

# 1 経口避妊薬服用後妊娠による心身障害発生に関する研究

## ① 経口避妊薬服用後妊娠による心身障害発生に関する研究

北海道大学医学部産婦人科学教室

松田正二 藤本征一郎

### 研究目的

1. 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施行し、排卵の抑制が妊卵に与える細胞遺伝学的影響を検索する。

2. 経口避妊薬服用後のヒト排卵前卵胞内卵子および卵管内未受精卵の染色体分析を施行し染色体の不分離の状態を観察する。

### 研究方法

#### 1. 流産胎児および新生児の染色体分析

経口避妊薬服用中止後8ヶ月までの間に妊娠の成立した婦人の人工・自然流産胎児ならびに新生児の染色体分析を施行した。胎児については、胎児組織ならびに附属物組織の培養、また新生児については白血球培養による染色体分析をおこなった。

#### 2. 卵胞内卵子および卵管内未受精卵の染色体分析

経口避妊薬を2～6ヶ月服用させた婦人科手術患者につき、排卵前卵胞内卵子および排卵後の卵管内未受精の染色体分析をわれわれの開発した Double fixation method により施行する。培養の条件の一部を Figure 1 に示す。

#### 3. 家兎着床前胞胚の染色体分析

HCG 25 iU により排卵を惹起せしめた成熟家兎に4週間後 Medroxyprogesterone 5～10 mg を投与しその後さらに4週間後に自然交配させ、第6日の着床前胞胚の染色体分析を Cell suspension method により施行した。

### 研究結果

1. 経口避妊薬服用後の自然流産胎児の染色体

### 分析

服用中止後1～8ヶ月の期間に妊娠した7症例の自然流産胎児の染色体を分析し、Table 1 のごとき結果を得た。異常個体の検出はなかった。

#### 2. 経口避妊薬服用後の新生児の染色体分析

服用中止後2～8ヶ月の期間に妊娠の成立した3症例のうち1例の新生児がダウン症であった。(Table 2 参照)

#### 3. 家兎着床前胞胚の染色体分析

Medroxyprogesterone 5 mg (2羽) および 10 mg (2羽) の投与群の24個の着床前胞胚の染色体分析では異常個体の出現を認めなかった。無処置対照群の分析結果を合せて Table 3 にその結果を示す。

#### 4. ヒト卵胞内および卵管内未受精卵の染色体分析

家兎卵胞内および卵管内未受精につき、Double fixation method により分析の可能性に確信をえたので、ヒト卵子につき目下検討中である。

### 考察

経口避妊薬の服用によって、排卵抑制をうけた卵母細胞の遺伝子ないしは染色体に直接の影響が与えられることは考えにくい。服用中止後妊娠における3倍体、トリソミーなどの染色体異常胎児の出現増加に関する予想に関しては現在のところ未だ十分なデータの集積が国際的にもなされておらず、さらに大規模な調査の必要性が痛感される。

染色体異常個体の多くは、着床周辺期において、また器官発生期に到達する前に死滅してしまう可能性の大きいことが、ウサギ着床前胞胚の構成細胞数の検討 (S. Fujimoto, 1974 など) から考察される。

多倍数性個体は多くの場合致死的であるので、自然流産 (invisible abortion を含む) の増加という表現で最終的には心身障害児の発現とは無関係になるであろう。しかし、トリソミーに関しては、現在のところその出現増加の可能性を全く否定することができない。

臨床的には、経口避妊薬の直接的影響としてよりは、長期服用後の排卵周期の乱れが問題とされ、服用中止後の内分泌環境が遅延排卵をおこす可能性を増加させるかどうかの検討がなされなければならない。また、経口避妊薬の安全性を高めるためにも、ヒト卵胞内卵子などの染色体分析が十分に施行されすくなくとも染色体数の異常の出現増加のないことを将来的には確認しなければならないものと思う。さらに、動物実験における細胞遺伝学的検討も未だ国際的にも不十分であり、経口避妊薬の危険性を否定することはできない。

#### 要 約

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の出現増加に関する大規模な、一定条件下での疫学的調査の必要性が痛感される。内外のこれまでのデータの集積で、その危険性を否定することは早計と判断したい。

#### 関連発表文献

1. S.Fujimoto and S.Ariga : An improved double fixation method for the chromosomes of rabbit intratubal embryos. C.I.S., 18.3.1975
2. S.Fujimoto et al. : A preliminary note on chromosome abnormalities of intratubal rabbit embryos. Proc. Japan Acad., 51.51.1975
3. 藤本征一郎, 田中俊誠 : 着床前胞胚液のプロゲステロン濃度, ホルモンと臨床 24.31.1976

#### 関連学会発表

1. S.Fujimoto et al. : Chromosome abnormalities of intratubal rabbit embryos induced by superovulation. 59th FASEB, 1975
2. 藤本征一郎, 田中俊誠, K.Sundaram : 過排卵処置の家兎着床周辺期における血中プロゲステロン濃度と与える影響について 第20回日本不妊学会, 1975
3. 藤本征一郎, 有賀敏, 和気徳夫, 松田正二 : 二重固定法による家兎初期受精卵の染色体分析, 第15回日本先天異常学会, 1975
4. 池内達郎, 佐々木本道, 藤本征一郎 : 自然流産および切迫流産における染色体分析, 第20回日本人類遺伝学会, 1975

表 1 ABORTIONS FROM WOMEN WITH CONTRACEPTIVE HISTORIES

PATIENT	AGE	PREGNANCIES	PILLS ADMINISTERED	MONTHS	MONTHS OFF O.C.	GESTATION WEEKS	CHROMOSOME ANALYSIS
R.I.	42	4-1-3-1	ANOVLAR	8	5	6	46xx
K.S.	32	5-3-2-3	ANOVLAR	7	6	7	46xx
Y.F.	40	4-2-2-2	ANOVLAR	12	2	7	46xx
T.U.	24	2-1-1-1	ANOVLAR	7	1	8	46xx
A.S.	27	3-2-1-2	ANOVLAR	13	4	8	46xy
Y.J.	24	3-2-1-2	ANOVLAR	12	8	7	46xy
Y.N.	27	1-1-0-0	SOPHIA C	8	6	6	46xx

表 2 NEWBORNS FROM WOMEN WITH CONTRACEPTIVE HISTORIES

CASE	SEX	BODY WEIGHT (GRAM)	PILLS ADMINISTERED	MONTHS	MONTHS OFF O.C.	CHROMOSOME ANALYSIS	MATERNAL AGE
H.A.	F	3050	ANOVULAR	20	2	47xx, G+	26
Y.F.	F	2800	ANOVULAR	10	4	46xy	29
A.S.	M	3010	ANOVULAR	14	8	46xx	28

表 3 CHROMOSOME ANALYSIS OF DAY-6 RABBIT BLASTOCYSTS  
FROM PROGESTERONE-TREATED DOES

	NO. OF DOES	NO. OF CL	NO. OF BLASTOCYSTS				
			OBS.	EXAM.	44XY	44XX	ABNORMAL
CONTROL*	6	46	40	36	19	17	0
TREATED**	4	28	25	24	11	13	0

\* Controls are from S. Fujimoto et al., J. Reprod. Fert.:  
40, 177, 1973.

\*\* Medroxyprogesterone 5 mg and 10 mg in two does, respectively.

(SF 750322) Unpublished.

1. ORAL CONTRACEPTIVES FOR 2-6 MONTHS PREOPERATIVELY
2. EGG ASPIRATION (DAY-12) OR EGG RECOVERY (DAY-16)
3. CULTURE IN McCoy's 5A (6), FCS (3) AND FF (1)
4. DOUBLE FIXATION
 

DIAKINESIS	20-24 HRS
M I	24-32 HRS
M II	24-48 HRS

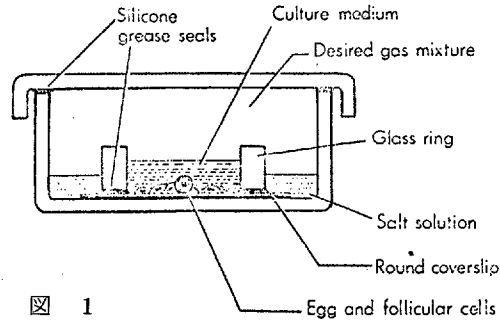


図 1

## 1 経口避妊薬服用後妊娠による心身障害発生に関する研究

### ② 妊娠前および妊娠中の異常内分泌環境下における異常児の発現

山形大学医学部産科婦人科学教室

広井正彦 千村哲朗

研究1：昭和50年度山形県内での奇形発生と妊娠前および妊娠初期における性ホルモン投与との関連性

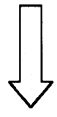
〔研究目的〕昭和50年1月より12月までの1年間における奇形発生の実態を調査し、あわせてこの児の妊娠前および妊娠中のホルモン投与との関連性を調査し、異常内分泌状態下の妊卵とその発育にもなる異常の出現の可能性を臨床的に検討する。

〔研究方法〕山形県内の産婦人科医師138人121診療施設における1年間の出産児数、奇形児数とその種類、この奇形児の妊娠前および妊娠中の治療、とくにホルモン剤投与との関係についてアンケートにて調査した。

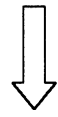
〔研究成績〕回収されたアンケートは合計61

通で、回収率50.4%、このうち9診療施設は分娩数0のため除外し、残りの52施設(43%)について検討した。出産児総数12,947例、奇形児88例(奇形児発生率0.68%)、複合奇形13(複合奇形発生率0.10%)であった。

奇形は兔唇・口蓋裂など顔部が最も多く全体の41.8%、ついで多指(趾)症・合指症が23.5%無脳児などの神経系の奇形、循環器系、腹部の奇形の順であった。これを県内を3区分にして発生頻度をみると、図1のごとく山形盆地58/7,640(0.76%)と最も多くついで庄内平野13/1,933(0.67%)、最も頻度が少ないものは米沢盆地の17/3,374(0.50%)であった。これらの奇形児を妊娠する以前の母親の治療とくに経口避妊薬内服や排卵誘発剤の使用について調査したが、これ



**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

1. 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施行し、排卵の抑制が妊卵に与える細胞遺伝学的影響を検索する。