

Ⅲ. 分担研究報告 3

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 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低形成と運動器障害の関係

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 科長
研究協力者	藤原 清香	東京大学医学部附属病院リハビリテーション部 講師

研究要旨

サリドマイド胎芽症における四肢・体幹の運動器障害が生じる機序を、研究者自身の経験と文献検索を通じて考察した。上肢低形成の程度と、四肢・脊椎の先天性な形態異常が運動器障害の発症に関係していると考えた。

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。しかしこのような運動器障害が生じるメカニズムは十分に解明されていない。

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。さらに2018年度以降、運動器障害を訴える患者を診察してきた。2018年度は運動器障害の中で手根管症候群に焦点を当て、文献的考察を通じ、手根管症候群の発症に先天性に狭い手根管と上肢の過用が関係している可能性を報告した。

そこで今年度は、サリドマイド胎芽症における四肢・体幹の運動器障害が生じる機序を、研究者自身の経験と文献検索を通じて考察した。

B. 研究方法

2017年度に日本国内5か所で行われた交流会における健康ミーティングと個人面談の経験、医療機関における診療の経験を元に、サリドマイド胎芽症における四肢・体幹の運動器障害が生じる機序を検討し、関係する文献検索によりこれを確認・補強した。

C. 研究結果

交流会および診療の経験から、上肢低形成の程度が比較的軽い場合には、日常生活活動 (Activities of Daily Living: ADL) において上肢を使うことが多いが、加齢に伴い過用 (overuse) や誤用

(misuse) による変化が蓄積し、上肢の関節障害や腱鞘炎、末梢神経障害が生じ、一方、上肢低形成の程度が比較的重い場合には、日常生活活動に下肢を用いることが多く、加齢に伴い過用や誤用による変化が蓄積し、脊椎の障害や下肢の関節障害が生じることが想定された。しかしこれらの障害は過用・誤用だけで生じるとは限らず、四肢・脊椎の先天性な形態異常が症状発現に関係している場合があると考えた。

加齢に伴い生じる上肢の障害として、肩関節の疼痛や変形性関節症 (Bent N: Prosthet Orthot Int 2007)、上肢筋の脱力感や硬結が多く、これには肩関節の低形成や軟部組織の異常が関係している (Merkle TP: BMC Musculoskelet Disord 2016)。肘や手関節の不安定性と過用によると思われる疼痛、手指の腱鞘炎などを生じることもある。

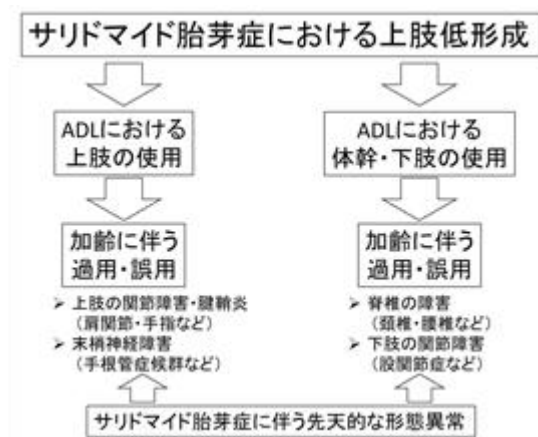
上肢の末梢神経障害としては、手関節部での正中神経圧迫による手根管症候群が多い (Nicotra A: PLoS One 2016)。これは橈骨形成不全に合併することが多く、手根骨の低形成に伴い手根管断面積が小さいことが発症に関係していると考えられる (Kimura H: J Hand Surg Br 2001)。サリドマイド胎芽症に

伴う手根管症候群では、母指の低形成のために感覚障害や神経伝導検査による診断が困難であり、示指・中指の感覚障害や、他の臨床検査（Tinel 徴候や Phalen 徴候）、神経生理学的検査の結果を総合的に判断する必要がある(Oshima Y: J Hand Surg Br 2006)。

加齢に伴い生じる脊椎の障害としては、頸部痛、背部痛、頸椎・腰椎部の神経根障害が多い(Edwards DH: Acta Orthop Scand 1977, Newbronner E: Disabil Health J 2018, Ghassemi Jahani SA: PLoS One 2016)。これには、過用・誤用に伴う変化に加えて、前述の先天的な椎体終板や椎間板の異常が関与し、変形性脊椎症などの X 線像を示す。

下肢の障害としては、股関節と膝関節の変形性関節症が多い(Bent N: Prosthet Orthot Int 2007, Ghassemi Jahani SA: J Child Orthop 2014)。変形性股関節症は先天的な股関節形成不全による二次性変形性関節症と考えられる。膝関節では大腿骨外顆や顆間窩の低形成と外反膝を認める場合が多いが、大腿骨近位部の低形成を伴わない患者の多くは軽度までの関節症にとどまり、症状を呈することは少ない。

以上の結果を図にまとめると、以下のようになる。



D. 考察

本研究より、サリドマイド胎芽症では、上肢低形成の程度が比較的軽い場合には、ADLにおいて上肢を使うことが多いが、加齢に伴い過用・誤用による変化が蓄積し、上肢の関節障害や腱鞘炎、末梢神経障害が生じること、上肢低形成の程度が比較的重い場合には、ADLに下肢を用いることが多く、加齢に伴い過用・誤用による変化が蓄積し、脊椎の障害や下肢の関節障害が生じること、これらの障害は過用・誤用だけで生じるとは限らず、四肢・脊椎の先天的な形態異常が症状発現に関係している場合がある、という機序を考えた。

この機序を元に、サリドマイド胎芽症における運動器障害に対する適切な対応を検討すると以下のようになる。

1. 先天性形成不全、過用・誤用の影響に関する全身の正確な評価（身体所見・画像・その他の検査）を行う。
2. 手術を含む治療方針を検討するが、エビデンスに乏しい。
3. 非手術治療を選択し提示するが、これもエビデンスに乏しい。
4. 運動器に関する定期的な評価を行う。
5. 運動習慣や日常生活動作、生活環境に関する助言を行う。

しかしこれらには、サリドマイド胎芽症患者の医療機関や運動施設へのアクセシビリティの問題、サリドマイド胎芽症の運動器障害に精通した専門家の育成・教育、という問題点があり、これらを今後解決していく必要がある。

E. 結論

サリドマイド胎芽症における四肢・体幹の運動器障害が生じる機序を、研究者自身の経験と文献検索を通じて考察した。

上肢低形成の程度が比較的軽い場合には、ADLにおいて上肢を使うことが多いが、加齢に伴い過用・誤用による変化が蓄積し、上肢の関節障害や腱鞘炎、末梢神経障害が生じること、上肢低形成の程度が比較的重い場合には、ADLに下肢を用いることが多く、加齢に伴い過用・誤用による変化が蓄積し、脊椎の障害や下肢の関節障害が生じること、これらの障害は過用・誤用だけで生じるとは限らず、四肢・脊椎の先天的な形態異常が症状発現に関係している場合がある、という機序を考えた。

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) Haga N: Lessons from thalidomide embryopathy and sharing information with the next generation -from physiatrists' points of view-

2nd International Symposium on Thalidomide
Embryopathy in Tokyo, 2019.7.15, Tokyo

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし