

Ⅱ 異常内分泌環境下卵による心身障害発生の対策に関する研究

東北大学医学部産婦人科学教室

鈴木 雅 洲

研究目的

異常内分泌環境下にある卵が先天異常児発生の大きな原因の一つであると云われている。しかし、その発生機転の詳細については未だ不明の点が多い。今回我々は、異常内分泌環境下の卵による先天異常発生の防止対策に資すべく研究を行ない下記結果を得たので報告する。

研究結果

研究結果の概略は以下の如くであった。

I 経口避妊薬

(1) Chinese hamster を用いて、経口避妊薬投与の予備実験及び偽妊娠に関する基礎実験を行なった。従って、経口避妊薬の催奇形性についての結論は今後の研究にまつことが多い。

(2) 昭和50年1年間に山形県内で出生した奇形児とホルモン剤投与との相関について追跡調査を行なったが相関はみられなかった。同時に山形県内の産婦人科医の、切迫流産に対して行なうホルモン療法に関する意識調査を行なった。切迫流産に対するホルモン療法の意義は減少する傾向にある。次に性周期を有するラットに種々の濃度の Progesterone を投与し、性周期と妊孕性に及ぼす影響を検討した。投与量の増加に伴い妊孕性が低下した。

(3) 経口避妊薬投与後の排卵において受精が成立した婦人につき、人工・自然流産胎児および新生児の染色体分析を行なった。更に家兔着床前胞胚の染色体分析を行なった。内外のこれまで発表されているデータの集積で経口避妊薬服用中止後妊娠における染色体異常をふくめた先天異常発現の可能性を否定することは早計であると判断する。

Ⅱ 排卵誘発剤

(1) 人工・自然流産胎児を中心とした疫学的検討及びラットを用いて、intrafollicular overripeness に関する基礎的実験を行なった。人工・自然流産胎児の疫学的研究はまだ例数も少なく、排卵誘発剤使用例を中心に今後も検討をつづける予定である。ラットを用いた基礎実験の結果、intrafollicular overripeness を伴う性周期の延長は、受精卵に種々の影響を与えるが、intrafollicular overripeness を伴わない性周期の延長は受精卵に殆んど影響を与えないことが明らかとなった。この事実を直ちにヒトにあてはめるわけにはいかないとと思われるが、その可能性も否定し得ない。多数例の疫学調査も含めた検討が必要と思われる。

(2) 性腺刺激ホルモンによる誘起排卵卵子の異常を検討する目的で ICR-JCL 系成熟マウスを用いて、排卵後4~20 時間にわたり人工受精および体外受精を試み、自然排卵卵子の受精成績との比較検討を試みた。その結果、誘起排卵卵子における異常発現頻度の増加を示す成績は得られなかったが、更に今後、発生異常への影響についても検討する必要があることを示唆された。

(3) PMS-HCG 処置による人工排卵の卵が、奇形発現の原因となる可能性があるか否かを検討すべく、成熟 ICR-JCR 系マウスを用いて実験研究を試み次の結果を得た。①ゴナドトロピン処置と外表奇形発現の因果関係については今後の研究にまつことが多い。②ゴナドトロピン処置による性比の変化は、対照群に比して有意の差はなかった。③ゴナドトロピン処置による排卵誘発群では、対照群（無処置群）に比して、交配率、妊娠率、生仔平均体重が低く、一方、平均着床数、死亡胚胎率、平均胎仔数、外表奇形出現率が高かった。

Ⅲ 高年令妊娠

(1) 老令婦人が妊娠した場合、なぜ先天異常児の発生頻度が大であるかという問題の解明に資すべく、老令婦人卵巣の電顕による微細構造の観察ならびに老令ラットを用いた基礎実験を試みた。老令婦人卵巣の観察結果は、現在資料を分析中であるが、光顕レベルでの結果としては、加齢に伴なう卵胞の分布、間質の変化等が著明であった。次に、老令ラットを用いた基礎実験では多くの興味ある知見が得られたが、就中、老令ラット卵巣の電顕像では老化と共に変性が著明であった。

(2) ①高年令婦人の人工妊娠中絶資料における染色体分析を行なった。その結果、年令40才以上の一般高令妊婦の人工妊娠中絶資料(胎児、絨毛)での染色体異常発現頻度は、40~44才で4.5%、45~49才では2.0%と云う驚異の高頻度で21-18-trisomy が出現し、加齢による卵染色体不分離の可能性が強く示唆された。②母親の年令と胞状奇胎妊娠の発生頻度との関係の調査・分析を行なった。その結果、母親の年令が40才以上になると奇胎の発生が急激に増加して行くことを知った。その原因として老化卵巣における異常卵子の発現が考えられるが、尙今後の研究検討を要する。③マウス卵巣の老化と異常仔出生の頻度との関係調査を行なった。その結果、(1)母体の年令環境にとらわれず、卵巣の加齢、老化によって一直線にcannibalismが増加し、支配される可能性が明かとなった。(回)C57BL/6J系マウスにおいて、生殖機能の急激に衰退する400日令以後甚しい奇形仔の出生増加がみられた。

(3) 高年令婦人からの出生児には、異常児多発の傾向があるが、高年令における着床前の卵の異常について検索する目的で、老令ラットを用いて、その4日目胞胚について種々の基礎的実験を試みた。その結果、多くの興味ある知見を得たが、就中、(1)老令群における異常卵の増加が明らかであった。(回)特に未受精卵が増加していることは排卵又は受精機構に何らかの変化が起こっていることを窺わせられた。

Ⅳ 疫学的研究

(1) 排卵誘発剤と先天異常(東北大産婦・鈴木雅洲・他)

1968年1月から1974年9月までの約7年間に東北大医学部産婦人科に不妊を主訴として来院した患者のうち、排卵障害による不妊と診断され、各種排卵誘発法(主としてクロミフェン療法)による治療の結果妊娠・分娩した症例で、且つ病歴記載の完全なもの85例を調査対象とし、その児の予後(特に先天の有無)についてなお追跡調査を行ない、排卵誘発剤と先天異常発生との相関をしらべた。その結果、両者の間には明確な相関は認められなかったが、症例数も少ないため今後の症例の積み重ねによる調査・検討が必要であると思われる。

(2) 母親の高令化と先天異常(和歌山医大産婦・一戸喜兵衛・他)

兵庫県立こども病院の協力を得た1447名の先天奇形児とその母親を調査対象として、標題に関する疫学調査を試みた。その結果、母親の高令化に伴ってgametopathyと呼ばれる染色体異常が増加する以外にembryopathyの範疇とされている先天奇形もまた卵子の老化に起因して発生する可能性のあることが示唆された。

Ⅴ 「黄体ホルモンによる循環器奇形発生に関する研究」(東芝中央病院 森山 豊・他)

(1) 黄体ホルモン剤に催奇形作用があるか否かに関する臨床病理学的研究(東大産婦・坂本正一・他)(結論)少なくとも天然の黄体ホルモンに関しては、催奇形作用はない事が示唆された。合成黄体ホルモン剤については更に検討の必要がある。

(2) 黄体ホルモンによる循環器奇形発生に関する研究(東大分院 小林拓郎)(結論)黄体ホルモン使用例において、いずれも心奇形その他の奇形を認めることはできなかった。

(3) 慶大産科における分娩例の先天奇形頻度。(慶応大産婦・飯塚理八)(結論)黄体ホルモン剤の使用によって先天性心奇形児が特に増加するとは云えないように思われる。

(4) 流産防止剤の催心奇形性に関する調査(東京女子医大心臓血圧研究所・高尾篤良)(結論)今回の調査では、流産防止剤が易心奇形性の閾値に対し有意に作用しているとは云えなかった。

(5) 大血管転位症と心室中隔欠損症との発生要因に関する比較調産(国立小児病院・松尾準雄)(結論)大血管転位症群で特に黄体ホルモン剤の使用量が多いとは云えない。

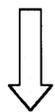
(6) 妊娠初期における女性ホルモン投与と胎芽での大血管転位症の出現頻度との関係。(京都大解剖・西村秀雄)(結論)妊娠初期に黄体ホルモン、卵胞ホルモンを投与された母体からの大血管転位症発生率とホルモン剤を投与されなかった母体からのそれとの間に差は認められなかった。

(7) 妊娠中の黄体ホルモン剤投与と心血管系奇形児発生との関連生に関する調査(自治医大産婦松本清一・他)(結論)①妊娠初期に黄体ホルモンを投与された妊婦80例の追跡調査では、心血管系奇形児の出生は1例もなかった。②先天性心疾患を有する小児の母親について、その妊娠期間中における黄体ホルモン投与の有無を中心とした追跡調査を行なった。その結果、現在まで調査した64名の患者については、その妊娠中に母親が黄体ホルモン剤の投与を受けた例はなかった。

(8) 切迫流産の黄体ホルモン療法に関するアンケート調産(自治医大産婦・松本清一・他)(結論)①黄体ホルモン剤は切迫流産の治療にとって最も有効な、first choiceの方法とは考えられていないが、しかし半数以上の人是有効な方法と考えている。②黄体ホルモンの催奇性については、妊娠早期に投与すると催奇性があると考える者22/55名、ないと考える者、17/50名、回答不能又は不明とした者、11/50名であった。③投与する黄体ホルモン剤の種類と催奇性との関係については、C₁₉系プロジェスタージエンを危険性が高いとするものが、34/50名、C₂₁系プロジェスタージンが、9/50名、生理的な、即ち天然プロジェステロンも大量投与すれば危険とする者、14/50名であった。

〔Vの結論〕

以上種々の調査結果から、少なくとも現段階では黄体ホルモン剤使用が胎児の循環器系奇形発生に因果関係を有するとは認められない。



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

異常内分泌環境下にある卵が先天異常児発生の大きな原因の一つであると云われている。

しかし、その発生機転の詳細については未だ不明の点が多い。今回我々は、異常内分泌環境下の卵による先天異常発生の防止対策に資すべく研究を行ない下記結果を得たので報告する。