

2019年2月9日

第3回サリドマイド胎芽症研究会

「サリドマイド胎芽症診療について」

## 一 DATE (Diagnostic Algorithm for Thalidomide Embryopathy) 入門

帝京平成大学 健康メディカル学部

栢森良二

2010年以降世界各国でサリドマイド胎芽症 New Claimers による裁判が起こされるようになった。このような背景から WHO (世界保健機構) は 2014年ジュネーブでサリドマイド胎芽症専門委員会が開催された。この会議中のトピックの1つに、英国 The Thalidomide Trust からの依頼を受け、ロンドン大学 St.George's 校の研究者達が「サリドマイド胎芽症診断アルゴリズム DATE」を作成中であることが表明された。

このアルゴリズムの作成は遅れているが、ようやく Journal of Hand Surgery,2019,Vol44(1)に第1報が掲載されることになった。

Mansour S, Baple E, Hall CM: A clinical review and introduction of the diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy[ DATE] , Journal of Hand Surgery,2019,Vol 44(1) : 96-108.

この論文では、最終的目標である診断ソフトウェアによる Probable, Possible, Unlikely の3分類とスコア定義は未定であるが、その考え方の骨子が記述されている。

サリドマイド胎芽症の確定診断を困難にしている大きな要因は、類似している症候群が多数存在することである。1つは遺伝性、家族性サリドマイド症候群であり、この中には Holt-Oram 症候群 (TBXS 遺伝子 12q24 の異常), Okihiro 症候群 (SALL4 遺伝子の異常), TAR 症候群 (605313 RNA-binding motif protein 8A (RBM8A) <1q21.1 >), Charge 症候群 (CHD 遺伝子) 異常などがある。さらにサリドマイドと同様に、胎芽期に作用する胎児性アルコール症候群、胎児性カルピマゾール症候群、胎児性バルプロン酸症候群などがある。いずれも最終月経から 34~50日の間に作用した場合、サリドマイド胎芽症と同様の症候を呈する (図1)。

### 図1 胎芽症の臨界期と奇形

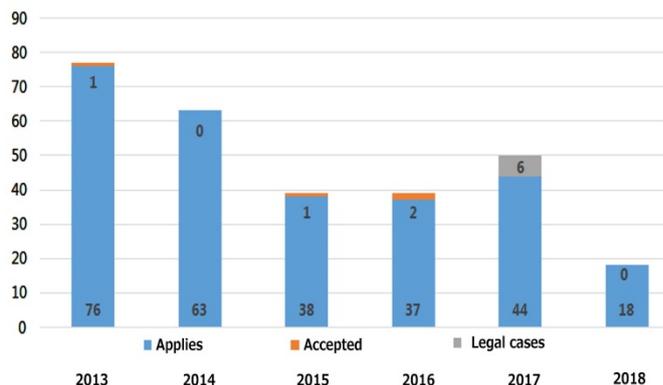
最終月経から 34~50日 が胎芽症発生の臨界期である。なお胎児週齢は最終月経から2週間を減じるとよい。この期間は上下低形成と聴器低形成が生じている。



英国では 2013～2018 年の間に 276 症例の『自分はサリドマイド胎芽症ではないか』という New Claims が寄せられた (図2)。またドイツでは, New Claimers の数は 2009～2017 年 105 人で 10 人が認定され, 43 人却下, 3 人申請取り下げ, そのほかは未決済である。

図2 英国における New Claims の数

英国での, New Claims の数は, 2013～2018 年まで 276 例で, 4 症例で認定され, 6 例が裁判中である。残りの 266 例はサリドマイド胎芽症として認定されなかった。



さらに 2012 年からスペインで New Claimers による裁判が開始された。これらの New Claimers の呼応するために WHO は 2014 年に専門委員会を開催し, さらに St.George’s 校から DATE が提案された。

2012 年からのスペインにおける New Claimers の写真が, BBC News に掲載された。2015 年に最高裁判所はこれらの写真が掲載された 3 症例はなぜサリドマイド胎芽症でないかと判断したのか, 私見を交えながら, DATE に基づきながらサリドマイド胎芽症の特徴について記述をする。

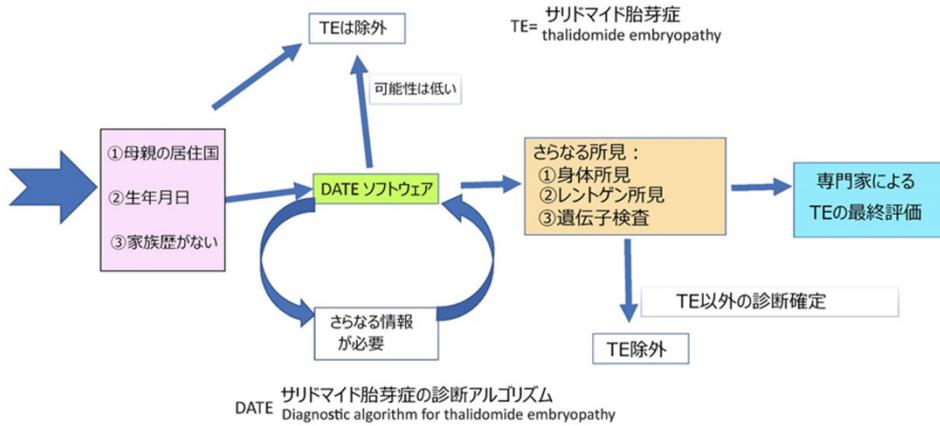
本症例は手足の奇形は, 写真からは明瞭でない (図3)。しかし Claimer は 1983 年生まれである。スペインでは Softenon(スペインでのサリドマイド商品名) は発売されておらず, しかも市場から完全に回収されていたということで, 被告のグリュネンタール社は無罪になっている。

DATE の最初の入口は, ①母親の住居はどこか, ②生年月日 (サリドマイドが市場に販売されており, 入手可能の時期であったかどうか), ③家族歴がないか (遺伝性疾患でないこと) の 3 項目である (図4)。

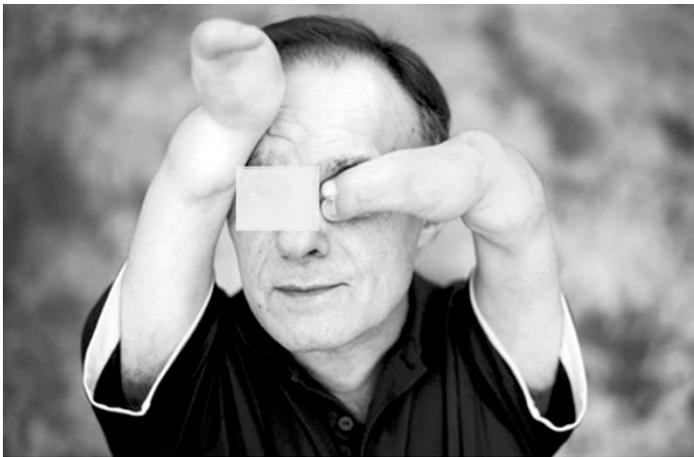
スペイン症例1 1983年スペイン生まれ (図3)



図4 DATEのイラスト



スペインの症例2 (図5)



本症例も生年月日からサリドマイド胎芽症は否定的であり、しかもサリドマイド胎芽症の特徴の1つである軸前縦列(母指, 橈骨, 上腕骨など)低形成がみられない(図6)。

図6-a,b 軸前低形成

胎児の肢位で頭側にある方を軸前といい、反対側を軸後と呼んでいる。

上肢の軸前と言った場合には、母指、橈骨、上腕骨側である。下肢では軸前は、大腿骨、脛骨、母趾側になる。サリドマイド胎芽症では、上下肢ともに軸前低形成が特徴的である。

図6-a 軸前と軸後について



図 6-b サリドマイド胎芽症の軸前低形成



スペインの症例3 (図7)



46歳の女性である。母親のスペイン居住地、本人の生年月日などはDATE入口の段階でサリドマイド胎芽症に合致しない。さらに両上肢の奇形は、横断的絞扼輪のようで、軸前縦列低形成の特徴でない。

2015年にスペイン最高裁で、いずれもサリドマイド胎芽症でないという判決が出た。『手足の奇形はサリドマイド胎芽症である』、というスペインでの一般的な風潮は訂正されたように思われる。

論文中に掲載された表 1～4 として日本語訳にしたものを付け加えたい。

表 1 サリドマイド胎芽症 (TE) の可能性の高い上下肢所見

部位/臓器	典型的なTE/TEの可能性が高い (他の奇形ではまれ)	TEの非特異的特徴 (TEでも他の奇形群でも起こる)	よく見られる奇形 TEでも時に起こる	TEでない
上肢	無肢症 フォコモリア 上腕骨近位部欠損 上腕骨奇形	軸前欠損/桡側欠損 手指減数		弧発性軸後性欠損 弧発性片側肢欠損 終末横断性上肢欠損 無指症手を伴ったフォコモリア
母指		母指欠損/低形成, 三節母指 母指球低形成		
肩甲骨		肩の脱臼, 肩甲骨異常 【とがった肩】-肩鎖関節の隆起		
レントゲン写真の特徴	長骨の癒合-縦列上腕桡骨/上腕尺骨 橈骨形態異常 手根骨:癒合, 形態異常, 減数 肩峰突起が長い 肩関節高低形成	長骨横列癒合 横尺骨癒合症		
下肢	大腿骨近位部欠損 下肢無肢症 フォコモリア	軸前多趾症 脛骨短縮/欠損/弯曲 膝で腓骨脱臼	股関節脱臼 十字韌帯先天欠損 を伴った膝脱臼 不安定足関節 奇足	弧発性腓骨異常 (短縮欠損, 弯曲-軸後欠損)
レントゲン写真の特徴		距骨と踵骨の癒合 母趾欠損/低形成/短縮 三節母趾症; 重複 顔面血管腫 顔面神経麻痺 (片側>両側)		

表 2 サリドマイド胎芽症の可能性の高い聴器や内部障害

部位/臓器	典型的なTE/TEの可能性が高い (他の奇形ではまれ)	TEの非特異的特徴 (TEでも他の奇形群でも起こる)	よく見られる奇形 TEでも時に起こる	TEでない
耳	無耳症 小耳症  Duane 奇形	難聴 三半規管異常/耳道閉鎖/狭窄		
眼		ぶどう膜欠損 ワコの涙現象 無眼球症/小眼球症	近視, 視力障害, 眼瞼下垂 斜視, 弱視	
口腔			口唇裂, 口蓋裂 二分口蓋垂 少顎症 軟口蓋麻痺 欠歯/過密歯	
胸郭		二葉右肺 食道閉鎖	肋骨異常	
脊椎			脊椎分離症/L5すべり症	二分脊椎 仙椎無形成症
中枢神経系			言語発達障害 てんかん	
心臓			動脈管閉存症 心室中隔欠損症 心房中隔欠損症 Fallot 四徴症 内臓逆転症/円錐動脈幹異常	
泌尿器系			腎奇形 (いかなるものも) 巨大尿管症, 膀胱尿管逆流症, 不活性膀胱 直腸腔瘻, 尿道腔瘻	
内性器			性腺欠損 膈膜腔/腔閉鎖	先天性精管/卵管断裂 双角子宮
外性器			小陰茎, 陰囊下裂, 陰嚢形成不全	
消化器系	十二指腸閉鎖/狭窄 無胆のう症	食道閉鎖/気管食道瘻 肛門閉鎖/狭窄	幽門狭窄 Meckel 憩室 虫垂欠損症 鼠径ヘルニア	

表3 サリドマイド胎芽症の鑑別診断(1)

部位/臓器	奇形	鑑別診断	付属的な特徴	推奨する検査
顔貌 顔面/頭部	下肢無肢症	大腿骨低形成, 顔貌異常		なし
		母性糖尿病 Roberts 症候群	妊娠歴	なし Premature centromere separation/ <i>ESCO2</i>
		Cornelia de-Lange	両眼隔離症/口唇口蓋裂	<i>NIPBL/SMC1A/HDAC8</i>
	腓骨無形成/低形成	Okhiro 症候群	典型顔貌, 小頭症 重度成長遅延	<i>SALL1/SALL4</i>
		大腿-腓骨-尺骨欠損症	非対称性	なし
	母趾欠損/低形成, 三節症 母趾重複/軸前多趾症	胎児性バルブロン酸症候群 Greig 症候群	妊娠中摂食	<i>GLI3</i>
		脛骨欠損-多趾症-内反足	大頭症	<i>PITX1</i>
	距骨/踵骨の癒合	Werner 症候群		
		WL-Symphalangism- brachydactyly 合指-短指症		<i>NOGGIN</i> <i>GDF5</i>
	顔面血管腫 顔面神経麻痺 (片側> 両側)	複数の症候群 OVAS/Goldenhar/ 半側小顔症	椎体異常 眼球上テルモイド 耳タグ	Array CGH
		CHARGE 症候群	鼻孔閉鎖症, 難聴 性器/腎異常 知的障害	<i>CHD7</i>
	無耳症/小耳症	22q11 microdeletion	口蓋裂 先天性心疾患	FISH 22q11
OVAS/Goldenhar/ 半側小顔症 鰓弓耳腎 Branchio-oto-renal 症候群		同上	なし <i>SIX1/EYA1/SIX5</i>	
無眼球症/小眼症	染色体異常 無眼球症 小眼症	鰓瘻/嚢胞 腎異常	Array CGH <i>SOX2, OTX2, CHX10</i>	
	OVAS/Goldenhar 染色体異常	多くは孤発性, 四肢異常なし	なし Array CGH	

表4 サリドマイド胎芽症の鑑別診断(2)

部位/臓器	奇形	鑑別診断	付属的な特徴	推奨する検査
内部奇形 胸郭	ぶどう膜欠損 ワニの涙現象	鰓弓耳腎 Branchio-oto-renal 症候群	腎奇形 難聴	<i>EYA1/SIX1/SIX5</i>
		Okhiro 症候群		<i>SALL1/SALL4</i>
	Duane 症候群 食道閉鎖/気管食道瘻	VACTERL 症候群 (連合)	椎体異常 腕側列欠損 肛門閉鎖/狭窄 後鼻孔閉塞症	なし <i>CHD7</i>
		CHARGE 症候群	難聴 性器異常 腎奇形 知的障害	
		胎児性アルコール症候群 胎児性カルピマゾール症候群 TAR 症候群	妊娠時摂取 妊娠時摂取 血小板減少症/牛乳アレルギー	なし なし Array CGH (1q2 Deletion)
脊椎	仙椎無形成	四肢骨盤低形成/無形成症候群	鑑別困難	<i>WNT7a</i>
心臓	先天性心疾患	母性糖尿病	母性糖尿病の既往	
尿路系	腎奇形 (いかなるものも)	多発症候群 多発症候群		
消化器系	十二指腸閉鎖症/狭窄症 肛門閉鎖/狭窄	母性糖尿病	母性糖尿病の既往	
		VACTERL 症候群 (連合) CHARGE 症候群	同上 同上	特別の検査はない <i>CHD7</i>