

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

東北大学医学部産科学婦人科学教室

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いわれている。我々は、過去2年間に亘り、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、その発生機転解明のための実験的並びに疫学的研究を行ない、以下の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) 経口避妊薬(ピル)の催奇形性について、①chinese hamster, rat, rabbit 使用による動物実験、②奇形児出産の臨床例について、その retrospective な追跡調査、を各々行ない検討した。

(2) chinese hamster について、norethisterone 投与群と非投与群(二対照群)との間には、染色体異常発現率や胎仔奇形の発現率について有意の差はみられなかった。

(3) Wister 系 rat に progesterone, ovulen を投与し、その催奇形性をしらべた。投与量・投与期間が増加するにつれて妊孕性は低下するが、妊娠した例には胎仔の奇形はみられなかった。

(4) rabbit に medroxyprogesterone を投与し、その後交尾させて着床前胞胚の染色体分析を行ったが、すべて正常核型を示した。

(5) 昭和50・51年度で調査しえた出産児数25,128例中奇形184例あり、その retrospective な追跡調査の結果、ピルと奇形との相関々係は認められなかった。

(6) 以上の結果及び昭和50年度の研究結果から、ピルと先天異常発生との相関々係を肯定することも否定することも出来ないと思われる。より多くの今後の研究データの積み重ねが必要と思われる。

Ⅱ 排卵誘発剤

(1) 排卵誘発妊娠の予後について

クロミッド排卵では、月経周期の異常なもの程流産率が高く、更に100mg/day 投与の方が50mg/day 投与より流産率が高かった。そして、この背景には排卵した卵の異常のあることが推定された。HMG-HCG排卵では、流産率はクロミッドより高かった。HMG-HCG療法においても、特に流産の背景に卵の異常のあることが推定された。そこで、以下の基礎実験を行なった。

(2) PMSとHCGの投与間隔について

垂別したラットにPMS-HCG排卵を行ない交尾させ、交尾後、受精卵を回収して観察すると、PMSとHCGの投与間隔が3~6日で排卵するが、間隔の長い群(4~5日)では短い群(3日)より異常卵が有意に増加することがわかった。これは、HCG投与前にintrafollicular overripenessが生じているか否かと関係する現象と思われる、臨床上もこの点を考慮に入れてHCG投与の timing を決める必要があることが示唆された。

(3) PMSの投与量について

マウスでPMS-HCG排卵を行ない、受精卵の発育を *in vitro* で観察したところ、PMSの投与量が10 iu 以上の高単位となると blastocysts にまで発育する率が低下することがわかった。

(4) 過排卵の妊娠に及ぼす影響について

マウスにおいて、自然妊娠を対照とし、PMS-HCGそれぞれ5 iu, 10 iu, 20 iu 投与の3群につき、妊娠・分娩・哺育の経過を観察したところ、投与量の多い過排卵群程、胎仔死亡率が高く、且つ胎仔体重、分娩率、哺育率が低かった。

(5) 以上の結果及び昭和50年度の研究結果から、排卵誘発剤と先天異常発現との関係は否定出来ない。特に卵の *intrafollicular overripeness* と排卵誘発剤使用のタイミングの問題を中心とした、より詳細な研究が必要と思われる。

Ⅲ 高年令妊娠

(1) 母体年令の高令化と先天異常発生頻度との相関は、疫学的には明らかにされているが、その機序を実証的に解明した研究はほとんどない。この機序解明に質すべく、実験的並びに臨床的研究を試みた。その結果は以下の如くであった。

(2) 老令マウスでは、母体日令400日後で奇形仔の発生率は急上昇し、また、宿主マウスの日令が若く、移植卵巣令が老令の場合も同様であった。老令ラット胎胚の染色体分析では、多精子侵入卵の多発と多倍体の出現例を確認した。また、老令群では、性周期の規則性、交尾率、受精卵回収率が明らかに低下していた。

(3) 老令ラット卵巣の微細形態については、性周期が一応発来している老令群では、卵子の電顕所見上でも、とくに異常は認められなかったが、性周期停止後の老令群では、顆粒膜細胞に異常変化が認められた。

(4) 高令妊婦の早期妊娠中絶胎児の染色体分析では、年令35～39才群：42例では異常なく、40～44才群65例中2例、45～49才群9例中2例と年令増加とともに高頻度に染色体異常を認めた。その内容は12-、18-Trisomyが2例ずつであり、加令による卵子染色体の不分離が示唆された。

(5) 母体年令の高令化と異常卵の増加との間には高度な関係があり、これが先天異常発生頻度の増加の原因となるものと思われる。過去2年間の研究結果からみても、今後尚、基礎的、臨床的な研究の積み重ねが必要である。

Ⅳ ヒト異常卵による先天異常児に関する疫学的研究

経口避妊薬内服後妊娠、排卵誘発剤使用による妊娠、高年令妊娠について疫学的調査を行ない、以下の結果を得た。

(1) 出産児の奇形についての調査では、経口避妊薬内服後婦人及びクロミフェン排卵誘発婦人においては有意の奇形頻度の増加はみとめられなかったが、今後更に詳細な項目についての調査を継続する必要がある。

(2) 高年令妊産婦からは有意の流・早産率及び奇形率の増加をみとめた。

(3) 出産児の染色体異常について調査したところ、高年令の産婦から有意の染色体異常児出産の頻度（殊にトリソミー）がみとめられた。

(4) ①胎状奇胎の発現頻度は高年令婦人において有意に高かった。

②絨毛性腫瘍の発生に関しては加令による卵の異常変化と関係があると思われる。

(5) 流産並びに多胎妊娠の頻度；薬物による誘発排卵妊娠において明らかに高かった。特にゴナドトロピン使用例にきわめて高かった。

(6) 流産胎児には高頻度に染色体異常がみとめられた。出産時にはみとめられない tetraploidy は、流産胎児にみとめられる。

(7) 低体重児は排卵誘発後妊娠に於いて上昇した。

(8) ま と め

このヒトに関する疫学的合同調査は、開始後1年しか経過しておらず、本調査の重要性から考えて、更に本調査を継続する必要があると考えられる。

V 黄体ホルモン剤と先天異常に関する疫学調査について

この研究については、厚生省医薬品情報№5（昭和51年12月）にすでに掲載されている。

↓
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いわれている。我々は、過去2年間に亘り、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、その発生機転解明のための実験的並びに疫学的研究を行ない、以下の結果を得たので報告する。