# 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政策研究事業
令和５～７年度　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　総長
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　准教授
研究協力者 栢森　良二　新潟リハビリテーション大学　講師
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　講師（学内）
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上肢大関節および股関節に対する画像検査、②リハビリテーション介入に関するアンケート調査、③二次的運動器障害とリハビリテーション介入に関するレビュー、を行った。①では、上肢大関節については遠位関節を中心に多様な所見を認め、股関節については初期評価にとどまるが、一部に臼蓋形成不全の所見を認め、また骨嚢胞や骨硬化を認める症例もあった。②では、マッサージ等の前後で疼痛生活障害評価尺度、Face Rating Scale ともに有意差を認め、マッサージ等の疼痛およびそれに伴う ADL に対する主観的な効果が確認された。③では、サリドマイド胎芽症の二次性運動器障害に関する 25 論文と研究者らの経験に基づき、英文総説論文を執筆し、世界のサリドマイド胎芽症者およびその診療に携わる医療従事者や支援者に役立ちうる成果物となった。

A.　研究目的

多くが 60 歳を超え 70 歳に近づきつつあ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。この理由の一つとして、サリドマイド胎芽症者に生じる二次的運動器障害の病態が明らかになっていないことがある。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・体幹の過用や誤用という要素に、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、この仮説を検証するとともに、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

本研究期間中に、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上肢大関節および股関節に対する画像検査、②リハビリテーション介入に関するアンケート調査、③二次的運動器障害とリハビリテーション介入に関するレビュー、を行った。各研究の方法は以下の通りである。

【研究①：上肢大関節および股関節に対する画像検査】

上肢大関節に関しては、サリドマイド胎芽症の健康診断を受けた中で、頚部・背部・肩の疼痛を訴えた 5 名を対象とした。健康診断の中で撮影された CT 像から、体幹・上肢骨格の三次元 CT および多断面再構成像（MPR 像）を作成し、上肢関節の構造を観察した。

股関節に関しては、健康診断を受けたサリドマイド胎芽症者 18 名分の体幹部 CT 像から両股関節の多断面再構成像（MPR 像）を作成し、検討を開始した。

（倫理面への配慮）

本研究は、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。

【研究②：リハビリテーション介入に関するアンケート調査】

2021 年 1 月～2 月に公益財団法人いしずえ（サリドマイド福祉センター）を通じてサリドマイド胎芽症 268 名に、調査への協力を呼び掛けた。94 名（回答率 35.1%）より回答があり、このうちマッサージを受けた前後の主観的な効果として疼痛生活障害評価尺度（Pain Disability Assessment Scale: PDAS）に回答のあった 33 名（男性 13 名、女性 19 名、記載なし 1 名、平均年齢 58.3±0.9 歳、調査総数に対する回答率 12.4%、全回答者数に対する回答率 35.1%）を対象とした。受けたマッサージの主観的な効果について Face Rating Scale（FRS）と PDAS の回答を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、日本医療科学大学の研究・倫理委員会の承認を得て行われた。

【研究③：二次的運動器障害とリハビリテーション介入に関するレビュー】

PubMed を用いて 1980 年～2024 年に出版された英文論文の検索を、以下の検索式により行った。

“thalidomide AND musculoskeletal,” “thalidomide AND pain,” “thalidomide AND quality of life,” and “thalidomide AND rehabilitation”

検出された 1,106 論文からレビューの趣旨に合うとして抽出された 20 論文に、引用検索（citation searching）による 5 論文を加えた 25 論文に基づき、レビュー論文を執筆し、投稿した。レビュー論文には、研究者らの経験を含めて記述した。

（倫理面への配慮）

本研究のうち研究者らの経験の記述に関しては、国立障害者リハビリテーションセンター、東京大学医学部、滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得て。研究参加者の書面またはオプトアウトによる同意を得て行われた。

Ｃ．研究結果

【研究①：上肢大関節および股関節に対する画像検査】

上肢大関節に関しては、5 名 10 肢の各関節を観察することができた。手関節周囲では、10 肢中 9 肢に手根骨の低形成や癒合があり、2 肢に橈骨・手根骨間癒合、1 肢に尺骨・手根骨間癒合を認めた。肘関節では 10 肢中 8 肢に、上腕骨滑車や小頭、鈎突窩、肘頭、鈎状突起の低形成を認めた。肩関節では 10 肢中 5 肢に、脱臼や亜脱臼、変形性関節症の所見を認めた。この結果は、Intractable & Rare Diseases Research 誌に掲載された(Kamimura C, et al: *Intractable Rare Dis Res* 2024)。

股関節に関しては、18 名分の両股関節 MPR 像の初期評価を行ったところ、明らかな股関節の先天性形態異常を伴うものはなかったが、一部に臼蓋形成不全を認めた。また、骨嚢胞や骨硬化を認める症例があり、変形性股関節症を示唆する所見と考えた。

【研究②：リハビリテーション介入に関するアンケート調査】

FRS による「マッサージ等に行こうと思うときの気持ち：前」と「マッサージに行った後の気持ち：後」の比較では、「前」は 3.18±1.55、「後」1.91±1.23 と有意差を認めた。

PDAS の総合計は「前」22.59±14.31、「後」11.78±10.41 と有意差を認めた。マッサージの前後の比較では、「『掃除機をかけ、庭仕事などの家の中の雑用をする』のはどのように感じますか。」の問に対して、「前」1.42±1.00、「後」0.73±0.72 と有意差を認めた。同様に、「『ゆっくり走る』のはどのように感じますか。」の問では「前」1.10±0.58、「後」0.74±0.87 と有意差を認めた。その他の問では、「『車のドアを開けたり、閉めたりする』のはどのように感じますか。」の問を除き有意差を認めた。

これらの結果は、総合リハビリテーション誌に掲載された(小林ほか: *総合リハ* 2023)。

【研究③：二次的運動器障害とリハビリテーション介入に関するレビュー】

抽出された 25 論文を、サリドマイド胎芽症成人における加齢と運動器障害、サリドマイド胎芽症成人の運動器障害と QOL、サリドマイド胎芽症における二次的運動器障害へのリハビリテーションアプローチ、の３項目に分けレビューを行い、研究者らの経験を含めて英文総説を執筆した。この総説は、Intractable & Rare Diseases Research 誌に掲載された(Haga N et al.: *Intractable Rare Dis Res* 2025)。

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 3 つの研究を行った。

「研究①：上肢大関節および股関節に対する画像検査」のうち上肢大関節については、遠位関節を中心に多様な所見を認め、関節不安定性や早発性変形性関節症を通じて疼痛や ADL 低下につながってることが

示唆された。股関節については初期評価にとどまるが、一部に臼蓋形成不全の所見を認め、また骨嚢胞や骨硬化を認める症例もあった。今後全対象症例に対し定量化を含めた詳細な解析を行う予定である。上肢大関節や股関節に対する画像評価は、サリドマイド胎芽症における疼痛や変形性関節症発症の詳細な経過やメカニズム解明につながる可能性があり、今後症例の蓄積、膝関節など多関節の評価を行っていきたい。

「研究②：リハビリテーション介入に関するアンケート調査」では、PDAS の総合計が、主な対処方法をする前の状態（平均 22.59）から後の状態（平均 11.78）で有意に改善した。一方で有村らは PDAS の信頼性や妥当性を検討し、「PDAS の総得点 10 点未満を健常、それ以上は慢性疼痛とした」と報告している（有村: 疼痛生活障害評価尺度の開発. *行動療法研究* 1997 ）。これを考えると、主な対処方法を実施した後でも依然として慢性疼痛を感じている胎芽症者が多いことがうかがえる。また PDAS の個別の質問では、1 つの問を除きそれぞれの問について主な対処方法の実施前後の得点に差があった。このように PDAS は慢性疼痛が日常生活へ及ぼす影響を設問個々の内容で反映でき、有用である。

「研究③：二次的運動器障害とリハビリテーション介入に関するレビュー」では、サリドマイド胎芽症の二次性運動器障害に関する 25 論文と研究者らの経験に基づき、英文総説論文を執筆した。過去に類似した内容の総説が 2018 年発表の 1 つしかなかったこと、二次性運動器障害が加齢に伴い徐々に進行することを考慮すると、本総説の公表は世界のサリドマイド胎芽症者およびその診療に携わる医療従事者や支援者に役立つものと考える。

これら 3 つの研究は、それぞれ異なる面からサリドマイド胎芽症の二次的運動器障害を捉え、中年期以降の四肢や体幹の可動域制限や痛み、ADL の低下のメカニズム解明や適切なリハビリテーション診療の確立につながりうると考える。サリドマイド胎芽症者の多くが 60 歳を超え 70 歳に近づく状況下で、しっかりと本研究を継続し、超高齢社会におけるサリドマイド胎芽症者の健康維持につなげていきたい。

## E．結論

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上肢大関節および股関節に対する画像検査、②：リハビリテーション介入に関するアンケート調査、③二次的運動器障害とリハビリテーション介入に関するレビュー、を行った。①では、上肢大関節については遠位関節を中心に多様な所見を認め、股関節については初期評価にとどまるが、一部に臼蓋形成不全の所見を認め、また骨嚢胞や骨硬化を認める症例もあった。②では、マッサージ等の前後で PDAS と FRS ともに有意差を認め、マッサージ等の疼痛およびそれに伴う ADL に対する主観的な効果が確認された。③では、サリドマイド胎芽症の二次性運動器障害に関する 25 論文と研究者らの経験に基づき、英文総説論文を執筆し、世界のサリドマイド胎芽症者およびその診療に携わる医療従事者や支援者に役立ちうる成果物となった。

## F．健康危険情報

該当なし

Ｇ．研究発表

1.論文発表

1) 小林毅、藤谷順子、前原康宏、藤原清香、芳賀信彦：日本のサリドマイド胎芽症者の現状－主観的な「痛み」とその対処方法の実態調査－．総合リハ 51(9)：1005-1010, 2023

2) 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 33(1): 76-82, 2024

3) Kamimura C, Fujitani J, Aizawa I, Saotome I, Fujiwara S, Haga N: Skeletal computed tomography findings of upper extremities in middle-aged persons with thalidomide embryopathy. Intractable Rare Dis Res 13(3): 185-189, 2024

4) Nishizaka C, Mano H, Shibata T, Noguchi S, Kobayashi M, Haga N, Ohnishi K, Fujiwara S: Operability of the Southampton Hand Assessment Procedure (SHAP) tasks using voluntary closing and voluntary opening body-powered prosthesis simulator. J Prosthet Orthot 36(3): 185-192, 2024

5) 藤原清香、野口智子、柴田晃希：小児義手のリハビリテーション診療における多職種連携とその意義．日本義肢装具学会誌 40(3)：178-188, 2024

6) Haga N, Fujitani J, Kobayashi T, Fujiwara S, Tsujimura H, Shirahoshi S, Tanabe A: Secondary musculoskeletal disability and rehabilitation aspects in adults with thalidomide embryopathy: A narrative review. Intractable Rare Dis Res, 14(3): 175-182, 2025

2.学会発表

1) Haga N: Functioning and assistive technology for people with disabilities in Japan. International Symposium on Rehabilitation Research 2023, 2023.9.22, Seoul

2) 小林毅：我が国のサリドマイド胎芽症者のいま－研究で見えてきたことと当事者たちの困りごと－（教育講演）．第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2023.7.2、福岡

3) 藤原清香、真野浩志、梅崎成子、西坂智佳、小林美香、芳賀信彦、緒方徹：遠方在住の先天性上肢形成不全児の当院における義手診療の特徴．第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2023.6.29-7.2、福岡

4) 木村麻美、矢野綾子、芳賀信彦：装飾用義手の手先具に能動フックを用いピアノ演奏が可能になった先天性左前腕形成不全児の１例．第 39 回日本義肢装具学会学術大会、2023.10.28-29、岡山

5) 矢野綾子、中川雅樹、田中靖紘、中村康二、中村隆、大熊雄祐、芳賀信彦：先天性片側上肢形成不全（フォコメリア）児に対する義手のリハビリテーションの経験．第 39 回日本義肢装具学会学術大会、2023.10.28-29、岡山

6) 小林毅、藤谷順子、前原康宏、藤原清香、芳賀信彦：我が国のサリドマイド胎芽症者の痛みが日常生活に及ぼす影響．第 57 回

日本作業療法学会、2023.11.10-12、沖縄
7) 芳賀信彦:リハビリテーション医療における多職種連携、第25回日本ロービジョン学会学術総会（特別講演)、2024.5.25、浦和
8) Haga N: Continuous Rehabilitation for Persons with Disabilities -Current Situation and Future Perspective in Japan-. International Symposium on Rehabilitation Practice and Research 2024, 2024.11.22, Tokorozawa
9) 加藤壯、藤原清香、児玉弘泰、野間未知多、熊埜御堂雄大、宮原潤也、中嶋香児、中元秀樹、谷口優樹、緒方徹、田中栄、大島寧: 上肢欠損症患者における脊柱変形の特徴. 第 53 回日本脊椎脊髄病学会、2024.4.18-20、横浜
10) 木村麻美、矢野綾子、芳賀信彦: 中学入学後に筋電義手の使用を再開した先天性上肢形成不全の１例. 第 40 回日本義肢装具学会学術大会、2024.11.9-10、福岡
11) 小林毅、藤原清香、藤谷順子、芳賀信彦、田辺晶代: サリドマイド胎芽症者のいまー生活実態調査（2022 年）からー. 第16回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、2025.6.20-22、札幌
12) 矢野綾子、中村隆、三ツ本敦子、山崎伸也、三田友記、今井大樹、大熊雄祐、芳賀信彦: 先天性片側上肢形成不全児の断端における長軸方向の成長に関する調査. 第 41 回日本義肢装具学会学術大会、2025.11.8-9、新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）
該当なし