

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

藤本 征一郎

研究目的

1) 経口避妊薬(以下O.C.と略す)投与中止後の排卵において妊娠成立をみた婦人につき、人工・自然流産胎児および新生児の染色体分析を施行し、O.C.による排卵抑制が妊卵に与える細胞遺伝学的影響を検索する。

2) O.C.服用中止後のヒト排卵前卵胞内卵子および卵管内未受精卵の成熟分裂における染色体分析を施行し染色体の不分離の状態を観察する。

3) ウサギ着床前胚の染色体分析を施行する。O.C.のかわりに Medroxyprogesterone を使用する。

研究方法

1) 流産胎児および新生児の染色体分析

O.C.服用中止後12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(絨毛)ならびに新生児(白血球)の染色体分析を施行した。

2) 卵胞内卵子および卵管内未受精卵の染色体分析

O.C.を2~6ヶ月服用せしめた婦人科手術患者から、排卵前卵胞内卵子および排卵後の卵管内未受精卵を採取し、われわれの開発したDouble Fixation Methodより成熟分裂中期の染色体を分析する。

3) ウサギ着床前胚の染色体分析

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日の着床前胚の染色体分析をCell Suspension Methodにより施行した。

研究結果

(1) O.C.服用中止後妊娠における自然流産胎児の染色体分析結果について
服用中止後1~8ヶ月の間に妊娠成立をみた9

症例の分析結果を表-1に示した。1例の45 X Oを観察した。

(2) O.C.服用中止後妊娠における人工流産胎児の染色体分析結果について

服用中止後1~12ヶ月の間に妊娠成立をみたが優生保護法に基づいて人工妊娠中絶をうけた11症例につき分析した。47XX,+G, 47XY,+C(47XXY)および47XY,+Eの各々1例、合計3例のトリソミーを観察した。分析結果を表-2に示す。

(3) O.C.服用中止後妊娠における新生児の染色体分析について

服用中止後1~11ヶ月の期間に妊娠の成立した10症例のうち1例にダウン症(47XX,+G)の発生をみた。10症例の分析結果を表-3に示す。

(4) Medroxyprogesterone 投与後のウサギ着床前胚の染色体分析について

5 mg(2羽)および10 mg(2羽)の投与群からの24胚の分析結果は44XY 11例, 44XX 13例とすべて正常であった(昭和50年度)。目下、さらに6羽について分析中である。

(5) O.C.投与後婦人科手術患者の卵胞内および卵管内未受精卵の成熟分裂における染色体分析について

実験材料の収集に困難をとまなうため分析結果を得るにいたっていない。しかし、技術的に可能である確信を少数例につき得た。

考 察

O.C.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の構造に直接の影響が与えられるとは考え難い。

多倍数性個体は多くの場合致死性であるため、着床周辺期ないしは妊娠初期にinvisible abortionないしはearly abortionとして淘汰

されてしまい心身障害児の発生とは無関係であるが、しかしトリソミーは胎内発育を続けることが多く、臨床的に問題となる。

われわれは、現在までに自然流産12例、人工流産16例、新生児12例を培養し、それぞれ9症例、11症例、10症例の分析を終了した。分析例数は未だ少数ではあるが、自然流産に1例のモノソミー、人工流産に3例のトリソミー、そして新生児に1例のトリソミーを観察した。

内外の文献を検討しても、O.C.の影響を否定するには未だ例数も不十分である。とくにトリソミーの出現増加を完全には否定できない。これまでの報告にみられる検査対象はすべて欧米人であり、体格と服用量との関係、日本婦人とは多少とも異なる内分泌環境、日本人におけるトリソミーの出現頻度などの特殊性を考慮すると、改めて日本婦人を対象とした調査の必要性が痛感される。さらに、動物実験におけるO.C.についての細胞遺伝学的検討も未だ国際的に不十分な現状である。

われわれは高令(35才以上)妊娠の人工流産において、10.8%(4/37)のトリソミーを観察しているが、高令婦人の避妊法の選択にあたり、O.C.と加齢の相乗的影響を考慮しなければならないと考えている。

O.C.のより高い安全性を確認するために、大規模なそして正確な日本婦人を対象とした疫学的、染色体学的検討の必要性を痛感する。

要 約

O.C.投与後の排卵において妊娠の成立した婦人につき、自然流産、人工流産および新生児の染色体分析を施行した。またこれまでに報告されて

いる欧米婦人を対象とした検査結果を検討しても、トリソミーの出現増加の可能性を完全には否定できない。日本人としての人種的特殊性を考慮する必要を改めて痛感する。

関 連 発 表 文 献

1. 藤本征一郎・菅原 卓
着床周辺期の内分泌環境
現代産科婦人科学大系(中山書店)年刊追補
'76-C, 3~18, 1976
2. 藤本征一郎・田中俊誠
着床前受精卵・着床周辺期妊卵の生殖生理
現代産科婦人科学大系(中山書店)年刊追補
'76-C, 19~34, 1976

関 連 学 会 発 表

1. 藤本征一郎
初期受精卵の発育に関する研究(特別講演)
第24回日本産科婦人科学会北日本連合地方
部会総会, 1976
2. 佐藤 力, 卯月勝弥, 山上由紀子, 荒井英子,
藤本征一郎
経口避妊薬服用後妊娠における妊卵の染色体
分析について(第1報)
第24回日本産科婦人科学会北日本連合地方
部会総会, 1976

表1 SPONTANEOUS ABORTIONS FROM WOMEN WITH CONTRACEPTIVE HISTORIES

(SF770201)

PATIENT	AGE	PREGNANCIES	PILLS ADMINISTERED	MONTHS	MONTHS OFF O.C.	GESTATION WEEKS	CHROMOSOME ANALYSIS	
1	R.I.	42	4-1-3-1	ANOVLAR	8	5	6	46xx
2	K.S.	32	5-3-2-3	ANOVLAR	7	6	7	46xx
3	Y.F.	40	4-2-2-2	ANOVLAR	12	2	7	46xx
4	T.U.	24	2-1-1-1	ANOVLAR	7	1	8	46xx
5	A.S.	27	3-2-1-2	ANOVLAR	13	4	8	46xy
6	Y.J.	24	3-2-1-2	ANOVLAR	12	8	7	46xy
7	Y.N.	27	1-1-0-0	SOPHIA C	8	6	6	46xx
8	Y.N.	28	2-1-1-0	ANOVLAR	5	3	14	45xo
9	E.T.	25	0-0-0-0	ANOVLAR	2	1	7	46xx

表2 ARTIFICIAL ABORTIONS FROM WOMEN WITH CONTRACEPTIVE HISTORIES

(SF770202)

PATIENT	AGE	PREGNANCIES	PILLS ADMINISTERED	MONTHS	MONTHS OFF O.C.	GESTATION WEEKS	CHROMOSOME ANALYSIS	
1	K.K.	31	5-5-0-3	ANOVLAR	5	3	10	46xx
2	S.K.	42	3-3-0-3	ANOVLAR	48	12	5	47xx, +6
3	K.N.	36	4-1-3-1	ANOVLAR	9	1	12	46xx
4	H.T.	38	3-2-1-2	ANOVLAR	10	1	9	46xy
5	Y.S.	23	1-1-0-1	ANOVLAR	8	2	8	46xy
6	K.O.	30	3-3-0-3	ANOVLAR	1	(?)	12(?)	46xy
7	M.O.	32	5-2-3-2	ANOVLAR	19	6	7	47xy, +C OR 47XXY
8	T.Y.	31	1-1-0-1	ANOVLAR	6	1	9	46xx
9	M.S.	20	1-0-1-0	LYNDIOL	6	1	11(?)	46xy
10	S.T.	28	2-1-1-1	ANOVLAR	7	2	6	46xy
11	S.H.	25	1-1-0-1	LYNDIOL	3	1	11	47xy, +E

表 3

NEWBORNS FROM WOMEN WITH CONTRACEPTIVE HISTORIES

(SF770203)

CASE	SEX	BODY WEIGHT (GRAM)	PILLS ADMINISTERED	MONTHS	MONTHS	CHROMOSOME	MATERNAL	
				ADMINISTERED	OFF O.C.	ANALYSIS	AGE	
1	H.A.	F	3050	ANOVLAR	20	2	47XX, +6	26
2	Y.F.	F	2800	ANOVLAR	10	4	46XY	29
3	A.S.	M	3010	ANOVLAR	14	8	46XX	28
4	N.M.	M	3180	ANOVLAR	10	2	46XY	25
5	C.S.	M	3380	ANOVLAR	6	1	46XY	24
6	M.H.	M	2800	ANOVLAR	10	2	46XY	25
7	S.T.	M*	2330	ANOVLAR	3	1	46XY	26
8	S.T.	M*	2310	ANOVLAR	3	1	46XY	26
9	M.I.	M	3200	ANOVLAR	8	4	46XY	29
10	Y.F.	M	3300	ANOVLAR	22	11	46XY	28

表 4

CLOMIPHENE CITRATE

(SF770212)

	NO. OF CASES CULTURED	NO. OF CASES ANALYSED	CHROMOSOME ANALYSIS		
			46XY	46XX	ABNORMALITIES
SPONT. ABORTION	11	5	3	1	1 TETRAPLOIDY
NEWBORN	24	18	9	9	

クロミッド投与同一周期内妊娠における自然流産および新生児の染色体分析

表 5

MATERNAL AGE DEPENDENCE

(SF770210)

	NO. OF CASES CULTURED	NO. OF CASES ANALYSED	CHROMOSOME ANALYSIS		
			46XY	46XX	ABNORMALITIES
SPONT. ABORTION	12 (4)	7 (1)	1	2	3 TRISOMIES (1) 1 TRIPLOIDY
ARTI. ABORTION	55 (27)	37 (21)	26 (14)	7 (4)	3 TRISOMIES (2) 1 48XY (1)
NEWBORN	32 (8)	20 (5)	9 (3)	10 (1)	1 TRISOMY (1)

() INDICATES NO. OF CASES OLDER THAN 40 YRS.

高令妊娠(35才以上)における自然流産、人工流産および新生児の染色体分析

↓ 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(以下 O.C.と略す)投与中止後の排卵において妊娠成立をみた婦人につき,人工・自然流産胎児および新生児の染色体分析を施行し,O.C.による排卵抑制が妊卵に与える細胞遺伝学的影響を検索する。