

## 2、誘発排卵妊娠による心身障害発生に関する研究

### ① 流産胎児の染色体学的検査による先天異常発現因子の研究

東京大学産婦人科学教室

水野正彦 神保利春  
佐藤孝道 是沢光彦

#### 研究目的

月経不順やピル服用後等の何らかの異常な内分泌環境、あるいは排卵誘発などの人工的内分泌環境が、その時期に排卵・受精した卵や胎児に及ぼす影響については不明な点が多い。特に排卵誘発剤は挙児希望の夫婦に使われるので、受精卵・胎児に及ぼす影響については、早急に充分な検討を行うことが必要である。この問題を解明するために、本年度われわれは ①人工・自然流産胎児を中心とした疫学的検討 ②排卵誘発剤においても問題となる *intrafollicular overripeness* に関してラットを用いた基礎的実験を行った。

#### 研究方法

①人工・自然流産胎児を中心とする疫学的検討。充分な既応歴を聴取した症例の人工・自然流産胎児について、染色体分析、形態・組織学的検討を行った。染色体分析が不可能な症例に対しては、さらに、岡島の方法により胎児皮膚紋理を検討した。②動物実験。4日性周期のWistar系♀ラットを用いた。♀ラットは三群に分けられⅠ群は、controlで、4日周期のまま妊娠させた。Ⅱ群は、*intrafollicular overripeness*の群で、*proestrus*の午後1時50分と翌日の午後1時50分、3時30分に30mg/kgの *pentobarbital sodium*を腹腔内に投与し、LH surgeをblockすることにより排卵を2日遅延させたり交尾させた。Ⅲ群は、性周期のうち *diestrus*を延長させる目的で *estradiol benzoate 2.5μg*を *estrus*の午後1時に皮下注射した。*diestrus*が持続した後の初回の排卵に一致して交尾させた。以上の3群について、精子の確認された日を0日として2日目の午後及び妊娠末期にそれぞれほぼ半数づつ開腹した。妊娠2日目については、

卵管内より卵を回収し、位相差顕微鏡下で卵の形態及び精子の数について検討した。妊娠末期に開腹したものについては、黄体数、生児数、着床後死亡胎児数を確認のうえ、児体重を測定、外表奇形の有無を観察ののち、ブアン液で固定、Wilson法により内臓奇形の有無を検討した。

#### 研究結果

①人工・自然流産胎児の疫学研究は、現在まだ例数も不十分であり、今後も排卵誘発剤を使用した症例を中心に検討を続けてゆく予定である。現在までに染色体分析の終了した43例中4例に染色体異常が発見されたが、内訳は、人工流産38例中2例（いずれも胎児が認められず絨毛を培養した結果3倍体であった。）、自然流産5例中2例（45,XO、及び高二倍体域各1例）である。なお、妊娠中にピルを服用したものの、リングが入ったまま妊娠したもの、LSDや5FUの服用歴のあるものなどがあったが、いずれの染色体にも異常は認められなかった。また本研究中に、クロミフェン服用後妊娠し、満期にて分娩した児に、口蓋裂、四肢の奇形、心奇形を合併した多発奇形の1例を経験した。なお、本症例の染色体及び両親の家族歴に特記すべきものはない。

②動物実験の結果：妊娠2日目の開腹で、Ⅰ群は11匹から108の卵を回収、うち異常は6%、未受精卵は9%であったが、Ⅱ群では、12匹から101の卵を回収し、異常19%、未受精11%、Ⅲ群は10匹から100の卵を回収し異常6%、未受精9%であった。（図1）すなわち、Ⅰ群とⅢ群では、有意の差はないが、Ⅱ群では有意（ $P < 0.01$ ）に異常卵の増加を認めた。異常卵の種類は、細胞の高度変形、萎縮、不均等卵割などである。又、形態異常以外にⅡ群では、多精子侵入卵が有

意に高い頻度で認められた。これら、形態異常と多精子侵入卵の間には、直接の関係はなく、単一の精子しか認められないのに、形態異常を示す卵も多数あった。これらの所見は、intrafollicular overripeness が多精子侵入以外に卵に対し何らかの作用をもつ可能性があることを示唆するといえよう。

次に妊娠末期開腹群であるが、母体1匹あたりの平均生児数は、I群、II群、III群それぞれ12.3、8.3、11.6匹であり、やはりII群において生児数の低下が認められた。(P < 0.01)(図2)。胎児体重については各群有意の差はなかった。

Wilson法による内臓奇形の検討の結果、II群において、hydronephrosis, fused placenta, hernia等が認められ、内臓奇形が増加するのではないかと考えられるが、結論が出せる段階ではない。内性器による性比も、II群で♀の増加が認められたが、有意差はなかった。(図3)

考察：動物実験で、II群は、intrafollicular overripenessを伴う性周期の延長、III群は、intrafollicular overripenessを伴わない性周期の延長である。すなわち、本実験の結果、intrafollicular overripenessを伴う性周期の延長は、受精卵にさまざまな影響を与えるが、intrafollicular overripenessを伴わない性周期の延長は、受精卵にほとんど影響を与えないことが明らかとなった。このことをヒトに単純にあてはめるわけにはいかないが、おそらく、月経周期の単なる延長、あるいは不順は、受精卵の異常との間に直接の関係はないと考えてよからう。もし受精卵の異常をひき起すとすれば、それは、intrafollicular overripenessを

伴う場合で、排卵誘発剤使用時やあるいは、feed back system の障害により卵胞が成熟しているにもかかわらずLH surge が起らないような場合であろう。

胚葉形成期以前の催奇形因子の作用には、all or none の法則が働くと考えられる。intrafollicular overripenessもこの胚葉形成期以前の出来事であるが、ラットでは胎児内臓に奇形の増加する傾向が見られた。もし、intrafollicular overripeness が生産児にも奇形をもたらすとすれば、社会的にも重要な問題であり、今後多数例の疫学調査も含め検討する必要がある。

要約：異常内分泌環境下における排卵と受精卵の異常を検討するためにすすめている人工・自然流産胎児に関する研究の中間報告を行い、あわせてヒトにおいてintrafollicular overripenessによる受精卵の異常の起る可能性を、動物実験の結果にもとづき検討した。

#### 発表文献

- 1) 佐藤孝道、是沢光彦、神保利春、水野正彦、坂元正一：遅延排卵、偽妊娠後の排卵と受精卵の異常、日産婦総会(松本)1976(予定)
- 2) K. SATO, M. KORESAWA, T. JIMBO, M. MIZUNO, S. SAKAMOTO: Observations of embryonic development in the pregnancy following delayed ovulation and prolonged diestrus; VIII world congress of O.G. Mexico. 1976(予定)

☒ 1 Incidences of morphologically abnormal development and supplementary sperms observed in the zygotes on day 2 of gestation

	No. of litters	No. of C L	No. of eggs examined	Morphological findings				Sperms Poly./Mono.
				Normal develop.	Abnormal develop.	Abnormal ?	Unfertilized	
Group I	11	135	108	90 (83%)	6 (6%)	2 (2%)	10 (9%)	4 / 19
Group II	12	135	101	66 (65%)	19 (19%)	5 (5%)	11 (11%)	22 / 22
Group III	10	125	100	82 (82%)	6 (6%)	3 (3%)	9 (9%)	4 / 18

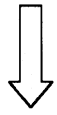
☒ 2

Numbers of implantation sites, viable fetuses and degenerating sites near term

	No. of litters	No. of C L	No. of implantation sites	No. of viable fetuses	No. of degenerating sites
Group I	7	97	87	86	1
Group II	7	86	63	58	5
Group III	10	126	118	116	2

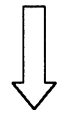
☒ 3 Sex ratios and developmental abnormalities of internal organs in near-term fetuses

	No. of fetuses examined	Sex ratios ♂ / ♀	Developmental abnormalities in internal organs
Group I	86	43 / 43	Hydronephrosis : 1
Group II	58	20 / 38	Hydronephrosis : 3 Fused placenta : 1 ASD : 1 Hernia + ASD : 1
Group III	116	60 / 56	ASD : 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



### 研究目的

月経不順やピル服用後等の何らかの異常な内分泌環境,あるいは排卵誘発などの人工的内分泌環境が,その時期に排卵・受精した卵や胎児に及ぼす影響については不明な点が多い。特に排卵誘発剤は挙児希望の夫婦に使われるので,受精卵・胎児に及ぼす影響については,早急に十分な検討を行うことが必要である。この問題を解明するために,本年度われわれは 人工・自然流産胎児を中心とした疫学的検討 排卵誘発剤においても問題となる *intrafollicular overripeness* に関してラットを用いた基礎的実験を行った。