

CASE REPORTS-1963

症例報告-1963年

DEVELOPMENTAL DEFORMITIES POSSIBLY DUE TO THALIDOMIDE

A CASE REPORT

サリドマイドに起因したと思われる奇形の1例

YU IHNO, M.D. 飯野 祐

WALTER J. RUSSELL, M.D.

TUBERCULOSIS OF STOMACH

A CASE REPORT

胃噴門部の悪性腫瘍を思わしめた胃結核症の1例

YU IHNO, M.D. 飯野 祐

WALTER J. RUSSELL, M.D.

KENZO ISHIDA, M.D. 石田 健蔵

A CASE OF MALIGNANT MESODERMAL MIXED TUMOR

OF THE UTERUS

子宮に発生した悪性中胚葉性混合腫瘍の1例

KAZUO KIMURA, M.D. 木村 和郎

SHUREI UEDA, M.D. 植田 秀嶺

SABURO MIHARA, M.D. 三原 三郎



## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

DEVELOPMENTAL DEFORMITIES POSSIBLY DUE TO THALIDOMIDE  
A CASE REPORT

サリドマイドに起因したと思われる奇形の1例

YU IHNO, MD 飯野 祐

WALTER J. RUSSELL, MD

Department of Radiology

放射線部



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所  
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米原子力委員会、厚生省国立予防衛生研究所および米国民衆衛生局の研究費による)

**CONTENTS**  
目 次

List of Figures 挿入図一覧表	Page i
Background 背 景	1
Case Report 症例報告	3
Discussion 考 按	4
Summary 要 約	5
References 参考文献	5

**FIGURES**  
挿入図

- Figure 1. Roentgenogram: Posteroanterior view of hands and forearms  
図 X線写真：手（背腹方向）..... *Page* 6
2. Roentgenogram: Anteroposterior (supine) view of chest and abdomen  
X線写真：胸部および腹部（腹背方向仰臥位）..... 6

# DEVELOPMENTAL DEFORMITIES POSSIBLY DUE TO THALIDOMIDE

## A CASE REPORT

### サリドマイドに起因したと思われる奇形の1例

YU IHNO, MD 飯野 祐

WALTER J. RUSSELL, MD

#### Background

Reports of deformed infants born to mothers who have taken the medication Thalidomide have been increasing since 1959. The drug is a well established causative factor. Thalidomide was first manufactured in Germany by Ciba and Grunethal in 1958, and following administration to laboratory animals without apparent adverse effect, the drug was marketed without prescription in West Germany under the trade name, Contergan. It was eventually marketed under a variety of trade names, including Isomin, in a number of countries in Europe, the Far East and in North and South America. Taussig has reported many of the interesting historical events in the development of the drug and its eventual wide usage.<sup>1</sup>

Today, there is no doubt that Thalidomide is responsible for the multiple deformities which are seen in the offspring of the mothers who have taken the medication. Most of the deformities involve the extremities with the upper more frequently involved than the lower extremities. Taussig<sup>1</sup> has summarized the deformities as follows: absent or partial radius and/or ulna or absent humerus, radius and ulna with hand bud only; underdeveloped hip with dislocation; external rotation of feet; polydactyly and syndactyly; deformities of the ear such as absence of external ear or ectopic auditory canal. Hemangiomas of the face and a number of deformities of the abdominal viscera, and of the cardiovascular structures have also been reported. According to Burley,<sup>2</sup> 453 cases of deformity attributable to the drug were recorded in Britain in January 1962. Relatively small doses

#### 背 景

Thalidomide を服用した母親から生まれた嬰兒の奇形についての報告は1959年以来、その数を増しつつある。この薬品が原因であることについては、ほとんど異論がない。Thalidomide は、まず、ドイツの Ciba および Grunethal で1958年に製造され、引き続いて行なわれた動物実験でとくに有害な点は見出されなかったので Contergan という商品名で処方箋なしで使える薬として西独で売り出され、欧州、極東、北米、南米の多くの国でも、Isomin を含む種々の商品名で売り出された。Taussig はこの薬品の製造、その広範囲にわたる使用についての興味ある経緯を報告している<sup>1</sup>。

現在では、Thalidomide を用いた母親から生まれた子供にみられる各種の奇形については、この薬が原因であるということには、疑いをおく余地はほとんどない。奇形の大多数は四肢にみられ、下肢より上肢に多くみられる。Taussig<sup>1</sup>は奇形を次のように要約した。橈骨および尺骨の完全あるいは不完全欠如、あるいはその何れかの完全あるいは不完全欠如、あるいは未発達の手のみを備えた上腕、橈、尺骨の欠如：脱臼を伴った腰部、足部の外転：指趾過多症と指趾癒合：外耳殻の欠如、外耳道の偏位などの耳の奇形、顔面の血管腫、多数の腹部内臓の奇形、心臓血管系の奇形もまた報告されている。Burley<sup>2</sup>によれば、この薬による453例の奇形が1962年1月英国において記録されたという。比較的小量の Thalidomide もこの奇形の原因と

The Department of Radiology  
放射線部

of Thalidomide apparently have been responsible for deformities. Stabler<sup>3</sup> reported a case in which the mother received 50mg of Thalidomide per day for 2 weeks.

Several cases of deformity have been documented in Japan due to this drug. Uchino, *et al*<sup>4</sup> reported a case of a newborn male with complete absence of the left humerus, radius and ulna and with only 3 metacarpals and 3 digits ("limb bud"). The right upper extremity was also deformed and included a short humerus, a single bone in the forearm and 3 metacarpals and 3 digits. The infant's mother took 50mg of Thalidomide per day for 15 days during the first trimester of pregnancy.

Uemura, *et al*<sup>5</sup> reported deformities in a newborn male consisting of short upper extremities, with short humeri, a single bone for each "forearm," with only a minimal separation to represent elbow joints, thumbs absent, with syndactylia of the 3d and 4th digits. The infant's mother ingested Thalidomide for 3 days during the first trimester, doses of 50mg, 100mg, 50mg respectively.

The same authors also reported a case of a newborn male with complete absence of the right ear and only a partial left ear. Both external auditory meati were present but there was defective hearing. The mother took 50-75mg of Thalidomide per day throughout most of the first trimester and prior to pregnancy.

Kajii, *et al*<sup>6</sup> reported 5 cases of newborn infants whose mothers ingested Thalidomide during the first trimester of pregnancy, 5 of whom had deformities of the upper extremity, 2 of whom had cardiac deformities and 1 of whom had facial hemangiomas and imperforate anus.

Some of the names under which the drug has been marketed are as follows: Contergan, Distaval, Softenon, Neurosedyn, Isomin, Kevadon, Telargan and Sedalis.<sup>1</sup> In Japan, the following additional names have been used: Glutanon, Bonbrain, Sandormin, Shin-Nibrol, Sleepan and Pro-Ban M.<sup>5</sup> Thalidomide became widely used to induce sleep without residual symptoms and to combat nausea of pregnancy. It is generally accepted that it exerts a greater affect in production of deformities in the early months of pregnancy.

なると思われる。Stabler<sup>3</sup>は2週間にわたり1日50mgのThalidomideを服用した母親から生まれた奇形児を1例報告している。

日本でもこの薬による奇形がいくつか諸雑誌に発表されている。内野等<sup>4</sup>は左側上腕、橈、尺骨は完全に欠如し掌骨、指は3本しかない新生男児を1例報告している。この例は、右側上肢にも奇形がみられ、上腕骨は短く、前腕は1本の骨よりなり、掌骨、指は3本しかなかった。この母親は妊娠3カ月以内の時期に15日間にわたり、1日50mgのThalidomideを服用した。

上村等<sup>5</sup>は、両側上肢が短い新生男児の例を報告している。すなわち、両上腕骨は短く、両前腕とも1本の骨よりなり、肘関節としては非常にわずかの間隙がX線写真で認められたに過ぎない。拇指は欠如し、第3指と第4指は両側とも癒合していた。母親は妊娠3カ月以内の時期に3日間にわたり、Thalidomideを服用した。その量はおのおの50mg, 100mg, 50mgである。

同著者等は、また、右外耳殻の完全欠如と左側外耳殻の部分欠如を示した新生男児の1例を報告している。外耳道は両側とも存在しているが、聴力障害が認められた。母親は妊娠前、および妊娠3カ月以内の時期に1日あたり50-75mgのThalidomideを服用している。

梶井等<sup>6</sup>は妊娠3カ月以内の時期にThalidomideを服用した母親から生まれた奇形児5例を報告している。全例が上肢の奇形であり、うち2例はさらに心臓奇形、1例は血管腫と鎖肛を伴っていた。

この薬の商品名のいくつかをあげると、Contergan, Distaval, Softenon, Neurosedyn, Isomin, Kevadon, Telargan, Sedalis<sup>1</sup> などであり、日本ではGlutanon, Bonbrain, Sandormin, Shin-Nibrol, Sleepan, Pro-Ban M<sup>5</sup> などともよばれていた。Thalidomideは後症状のない催眠作用をもち、つわりに効果があるので広く用いられるようになった。現在では、妊娠初期に奇形を作る作用のあることは一般に認められている。

## Case Report

A 26-day-old female infant was referred to the Department of Radiology, Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) for roentgenographic examination of the upper extremities and chest. The parents were particularly concerned, since the father was in Hiroshima at the time of the atomic bombing. Posteroanterior view of the hands and forearms, and anteroposterior view of the trunk and extremities were obtained (Fig 1). Each hand had 5 digits, but the 1st digit of each contained 3 phalanges giving it the appearance of a finger rather than a thumb. A cleft formation was present between the bases of the 2d and 3d digits of both hands. All digits of both hands appeared to be nearly equal in length, and there were 3 phalanges for all digits. The angulation of the digits usually seen between thumb and index finger was present between the 2d and 3d digits of each hand (claw formation). The heart appeared slightly large, but the prominence in the region of the right cardiac margin was thought to be due to thymus gland. (Figure 2) No other abnormalities were seen on x-ray examination.

The mother's history included an apparently normal pregnancy which terminated at full-term in the birth of a 2300 g female. There was no history of infection during pregnancy. The 31-year-old mother fell on 2 occasions, in the 5th and 7th months of pregnancy, suffering only slight trauma, apparently of no significance. During the 8th and 9th months, there were 2 occasions of vaginal bleeding corrected when the mother's physician gave her unknown medication by injection. A single (10×12) radiograph was made of the mother's chest during the 4th month of pregnancy and was reportedly negative. The mother gave a normal menstrual history; previously, she suffered one miscarriage at 2 months gestation felt by the parents to have been due to Isomin, one year prior to the recent delivery. There were no other pregnancies. She was taking Isomin, 25 mg per week during that pregnancy. From the age of 14 to 20 years, the mother worked in a medical clinic but had no contact with and did not work in the immediate vicinity of the x-ray apparatus. Subsequently, the

## 症 例 報 告

生後26日の女児が上肢と胸部のx線検査を求めて原爆傷害調査委員会 (ABCC) 放射線科に來所した。父親が原爆投下時、広島にいたので、両親ともとくに關心を持った。前腕、手の背腹方向の写真と軀幹および四肢の腹背方向の写真がとられた (図1)、手にはおのおの5本の指があるが、拇指は3本の指骨からなっている、拇指よりもむしろその他の指に似ている。両手とも第2指と第3指の基部の間に裂けめがある。両手のすべての指はだいたい長さは等しく、いずれも3本の指骨よりなっている。ふつう拇指と第2指との間にある角が両側とも第2指と第3指の間にある (claw formation)。心臓はいくらか大きいようであるが、心臓右縁がいくらか突出しているのは胸腺のためと思われる。その他にはx線検査ではとくに異常を認めなかった。

妊娠は正常に経過し、満期に2,300 gの女児を分娩した。妊娠中、感染の症歴はない。母親は31才であるが、妊娠5カ月と7カ月のとき、2度転倒したが、軽微の外傷をうけたにとどまり、影響はなかったものと思われる。妊娠8カ月と9カ月の2回、性器出血があり、医師より注射をうけた。妊娠4カ月の時期に胸部写真 (4つ切り) を1枚とったが、異常はなかった。妊娠前の月経は正常であったが、出産前およそ1年前に、2カ月で流産したことがある。母親はこの妊娠中1週間に25mgの割合で Isomin を服用していた。両親はその原因は Isomin によるものと思っている。妊娠は流産を含めて2回である。彼女は14才から20才まで病院で働いていたが、x線に関係のある仕事はせず、またx線装置のすぐそばで働くということもなかった。その後、看護婦になり、20才から26才まで病院で働いた。そのうち20才から24才までは透視検査を行な



mother became a nurse, and worked in a medical clinic from the age of 20 to 26 years. From the age of 20 to 24 years, she assisted a physician in the fluoroscopic examination of an average of 1 patient per day, with approximately 5 minutes fluoroscopy time per patient, without protection, without the use of film badge dosimeter, and in the immediate vicinity of the patient. The mother received no other occupational exposure to radiation. The remainder of the mother's history was essentially negative.

For approximately 6 months prior to this gestation, and during the first 7 months of this pregnancy, the mother took Isomin, 25 mg per week.

The 38-year-old father was in Hiroshima at the time of the atomic bombing, at an estimated 1383 m from the hypocenter. According to tentative dose estimates he may have received 145 rad (gamma), and 46 rep (neutron). The father gave no history of occupational exposure to radiation, but received fluoroscopy during gastrointestinal series on 4 occasions in 1959 and 1960, with a diagnosis of chronic gastritis. He gave a history of having had an infiltrate in his lung in 1944 and 1945 with treatment by artificial pneumothorax for about 1 year. The father also took Isomin for 1½ years up to the time of the infant's birth approximately 200, 25 mg tablets, total. The remainder of the father's history was unremarkable.

Two weeks following the referral to this department, the infant was hospitalized in another institution for a brief period, and congenital heart disease was tentatively diagnosed, but not confirmed.

#### Discussion

Phocomelia is the type of malformation usually described in connection with Thalidomide, but as mentioned above, deformities of the digits such as polydactylism and syndactylism have also been reported. Though there is no confirmed diagnosis of a cardiac malformation in this case, congenital heart disease was suspected at a later date at another institution but not confirmed by catheterization studies. The question arises as to whether the infant's deformities could have been a result of the

う医師の手伝いをした。平均1日に1人、5分位であったが、防禦措置もとらず、フィルム、バッジもつけず、透視検査をうけている患者のすぐそばについていた。その他には職業上の放射線被曝をうけたことはない。病歴には特記すべきものはない。

妊娠の約6カ月前より妊娠7カ月頃まで Isomin を1週1回、25mg宛服用した。父親は38才であり、広島で爆心地より1,383mの地点で被爆している。暫定推定線量はγ線によって145r, 中性子線により46repである。職業上の被曝の経歴はないが、1959年と1960年に4回にわたり胃腸透視検査をうけ、慢性胃炎と診断されている。また肺に浸潤影が発見され、1944年から1945年まで、およそ1年間、人工気胸術をうけている。父親もまた出産の頃まで Isomin を服用していたが、その量は25mg錠剤およそ200錠である。その他特記すべき病歴はない。

当部での検査の2週間後、患者は他の病院に短時日入院したが、その際、先天性心臓疾患の存在が疑われたが、確かめられてはいない。

#### 考 按

Thalidomideによる奇形としては、海豹肢症が多く発表されているが、上述したように、指趾過多症や指趾癒合のような指趾の奇形もまた報告されている。われわれの患者は、他の病院で後日、先天性心臓疾患が疑われたが、心臓カテーテルによる確認はされていない。父親が広島で原爆をうけたために、その子供に奇形が生じたのではないかという疑問が起ってくるが、

father's having experienced the atomic bombing in Hiroshima. In the studies of Neel and Schull<sup>7</sup> no increased frequency of malformations, was demonstrated in the offspring of parents who experienced the atomic bombings. It is very unlikely that the infant's mother received sufficient exposure to radiation in her occupation to result in deformities of the infant. The family history of each parent was entirely negative for anomalies.

#### Summary

A few of the salient features in the history of development of malformations in infants attributable to ingestion of Thalidomide by mothers during pregnancy are reviewed. A case is reported in which deformities of the hands and possible congenital heart disease may be due to this medication. An additional consideration is the fact that the infant's father experienced the atomic bombing of Hiroshima.

Neel と Schull<sup>7</sup> の報告では、被爆者の子供に奇形が生ずることは認められていない。母親は職業上の被曝をうけているが、子供に奇形を生ずるほどの線量をうけたとは思えない。両親の家族歴には奇形に関するものは全く認められなかった。

#### 要 約

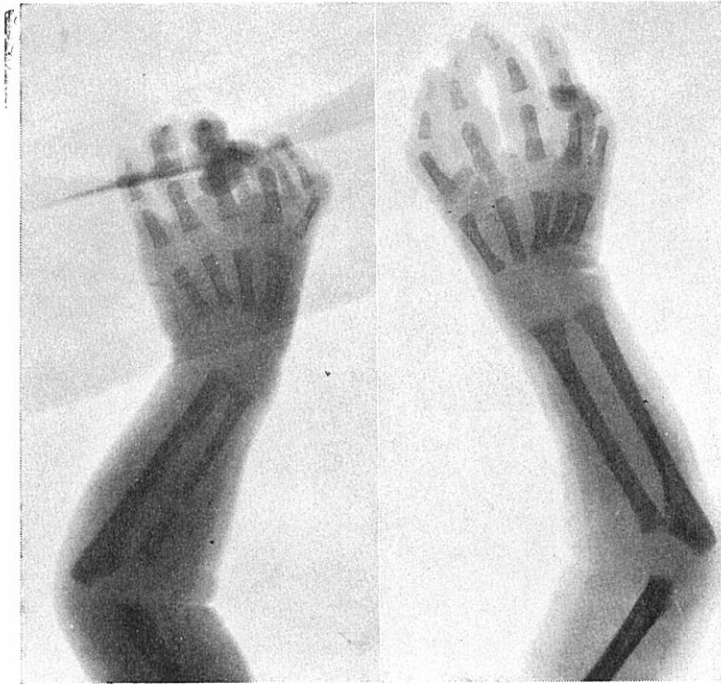
妊娠中に母親が服用したThalidomideによると思われる、奇形の発現についてのいくつかの顕著な点について検討した。ここに報告した症例は両手の奇形があり、さらに先天性心臓疾患が疑われた例であり、おそらくこの薬によるものであろう。父親が広島で原爆にあっているという事実も考慮に値すると思われる。

#### REFERENCES

#### 参 考 文 献

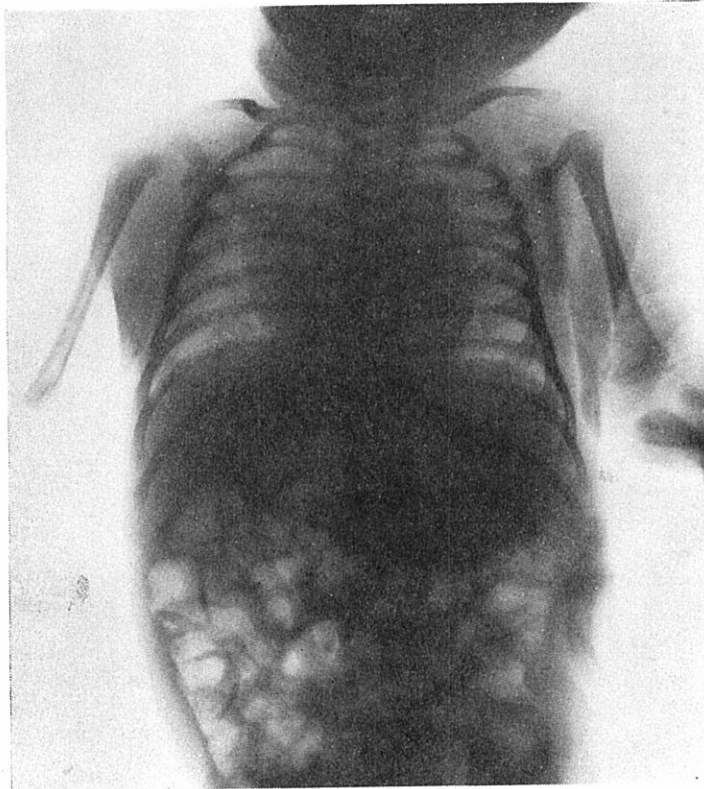
1. Taussig HB: A study of the German outbreak of phocomelia. JAMA 180: 1106-14, 1962  
(ドイツで多発した海豹状奇形に関する研究)
2. Burley DM: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1: 271, 1962  
(サリドマイドと先天性異常)
3. Stabler F: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1: 591-2, 1962  
(サリドマイドと先天性異常)
4. 内野滋・坂川邦彦・他: Thalidomideに起因したと思われる上肢海豹肢症, 日本産婦人科学会雑誌 14: 968-74, 1962  
(Uchino S, Sakagawa K, *et al*: About phocomelia probably due to Thalidomide. Nippon Sanfujinka Gakkai Zasshi-J Jap Obstet Gynecol Soc)
5. 上村良一・山本泰次・他: サリドマイド系睡眠剤と先天奇型, 小児科診療 26: 154-62, 1963  
(Uemura R, Yamamoto T, *et al*: Thalidomide and congenital abnormalities. Shonika Shinryo-Jap J Pediat Practice)
6. 梶井正・三浦孝・他: サリドマイドと短肢症, 小児科臨床 15: 1029-32, 1962  
(Kajii T, Miura T, *et al*: Thalidomide and limb anomalies. Shonika Rinsho-Jap J Pediat)
7. Neel JV, Schull WJ: The Effect of Exposure to the Atomic Bomb on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki. Washington D. C., NAS-NRC, 1956, Publication No. 461.  
(広島および長崎で被爆した人の妊娠終結に及ぼした影響)

Figure 図 1



Roentgenogram: Posteroanterior view of hands and forearms.  
x線写真： 手（背腹方向）

Figure 図 2



Roentgenogram: Anteroposterior (supine) view of chest and abdomen.  
x線写真： 胸部および腹部（腹背方向仰臥位）