



畸形胎兒

與Thalidomide



陳 昭 鈞

(一)Thalidomide掀起浪潮

最近經報紙發表了一些有關畸形胎兒可能是孕婦在懷孕早期服用含有thalidomide成分的藥品所引起之消息後，接着在十一月二十五日的台灣省第十七屆醫學年會上，楊子思醫師首次舉出台灣的畸形胎兒也是由于孕婦服用含有Thalidomide之日製安眠藥「易速眠」Isomin所導致的結果，這個問題立刻被熱烈地討論着。其實這早在今年年初已被德國醫學界注意到，並也有了議論，消息很快傳到美國，立刻有位Dr.Helen B.Tanesig於元月即到西德各醫院中調查。接着在五月份比利時的一位漂亮的打字員叫 Mrs.susanne Vandepuicpel，像其他數千位婦女一樣在懷孕時服用thalidomide因而生了一個胳膊像翅膀一樣小小地由肩膀部長出來的女嬰，她認為爲了小孩也爲了她們，她不能讓她活下去，所以在離開醫院那天即今年五月廿九日她將安眠藥Barbiturate之致死劑量放入哺乳瓶中之蜂蜜毒死了自己的女兒，她的行爲構成了謀殺案，這件事很快轟動了全歐洲，成了議論是否可以有「仁慈之殺害」的問題，並且因她觸犯刑法，她的判例是否會促成所有生有畸形兒女的母親之犯罪行爲，這個問題曾轟動整個歐洲。在美國的阿利桑那州的電視明星Mrs.Sherri Finkline 在懷孕三個月時即經X-ray的檢查發現她有畸形胎，並也證明是因服用由英國醫師的處方含有thalidomide的藥品所導致的，曾請求給于合法墮胎，鬧得滿城風雨，但因格于美國法令不能墮胎，所以她不得不跋涉遠途到施行墮胎是合法的瑞典行墮胎術，總之關於因Thalidomide所引起的畸形胎已是一件很嚴重的問題。

(二)短肢畸形胎的形形色色

首先讓我們來說明什麼叫做短肢畸形胎(Phocomelia)短肢畸形胎，Phocomelia是來自希臘文的Phokes(海豹之意)及Melos(四肢之意)。在Phocomelia之病例中，手與肩胛間的骨骼均發育不全，而手掌或手指直接由肩胛部長出，就如同海豹的游泳肢。首先此種病的二個病例于1960年德國kassel舉行的德國小兒科學會上由 Kosenow及Pfeiffer兩位醫師報告，在這個病例中，兩位醫師特別說明這是沒有遺傳因素，沒有不能配合血液的因素，也沒有染色體的異常。會後所有醫師都回憶起在1960年小兒科的臨床中幾乎都有這種病例。

研究人類及動物形態之異常歷時很久，今年已是86歲的Dr. Gruber說，通常的畸形胎都是單肢畸形及雙頭畸形。但是突然間，幾乎所有西德臨床上都發現1961年的畸形胎病例數是1960年的三倍，這點可由到1962年三月止西德各大學醫學院門診部及三個健康中心的報告窺其概略(如表一)

(表一)

	1959	1960	1961	合計
Bonn	2	19	50	71
Bremen		4	20	24
Frankfurt.....	1	4	11	16
Gottingen	3	1	10	14
Hamburg	1	16	57	74
Heiderberg	2	5	9	16
Kiel	2	4	26	32
Munchen	2	14	44	60
munster	3	27	96	126
Birmingham.....		4	13	17

Liverpool	8	25	33
Stirling			10

這些數字包括短肢畸形 (Phocomelia)，四肢不全 (Peromelia)，無肢畸形 (Amelia) 及肢小畸形 (Micromelia)

1961年9月16日，Weidemann首次報告33個這種海豹肢的胎兒，在這33個畸形兒中，雖然其畸形的程度不一，但却有同樣被侵害長骨的特性，(如圖一，圖二)。沒有手指(腳趾)，手掌直接由受害骨的遠端 (Distal end) 長出來。橈骨欠缺，或者橈骨，尺骨兩骨均發育不全，有些例子還只剩下支短骨，有些較利害的情形是缺少肱骨，橈骨及尺骨，而手掌由肩胛骨直接長出(如圖一)。往往是兩側均受害，但受侵害的程度並不一致；下肢骨也有同樣的情形，但大部份的例子是比較不嚴重(如圖二)。脛骨及腓骨會不完全長成，而股骨可能短小，腕帶可能發育不全，因而股骨與腕骨間可以做圓周運動，腳掌常有多趾或併趾畸形(如圖三)，最嚴重的病例是缺乏四肢(如圖五)，某些例子是外耳欠缺及外耳道長得過低(如圖四)，面部偏側麻痺也是常有的，不過，以上大多數的病例都是具有正常的精神狀況。

Pfeiffer和Kosenow 兩博士說在額骨正中有時會有血管瘤，並也曾漫延至上唇成鬚髮狀(如圖一)，也常有鞍狀鼻，可是這些現象都在嬰兒成長後消失。然而有些較嚴重的，甚至有侵害到內臟諸器官者，諸如十二指腸狹窄及肛門閉鎖(如圖六)，甚至因此症影響而有雙角子宮者。也有心臟畸形的報告，但這並非是特殊的形式；此外，大動脈發育不全，心耳與心房間隔發育不全，大血管的移位及肺動脈狹窄等均有報告，如Dr. Lenz的報告(如表二)及Pfeiffer和Kosenow 兩氏調查34個小孩所得病例數的報告(如表三)，他們發現在其親戚中沒有類似的病症，也沒有雙親的同血緣，分析12對雙親的結果，並沒有染色體數目及形式的異常。6對雙卵性雙胞胎中的4對都有相同的畸形，但同一雙

胞胎中的胎兒並不是同樣程度的畸形。由此可以證明引起畸形胎的因素是卵外性，並非受胎卵本身有問題，同時這個因素還是在懷孕後的第三週到第六週的臨界時期作用的。

表二

病 例 數	個人所見		通信資料		
	形	抱	數目	%	數目
單發上肢	43	52.4	103	50.6	
上下肢均發生	23	28.1	60	29.6	
上下肢及耳均發生	2	2.4	7	3.4	
上肢及耳均發生	3	3.7	10	4.9	
單發耳	7	8.5	14	6.9	
單發下肢	1	1.2	4	2.0	
其他畸形	3	3.7	5	2.5	
	82		203		

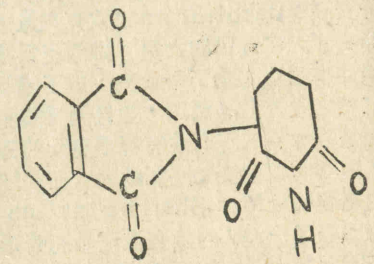
表三、其他畸型數

幽門痙攣.....	2
十二指腸狹窄.....	3
十二指腸閉鎖.....	3
食道閉鎖.....	2
肛門閉鎖.....	3
心臟不正常.....	17
無腦畸形.....	2
頭小畸形.....	3
眼睛發育不全.....	1
鼻腔阻塞.....	1

(三)Dr. Lenz發現禍首Contergan

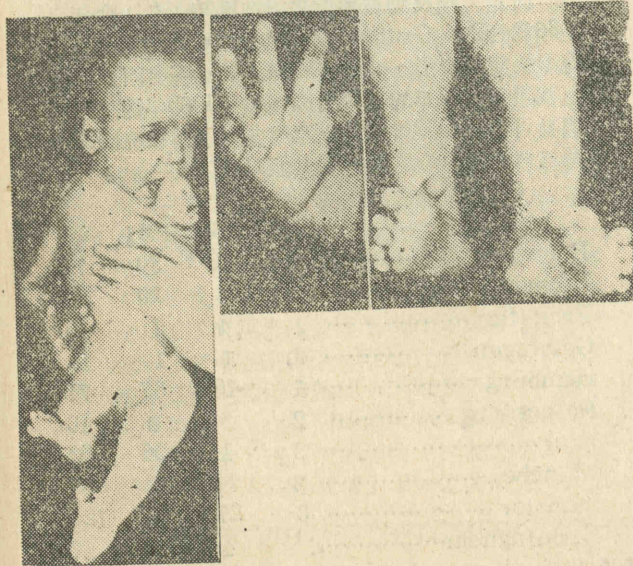
因此，西德的醫師們開始做回憶性的研究，他們着手于研究X-ray的照射，荷爾蒙，清潔劑，食物防腐劑，避孕藥等對懷孕的影響。Dr. Lenz最初的研究結果差不多他的患者中有20%服用含有thalidomide的西德藥品叫contergan的安眠藥。在1960年11月8日他發現contergan是致畸形的原因，由比他再詢問他的患者，立刻發覺他的病例數增加到50%。因為最初大部份的患者都認為在詢問病歷時沒有服用安眠藥的必要。

contergan是西德含有Thalidomide的安眠藥的商品名稱，其化學構造式是：



Thalidomide
Alpha(N-phthalimido
glutarimide)

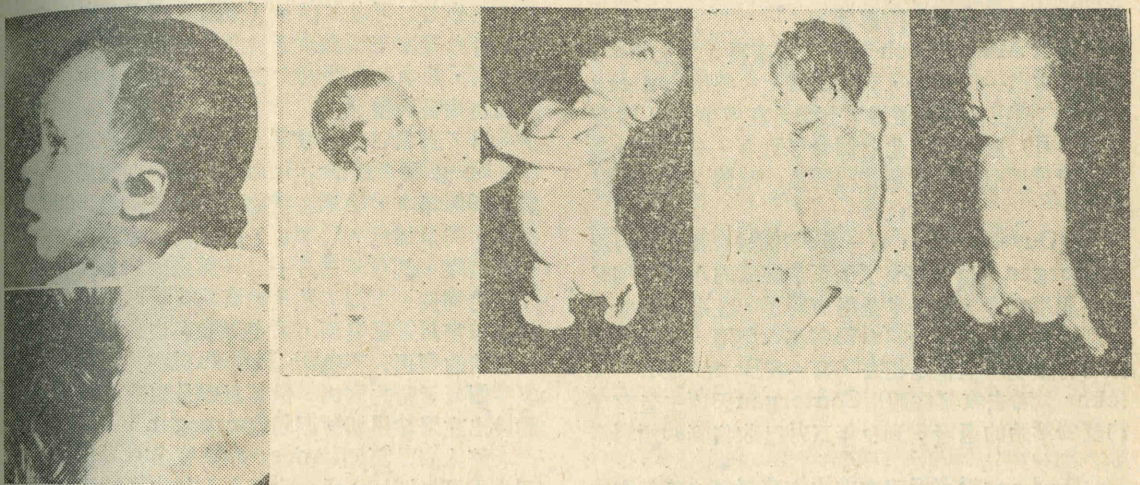
是一種合成藥，根據西德的傳說是首先由Ciba想像而製造出來，但經實驗在實驗動物上發現沒有



效用而丟棄，接着在1958年Grunenthal藥廠也製造出此藥，經實驗也同樣發現無效。不過這些發現人，還是努力試着去治療癲癇病及用做抗痙劑，但立刻發現對癲癇病沒有效用。只會很快引起睡覺並且維持很久，因此就被當做安眠藥及鎮靜劑使用，它的作用很好，很容易令人睡得很熟，不會有習慣性，也不會因服用而引起醒後之不快，這些表示這種藥是無害的及安全的，同時人們不能用以當自殺藥。因為即使大量之過量服用也不會引起中毒現象，僅僅會有輕度便秘，但輕稍服輕瀉劑也就立癒。因此它變成了西德最普遍之安眠藥，並且很廣泛地在醫院及精神病中心使用着。Thalidomide被加入其他藥物而合成Algoosediv, peracon expectans, Grippex, 及polygripan等藥用以治療流行性感冒，神經痛，氣喘及咳嗽等病。同時做成液劑給小孩使用，醫院為了使小孩安靜而便於做腦動電流圖（Electroencephalogram）也時常用它，並且也被發現使用于懷孕中的止吐也很有效，因此此藥就被成噸的製造出來，而且不必有處方即可出售，由于

價廉而且是優良的鎮靜劑，銷路也就很廣。緊接着就將此藥的製造權售于其他國家。諸如英國就有製品叫Distaval，葡萄牙是Softenon，在加拿大是Kevadon及Talimol，在美國是Kevadon，係由William S. Merrell藥廠製造，並向食物及藥品管理處申請許可，但一直都被女藥師兼醫師的Dr. Frances Kelsey所否決，Merrell藥廠不斷地努力寫信申請，都被Dr. Kelsey所否決，她說他們的實驗不完全，因為她的認真所以美國免去了許多因服此藥所引起的悲劇，後來還榮獲甘迺迪總統獎以傑出服務的總統榮譽金章。在西德還有Algoosediv, peracon expectans, grippex及Poly gripan, 等合成品，在英國還有Valgis, Tensival, Valgraine及Asmaval等合成品。

1961年4月一個多發性神經炎病症被發現，症狀是手麻痺，知覺障礙，接着有姆指肥大及運動障礙。此類病症很快被認定是長期繼續用Contergan所導致的結果，除非立刻停止服用該藥，否則將演變成無可挽回的多發性神經炎。由此4月後此藥便被限



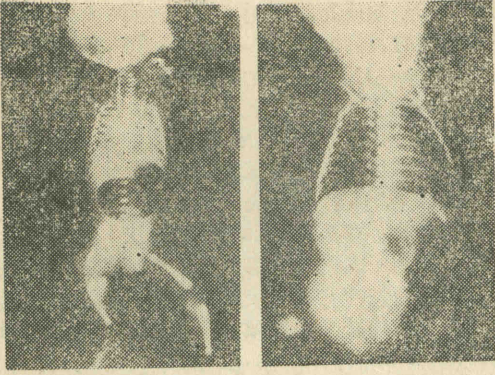
定在處方上使用，然而此藥仍然不停地在醫院及家庭廣泛地被使用着。

如前所述1961年11月8日Dr. Lenz已發現Contergan可能是產生畸形胎的因素，在11月15日他警告製造該藥的Grunenthal藥廠，說他懷疑Contergan是促成畸形胎的病因，該藥必須立刻由市場收回，1961年11月20日在Dusseldorf小兒科會議上Dr. Lenz報告說他懷疑某種特殊藥品是引起所謂「威得曼併發症」（Wiedemann Syndrome）的因素，已向該藥廠提出警告必須立刻收回該藥，他雖未明白指出該藥之名，但會議後立刻有人問他說：你是否可以誠實的告訴我那種藥就是Contergan？我所以問此是因為我太太服用該藥而有了一個畸形胎」，此後數天他收到半打的信，詢問有關的同樣問題，不久所有的醫師都知道了這件事，11月26日製造Contergan的Grunenthal藥廠從市場收回了該藥，11月28日就發佈了該項消息，婦女們被警告說不可服用該藥，各報紙都以大標題刊出，同時透過無線電台及電視台以最大的消息向全國廣播。

在此同時在澳洲也有了同樣的畸形胎，和西德相似在1961年4月，澳洲的Dr. McBride，看了三個嚴重的病例，不過一直到1961年秋季他沒再發現過，在10月及11月他又發現了三個病例，他調查六個病例發現六個母親都在懷孕早期服用Distaval，Dr. McBride將他的發現通知英國製造Distaval藥廠在澳洲的分公司，而該分公司在1961年11月27日以電報報告在英國製造含有Thalidomide的Distaval的本公司，在本公司收到電報的二日內收到其他兩個廣泛使用國家的報告，Distaval很快就由市場收回。

Dr. McBride在12月16日英國的Lancet雜誌上的報告指出，在懷孕早期服用Distaval會引起20%的嚴重畸形胎，他並說畸形胎都是被侵害到間質組織（Mesenchymal tissue），包括長骨及股，肱骨的肌肉。

蘇格蘭的Spier在1961年發現10個嚴重畸形胎之病例，他立刻去證明是否會是因服用Distaval所引起，他詢問所有患者及治療醫師，結果只有二



個患者是服用Distaval，接着他去調查註明有姓名，服用日期的處方箋，同時請求醫院方面協助校對一下，經花了三個禮拜的結果，他證明了十個患者中有八個是在懷孕早期曾經服用Distaval

在1961年11月20日至1962年元月當中，由各種不同的報告中獲悉，很明顯Thalidomide 對於產生畸形胎是有着很大的影響。

Von Masselbach 教授在婦產科臨床上做350個患者的進一步研究，有13個婦女會服用Contergan，六個在後半期服用，七個是在前半期（即在四個半月）服用，在此七個畸形胎中，有二個是海豹肢畸形嬰兒，一個是肛門閉鎖及四個正常的嬰兒。

在Dusseldorf，有一羣300個婦女都不會服用Contergan，也就都有了很正常健康的小孩；相反，在服用者中，有一半是患有畸形，在這畸形中收集到40個人的資料，其中75%都會服用，雖然沒有確切的證明，但也是相去不遠。在Bonn的Dr. Weicker 試着去收集會服用Contergan因而生產有海豹肢畸形胎的患者，到今年三月已收集到90個病例。

Dr. Lenz從事于研究在生有畸形兒的母親在其懷孕早期服用Contergan的到底有幾個，這項研究在1961年4月以前因為不必有處方比藥即可隨便出售，所以很難查出來，同時孕婦在知道自己初期懷孕前到醫院施行小手術就被處方使用此種安眠藥，或者孕婦在醫院中往往沒有被注意到是否會服用Thalidomide，西德的許多醫院中護士給患者這種藥就像在美國的醫院中給經瀉劑那樣的方便。

今年三月中旬，Dr. Lenz詢問生有畸形胎的雙親及調查醫院中的紀錄，結果，獲知產婦最後之經期而推算得知其受孕的日期，並且也證明了服用Contergan 的日期，由這些資料分析50個病例結果是50個病例中有45個在受孕後第30天到第50天當中服用了該藥，而其餘5個也會在最後停經日後第50天到第60天中會服用。在這些病例中有21個是已知受孕日期，並也知道了在受孕後第28天到第32天中服用過Contergan；由以上這些例子可以猜測到此藥是在這期間影響到胚胎發育的日期，雖然日期會稍有出入，但大概總是在這些日子內。

在西德海豹肢畸形胎（即短肢畸形胎Phocomelia）

有着驚人的數目；在Munster的人種遺傳研究中心表示，在1949年到1959年中他們看見每年只有四個四肢嚴重畸形的胎兒，這些胎兒包括，四肢不全畸形（Paromelia）無肢畸形（Amelia）肢小畸形（Micromelia）短肢畸形（Phocomelia），在這十年中的畸形和現在的畸形有所不同的是單側的畸形。突然間在1959年在該中心就有雙側畸形胎的病例，1960年有26個病例，1961年有96個病例，尤有甚者，現在已有13對雙胞胎是登記在內，他們估計約有1300個病例。

West Phalia的衛生處長開始登記上肢的發育不全及必須施行矯形手術的病例，這些包括短肢畸形（Phocomelia），畸形手掌畸形及多指（趾）畸形（Polydactylism），他們計算約有80%是短肢畸形。到1962年1月他們只得到 Westphalia 一半的資料就已有800個登記的病例，所以到今年8月Westphalia 一定在1500到2000個病例之間，而Westphalia 只是西德的一個區，由此可以推測西德起碼約有3500到4000個的病例，在這些畸形胎中約三分之二可以生存。（但據美國「星期六郵報」記者史賓塞所調查最近發表是德國約有此類嬰兒4000人，其中約有2500左右已已經夭折，其餘2500人正在接受治療。）

為了對照以上的發現，可以舉出美軍駐在Heidelberg 司令部Dr. Immon 所調查的為例，他說在1961年中，美軍在西德的醫院生產過16000個小孩，其中都沒有畸形胎，他並廣泛地調查了所有美軍醫院，到今年三月十二日為止雖然會發現過不正常的病例，但却不是比類海豹肢畸形胎，這些立刻都被空運返還美國，而空運檢查室的報告也沒有畸形胎的病例，不過Dr. Immon說在美軍醫院中發現一個畸形胎的病例，但其母親是德國人，她並自動說出在懷孕早期會服用Contergan。

驚人的是英國Lancet 雜誌指出在懷孕初期服用含有Thalidomide 的婦女，其生產畸形胎的病例數也相當高，Dr. Parsons說在最近一次開會中幾乎每個醫師至少有一個病例，所幸者在英國的畸形胎只有百位數，還不是上千的數字。

其他國家只要有出售Thalidomide 的都有報告，向西德購買Contergan 的國家都有病例，諸如到3月22日瑞典有7個病例，比利時有2個，瑞士有4個，黎巴嫩採用葡萄牙製的Softenon 也有七個病例，以色列一個母親服用Distaval也有了畸形嬰兒，祕魯也有一例是因其父親從德國帶回Contergan，在加拿大也有因服用Kevadon而有畸形嬰兒的七個病例，在美國也有數例，一例是Arizona州之Mrs. Sherri Finkbine她發現有畸形胎後因為將過了打胎安全期，所以很快趕到瑞典去打胎，另有一個是一個德國人嫁給美國人，從德國帶了Contergan並在懷孕初期服用，因而生產了一對雙胞胎，一個是短肢畸形，另一個是十二指腸閉鎖及直腸陰道瘻。

還有一個關於雙胞胎的問題，通常雙卵性雙胞胎兩個都有畸形，雖然其程度有點不同。有一個例

子是一對雙胞胎，其中一個骨骼正常但在懷孕五個月時死了，另一個生出來的却是畸形的。

在日本十一月十六日在東京舉行的日本婦產科醫學會東京分會報告提出八個病例中有七個是因服用Thalidomide所引起，還有堀井博士報告他向日本北海道札幌市內主要七個醫院的婦產科調查的結果，在七個醫院中每年生產嬰兒約六千人，其中從去年八月到今年六月底之十一個月當中發現有六人有海豹皮的症狀，並且加上其他一個醫院的海豹肢症共有七個病例。這些病例的母親七個人當中有五個人是妊娠三個月內曾經服用含有Thalidomide的藥物，一個人服用三種安眠藥，而其餘一個則沒有服用任何藥物。

另外，大阪的吹田醫院院長內野滋及其屬下醫生在「日本產科婦人科學會雜誌」第十四卷第十一號上發表其發現的一個病例，其產婦廿二歲，生產頭一胎，因為在懷孕初期三個月內曾患有疲倦，失眠，便秘，眩暈等病，經醫師處方連續服用十五日每天50mg的Thalidomide結果在懷孕期滿生下一個海豹肢胎，該胎兒除了有畸形肢外一切均很正常，其左右手最像海豹肢，長約5公分，小小像上肢狀物直接由肩胛長出，有三隻指頭，三隻均不平均的生長，當中還有兩隻是癒合，沒有關節的感覺，並也沒有可動性。右手較長，約7.2公分，可感覺到和肩胛部成關節，可以做圓周性的運動。即左手成Phocomelie，右手成Hemimelie。從事調查是否會其他原因促成畸形的結果，發現並沒有營養障礙，放射線的影響，子宮的形態異常及胎兒缺氧等等外來之因素，同時雙親都沒有性病，在懷孕期中也沒有特殊的病症，孕婦的病歷也沒有風疹與其他病毒性疾病。糖尿病及Toxoplasma等也沒有。此外追溯雙親的上三代也沒有發現任何先天性畸形及遺傳性疾病。因此內野滋氏等認為可能是由服用Thalidomide所引起的。

在本省至目前經正式發表的只有二例，第一例是十一月二十五日台灣省第十七屆醫學年會上由楊子思醫師提出報告，他於今年九月間在台北市立醫院婦產科發現一個已八個月大的女嬰具有畸形，該女嬰頭腦遲鈍，身體軟弱無力，而且上肢畸形，雙臂彎曲，左臂的長度只有一般嬰兒的三分之二長，雙手手掌向下，不能動作，手指均有短缺，左手只有相連的三個手指，右手只有四指。經詳細調查孕婦的結果一切正常沒有服用他藥，無Virus性疾病

及German Meales，沒有X-ray照射，沒有遺傳性疾病或畸形也沒有近親結婚，只是因孕婦懷孕初期曾因患失眠症連續服用Thalidomide之類的安眠藥，所以推測可能是因此引起，楊醫師乃將該孕婦剩餘的Thalidomide類安眠藥餵于母雞做實驗結果發現生下了一些無殼，薄殼，或蛋殼稍薄的畸形雞蛋，另外將Thalidomide注入五個種蛋，獲得的結果是三隻死亡，一隻正常及一隻短缺左足，由此可以推測可能是因服用Thalidomide類藥所引起的。緊接着在十一月廿七日台北空軍總醫院的骨科主任何亨基醫師提出報告說也發現——兩個多月大的畸形男嬰，其受害程度不嚴重，由X-ray檢查結果右掌骨正常，左掌的第一掌骨短缺不過指頭發育正常。經調查其雙親結果也是一切都很正常：祇是在懷孕期間也 因失眠症曾連續服用日本製含有Thalidomide之「易速眠」Isomin 達四個月之久，因此被認為可能是因服用該藥引起的。

西德有一個婦人不停地服用 Contergan 一直到發生末梢神經炎才停止服用，然而在其以後二胎懷孕時仍繼續服用，但這兩胎都很正常。因此西德有些醫師懷疑Contergan是否就是引起畸形胎的因素，不過大多數的醫師還是認為Contergan是主要因素。Dr. Pfeiffer 認為所有的畸形胎都是多種因素引起的，不會是單單Thalidomide 即能促成畸形的。到目前為止還沒有發現畢竟劑量和形成畸形的程度有如何的關係。不過一般人認為100mg的劑量就足夠引起嚴重的畸形，即使將其劑量加倍也不過只增加少許畸形程度而已。

和Contergan含有之Thalidomide 相似的藥物有Glutethimide，此藥自一九五五年即在瑞士使用，但一直到一九六一年仍沒有畸形胎的發現，此後只有很少的例子，但却是因服用 Contergan 所引起的。

Thalidomide 的新陳代謝知道的還很少，其影響胚胎組織發生的原因迄今還不知道。一般人只知道它不溶于水及脂肪中，同時會作用于成人的神經系統及胚胎中的中胚層之間質組織。其作用性有人在做實驗動物如家鼠，小白鼠，兔子及母雞等等實驗都是失敗了。然而，英國的Sommer G.P.最近報告他的實驗結果說，他實驗的兔子在懷孕八日至十六日間每天每公升體重給于150mg的Thalidomide 他發現有明顯的不正胎（如表四）。經由放射線檢查結果，不正常兔胎兒的長骨發育不全。在

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

美國Murphy在今年五月十日，美國小兒科會議上報告說他將懷孕十二天的實驗鼠以巨量的Thalidomide行腹腔內注射，結果他發現產生了畸形胎。雖然還沒有人證明這種藥是否在人類和實驗動物間會有相同的作用，也就是說雖然實驗證明了Thalidomide對實驗動物發生畸形胎是不是就可以證明人類服用此藥也相同會引起畸形的結果，不過無論如何我們還是要想辦法除去已服用此類藥的孕婦們血中的成分，這當然是件很困難的事，最好的治本之法是教導婦女們不可隨便服用新藥，因為往往在她們知道自己受孕前因誤服新藥而種下了不可挽救的害處。所以主婦們一切還是要遵從醫師的處方。

Algoosediv
 Asmadion
 Bonbrin
 Calmore
 Contergan
 Soronarobetin
 Distaval
 Ectiluran
 Enterosediv
 Gastrinide
 Glutanon
 Grippex
 Imidan
 Imidene Ipnotico
 Isomin
 Kevadon
 Lulamin
 Neo Nibrol
 Neosydyn
 Neurosediv
 Neurodyn
 Noctosediv
 Noxodyn

Poly-giron
 Polygripan
 Predni-sediv
 Profarmil
 Psycholiquid
 Psychotablets
 Quetimid
 Quietoplex
 Sanodormin
 Sedalis
 Sedimide
 Sedin
 Sediserpil
 Sedoval K17
 Softenil
 Softenon
 Talimol
 Tensival
 Thalin
 Thalinette
 Theophilcholine
 Ulcerfen
 Valgis
 Valgraine

現在讓我們從胚胎學的知識來提出這件事，由胚胎學我們知道除了中央神經系統的神經膠質組織外，所有的支持組織都是由間質(Mesenchyme)而來，而四肢均屬支持組織，其骨骼是由四肢胚芽生長而成，在胚胎受精後第四週開始沿着胚胎中央軸的間質就已增殖及膨大形成初期上下肢之肢芽，此後才逐漸拉長形成圓柱形的上肢及下肢，到第六週上下肢的骨骼之初發軟骨已生長很好，並且有些軟骨業已長成，在第七週所有上下肢骨骼的軟骨都已長成，雖然還沒有正式形成骨骼，但成人未來各個獨立骨骼的原發物已明顯可見，第八週以後就開始骨化，第九週已有明顯的長骨因為有一些骨化中心已經出現。現在根據 Dr. Lenz 的調查報告說50個病例中有45個病例母親是受孕後30天到60天當中服用Thalidomide藥物才會引起的結果，可以猜測是否Thalidomide作用在長骨上的作用：就是在胚胎間質要開始形成上肢及下肢一直到長骨的骨化中心形成並也開始骨化當中的時間才會有作用，在這段期間之前後是否就沒有作用？這是有待證明的的工作。胚胎學上的異常雖說有因骨后軟骨(Epiphysical Cartilage)的發育不全之侏儒。(Achondroplastic dwarf)，但這是不是可以說該藥影響骨后軟骨呢？總之Thalidomide已為形成畸形胎開闢了一條新路。有關此類病例研究諸如什麼是形成海豹肢畸形胎的主要因素？而它是作用在什麼地方？它是如何抑制上、下肢的生長呢？並且也有人懷疑Thalidomide對於形成痛症是否也是原因？這些均有待研究加以證明，不過這類事終歸是個悲劇，歐洲已有如此可怕的病例數，我們希望在台灣只有到目前為止經人報告的寥寥幾個病例。以下有49種藥物是直接或間接混合他藥製成之含有Thalidomide的藥品，請大家注意不可服用。

