

# 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

## 経口避妊薬の催奇性に関する発生学的、細胞遺伝学的研究

旭川医科大学生物化学教室

美 甘 和 哉      舟 木 賢 治

上 口 勇 次 郎

旭川医科大学産婦人科学教室

芳 賀 宏 光      山 田 隆 一

### 研究目的

本研究代表者はLH分泌抑制による遅延排卵の結果、卵の退行変性が起り、発生異常、染色体異常が増加することを確認している。

経口避妊薬による排卵抑制後、比較的短期間に排卵される卵子、およびその受精、着床、発生に何らかの異常が起るとすれば、(1)経口避妊ステロイドの卵巣内卵に対する直接作用、(2)経口ステロイドの直接作用ではなく、排卵抑制そのものが卵に及ぼす影響、(3)卵巣卵以外の内分泌系、生殖器系例えば、脳下垂体、卵管、子宮などに及ぼす経口ステロイドの影響、などが考えられる。

そこで、我々はチャイニーズハムスターを使用して、経口避妊薬を長期間投与し、投与中止後の卵、初期胚、妊娠末期胎仔について、発生学的、細胞遺伝学的に何らかの異常を生ずるか否かを検討する目的で種々の生殖生理条件下の周期を対照として比較研究した。

### 研究方法

(1)経口ステロイドが、濾胞内卵の染色体におよぼす影響を検討する目的で、第1成熟分裂期の染色体異常行動、特に染色体不分離を検討するために、本研究代表者が開発した染色体標本作製法を用い、未受精卵管内卵の第2成熟分裂中期染色体について分析を行った。

(2)妊娠末期胎仔(18~19日齢)の外表面奇形発育異常とともに黄体数、着床率などの検討を行った。

(3)経口避妊薬の投与量を決定するための予備実験の結果、経口投与によって排卵を抑制するための最少量200mg/dayを投与した。経口避妊薬

としてNorethisterone:Mestranolを20:1の割合で含有するソフィアCを用いた。

(4)対照群は、性機能が正常に回復していると思われる離乳後第5周期とし、偽妊娠後第1周期(pp)、偽妊娠期間中経口ステロイド投与後第1周期(ppp)、離乳後第1周期(40日間排卵抑制)、および経口ステロイド40日間投与後第1周期(p)の5群について検討を行った。経口ステロイドの投与期間を40日にしたのは離乳後第1周期群の排卵抑制期間と合わせるためである。

なお、チャイニーズハムスターの核型は図1aに示したごとく、染色体数は11対、22本である。従って、第2成熟分裂中期においては染色体数は11本である(図1b)。

### 研究結果

(1)第2成熟分裂中期における染色体分析

採卵した卵から分析可能な標本作製し得たのは80~85%で、作製に成功した標本は細胞膜破損、拡散不十分な染色体標本などを除外したものであり、信頼出来る標本である。

各群における染色体異常頻度は表1に示したごとく、対照群1.5%であり、pp群5.3%、ppp群7.1%、離乳後第1周期群5.4%、p群2.2%であった。

(2)妊娠18~19日に観察を行った成績は表2に示したが、離乳後第1周期群についてはまだ成績を得ていない。

着床率および発生異常個体出現頻度はそれぞれ対照群が94.3%、12.9%、pp群94.7%、10.6%、ppp群83.3%、29.2%、p群87.8%、19.2%であり、ppp群とp群は他

の群に比し例数が少ないが、pp群は着床率、発生異常個体数ともに対照との差は認められない。しかし、ppp群およびp群は対照群に比し、着床率がやや低く、発生異常個体数がやや増加している傾向が認められた。

### 考 察

(1)チャイニーズハムスターの正常のestrous cycleは極めて安定した4日型であり、排卵を完全に抑制するのに必要な経口避妊ステロイドは、体重比でヒトの約150倍を要する。従って、本研究では比較的大量の経口避妊ステロイドを投与したことになる。

(2)未受精卵管内卵の染色体異常頻度は離乳後第1周期、pp群、ppp群において対照よりやや高い傾向を示したのに反し、p群においてはほとんど差を認めなかった。今後、例数を増して検討しなければならないのは論を待たないが、現段階では卵巣内にとどめられている卵が、経口避妊ステロイドによって直接的な影響を受けるということは証明できなかった。

(3)少数例ではあるが、ppp群およびP群の着床率が対照群に比しやや低率であったことは、脳下垂体、卵管、子宮等の内分泌系ないしは生殖器系に何らかの影響が及んだ可能性を示唆するものようであるが、今後なお検討しなければならない。

### 要 約

(1)チャイニーズハムスターの排卵抑制に要する経口避妊ステロイド量はヒトと較べて約150倍であった。

(2)現在の分析結果からは、経口避妊ステロイド投与が第1成熟分裂期染色体に異常行動を誘発するか否かを確定できなかった。

(3)経口避妊ステロイド投与後の妊娠において、着床率が低下する傾向が認められた。

(4)しかし、今後検討すべき問題が多く残されており、今年度の研究から結論を出すことは困難である。

#### 表1の説明

染色体異常の内訳はN+1, N-1, N-2, N+fragment等である。

#### 表2の説明

早期死亡卵とは妊娠18~19日で観察したとき、実体顕微鏡下で子宮に着床した痕跡を証明し得なかったもので、受精しなかった卵、受精しても着床しなかった卵、および着床後早期に死亡し吸収されたと思われる卵を含む。

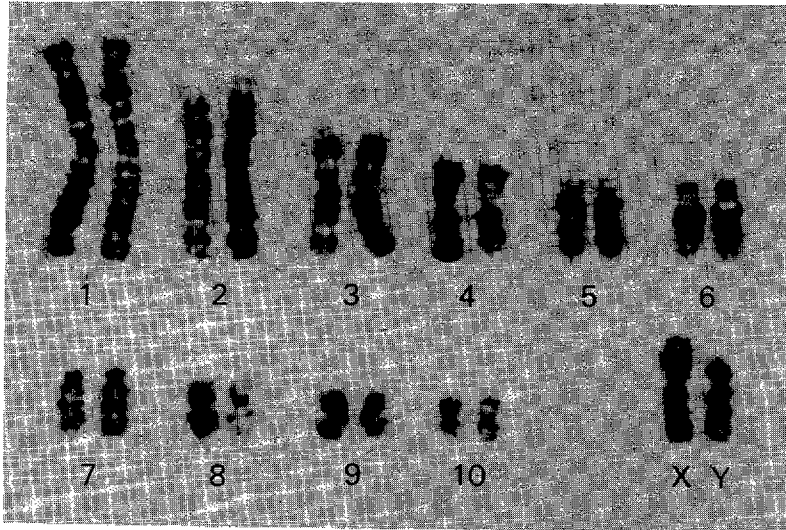
異常胎仔とは外表奇形、皮下出血を起している胎仔、発育障害胎仔、死亡して変性を起した胎仔、および変性胎盤のみを確認したものを含む。

表1. チャイニーズハムスターの第2成熟分裂期の染色体分析

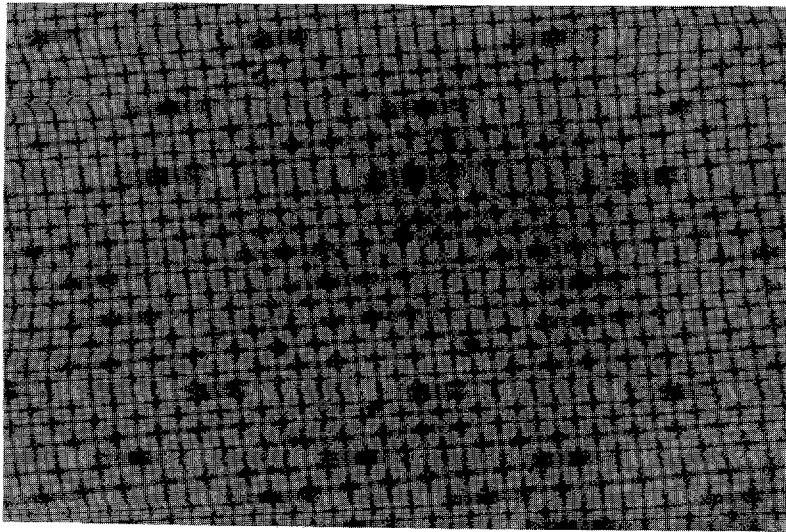
周期の種類	個体数	平均排卵数	分析数(%)	染色体異常(%)
離乳後第5周期	75	7.3	457 (83.7)	7 (1.5)
離乳後第1周期	44	7.6	294 (89.4)	16 (5.4)
偽妊娠	46	6.4	225 (77.3)	12 (5.3)
偽妊娠 + Pill	24	6.3	127 (84.1)	9 (7.1)
Pill (40日間)	28	6.5	182 (80.8)	4 (2.2)

表2. チャイニーズハムスターの妊娠後期における  
 卵巢、子宮、胎仔の調査(18~19日齢)

周期の種類	個体数	黄体数	着床数 (%)	正常胎仔数 (%)	発生異常個体数		
					早期死卵数(%)	異常胎仔数(%)	計(%)
離乳後第5周期	18	140	132 (94.3)	122 (87.1)	8 (5.7)	10 (7.1)	18 (12.9)
偽妊娠	24	169	160 (94.7)	151 (89.3)	9 (5.3)	9 (5.3)	18 (10.6)
偽妊娠 + Pill	6	48	40 (83.3)	34 (70.8)	8 (16.7)	6 (12.5)	14 (29.2)
Pill(40日間)	12	99	87 (87.8)	80 (80.8)	12 (12.1)	7 (7.1)	19 (19.2)



1a チャイニーズハムスターの核型



1b チャイニーズハムスターの第2成熟分裂中期核板

↓  
**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

本研究代表者は LH 分泌抑制による遅延排卵の結果、卵の退行変性が起り、発生異常、染色体異常が増加することを確認している。

経口避妊薬による排卵抑制後、比較的短期間内に排卵される卵子、およびその受精、着床、発生に何らかの異常が起るとすれば、(1)経口避妊ステロイドの卵巣内卵に対する直接作用、(2)経口ステロイドの直接作用ではなく、排卵抑制そのものが卵に及ぼす影響、(3)卵巣卵以外の内分泌系、生殖器系例えば、脳下垂体、卵管、子宮などに及ぼす経口ステロイドの影響、などが考えられる。