

サリドマイド以後の橈骨欠損，橈屈手の5症例

研究協力者 横浜市立大学整形外科教授 土屋 弘 吉 宮 沢 晶 子
山口 智 井 沢 淑 郎
鳥 潟 泰 仁

わが国においてサリドマイド剤は昭和33年1月から4年9カ月にわたって市販され，昭和37年9月に発売停止の処置がとられ回収作業が始められたが，回収が完了したのは昭和38年末ごろとみられている。その期間に出生したサリドマイド胎芽症の患者は，昭和49年のサリドマイド訴訟および昭和50年の厚生省サリドマイド認定委員会によって確認されており，その数は253名であって，発生は昭和37年を頂点として昭和34年から39年にわたっている（図）。

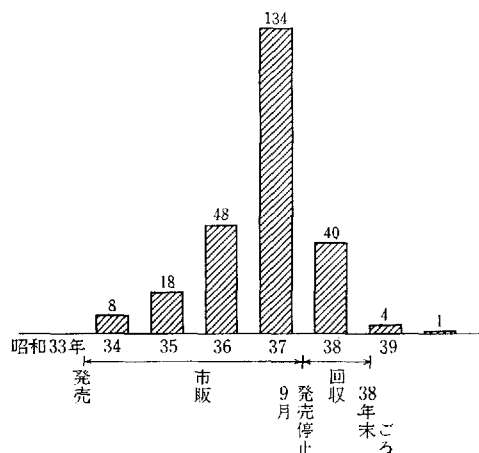


図1 サリドマイド市販の期間と患者の発生

しかし，その後も橈骨欠損・橈屈手の症例は現在に至るまで散発しており，横浜市大および神奈川県立こども医療センターにおいて5人の患者を経験した。その出生は昭和47年，48年，49年各1名，昭和50年2名である。これらの患者は出生の時期からみてもサリドマイド起因ということは考えられないが，その症状ははなはだよく似ている。そこで我々はこの5症例の症状を分析するとともに，全国大学病院および肢体不自由児施設などにアンケートを送り，サリドマイドの影響が考えられなくなった昭和40年以降においてどのくらいの患者の発生がみられたかを調査した。アンケートの回答の数は71通でそ

の回収率は約50%であった。

我々は奇形の程度を標示するために，サリドマイド奇形認定に当たって用いた5段階標示法に準じた基準を作成して用いた。まず grade I はアメリア，フォコモリアであり，grade II は橈骨の全欠損または部分欠損があり，前腕の著しい短縮と橈屈手を伴うものである。Grade III は前腕の軽度の短縮に橈屈手を伴うものである。Grade IV は手部のみに限局した奇形で，母指の欠損，低形成，3指節症がこれに当たる。Grade V は母指球筋のみに低形成を認めるものである。

まず経験例について順に述べる。

症例1 2才，女児。

右は橈骨低形成，尺骨彎曲，前腕短縮し，手関節は90°橈屈し，右母指は低形成を示し，第2，3指は屈曲拘縮がある。左側はほとんど健常に見えるが，母指球筋に明らかな低形成を認める。

症例2 1才，男児。

2卵性双生児の1人である。右上肢まったく正常。左上肢は痕跡状の橈骨，彎曲短縮した尺骨，橈屈した手関節，母指欠損，第2，3指の屈曲拘縮を認めた。

症例3 1才，女児。

小児内科で Holt-Oram 症候群の診断を受けている。右は母指低形成，母指球筋低形成をみるのみであるが，左は三角筋低形成，橈骨欠損，橈屈手，母指欠損，第2，3指令指，第2～4指の屈曲拘縮を認め，先天性心疾患として VSD と PDA を合併した。遺伝は認められない。

症例4 2才，男児。

右は橈骨欠損，前腕短縮，橈屈手，母指欠損，第2～5指の拘縮がある。左は母指球筋の低形成のみを認める。口唇に限局した顔面神経麻痺を伴う。

症例5 3才，男児。

右は肩関節，上腕骨に低形成，橈骨欠損，前腕短縮，橈屈手，プラブラ母指，第2～5指の屈曲拘縮を認める。左は母指球筋低形成がある以外は正常である（図2）。

以上の5症例ともに末梢血検査により貧血を認めず、また、血小板減少も認められなかった。家族歴にも遺伝は証明されない。症例2では顔面血管腫が認められた。また、症例3には尾仙部凹窩が認められた。

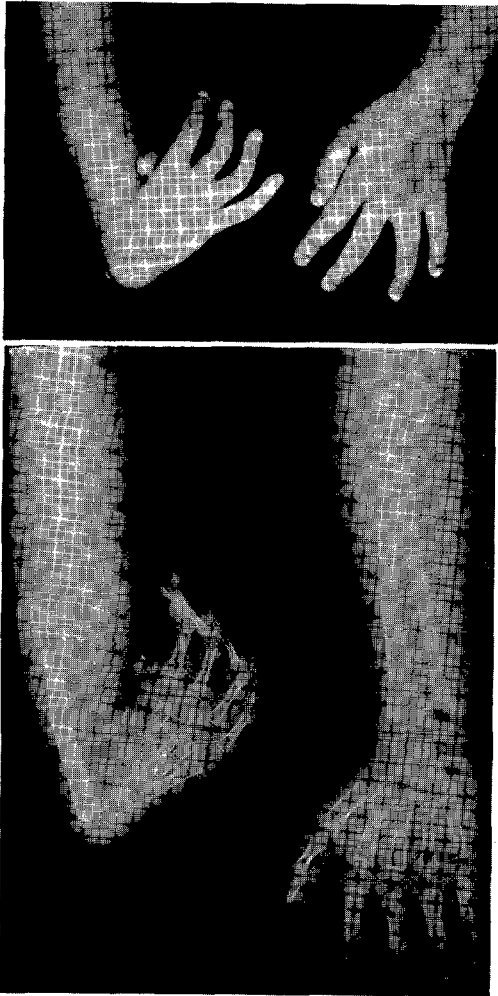


図2 症例5

表1

症例	性別	年齢	生年月日	奇形の程度		血液所見	
				右	左	貧血	血小板減少
1	女	2才	昭和49年4月13日	II	V		
2	男	1才	昭和50年4月24日	正常	II	(-)	(-)
3	女	1才	昭和50年1月16日	IV	II	(-)	(-)
4	男	2才	昭和48年9月29日	II	IV	(-)	(-)
5	男	4才	昭和47年2月29日	II	V	(-)	(-)

上肢奇形の程度については、重度の側は5症例ともほぼ同程度で grade II に該当したが、反対側は grade IV が2名、grade V が2名、正常なものが1名で、左右の程度の差が著しく大きいことが注目された(表1)。

アンケート調査による33名の患者に我々の経験例5例を加えた43例の集計をしてみると、その出生年月日は昭和40年から昭和50年までに分布しており、特にある時期を限って多発しているということはない。しかし11年間に43名を数えたことは予想以上の数である。

性別では男性25名、女性18名で男子に多い。

奇形の程度は、grade II が33.7%でもっとも多く、次いで grade III, grade I, grade IV, grade V の順となっている。grade IV, V の数が少ないのは、両側ともに grade IV より軽度ものは集計から除外したためである。一侧が grade III より重度で他側が正常であったものが29.1%にみられたことは片側例が多いことを示している(図3)。アメリカは1例もなかったが、フォコモメリアが7例発生していることは注目される。このうちで両側性フォコモメリアは1例のみで、他の6例は1側のみのフォコモメリアであった。一方、サリドマイド胎芽症170例340肢の程度別頻度には、grade II が最も多かったことは同様であるが、一侧正常という例が1例もなかったことは著しい相違点であるといえる(図3)。

次に奇形の左右差の程度についてみると、左右とも同程度のものが16.3%であるのに対して、一側性で他方が正常であった症例が58.1%と半数を越えている(図4)。これをサリドマイド胎芽症の奇形の程度と比較すると、サリドマイドでは同じランクのものをもっとも多く54.7%であり、ランクの差の大きいものほどその頻度は減少し、2ランク差および3差を合わせても22.4%にすぎず、

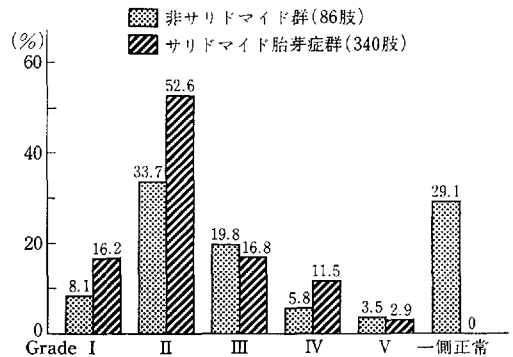


図3 奇形の grade 別頻度 (%)

(左右とも grade IV より軽度な症例は除外してある)

4 ランク差以上または一側が正常であった例は 1 例も認められなかった。すなわち、非サリドマイド奇形では一側性のものが多く、サリドマイド奇形では両側性ことに対称性のものが多いという著しい傾向的差異が認められた (図 4)。

今回調査した 43 例のうち、合併症を有したものは半数より多く 23 例を数えたが、そのうち心奇形が 7 例に認められた。さらに耳の奇形 7 例、顔面神経麻痺 2 例、

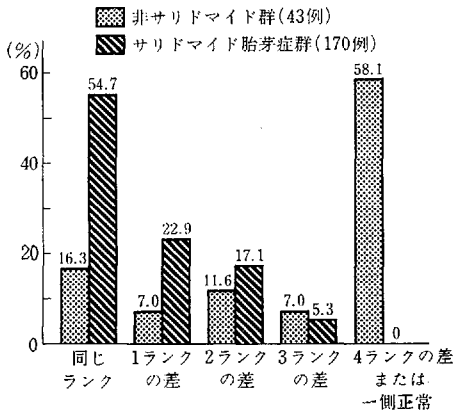


図 4 奇形の左右差の大小からみた患者数 (%) (左右とも grade IV より軽度な症例は除外してある)

表 2

合併症のないもの	20例	計43例
合併症のあるもの	23例	
心 奇 形	7	
耳 の 奇 形	7	
耳介の奇形	5	
外耳道閉鎖	2	
斜 視	5	
側 彎	4	
下肢奇形	3	
頭蓋奇形	2	
顔面神経麻痺	2	
ワニの涙症候群	2	
爪・歯の異常	2	
鎖 肛	2	
顔面血管腫	1	
難 聴	1	
色素沈着	1	
血小板減少	1	
知能障害	1	

ワニの涙症候群 2 例、顔面血管腫 1 例、鎖肛 2 例、尾仙部凹窩 1 例が見出された。これらはサリドマイド胎芽症にしばしば合併した症状であるが、今回の調査例にも出現していると、ころからみるとサリドマイド胎芽症特有の合併症であるとはいえない。心奇形 7 例のうちには Holt-Oram 症候群が含まれているかもしれない。また、血小板減少という報告が 1 例みられたが、これは先天性橈骨欠損・血小板減少症候群であるかもしれない (表 2)。

I. 考 察

原因不明の橈骨欠損・橈屈手の症例は、一括して先天性橈骨欠損症の名でよばれているが、これと鑑別すべきものとして次のような症候群がある。

まず Holt-Oram 症候群は ASD, VSD などの先天性心疾患、上肢ことに橈側列の低形成を特徴とするもので、McKusick はこれに atrio-digital dysplasia の名称を提唱した。本症候群は常染色体性優性に遺伝し 100% に近い浸透率を有するので、診断には家族歴をしらべるのがポイントとなる。

Fanconi 貧血は、悪性貧血に似た高色素性貧血を伴う橈側列の低形成であり、皮膚色素沈着、知能低下、小人症などを合併し、常染色体性劣性遺伝であるという。

先天性橈骨欠損・血小板減少症候群は、骨髓巨核球の形成障害による先天性血小板減少症、橈骨欠損または低形成を特徴とし、高度のものはフォコモリアとなる。母指の低形成が起こらないことをもって他疾患との鑑別点としている報告もある。遺伝型式は常染色体性劣性遺伝であるとされている。そのほか橈骨低形成を示すものは、トリソミー 18 症候群、Funston 症候群、Klippel-Feil 症候群などがあげられているが、いずれも稀なものである。

今回我々が直接検診した 5 例およびアンケートにより蒐集した 38 例のうち、Holt-Oram 症候群の診断がつけられていたものは 1 例のみであったが、この例は父が retinoblastoma 罹患という家族歴を有するのみで遺伝は認められず、現段階では確定診断はしがたい。また、先天性心疾患を合併したものがこの例を含めて 7 例みられたが、これらも Holt-Oram 症候群の可能性はあろうけれども、遺伝学的情報が得られないので確定診断はできない。

血小板減少症を合併した 1 例は、先天性橈骨欠損・血小板減少症候群であるという可能性を否定できないが、また、確定するだけの根拠も得られなかった。

Fanconi 貧血と思われるものは 1 例もなかった。

以上から43例の大部分は原因不明の先天性橈骨欠損症の範疇に入れざるを得ない。そのうちのあるものは、より詳細な資料が得られれば別の独立疾患の診断が与えられる可能性があるであろう。

II. む す び

先天性橈骨欠損・内反手の5症例を経験し、その臨床症状を検討するとともに、全国からアンケートにより昭和40年以後の症例38例を蒐集し得たので、合わせて43例についてその症状を検討し、サリドマイド胎芽症の症状との相違点について考察した。その結果次のごとき所見が得られた。

1) サリドマイド剤の影響が皆無となった最近11年間に自験例および骨アンケート調査により43例の先天性橈骨欠損・橈屈手の患者が出生している。

2) これらの症例の半数以上は片側性であり、両側性であったものも左右差の大きいものほど数が多い。このことは左右差のないものももっとも多いというサリドマイド胎芽症の特徴と著しく対照的である。

3) 種々の合併症のなかには先天性、心奇形、耳の奇形、顔面神経麻痺、ワニの涙症候群、顔面血管腫、尾仙部凹窩などがみられており、これらはサリドマイド胎

芽症特有の合併症であるとはいえないようである。

4) Holt-Oram 症候群および先天性橈骨欠損・血小板減少症候群を疑わせる症例があったが確定診断はできなかった。これらの鑑別点を述べ、また Fanconi 貧血にも言及した。

本研究は厚生省先天性四肢障害研究班研究費に負うところが多い。記して謝意を表す。また、アンケートにご協力くださった諸先生に深謝する。

文 献

- 1) Fanconi, G.: Schweiz. Med. Wochenschr., **94**, 1309, 1964.
- 2) Gall, J. C. Jr. et al.: Am. J. Hum. Genet., **18**, 187, 1966.
- 3) Gmyrek, D. et. al.: Monatsschr. Kinderheik., **113**, 542, 1965.
- 4) Hall, J. G. et al.: Birth Defects (Original Article Series), **5**, 190, 1969.
- 5) 広谷速人ほか: 日整会誌, **38**, 423, 1964.
- 6) Holt, M. et al.: Br. Heart J., **22**, 236, 1960.
- 7) Lenz, W. D.: Birth Defects (Original Article Series), **5**, 1, 1969.
- 8) 村岡伸一ほか: 臨床血液, **9**, 563, 1968.
- 9) Poznanski, A. K. et al.: Radiology, **94**, 45, 1970.
- 10) 土屋弘吉ほか: 整形外科, **18**, 301, 1967.

致死性四肢短縮型小人症 Lethal short-limbed dwarfism

の病因に関する臨床的、生化学的および遺伝学的研究

分担協力者 名古屋大学医学部整形外科助教授 杉 浦 保 夫

1. 研究課題 先天性四肢障害に関する臨床的研究
2. 分担研究課題: 致死性四肢短縮型小人症 lethal short-limbed dwarfism の病因に関する臨床的、生化学的および遺伝学的研究研究。

3. 分担者所属部局職・氏名
名古屋大学医学部整形外科
助教授 杉 浦 保 夫

4. 研究報告の概要

a) 研究目的: 軀幹に比して四肢の著しく短い小人症としては、古来 achondroplasia (chondrodystrophia foetalis) が知られているが、最近の数年間に一見同様な四肢短縮型小人症を呈しながら、死産するかあるいは出生直後、新生児期に死亡するいくつかの疾患の存在が欧

米において報告されて来ている。これら疾患児を本分担研究者および鶴田(三重大学医学部整形外科教授)は致死性四肢短縮型小人症 lethal short-limbed dwarfism と総括呼称しているが、本邦ではまだこれら小人症に対する研究はほとんど全くなされていない現状である。

分担者らはこれら致死性小人症が本邦においても詳細に検討すれば存在するのではないかと考えて以下の研究を行なった。

b) 研究計画: 全国の産婦人科医、小児科医、大学病理学教室などにアンケートを発送し、上述のような致死性四肢短縮型小人症出産の有無を問い合わせ、一方、胎児および新生児期死亡児が多数蒐集されている京都大学等を直接訪問してこれら症例の探索した。

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

わが国においてサリドマイド剤は昭和 33 年 1 月から 4 年 9 カ月にわたって市販され、昭和 37 年 9 月に発売停止の処置がとられ回収作業が始められたが、回収が完了したのは昭和 38 年末ごろとみられている。その期間に出生したサリドマイド胎芽症の患者は、昭和 49 年のサリドマイド訴訟および昭和 50 年の厚生省サリドマイド認判定委員会によって確認されており、その数は 253 名であって、発生は昭和 37 年を頂点として昭和 34 年から 39 年にわたっている(図)。