

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
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  
令和1年度総括・分担研究報告書

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  
(H 29 - 医薬 - 指定 - 006)

## I. はじめに

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 診療科長

我が国で初めてサリドマイド胎芽症患者（以下、サ症者）が先天性の破格や障害を持って生誕してから既に60年が経過した。サ症者はまさに薬害の被害者であり、行政（厚生労働省）としては彼らの健康を維持し障害に伴う様々な問題に対し検討・支援したり治療したりする責務がある。そこで、2010年代にサリドマイド胎芽症に対する「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」（吉澤篤人班長）が新たに組織された。研究班の活動、検討をロケットに例えるなら、これが1段目のロケットであり、2段目のロケットは「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」（日ノ下文彦班長）であった。本研究班すなわち「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班」は第3次研究班にあたり、ロケットに例えるなら3段目が噴射して、人工衛星（高い目標と成果）を無事周回軌道に乗せ、宇宙に羽ばたかせるころまで来たと言える。

昨年度の報告で述べたように、第1段、第2段ロケットによってうまく軌道に乗った本研究班は安定した活動ができるようになり、どのような活動、対策、支援、研究であっても意義ある成果を得られるようになった。特に、ヨーロッパ諸国でも様々な先進的検討、研究、対策が進むサ症の分野において、本研究班は国際的に確固たる位置をキープし、世界の諸外国からも注目される研究班へと進化したように思う。その真骨頂は、2019年7月に開催した“The 2nd International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo”であろう。このシンポジウムには、研究班員のほか、国内のサ症研究者、国外（ドイツ、英国、スウェーデン、スイス、ブラ

ジル）のサ症研究者、臨床家に集まって頂き、それぞれの立場からプレゼンテーションをしてもらったほか、スピーカーが一堂に会してパネルディスカッションも行った。このシンポジウムの聴講者にとっては最新のサ症研究の成果を知る有意義な場となったであろうし、スピーカーとして参加した研究者の評判も上々であった。実際、このシンポジウムに演者として参加することは一種のステータスとさえなりつつあり、英国の某大学研究者から次回開催時のスピーカーに指名して欲しいとの要望さえ届いたぐらいであった。

本研究班の業績は国際的な交流や情報交換だけではなく、第3次研究班の総括として、国内の医師、医療従事者向けの「サリドマイド胎芽症診療ガイド2017」（初版）の改訂版も作成した。これは研究班員、関係者の皆様のご協力により「サリドマイド胎芽症診療ガイド2020」として完成し、2020年3月、刊行することができた。

さらに、「自分はサ症ではないか？」と申し出る被疑者（いわゆる new claimer）が現れていることや、1960年代、1970年代の頃からサ症診療に携わってきた第一世代、第二世代の専門家が引退したりご逝去された状況を鑑みると、21世紀のサ症診断基準を明文化しておく必要があり、本年度、その作業も並行して行った。そして、2020年3月末、「サリドマイド胎芽症診断の手引き」を公表させて頂いた。

以上が本年度の主な研究班活動の概要であるが、お蔭さまで多彩な成果が得られたと自負している。なお、それぞれの詳細については、以下の報告をご覧頂きたい。

## II. 総括報告

### 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

#### 1. 日帰り人間ドック、健康診断

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 診療科長
研究分担者	田上 哲也	国立病院機構京都医療センター健診センター 健診センター長
研究分担者	長瀬 洋之	帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学 教授
研究分担者	田嶋 強	国立国際医療研究センター病院放射線診断科 放射線診療部門長
研究協力者	井上 博睦	国立国際医療研究センター病院人間ドックセンター 人間ドックセンター長
研究協力者	田山 二郎	国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科 診療科長
研究協力者	丸岡 豊	国立国際医療研究センター病院歯科・口腔外科 診療科長
研究協力者	堤内 亮博	国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科 医師
研究協力者	田山 道太	国立国際医療研究センター病院歯科・口腔外科 医師
研究代表者	片桐 大輔	国立国際医療研究センター病院腎臓内科 医師
研究代表者	坂本 絵美	国立国際医療研究センター病院腎臓内科 フェロー
研究協力者	島 伸子	国立病院機構京都医療センター健診センター 副健診センター長
研究協力者	難波 綾	同上 医師
研究協力者	前川 高天	同上 医師

#### 研究要旨

国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院、(独)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にてサリドマイド胎芽症患者 21 名に日帰り人間ドック(リピーターも含む)を実施した。検討項目は、一般的な身体所見、血圧や Body Mass Index (BMI)、生化学検査、血算、検尿、胸部レントゲン、ECG、腹部超音波検査、上部消化管内視鏡検査などである。医療機関に受診しないと発見できない問題(高血圧や脂質異常症、耐糖能障害、脂肪肝、慢性腎臓病(CKD)、無胆嚢症、先天的な解剖学的異常)などに目を向けながら検討を進めた。脂肪肝や体内脂肪の蓄積、脂質異常症、骨密度低下などの生活習慣病や上部消化管の問題を有する受診者が比較的多かった。体内脂肪の蓄積や骨密度減少は経年的に強まっている傾向があり、注意が必要である。

本項では 3 施設全体の結果を総括するが、(独)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の検討については、それぞれの研究分担者の報告も参照して頂きたい。

#### A. 研究の背景と目的

60 歳前後になったサリドマイド胎芽症(以下、サ症)者は、先天的な障害や整形外科的問題以外にいわゆる生活習慣病等の内科的疾患の合併が確実に増えている。しかし、すべてのサ症者が独自に健康管理をきちんと行い、定期的に健康診断を受けているとは限らない。仮にどちらかの医療施設に定期的通院していたとしても、全身をひと通りチェックしてもらう機会は少ない。したがって、本研究班で過去数年以上にわたって実施している人間ドック健診はサ症者の健康管理上 極めて意義が大きく、研

究班の臨床活動の柱となっており、本年度もドック健診を継続することにした。

対象者のリクルートは例年通り公益財団法人いしずえを通じて行うこととし、24 名(初回症例以外の受診も容認)を目標とした。

#### B. 研究方法

国立国際医療研究センター病院(以下、当センター病院)、(独)国立病院機構京都医療センター(以下、京都医療センター)、帝京大学医学部附属

病院（以下、帝京大病院）において、希望したサ症者 21 名に日帰りドックの形で健診を行った。

健診項目の内容は、原則、3 施設の間人ドックの内容に準ずるものである。主な健診項目を下に列挙する。

- 1) 身長、体重、年齢、性別、障害区分
- 2) 腹囲、BMI、血圧測定（上下肢）
- 3) 生化学検査（T-choL, HDL-C, TG, LDL-C, FBS, HbA1c, UA, Cr, etc）
- 4) 血算、検尿
- 5) 胸部レントゲン、ECG、腹部超音波検査、上部消化管内視鏡検査、体脂肪率

当センター病院における健診は、研究代表者の日ノ下が立ち会い、数名の研究協力者、病院医師・スタッフの協力を得て実施されたほか、京都医療センターでは田上、前川、島、難波らにより、帝京大病院では長瀬のもとで実施された。

### C. 研究結果

本年度に実施された健診結果を別表 1～4 に示す。本年度の健診受診者総数は 21 名（男性 13 名、女性 8 名）で、年齢は 56～60 歳（ $57.3 \pm 1.1$  歳）であった。障害区分は、上肢障害 16 名、聴覚障害 5 名であった（表 1）。通常の計算式による BMI は  $22.8 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$  であった。厳密には、上肢の短い患者では正確でないものの、BMI で見る限り肥満者は 4 名だけであった（表 1）。腹囲が男性で 85cm 以上、女性で 90cm 以上の受診者は、腹囲を測定した 15 名中 5 名いた。立位で測定する体脂肪率計で体脂肪率を測定できた 19 名の中で、体脂肪率が正常範囲の受診者は 7 名、体脂肪率が正常値以下の受診者が 1 名、体脂肪率が正常範囲を超えていた受診者が 11 名（57.9%）であった。さらに、腹部超音波検査で脂肪肝と判定された受診者は軽症も含めると 10 名いた（表 3）。

血圧は、通常の測定が可能な場合、両上下肢で測定を試みた（表 2）。上肢で血圧測定が行われた受診者は 15 名（うち 1 名は片側のみ）、下肢で血圧測定が行われた受診者は 21 名であった。降圧療法を受けている者もいるが、上肢の血圧測定で明らかに高血圧レンジに入る者は 4 名だった。一般に、下肢で血圧を測定すると上肢血圧よりも高値となるが、補正式（吉澤篤人、長瀬洋之、関裕、ほか、6. 血圧の測定方法と評価、サリドマイド胎芽病診療 Q &

A. 吉澤篤人編, pp. 41-44, 2014) を使って上下肢血圧測定値から高血圧と推測されるサ症者が相当数見いだされた。症例 N3 のように、左右とも下肢血圧測定値から推定した上肢の血圧値が明らかに実態より高く算出されるケースもあった。また、T1 のように上肢で測定できなくても、左右の下肢血圧測定により高血圧の存在を類推できるケースもあった。下肢収縮期血圧値から推定した上肢収縮期血圧値の比率は、右が  $109.0 \pm 16.3 \%$ 、左が  $102.3 \pm 9.5 \%$  と推測値は実測値よりも高い傾向が認められた。

脂質については、総コレステロール (TC)  $209.3 \pm 36.1 \text{ mg/dL}$ 、HDL-cholesterol (HDL-C)  $65.9 \pm 22.4 \text{ mg/dL}$ 、LDL-cholesterol (LDL-C)  $121.4 \pm 30.4 \text{ mg/dL}$ 、トリグリセリド (TG)  $141.9 \pm 93.8 \text{ mg/dL}$  と平均値はまずまずの成績であった（表 3）。動脈硬化学会が示す基準値からすると、HDL-C 低値 ( $< 40 \text{ mg/dL}$ ) が 1 名、LDL-C 高値 ( $\geq 140 \text{ mg/dL}$ ) が 6 名、TG 高値 ( $> 150 \text{ mg/dL}$ ) が 6 名いた。空腹時血糖値 (FBS) は、平均で  $117.7 \pm 35.4 \text{ mg/dL}$  であった。データ上、糖尿病型を示した受診者は 5 名で、空腹時血糖値が  $110 \text{ mg/dL}$  以上の耐糖能障害だった受診者は他に 3 名いた。eGFR が  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  未満の CKD (G3) に該当する者は 2 名であった。尿酸値は  $5.2 \pm 1.2 \text{ mg/dL}$  であったが、21 名中 3 名が高尿酸血症 ( $\geq 7.0 \text{ mg/dL}$ ) であった。検尿はすべての受診者で行われたわけではないが、尿蛋白陽性者 2 名、尿潜血陽性者 2 名であった（表 3）。

骨密度は 15 名の受診者で測定されていた（表 4 ④-1）。骨密度を Young Adult Mean (YAM) 比で見ると腰椎における測定では  $86.3 \pm 14.0\%$  であり 80%未満と 70%未満をそれぞれ骨粗鬆症の傾向、および骨粗鬆症のカットオフ値とすると、3 名に骨粗鬆症の傾向、2 名に骨粗鬆症が認められた。一方、大腿骨近位部で見ると YAM 比は  $78.1 \pm 12.1\%$  で、腰椎と同様の基準で見ると、6 名が骨粗鬆症の傾向、4 名が骨粗鬆症という結果であった。例年同様、本年度も腰椎より大腿骨の骨密度低下が顕著であった。心電図や腹部超音波検査、上部消化管内視鏡検査結果は多岐にわたっており、本年度も脂肪肝以外に一定の傾向は認められなかった。腹部超音波検査で無胆嚢症を認めた受診者は 1 名だった。

表1 2019年度サリドマイド胎芽症者の健診結果①

	性別	年齢	障害区分情報など	身長	体重	BMI	腹囲	体脂肪率
	M/F		上肢・聴力・混合	(cm)	(Kg)	(kg/m <sup>2</sup> )	(cm)	normal range ♂15-19 ♀20-25%
N1	M	56	聴覚	163.4	64.9	24.3	98.0	28.2
N2	M	60	上肢	162.3	60.9	23.1	70.5	18.1
N3	M	56	上肢	146.1	48.4	22.7	75.0	23.2
N4	M	57	上肢	163.0	48.0	18.1	66.5	9.9
N5	F	57	上肢	159.5	49.4	19.4	70.0	21.8
N6	F	56	上肢	151.6	70.8	30.8	95.0	45.3
N7	M	59	上肢	163.7	64.1	23.9	90.0	25.3
N8	M	59	上肢	162.9	51.7	19.5	70.2	15.9
K1	F	56	聴覚	165.0	63.1	23.2	87.5	33.3
K2	M	57	上肢	169.3	63.2	22.0	85.0	17.9
K3	F	56	上肢	160.2	45.3	17.7	66.0	20.7
K4	F	57	上肢	152.5	42.7	18.4	71.0	24.4
K5	F	58	聴覚	156.7	50.5	20.6	72.5	27.9
K6	F	58	聴覚	153.2	66.5	28.3	96.5	44.1
K7	M	57	聴覚	167.4	60.8	21.7	78.5	20.3
T1	M	57	上肢	171.6	66.7	22.7	ND	ND
T2	M	58	上肢	174.1	79.6	26.3	ND	ND
T3	M	57	上肢	167.0	75.8	27.2	ND	32.0
T4	M	58	上肢	165.3	65.9	24.1	ND	20.4
T5	F	57	上肢	158.7	56.5	22.4	ND	24.9
T6	M	56	上肢	162.1	64.1	24.4	ND	21.6
平均値		57.3		161.6	59.7	22.8	78.2	25.2
標準偏差		1.1		7.7	10.3	3.5	10.6	10.6
最大値		60		174.1	79.6	30.8	96.5	45.3
最小値		56		146.1	42.7	17.7	66.0	9.9

ND:未施行または実施不可

表2 2019 年度サリドマイド胎芽症者の健診結果②

	性別	右上肢	下肢から	推定/実	右上肢	左上肢	下肢から	推定/実	左上肢	右下肢	右下肢	左下肢	左下肢
		収縮期	算出した	測収縮期	肢拡張期	収縮期	算出した	測収縮期	肢拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期
	M/F	(mmHg)	右上肢収縮期	比率(右)	収縮期	収縮期	左上肢収縮期	比率(左)	収縮期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期
			(mmHg)	(%)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(%)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)
N1	M	140	175.1	125.1	92	166	154.0	92.8	82	191	96	167	87
N2	M	110	169.0	153.6	70	136	138.2	101.6	92	184	76	149	76
N3	M	128	143.4	112.1	84	122	156.6	128.4	78	155	105	170	80
N4	M	134	145.2	108.4	98	138	144.3	104.6	84	157	83	156	82
N5	F	137	170.7	124.6	86	153	161.9	105.8	94	186	94	176	78
N6	F	135	148.7	110.2	86	167	144.3	86.4	103	161	104	156	95
N7	M	175	170.7	97.6	113	ND	172.5	ND	ND	186	112	188	105
N8	M	123	106.5	86.6	87	123	116.2	94.4	84	113	81	124	70
K1	F	169.5	157.1	92.7	119	150	152.2	101.8	94	171	92	165	103
K2	M	173.5	194.0	111.8	102	176	180.0	102.3	116	213	118	197	101
K3	F	121	122.3	101.1	60	126	129.8	103.4	66	131	67	140	65
K4	F	102	108.7	106.5	65	114	111.3	97.6	82	116	65	119	69
K5	F	125.5	133.3	106.2	69	133	138.2	104.3	72	144	68	149	73
K6	F	115	112.2	97.6	80	112	115.3	102.9	76	120	73	123	72
K7	M	99.5	117.0	117.6	55	115	110.9	96.4	65	125	62	118	63
T1	M	ND	152.2	ND	ND	ND	151.4	ND	ND	165	88	164	100
T2	M	ND	137.3	ND	ND	ND	127.6	ND	ND	148	74	137	67
T3	M	ND	146.1	ND	ND	ND	135.5	ND	ND	158	93	146	77
T4	M	ND	134.6	ND	ND	ND	132.0	ND	ND	145	77	142	73
T5	F	ND	132.9	ND	ND	ND	131.1	ND	ND	143	80	141	69
T6	M	ND	130.2	ND	ND	ND	154.0	ND	ND	140	69	167	86
平均値		132.0	141.6	109.0	83.8	135.7	140.8	102.3	84.8	154.7	84.5	152.0	80.5
標準偏差		24.8	23.1	16.3	19.3	20.5	19.2	9.5	14.7	43.3	16.1	21.8	13.2
最大値		175	194.0	153.6	119	176	180.0	128.4	115.5	213	118	197	105
最小値		100	106.5	86.6	55	112	110.9	86.4	64.5	113	62	118	63

ND:未施行または実施不可。 原則としてミディアムサイズのカフで測定した血压値を表示

表3 2019 年度サリドマイド胎芽症者の健診結果③

	性別	TC	HDL-C	LDL-C	TG	FBS	HbA1C (NGSP)	メタボ リック 症候群	脂肪肝	Cr (クレアチ ニン)	eGFR	UA (尿酸)	尿 蛋白	尿 糖	尿 潜血
	M/F	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(%)			(mg/dL)	(mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	(mg/dL)			
N1	M	228	52	164	155	90	4.7	○	○	0.51	127.6	5.3	1+	-	1+
N2	M	212	42	124	438	201	8.1		○	0.79	77.5	5.4	-	4+	-
N3	M	208	43	144	113	109	6.1			0.67	94.7	5.4	-	-	-
N4	M	163	78	76	69	119	5.7			0.65	97.4	4.3	-	-	-
N5	F	266	114	118	51	89	5.8			0.64	73.2	4.5	-	-	-
N6	F	201	55	138	82	96	5.7	○		0.71	65.7	5.4	-	-	-
N7	M	236	118	103	116	111	5.2	○	○	0.57	111.3	7.7	-	-	-
N8	M	225	70	145	107	102	5.9			0.81	75.8	5.1	-	-	-
K1	F	145	65	71	85	104	5.4			0.77	60.1	4.5	ND	ND	-
K2	M	160	75	64	131	161	6.8	○		0.69	91.2	3.8	ND	ND	-
K3	F	264	95	153	132	90	5.6			0.56	85.2	4.2	ND	ND	-
K4	F	181	84	90	72	96	5.5			0.55	86.4	4.3	ND	ND	-
K5	F	240	79	150	94	91	5.8			0.63	74.1	3.5	ND	ND	-
K6	F	262	48	175	315	94	6.1	○	○	0.58	81.1	6.0	ND	ND	-
K7	M	159	39	106	70	103	5.7			1.29	46.0	7.1	ND	ND	-
T1	M	200	59	122	95	98	5.5	ND	○	0.94	65.1	5.7	1+	-	-
T2	M	172	45	94	167	130	6.6	ND	○	0.89	68.7	4.2	±	±	-
T3	M	232	59	123	248	216	9.5	ND	○	0.93	65.8	7.1	±	1+	-
T4	M	194	53	122	96	144	6.8	ND	○	0.86	71.3	6.6	-	-	-
T5	F	221	58	138	125	109	5.8	ND	○	0.65	72.0	4.8	-	-	2+
T6	M	227	53	130	219	118	5.5	ND	○	1.03	59.2	6.9	-	-	-
平均値		209.3	65.9	121.4	141.9	117.7	6.10			0.73	80.1	5.2			
標準偏差		36.1	22.4	30.4	93.8	35.4	1.05			0.15	17.9	1.2			
最大値		266	118	175	438	216	7.4			1.03	111.3	7.7			
最小値		145	39	64	51	89	5.2			0.55	59.2	3.5			

\* メタボリック症候群の有無は、日本8学会合同基準による。 脂肪肝の有無は、腹部超音波検査による。

表4 2018年度サリドマイド胎芽症者の健診結果④-1

	性別	ECG 所見	ECG RV5	ECG R+S	腹部エコー	内視鏡	骨密度 (腰椎)	骨密度 YAM 比 (腰椎)	骨密度 (大腿骨)	骨密度 YAM 比 (大腿骨)
	M/F						(g/cm <sup>2</sup> )	(%)	(g/cm <sup>2</sup> )	(%)
N1	F	ST-T異常	/	/	馬蹄腎	胃底腺ポリープ、胃粘膜萎縮	0.976	129	0.727	112
N2	F	R波増高不良、T波異常	/	/	WNL	パレット粘膜 (SSBE)、胃粘膜萎縮、ピロリ菌感染疑い	0.801	92	0.484	73
N3	M	PQ延長、完全右脚ブロック	/	/	脂肪肝、胆嚢ポリープ、脾描出不良、前立腺石灰化	食道裂孔ヘルニア、胃粘膜下腫瘍	0.813	84	0.605	80
N4	F	肺性P	/	/	右腎摘出後	逆流性食道炎、胃びらん、胃粘膜萎縮	0.778	102	0.485	74
N5	M	正常範囲	/	/	右腎石灰化、右腎嚢胞、前立腺石灰化	パレット粘膜 (SSBE)、萎縮性胃炎、ピロリ菌感染疑い	1.027	109	1.450	187
N6	F	不完全右脚ブロック	/	/	WNL	食道裂孔ヘルニア、食道低異型度上皮内、腫瘍疑い、胃底腺ポリープ	0.766	102	0.628	97
K1	F	WNL	/	/	脂肪肝	ND	0.707	82	0.440	67
K2	F	WNL	/	/	脂肪肝、肝内胆管結核の疑い、胆管拡張、右中極嚢胞、脾腫の疑い	パレット食道 (SSBE)、食道異所性胃粘膜、萎縮性胃炎、胃粘膜下腫瘍 < 20mm	ND	ND	0.815	125
K3	F	WNL	/	/	肝S6血管腫、全体嚢胞、体部胆嚢ポリープ、体部・尾部描出不良、右中極石灰化または結石の疑い	パレット食道 (SSBE)、胃血管拡張 (angiodysplasia)、胃粘膜下腫瘍 < 20mm、胃底腺ポリープ	0.651	76	0.480	73
K4	F	QTc 延長	/	/	肝S8嚢胞	食道異所性胃粘膜、胃底腺ポリープ	0.915	108	0.527	81
K5	M	左室肥大を否定しえず	/	/	WNL	パレット食道 (SSBE)、萎縮性胃炎、胃腸上皮化生、胃黄色腫	0.749	77	0.697	90
K6	F	QTc 延長	/	/	頸部胆嚢ポリープ	パレット食道 (SSBE)、食道異所性胃粘膜、胃底腺ポリープ、平坦型びらん性胃炎	0.885	107	ND	ND
K7	M	WNL	/	/	WNL	逆流性食道炎 LA 分類 Grade M、胃体上部平坦型びらん性胃炎、胃前庭部平坦型びらん性胃炎、胃体下部大弯胃底腺ポリープ、十二指腸球部異所性胃粘膜・胃上皮化生	0.940	96	0.768	100
平均値							0.834	97.0	0.676	96.6
標準偏差							0.114	15.7	0.274	33.4
最大値							1.027	129.0	1.450	187.0
最小値							0.651	76.0	0.440	67.0

ND: 未施行または実施できず WNL: 正常範囲内 YAM: young adult mean

表4 2019 年度サリドマイド胎芽症者の健診結果④-2

	性別	ECG 所見	ECG RV5	ECG R+S	腹部エコー	内視鏡	骨密度 (腰椎)	骨密度 YAM 比(腰 椎)	骨密度 (大腿骨)	骨密度 YAM 比 (大腿骨)
	M/F						(g/cm <sup>2</sup> )	(%)	(g/cm <sup>2</sup> )	(%)
T1	M	WNL	1.49	2.38	軽度脂肪肝、肝嚢胞、胆嚢低形成s/o、前立腺肥大(軽度)・石灰化	WNL	ND	ND	ND	ND
T2	M	WNL	1.09	2.84	中等度脂肪肝、大動脈壁石灰化、描出不良	食道裂孔ヘルニア、バレット食道(SSBE)、良性びらん、胃底腺ポリープⅡ型(無茎性)、十二指腸炎軽度	ND	ND	ND	ND
T3	M	洞頻脈	1.18	1.86	中等度脂肪肝、慢性腎障害性変化s/o、前立腺石灰化	胃食道逆流症 grade A(reflux esophagitis)・軽度、良性びらん、十二指腸異所性胃粘膜	ND	ND	ND	ND
T4	M	軽度な左軸偏位	1.45	2.58	軽度脂肪肝、前立腺石灰化	良性びらん、バレット食道(SSBE)	ND	ND	ND	ND
T5	F	上室期外収縮(頻発)	ND	ND	軽度脂肪肝、肝嚢胞	胃底腺ポリープ多発、十二指腸炎	ND	ND	ND	ND
T6	M	下壁梗塞の可能性(III・aVF)	1.96	3.30	軽度脂肪肝、慢性腎障害性変化s/o、右腎嚢胞、大動脈壁石灰化、前立腺肥大・石灰化	胃粘膜下腫瘍、十二指腸過形成性ポリープ	ND	ND	ND	ND
平均値			3.35	5.25						
標準偏差			0.3	0.5						
最大値			2.0	3.3						
最小値			1.1	1.9						

ND: 未施行または実施できず WNL: 正常範囲内 YAM: young adult mean 統計値: 測定を行った施設全体の数値

#### D. 考察と今後の展望

本年度もサ症者 21 名の健康状態を精確に把握することができたが、以下にデータの要点を記す。

①上肢の一部欠損がある受診者が多く、厳密には通常の計算式が必ずしも適応できないが、BMI は  $22.8 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$  で例年同様、わが国のサ症者においては肥満度が低いことが示された。しかし、BMI で評価できない体内脂肪蓄積は多い。実際、受診者の 57.9% は体脂肪率が高値であり、メタボリック症候群と判定できるサ症者や脂肪肝を認めるサ症者の比率も高い。一見して高度肥満と言えるサ症者は少ないが、内臓脂肪が多く生活習慣病を合併している(しかねない)サ症者は多いものと思われる。したがって、体脂肪率や腹部超音波検査、腹囲なども定期的にチェックし、生活習慣病の予防や健康管理に努めていくことが求められる。

②血圧が高い受診者は、上肢血圧測定で診断できた 4 名と下肢血圧測定により高血圧が推測できた者も

合わせて計 6 名いた。上肢血圧測定したサ症者の中で下肢血圧による上肢血圧推定値が左右とも高かった 8 名 (N1, N3, N4, N5, N6, N7, K1, K2) のうち 4 名 (N1, N7, K1, K2) は上肢で測定しても血圧が高かった。つまり、上肢における実測値と下肢血圧による上肢血圧推定値が、半数の症例で合致していなかったことになる。以前から指摘されてきたように、現在使用している推定式による上肢血圧推定値は高めになる傾向があり、今後、再評価が必要かもしれない。しかし、T1, T2 の 2 例のように、上肢で血圧測定しない(できない)場合、下肢血圧から上肢血圧値を推定することは意義があると考えている。

③LDL-C 高値の受診者が 6 名、高トリグリセリド血症の受診者が 6 名いたが、全受診者が 21 名だったので、サ症者は脂質異常症の比率が高いと言える。また、データ上、糖尿病と判定できるサ症者が 5 名、耐糖能障害(境界型)が 3 名いた。これから 60 歳



以上となっていくサ症者は、運動不足やその他の要因によって、体内脂肪が増加し、耐糖能障害が悪化する傾向があると言える。したがって、今後、潜在的な脂質異常や耐糖能障害の危険性についてサ症者全員に警告を発していく必要がある。

④今年度は、腎機能障害者（eGFR< 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>）が2名、高尿酸血症が3名に認められた。例年の人間ドック健診において、高尿酸血症や腎機能障害（大抵はCKD G3レベルの軽症）が一定の比率で確認されており、こうした著明な症状を伴わないが将来健康に影響を及ぼしかねない検査について、その重要性を引き続き伝えていく必要がある。

⑤骨密度は、YAM比で見ると、昨年度より低値の傾向であった。この問題については、同一症例で経年的にフォローしないと断定できないが、加齢とともに骨密度が目に見えて減少している可能性がある。また、例年通り腰椎よりも大腿骨の骨密度低下が目立っていた。骨密度の低下は個人差が大きいようだが、特にサ症者では下肢骨の経年劣化が著しい傾向を認める。ただでさえサ症者は先天的な形態異常と過用症候群により筋骨格系が脆弱なので、老年期を迎えるにあたり、骨密度の低下を予防する為、

運動やビタミンDなどの治療薬を活用し骨折予防や骨の強化に力を入れていく必要がある。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### ・著書

厚生労働行政推進調査事業 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研究班. サリドマイド胎芽症 診療ガイド 2020. 日ノ下文彦編, 東京, 2020

##### ・総説

なし

##### ・研究会/講演会

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
  - 2.実用新案登録
  - 3.その他
- なし

## 2. 「サリドマイド胎芽症診療ガイド2020」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
研究分担者	田嶋 強	国立国際医療研究センター病院放射線診断科
研究分担者	田上 哲也	国立病院機構京都医療センター健診センター
研究分担者	芳賀 信彦	東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学分野
研究分担者	長瀬 洋之	帝京大学医学部内科学講座（呼吸器・アレルギー学）
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	東京女子医科大学予防医学科・総合診療科
研究協力者	島 伸子	国立病院機構京都医療センター健診センター
研究協力者	前川 高天	同上
研究協力者	前原 康宏	国立国際医療研究センター病院麻酔科
研究協力者	小林 毅	学校法人敬心学園大学開設準備室
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
研究協力者	辻村 裕次	滋賀医科大学社会医学講座衛生学部門
研究協力者	白星 伸一	佛教大学保健医療技術学部
研究協力者	皆川 梓	国立国際医療研究センター病院放射線診療部門
研究協力者	篠崎 雅史	同上
研究協力者	原田 潤	同上
研究協力者	田山 二郎	国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科
研究協力者	丸岡 豊	国立国際医療研究センター病院歯科・口腔外科
研究協力者	永原 幸	国立国際医療研究センター病院眼科

研究協力者	加藤 温	国立国際医療研究センター病院精神科
研究協力者	大友 健	同上
研究協力者	曾根 英恵	同上
研究協力者	中野 友貴	同上
その他	伊藤 拓水	東京医科大学ケミカルバイオロジー講座
	半田 宏	同上
	山口 雄輝	東京工業大学生命理工学院
	田中 敬子	国立国際医療研究センター病院看護部
	久下 智佳	同上

## 研究要旨

2017年、それまでに研究班が実施したすべての検討、活動をもとに内科、整形外科、リハビリテーション科、耳鼻科、精神科、歯科・口腔外科、放射線科、麻酔科、看護等あらゆる分野の対策と診断、診療方法を集約して「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2017」を発行した。その後、サリドマイド胎芽症（サ症）研究班はリニューアルされて研究班員が増え、活動の幅も広がった。新たな研究班は再度 欧州の専門家を訪問したほか、第 2 回国際サ症シンポジウム（The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo）を開催し、新たに「サ症診断の手引き」も策定した。そこで、サ症研究班の診療や研究活動がさらに充実したのを機に、初版の診療ガイドを改定することにした。

本年度に改定した「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2020」は、初版をもとに、多くの研究分担者や研究協力者、研究班関係者、人間ドック健診に携わる医療従事者らの総力を結集して執筆され、初版よりもさらに充実した内容となった。各臨床領域において、臨床や介護、看護に必要な知識および検討結果がとてども丁寧に記載されているほか、新しく人間工学的な内容やサ症の歴史、サ症の発症メカニズムなども盛り込まれ、とても有用な包括的ガイドブックができた。

本書は今後のサ症診療の礎となるであろうし、サ症診療に詳しくない医師や歯科医師、薬剤師、看護師、その他のコメディカルも、座右に置けば安心してサ症者に対応できるガイドブックになったものと確信している。

## A. 研究の背景と目的

2017年、それまでの研究班が実施したすべての検討、活動をもとに内科、整形外科、リハビリ科、耳鼻科、精神科、歯科・口腔外科、放射線科、麻酔科、看護等あらゆる分野の対策と診療方法を集約した「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2017」を発行した。同書は、当時の研究班員はもちろん、研究班と関連のある他の医療従事者、国立国際医療研究センターの診療スタッフ、サ症研究会参加者らにより、総力を結集して作られた本邦初の包括的教科書であった。このガイドブックは、研究班員のみならず地方でサリドマイド胎芽症（以下、サ症）者の診療にあたる医師、医療従事者にも配布された。実際、地方に住むサ症者は疾患や障害、体調不良で近隣の病院や医療関連施設を訪れても、「経験がない、面倒みきれない」といった理由で相手にさえしてもらえない場合もあったので、このガイドブックの存在により、慣れない医師や歯科医師、薬剤師、看護師、その他のコメディカルも安心してサ症者の医療に

当たれるようになったと自負している。

なお、2018年、同書を英訳した“2017 Guide for the Management of Thalidomide Embryopathy”を発刊したが、これは欧州のサ症専門家やドイツのコンテルガン財団、英国の The Thalidomide Trustなどに配布された。おそらく、英訳版も優れた教科書として海外で評価され、2019年にはコンテルガン財団から一時これを独訳したいというリクエストが研究班に届いたぐらいであった。

「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2017」の発行は前研究班により作成されたが、本研究班はメンバーが刷新・増員されサ症の診療や研究活動がさらに充実したのを機に、初版本の改定が必要と考えられるようになった。そこで、本研究班員や関係者において初版よりもさらに充実したガイドブック「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2020」を編集・発行することにした。

## B. 研究方法

研究班員および研究班の人間ドック健診従事者、その他のサ症研究者に各専門分野の執筆をお願いした（詳細は、別添資料 1 参照）。さらに、本書は人間工学的な記述やサ症の発症メカニズムなど新しい分野も取り入れたほか、サ症の歴史やドイツにおけるサ症診療などについても触れ、総括的ガイドブックを目指した。なお、本書では読者が利用しやすいよう新たに索引を設けた。

執筆者は表題に示した方々であり、編集は日ノ下が請け負った。

## C. 研究結果

「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2020」の内容は別添資料 1 参照。

## D. 考察と今後の展望

サ症研究班員およびサ症研究班関係者に各専門領域における診療方法や研究成果、知見について丁寧に記述してもらい、とても分かりやすいガイドブックが出来上がった。

臨床的には、サ症診断の手順から内科、整形外科・リハビリテーション科、放射線診断科、耳鼻咽喉科、歯科・口腔外科、眼科、精神科、麻酔科、看護に至るまであらゆる領域をカバーしており、サ症者がどのような臨床的問題で受診しても支障なく対応できるはずである。

さらに、めったにサ症を診療することのない地方の医師、看護師、その他のコメディカルが対応に苦慮しても、必要に応じ本ガイドブックを配布するので、「かつて診たことがない」という心理的アレルギーから生じるサ症診療拒否を減らせるのではないかと考えている。

サ症者は現在約 270 名が生活している。しかも、サ症者は特定の地域に偏在しているのではなく、全国の至るところに住んでいて、数多くのサ症者を定期的に診ている医師は極めて少ない。また、1960 年代以降、サ症者の診療に当たってきた医師は退職したり逝去されたりして、現在、第一世代の医師はほとんどいなくなり、第二世代の医師も数えるほどしかいなくなっている。つまり、サ症者が小児期、若年期だった頃から診療してきた経験豊かな医師や医療従事者はほとんどいなくなったので、今後、さらに若い世代にサ症の診断、治療、医療の know-how（ノウハウ）を伝授していく必要がある。その際、口頭で直に伝授できることは限られており、知

識を座学でも学べる拠りどころが必要となる。そうした知識の伝授にこのガイドブックはきっと役立つはずである。

本年度、「サ症診断の手引き」を策定したが、本書でもサ症診断の手順に触れたほか、サ症の歴史やドイツにおけるサ症診療なども記載した。つまり、研究班員それぞれの臨床専門領域に留まらず、少し範囲を広げた内容もカバーされており、本書はまさにサ症診療のバイブルのような体裁となっている。したがって、サ症をかつて診たことがない医師や医療従事者でも、本書を読むことでサ症の全容を掴むことが可能である。

さらに、サ症の発症メカニズム解明に関して、この領域の世界最先端をいっている東京医科大学のグループに学術的見地から執筆して頂いた。この記述により、本書は単に臨床、医療、看護、介護だけに特化した臨床的ガイドブックの範疇を超え、基礎的な内容も盛り込んだ素晴らしいものになった。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### ・著書

厚生労働行政推進調査事業 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研究班. サリドマイド胎芽症 診療ガイド 2020. 日ノ下文彦編, 東京, 2020

### ・総説

Hinoshita F. Thalidomide Embryopathy: A Syndrome Long Forgotten but Important to be remembered. Med J Clin Trials Case Stud 2019, 3(4): 000217.

### ・研究会/講演会

なし

### ・URL

[http://thalidomide-embryopathy.com/common/data/pdf/medical\\_guide\\_2020.pdf](http://thalidomide-embryopathy.com/common/data/pdf/medical_guide_2020.pdf)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

なし

### 3. 第2回サリドマイド胎芽症国際シンポジウムの開催

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
研究分担者	田上 哲也	国立病院機構京都医療センター健診センター
研究分担者	長瀬 洋之	帝京大学医学部内科学講座（呼吸器・アレルギー学）
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	田山 二郎	国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科
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
研究協力者	志賀 智子	東京女子医科大学予防医学科・総合診療科
その他	半田 宏	東京医科大学ケミカルバイオロジー講座

#### 研究要旨

2015年、本邦初となるサリドマイド胎芽症（以下、サ症）に関する国際シンポジウム“The International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo”を開催しが、4年が経過して各国におけるサ症診療は進化し研究実績も増えた。そこで、海外から特別講演、一般口演を含め9名の専門家を招聘し国内からも7名の発表演者を選定して、2019年7月14日と15日、“The 2nd International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo”を開催した。上記7名以外にも、研究班関係者に座長やパネリストとしてご協力頂き、シンポジウムは成功裡のうちに無事終了した。本シンポジウムでは、サ症者が直面する様々な社会的問題や治療法、医療・支援のあり方だけでなく、新しい研究結果も発信され、欧州、日本、南米から専門家が集って最先端の情報を交換する世界屈指のサ症シンポジウムになったと言える。本シンポジウムにおける国際交流により、サ症に関わる様々な問題について、グローバルな学術的交流、情報交換がさらに加速するものと確信している。

#### A. 研究の背景と目的

昨年度、研究班長と研究班員（日ノ下、芳賀、栢森、志賀、藤谷）でドイツのサリドマイド胎芽症（サ症）専門家、英国の The Thalidomide Trust を訪問し、様々なサ症に関わる問題点についてディスカッションと情報交換を行った。ドイツ、英国の主なサ症専門家とは過去数年顔馴染みであり、第1回の“The International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo”前後の頃からずっと交流があった。また、本邦も含めこの3国は、過去4年間に新しい研究成果やレポートを発表しており、一堂に会してディスカッションを行うことは、世界全体のサ症診療のレベルアップにつながるはずなので、“The 2nd International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo”を開催することにした。さらに、先進国でサリドマイドが回収されサリドマイド薬禍が起こらなくなっても最近までサリドマイド被害者が出ているブラジルの専門家 Prof. Lavinia Schuler-Faccini を招聘したほか、新たにサ症の診断アルゴリズムをまとめて発表した英国人グループの Dr. Emma Baple、人工股関節置換

術を行ってきた英国の Prof. John Skinner も招聘して、それぞれの専門的立場から講演をしてもらうことにした。また、臨床家や遺伝学者だけでなく、基礎の研究者である東京医科大学の半田宏教授にもサ症の発症メカニズムに関する講演を依頼した。

第1回のシンポジウムは1日だけであったが、第2回の今回は1日半の長いプログラムとし、質・量ともに前回は凌ぐものとなった。

#### B. 研究方法

国際シンポジウムのタイムテーブルとシンポジストを別表に示す。会場はソラシティカンファレンスセンター ルーム C で、初日は7月14日午後2時に開演、2日目は午前9時に開演とし、夕方にはすべてのプログラムを終了する形式とした（図1）。まず、初日は来賓ご挨拶後、国内外の専門家5名に講演をしてもらった。2日目には11名の講演を聴いた後、最後に研究班長が座長となり11名の演者を中心にパネルディスカッションを開催した。座長が予め決めておいたテーマについて、会場のオーディエンスも交え活発な意見交換を実質的に80分間ほど行って、閉会とした。

図 1 Timetable : 2nd International Symposium on TE in Tokyo のプログラム

<i>July 14</i> Starting Time	Speakers	Chairperson
14:00 Opening remarks	Mr. Takeshi Annaka Dr. Tsugumichi Sato	Dr. Fumihiko Hinoshita
14:10 Oral presentation	Dr. Tetsuya Tagami	Dr. Fumihiko Hinoshita
14:40 Oral presentation	Dr. Nirou Tayama	Dr. Tetsuya Tagami
15:10 Oral presentation	Prof. Ryoji Kayamori	Dr. Junko Fujitani
15:50	<b>Coffee Break</b>	
16:10 Special Lecture	Dr. Emma Baple	Prof. Ryoji Kayamori
17:00 Special Lecture	Prof. Hiroshi Handa	Prof. Nobuhiko Haga
17:50	<b>Commemorative photo &amp; Closing</b>	

<i>July 15</i> Starting Time	Speakers	Chairperson
9:00 Oral presentation	Dr. Fumihiko Hinoshita	Dr. Tetsuya Tagami
9:40 Oral presentation	Prof. Hiroyuki Nagase	Dr. Tomoko Shiga
10:10 Oral presentation	Dr. Jan Schulte-Hillen	Prof. Ryoji Kayamori
10:40 Oral presentation	Prof. Nobuhiko Haga	Prof. Ryoji Kayamori
11:10 Oral presentation	Dr. Shadi-Afarin Ghassemi	Prof. Nobuhiko Haga
11:40 Oral presentation	Prof. Dr. Klaus M. Peters	Prof. Nobuhiko Haga
12:10	<b>Lunchtime</b>	

(続く)

13:20 Oral presentation	Dr. Dee Morrison & Mrs. Elizabeth Newbronner	Dr. Christina Ding-Greiner
14:10 Oral presentation	Dr. Christina Ding-Greiner	Prof. Dr. Klaus M. Peters
14:40 Special Lecture	Prof. John Skinner	Dr. Dee Morrison
15:30	Coffee Break	
15:45 Special Lecture	Prof. Lavinia Schuler-Faccini	Dr. Fumihiko Hinoshita
16:35 Joint Discussion	<b>Discussants</b> Prof. Ryoji Kayamori Dr. Emma Baple Dr. Junko Fujitani Dr. Dee Morrison Dr. Christina Ding-Greiner Prof. Dr. Klaus M. Peters Dr. Shadi Ghassemi Dr. Jan Schulte-Hillen Prof. John Skinner Prof. Lavinia Schuler-Faccini Ms. Elizabeth Newbronner	Dr. Fumihiko Hinoshita
17:45 – 17:55 Closing remark	Dr. Fumihiko Hinoshita <b>Commemorative photo, End</b>	

### C. 研究結果

参加者は海外からの招聘者を含め延べ92名に上った。開会のご挨拶は、安中健 厚生労働省医薬品副作用被害対策室長、佐藤嗣道 公益財団法人いしずえ理事長に賜った。閉会の辞は日ノ下研究班長

が行い、両日ともシンポジウムの最後に演者が集まって記念撮影を行った（図2、3）。

録画したシンポジウムの内容はテープ起こしをした後、来年度に Proceedings として発行する予定である。



図2 シンポジウム初日終了後



図3 シンポジウム2日目終了後

#### D. 考察と今後の展望

本シンポジウムでは、研究班の主要メンバーはもちろん、海外の多くのサ症専門家を招聘し、特別講演や口演発表、意見交換ができたのはとても有意義であった。しかも、我が国からはサ症の薬理学的機序を研究している東京医科大学の半田教授、英国からは股関節手術の権威 Prof. Skinner、サ症診断アルゴリズムに詳しい Dr. Baple、ブラジルからは同国におけるサ症発生の現状に詳しい臨床遺伝学者の Prof. Schuler-Faccini に参加して頂くなど、そうそうたる顔ぶれが集まった。サ症の研究者や医療従事者が我が国より多い欧州でもこれだけのメンバーが一堂に会して議論することは至難である。それが、本研究班のリーダーシップにより東京で開催できた意義はとても大きいと思う。また、明らかに第1回の国際シンポジウムよりもスケールアップして開催できたのは、我が国の研究班のパワーがさらに高まった結果だとも言える。

今や東京で開催するこの国際シンポジウムは海外の専門家からも相当注目されているらしく、このシンポジウムで披露された成果や新しい知見は世界的にも注目の的となっている。実際、サリドマイドの基礎的研究をしている英国の某大学教授から、次回のシンポジウムには是非参加させて欲しい旨のメールが研究班長のもとに届いたぐらいである。逆に言うと、それだけ本シンポジウムが

高く評価されている証拠だと考えられる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### ・著書

The research group on grasping the health and living situation as well as creating the support infrastructure for thalidomide-impaired people in Japan. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo, 2019. *TBA*

##### ・総説

Hinoshita F. Thalidomide Embryopathy: A Syndrome Long Forgotten but Important to be remembered. *Med J Clin Trials Case Stud* 2019, 3(4): 000217.

##### ・研究会/講演会

The 2<sup>nd</sup> International Symposium on TE in Tokyo, Tokyo, Jul 14 & 15, 2019

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
  - 2.実用新案登録
  - 3.その他
- なし

#### 4. 「サリドマイド胎芽症診断の手引き」の策定

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
研究分担者	田嶋 強	国立国際医療研究センター病院放射線診断科
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	永原 幸	国立国際医療研究センター病院眼科
研究協力者	田山 二郎	国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科

#### 研究要旨

今でも「自分はサリドマイド胎芽症（以下、サ症）ではないか」と申し出る先天性障害者（new claimer）がいるうえ、サ症の病像を明確にして今後の診療に役立てる為、新たなサ症診断基準を求める気運が高まった。さらに、公益財団法人いしずえや厚生労働省の要請もあり、研究班でサ症診断基準策定ワーキンググループを組織して「サ症診断の手引き」を作成することになった。ワーキングには研究班から6名の委員を選定し、顧問として厚生労働省の医薬品副作用被害対策室スタッフ、オブザーバーとしていしずえ理事長にも参加して頂き、慎重に検討したうえで、2020年3月31日、正式に「サ症診断の手引き」を策定した。

## A. 研究の背景と目的

我が国では、1958 年以後、数年にわたりサ症の被害者が生まれた。その後、1970 年代になり被害者の診療にあたっていた小児科医らによりサ症の診断が下され、当時の厚生省により公式にサ症と認定されたサリドマイド被害者は 309 名に上った。おそらく、当時の診断は身体的（外的）所見（外表奇形）、単純骨レントゲン撮影、聴力検査、問診結果（先天性四肢障害に関する家族歴の有無や母親の妊娠時におけるサリドマイド内服歴など）を総合して行われた。

しかし、公式な認定作業から数十年経過した現在において、新しいサリドマイド胎芽症診断基準が求められるようになった。その理由は、以下の 3 点に集約される。まず、第一はいまだに「自分はサリドマイド胎芽症ではないか」と申し出る先天性障害者がおられることが挙げられる。我が国ではドイツ、英国ほど多くないものの、公益財団法人いしずえを通じて研究班員に相談がきた被疑者（new claimer）は過去数年間に 4 名いる。New claimer が現れても、診断に必要な基準が無いと正式な診断にはつながらない為、研究班の診断基準を明確にしておく必要があった。次に、当初の診断法は医学がそれほど進化していない環境下で考えられたものであり、検査方法の進化に合わせて診断方法を改良するのは当然である。すなわち、今では形態診断の有力なツールとして CT、MRI、超音波検査などの画像検査があり、必要に応じて遺伝子検査もできる。従って、当たり前のように活用されている現代の検査方法も加味した診断をすべきだと考えられる。最後に、サ症と向き合う医師や専門家の世代交代の問題にも触れざるを得ない。サ症が大問題となった 1960 年代に現役で診療にあたった医師や歯科医師などはすべて引退している。さらに、第一世代から薫陶を受けサ症の診療に携わってきた医師も古希を過ぎて、次々と引退している。しかし、前述したように、いまだに new claimer がいるほか、ブラジルのように将来いつサリドマイドの被害者が生まれるとも限らない。サ症を疑うべき症例が現れた時、向き合う医師が 20 世紀の古典的診断手順も知らなければ 21 世紀のサ症診断のあり方も知らないようでは、対応のしようがなかろう。

こうした理由から、いしずえや厚生労働省の要請も受け、本研究班では新しくサ症の診断手引きを策定することにした。

## B. 研究方法

まず、研究班員の中から診断基準の策定に必須の医師を数人選定して、サ症診断基準策定ワーキンググループ（WG）を設けた。WG の委員と顧問、オブザーバー（第 3 回より参加）は下にあるサ症診断の手引き内に示す。

診断基準策定 WG は、2019 年 6 月 14 日、8 月 23 日、11 月 1 日、12 月 27 日の 4 回、国立国際医療研究センターで開催され、いずれも約 2 時間、討議を行った。まず、各委員が考える診断基準の要件を持ち寄り、コンセンサスが得られた内容を診断の要件（原案）とした。2019 年の初めに英国の研究グループが提唱したサ症の診断手順（valiDATE）を参考にしたほか、厚生労働省の資料や国内外の文献、先天性奇形に関する著書、ネットに掲載された資料なども調査のうえ、適切かつ遺漏のない基準となるよう繰り返し意見交換を行った。さらに、サ症と鑑別すべき先天性もしくは遺伝性の疾患を列挙し、その中でこれまで鑑別診断が難しいとされた疾患、比較的頻回に鑑別対象となった疾患に絞り「除外すべき主な先天性奇形」として表にまとめた。また、こうした先天性奇形で遺伝子異常が特定されたものについては、遺伝子異常の情報も併記した。

いしずえからの要望もあり、第 3 回からは薬理学者でもある佐藤嗣道いしずえ理事長にもオブザーバーとして WG に参加して頂き、第 4 回の WG 終了後、サ症診断基準策定 WG としての最終案をまとめ、2020 年 2 月 21 日、国立国際医療研究センター 1 階集団指導室にてコンセンサスマーティングを開催した。これは、広く本研究班員全員に声掛けをしたほか、行政官や医薬品関係者、いしずえ、一般人にも呼びかけて自由に参加できる公聴会の形式とした。目的は、サ症診断基準策定 WG でまとめた原案を周知し、診断基準を確定する前に WG 以外の方々から忌憚のないご意見を伺うことであった。ちょうど COVID-19 が拡がり始めた時期だったので、参加者は事前に予想していた数よりも少なく、19 名であった。

コンセンサスマーティングで得られた意見や疑問点、コメントをもとにさらに修正し、2020 年 3 月 31 日、「サリドマイド胎芽症診断の手引き」を確定し公開した。なお、コンセンサスマーティング後に指摘された問題について WG 委員間で意見交換をしたほか、社会的問題、行政上の問題、個



人情報の取り扱い、法的事項については、特に厚生労働省医薬品副作用被害対策室のご意見ご指導を仰ぎながら調整し最終案を定めた。

### C. 研究結果

サ症の診断手順をまとめたものの名称を何にすべきか、WGで議論した結果、「サリドマイド胎芽症診断の手引き」とすることにした（別添資料

2)。サ症と診断するうえで必要な要件が多岐にわたっていることや、診断し易いようフローチャートが挿入されているので、「手引き」とするのが適切だと考えられた。

下に「サリドマイド胎芽症診断の手引き」（一部表現を変更）を掲載するが、これは今後サ症を診断する際の公式な根拠となる。

## サリドマイド胎芽症診断の手引き

厚生労働省「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研究班」

2020年3月31日 策定

### ・サリドマイド胎芽症診断基準策定ワーキンググループ 委員（敬称略）

委員長	国立国際医療研究センター病院腎臓内科	日ノ下 文彦
委員	帝京平成大学健康メディカル学部	栢森 良二
	東京大学医学部附属病院リハビリテーション科	芳賀 信彦
	国立国際医療研究センター病院放射線診断科	田嶋 強
	国立国際医療研究センター病院眼科	永原 幸
	国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科	田山 二朗
顧問	厚生労働省医薬品副作用被害対策室長	海老 敬子
	同上（前任）	安中 健
	厚生労働省医薬品副作用被害対策室長補佐	峰 有佳
	厚生労働省医薬品副作用被害対策室主査	板垣 麻衣
オブザーバー	公益財団法人いしずえ理事長	佐藤 嗣道

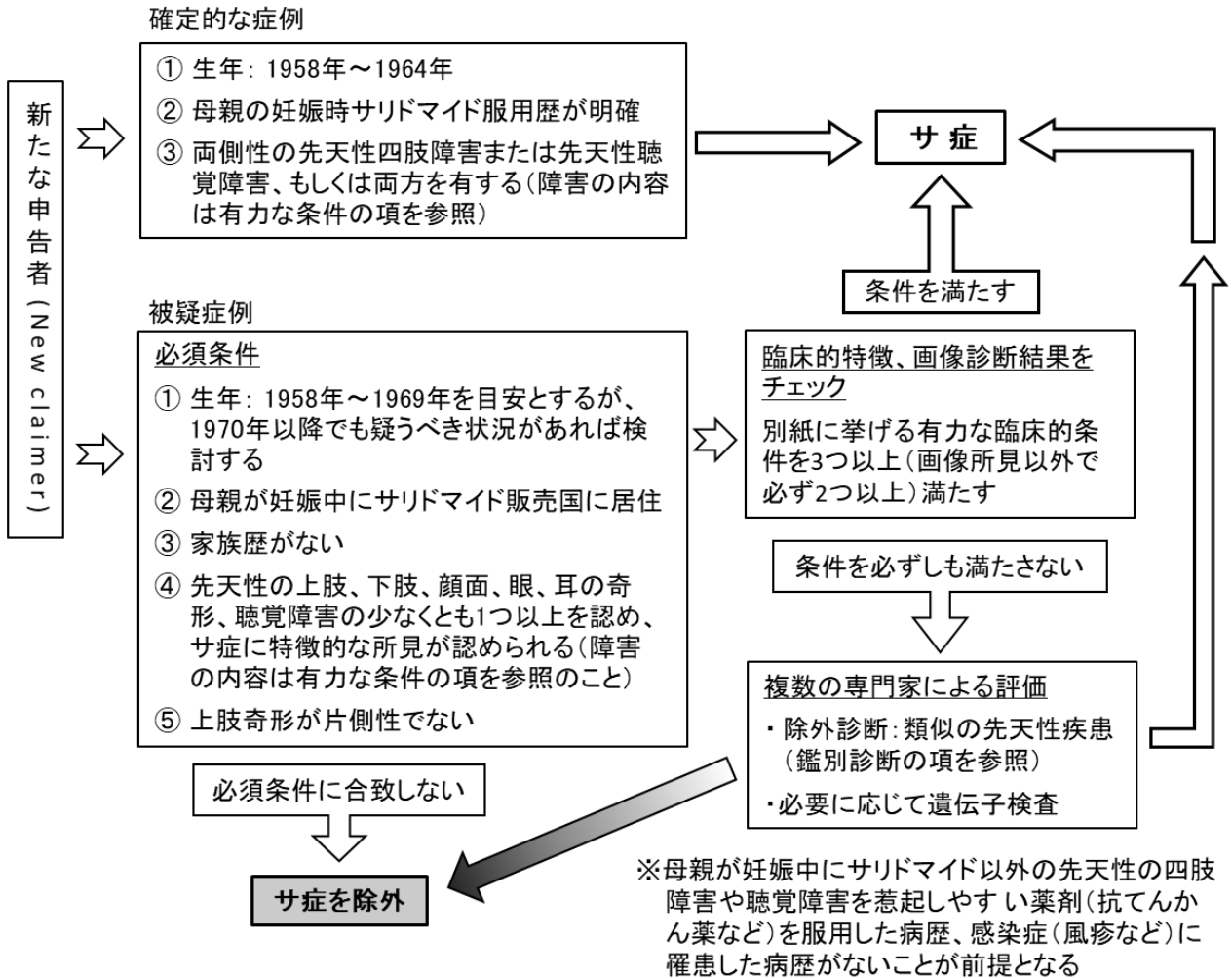
### I. はじめに

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）とは、妊娠中にサリドマイド (thalidomide) を含有する薬を内服した妊婦より生まれた児において、薬剤の影響で先天的に生じた破格（奇形）や障害の総称である。本邦において、サ症は表現型により上肢障害型、聴覚障害型、混合型の3つのタイプに分類されている。但し、四肢の奇形が上肢のみならず下肢にも認められる症例が稀に存在する。

以下に、サ症の診断手順を示す。サ症の診断をする場合、母親のサリドマイド服用歴および典型的な臨床的特徴（有力な診断条件）が明確に認められるときには容易に診断できるが、非典型的な症例や障害が軽度な症例、有力な診断条件（エビデンス）が整わない症例の場合、慎重かつ詳細な検討が必要となる。また、サ症は本邦のみならずドイツをはじめとしてヨーロッパやオーストラリア、カナダ、台湾、ブラジル、その他の国でも数多く発生しているが、サリドマイドの服用量、服用回数の違いや人種差など様々な要因により、表現型が国によって若干異なるため、この診断の手引きは諸外国の被疑例において適用できるもので

はなく、診断手続きを申請できるのは、日本で出生した者とする。

## II. 診断手順



## III. 診断するうえで有力な臨床条件 (画像検査も含む)

### 一般所見

- ・ 上肢あるいは下肢の減数奇形が、長軸形成障害(縦軸形成障害)である。本邦に多い上肢障害型の場合、軸前縦列(橈側)形成障害・低形成(母指低形成も含む)を認める。
- ・ 低形成および奇形は、原則として両側性の障害(必ずしも左右対称でなくてよい)である。上肢の片側だけに異常が認められることはない。
- ・ 類似した先天性奇形の家族歴が無い。
- ・ 先天性聴覚障害があり、側頭骨奇形もしくは内耳・中耳・外耳奇形が複数存在するうえ、奇形を生ずる他の疾患が除外できる。幼小児期からのワニの涙現象や Duane 症候群も特徴的である。

### 画像所見

- ・ X線撮影、CTで、上肢(上腕骨、橈骨、尺骨、手根骨、手指骨)・鎖骨・胸郭に欠損また

- は低形成がある (dysmelia)。肩関節尖鋭化 (pointed shoulder) も特異的所見である。
- ・ X線撮影、CT、MRI で、仙尾骨形成異常 (sacroccygeal hypoplasia) がある。
- ・ X線撮影、CT、MRI で、頸椎～上位胸椎の椎体または椎弓の骨癒合 (塊椎 block vertebra) がある。
- ・ 超音波検査、CT、MRCP で胆嚢が同定できない (胆嚢無形成)。
- ・ 超音波検査、CT、MRI で肝左葉内側区と外側区に分葉異常を認める。
- ・ CT で、聴覚器官 (三半規管・耳小骨・前庭・蝸牛・内耳道・顔面神経管・外耳道) の形成異常を認める。
- ・ MRI で、脳神経 (聴神経、顔面神経) の欠損または低形成を認める。
- ・ CT、MRI で、小眼球を認める。

#### IV. 除外すべき主な先天性奇形

被疑症例の中には、サ症診断に必要な有力条件に乏しいものもあり得る。その場合、まず奇形や障害が類似した先天性 (多くは遺伝性) 疾患を臨床的な特徴をもとに鑑別しなければならない。遺伝子異常が同定 (参考に) されている先天性奇形との鑑別診断時には、遺伝学的検討が必要となる場合もある。

以下に、サ症との鑑別を要する主な先天性疾患を順に列挙する (下表参照)。

- ・ Okihiro syndrome (Duane-radial ray syndrome) — 家族性であることが鑑別のポイント
- ・ Holt-Oram syndrome — 先天性心疾患が主体である
- ・ VATER/VACTERL association — 厚生労働省の診断基準がある。椎体異常が胸腰椎部の椎体癒合不全 (半椎体・蝶形椎等) や塊椎である点が、サ症と異なる
- ・ Townes-Brocks syndrome — 家族性を認め SALL1 の遺伝子変異が参考となる
- ・ Thrombocytopenia-Absent Radius syndrome (TAR) — 血小板減少が特徴的
- ・ Fanconi anemia (Fanconi pancytopenia syndrome) — 貧血が特徴的
- ・ Roberts syndrome — 知的障害が主徴の一つ。軽症は偽性サ症と呼ばれ、鑑別を要す

疾患名	疾患コード	臨床的特徴	備考 (遺伝子異常など)
Okihiro syndrome (Duane-radial ray syndrome)	OMIM: #607323	眼異常 (Duane anomaly)、上肢形成不全、時に腎奇形を合併 上肢形成不全は、母指無・低形成、母指指節間関節可動域制限、橈骨・尺骨形成不全	<i>SALL4</i> 遺伝子 (20q13.2) 常染色体顕性 (優性) 遺伝
Holt-Oram syndrome	OMIM: #142900	先天性心疾患の合併 (心房中隔欠損が多い) 橈骨形成不全としては、母指形成不全または三節母指が多い。約 7 割の患者で左上肢の罹患が重度との報告あり	<i>TBX5</i> 遺伝子 (12q24) <i>SALL4</i> 遺伝子 常染色体顕性 (優性) 遺伝

VATER/VACTERL association	OMIM: %192350	VATER 連合は、椎骨奇形 (vertebral anomaly)、消化管閉鎖 (atresia)、食道閉鎖を伴う気管食道瘻 (tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia)、橈骨又は腎形成不全 (radial or renal dysplasia) を合併。VACTERL 連合はこれに心奇形 (cardiac malformations)、四肢奇形 (limb anomalies) が加わったもの	ほとんどの症例は散発例で、家族例はまれ
Townes-Brocks syndrome	OMIM: #107480	鎖肛、小耳、母指形成不全を三徴とする。難聴、腎低形成、などを合併 上肢形成不全は、母指低形成や三節母指、軸前性多指など	<i>SALL1</i> 遺伝子 (16q12.1) 常染色体顕性 (優性) 遺伝
Thrombocytopenia-Absent Radius syndrome (TAR)	OMIM: #274000	橈骨形成不全であるが、母指の形成不全はない (少ない) サリドマイドに類似した tetraphocomelia の報告あり	<i>RBM8A</i> 遺伝子 (1q21.1) 常染色体潜性 (劣性) 遺伝
Fanconi anemia (Fanconi pancytopenia syndrome)	OMIM: #227650	骨髄機能障害 (汎血球減少など)、成長障害、腎臓・心臓の形成不全、特徴的顔貌 (頭、眼、口が小さい)、難聴、性腺機能低下、皮膚の異常 (カフェオレ斑など)、悪性腫瘍の好発 (特に急性骨髄性白血病) 橈骨・母指の形成不全 (患者の 50% に合併との報告あり、片側の母指形成不全から両側橈骨・母指欠損まで幅が広い)	<i>FANCA</i> 遺伝子 (16q24.3) 常染色体潜性 (劣性) 遺伝
Roberts syndrome	OMIM: #268300	小頭、知的障害、成長障害、特徴的顔貌 (口唇裂、口蓋裂、毛細血管性血管腫、眼間開離など)、心奇形、腎奇形 上肢に強い四肢形成不全で、フォコモリア、橈骨形成不全も多い	<i>ESCO2</i> 遺伝子 (8p21.1) 常染色体潜性 (劣性) 遺伝

#### 参考資料

- ・ Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 7th ed. (Jones et al, 2013, Elsevier)
- ・ 新先天奇形症候群アトラス (梶井正ほか監修, 改訂第 2 版, 2015 年, 南江堂)
- ・ OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man®), <https://www.omim.org/> (Updated February 20, 2020)

#### V. サ症被疑者に対する診断委員会

- 1) サ症の疑いがある被疑者は、公益財団法人いしずえを通じて、もしくはサ症研究班 (厚生労働省によって指定されたサリドマイド胎芽症に関する公的研究班を指す) に直接申

し出してもらい、申し出を受けたサ症研究班は必要な情報を収集した上でサ症被疑者に対する診断委員会（以下、診断委）を設置し、診断委において被疑者の診断を行う。

2) 診断委は研究班長を座長にして数名の研究班員および有識者により適宜構成され、本書別項にある診断の手引きに基づきサ症の診断について吟味する。診断委は、必要に応じてさらに臨床情報（検査データも含む）を収集し、慎重に討議を重ねてサ症と診断するかサ症を除外できるか、診断不能かを決定する。

3) サ症研究班は予め被疑者がサ症と診断された（確定した）場合、公益財団法人いしずえと厚生労働省医薬・生活衛生局総務課医薬品副作用被害対策室（以下、厚労省副対室）へ氏名、性別、生年月日、住所、診断結果、診断根拠を報告するという同意を被疑者から得たうえで、診断委による診断手続きを進める。この同意に関し疑問がある被疑者はいしずえに相談してもよい。サ症被疑者に対する診断委の結論（診断）は、診断不能だった場合も含め必ずサ症研究班から被疑者に報告する。

診断委の結論が「診断不能」「サ症除外」となった場合のいしずえ、厚労省副対室への報告についても、予め任意でサ症被疑者本人の意思を確認しておく。いしずえ、厚労省副対室への報告について本人同意が得られた場合、それぞれに氏名、性別、生年月日、住所、診断結果、診断根拠を報告するが、本人同意が得られなかった場合、報告の内容は診断申し出の事実（件数）、診断結果、診断根拠のみとし個人情報に関わる内容は報告しない。

4) サ症の研究班およびこれにより設置された診断委は、サ症かどうかの診断内容に関する責任を負うが、公的な認定や補償、社会的および法的措置について関知しない。

5) 上記4)に関連して、サ症研究班で対応が困難な事態が発生した場合、厚生労働省と対応を協議する。

#### D. 考察と今後の展望

「サリドマイド胎芽症診断の手引き」ができたことで、今後、new claimer がいてもサ症の診断手続きに入りやすくなった。また、これまでサ症を数多く診たことがない医師でも「手引き」に示された手順に従って診断しやすくなる。これは、サ症診療全般においてとても意義があることで、ある意味、足元が固まったと言える。というのも、サ症の診断はサ症の診療、検討、支援すべての医療・社会的活動の根幹であり、「サリドマイド胎芽症診断の手引き」ができたことで、21世紀のサ症診療は安泰になったと言える。すなわち、既にサ症と認定されている被害者や「自分はサ症ではないか？」と疑っている人々だけでなく、サ症を扱う医師や歯科医師、医療従事者もこれまで以上に安心して診療できるようになったのではなかろうか。なお、この「手引き」は厚生労働省医薬品副作用被害対策室、公益財団法

人いしずえ、全研究班員、サリドマイド製造責任企業に周知したほか、サリドマイド胎芽症研究会のホームページにも掲載される予定である。

「サリドマイド胎芽症診断の手引き」によると、今後、new claimer が現れた時には、研究班が診断委員会（以下、診断委）を設置し、診断委は手引きに則って診断作業を進めることになる。ただ、診断委による作業は、プライバシーの問題や人権問題などにも関係し、多少デリケートな面があり、「V. サ症被疑者に対する診断委員会の第3項」にある同意書の作成が次年度の課題である。さらに、new claimer からすると、「サ症」と診断された場合はもちろんのこと、「サ症」が除外診断された場合でも、国や行政に対し社会的措置や認定、補償に係る問題を提起する可能性もある。しかしながら、サ症研究班およびサ症診断委は、医学的に被疑者をサ症なのか、サ症を除外できるか、診断不能かを見極めるだ

けであり、公的な認定や補償、社会的措置および法的措置についていっさい関知しないことを明記した。

最後に、サ症はサリドマイドの服用量、服用回数の違いや人種差など様々な要因により、表現型が国によって若干異なるため、この「手引き」は諸外国の被疑例において適用できるものではないと考えている。また、厚生労働省とも慎重に協議の上、診断手続きを申請できるのは、日本で出生した者とした。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

- ・著書  
なし

- ・総説  
なし
- ・研究会/講演会  
なし
- ・URL  
[http://thalidomide-embryopathy.com/diagnose\\_guide.html](http://thalidomide-embryopathy.com/diagnose_guide.html)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他  
なし

### 5. 国際展開と広報活動

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 診療科長

#### 1) 「健康・生活実態調査」の論文発表

前年度にまとめた健康・生活実態調査の内容を論文として発表した (Hinoshita F, Beppu H, Shioji S, et al. A nationwide survey regarding the life situations of patients with thalidomide embryopathy in Japan, 2018: First report. Birth Defects Res. 2019 Dec 1;111(20):1633-1642) (別添資料 3 参照)。

#### 2) European Congress of NeuroRehabilitation 2019 in Budapest, Hungary にて学会発表

2019年10月10日、日ノ下が European Congress of NeuroRehabilitation 2019 にて、健康・生活実態調査の内容を“A Nationwide Survey Regarding the Actual Life Situations of Patients with Thalidomide Embryopathy in Japan, 2018”というタイトルで口演発表した。同じく10月9日には、栢森が本邦で申し出のあったサ症被疑者について“Two New Claimers in Japan”というタイトルでポスター発表した。

#### 3) PAULA ●● ◇◇ が訴えた窮状

2019年11月17日、“The 2<sup>nd</sup> International Symposium on TE in Tokyo”で特別講演をした Prof. Schuler-Faccini からブラジル在住のサ症者

で医師でもある Paula ●● ◇◇ に支援を依頼するメールが届いた (別添資料 4)。それは、コンテルガン財団からの補償の打ち切りに関する問題であった。Paula はこれまで会ったことがない見知らぬブラジル人であったが、Prof. Schuler-Faccini が支援を求めた理由は、我が国がリーダーシップを発揮して国際シンポジウムを開催し多くの外国人専門家と繋がりがあるのを見越しての話であろう。つまり、本研究班および研究班と連絡のある世界中の仲間に Paula の窮状を訴えたら、全世界のサリドマイド専門家に強いインパクトを与え、窮状を打破できると考えて連絡してきたのではなかろうか。本研究班としては、責任の所在がドイツの財団であり、ブラジル人を公的に支援できる立場にはないので、「ドイツ人のサリドマイド被害者でコンテルガン財団の委員も務める Dr. Schulte-Hillen やドイツのサ症専門家 (特にハイデルベルク大学の Dr. Ding-Greiner) に相談する」といいとアドバイスした。その後、11月18日には Paula から直接メールで書状を受け取ったが (別添資料 5~7)、幸い Dr. Schulte-Hillen は既に手を差し伸べるべく動き始めていた。また、Dr. Greiner もその後に反応してくれて、私どもが関係するグローバルネットワークは機能した。

## 6. その他の活動

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 診療科長

### 1) 厚生労働省、いしずえ、研究班による3者会談

令和元年9月6日、いしずえ理事長らと厚生労働省医薬品副作用被害対策室の安中室長、同阿部室長補佐、日ノ下が面談し、いしずえからのご要望をお聞きするとともに、研究班の方針や2020年度の課題について話し合った。マッサージの評価を希望されたほか、2019年に一部の結果を論文発表した健康・生活実態調査の主な結果をいしずえにフィードバックして欲しいとの要望が出た。後者については、主なデータをまとめて送付した(別添資料8)。

### 2) リハビリテーション専門医によるサ症者の個別相談とサ症者の要望に応じた他科の診療

- ◇リハビリテーション専門医による個別相談  
計5名《NCGM:2名、東大:3名(そのうち1名は、その後大阪医科大学へ)》
- ◇外来受診(ドック健診受診者による後日受診)  
計2名
  - ①耳鼻咽喉科・眼科・歯科口腔外科・内分泌内科 1名《京都医療センター各科》
  - ②腎臓内科 1名《NCGM 腎臓内科》
- ◇依頼により外来受診 計4名
  - ①整形外科 2名《NCGM:1名、日産厚生会玉川病院:1名》

②ペインクリニック 2名《NCGM 麻酔科》

◇鼠径ヘルニアにて手術

1名《NCGM 外科》

\* NCGM = 国立国際医療研究センターの略

### 3) 股関節診療、外科的治療の開拓

“The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo” 2日目(7月15日)に英国の Prof. Skinner がサ症者に対する優れた人工股関節手術の特別講演をしてくださいました。この講演を機に、我が国でも股関節障害の外科的治療に踏み込んでいいのではないかという機運が高まったのを受け、サ症者の股関節診療、手術を手掛ける整形外科チームにも研究班に入って頂く必要を感じ、日産厚生会多摩川病院股関節センター松原正明先生にご協力頂くことにしました。今後、研究班が公式にサ症者の股関節問題について相談を受けた時には、原則、同院を紹介することにした。

たまたま、2019年秋の人間ドック健診で国立国際医療研究センター病院を受診した56歳の女性が右股関節周辺の疼痛を訴えたので、多摩川病院股関節センターを紹介した。その後、何回か同センターを受診し、2020年3月末には人工股関節置換術(THP)に踏み切るかどうか検討中とのことであった。