

# 排卵誘発妊娠による心身障害発生 の防止対策に関する研究

## (分担研究報告書)

東京大学医学部産科婦人科学教室

水野正彦

### 研究計画

排卵誘発妊娠による心身障害発生の防止対策を考える第一歩として、本年度我々は、排卵誘発剤、特にゴナドトロピンが卵胞の発育・卵の成熟分裂・受精卵の発育あるいは、妊娠の全経過にどのような影響を与えるかについて、以下のような検討を行なった。

#### I ゴナドトロピンによる過排卵誘起の第1減数分裂におよぼす影響

##### 1. 材料ならびに影響

生後16～20週、体重32～42gの成熟処女Chinese hamsterを用い、PMS (Serotropin; 帝国臓器) およびHCG (HCG-mochida; 持田) により、過排卵をおこさせた。PMSは、6単位をestrusの日の午後2時に腹腔内に投与し、HCGはPMS投与の48時間後に6単位腹腔内に投与した。排卵した卵は、HCG投与の翌朝卵管から採取し、染色体分析を行なった。

また、対照としては、無処置のhamsterからestrusの日の朝、卵管内から採取した卵を用いた。

第2減数分裂中期の標本作成は、美甘らの方法に準じて行なった。

##### 2. 成績

卵管内から回収された卵の1匹当りの平均数は、無処置群では7.6コであり、PMS-HCGにより過排卵がおきたことは確かである。

作成した染色体標本について明瞭に染色体分析ができたのは、無処置群では76コの卵のうちの67コ(88.2%)であり、またPMS-HCGによる過排卵群では129コのうちの86コ(66.7

%)であった。

分析できた卵について、異常染色体数を示す卵の出現率は、無処置群で9%、過排卵群で5.8%であった。そして、2群間における出現率は、推計学的には有意の差を示さなかった。

##### 3. 考案

我々の実験ではPMSはestrusの日に投与し、HCGはその48時間後、膣スメヤーがdiestrusを示す時に投与して、過排卵をおこさせた。したがって、この時には未だ卵の卵胞内過熟はおきていないと考えられる。

先の実験において、我々はHCGの投与を遅らせると、卵胞内過熟によると思われる卵の異常が、排卵後の受精卵で高率に認められることを明らかにした。しかし、今回の実験によって卵胞内過熟を伴わない過排卵では、少なくとも第1減数分裂の異常はおきないことが示唆される成績が得られた。

ヒトにおけるゴナドトロピンによる排卵誘発療法でも投与量・投与間隔に関連して卵胞内での卵の過熟・過排卵など我々が動物実験的に観察してきたのと類似の現象がおきる可能性がある。これに関し、過排卵は卵の卵胞内過熟よりは、卵の発育にとって安全であるらしいという、我々の成績は、ゴナドトロピン療法を施行する際にどのような方式を選択すればよいかについて、考案となる成績と思われる。

我々のこの実験では、染色体分析可能な標本作成率が、特に過排卵群で悪かった。これには、過排卵した卵そのものの脆弱性など過排卵と関連した因子も考えられるが、標本作成技術の問題も考

慮しなければならぬ。この実験で観察した卵の個数が、未だ充分には多くないということをも含め、今後更に検討を重ねる予定である。

## II ギナトトロピンによる排卵誘起が、その後の妊娠および胎仔におよぼす影響

PMS-HCG による誘発排卵妊娠を成熟マウス(ICR-JCL, ICR-CD1)に起こさせ、胎仔の骨格異常を観察したが、異常発生率は自然妊娠の場合と差がなかった。

次に、Wistar 今道ラットを用いて、PMS-HCG の投与量を変えて排卵・妊娠および、胚・胎仔におよぼす影響を検討した。その結果、排卵数に関しては、PMS-HCG が  $50\text{ iu} - 50\text{ iu}$  の時が最も多く、妊娠率に関しては  $50\text{ iu} - 25\text{ iu}$  が最も多く、それ以上の投与量ではかえって妊娠率が低下すること、また更に死亡胚・胎仔の発生率に関しては、誘発排卵妊娠では一般に、自然排卵妊娠より高くなること、などがわかった。

また、外表奇形に関しては、誘発排卵妊娠でも全く認められなかった。

## III ギナトトロピンによる誘発排卵の受精におよぼす影響

### 1. 方法

JCL:ICR系成熟マウスを用いて、PMS-HCG 投与で排卵を誘発し、卵子の体外受精によって、誘発排卵と異常受精の出現頻度との関連を検討した。

排卵誘発方法として、①PMS投与量、②PMS-HCG の投与間隔および ③HCG の投与量について特に焦点をあて、排卵数および排卵卵子の受精能を調べた。

### 2. 成績および考察

PMS-HCG の投与間隔を 36, 48, 60 時間の 3 種類とし、HCG の投与量は  $5\text{ iu}$  に統一して PMS の投与量を 2.5, 5, 10, 15 および  $20\text{ iu}$  に変化させたところ、平均排卵数は 36 時間間隔区では  $5\text{ iu}$  PMS が最も高く、 $(2.18 \pm 4.41)$ 、 $10\text{ iu}$  以上では急減した。48 時間区では排卵数の最高値  $(3.04 \pm 3.82)$  は  $10\text{ iu}$  区で得られ、60 時間区では  $15\text{ iu}$  区へ移った  $(2.62 \pm 4.36)$ 。受精の場の精子濃度を  $25/\mu\text{L}$  に統一して体外受精を試みた結果、受精

途上における異常受精の出現頻度は 36 時間区では PMS が  $10\text{ iu}$  で最も高く  $(15.9\%)$ 、48 時間区では  $15\text{ iu}$   $(26.7\%)$ 、60 時間区では  $20\text{ iu}$   $(12.7\%)$  に最も多く見られた。

以上の結果から、36, 48 および 60 時間のいずれの区においても異常受精の出現頻度は排卵数が低下し始める PMS 投与量、すなわち明らかに過剰量と思われる量において最も高い頻度でみられること、および、その投与量は投与間隔によって、異なることがわかった。

## IV HMG のヒト卵胞ステロイド生合成におよぼす影響

### 1. 方法

卵胞期後期における開腹予定患者 4 例を対象とし、そのうち 2 例に術前 4 日間 HMG  $150\text{ iu}$  を連日筋注した。無処置の 2 例は対照とした。手術は、主卵胞と第 2 直径を有する随伴卵胞を出し、各々一部を組織学的に検討し、残りはスライスとして、acetate- $^{14}\text{C}$  を基質として 3 時間培養し、各種性ステロイドへの  $\text{C}^{14}$  の取り込みを分析した。

### 2. 成績および考察

HMG 投与例中、1 例は progesterone 産生の増加した排卵前卵胞、他例は破裂直後の卵胞が認められ、共に内因性 LH の surge 後と判断されたが、併存する卵胞は 2 例共、成熟卵胞の組織像を呈し、機能上も estradiol  $17\beta$  を最大産生ステロイドとする estrogen 優位型を示した。

これに対して、無処置例では成熟卵胞、排卵前卵胞などの主卵胞に併存する卵胞は、全て種々の程度の閉鎖徴候を示し、機能上も androstenedione を最大ステロイドとする androgen 優位の産生パターンが示され estrogen は微量に留まった。

以上、HMG 投与の影響として主卵胞に併存する HCG 投与例で、内因性 LH-surge 後における estrogen dominant な active follicle の存在は注目される。

↓ 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

#### 研究計画

排卵誘発妊娠による心身障害発生の防止対策を考える第一歩として、本年度我々は、排卵誘発剤、特にゴナドトロピンが卵胞の発育・卵の成熟分裂・受精卵の発育あるいは、妊娠の全経過にどのような影響を与えるかについて、以下のよう  
な検討を行なった。