

Ⅲ. 分担研究報告 6

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政策研究事業)
分担研究総合報告書

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

研究分担者 芳賀 信彦 国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局
自立支援局長
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 医長
研究協力者 小林 毅 日本医療科学大学作業療法学専攻 教授
研究協力者 前原 康宏 国立国際医療研究センター病院ペインクリニック内科 医長
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
研究協力者 栢森 良二 帝京平成大学健康メディカル学部理学療法学科 教授
研究協力者 辻村 裕次 滋賀医科大学社会医学講座衛生学部門 助教
研究協力者 白星 伸一 佛教大学保健医療技術学部 准教授

研究要旨 サリドマイド胎芽症の二次的運動器障害に対する適切なリハビリテーション診療を確立する目的で、①サリドマイド胎芽症に対するリハビリテーション介入に関する文献検索、②リハビリテーション介入の効果を判定するための評価法の検討、③リハビリテーション介入に関するアンケート調査、④上肢大関節に対する画像検査、を行った。①では英文論文 2 編のみが抽出された。②ではマッサージ等の効果判定に用いられている評価法の他、皮膚温計測のためのサーモグラフィが利用できる可能性を考えた。③では自費で受けるマッサージにより疼痛や関連する生活障害が改善していることが分かった。④では健診目的で撮影した CT 画像を用い、橈骨欠損を示す肢に肘関節や手関節の異常を確認した。

A. 研究目的

60 歳前後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、日常生活活動(Activities of Daily Living: ADL)に困難を生じることが多くなってきている。このような二次的な運動器障害に対するアプローチとしてリハビリテーション診療が有効である可能性があるが、学術的な報告は極めて少ない。芳賀らはこれまでの経験から、サリドマイド胎芽症における上肢低形成から運動器障害を生じる

機序として、加齢に伴って ADL における四肢・体幹の過用や誤用に、先天的な形態異常の要素が加わるという仮説を提示している(サリドマイド胎芽症診療ガイド 2020)。本研究の目的は、この仮説を検証しつつ、サリドマイド胎芽症の二次的運動器障害に対する適切なリハビリテーション診療を確立することである。

B. 研究方法

令和 2 年度から 4 年度にわたり、①サリ

ドマイド胎芽症に対するリハビリテーション介入に関する文献検索、②リハビリテーション介入の効果を判定するための評価法の検討、③リハビリテーション介入に関するアンケート調査、④上肢大関節に対する画像検査、を行った。各研究の方法は以下の通りである。

【文献検索】

PubMed 及び医中誌 Web を用い、サリドマイド (thalidomide) ・ マッサージ (massage) 、 サリドマイド (thalidomide) ・ リハビリテーション (rehabilitation) のキーワードで、英語と日本語の論文検索を行った。

【評価法検討】

マッサージ等の効果判定に用いられる評価法について、指導的立場にある鍼灸あんまマッサージ師にヒアリングを行った上で、関連する成書や論文を参照し、適切な評価法を検討した。

【アンケート調査】

日本のサリドマイド胎芽症者 267 名を対象に、四肢・体幹の痛みなどの症状とその対処法について、Google フォームを用いたアンケート調査を行った。

【上肢 CT 画像の検討】

サリドマイド胎芽症の健康診断の中で CT 検査を行った 3 名を対象に、体幹・上肢骨格の三次元 CT および多断面再構成像を作成し、上肢大関節の構造を観察した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会および国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

【文献検索】

サリドマイド胎芽症の二次的運動器障害に対するリハビリテーション介入について記載のある論文は、英文 2 編のみで日本語論文はなかった。英文論文の 1 編は英国からの 50 代男性の症例報告で、上肢形成不全、腰痛、脚長不等、バランス障害による階段昇降の困難に対し、足底装具の処方、理学療法介入が行われ、機能が改善した。機能評価には、pain scale、Timed Up and Go Test、Falls Efficacy Test 等が用いられた。もう 1 編は日本からのアンケート調査の報告で、症状のある 119 名中 28.6% が、マッサージ、鍼灸治療、カイロプラクティックのいずれかを受けていることが記載されていた。

【評価法検討】

マッサージ等の効果判定として、プレチスモグラフィや近赤外線分光法による皮膚や筋の血流変化、血中乳酸濃度やクレアチンキナーゼ値、筋電図を用いた筋疲労、心拍数や皮膚温、発汗などによる自律神経系の変化、が指標としても用いられていた。さらに上肢末梢の皮膚温変化を計測する必要性からサーモグラフィを評価に使う可能性を考えた。

【アンケート調査】

対象 267 名のうち 94 名から回答を得た。「部位や範囲が特定できる痛みや凝り」を「しばしば」以上の頻度で訴えるものは 64 名であった。対処法は、内服処方薬：31 名、自費マッサージ等：30 名、外用薬：28 名であった。自費マッサージ等を受けた者の痛みは、表情尺度スケールで改善していた。疼痛生活障害評価尺度でも改善がみられた。

【上肢 CT 画像の検討】

対象の 3 名 6 肢中 5 肢で橈骨は完全欠損し、母指や示指の低形成や欠損を伴っていた。これらでは肘関節構成要素の低形成、手関節の変形、手根骨の低形成や癒合を認めた。肩関節では 1 名 2 肢で関節窩と上腕骨頭間の不適合を、うち 1 肢で変形性関節症と **pointed shoulder** を認めた。母指球の萎縮のみを認めた 1 肢の大関節には明らかな異常がなかった。

D. 考察

中年期以降の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、日常生活活動に困難を生じることが多い。このような二次的な運動器障害の機序として、われわれは加齢に伴って ADL における四肢・体幹の過用や誤用に、先天的な形態異常の要素が加わるという仮説を提示してきた。この仮説を検証しつつ、サリドマイド胎芽症の二次的な運動器障害に対する適切なリハビリテーション診療を確立する目的で 4 つの研究を行った。

サリドマイド胎芽症に対するリハビリテーション介入に関する文献検索では英文論文 2 編のみが抽出され、この分野の研究が海外を含めてほとんど進んでいないことが明らかになった。

リハビリテーション介入の効果を判定するための評価法の検討ではいくつかの評価法が抽出された。研究班内で検討した結果、まずはサーモグラフィの有用性を検討することになった。

リハビリテーション介入に関するアンケート調査では、100 名近いサリドマイド胎芽症者より回答が得られ、痛みや凝りを訴

える者が多いこと、対処法として内服薬や外用薬の他、マッサージ等を自費で受けているものが一定の割合でおり、痛みに対して有効と感じていることが明らかになった。このことから、マッサージ等の介入の効果を他覚的に評価するとともに、その機序を解明するという研究の方向性が明確になった。

上肢大関節に対する画像検査では上肢形成不全の程度と大関節の形態異常に一定の相関がある可能性が示唆された。CT を用いた骨格系の検討はほとんど報告がないため、被験者数を増やすことで、二次的な運動器障害の病態解明につながる可能性がある。

E. 結論

サリドマイド胎芽症の二次的な運動器障害に対する適切なリハビリテーション診療を確立する目的で、①サリドマイド胎芽症に対するリハビリテーション介入に関する文献検索、②リハビリテーション介入の効果を判定するための評価法の検討、③リハビリテーション介入に関するアンケート調査、④上肢大関節に対する画像検査、を行った。①では英文論文 2 編のみが抽出された。②ではマッサージ等の効果判定に用いられている評価法の他、皮膚温計測のためのサーモグラフィが利用できる可能性を考えた。③では自費で受けるマッサージにより疼痛や関連する生活障害が改善していることが分かった。④では健診目的で撮影した CT 画像を用い、橈骨欠損を示す肢に肘関節や手関節の異常を確認した。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mano H, Fujiwara S, Haga N: Body knowledge in children with congenital upper limb deficiency. *Brain Nerve* 72(4): 445-451, 2020
- 2) 遠藤聡、藤原清香、真野浩志、西坂智佳、野口智子、奈良篤史、柴田晃希、越前谷務、芳賀信彦: 前腕以遠の先天性横軸形成不全児に対する義手処方と経過. *日本義肢装具学会誌*, 36(4): 298-304, 2020
- 3) Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N: Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological nation survey in Japan. *J Orthop Sci* 26: 650-654, 2021
- 4) Mano H, Fujiwara S, Haga N: How children with congenital limb deficiencies visually attend to their limbs and prostheses: eye tracking of displayed still images and visuospatial body knowledge. *Dev Neurorehab* 24(8): 547-554, 2021
- 5) Mano H, Noguchi S, Fujiwara S, Haga N. Relationship between degree of disability, usefulness of assistive devices, and daily use duration: an investigation in children with congenital upper limb deficiencies who use upper limb prostheses. *Assist Technol*. 2021. Online ahead of print.
- 6) 芳賀信彦: 先天性四肢形成不全・小児切断と診療の考え方. *日本義肢装具学会誌* 37 (3) (先天性四肢形成不全時及び小児切断に対する義肢 (支援)): 176-180, 2021

- 7) 藤原清香、野口智子、柴田晃希、越前谷務、大西謙吾、西坂智佳、真野浩志、芳賀信彦: 先天性四肢形成不全児・者および小児切断に対するリハビリテーション診療の実際: 東京大学医学部附属病院の取り組み. *日本義肢装具学会誌* 37 (3) (先天性四肢形成不全時及び小児切断に対する義肢 (支援)): 194-199, 2021
- 8) 芳賀信彦、藤原清香、真野浩志: 小児の感覚認知機能と運動・移動. *Monthly Book Medical Rehabilitation* 263 (障害児の移動能力を考える): 70-74, 2021
- 9) 藤原清香、芳賀信彦: 四肢形成不全症児の姿勢制御と移動能力. *Monthly Book Medical Rehabilitation* 263 (障害児の移動能力を考える): 37-42, 2021
- 10) Nishizaka C, Fujiwara S, Mano H, Haga N: Difference between affected and unaffected sides of forearm bone length in children with congenital terminal transverse deficiencies at the level of carpal bone. *J Pediatr Orthop B*, 2022 Dec 21. Online ahead of print

2. 学会発表

- 1) Haga N: Rehabilitation Management for Survivors of Thalidomide Embryopathy. *ACOPRM 2020*, 2020. 7. 17, Korea (Virtual Conference)
- 2) 真野浩志、藤原清香、芳賀信彦: 先天性上肢形成不全児の知的特徴. 第 57 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2020. 8. 19-22、京都
- 3) 西坂智佳、藤原清香、遠藤聡、真野浩志、芳賀信彦: 先天性片側手部横軸形成不全児における上肢筋群の解剖学的特徴. 第 57

- 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2020. 8. 19-22、京都
- 4) 藤原清香、真野浩志、梅崎成子、西坂智佳、遠藤聡、芳賀信彦：当院におけるスポーツ活動に用いる作業用義手の使用実態. 第 57 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2020. 8. 19-22、京都
- 5) 遠藤聡、藤原清香、西坂智佳、真野浩志、唐沢康暉、芳賀信彦：先天性上肢形成不全者が筋電義手を使用する時の脳活動部位の同定 -近赤外線分光法による検討-. 第 57 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2020. 8. 19-22、京都
- 6) 西本遼輝、藤原清香、西坂智佳、遠藤聡、真野浩志、芳賀信彦：先天性四肢形成不全症児に四肢の補装具によるリハビリテーション治療を行った一例. 第 57 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2020. 8. 19-22、京都
- 7) 芳賀信彦：小児の希少難病診療を通じて学ぶこと、第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会 (特別講演)、2021. 6. 10、京都
- 8) 滑川可奈子、藤原清香、西坂智佳、芳賀信彦：日常的な義手の使用に至った片側尺骨形成不全の一例. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2021. 6. 10-13、京都
- 9) 柴田晃希、藤原清香、真野浩志、西坂智佳、芳賀信彦：先天性四肢形成不全児のリハビリテーション診療. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会、2021. 11. 12-14、名古屋
- 10) 藤原清香、西坂智佳、真野浩志、小林美香、緒方徹、梅崎成子、芳賀信彦：先天性上肢形成不全乳幼児の筋電義手における超音波画像診断を活用した電極位置の設定. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会、2021. 11. 12-14、名古屋
- 11) 芳賀信彦：四肢形成不全と多職種によるリハビリテーション診療、令和 3 年度埼玉県リハビリテーション医学会特別講演会、2021. 12. 25、オンライン
- 12) Haga N, Ogata T, Fujiwara S, Takikawa K, Mano H: Life-style in adults with congenital deficiencies in both upper and lower limbs. ISPRM 16th World Congress, 2022. 7. 3-7, Lisbon
- 13) Kobayashi T, Fujitani J, Maehara Y, Fujiwara S, Haga N: Health status of thalidomide embryopathy in Japan -the survey results-. 18th WFOT Congress, 2022. 8. 28-31, Paris+Web
- 14) 芳賀信彦：先天性疾患に対する生涯を通じたリハビリテーション、全国障害者リハビリテーション研究集会 2022、2022. 11. 10、千葉
- 15) 芳賀信彦：成人期を見据えた小児希少疾患のリハビリテーション診療、第 130 回茨城小児科学会、2022. 11. 20、ひたちなか市
- 16) 小林毅、藤谷順子、藤原清香、芳賀信彦：サリドマイド胎芽症者の現状 -主観的な健康状態とその対応-. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022. 6. 23-25、横浜
- 17) 西坂智佳、藤原清香、真野浩志、芳賀信彦：能動義手手先具の開閉方式の違いによる上肢動作の三次元動作解析. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022. 6. 23-25、横浜
- 18) 小林美香、藤原清香、梅崎成子、西坂

智佳、真野浩志、緒方徹、芳賀信彦：手根骨が残存する先天性横軸形成不全児の義手ソケットの工夫. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022. 6. 23-25、横浜

19) 中川雅樹、芳賀信彦、矢野綾子、野月夕香理、中村隆：遠方に在住する先天性上肢形成不全児に対する取り組みと課題. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022. 6. 23-25、横浜

20) 小林実桜、藤原清香、西坂智佳、柴田晃希、横田亜矢子、野坂利也、緒方徹、芳賀信彦：遠方在住の先天性上肢形成不全児に対し短期集中作業療法と他施設との遠隔連携を行った一例. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022. 6. 23-25、横浜

21) 藤原清香、土岐めぐみ、野坂利也、西坂智佳、小林美香、真野浩志、緒方徹、芳賀信彦：先天性上肢形成不全児の義手に関する診療に対し遠隔での医療関連施設連携を行った一例. 第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022. 6. 23-25、横浜

22) 藤原清香、奈良篤史、西坂智佳、小林美香、越前谷務、柴田晃希、緒方徹、芳賀信彦：1 歳 10 ヶ月で筋電義手が支給された先天性上肢形成不全児の 1 例. 第 38 回日本義肢装具学会学術大会、2022. 10. 8-9、新潟

23) 木村麻美、中村隆、芳賀信彦：保育園における先天性前腕形成不全児の義手導入の課題. 第 38 回日本義肢装具学会学術大会、2022. 10. 8-9、新潟

24) 矢野綾子、三ツ本敦子、中村隆、大熊雄祐、芳賀信彦：小児筋電電動義手の訓練期間中における修理・調整作業に関する調

査. 第 38 回日本義肢装具学会学術大会、2022. 10. 8-9、新潟

25) 上村千尋、藤谷順子、村松倫、藤本雅史、早乙女郁子、藤原清香、芳賀信彦：サリドマイド胎芽症 3 名の体幹・上肢骨格 CT 所見. 第 78 回日本リハビリテーション医学会関東地方会学術集会、2023. 3. 19、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし