

ethynodiol diacetate と mestranol 合剤投与中止後の妊娠と胎仔に及ぼす影響

京都府立医科大学産婦人科学教室

岡田 弘二・東山 秀聲

1. 研究目的

経口避妊薬服用中止後における性機能は、その回復にある程度の期間を要することが知られている。⁽¹⁾したがって、経口避妊薬中止直後の時期における妊娠の成立、あるいはその妊娠による胚仔が何らかの影響を受けること、とくに胚仔の発育障害や奇形の発生が懸念されている。本研究ではこれらの諸点を明らかにする目的で、現在経口避妊薬として一般に使用されている ethynodiol diacetate と mestranol の合剤の妊娠前の投与が、投与中止後の妊娠および胚仔に及ぼす影響を検討した。

2. 研究材料ならびに方法

この研究で使用した ethynodiol diacetate と mestranol 合剤は、その配合比率が5対1の製剤である。実験動物は Sprague-Dawley 系の体重200g前後の成熟雌ラットとそれと同系の雄ラットである。雌ラットは恒温恒湿下において12時間照明の条件で飼育した。

検体の投与は、4日の性周期を示す雌ラットに投与した。検体の投与量と投与方法に関しては、用量は、0.012 mg/kg と 0.3 mg/kg の2用量とし、これを懸濁液としてポリエチレン製のストマックチューブにより経口的に投与し、投与期間は60日間とした。

投与終了後は0.012 mg/kg、0.3 mg/kg の2群と対照の1群の計3群について、投与後直ちに交配する群（直後群）、投与中止後10日に交配する群（10日群）、20日後に交配する群（20日群）の3群に細分し、同系の雄と1対1の割合で10日間交配した。交尾成立は精子および膣栓形成を判定規準とした。なお、各群で妊娠成立に至らなかったラットは、薬剤投与中止後30日に再び雄と20日間同居させ、再交配を行った。

3. 研究成果

(1) 体重の変化

ethynodiol diacetate と mestranol の合剤投与開始から終了までの雌ラットの体重の変化は、対照群

が平均71.9g増加したが検体投与群では、投与量が多いほど体重の増加量は抑えられ、0.012 mg/kg 投与群では37.4g、0.3 mg/kg 投与群では29.9gの増加であり、2用量とも対照群と比較して有意に ($P < 0.05$) 増加量が少なかった。

投与開始時の体重に対する体重の増加率は、対照群が31.3%であるのに対し、0.012 mg/kg 群では18.5%、0.3 mg/kg 群では14.7%にすぎず、対照群と比べて有意に ($P < 0.05$) 低かった。

しかしながら、妊娠中における体重増加は投薬中におけるのとは相違し、妊娠中の全期間を通じて検体投与群と対照群の間に差は認められなかった。

(2) 妊娠成立に及ぼす影響

交配による妊娠率は図1に示したようである。妊娠率は直後群、10日群、20日群のいずれの群においても、各用量の投与群と対照群の間には有意差はみられなかった。

(3) 胎仔に及ぼす影響

a. 着床数

死胚を含む総着床数と一頭平均の着床数は表1に示した。平均着床数は0.3 mg/kg 投与群では 11.1 ± 2.53 頭となり、対照群の 12.4 ± 1.72 頭と比べて減少傾向にあるが、推計学的には有意ではなかった。

次に交配の時期と着床数の関係を見ると表2に示したように、直後群のうち0.3 mg/kg 投与群では 9.2 ± 1.99 頭であり、対照群の 12.3 ± 1.53 頭とは有意に ($P < 0.05$) 減少した。しかし、0.012 mg/kg 投与群では着床数は 13.0 ± 1.77 頭であって、対照群との間に差はなかった。また、10日群、20日群、再交配群ではどの投与量の群も対照群との間に有意差は認められなかった。

b. 胚仔

全生仔の性比、死胚数、死胚率は表でみられるように、投与群と対照群の間には有意差はなかった。

生仔の平均体重と体長も2つの投与群とも対照群と比較して有意差は認められなかった。

奇形胎仔は外表奇形としては出現せず、骨格奇形と

して肋骨の屈曲したものが0.3 mg/kg投与群では検査胎仔 209 頭中 3 頭 (1.4 %), 0.012 mg/kg 投与群では 237 頭中 2 頭 (0.8 %) に認められたが、対照群では 185 頭のすべてに屈曲例は認められなかった。

未熟仔は検体の 2 用量投与群のいずれにもみられなかったが、対照群では 6 頭 (3.2 %) にみられた。

胎仔の性器肛門間距離は、対照群の雄胎仔が 2.02 ± 0.213 mm, 雌胎仔が 1.15 ± 0.177 mm であった。

一方、検体投与群では、0.3 mg/kg 投与群の雄が、 2.26 ± 0.322 mm, 雌が 1.20 ± 0.188 mm, 0.012 mg/kg 投与群の雄が 2.19 ± 0.284 mm, 雌が 1.21 ± 0.188 mm であり、胎仔の性器肛門間距離は各用量の投与群とも対照群と比較して、雄または雌胎児の間に有意差は認められなかった。

4. 考察と要約

経口避妊薬による避妊法は一時的な方法であるから、ある期間避妊を行い、その後児を希望する婦人にとっては、経口避妊薬服用中止後の妊娠能力の復元はきわめて重要な関心事である。これまで経口避妊薬中止後の性機能の回復は、経口避妊薬に含まれる性ステロイドの含有量とその使用期間によって差があることを、われわれは報告している。⁽¹⁾⁽²⁾ したがって、中止後の性機能の回復が遅れて遅延排卵となった周期に妊娠が成立した場合は、いわゆる過熟卵による胎児への影響が懸念される。また妊孕性が服用中止後ただちに回復しても、自然流産率が服用前と変わらないこと、児の異常の発生率が非服用者と同等か、それ以下であることが経口避妊薬に要求される重要な条件の一つである。この研究では現在使用されている経口避妊薬に、前述の条件がどれほど満たされているかを、ethynodiol diacetate と mestranol 合剤を用いて基礎的な実験を行った。

これまでの研究では、経口避妊薬服用中止後の妊娠率、総着床数は、投与した検体の 2 用量、0.3 mg/kg 投与群ならびに 0.012 mg/kg 投与群では対照群との間に有意な差は認められなかった。胎仔に対する影響は生仔数、死胚数、胎児の体重と体長には影響を受けないと考えられた。胎仔の外表面奇形も経口避妊薬服用中止後の妊娠では発生しなかったが、薬剤投与群では 2 用量とも肋骨の屈曲したものが少数に認められた。この肋骨の屈曲に経口避妊薬が関与するかに関しては、現在投与量を増して実験を行い、検討中である。

また、妊娠前の薬剤投与は投与中止後の妊娠におけ

る胎仔に対し、男化作用を示さないと考えられた。

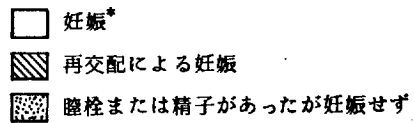
経口避妊薬により影響を受けると考えられたものは、まず投与中の体重増加の抑制である。ヒトでは経口避妊薬による体重増加が副作用の一つにあげられているのとは対比される。ラットにおけるこの体重増加量の抑制が合剤のどの成分によるのか、またヒトとの相違は種による差という以外、何によるのかも不明である。

次に投与中止後の着床に関して、直後群のうち 0.3 mg/kg 投与では総着床数の低下傾向がみられ、1 頭あたりの着床数は有意に対照群と比較して低下した。しかし 0.012 mg/kg 投ではこのようなことは認められなかった。このことから、0.3 mg/kg の用量の投与、またはそれ以上の用量投与では、投与中止後 10 日以内に

文 献

- (1) 岡田弘二, 東山秀聲: 経口避妊剤服用中止後の性機能, *Sexual Medicine*, 3: 33, 1976.
- (2) 東山秀聲: 経口避妊法の変遷, *産婦進歩*, 26: 333 1974.

図 1 合剤前投与におけるラット妊娠に及ぼす影響



* 産腔・精子を認めず妊娠した動物を含む

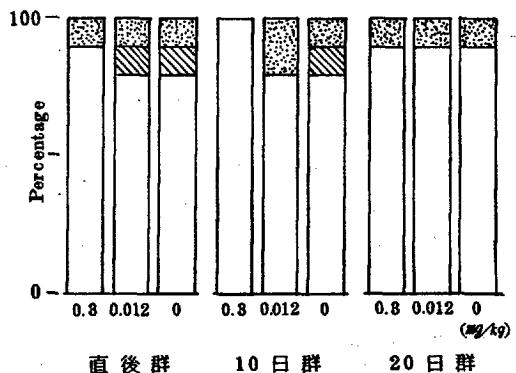


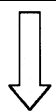
表1 合剤投与の妊娠と胎仔に及ぼす影響

実験群	母ラット数	総着床数 (一頭平均)	生仔数	性別		死 胚 数			生仔平均		未熟 仔数	奇形仔数	
				♂	♀	初期	中期	末期	体重 (g)	体長 (cm)		外表 奇形	骨格 奇形
0.3 mg/kg 投 与 群	19	210 (11.1±2.53)	209 (99.5%)	103	100	1 (0.05%)	0	0	3.91 ± 0.519	3.63 ± 0.227	0	0	3 (14%)
0.012 mg/kg 投 与 群	19	242 (12.7±1.63)	237 (97.9%)	94	100	4 (1.7%)	0	1 (0.4%)	3.60 ± 0.274	3.52 ± 0.148	0	0	2 (0.8%)
対 照 群	15	186 (12.4±1.72)	185 (99.5%)	83	100	1 (0.5%)	0	0	3.20 ± 0.253	3.35 ± 0.140	6 (3.2%)	0	0

表2 各実験群における直後群, 10日群, 20日群, 再交配群の総着床数

実験群	直 後 群	10 日 群	20 日 群	再交配群
0.3 mg/kg投与群	9.2±1.99*	12.9±1.87	12.3±1.22	—
0.012 mg/kg投与群	13.0±1.77	12.5±1.76	13.0±1.41	11.0
対 照 群	12.3±1.53	12.5±2.08	12.7±2.06	11.5

* 推計学的に対照群と有差 ($P < 0.05$) (平均±標準偏差)



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おける性機能は、その回復にある程度の期間を要することが知られている。(1)したがって、経口避妊薬中止直後の時期における妊娠の成立、あるいはその妊娠による胚仔が何らかの影響を受けること、とくに胚仔の発育障害や奇形の発生が懸念されている。本研究ではこれらの諸点を明らかにする目的で、現在経口避妊薬として一般に使用されている ethynodiol diacetate と mestranol の合剤の妊娠前の投与が、投与中止後の妊娠および胚仔に及ぼす影響を検討した。