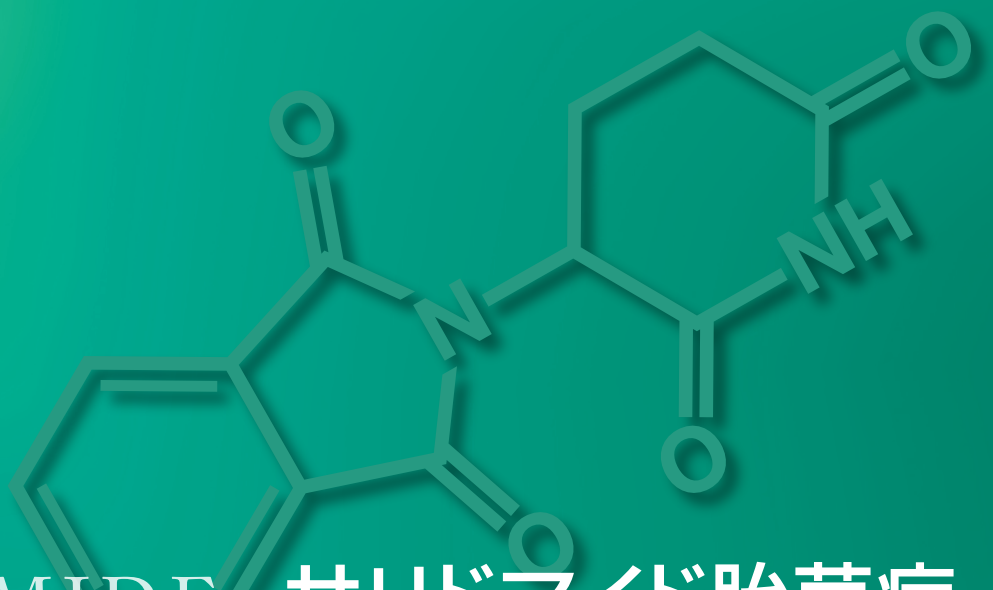


THALIDOMIDE
EMBRYOPATHY

サリドマイド胎芽症診療ガイド 2020

編集：日ノ下　文彦
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院

サリドマイド胎芽症
診療ガイド 2020

編　集
日ノ下 文彦
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院

厚生労働行政推進調査事業費補助金
令和元年度　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
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
班　長　日ノ下　文彦
国立研究開発法人　国立国際医療研究センター病院 腎臓内科

サリドマイド被害者への支援に取り組む医療関係の皆様へ

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課
医薬品副作用被害対策室長　海老　敬子

日本におけるサリドマイド製剤は睡眠薬などとして1958年から販売されましたが、妊娠中に服用した女性から上肢や聴覚などに障害のある子供が次々と生まれるという悲惨な健康被害が生じました。これまでに認定された患者は309人に上り、国はその責任を認め、被害者に対する支援に取り組んできました。

現在、被害者の多くは50歳代後半となり、先天的な障害に加えて、生活習慣病や精神科的問題をはじめ多様な健康上の課題が見られるようになりました。今後増えていくであろう医療ニーズに対応するためには、様々な診療科でのフォローが必要になってくるものと思われます。しかしその一方で、サリドマイド胎芽症患者の診療経験がある医療関係者は必ずしも多くありません。

このような中、「サリドマイド胎芽症診療ガイド」が、「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班」により3年ぶりに改訂されました。最新の研究成果に基づき、前回のガイドラインからさらに内容を充実させ、各領域での診療に役立つ情報を網羅しています。本ガイドラインが、医療関係者はもとより、支援に取り組む全ての皆様に広く活用され、全国のサリドマイド被害者の生活を支える一助となることを心から期待いたします。

＊本研究班の活動の中で、「サリドマイド胎芽病」は「サリドマイド胎芽症」に改称されました。

目次

Ⅰ 緒　言 7

Ⅱ サリドマイド胎芽症の歴史と概要 8
1. サリドマイド誕生とその薬効 8
2. 副作用の出現 9
3. サリドマイド物語 10
4. 困難を伴った聞き取り調査とレンツ警告 10
5. 回避できた症例 11
6. ブラジルからの新たな発生 11
7. 日本におけるサリドマイド製剤の使用状況 12
8. レンツ博士の生誕 100 周年 12

Ⅲ サリドマイド胎芽症の発症メカニズム 16
1. 薬剤のターゲットについて 16
2. サリドマイドのターゲット分子の発見 16
① アフィニティビーズ技術による
サリドマイド結合タンパク質の単離・同定 16
② CRBN がサ症のターゲットであることの
証明 17
3. CRBN は Thal の抗がん作用のターゲット
でもあることの証明 17
① 第 2 世代 Thal 誘導体 17
② Thal を含む IMiDs の抗がん作用への
CRBN の関与 18
③ Thal 光学異性体の問題 18
④ Thal を含む IMiDs による抗がん作用の
メカニズム 18
4. 新薬 CRBN modulators への展開 18
5. サ症の発症メカニズム 19
① Thal の主作用メカニズムから学ぶ 19
②サ症に関わる新規基質 p63 の同定 19
6. まとめ 19

Ⅳ サリドマイド胎芽症診断の手順 22
1. はじめに 22
2. 各国の New claimer の事情 22
3. サリドマイド胎芽症診断の必要条件 23
4. サリドマイド胎芽症の身体的特徴 24
① 軸前縦列低形成 24
② 対称性と上肢優位性 24
③ 上肢低形成の重症度分類 25
④ 下肢低形成 26
⑤ 聴器低形成 26
5. サリドマイド胎芽症の診断 26
6. 日本における New claimer 27
7. SALL4 関連症候群との鑑別 28
8. 胎芽症と遺伝性 29

Ⅴ 内科診療
Ⅴ -1　生活習慣病対策 30
1. 生活習慣病 30
① 生活習慣病の定義と概念 30
② サ症における生活習慣病の頻度 30
2. 無胆嚢症 32

Ⅴ -2　内分泌・代謝障害 34
1. はじめに 34
2. 生活習慣病 34
3. 過体重 34
4. 脂肪肝 35
5. 脂質異常症 35
6. 糖代謝異常 35
7. 高尿酸血症 35
8. CKD 35
9. 骨粗鬆症 35
10. 内分泌・代謝異常 35

Ⅴ -3　腎疾患と高血圧、循環器疾患 38
1. 慢性腎臓病 (CKD) 38
① CKD の定義と概念 38
② CKD の診断と考え方 38
③ CKD の重要性と進行について 39
④ CKD に関する人間ドック健診の結果 39
2. 高血圧 39
① 高血圧の診断 39
② 血圧測定法と評価 40
③ 下肢血圧に関する追加コメント 40
④ 高血圧に関する人間ドック健診の結果 40
⑤ 高血圧の治療 41
3. 心疾患 41
① 先天的な心臓の障害 41
② 虚血性心疾患、心不全 41

Ⅴ -4　呼吸器疾患と感染予防対策 44
1. サリドマイド胎芽症者における
55 才時の呼吸機能検査所見 44
2. 呼吸器感染症対策 44
3. 感染性胃腸炎対策 45
4. 消毒の考え方 46
5. 禁煙の重要性 46

Ⅴ -5　消化管内視鏡と消化管疾患 48
1. 受診状況 48
2. 受診者情報の確認 48
3. 上部消化管内視鏡検査（EGD）で
観察可能な部位 48
4. EGD における経口、経鼻の長所・短所、
および経口、経鼻の選択 48
5. 鎮静剤の使用について 48
6. 局所麻酔 49
7. 検査前の説明 49
8. 前処置 49
9. 経鼻の場合の挿入経路 49
10. 検査中の注意事項 49
11. ヘリコバクター・ピロリ菌（HP）
感染診断について 49
12. 経鼻内視鏡による鼻出血・鼻痛に対する
対策 50
13. 検査成績 50

Ⅵ 整形外科・リハビリテーション科の診療
Ⅵ -1 診断と評価・検査 52
1. 出生時より認める運動器の形態異常 52
2. 加齢に伴い生じる運動器の障害 53
Ⅵ -2 治療と支援（1）薬物療法 56
Ⅵ -2 治療と支援（2）手術と適応 57
Ⅵ -2 治療と支援（3）サリドマイド胎芽症者との向き合い方－理学療法・作業療法の観点から 58
1. はじめに 58
2. 上肢の障害の特徴と指導の考え方 58
3. 手指の障害の特徴と指導の考え方 59
4. 耳の障害の特徴と指導の考え方 60
5. まとめ 60
Ⅵ -2 治療と支援（4）運動器疼痛と生活上の困り事への対応－人間工学的手法の活用 62
1. はじめに 62
2. 上肢低形成者における運動器に関連した日常生活機能障害 62
① 短肢の影響 62
② 肩関節低形成 62
③ 上肢帯筋の低形成 62
④ 脊柱の症状 62
⑤ 手関節の痛み 63
3. 聴き取りによる問題抽出 63
4. 人間工学的対策 63
5. 健康管理の推奨 64
6. まとめ 64

Ⅶ 放射線科診療と評価 66
1．放射線科検査の準備 66
① 検査前の情報収集と患者への検査方法説明 66
② 検査着への更衣と準備 66
2-1. 一般撮影領域 胸部 X 線撮影 67
① 上肢低形成型サ症者の胸部 X 線撮影 67
② 聴器低形成型サ症者の胸部 X 線撮影 67
2-2. 一般撮影領域 骨塩定量測定 68
① 骨粗鬆症の定義 68
② 骨塩定量測定法 68
③ サ症者の骨密度の特徴 68
④ サ症者の骨塩定量測定の注意点 68
2-3. 一般撮影領域 マンモグラフィ検査 69
① マンモグラフィ検診 69
② マンモグラフィ撮影方法 69
③ サ症者のマンモグラフィの検査の注意点 ... 69
3. CT 検査 70
① CT 検査の意義 70
② ポジショニング 70
③ 撮影プロトコル 70
4. MRI 検査 72
① 検査前の情報収集 72
② 検査前の説明 72
③ 更衣及び検査前準備 72
④ 検査時 72
5. 画像診断：読影のポイントと注意点 73
① 頭部および副鼻腔 MRI 73
② 側頭骨 CT：横断像および冠状断像にて、以下の部位について評価する 73
③ 頚椎 CT：矢状断再構成画像を中心に、以下について評価する 73
④ 体幹部 CT：横断像を中心に、以下について評価する 73
⑤ 画像呈示 73

Ⅷ 耳鼻咽喉科診療 76
1. 聴覚障害 76
①外耳奇形 76
②中耳奇形 76
③内耳奇形 76
2. 顔面神経麻痺 77
3. 外転神経麻痺 77
4. 前庭機能異常 77
5. 顔面口腔領域の異常 77
6. その他 77
7. 耳鼻咽喉科領域の形成異常と四肢奇形の関係 .. 77
8. 診療における注意点 77

Ⅸ 歯科・口腔外科診療 78
1. 口腔の診療 78
① 歯 78
② 歯列 78
③ 治療歯、義歯、歯科インプラントなど 78
④ 歯周組織 79
⑤ 舌、口唇、口腔粘膜 79
2. 顎骨などの障害 79
① 顎骨 79
② 顎間接 79

Ⅹ 眼科診療 80
1. はじめに 80
2. 眼の形成異常と症状について 80
① 小眼球症 80
② ぶどう膜欠損 81
③ 先天無虹彩症 81

Ⅺ 精神科診療 82
1. サ症者における精神科的な問題 82
2. サ症者のクオリティ・オブ・ライフ 82
3. サ症者の診療における留意点 83

Ⅻ 臨床現場における諸問題
Ⅻ -1 採血 84
1. 採血の心構え 84
2. 採血の技術的な問題と手順 84
3. 採血キット 85
Ⅻ -2 血圧測定 86
医療者による測定 86
1. 血圧測定を行う前に 86
2. 血圧測定を行う部位 86
3. 上下肢におけるカフの装着部位 86
4. カフのサイズ選択（特に上肢低形成の方の場合） 86

5. 下肢収縮期血圧の評価 86
6. PAD が疑われる場合の評価 87
7. 血圧測定に関する外国人専門家の意見 87
8. その他 87
家庭血圧の測定方法 87

XII **-3 サリドマイド胎芽症者の手術に際して**
ー 周術期管理の注意事項について ー 88
1. 一般的術前注意 88
2. 術前検査はどのくらい可能か 88
3. 麻酔・術中管理上の問題点 88
① 血圧測定法、静脈ルート確保 88
② 気道管理、気管挿管について 89
③ 麻酔法　全身麻酔以外の選択について 89
④ 術中の体位保持 89
4. 術後の管理 89

XII **-4 看護の要点** 90
1. 尿検査 90
2. 腹部超音波検査 90
3. 心電図検査 90
4. CT 検査 90
5. 聴力検査や耳鼻科診察 90
6. 婦人科診察 90
7. 乳腺外科診察 91
8. 上部内視鏡検査 91
9. 診察や栄養指導 91
10. その他 91

XII **-5 聴覚障害者支援資料** 92
補聴器に関する資料 92
スマートフォンのソフト 92

XIII **ドイツにおけるサリドマイド胎芽症診療** 94
1. Dr.Becker Rhein-Sieg-Klinik 94
2. Thalidomide Clinic Hamburg 96

XIV **関連情報** 98
1. サリドマイド胎芽症関連医療者
ネットワーク 98
2. サリドマイド胎芽症研究会ホームページ 100
3.「いしずえ」に関する情報 100
4. 諸外国の代表的な情報サイト 100
5. 関連書籍など 101

XV **索引** 104

執筆者一覧

栢森　良二	帝京平成大学健康メディカル学部理学療法科
伊藤　拓水	東京医科大学ケミカルバイオロジー講座
半田　　宏	同上
山口　雄輝	東京工業大学生命理工学院
志賀　智子	東京女子医科大学予防医学科・総合診療科
田上　哲也	国立病院機構京都医療センター健診センター
日ノ下 文彦	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院腎臓内科
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）
島　　伸子	国立病院機構京都医療センター健診センター
前川　高天	国立病院機構京都医療センター健診センター
芳賀　信彦	東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学分野
前原　康宏	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院麻酔科
小林　　毅	学校法人敬心学園大学開設準備室
藤谷　順子	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院リハビリテーション科
辻村　裕次	滋賀医科大学社会医学講座衛生学部門
白星　伸一	佛教大学保健医療技術学部
皆川　　梓	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院放射線診療部門
篠﨑　雅史	同上
原田　　潤	同上
田嶋　　強	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院放射線診断科
田山　二朗	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科
丸岡　　豊	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院歯科・口腔外科
永原　　幸	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院眼科
加藤　　温	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院精神科
大友　　健	同上
曽根　英恵	同上
中野　友貴	同上
田中　敬子	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院看護部
久下　智佳	同上

編　集　者

日ノ下 文彦　**国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院腎臓内科**
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班長

* 本書は厚生労働行政推進調査事業費補助金「令和元年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業（研究課題名：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）」により作成されたものである。なお、研究班の事務処理、活動支援を担った秘書の豊田千賀子さん、本書の編集をサポートしてくれた助手の松岡千春さんに深謝します。

I 緒　言

1957 年、ドイツのグリュネンタール社は thalidomide の市販薬コンテルガン ® (Contergan) を発売し、1958 年以降これを内服した妊婦から数多くの先天性四肢障害を有する子どもが生まれた。その後、わが国や諸外国でも thalidomide 製剤が販売され、数年後まで thalidomide による障害（先天性四肢障害や聴覚障害、顔面の異常など）を有する子どもが数えきれないほど生まれた。やがて、ドイツの小児科医レンツ博士 (Widukind Lenz) が、この原因不明だった障害が妊娠期に妊婦が内服した thalidomide による薬害であったことを突き止め、全世界を震撼させた。以後、サリドマイド胎芽症 (thalidomide embryopathy) は多くの国で責任問題となり、その後の薬剤開発や薬事行政に大きな影響を与えた。

わが国では、1962 年から thalidomide 製剤の回収が始まり 1963 年にはほとんどすべての市販品が回収されたが、それでも計数百人のサリドマイド薬禍者が生まれ、当時の厚生省が公認しただけで 309 人にも上った。障害を背負って生まれた薬禍者の年齢は 60 歳前後となり、幼少期から直面してきた整形外科的問題や聴覚障害以外に過用症候群などの二次性障害や生活習慣病（高血圧、肥満、脂肪肝、脂質異常症、慢性腎臓病など）、精神科的問題に悩まされている。つまり、サリドマイド薬禍者は先天性障害による直接的な問題だけでなく、ありとあらゆる臨床的問題を合併しつつある。

そこで、サリドマイド薬禍者が抱えるあらゆる臨床的問題に対応できるよう、2017 年、先の「サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究班」により「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2017」が発行され、翌年にはその英訳本も作成された。研究班は 2017 年 4 月からリニューアルされ「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班」となったが、メンバーも増え、引き続き精力的な活動が続いている。そこで、この 3 年間の活動実績をもとに「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2017」を改定して「サリドマイド胎芽症診療ガイド 2020」を作成することにした。初版もほとんどすべての領域を網羅し充実した内容になっていたものと自負しているが、本書（改訂版）はさらに人間工学的な記述やサリドマイド胎芽症（以下、サ症）の発症メカニズムなど新しい分野も取り込んだアップツデートな内容となっている。したがって、本書を参考にすれば、サ症に関する最新の知識を学ぶことができ、すべての診療や看護、リハビリ、その他のケアを躊躇なく行えるはずである。

本書はわが国におけるサ症の最新テキストであり、世界的な診療指針ともなり得るスタンダードテキストであると考えられ、サ症に関わる医師、看護師、その他の医療従事者、さらには研究者、行政官などあらゆる方々にとって有用なガイドブックになったものと確信している。

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班長
国立研究開発法人　国立国際医療研究センター病院 腎臓内科
日ノ下　文彦（ひのした ふみひこ）
〒 162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
e-mail: fhinoshi@hosp.ncgm.go.jp

Ⅱ サリドマイド胎芽症の歴史と概要

ポイント

- サリドマイド胎芽症は世界的に最初の薬害事件であった
- 西ドイツと日本のサリドマイド薬害の発生と、経過を簡単に記述した
- サリドマイドの正式名はα -phthal-imido-glutarimide で簡略化して、thalidomide と名付けている
- 西ドイツでの発売名は Contergan® で、英国では Distaval®、日本ではイソミン ®、プロバン M® などの名前で発売されていた
- 西ドイツをはじめとした西欧諸国では 1961 年暮れまでに発売中止と回収がおこなわれた．日本では 1962 年 9 月にこれがおこなわれた．約 10 か月の時間の遅れは、回避できた症例を生み出した
- サリドマイドの発売中止によって胎芽症の発生が止まり、疫学的調査の重要性と学問的手法が確立された
- 1965 年以降、ブラジルから新たな発生が報告されている
- 現在、日本ではサリドマイド製剤が別な疾患に使用されている
- 2019 年はレンツ博士の生誕 100 周年であった

1．サリドマイド誕生とその薬効

サリドマイドは、1953 年にスイスのチバ製薬でグルタミン酸誘導体として最初に誕生した（図 1）。薬理的な効果がないということで、チバ製薬はそれ以上の研究を中止している。これに対して，西独のストルベルグにあるグリュネンタール Grünental 社の化学部長 H. Mückter（ミュクター）が 1954 年にこれを合成し、その開発に着手した。最初、抗てんかん薬として発売されたが、あまり効果はなかった。そのかわりに、鎮静作用や睡眠効果があることから 1957 年 10 月以来、コンテルガン Contergan® という商品名で、睡眠薬、精神安定剤として発売された。睡眠薬としての効果は、即効性があり、持ち越し作用がなく、さらに大量でも致死的でなく、自殺目的に使われないことから、当時の西独では医師の処方の必要のない大衆薬であり、もっとも人気のある睡眠薬として病院、精神病施設でも広く使われていた。安全性とその効果から、小児の脳波検査の入眠薬として使われたり、夜泣きの子どもの「揺りかご薬」として使われたり、また親たちが夜映画を観に行く前に、液状にした製剤を子どもたちに飲ませたことから「シネマ・ジュース」とも呼ばれていた。またたく間に、各国の提携会社を通じて、欧州で 11 ヵ国、アフリカで 7 ヵ国、アジアで 17 ヵ国、西半球で 11 ヵ国と世界中に販売された。米国には例外的に発売されなかった。

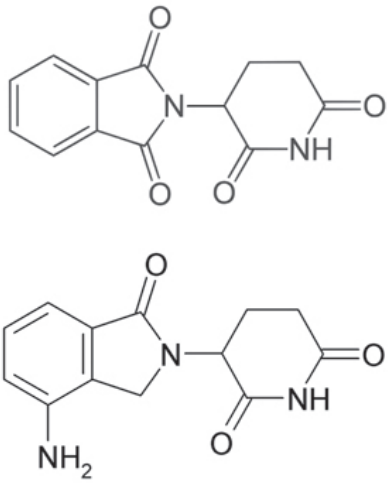


図 1　サリドマイドの化学式
上段がα -Phthal-imido-glutarimide で簡略化して thalidomide と名付けている。
下段は最近，多発性骨髄腫に使用されている Lanalidomide の化学式である。

キーワード

サリドマイド、胎芽症、Grünental、Contergan、Distaval、イソミン、Carl Schulte-Hillen、Widukind Lenz、ブラジルの新たな発生

わが国では、大日本製薬の研究員がグリュネンタール社のミュクター博士が薬学雑誌に発表した文献を見て、異なった合成法でサリドマイド剤を独自に合成している。日本では薬剤などの物質が特許の対象とならず、薬剤製法が特許の対象となっていたという事情があった。このために、後で大日本製薬とグリュネンタール社との間に法的な争いが起こり、それはサリドマイド事件が起こるまで続いた。

大日本製薬は 1956 年 11 月の特許出願、1957 年 3 月頃より臨床試験にかかっている。厚生省への製造許可申請は 1957 年 8 月に提出し、1958 年 1 月に「イソミン®」の名前で発売した。イソミン®は 25mg 錠剤、10mg/1.0g 散で、不眠症、手術前および緊張不安状態の鎮静に効能があり、妊婦、小児にも安全無害であると、テレビ、新聞などを通じて広く宣伝された。さらに 1960 年に合剤として「プロバン M®」（サリドマイド 6mg + 臭化プロパンテリン 7.5mg）が胃酸過多、胃炎、消化性潰瘍の治療薬として市販されている。

各国でサリドマイドの商品名が異なっており、さらにサリドマイドと色々な成分を組み合わせた複合薬が種々の商品名で発売されている。西欧や西独ではソフテノン Softenon®、英国ではディスタヴァル Distaval®、スウェーデンではニューロセディン Neurosedyn®、カナダでは Kevadon® やタリモール Talimol® があり、さらに複合薬として Grippex®（Gripp: 風邪）、Algosediv®（algo-: 痛み、sediv: 鎮静）、Enterosediv®（entero-: 腸）、Noctosediv®（nocto-: 夜）、Valgraine®（migraine: 偏頭痛）、Asmaval®（asthma: 喘息）、Tensival®（tens: 緊張）、Valgis®、Peracon® などあった。日本でもイソミン®、プロバン M® の他に、グルタノン®、ポルブレン®、サノドルミン®、新ニフロール®、スリーバン®、新ナイト S®、ネルファーナン® などの複合製剤が発売されていた。このために、西独で 1961 年 11 月にサリドマイドの催奇形性が告発され、UPI 通信社などを通じて全世界的にマスコミで取り上げられたにも関わらず、各国の医師は自分の処方している薬とは無関係と思った。もちろん、一般の人々は自分の服用している薬がサリドマイドであるとは気付かず飲み続ける結果になった。

2. 副作用の出現

1957 ～ 1958 年において、サリドマイドの宣伝攻勢は激しく、小児科や老年科を対象とした大規模な集中的キャンペーンが開始された。糖尿病や肝臓病の患者に対するサリドマイド使用も繰り返し推奨されていた。グリュネンタール社の宣伝の結果、サリドマイドの使用は考えられるあらゆる部門、あらゆる年齢層において増加した。ミュクター博士の方針に従って医薬情報担当者が「完全無欠性」を医師に繰り返し強調し、病院において医師が患者による「使用を引き続き管理」するのは「不必要であろう」と勧めている。その当然の結果として、このような新薬の使用に伴う危険性は増大する方向に向かい、医師の点検が満足に行われないために、副作用があっても、それを発見することがいっそう困難な状況になっていた。

1959 年にコンテルガンの売上げが爆発的に増加すると、批判的な報告の数も増勢を示した。便秘、めまい、血圧低下、健忘症などの症状が報告されてきた。しかしグリュネンタール社は、これらの副作用を極力無視するように努め、その原因を過剰投与や長期使用に帰し、「当社がそのような副作用のことを聞くことは初めてである」と回答する、一貫した態度をとっている。

1960 年 12 月の英国医学雑誌 Br. Med. J で「犯人はサリドマイドか？」というタイトルの論文が掲載された[3]。この中で、サリドマイドを 18 ～ 24 ヵ月服用した 4 症例を報告している。そこでは、①手足の著明な感覚障害、②四肢の冷感、寒冷暴露による手足先端の蒼白化、③軽度の失調症、④下腿の夜間痙攣などの症状が訴えられている。薬剤投与中止によっても、あまり症状は改善されなかった。奇妙であるが、この論文の最後には、またしても、サリドマイドは最も効果的な催眠剤であり、「朝の持ち越し」作用がなく、皮膚掻痒感がある場合には、とくに有効であることが付け加えられていた。

しかし、いっそう悪い事態が待ちかまえていた。軸索変性型の多発神経炎の報告は、次に来たるべき事態の序章にすぎなかった。はるかに恐ろしい副作用―妊娠初期にサリドマイドを服用した母親に奇形児が生まれること― の証拠が累積してきた。

1960 年ドイツ小児科学地方会でミュンスター大学（正式には Westfälische Wilhelms-Universität でドイツで最も大きな大学で、通称が Münster 大学である）小児科の Kosenow 教授と Pfeiffer 博士が、これまでほとんど報告されていない「短肢、顔面の血管腫、十二指腸狭窄症」の 2 症例を報告した。1961 年キール大学小児病院 Wiedemann 教授が、最近 10 ヵ月間に海豹（あざらし）肢症や無肢症の子どもが 9 人生まれたことや、他の 12 都市で 80 症例ほどがあることを報告している[4]。さらに 1962 年の論文には 33 症例のサリドマイド新生児の写真をすべて掲載した異例のもので、最も衝撃的で、悲惨さを強く訴えるものであった。後に胎芽症の原因がサリドマイドであることが判明するまで、新たなヴィーデマン症候群として確立するには十分な説得力を持っていた。1960 ～ 1961 年は、今までみたこともない奇形の原因に関しては、まったく五里霧中であった。

3. サリドマイド物語

1961 年 6 月 23 日にハンブルグ大学小児科講師であった Widukind Lenz が青年弁護士 Carl Schulte-Hillen の息子のことで相談を受けたことから、サリドマイド物語が始まっている。彼はハンブルグで開業しているが、ミュンスターに近いミンデン Minden という小さな町に住んでいた。1961 年 3 月 15 日、彼は最近出産した妹を見舞いに行った。自分の妻も臨月で長旅を望まなかったので、一人で出かけた。この訪問で彼は衝撃を受けた。彼の姪の腕は肘の上までしかなく、手の指は 3 本しかなかった。6 週後の 1961 年 4 月 25 日に出産した彼の息子も全く同じ奇形児で、両上肢は短く、橈骨が欠損し、両手の指が 3 本しかなかった。家族に何か病気の遺伝でもあるのだろうか？しかし家系に何も思い当たることもなく、遺伝が原因だとは考えなかった。何か共通の環境による外因性の原因だったのだろうか。Schulte-Hillen 夫人は人並み優れた健康で、妊娠状体も全く正常、医療など一切受ける必要がなかった。彼は、何故このようなことが起こったか知りたかったが、地方の医師は彼に満足のいく解答を与えてくれなかった。そこでハンブルグ大学小児科の Lenz に相談したわけである。Lenz の態度は、「よく話しを聴いてくれて、しかも同情的であり」、その原因について考えたいと約束した。

Schulte-Hillen 夫人が妊娠中に何も薬物を服用しなかったというのは、確かなことであろうか？やがて彼女は前には大した関連性がないと思っていた、ある出来事を思い出した。1960 年 8 月、彼女の父親が急死したので、「何か神経を静めるものが必要になり」、近所の薬局で鎮静剤を買い求めた。コンテルガン 2 錠服用した。そのことだけで、胎児がこのような恐ろしい被害を被ったのである。

サリドマイド研究班の著者らは 2016 年 8 月に息子の Jan に 1 年ぶりに再会した（図 2）。彼はドイツのミュンヘン近郊に住んでいるが、スイスのルツェルンの病院で救急医として働いていた。その時、父親は少し認知症に罹患しているが、元気だということであった。しかし Jan から 2017 年 1 月 14 日、父 Carl の訃報が入った（図 3）。

4. 困難を伴った聞き取り調査とレンツ警告

数年前にどんな薬を服用したかを、我々は覚えているだろうか。Lenz の聞き取り調査は困難を極めていた。1961 年 11 月 13 日、Kosenow 教授と Wiedemann 教授に彼の仮説を話している。11 月 15 日にグリュネンタール社とのミュクター博士に電話をして、最近増加している奇形児とサリドマイドに関する疑義について説明した。これが後に「レンツ警告」と言われるものである。「大衆薬として使用されている薬剤が、奇形の原因であると考えられるが、まだ十分に証明されていない。さらに病院での処方記録や、家庭にある薬の調査が必要である…。その無害性が確実に立証されるまでこの薬を直ちに回収すべきであるという私見を伝えました」。さらに「これらの排除が 1 ヵ月遅れるごとに、甚だしい奇形児が恐らく 50 ～ 100 名増えるでしょう」と最後に付け加えている。

図 2　Dr. Jan Schulte-Hillen 夫妻

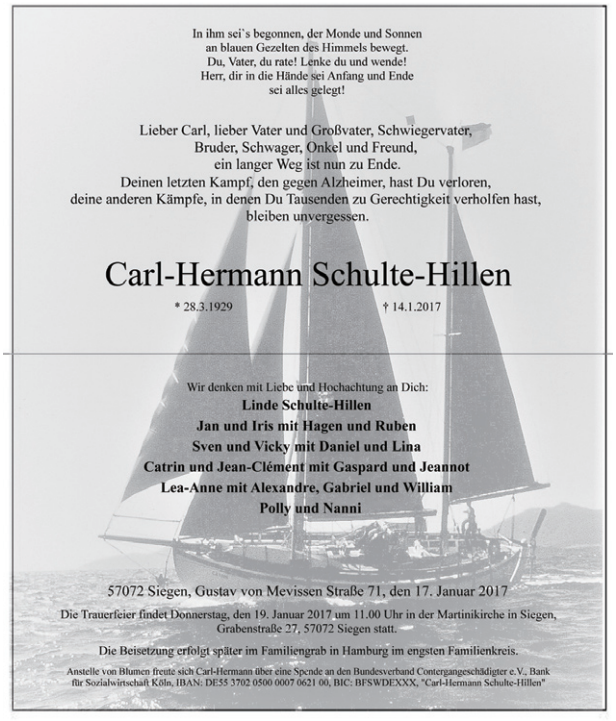


図 3　Mr. Carl Hermann Schulte-Hillen の死亡通知

11 月 24 日、ノルトライン = ヴェストファーレン州内務省でグリュネンタール社の代表と Lenz の話し合いがもたれた。11 月 25 日の国際プレスの配信で「サリドマイド販売中止」を決定したと誤って報じられた。まもなく間違いとして取り消されたが、時すでに遅く、全世界の新聞によって報道されてしまった。11 月 26 日のドイツの新聞の見出しに「薬剤による奇形 : 世界的に流通している薬に疑惑あり」というニュースが掲載され、欧州の新聞にもこのニュースは配信された。

5. 回避できた症例

1961 年 11 月 27 日、西独でサリドマイド販売中止と回収が行われた。北欧諸国は 11 月 30 日に、英国では 12 月 2 日、スウェーデンでは遅れて 12 月 18 日に発売中止と回収に踏み切っている。

日本でも 11 月 17 日に UPI 配信を通じてサリドマイド胎芽症（サ症）に関するニュースは報道されている。しかしそのほとんどがサリドマイドという成分名による報道で、馴染み深いイソミン®、プロバン M® といった商品名でないために、多くの医師はその関連性に気付かなかった。後でサリドマイド福祉財団「いしずえ」の理事として大いに尽力しているが、当時の大日本製薬の宮武徳次郎社長は「出荷は停止するが、販売は続けるように」と販売店に手紙を出している。

1962 年に日本の小児科雑誌に、1963 年 3 月に英国の医学雑誌「ランセット」に掲載された北大小児科の梶井正講師の 7 症例の短い報告が掲載された [5]。この内容は 1962 年 8 月 26 日の札幌での北海道小児科地方会で内容を報告されている。この講演を伝える記事が翌日の読売新聞に載り、その後にマスコミ各社は関連記事を載せるようになった。9 月 13 日に大日本製薬はこの薬の回収に踏み切った。西独の回収から実に 295 日、欧州諸国がすべて回収してから 274 日 9 カ月が経っている。しかも実際の回収作業が終了したのは 1963 年半ばから末頃と考えられることから、西独での回収より 2 年近く遅れて完了している。日本では Lenz が催奇形性を指摘した後に、それを服用した妊婦から 100 余人ほどが生まれている。

もちろんこの販売中止および回収によってサ症の新たな発生はみられなくなった（図 4）。これにより、サリドマイド原因説は確認され、疫学的調査の重要性と学問的手法が実証されたことになる。

6. ブラジルからの新たな発生

Castilla EE らの 1996 年ブラジルの ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas:Latin American Collaborative Study of Collaborative Study of Congenital Malformations: ラテンアメリカの病院出産における先天性奇形の臨床的および疫学的研究プログラム) からの報告では [6]、1965 年以降、サ症は 34 症例が登録されており、いずれも「らい病」流行地での発生である。この 1965 年は、イスラエルの Jacob Sheskin がたまたま夜間痒みによる不眠を訴えた「らい病」（日本ではハンセン Hansen 病となっているが、英語圏の国々では leprosy「らい病」という用語が使われており、ハンセン病が同義語であることが理解困難である）患者にサリドマイド薬剤を投与したら、48 時間後に奇跡が起こったように病変が消失したという報告が全世界に伝えられた年である [7]。これ以降、ブラジルではサリドマイド薬の製造販売を再開している。なお米国 FDA（食品医薬品局）は 1998 年に「らい病」患者に、1999 年に多発性骨髄腫の患者に使用を許可している。

さらに Castilla 論文の 10 年後、2007 年 Schüler-Faccini, L の報告では [8]、2005 年以降ブラジルで生まれたサ症は 3 症例であった。体系的な監視システムを

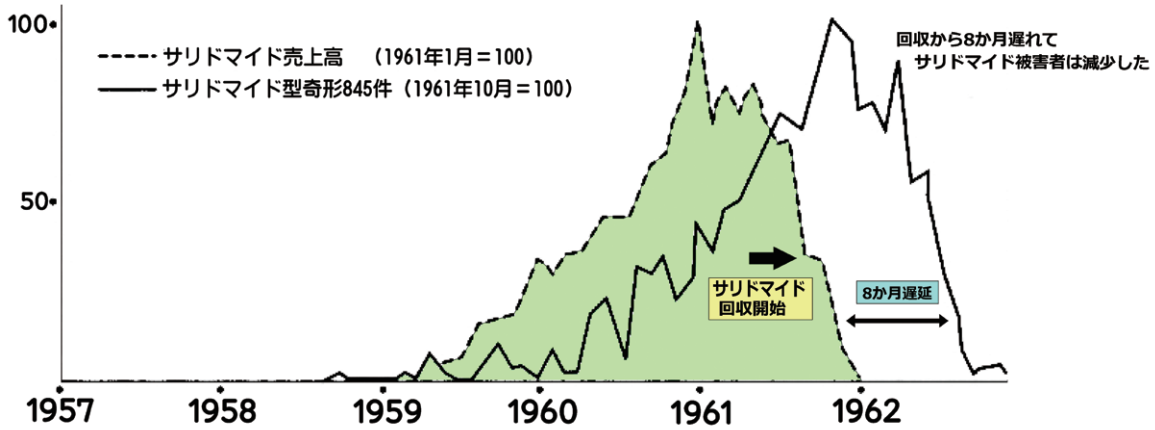


図４　サリドマイドの売上高とサリドマイド型奇形の発生頻度
Sjöström Nilsson R: Thalidmide and the power of the Drug Company, Penguin Books Ltd, England, 1972

介して登録されていなかったことから、とくに監視システムが行き届いていない貧困で識字率の低いブラジル北部アマゾン地方では、10 年前の数に劣らず多発していることが推定されるとしている [9]。

7. 日本におけるサリドマイド製剤の使用状況

日本では 2008 年に厚生労働省はハンセン病の結節性紅斑（erythema nodosum leprosum:ENL）と多発性骨髄腫に対して保険適応薬として認可した。ハンセン病新規患者数は 1993 ～ 2009 年まで 215 人であり、このうち保険適応になる ENL を合併した患者は 19 人で、サリドマイド製剤使用者はわずか 5 名であった。また、2005 ～ 2009 年の 13 施設でのアンケートではサリドマイドを使用し ENL 患者数 15 名のうち 13 人（87%）で治療が有効であり、残りの 2 症例も継続投与中である [10]。

一方、多発性骨髄腫の 2014 年の罹患者数は [URL1]、40 歳代から増加し、男 3,488、女 3,075 人であり、70 ～ 80 歳代が男 2,240 人（64%）、女 2,076 人（68%）になっている。免疫調整薬としてサリドマイド製剤は、レナリドミド（レブラミド®:1 日 1 回 25mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。46,697.5 円 / 日、1,176 万円 / 年）、ポマリドミド（ポマリスト®:1 日 1 回 4mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。薬価は 60,548 円 / 日、1,526 万円 / 年）、サリドマイド（サレド®:100mg/ 日、6758.1 円 / 日、244 万円 / 年、400mg/ 日を越えない）の 3 種類が使われている。前 2 者はセルジン社が、サレド® は藤本製薬がそれぞれ発売しており、サ症発生予防のために、「RevMate®（レブラミド® ・ポマリスト® 適性管理手順）」と「サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS®）」が決められている。ただし、こうした薬剤を活用する側からすると、管理手順が厳しいと使いづらく、徐々に管理基準が緩くなっているのも問題である。多発性骨髄腫の薬物治療には、サリドマイド製剤ばかりでなく併用薬剤があり、ほぼ完治が望めないことや薬剤投与期間が長いことなどから、薬剤費用、専門病院への通院、検査費用などを含めると年間 2 千万円程が必要となり、患者数の増加とともに医療給付の圧迫が問題になっている。また 70 歳以上の高齢者の発生が多いことから、独居や施設に入所して死亡することがあり、残薬の処理に対して、TERMS® や RevMate® の改定が行われている。

8. レンツ博士の生誕 100 周年

2019 年はサリドマイド物語の中心人物で、「サリドマイド児の父」と慕われた Widukind Lenz 先生（以下、敬称略）の生誕 100 周年であった。この機会に Lenz を紹介したい。彼は 1919 年 2 月 4 日バイエルン 州アイヒナウ (Eichenau) で生まれている。第 1 次大戦でドイツが敗北して 3 カ月後である。父親のフリッツ・レンツ (Fritz Lenz) は、優生学 (eugenics)、ドイツでは「人種衛生学 (Rassenhygiene)」の第一人者であった。ナチス時代に彼の学問は遺伝的根拠から支配民族の優位性を立証したものとして利用された。息子の名前について彼の頭の中には、フランク王国のシャルル（カール）大帝 (Charlemagne:Charles the Great:742-814) の宿敵のザクセン (Sachsen) 公ビドゥキンド (Widukind) があったと思われる。772 年ドイツ北部にいたゲルマン人の一派ザクセン族を服従させようと遠征を 10 回以上行い、どうにか 785 年に指導者ビドゥキンドを降伏させている。父の Fritz は戦後のドイツを救ってくれることを願って、息子にある意味で英雄の名前を付けたのかもしれない。

1942 年、グライフスヴァルト大学 (Universität Greifswald:1456 年設立）卒業、1943 年「今日の人間成長の変化」博士論文、夏医師試験合格、空軍病院に配属される。1944 年、落下傘大砲部隊の医務将校としてフランスにある空軍病院に移る。1944 年 10 月、連合軍の戦争捕虜として英国で捕虜収容所生活を送り、1948 年 5 月、捕虜から解放された。ゲッチンゲン生理化学研究所、キール大学内科を経て、1952 ～ 61 年までハンブルグ（Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf：The UKE）大学小児科に勤めた。ハンブルグはある意味でサリドマイド物語の始まりの町である。この地で開業していた青年弁護士 Carl Schulte-Hillen は 1961 年 4 月 25 日に誕生した息子 Jan の両上肢低形成奇形原因の調査を、当時ハンブルグ大学小児科講師であった Lenz に 1961 年 6 月 22 日に依頼したことから始まっている。1961 年 11 月に Lenz 警告によって製造元グリュネンタール (Grünental) 社、英国、オーストラリアの発売元 Distillers 社は薬剤回収を行いサ症の薬禍は終息の一途を辿ったことで、疫学が学問として確立することになった。Lenz 警告にあたり、製薬会社側からのナチス時代父親の「人種衛生学」が誹謗や中傷に使われたことや、主任教授から『余りやりすぎると、逆にやられるよ』と忠告を受けている。同年 Lenz は新しく設立された UKE の人類遺伝学部門教授に昇進し、さらに 1965 年にミュンスター (Münster) 大学人類遺伝学研究所所長になっている。

ハンブルグがサリドマイド物語の始まりとすると、ミュンスターは Lenz がサリドマイド薬禍を通じて奇形学や遺伝学を発展させ、世界各地のサリドマイド裁判で最も活躍した頃の町であり、終焉の地でもある。この大学には、サ症の原因が不明でヴィーデマ

ン（Hans-Rudolf Wiedemann、Kiel の Christian-Albrechts-University 大学小児科教授）症候群とよばれていた症例を、1960 年に最初に報告した小児科の Kosenow 教授、人類遺伝学の Degenhard 教授がいた。ノルトライン＝ヴェストファーレン（Nordrhein-Westfalen）州の名門大学であり、この州のアーヘン (Ächen：古代ローマ帝国の時代から温泉保養地として知られている。しかもシャルル大帝もよく訪れており、この地で最期を迎え、アーヘン大聖堂に埋葬されている。一時期、ローマ皇帝はアーヘン大聖堂で戴冠式を行っていた）にサリドマイド薬剤製造元のグリュネンタール社（1946 年に設立、現在トラマドール塩酸など鎮痛薬の分野では世界トップに君臨している）があり、この州は他のどこよりもより多くのサ症児が生まれていた。なお Jan は 1988 年にこの大学を卒業し、さらに 1991 年に PhD も修得している。また “NO LIMITS” という John Zaritsky オスカー受賞監督の 2017 年ドキュメンタリー映画（副題は Thalidomide story：サリドマイド物語）は、最も傑出した作品の１つで、ドイツ、英国、カナダ、ベルギー、オーストラリアのサ症被害者の人生を取り上げている。中でも偉大な父母の元で育った Jan の奔放な人生は異彩を放っている。この映画の中では、大きな話題になったベルギーの名門貴族 Vandeput 家のサ症児 Corinne が生後 7 日目で過量のフェノバルビタールを入れたミルクで殺された。フェノバルビタールを処方した医師、若くて美人の誉れが高い母親、その家族が殺したにもかかわらず、裁判で無罪になった事件 (Mercy gets the verdict) も取り上げられている。サリドマイド薬剤を合成したミュクター博士はナチスの医師として悪者として描かれている。

最初の裁判での証人は 1965 年スウェーデンから始まっている。ドイツでは 1965 年 9 月に捜査は終了し、1966 年 8 月に最終審問が始まった。1967 年 4 月 12 日、アーヘン市裁判所庁舎で予定されていたが、古典的様式の建物で狭いために、1968 年 8 月 12 日からアルスドルフ (Alsdorf) の鉱山娯楽場で裁判が開かれた。12 日間続いた 18 名の弁護団の反対尋問や「無能、信用できない」といった悪口雑言に挑発されることなく、Lenz はたじろぐことはなく、忍耐強く観察した事実を、かんしゃくを爆発させることもなく、繰り返し説明している。冷静沈着な態度は、居合わせた者に深い感銘を与えた。『アルスドルフで自制を失わない唯一の人、挑戦的な質問、自分の知識に対して浴びせられる数々の嫌み、自分の方法を「無益」と罵倒されながら禁欲的な落ち着きを捨てようとしない唯一の人、それは Lenz 教授である。１つ１つの質問に懇切丁寧に答えている』と、8 月 31 日付けの新聞 Westfälische Nachrichten は伝えている (図 5)。

図 5　アルスドルフでの Lenz 教授

Lenz の最初の訪日は、すでにサ症を巡る論争の中心人物として有名になっていた 1965 年 11 月国際小児科学会の招待講演で来日している。この時に、『私は日本に着いて、まず高輪の泉岳寺を訪ね、四十七士の墓に詣でました。日本的な考えかたを知りたかったからです』と述べている。さらに 1963 年～ 1974 年和解に至る日本の裁判では、1971 年の東京地方裁判所のサリドマイド裁判証人としてのべ 11 回出廷して、さらに厚生省のサ症認定作業、裁判の証言などで 6 回来日している。第 8 回目は 1992 年 5 月の「いしずえ」（1974 年和解時の確認書の中で、設立が取り決められていた団体。当初、父母の会であったが、現在は公益財団法人で運営は被害者本人の会が行っている）からの招待で訪日している（図 6)。この時に訪れたところが、ホテルオークラ敷地内にある美術館「大倉集古館」と上野の国立博物館「考古学博物館」である。

図 6　1992 年 5 月訪日時の Lenz 夫妻

Lenz は 1995 年 2 月 25 日に肝がんのために死亡した。なお手紙を受け取った日本のサ症児に対しては全て返信をしている（図 7）。1995 年 1 月にあるサ症児へ届いた年賀状には、『神戸と大阪を襲った恐ろしい地震のことを自宅のテレビでみて、とても衝撃を受けています。75 歳の誕生日を迎え、腎臓結石などで体調を壊しましたが、徐々に回復しています。』と書いていた。1995 年 3 月 4 日の葬儀の案内では、花束を辞退し、代わりにそれを新たに発生しているブラジルの

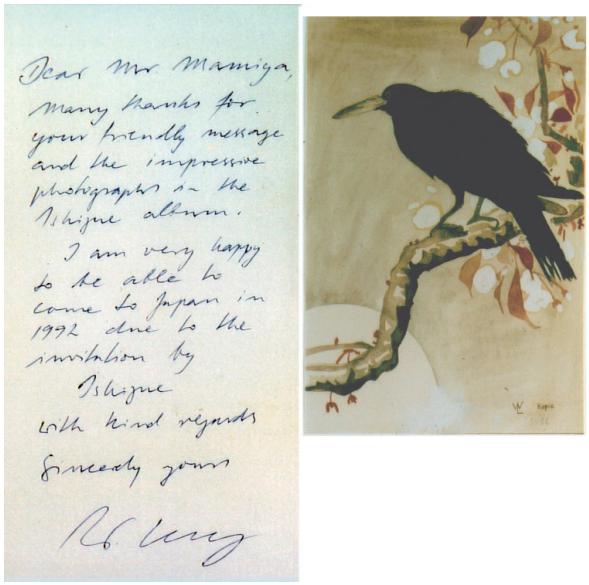


図 7　Lenz 博士直筆の絵はがき

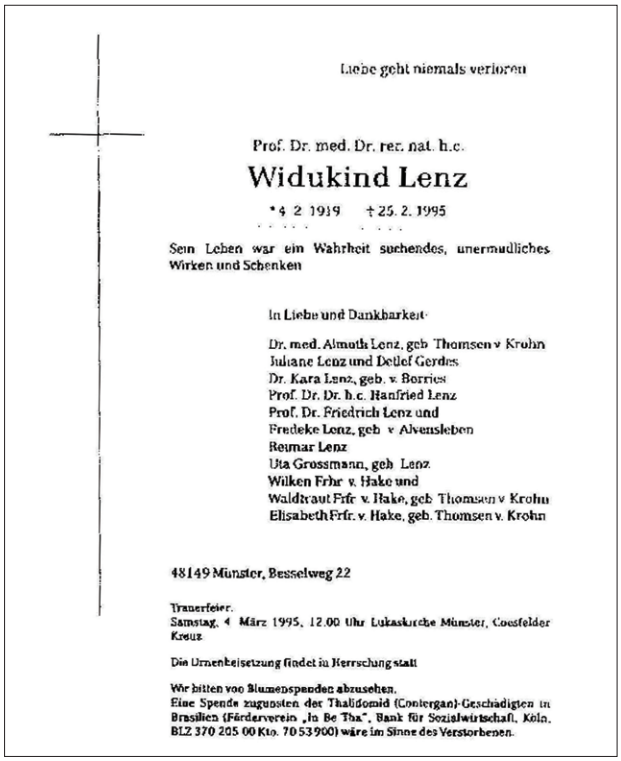


図 8　Lenz 博士の葬儀案内
下段に，個人の遺志で，花束の代わりに，ブラジルのサリドマイド被害者の会にケルンの銀行口座に寄付をして欲しいことが記載されている。

サ症児に送って欲しいと遺志を伝えている（図 8）。

文献

1) 栢森良二 : サリドマイドと医療の軌跡 . 西村書店，東京 , 2013
2) 栢森良二 : サリドマイド物語 . 医歯薬出版，東京，1997
3) Florence AL: Is thalidomide to blame?. Br. Med. J 1960 Dec 31; 2(5217): 1954
4) Wiedemann, HR and Aeissen, K: Zur Frage der derzeitigen Häufung von Gliedmaßen Fehbildungen. Med Mschr 12;816-818,1961
5) Kajii T, Shinohara M; Thalidomide in Japan. Lancet 1963 Mar 2; 1(7279): 501-2.
6) Castilla EE, et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. Teratology 54:273-7, 1996
7) Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reaction. Clin Pharmacol Therapeutics 6:303-306, 1965
8) Schüler-Faccini L, et al. New cases of thalidomide embryopathy in Brazil. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 79:671-2, 2007
9) Schüler-Faccini L. Thalidomide in Brazil-Recent experience，2019 年 7 月 15 日，第 2 回国際サリドマイド胎芽症シンポジウム，ソラシティ , 東京
10) 石井則久 . サリドマイドのらい性結節性紅斑に対する適応にむけて . Jpn J Lepr 78:275-279, 2010

参考 URL

1. がん情報サービス：がん登録・統計 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

［栢森良二］

Ⅲ サリドマイド胎芽症の発症メカニズム

ポイント

- セレブロン (CRBN) はサリドマイドの催奇性ならびに抗がん作用の細胞内ターゲットである
- サリドマイドの S 体と R 体は異なる親和性で CRBN に結合する。S 体と R 体の薬効の違いは、この親和性の違いが原因と考えらる
- CRBN は DDB1 や他のタンパク質と共に E3 ユビキチンリガーゼ複合体を形成し、基質受容体として働く
- サリドマイドやその誘導体レナリドミド、ポマリドミドなどは CRBN に結合してその基質特異性を変化させ、新たな基質のユビキチン化・分解を誘導することで薬効を発揮する
- p53 転写因子ファミリーの一員である p63 が、サリドマイド胎芽症に関与する CRBN の基質である
- Δ Np63 αと TAp63 αという異なる p63 アイソフォームの分解が、サリドマイド胎芽症における四肢と耳の奇形にそれぞれ関与すると考えられる

1. 薬剤のターゲットについて

薬剤はヒトの体内で特定の標的タンパク質（ターゲット）と結合し、その機能に影響することで治療効果を発揮する。薬剤のターゲットがわかれば、ターゲットが関わる生体反応やその制御機構が理解でき、生命科学への貢献が期待される。加えて、新たな創薬への道筋も切り開くことができる。ただし、ヒトの体内には数 10 万種類にも及ぶ異なるタンパク質が存在し、その中から実際のターゲットを単離し、同定することは至難であった。この困難な課題解決に我々は 20 年以上にわたり挑戦して、ナノサイズの磁性 (FG) ビーズの開発に成功した [1,2,3,4]。薬剤をその表面に固定化した FG ビーズを用いて、タンパク質ライブラリーからターゲットを含む薬剤結合タンパク質をワンステップでアフィニティ精製する技術と、その中からターゲットを絞り込む技術を確立した。FG ビーズは国内外で高く評価され、需要もあることから現在市販されている。

2. サリドマイドのターゲット分子の発見

① アフィニティビーズ技術によるサリドマイド結合タンパク質の単離・同定

我々はこれまで薬剤を含む 20 種類以上の低分子化合物のターゲットを同定し、ターゲットが関わる生体反応の制御機構やネットワークを明らかにしてきた。その中の 1 つに、半世紀以上も謎であったサリドマイド (thalidomide, 以下 Thal) (図 1) 胎芽症（以下、サ症）のターゲットであるセレブロン (CRBN) の発見が挙がる [5]。この成果は 2010 年に Science 誌に Research Article として掲載され、国内外のマスメディアで取り上げられて大きな反響を呼んでいる。

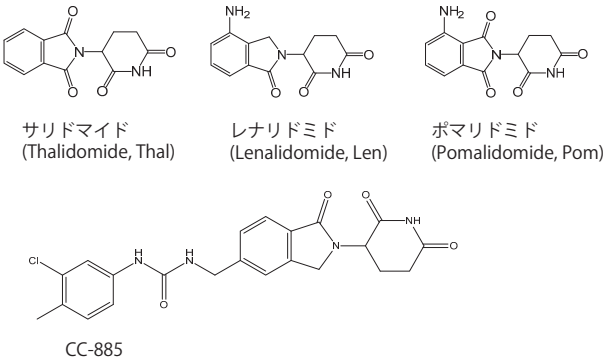


図 1 サリドマイドおよび誘導体の分子構造

レナリドミド、ポマリドミド、CC-885 はいずれもサリドマイドの誘導体であり、グルタルイミド基を共通に有する。レナリドミド、ポマリドミドは強力な免疫調節作用を有することから免疫調節薬 (IMiDs) と総称されていたが、CC-885 は翻訳終結因子を分解することで急性白血病細胞に対する増殖抑制効果を引き起こすことから、もはやサリドマイド誘導体の作用は免疫調節にとどまらないということで、現在はこれら薬剤を CRBN modulators と総称する。

キーワード

サリドマイド、FG ビーズ、ユビキチン、セレブロン、ゼブラフィッシュ、p63、CRBN modulator、ケミカルバイオロジー

Thal は 1957 年に有効な鎮静催眠剤として販売されたが、妊婦が服用すると新生児にアザラシ肢症などの胎芽症が発症することが判明し、1962 年頃には市場からほぼ撤退された。しかし 30 数年を経て、難治病であるハンセン病や血液がんの多発性骨髄腫 (MM) への有効性が認められ、再び市場に舞い戻ってきた稀有な薬剤である。我々は Thal が持つ多様な薬理作用、例えば、初期発達阻害作用 (胎芽症) や抗がん作用などに着目した。我々が研究を開始した当時、Thal の作用メカニズムは全く分かっていなかった。そのメカニズムを理解するには、Thal の作用に関わる直接のターゲットを単離・同定することが最善の策と考え、Thal を固定化した FG ビーズを用いて、Thal と特異的に結合するタンパク質の精製・同定を試みた。

まず、Thal 固定化 FG ビーズとタンパク質ライブラリーである細胞破砕液とを混合し、2 時間の結合反応を行い、よく洗浄した後に、ビーズ上の Thal と特異的に結合する 2 つのタンパク質の単離に成功した。それらを質量分析により同定した結果、それらが CRBN および DNA damage-binding protein 1 (DDB1) であることが分かった。次に組換えタンパク質を用いて、CRBN は Thal と直接結合するが、DDB1 は CRBN を介して Thal と間接的に結合することが判明した [5]。さらに CRBN は、DDB1 や他のタンパク質と共に、タンパク質分解経路に関わる E3 ユビキチン (Ub) リガーゼ複合体を形成し、Ub 化される基質タンパク質と選択的に結合する「基質受容体」として働くことを明らかにした [5]。

② CRBN がサリドマイド催奇性のターゲットであることの証明

サリドマイドに耐性を示すげっ歯類は避け、ゼブラフィッシュをモデル動物に用いてサリドマイド胎芽症を検討した。ゼブラフィッシュは受精から 3 日で四肢に相当する胸びれの観察が可能となる。その受精卵を Thal を含む水槽で飼育すると、ヒトのサリドマイド胎芽症と同様に、上肢に相当する胸びれおよび耳に相当する耳胞の発達が明確に障害されることがわかった。我々は CRBN が真のターゲットであることを証明するために、Thal とは結合しないが、他の機能は正常に保持している CRBN 変異体 (YW/AA) を作製した。CRBN の野生体と YW/AA 変異体の mRNA を受精卵に導入して、それらタンパク質を発現させ、Thal 存在下で飼育すると、野生体過剰発現胚ではコントロール胚と同様にサリドマイド胎芽症が発症したが、YW/AA 過剰発現胚ではサリドマイド胎芽症発症が阻害された。このレスキュー実験によって、CRBN がサリドマイド胎芽症の主要なターゲットであることが証明された。さらに、ニワトリ受精卵でも同様の実験結果が得られ、CRBN が Thal 催奇性の真のターゲットであることが立証された。加えて、Thal 代謝産物ではなく、Thal 原体がサリドマイド胎芽症に関与することや、Thal による血管新生阻害はサリドマイド胎芽症の第一の原因ではないことも明らかにした。さらに、Thal はその機能を標的としてサリドマイド胎芽症を発症することを示した [5]。

3. CRBN は Thal の抗がん作用のターゲットでもあることの証明

① 第 2 世代 Thal 誘導体

Science 誌への論文掲載がきっかけとなって、米国の製薬企業 Celgene 社との国際産学連携研究が開始された。Celgene 社は Thal を抗がん剤として市場に復帰させ、より優れた抗がん活性を持つ第 2 世代 Thal 誘導体レナリドミド (Len) およびポマリドミド (Pom)(図 2) を開発し、販売している。それら 3 剤は共通して T 細胞活性化を誘導する免疫調節作用を持つことから Immunomodulatory drugs (IMiDs) と呼ば

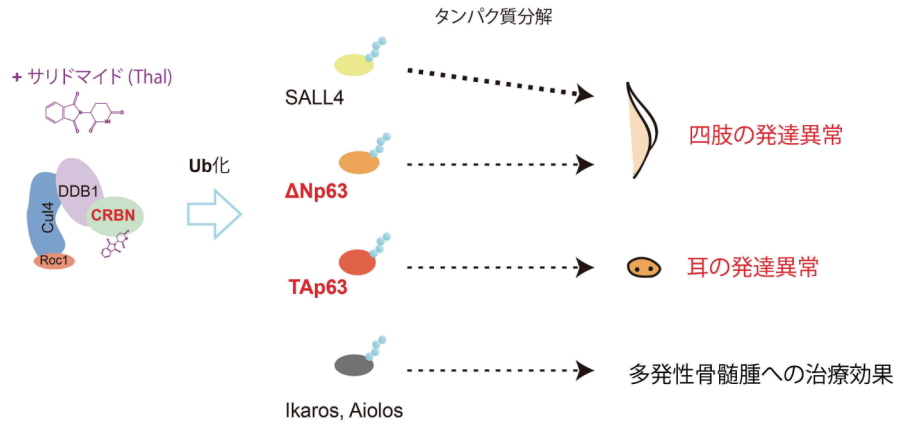


図 2 サリドマイドの分子機構
サリドマイドは標的因子である CRBN に結合すると、新たに基質タンパク質を認識し、分解するようになる。多発性骨髄腫細胞においては Ikaros, Aiolos を分解することで治療効果を示す一方で、発生中の胚においては四肢および耳においてそれぞれΔ Np63 (Sall4 も含む) および TAp63 を分解し、発達異常を引き起こす。

れている。IMiDs は、MM のがん細胞に対しては細胞増殖を阻害し、免疫担当 T 細胞に対しては IL-2 の発現誘導を介して細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を活性化し、多面的な抗がん効果を発揮する。これら IMiDs の効果に CRBN が関与するかを Celgene 社と共同で解析した。

② Thal を含む IMiDs の抗がん作用への CRBN の関与

結論から先に述べると、CRBN は Thal によるサ症という副作用だけでなく、IMiDs の主作用である抗がん作用のターゲットでもあることが分かった [6]。

まず、通常の MM 細胞株は、IMiDs 処理で細胞増殖が阻害され、IMiDs 感受性を示すが、CRBN を発現抑制 (KD) した MM 細胞では、増殖阻害は起こらず、IMiDs 耐性であるという結果が得られた。また、IMiDs 存在下で MM 細胞を長期培養すると、IMiDs 耐性細胞が出現し、それら細胞では CRBN の発現は著しく低下することも分かった。これらの結果は、CRBN が IMiDs の抗がん作用に関わることを示唆するものである。IMiDs 処理により、MM 細胞の増殖・生存に必須な c-myc や Interferon regulatory factor 4 (IRF-4) の発現が抑制されることが既に報告されていた。MM 細胞で CRBN を KD すると、IMiDs 処理により c-myc や IRF-4 の発現は抑制されず、細胞増殖も阻害されないことから、IMiDs による MM 細胞の増殖阻害作用のターゲットは CRBN であり、何らかのメカニズムで c-myc や IRF-4 の発現を制御していることが証明された [6]。

我々は、ヒト CRBN と IMiDs 複合体の高次構造を X 線結晶構造解析によって明らかにした。その結果、Thal, Len, Pom は、それらに共通したグルタルイミド部分 (図 2) を介して、CRBN の C 末端領域にある 3 つのトリプトファン (W) からなる Tri-W pocket に入り込むことで CRBN と結合することが判明した [7]。

③ Thal 光学異性体の問題

Thal を含む IMiDs は不斉炭素をもち、S 体と R 体という光学異性体が存在している。1979 年に Blaske 博士が S 体が催奇性に関わり、R 体は催眠作用に関わるという仮説を提唱した。我々は、Thal の主要なターゲットとして CRBN を同定したので、その仮説を分子レベルで再検討した。

生化学実験や X 線解析などにより多面的に解析した結果、S 体は R 体と比べてはるかに強くかつ安定的に CRBN と結合し、また、副作用であるサ症発症および主作用である抗がん作用のいずれにおいても、S 体が主に関与することが分かった [8]。

IMiDs 光学異性体は、生理的条件下では S 体は R 体へ、R 体は S 体へと容易に異性化し、ラセミ体となる。従って、ヒト体内で IMiDs が CRBN と出会った際には S 体が優先的に CRBN と結合し、残る R 体は異性化し、S 体が常に補充されるので、光学純度は IMiDs の薬効にさほど影響しないことが判明した [8]。

以上の結果は、光学純度の低さが Thal の薬害事件を引き起こしたという俗説を否定するものである。

④ Thal を含む IMiDs による抗がん作用のメカニズム

CRBN が Thal を含む IMiDs における主作用と副作用、両方の標的であることが示されたが、これら薬剤が CRBN に結合すると次に何が生じるのだろうか。最近になり、MM 細胞を IMiDs で処理すると、CRBN により Ub 化が亢進するタンパク質が見つかり、最も亢進するものとして血球系転写因子 Ikaros と Aiolos が同定された [9]。また、正常人の T 細胞を IMiDs で処理しても、両因子の Ub 化・分解は亢進した。

Ikaros や Aiolos は、IL-2 の転写リプレッサーであり、IRF-4 や c-myc の転写アクチベーターであることが既に知られている。IMiDs 処理により両因子が Ub 化・分解されて減少すると、T 細胞ではその抑制的支配下にある IL-2 遺伝子の発現抑制が解除されて IL-2 の発現が亢進し、それによって細胞傷害性 T 細胞 (CTL) などの活性化が誘導され、免疫調節作用が発現される。一方、MM 細胞では Ikaros や Aiolos が分解され、その促進的制御下にあるがん細胞増殖・生存に必須な IRF-4 や c-myc の発現が低下することで、がん細胞の増殖が抑制される (図 2)。以上が解明された IMiDs による抗がん作用のメカニズムである [9,10,11]。即ち、IMiDs は CRBN と結合し、Ikaros や Aiolos の Ub 化・分解を介して、がん細胞への増殖阻害作用と CTL 活性化作用という多面的な治療効果を発揮する優れた抗がん剤であることが証明されたと言える [9,10,11]。

また、IMiDs の中で Len だけは、骨髄異形成症候群 (5q- 症候群) に対する特効薬として知られているが、その治療効果にはカゼインキナーゼ 1 α という CRBN の別の基質が関わっている。本稿でメカニズムの詳細には触れないが、サリドマイドやポマリドミドとの分子構造の違いが、選択的な基質認識に重要であることが分かっている [12,13]。

4. 新薬 CRBN modulators への展開

近年、Celgene 社により、CC-885(図 1) を含む第 3 世代 Thal 誘導体が開発された。CC-885 は CRBN と結合すると、新規基質として翻訳終結制御因子 GSPT1 を CRBN 上にリクルートし、Ub 化・分解す

ることで、急性骨髄性白血病 (AML) 細胞に対する増殖抑制効果を示すことが判明した。我々は、CC-885 依存的な新規基質として GSPT1 を同定し、DDB1/CRBN/CC-885/GSPT1 複合体の高次構造を X 線結晶構造解析・負染色電子顕微鏡により解明することができ、CC-885 が CRBN と GSPT1 を橋渡しする分子糊として働いていることを明らかにした[14]。

第 3 世代 Thal 誘導体は、第 2 世代 Thal 誘導体のような免疫調節作用の範疇に収まらない。そこで、(1) CRBN と結合し、(2) 固有の基質を CRBN 上にリクルートし、(3) 基質と CRBN を橋渡しし、(4)E3 Ub リガーゼ活性により Ub 化・分解することで、(5) 治療効果を発揮する Thal と Thal 誘導体のすべてを「CRBN modulators」と総称するようになった[14]。現在、いくつかの有望な CRBN modulators が開発されつつある。

5. サ症の発症メカニズム

① Thal の主作用メカニズムから学ぶ

これまでに述べてきた通り、CRBN modulators は固有の基質を CRBN 上にリクルートし、Ub 化・分解を誘導し、薬効を発揮する。従ってサ症においても原因となる基質が存在することは自然な仮説と言える。

それに関連して、ごく最近、米国の 2 つの研究グループが分化誘導制御因子である Sall4 がサ症の原因となる新規基質だと報告した[15,16]。彼らは、ヒト ES 細胞を Thal で処理すると Sall4 が CRBN 依存的に顕著に減少することを見出した。そして Sall4 が四肢などの奇形を生じる遺伝病の原因遺伝子との報告もあることから、Sall4 がサ症の原因基質だと主張した。しかしヒト、ウサギ、ニワトリ、ゼブラフィッシュの 4 種は、いずれもサ症を発症するが、Sall4 の分解はヒトとウサギのみでしか見られなかった。加えて、Sall4 を改変して Thal 催奇性耐性動物を作るなどの決定的な実験がなされておらず、Sall4 が催奇性に関わる主要な基質であるという確証は得られていない現状がある。

②サ症に関わる新規基質 p63 の同定

我々は、イタリアのミラノ大学 Luisa Guerrini 准教授との共同研究を数年前から行っており、がん抑制因子として知られる p53 転写因子ファミリーの一員である p63 がサ症の新規基質である可能性を得て、研究を行ってきた。*TP63* 遺伝子からは TAp63 α と、その N 末端にある trans-activation (TA) 領域が欠損した Δ Np63 α という主に 2 種類のタンパク質が作られる。ヒトでは *TP63* 遺伝子に変異が入ると四肢の奇形が生じることが報告されている。マウスやゼブラフィッシュにおいても *TP63* の相同遺伝子を欠損すると、それぞれ四肢および胸びれが欠損した奇形が生じる。

ヒト表皮角化細胞株 HaCat に Thal を処理すると、CRBN 依存的に Δ Np63 α の Ub 化・分解が誘導される。またヒト・ゼブラフィッシュの Δ Np63 α はそれぞれの種由来の CRBN と Thal 存在下で結合する。我々は Thal による分解を受けない z Δ Np63 α 変異体 G506A の作製に成功し、この変異体をゼブラフィッシュ胚に発現させたところ、Thal によるサ症の誘導はかなり抑えられた。これにより、Thal が誘導する胸びれ（四肢）異常は Δ Np63 α の分解によることが結論づけられた。

一方、もう 1 つの遺伝子産物である TAp63 α も CRBN の基質であることが判明したが、TAp63 α は四肢形成には関与しない。これまでにマウスにおいて mTAp63 α が耳の初期発達に関わることが報告されており、我々もまたゼブラフィッシュで zTAp63 α を KD すると耳胞が小さくなることを確認した。そこで、z Δ Np63 α に続いて Thal により分解を受けない zTAp63 α G599A 変異体を作製し、これをゼブラフィッシュに発現させたところ、Thal による耳胞の異常をほとんど抑制することに成功した。以上から、サ症において耳の低形成の原因となる基質は TAp63 α であることが証明された。すなわち、Thal はまず CRBN に結合し、その後 Δ Np63 α および TAp63 α の分解を誘導することでそれぞれ四肢および耳の異常を引き起こし、サ症を誘導していくという結論が得られた[17]（図 2）。

6. まとめ

我々は独自にアフィニティビーズ技術の開発を行い、これまでに多くの低分子化合物のターゲットを単離・同定してきた。そして Thal のターゲットとして CRBN を世界に先駆けて発見し、Thal が CRBN に結合するとその基質選択性を変換することで、有益な抗がん作用を発揮したり、有害なサ症を発症したりすることを明らかにしてきた[18]。こうした成果が生命科学の基礎研究や低分子化合物を道具として用いるケミカルバイオロジー分野に少しでも貢献できたことを自負している。CRBN の発見に加えて、その作用メカニズムの解明から、2 つのタイプの新たな薬剤である「CRBN modulators」と、（本稿では全く触れなかったが）壊したいタンパク質を選択的に分解することを実現する新技術である「CRBN-based degraders」[18]に発展したことは誠に光栄なことで、これまで“ブレ”ずに、「優れた基礎研究は必ず応用に結びつき、優れ

た応用研究は新たな基礎研究を生み出す」をモットーとして、独自の考えに基づいた独創的な研究を貫き通した賜物と考えている。

文献

1) Inomata, Y., Handa, H. et al : Direct purification of multiple ATF/E4TF3 polypeptides from HeLa cell crude nuclear extracts using DNA affinity latex particles. Anal. Biochem. 206 : 109-114, 1992

2) Shimizu, N., Handa, H. et al : High-performance affinity beads for identifying drug receptors. Nature. Biotechnol. 18 : 877-881, 2000

3) Nishio, K., Handa, H. et al : Development of novel magnetic nano-carriers for high-performance affinity purification. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 64 : 162-169, 2008

4) IOP ebooks, Series in Physics and Engineering in Medicine and Biology, Magnetic Nanoparticles for Medical Diagnostics (Adarsh Sandhu and Hiroshi Handa eds) IPEM , 2018

5) Ito, T.,Yamaguchi, Y., Handa, H. et al : Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science 327 : 1345-1350, 2010

6) Lopez-Girona, A., Ito, T., Handa, H. et al : Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. Leukemia 26 : 2326-2335, 2012

7) Chamberlain, P. P., Ito, T., Handa, H. et al. Structure of the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs, Nat. Struct. Mol. Biol., 21, 803-809, 2014.

8) Mori, T., Ito, T., Handa, H. et al : Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon. Sci. Rep. 8 : 1294, 2018

9) Gandhi, A.K., Ito, T., Handa, H. et al : Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN). Br. J. Haematol. 164 : 811-82, 2014

10) Lu, G. et al : The Myeloma Drug Lenalidomide Promotes the Cereblon-Dependent Destruction of Ikaros Proteins. Science 343 : 305-309, 2014

11) Krönke, J. et al : Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. Science 343 : 301-305, 2014

12) Krönke, J. et al : Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del(5q) MDS. Nature 523 : 183-188, 2015

13) Ito, T. and Handa, H. : Another action of a thalidomide derivative. Nature 523 : 167-168., 2015

14) Matyskiela, M. E., Ito, T., Handa, H. et al : A novel cereblon modulator recruits GSPT1 to the CRL4(CRBN) ubiquitin ligase. Nature 535 : 252-257, 2016

15) Donovan, K.A. et al : Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome. Elife 7 : e38430, 2018

16) Matyskiela, M.E. et al : SALL4 mediates teratogenicity as a thalidomide-dependent cereblon substrate. Nat Chem Biol. 14 : 981-987, 2018

17) Asatsuma-Okumura, T., Ito, T., Handa, H. et al : p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity. Nat. Chem. Biol. doi: 10.1038/s41589-019-0366-7. 2019

18) Asatsuma-Okumura, T., Ito, T., Handa, H.: Molecular mechanisms of cereblon-based drugs. Pharmacol Ther. 202:132-139, 2019

［伊藤拓水、山口雄輝、半田 宏］

Ⅳ サリドマイド胎芽症診断の手順

ポイント

- サリドマイド薬禍から 60 年経過したが、いまだ自分はサリドマイド胎芽症ではないかという New claimer が全世界的に現れている．認定漏れなのか、あるいはサリドマイド胎芽症とは異なった奇形なのか係争中の症例も多い
- WHO 主導で St. George's University of London でサリドマイド胎芽症の診断アルゴリズム（DATE）が作られた．極めて信頼性が高い．母親はサリドマイド薬剤が入手できる場所に住んでいたか、薬剤を入手できる時期に誕生日したのか、疫学を重視した２つの必要条件であり、さらに家族性発生がない、という３つの条件が診断の入口になっている
- サリドマイド胎芽症には外表と内臓奇形にいくつかの特徴がみられる．四肢低形成型と聴器低形成型に二分されている．四肢低形成型では上肢優位性と軸前縦列低形成、聴器低形成型では難聴、耳介奇形の他に Duane 症候群、顔面神経麻痺などを合併することが多い
- 胎芽症は胎芽期とりわけ最終月経から 35 ～ 50 日に、放射線、薬剤（とくに抗てんかん薬など）、ウイルス（風疹など）などの外的因子によって、四肢、眼、耳、心臓の形態機能異常が発生する
- 遺伝性の SALL4 関連症候群とサリドマイド胎芽症は形態学的に極めて類似しており、鑑別が困難な症例が多い
- 疫学的観点、外表と内臓奇形、遺伝子学的観点を考慮して、総合的診断が求められる

1. はじめに

サリドマイド (thalidomide) は「悪魔の薬」として 1961 ～ 1962 年に市場から回収された。しかし 1965 年を境に「福音の薬」として、免疫調整薬として復活した。現在，米国 FDA のほか、全世界的に、日本でも保険給付薬として「らい病」の結節性紅斑と多発性骨髄腫に使用が認められている。サリドマイド薬剤の製造販売を推進しているブラジルで、あらたなサリドマイド胎芽症（以下、サ症）児が発生している。サリドマイド薬害から 60 年程が経過しているにも関わらず、『自分の奇形はサリドマイドによるものではないか』という New claimer が多くの国々で現れている。どのようにサ症の診断を行うか、その原則について記述する。

2. 各国の New claimer の事情

ドイツでは 2,397 人が正式にサ症と認定されている。2009 ～ 2017 年、New claimers は 105 人が申請し、10 人が認定され、43 人却下、49 人未決状態である（図 1）[1]。英国ではもともと 467 人がサ症と認定されているが、2013 ～ 2018 年の New claimers は 276 人で、4 人がサ症と診断され、6 人が訴訟中、残りはサ症でないと診断されている（図 2）[2]。

またスペインでは 2010 年までに 24 人が認定されており、10 万ユーロの一時金の補償を受けている。いっぽう、186 人の New claimers に対して、2015 年 9 月 23 日に最高裁判所の判決では、奇形と

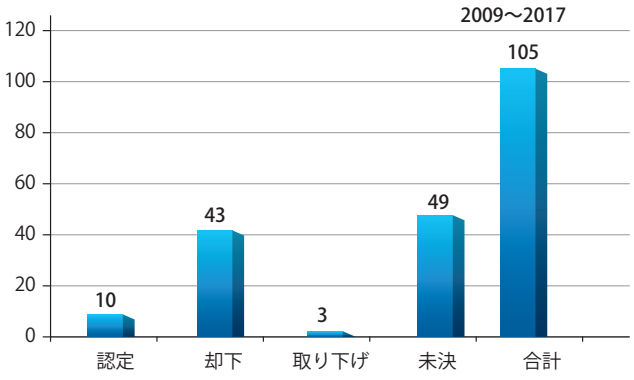


図 1　ドイツにおける New claimers

キーワード

New claimer、サリドマイド胎芽症の診断、診断項目と重症度、上肢低形成、聴器低形成、Duane 症候群、顔面神経麻痺、Holt-Oram 症候群、Okihiro 症候群、サリドマイド胎芽症診断アルゴリズム（Diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy : DATE）

サリドマイド薬剤と関連していないとして、発売元のGrünenthal（グリュネンタール ）社の勝訴で終わっている[URL1)]。

2013 年 12 月 2 日に 100 人以上のオーストラリアとニュージーランドの New claimer による裁判では、サリドマイド薬剤を当時発売した Distillers 社を買収した Diageo 社が 8,100 万ドル支払うことで和解が成立している[URL2)]。

このような事情を受けて、WHO は 2014 年ジュネーブでサ症の専門家会議を開催している。そこでは、英国 St George's University London でサ症診断アルゴリズム（Diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy：DATE）が作成中であることが述べられている[URL3)]。

3. サリドマイド胎芽症診断の必要条件

サ症の定義は、最終月経後の 34 ～ 50 日の間にサリドマイド薬剤を服用した妊婦から生まれた奇形症候群である。但し、遺伝性疾患でないことが重要である。また日本では、サリドマイドは 1959 ～ 1962 年頃まで、妊娠に伴うつわりや不眠症の薬として発売された（図 3）。胎芽症を診断する上で最も重要な母親のサリドマイド服用の証明は、すでに 60 年程前なのでカルテは破棄されており、さらに処方した医師は死亡していることから難しい。第Ⅱ章の図Ⅱ -4 で提示しているように、『サリドマイド薬剤のないところには、サリドマイド胎芽症はない』という疫学的観点から、①母親がサリドマイド薬剤入手可能な地域にいたかどうか、②生年月日はサリドマイド薬剤が発売されている時期かどうか、③遺伝による家族歴の有無の 3 つが、必要条件である。2019 年にようやく出版された DATE 論文もこの 3 点を挙げている（図 4）[3)]。

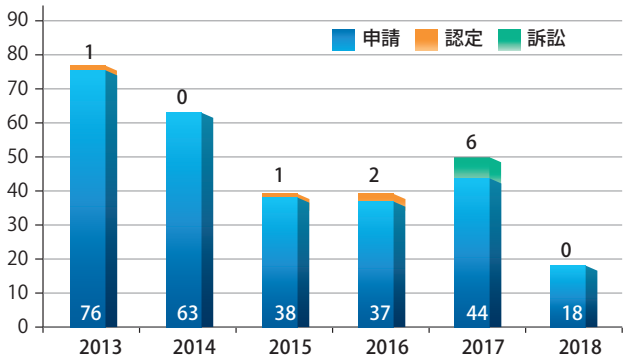


図 2　英国での New claimers

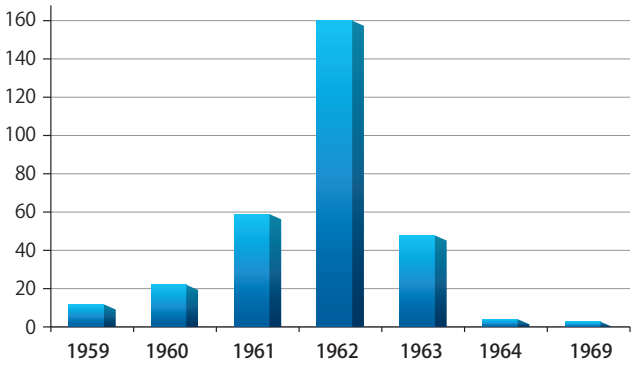


図 3　日本におけるサリドマイド胎芽症の誕生
西ドイツでは 1961 年 11 月にサリドマイド薬剤が市場からの回収が始まっている。一方、日本では 1962 年 9 月に回収が始まった。この 10 か月の遅れで、誕生した胎芽症児は回避できた症例ということになる。

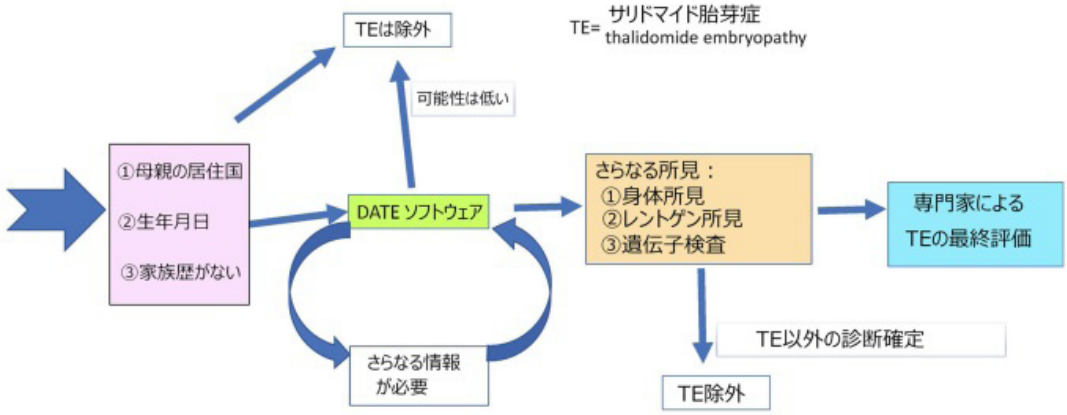


図 4　サリドマイド胎芽症の診断アルゴリズム :DATE の骨子（文献 3）より改変引用）
DATE Diagnostic algoruthm for thalidomide embryopathy

4. サリドマイド胎芽症の身体的特徴

厚生労働省（旧厚生省）のサ症のチェック項目は図 5 に提示している。当時、サ症は身体的特徴によって 3 つのグループに分けられた。1 つは上肢低形成群で 230/309（75%）人、もう 1 つは聴器低形成群 59/309（19%）人であり、2 つのグループの混合群 20/309（6%）になっている（図 6）。

① 軸前縦列低形成

上肢あるいは下肢の減数奇形は軸前縦裂低形成 preaxial longitudinal hypoplasia が特徴である。母指、大菱形骨、舟状骨、橈骨、上腕骨の順序で低形成が生じて、尺骨、尺側の手指が（中指、環指、小指）はほとんど侵されないか、最後に侵される。また骨格低形成に伴って、骨格筋の低形成もみられる（図 7）。さらに上肢帯筋では上腕骨、肩甲骨、鎖骨などは正常にも関わらず、低形成がみられる症例もある。

		右・R	左・L			右・R	左・L
上腕筋群低形成	Upper arm muscles hypoplasia			顔面神経麻痺	Facial paralysis		
肩関節脱臼	Dislocation of shoulder joint			外転神経麻痺	Abducens paralysis		
上腕骨欠損	Humerus defect			ワニの涙現象	Crocodile tears		
痕跡状	Humerus rudiment			その他の麻痺	Others paralyses		
短縮	Humerus shortening			耳道閉鎖・狭窄	Obstruction of auditory canal		
肘関節低形成	Elbow joint hypoplasia			耳介欠損	Auricle anotia		
前腕短縮・欠損	Forearm short or defect			低形成	Auricle microtia		
橈骨欠損・痕跡	Radius defect or rudiment			異形成	Auricle dysplasia		
尺骨短縮・欠損	Ulna short or defect			耳輪欠損	Helix defect		
手関節脱臼	Dislocation of wrist			低形成	Helix hypoplasia		
内反手	Club hand			異形成	Helix dysplasia		
母指球節低形成	Thenar muscle hypoplasia			感音性難聴	Sensorineural deafness		
母指欠損	Thumb defect			伝音性難聴	Conductive deafness		
母指痕跡	Thumb rudiment			混合性難聴	Mixed deafness		
低形成	Thumb hypoplasia			心奇形	Congenital heart defect		
三指節	Thumb triphalangia			その他の奇形	Others malformations		
第二指欠損・痕跡	Digit Ⅱ defect or rudiment					右・R	左・L
拘縮	Digit Ⅱ contracture			聴力	Auditory acuity	dB	dB
第三指欠損・痕跡	Digit Ⅲ defect or rudiment						
拘縮	Digit Ⅲ contracture			その他	Others		
第四指拘縮	Digit Ⅳ contracture			ランク	Rank		
下肢奇形	Lower extremity dysplasia						
股関節脱臼	Dislocation of hip joint						

図 5　サリドマイド胎芽症の厚生労働省の診断項目

最後のランクは、上肢低形成、難聴を主要な診断基準として、下肢低形成、心奇形、その他の内部障害の程度を加味して、5、4、3、2、1 あるいは A、B、C、D、E の等級に分けられている。5 あるいは A は最重症、4、B は重症、3、C は中等度、2、D は軽度、1、E は正常である。

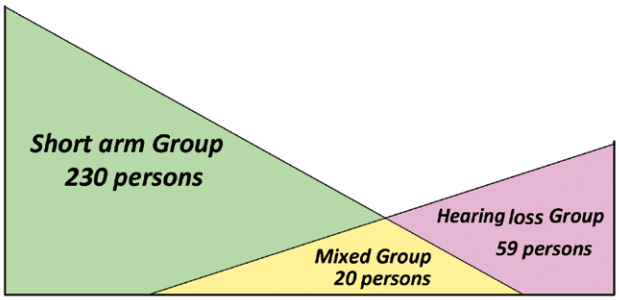


図 6　サリドマイド胎芽症の身体的特徴

上肢低形成群と聴器低形成群の 2 つのグループに分かれている。

② 対称性と上肢優位性

両側性障害が基本である。ある程度の左右差があることが多く、さらに一見片側は正常であるが、わずかに母指球筋のみが低形成になっている上肢低形成もある。これは薬剤が母体に吸収され、臍帯血を介して胎児に移行し、全身を循環するためと考えられる。最軽症例は、母指球筋低形成で、X 線で母指骨や大菱形骨、舟状骨の軽度の低形成のみである。日本のサ症では片側性の症例はない。ドイツの New claimer の中には、

利き手と非利き手の側の上肢長や周径差をもって、両側性障害があると主張することがある[4]。

さらに、わが国では下肢はほぼ侵されず、上肢のみに限定している症例が多い。

③ 上肢低形成の重症度分類

厚生労働省による分類では、上肢低形成の程度によって、最重度、重度、中等度、軽度の 4 段階に分類している（表 1、図 8、9）。頻度は重度、中等度、軽度、最重度の順になっている。

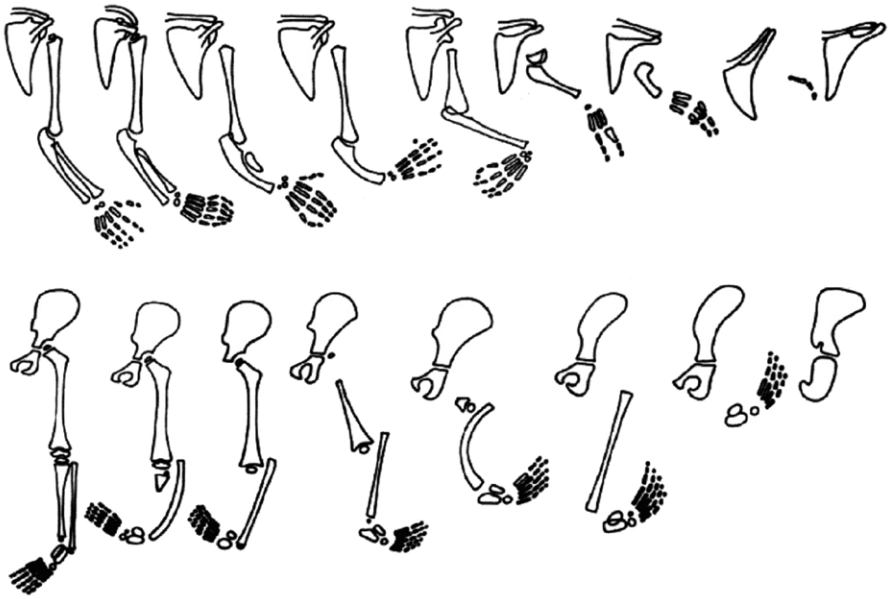


図 7　サリドマイド胎芽症の軸前縦列低形成のパターンと重症度

（Henkel HL, Willert HG: Dysmelia: A classification and a pattern of malformation in a group of congenital deformities of the limbs. J Bone & Surg 1969;51:399-414.）

表 1　上肢低形成の重症度分類基準

Most severe type 最重度	a) bilateral amelia or phocomelia b) amelia or phocomelia+severe ectromelia
Severe type 重度	a) phocomelia+ectromelia b) bilateral severe ectromelia c) severe ectromelia+ectromelia
Moderate type 中等度	a) severe ectromelia+hand anomaly b) bilateral ectromelia=forearm involvement c) ectromelia+hand anomaly =thumb involvement
Mild type 軽度	a) bilateral hand anomaly b) unilateral hand anomaly

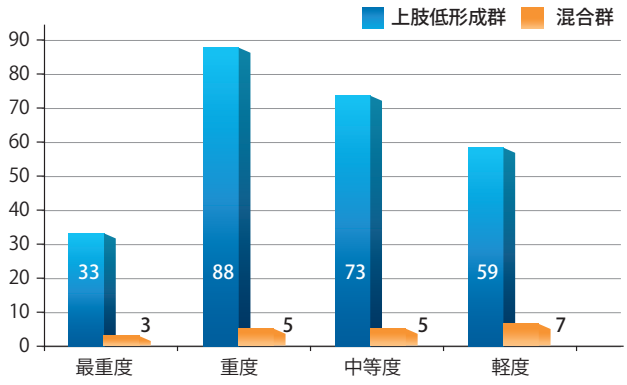


図 8　上肢低形成の重症度分類

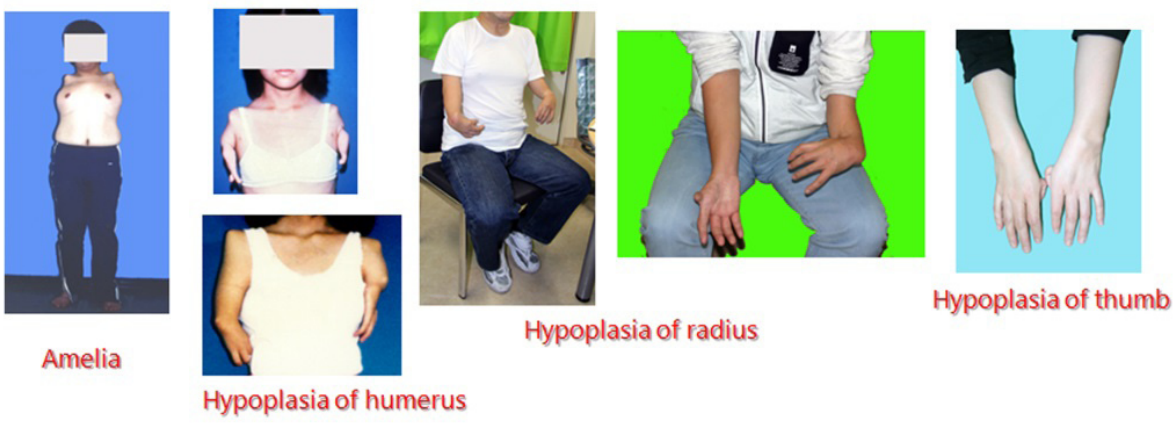


図 9　上肢低形成重症度の順序

④ 下肢低形成

英国認定患者 467 人中、65 人が下肢低形成を合併しており、ドイツでは 2,397 人中、150 人が下肢低形成を合併している。一方、日本では 309 人中、2 人が下肢低形成を合併している。図 7 が示しているように、脛骨、大腿骨の軸前低形成である。さらに日本でも足趾の欠損がないことが特徴である。またいずれも下肢単独の低形成ではなく、上肢低形成を伴っている[1、2]。

⑤ 聴器低形成

基本的に耳介、耳道、難聴の 3 つの要素がある。外耳および内耳の低形成に伴う外耳奇形、中耳道狭窄などに伴う伝導性難聴、第 8 脳神経の内耳神経の低形成による感音性難聴などがあり（図 10、表 2）[5]。さらにその他に、第 6 脳神経核欠損にともなう第 3 脳神経迷入支配徴候である Duane 症候群、第 7 脳神経核の低形成にともなう顔面神経麻痺や迷入再生徴候であるワニの涙現象を随伴することが多い。聴器低形成群に上肢低形成を合併する確率は 20/309（6%）人ほどとされている。聴器低形成の重症度は、基本的に難聴の程度によって決められている。したがって、聴器低形成の重症度は裁判資料作成時の 12 ～ 14 歳児のころの難聴程度に基づいている。今日､ある症例では「3: 中等度」であったものが 30 ～ 40 歳代で「5: 最重度」になっている。加齢に伴った難聴増悪は著明である。また顔面神経麻痺罹患患者の今日的問題には、加齢に伴う眼瞼下垂があり、形成外科的治療が適応になる。

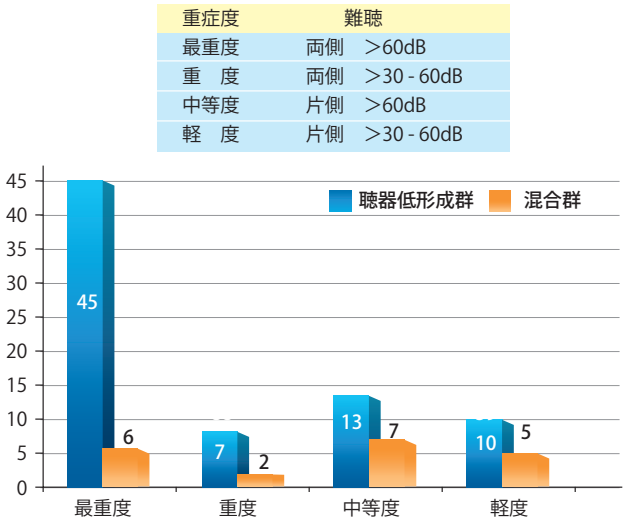


図 10　聴器低形成の難聴による分類基準

5. サリドマイド胎芽症の診断

1970 年代のサ症の認定時には、外表奇形と単純 X 線所見に基づいて診断を行った。さらに、診断が比較的容易な心臓奇形、鎖肛などの所見も重症度に加味された。近年の CT、MRI などの画像診断の進歩は、軽度の外表奇形と診断されていた症例も、内部臓器奇形の合併が少なくないことを明らかにしている（詳細は「Ⅶ. 放射線診療と評価」参照）。今後、英国の DATE に組み入れられていないレントゲン以外の画像も New claimer の診断に取り入れた日本版 DATE が作成される予定である。

サ症の診断の 1 つの問題点は、極めて類似の奇形を呈する遺伝性疾患が多数あることであるため、この鑑別が必要である。この中には、① Holt-Oram 症候群 —TBX5 遺伝子異常（SALL4- 関連性 H-O 症候群もある）、② Duane-radial ray 症候群 (Okihiro 症候群) —SALL4 の突然変異、③ Townes-Brocks 症候群 ＝鎖肛 + 耳介奇形 + 母指奇形 + 腎奇形、常染色体優性遺伝疾患 SALL1 遺伝子（染色体 16q12.1）のヘテロ変異により発症する、④ TAR（Thrombocytopenia-absent radius）症候群 —RBM8A 遺伝子、染色体 1q21.1、⑤ VATER 症候群あるいは VACTERL 症候群は、V ＝椎体異常、A ＝鎖肛・肛門奇形、TE ＝気管食道瘻、R ＝腎奇形 (renal)・橈骨側奇形（radial）という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名されている。さらに C= 心奇形 (cardiac)、L= 四肢奇形（limb）を含め、VACTERL 連合と呼ぶこともある。さらに、⑥ Fanconi 貧血（心臓、四肢、椎体の異常）も鑑別診断の 1 つに挙げられることもある。

基本的には、家族歴がないことによって、遺伝性疾患を除外することになる。

表 2　聴器低形成の種類と分類

N=75	(♂ 43, ♀ 32)	150 耳
耳介変形		77 耳
	無耳症	10
	小耳症	47
	異形成	20
耳道変形		64 耳
	閉鎖症	28
	狭窄症	36
難聴		147 耳
	伝音性	18
	感音性	97
	混合性	32

（文献 6）より改変引用）

6. 日本における New claimer

2015 ～ 2019 年の 4 年間で、サリドマイド被害者の公益財団法人「いしずえ」からの依頼で、4 症例を検討する機会があった。この中で、サ症の特徴を有している 2 症例を提示する。

【症例 1】1962 年生まれ男性。両手三節症（図 11、図 12）。腹部 CT と MRI では胆嚢欠損、右腎高度萎縮、右後腹膜多発性嚢胞と血管奇形の疑い（図 13、図 14）。

図 11　両手の三節症
母指が通常の二節でなく、三節症になっている。母指球筋低形成を合併している。
これは実際には母指ではなく、多指症である。機能的に母指としての把握 grip、把持 pinch の機能がない。把持は示指の位置にある手指と豆状骨との間で行っている。把持は示指と中指の位置にある手指で行っている。

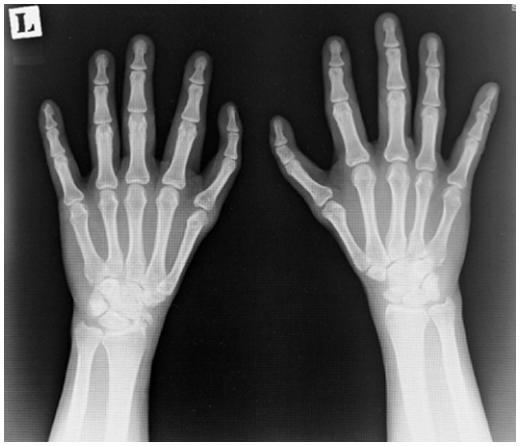


図 12　両手の X 線所見
母指は三節症になっており、大菱形骨、舟状骨、橈骨茎状突起の低形成がみられる。

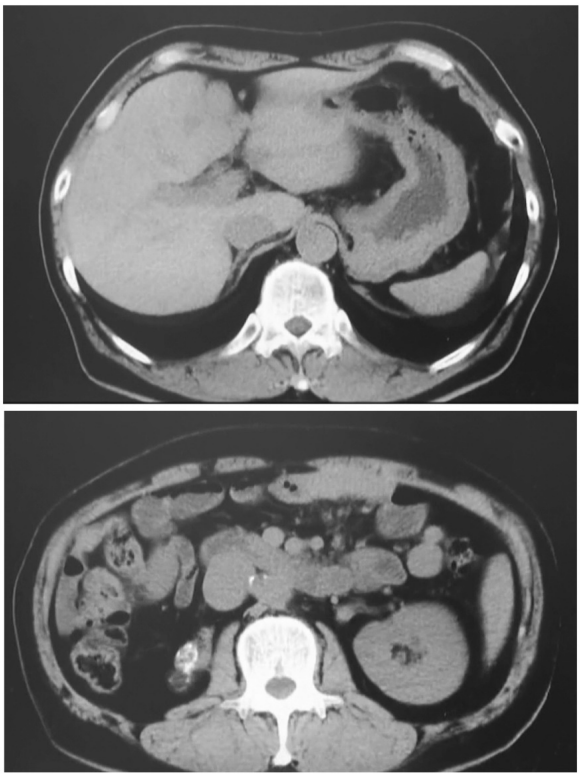


図 13　腹腔 CT 水平断
上段は肝臓胆嚢レベルの水平断で胆嚢欠損がある。下段は腎臓レベルで右腎の高度萎縮がみられる。（画像は、断りが無ければ、向かって右が臓器左側、向かって左が臓器右側を示している）

図 14　腹腔 MRI―冠状断
右腎高度萎縮、右後腹膜多発性嚢胞と血管奇形の疑いの所見である。

【症例 2】1971 年生まれ女性。左前腕手低形成、右母指球筋低形成（図 15）。上肢の X 線所見では、左橈骨と母指低形成、左手根骨の分離が不明瞭である。一方、右前腕と手の X 線所見は技術的な問題で、不明瞭であるが、少なくとも母指は低形成が認められる（図 16）。

股関節の３D-CT では左股関節臼蓋低形成による大腿骨頭は亜脱臼位になっている（図 17）。さらに腹腔 CT 矢状断では、右腎高度萎縮があり、左臼蓋低形成、側彎症がみられる（図 18）。

図 15　両前腕と手の所見

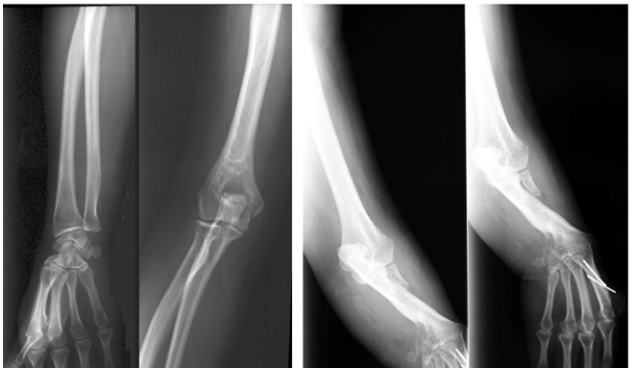


図 16　両前腕と手の X 線所見
向かって右の X 線写真は、左前腕と手を示している。向かって左の X 線写真は、右前腕と手を示している。左橈骨欠損、尺骨低形成、手根骨分離不能であり、右母指骨低形成などがみられる。

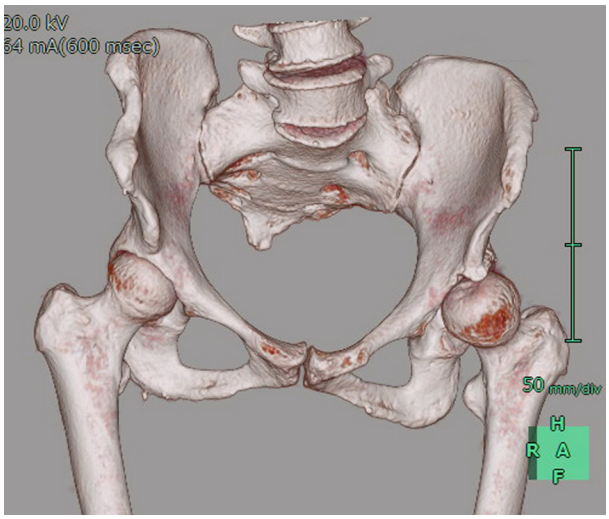


図 17　3DCT による左股関節臼蓋低形成

症例 1 と症例 2 は、外表奇形は軸前低形成であり、さらに右腎高度萎縮あるいは無形成があり、サ症の所見と違わない。家族歴はない。唯一の相違は誕生日が異なっていることである。サリドマイド薬剤が販売されていた 1962 年と、市場から回収が終了したとされている 1971 年である。DATE に従うと、症例 1 はサ症の可能性が高い。一方、症例 2 では可能性は低いことになる。

図 18　腹腔 CT による右腎高度萎縮
側彎症を著明である。

7. SALL4 関連症候群との鑑別

ヒトでは染色体 20q13 にある転写因子 SALL4（Sal-like: キイロショウジョウバエの発達調整因子（sal）に関連するヒト遺伝子である転写因子 SALL（sal-like）4（サルフォーアと読む）遺伝子、また SALL 転写因子には 1、2、3 もある）の異常によって SALL4 関連症候群が出現する。この中には、Duane-radial ray（デュアン一橈側列、英語発音はデュエンである）症候群 (DRRS, Okihiro 症候群 [5] : Micheal Masaru Okihiro[6] はハワイの神経内科医である)、acro-renal-ocular（上肢端 - 腎 - 眼）症候群 (AROS)、Holt-Oram 症候群 (HOS) が出現し、これらはサ症と形態学的に極めて類似している。サ症の英語圏第 1 報告 [7] 者オーストラリアの McBride が、1994 年に Thalidomide

may be a mutagen[8] を書いて、「mutagen（変異原）」を『遺伝するかもしれない』と誤解され、サリドマイド被害者は不安のどん底に落ち、しばらく BMJ 上で論争が繰り広げられた。McBride 報告の第 2 症例は、SALL4 症候群の第一人者の Kohlhase J によると、SALL4 関連疾患であるとしている[9]。SALL4 関連疾患の臨床症状の中に（表 3）[URL4]、サ症の特徴がほぼ含まれている。

8, 胎芽症と遺伝性

最も有名な胎芽症の 1 つに先天性風疹症候群がある。胎芽症の感受性が高い最終月経から 35 ～ 50 日の罹患では、心疾患、視力障害、聴覚障害の 3 大徴候が揃っているが、これ以降に罹患した胎芽症では、聴覚障害のみになる[URL5]。サリドマイド薬剤、風疹などの因子は変異原（mutagen）であるが遺伝性ではない。SALL4 遺伝子異常によってサ症と鑑別が困難な症候が出現する。逆に、SALL4 関連疾患の鑑別にサ症の鑑別が含まれている。しかし、いまだサ症患者の遺伝解析は行われていない。

文献

1) 私信，9 月 21 日 2018 年，Dr. Christina Ding-Greiner, Institute of Gerontology, University of Heidelberg, Germany.
2) 私信 , 9 月 21 日 2018 年，Dr.Dee Morrison, The Thalidomide Trust, St Neots, UK.
3) Mansour S, Baple E, Hall CM: A clinical review and introduction of the diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy (DATE), Journal of Hand Surgery, 2019,44(1):96-108.
4) 私信，7 月 14 日 2019 年，Dr. Christina Ding-Greiner, Institute of Gerontology, University of Heidelberg, Germany.
5) 田中美郷 . 耳鼻咽喉科領域のサリドマイド胎芽病 . 耳鼻咽喉科 58:35-44, 1986
6) Okihiro MM, et al: Duane syndrome and congenital upper-limb anomalies. A familial occurrence. Arch Neurol.1977 Mar;34(3):174-9.
7) McBride WG:Thalidomide and congenital abnormalities. Letter to the Editor, The Lancet 2,Dec.16,1961:1358.
8) McBride WG: Thalidomide may be a mutagen. BMJ. 1994 Jun 18; 308(6944):1635–1636
9) Kohlhase J, et al: Mutations at the SAL locus on chromosome 20 result in a range of clinically overlapping phenotypes, including Okihiro syndrome, Holt-Oram syndrome, acro-renal-ocular syndrome, and patients previously reported to represent thalidomide embryopathy. J Med Genet 2003;40:473-478.

参考 URL

1) BBC News: Badcock J : Spain’ s forgotten Thalidomide victims see glimmer of hope. 23 Dec.2016. https://www.bbc.com/news/world-38386021
2) BBC News:Willmore J: Australia thalidomide victims win $81m payout. https://www.aljazeera.com/news/asia-pacific/2013/12/australian-thalidomide-victims-81m-payout-201312311650206211.html
3) WHO: Thalidomide Embryopathy - Report of a meeting of expert. www.who-umc.org/graphics/28280.pdf
4) Kohlhase J: *SALL4*-Related Disorders. GeneReviews® -NCBI Bookshelf [Internet]. Initial Posting: August 16, 2004; Last Update: January 15, 2015. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1373/#__NBK1373_ai__
5) Katow S: Surveillance of congenital rubella syndrome in Japan, 1978–2002: effect of revision of the immunization law. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.03.055Get rights and content

［栢森良二］

表 3　SALL4 関連疾患の臨床所見

目	小眼球（まれ）；虹彩や網膜、脈絡膜の欠損；白内障；視神経乳頭形成不全
上肢	橈骨に随伴した尺骨の短縮；合指；内反手；上腕骨の短縮；三角筋の低形成
腎臓	腎無形成、交叉性腎転位、腎臓の位置異常
耳／聴覚	感音性難聴と伝音性難聴のいずれかまたは両方、耳介異常、外耳道のスリット状開口、小耳
心臓	心房中隔欠損、心室中隔欠損、ファロー四徴
消化器系	肛門狭窄、鎖肛
顔	内眼角贅皮（ぜいひ）、両眼隔離、低い鼻梁、片側顔面萎縮
下肢	弯足、内反足、脛骨半肢、合指症
脊椎	融合脊椎
脳下垂体	成長ホルモン分泌不全、出生後の発育不全、脳下垂体低形成
中枢神経系	神経管欠損（まれ）；脊髄髄膜瘤は 2 症例で観察された [J Kohlhase 未発表]
血液	軽度血小板減少症と白血球増多症がみられることがある

参考 URL 4) より引用

V 内科診療

1 生活習慣病対策

ポイント

- 全体的に男性に多く生活習慣病が認められているが、今後、閉経を迎えるサリドマイド胎芽症者が増えていくと女性にも生活習慣病の割合が増えていくことが予想される
- 脂肪肝の約 4 割に脂質異常症を認めた．痛みを伴わない検査である腹部超音波検査で脂肪肝を指摘された場合は積極的に採血を行って、脂質代謝異常などの生活習慣病、メタボリックシンドロームの有無を調べることが望ましい
- 上肢低形成や聴器低形成以外に心臓奇形、無胆嚢症など内部障害を合併している症例も少なくない．胆嚢欠損の約 4 割に塊椎を認めた．肩こりや痛みのある人の場合、健診などの腹部超音波検査で無胆嚢症を認めた場合は塊椎の合併も考慮し頸椎 X 線検査や MRI 検査を施行することが望ましい

1. 生活習慣病

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）においても日本の一般人口と同様に生活習慣病を認めている。

① 生活習慣病の定義と概念

生活習慣病とは、不適切な食生活（エネルギー・食塩・脂肪の過剰等）、運動不足、喫煙、飲酒などの生活習慣が原因で発症したり進行する病気のことで、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症などがある。

近年、日本の一般人口において急速な人口高齢化の進展に伴い、疾病構造も変化し、疾病全体に占める糖尿病、高血圧、脂質異常症、癌、虚血性心疾患、脳血管疾患等の生活習慣病の割合が増加傾向である。

② サ症における生活習慣病の頻度

サ症における生活習慣病の頻度をみてみると表 1 の通りである。男女ともに脂肪肝、高血圧の頻度が高く、全体の約半数に認められた。次いで非アルコール性脂肪性肝疾患、脂質異常症、中心性肥満、高尿酸血症、耐糖能異常の順に多く認められた。メタボリックシンドロームは男性のみで、男性の約 20%に認めた。今回の健診の結果では全体的に男性に多く生活習慣病が認められている。特にメタボリックシンドロームは男性にのみ認められた。これは女性ホルモンなどがメタボリックシンドロームの発症に抑制的に働いている可能性がある。現状では男性ホルモン、女性ホルモンとインスリン感受性、メタボリックシンドロームの関係について定説はない。しかしながら、女性は閉経前と

表 1　サリドマイド胎芽症における生活習慣病の頻度

因子	全体（%）	男性（%）	女性（%）
中心性肥満	20/82 (24.4)	14/33 (42.4)	6/49 (12.2)
脂質異常症	26/73 (26.3)	18/44 (40.9)	8/55 (14.5)
高血圧	42/85 (49.4)	26/39 (66.7)	16/46 (34.8)
耐糖能異常	16/98 (16.3)	12/43 (27.9)	4/55 (7.3)
高尿酸血症	22/99 (22.2)	19/44 (43.2)	3/55 (5.5)
中心性肥満と脂質異常症	3/94 (3.2)	3/40 (7.5)	0/54 (0.0)
中心性肥満と高血圧	5/85 (5.9)	2/34 (5.9)	3/51 (5.9)
中心性肥満と糖代謝異常	1/ 91 (1.1)	0/37 (0.0)	1/54 (1.9)
メタボリックシンドローム	7/87 (8.0)	7/34 (20.6)	0/53 (0.0)
脂肪肝	43/84 (51.2)	25/37 (67.6)	18/47 (38.3)
非アルコール性脂肪性肝疾患	16/48 (33.3)	13/24 (54.2)	3/24 (12.5)
骨粗鬆症	8/64 (12.5)	3/27 (11.1)	5/37 (13.5)

キーワード

生活習慣病、脂肪肝、脂質異常症、高尿酸血症、メタボリックシンドローム、無胆嚢症、塊椎、閉経

考えられる 50 歳以下では HOMA-R3 以上（HOMA-R :homeostasis model assessment insulin resistance はインスリン抵抗性の指標で、HOMA-R= 空腹時インスリン値（μ U/mL）×空腹時血糖値（mg/dL）/405 で求まる。HOMA-R 1.6 以下で正常、HOMA-R 2.5 以上でインスリン抵抗性ありと判断される。よって HOMA-R3 以上ということはインスリン抵抗性あり、ということである）にもかかわらずメタボリックシンドロームの頻度が有意に低いという報告がある。無月経、高アンドロゲン血症を伴う多嚢胞性卵巣症候群ではメタボリックシンドローム類似のインスリン抵抗性の状態になること、メトフォルミン、チアゾリジン系の薬剤によりインスリン抵抗性の改善を図るとメタボリックシンドローム類似の病態のみならず無月経にも改善が認められる報告がある [1] ことからも、女性ホルモンとメタボリックシンドロームの病態には相互に影響があることが予測される。今後、閉経を迎えるサ症者が増えていくと生活習慣病の割合が増えていくことが予想される。

脂肪肝もメタボリックシンドローム同様男性に多く認められた。男性は女性の約 4 倍多く非アルコール性脂肪性肝疾患を認めた。男性の脂肪肝の割合は 30 歳以上でほぼ変わらず、一方、女性は年齢と共に脂肪肝の割合が増え、60 歳代で脂肪肝の割合が男女で等しくなるという報告もある [2]。メタボリックシンドロームの発症頻度が男性に多かった理由と同じく、この報告からも女性ホルモンが脂肪肝の発症頻度に影響することが示唆される。エストロゲンが内臓肥満を抑制するため、閉経で女性ホルモンが減少すると脂肪肝の進展につながることが予想される。よってこれから閉経を迎えることにより女性のサ症にも脂肪肝が増えてくることが予想され、今から食事に気をつけるなどして脂肪肝を予防していくことが肝要と思われる。なお、脂肪肝の約 4 割に脂質異常症を認めた。脂肪肝はメタボリックシンドロームの肝臓の表現型と一般にも言われている。今回の結果からも、痛みを伴わない検査である腹部超音波検査で脂肪肝を指摘された場合は積極的に採血を行って、脂質代謝異常などの生活習慣病、メタボリックシンドロームの有無を調べることが望ましいと考えられる。

高尿酸血症、脂質異常症は動脈硬化、腎機能低下の危険因子と考えられ、健診によるこれら生活習慣病の早期発見および食事、栄養指導を含めた早期治療が重要であると考えられる。サ症の食生活習慣を検討したところ、肉を週 3 ～ 7 回食べる人の割合が多く認められた（図 1）。食生活習慣と生活習慣病の間に統計学的に有意な関連性は認めなかったが、脂質異常症が多いことを考慮すると、今後、食事療法として肉類を控えることを指導していくことが推奨される。更に果糖の過剰摂取も高尿酸血症を引き起こす食習慣として重要である [3]。サ症の食生活習慣（図 1）より、果物を毎日食べる人の割合もやや多く、今後、果糖を多く摂り過ぎないように併せて指導することが推奨される。

また、高尿酸血症はレニン・アンギオテンシン系を介して慢性腎臓病の発症に関連していることが知られている。上肢障害型の透析導入が難しいことを考えれば、腎機能の保護は重要な課題である。サ症を診察す

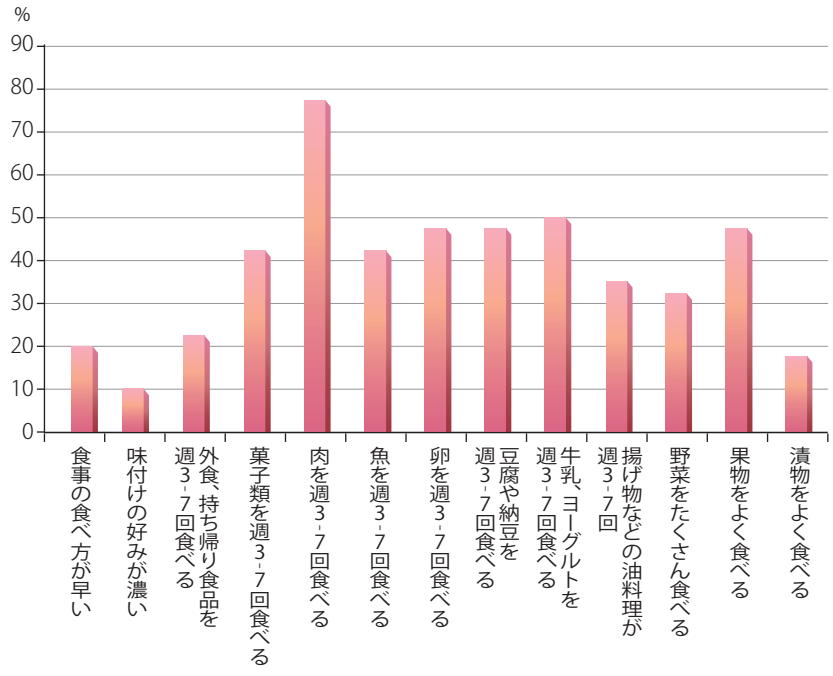


図 1　食生活習慣

る医師は尿酸値を含め、腎機能を保護するという視点を欠いてはならない。

今回の健診でサ症において高血圧は左室肥大の危険因子として関連を認めなかったが、心電図にて左室肥大を認めた場合は、潜在的な高血圧が診断されていないことによる左室肥大を疑い、心臓超音波検査などで精査をすることを提言する。心電図で左室肥大と診断された場合は、家庭血圧を測定しながら主治医の指導の下で血圧を適切にコントロールする必要がある。採血が困難な上肢低形成型のサ症は虚血性心疾患のカテーテル治療や透析のためのシャント手術が困難である。脳血管疾患を含めたこれら「血管の病気」を予防する必要性は極めて高い。血圧のコントロールは脳を含めた血管疾患を予防するうえで重要である。なお、上肢障害があっても障害が軽症の方は、普段、血圧を上肢で測る習慣があるようだ。しかし、障害で上肢周囲径が短ければ、血圧の結果が過小評価されやすいことなどは今後起こりうる問題点、課題として挙げられる（別項 XII 2. 参照）。

2. 無胆嚢症

サ症者では上肢低形成や聴器低形成以外に心臓奇形、無胆嚢症など内部障害も合併している症例も少なくない。今回の健診でも、先天性と思われる身体内部の異常を脳神経、頸椎、血管、胆嚢、肝臓などに認めた[4]。これら内部障害の関連を無胆嚢症を中心に検討したところ、胆嚢欠損を認めたサ症の約 4 割に塊椎を認めた。肩こりや痛みのある人の場合、健診などの腹部超音波検査で無胆嚢症を認めた場合は塊椎の合併も考慮し頸椎 X 線検査や MRI 検査を施行することが望ましいと思われる。さらに無胆嚢症は上肢低形成型ないし混合型の方にみられ、聴器低形成型のみの方には認めなかった。また、塊椎のうち 87.5% が上肢低形成型ないし混合型であった。上肢低形成とこれらの内臓器障害（無胆嚢症、塊椎）に統計学的には有意な関連は認めなかったが、奇形学的な観点から若干の考察を加えよう。椎骨の発生は妊娠第 6 週の間に始まるとされている。また、塊椎は妊娠 3 ～ 8 週に局所的な血流障害があることが原因と考えられているが、これは上肢障害が発生しやすい胚子期（妊娠 3 ～ 7 週）とほぼ一致する。サ症の発生機序として血管新生の抑制の可能性が指摘されてきたことも考えると上肢障害を有するサ症に塊椎が合併することは不思議ではない[5]。

文献

1) 野口義彦，龍野一郎，齋藤康 : 女性外来診療マニュアル　B. 女性によくみられる疾患　2. 女性とメタボリックシンドローム . 婦人科治療　2007；4:518-522.

2) Kojima S, Watanabe N, Numata M, et al: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J Gastroenterol 38:954-961, 2003.

3) 益崎裕章，屋比久浩市，山川研 : 特集内分泌疾患 : 診断と治療の進歩　トピックス　III 最近の話題　2. 尿酸代謝異常をめぐる新たな展望．日本内科学会雑誌 2012；101:1027-1033

4) 蓮尾金博，和田達也 : サリドマイド胎芽病者の身体内部の異常に関する研究．吉澤篤人 : 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業「全国のサリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究（H23- 医薬 - 指定 -023)」平成 24 年度総括・分担研究年度終了報告書．2013，14-16.

5) 吉澤篤人 : 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業「全国のサリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究（H23- 医薬 - 指定 -023)」平成 23 年度総括・分担研究年度終了報告書．2013，1-5

［志賀智子］

V 内科診療

2 内分泌・代謝障害

- 運動制限からくる肥満症に留意する
- おも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

1. はじめに

国立病院機構京都医療センターでは、これまでに男性 16 名、女性 31 名の計 47 名（平均年齢 52 歳）の健診を行った。そのうち男性 4 名、女性 8 名の計 12 名は 2 回の健診を行い、のべ健診人数は男性 20 例、女性 39 例の計 59 例（平均年齢 53 歳）となった。以下にその概要を示す。

- 高血圧症で 7 名（男 3、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。
- 男性 1 名（6.3 %）と女性 9 名（29 %）に肥満（BMI>25kg/m^2）を認めた。女性のうち 1 名は BMI=34.4 の中等度肥満（2 度）であった。以上のうち 2 名は前回 BMI26 →今回 23kg/m^2（60 → 53kg）、前回 BMI27 →今回 23kg/m^2（73 → 63kg）とそれぞれ減量されていた。
- 男性 4 名(25%、うち 2 名は改善)と女性 4 名(13%)が ALT 高値（>30 IU/L）であった。
- 男性 8 名（53%）、女性 19 名（61%、うち 2 名は改善）に高 LDL コレステロール（Friedewald 式による）血症（>120 mg/dL）を認めた。また、男性 6 名 (38%) と女性 7 名 (23%) に高中性脂肪 (TG) 血症 (>150mg/dL) を認めた。低 HDL コレステロール血症 (<40mg/dL) を男性 1 名 (6.3%) に認めた。
- HbA1c(NGSP) 高値 (>6.2%) は、男性 3 名 (19%)、女性 3 名（10%）に認めた。
- 男性 7 名（44%、うち 1 名は 8.3 mg/dL）と女性 3 名 (9.7%) に高尿酸血症 (>7.0mg/dL) を認めた。
- 男性 1 名（eGFR =55）と女性 2 名（eGFR =17、59）が CKD（eGFR<60 mL/min/1.73m^2）のカテゴリーであった。
- 骨密度は、腰椎で骨粗鬆症レベル（YAM<70%）が 3 名（男 1、女 2）、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 8 名（男 1、女 7）、骨量減少レベルが 17 名（男 5、女 12）であった。
- 血中 TSH 値を測定した 29 名中 3 名（10%）に異常を認めた。2 名（6.9%、男 1、女 1）が軽度高値、1 名（3.4%、女）が軽度低値であった。

2. 生活習慣病

当センターで健診を 2 回受けた 12 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健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）あった。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。

3. 過体重

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）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。当センターで健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

生活習慣病、肥満症、脂肪肝、脂質異常症、耐糖能障害、慢性腎臓病 (CKD)、骨粗鬆症、甲状腺機能異常、内分泌・代謝異常

満（BMI>25）に該当する者が 5 人に一人（21%）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。

4. 脂肪肝

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（56%）、女性 12 名（39%）に認めた。食生活の改善が求められる（NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014：日本消化器病学会編）。

5. 脂質異常症

半数以上（27/47 名、男性 8 名 [53%] と女性 19 名 [61%]）に高 LDL コレステロール血症（>120mg/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 2 名、170 mg/dL 台が女性に 2 名、200 mg/dL 台が女性に 2 名あった。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 2 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（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017：日本動脈硬化学会編）。

6. 糖代謝異常

HbA1c（NGSP）値は、7%台が 1 名（治療中）、6%台が 5 名（うち 2 名は治療中、別の 1 名は初回異常なし）であった。2 回の健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（糖尿病診療ガイドライン 2019：日本糖尿病学会編）。

7. 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。男性の 1 名は血中尿酸値が 8 mg/dL 台であったことから、尿路結石や腎障害、高血圧や虚血性心疾患、糖尿病やメタボリック症候群など、いずれかの合併症が並存する場合は薬物治療が勧められる（尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版 2019：日本痛風・核酸代謝学会編）。

8. CKD

CKD の詳細は他項に譲るが、eGFR が 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。サ症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（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018：日本腎臓学会編）。

9. 骨粗鬆症

骨密度から骨粗鬆症と診断されるものは男性 2 名（13%）、女性 8 名（26%）であった。骨量減少は男性 5 名（31%）、女性 14 名（45%）であった。骨粗鬆症の危険因子は内的要因として、① 55 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（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015：日本骨代謝学会編）。サ症では、特に⑧に注意が必要であると思われる。

10. 内分泌・代謝異常

今回は内分泌機能に特に注目した健診は行っていないが、サリドマイド自体に以下のような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曝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。

サリドマイドやその誘導体であるレナリドミドの内分泌・代謝領域における副次的効果：

① 耐糖能異常：インスリン抵抗性の増大 [1)]
② 甲状腺機能低下症 [2-5)]：頻度は 0.9%（添付文書より）
③ 甲状腺中毒症：甲状腺炎の惹起 [6, 7)]
④ 副腎機能低下症 [8)]
⑤ 性腺機能低下症 [9)]

文献

1) Iqbal N, Zayed M, Boden G. Thalidomide impairs insulin action on glucose uptake and glycogen synthesis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 23:1172-6, 2000
2) Alexander, IRW. Acute Myxedema. Br Med J 2:1434, 1961
3) de Savary N, Lee R, Vaidya B. Severe hypothyroidism after thalidomide treatment. JR Soc Med 97:443, 2004
4) Figaro MK, Clayton W Jr, Usoh C, et al. Thyroid

abnormalities in patients treated with lenalidomide for hematological malignancies: results of a retrospective case review. Am J Hematol 86:467-70, 2011

5) Iams WT, Hames ML, Tsai JP, et al. Increased serum tumor necrosis factor α levels in patients with lenalidomide-induced hypothyroidism. Exp Hematol 43:74-8, 2015

6) Stein EM, Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Thyroid 17:681-3, 2007

7) Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. J Natl Cancer Inst 103:1572-87, 2011

8) Yorke RA, Sutton WS, Kilshaw D, et al. Neuropathy, hypoglycaemia, and adrenal dysfunction during treatment with thalidomide. Br Med J 8:306, 1962

9) Ordi J, Cortes F, Martinez N, et al. Thalidomide induces amenorrhea in patients with lupus disease. Arthritis Rheum 41:2273-5, 1998

［田上哲也］

V 内科診療

3 腎疾患と高血圧、循環器疾患

- 透析に陥らないよう CKD の早期発見に努め、見つかったら早めに腎臓内科専門医に紹介する
- 腎・尿路・泌尿器系の奇形に注意する
- 血圧は必ず正確に測定すべきであるが、上肢での血圧測定が難しい場合、下肢の内果周辺で測定し、推定式を用いて上肢の収縮期血圧を推定する
- 先天性心疾患を見逃さないようにする
- 著明な心電図異常や心臓超音波検査異常が見つかった場合、サリドマイド胎芽症を扱える病院の循環器内科医に紹介する

1. 慢性腎臓病 (CKD)

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）では、運動不足や肥満、耐糖能障害、脂質異常症、高血圧（血圧測定が行われず診断が遅れがち）などの生活習慣病により chronic kidney disease (CKD) に陥りやすい。一部のサ症者は医療施設での診療を回避する傾向があるほか、薬の副作用に対する懸念から積極的な薬の内服を嫌うため生活習慣病が進行し易いことを理解しておく必要がある。

① CKD の定義と概念

広く知れ渡った概念であるが、念のため下に示す。

i 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿の存在が重要。

ii GFR ＜ 60 mL ／分／ 1.73 m^2

i , ii のいずれか、または両方が 3 カ月以上持続する。

* Cr: クレアチニン (creatinine) * GFR: 糸球体濾過量 (glomerular filtration rate)

CKD の原因疾患の多くは、検尿異常を来す慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群、糖尿病性腎症、高血圧性腎疾患（腎硬化症など）である。その他にも片腎や多発性嚢胞腎などの解剖学的異常、尿細管障害による低 K 血症などの電解質異常も含まれる。

② CKD の診断と考え方

日常臨床では、CKD は 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿と GFR ＜ 60 mL/ 分 /1.73 m^2 で診断する。

また、GFR は血清クレアチニン（Cr）と年齢、性別より成人では日本人の GFR 推算式を用いて推算 GFR（eGFR）として評価する [1)]。したがって、日常的検査さえ実施すれば診断は容易である。

さらに、eGFR によって腎機能障害の程度を分類する。45 ≦ eGFR ＜ 60 だと G3a、30 ≦ eGFR ＜ 45 だと G3b、15 ≦ eGFR ＜ 30 だと G4、eGFR ＜ 15 だと G5 となる。とくに、60 ≦ eGFR の G1 や G2 の腎機能が保たれているケースはよいが、G3a 以上のサ症者は腎臓内科の専門医に紹介し、専門医と連携しながら腎機能保護に努めなければならない。

サ症では四肢の先天性奇形だけではなく、内臓器の先天性異常も多い。腎・尿路奇形も例外ではなく、内科系診療を行う際、超音波検査や CT、MRI などによる内臓器の検討を一度はしておくべきである（厚労省のサ症研究班のドック健診に応募したサ症者は必ず検討を受けている）。片腎や腎盂の形態的異常、尿管・膀胱の形態的異常、停留睾丸などについてチェックしておく必要がある。片腎だとそれだけで中高年に腎機能が低下することもあるし、停留睾丸を放置すると悪性腫瘍につながりやすいとされており、わが国でもドイツ、英国でもサ症専門家から注意すべき項目として取り上げられている。

慢性腎臓病 (CKD)、生活習慣病、GFR、腎･尿路奇形、停留睾丸、CVD、腎生検、血液透析、シャント、高血圧、上肢障害、肘部、血圧測定法、マンシェット、下肢血圧、肢収縮期血圧予測値、末梢動脈疾患 (PAD)、左右差、ドプラー血流計、高血圧治療ガイドライン、コンプライアンス、先天性心疾患、虚血性心疾患、心不全、心電図、心臓超音波検査、心臓カテーテル、冠動脈、聴覚障害

③ CKD の重要性と進行について

CKD は心血管疾患（cardiovascular disease:CVD）の危険因子であり、GFR が低下すればするほど相対リスクは高くなるため、そういう意味でも CKD の有無を検討すべきである。

また、糖尿病や高血圧を原因とする CKD 患者では、腎炎を原疾患とする CKD 患者以上に CVD 発症のリスクが高いとされているが、いずれの疾患も今後サ症者に合併し易い疾患であるため、それらの管理・治療は極めて重要である。初老期を向かえるサ症者すべてに言えるが、これらの生活習慣病をきちんとコントロールしていくために、サ症者一人ひとりに必ず内科医がついて定期的に見守っていく形が望ましい。

CKD G3a 以上のステージのサ症者を診た場合、腎臓内科専門医と連携して、なるべく GFR が保たれるように尽力する。治療の基本は原疾患の治療であり、例えば糖尿病性腎症であればまず糖尿病のコントロール、原発性糸球体腎炎であれば腎炎治療が優先される。次に、高血圧の適切なコントロールや食事療法（減塩、低蛋白、低カリウム、保存期の十分な水分摂取など）も重要である。腎機能を悪化させるリスク（例えば、造影剤使用や NSAID、脱水など）についても説明しておく必要がある。

蛋白尿やネフローゼを認め、腎生検の適応を考え実施する時には注意が必要である。一般に、サ症者に対する腎生検は不可能ではないが、施行が困難であるため、可能であればサ症を扱ったことがある病院に依頼すべきである。つまり、上肢・下肢の障害者であれば、腎生検時ベッド上での姿勢保持が難しいケースがあるほか、内臓器そのものが解剖学的に変位していることもあり慎重な事前評価後に実施すべきである。また、聴覚障害者では手話や大きな文字による指示が必要になるなど、コミュニケーションが取りづらく、通常の腎生検よりも手間をかけないと無事にやり遂げられないであろう。

CKD が進行して末期腎不全に至ると、血液透析、腹膜透析を開始することになるが、その場合も困難が待ち受ける。サ症者で末期腎不全に至った場合、洋の東西を問わずほとんどの症例で血液透析が導入されている。実数は正確ではないが、わが国やドイツ、英国には少なくとも 2、3 名以上の血液透析患者が存在する。維持血液透析を始める場合、毎回穿刺すべきブラッドアクセス（いわゆるシャント）を造設する必要があるが、これが容易なことではない。サ症者の血管は細くて発達が悪いうえに、血管の走行は教科書通りでないことが多い。おまけに前腕部の骨や関節の変形、短小化があって、血管吻合に支障を来すこともある。したがって、熟練した血管外科医、腎臓内科医であっても前腕部の動静脈を吻合する通常の AV fistula (AVF) の作成は難しい。可能な限り、事前に血管造影や超音波検査、静脈可視化装置などによる入念な検討を要する。実際、AVF の作成が難しく人工血管（グラフト）の挿入を余儀なくされていることが多い。よって、末期腎不全に至りシャント造設が必要になったら、熟練したシャント医を紹介し、1 回の手術で十分な血流が得られるよう配慮すべきである。このことは透析用シャント造設に限ったことではなく、総じてサ症者は一般的な患者と比べて、血管手術の難易度は高いものと考えておくべきである。

④ CKD に関する人間ドック健診の結果

第二次研究班（2014 年度～ 2016 年度）の人間ドック健診データは既に集計されているので、参考のため下に示す。

健診を受けた総数 57 名の eGFR は、85.5 ± 20.4 mL/min/1.73m^2 で、そのうち 60mL/min/1.73m^2 未満の CKD（ステージ G3 以上）に該当する者は 4 名だけであり、透析患者や末期腎不全 (end-stage renal disease) の症例はいなかった。検尿で尿蛋白・尿潜血ともに陽性だった者は 3 名で、いずれも eGFR は 60mL/min/1.73m^2 以上であった。こうした症例では、検尿異常が続くようなら CKD として今後慎重にフォローアップする必要があるが、総じて、一般人と比べ CKD が多いという印象は受けなかった。尿酸値は平均で 5.7 ± 1.4 mg/dL であったが、57 名中 11 名が高尿酸血症 (≧ 7.0mg/dL) であり（19.3%）、治療介入が必要と思われた。CKD も高尿酸血症も進行しないと自覚症状が現れにくい問題であり、血清クレアチニン（または eGFR）と尿酸は定期的に測定し、異常値が続けば保存的治療を開始する必要がある。

2. 高血圧

わが国には約 4,300 万人の高血圧患者がいると推定され、高血圧に起因する死亡者数は年間約 10 万人で喫煙に次いで多い。しかも、全脳心血管病死亡の約 50%が、至適血圧 (120/80 mmHg) を超える血圧高値に起因するものと推定されている [2)]。わが国の高血圧有病率は 40-74 歳で男性 60%、女性 41%と言われているため、60 歳前後になったサ症者において、高血圧はとくに注意が必要な疾患である。

① 高血圧の診断

診察室での血圧が 140/90 mmHg 以上であれば高血圧と考えていいが（表）[2)]、サ症者で上肢障害がある場合、左右で測り比べたり、日をずらして反復測定

表　成人における血圧値の分類 (mmHg)

分類	診察室血圧 (mmHg)			家庭血圧 (mmHg)		
	収縮期血圧		拡張期血圧	収縮期血圧		拡張期血圧
正常血圧	<120	かつ	<80	<115	かつ	<75
正常高値血圧	120 - 129	かつ	<80	115 - 124	かつ	<75
高値血圧	130 - 139	かつ / または	80 - 89	125 - 134	かつ / または	75 - 84
Ⅰ度高血圧	140 - 159	かつ / または	90 - 99	135 - 144	かつ / または	85 - 89
Ⅱ度高血圧	160 - 179	かつ / または	100 - 109	145 - 159	かつ / または	90 -99
Ⅲ度高血圧	≧ 180	かつ / または	≧ 110	≧ 160	かつ / または	≧ 100
(孤立性) 収縮期度高血圧	≧ 140	かつ	<90	≧ 135	かつ	<85

日本高血圧学会　高血圧治療ガイドライン 2019[2)]

するなどの慎重な評価が必要となる。

② 血圧測定法と評価

上肢障害者の場合、上腕部、前腕部の奇形が軽度であれば、まず肘部で上腕動脈の拍動を確認してから通常の方法で血圧を測定する。左右で上腕、前腕の形態が大きく異なる場合、肘関節の変形などが少なく骨も手までしっかりと発達している側を優先して血圧を測定する。とくにこうした症例では、左右の拍動を触診でしっかり吟味してから測定部位を決定することも重要である。低形成により両肘部とも血圧測定が無理だと判断した場合には、後述する下肢での血圧測定により測定値を得て補正式で上肢血圧を推定する。

上腕部で血圧を測定する際、マンシェットの大きさにも留意する必要がある。通常の血圧計の場合、いわゆる M サイズは上腕の適応周囲長が 21 ～ 30 cm となっている。よって、平均的な腕のサイズであれば M サイズのマンシェットでいいが、たまに腕が相当細いサ症者がおり、上腕周囲長が明らかに 20 cm 未満であれば、S サイズのマンシェットで測ったほうが正確である。

下肢で血圧測定せざるを得ない場合、まず後脛骨動脈を内果周辺で触知する[3)]。下肢では電子血圧計（オシロメトリック法）で血圧測定することが推奨されており、内果の後方に後脛骨動脈が見つかったら、その位置に「○マーク」を合わせるようにしてマンシェットを巻く。次に、安静かつゆったりと深呼吸をしてもらいながら、測定スイッチを押して血圧を測定する。なお、電子血圧計による自動血圧測定に依存せず、聴診器を用いてマニュアルで測定してもよい。M サイズのマンシェットで測定した場合、上肢収縮期血圧予測値は以下の式によって計算するとよい（以前の研究班が作成）[3)]。

上肢収縮期血圧予測値＝0.88×（下肢収縮期圧＋8）

自らサ症者であり医師でもあるドイツ人の Jan Schulte-Hillen は、ネット上で血圧測定に関する検討結果を述べており参考になる記述も多い[URL1)]。それによると、日本人とヨーロッパ人の違いがあるものの、下肢で測定した収縮期血圧は上肢より 20% 高いとしている。

③ 下肢血圧に関する追加コメント

下肢の動脈硬化が強い場合や末梢動脈疾患 (peripheral artery disease:PAD) がある場合には、以下の点に配慮することが必要である[3)]。

- 動脈硬化が強い患者の場合、ABI (ankle brachial index) を検討すべきだが、サ症者で上肢の低形成が著しい場合には測定不可である。その場合、両下肢の血圧に左右差がないか確認し、もしも左右差があれば、膝窩動脈、大腿動脈も触診して脈の強さに差がないか触診にて確認する必要がある。それによって、下肢動脈の狭窄や閉塞を類推するきっかけが得られる。
- PAD の場合、血圧測定値は低めに出やすくなるので、正確な評価がしづらいことも頭に入れておく。
- 両下肢の血圧に差を認めた場合、上腕用のマンシェットを足首に巻いてドプラー血流計で足背動脈と後脛骨動脈の収縮期圧測定を試みる。どちらか高い方を下肢血圧と見做し、これらに左右差がないか確認してみる。ドプラー血流計がない場合、足背動脈と後脛骨動脈の収縮期圧を聴診することで測定できる場合もあるので、試してみる。

④ 高血圧に関する人間ドック健診の結果

第二次研究班（2014 年度～ 2016 年度）の血圧に関する人間ドック健診データを下に示す。

血圧について、上肢で血圧測定が行われた受診者は 41 名、下肢（片側も含む）で血圧測定が行われた受診者は 50 名であった。降圧療法を受けている者もいるが、上肢の血圧測定で高血圧レンジ（140/90mmHg 以上）に入るのは総数 57 名中 10 名だった。前研究班が作成した上肢収縮期血圧予測式（前述）を使って

上肢血圧を推定すると、上肢で血圧を実測できなかった受診者 16 名中 5 名で上肢血圧が 140 mmHg 以上と推定され、上肢形成不全により上肢の血圧測定が難しい場合、この予測式が役立つものと思われた。つまり、下肢血圧測定によりはじめて「高血圧」と判定しうる受診者が 57 名中 5 名 (8.8%) もいたことになる。但し、下肢収縮期血圧値から推測した上肢収縮期血圧値の実測値に対する比率は、右が 110.8 ± 16.0 %、左が 107.8 ± 13.6 % と推測値は実測値よりもやや高い傾向が認められており、より精度の高い判定をするにはこれまでの予測式を再評価する必要があるかもしれない。

⑤ 高血圧の治療

減塩など生活習慣に関わることを指導するほか、高血圧治療ガイドライン[2)] にしたがって降圧薬を選択し治療すればよい。原則として、サ症に特有の禁忌となる降圧薬はない。年齢や高血圧の程度、合併症などに鑑みて通常の治療を行えばよい。但し、高血圧以外の他の疾患がある場合など、内服すべき薬剤の種類が増えるときにはサ症者の気持ちに沿って考えなければならないことも多い。すなわち、なるべく薬剤を服用したくない人が多いので、服薬の意義を丁寧に説明したり多くの錠剤を服薬しなくてもいいように降圧薬を選択するなどの工夫が必要である。稀ではあるが、顔面神経麻痺や嚥下障害などの問題を抱えるサ症者だと、服薬コンプライアンスにも配慮した治療薬の選択が必要となる。

3. 心疾患

狭心症や心筋梗塞、心不全などは、中高年になると一般内科領域でよく遭遇する疾患である。とくにヨーロッパでは心疾患がわが国以上に多いため、サ症者における心疾患対策は専門家の間で高い関心を集めている。

① 先天的な心臓の障害

サリドマイドがいわゆる先天性心疾患（弁膜症や心房中隔欠損症など）を引き起こすことはよく知られている。重篤な先天性心疾患があった場合、サ症者は生後間もなく亡くなったり運よく手術を受けて軽快するなりして、中高年になって取沙汰されることは珍しい。しかし、内科医による診察時には、心臓の聴診をするか心臓超音波検査を実施しておきたい。軽症～中等症の場合、先天性心疾患が見落とされている可能性がなくはないからである。

最近、サリドマイドによる先天性障害は多岐にわたっていることが証明されつつある。つまり先天的な心筋の伝導障害による不整脈や冠動脈の走行・形態異常が無くはないとする研究者もいる。したがって、心電図異常を伴う不整脈や虚血性心疾患を認めた場合、先天性障害に由来するものかどうかは検証してみる必要がある。

② 虚血性心疾患、心不全

サ症者では、運動不足や肥満、耐糖能障害、脂質異常症、高血圧、さらには CKD の合併によって CVD を発症するリスクは高い。したがって、血圧測定のみならず心電図や心臓超音波検査を怠るわけにはいかない。もしも心電図で明らかな異常が認められた場合や心臓超音波検査で無視できない問題が見つかった場合、速やかに循環器内科医に紹介すべきである。但し、簡単な投薬ですむようなケースはともかく、心臓カテーテル検査や侵襲的処置が必要な場合には、なるべくサ症診療の経験のある病院に送るのが賢明である。この条件に合う病院を容易に見つけられない場合、サ症研究班の国立国際医療研究センター病院や国立病院機構京都医療センター、帝京大学医学部附属病院などに相談するのも一つの方法である。なぜなら、サ症者の場合、上肢や下肢の障害のため、体のバランスを取りにくかったり運動機能が低下していて負荷心電図すら困難な場合もあるからである。聴覚障害を有するサ症者も通常のように簡単に負荷心電図を実施することは難しく（コミュニケーション障害）、慣れていないと現場の技師、看護師が困窮するかもしれない。

虚血性心疾患が認められて心臓カテーテルを実施する場合も注意しなければならない。単に姿勢や体のバランスの問題だけではなく、血管の走行が通常とは異なっている可能性があるからである。上肢障害者の場合、低形成が軽ければ不可能ではないが、中等症以上であれば、上腕にカテーテルの穿刺部位を見出すことは難しい。また、生活するうえで貴重な上肢の動脈を万一障害することになったらサ症者に大きな損害を与えることになりかねない。無論、CKD を合併しているサ症者であれば将来のシャント造設にも悪影響を及ぼす。よって、上肢からカテーテルを行う場合にはよほど吟味してかかる必要がある。では、大腿動脈からのアプローチならば何の心配もないかというとそうでもない。大腿骨の奇形や股関節の異常を伴っているサ症者もいるので、そういう場合には穿刺部を慎重に吟味する必要がある。おまけに、無事カテーテルが入っても、冠動脈自体に微妙な解剖学的変化が認められる可能性もあり、そうしたことを配慮せず安易にカテーテルを実施してしまう（ステント留置も含め）とインシデントにつながるので、細心の注意が必要である。

つまり、サ症は見た目の解剖学的異常（とくに骨の変形や体形）だけではなく、あらゆる部位で何らかの血管異常を合併している可能性があることを念頭に入れておく必要がある。逆に言うと、心疾患がとことん進行し心筋梗塞に陥ったり重症心不全になった場合の対処が通常以上に大変となる可能性があり、担当医は重篤な心疾患に陥らないようリスクマネージメントを心がけなければならない。禁煙の指導は言うに及ばず、肥満や糖代謝異常、メタボリックシンドローム、脂質異常症、高血圧、CKD などに対し徹底した治療と管理を心がけ、心疾患の一次予防に努める必要がある。

文献

1) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 日本腎臓学会編 , 東京医学社 , 東京 , 2018
2) 高血圧治療ガイドライン 2019. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編 , ライフサイエンス出版 , 東京 , 2019
3) 吉澤篤人 , 長瀬洋之 , 関裕 , 他 : 6. 血圧の測定方法と評価 , サリドマイド胎芽病診療 Q & A. pp41-44, 東京 , 2014

参考 URL

1) Jan Schulte-Hillen. Measuring the blood pressure in patients with shortened arms due to thalidomide embryopathy. http://www.contergan-infoportal.de/ fileadmin/downloads/NEUDOWNLOADS/Medizinische_Beitraege/Blutdruckmessen/ GB_blood_pressure_measurements_in_thalidomiders_with_upper_extremity_defects. pdf#search=%27SchulteHillen+thalidomide%27

［日ノ下文彦］

V 内科診療

4 呼吸器疾患と感染予防対策

- サリドマイド胎芽症者に特有の呼吸器疾患や、呼吸機能障害は顕在化していない
- 喫煙者では末梢気道閉塞が認められ、COPD への進展を防ぐために禁煙が重要である
- 飛沫感染防止対策として、小耳症用マスク、ひもなしマスクもある
- インフルエンザウイルスはアルコール消毒の効果が高い. スプレー、ジェルタイプがあり、自動手指消毒器も数千円から市販されている
- ノロウイルスの感染予防対策には、手洗い、次亜塩素酸ナトリウムによる消毒、二枚貝の加熱処理がある
- 禁煙の薬物治療には、ニコチンパッチと、バレニクリン内服がある
- 保険診療による禁煙治療の費用は、1 日あたり約 250 円で、タバコ 1 箱より安価であり、禁煙の意思が固まってから受診すると成功しやすい

1. サリドマイド胎芽症者における 55 才時の呼吸機能検査所見

2017、2018 年度の健診事業で、13 例 (平均年齢 55.5 歳) に対して呼吸機能検査が施行された。% 肺活量 (%VC) は 111.5%、1 秒率 (FEV_1%) は 79.1% と保たれており、現時点では、サリドマイド胎芽症（以下、サ症）に特有の呼吸器疾患や、呼吸機能障害は顕在化していない。また、胸部 CT で肺気腫を示唆する異常所見は認めなかったが、末梢気道閉塞は殆どの患者で認められ、喫煙者ではその程度が大きかった。末梢気道閉塞は、主に喫煙や加齢によって生じる。今回の検討では、喫煙者は全例で $\%V_{25}$ が予測値の 50% 未満であった。

健診受診者の現喫煙率は 23% (全国平均 17.9%) で、喫煙指数は 426 と高く、慢性閉塞性肺疾患 (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。

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。サ症では、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、サ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。

2. 呼吸器感染症対策

—インフルエンザウイルスを中心に—

インフルエンザウイルス感染症は、2 月頃をピークとして流行するが、年によっては流行開始時期が早い地域もあり、最新の流行情報に留意する必要がある。感染経路には、感染者の咳の飛沫に含まれるウイルスを吸入してしまう飛沫感染と、感染者が触れたドアノブなどに、別の人が手で触れ、鼻、口に再び触れることにより感染する接触感染の 2 種類がある。感染予防対策を列記する。

① 飛沫感染対策：マスクをする、人混みへの外出を控える
小耳症を有する場合、長いゴムのついたマスク (“小耳症用マスク” で検索 , 図 1)、シリコンテープで頬に貼付して装着する、ひもなしマスク (“ひもなしマスク” で検索 , 図 2)、なども市販されている。花粉症にも有効である。

② 接触感染対策：外出後の手洗いや消毒
帰宅時には手洗いを心がける。インフルエンザウイルスはアルコール消毒の効果が高いため、手をこす

閉塞性換気障害、上肢障害、インフルエンザウイルス、飛沫感染、接触感染、予防接種、ノロウイルス、次亜塩素酸ナトリウム、禁煙、ニコチンパッチ、バレニクリン、ニコチン依存症

り合わせての手洗いが困難な場合は、アルコール製剤による消毒も有効である。ウェルパスなどのスプレータイプや、ソフティハンドクリーンなどのジェルタイプがある。ジェルタイプの場合、片手で操作し、塗布できる可能性がある。自動手指消毒器も数千円から市販されており（“手指消毒 自動”で検索、図 3)、片手で操作が可能で、足指にも使える可能性がある。

③ 適度な湿度：空気が乾燥すると、気道粘膜の防御機能が低下し、罹患しやすくなる。加湿器などを使って適切な湿度（50 ～ 60%）を保つことも効果的である。

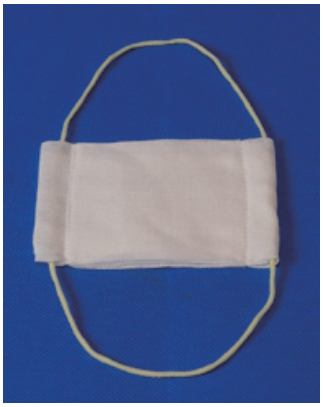


図 1　長いゴムのマスク

図 2　ひもなしマスク

図 3　自動手指消毒器

④ 十分な休養とバランスのとれた栄養摂取

⑤ インフルエンザワクチンによる予防接種：インフルエンザを発症する可能性を減らし、発症しても重症化するのを防ぐ。効果が出るまでに 2 週間程度かかるため、12 月中旬までに接種する。接種は 1 回でよい。効果の持続は 5 ヶ月ほどで、流行の型が変わるので、毎年接種する。病原性の無い不活化ワクチンなので、予防接種でインフルエンザを発症することはない。副反応には、注射部位の赤み、はれ、発熱、頭痛、だるさが生ずるが、通常 2 ～ 3 日で消失する。ショックなどの重い副反応の報告が稀にあるが、専門家の評価では、死亡とワクチン接種の明確な因果関係がある症例は認められず、死亡例のほとんどが、心臓や腎臓に重い持病をもつ高齢者であった。

3. 感染性胃腸炎対策

—ノロウイルスを中心に—

ノロウイルスによる感染性胃腸炎や食中毒は、一年を通して発生するが、特に冬季に流行する。ノロウイルスは手指や食品などを介して、経口で感染し、ヒトの腸管で増殖し、嘔吐、下痢、腹痛などをひきおこす。潜伏期間は 24 ～ 48 時間で、発熱は軽度であり、通常、症状が 1 ～ 2 日続いた後治癒する。ノロウイルスに対するワクチンや抗ウイルス薬はなく、脱水症状がひどい場合には輸液などの対症療法を行う。止痢薬は、回復を遅らせることがあるので使用しないことが望ましい。

ウイルス性急性胃腸炎の感染様式としては、(1) ノロウイルスが大量に含まれる患者の糞便や吐物から人の手などを介して感染する、(2) 家庭などヒト同士の接触するところでヒトからヒトへ飛沫感染等で直接感染する、などがある。ウイルス性食中毒としては、(3) 感染している食品取扱者を介して、汚染された食品を食べる、(4) 汚染された二枚貝を加熱調理しないで食べる、(5) ノロウイルスに汚染された井戸水などを消毒不十分で摂取する、などがある。感染予防対策を列記する。

① 手洗い：手指に付着したウイルスを減らす最も有効な方法であり、調理前、食事前、トイレ後、下痢等の患者に接触した後には必ず行う。石鹸自体にはノロウイルスを直接失活化する効果はないが、念入りに洗い流すことで手の脂肪等の汚れを落とし、ウイルスを手指から物理的に排除できる。

② 次亜塩素酸ナトリウムによる消毒：感染者が発生した場合、ノロウイルスは感染力が強く、ドアノブやカーテンなどからもウイルスが検出される。家庭用

の次亜塩素酸ナトリウムを含む塩素系漂白剤でも代用できる。ただし、次亜塩素酸ナトリウムは金属腐食性があり、タンパク質へ強くダメージを与えるため、皮膚や呼吸器に触れ続けないように、消毒後の薬剤の拭き取りを十分に行う。

③ 二枚貝などの加熱処理：一般にウイルスは熱に弱く、加熱処理はウイルスを失活させる有効な手段である。二枚貝などは、中心部が 85 ～ 90℃で 90 秒以上加熱する。

4. 消毒の考え方

ウイルスによって消毒法が違うのは、ウイルスの構造が異なるためである。ウイルスを包む殻をエンベロープと呼び、エンベロープは脂肪でできている。石鹸やアルコールは、脂肪を溶かすことができるので、インフルエンザウイルス等のエンベロープを持つウイルスを不活化する。一方、ノロウイルス等のエンベロープを持たないウイルスは、むき出しの状態で生きており、石鹸やアルコールでも失活しないが、次亜塩素酸ナトリウムは、強力な酸化作用でウイルス本体を攻撃できる。

5. 禁煙の重要性

サ症者の喫煙率は全国平均より低くはなく、禁煙指導は重要である。喫煙は、1) あらゆる癌の発症リスクを高め、2) 虚血性心疾患や脳血管障害に至る動脈硬化を促進し、3) COPD や消化性潰瘍の発症を惹起する。美容面でも、喫煙はメラニン色素産生やコラーゲン分解を促進し、浅黒くしわの深い、いわゆる smoker's face を呈する。受動喫煙は、小児の呼吸器症状や、同居人の肺癌発症率を高める。禁煙後数日から味覚が鋭敏になり、2 ～ 4 年後から虚血性心疾患のリスクが低減し、10 年以降に発癌リスクが低下する。50 才で禁煙した場合、6 年間の生存延長が得られるとの報告もある。2019 年現在の胎芽症患者の年齢は平均 58 才程度であり、発癌リスクを低減する意義の大きい年代である。

禁煙できないメカニズムの本態は、ニコチン依存症である。喫煙すると、血流を介してニコチンが脳内のニコチン受容体に到達し、ドーパミンが放出され、満足感を得るが、ドーパミンが減少してくると、渇望感がうまれ、喫煙の欲求につながるというサイクルが、ニコチン依存症である。

禁煙の助言に対しては、否定的な反応を受ける懸念から、声がけを控える動きもある。しかし、禁煙を助言した場合、90.1% の喫煙者は好意的にとらえるとの報告もあり、やわらかな口調で声かけを続けることが、禁煙指導の第一歩である。薬物治療には、現在 2 つの方法があり、ニコチンパッチによるニコチン補充療法と、バレニクリン (チャンピックス®) 内服である。バレニクリンは、脳内のニコチン受容体を阻害し、喫煙による満足感を低減させるとともに、少量のドーパミン分泌を促し、喫煙衝動を減弱させる。禁煙成功率は、50-60% 台で、バレニクリンの成功率が 10% 程度高い。禁煙治療の保険診療は 1 年につき、1 クール 3 ヶ月のみ可能で、禁煙に失敗した場合も、2 クール以上行う事はできない。費用は、3 割の自己負担で 3 ヶ月間の総額で 2 万円台、1 日あたり約 250 円で、タバコ 1 箱の約半額である。インターネット上で保険診療による禁煙外来を開設している医療機関を検索できる。

禁煙の意思がなければ、薬物治療を行っても禁煙は成功しがたい。50%程度の禁煙の自信が出てきたころに受診すると、成功の可能性が高い。無理矢理受診をすすめるよりは、禁煙の自覚が高まった頃に、禁煙治療を行うとよい

参考 URL

1) 厚生労働省健康局 結核感染症課 . インフルエンザ　一問一答 .　http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/dl/leaflet20110208_01.pdf#search=%27%E3%82%A4%E3%83%B3%E3%83%95%E3%83%AB%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%82%B6+%E4%B8%80%E5%95%8F%E4%B8%80%E7%AD%94+%E5%8E%9A%E7%94%9F%E5%8A%B4%E5%83%8D%E7%9C%81%E5%81%A5%E5%BA%B7%E5%B1%80%27

2) 厚生労働省健康局 . ノロウイルスに関する Q & A. http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenbu/0000129187.pdf

［長瀬洋之］

V 内科診療

5 消化管内視鏡と消化管疾患

- 緊張感、不安感が大きいため、緩和できる雰囲気作りに努め、特に聴覚障害者では検査前の十分な説明と理解が必要である
- 経口・経鼻内視鏡とも前処置を含めて通常どおり施行可能である
- EGD は無鎮静剤下に施行できるが、上肢欠損者に鎮静する場合には、鎮静剤の使用量に注意し、ルート確保やモニターは下肢で行う
- 受診者のヘリコバクター・ピロリ菌未感染率は 52.9%であった
- 十二指腸下行脚に原因不明の狭窄を 1 名に認め、食形態により軽度の通過障害を自覚されていたが、本症に特有の変化かどうかは不明である

1. 受診状況

国立病院機構京都医療センターでは、平成 24 年度から平成 30 年度までに、2 府 14 県及び海外（オーストラリア）から、累計 57 名（内、平成 29 年度以降の 10 名は 2 回目）が受診し、そのうち、53 名に内視鏡検査を施行した。

2. 受診者情報の確認

受診予定者の身体的特徴を事前に把握しておく。特に、上肢欠損の有無、難聴の有無は重要である。難聴がある場合に備え、説明用ボードを準備しておく。

3. 上部消化管内視鏡検査（EGD）で観察可能な部位

上部消化管とは食道・胃・十二指腸を意味するが、これらの部位に加え、経口では口腔、中･下咽頭、喉頭、経鼻では、挿入側の鼻腔、上・中・下咽頭、喉頭を可能な限り観察する。ヘリコバクター・ピロリ菌（HP）除菌療法や胃がん検診の普及等により、年間の胃癌死亡者数は 5 万人から 4 万人に減りつつあるが、2017 年の統計によると、未だ死亡者数は肺、大腸についで第 3 位であり、腫瘍性病変の診断に加え、HP 感染状況にも留意し、現感染であれば除菌を視野に入れて、臨床の場に誘導することが肝要である。

4. EGD における経口、経鼻の長所・短所、および経口、経鼻の選択

経鼻では舌根部を圧迫しないため嘔吐反射が出現しにくい、会話しながらリラックスした状態で行える、経口に比べ呼吸循環動態への影響が少なく、身体への負担が少ない等の長所がある[1)]。古い機種の経鼻では画質が悪く視野が狭い等の短所があったが、最新の機種では経口の画質とほとんど差が無くなった。しかし、噴門部や体上部小弯など反転での生検狙撃能、十二指腸下行脚の観察能、高度の瀑状胃や軸捻転の場合の操作性などの点で経口より若干劣る。さらに、送気・送水、吸引などの関係で検査時間が 2 ～ 3 割長くなるが、多くの場合、苦痛の増強には至らない。また経鼻の場合、鼻痛、鼻出血を伴うことがあり、出血傾向があれば禁忌となる。その他、両側鼻腔、上咽頭の閉塞性疾患では施行できない場合がある。0.05%ナファゾリン硝酸塩と monoamine oxidase (MAO) 阻害薬は急激な血圧上昇を生じる可能性があり併用禁忌とされている。

5. 鎮静剤の使用について

対策型胃がん内視鏡検診における EGD は、無鎮静下に施行することが推奨されている[2)]。経口では鎮静しないと施行できない受診者においても、経鼻であれば無鎮静で施行することができる。当健診センターでは経口、経鼻にかかわらず、全例無鎮静下に問題なく

サリドマイド胎芽症、上部消化管内視鏡検査（EGD）、前処置、鎮静剤、経口内視鏡、経鼻内視鏡、内視鏡挿入経路の選択、ヘリコバクター・ピロリ菌感染、鼻出血、鼻痛

EGD を施行しており、このことはサリドマイド健診においても同様である。無鎮静下では、被検者と会話や意思疎通をはかりつつ検査が可能であり、被検者がサブモニターで画像を見ることもできる。

近年多くの施設において、苦痛や不安感を軽減し、内視鏡に対する被検者の受容性を高める目的で、鎮静下に EGD が行われている。鎮静する場合には、日本内視鏡学会が公開している「内視鏡における鎮静に関するガイドライン」[3] に準拠しなければならない。鎮静下では血圧等のモニタリングが必須であり、上肢欠損者ないし低形成の方では下肢の後脛骨動脈で測定し、ルート確保も下肢で行い、体重を参考に鎮静剤の量を慎重に決定することが必要である。

6. 局所麻酔

経口では通常通りキシロカインスプレーのみで問題なく施行でき、施設毎の取り決め通りで変更の必要は無い。リドカインアレルギーがある場合は、アナフィラキシーショックの可能性があり使用禁忌である。経口であれば、麻酔せずに施行可能な場合もあるが、経鼻内視鏡では鼻痛のため局所麻酔なしでの施行は困難である。またリドカインゼリーや潤滑剤に含まれる防腐剤パラベンはアスピリン喘息を誘発する可能性があり、アスピリン喘息の場合は禁忌となる。

7. 検査前の説明

実際の検査についての説明用紙を事前に送付し、ある程度の理解を得ておく。聴覚障害者においては、検査中に説明用ボードを見る精神的な余裕がないことが多いため、検査前に十分説明し、理解を得ておくことが大切である。

8. 前処置

経口・経鼻とも通常の前処置で施行可能であるので、内視鏡施行施設の通常の前処置を変更しなくてもよい。当センターにおける経鼻内視鏡の前処置法について記す。

①左右片方ずつ鼻腔を押さえて通気が良い方を選択する。

②ジメチコンシロップ 5ml ＋微温湯 150ml ＋プロナーゼ 2 万単位＋炭酸水素ナトリウム 1g を局所麻酔投与直前に内服する。

③片方挿入不可の場合を考慮し両側の鼻腔に、鼻腔拡張、出血予防、麻酔薬の作用時間延長を目的として 0.05%ナファゾリン硝酸塩を約 0.2ml 注入、点鼻もしくは噴霧する。10 分後に、通気の良い方の鼻腔に麻酔を行う。

④鼻腔の麻酔方法には、スティック法（1 本法、2 本法）、スプレー法、スティック・スプレー併用法、注入法がある。当センターはスティック 1 本法を採用している。具体的には、選択した鼻腔に 2%キシロカインビスカスを 2ml 注入（1ml 中リドカイン塩酸塩 20mg 含有）、続いて 16Fr スティックを挿入し抜去する。咽頭に流れたキシロカインは咽頭麻酔目的にて嚥下する。スティック挿入に抵抗がある場合は、無理に押し込むと疼痛や出血を生じるため、反対側へ変更し同様の麻酔を行う。スティック挿入困難であっても、アングル機能を有するスコープは挿入可能な場合もある。挿入後、鼻痛を訴える場合には麻酔を追加する。リドカインの使用は必要最小限とし、総投与量は 200mg を越えないように注意する。両側鼻腔とも挿入不能の場合は、同意を得たうえで経口に切り換えて検査を行う。

9. 経鼻の場合の挿入経路

中鼻甲介下端ルートと下鼻甲介下端ルートのどちらか広い方を選択する。鼻呼吸してもらいながら上咽頭を観察後、中咽頭にスコープを進める。舌を口腔外に突き出すと喉頭蓋谷が観察しやすくなる。その後の観察撮影は経口と同様である。サリドマイド健診においては、53 名中 29 名が経鼻を希望し、鼻腔が狭いため経口に切り換えたのは 1 名のみであった。

10. 検査中の注意事項

介助者等が検査室への入室を希望される場合は、不安感の軽減にも役立つため入室を許可している。看護師（内視鏡技師）によるボディータッチも安心感につながり有用である。

11. ヘリコバクター・ピロリ菌（HP）感染診断について

当センターでは問診を加味し、胃炎の京都分類[4] に基づいて、内視鏡的 HP 感染状況を判断し、胃がんリスク層別化検査結果も含めて総合的に HP 感染状況を診断している。サリドマイド健診においては、胃がんリスク層別化検査を平成 26 年度以降に施行している。

12. 経鼻内視鏡による鼻出血・鼻痛に対する対策

挿入時に Kiesselbach 部位に内視鏡先端を接触させないよう注意する。挿入ルートが狭い場合は、スコープを左右に少し回旋させながらゆっくり進める。適宜キシロカインビスカスを 1ml 程度追加するが、挿入抵抗や疼痛が強い場合は、無理せずに反対側に変更する。反対側も挿入不可能な場合は経口に切り換える。抜去時スコープ弯曲部付近が鼻甲介粘膜にひっかかり抜去しにくい場合には、スコープに潤滑剤を塗布して、一旦スコープを進めて鼻腔内の滑りを良くしてからスコープを回旋させながらゆっくり抜去する。抜去時に出血の有無を観察し、静止画像を撮影する。軽度の出血であれば、やや前屈みの姿勢で鼻翼を 5 分程度圧迫すると止血が得られる。ほとんどの場合圧迫のみで止血するが、止血しない場合は、0.1%アドレナリン外用液 5 ～ 10 倍希釈を染み込ませたローラーコットンを鼻腔内へ挿入し、止血を試みる。但し、このようなケースは稀であり、サリドマイド受診者においては経験していない。

13. 検査成績

53 名中、28 名に経鼻内視鏡検査を、25 名に経口内視鏡検査（内 1 名は両側鼻腔が狭いため経鼻から経口へ変更したが、サリドマイド胎芽症に特有のものではない）を行った。1 名に十二指腸下行脚に原因不明の狭窄を認め、食形態により軽度の通過障害を自覚していたが、本症に特有の変化か否かは不明である。その他、解剖学的異常は認めなかった。

胃癌は 0 例であった。胃粘膜萎縮度は、C0 が 30 名、C1 が 2 名、C2 が 6 名、C3 が 2 名、O1 が 6 名、O2 が 7 名、O3 が 0 名であった。2015 年度以降、36 名に対して内視鏡所見と胃がんリスク層別化検査を併用し、総合的な HP 感染状況を診断している。プロトンポンプ・インヒビター使用例 2 例を除いた 34 名中、18 名（52.9％）が未感染、9 名（26.7％）が現感染、5 名（14.7%）が除菌後の過去感染、2 名（5.9%）が除菌歴のない過去感染（偶発的除菌後）であった。2018 年度以降、内視鏡的に現感染所見を有する 5 症例に HP 培養を施行、全例培養陽性で、CAM (clarithromycin) 耐性は 40 %（2/5）、MNZ (metronidazole) 耐性は 40%（2/5）であり、耐性化率が若干高いが、症例数が少ないため今後の検討が必要である。なお、偶発症は認めなかった。

文献

1) 経鼻内視鏡による胃がん検診マニュアル . 日本消化器がん検診学会、医学書院 2014
2) 対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル . 日本消化器がん検診学会、南江堂 2017
3) 小原勝敏、春間賢、入澤篤志ら : 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン、日本消化器内視鏡学会雑誌　55:3822-3847, 2013
4) 胃炎の京都分類改訂第Ⅱ版　日本メディカルセンター 2018

［島 伸子、前川高天］

VI 整形外科・リハビリテーション科の診療

1 診断と評価・検査

ポイント

- 加齢に伴い生じる運動器の障害は、過用と誤用に基づく
- 運動器障害で多いのは、四肢の関節炎や関節痛・筋痛、背部や頚部の疼痛、神経に由来する痛みやしびれである
- 出生時より認める運動器の形態異常も、加齢に伴い生じる運動器障害の発症に関与する

1. 出生時より認める運動器の形態異常

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）の症状で最も頻度が高いのは、四肢の形成不全（低形成）である。その形態的特徴は、①軸前縦列低形成、②左右対称性、③上肢優位性としてまとめられる[1-3]。①の軸前縦列低形成（preaxial longitudinal hypoplasia）とは、上肢では撓側（母指側）、下肢では脛骨側（母趾側）の形成不全であり、例えば上肢の重度軸前縦列低形成では、橈骨の完全欠損、母指をはじめとする撓側手指の完全欠損を示し、軽症では母指や母指球の低形成、また三節母指（母指が他の手指と同様基節骨、中節骨、末節骨を有する）を示す（図 1, 2）。さらに重度の低形成になると、上腕骨の低形成や欠損を伴い、アザラシ肢（phocomelia）を示す。この状態で尺側手指や尺骨は低形成になっていても、温存されていることが特徴である（図 3）。さらに最重症では無肢（amelia）となる。②の左右対称性は特徴であるが、四肢の低形成に左右差を認める場合もある（図 4）。③の上肢優位性は、下肢の低形成が上肢に比較してまれであり一般に軽症であるということである。下肢の低形成のほとんどは上肢の低形成を伴っており、下肢のみの低形

図 1　上肢の重度軸前縦列低形成
橈骨の完全欠損と尺骨の短縮、母指の欠損と示指の低形成、手根骨の低形成と癒合を認める。手関節は撓側に弯曲し、内反手と呼ばれる。肘関節は低形成である。

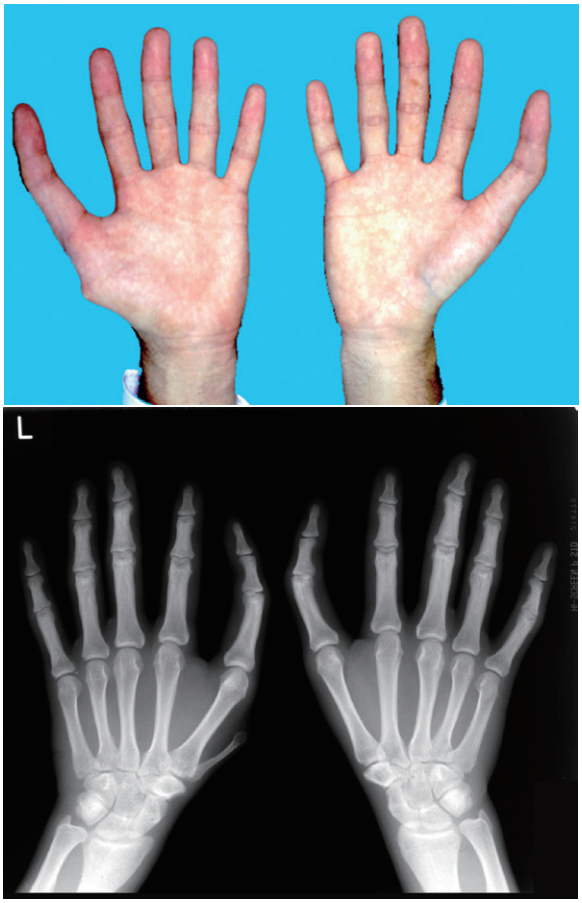


図 2　上肢の軽度軸前縦列低形成
両母指は三節母指（triphalangeal thumb）を示し、左ではさらに橈側に瘢痕状の中手骨を認める。

キーワード

運動器障害、腱鞘炎、末梢神経障害、変形性関節症、手根管症候群、過用、誤用

成は極めて稀である。日本のサ症では、ヨーロッパと比較して下肢の低形成は少ない[3)]。

四肢の低形成として、関節の形成不全や脱臼・亜脱臼を示すことがある。上肢では肩関節に多く、上腕骨頭の低形成と上肢帯の筋低形成が関係しており、肩鎖関節が突出する（図 5）。下肢の低形成が明らかでない患者でも、股関節に脱臼・亜脱臼、臼蓋形成不全、大腿骨頭低形成を認めることがある（図 6）[1, 2)]。また肘関節では、近位橈尺骨癒合や尺骨・上腕骨間の癒合を認めることがあり[2)]、可動域を著しく制限する。

脊椎に関しては、椎体終板と椎間板の異常が多く、一部は進行し椎体間癒合に至るとされている。この変化は胸腰椎移行部に多い。また、側弯症の合併も多く、一部は変形が進行する[2, 4)]。

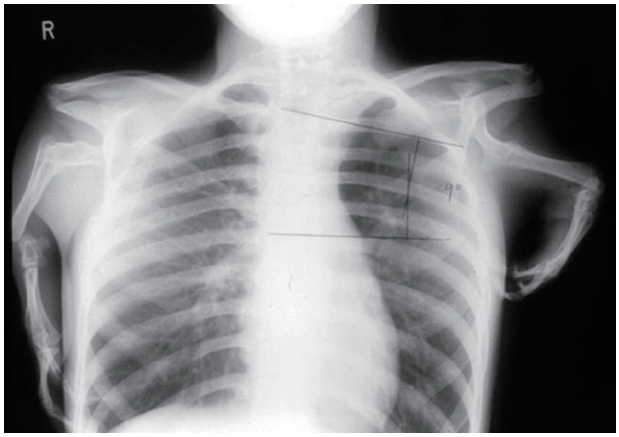


図 3　アザラシ肢（phocomelia）
両側の上腕骨・橈骨低形成があり、手は残っているが母指低形成を認める。

図 4　上肢の左右非対称の低形成
いずれの症例も一見右上肢は正常に見えるが、母指球の低形成を伴っている。

こういったサ症で出生時より認める運動器の形態異常の評価は、視触診と主に単純 X 線検査による。しかし現在では後述するように加齢に伴う変化が加わっており、形態異常が先天的なものか後天的なものか、あるいは両者が混在しているのかの判断には、十分な注意が必要である。必要に応じ、CT、MRI、超音波などの画像検査を加える。

2. 加齢に伴い生じる運動器の障害

サ症の加齢に伴う健康上の問題で、運動器の障害は精神的問題と並んで頻度の高いものである。運動器障害の中で多いのは、四肢の関節炎や関節痛・筋痛、背部や頚部の疼痛であり、他に神経に由来する痛みやし

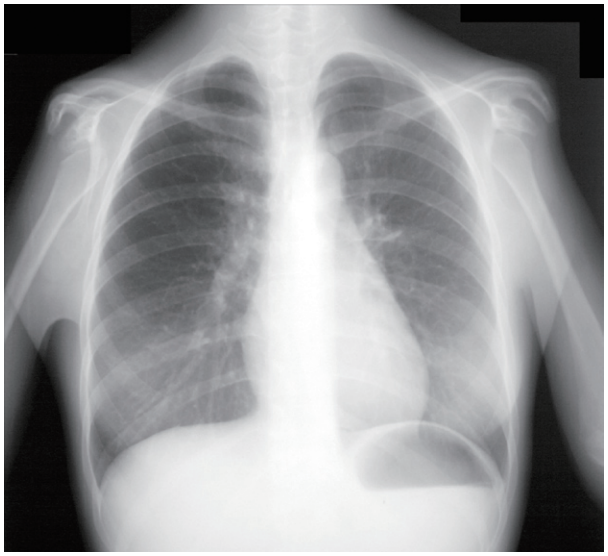


図 5　両上腕骨低形成による肩関節亜脱臼と肩鎖関節突出

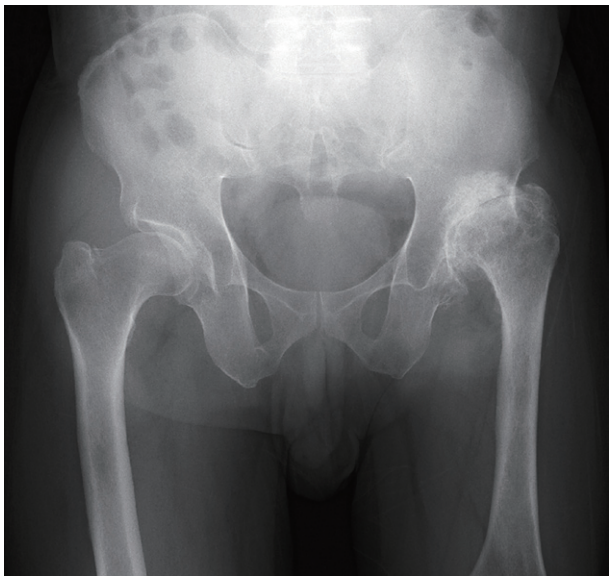


図 6　両股関節の低形成と変形性股関節症

びれも報告されている[5]。日本のサ症に多い上肢低形成において運動器障害が生じる機序をまとめると、図7のように考えられる。すなわち上肢低形成の程度が比較的軽い場合には、日常生活活動（Activities of Daily Living：ADL）において上肢を使うことが多いが、加齢に伴い過用（overuse）や誤用（misuse）による変化が蓄積し、上肢の関節障害や腱鞘炎、末梢神経障害が生じる。過用とは正しい使い方をしていてもそれが過剰である状態であり、誤用とは本来の使い方と異なる動きをすることであり、例えば母指が欠損している場合に他の指同士でものをつまむ、などといったことを誤用と称する。一方、上肢低形成の程度が比較的重い場合には、日常生活活動に下肢を用いることが多く、加齢に伴い過用や誤用による変化が蓄積し、脊椎の障害や下肢の関節障害が生じる。食事や洗顔などに下肢を用いるには、脊柱を強く屈曲する必要があり、これが脊椎の障害につながると考えられる。しかしこれらの障害は過用・誤用だけで生じるとは限らず、前項の「出生時より認める運動器の形態異常」で記述した四肢・脊椎の先天的な形態異常が症状発現に関係している場合がある。

加齢に伴い生じる上肢の障害として、肩関節の疼痛や変形性関節症[6]、上肢筋の脱力感や硬結が多く、これには肩関節の低形成や軟部組織の異常が関係している[7]。肘や手関節の不安定性と過用によると思われる疼痛、手指の腱鞘炎などを生じることもある（図8）。

上肢の末梢神経障害としては、手関節部での正中神経圧迫による手根管症候群が多い[8]。これは橈骨形成不全に合併することが多く、手根骨の低形成に伴い手根管断面積が小さいことが発症に関係していると考えられる[9]。サ症に伴う手根管症候群では、母指の低形成のために感覚障害や神経伝導検査による診断が困難であり、示指･中指の感覚障害や、他の臨床検査（Tinel徴候やPhalen徴候）、神経生理学的検査の結果を総合的に判断する必要がある[10]。

加齢に伴い生じる脊椎の障害としては、頚部痛、背部痛、頚椎・腰椎部の神経根障害が多い[4,5,8,11]。これには、過用・誤用に伴う変化に加えて、前述の先天的な椎体終板や椎間板の異常が関与し、変形性脊椎症などのX線像を示す（図9）。

下肢の障害としては、股関節と膝関節の変形性関節症が多い[6,12]。変形性股関節症は先天的な股関節形成不全による二次性変形性関節症と考えられる（図6）。膝関節では大腿骨外顆や顆間窩の低形成と外反膝を認める場合が多いが、大腿骨近位部の低形成を伴わない患者の多くは軽度までの関節症にとどまり、症状を呈することは少ない[12]。

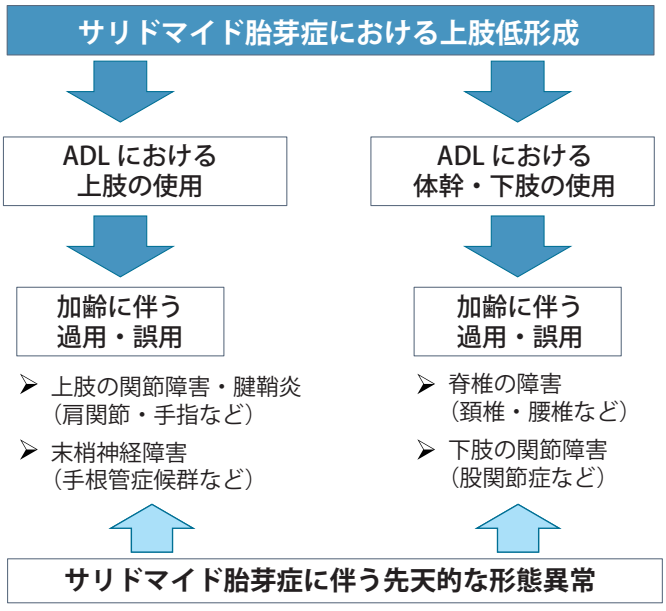


図7　サリドマイド胎芽症の上肢低形成から運動器障害を生じる機序

図8　母指・母指球の低形成があり、過用により他の指の腱鞘炎を生じた

図 9　下位腰椎における椎間板腔の狭小化とすべり症

文献

1) Vargesson N: Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. Birth Defects Res C Embryo Today 105: 140-156, 2015.
2) Smithells RW, Newman CGH: Recognition of thalidomide defects. J Med Genet 29: 716–723, 1992
3) 栢森良二 : サリドマイド胎芽病者の 50 年 . Jpn J Rehabil Med 50: 957-961, 2013
4) Edwards DH, Nicholas PJR: The spinal abnormalities in thalidomide embryopathy. Acta Orthop Scand 48: 273-276, 1977
5) Newbronner E, Atkin K: The changing health of Thalidomide survivors as they age: A scoping review. Disabil Health J 11: 184-191, 2018
6) Bent N, Tennant A, Neumann V, et al: Living with thalidomide: health status and quality of life at 40 years. Prosthet Orthot Int 31: 147-156, 2007
7) Merkle TP, Beckmann N, Bruckner T, et al: Shoulder joint replacement can improve quality of life and outcome in patients with dysmelia: a case series. BMC Musculoskelet Disord 17: 185, 2016
8) Nicotra A, Newman C, Johnson M, et al: Peripheral nerve dysfunction in middle-aged subjects born with thalidomide embryopathy. . PLoS One 11: e0152902, 2016
9) Kimura H, Ikuta Y, Ishida O: Carpal tunnel syndrome in radial dysplasia. J Hand Surg Br 26: 533-536, 2001
10) Oshima Y, Okutsu I, Hamanaka I, et al: Carpal tunnel syndrome accompanying radial dysplasia due to thalidomide embryopathy. J Hand Surg Br 31: 342-344, 2006
11) Ghassemi Jahani SA, Danielsson A, Ab-Fawaz R, et al: Degenerative changes in the cervical spine are more common in middle-aged individuals with thalidomide embryopathy than in healthy controls. PLoS One 11: e0155493, 2016
12) Ghassemi Jahani SA, Danielsson A, Karlsson J, et al: Long-term follow-up of thalidomide embryopathy: malformations and development of osteoarthritis in the lower extremities and evaluation of upper extremity function. J Child Orthop 8: 423–433, 2014

［芳賀信彦］

VI 整形外科・リハビリテーション科の診療

2 治療と支援（1）薬物療法

- 薬物療法は、疼痛やしびれに対し、副作用に注意しながら行われる

サ症の加齢に伴う運動器の症状は、大きく変形性関節症や変形性脊椎症による疼痛、神経根を含む広義の末梢神経障害によるしびれや痛み、これらの原因によらない疼痛に分けられる。

変形性関節症や変形性脊椎症による疼痛のメカニズムは複雑であり、単に関節内の炎症による疼痛ではなく、炎症は関節内のみにとどまらず関節周囲組織に及び、骨髄病変も関与することが指摘されている[1)]。従来は薬物療法として、アセトアミノフェン（解熱鎮痛剤、カロナール®）や各種の非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）が用いられてきたが、NSAIDs では長期使用による消化管出血、心血管イベント、腎機能障害などのリスクがあり、投与量、投与期間を考慮する必要がある。NSAIDs の中の COX-2 選択的阻害薬（セレコキシブなど）には胃腸障害の副作用が少ないとされているが、心血管イベント、腎機能障害のリスクはあるため注意が必要である。非麻薬性オピオイド（トラマドール：トラマール®）は胃腸障害が少ないため、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛に用いることがあり、アセトアミノフェンとの合剤（トラムセット®）を用いることもあるが、吐き気や嘔吐、便秘、めまい、眠気などの副作用に注意が必要である。脳内の神経伝達物質の働きを改善することにより疼痛を抑制する作用のあるセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（デュロキセチン：サインバルタ®）も変形性関節症の疼痛に対して用いられることがある。変形性関節症に適応のある外用剤には、NSAIDs を含有するいわゆる湿布薬、ゲル、ローションなどがある。変形性関節症の疼痛緩和目的に関節内に注射する薬剤として、ヒアルロン酸ナトリウムとステロイドがある。前者は関節の潤滑を介して疼痛を緩和するが、変形性膝関節症（一部の薬剤は肩関節周囲炎も）にのみ適応がある。後者は抗炎症と鎮痛作用を持つが、軟骨代謝の抑制による軟骨破壊という副作用があり、繰り返す注射を避けるべき、という意見が多い。

末梢神経の障害によるしびれや痛みには、生体内補酵素型ビタミン B12 の 1 種であり、末梢神経を修復する効果があるとされるメコバラミンが用いられる。末梢神経障害による痛みは神経障害性疼痛に含まれ、プレガバリン（リリカ®）やミロガバリン（タリージェ®）が適応となりうる。

上記以外の疼痛であっても、そのメカニズムに組織の炎症や末梢神経の異常が関与していることが多く、これまで述べたような薬物を使うことが多い。一方で一般成人の腰痛の 85% は原因が明らかでない「非特異性腰痛」とされており、運動療法などの非薬物療法が第一選択とされている。

［芳賀信彦、栢森良二、前原康宏］

薬物療法、変形性関節症、変形性脊椎症、疼痛、末梢神経障害、しびれ

Ⅵ 整形外科・リハビリテーション科の診療

2 治療と支援（2）手術と適応

- 肩関節や股関節の変形性関節症に対し、人工関節置換術が行われる

薬物療法やリハビリテーションなどの保存的治療で解決できない運動器の症状に対しては、手術が適応となることがある。しかしこの場合、サ症に伴う先天的な形態異常と病態を十分に把握し、適応を判断する必要がある。

変形性関節症として多い肩関節と股関節では、人工関節置換術が行われることがある[2,3]。肩関節では関節構成要素の低形成のため、通常の肩関節置換術ではなく hemiarthroplasty と呼ばれる上腕骨側のみの置換術が行われ、疼痛と関節可動域の改善が得られたとの報告がある[2]。股関節に関しては詳細な報告がない。

手根管症候群に対しては、一般に装具療法などの保存的治療がまず選択されるが、サ症に伴う手根管症候群では保存的治療の効果に関する報告がない。保存的治療に抵抗する場合は手根管開放術が行われるが、日本からは内視鏡下の手根管開放術が有効であったとの報告がある[4]。

［芳賀信彦、栢森良二］

文献

1) 石田高志、関口剛美、川真田樹人：関節炎による痛みのメカニズムと薬物治療の最新の進歩．日本ペインクリニック学会誌 25: 53-62, 2018
2) Merkle TP, Beckmann N, Bruckner T, et al: Shoulder joint replacement can improve quality of life and outcome in patients with dysmelia: a case series. BMC Musculoskelet Disord 17: 185, 2016
3) Ghassemi Jahani SA, Danielsson A, Karlsson J, et al: Long-term follow-up of thalidomide embryopathy: malformations and development of osteoarthritis in the lower extremities and evaluation of upper extremity function. J Child Orthop 8: 423–433, 2014
4) Oshima Y, Okutsu I, Hamanaka I, et al: Carpal tunnel syndrome accompanying radial dysplasia due to thalidomide embryopathy. J Hand Surg Br 31: 342-344, 2006

人工関節置換術、手根管症候群、手根管開放術

VI 整形外科・リハビリテーション科の診療

2 治療と支援（3）サリドマイド胎芽症者との向き合い方－理学療法・作業療法の観点から

ポイント

- 心身機能と身体構造の障害だけに囚われることなく、日常生活を中心とした「生活」に視点をもった指導が必要である
- 上肢の障害による到達範囲の障害に対して、「動作を修正する」「動作を工夫する」「動作をしやすくする」といった指導を考える
- 手指の障害による把握やつまみの障害に対して、「滑らないようにする」「把握のかたちに合わせて変形や成型する」など道具を工夫するといった指導を考える
- 耳の障害については、携帯電話（Android™ や iPhone™）の機能を活用するといった指導を考える（詳細は、「耳鼻咽喉科診療」の項を参照）
- 「上肢の障害」「耳の障害」という概念に縛られず、サリドマイド胎芽症者のこれからの生活を見据えた指導が重要である

1. はじめに

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）者の「身体構造・心身機能」などの基本的な障害像については他項を参照いただき、ここでは、「活動・参加」に関連した日常生活上の課題へのかかわりを提案する。

2. 上肢の障害の特徴と指導の考え方

国内のサ症者の障害は、四肢の欠損症（無肢症、海豹肢症、奇肢症、母指三指節症）や耳の障害（難聴、無耳症、小耳症）などを特徴としている URL1)。

上肢の障害では、上肢の短さにより手先の到達範囲が狭くなり、結果として体幹の前後屈・側屈・回旋などの代償動作が必要となる。上肢の一般的な到達範囲を示す（図 1）が、日常での困りごとの動作（表 1）に体幹の代償動作を必要とする。サ症者に限らず、先天性の障害では生後から代償動作を習得しながら発達してきているので、ごく自然にしている代償動作の負担に気づかないことが多い。また、健常者よりもサ症者で頚椎症が多いという報告もあり 1)、過用や誤用を招く危惧もある。

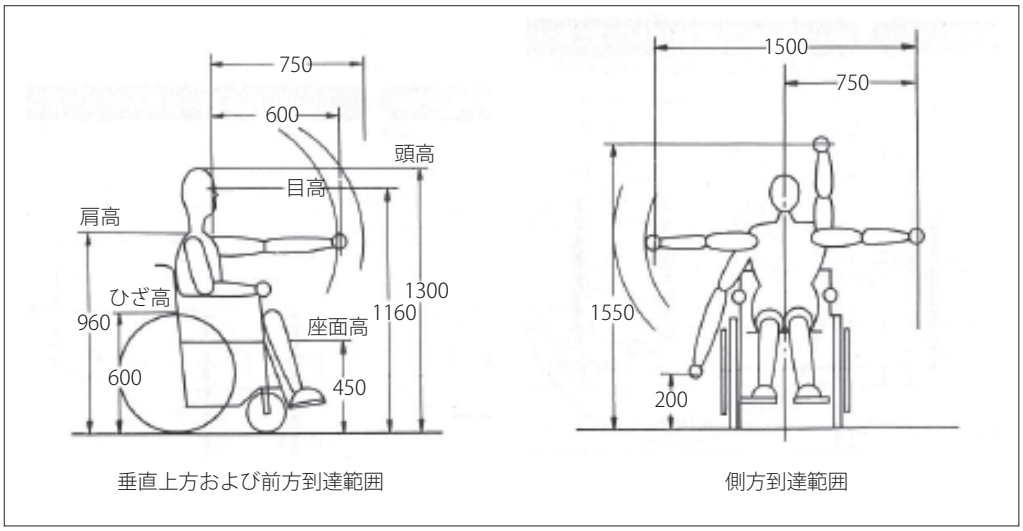


図 1　車いすに座った姿勢での上肢の到達範囲
（東陶機器株式会社（TOTO）2)，1977）（単位は mm）

キーワード

到達範囲、把握と把持、道具の工夫、最近の機器の活用

表 1　上肢の到達範囲が狭くなることによる、日常での困りごとの動作の例

◆ 床に落としたもの（落ちているもの）を拾う
◆ トイレの中で、ペーパーホルダーのトイレットペーパーをちぎる
◆ 着替えやトイレのときにズボンや下着を上げる・下げる
◆ 買い物などで棚の高い・低い段の品物を取る
◆ 公共交通機関のプリペイドカードをタッチする
◆ 冷蔵庫の奥のものを取り出す

このような代償動作には、本人に過用や誤用となる要素を十分に説明し、動作自体の修正や工夫を指導する。

＜例＞

○ 壁の電灯スイッチなどは対象物に近づいて動作する、床のものを拾う時にはしゃがむなど、動作自体を負担の少ない動作に修正する。

○ 床のものを拾うときはリーチャーを使う、入浴時の洗体は長柄のブラシを使うなど、道具で到達範囲を補い動作を工夫する（図 2）。

図 2　リーチャーの使用

○ 食卓椅子などは本人の届きやすい背もたれが高いもの選ぶ（持ちやすく、軽いことも重要）、パソコンのキーボードやマウスを足趾で操作する場合はガラスの机板を選び足元を見えやすくするなど、道具（環境）自体を使いやすいものに変えて動作をしやすくする。

3. 手指の障害の特徴と指導の考え方

手指の障害は、母指三指節症など指の長さが異なるとともに、母指の対立運動が制限され母指と他指の対立位が困難となる。その結果、把握やつまみといった「ものを掴む」ための手の形ができず、使いやすい指で「挟む」などの代償的な手の形なることが多い（図 3）。このような手の形では、タブレットや本など重量があるものを持つ、箸やペンを持つなどの日常で使う頻度の高いものは大きな負担となる。

鎌倉[3)]は、「日常生活における手の用途」を 8 つに分類しているが、サ症者では手の機能自体を修正することが困難なため、鎌倉の考え方を参考にしながら、道具を変更する、道具で工夫することを指導する。

＜例＞

○ 事務作業などの場合は、ものを持ちやすいように、滑り止めの「指サック」などを使うことで、持ち手の手指で滑らないように工夫をする。

○ 箸などの道具を使う場合は、箸先に滑り止めがあるものを選択する、持ちやすい太柄の箸を選択するな

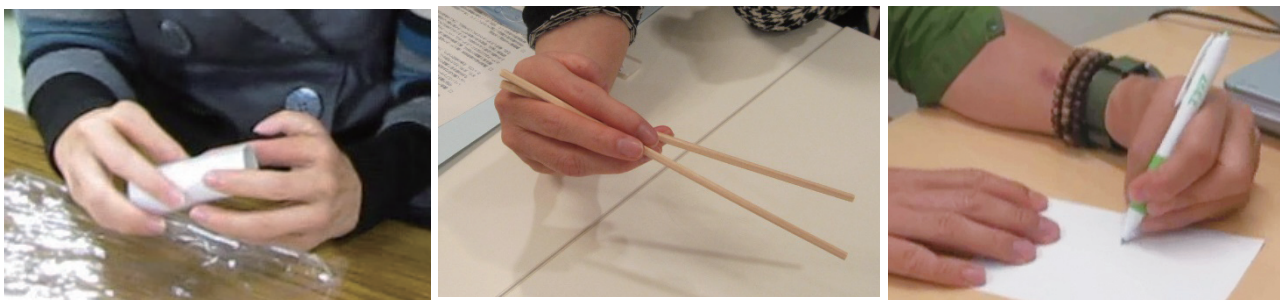


図 3　ものの把握の形（左：筒状の紙、中：箸、右：ボールペン）

ど、道具自体を滑らない、持ちやすいように工夫をする。

○箸やペンなどでは、持ち手の部分を持ちやすいように変形や成形をする、握りに合わせた太さにする（図 4）。食事や筆記といったやや長時間となる場合は疲れにくいラバー素材のような握りを選択するほか、持ち運びなどにも工夫をする（図 5）。

図 4　持ち手の成型

※ 左：熱可塑性樹脂により、持ち方に合わせて持ち手を工夫した（輪ゴムでさらに滑り止め効果を付加）。

※ 右：示指と中指で挟むような把握のかたちに合わせ、把握や荷重の負荷を軽減した。

（国立研究開発法人国立国際医療研究センター作業療法士 吉田静香氏提供）

図 5　リーチャーの工夫

※ リーチャーは、カメラなどに使う三脚の脚を活用して、持ち運び時は短く、使うときは伸ばす。また、自分で使いやすいような先端を取り付けるなど工夫をしている。（A 氏提供）

4. 耳の障害の特徴と指導の考え方

耳の障害は、難聴によるコミュニケーションの障害が主な日常生活上の課題となる。詳細は「耳鼻咽喉科診療」を参考にしていただき、ここではいくつかの工夫を紹介する。

＜例＞

○会話は、相手と相対するように向き合い、ゆっくりと口の動きを見せながら話す。

○筆談は、磁気ボードの他、携帯電話（Android™ や iPhone™）の文章作成ソフト（Word™ など）が簡便に活用できる。

○携帯電話（Android™ や iPhone™）には、「音声入力、文字出力」できるソフトのインストールも可能であり、場面に応じて活用できる（例えば、「Google ドキュメント ™」や「iPhone の SIRI™」など）。

5. まとめ

小林 [4] は、多くのサ症者は過用や誤用だけではなく、さまざまな原因から肩こりや腰痛などの慢性疼痛、また生活習慣病などの内部疾患に加えて、仕事や年齢によるストレスなどを感じており、これらは同年齢の一般国民との主観的評価に比較して高いことを報告している。また、同じ報告の中で、「『めまい』については、聴覚障害者だけではなく、上肢障害者でも訴えが聞かれた」ことに着目し、重心動揺計による計測結果から上肢障害者の迷路性平衡機能障害の可能性を指摘した [5]。60 歳前後となったサ症者には、単に加齢による心身機能の低下だけではなく、さまざまな要因により日常生活上の不便さが生じているため、一つひとつの訴えに真摯に耳を傾け、心身機能の維持向上だけではなく、環境整備を含めた多角的な観点での指導が重要である。

文献

1) Shadi A. Ghassemi Jahani, Aina Danielsson, Rana Ab-Fawaz, et al.:Degenerative Changes in the Cervical Spine Are More Common in Middle-Aged Individuals with Thalidomide Embryopathy than in Healthy Controls. PLoS One 11(5): e0155493, 2016

2) 東陶機器株式会社（TOTO）：車いす使用の身体障害者を中心に身体障害者のための設備・機器について．東陶機器株式会社（TOTO），P8，1977

3) 鎌倉矩子：手のかたち　手のうごき．医歯薬出版，p4-p9，1989，東京

4) 小林毅：サリドマイド胎芽病者の生活実態の調査結果から．厚生労働省科学研究費補助金医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス研究事業「全国サリドマイド胎芽症患者の健康、生活実態に関する研究（H23-医薬 - 指定 -023）」平成 25 年度総括・分担研究年度修了報告書，2014 年 5 月

5) 小林毅、鈴鴨よしみ、出江紳一：サリドマイド胎芽病者の平衡機能について．第 52 回日本リハビリテーション医学会学術集会，2015

参考 URL

1) 公益財団法人いしずえ（サリドマイド福祉センター）．サリドマイドと薬害．http://www008.upp.so-net.ne.jp/ishizue/aboutthalidomide.html

［小林 毅、藤谷順子］

Ⅵ 整形外科・リハビリテーション科の診療

2 治療と支援（4）運動器疼痛と生活上の困り事への対応－人間工学的手法の活用

- 非特異的な運動器疼痛に対し、身体機能と作業・生活環境の評価に基づく適切な環境整備により、日常的な身体負担を軽減する必要がある
- 個人でできる時間管理（スマホ使用時間の制限など）や健康管理（禁煙など）による疲労軽減も有効なので、穏やかで丁寧な生活指導を行う
- 人間工学的に優れた機器や道具の利用により、生活上での困り事を解消しうる

1. はじめに

「サリドマイド被害者生活実態調査」[1)] では、サリドマイド胎芽症（以下、サ症）者は「同世代と比較して、肩こりや腰痛の訴えが多いことは明らか」であり、また、「上肢障害者は家事や掃除など家庭内での作業に困っているがこれを支援するサービスが事実上ない」と記述されている。現在、サ症者は 50 代となり、二次障害とも言われる筋骨格系症状（運動器疼痛）が発生しており、今後も増強することが懸念される。

これまでに、私たちは人間工学専門家・理学療法士・医師・看護師から構成される個別対応チームを作り、現場（家庭や職場）を訪問して聴き取りと観察により筋骨格系症状などの問題を抽出し、身体機能的な特性を考慮した環境設計により、日常的な負担を軽減し、筋骨格系症状の軽快に至った事例（サ症者、森永ヒ素ミルク被害者、薬害筋拘縮症者、難病罹患者、他の身体障害者など）を積み重ねてきた。『環境を整え、姿勢や身体動作を適正化すること』により、身体負担を軽減でき、筋骨格系症状の軽快につながること、また生活上の困り事も機器・道具の工夫で解決できることが多々あり、ここでは、その事例や方法を紹介する。

2. 上肢低形成者における運動器に関連した日常生活機能障害

① 短肢の影響

短肢症者ではリーチが短く低筋力である場合が多い。そのような方が台所での家事や PC 操作するときには、おそらく前屈姿勢となり、ときには体幹が捻転する場合もあろう。それが短時間であれば問題は大きくはない。しかし、仕事での PC 操作は、通常、数時間に及ぶ。瞬間的な負担は小さくとも、それらは積算されて身体に影響が出るような疲労を生じさせ、肩こり・腰痛の要因となる。

また最近では、一般の人でも長時間のスマートフォンなどの携帯端末の操作による頸の痛みが問題視されている。短肢症者が片手で携帯端末を持ちながら、もう一方の手で操作しようとすると、強い肩関節内転となり、肩・上背部の痛みを生じる要因となる。上肢低形成者では胸郭出口が狭窄していることが想定され、「しびれ」さえ生じる可能性もある。

② 肩関節低形成

上肢で荷物を持ったり、リュックサックを担ぐことにより、肩や肩甲帯が下げられ、腕神経叢神経が伸長あるいは圧迫されて痛みが生じる。

③ 上肢帯筋の低形成

上肢低形成者は廃用性症候群と相まって上肢帯筋も萎縮していることが考えられるため、重い物を持ったり、過度の活動により、容易に疲労し、痛みの原因となる。

④ 脊柱の症状

頸椎症、塊椎、左右非対称や脊柱の歪みによる不良姿勢から、肩こり、腰痛、変形性関節症や関節不安定性を合併していることが多い。

非特異的疼痛、二次障害、人間工学、生活環境整備、日常的負荷の軽減、姿勢と動作

⑤ 手関節の痛み

正中神経は正常であるが、手関節骨格低形成のために手根管は相対的に狭くなっている。そのため、正中神経は圧迫されやすく、手根管症候群を発症する。

3. 聴き取りによる問題抽出

サ症者は医療機関に対して複雑な思いを持っていられる方がほとんどであると思われる。丁寧に日常生活のことを聴き取ることにより、問題を抽出する。

聴き取りのポイント：

- ▶ 生活／仕事をする上で本人が負担や困難と感じていることは何か、それにはどれくらいの時間をかけているか（仕事であれば、勤務時間・残業時間・休憩時間）、どのような環境・条件で行っているか、姿勢はどうか、負担を感じる身体部位はどこか、など
- ▶ 対象者のサ症に関連する身体機能で、「負担や困難と感じていること」に影響していること（関節可動域、筋力、リーチなど）はあるのか
- ▶ 対象者の基本的な生活習慣（睡眠の量と質、喫煙、運動習慣など）

さらに、外観からは分かりにくい、サ症者によく見られる手根管や胸郭出口の狭窄の影響を推定して、何が問題かを探る。

4. 人間工学的対策

短肢症者に対しては、一般的に作業面を高くすることで負担軽減効果が得られる場合があると考えられる。以下に幾つかの事例を述べる。

①ノート PC を使った作業での環境および姿勢を改善したことで、肩こり・腰痛・上肢のしびれが軽快した事例を紹介する。座位姿勢（体幹前屈、脊柱の後彎、側彎）の改善を目的に、PC 画面を高くし、筋肉に似た粘弾性特性を持つ立体編み物素材の座布団とマイクロビーズ入り形状記憶型背もたれを導入した（図）。また、ほとんど握力発揮ができなくても、片手でマウス操作ができるようにマウス上部に取っ手を付けた（写真 1）。その結果、表面筋電図測定により僧帽筋と脊柱起立筋の筋負担が低減した事が確認でき、症状の軽快に繋がった。

②短肢症者が比較的楽に携帯端末を操作できるような保持具を写真 2 に示す。

③冷蔵庫扉を開ける時、短肢低筋力のために力一杯扉を引くと、扉が顔にぶつかってしまうという訴えがあった。その問題を防止するための補助具を写真 3 に示す。ここで、手を通す輪の大きさや紐の長さは自由に調整できる。

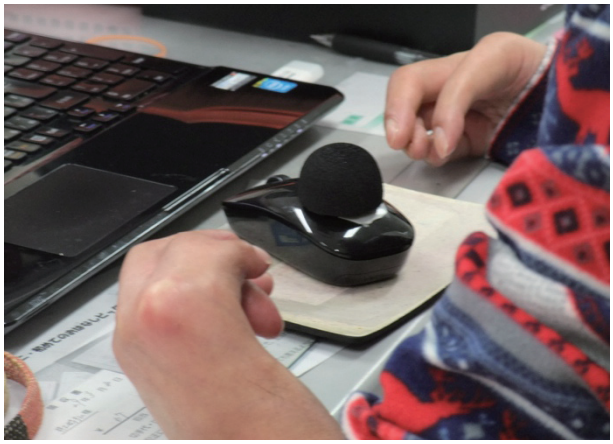


写真 1　取っ手を付加した PC マウス

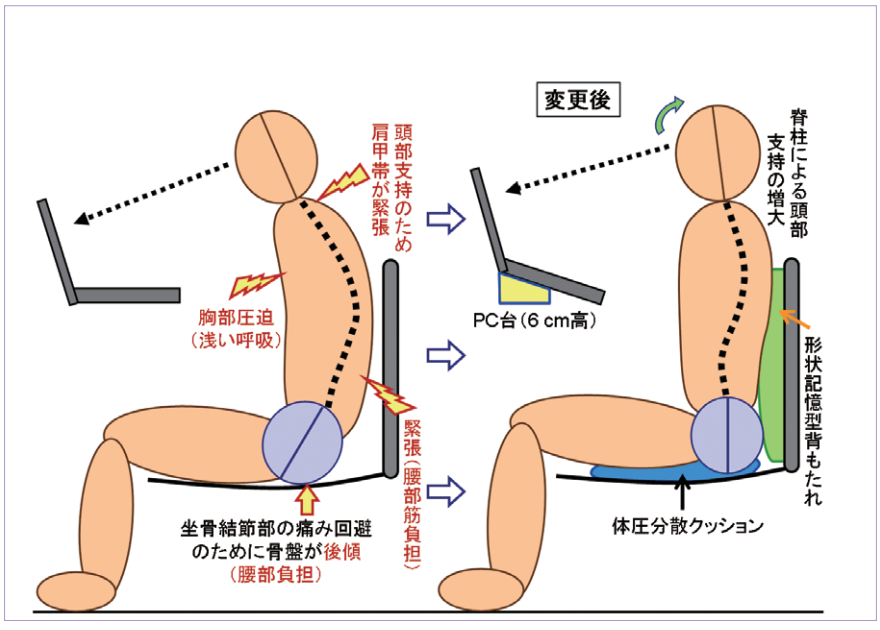


図　PC 操作環境の改善

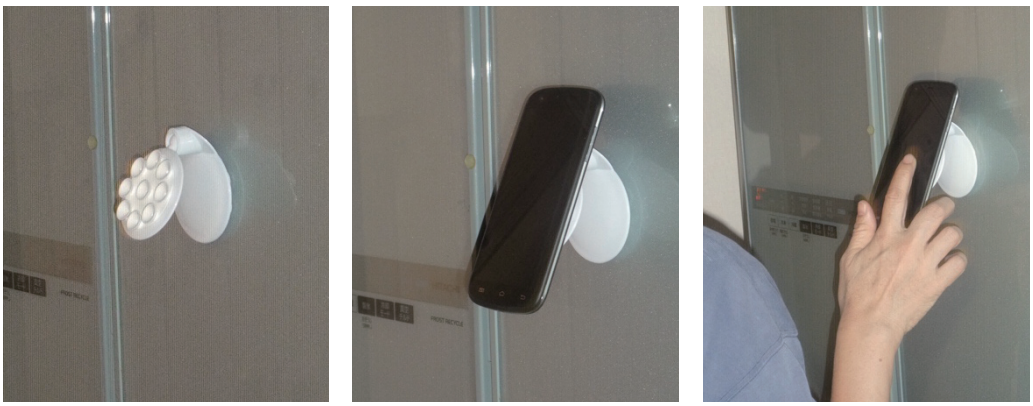


写真 2　携帯端末の保持具

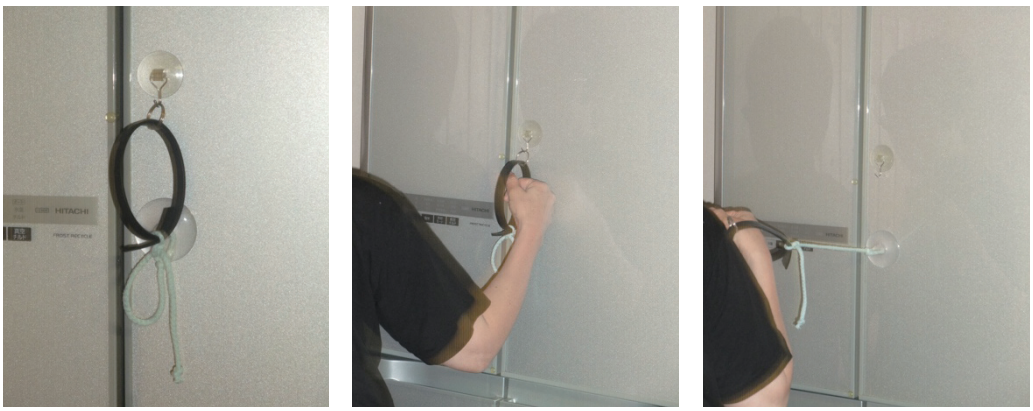


写真 3　冷蔵庫扉の開閉補助具

5. 健康管理の推奨

筋骨格系症状は、特別な疾患がなくても日常的な負担が積み重なることで発症し、いわゆる非特異的運動器疼痛となる。負担を無理なく少しでも軽減すること、および、日中活動することによる疲労をその日の内に解消するために、生活習慣の指導は大事である。もちろん、強制することは絶対に禁物で、対象者が無理なくできることと、それを実行した時に得られる効果とを丁寧に説明することが必須である。

具体的には、個人でできる時間管理、例えば、携帯端末の使用時間の制限などを推奨する。健康管理では、禁煙、毎日軽く汗をかくくらいの運動をする、ストレッチや体操をするなどが挙げられる。疲労をとることも大切で、ぬるめのお風呂にゆっくり入りリラックスする、人間工学的に優れた寝具を利用することも効果があると思われる。

人間工学的な対策で対象者の筋骨格系症状が改善できると考えられるが、医療者自身で実施できないと考えられる場合は、公益財団法人「いしずえ」に人間工学的対策を含めて相談できる窓口があるので、対象者に勧めてもらいたい。

6. まとめ

運動器疼痛については、産業衛生の観点から人間工学的手法に基づく介入により、比較的簡便な方法であっても症状の軽快が認められている。サ症者特有の心身特性を理解した上で、身体機能と環境を評価し、介入（姿勢の改善、作業方法の変更）を実施することで身体負担の軽減が期待できる。

文献

1) 吉澤篤人，木村壯介，栢森良二，他．全国のサリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究．医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究 2015.

［辻村裕次、白星伸一］

Ⅶ 放射線科診療と評価

ポイント

- 検査の準備においては、「サリドマイド胎芽病診療 Q & A」を参考とする
- 胸部 X 線撮影においては、「指示の伝達方法の確認」と「転倒への注意」が必要である
- 骨塩定量測定においては、腰椎と大腿骨頸部の両者を DXA (dual energy X-ray absorptiometry) 法で行う
- マンモグラフィ検査においては、個々の身体的特徴を捉えることに加えて、充分な検査説明とコミュニケーションをとることが、円滑な検査の実施と診断に適したマンモグラフィ画像の取得につながる
- MRI 検査において効率よく検査を行うためには、受診者の情報収集をあらかじめ行い、検査計画（装置、体位、撮像条件等）を立案することが重要である。MRI 検査中は、受診者の状況に臨機応変に対応できるよう、常時モニタリングしながら検査を実施する

1. 放射線科検査の準備

① 検査前の情報収集と患者への検査方法説明

放射線科で行う検査は被検者の協力が不可欠である。我々診療放射線技師はそれぞれのサリドマイド胎芽症（以下、サ症）者の身体的特徴、かつ適切な指示の伝達方法を知る必要がある。特に聴器低形成患者については手話通訳者がいるか否か、読唇が可能か否かを確認する。手話通訳者がいる場合、検査の一連の流れについて手話通訳者を介し事前に説明を行うことがスムーズな検査に繋がり、サ症者も安心して検査を受けることができる。加えて検査の流れや具体的な指示等を記載した検査案内カードを作成し、一読してもらうことも有用である。写真や図を加えるとさらに検査のイメージがしやすい（図 1）。また、検査時にサ症者には困難な体位や肢位が求められる場合がある。特に上肢低形成患者の場合は、上肢の挙上や保持が困難な場合がある。適切な介助等を行うためにも身体的特徴や自由度を確認し、各検査室で情報を共有する必要がある。

② 検査着への更衣と準備

放射線科における画像検査では、衣類の着脱が必要となることが多く、検査中に検査着の着脱には介助が必要な場合もあるため、検査前に介助の有無を確認する必要がある。検査着には前面で結ぶ甚平型（図 2）と頭から被るタイプのワンピース型（図 3）等があるが、患者自らが着脱しやすいように検査着の種類を選択できるようにするのが望ましい。上肢低形成型サ症者の場合は甚平型の上着は前紐を結ばなくてはならず、着脱が困難であるため、ワンピース型の検査着の用意が必要である。

[皆川 梓]

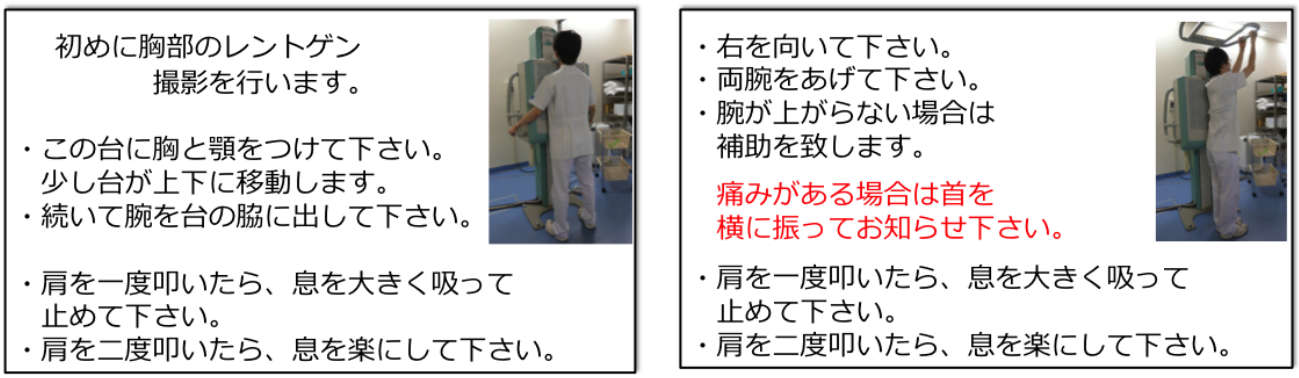


図 1　検査案内カード（胸部 X 線撮影）

キーワード

更衣、甚平型、上肢低形成型、聴器低形成型、胸部 X 線撮影、骨塩定量測定、骨粗鬆症、腰椎、大腿骨頸部、DXA 法、マンモグラフィ検査、乳癌、ポジショニング、CT 検査、MRI 検査、画像診断、読影

図 2　甚平型検査着

図 3　ワンピース型検査着

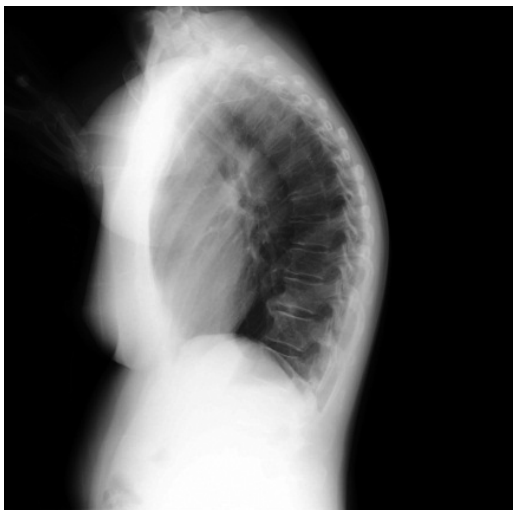


図 4　胸部側面 X 線画像

図 5　胸部側面 X 線撮影の上肢介助

2-1. 一般撮影領域　胸部 X 線撮影

放射線科診療において最も頻度の多い撮影が胸部 X 線撮影である。サ症者においても、最も検査として行うことの多い撮影であり、基本検査としてその他の放射線科検査を安心して受けることができるように心がける。

① 上肢低形成型サ症者の胸部 X 線撮影

撮影について最も留意すべき点は撮影時の転倒である。撮影体位は声かけと確認を行いながら無理のないようにポジショニングを行う。体位変換や上肢の挙上は本人の可能な範囲で行う。特に側面撮影で上肢を挙上する際には上肢挙上時に不安定となるため転倒の留意が必要である（図 4）。挙上困難な場合は前方へ上肢を出すようにし、適宜介助を行う（図 5）。

② 聴器低形成型サ症者の胸部 X 線撮影

撮影において確認すべきは呼吸指示の方法である。検査前の情報収集と患者への検査方法説明でも述べたように、指示の伝達方法の確認を行う。読唇可能な場合はマスクを外し、唇の動きを大きく、ゆっくりと話すように心がける。筆談の場合は、事前に検査の流れと指示を記載したカードを作成しておくと指差しで指示可能になり、検査がスムーズに行える（図 6,7）。また、吸気停止は肩を 1 回、呼吸停止解除の場合は肩を 2 回叩くなどの約束事を事前に筆談で伝えておくことも有用である。どちらも聴器低形成型サ症者の正面で表情を見ながらコミュニケーションを図る必要がある。

［皆川 梓］

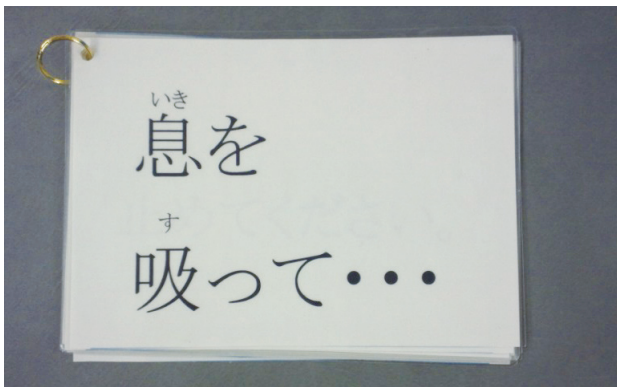


図 6　検査指示カード

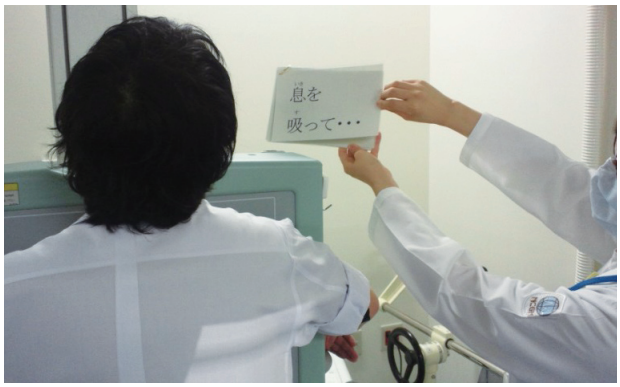


図 7　検査指示カードを使用した撮影

2-2. 一般撮影領域　骨塩定量測定

骨粗鬆症における骨密度の低下は骨折のリスクが上昇し、骨折は生活の質（QOL）を著しく低下させる要因となる。骨塩量が低下し易いサ症者に対しては二次予防に努め、骨折により生活機能や QOL を低下させることのないように骨密度を定期的に測定し、現状を評価する必要がある。出生時からの上肢の機能・形態障害によって何らかの生活活動が制限されることから、骨の発達不足、筋力の低下があると同時に加齢とともに二次的障害が進んでいる。QOL の低下を招く骨折予防のための定期健診項目として骨塩定量測定は重要であり、危険因子のチェックや生活指導も必要である。

① 骨粗鬆症の定義

WHO(世界保健機関) では「骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患である」と骨粗鬆症を定義している。骨粗鬆症の診断カテゴリー（基準）は表 1 に示すごとくである。

表 1　WHO の骨密度による診断カテゴリー [2)]

正　　常	骨密度値が若年成人の平均値の－ SD (標準偏差) 以上（T スコア≧－ 1 ）
低骨量状態（骨減少）	骨密度値が T スコアで－ 1 より小さく－ 2.5 より大きい（－ 1 ＞ T スコア＞－ 2.5）
骨粗鬆症	骨密度値が T スコアで－ 2.5 以下（T スコア≦－ 2.5）
重症骨粗鬆症	骨密度値が骨粗鬆症レベルで 1 個以上の脆弱性骨折を有する

② 骨塩定量測定法

骨塩定量測定法には、Microdensitometry（MD）法、Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)　法、Quantitative ultrasound（QUS）法等の様々な方法があるが、上肢低形成型サ症者は簡易的な MD 法や橈骨を用いた DXA は不適である。骨粗鬆症診断には日本骨代謝学会の推奨する DXA 法を用いて、腰椎と大腿骨近位部の両者を測定することが望ましい [1)]。当院では腰椎 DXA 法で前後方向 L1 ～ L4 と片側の大腿骨頸部 DXA 法で骨塩定量測定を行っている。

③ サ症者の骨密度の特徴

当院で検査が行われたサ症者 40 名の骨塩定量測定の結果では約 6 割に骨密度の低下が確認された。特に上肢低形成型サ症者の多くに骨密度の低下がみられ、加えて腰椎と比較して大腿骨頸部における骨密度の低下が明らかとなった。詳細については『サリドマイド胎芽病診療 Q & A』Q3-3. サリドマイド胎芽病患者における骨密度測定（執筆 : 持木和哉ほか）[2)] を参照されたい。非椎体骨折のうち、特に大腿骨近位部の骨折は直接的に日常生活動作（Activities of Daily Living : ADL）の低下や寝たきりに結びつく。とりわけ上肢低形成型サ症者は、生活活動において下肢が上肢の役割を担う場面もあり定期的な骨塩定量測定が必要である。

④ サ症者の骨塩定量測定の注意点

腰椎と大腿骨頸部の骨密度には乖離が認められる場合もあり、腰椎と大腿骨頸部の 2 部位の DXA 法が推奨される。また、サ症者は仰臥位の体位に疼痛を訴える場合もあり、枕の高さ調整や足部のクッションの挿入等で苦痛を軽減できる場合がある。しかしながら測定の再現性には留意し、以降も同様のポジショニングが可能となるように情報の伝達が必要である。

［皆川 梓］

2-3. 一般撮影領域 マンモグラフィ検査

我が国において乳癌は急増しており、女性の癌のなかで罹患率の最も高い癌である。また、死亡率も増加傾向である。乳癌は多くの癌が年齢と共に罹患率が上昇するのとは異なり、女性ホルモンの影響が大きい。日本の乳癌罹患率のピークは 40 代後半から 50 代前半であるが、近年では欧米のように 60 代の罹患も多く、サ症者の年代にも注意が必要である。乳癌の発見契機の多くが自己発見であるが、上肢低形成型サ症者は、自己触診で全乳房範囲を網羅することが困難な場合もあり、マンモグラフィ検診の受診を促す必要がある。

① マンモグラフィ検診

一般の対策型検診については、厚生労働省健康局長通達「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（健発 0331058 号）」に準じて以下の項目を実施している。

- 対　　象：40 歳以上の女性
- 実施回数：2 年に 1 回　左右 1 方向
  （40 歳代は左右 2 方向）
- 検診項目：問診・マンモグラフィ検査
  視診及び触診は推奨しないが仮に実施する場合はマンモグラフィ検査と併せて実施すること。

任意型検診については、マンモグラフィ検査は左右の内外斜位方向（Medio Lateral Oblique:MLO）、頭尾方向（Cranio Caudal:CC）の 2 方向撮影に加えて乳房超音波検査を施行することが多い。

② サ症者のマンモグラフィ撮影方法

サ症者においてもマンモグラフィ撮影方法は「マンモグラフィガイドライン第 3 版増補版」に準じて撮影する。CC 撮影では体幹部が装置に正対するのに対し、顔は真横に向ける[3)]（図 8）。上肢低形成型サ症者の場合、CC 撮影時の体位保持には負担がかかる。ポジショニングは迅速に行う必要がある。また、上肢が障害陰影として撮影範囲内に映り込むこともあり、曝射前に確認が必要である。MLO 撮影では検出部の角度を大胸筋外側に合わせポジショニングを行うが、背面から見た大胸筋外側の角度と腋窩部の角度が一致しない場合がある。実際に大胸筋と広背筋の中心を手掌で触れ角度を合わせることが必要である。また、上肢は乳房支持台に平行となるように高さを調整するが、上肢低形成型サ症者の場合、上腕の太さが遠位に近づくほど細くなるために平行にならず腋窩大胸筋近傍がしわになりやすい（図 9）。

③ サ症者のマンモグラフィの検査の注意点

マンモグラフィ検査中に最も留意すべきは転倒である。多くの施設が撮影終了後に自動圧迫解除に設定しているが、圧迫解除時にバランスを崩す場合もあり、検査では事前に知らせることも必要である。Digital Breast Tomosynthesis (DBT) 撮影では、管球と共にフェイスガードが移動する装置もあり、CC 撮影の管球移動時にはより一層の注意が必要である。立位保持が不安定の場合には座位での撮影も考慮する（図 10）。サ症者に限らず、マンモグラフィ撮影では、被験者の協力が不可欠である。充分な検査説明とコミュニケーションが検査を円滑に進め、診断に適したマンモグラフィ画像の取得につながる。

［皆川 梓］

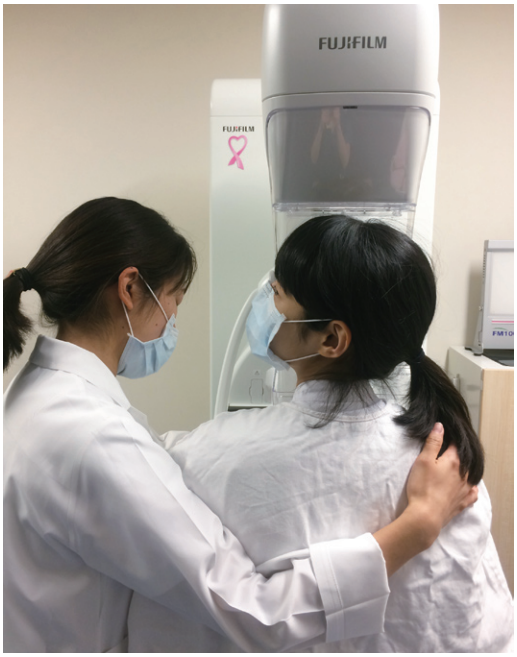


図 8　CC 撮影

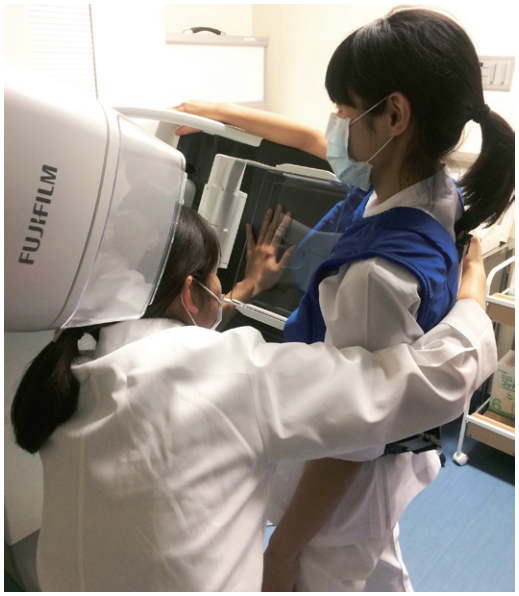


図 9　MLO 撮影

図 10　マンモグラフィ撮影用椅子

3. CT 検査

① CT 検査の意義

側頭骨、頸椎、体幹部（胸部～腹部～骨盤部）の部位について CT を用いた評価が重要である。本症においては、聴覚系、骨格系、脈管系、消化器系などに多様な異常を生じうるため、これらを検出するのに至適な撮像条件で画像収集することが必要である。詳細は「5. 画像診断 : 読影のポイントと注意点」の項を参照いただきたい。

② ポジショニング

撮影は仰臥位で行い、両手は腹上にて固定をする。患者と情報交換しながら、できるだけ仰臥位の姿勢が保てるようなポジショニングを心がける。必要あれば固定用ベルトを使用し、両腕が保持できるような体勢とする。また、膝下に枕を入れて検査中に安楽な体勢がとれるようにする。

③ 撮影プロトコル

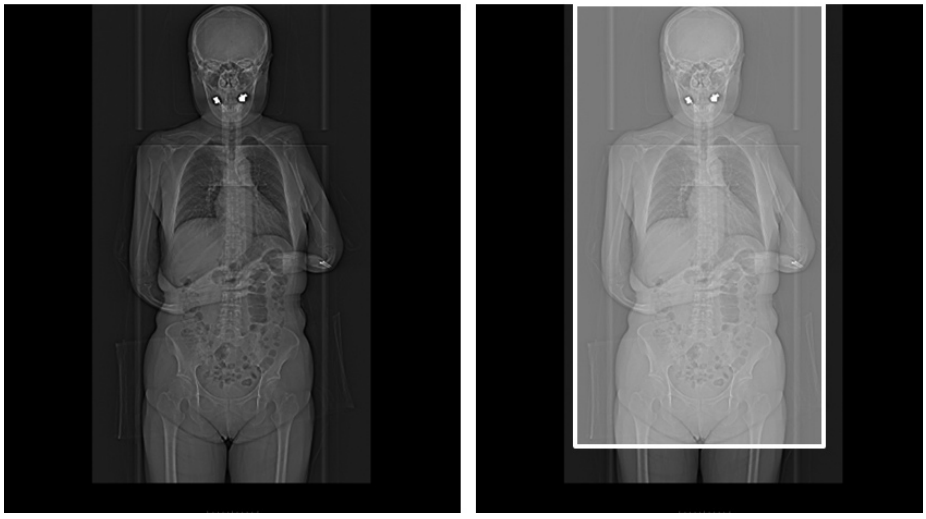
撮影は単純のみであり、撮影条件は成人男性用腹部の撮影条件を使用する。頭頂部から鼠径部までのヘリカルスキャンで撮影を行う。また、両手は下げて field of view（FOV）は両手も含める。再構成画像は横断像の 5mm であり、関数は軟部条件と骨条件と肺野条件を出力する。内耳の部分は左右内耳の横断像 0.5mm ないし 0.6mm と冠状断 1.0mm を作成。頸椎については大後頭孔を含めた FOV で頸椎全域の横断像 1mm と矢状断と冠状断 1mm であり関数は骨条件を作成する。胸腰椎仙椎は全域の横断像 1mm と矢状断と冠状断は 1mm であり関数は骨条件を作成する。

図 11 は位置決め画像および撮影範囲である。

撮影は単純のみであり、撮影条件は成人男性用腹部の撮影条件を使用する。頭頂部から鼠径部までのヘリカルスキャンで撮影を行う。また、両手は下げて field of view（FOV）には両手を含める。

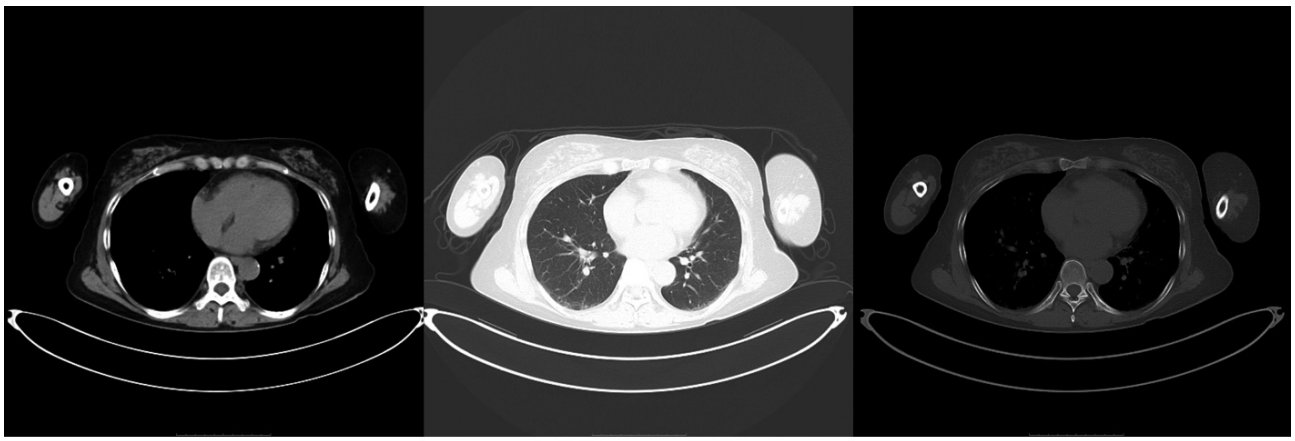
図 12 は全身 CT の再構成画像である。

再構成画像は横断像の 5mm であり、関数は軟部条件と骨条件と肺野条件を出力する。



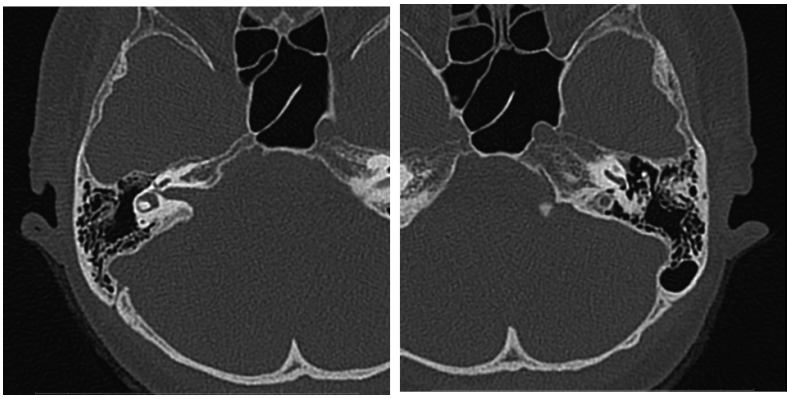
位置決め画像　　撮影範囲（白枠）

図 11　位置決め画像と撮影範囲

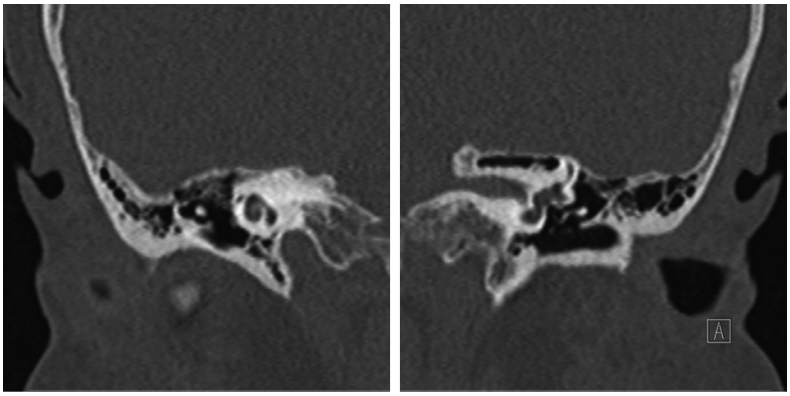


軟部条件（5mm 厚）　肺野条件（5mm 厚）　骨条件（5mm 厚）

図 12　体幹部の再構成画像



横断像（0.5mm 厚ないし 0.6mm 厚）



冠状断（1.0mm 厚）

図 13　内耳の再構成画像

図 13 は内耳の再構成画像である。

内耳の部分は左右内耳の横断像 0.5mm ないし 0.6mm と冠状断 1.0mm を作成。

図 14 は頸椎の再構成画像である。

頸椎については大後頭孔を含めた FOV で頸椎全域の横断像 1mm と矢状断と冠状断 1mm であり関数は骨条件を作成する。

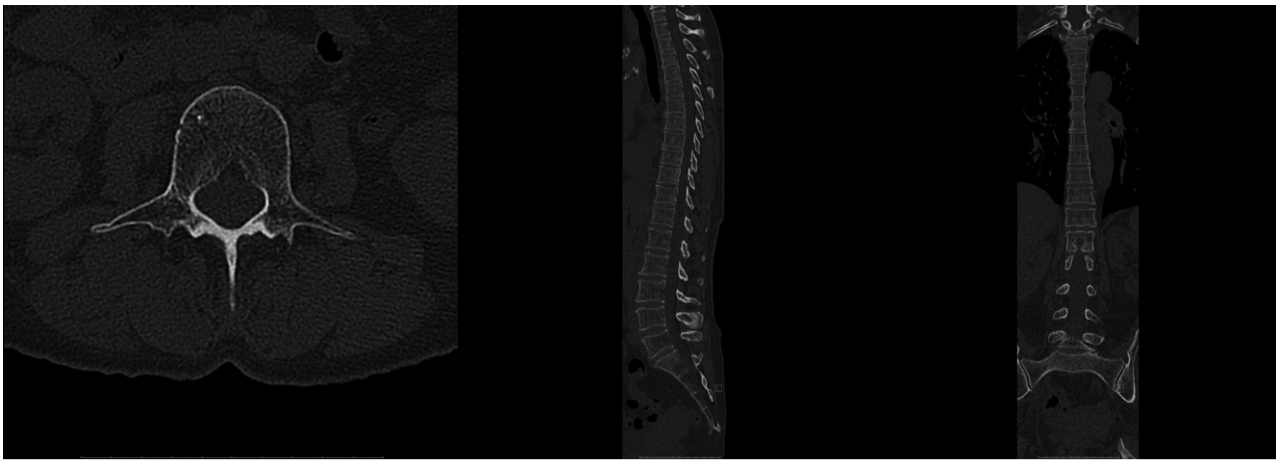
図 15 は胸腰椎仙椎の再構成画像である。

胸腰椎仙椎は全域の横断像 1mm と矢状断と冠状断は 1mm であり関数は骨条件を作成する。

［篠﨑雅史］

横断像（1mm 厚）　矢状断（1mm 厚）　冠状断（1mm 厚）

図 14　頸椎の再構成画像



横断像（1mm 厚）　矢状断（1mm 厚）　冠状断（1mm 厚）

図 15　胸腰椎仙椎の再構成画像

4. MRI 検査

① 検査前の情報収集

サ症では、筋力の低下や聴力障害、慢性腎臓病（CKD）など多種多様な症状が確認されることがあり、その症状に伴って、我々診療放射線技師の検査準備も異なってくる。そのため、検査前の情報収集は必要不可欠であり、収集された情報をもとに着替え、検査時の体位、装置、撮像条件など臨機応変に対応していかなければならない。

② 検査前の説明

MRI 検査は、その性質上、狭い空間に、長時間、動かず同じ姿勢で体位保持していなければならないため、患者の協力が必要となる。そのため、事前の検査説明は非常に重要となる。説明する内容は、金属の持ち込みについて、更衣の有無、検査内容、検査時間、騒音、固定の有無、体位、緊急時の対応など多岐にわたる。これらの内容を十分理解していただいたうえで検査を施行しなければならない。聴力障害や言語障害がある場合は手話や筆談など、患者に合った説明方法で説明を行う。

③ 更衣及び検査前準備

体内金属がある場合、MRI 検査を受けられない可能性もあるため、あらかじめ主治医より、手術歴や MRI 対応か否かの確認（放射線診療予約票持参）が必要となる。MRI 検査室内には金属や貴重品が持ち込めないため、MRI 検査前チェックリスト参照のもと診療放射線技師が確認をしながら取り外していただく。この時、検査内容によっては検査着への更衣が必要となる場合がある。更衣時には筋力低下による転倒・転落に十分配慮し、広い更衣室での更衣が望ましい。介助者にご協力いただき、甚平タイプの検査着を羽織ってもらう。

④ 検査時

寝台への移動は、診療放射線技師複数で行う。MRI 検査は狭い空間で長時間同じ姿勢を保持しなければならず、苦痛を感じる方も少なくない。そのため、体位保持のための固定はより良い画像を提供するために有用であるが、同時に患者への負担となってしまう。なるべく患者に負担のかからないよう、可能な範囲で楽な姿勢をとってもらい、患者に声をかけ、相談しながらポジショニングを行うとよい。緊急時は基本的に緊急用ブザーで対応しているが、サ症者の症状は筋力低下、聴力障害、言語障害などそれぞれ異なるため、検査される方の症状に合わせ、あらかじめ、緊急時には足を動かす、手を動かす、声を出してもらうなどルールを決めておく。検査中は診療放射線技師が 1 名検査室内に付き添い、不測の事態に備えることとする。また、急変時に備え、パルスオキシメータを装着し、酸素飽和度と心拍をモニタリングしながら検査を行う。

サ症者では慢性腎臓病（CKD）を患うこともあり、中には血液透析を行っている方もいる。血液透析を行っている方や CKD ステージ 4, 5 (GFR<30 ml/min/1.73m^2) の腎機能障害が進行した方の造影検査は原則として禁忌となるため、注意が必要である。

［原田 潤］

5. 画像診断：読影のポイントと注意点

サ症健診の画像診断におけるポイントと注意点を、前研究班および本研究班において実施された健診によって得られた知見[4]をもとに述べる。

①頭部および副鼻腔 MRI：

①まず、健常者と同様の観点で、T1WI、T2WI、FLAIR、T2*WI にて頭蓋内病変（脳血管障害や腫瘍性病変）のスクリーニングを主目的に読影する。
②後頭蓋窩において、thin-slice T2WI にて第 7，8 脳神経の低形成あるいは無形成（本研究班における頻度 :23%）の有無を確認する。内耳道の狭窄・欠損を合併することがあるので、側頭骨 CT にて評価することが望ましい。
③MRA（head and neck）において、内頸動脈分枝の変異（中大脳動脈の重複、内頸動脈分岐レベル異常、鎖骨下静脈変異）など、様々な動脈に異常を来すことがあるので、撮像範囲を十分に設定するとともに、動脈の低形成・無形成・重複・分岐位置の異常の有無に着目する。
④受診者は今後高齢化していくため、慢性脳虚血性病変や陳旧性ラクナ梗塞などの慢性脳血管障害の有無にも注意を払う必要がある。

②側頭骨 CT：横断像および冠状断像にて、以下の部位について評価する

（括弧内に本研究班における頻度を示す）

① 三半規管（36%）、前庭（23%）、蝸牛（18%）、耳小骨（23%）の低形成／無形成の有無
② 内耳道（18%）、外耳道（14%）、顔面神経管（5%）の狭窄の有無

③頚椎 CT：矢状断再構成画像を中心に、以下について評価する

①塊椎（block vertebra）は、複数椎体が部分的または完全に癒合する異常であり、高頻度に見られる異常である（本研究班における頻度 :23%）。椎体のみならず椎弓も同時に癒合することが多いので、癒合の範囲や椎間孔の狭窄の程度などについて評価する。
②受診者は今後高齢化していくため、変形性頚椎症や頚椎椎間板ヘルニアの合併にも注目する。

④体幹部 CT：横断像を中心に、以下について評価する

①胆嚢欠損 : 本症に高頻度に見られる異常である（本研究班における頻度 :27%）。
②肝の癒合異常（左葉外側区と方形葉の癒合、肝円索の無形成／低形成、右肝円索など）
③泌尿器・生殖器の形成異常（腎・膀胱の異常、膣の低形成など）
④消化器の形成異常
⑤胸腔の低形成
⑥大血管の異常（重複上大静脈、奇静脈の走行異常）
⑦心臓の形成異常 : 非造影 CT では判定困難なことが多い。

⑤ 画像呈示

以下に、本症に典型的と思われる画像を呈示する。

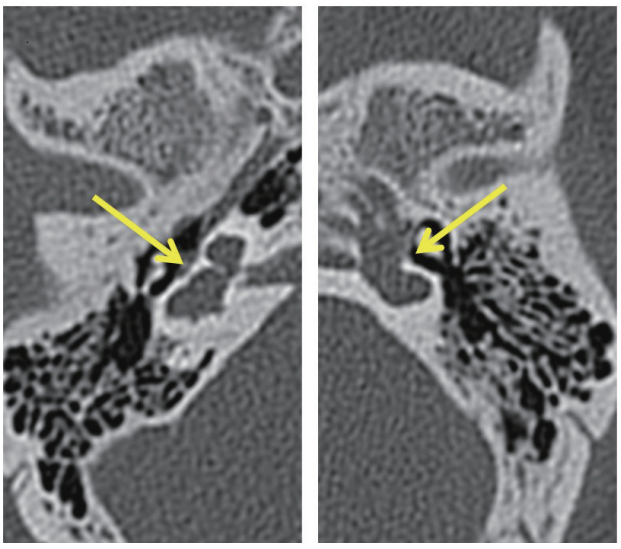


図 16　両側三半規管・前庭・蝸牛の低形成
側頭骨 CT 軸位断像．両側三半規管、前庭、蝸牛は低形成で、1つの嚢胞状を呈している（→）．

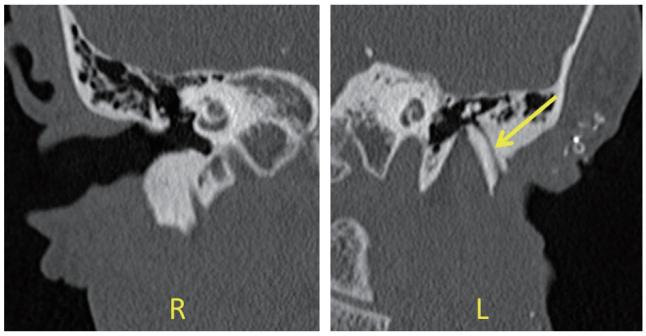


図 17　外耳道の狭窄
側頭骨 CT 冠状断像．右側と比較して、左側外耳道に著明な狭小化が見られる（→）．

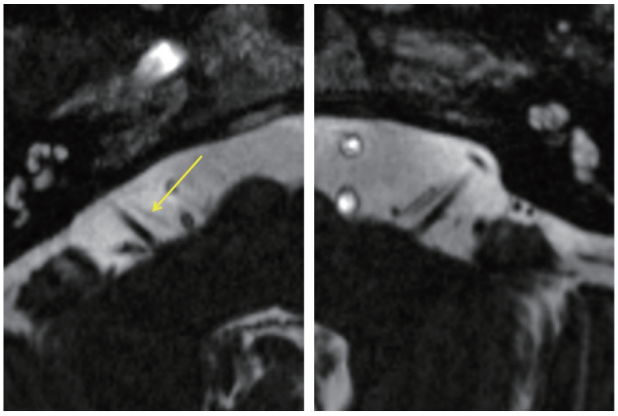


図 18　顔面神経の低形成
MRI T2 強調軸位断像．右顔面神経が左側と比較して低形成である（→）．なお、両側聴神経は正常である．

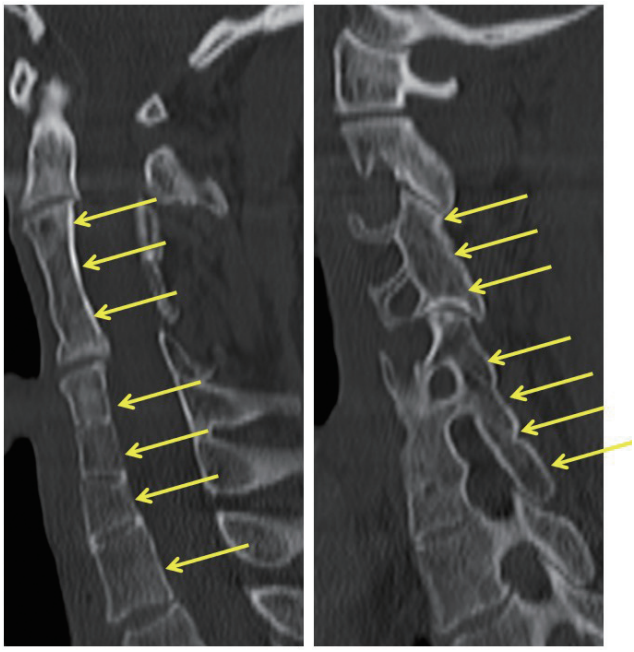


図 19　塊椎
非造影 CT 矢状断再構成像．頚椎・胸椎（C3-C5, C6-T2）の椎体および椎弓は癒合している（→）．

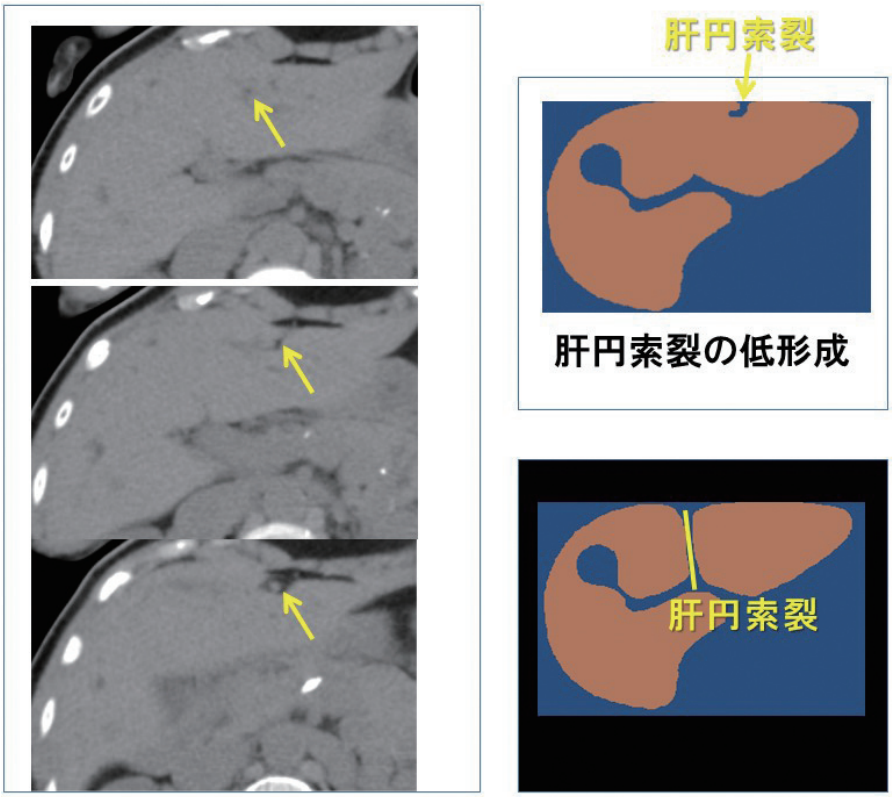


図 20　肝左葉外側区と内側区の分葉不全
非造影 CT 横断像．肝円索裂？はわずかに認められる程度で、低形成の状態と思われる（→）．

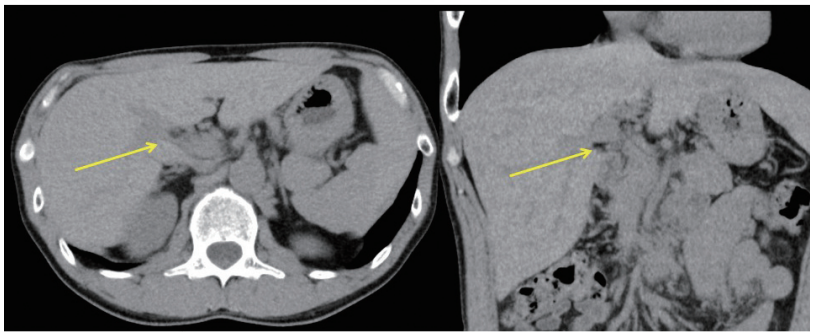


図 21　胆嚢欠損
非造影 CT 横断像および冠状断像．胆嚢は認められない（→）．また、胆嚢窩も検出できない（→）．胆管拡張も明らかではない．胆嚢無形成と判定した．

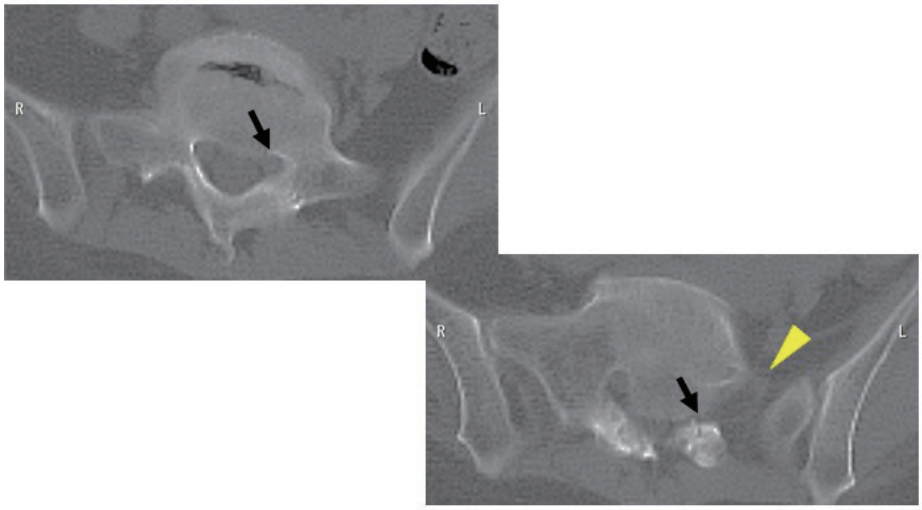
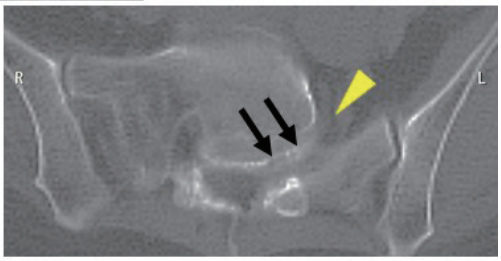


図 22　仙椎形成不全
非造影 CT 横断像．S2 レベルの仙椎左側は低形成で（矢頭）、椎間孔狭窄を伴っている（→）．仙骨神経の狭小化や低形成が予想される．



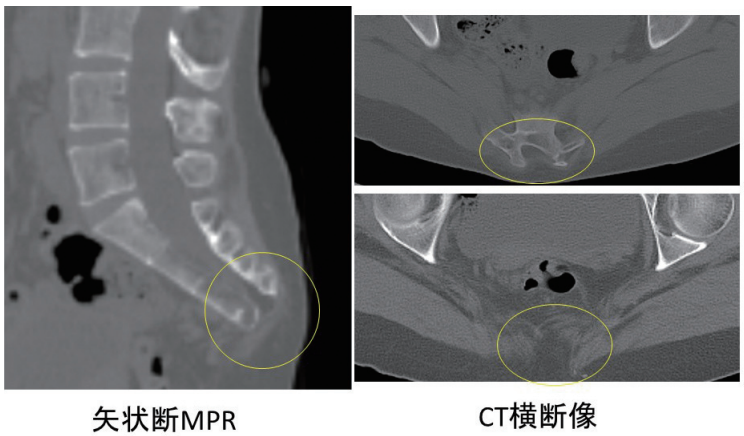


図 23　仙骨・尾骨の形成不全
CT横断像および矢状断 MPR 像. 両者の所見を合わせて、仙椎 S4-S5 および尾骨の無形成と判定した．

［田嶋 強］

文献

1) 持木和哉 , 佐々木徹 , 和田達矢 , 他 : 3. 診療放射線技師からのコメント , サリドマイド胎芽病診療 Q & A. pp26-31, 東京 , 2014
2) 日本骨粗鬆症学会 , 日本骨代謝学会 , 骨粗鬆症財団 : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 , ライフ・サイエンス出版 , 東京 , 2015
3) 小山智美 : 手にとるようにわかるマンモグラフィ撮影～見てすぐわかるポジショニング～，ベクトル・コア , 東京 , 2015
4) Tajima T, Wada T, Yoshizawa A, et al:Internal anomalies in thalidomide embryopathy: results of imaging screening by CT and MRI. Clin Radio 71:1199.e1-7, 2016

Ⅷ 耳鼻咽喉科診療

- 外耳道狭窄や上肢低形成により患者自身による耳垢除去が困難な場合があり、処置が必要
- 難聴の程度は様々であるが、ゆっくり、はっきり、口元を見せて話す
- 高度難聴に対しては、手話通訳、筆談、読唇などでコミュニケーションをとる
- サリドマイド患者の難聴の進行については不明の点も多く、定期的な聴力検査が望ましい
- 外耳の形成異常から通常の補聴器では装用が困難な際には、補聴器診療を専門とする耳鼻咽喉科医師にコンサルトする

1. 聴覚障害

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）は、上肢低形成型、聴器低形成型、前 2 者の合併障害の合併型の 3 タイプに分類できる。だいたい、上肢低形成型が 75%を占め、残りの 25%が聴器低形成型と合併型である。内耳、中耳、外耳等の形成異常により、感音難聴、伝音難聴、混合性難聴のいずれの難聴も起こしうる。田中は、137 例中 83 名（約 60%）に何らかの聴力障害を認めたと報告している。この報告によれば、聴力障害は高音域である 8kHz に始まり障害が重くなるにつれて低音域に及ぶとされ、また感音難聴（内耳障害）と外耳奇形はある程度独立しており、これは内耳が耳胞から発達するのに対し、外耳は鰓弓より発達するという発生学上の相違であり、サリドマイド sensible phase に若干の時間的ずれがあるためと説明されている。

聴器低形成型は、聴力障害に外転神経核あるいは顔面神経核やそれらの末梢神経の無形性や低形成を合併していることが多い。

難聴の程度に関しては既に診断されていることが多いが、患者の年齢層から、今後加齢による聴力障害の影響が出てくると考えられる。サ症において難聴がどのように進行して行くかについては未だ不明であり、定期的な聴力のフォローアップが必要と思われる。難聴の程度によっては補聴器が有効な場合もあり、補聴器相談医へのコンサルトが望ましい。

①外耳奇形

耳介形成異常の形態は様々であるが、既に耳介形成術を受けた症例も少なくない。耳介形成異常は外見的な問題のみならず、マスクや眼鏡の装着が困難など生活上においても障害となる。耳介形成異常が高度なほど、外耳道の形成異常の合併率は高くなる。外耳道狭窄・閉鎖は伝音難聴を生じるが、通常の補聴器では装用が難しく、骨導補聴器や骨固定型補聴器、外耳道形成術や鼓室形成術の検討など専門的な対応が必要となる。

②中耳奇形

中耳腔は存在するが平坦化し、耳小骨も変形し塊状となっていることが多い。あぶみ骨の奇形もよくみられる。しかしながら、サ症に特異的な奇形はない。確定診断には側頭骨 CT 撮影による画像診断が必須となる。

③内耳奇形

サ症に特有の特徴はないとされるが、他の原因と比較して tympanic bone の痕跡の欠損が指摘されている。このため顎関節が直接、乳様突起と隣接する状態となる。内耳奇形では高度の聴力障害を呈する頻度が高く、診療の際にコミュニケーションが困難となりやすい。

聴覚障害、外耳奇形、中耳奇形、内耳奇形、外転神経麻痺、デュアン症候群、顔面神経麻痺、ワニの涙症候群、前庭機能異常、耳垢、補聴器、補聴器相談医

2. 顔面神経麻痺

顔面神経核の発生不全や顔面神経管の低形成により、顔面神経麻痺が生ずる。乳幼児期には麻痺が存在するが自然に治ってしまう例があることも知られている。麻痺が継続する場合、閉眼不全による「目の乾き」や「涙目になりやすい」「食事の時に涙が出る（ワニの涙症候群）」などの症状が出る。

3. 外転神経麻痺

外転神経核やそれらの末梢神経の無形性や低形成によって、外直筋が動眼神経の支配を受け Duane(デュアン) 症候群を呈する。高度の外転障害、内転時の眼球後退とそれに伴う眼裂狭小化が特徴であり、内転時に眼球の上転をみることもある。また障害側に顔の回転（頭位異常）を伴うことも多い。

4. 前庭機能異常

Takemori（竹森）は 18 例の聴器異常のあるサ症患者において 15 例に難聴を、15 例に平衡機能障害 (vestibular hypofunction or afunction) を認めたと報告している [2)]。

5. 顔面口腔領域の異常

鼻の異常としては鞍鼻や鼻尖縮小が報告されている。上口唇血管腫、口蓋裂、口蓋垂裂、口蓋扁桃や前口蓋弓の欠損や低形成なども認められる。ただし、高度な機能障害が存在する場合にはサ症の診断がされていなくても既に手術治療を受けていると考えられる。

6. その他

下咽頭、喉頭領域の形成異常は認められず、サ症特有の発声機能・嚥下機能障害は生じないと推定される。

7. 耳鼻咽喉科領域の形成異常と四肢奇形の関係

上肢低形成型、聴器低形成型、合併型に分類される理由としては、胎児の器官形成期におけるサリドマイドの sensible phase が頭部領域の器官と四肢の間でずれがあるからと説明されている。

8. 診療における注意点

サ症者の診療においては、聴覚障害のためにコミュニケーションが困難な場合がある。手話、ジェスチャー、筆談、読唇など患者が理解しやすい方法でコミュニケーションをとる。検査施行の際には、検査の流れや指示を記載したプラカード等を準備するなどの配慮が必要である [3)]。

文献

1) 田中美郷．耳鼻咽喉科領域のサリドマイド胎芽病．耳喉 58(1):p35-44,1986.
2) Takemori S, et al:Thalidomaide anomalies of ear. Arc Otolaryngol 102: 425-427, 1976.
3) 吉澤篤人 , 長瀬洋之 , 関裕 , 他 . サリドマイド胎芽病診療 Q & A. 東京 , 2014

［田山二朗］

Ⅸ 歯科・口腔外科診療

- 口腔衛生状態の維持が困難であり、う蝕だけでなく歯の動揺や破折、歯の欠損などにも気を配る
- 義歯の清掃もチェックする
- 歯肉や舌、口唇、口腔粘膜の色調や状態などをチェックする
- 開口障害、関節雑音などの顎関節症の症状や発音障害などを生じることがあるため、口腔外科への受診が必要

1. 口腔の診療

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）患者には上肢の運動障害が起こることが多く、その影響は口腔清掃、つまり歯みがき（ブラッシング）にもっとも現れる。口腔清掃には通常の歯ブラシよりも電動歯ブラシの使用がきわめて有効で、かつ容易である。筆者の経験では、患者の口腔衛生状態は概ね良好であるが、多くの患者で歯の叢生や歯頸部の磨耗（くさび状欠損）が観察される。

口腔の状態をきちんと管理し、細菌数を可及的に少なくしておくことは、口内炎や誤嚥性肺炎をはじめとした感染症の発症を有意に抑制するなどの効果もあり、各方面からその有用性が注目されている（Yoneyama, 1999）[1]。

① 歯

う蝕（むし歯）や着色、歯の破折、智歯を含む歯の先天性欠損や形態異常などを起こすことが報告されている（菊地 , 1988）[2]。

また、上肢の働きを補助するのに歯を用いて物を把持することがあり、摩耗や破折を起こしやすく、歯や歯冠補綴物などの状態や動揺にも注意する。

ブラッシング時に圧が不均等にかかるため、歯頸部の磨耗を生じるくさび状欠損を起こし、その結果、歯頸部象牙質知覚過敏症を呈し、冷水痛などを生じることもある。

② 歯列

十分な清掃をすることが困難なため、う蝕や歯周炎になりやすく、口腔内に細菌が多い状態になる。乳歯列期にう蝕が多い状態であると歯冠崩壊や早期脱落が起こるため、永久歯列に叢生を誘発しやすく、咬合や口腔衛生状態の維持に悪影響が及ぶ。また、歯科治療を受けてもメインテナンスが十分になされないと、二次的にう蝕や歯周炎が進行し抜歯に至ることも多い。さらにその後に適切な欠損補綴の治療を受けないでいると、歯列に空隙が生まれ、二次的な歯列不整に陥ることもある。

歯の部分的な欠損は舌や頬粘膜の誤咬による口内炎などの発症の原因ともなり、咬合高径の減少は咀嚼筋障害や関節の運動痛の誘因になり得る。

③ 治療歯、義歯、歯科インプラントなど

う蝕や磨耗、破折などの歯質の欠損には充填（つめ物）や歯冠補綴（かぶせる）などの治療が行われる。しかし充填に用いた歯科用レジンや補綴物の接着に用いたセメントは経年的に劣化するため、治療終了後でも継続したメインテナンスが求められる。

抜歯などで欠損した部位には橋義歯（ブリッジ）や床義歯（いわゆる入れ歯）が用いられる。橋義歯は装着感がほとんどなく快適に使用できるが形態がやや複雑になるため、清掃性が悪く注意を要する。床義歯は可撤性であるため、必要時には取り出して清掃することが可能である一方、義歯の出し入れの際に固定用の金具などで口唇や頬粘膜などを傷つけないように、ま

口腔清掃、電動歯ブラシ、う蝕、くさび状欠損、歯の破折、叢生歯列、顎関節症

た義歯や残存歯の清掃状態にも注意する必要がある。

歯科インプラントは非常に有効な手段であるが、その埋入については比較的侵襲の大きい外科処置を要するだけでなく、健康保険の適用にならないため、高額の医療費が発生する。

さらにその維持には今まで以上に厳密な口腔衛生管理が求められることに留意する。

④ 歯周組織

不十分な清掃では、歯垢や歯石が付着し、歯肉炎や歯周炎を起こしやすくなる。歯肉の色調、性状、出血、歯肉退縮の有無、歯の動揺などを観察する。

⑤ 舌、口唇、口腔粘膜

舌苔が付着しやすいため、うがいが効果的である。着色や付着物などが多い場合は舌ブラシによる清掃が有効であるが、擦りすぎに注意をする。また歯の破折により生じた鋭縁が接触するため口唇や頬粘膜などを傷つけやすく、歯の欠損状況によっては舌や頬粘膜などを誤咬することもある。口唇も乾燥しやすく口唇炎、口角炎なども起こしやすい。口裂が狭小化したケースでは開口障害や多数のう歯がみられる。

2. 顎骨などの障害

サ症では、顎骨の発育異常、高口蓋、口蓋裂、軟口蓋麻痺などがみられる。外耳とその起源を同じくする顎関節の異常を認めることもあり、開口障害や関節雑音などの顎関節症の症状を呈することがある。適切な開口訓練やマウスピースの装着などを行うとよい。

軟口蓋の麻痺、またあまりケースとしては多くないが口蓋裂などを合併しているケースでは構音障害がみられることがある。

① 顎骨

形態的には小顎症、顎骨骨体部形成異常（減形成）、口蓋裂、高口蓋、口蓋隆起などを認めることもあり、また機能的には上下顎骨の前突や後退を認めるとされている（菊地 , 1988）[2)]。

また上記の他に筋突起過長症、下顎骨の偏位、下顎隆起などを認めるが、骨質については特に異常はみられない。

② 顎関節

下顎骨は外耳とその起源を一部共有しているため、形態異常が起こることが少なくない。特に下顎頭の形態異常は比較的よくみられ、低形成や骨棘、骨表面の陥凹、骨皮質の断裂、関節面の扁平化などが観察される。また顎関節内の関節円板の転位を認めることも多く、それらのケースの多くに開口時に「ガクガク」「バキッ」などと表現される関節雑音や開口障害を認める。疼痛を認める際には適宜 NSAIDs を併用し、スプリント（マウスピース）などによる咬合の安定化のための治療や顎関節可動化訓練などのリハビリテーション療法を行い、保存的な治療を選択する。

文献

1) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, et al:Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. Lancet. 354: 515, 1999

2) 菊地白 : サリドマイド胎芽病における口腔・顔面領域の先天異常 . 帝京医学雑誌 9: 223-234, 1988

［丸岡 豊］

X 眼科診療

- 上肢低形成群では小眼球、ぶどう膜欠損、白内障、角膜混濁などを合併していて、その重症度が高くなると眼症状も重症になる傾向がある
- 眼科的な問題の中で特異的なものは、Duane 症候群、顔面神経麻痺、ワニの涙現象などがある
- サリドマイド胎芽症の聴器低形成あるいは難聴群で、眼科的な問題の合併が多い
- Duane 症候群は両側性で、Ⅲ型が多いのが特徴である

1. はじめに

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）の眼科的な機能障害は、非特異的であるが視力障害である。上肢低形成群では小眼球、ぶどう膜欠損、白内障、角膜混濁などを合併していて、その重症度が高くなると眼症状も重症になる傾向がある。また、ぶどう膜欠損の頻度が高く、無虹彩症、小眼球症は通常両眼性で両者の合併が多い。これに対し、聴器低形成群（聴覚障害型）では Duane 症候群、顔面神経麻痺、ワニの涙現象、垂直注視麻痺、眼表面皮様嚢種（デルモイド）などと合併することが多い（表 1）[1)]

表 1　サリドマイド胎芽症 132 症例の眼科的合併症
難聴群（聴器低形成群）81 例、上肢低形成群 32 例、混合例 10 例の統計である。（文献 1 より引用）

	難聴群	上肢低形成群	混合群	合計
小眼球症	1	2	0	3
ぶどう膜形成不全	1	2	0	3
白内障	2	4	0	6
レンズの脱臼	0	1	0	1
角膜混濁	1	3	0	4
網脈絡膜萎縮	1	1	1	3
眼球	0	0	1	1
デルモイド	2	0	0	2
Duane 症候群	27	1	3	31
外転神経麻痺	0	1	0	1
顔面神経麻痺	33	3	2	38
上下注視麻痺	2	0	0	2
ワニの涙現象	1	2	1	4
斜視	2	14	1	17
弱視	8	1	1	10

2. 眼の形成異常と症状について

サ症の眼形成異常として小眼球症、ぶどう膜欠損、先天無虹彩症などが報告されている。これらの異常は一般的に遺伝性、散発性に生じる稀な先天異常であり、それぞれ以下の形成異常と症状がある。

① 小眼球症

通常、両眼性の強度遠視眼で＋ 8D から＋ 25D の眼鏡による矯正が必要になる。眼球が正常よりも小さく（眼軸長 20㎜以下）、瞼裂の幅も小さい。眼球の容積に対して水晶体の占める割合が高く（図 1）、年齢に伴い増加する水晶体容積によって閉塞隅角緑内障を発症するリスクが高くなる（図 2 上）。閉塞隅角緑内障の治療目的で水晶体再建術（白内障手術）を行うことがある（図 2 下）。小眼球の構造は正常と異なるため手術による合併症が生じやすく、不幸な経過を辿ると失明に至ることがある（図 3）。

② ぶどう膜欠損

ぶどう膜（虹彩、毛様体、脈絡膜）欠損は、眼が形成される段階で生じるため必ず下方に生じる。虹彩欠損では瞳孔径が大きくなるため羞明感が生じやすい（図 4）。毛様体欠損は、水晶体を支えるチン小帯が部分的になく水晶体赤道部に変形が生じていることがある。脈絡膜欠損は、欠損している範囲が黄斑部にまで及んでいると高度の視力障害を生じる。近視が進行した場合は網膜剥離が生じやすくなるが、脈絡膜の欠損があると自覚症状が乏しく発見も遅れる。

小眼球、ぶどう膜欠損、白内障、角膜混濁、Duane 症候群、先天性顔面神経麻痺、ワニの涙現象、サリドマイド胎芽症群

③ 先天無虹彩症

PAX6 という遺伝子の変異によって生じることが知られている。眼の発達障害のため、無虹彩以外に出生時に認められなくても生後に生じる場合がある。合併症として白内障（図 5 上）、緑内障、角膜パンヌス、弱視性眼振、黄斑低形成、眼瞼下垂などがある。無虹彩による羞明感を抑えるため、虹彩付きコンタクトレンズや人工虹彩などの治療が試みられているが合併症が多く、角膜パンヌスによる充血、視力低下も問題になる。白内障に対しては水晶体再建術（図 5 下）、緑内障に対しては流出路再建術（図 6）、ろ過手術などが行われている。

図 1: 小眼球症の MRI 画像
眼球の容積に対し、水晶体が占める割合が高い。

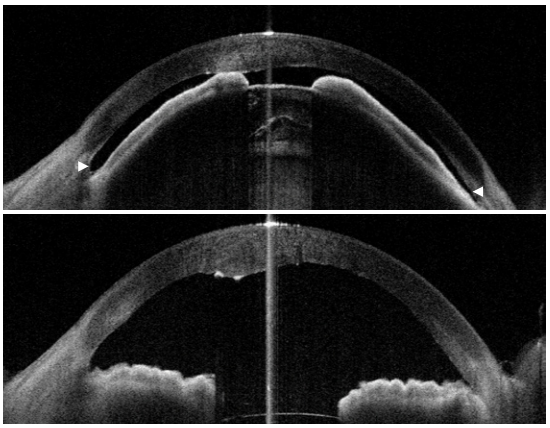


図 2: 小眼球症の前眼部断面画像
眼軸長 17㎜、水晶体容積の増加で隅角（矢印）が狭く、瞳孔近傍の虹彩と角膜が癒着している（図上）。水晶体再建術を行うと厚さ 4㎜以上あった水晶体が厚さ 1㎜の人工レンズに置き換わるため、虹彩の位置が正常化し隅角が開放される（図下）。

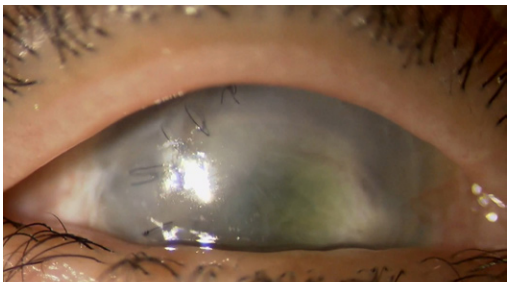


図 3: 小眼球症の術後合併症
小眼球症は正常な眼と構造が異なるため、手術のリスクが高く網膜剥離や角膜混濁（水疱性角膜症）などの合併症を生じ失明に至ることがある。

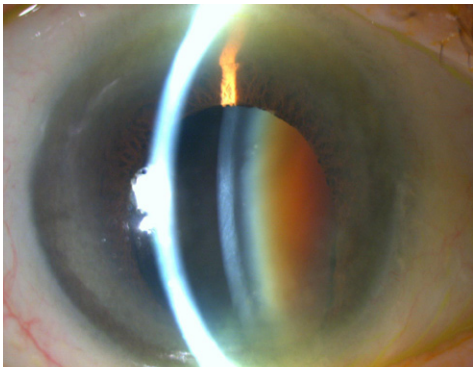


図 4: ぶどう膜欠損（虹彩欠損）
ぶどう膜欠損は必ず下方に生じる。虹彩欠損では瞳孔径が大きくなるため羞明感が生じやすく、毛様体欠損があると水晶体赤道部の変形が生じている。

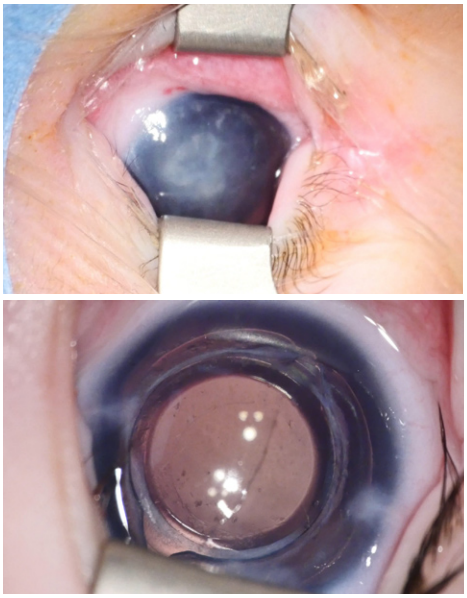


図 5: 無虹彩症（先天白内障合併）
両眼白内障を合併した生後 3 か月の患児（図上）。水晶体再建術を施行して 6 か月経過、人工水晶体が水晶体嚢内に固定されている（図下）。

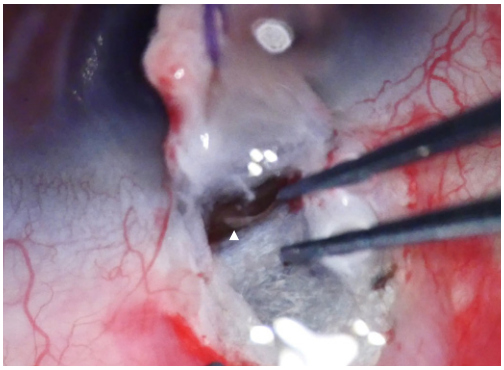


図 6: 緑内障手術（流出路再建術）
眼外からシュレム管を開放して、房水流出抵抗の主座になっている傍シュレム管内皮網（矢印）を除去している。術式は術中の所見で変更することがある。

文献

1) Arimoto, Y: Ophthalomology in thalidomide embropatyy, Thalidomide embropatyy in Japan (Kida M. ed), pp143-153, Kodansha, Tokyo, 1987

［永原 幸］

XI 精神科診療

- サリドマイド胎芽症者は、一般群と比較して、「うつ病やその他のこころの病気」による通院者の割合が多いことを念頭に置いて診察する
- 聴覚障害を持つサリドマイド胎芽症者は、コミュニケーションをとることの困難さなどがあり、その困難さが精神的問題のリスク要因になりうる
- サリドマイド胎芽症者は、加齢に伴い、生活面での困難が生じることが予想される
- 障害部位や障害の程度、生活背景や性格を考慮して、柔軟に対応できるように留意する

1. サ症者における精神科的な問題

2012 年に本邦のサリドマイド胎芽症（以下、サ症）者に対し、「健康、生活実態に関する研究」が行われた (吉澤 ,2013)[1]。そのうち 201 名からアンケートの回答が得られ、「病気やけがなどで体の具合の悪いところ (自覚症状) がある」が全体の 64.5%(130 人) で、「眠れない」が 11.4% (23 人)、「いらいらしやすい」が 10.4% (21 人)、「もの忘れする」が 9.0% (18 人) と報告されている。また、「『うつ病やその他のこころの病気』を理由として医療機関に通院している」という項目に回答した者は 10.4%(21 人) であり、「2010 年度国民生活基礎調査（50 ～ 54 歳 n=7,659)」で同じ項目に回答した者は 2.0% であることから、一般群に比べてサ症者は 5 倍を上回る数値となっている。

齋藤（2005）は、本邦のサ症者を対象に精神健康調査票 General Health Questionnaire 28 項目版（GHQ28）による調査を行った[2]。この質問紙は、得点が高いほど健康状態が悪く、GHQ28 総得点における高得点者（カットオフ 6/7 点）の割合は、一般群で 20 ～ 35%程度とされている。同調査の 2002 年の結果では、四肢障害群の高得点者は 26%であり、一般群とほぼ同程度であった。一方、聴覚障害群では、症例数は少ないが、高得点者は 56%と多く、精神的健康状態が悪い者の割合が高かった。GHQ28 の総得点の平均においても、四肢障害群は 4.9（SD=5.2)、聴覚障害群は 8.9（SD=6.6）であり、両群を比較すると、聴覚障害群の方が得点が有意に高く、精神的な健康状態が悪いことが考えられる（表 1)。この理由として齋藤（2005) は、聴覚障害群は顔面神経麻痺を合併している者が多くみられるため、聴覚障害のみならず表情によるコミュニケーションの困難が伴うため、二重の困難さがあると推測している[2]。

2. サ症者のクオリティ・オブ・ライフ

英国でサ症者 50 名を対象に実施した調査報告（Newbronner et al, 2012）によると、SF12 を用いて Quality of Life（QOL）を測定した結果、サ症者は一般群と比較して身体機能と体の痛みに関連した項目の得点が非常に低かった[3]。ドイツのサ症者 900 名を対象とした調査（Kruse et al, 2012）では、サ症者

表 1　四肢障害群、聴覚障害群における GHQ-28 総得点および下位尺度得点の結果

調査年	2000 年		2002 年	
障害群	四肢障害群	聴覚障害群	四肢障害群	聴覚障害群
対象者	N=97	N=25	N=97	N=25
GHQ 総得点 (*SD*)	4.8(5.2)	8.5(6.3) **	4.9(5.2)	8.9(6.6) **
身体的症状	1.7(1.8)	2.3(1.8)	1.8(1.7)	2.9(2.0)
不安と不眠	1.9(1.9)	3.2(2.2) **	1.7(1.8)	3.5(2.5) **
社会的活動障害	0.7(1.2)	1.4(1.9)	0.8(1.4)	1.1(1.7)
うつ状態	0.6(1.4)	1.6(2.0) **	0.6(1.6)	1.4(2.1) **

注）　**p <0.01　　斎藤 (2005) より一部改変

不安、不眠、身体的症状、抑うつ状態、聴覚障害、コミュニケーション障害、QOL、痛み、GHQ28、SF12、WHOQOL 、薬害

と一般群における同年代（50 歳代）の人々について、WHO QOL を用いて QOL を比較したところ、サ症者のほうが低かった[4]。さらに、サ症者の QOL は一般群の 80 歳代に相当し、実年齢以上に老いの影響を強く感じていることが示唆された。

QOL における身体的な側面については一般群よりも低値であるという結果が報告されているものの、精神的な側面については異なる。上述の Newbronner らは、サ症者と一般平均との精神的 QOL を比較し、大きな差がないことを報告している。Ghassemi Jhani ら（2016）[5] は、31 名のサ症者を対象に、身体的な奇形の深刻さと QOL の関係を調査した。その結果、身体的な奇形と身体的な QOL には関連が見られ、サ症者の身体的な QOL は一般平均より低いものの、精神的な QOL は一般平均と差がないという結果であった。

これらの調査は調査国、協力者数、使用尺度などが異なるため必ずしも同等に扱うことはできないが、サ症者の QOL は、身体的側面において一般群と比べ低いという結果は共通してみられる。その一方、精神的側面においては必ずしも低いとは言い切れない。しかしながら、Kruse ら（2012）は、調査協力者の 92% が近年になって二次的な後遺症や痛みのため運動機能の低下を自覚していると報告しており[4]、加齢による身体的 QOL の低下が与える精神面への影響についても留意する必要があると考えられる。

3. サ症者の診療における留意点

一括りにサ症者といっても、障害されている部位やその程度も様々で、置かれている環境や社会的立場も異なる。日常生活や社会生活を無理なく行える者もいれば、そうでない者もいる。そのため、サ症者と接する際には、その人の障害部位や障害の程度、生活背景や性格を考慮して、柔軟に対応できるように留意することが必要と考えられる。Horton（2015）は、表面的な障害の程度が同じ人達であっても、性格、問題解決の方法、ライフスタイル、キャリア、サポートネットワークといった背景の違いによって、痛みの臨床像は異なってくると報告している[6]。例えば、自分の体の声に耳を傾け、自身の限界に合わせて生活し、ケアの必要性を感じた時に援助を求めるなど意識的に対処をし、その方法を自ら考え決断している人の方が、痛みを少なく感じていた。このような対処をおこなう人達は加齢などにより生活が困難になっても、変化を受け入れやすい可能性もある。

サ症者の多くは、身体的な障害とともに社会的なハンディキャップを抱えながら日々の生活を送っている。医療従事者は、当事者であるサ症者が、障害を持って生きているとともにその障害を乗り越えて生活していることに常に敬意を払って接するべきである。また薬害事件という歴史的事実を心にとめて接することも大切であり、医療に対する不信感を向けられる可能性も考え、例えば薬物療法を行う際も、副作用について十分な説明を行うように配慮すべきである。

逆説的にはなるが、サ症者の精神科診療には、特別な治療薬や治療方法があるわけではなく、通常の診療を行うだけである。薬害被害であることや四肢障害、聴覚障害の特徴などについて理解を深めても、それを医療従事者側からひけらかすのではなく、まずは目の前のサ症者のペースのままで、話を傾聴し受容することが大切になる。その際には、“こころ”にばかり囚われるのではなく、痛みなどの身体的症状についても目を向けて欲しい。

文献

1) 吉澤篤人：平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（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）全国のサリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究 , 2013
2) 齋藤高雅：平成 14 年度 - 平成 16 年度科学研究費補助金（基盤研究 (C) (2)）中年期におけるサリドマイド胎芽症者の臨床心理学的研究 , 2005
3) Newbronner L, Chamberlain R, Borthwick R, et al : Firefly ILLUMINATING RESEARCH, Looking to the Future:Evaluation of the Health Grant to Thalidomide-Impaired People, Year 2 Final Report, York, 2012
4) Kruse A, Baiker D, Becker G, et al : THALIDOMIDE Inquires to be carried out repeatedly with regard to problems, specific needs and support deficits of thalidomide victims. pp52-59, Institute of Gerontology of the University of Heidelberg, Heidelberg, 2012
5) Ghassemi Jahani S A, Karlsson J, Brisby H, Danielsson A J : Health-related quality of life and function in middle-aged individuals with thalidomide embryopathy. Journal of children's Orthopedics 10(6):691-703, 2016
6) Horton A : The Thalidomide Trust’ s approach to supporting thalidomide individuals in pain – a personal perspective. Pain News 13:94–95, 2015

［大友 健・曽根英恵・中野友貴・加藤 温］

XII 臨床現場における諸問題

1 採 血

- 上下肢の奇形がある場合、採血が困難なことが多い
- 採血する際、まず本人に過去に採血がうまくできた部位を示してもらい、そこに穿刺するよう努める
- 採血が容易でない場合、四肢をくまなく観察して適切な穿刺部位を見極めるほか、穿刺予定部を温めたり、腕の下にタオルを敷き穿刺し易いように設定するなど様々な工夫が必要である

1. 採血の心構え

基本的にサリドマイド胎芽症（以下、サ症）者は診療行為に対し不安感を抱いていることが多いので、そのことを理解して接する必要がある。つまり、採血の際にも緊張感を軽減し不安をなくすよう優しく言葉をかけるなどの努力を要する。また、後述するように、先天性四肢奇形を有する場合、採血は決して容易ではないため、寒い時期には部屋を暖めておくほか、ゆっくり時間をかけ緊張感をほぐしてから処置に入ることが肝要である。可能であれば、経験豊富で採血のスキルに長けたスタッフが対応することが好ましい。採血がうまくいかない時には、他のスタッフの助けを借りたり医師に依頼することも必要となる。

聴覚障害型のサ症者の場合には、採血部位の選定に困ることは少ないが、コミュニケーションが取りづらい場合もあるので、そのことを頭に入れた対応が重要である。手話通訳や家族が付き添っていればよいが、そうでない場合、身振り手振りも交えてゆっくり説明する。読唇術が可能なサ症者の採血時には、一時マスクをはずして言葉をかけるなどの配慮も必要となる。

2. 採血の技術的な問題と手順

まず、サ症者（特に上肢障害型）の場合、大抵は末梢血管が細く走行が変則的なので、通常の肘正中皮静脈からの採血が難しい症例も多い。したがって、過去の採血でうまくいった部位を本人に示してもらって、原則、その部位をねらって採血する。過去の採血部位に関する本人の記憶が無い場合やその部位でうまくいかなかった場合には、上肢や下肢をくまなく観察する必要がある。上腕部や手背部、手首周辺、膝周辺、足背部、足趾周辺などあらゆる部位が採血の対象となりうる。

穿刺困難と予想される場合、穿刺部位をホットパックなどで温めて下垂させておくのも有用であるし、下肢採血の場合、バスタブで足を温めてから採血するのも有効である。

上肢が低形成で細いような場合には、駆血帯を緩めに巻く。腕の変形部に穿刺するような場合、タオルを腕の下に置くなどの工夫により穿刺しやすい角度・方向を設定する。穿刺部位によっては、翼状針の両翼は必ずしも皮膚に密着させなくてよい。なお、どうしても採血困難な場合は、鼠径部から採血を試みる。

うまく穿刺できても血管が細いため採血に時間がかかることがあり、血液凝固に留意しておく必要があるほか、上肢障害者の場合、止血が困難なことが多く、その場合、付き添いや介助スタッフ（医療者）が 5 分間ほど止血してあげる。

採血、心構え、採血キット

3. 採血キット

国立国際医療研究センター病院では、ニプロ社製の「ルアーアダプター付きセーフタッチ PSV セット」を用いて採血を行っている[1]（図 1）。このセットで採血する場合、ルート内の空気が 1 本目の採血管に吸引されるため、血算・凝固系などサンプルサイズが小さい採血管は 2 本目以降に採取するのがよい。

具体例の写真を図 2-4 に示す[1]。なお、標準予防策（スタンダードプレコーション）として通常は手袋を着用するが、器具の持ち方や指先の向きを示すため、図 2、3 は例外的に手袋を装着せずに撮影されている。

文献

1) 吉澤篤人：5. 採血 , サリドマイド胎芽病診療 Q & A. pp39-40, 東京 , 2014

［日ノ下文彦］

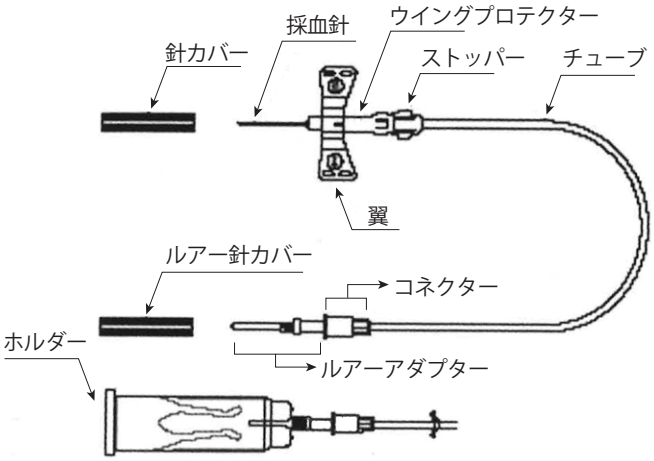


図 1　ルアーアダプター付きセーフタッチ PSV セット各部の名称

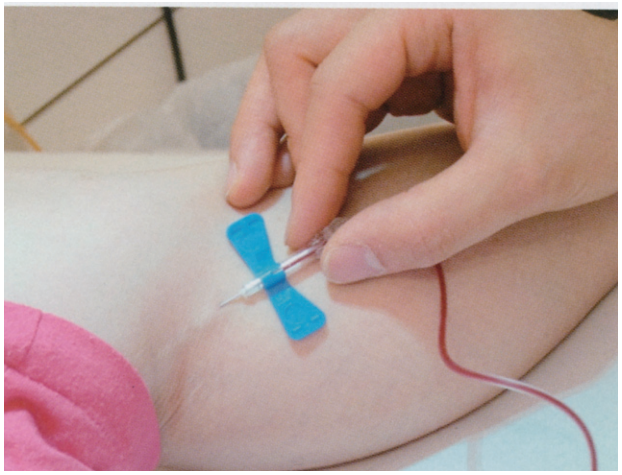


図 3　左膝内側からしか採血できない症例（24G）

図 2　右足の第 1 趾の内側からしか採血できない症例（24G）

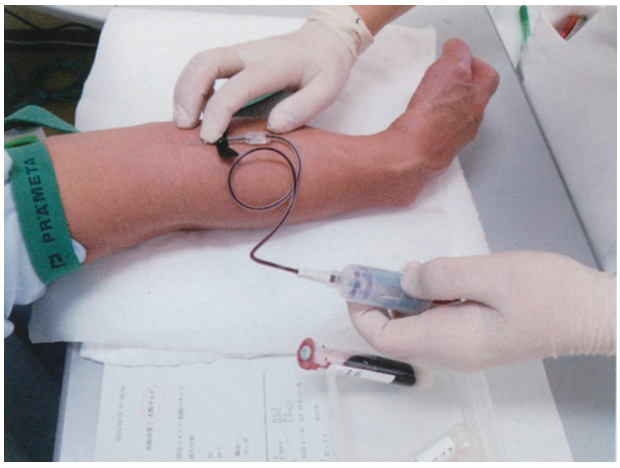


図 4　右上肢の皮静脈から採血できた症例（22G）

図 1 - 4 は前研究班の「サリドマイド胎芽病診療 Q & A」[1] から転載。

XII 臨床現場における諸問題

2 血圧測定

- 血圧測定時には、測定する環境を整える
- 上肢、下肢の左右どちらで測定すべきか各サリドマイド胎芽症者において慎重に吟味する
- カフ（マンシェット）のサイズを選択する
- 上肢で血圧測定ができない場合、下肢の収縮期血圧を用いて上肢の収縮期血圧を推定する
- 末梢動脈疾患 (PAD) の有無にも気をつける

医療者による測定

1. 血圧測定を行う前に

緊張状態での血圧測定は血圧上昇を引き起こすため、測定前にベッドで仰臥位となり、2-3 分安静を保ち、緊張を解いた状態にする。

2. 血圧測定を行う部位

血圧は電子血圧計（オシロメトリック法）を用いて測定する。サリドマイド胎芽症（以下、サ症）者の場合、上肢障害（短腕や前腕変形、上肢低形成、アザラシ症など）を有する者が多く、下肢を含め複数箇所での血圧測定を試みなければならない場合もある。下肢で血圧測定する場合、下肢欠損者を除き、まず内果周辺で後脛骨動脈の拍動を確認したうえで、この位置にて測定するのが普通である。我々は健診の際、両側上肢・両側下肢の計 4 箇所で、各々 2 回ずつ測定を行っている。測定値は 2 回の平均値を取るか、緊張で 1 回目の値が不自然に高く測定されたと判断した場合は 2 回目の値を測定結果とする。ただし、上肢無形成型の患者の場合、無形成肢での血圧測定は行わない。

3. 上下肢におけるカフの装着部位

上肢測定時は、従来通りカフ外布の「○マーク」を上腕動脈の位置に合わせて行う。下肢測定時は、カフ外布の「○マーク」が後脛骨動脈の位置に合っていないと正しく測定できないため、内果後方にある後脛骨動脈を注意深く触知し、カフを巻いて行う。下肢で血圧測定する場合、聴診法にて測定してもよい。

4. カフのサイズ選択（特に上肢低形成の方の場合）

第 2 次研究班の検討ではカフサイズに関し S サイズと M サイズで比較した結果、大きな差はないと判断し、最近は原則 4 箇所とも M サイズで測定するようになった。上肢低形成で M サイズのカフではサイズが合わない（上腕径が小さ過ぎる、カフ幅が大き過ぎる、など）場合は、M サイズで測定すると過小評価につながる可能性があるため、S サイズを使用して血圧測定を行う。S サイズを使用する場合は、全測定部位で S サイズに統一して測定を行う。

なお、カフのサイズや装着部位についてはいろいろな議論があり、外国人専門家の意見も参考になる [1]。

5. 下肢収縮期血圧の評価

以前の研究班は、米国内の調査で上下肢の血圧測定値も含めた解析用データを公表している National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）1999-2000 年の 1,892 名のデータを用い、上肢血圧を下肢血圧から予測する回帰式を作成した [2]。その検討により、M サイズのカフを用いた場合、「上肢収縮期血圧 = 0.88 ×（下肢収縮期血圧＋ 8）」が得られた。次に、以前の研究班がサ症者の健診受診者のうち、上下肢のデータが利用可能であった 17 例でこの予測式の妥当性を検討したところ、あてはまりは比較的良好であったため、現時点ではこの式を用いた上肢血圧の推定が推奨されている [2]。但し、下肢血圧測定値は上肢血圧値の 20% 増しと考える報告もあり [1]、その妥当性についてさらに症例を増やして検討する必要がある。

血圧測定、カフ、下肢収縮期血圧、回帰式、末梢動脈疾患

6. PAD が疑われる場合の評価

動脈硬化による peripheral artery disease (PAD) があると、狭窄のある下肢での測定値で体血圧を予測するのは難しくなる。また、両側の下肢に狭窄が及んでいる可能性もある。糖尿病や心血管疾患などがある場合、本来であれば四肢の血圧を測定することが望ましいが、上肢無形成の場合、下肢の血圧しか測定できず、ABI（ankle brachial pressure index）も測定ができない。そこで、両下肢の血圧の左右差を確認し、左右差があった場合は大腿動脈、膝窩動脈を触診し、脈の強さに左右差がないかどうかを触診で確認する。両下肢血圧値に大きな差異が疑われた場合は、上腕測定用の腕帯を足首に巻いて、ドプラー血流計で足背動脈と後脛骨動脈の収縮期圧を測定する。どちらか高い方を下肢血圧と考え、これに左右差があるかどうかを確認する。ドプラー血流計がない場合、後脛骨動脈や足背動脈の圧を聴診することで収縮期圧が測定できる場合もあるが、PAD がある場合は聴診できないこともあるため、聴診法で PAD を否定することはできない。

7. 血圧測定に関する外国人専門家の意見

ドイツで生まれ自らもサリドマイド薬禍者であるスイスの医師 Dr Schulte-Hillen は血圧測定に関する自らの意見をネット上で公開している[1)]。

8. その他

血圧測定器は、ボタンが大きくて足趾で操作しやすいもの、足だけで装着するためカフが「巻きやすい」ものを使用する必要がある。一部のサ症者から、㈱エー·アンド·デイ社の上腕式血圧計 UA-621®（スマート・ミニ血圧計）が使いやすいとの意見がかつて寄せられていた[2)]。念のため、家庭血圧の測定方法を下に示す。

家庭血圧の測定方法

上肢障害者が自宅にて一人で血圧を測定する手順は以下となる。

① 座位になり、腕帯を足関節上部に軽く巻く。
② カフ外布の「○マーク」を後脛骨動脈の位置に合わせる。
③ 仰臥位になって 2-3 分安静にする。
④ 首だけ上げて、測定しない側の拇趾でスタートボタンを押す。
⑤ 結果を確認する。

文献、URL

1) Jan Schulte-Hillen. Measuring the blood pressure in patients with shortened arms due to thalidomide embryopathy. http://www.contergan-infoportal.de/fileadmin/downloads/NEU-DOWNLOADS/Medizinische_Beitraege/Blutdruckmessen/GB_blood_pressure_measurements_in_thalidomiders_with_upper_extremity_defects.pdf#search=%27blood+pressure+schulteHillen+thalidomide%27

2) 吉澤篤人 , 長瀬洋之 , 関裕 , ほか . 6. 血圧の測定方法と評価 . サリドマイド胎芽病診療 Q & A. 吉澤篤人（全国サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究班）編 , pp. 41-44, 東京 , 2014

［日ノ下文彦］

XII 臨床現場における諸問題

3 サリドマイド胎芽症者の手術に際して
― 周術期管理の注意事項について ―

- 術前に体表・体内異常の病態を十分把握すること
- 血圧測定・血管確保のためには、超音波検査により血管・血流を把握しておく
- 顔面、頭頸部の奇形を有する場合は、気道管理の準備を十分に行う
- 覚醒、抜管にも十分な準備を行い、覚醒後の神経学的変化・せん妄にも注意する

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）者が高齢になるにつれ、手術を受ける機会は増加すると考えられる。その際の周術期管理上の問題点と対策について述べる。

1. 一般的術前注意

どういう異常なのかを把握すること

サ症者の病態には多様性があるため[URL1)]、各患者の病態を十分把握することが必須である。CT/MRI では体表だけではなく体内の異常も多いことが示されており[1)]、対象患者の先天性異常部位は、どの部位でどのような程度であるのか（上肢・下肢、顔面 [眼、耳、涙腺など]、内臓 [心臓、腎泌尿器系、生殖器系など] ）、神経障害の有無などを把握することが重要である。その異常に応じて、術前の対策、管理計画を立てることとなる。

2. 術前検査はどのくらい可能か

術前検査については、各施設での通常の術前検査項目を施行するように努力する。しかし、上記の先天異常により四肢末梢血管の走行異常があると採血が困難である。呼吸機能検査、心電図検査などにも困難が生じる可能性がある。各病態により項目を削減、代替検査法に変更することも考慮する。

病態にかかわらず必須と考えらえるものは、可能な範囲の血液検査、心電図、胸部 X 線、四肢 X 線、心臓・四肢（血管走行）の超音波診断である。また、耳鼻咽喉科（口腔外科）の診察を受け、気道のチェックをしておく方がよい。中高齢のサ症者では頚椎椎間板変性が多いことが報告されており[2)]、頚椎 X 線も施行しておくほうが良い。

3. 麻酔・術中管理上の問題点

① 血圧測定法、静脈ルート確保

術中管理に際して最も問題となるのが、血圧測定の方法である。これまで、いくつかの術中血圧測定についての報告がある[URL2, 3, 4)]。両上肢短縮症が認められる場合、通常のマンシェットによる血圧測定が困難である。上肢の長さによっては、小児用マンシェットによる測定が可能となる場合もあるが、マンシェットを巻くことが可能でも、血管走行の変異により圧力測定が不可能な場合もある。上肢での測定が不可能な場合は、下肢での測定を試みる。下肢での血圧測定管理を行う場合、一般的には上肢測定よりはやや高め（10 ～ 20mmHg 程度）の値が出ることに注意が必要である（XII 2. 血圧測定の項参照）。下肢でのマンシェットによる血圧測定の有用性については、Shiga らが報告しており、観血的動脈圧測定との差異も示している[5)]。手指にカフを巻き付けて測定する機器も開発されており、その有用性も示されている[6)]。いずれの測定法においても、測定領域の血流状態が血圧測定に影響する。血圧測定を考慮している部位の血管走行、血流については、術前に超音波断層・ドプラーによる確認が必要である。

予定術式や他の合併疾患によっては観血的動脈圧測定も必要となる可能性があるが、その際にも超音波検査で動脈走行の把握をし、カニュレーション可能な動脈を検索する。

術前検査、周術期管理、血圧測定、観血的動脈圧測定、血管確保、超音波検査、気道管理、口唇裂、口蓋裂、筋弛緩

② 気道管理、気管挿管について

顔面の奇形を有する患者、特に気道に影響を及ぼす場合の全身麻酔導入では、特に注意を要する。口唇裂・口蓋裂などの程度は術前に極力把握し、気管挿管の補助器具の選定、準備が必須である。ラリンゲルマスクエアウェイ、ガムエラスティックブジー、ビデオ喉頭鏡（マックグラス™、エアウェイスコープ™ など）、喉頭・気管支ファイバースコープなどの使用にも習熟しておく必要がある。また、以前に口蓋裂修復術などの既往がある場合も癒着や他の変形治癒の可能性があり、同様の準備を行う。意識下挿管の選択も考慮する。

③ 麻酔法　全身麻酔以外の選択について

サ症者における麻酔法の選択については、局所麻酔、区域麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔を含む）、全身麻酔の各方法、また使用する薬剤とも禁忌となるものはない。予定術式、手術時間、他の合併症等を考慮の上、選択可能である。ただし、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔を選択する場合は、脊柱を含めた神経系の異常の有無について特に注意を払う必要がある。筋弛緩薬の投与に際しては、四肢の欠損などにより通常より筋肉量が減少している場合が多いので、筋弛緩モニターを使用しつつ過量とならないように注意する。しかし、筋弛緩モニターの装着部位は、通常の尺骨神経領域は不可能な場合が多く、皺眉筋、眼輪筋などの部位も考慮する。

④ 術中の体位保持

術中は必要に応じて様々な体位、肢位で固定されるが、不必要な圧力がかからないように、補助器具などを用いて褥瘡防止に努める。

4. 術後の管理

術後の管理については、原則的に通常の手術後管理に準じる管理を行う。しかし、四肢の欠損患者の80% は同領域の知覚神経の欠損が認められる[URL1)]との記述もあり、筋弛緩薬の作用遷延や予期しない神経学的変化についても注意が必要である。また、顔面奇形（気道に関すること）やその修復術の場合、安易に抜管するとその後に換気不全となる可能性もあるので、抜管は十分な覚醒下、準備下（チューブエクスチェンジャー挿入など）に行う。必要に応じて、未覚醒で集中治療室へ搬送することも考慮する。麻酔からの覚醒後の感覚障害・麻痺の有無、伝達麻酔・局所麻酔の効果範囲などについても十分に把握することが重要である。サ症者は精神疾患を合併している可能性も高いとされ[7)]、術後の認知機能、せん妄への注意も必要である。

文献

1) Tajima T, Wada T, Yoshizawa A, et al. Internal anomalies in thalidomide embryopathy: results of imaging screening by CT and MRI. Clinical Radiology 71: 1199.e1-1199.e7,2016
2) Ghassemi Jahani S.A., Danielsson A, Ab-Fawaz R, et al. Degenerative changes in the cervical spine are more common in middle-aged individuals with Thalidomide Embryopathy than in healthy controls. PLOS One. 11: e0155493, 2016
3) Kumar CM. Anesthesia and thalidomide-related abnormalities. Anaesthesia 43: 613-614, 1988
4) Grayling GW, Young PN. Anesthesia and thalidomide-related abnormalities. Anaesthesia 43: 69, 1988
5) Shiga Y, Nojiri F, Yoshizawa A, et al. Measurement of blood pressure in a thalidomide-impaired patient who required ovarian cystectomy: A case report. Int J of Surg Case Reports 5:428-430, 2014
6) Earle R, Vaghadia H, Shanahan E, et al. Real-time measurement of blood pressure with Nexfin in a patient with thalidomide-related phocomelia. J of Clinical Anesth 34: 244-246, 2016
7) Imai K, Iida T, Yamamoto M, et al. Psychological and mental health problems in patients with thalidomide embryopathy in Japan. Psychiatry and Clinical Neurosciens 68: 479-486, 2014

参考 URL

1) WHO 2014. Thalidomide Embryopathy Report of a meeting of experts (PDF). http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21639en/s21639en.pdf
2) Jan Schulte-Hillen. Measuring the blood pressure in patients with shortened arms due to thalidomide embryopathy. http://www.contergan-infoportal.de/fileadmin/downloads/NEU-DOWNLOADS/Medizinische_Beitraege/Blutdruckmessen/GB_blood_pressure_measurements_in_thalidomiders_with_upper_extremity_defects.pdf#search=%27SchulteHillen+thalidomide%27

［前原康宏］

XII 臨床現場における諸問題

4 看護の要点

- サリドマイド胎芽症に対する知識を深め、社会的背景をよく理解し、顧慮的態度で接することが大切である
- 個々の障害をよく理解し、スムーズに検査が遂行できるよう思慮深い看護・ケアが必要である
- 検査の実施に際しては、充分なオリエンテーションが必要である
- 聴力障害がある場合、コミュニケーションの方法（手話、筆談、読唇、支援紙面の活用等）をよく検討し、個々に応じた方法でコミュニケーションを図るようにする
- 多診療科・他職種に渡り関わりが必要であり、他職種と連携をとった対応が必要である

今回は、ドック健診で経験した内容を踏まえ、以下に検査や診察時の注意点をまとめる。

ドック健診における看護師の役割として「安全配慮」と「健診の質保証」が挙げられる。

「安全配慮」では特に転倒転落の予防が重要である。慣れない環境下や薬剤影響下ではリスクも増すことから、周囲の環境を整え、安全に各種検査が行われることが重要である。

看護師は全身状態の観察を行い状況の判断をする必要がある。また「健診の質保証」については精度の高い健診結果を得ることが治療に向けても必要となる。正しく各種検査を行うために事前の説明から始まり、体位支持や検査実施時の支援、検査前後の観察が必要である。そのためには、疾患自体と個々の障害について充分理解をしたうえで、介助しなければならない。

1. 尿検査

普段の採尿方法で実施できる場合は、自己にて実施するよう依頼する。上肢障害等のため、採尿カップで採尿困難な場合は、ユーリパンや尿器等の用具使用や、採尿体制の工夫を行う。スピッツへ検体の移し替えが困難な場合やズボンの着脱が困難な場合は、必要に応じて介助を行う。

2. 腹部超音波検査

両上肢の挙上維持が困難な場合は、上肢支持介助を行う。側臥位の維持が困難な場合は、体位保持の介助を行う。検査終了後、必要に応じてジェルのふき取りを行う。

3. 心電図検査

上肢障害の程度に応じて、両上肢の電極をグリップタイプからテープタイプへ変更を行う。

この場合、両上肢の電極を両肩に貼付する。

4. CT 検査

撮影前に有効なポジショニングを伝え、体位を整える。必要時応じて上肢をベルトで固定する際、安楽で有効な体位となるよう介助を行う。

5. 聴力検査や耳鼻科診察

上肢障害のため、耳垢除去が困難な場合は、耳垢を除去した後に検査、診察を行う。また、耳に髪がかかる場合は、かからないよう介助を行う。

6. 婦人科診察

事前に検査内容と検査の流れを説明する。内診台で座位をとる際、上着が腰にかからないよう検査着を整える。羞恥心に配慮し、声かけしながら進める。検査後の出血などの観察を行うとともに、対処方法等を伝える。

ユーリパン、尿器、体位保持、耳垢、上肢障害、聴覚障害、コミュニケーション、顧慮的態度

7. 乳腺外科診察

個人差はあるが、体位によっては、上肢挙上等にて疼痛が出現する場合があるため、適宜体位を調整しながら介助を行う。検査終了後、必要に応じてジェルのふき取りを行う。

8. 上部内視鏡検査

検査前に内視鏡室の看護師と難聴の有無や程度、上肢障害の有無や程度についての情報共有を行う。上肢障害がある場合は、特に力が入りやすく、呼吸困難が出現する場合があるため、検査中に背中をさする等の心理的な介助を行う。側臥位の体位保持が困難な場合は、体位保持の介助を行う。鎮静剤などの薬剤使用時、静脈刺入部を選択する際は、本人の希望する血管がある場合は、その部位を第一に選択する。穿刺が困難な場合は、事前に末梢静脈ルートの確保を行う。聴覚障害がある場合は、検査前に検査の流れを説明するとともに、苦痛を伴う際には、手を挙げるよう説明する。また、場合に応じては、検査手順や検査中に必要と予測される声かけの紙面を使用する。（検査室は暗いため、紙面は明るめの色、大きめのフォントで作成する。）

9. 診察や栄養指導

聴力障害のある場合は、事前に担当者とコミュニケーション方法（手話、筆談、読唇等）について情報共有を行い、スムーズにコミュニケーションを図れるよう調整を行う。栄養指導では、パンフレット等を使用して説明を行うよう栄養士へ依頼する。

10. その他

① 事前に障害の程度等についての情報があれば、情報収集を行い、必要な物品等の準備を行う。
② 検査着を着用する場合は、ボタンや紐で留める検査着はできるだけ避け、ワンピースタイプ等簡単に着脱できるものを準備する。検査着の着脱の際は、必要に応じて介助を行う。
③ 検査をスムーズに行うため、事前に検査の経験の有無を確認する。必要に応じて検査の内容や検査の流れ等の説明を行い、不安の軽減を図る。
④ 聴力障害のある場合、普段のコミュニケーション方法（手話、筆談、読唇等）を伝えてもらい、個々に応じた方法でコミュニケーションを図る。
⑤ 検査前に検査担当者と上肢障害の有無や程度、聴覚障害の有無、程度について情報共有を図る。
⑥ 長時間同一体位となる検査の場合は、疼痛が出現することもあるため、バスタオル等を使用し、苦痛の軽減を図る。
⑦ 必要に応じて、臥床の際や起き上がる際に介助を行う。
⑧ 食事の際、必要に応じて滑りにくい食器や持ち手つきのコップ等を準備する。
⑨ 全体的に疲労しやすい方が多く、必要に応じて車椅子等使用する。
⑩ 辛い受診経験から、不安や抵抗感が強い場合もあるため、気配りしながら関わりを行う。
⑪ 個人差はあるが、人目を気にする方もいる。検査間の移動や待合においては、時間や動線、場所に配慮して案内する。
⑫ 病気に対する知識を深め、社会的背景を理解し、顧慮的態度で接することが大切である。

［田中敬子、久下智佳］

XII 臨床現場における諸問題

5 聴覚障害者支援資料

補聴器に関する資料

1. 一般社団法人 日本耳鼻咽喉科学会ホームページ :http://www.jibika.or.jp
   補聴器のやさしい解説 :
   http://www.jibika.or.jp/citizens/hochouki/yasasii.html
   補聴器相談医名簿 :
   http://www.jibika.or.jp/members/nintei/hochouki/hochouki.html
2. 一般社団法人 日本補聴器工業会ホームページ :http://www.hochouki.com
3. 公益財団法人 テクノエイド協会ホームページ :http://www.techno-aids.or.jp
   認定補聴器専門店一覧 :
   https://www5.techno-aids.or.jp/shop/map.php
4. 特定非営利活動法人 日本補聴器技能者協会ホームページ :http://www.npo-jhita.org
   あなたの街の認定補聴器技能者 :
   http://www.npo-jhita.org/tech/
5. 一般社団法人 日本補聴器販売店協会 :
   http://www.jhida.org

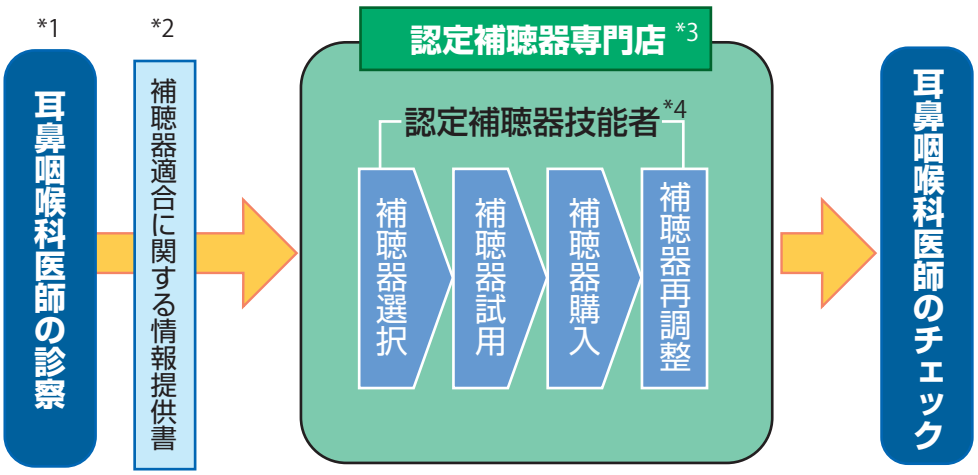
スマートフォンのソフト

音声文字変換ソフト
- Android: Google play™
- iPhone:Siri™

音声翻訳ソフト
- VoiceTra™

［田山二朗］

補聴器購入の流れ



*1　補聴器相談医を受診し補聴器装用の適応があるかどうか判断してもらう
*2　「補聴器適合に関する情報提供書」は医療費控除を受けるための必要書類になる
*3　補聴器購入は認定補聴器技能者（*4）のいる認定補聴器専門店で

XIII ドイツにおけるサリドマイド胎芽症診療

ポイント

- Lenz 博士がサリドマイド胎芽症の診断・診療に尽力し、活躍した二都市はノルトライン＝ヴェストファーレン州とハンブルクである
- 今日でもドイツにおけるサリドマイド胎芽症被害者の診療はこの地で継続されており、前者はケルン近郊の Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik（以下、Dr.Becker-Klinik と略す）で、後者は Thalidomide Clinic Hamburg (Contergansprechstunde Hamburg：以下、Klinik Hamburg Eilbek と略す) である
- Dr.Becker-Klinik では、2017 年 9 月にサリドマイド胎芽症外来センターを開設した。月曜から木曜日の外来通院クリニックである。鍼灸、プールでの水治療、足の指圧、スリングテーブルなど代替治療と、水曜日ケルン大学での心理療法コンサルテーションが特徴である
- Klinik Hamburg Eilbek は 2013 年に開設し、通常の障害評価治療の他に、代替治療としてヨガやピラティスの指導を行っている

サリドマイド胎芽症（以下、サ症）研究班スタッフは、2016 年 8 月、「サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究班」として、2018 年 9 月にはそれを継承した「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班」としてドイツや英国を訪れた。特に、ドイツでは数多くのサ症の被害者を集中的に診療している 2 施設を訪れることができた [1, 2]。一つは、ノルトライン＝ヴェストファーレン (Nordrhein-Westfalen) 州のサ症者が最も多いドイツ中部で診療を続けている Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik であり、もう一つはドイツ北部のハンブルク (Hamburg) でサ症者の包括的医療を実践している Thalidomide Clinic Hamburg (Contergansprechstunde Hamburg) である。いずれも、サ症者をサポートする為、熱心に診療を行っており、わが国のサ症診療にも役立つと考え、2 施設における診療内容を紹介する。

1．Dr.Becker Rhein-Sieg-Klinik

Dr.Becker Rhein-Sieg-Klinik はノルトライン＝ヴェストファーレン州ケルン (Köln) 近郊 Nümbrecht にあり、2017 年 9 月にサ症外来センターを開設している。開所式でテープカットを行っているのは、この州の被害者約 800 人の団体を率いている国際コンテルガン - サリドマイド連合（ICTA）の会長 Udo Herterich 氏である（図 1）。

このセンターの責任者は Prof. Dr. Kraus M. Peters である（図 1 の左端）。外来診療は月曜から木曜日の４日間で、水曜日にケルン大学病院での専門医への受診が入っているが、これを止めて 3 日間でもよい（表 1）。このスケジュールでの治療内容は、コーディネーション・チームからの挨拶、医師の診察、鍼灸治療、評価があり、さらに通常の物理療法（大きなプールでの水治療も含まれる）、理学療法、作業療法などから成っている（表 2）。

図 1　サ症外来センター開所式のテープカット

キーワード

ノルトライン＝ヴェストファーレン州、ハンブルク、サリドマイド胎芽症外来センター、代替治療

表１　サリドマイド被害者の外来センターの予定表

	項　目	担当者
月曜日	歓迎挨拶	コーディネーション・チーム
	身体所見	Dr.
	昼食	
	物理療法	PT
	理学療法	PT
	作業療法	OT
	鍼灸	Dr.
	フォロー アップ	コーディネーション・チーム
火曜日	コンサルテーション	専門外来
	昼食	
	理学療法	PT
	作業療法	OT
	物理療法	PT
水曜日	心理療法コンサルテーション	ケルン大学病院
木曜日	理学療法	PT
	物理療法	PT
	作業療法	OT
	昼食	
	鍼灸	Dr.
	最終討論	Dr.
	別れの挨拶	コーディネーション・チーム

Dr.=doctor（医師）
PT.=physical therapist（理学療法士）
OT.=occupational therapist（作業療法士）

表2　治療アプローチ (Therapeutic Treatments)

理学療法 (Physiotherapy)	モビリゼーション，スリングテーブル*，認知運動訓練 / 生理的運動
物理療法 (Physical Therapy)	頭蓋整骨療法 (craniosacral therapy)，フットリフレクソロジー (foot reflexology)（足の指圧），間質マッサージ，超音波療法，水治療，鍼灸
作業療法 (Ergotherapy)	手・上肢・肩のモビリゼーション，補装具の相談
評価 (Evaluation)	評価 + 推奨アプローチ

ドイツでは理学療法は Physiotherapy である。Dr. Becker 病院では、Physiotherapy と Physical Therapy を区別して、後者を物理療法としているようである。
*スリングテーブル sling table（図 2）：これを用いて、免荷して上下肢体幹の運動を行いやすくしている。

図 2　スリングテーブルによる治療

・以下に、Dr. Peters やスタッフに対する質問の回答を示す

1）カンファレンスはどのように行うのか。

先ず患者に病態やアプローチを説明する。チームの PT や OT に対しては、処方を通じてオーダを出す。治療アプローチの効果について、再診時に評価をする。再診が難しい場合もあるので、紹介医に勧奨アプローチや処方を含めて経過報告する。

2）Telemedicine の可能性はどうか。

心理士の Mr. Alexander からのコメントを含め、現時点ではサ症者個々が接続するシステムの問題があり困難であるが将来は実現するとのことであった。なお、2019 年、ブラジルから New claimer に対する診断依頼が Dr. Peters にあり、生年月日、障害四肢などの特徴、家族歴の有無などにより英国による DATE (Diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy) の診断基準を満たしていることを遙か遠いドイツにて確認する機会があった。

3）慢性疼痛に対する心理的評価はどうしているのか。

痛みが精神的影響（Psychosomatic pain）を強く受けていることから、この分野の評価には力を入れている。水曜日のケルン大学での心理療法コンサルテーションなどを実施している。また、疼痛や不安などに対し、サ症者同士の意見の交換会などは有効との見解が示された。

4）疼痛に対する新しいアプローチはあるか。

一般的に、サ症者は、①服薬は好まない、②骨格や組織などが健常者と異なっている、③慢性疼痛を持っていることから、Nümbrecht では、とくに鍼灸、水治療に力を入れており、その他にも種々のアプローチを行っている（表 2 参照）とのことであった。

2. Thalidomide Clinic Hamburg

(Contergansprechstunde Hamburg)
Schön Klinik Hamburg Eilbek

ハンブルグでは、Dr. med. Rudolf Beyer (Schön Klinik Hamburg Eilbek) が 2013 年に Schön Klinik Hamburg Eilbek の中に Thalidomide Clinic Hamburg (Contergansprechstunde Hamburg) を設立し多職種による包括的医療を実践している（図 3）。2014 年こそ受診者が 20 名以下で少なかったものの、その存在が広く知れ渡ると年々受診者が増え、この施設で診療を受けたサ症者は 2014 年から 2017 年の累計で 181 名（受診は延べ 309 回）に上っている。一度受診した患者データは電子カルテに保存され、いつ入院が必要になってもデータを簡単にみられる仕組みができ上っている。Beyer 先生は麻酔科医であるが、この病院に相談に来た患者は、疼痛の専門家、整形外科医、精神科医、心理療法士等に診てもらえるほか、必要に応じて内科医や外科医にも相談できる仕組みになっている。さらに、X 線や CT、MRI も撮像して問題点を把握した後、必要な投薬、疼痛治療、理学療法、心理療法、リハビリテーションが行われ、適応があれば耳鼻咽喉科や眼科、歯科に紹介されることもある。必要があれば、手術や理学療法士と心理士が加わった入院治療も行われる手順である。ここで特に注力しているのは、①整形外科的問題、②疼痛、③高血圧と心血管系リスク因子、④絞扼性神経障害、⑤消化器系疾患、⑥精神疾患であり、院内他科と有機的に連携して医療従事者が互いに協力し合う仕組みになっている。なお、ここでは代替治療として、ヨガやピラティスの指導を行っているが、これらは健常者でも難しいので、適当にアレンジしていると思われる。

・研究活動について

1）健康に関するデジタルアプリのサ症への応用

ハンブルグ工科大学 (Hamburg University of Technology) の Institute of Technology and Innovation Management との共同研究で、Survey Monkey というインターネットツールを用い、サ症ではどのように健康に関するデジタルアプリの利用が求められているかを調査している。その結果、個別のヨガやピラティスの指導、リハビリテーションや運動を遠隔から指導するといったことがある程度求められていた。しかし、予想に反して最も多かったのは、家庭における融通の利くケアであった。これは何らかのケア（例えば買い物に行くとか映画に行くとか）を必要とする際にデジタルアプリを通じて支援者を求めるというもので、サ症者の生活の自立に関係するものと考えられる。

2）造影剤を使わない MRA（Magnetic Resonance Angiography）を用いた先天的な血管や臓器の異常の評価

University Hospital Hamburg Eppendorf との共同研究で、78 名のサ症者において検討した結果、double renal arteries などの腎血管系異常の頻度が健常者に比べて多かったものの、こうした血管奇形が腎機能障害を引き起こしていることはなかった[3)]。

3）新しい血圧測定の試み

指にカフをつけパルスオキシメトリーの変化を見る血圧測定法や頬動脈の圧を計測する方法を検討しているが、前者はリファレンスとなる計測が必要なことと値段が高いこと、後者は血圧の数値を得るための数学モデルが必要なことなどから、まだサ症者において実

図 3　Schön Klinik Hamburg Eilbek（左）と講義をする Dr. med. Rudolf Beyer（右）

用化するには至っていない。

4）その他の検討

2016 年 6 月から University of Hannover 医学部と共同でサ症者の可動域保持および自立性確保のための系統だった検討を始めているほか、“E-Health project”と称して、電子化した診療情報をコンピューターに取り込んでおき、サリドマイド被害者が他院を受診した際にもオンデマンドで容易に診療情報が提供される仕組みも開発中である。また、ハンブルグ工科大学との共同研究で、インターネットによってリハビリテーションや運動を遠隔から指導する試みも行っている。

文献

1) 日ノ下文彦 , 栢森良二 , 志賀智子 . III. 総括研究年度終了報告 4. 欧州の視察・見学、専門家との交流 . 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラーサイエンス研究事業）「サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究（H26- 医薬 A- 指定 -003）」平成 28 年度総括・分担研究報告書 . 2017

2) 日ノ下文彦 , 芳賀信彦 , 栢森良二ほか . Ⅱ . 総括報告 3. 訪欧レポート：欧州の視察・見学、専門家との交流 . 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラーサイエンス研究事業）「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（H29- 医薬 - 指定 -006）」平成 30 年度総括・分担研究報告書 . 2019

3) Weinrich JM, Beyer R, Well L, et al: Assessment of Congenital Vascular and Organ Anomalies in Subjects With Thalidomide Embryopathy Using Non-Contrast Magnetic Resonance Angiography. Circ J 82(9):2364-2371, 2018

［栢森良二、日ノ下文彦］

XIV 関連情報

1．サリドマイド胎芽症関連医療者ネットワーク

平成 27 年度、「サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究班」によりサリドマイド胎芽症（以下、サ症）関連医療者ネットワーク（表）が構築された。これは、サ症の診療、看護に関わった（あるいは関心がある）医師、看護師、技師、薬剤師、研究者、その他のコメディカルをリストアップし、各地方在住のサリドマイド薬禍者が診療を受け易くするためのものである。また、それぞれの医師、医療関係者、研究者同士が相互に相談したり医療（研究）情報を交換したりするときに役立つことも目的としている。

No.	氏名	所属先	〒	住所	担当部署・診療科	TEL.
1	鍋島　勤	一気堂	001-0036	北海道札幌市北区北 36 条西 4-2-5-103	あん摩マッサージ指圧・はり・きゅう	011-709-6936
2	長島　香	勤医協札幌病院	003-0804	北海道札幌市白石区菊水４条 1-9-22	産婦人科	011-811-2246
3	河合　新三	札幌トロイカ病院	003-0869	北海道札幌市白石区川下 577-8	精神科 / 神経科 / 内科 / 歯科	011-873-1221
4	岡本五十雄	クラーク病院	047-0261	北海道札幌市東区本町２条 4-8-20	リハビリテーション科	011-782-6160
5	庵原　秀之	斗南病院	060-0004	北海道札幌市中央区４条 7-3-8	消化器内科	011-231-2121
6	中谷宇一郎	デンタルオフィスユー	060-0061	北海道札幌市中央区南一条西 2-18 IKEUCHI 7F	ナカヤマスマイルインスティテュート（歯科）	011-281-1002
7	滝野　雅文	仙台医療センター	983-8520	宮城県仙台市宮城野 2-11-12	リハビリテーション科 (PT)	022-293-1111
8	菅野　道	青葉病院	983-0836	宮城県仙台市宮城野区幸町 3-15-20	精神科	022-257-7586
9	新保　卓郎	太田西ノ内病院	963-8558	福島県郡山市西ノ内 2-6-18	内科	024-925-1188
10	今井　公文	筑波大学附属病院日立社会連携教育研究センター	317-0077	茨城県日立市城南町 2-1-1	精神科	0294-23-1111
11	金沢　一	一花接骨院	340-0014	埼玉県草加市住吉 1-14-6	接骨院	048-947-1353
12	須田　伸	草加市立病院	340-8560	埼玉県草加市草加 2-21-1	腎臓内科	048-947-0353
13	吉澤　篤人	岸病院	350-0816	埼玉県川越市上戸 101	内科	049-231-1564
14	水村　容子	東洋大学 朝霞キャンパス	351-8510	埼玉県朝霞市岡２丁目 11-10	ライフデザイン学部 人間環境デザイン科	048-468-6461
15	小林　毅	日本医療科学大学保健医療学部（2020年４月１日より）	350-0435	埼玉県入間郡毛呂山町下川原 1276	作業療法	049-294-9000
16	有本　秀樹	有本眼科医院	150-0021	東京都渋谷区恵比寿西 1-15-7	眼科	03-3461-6684
17	松原　正明	日産厚生会玉川病院	158-0095	東京都世田谷区瀬田 4-8-1	整形外科（股関節センター）	03-3700-1151
18	田中　美郷	田中美郷教育研究所（ノーサイドクリニック）	154-0021	東京都世田谷区豪徳寺 1-32-8	耳鼻科	03-3420-5159
19	菊池　白	菊池クリニック	160-0023	東京都新宿区西新宿 6-6-2 ヒルトン東京 B1F	歯科	03-5339-8202
20	日ノ下文彦	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	腎臓内科	03-3202-7181
21	田嶋　強	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	放射線診断科	03-3202-7181
22	皆川　梓	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	放射線診断科	03-3202-7181
23	加藤　温	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	精神科	03-3202-7181
24	前原　康宏	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	麻酔科	03-3202-7181
25	田山　二朗	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	耳鼻咽喉科	03-3202-7181
26	丸岡　豊	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	歯科口腔外科	03-3202-7181
27	永原　幸	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	眼科	03-3202-7181
28	藤谷　順子	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	リハビリテーション科	03-3202-7181
29	鷲尾　貴江	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	栄養管理室	03-3202-7181

30	田中　敬子	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	外来看護師	03-3202-7181
31	加世田久美子	国際医療研究センター	162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	病院看護師	03-3202-7181
32	志賀　智子	東京女子医科大学	162-8666	東京都新宿区 河田町 8-1	総合診療科	03-3353-8111
33	櫻井　俊之	東京慈恵会医科大学付属病院	105-8471	東京都港区西新橋 3-19-18	消化器・肝臓内科	03-3433-1111
34	栢森　良二	帝京平成大学	170-8455	東京都豊島区東池袋 2-51-4	健康メディカル学部	03-5843-3111
35	長瀬　洋之	帝京大学医学部附属病院	173-8606	東京都板橋区加賀 2 丁目 11-1	内科（呼吸器・アレルギー）	03-3964-2157
36	芳賀　信彦	東京大学医学部附属病院	113-8655	東京都文京区本郷 7-3-1	リハビリテーション科	03-3815-5411
37	藤原　清香	東京大学医学部附属病院	113-8655	東京都文京区本郷 7-3-1	リハビリテーション科	03-3815-5411
38	田中　篤	帝京大学医学部附属病院	173-8606	東京都板橋区加賀 2 丁目 11-1	内科（消化器）	03-3964-1211
39	太田　孝夫	リボーンレディースクリニック	190-0012	東京都立川市曙町 2-10-1 ふどうやビル 4F	婦人科	042-548-3715
40	長崎　正継	鶴川駅前歯科診療所	195-0053	東京都町田市能ヶ谷 1-7-1 ダイヤモンドビル 2F	歯科	042-735-0567
41	増子　達也	増子クリニック	195-0053	東京都町田市能ヶ谷 7-11-5	整形外科	042-735-1499
42	齋藤　高雅		210-0848	神奈川県川崎市川崎区京町 3-1-3-101	心理学	044-333-7578
43	丸山　俊行	新潟県済生会三条病院	955-8511	新潟県三条市大野畑 6-18	整形外科	0256-33-1551
44	浅香　昭雄	湯村温泉病院	400-0073	山梨県甲府市湯村 3-3-4	精神科	055-251-6111
45	福田　雅	松波総合病院	501-6062	岐阜県羽島郡笠松町田代 185-1	整形外科	058-388-0111
46	成田　正明	三重大学医学系研究科	514-8507	三重県津市江戸橋 2-174	発生再生医学	059-232-1111
47	辻村　裕次	滋賀医科大学社会医学講座	520-2192	滋賀県大津市瀬田月輪町	衛生学	077-548-2187
48	白星　伸一	佛教大学保健医療技術学部	604-8418	京都府京都市中京区西ノ京東栂尾町 7	理学療法学科	075-491-2141
49	小野　祐生	京都府庁内　歯科診療所	602-8365	京都府京都市上京区下立売通新町西入ル薮ノ内町 1　京都府職員福利厚生センター 2F	歯科	075-414-4160
50	清水　浩幸	清水整形外科	604-0962	京都府京都市中京区達磨町 613	整形外科	075-200-6700
51	田上　哲也	京都医療センター	612-8555	京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1	健診センター	075-641-9161
52	前川　高天	京都医療センター	612-8555	京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1	健診センター	075-641-9161
53	島　伸子	京都医療センター	612-8555	京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1	健診センター	075-641-9161
54	宮川　裕介	加圧トレーニングスタジオ　pal	530-0054	大阪府大阪市北区南森町 1-3-29-901	身体トレーニング	06-6363-0533
55	寒川　通洋	寒川医院	551-0002	大阪府大阪市大正区三軒家東 1-13-3	内科 / 外科 / 皮膚科 / 眼科	06-6551-2448
56	藤井　諭	藤井歯科医院	593-8301	大阪府堺市西区上野芝町 1-24-28	歯科	072-241-5454
57	大植　鉄也	大植医院	596-0812	大阪府岸和田市大町 3-3-4	内科	072-445-2662
58	佐浦　隆一	大阪医科大学付属病院	569-8686	大阪府高槻市大学町 2-7	リハビリテーション科	072-683-1221
59	榊原　道眞	神戸眞鍼道治療室	651-2131	兵庫県神戸市西区持子 1-27	はり	078-921-5489
60	原井　大輔	なかきた鍼灸整骨院	630-8113	奈良県奈良市法蓮町 1080-1	鍼灸整骨院	0742-21-8080
61	石原　靖士	さくら内科クリニック	640-8341	和歌山県和歌山市黒田 18-6	内科	073-494-7071
62	椿原　彰夫	川崎医療福祉大学	701-0193	岡山県倉敷市松島 288	リハビリテーション科	086-462-1111
63	水関　隆也	広島県立身体障碍者リハビリテーションセンター	739-0036	広島県東広島市西条町田口 295-3	整形外科	082-425-1455
64	阿河　直子	屋島総合病院	761-0186	香川県高松市屋島西町 2105-17	内科	087-841-9141
65	園畠　隆行	いじり整体院	811-1302	福岡県福岡市南区井尻 4-3-6	整体院	092-593-3155
66	多々良友一	リカバリー整骨院	818-0104	福岡県太宰府市通古賀 3-3-20 プルニア都府楼 1F	整骨院	092-922-8779
67	蓮尾　金博	帝京大学　福岡医療技術学部	836-8505	福岡県大牟田市岬町 6-22	診療放射線学科	0944-57-8333

専門の色分け

内科系各科	整形外科	基礎研究	眼科	整体院、整骨院、鍼灸、マッサージ等
精神科	産婦人科	耳鼻科	リハビリテーション科（PT, OT）	
歯科	放射線科	文学部　心理学科		薬局、その他の医療者

2．サリドマイド胎芽症研究会ホームページ

2016 年 3 月からサリドマイド胎芽症研究会のホームページが立ち上がっており、本サイトの URL は http://thalidomide-embryopathy.com/ となっている。

3．「いしずえ」に関する情報

サリドマイド被害者による公益財団法人「いしずえ」（サリドマイド福祉センター）が昭和 49 年に設立され、現在も積極的に活動をしている（http://www008.upp.so-net.ne.jp/ ishizue/index.html）。

4．諸外国の代表的な情報サイト

- Conterganstiftung für behinderte Menschen　ドイツの中心的財団（基金）
  http://www.gruenenthal-opfer.de/Kurzvorstellung
- Endbericht an die Conterganstiftung für behinderte Menschen　ドイツにおける被害者生活実態調査
  http://www.contergan.de/671/files/20130125124745Contergan_Endbericht_final_20130108.pdf#search=%27contergan.de%2F671%2Ffiles%2F%27
- The Thalidomide Trust　英国の中心的財団
  https://www.thalidomidetrust.org/
- A Securer Future - Evaluation of the Health Grant to Thalidomide-Impaired People Year 3 Final Report – July 2013　英国における被害者生活実態調査
  http://www.fiftyyearfight.org/images/Health_Grant_Evaluation_Year_3_Final_Report_July_2013_.pdf#search=%27UK+thalidomide+firefly%27
- The Swedish Thalidomide Society　スゥエーデンの被害者団体
  http://www.thalidomide.org/web/welcome/
- EX-Center　スゥエーデンの四肢障害者向けリハビリ / 情報センター
  http://www.ex-center.org/web/home/
- Thalidomide victims association of Canada　カナダの被害者団体
  http://www.thalidomide.ca/the-canadian-tragedy/

5. 関連書籍など

WEBSITE

「薬害を学ぼう」厚生労働省 平成 27 年 4 月に改訂版
http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakugai/

TV 報道

2015 年 2 月 21 日午後 11 時～翌日午前 0 時 30 分
NHK. ETV 特集「薬禍の歳月― サリドマイド事件から 50 年 ― 」
27 年度の放送文化基金賞 テレビドキュメンタリー番組部門最優秀賞受賞および文化庁芸術祭テレビドキュメンタリー部門大賞受賞。

新聞報道

医療ルネサンス No 6175
薬害の背景 回収遅れたサリドマイド
讀賣新聞朝刊（平成 27 年 10 月 27 日）

DVD 作品

典子は、今
監督　松山善三
販売元　紀伊国屋書店（2007 年 11 月 22 日）ASIN : B000VV9BPS

研究報告書

Proceedings of the International Symposium on Thalidomide Embryopathy in Tokyo, 2015
日ノ下文彦編（2017 年 3 月）

厚生労働科学研究費補助金
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　平成 30 年度 総括・分担研究報告書（H29- 医薬 - 指定 -006）
研究代表者　日ノ下　文彦
平成 31（2019）年 3 月
https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD02.do?resrchNum=201824016A

厚生労働科学研究費補助金
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　平成 29 年度 総括・分担研究報告書（H29- 医薬 - 指定 -006）
研究代表者　日ノ下　文彦
平成 30（2018）年 3 月
https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD02.do?resrchNum=201724016A

厚生労働科学研究費補助金
サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究　平成28年度 総括･分担研究報告書(H26-医薬 A - 指定 - 003)
研究代表者　日ノ下　文彦
平成 29（2017）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究　平成27年度 総括･分担研究報告書(H26-医薬 A - 指定 - 003)
研究代表者　日ノ下　文彦
平成 28（2016）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究　平成26年度 総括･分担研究報告書(H26-医薬 A - 指定 - 003)
研究代表者　日ノ下　文彦
平成 27（2015）年3月

厚生労働科学研究費補助金
全国のサリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究　平成 25 年度総括・分担研究年度終了報告書 (H23- 医薬 - 指定 -023)
代表研究者：吉澤篤人
平成 26（2014) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
全国のサリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究　平成 24 年度総括・分担研究年度終了報告書 (H23- 医薬 - 指定 -023)
代表研究者：吉澤篤人
平成 25（2013) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
全国のサリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態に関する研究　平成 23 年度総括・分担研究年度終了報告書 (H23- 医薬 - 指定 -023)
代表研究者：吉澤篤人
平成 24（2012) 年 5 月

総説

日ノ下 文彦 . 編集余滴 薬害について思うこと . 医療 71(8/9):372, 2017

Hinoshita F. Consideration of the Light and Dark Sides of Medicines: The Thalidomide Example. Adv Case Stud 1(1), 2017 DOI: 10.31031/AICS.2017.01.000501

Hinoshita F. Thalidomide embryopathy: A syndrome long forgotten but important to be remembered. Med J Clin Trials Case Stud 3(3), 2019 DOI: 10.23880/mjccs-16000217

啓発パンフレット

インフルエンザ対策と口腔ケア　サリドマイド薬禍者の皆様へ
厚生労働科学研究　サリドマイド胎芽病患者の健康、生活実態の諸問題に関する研究班
長瀬洋之、丸岡豊 著、日ノ下文彦 編
2016 年 6 月

関連書籍

サリドマイド事件日誌　全 4 巻＋ DVD（電子書籍）
川俣修壽［編著］
緑風出版（2016 年 3 月）
ISBN978-4-8461-1650-7 C3036

サリドマイド事件（第 2 版）：世界最大の薬害　日本の場合はどうだったのか
山本明正
電子書籍：Amazon Kindle（2016 年 11 月 3 日）
https://www.value-press.com/pressrelease/173016）

サリドマイドと医療の軌跡
栢森良二
西村書店（2013 年 12 月 13 日）
ISBN-13:978-4890134427

典子 50 歳いま、伝えたい「典子は、今」あれから 25 年
白井典子
光文社（2012 年 1 月 12 日）
ISBN-13:978-4334785970
サリドマイド事件全史
川俣修壽
緑風出版（2010 年 4 月）
ISBN-13:978-4846110031

サリドマイド児たちの若栗スノーキャンプ
高野恵美子
近代文藝社（2010 年 1 月）
ISBN-13:978-4773377972

典子 44 歳いま、伝えたい「典子は、今」あれから 25 年
白井典子
光文社（2006 年 5 月 24 日）
ISBN-13:978-4334975012

いしずえ 30 年の軌跡
財団法人いしずえ
財団法人いしずえ（2004 年 10 月 10 日）

青い鳥はいなかった－薬害をめぐる一人の親のモノローグ
飯田進
不二出版（2003 年 7 月）
ISBN-13:978-4835032993

不思議の薬－サリドマイドの話
鵜飼きい子
潮出版社（2001 年 9 月）
ISBN-13:978-4267016097(絶版)

神と悪魔の薬サリドマイド
トレント・ステフェン、ロック・ブリンナー
日経 BP 社（2001 年 12 月 21 日）
ISBN4-8222-4262-5

サリドマイド物語
栢森良二
医歯薬出版株式会社（1997 年 6 月 25 日）
ISBN4-263-23310-7(絶版)

Thalidmide Embryopathy in Japan
木田盈四郎
講談社（1987 年）
ISBN4-06-202814-X C3047(非売品)

いしずえ 10 年のあゆみ
10 周年記念詩刊行委員会編
財団法人いしずえ（1984 年 11 月 11 日）

翔べ！浩 －あるサリドマイド児の青春

高橋幸春
桐原書店（1983 年 12 月）B000J79EME(絶版)

先天異常の医学
木田盈四郎
中公新書（1982 年 2 月 25 日）ISBN4-12-100643-7

サリドマイド禍の人々ー重い歳月のかなたから
宮本真左彦
筑摩書房（1981 年 12 月）B000J7SAI8(絶版)

私は負けないーサリドマイド少女のひたむきな青春
川上美由紀とその母の記録
川上美由紀
角川書店（1981 年 2 月）B000J7YXRK(絶版)

旅立とう、いまーこずえ 20 歳の青春
吉森こずえ
NHK 出版（1981 年）
ISBN-13:978-4140082485(絶版)

サリドマイド被害児の福祉・健康管理に関する研究
財団法人いしずえ
東京都社会福祉協議会（1977 年）(絶版)

サリドマイドー科学者の証言
増山元三郎
東京大学出版社（1971 年）
ISBN-13:978-4130050777(絶版)

XV 索引

記号
%肺活量 44

数字
1 秒率 44

A
ABI (ankle brachial index) 40
ABI（ankle brachial pressure index）87
Ächen 13
Alsdorf 13
AR（Thrombocytopenia-absent radius）症候群 26

C
Carl Schulte-Hillen 10
CKD 35, 38
CKD ステージ 72
Contergan 8
Conterganspreschstunde Hamburg 94, 96
COX-2 選択的阻害薬 56
CRBN modulators 18
CT 検査 70
CVD 39, 41

D
DATE 23
DDB1 17
Diageo 23
Diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy 23
Distaval 8
Distillers 23
DNA damage-binding protein 1 17
Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik 94
Dr. Kraus M. Peters 94
Duane-radial ray 症候群 26
Duane(デュアン) 症候群 26, 77, 80
DXA 66

E
ENL 12

F
Fanconi 貧血 26
FDA（食品医薬品局）11
FG ビーズ 16

G
GFR 38
GHQ28 82
Grünental 8

H
Holt-Oram 症候群 26
HOMA-R 31

I
IMiDs 17
Immunomodulatory drugs 17

J
Jacob Sheskin 11

K
Kiesselbach 部位 50
Klinik Hamburg Eilbek 94

L
Lenz 7, 94
Lenz 博士直筆の絵はがき 14
Lenz 博士の葬儀案内 14

M
McBride 28
MRA 73
MRI 73
MRI 検査 66, 72
Mückter 8

N
New claimer 27
NO LIMITS 13
O
Okihiro 症候群 26

P
p63 19
PC 操作 62
peripheral artery disease (PAD) 87
peripheral artery disease:PAD 40
preaxial longitudinal hypoplasia 24

Q
QOL 68
Quality of Life（QOL）82

R
RevMate 12

S
SALL4 遺伝子異常 29
SALL4 関連疾患の臨床所見 29
SALL4 関連症候群 28
SALL4 関連症候群との鑑別 28
Schulte-Hillen 10, 87
SF12 82

T
TAp63 α 19
TAR（Thrombocytopenia-absent radius）症候群 26
TERMS 12
Thalidomide Clinic Hamburg 96
Townes-Brocks 症候群 26
TSH 34

U
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 12

V
VACTERL 症候群 26
VACTERL 連合 26
VATER 症候群 26

W
WHO 23
WHO QOL 83
Widukind Lenz 10
Wiedemann 9

あ
アーヘン 13
握力 63
アスピリン喘息 49
アセトアミノフェン 56
アフィニティビーズ 16, 19
アルコール消毒 44
アルスドルフ 13
安全管理手順 12

い
胃癌 48
意識下挿管 89
いしずえ 11, 13, 27, 64, 100
イソミン 8, 9, 11
痛み 82
インスリン感受性 30
喉頭・気管支ファイバースコープ 89
インプラント 78
インフルエンザウイルス 44
インフルエンザワクチン 45

う
ヴィーデマン症候群 9
う歯 79
うつ病 82
運動 64
運動器 52
運動器障害 53
運動制限 34

え
英国 22
栄養摂取 45

お
オーストラリア 23
音声翻訳ソフト 92
音声文字変換ソフト 92

か
回帰式 86
開口訓練 79
開口障害 78, 79
外耳奇形 26, 76
外耳道 73
外耳道狭窄 76
外耳道形成術 76

回収 11
塊椎 32, 62, 73, 74
外転神経麻痺 77
回避できた症例 11
顎関節 79
顎関節可動化訓練 79
顎関節症 79
顎骨 79
角膜混濁 80
角膜パンヌス 81
下肢血圧 40
下肢収縮期血圧 86
画像診断 73
過体重 34
肩関節 57
肩こり 62
各国の New claimer の事情 22
家庭血圧 32
果糖 31
加熱処理 46
感音性難聴 26
カフ 86
ガムエラスティックブジー 89
過用 52, 54, 59
加齢 52, 53, 56
感音難聴 76
環境整備 62
観血的動脈圧測定 88
看護 90
関節炎 52
関節雑音 78, 79
関節障害 54
関節痛 52
感染性胃腸炎 45
感染予防 44
冠動脈 41
眼表面皮様嚢種 80
顔面神経 74
顔面神経麻痺 26, 77, 80

き

気管挿管 89
奇形児 9
義歯 78, 79
基質受容体 17
キシロカイン 49
基礎代謝 35
喫煙率 46
気道管理 89
胸部 X 線撮影 67
局所麻酔 49, 89
虚血性心疾患 41
禁煙 44, 46, 62, 64
筋骨格系症状 62, 64
近視 80
筋弛緩薬 89
筋痛 52

く

区域麻酔 89
くさび状欠損 78
グリップタイプ 90
グリュネンタール 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 23
グルタノン 9

け

経口内視鏡 50
携帯端末 62
携帯電話 58, 60
頚椎 CT 73
頚椎椎間板変性 88
頚椎症 58
頸椎症 62
経鼻 48
経鼻内視鏡検査 50
血圧測定 86, 88
血圧測定法 40, 88
血液透析 39
血管確保 88
結節性紅斑 12
欠損症 58
ケミカルバイオロジー 19
健康管理 62, 64
検査着 66
検査前準備 72
腱鞘炎 54

こ

更衣 66, 72
口蓋垂裂 77
口蓋扁桃 77
口蓋裂 77, 79, 89
口蓋裂修復術 89
光学異性体 18
光学純度 18
抗がん作用 17
口腔清掃 78
口腔粘膜 78
後脛骨動脈 87
高血圧 30, 32, 34, 35, 39
高血圧症 34
高血圧治療ガイドライン 41
咬合 78
高口蓋 79
虹彩付きコンタクトレンズ 81
甲状腺機能異常 34
口唇 78
口唇裂 89
喉頭・気管支ファイバースコープ 89
高尿酸血症 30
高尿酸血症 30, 35
硬膜外麻酔 89
股関節 57
股関節臼蓋低形成 28
呼吸機能検査 44
こころ 83
心構え 84
鼓室形成術 76
骨塩定量測定 66, 68
骨固定型補聴器 76
骨粗鬆症 35, 68
骨導補聴器 76
骨密度 35, 68
コミュニケーション . 60, 76, 77, 82, 91
誤用 52, 54, 58, 59
顧慮的態度 91
混合性難聴 76
コンテルガン 7, 8, 9, 10
コンプライアンス 41

さ

採 血 84
採血キット 85
座位姿勢 63
作業療法 58
穿刺困難 84
左室肥大 32
サ症外来センター開所式 94
サ症診断アルゴリズム 23
サノドルミン 9
左右差 40
左右対称性 52
左右非対称 62
サリドマイド 12
サリドマイド製剤安全管理手順 12
サリドマイド胎芽症関連医療者ネットワーク 98
サリドマイド胎芽症研究会 100
サリドマイド胎芽症診断アルゴリズム 23
サリドマイド胎芽症診断の必要条件 23
サリドマイド胎芽症の厚生労働省の診断項目 24
サリドマイド胎芽症の軸前縦列低形成のパターンと重症度 25
サリドマイド胎芽症の身体的特徴 24
サリドマイド胎芽症の診断 26
サリドマイド胎芽病診療 Q & A 66, 68
サリドマイド誕生とその薬効 8
サリドマイドの売上高とサリドマイド型奇形の発生頻度 11
サリドマイドの化学式 8
サリドマイド被害者の外来センターの予定表 95
サリドマイド物語 10
サルコペニア 35
サレド 12
産業衛生 64

し

次亜塩素酸ナトリウム 45
ジェスチャー 77
耳介形成異常 76
時間管理 62, 64
磁気ボード 60
軸前縦列低形成 24, 52
歯頸部象牙質知覚過敏症 78
歯頸部の磨耗 78
歯垢 79
耳垢 90
脂質異常症 30, 34, 35
歯周炎 78
歯周組織 79
耳小骨 76
姿勢と動作 62
歯石 79
舌 78
湿度 45
歯肉 78
しびれ 56
脂肪肝 30, 35
シャント 32, 39
周術期管理 88
羞明感 80
手関節 63

手根管開放術 57
手根管症候群 54, 57, 63
手術 88
術後の管理 89
術前検査 88
術前注意 88
手話 72, 76, 77, 91
手話通訳 66
消化管疾患 48
消化管内視鏡 48
小眼球 80
上口唇血管腫 77
上肢血圧の推定 86
上肢収縮期血圧予測値 40
小耳症 58
上肢障害 39, 44, 90
上肢障害者 40
上肢低形成 24
上肢低形成型 66, 68
上肢低形成の重症度分類 25
上肢優位性 52
上部消化管内視鏡検査（EGD） 48
情報収集 66, 72, 91
静脈ルート確保 88
食中毒 45
視力障害 80
歯列 78
腎機能低下 31
神経根障害 54
人工関節置換術 57
人工虹彩 81
心疾患 41
腎生検 39
心臓カテーテル 41
心臓超音波検査 32, 41
身体的症状 83
診断の手順 22
心電図 41
新ナイト S 9
新ニフロール 9
腎・尿路奇形 38
心不全 41
甚平型 66
診療放射線技師 66

す

水晶体再建術 80
垂直注視麻痺 80
スティック法 49
ステロイド 56
ストレッチ 64
スプリント 79
スプレー法 49
スペイン 22
スマートフォン 62
スリーバン 9
スリングテーブルによる治療 95

せ

生活環境整備 62
生活習慣 63
生活習慣病 30, 34
生活の質（QOL） 68
精神健康調査票 82
脊髄くも膜下麻酔 89
脊柱 62
接触感染対策 44
舌苔 79
説明用ボード 49
ゼブラフィッシュ 17, 19
セルジン 12
セルジン社 12
セレブロン 16
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 56
前屈姿勢 62
前口蓋弓 77
前処置 49
全身麻酔 89
前庭機能異常 77
先天性心疾患 41
先天性風疹症候群 29
せん妄 89

そ

装具療法 57
挿入経路 49
側頭骨 CT 76
足背動脈 87

た

ターゲット 16
体位保持 89, 90
胎芽症 8
胎芽症と遺伝性 29
体幹部 CT 73
代償動作 58
体操 64
大腿骨頸部 66
耐糖能異常 30
耐糖能障害 34
大日本製薬 9
他職種 90
多発神経炎 9
多発性骨髄腫 12, 22
短肢 62
胆嚢欠損 75

ち

知覚神経 89
中耳奇形 76
中心性肥満 30
肘部 40
超音波検査 88
超音波診断 88
超音波断層・ドプラー 88
聴覚障害 41, 76, 82, 91
聴器低形成 26
聴器低形成型 67
聴器低形成の難聴による分類基準 26
聴力 76
治療アプローチ 95
鎮静剤 48

つ

痛風 35

て

手洗い 45
停留睾丸 38
テープタイプ 90
適性管理手順 12
伝音難聴 76
電子血圧計 86
伝達方法 66
転倒 66, 69, 72
伝導性難聴 26
電動歯ブラシ 78
転落 72

と

ドイツ 22, 94
道具 58, 59
糖代謝異常 35
到達範囲 58
疼痛 56, 91
糖尿病 34
動脈硬化 31
読影 70, 73
読唇 66, 76, 77, 91
ドプラー血流計 40, 87

な

内耳奇形 76
内視鏡挿入経路の選択 48
内視鏡における鎮静に関するガイドライン 49
内部障害 32
内部臓器奇形 26
内分泌・代謝異常 35
軟口蓋麻痺 79
難聴 58, 60, 76

に

ニコチン依存症 46
ニコチンパッチ 46
二次障害 62
日常生活活動（Activities of Daily Living : ADL） 54, 68
日常生活機能障害 62
日本における New claimer 27
日本におけるサリドマイド製剤の使用状況 12
日本におけるサリドマイド胎芽症の誕生 23
乳癌 69
ニュージーランド 23
尿器 90
人間工学 64
人間工学的手法 62
人間工学的対策 63
人間ドック健診 39, 40
認知機能 89
認定補聴器技能者 92
認定補聴器専門店 92

ね

ネルファーナン 9

の

ノート PC 63
ノルトライン＝ウェストファーレン .11
ノルトライン = ヴェストファーレン 1 1 , 13, 94
ノロウイルス 45

は

把握 59
背部や頚部の疼痛 52
廃用性症候群 62

白内障 80, 81
破折 78
発症メカニズム 19
歯の叢生 78
バレニクリン 46
ハンセン病 11
ハンディキャップ 83
ハンブルク 94

ひ
非アルコール性脂肪性肝疾患 30
ヒアルロン酸ナトリウム 56
鼻出血 48, 50
非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs） 56
左股関節臼蓋低形成 28
鼻痛 49, 50
筆談 60, 67, 72, 76, 77, 91
ビデオ喉頭鏡 89
非特異性腰痛 56
非特異的疼痛 62
飛沫感染対策 44
非麻薬性オピオイド 56
肥満者 34
肥満症 34
標的タンパク質 16

ふ
不安 82
フォローアップ 76
福音の薬 22
腹部超音波検査 31
藤本製薬 12
ぶどう膜欠損 80
不眠 82
プラカード 77
ブラジル 11
ブラジルからの新たな発生 11
ブラッドアクセス 39
プレガバリン 56
風呂 64
プロバン M 8, 9
文章作成ソフト 60
分葉不全 74

へ
閉経 30
平衡機能障害 77
閉塞隅角緑内障 80
閉塞性換気障害 44
ヘリカルスキャン 70
ヘリコバクター・ピロリ菌 48, 49
変異原 29
変形性関節症 54, 56, 57
変形性脊椎症 56

ほ
保険適応 12
母指三指節症 58, 59
ポジショニング 67, 69, 70, 90
補聴器 76, 92
補聴器購入 92
補聴器相談医 76, 92
ボディータッチ 49
ポマリスト 12
ポマリドミド 12, 17
ポルブレン 9

ま
マウス操作 63
マウスピース 79
マスク 44
末梢神経障害 54, 56
末梢動脈疾患 40
磨耗 78
マンシェット 40, 88
慢性腎臓病 (CKD) 34, 38
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 44
マンモグラフィ検査 66, 69
マンモグラフィ検診 69
マンモグラフィ撮影方法 69

み
右腎高度萎縮 28
脈絡膜欠損 80
宮武徳次郎 11
ミュクター 8, 9
ミュンスター (Münster) 大学 12
ミロガバリン 56

む
向き合い方 58
無虹彩症 80
無耳症 58
無胆嚢症 32

め
メコバラミン 56
メタボリックシンドローム 30
免疫調整薬 22

も
毛様体欠損 80
モニター 48
モニタリング 49, 66

や
薬害事件 83
薬剤製法が特許 9
薬物曝露 35
薬物療法 56

ゆ
ユーリパン 90
ユビキチン 17

よ
腰椎 66
腰痛 62
予測式 86
予防接種 45

ら
らい病 11, 22
ラリンゲルマスクエアウェイ 89

り
リーチャー 59
理学療法 58
流出路再建術 81
両側性障害 24
両手の三節症 27
緑内障 81

る
ルート確保 48
ルートの確保 91

れ
冷水痛 78
レナリドミド 12, 17
レブラミド 12
レンツ 7, 12
レンツ警告 10
レンツ博士の生誕 100 周年 8, 12

ろ
ろ過手術 81

わ
ワニの涙現象 26, 80
ワニの涙症候群 77
腕神経叢神経 62
ワンピース型 66
ワンピースタイプ 91

サリドマイド胎芽症診療ガイド　2020

発　行：令和２年３月31日

編集者：日ノ下 文彦
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院

発行者：厚生労働行政推進調査事業費補助金
令和元年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
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
班長　日ノ下　文彦
〒162-8655　東京都新宿区戸山１－21－１
国立研究開発法人　国立国際医療研究センター病院 腎臓内科