論文⑤)。

## D. 考察

サリドマイド胎芽症に伴う上肢症状の機序について知るため、サリドマイド、および関連する上肢形成不全に伴う神経障害に関する文献検索を行った。その結果、7 件の症例報告とケースシリーズ (うち日本語 1 件、英文 6 件) が見付き、51 名のサリドマイド胎芽症、4 名の非サリドマイド胎芽症 (全例、橈骨形成不全のうち母指形成不全) について検討した。

年齢に関しては、非サリドマイド胎芽症が 18～31 歳と若いのに対し、サリドマイド胎芽症では 30 歳台後半以降が多かった。この原因として、後者の方が活動性が低い可能性もあるが、出生年代にも差があると考えられ、詳細は不明である。診断としては CTS が圧倒的に多く、肘関節の形成不全から予測される肘部管症候群は報告がなかった。CTS では画像検査で手根骨の低形成、手根管の狭小化、正中神経の偏位が確認されており、両側例では利き手に症状が多かったことから、解剖学的異常に上肢の過用が加わって CTS が発症していると考えた。治療としては手根管開放術が広く行われ、短期的には症状が改善していたが、長期的な予後の報告はなく、今後検討が必要と考えた。一方で現時点で CTS を発症していないサリドマイド胎芽症者にも今後症状が発現するリスクはあり、画像検査による手根管の観察や電気生理学的検査に基づき、必要であれば過用を防ぐなど予防的管理を検討すべきである。

また今回の研究には含めていないが、サリドマイド胎芽症では、現在の年齢も考慮すると頸椎病変による上肢症状発現の可能性も高く、適切な検査により原因を検索し、治療や症状発現予防につなげる体制作りが必要と考えた。

## E. 結論

サリドマイド胎芽症における上肢末梢神経障害の文献レビューを行った。CTS の報告が多く、その発症に狭い手根管、過用が関係していた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

1) 芳賀信彦、藤谷順子、栢森良二: サリドマイド胎芽症診療の問題点～リハビリテーション科の立場か

ら～. 第3回サリドマイド胎芽症研究会, 2019.2.9,  
東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
該当なし