

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

#### 2 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

##### 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 (FEV1%) 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。喫煙者では、COPD に至る前段階で末梢気道閉塞を認めることが一般的であり、末梢気道閉塞を検討することは、COPD 発症前にそのリスクを検知する契機となる。

そこで本研究では、前回調査から 5 年後にあたる 2017, 2018 年度における、当院で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、2019 年度には、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

2017, 2018 年度の当院での健診事業において、13 例に呼吸機能検査を施行した。喘息および脳出血後遺症と診断されている 2 例を除いた 11 例について、%VC や FEV1%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、統合して解析した。2019 年度の当院での健診事業においても、6 例に呼吸機能検査を施行し、同様に末梢気道指標を検討した。

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

2017/2018 年度の対象症例の平均年齢は、 $55.5 \pm 0.3$  才（平均値  $\pm$  標準偏差）であった。13 例中 8 例に喫煙歴があり、3 例は現喫煙者であった（図 1）。喫煙者の喫煙年数は  $24.0 \pm 12.1$  年、喫煙本数は  $19.2 \pm 11.1$  本/日、喫煙指数（年数  $\times$  本数）は、 $426 \pm 216$  であった。咳症状は全体の 37%に、痰症状は 27%に認め、非喫煙者でも症状を呈する症例が存在した（表 1）。

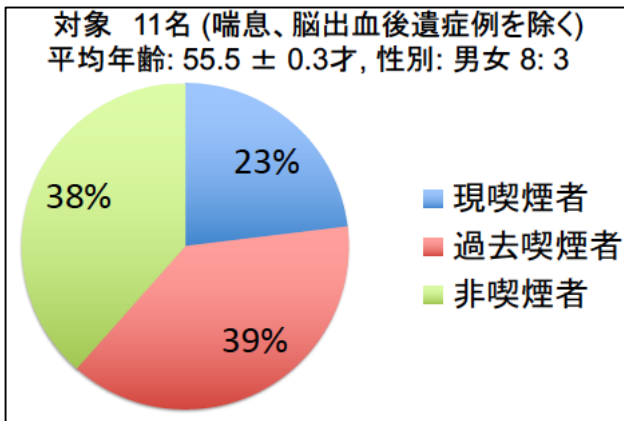


図 1. 解析対象症例喫煙歴 (2017/2018 年度)

	咳症状		痰症状	
	あり	なし	あり	なし
喫煙者	1 (20%)	5	1 (20%)	5
非喫煙者	3 (60%)	2	2 (67%)	3
合計	4 (37%)	7	3 (27%)	8

表 1. 呼吸器症状の発現率 (2017/2018 年度)

2017/2018 年度の呼吸機能検査値を表 2 に示す。全体としては、%VC は 111.5% (図 2)、FEV<sub>1</sub>% は 79.1% と保たれていた。%VC は全例で 80% を超え、正常範囲内であった。

2019 年度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 2 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が、%FEV<sub>1</sub> は正常下限の 80% に近かった。%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 2. 呼吸機能検査値 (平均±標準誤差)

	VC (l)	FEV <sub>1</sub> (l)	%VC (%)	FEV <sub>1</sub> % (G)	%FEV <sub>1</sub>
2017/2018	3.08±0.65	2.40±0.46	111.5±13.9	79.1±4.6	105.4±10.0
2019	3.60±0.36	2.55±0.36	95.6±16.6	70.7±6.2	83.9±20.5

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>。

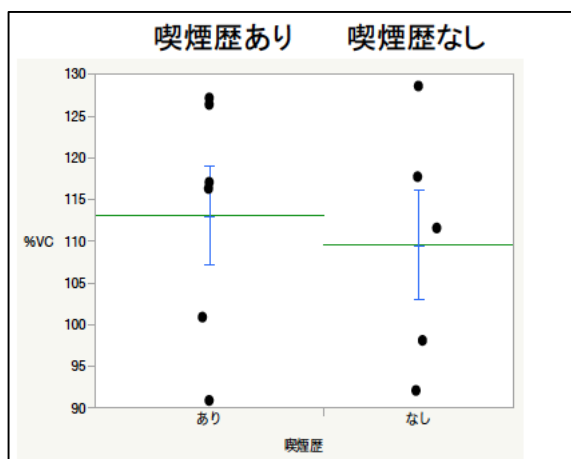


図 2. 喫煙歴別の%VC (2017/2018 年度)

次に、末梢気道指標の検査値を表 3 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。2017/2018 年度の検討では、%V75 は正常範囲内であるが、%V50、%V25 は順に低値となっていた。V50/V25 比>3 は、末梢気道閉塞を示唆するとされているが、4.1 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。%MMF や V50/V25 は 8 割以上の症例で低値を示し、%V25 は全例で低値であった。

2019 年度も同様に、%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 比は 4.98 とさらに高値であり、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 3. 末梢気道指標 (平均±標準偏差)

	%V75 (%)	%V50 (%)	%V25 (%)	%MMF (%)	V50/V25
2017/2018	91.1±27.1	70.3±22.7	41.0±16.2	69.9±26.9	4.1±1.1
正常範囲未満 (例数)	3/11	6/11	11/11	9/11	9/11
2019	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

さらに、2017/2018 年度は、喫煙歴の有無別に呼吸機能検査値を比較した (表 4)。喫煙者では、中枢気道閉塞を反映する FEV1%は同等であったが (図 3)、末梢気道指標である%MMF (図 4)や、%V25 は喫煙者での低下が大きく (図 5)、V50/V25 もその比が大きかった (図 6)。

表 4. 喫煙歴別の呼吸機能検査値 (2017/2018 年度)

喫煙歴	N	%VC	FEV <sub>1</sub> %	%MMF	%V25	V50/V25
あり	6	113.1±5.9	78.8±2.0	64.7±11.3	35.2±6.3	4.6±0.4
なし	5	109.6±6.5	79.5±2.1	76.2±12.3	48.1±6.9	3.6±0.4

平均値 ± 標準誤差を示す。

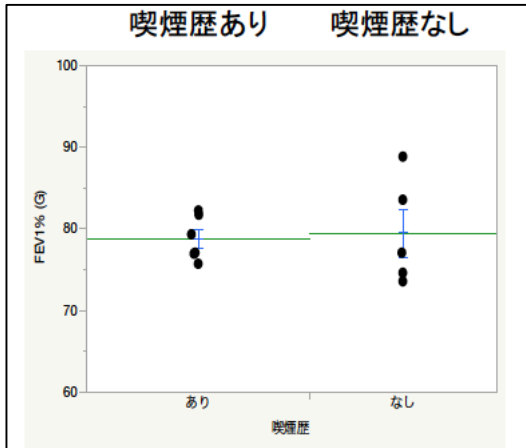


図 3. 喫煙歴別の FEV1% (2017/2018 年度)

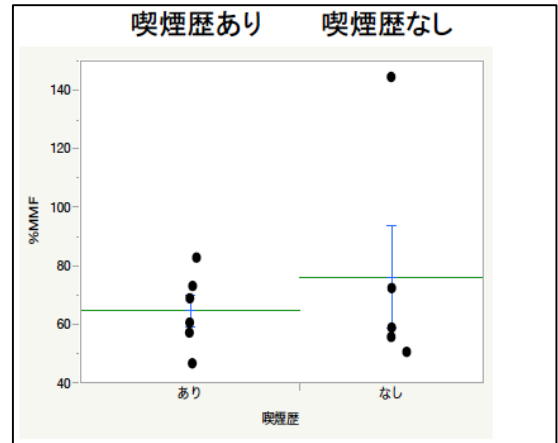


図 4. 喫煙歴別の %MMF (2017/2018 年度)

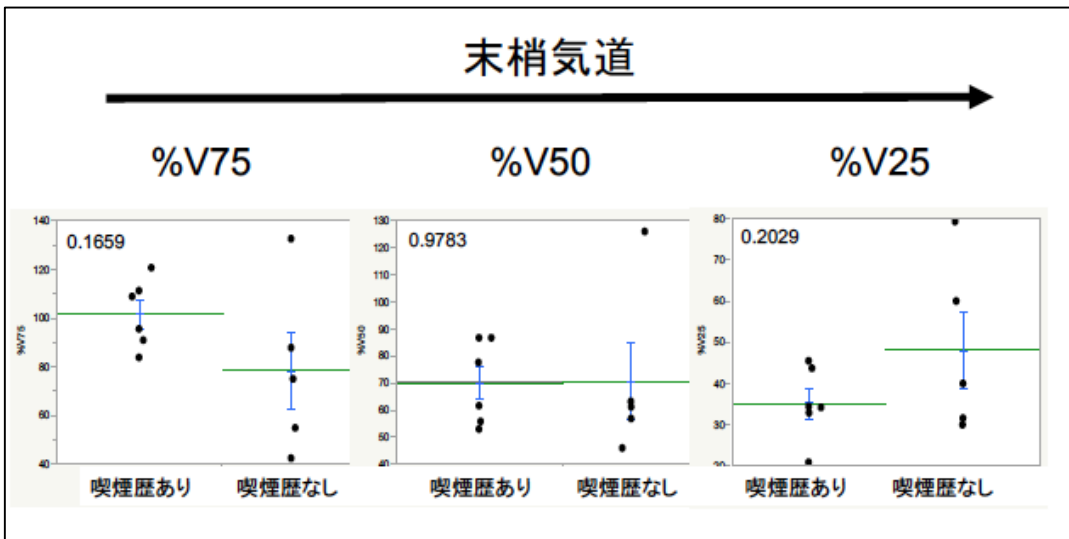


図 5. 喫煙歴別の中枢～末梢気道閉塞の比較 (2017/2018 年度)

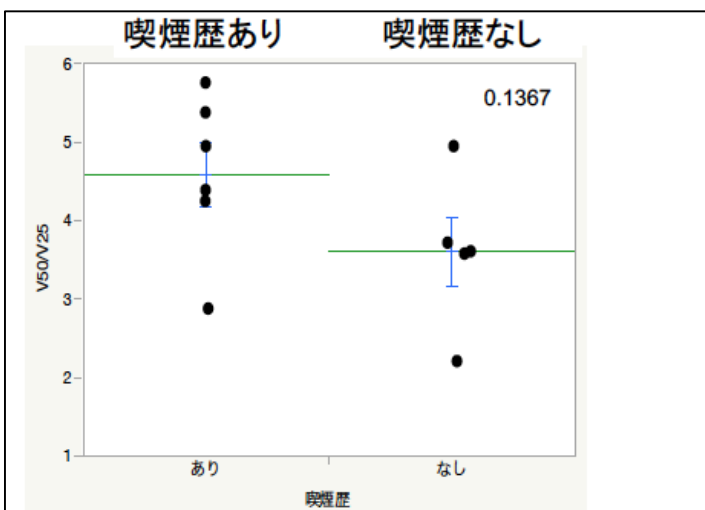


図 6. 喫煙歴別の V50/V25 比 (2017/2018 年度)

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文末に示す。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

サリドマイド胎芽症患者の55才時と57才時における呼吸機能検査の結果を解析した。健診受診者での現喫煙率は23% (全国平均17.9%)と、一定の元喫煙者が存在した。%VCやFEV1%は保たれていたが、末梢気道閉塞は殆どの患者に存在することが示され、喫煙者ではその程度が大きいことが明らかとなった。57才時における呼吸機能検査においても、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。

末梢気道閉塞は、主に喫煙や加齢によって生じる。2017/2018年度の解析では、11例中6例に喫煙歴を認め、喫煙者は全例で%V25が予測値の50%未満であった。今回の症例では、胸部CTで肺気腫を示唆する異常所見は認めなかったが(データ示さず)、末梢気道病変が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が低値傾向であり、喫煙の寄与がまず想定される。しかしながら、非喫煙者5例においても%V25は全例で低値であった。2019年度の解析でも、非喫煙者3例においても%V25は全例で低値であった。2019年度は、より中枢気道の閉塞を示すFEV1%が、半数で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、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、2019年度の解析では、全例が上肢障害を有していた。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。以前当班で作成した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

今回、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明らかとなった。今回検討した喫煙症例の喫煙指数は426と高く、COPD発症リスクとなるレベルに達している。現時点で禁煙すれば、COPDへの進展を防ぐことができるため、今後は、喫煙中の胎芽症患者を中心に、呼吸機能検査の定期施行が望ましいと考えられた。さらに、2019年度の検診では、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再確認され、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。

COPDで息切れが出現すると外出を控えたりする身体活動性の低下が生じ、身体活動性は予後と強く相関していることから、定期的な散歩等で身体活動性を維持することの重要性がガイドライン等でも強調されるようになった。胎芽症では、身体的な疼痛等による身体活動性低下リスクが高いと想定されるため、さらなる呼吸障害の上乗せを防止するために、COPD発症は防ぎたい。禁煙啓発は重要であり、胎芽症患者全体を対象とした、加熱式タバコを含めた喫煙実態調査と、禁煙啓発プログラムの提供が必要と考えられた。

さらに、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。