

経口避妊薬の催奇性に関する発生学的・ 細胞遺伝学的研究

旭川医科大学生物学教室

美甘 和哉, 上口勇次郎, 舟木 賢治

旭川医科大学産婦人科学教室

芳賀 宏光, 山田 隆一

研究目的

経口避妊薬の避妊効果はきわめて優れており、すでに世界各国で広く使用されている。しかし、排卵抑制機序、服薬者自身への副作用、悪性腫瘍発生、服薬中止後の性機能への影響などの問題が完全には解決されておらず、特に催奇性については今後の研究に待たれる点が多く残されている。

Carr (1967, 1970) が経口避妊薬中止後の流産胎児に染色体異常、特に多倍体が増加していると発表して以来、多くの報告があるが、ヒトにおける研究は、対照群と服薬群との background の不一致、避妊薬の量、種類、服薬期間及び中止後から妊娠成立までの期間の不一致、統計学的検討に必要な例数の問題等があり、研究成績の解釈が複雑、困難である。

美甘らは遅延排卵によって生ずる退化変性卵から、発生異常、染色体異常、特に多倍体の増加を実験動物で確認しており、経口避妊薬中止後にもこのような遅延排卵を生ずる可能性を否定することが出来ない。

経口避妊薬が卵子、排卵、受精、及びその後の発生過程に何らかの影響をおよぼすとすれば、(1) 経口ステロイドの卵巣内卵への直接作用、(2) 経口ステロイドの直接作用ではなく、排卵抑制による影響、(3) 服薬中止後における内分泌、卵成熟、排卵、受精、その後の発生過程への影響、などが考えられる。

そこで、我々は本学で飼育しているチャイニーズハムスター (closed colony) を使用し、経口避妊薬投与中止後の催奇性に関する研究を行った。このコロニーの動物は極めて規則

的な4周期を有し、染色体が22であるなど、この研究に適する特性を備えている。

研究方法

経口避妊薬としてソフィアC (norethisterone 2mg, mestranol 0.1mg) を使用したが、予備実験の結果、チャイニーズハムスターに対する完全排卵抑制最少量は200 $\mu\text{g}/\text{day}$ と判明したので、0.05 ml 中200 μg 含有する水懸濁液を1日1回経口投与し、本実験を行った。

対照群は性機能が回復していると思われる第1回分娩・離乳後の第5周期及び未産正常周期とし、排卵抑制群は第1回分娩・離乳後第1周期(40日間排卵抑制)、経口避妊薬40日間投与後第1周期の各群とした。

未産正常周期を除く各群について、卵管内卵を採取、染色体標本作製し、特に染色体不分離に注目して染色体分析を行った。

染色体標本作製は、従来、Tarkowski (1966) の方法が用いられていたが、卵細胞膜破損による染色体流失の欠点があった。そこで、最近我々が考案した標本作製法を用いて (Kamiguchi, Funaki and Mikamo, 1976) 標本作製成功率80%以上をえた。この成功率は従来の方法と比べて格段に高いものである。本法では卵採取から卵をスライドグラスに定着させるまでを、すべて実体顕微鏡下で観察しながら行うため、破損卵をその過程で除外することが可能である。また、特に、卵の固定、乾燥の際に卵細胞膜が破損されないように工夫されている。

一方、胎仔の発生学的・解剖学的検討は、前述の全群について、妊娠後期(18.5日)に行った。

研究結果

(1) 卵管内卵は第Ⅱ成熟分裂中期にあり、染色体数はhaploid ($N=11$)である。

この時期の染色体分析により、第Ⅰ成熟分裂における染色体異常行動(特に染色体不分離)を検討することが出来る。

なお、卵原細胞増殖期の分裂異常で生じた巨大卵が散発したが、本実験とは明らかに無関係な異常であるから、染色体異常出現頻度の算定では除外した。

染色体異常頻度は表1、図1のごとく離乳後第5周期(対照)1.7% ($\frac{9}{519}$)、離乳後第1周期5.4% ($\frac{16}{294}$)、経口避妊薬40日間投与後第1周期4.7% ($\frac{13}{275}$)であった。

この結果は、排卵抑制各群の第1周期における染色体異常は、対照に比し、統計的にも有意に増加していることを示す。

(2) 各群において 内に精子を証明した動物のうち妊娠に失敗した頻度を検討したが、妊娠失敗率は対照群0に対し、排卵抑制群においては各群とも約10%であった。

(3) 妊娠18.5日に開腹し、黄体及び胎仔の観察を行った母獣数は各群少なくとも20頭である(表2、図1)。

黄体数から着床確認数を引いた数を早期死卵数とし、着床を確認し得た胎仔を正常胎仔と異常胎仔に分類した。異常胎仔には、外表奇形、発育障害胎仔(他の胎仔の平均体重の70%以下)、死亡胎仔・胎芽などが含まれる。

正常胎仔、早期死卵および異常胎仔の三者の黄体数に対する割合は、それぞれ、未産正常周期(黄体総数185、以下同じ)84.3%、8.6%、7.0%、離乳後第5周期(247)83.4%、8.5%、8.1%、離乳後第1周期(188)74.5%、17.6%、8.0%、経口避妊薬40日間投与後第1周期(419)76.1%、17.9%、6.0%であった。すなわち、各排卵抑制群の第1周期においては、早期死卵数の増加を認めた。しかし、異常胎仔数は全群において差を認めなかった。

考察

生理的に40日間排卵が抑制されている分娩・離乳後第1周期(このコロニーの動物では後分娩排卵の起こらないことが確認されている)と経口避妊薬による40日間排卵抑制後第1周期における染色体異常頻度は対照に比し、ほぼ同程度に増加していること、18.5日における胎仔の観察によっても、正常胎仔数の減少、早期死卵数の増加と言う共通した成績を得ていることから、現段階では、第Ⅰ成熟分裂期の染色体不分離の増加および18.5日における異常の増加は経口避妊薬の直接的な作用によって生ずるものではなく、むしろ、排卵抑制そのものによると考えられる。

ちなみに、早期死卵数とは黄体から着床卵数を引いた数であり、受精をしなかった卵、受精後早期に死亡した卵などが含まれるが、なお、排卵出来ないまま黄体化したものが含まれる可能性も否定出来ない。

一方、今回の報告では触れなかったが、生理的・人為的排卵抑制が、黄体数や排卵数に変化を生じさせることも観察されたので、生理的排卵抑制と経口避妊薬による排卵抑制を全く同一視することは出来ないと考える。

本実験でも、もし、分娩・離乳後第1周期群における検討を怠り、単に対照群と経口避妊薬投与群だけを比較したのであれば、経口避妊薬の直接作用により異常が増加すると言う早急な結論に達したかもしれない。

今回の研究によって、経口避妊薬による排卵抑制後の催奇性に関して、いささかの知見を得ることが出来たが、さらに、内分泌、受精、初期卵割、着床などへの影響、および排卵抑制後の妊娠不成立・流産の詳細な実態調査、また、第2周期以降に排卵される卵についての検討、等々が残されており、今後の研究によって解明すべき点が多いと考える。

要約

チャイニーズハムスターに経口避妊薬を投与して40日間排卵を抑制し、卵巣卵に及ぼす影響を検討する目的で第Ⅱ成熟分裂期の細胞遺伝学的調

査と妊娠後期の発生学的調査とを行った。正常周期および妊娠・授乳による約40日間の生理的排卵抑制後の卵や胎仔についての同様の調査と比較した結果、人為的・生理的排卵抑制がともに第I成熟分裂の染色体不分離と発生初期の死亡卵とを増加させる作用のある可能性が指摘された。ただし、この両群の間で、染色体異常卵、初期死亡卵ともに出現頻度がほとんど同程度であり、投与された薬品の直接的影響を認めることはできなかった。

発表

I 著書・論文

- 1) 美甘和哉：卵子のagingと先天異常，北海道医学雑誌 52巻：226-232, 1977年
 - 2) 美甘和哉：哺乳類卵子および未着床胚の染色体観察と分析，臨床婦人科産科 31巻：1137-1141, 1977年
 - 3) 美甘和哉：染色体異常発生要因，「染色体異常-ヒトの細胞遺伝学-」分担執筆 朝倉書店印刷中
 - 4) 美甘和哉：生殖細胞のエイジング-染色体異常の発生機構- 代謝 15巻(臨時増刊号)印刷中
 - 5) Y.Kamiguchi, K.Funaki and K.Mikamo: A new technique for chromosome preparation of the murine oocytes. Jap.J.Human Genet., 22: 179-181, 1977
 - 6) Y.Kamiguchi, K.Funaki and K.Mikamo: Chromosomal anomalies caused by intrafollicular overripeness in the early zygotes. Jap.J.Human Genet., 22:182-183, 1977
 - 7) 上口勇次郎, 舟木賢治, 美甘和哉：げっ歯類卵子および未着床胚の染色体標本作製法。先天異常 18巻 印刷中
- ### II 学会発表
- 1) 美甘和哉：放射線の卵巢照射は染色体不分離を誘発するか，第9回放医研シンポジウム-発癌と遺伝障害- 昭和52年12月 千葉
 - 2) 上口勇次郎, 舟木賢治, 須田稔, 美甘和哉：チャイニーズハムスターの排卵時刻及び後分娩排卵の有無について，日本実験動物研究会第12回研究発表会 昭和52年8月 西宮
 - 3) 舟木賢治, 上口勇次郎, 美甘和哉：チャイニーズハムスターの排卵，着床，出産の経年的変化。日本実験動物研究会第12回研究発表会 昭和52年8月 西宮
 - 4) 芳賀宏光, 山田隆一, 清水哲也, 上口勇次郎, 舟木賢治, 美甘和哉：経口避妊薬の催奇性に関する発生学的，細胞遺伝学的研究。第25回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会 特別講演 昭和52年9月 札幌
 - 5) 芳賀宏光, 山田隆一, 清水哲也, 上口勇次郎, 舟木賢治, 美甘和哉：排卵抑制後の回復周期における卵および胎仔の異常について，第20回日本不妊学会北海道地方部会 昭和53年1月 札幌
 - 6) 上口勇次郎, 舟木賢治, 小出展久, 美甘和哉：遅延排卵と発生・染色体異常 第20回日本不妊学会北海道地方部会 昭和53年1月 札幌
 - 7) 舟木賢治, 上口勇次郎, 菅原茂樹, 美甘和哉：母体の加齢と染色体異常の生成機序について 第20回日本不妊学会北海道地方部会 昭和53年1月 札幌

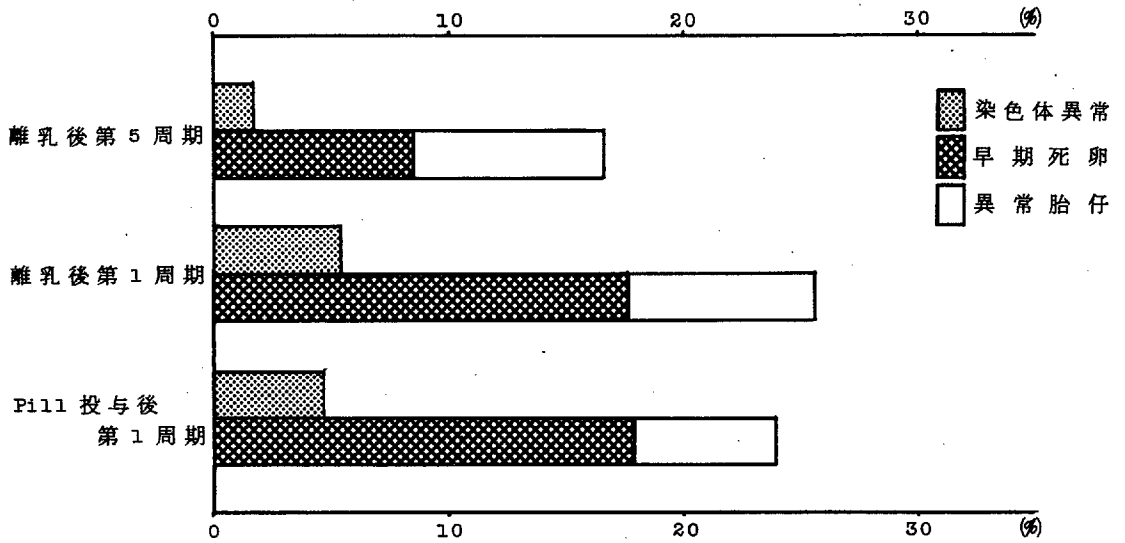
表 1 卵管内卵(第 2 成熟分裂中期)の染色体異常

周期の種類	動物数	黄体数 (平均)	採取卵数	標本数 (%)	正常卵 (%)	異常卵 (%)
離乳後第 5 周期 (150~180日令)	82	597 (7.3)	597	519 (86.9)	510 (98.3)	9 (1.7)
離乳後第 1 周期 (110~150日令)	44	334 (7.6)	334	294 (88.0)	278 (94.6)	16 (5.4)
Pill 40日間 (150~180日令)	54	346 (6.4)	346	275 (79.5)	262 (95.3)	13 (4.7)

表 2 18.5日(胎令)における胎仔異常

周期の種類	動物数	黄体数 (平均)	胎仔数 (平均) (%)	正常胎仔数 (平均) (%)	異常胎仔数		
					異常胎仔数 (%)	早期死卵数 (%)	合計 (%)
離乳後第 5 周期 (150~180日令)	32	247 (7.7)	226 (7.1) (91.5)	206 (6.4) (83.4)	20 (8.1)	21 (8.5)	41 (16.6)
未産正常周期 (110~150日令)	27	185 (6.9)	169 (6.3) (91.4)	156 (5.8) (84.3)	13 (7.0)	16 (8.7)	29 (15.7)
離乳後第 1 周期 (110~150日令)	20	188 (9.4)	155 (7.8) (82.5)	140 (7.1) (74.5)	15 (8.0)	33 (17.6)	48 (25.6)
Pill 40日間 (150~180日令)	53	419 (7.9)	344 (6.5) (82.1)	319 (6.0) (76.1)	25 (6.0)	75 (17.9)	100 (23.9)

図 1 染色体異常（卵管内卵）および胎仔異常（18.5日齢）の頻度



↓
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
↓

研究目的

経口避妊薬の避妊効果はきわめて優れており、すでに世界各国で広く使用されている。しかし、排卵抑制機序、服薬者自身への副作用、悪性腫瘍発生、服薬中止後の性機能への影響などの問題が完全には解決されておらず、特に催奇性については今後の研究に待たれる点が多く残されている。