

サリドマイドに起因したと思われる 上肢海豹肢症について

A Case of phocomelia of the Upper limbs probably
induced by Thalidomide

大阪府済生会吹田病院産婦人科（院長 内野滋）

内 野 滋 S. Uchino

南 条 典 昭 N. Nanjyo

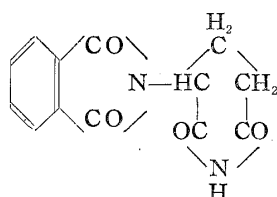
内 野 碩 H. Uchino

坂 川 邦 彦 K. Sakagawa

成 田 豊 福 T. Narita

緒 言

最近西欧諸国で新生児の極めて特徴ある先天性奇形が急激に増加し、その発生地域の範囲も増大して来たことが注目されている。昨年(1961) Lenz, W. はこれらの奇形発生に、非バルビツール酸系催眠薬 N-Phthalylglutamic imide (Thalidomide)



が関与していると初めて提唱し、その後 Mc Bride, W.G. (1961), Wiedemann, H.R. (1961), Pfeiffer, R. A. and Kosenow, W. (1962), Kohler, H.G. and Fisher, A.M. (1962), Speirs, A.L. (1962), Scott Russell, C. and McKichan, M.D. (62), 19 French Devitt, R.E. and Sheila-Kenny, C. (1962), Stabler, F. (1962), Ferguson, A.W. (1962), 等によつてつぎつぎに同様の報告がなされている。

Lenz はこれらの奇形児を“Thalidomide (‘Contergan’) Babies” と称し、妊娠初期に於けるサリドマイド使用に就いて警告を発している。今や各地で動物実験も試みられているが、遂に Somers, G.F. (1962) は家兎を実験材料として、人間に於いて見られるものと殆んど同様の奇形を発生させることに成功した。

このたび、著者等も、妊婦が妊娠初期に Thalidomide を服用し、先天性上肢奇形の新生児を分娩し現在なお生存している1例を経験した。これは本邦に於いては最初の症例であり、医学的に極めて興味ある問題であると共に、社会的にも甚だ重大な関心事であると思われるので、文献的考察をも加えて、詳細報告する。

症 例

産婦：○尾○子、満33才、初産婦、主婦。

経済状態はさほど良くなく、比較的下層階級に属していると思われる。

家族歴：夫婦それぞれ三代をさかのぼつて調査しても遺伝的疾患、並びに奇形を有するものは発見されない。又同族結婚も認められない。

既往症：初潮は19才で、以来月経は持続5日間、28日型で順調、量は中等度で、月経障害はない。幼時は健康であつたが、28才の時、軽症肺結核に罹患し、治療を受けて、間もなく全治している。32才7カ月で結婚したが、当時(昭和36年5月)夫婦共健康で、性病その他の疾患はなく、相互に近親関係もない。

妊娠経過：最終月経は昭和36年6月20日より5日間。その後、間もなく、全身倦怠感、不眠、便秘、眩暈等を覚え、7月3日、某内科医を訪れ、同日より、同月19日迄の間に、下記の処方の内服薬を15日分投与され、これらの自覚症状はほぼ軽快している。

処方：サリドマイド	0.05
煅性マグネシア	1.0
重 曹	2.5
ヂアスターゼ	0.5
ゲンチアナ末	0.1

分3、毎食後

8月中旬頃より約1カ月半にわたつて、軽度の悪阻症状があり、9月25日、当科外来で受診、妊娠4カ月、初妊婦、妊娠悪阻、分娩予定日は昭和37年3月27日と診断された。当日悪阻症状に対して当科より、PZC、化学名は、1-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(3-chloro-10-phenothiazinyl)-Propyl] Piperazine を1日量12mgで3日分投与

昭和37年9月1日

内 野 他

969—41

した。また梅毒血清反応検査も行なつたが、陰性であつた。11月31日の検診では、胸部、四肢に異常を認めなかつたが、腹部外診に於いて、子宮底は臍下3横指径にあり、妊娠6カ月末という妊娠月数に比しては、かなり、子宮体が小さく、また胎児部分も明瞭ではなく、心音も聴取出来ず、内診の結果からも、胎児の發育遲滞が推定された。本年(昭和37年)2月28日、下肢に軽度の浮腫を認め、血圧156~80mmHg、尿蛋白定性の結果は、ズルフオサリチル酸法で2滴(+),そこで妊娠9カ月、妊娠中毒症と診断し、その治療を行つた。

分娩経過：分娩予定日より3日遅れて、3月30日午後9時頃から、自然に陣痛発来し、直ちに当科に入院、翌31日午後4時37分、第1後頭位にて分娩した。新生児は男性で、第1度の仮死状態にあつたが、蘇生術を施行し、数分後自発呼吸を開始した。

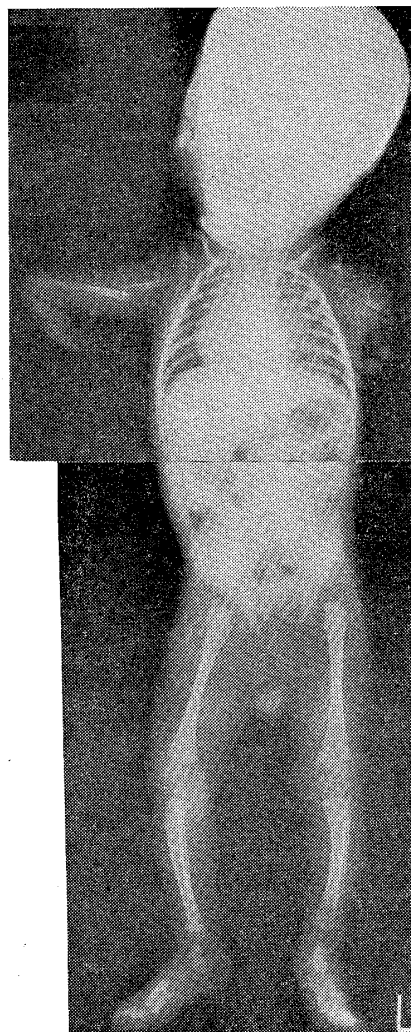
新生児所見：体重2050g、身長45cm、坐高30cm、胸囲27cm、肩幅9cmで、一見したところ、以下に述べる上肢の奇形以外には、外形に異常を認めない。両側肩甲骨にも異常な所見は見られないが、写真(第1図)の如く、両側共極めて倭小で、上腕、前腕、手等各部分の区別は不明確である。

特に左側は一見、海豹の肢趾に似ており、長さ約5cm、その中央部周囲6cm、痕跡状の上腕らしき部分に直

第 1 図



第 2 図



接手が附着した外観を呈しており、また指は3本あり、不均衡によく発達していて、夫々正常の爪を備えているが、うち2本は完全に癒合している。肩関節は勿論触れ得ず、肩甲骨よりこの海豹状上肢への移行は正常の肩関節の位置よりも多少低く、この部分には殆んど可動性は無い。

右側上肢は、肩甲骨への附着部位を触診しても関節らしい形態を確認することは出来ないが、この部分の可動性は異常に大で種々の方向に運動を試みても殆んど抵抗が感じられない。肩甲骨から棒状に、一見して上腕と思われる部分が出ており、その長さは約7.2cm、周囲約6.5cmであるが、触診すればその中央部より、やや近位において、2本の長骨が連結している様に思われ、僅かに可動性を認める。その棒状の部分に手らしい部分が

第 3 図



つながり、その連結も不完全な関節を営み、その運動は一軸性で、屈曲位拘縮の状態にあつて可動範囲は、約 80° 乃至 90° である。この関節から指端迄の長さは 4.5 cm である。指は 3 本あり、長さはいずれも 2 cm 程度で、ほぼ等長等大、それぞれ正常の爪を有するが、指関節の形成は不十分らしく、運動も制限されている。

上肢のレントゲン所見：

(i) 左側上肢の骨格：肩甲骨及び鎖骨には異常と思われる所見を認めない。上膊骨、橈骨及び尺骨はその痕跡すら発見出来ない。手の骨格は、手根骨らしいものが一塊の陰影として認められ、それに 3 本の中手骨がつながり、更に夫々に指骨が 3 本続いている。手と上肢帯とは直接軟部組織によつて連繫されている（第 2 図及び第 3 図参照）。

(ii) 右側上肢の骨格：肩甲骨及び鎖骨は左側同様異常は認め難い。外観が棒状に見えた腕の部分は直列に連なる 2 本の長骨よりなり、その近位の長骨は形態からして上膊骨と思われ、遠位の長骨は尺骨の形態を備えている。上膊骨の肩甲附着部位は正常の肩関節の位置より約 1.5 cm 下方で、肩甲骨腋窩縁に、あたかも突き立てたような格好で接し、その部分には勿論関節らしい陰影はない。上膊骨と尺骨らしい長骨との連結も関節を営まずに夫々その骨端に於いて相接しているのみである。尺骨らしい長骨と中手骨との間には手根骨の陰影を認めず、軟部組織が介在している様に見え、関節の有無は不明瞭である。中手骨は 3 本あり、夫々 3 本の指骨に連なっている。指関節の形成も不完全の様である（第 2 図参照）。

以上、外観における上肢の形態と触診所見並びにレン

トゲン写真所見を総合して、左側は O'Rahilly の分類（後述）による Phocomelie で、右側は radiale Hemimelie に該当するものである。

考按並びに総括

(1) サリドマイドに起因すると思われる先天性奇形の特徴：

これまでに報告された多数の症例からすれば、妊娠初期に本剤を服用した妊婦の胎児に発生すると考えられる先天性奇形は、中胚葉に由来する骨及び筋肉等の組織臓器に現われる。殊に四肢の長骨組織の発生は極めて強い影響を受ける様で、そののみでサリドマイドによるものではないかと推定されるのが一般である。すなわち上膊骨、橈骨、尺骨、大腿骨、胫骨等の形成不全或は欠損等が単独又は合併して現われ、又多指（趾）症、指（趾）癒合、拇指（趾）或は時に他の指（趾）に見られる小指（趾）症、四肢欠損、海豹肢症等を生じこれらの四肢奇形は左右対称的に来るのが通常である。その他小耳症、耳介欠損症、鼻及び上口唇の血管腫、十二指腸、食道、肛門等の狭窄又は閉鎖症、胆嚢形成不全、虫垂形成不全或は欠損、腸管廻旋異常、心臓奇形、後鼻孔閉鎖、泌尿生殖器奇形等も認められる。

(2) 文献的考察：

(i) 奇形の分類：緒方、三田村は四肢の奇形を次の様に分類している。(a)：無肢症 Amelia, (b)：半肢症 Hemimelia, (c)：海豹肢症 Phocomelia, (d)：奇形肢症 Ectomelia, (e)：小肢症 Micromelia, (f)：合脚症 Synpodia, (g)：合指症 Syndactylia, (h)：裂手 Fendmano, (i)：裂足 Fendopiedo, (g)：多指症 polydactylia, (k)：指（趾）欠損 Adactylia, この分類からすればサリドマイドによるとと思われる四肢奇形は a), b), c), g), i), k). である等。片山によれば胚種異常によるもの及び胚種には異常を認めないが、体内での発育が抑制されて起るものに奇形を大別し、後者の発育抑制による奇形を (a)：欠損形成, (b)：発育不全, (c)：過剰奇形等に分類している。この分類からすればサリドマイドによるとと思われる四肢奇形は a), b), c) 全般に亘つて見られる。また O'Rahilly は上肢奇形を次の様に分類している。a) Amelie, b) Hemimelie, c) Ulnare Hemimelie, d) Radiale Hemimelie, e) Acheirie, f) Adactylie, g) Phocomelie, (第 4 図)。

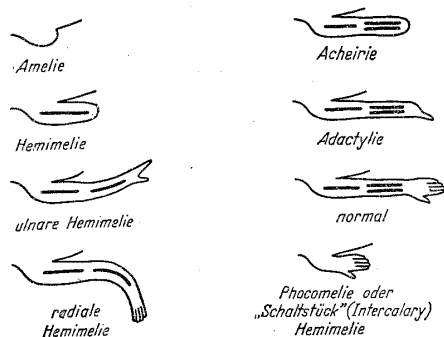
(ii) 文献に見られる先天性四肢長骨奇形の症例：すでに Klausner, F. は 1900 年彼の著書に多数の四肢奇形

昭和37年9月1日

内 野 他

971-43

第4図 Asu O'RAHILLY: Classification of Peromelia.



の症例を集録し、美しい写真と共に詳細な観察にもとづく記載を行っている。Potter, E.L. (1957), Freire-Maia, N., Quelce Salgado, A. and Amundsen Koehler, R. (1959) 等は特にその遺伝的な関係を重視し、その他にも若干の報告があるが、本邦に於いては僅かに伊藤 (1940) の左上肢海豹肢症、中川・福西 (1956) の半腕症、伊藤・加賀田 (1956) の単腕症、瀧山 (1916) の上腕奇形等の症例に見るのみである。

(iii) 所謂 “Thalidomide Babies” に関する文献 Mc Bride, W.G. (1961) は従来の先天性奇形発生率は約 1.5% といひ、これに対して近時妊娠中に悪阻症状或は不眠症の治療にサリドマイドを投与された妊婦が分娩した新生児には、その約20%に著しい四肢奇形がみられると報告している Wiedemann, H.R. (1961) も同様の四肢發育不全ならびに欠損奇形の増加を指摘し、95例の症例を報告している。

Lenz, W. (1962) は妊娠初期にサリドマイドを服用した母体が分娩した52例の奇形児を報告している。また Lenz は1961年以来、西独、ベルギー、英国、スウェーデン等から本剤によると思われる 115例の追加報告を受けたと述べて、その特異な奇形の形態にも言及し、次いで受胎後第4週から第8週の間サリドマイドを服用しなかった 300人以上の婦人を調査し、そのすべてが正常児を分娩していることから判断して同時期に本剤を服用した母体の胎児に対する危険率は明らかに20%を上廻るであろうと警告している。更に1959年以来西独では2000乃至3000の Thalidomide Babies が出生したものと推定している。後日 (Feb. 3, 1962) 彼はサリドマイドの催奇形作用を次の様な事実を挙げて強調している。彼の経験では、正常児を分娩した母親には受胎後第3乃至8週の間サリドマイドを服用したものはなく、また本

剤を服用しなかった母親には Thalidomide Type の奇形を有する新生児を分娩したものはなかった。更に注目すべき事実として、本剤の処方を受け、又(或は)本剤を服用した日時が明確にされていて、しかもそれが奇形の好発する組織臓器の発生時期と一致していた症例が55例あったと述べている。なお現在同氏は毎日3例乃至10例の新しい同種症例についての報告を受けていると伝えられる。Kohler, H.G. Fisher, A.M. and Dunn, P.M. (1962) は Birmingham Maternity Hospital に於いて1961年後半に海豹肢症の新生児が4人生れ、うち2人は1卵性双生児であると報告し、一般的な重篤奇形の発生率は増加していないのに、この従来極めて稀なものとされている奇形の発生率が急増したことに当惑したと述べている。しかしサリドマイドにのみ責を負わせることは早計であるという意見も述べている。Speirs, A.L. (1962) は英国の Stirlingshire に於いて1961年1月より1962年1月迄に連続的に経験された種々の重篤な四肢奇形の症例を10例報告しているが、その詳細を表示すれば次の通りである。

第 1 表

Case	Date of birth	Sex	Limb malformations	Other malformations	Age at death
1	Jan. 5, 1961	F	Amelia of arms. Tag on left shoulder. Miniature right forearm with finger tags. Miniature left arm with absent radius.	Intestinal atresia	6 days
2	Jan. 15, 1961	M	Phocomelia of arms.	Esophageal atresia	3 days
3	Feb. 14, 1961	F	Absence of both radii with club hand. Phocomelia of legs. Tibia and fibula replaced by masses of bone.	Jejunal atresia	3 days
4	March 9, 1961	F	Amelia of arms. Phocomelia of legs.	..	Alive
5	July 1, 1961	F	Hemimelia of arms.	Imperforate anus.	7 days
6	July 21, 1961	M	Amelia of arms. Legs represented by rudimentary projections bearing toe-like processes.	..	Stillborn
7	Aug. 19, 1961	F	Amelia of arms. Rudimentary legs (only 4 toes). Rudimentary scapulae. Maldevelopment of sacrum and forepelvis.	Very mobile caecum and ascending colon. No appendix. Left hydro-nephrosis.	3 days
8	Sept. 26, 1961	F	Phocomelia of legs. Abnormal thumbs.	Miniature auricles. Microtia.	5 days
9	Dec. 31, 1961	F	Humeri: short stumps of bone. Radii absent. 4 fingers on each side. Right femur short deformed and dislocated. Deformity of forepelvis.	Bilateral posterior choanal atresia	Alive
10	Jan. 9, 1962	M		Miniature auricles. Duodenal-jejunal atresia. Absence of appendix.	3 days

調査の結果、これら10人の母親のうち8人は妊娠中にサリドマイドを服用したということが明らかにされた。残る2人の母親すなわち Case 2 及び Case 5 のうち、前者は何も薬剤を服用しておらず、Case 5 は妊娠初期

に鎮静剤を服用したが、薬品名は明らかにされていない。次表は服用したサリドマイドの量と服用期間の詳細である。

第 2 表

- Case 1.—100–200 mg. at night during the first 3 months.
 Case 2.—No evidence of any taken.
 Case 3.—100 mg. at night from the first month.
 Case 4.—100 mg. 3 times a day from the week before conception.
 Case 5.—Sedative taken in early pregnancy but nature unknown.
 Case 6.—25 mg. three times a day from the second week of pregnancy.
 Case 7.—100 mg. at night from the 4th week of pregnancy.
 Case 8.—100 mg. tablets prescribed during early months.
 Case 9.—100–200 mg. at night during the first 3 months.
 Case 10.—100 mg. at night from the 5th week.

Scott Russel, C. and Mc Kichan, M.D. (1962) は受胎後第7週にサリドマイドを服用し、その後も時々本剤を摂取した妊婦が帝王切開によって児を分娩したが、新生児は両上肢を欠損し、下肢は僅かに痕跡を認めるのみであったという症例を報告し、生後間もなく死亡したこの新生児を剖検したところ、泌尿生殖器及び腸等にも奇形を認め、臍帯の血管は2条のみであったという。

Ffrench Devitt, R.E. and Sheila Kenny (1962) は僅か8カ月間に、著明な海豹肢症を3例経験したと報告し、これは通常の原因では到底説明し得ない出来事であると述べている。調査の結果、いずれも妊婦が妊娠第5週乃至第13週の間にサリドマイドを服用した症例であり、3例中2例は十二指腸及び空腸狭窄を伴っていたという。

Stabler, F. (1962) は妊娠第6週から2週間、毎日サリドマイドを50mg投与された妊婦が、妊娠29週で羊水過多症となり、ついで陣痛発来して、体重2¼ポンドの海豹肢症の児を分娩し、生後33時間で死亡した症例を報告している。

Ferguson, A.W. (1962) は胎令（推定排卵日より経過日数）9日から13日までの5日間、毎夜50mg乃至

100mgのサリドマイドを服用しただけで、四肢の海豹肢症と鼻及び上口唇に血管腫を有する5ポンド5オンスの男児を分娩した症例を報告している。

以上の様に、近時とみに増加した一連の特異な先天性奇形をサリドマイドに起因すると考える報告者は多数あるが、反論を試みるものも若干いる。

Smithells, R.W. (1962) は400人以上の産婦人科医より寄せられた海豹肢症8例中、3例のみが妊娠初期3カ月間にサリドマイドを服用していたといい、その原因探究に当ってはサリドマイドについてのみ調査が行われるべきではなく、他の薬剤及びvirus性疾患なども着目さるべきであると述べている。Burley, D.M. (1962) はサリドマイドの催奇形作用の有無を確かめるために動物実験を行っても未だ実証し得ず、また各地より出来る限り広範に情報を集めているが、せいぜい2%の奇形発生率であると述べている。

Jonens, E.E. and Williamson, D.A.J. (1962) は8例の自験例中1例のみにサリドマイド内服の記録を認めたが、本剤のみが奇形増加の原因ではなさそうだと述べている。

(3) サリドマイドの催奇形作用に関する動物実験：

Hayman, D.J. (1961, 1962), Burley, D.M. (1962) 等は臨床経験のみならず、薬物学的な動物実験によって、サリドマイドの催奇形作用の有無を究明し、更に統計的に処理して明確な評価を下すべきであると述べているが、彼等をはじめ世界各地に於いての研究でも、極く最近迄動物実験によるサリドマイドの催奇形作用の実証は成功しなかった。しかし今や Somers, G.F. (1962) は家兎を実験材料として、人間に於ける症例とほとんど同様の先天性奇形を発現させることに成功した。実験は14年間以上閉鎖的に飼育された New Zealand White rabbits を使用して行われた。母兎としては体重 3.3kg

第 3 表

Rabbit no.	Body weight (kg)	Treatment	Born	Litter Stillborn	Deformed
1	3.5	Thalidomide	8	2	7
2	3.3	Thalidomide	6	2	4
3	3.3	Thalidomide	4	1	2
4	3.4	Thalidomide	—	—	—
5	4.0	Control	3	0	0
6	3.6	Control	9	0	0
7	3.7	Control	8	0	0
8	3.75	Control	9	0	0

昭和37年9月1日

内 野 他

973—45

乃至 3.5kgのものを使用し、妊娠第8乃至16日の間、サリドマイドを満期正常分娩が出来る程度の量、すなわち 0.5 g (150mg. per kg.) 宛経口的に投与した。その結果は第3表の通りであった。

No. 1, 2, 3 の分娩には死産仔と奇形仔が含まれていた。とりわけ、No. 1 では7匹の仔兎に四肢の欠損奇形が認められ、前肢は橈骨と尺骨で形成される部分の変形、後肢は tibiofibula の形態を呈し、内反足であったといふ、また No. 2 の仔兎の1匹に大腿骨欠損を認めたという。これらの家兎の群落は1000匹以上の数であるが、未だかつてこの様な奇形仔が発生したことはなく、また動物技術長の Mr. R.E. Hughes も50年以上の家兎飼育の経験をもつてしてもこの様なことは皆無であったと述べている。

(4) 小院最近5年間の先天性外表奇形の発生頻度：

昭和32年7月より昭和37年6月迄の5年間に経験された主な外表奇形を集計してみると第4表の通りである。

第4表 分娩総数2883例

奇 形 の 種 類	例 数
兎 唇	4
狼 咽	4
兎唇及び狼咽	2
無 腦 児	2
腦 水 腫	1
頭 蓋 欠 損	1
小 眼 症	1
多 指 症	9
多 趾 症	4
半 陰 陽	3
鎖 肛	1
上肢奇形(本例)	1
計	33例 (1.14%)

(5) 本症例にみる奇形の成因と発症機序について：

a) 栄養障害 Vitamin A,B,E,K 等の欠乏乃至過剰, Ca, Fe, J,P 等の欠乏等は本症例には認められない。

b) 放射線の影響：妊婦は(配偶者も)終戦以前より吹田市に居住し、放射能を多量に浴びた経験はない。5年前に肺結核症に罹患し、その際胸部レ線写真撮影を2度受けたが、それ以外にはレ線照射を受けていない。従つて、妊婦は妊娠中には全く放射線の影響は受けていないと考えられる。

c) ホルモンの影響：催奇形要因として従来考えられているホルモン剤、すなわち副腎皮質ホルモン、黄体ホルモン及び類似作用物質、男性ホルモン、臍臓ホルモ

ン、甲状腺ホルモン等が用いられたことはない。

d) 風疹その他の virus 性疾患、糖尿病、Toxoplasma 症等の病歴は否定出来る。

e) 化学物質の影響：抗生物質、抗癌剤、白血病治療剤、水銀化合物、塩酸キニーネ、鉛、ニコチン等が用いられたことはない。問題になるのはサリドマイドのみである。

f) 胎児の O₂ 欠乏：妊娠中精神的ショックその他、妊婦の精神状態に異常は認められなかつた。妊娠中毒症も胎児の低酸素血症の原因となり得るとされており、Golder, M. (1949) は妊娠中毒症の際には奇形発現が4乃至6倍に高まるというが、本症例における妊娠中毒症は妊娠9カ月に至つて初めて現われ、しかも軽症であつたので、時期的にもまた他のいずれの点から考えてみても海豹肢症をおこす原因とは考えられない。前置胎盤、羊水過多症等も認められなかつた。

g) 子宮の形態異常：内、外性器の奇形はない。肺結核の前歴があるため性器結核も一応疑つたが、実際に婦人科的にも何等疾患は認められなかつた。

以上の様に催奇形要因を究明してみると、外因としては、サリドマイド以外には考えられないように思われる。

Lenz 等はサリドマイド服用の時期と奇形の現われる組織臓器の原基発生時期とは一致するのが常であると述べているが、本症例に於いては胎令にしておよそ1日乃至15日に相当する時期に本剤の投与を受けており、これは Streeter, G.L. の表による上肢発生の時期すなわち胎令28日乃至30日及び手板形成の時期すなわち胎令31日乃至32日より約2週間も早く、この点問題である。しかし、Russell, L.B. and Russell, W.L. (1952),によれば、X-ray 照射による奇形催起実験において、ある組織の原基が完成してから、X-ray を照射しても奇形を発生させることは出来ないが、原基の発生以前に X-ray を照射すると、それは奇形発生の原因となり得ると述べているので、サリドマイドについても、それが奇形発現臓器組織の原基発生以前に投与されても、その原基発生そのものを阻害するのではないかということ及び残存効果として原基発育を阻害するということが考えられ、奇形の原因となり得るものと思われる。

既に述べた様に、Ferguson, A.W. (1962) も胎令第2週に於いて僅か5日間だけ毎夜50mg乃至100mgのサリドマイドを服用して、四肢の海豹肢症及び鼻と上口唇の血管腫をみた自験例を報告している。

Speirs, A.L. (1962) はサリドマイド及びサリドマイド系の化学薬品の催奇形作用の機序について、これらの薬剤が奇形発現臓器組織の原基の organizer 又は enzy-

meの働きを阻害するのではないかということが、今後の研究で或は実証されるかも知れないと推論している。

妊婦が妊娠初期に本剤を服用したとしても、必ずしも奇形児を分娩するとは限らず、換言すれば本剤服用と奇形発現との間に必然的相関は認められないという点及び西欧諸国に特にその報告例が多い点等よりみれば、人種差及び個人差等が考えられ、また動物実験に於いても種属によつては本奇形を発現させることが比較的難しい事実などからみて、著者等は更に奇形の発生に關与する他の要因を考えたい。例えば Fraser, F.C. (1952) のいう“発生の不安定さ”というような、奇形を発生させる「素地」の存在などをも考慮に入れる必要があろう。

結 語

昨年来 (1961), Lenz, W. と Mc Bride, W.G. 等によつて、西欧諸国において急激に増加した四肢奇形を主とする極めて特徴ある先天性奇形がサリドマイドに起因するとして本剤の臨床応用について警告された。しかし本邦に於いては未だサリドマイドによると思われる先天性四肢奇形の症例は報告されていない。たまたま著者等は本年 (1962) 3 月末、これまでに海外で報告された症例に類似した先天性上肢奇形の一例を経験した。すなわち妊婦は妊娠初期にサリドマイドを服用しており、そのほかには奇形発生の要因と思われるものは何も認められなかった。

本症例の如き重篤な先天性奇形が、一般に広く常用されている薬剤によつて催起されるものとすれば、これは社会的にも又医学的にも、極めて重大な問題で、早急にその解決が望まれるので、文献的考察をも加えてその詳細を茲に報告した。

臨床経過を要約すれば、次の通りである。

- (1) 産婦は胎令 1 日乃至 15 日に相当する時期に、サリドマイドを毎日 50mg 服用した。
- (2) 妊婦及び配偶者には、妊娠前より分娩に至るまで、特記すべき疾患は認められなかった。
- (3) 満期に安産した新生児には上肢に著しい奇形、すなわち左側の Phocomelie と右側の rediale Hemimelie が認められた。
- (4) 従来外的な催奇形要因と考えられている栄養障害、放射線の影響、子宮の形態異常胎児の酸素欠乏を来するような環境の変化、ホルモン剤の影響等はいずれも否定出来、また、風疹その他の Virus 性疾患、糖尿病 Toxoplasma 症等の病歴もない。
- (5) 内的な催奇形要因については、妊婦及び配偶者の夫々三代をさかのぼつて詳細に調査しても、先天性奇形を有するものは発見されず、遺伝的疾患も認められなかった。

以上より本症例にみる先天性上肢奇形は、既に海外にて発表された多数の同様症状ならびに Somers, G.F. のサリドマイドを使つての奇形催起動物実験の成功とも考え併せて、本剤が何らかの形でその発現に關与していると考えるのが妥当のように思われる。

サリドマイドの催奇形機序については今後の研究の進展に伴い、次第に明らかにされることと思われるが、組織臓器原基のサリドマイドに対する感受性の差によつて、特に中胚葉系の四肢長骨原基が選択的に強く影響を受け、また原基の奇形発生の素地の有無すなわち個体差がサリドマイドの催奇形効果を決定すると思われる。

稿を終るに当り、御助言を賜つた京都大学医学部解剖学教室西村秀雄教授に謝意を表すると共に、御協力を頂いた当院放射線科医長川崎芳春博士に感謝する。

文 献

- 1) Burley, D.M.: Lancet, i: 100, 1962. Lancet, i: 271, 1962. — 2) Ferguson, A.W.: Lancet, i: 691, 1962. — 3) Fraser, F.C.: J. Chron. Dis., 10: 97, 1959. — 4) French Devitt, R.E. and Sheila Kenny: Lancet, i: 430, 1962. — 5) Freire-Maia, N. Quelce-Salgado, A. and Amundsen Kohler, R.: Acta Genetica et Statistica Medica, 9: 33, 1959. — 6) Hayman, D.J.: Brit. Med. J., ii: 1499, 1961. Lancet, ii: 1262, 1961. Lancet, i: 46, 1962. — 7) 伊藤篤彦: 実験, 24: 67, 1940. — 8) 伊藤勝康・加賀田嘉義: 産婦の世界, 8: 910, 1956. — 9) Jonens, E.E. and Williamson, D.A.J.: Lancet, i: 222, 1962. — 10) 片山良亮: 片山整形外科学, [I] 3 版, 中外医学社 (東京), 1957. — 11) Klausner, F.: Über Missbildungen der Menschlichen Gliedmassen und ihre Entstehungsweise, Wiesbaden, Verlag von J.F. Bergmann, 1900. — 12) Kohler, H.G. and Fisher, A.M.: Lancet, i: 326, 1962. — 13) Lenz, W.: Lancet, i: 45, 1962. Lancet, i: 271, 1962. — 14) Mc Bride, W.G.: Lancet, ii: 1358, 1961. — 15) 中川襄・福西泰三: 産婦の世界, 8: 907, 1956. — 16) 緒方知三郎・三田村篤志郎: 病理学総論, 中巻, — 17) O'Rahilly: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Von Lubarsch, O. Henke, F. und Rössle, R., Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1952, より引用. — 18) Pfeiffer, R.A. and Kosenow, W.: Lancet, i: 45, 1962. — 19) Potter, E.L.: Pathology of the Fetus and the Newborn, The Year Book Publishers, INC., Chicago, 1957. — 20) Russell, L.B. and Russell, W.L.: Radiology, 58: 368, 1952. — 21) Scott Russel, C. and Mckichan, M.D.: Lancet, i: 429, 1962. — 22) Smithells, R.W.: Lancet i: 591, 1962. — 23) Somers, G.F.: Lancet, i: 912, 1962. — 24) Speirs, A.L.: Lancet, i: 303, 1962. — 25) Stabler, F. Lancet, i: 591, 1962. — 26) Streeter, G.L.: Contribution to Embryology, 30: 213, 1942. ibid. 31: 29, 1945, ibid. 32: 135, 1948. ibid. 34: 167, 1951. — 27) 瀧山耐: 近畿婦人科学会雑誌, 第 1 巻, 近畿婦人科学会報, 第 2 号: 196, 1916. — 28) Wiedemann, H.R.: Med. Welt, 37: 1863, 1961.

(特別掲載 No.1529 昭37・7・2 受付)