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
総合研究報告書（平成 29～令和元年度）

Ⅳ．分担研究報告

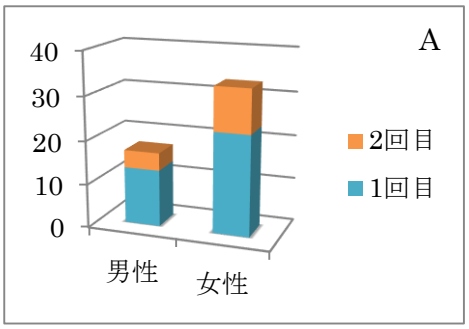
1 サリドマイド胎芽症患者の健康，生活実態の諸問題に関する研究
—2017～2019 年度報告

研究分担者　田上　哲也　（独）国立病院機構京都医療センター健診センター　センター長
研究協力者　島　伸子　同上
研究協力者　難波 綾　同上
研究協力者　前川　高天　同上

当院では，前研究班の時から合わせると，男性 17 名，女性 33 名の計 50 名の検診を行った．そのうち男性 4 名，女性 10 名の計 14 名は当センターで 2 回の検診を行い，のべ検診人数は男性 21 例，女性 43 例の計 64 例（平均年齢 53.5 歳）となった（図 1A）．

- これまでに当センターで行った全例の検診結果について総括する．
  - 高血圧症で 8 名（男 4，女 4），糖尿病で 4 名（男 2，女 2），脂質異常症で 9 名（男 4，女 5），骨粗鬆症で 2 名（女 2）が治療中であった．2 名（男 2）に痛風の既往があった（図 1B）．
  - 肥満（BMI>25kg/m²）を，男性 1 名（5.9%），女性 10 名（30%）に認めた．女性のうち 1 例は BMI=34.4 の中等度肥満（2 度）であった（図 2）．また，女性のうち 2 名は前回 BMI27→今回 23kg/m²（73→63kg），前回 BMI26→今回 23kg/m²（60→53kg）とそれぞれ減量されていた．逆に，1 例は前回 BMI24→今回 25kg/m²（59→62kg）と少し増加していた．

図 1



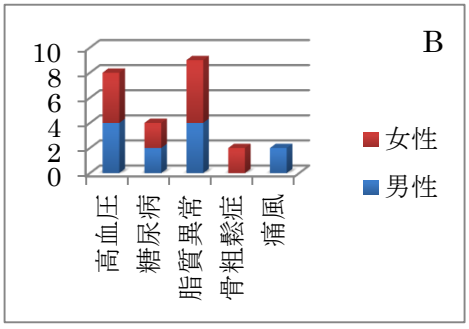


図 2

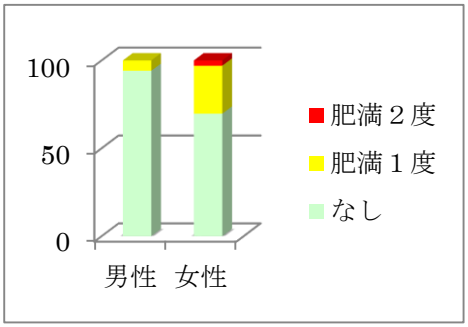
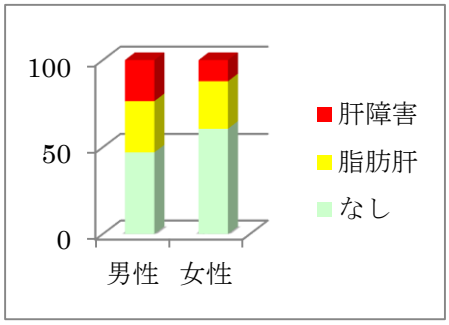
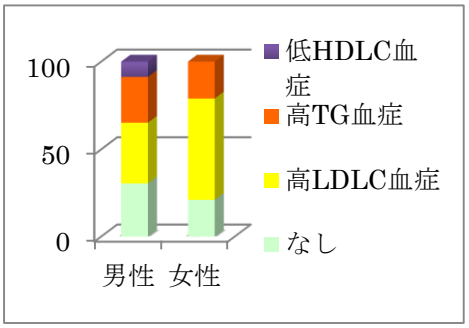


図 3



- ALT 高値（>30 IU/L）を，男性 4 名（24%，うち 2 例は改善），女性 4 名（12%）に認めた（図 3）.
- 高 LDL コレステロール（Friedewald 式による）血症（>120 mg/dL）を，男性 8 名（47%），女性 22 名（67%，うち 2 名は改善,2 名は悪化：1 回目正常）に認めた．高中性脂肪（TG）血症（>150mg/dL）を，男性 6 名（35%），女性 8 名（24%，うち 1 名は改善,1 名は悪化：1 回目正常）に認めた．低 HDL コレステロール血症（<40mg/dL）を男性 2 名（12%）に認めた（図 4）.

図 4



- HbA1c（NGSP）高値（>6.2%）は，男性 3 名（18%），女性 3 名（9.1%）に認めた（図 5）.

図 5

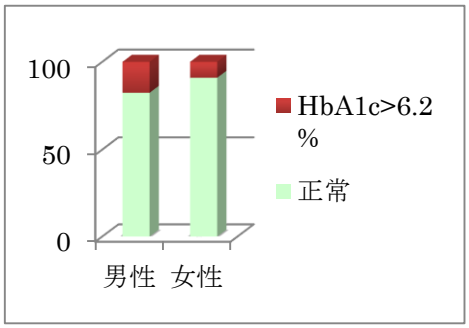
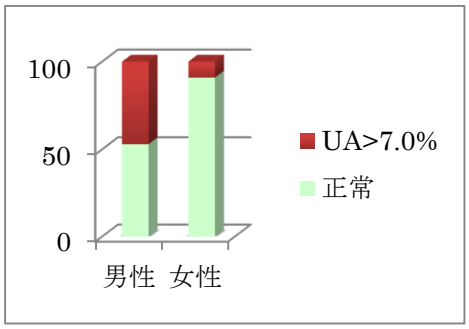


図 6



- 高尿酸血症（>7.0 mg/dL）を，男性 8 名（47%，うち 1 例は 8.3 mg/dL）と女性 3 名（9.1%）に認めた（図 6）.
- CKD（eGFR<60 mL/min/1.73m^2）を，男性 2 名（12%，eGFR=55），女性 2 名（6.1%，うち 1 例は eGFR=17）に認めた（図 7）.

図 7

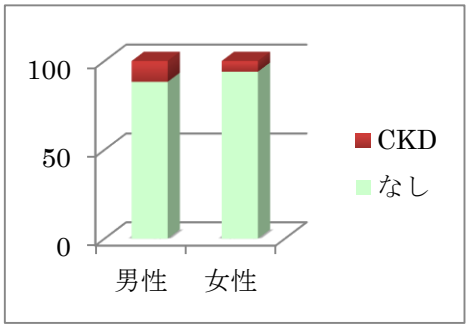
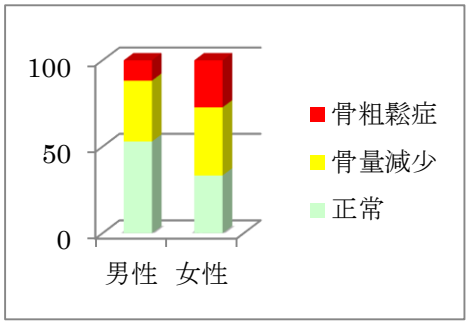


図 8



- 骨密度は，腰椎で骨粗鬆症レベル（YAM<70%）が 4 名（男 1，女 3），骨量減少レベル（YAM=70-80%）が 9 名（男 3，女 6），大腿骨頚部で骨粗鬆症レベルが 9 名（男 1，女 8），骨量減少レベルが 17 名（男 5，女 12）であった（図 8）.
- 血中 TSH 値を測定した 3/34 名（9%）に異常を認めた．2 名（5.9%，男 1，女 1）が軽度高値，1 名（2.9%，女）が軽度低値であった.

● 考察

- 生活習慣病：当センターで検診を 2 回受けた 14 名のうち 3 名はこの間に何らかの生活習慣病の治療をあらたに開始されていた（別の 3 名は初回からの治療を継続）．一部の受診者で初回検診の結果が治療

開始の端緒になった可能性がある．高血圧症，糖尿病，脂質異常症のうち，二つ以上の治療を同時に受けているものが 5 名（男 2，女 3）いた．リスク因子の蓄積は動脈硬化性疾患の発症につながるため，食事療法・運動療法の徹底（強化）が必要である．

- 過体重：サリドマイド胎芽症（以下，胎芽症）患者では，四肢の発達障害だけでなく，外出が億劫になりがちであることなどから，過体重になりやすいことが想定される．当センターで検診を行った対象者に高度の肥満者（BMI>35）はなかったが，BMI=34 が一人，軽度肥満（BMI>25）に該当する者が 5 人に一人（20%）みられた．今後，高齢化に伴い健常四肢を含めた筋肉量減少（サルコペニア）と，それに伴う基礎代謝低下からくるさらなる体重増加（サルコペニア肥満）が懸念される．各人において，筋肉量を維持する工夫が必要であると考える．
- 脂肪肝：ALT 高値とは別に，腹部超音波検査で脂肪肝の所見（肝腎コントラストの増強）を男性 9 名（53%），女性 13 名（39%）に認めた（図３）．食生活の改善が求められる．
- 脂質異常症：半数以上（33 名，男性 10 名[59%]と女性 23 名[70%]）に高 LDL コレステロール血症（>120 mg/dL）を認めた．血中 LDL コレステロール値は，150 mg/dL 台が男性に 3 名，女性に 3 名，170 mg/dL 台が女性に 2 名，200 mg/dL 台が女性に 2 名（1 名は 230 mg/dL 台）あった．血中 TG は，200mg/dL 台が男性に 2 名，女性に 3 名，300mg/dL 台が男性に 1 名，女性に 3 名あった．脂質異常の持続は動脈硬化症の進展につながる．食習慣の是正や適切な薬物治療が望まれる．
- 糖尿病：HbA1c（NGSP）値が，7%台が 1 名（治療中），6%台が 6 名（うち 2 名は治療中，別の 1 名は初回異常なし）あった．2 回の検診を受けたほとんど全員で HbA1c 値が上昇しており，今後も観察が必要である．
- 高尿酸血症：高尿酸血症は痛風（発作）の原因となるだけでなく，現在では動脈硬化性疾患のリスク因子の一つと考えられている．
- CKD：eGFR=17 mL/min/1.73m^2 であった女性では，超音波検査で多発性嚢胞腎の所見を認めた．胎芽症患者では片腎などの形成異常も報告されているが，明らかな形成異常がなくとも，加齢に伴う腎機能低下が健常人より早く進む可能性があり注意（定期検診）が必要である．
- 骨粗鬆症：骨密度から骨粗鬆症（腰椎と大腿骨頸部のいずれかが YAM70%未満）と診断されるものは男性 2 名（12%），女性 9 名（27%）であった．骨量減少（いずれかが YAM70-80%）は男性 6 名（35%），女性 13 名（39%）であった．骨粗鬆症の危険因子は，内的要因として，①55 歳以上の閉経後女性，②痩せている，③ステロイドを服用している，④糖尿病や甲状腺の疾患を持っている，⑤家族に骨粗鬆症の人がいる，ライフスタイルとして，⑥喫煙者，⑦アルコールの摂取の多い方，⑧運動しない・日光に当たらない，である．胎芽症患者では，特に⑧に注意が必要であると思われる．
- 内分泌・代謝異常：今回は内分泌機能に特に注目した検診は行っていないが，サリドマイド自体に，①耐糖能異常：インスリン抵抗性の増大，②甲状腺機能低下症：添付文書上の頻度は 0.9%，③甲状腺中毒症：甲状腺炎の惹起，④副腎機能低下症，⑤性腺機能低下症といった副次作用が報告されていることから，胎生期における薬物暴露が内分泌系臓器の発生過程にも何らかの影響を及ぼすことは十分考えられる．引き続き調査を行っていく．
- 以上より，
  - 運動制限からくる肥満症に留意する
  - 主に脂肪肝による肝機能障害がみられる
  - 脂質異常症の頻度が高い
  - 耐糖能障害や慢性腎臓病（CKD）を呈する症例がある
  - 女性だけでなく，男性にも骨粗鬆症の症例がある
  - サリドマイド（誘導体）自体が甲状腺機能異常や内分泌・代謝異常を引き起こす

  と，総括される．

- 消化器疾患検診の総括は以下の通り．
- 受診者数は 22 名（2017 年度 8 名、2018 年度 7 名、2019 年度 7 名）である．この間に再受診者はな

いが、8 名は 2016 年度以前に受診歴があり、14 名は初診であった.

- ➢ 内視鏡検査を実施したのは 22 名中 19 名で、経鼻 10 名、経口 9 名であった. 胃がんをはじめとする悪性腫瘍を認めなかった. 胃壁外性圧排を 1 名に認め要精査となった. その他、GERD（M）を 3 名に、びらん性胃炎を 7 名に、胃底腺ポリープを 8 名に、約 10 ㎜大の粘膜下腫瘍を 1 名に認めた.
- ✧ 胃粘膜萎縮度は、C0 が 10 名、C1 が 1 名、C2 が 1 名、C3 が 2 名、O1 が 3 名、O2 が 2 名、O3 は 0 名であった.
- ✧ HP 未感染を除菌歴なし・萎縮度 C0・HP 現感染所見なし、かつ抗 HP I g G 抗体価<3 とすると、C0 症例 10 名における未感染は 8 名で、残りの C0 の 2 名は、抗体価が各々21、41 であり、通常現感染と判断されるが、内視鏡所見で現感染所見を認めないこと、さらにはペプシノゲン（PG）値から、両者とも HP 過去感染（偶発的除菌後）も否定できなかった. C3 の 1 名、O1 の 2 名、O2 の 2 名の計 5 名は、内視鏡所見上 HP 現感染所見を認め、かつ抗体価 15 以上であったため、HP 現感染と診断した. C2 の 1 名、C3 の 1 名、O1 の 1 名の計 3 名に HP 除菌歴があり、3 名とも除菌に成功していた. 残り 1 名の C1 症例は、HP 培養検査で陰性、抗体価<3、PG 値正常であり、偶発的除菌後と考えた.
- ✧ 内視鏡検査を実施しなかった 3 名中 2 名は、胃がんリスク層別化検査から、ピロリ菌未感染の可能性が高いが、残りの 1 名は抗体価 3 かつ PG 値高値で、HP 現感染か既往感染が疑われるため、内視鏡検査が望まれる.
- ➢ 腹部超音波検査では、上肢低形成のみの群 9 名中 2 名（22%）に、難聴のみの群 6 名中 1 名（17%）に脂肪肝を認め、上肢低形成と難聴を有する Mixed group 6 名においては 5 名（83%）に脂肪肝を認め、脂肪肝を認める頻度は Mixed group において高率であった. 胆嚢描出不良（先天性胆嚢欠損）症例は 2 名あり、1 名は、上肢低形成、他の 1 名は Mixed group であった.
- ➢ ４. 大腸がん検診としての便潜血検査を受けられた 21 名中 3 名（14%）が陽性であり、大腸内視鏡検査による精査を勧めた.