

サイリドマイド胎芽症に おける脊椎疾患の有病率と 臨床的意義

国立国際医療研究センター病院 放射線診断科

田嶋 強

背景(1)

- われわれは、当院サリドマイド胎芽症検診の結果をもとに、サリドマイド胎芽症（TE）では四肢の異常のみならず様々な**身体内部異常が高率に発生（86.4%）**することを報告した。

Tajima T, et al. Internal anomalies in thalidomide embryopathy: results of imaging screening by CT and MRI. Clin Radiol. 2016 Nov;71(11): 1199.e1-7.

これまでに報告されている 身体内部の異常

- 脳神経系：外転神経、顔面神経の異常
- 眼球：小眼球症、無眼球症
- 聴覚器官：外耳、中耳、内耳の異常
- 心血管系：肺動脈狭窄、VSD、ASD、PDA
- 肝胆道系：胆嚢欠損
- 消化管：十二指腸閉塞、鎖肛、幽門狭窄、兎径ヘルニア
- 泌尿器：腎欠損、馬蹄腎、腎の回転異常、尿管走行異常
- 生殖器：尿道下裂、停留精巣、膣閉鎖、双角子宮
- 筋骨格系：先天性股関節脱臼、仙骨欠損、塊椎

塊椎

- **検診結果：有病率 22.7% (5/22)**
- **一般人口における頻度：0.4-0.7%**

Soni P et al. Angle Orthod. 2008; 78: 176–180.

- **定義：** 近接した椎体の部分的あるいは完全な癒合
- **原因：**
 - **胎生期3-8週における局所血流の減少**（先天性）
 - 結核などの感染症に随伴したもの
 - 若年性関節リウマチ
 - 外傷によるもの

de Graaff R. Acta Neurochir (Wien). 1982; 61: 112–126.

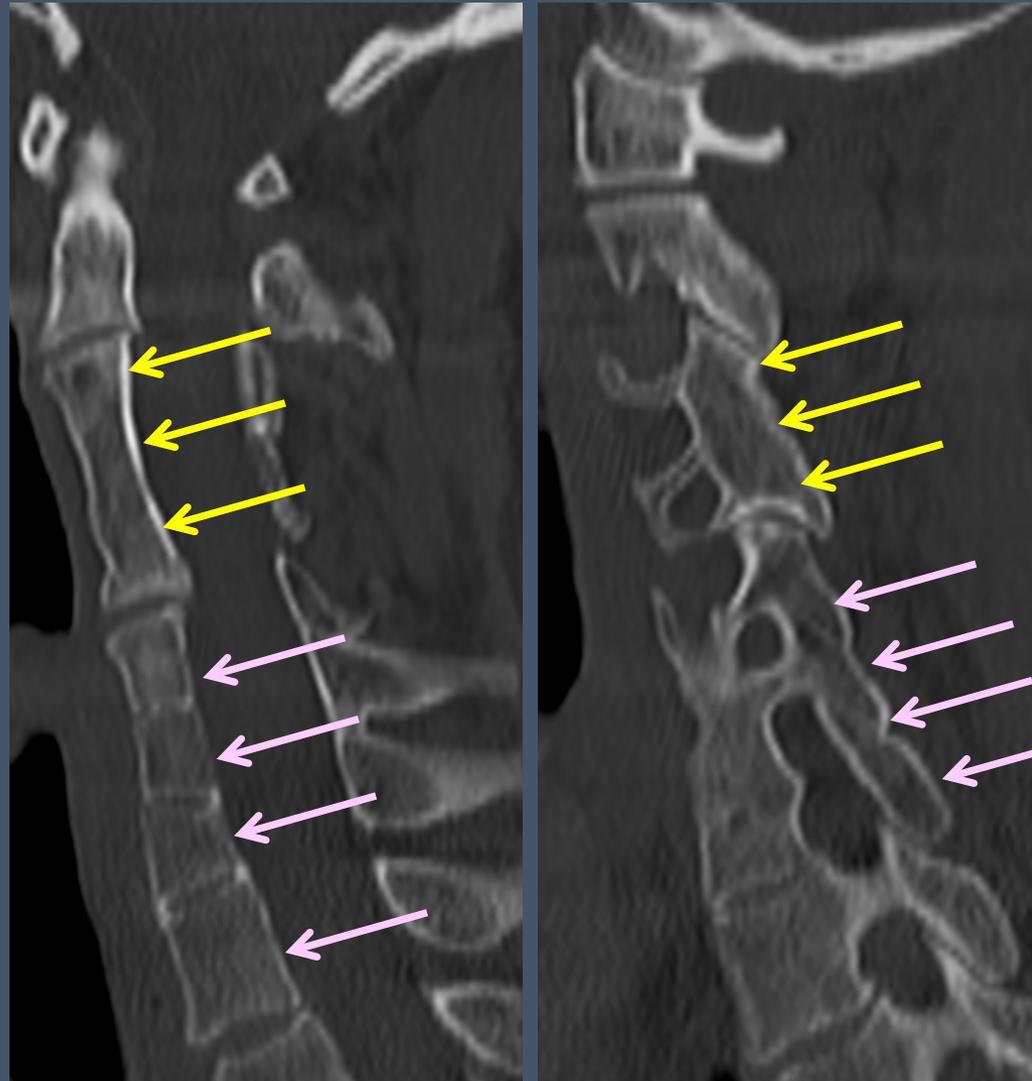
Erdil H et al. J Anat Soc India. 2003; 52: 125–127.

塊椎

非造影CT矢状断再構成像

サリドマイド胎芽症

頸椎胸椎 (C3-5, C6-T2) の
椎体および椎弓が癒合し
ている。

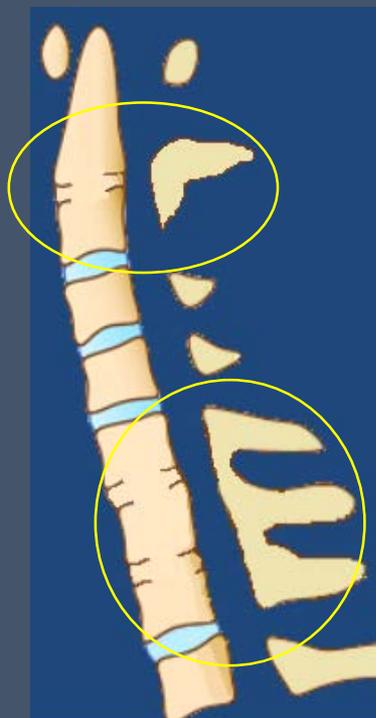


初回報告時の塊椎の頻度と分布

有病率: 22.7% (5例)



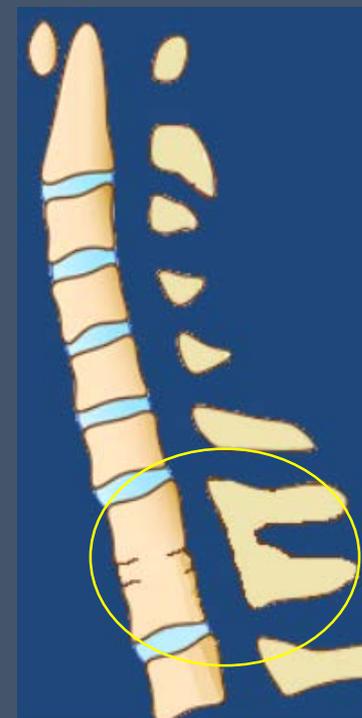
C2-C3レベルの
椎体および椎
弓の癒合
4.5% (1例)



C2-C3およびC6-T1
レベルの椎体およ
び椎弓の癒合
4.5% (1例)



C3-C5およびC6-T2レ
ベルの椎体
および椎弓の癒合
4.5% (1例)



C7-T1レベルの
椎体および椎
弓の癒合
9.1% (2例)

背景(2)

- TEにおいては、塊椎が一般人口と比較して有意に高率発生（22.7%）していることを本研究会でも報告してきた。
- 本知見は、塊椎が胎生期におけるサリドマイド曝露に起因することを示唆し、医学的な意義は大きい。

背景(3)

- しかしながら、TEにおいて塊椎の罹患がいかなる臨床的意義を有するのかは不明である。
- 一般の頸椎疾患の患者さんでは頸部痛や上腕の痺れ等が問題となることが多いが、TEにおいては、塊椎と神経症状との因果関係については明らかにされていない。

目的

- 神経学的障害の原因となる脊柱管狭窄や椎間孔狭窄のTEにおける発生率を明らかにすることである。

対象

- 当院サリドマイド胎芽症検診の受診者：**58名**

※複数回受検者については、より最新の検査を検討対象とした。

- 受診期間：**2011**年10月5日～**2019**年1月18日
- 性別：男性31名、女性27名
- 年齢：平均52.1歳（47～58歳）

撮像方法

- CT撮像機種：Aquilion One (Cannon Medical System)
- 撮像方法：
 - 非造影
 - 対象：受診期間によりA群、B群に分類
 - 横断像の撮像スライス：頸椎1mm厚、1mm間隔；胸椎以下5mm厚、5mm間隔
 - B群については横断像に加えて、**矢状断再構成画像**（2mm厚、2mm間隔）を合わせて評価

対象群	A群	B群
該当者	36名(平均年齢:50.3歳)	22名(平均年齢:55.0歳)
受診期間	2011年10月5日～ 2015年1月23日(3年間)	2015年2月13日～ 2019年1月18日(4年間)
胸腰椎のCT 矢状断像	なし (→横断像のみで評価)	あり (→横断像と合わせて評価)

検討方法

• 検討項目

- 脊椎(頸椎、胸椎、腰椎、仙椎)の異常の有無
- 頸椎については、**脊柱管狭窄および椎間孔狭窄の有無と異常部位**(左右、レベル)
- 以上について、2名の放射線診断医(日本医学放射線学会)が個別に評価し、所見の不一致が見られた場合、合議で決定した。

結果

頤椎-1

● 頤椎異常の内訳 (※重複あり)

- 頤椎症 : 45例 / 58例 (77.6%)
- 塊椎 : 7例 / 58例 (12.1%)
- OPLL : 5例 / 58例 (8.6%)
- すべり症 : 3例 / 58例 (5.2%)
- 棘突起形成不全 : 1例 / 58例 (1.7%)
- 骨腫 : 1例 / 58例 (1.7%)
- 骨島 : 1例 / 58例 (1.7%)
- 脊柱管内ガス : 1例 / 58例 (1.7%)
- 異常なし : 4 / 58例 (6.9%)

- ① 54例 / 58例 (93.1%)が頤椎に何らかの異常を有する.
- ② 頤椎症の有病率が特に高い.
- ③ 上位4疾患では脊柱管または椎間孔狭窄を多く有していた

結果

頚椎-2

頚椎異常のある症例 (n=54)

- 脊柱管狭窄: 43/58 (74.1%)
- 椎間孔狭窄の有無: 31/58 (53.4%)

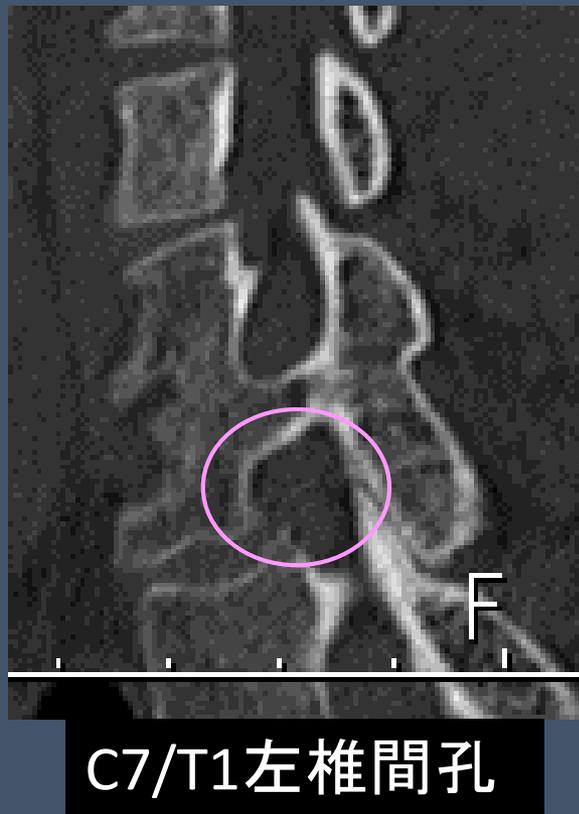
表1. 上位4疾患における脊柱管または椎間孔狭窄の頻度

	塊椎	頚椎症	OPLL	すべり症
症例数	7	45	5	3
脊柱管 狭窄	1/7 (14.3%)	40/45 (88.9%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)
椎間孔 狭窄	1/7 (14.3%)	32/45 (71.1%)	0/5 (0%)	0/3 (0%)

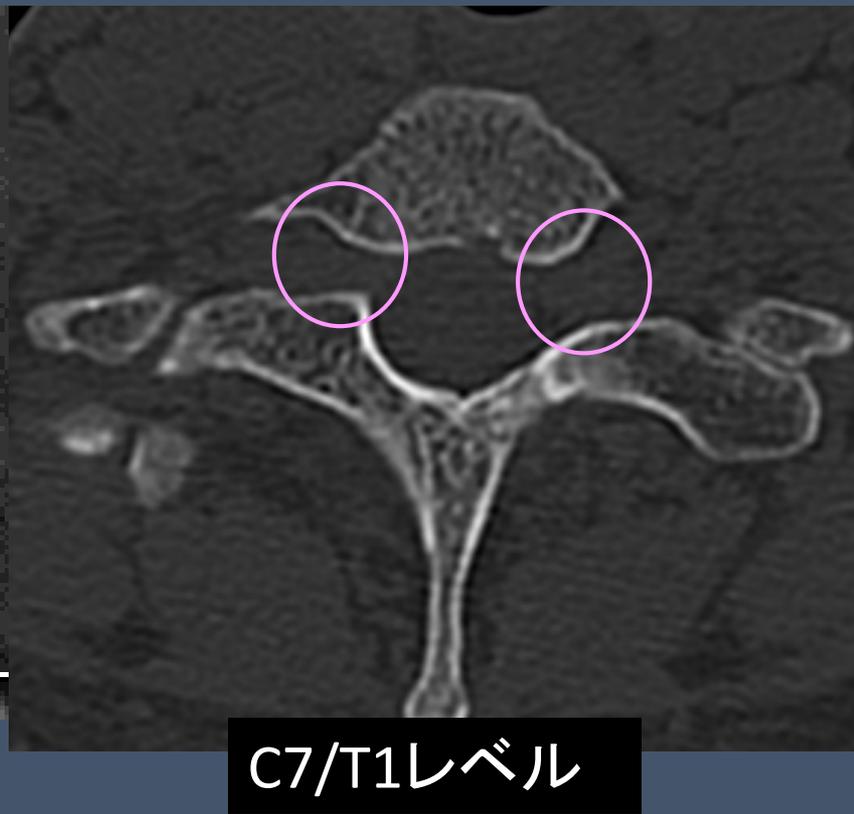
特に頚椎症では脊柱管または椎間孔狭窄を高率に有していたのに対して、塊椎ではほとんど見られなかった。

頰椎の变化

塊椎



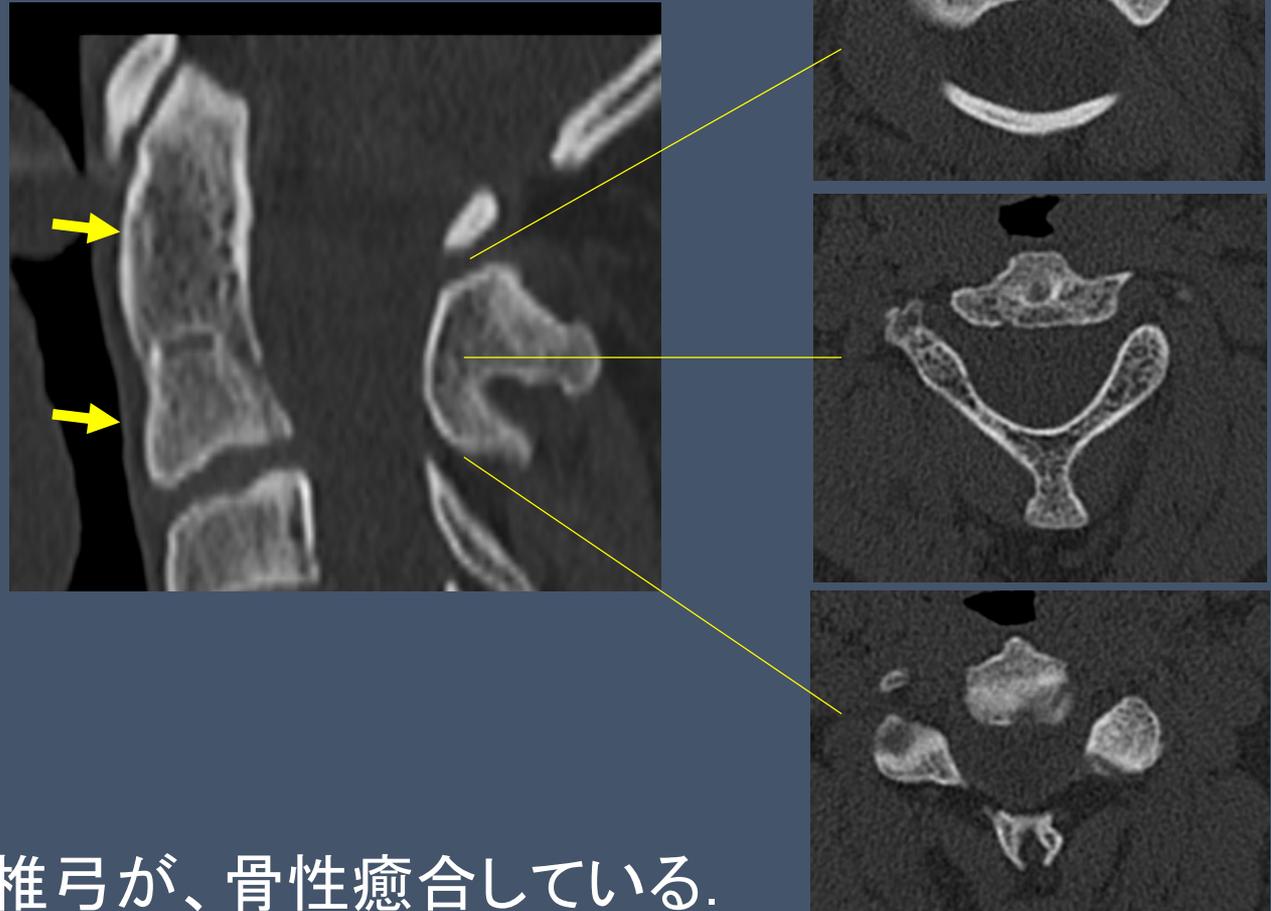
C7/T1左椎間孔



C7/T1レベル

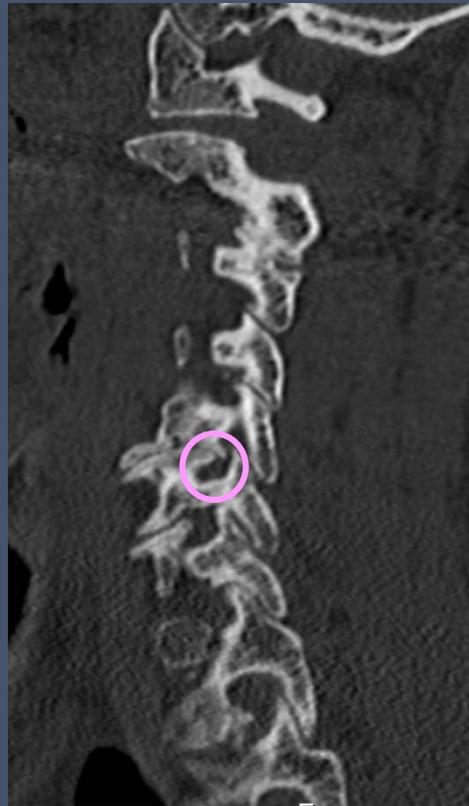
C7-T1椎体および両側椎弓の骨性癒合を認める。
しかしながら、**脊柱管狭窄はなく、かつ椎間孔は保たれている。**

塊椎において、脊柱管狭窄や椎間孔狭窄はどの程度伴うのか？



C2-3椎体および椎弓が、骨性癒合している。
いずれのレベルにおいても両側椎間孔に狭窄を認めない。

頤椎症



C5-C7レベルの頤椎症



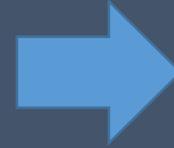
C5/6レベルにて左側椎間孔の著明な狭小化を認める。

頤椎症

2012/12/6

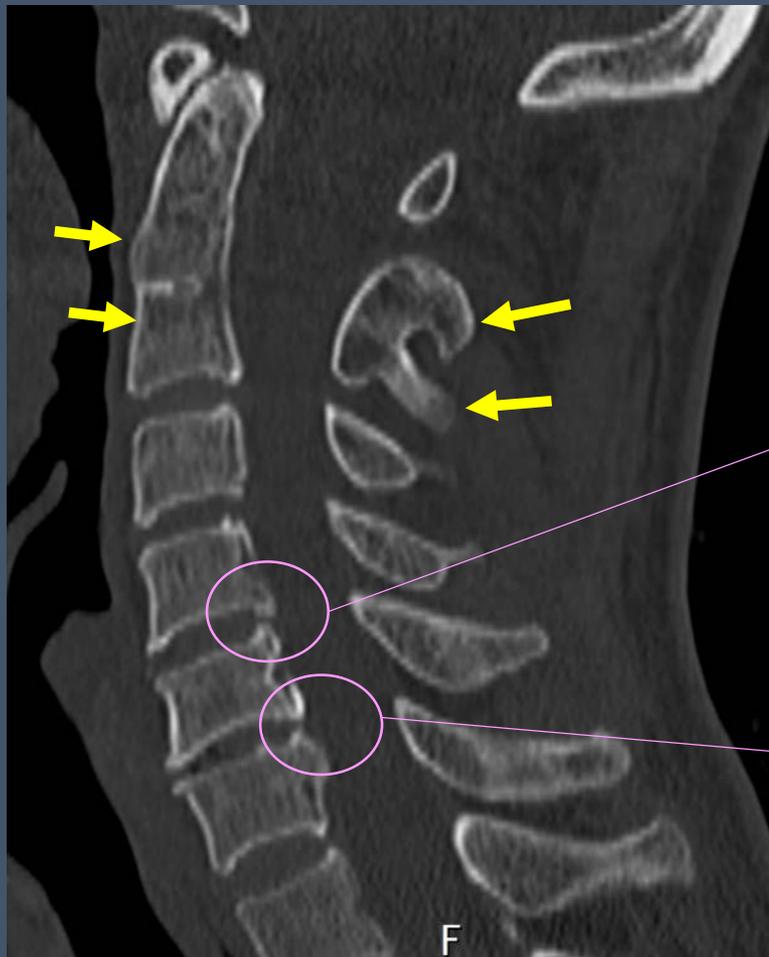


2017/10/13

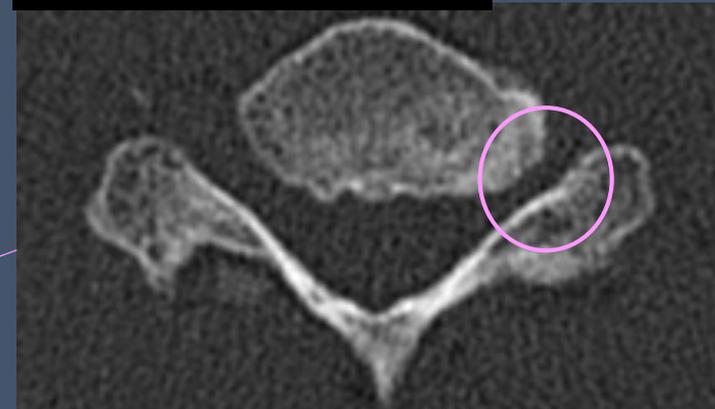


C6/7レベルにて右側椎間孔の狭小化が進行

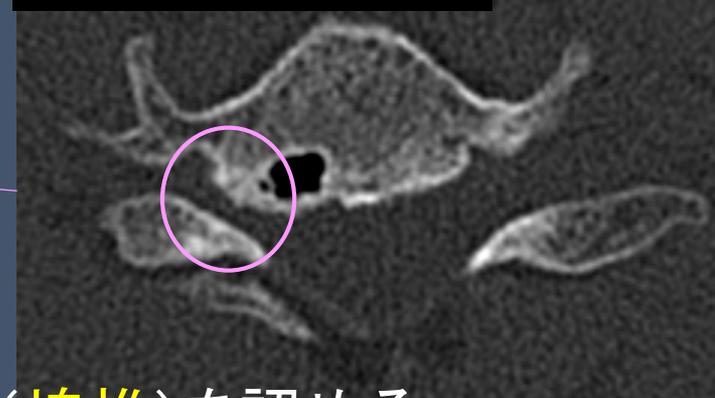
塊椎と頸椎症の別椎体合併例



C5/C6左椎間孔



C6/C7右椎間孔



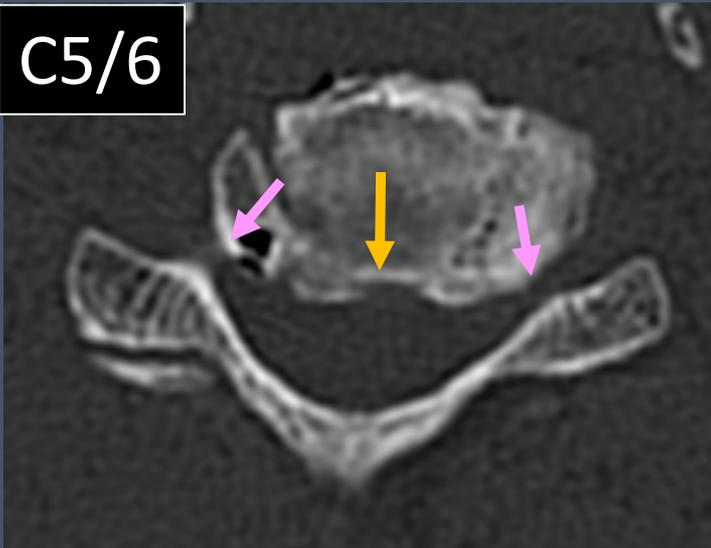
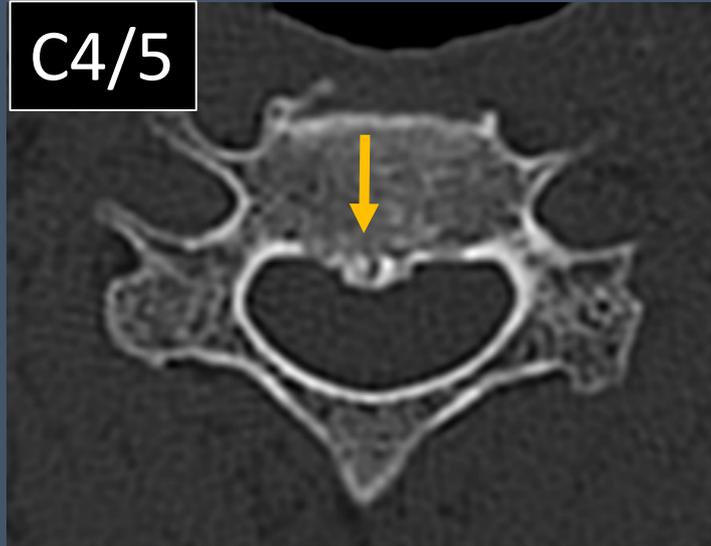
- C2-3椎体および両側椎弓の骨性癒合(塊椎)を認める。塊椎のレベルには脊柱管狭窄や椎間孔狭窄はなかった。
- C5-C7頸椎症に伴い、椎間孔狭窄が散見される。

塊椎と頸椎症の同一椎体合併例

- 頸椎の著明なアラインメント不整を認める。
- C7-T1椎体の骨性癒合(塊椎)を認める。
- 頸椎症が同一椎体に発生、**脊柱管狭窄**を呈している。



今回の検診時に指摘された頸椎症



C4-C6レベルの頸椎症

C4/5, C5/6レベルで**脊柱管狭窄**、C5/6レベルで**両側椎間孔狭窄**を呈している。

小括

TEにおける塊椎について

- 胸腰椎に塊椎を7例(12.1%)で認めた。

22.7% (5/22) → 12.1% (7/58)

- 塊椎は、全脊椎のうちC2～T1のレベルのみに発生していた。
- 塊椎単独では、脊柱管狭窄や椎間孔狭窄の合併は認めなかった。
- 脊柱管狭窄や椎間孔狭窄を認めたのは、同一レベルに頸椎症を合併した塊椎例1例のみであった。

塊椎ではmyelopathy/ neuropathyの原因となる脊柱管狭窄や椎間孔狭窄を合併しない。

小括

TEにおける頸椎症について

- TE検診において、頸椎症 45例 (77.6%)、OPLL 5例 (8.6%)、すべり症 3例 (5.2%) が見られた。
- これらの疾患では**脊柱管狭窄を高率に合併 (88.9% ~100%)**していた。一方、**椎間孔狭窄の合併は頸椎症のみ (71.1%)**に見られた。

頸椎症、OPLL、すべり症における脊柱管狭窄や椎間孔狭窄の発生率は塊椎と比較して極めて高く、TE例において留意すべき疾患群といえる。

結果

胸椎

● 胸椎異常の内訳（※重複あり）

- 塊椎：4例／58例（6.9%）
- 変形性胸椎症：12例／58例（20.7%）
- OYL：5例／58例（8.6%）
- OPLL：2例／58例（3.5%）
- 側弯症：1例／58例（1.7%）
- 異常なし：39例／58例（67.2%）

① 19例／58例
（32.8%）が胸
椎に何らかの
異常を有する。

② 塊椎例のうち
4例/7例
（57.1%）は頸
椎に加えてT1
にも塊椎を有
する。

結果

腰椎

- 腰椎異常の内訳（※重複あり）
 - 椎間板ヘルニア：15例／58例（25.9%）
 - 変形性腰椎症：8例／58例（13.8%）
 - OYL：3例／58例（5.2%）
 - L4すべり症：1例／58例（1.7%）
 - L5分離すべり症：1例／58例（1.7%）
 - 側弯症：1例／58例（1.7%）
 - 腰椎椎弓形成不全：1例／58例（1.7%）
 - 二分脊椎：2例／58例（3.4%）
 - 異常なし：29例／58例（50.0%）

- ① 29例／58例（50%）が腰椎に何らかの異常を有する。
- ② 上位5疾患では脊柱管／椎間孔狭窄を有していた。

仙椎の変化

TEにおける仙椎の異常

- 背景：TEにおける仙椎異常の発生頻度についての過去の報告はKUBをもとにした検討であった。

Hamada Y, Matsumoto Y. 6.1 Urogenital Tract. Urogenital Examinations in Thalidomide Embryopathy. in Kida M, ed. Thalidomide Embryopathy in Japan. Kodansha, Tokyo, 1987, pp.128-

- KUBを用いた検討(TE受診者：137例)
 - 潜在性二分脊椎 Spina bifida occulta 48 (35.0%)
 - 仙骨形成不全 Sacral dysplasia 36 (26.3%)
 - 尾骨欠損 Coccygeal defect 7 (5.1%)
 - 仙腸形成不全 Sacroiliac dysplasia 1 (0.7%)

※全受診者137名中の割合として再計算したもの

二分脊椎について

- 本来ならば脊椎の管の中にあるべき脊髄が脊椎の外に出て癒着や損傷しているために起こるさまざまな神経障害の状態.
- 部位：主に仙椎、腰椎に発生。稀に胸椎、頸椎にも生じる.
- 症状：その発生部位から下のレベルの運動機能と知覚が麻痺し、内臓の機能にも大きく影響を及ぼす.症状の個人差が非常に広いのが特徴.

二分脊椎について

- 発症率：分娩10,000件に6名 (0.06%)
- 妊娠3週頃に神経管がうまく形成されない事が原因の一つ
- 一般的な二分脊椎症・神経管閉鎖障害の原因は葉酸不足
- 妊娠4週間前から妊娠12週まで1日400 μ gの葉酸サプリメントを内服すると発生リスクが低くなる

近藤厚生：二分脊椎の予防指針作成,二分脊椎の病因探索と葉酸システムの研究 (No.23163901) ,厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 総括研究報告書, 2012, pp1

二分脊椎について

二分脊椎症は大きく二種類に分かれる。

① 顕在性二分脊椎症

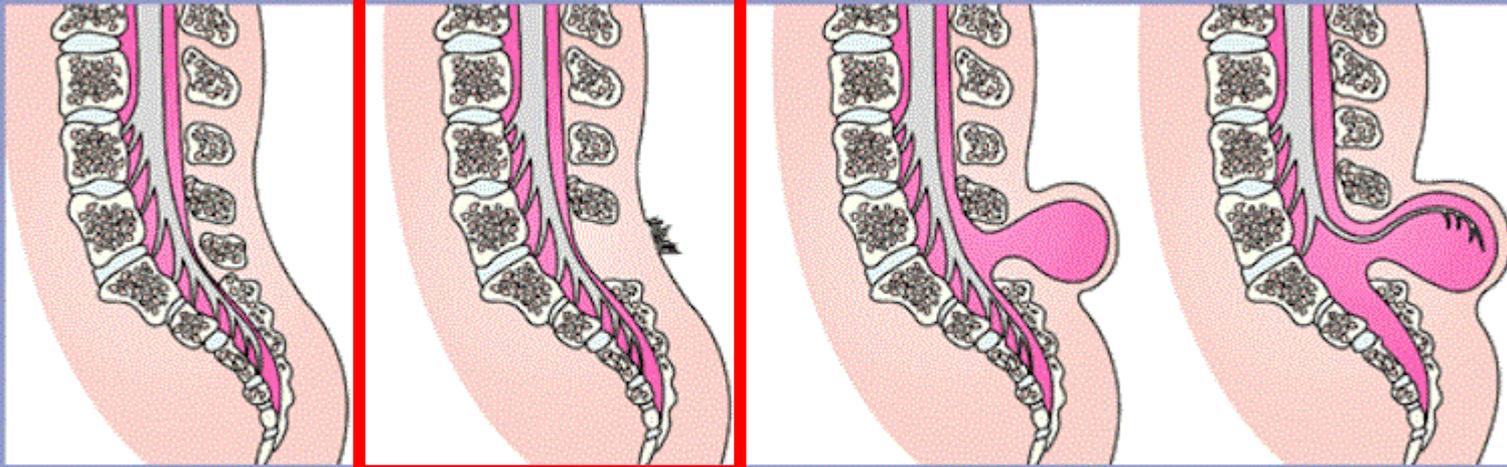
内容が外に出て、腫瘍（脊髄髄膜瘤）が見られるもの。感染などの危険があるため、出生後早急に背中の閉鎖手術が必要。下肢障害に対しては車いす・補装具等、排泄障害に対しては導尿、摘便、浣腸、洗腸といった対処が必要となる。

② 潜在性二分脊椎症

脊椎骨などに欠損部があるにもかかわらず、脊椎の内容物が外へ出ていないもの。幼児期はあまり症状が見られないが、成長期（学童期や思春期）になると脊髄係留症候群の危険がある。腰部発生例では下肢の運動障害や膀胱・直腸障害を来す。

二分脊椎の分類

検診などで偶然発見される成人症例のほとんどは
潜在性二分脊椎と思われる



正常

潜在性

開放性

二分脊椎による腎不全 ～透析の原疾患～
www.geocities.jp

非TEにおける検討

潜在性二分脊椎について

非TEにおける仙椎の異常

- 背景：TEにおける仙椎の異常を評価する際に、一般人口における仙椎異常の発生頻度についての詳細な報告がない。
- 目的：一般人口における仙椎異常、とくに潜在性二分脊椎の発生頻度を明らかにする。
- 対象：当院で骨盤部CTを施行された連続77症例。
 - 非TE
 - 2019年2月4日～2月7日に撮像。
 - 77名（男性44名，女性33名；
平均64.0歳、15歳～93歳）

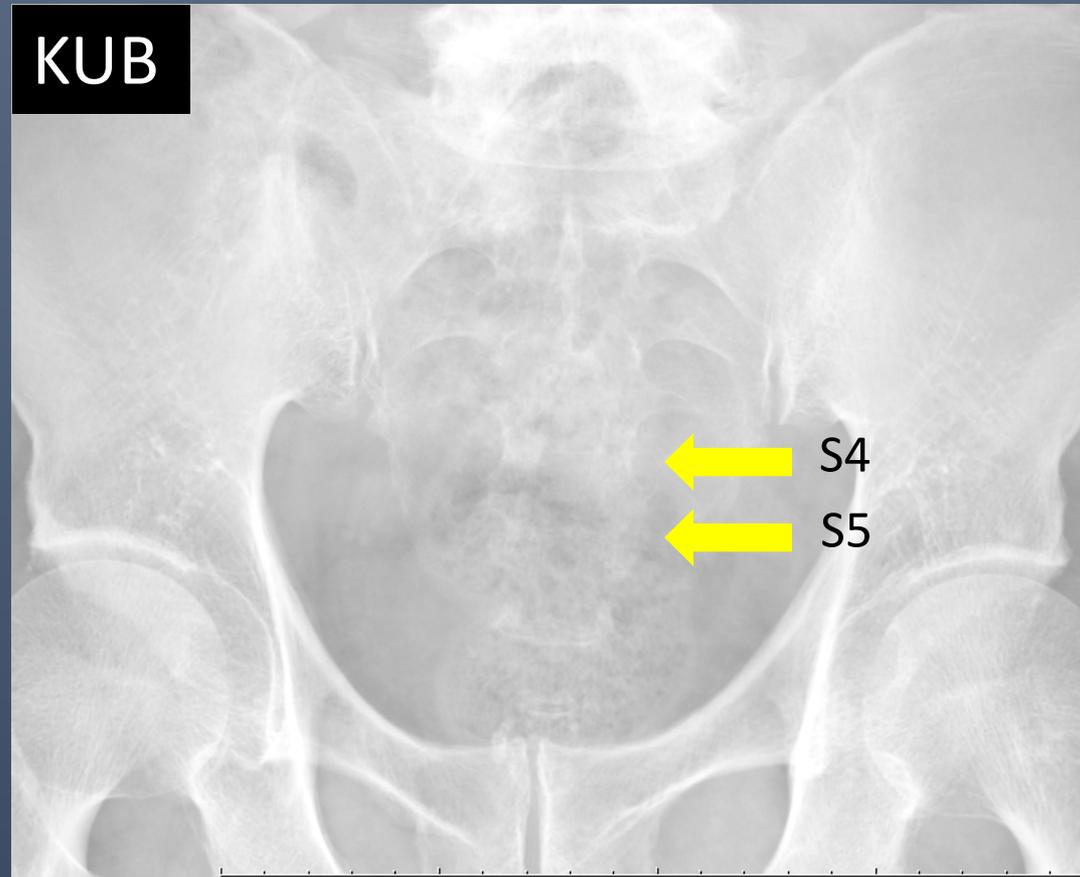
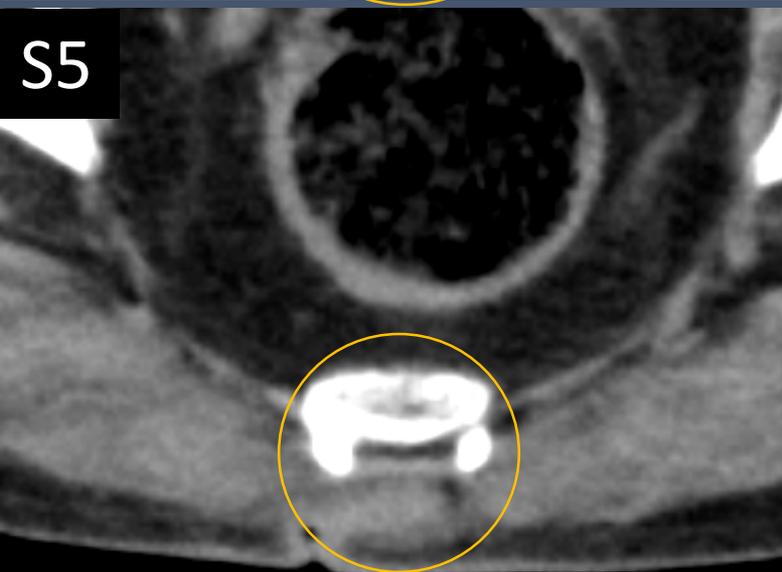
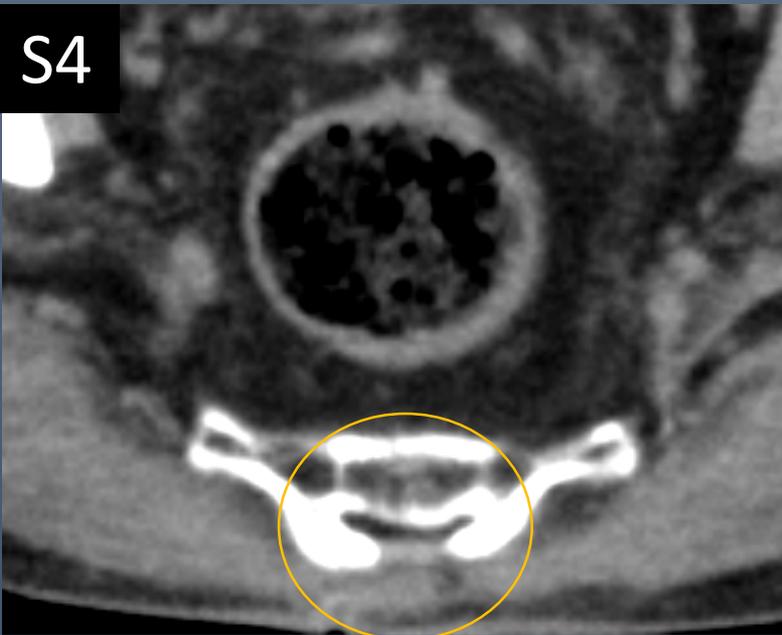
非TEにおける仙椎の異常

- 方法：

- 撮像機種は以下の4台：Aquilion One, SOMATOM Definition Flash, Discovery, Aquilion CX
- 横断像（5mm厚、5mm間隔）にて評価。
- 仙椎における異常（とくに潜在性二分脊椎）の有無を2名の放射線診断専門医が評価。

潜在性二分脊椎 (S4, S5)

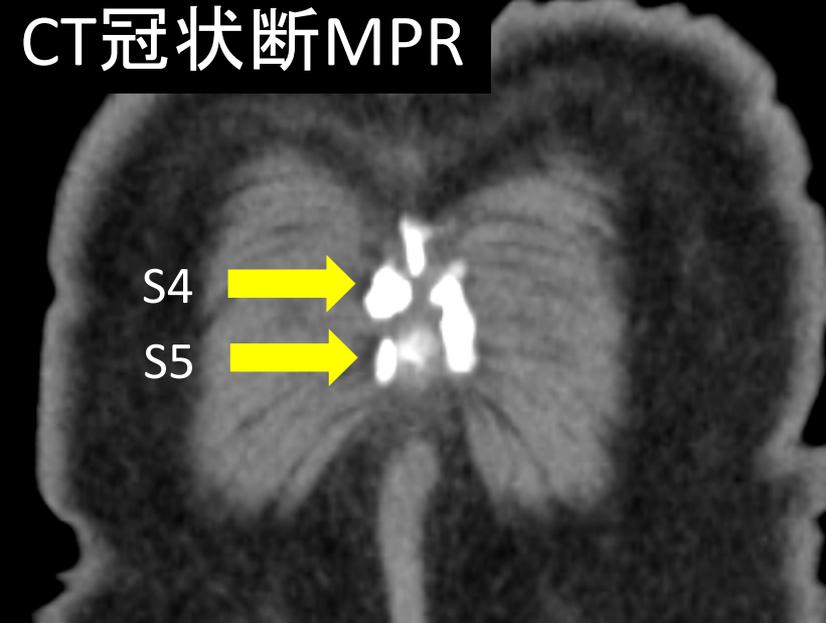
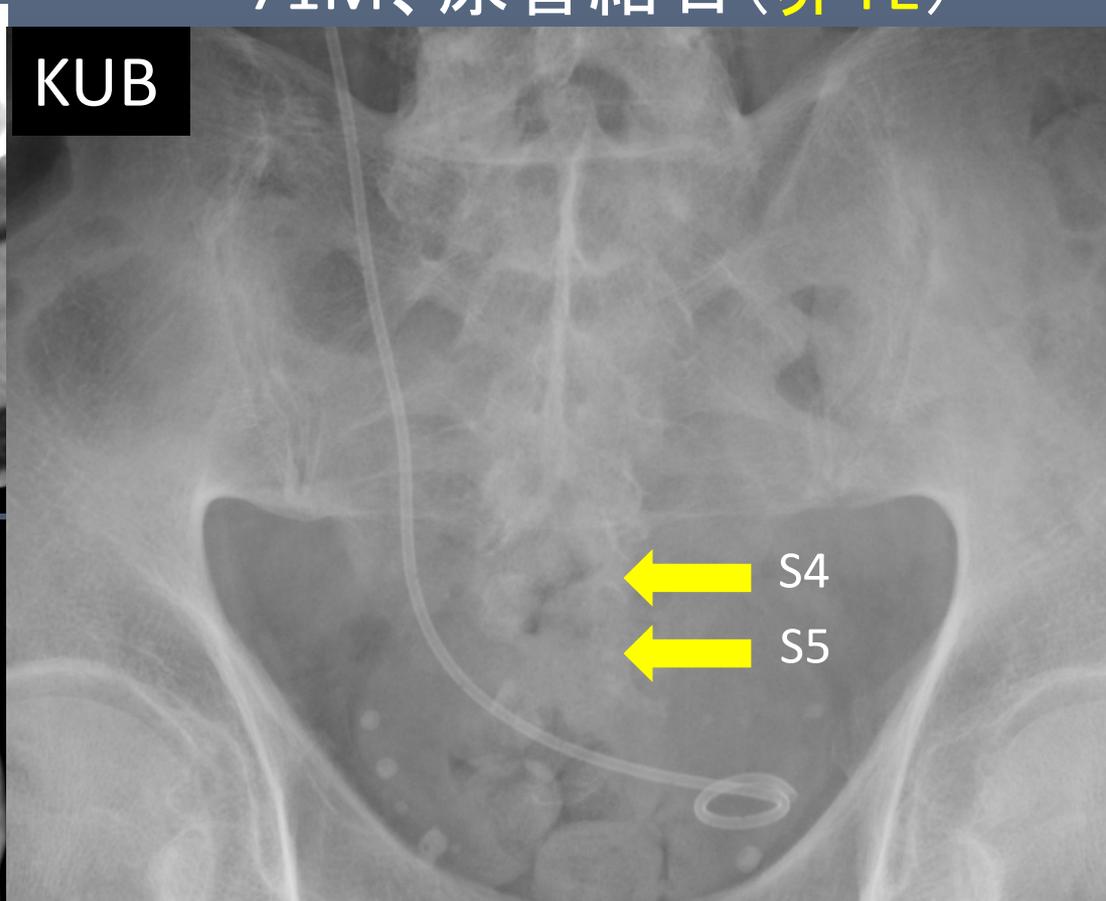
77M、腎結石(非TE)



Spina bifida 典型例。
S4, S5 にはほぼすべてのヒトで二分脊椎が見られる。

潜在性二分脊椎 (S4, S5)

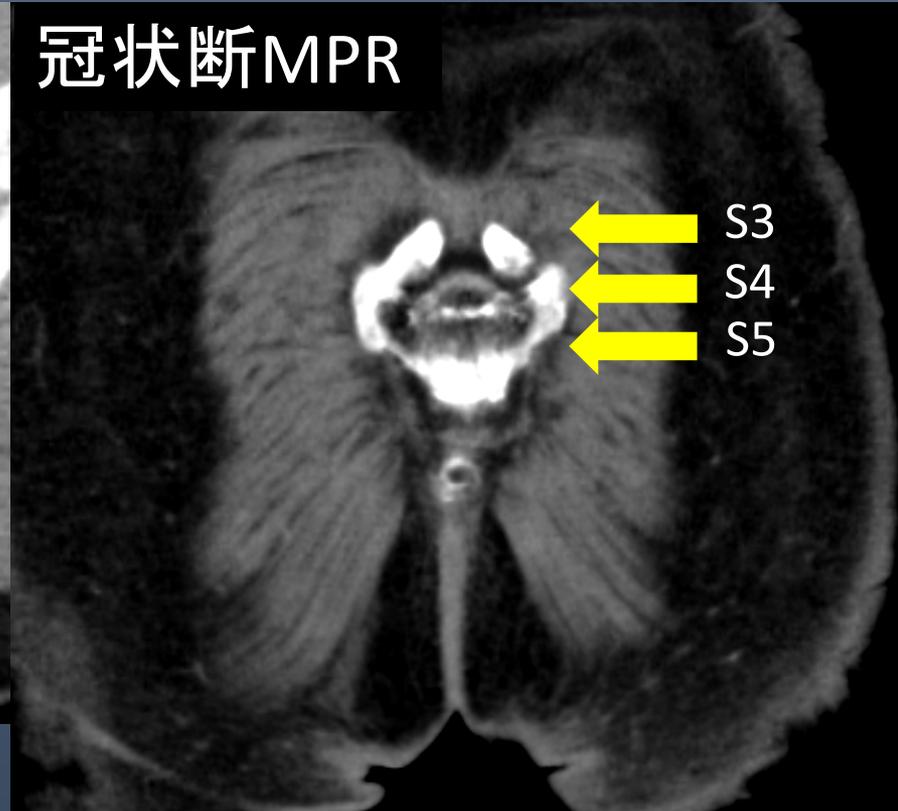
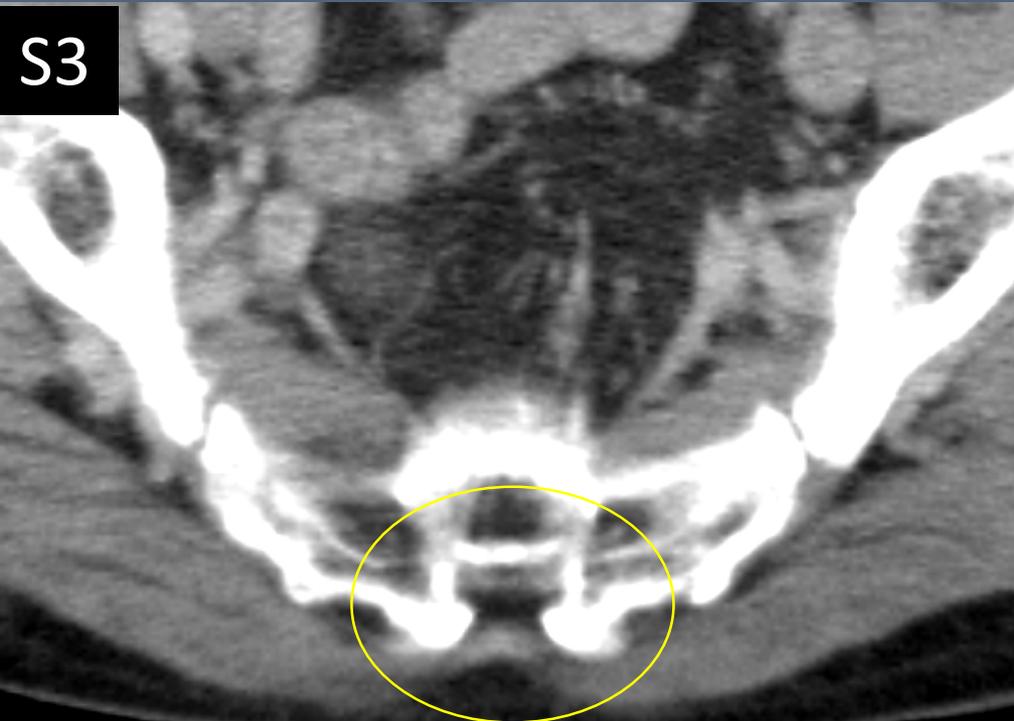
71M、尿管結石(非TE)



Spina bifida 典型例。
S4, S5に二分脊椎が見られる。
KUB、CT冠状断でも証明される。

潜在性二分脊椎 (S3, S4, S5)

68M、肝硬変(非TE)



Spina bifidaはときにS3にも生じるが、本症例のように**完全に開放**されているものは少ない。

当院CT施行患者における 仙骨潜在性二分脊椎の内訳 (n=77)

	S1	S2	S3	S4	S5
完全開放	0 (0%)	0 (0%)	9 (12%)	68 (88%)	77 (100%)
部分開放	0 (0%)	3 (4%)	35 (45%)	6 (8%)	0 (0%)
完全閉鎖	77 (100%)	74 (96%)	33 (43%)	3 (4%)	0 (0%)

 二分脊椎に相当

 全ての患者に二分脊椎を認める

非TEにおける仙椎の異常

- 結果：潜在性二分脊椎の頻度

- S1, 0%

- S2, 4%

- S3, 57%

- S4, 96%

- S5, 100%

- 潜在性二分脊椎はS3, S4, S5に好発。

- S4とS5ではほぼ全例で見られた

- S3では形態に個人差があった。

- ※ S3における二分脊椎のパターンは以下の三つに分けられた：

- 部分開放 (45%) > 完全閉鎖 (43%) > 完全開放 (12%)

- 結論：

- 潜在性二分脊椎は**必発**である。S3, S4, S5を中心に分布するが、多少の個人差がある。

- それ以外の**仙骨・尾骨の形成異常**は本検討では認められず、**一般人口ではまれなもの**と考えられた。

TEにおける検討

潜在性二分脊椎について

結果

仙椎・尾骨

- 仙椎・尾骨異常の内訳

- ▶ 潜在性二分脊椎: 58/58 (100%)

- ▶ 仙骨形成不全): 4/58 (6.9%)
(S1, 1例; S4-S5, 3例)

- ▶ 尾骨形成不全: 1/58 (1.7%)

仙骨・尾骨形成異常は5/58 (8.6%)

KUBを用いた検討(TE受診者: 137例) Hamada Y, et al.

- ▶ 潜在性二分脊椎 Spina bifida occulta 48 (35.0%)

- ▶ 仙骨形成不全 Sacral dysplasia 36 (26.3%)

- ▶ 尾骨欠損 Coccygeal defect 7 (5.1%)

仙骨・尾骨形成異常は43/137 (31.4%)

本検診 (CT) における仙尾骨形成異常の有病率は、Hamadaらの報告 (KUB) と比較してきわめて少なかったが、当院患者における一般的な有病率 (0%) と比較すると明らかに多かった。

仙椎形成不全



TE. S2レベル仙椎形成不全



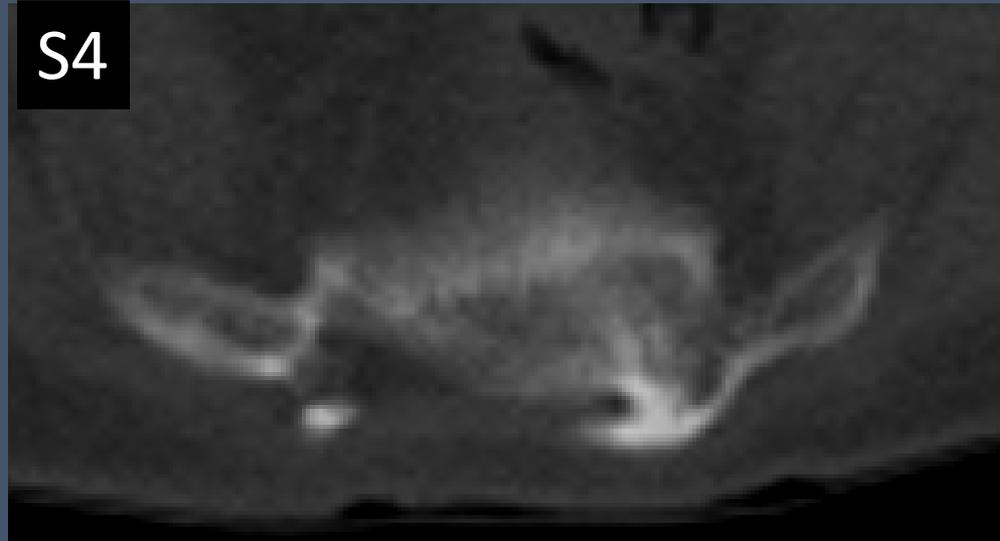
仙椎S2左側は低形成で、かつ第二仙骨神経が通過する椎間孔狭窄を伴っている。仙骨神経の狭小化や低形成の可能性もある。



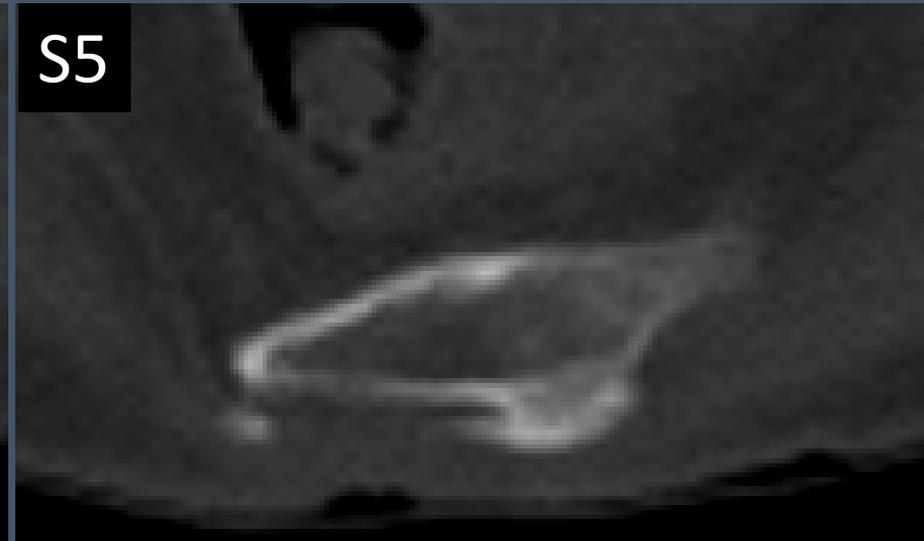
仙椎形成不全

TE. S4-S5レベルの仙椎形成不全

S4



S5

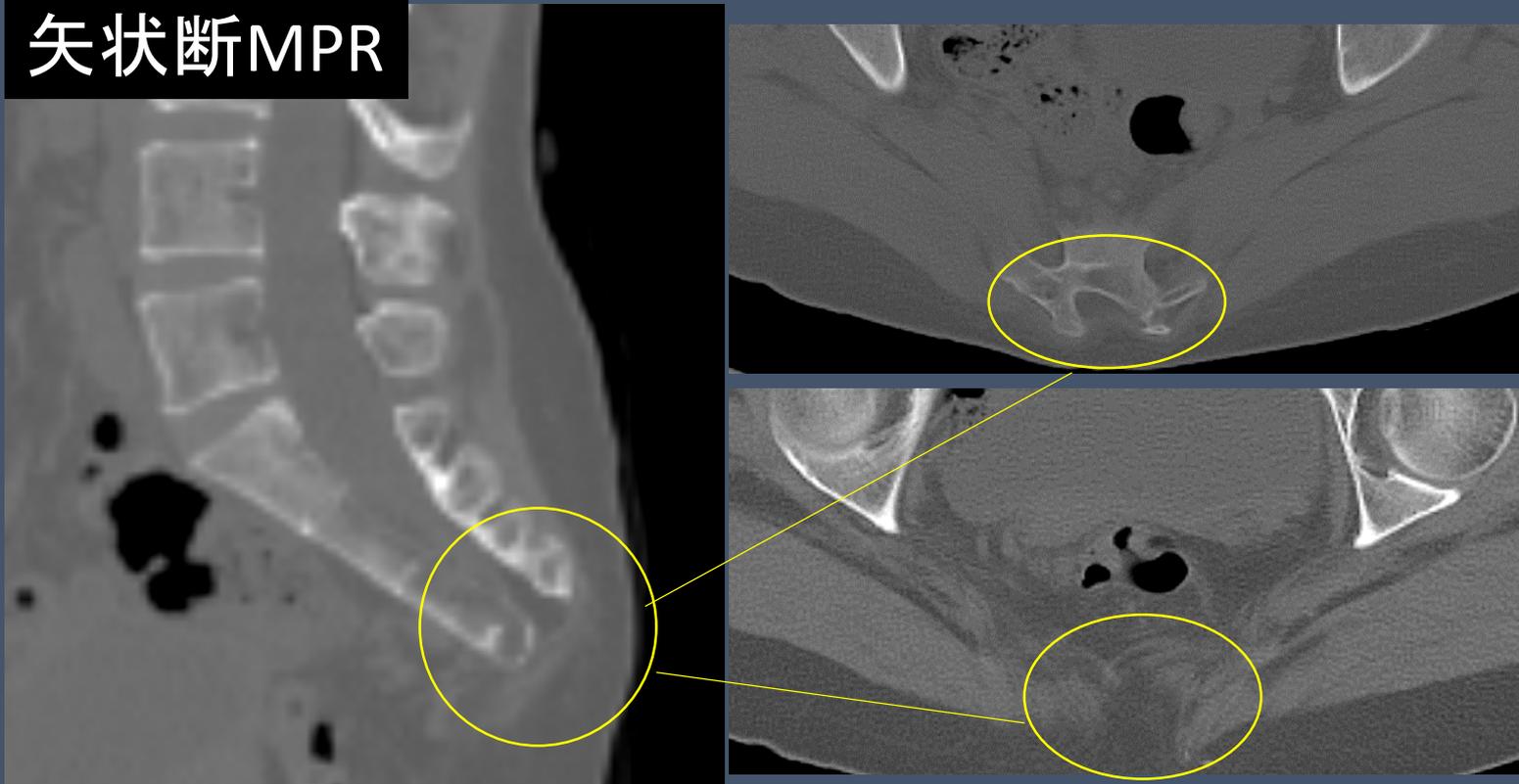


左側椎弓の過形成により、椎間孔が狭窄している。
仙骨神経の狭小化を来す可能性がある。

仙骨・尾骨の形成不全

TE. S4-S5と尾骨の形成不全

矢状断MPR



横断像と矢状断MPRをあわせて、
S4-S5 & 尾骨の無形成と判定した。

小括

潜在性二分脊椎について

- 仙椎の潜在性二分脊椎は、一般人口同様にTEにおいても有病率は高いが、病的意義は乏しいものがほとんどである。
- 一方、仙尾骨の形成異常は、過去の報告例ほどではないがTEにおいて有病率が高かった。

仙尾骨形成異常については、臨床症状に着目しながら経過観察が必要と思われる。

結論

- TEにおいては、**一般的頸椎疾患（頸椎症・OPLL・すべり症）の高率発生と高い有症状率**に留意し、本症の診療にあたる**ことが重要**と思われた。
- TEにおいては、**仙尾骨形成異常の頻度が高く**、有症状例については**フォローアップが必要**と思われた。

検診受診者の皆様へ

- 今回、本研究会での提示のため過去画像を特別な手法を用いて放射線診断専門医により詳細に再検討させて頂きました。
- 今回提示しました異常の多くは、臨床的には意義の乏しいものですが、もし、お心当たりのある症状などがございましたら、再検査やフォローアップ等を適宜対応させていただきますのでご相談ください。

いしずえの皆さまのご協力に感謝申し上げます

