経口避妊薬服用後妊娠または月経不順婦人妊娠による心身障害発生の防止対策に関する研究

とくに経口避妊薬の妊卵の染色体に及ぼす影響について

山形大学医学部産科婦人科学教室
広井正彦・李　裕華

1. 研究目的

経口避妊薬服用中止後に妊娠した場合には，経口避妊薬に含有されているステロイドホルモンの卵子に対する直接作用や，長期間の排卵抑制にともなう変性卵による妊娠などが考えられる。このような妊娠が成立した場合に，流早産や胎児への障害を起す可能性がある。著者らはすでにWistar系ラットを用い

(1) 性ステロイドの雌ラットの性周期および妊孕性に及ぼす影響

(2) 妊娠前および妊娠中に性ステロイドを投与した際の胎児に及ぼす影響

(3) 妊娠以前の性ステロイド投与による黄体数および着床数に及ぼす影響

などにつき観察し，性ステロイドは投与量および投与期間が増加するにつれて性周期・妊孕性も障害されるが，外表・内臓奇形はとくに認められず，黄体数に比して着床数の低下することを認めた。従って，ここでは未着床妊卵の染色体に及ぼす影響について観察した。

2. 研究方法

恒温恒湿下にて飼育した規則正しい性周期を示した成熟Wister系ラットに ethynodiol diacetate 5＋mestranol 1を含有しているovulenを懸濁液にして胃ゾンデを用い強制的に1日1回経口的に2週間投与した。毎朝午前9時に膣スメアを採取し，スメア中に精子を見出した日を妊娠第1日目とした。妊娠第5日目に屠殺2時間以前に腹腔内にcolchicine 10㎎を注射した。屠殺後直ちに子宮を摘出し，0.09％食塩水にて子宮膣内を洗滌し，妊卵を採取した。この妊卵を0.7％sodium citrate 1㎖に207 IUのhyaluronidaseを溶解した液1㎖中に入れ，37℃20分間培養した。その後この妊卵を固定しGiemsa染色にて染色体の分析を行った（表1）。

3. 研究成績

(1) 薬剤を投与しない対照群

何らの処置をしないラット64例を用いた。妊卵64個を回収したが，1例のラットで平均9.5個の妊卵をえたことになる。このうち250個の妊卵を染色体分析したが，異常は4.4％の11例にみられた。

(2) ovulen 0.25㎎／day投与群

ovulen 0.2㎎／dayを2週間投与後妊娠したラット28例を用いた。合計250個の妊卵を回収し，そのうちの80例に染色体分析を行ったが，核型異常は4例（5％）にみられた。

(3) ovulen 0.5㎎／day投与群

ovulen 0.5㎎／dayを2週間投与後妊娠したラット20例を用いた。合計125個の妊卵を回収し，そのうち33個に染色体分析を行ったが，核型異常は3例（9.1％）にみとめられた（表2）。

4. 考　察

妊娠初期に切迫流産や妊娠診断の目的などで性ステロイドを投与すると，児に奇形が出現すると報告されている。これに対し有意差がないとの報告もあり，性ステロイドと胎児奇形発生との因果関係について必ずしも一致した結論はえられていない。わが国でも厚生省が「流産防止剤の安全性に関する研究班」に委託して行った調査でも，統計学的な有意差がえられていないと結論づけている。[1) 2)]

これは主として妊娠初期に投与された性ステロイドの胎児に対する直接作用や，妊娠中に投与された性ステロイドが他の代謝系に変化を与えてこの間接的な作用により胎児に障害を与える可能性が考えられる。

一方，近年経口避妊薬が多く用いられるようになると，妊娠初期に誤って服用する例が注目されるようになったが，服用中止後の妊娠例では長期間の排卵抑制に伴う変性卵による妊娠の可能性が指摘されて来てい

る。この因果関係を明確にするために，雌ラットに種々の量の性ステロイドを妊娠前に投与したが投与量および投与期間が増加するにつれて，着床率が低下した。そこで未着床妊卵の染色体分析を行ったが，ホルモン投与例にやや染色体異常が高い傾向を示した。さらに症例を増加して検討する必要があると思われる。

5. 要　約

妊娠5日目のWistar系雌ラットの未着床妊卵を採取して染色体分析を行い，ovulen 2週間投与後の妊娠例に，核型異常をやや高率に認めた。

参 考 文 献

1. 厚生省医薬品情報№5，黄体ホルモン剤と先天異常に関する疫学調査について，1976.
2. 広井正彦：妊娠中の性ホルモン投与に警告，臨婦産，29；516，1975.

学 会 発 表

1. 李裕華，斎藤憲康，広井正彦：異常内分泌環境下における未受精卵の異常児発現機構に関する基礎的臨床的研究，第30回日産婦会総会，昭和53年4月，福岡市。
2. 李裕華，斎藤憲康，広井正彦：妊娠以前のホルモン投与が胎仔および受精卵に及ぼす影響について，第23回日本不妊学会総会，昭和53年11月，東京都。

表1　Experimental Design

Mating
↓
Injected 10 mg of colchicine into the abdominal cavity 2 hours before sacrifice
↓
Killed on the 5th pregnant day
↓
Flashed out the fertilized ova from the uteri in 0.09 % sodium chloride solution
↓
Mixed with 1 ml of 207 IU hyaluronidase diluted into 1 ml of 0.7 % sodium citrate solution
↓
Incubated for 20 minutes at 37°C
↓
Fixed and stained

表2　Cytogenetic Effects Of Ovulen On Meiosis In Fertilized Ova

	Control	0.2 5 mg/day	0.5 mg/day
NUMBER OF FEMALE RATS EXAMINED	64	28	20
NUMBER OF OOCYTES COLLECTED	610	250	125
MEAN NUMBER OF OOCYTES PER RAT	9.5	8.9	6.2
NUMBER OF OOCYTES ANALYSED	250	80	33
OOCYTES WITH CHROMOSOME NUMERICAL ANOMALIES	11	4	3
2n - 1	4	1	1
2n - 2	3	2	1
2n + 1	3	1	1
PERCENT OF CHROMOSOME ANOMALIES	4.4%	5.0 %	9.1 %

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

1.研究目的

経口避妊薬服用中止後に妊娠した場合には,経口避妊薬に含有されているステロイドホルモンの卵子に対する直接作用や,長期間の排卵抑制にともなう変性卵による妊娠などが考えられる。このような妊娠が成立した場合に,流早産や胎児への障害を起す可能性がある。