

実験動物においてゴナドトロピンによる排卵誘発 がその後の妊娠および胎仔に及ぼす影響

東北大学医学部産科学婦人科学教室

鈴木 雅洲, 阿保 秀夫
赤間 正弘, 高林 俊文

研究目的

今日、無排卵症に対する有力な治療法として各種の排卵誘発法が繁用され、それまで子宝に恵まれなかつた多くの不妊婦人に妊娠・育児の喜びを与えている。

しかし、生殖生物学的領域からみれば、未だ検討を要す諸問題が以前として残されている。臨床的にも排卵誘発後の妊娠においては、多胎妊娠による低体重児出生と共に、wastage が問題とされているが、自然流産の多くが重篤な先天異常による自然淘汰現象と考えられることから、排卵誘発と先天異常の因果関係の有無を早急に解明することが望まれている。

我々は本分科会において、「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」の中で、催奇形実験を分担し検討を試みており、以下に本年度の研究結果を報告する。

実験材料ならびに方法

I 成熟マウスにおけるPMS-hCG誘発排卵が胎仔骨格に及ぼす影響

実験動物としてICR-JCL系とICR-CD1系の成熟マウスを使用し、誘発排卵群(PMS-hCG処置群)と自然排卵群(無処置対照群)を妊娠させ、胎仔の骨格標本を作成し、観察結果を検討した。

14~18週令のvirginマウスに、性周期に関係なくPMSおよびhCGを48時間の間隔で腹腔内に注射して排卵を誘発し、18~25週令の同系統の雄マウスを用いて自然交配を行なった。

陰腔形成を確認した日を妊娠0日目とし、妊娠18日目に頸椎脱臼によって屠殺・開腹し、生存胎仔についてDowson法の変法により骨格染色を行ない標本を作製し、骨格異常の有無を観察した。II 成熟ラットにおけるPMS-hCG誘発排卵が妊娠および胎仔に及ぼす影響

実験動物としてWistar-今道ラットを使用し、誘発排卵群と自然排卵群について、以下の如き項目に関する実験・観察を試み、その各項目の観察結果を比較検討した。

【1】 排卵数に関する観察

14~18週令の4日周期virginラットを用いた。処置群では、陰脂垢像によりIV期を確認した午後3時頃にPMSを皮下~筋注射し、その54時間後(午後9時頃)にI期であればhCGを腹腔内に注射して排卵を誘発し、hCG注射の翌日午後エーテル麻酔死させて開腹し、卵管からの採卵数を観察した。対照群では、陰脂垢像により自然排卵日を判定し、採卵した。

【2】 交配・妊娠および胚・胎仔に関する観察

実験動物として14~19週令のWistar-今道Virginラットを使用し、処置群の排卵誘発には【1】と同じ方法を用いた。前もって受精能力を有することを確認した18~25週令の同系統の雄ラットを用いて、自然交配を行なった。

精子確認日を妊娠0日目とし、妊娠20日目にエーテル麻酔により屠殺・開腹し、交尾率、妊娠率、子宮および卵巣の状態、胎仔の子宮内分布状況、着床胎仔数を観察した。生存胎仔は体重を計測し、外形観察の後、内性器により性別を判定し、

更に骨格標本の作製に供した。

研究結果

I マウス胎仔の骨格標本の観察(表1参照)

ICR-JCL系マウスおよびICR-CD1系マウスのいずれの実験群においても奇形は認められなかった。

変異については、ICR-JCL系の無処置群で13%、5 i.u.-5 i.u.群で14%、ICR-CD1系の無処置群で14.5%、5 i.u.-5 i.u.群で9.2%、10 i.u.-10 i.u.群で12.5%、20 i.u.-20 i.u.群で17.2%に認められたが、有意の差は認められなかった。

II PMS-hCG前処置ラットの妊娠に及ぼす影響の観察

[1] 排卵数に関する観察(Table 2参照)

PMS投与のみでhCG投与をしない場合には、排卵率は低く、排卵数も自然排卵数より少なかった。

[2] 交配、妊娠および胚・胎仔に関する観察(表3参照)

PMS-hCGの量により、0 i.u.-0 i.u.(無処置)、50 i.u.-25 i.u.、50 i.u.-50 i.u.、50 i.u.-100 i.u.の4群に分け観察した。

50 i.u.-100 i.u.では妊娠率が低下する傾向が認められた。

一腹平均の総着床数および生仔数に有意な差は認められなかった。

処置群では無処置群に比し、死亡胚胎仔率が高い傾向がみられた。

奇形仔は認められなかった。

考 察

今回の報告を含め我々の現在までの動物実験の結果から考えるに、性腺刺激ホルモンを使用して排卵を誘発し妊娠させたマウスやラットは、自然排卵の妊娠に比し、生存胎仔平均体重や哺育率が低くなる一方、平均着床数や死亡胚胎仔率が高くなるものと思われる。

これは性腺刺激ホルモン投与による母体内分泌環境の変化および排卵数の増加、それに伴う異常卵の出現、受精および着床条件の変化、更に胚胎環境の変化などによるものと考えられる。したがって、これらの変化を少なくすることにより、早期のwastageを防止することが可能と思われ、この点からも適正な投与方法(投与量や投与間隔など)が望まれる。

奇形発生学的見地からは、例外的にマウスの実験で西村ら(1958)の骨奇形発現、Elbling(1975)の外表奇形発現と性比の変化の報告があるが、一般的には悉無津に従って障害は致死作用を来たすとしても、催奇形性を呈する可能性は少ないものと推定される。

我々の現在までの実験結果も、催奇形性には否定的である。

しかし、排卵誘発妊娠と心身障害発生との因果関係に結論を出すには、もっと多数のより詳細な検討が必要である。

要 約

I ICR系マウスを用いて、自然排卵群とPMSおよびhCGの種々の組み合わせによる誘発排卵群を妊娠させ、その胎仔の骨格標本を観察した。

① いずれの群にも奇形は認められなかった。

② 変異出現率に有意の差はなかった。

II Wistar-今道ラットを用いて、自然排卵群とPMSおよびhCGの種々の組み合わせによる誘発排卵群とで、排卵・妊娠および胚・胎仔に及ぼす影響を観察し、比較検討した。

① 50 i.u.-50 i.u.で平均排卵数が最も多かった。

② 50 i.u.-100 i.u.では妊娠率が低かった。

③ 誘発排卵群では自然排卵群に比し死亡胚・胎仔率が高かった。

④ 各群に奇形仔は認められなかった。

表 1. 骨格標本の観察結果 (マウス胎仔)

		ICR-JCL系マウス		ICR-CD1系マウス			
		0-0	5-5	0-0	5-5	10-10	20-20
投与量 PMSG (iu)	0-0	0-0	5-5	0-0	5-5	10-10	20-20
	100	100	100	98	80	58	
検体数	0	0	0	0	0	0	
奇形	3 (3)	2 (2)	1 (1.3)	0	2 (2.5)	1 (1.7)	
頸椎分離	3 (3)	8 (8)	5 (6.6)	4 (4.1)	3 (3.8)	4 (6.9)	
胸椎分離	4 (4)	3 (3)	2 (2.6)	4 (4.1)	3 (3.8)	4 (6.9)	
頸肋骨	3 (3)	1 (1)	3 (3.9)	1 (1.0)	2 (2.5)	1 (1.7)	
腰肋骨	13 (13)	14 (14)	11 (14.5)	9 (9.2)	10 (12.5)	10 (17.2)	
合計							

Table2. Number of ovulated ova in adult rats treated with various dose of gonadotropins

(Wistar-Imamichi rats)

Hormonal dose PMS (iu) hCG (iu)	0	25	25	25	50	50	50	50
	0	0	25	50	0	25	50	100
No. of rats used	5	5	5	5	5	5	5	5
No. of rats ovulated Ovulated rate (%)	5 100	2 40	5 100	5 100	1 20	5 100	5 100	5 100
No. of ovulated ova Range	6~14	2, 4	12~28	14~34	23~62		24~86	28~66
Average	12.2	3	18.8	23.4	2	36.4	52.8	41.4

表3. PMS-hCG前処置がラットの妊娠および胚胎子におよぼす影響

(Wistar-今道)

PMS-hCG (iu) (iu)	交尾率 (%)	妊娠率 (%)	総着床数 (一腹平均)	生仔数 (一腹平均)	死亡胚胎仔数 (%) I.S. P.R. M.F.	奇形仔数	生仔 平均体重(g)	性比 (♂/♀)
0-0	4/5 (80)	3/4 (75)	37 (12.3)	35 (11.7)	1 1 0 (5.7%)	0	4.11	1.18
50-25	4/5 (80)	3/4 (75)	41 (13.7)	37 (12.3)	3 1 0 (10.8%)	0	3.84	0.95
50-50	5/5 (100)	3/5 (60)	47 (15.7)	43 (14.3)	2 1 1 (9.3%)	0	3.86	0.81
50-100	5/5 (100)	2/5 (40)	27 (13.5)	24 (12)	3 0 0 (12.5%)	0	3.63	0.8

↓
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

今日、無排卵症に対する有力な治療法として各種の排卵誘発法が繁用され、それまで子宝に恵まれなかった多くの不妊婦人に妊娠・挙児の喜びを与えている。

しかし、生殖生物学的領域からみれば、未だ検討を要す諸問題が以前として残されている。臨床的にも排卵誘発後の妊娠においては、多胎妊娠による低体重児出生と共に、wastage が問題とされているが、自然流産の多くが重篤な先天異常による自然淘汰現象と考えられることから、排卵誘発と先天異常の因果関係の有無を早急に解明することが望まれている。

我々は本分科会において、「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」の中で、催寄形実験を分担し検討を試みており、以下に本年度の研究結果を報告する。