

### Ⅲ. 分担研究報告 2

## 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

### 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 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

#### § サリドマイド胎芽症患者の末梢気道閉塞に関する検討

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

#### A. 研究目的

サリドマイド胎芽症患者の年齢は現在 57 才前後に達しており、喫煙による健康影響が懸念される年代に至っている。当研究班では、50 才時の呼吸機能検査値を、2012, 2013 年度健診事業結果より検討し、28 例における換気障害の頻度を調査し、2016 年度に報告した。その時点では、全体としての呼吸機能検査値は、%肺活量 (%VC) は 89.6%、1 秒率 (FEV<sub>1</sub>%) は 81.7 % と保たれていたが、2 例で閉塞性換気障害を認めた。しかしながら、同調査では喫煙歴や、喫煙に関連する末梢気道閉塞についての情報を統合することができなかった。

そこで、前回調査から 5 年後にあたる 2017, 2018 年度における、55 才時の健診事業における 11 例の呼吸機能検査結果を、喫煙歴、末梢気道指標とあわせて検討し、2019 年度に報告した。健診受診者での喫煙率は 23% (全国平均 17.9%)、元喫煙者は 11 例中 6 例を占め、喫煙者は全例で %V25 が予測値の 50% 未満であった。胸部 CT で肺気腫を示唆する異常所見は認めなかったが、末梢気道病変が存在することが示された。また、非喫煙者 5 例においても %V25 は全例で低値であり、加齢の影響が認められつつあることが示唆されていた。

今年度も 6 例に呼吸機能検査を施行したので、結果を報告する。また、第 2 回のサリドマイド胎芽症国際シンポジウムで、呼吸器領域について各国の参加者と意見交換を行ったので、議論の一部を紹介する。

#### B. 研究方法

2019 年度の当院での健診事業において、6 例に呼吸機能検査を施行した。%VC や FEV<sub>1</sub>% 等の一般的換気機能検査に加えて、%50、%V25、V50/V25 比、%MMF などの末梢気道指標を検討した。さらに、喫煙歴、既往歴、咳、痰症状に関する臨床情報も収集し、解析した。

また、2019 年 7 月 15 日に第 2 回のサリドマイド胎芽症国際シンポジウムにおいて、“Preserved pulmonary function in Thalidomide Embryopathy in Japan” のタイトルで我が国の呼吸機能検査の結果について報告し、意見交換を行ったので、内容を紹介する。

#### C. 研究結果

今回の対象症例の平均年齢は、57.2 才に達した。50% に喫煙歴があったが、現喫煙者は認めなかった。喫煙者の喫煙年数は平均 15 年、喫煙本数は 16.7 本/日、喫煙指数 (年数 x 本数) は、150 であった。咳症状は 1 人に、痰症状は 2 人に認め、非喫煙者でも症状を呈する症例が存在した。

呼吸機能検査値を表 1 に示す。全体としては、%VC は 95.6%、FEV<sub>1</sub>% は 70.7% と正常範囲であった。%VC は 1 例で 80% 未満、FEV<sub>1</sub>% (G) は、2 例で 70% 未満と低値であった。

表 1. 呼吸機能検査値

	VC (l)	FEV <sub>1</sub> (l)	%VC (%)	FEV <sub>1</sub> % (G)	%FEV <sub>1</sub>
平均±標準偏差	3.60±0.36	2.55±0.36	95.6±16.6	70.7±6.2	83.9±20.5
正常範囲未満 (例数)	-	-	1/6	3/6	2/6

FEV<sub>1</sub>% は Gaensler 法 (FEV<sub>1</sub>/FVC) で示す。%VC = 実測値 VC / 予測値 VC、

%FEV<sub>1</sub> = 実測値 FEV<sub>1</sub> / 予測値 FEV<sub>1</sub>。

次に、末梢気道指標の検査値を表 2 に示す。  
V75、V50、V25 は順に中枢から末梢にかけての気流閉塞を示す。%V75 の平均値は正常範囲内であるが、%V50、%V25 は順に低値となった。V50/V25 比>3 は、末梢気道閉塞を示唆するが、4.98 と高値

であり、同様に末梢気道閉塞指標である%MMF も低値であった。%V25、%MMF や V50/V25 は全例で低値を示した。

また、胸部 CT では、肺気腫を含めた呼吸器疾患を示唆する所見を呈した症例は認めなかった。

表 2. 末梢気道指標

	%V75 (%)	%V50 (%)	%V25 (%)	%MMF (%)	V50/V25
平均±標準偏差	81.7±27.1	61.3±24.8	33.4±17.2	48.7±20.9	4.98±1.59
正常範囲未満 (例数)	2/6	4/6	6/6	6/6	6/6

2019 年 7 月 15 日に第 2 回のサリドマイド胎芽症国際シンポジウムにおいて、“Preserved pulmonary function in Thalidomide Embryopathy in Japan” のタイトルで報告した内容を図 1 (別添資料 9) に示す。同報告では、呼吸機能検査結果について報告を行い、末梢気道閉塞症例が多いことから、禁煙の重要性についてのディスカッションが行われた。胎芽症患者における喫煙率が決して低くないことを報告し、その対策の困難さについて意見交換がなされたが、繰り返しの声かけを含めた、自主性を重視した穏やかな介入について合意が得られた。

#### D. 考察

今回、サリドマイド胎芽症患者の 57 才時における呼吸機能検査の結果を解析した。やはり、55 才時の所見と同様に、末梢気道閉塞は殆どの患者に存在することが示された。

末梢気道閉塞の原因としては、喫煙者で%MMF、%V25 が低値であり、喫煙の寄与がまず想定される。しかしながら、非喫煙者 3 例においても%V25 は全例で低値であった。さらに、半数にあたる 3 例ではより中枢気道の閉塞を示す、FEV1%が 70%を下回り、閉塞性換気障害を呈していた。閉塞性換気障害の原因は、喫煙による COPD や気管支喘息であるが、いずれも喘息既往はなく、2 例では喫煙歴を有するものの、CT では気腫を認めなかった。母集団は異なるものの、50 歳時の検討では、FEV1% は上肢障害例で低値傾向であり、今回は全例が上肢障害を有していた。現時点では、閉塞性換気障害を有する 1/3 例でのみ息切れ感を自覚していた。今後は上肢障害例での閉塞性換気障害は、サリドマイド

胎芽症に特有の障害でないかどうか、注意していく必要がある。

また、現在は COVID-19 が流行しており、自宅生活等を強いられる時間が長く、大幅なライフスタイルの変化が生じていることが推定される。サリドマイド胎芽症診療ガイドにウイルス感染対策を記載してあるが、COVID-19 についても接触感染、飛沫感染対策はインフルエンザウイルスと同様である。流行は長期化する可能性もあり、記載の内容を実践していくことが望まれる。

#### E. 結論

サリドマイド胎芽症患者が高率に末梢気道閉塞を呈していることが、改めて確認され、FEV1%の低下症例が半数を占めた。上肢障害例での閉塞性換気障害については、今後も経過を注意深く検討する必要がある。また、喫煙対策は国際的にも共通の課題であることが共有された。

COVID-19 対策は、接触感染・飛沫感染対策を基本どおりに実行することであり、注意喚起を呼びかけていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし