

誘発排卵妊娠による心身障害発生に関する研究

実験動物において性腺刺激ホルモンによる排卵 誘発がその後の妊娠および仔におよぼす影響

東北大学医学部産科学婦人科学教室

鈴木雅洲 五十嵐 彰
阿保秀夫 赤間 正弘
高林俊文

研究目的

発生異常や心身障害の原因の殆どは、未だ明らかにされていない。

近年、ホルモン剤投与やその他の何らかの異常な内分泌環境に起因すると考えられる先天異常の問題が、クローズアップされ、論議的とされているが、依然として不明な点が多い。

特に排卵誘発剤は、妊娠および挙児を目的として使用するため、投与したその性周期に排卵、受精した卵や胎児にいかなる影響をおよぼすのかについては、早急に充分なる検討を要する。

我々は昨年度に引き続き、性腺刺激ホルモンによる排卵誘発処置が実験動物の胚・胎仔におよぼす影響を観察し、いささかの知見を得たので報告する。

実験材料ならびに方法

実験動物として、成熟ICR-CD1系マウスを使用し、実験区として、無処置の自然排卵対照群と、PMSおよびHCGをそれぞれ5 i. u., 10 i. u., 20 i. u. づつ投与の排卵誘発3群を設定し、以下の如き項目に関する実験、観察を試み、その各項目の観察結果を比較検討した。

[1] 交尾ならびに妊娠におよぼす影響

処置群のマウスに対して、性周期に関係なく、PMSおよびHCGを48時間の間隔で午前3時頃に腹腔内に注射して排卵を誘発した。対照群では、外陰部視診および陰脂垢像によって自然排卵日を判定した。

14~18週令のVirgin マウスを、排卵前

日の夕方に、16~20週令の同系統の雄マウスと同居させ、自然交配を行なわせ、翌朝の膣栓形状により交尾を確認し、その日を妊娠0日目と仮定し、妊娠18日目の剖検所見又はその後の自然分娩により妊娠を確認し、交尾率、妊娠率を算定した。

[2] 胚ならびに胎仔におよぼす影響

各群より[3]の実験に使用するためのマウスを除いて、他の妊娠母体は凡て、妊娠18日目に頸椎脱臼により屠殺、開腹し、子宮および卵巣の状態、胎仔の子宮内分布状況、胎仔の体外表異常の有無、性別の各項目につき観察し、更に胎仔は骨格標本の作製に供した。

[3] 分娩ならびに哺育におよぼす影響

各群の妊娠母体5匹ずつは、分娩ならびに哺育におよぼす影響を観察するために、そのまま分娩させ、親に哺育させた。仔は分娩後4週で離乳させ、親はその時屠殺、開腹し、子宮の着床数を調べ、分娩率、哺育率を算定した。

研究結果

[1] 交尾ならびに妊娠におよぼす影響(表1参照)

- ① 交尾率は、対照群では60.0%、5 i. u. 群では72.0%、10 i. u. 群では66.7%、20 i. u. 群では70.0%であった。
- ② 妊娠率は、対照群では83.3%、5 i. u. 群では88.9%、10 i. u. 群では75.0%、20 i. u. 群では61.9%であり、20 i. u. 群の妊娠率は他群に比して低く、投与群では、投与量の増加に並行して妊娠率が低下する傾

向がみられた。

[2] 胚ならびに胎仔におよぼす影響(表2参照)

- ① 妊娠母体の1腹平均の着床数は、対照群では8.6, 5 i.u. 群では13.5, 10 i.u. 群では12.7, 20 i.u. 群では11.8であり、処置群いずれも対照群に比し着床数が多かった。
- ② 妊娠母体の1腹平均の生存胎仔数は、対照群では7.9, 5 i.u. 群では10.3, 10 i.u. 群では8.3, 20 i.u. 群では7.6であり、5 i.u. 群の生存胎仔数は他群に比し多かった。
- ③ 着床数に対する死亡胚・胎仔の率は、対照群では8.14%, 5 i.u. 群では23.64%, 10 i.u. 群では34.65%, 20 i.u. 群では35.11%あり、処置群いずれも対照群に比して死亡胚・胎仔率が高かった。
- ④ 生存胎仔の平均体重は、対照群では1.32 g, 5 i.u. 群および10 i.u. 群では1.12 g, 20 i.u. 群では1.10 gであり、処置群いずれも対照群に比して胎仔体重が軽かった。
- ⑤ 生存胎仔の性比は、各群を比較しても差は無かった。
- ⑥ 外表奇形を有する生存胎仔が4匹観察されたが、4匹共に20 i.u. 群であり、同一母体からの眼瞼開存仔であった。奇形仔の平均体重は1.08 gであった。母体総数に対する奇形仔を持つ母体数の割合は1/8(12.5%)で、生存胎仔数に対する奇形仔の割合は4/61(6.6%)であった。

[3] 分娩ならびに哺育におよぼす影響(表3参照)

- ① 自然分娩までの平均妊娠期間は、対照群では19.0日, 5 i.u. 群では19.2日, 10 i.u. 群では19.4日, 20 i.u. 群では20.0日であった。
- ② 分娩率は、対照群では92.5%, 5 i.u. 群では19.2日, 10 i.u. 群では69.49%, 20 i.u. 群では70.49%であり、処置群いずれも対照群に比して分娩率が低かった。
- ③ 哺育率は、対照群では94.0%, 5 i.u. 群では92.31%, 10 i.u. 群では87.80%, 20 i.u. 群では79.07%であり、投与量の増加に並行して哺育率が低くなる傾向が

認められた。

考 案

不妊を訴える無排卵症婦人に対して、妊娠および挙児を目的として排卵誘発剤を使用することは、その有効性の故に、今日では極めて一般化された常用療法となっている。

しかし、生殖生物学的に見れば、排卵障害という異常内分泌環境を人工的に新しい内分泌環境に変える影響、卵巣への過剰刺激、卵の生産数の限界、排卵された卵の正常性、卵の過熟(遅延排卵、遅延受精)、受精後の発生能への影響、過排卵~多胎妊娠による物理的圧迫、薬剤の催奇形性など未だ検討を要する多くの問題が残っている。

特に、外因性排卵誘発剤の使用後妊娠においては、通常の妊娠に比して、多胎妊娠、流・早産、發育遅延、未熟児出生や新生児死亡の頻度の増加が指摘されており、近年では、染色体異常、先天奇形、子宮外妊娠や胎盤機能不全などとの関連性を示唆する報告も見られ、早急な解明が望まれている。

我々は昨年度において、成熟ICR-JCL系マウスにPMSおよびHCGをそれぞれ5 i.u. ずつ使用して排卵を誘発し、妊娠ならびに胚・胎仔におよぼす影響を観察し、処置群では無処置群に比して、交尾率、生存胎仔平均体重が低く、一方、平均着床数、死亡胚・胎仔率、平均胎仔数が高かったことを報告した。

今回の実験では、成熟ICR-CD1マウスにPMSおよびHCGをそれぞれ5 i.u., 10 i.u., 20 i.u. ずつ使用して交尾、妊娠、胚・胎仔、分娩、哺育におよぼす影響を観察したが、処置群では無処置群に比して、生存胎仔平均体重、分娩率、哺育率が低く、一方、平均着床数、死亡胚・胎仔率が高かった。これは、性腺刺激ホルモン投与による排卵数の増加、それに伴う受精および着床条件の変化、更に胚胎環境の変化などが起こりやすくなるためと思われる。他群に比し、5 i.u. 群では生存胎仔数が多く、20 i.u. 群では妊娠率が低下したが、哺育率および投与群での妊娠率が投与量の増加に並行して低下する傾向がみられることから、排卵誘発、妊娠、挙児を目

的とした場合、性腺刺激ホルモンの使用には、最適投与量に注意し、過剰投与を避けねばならないことが示唆された。

昨年度の我々の実験では、処置群の7匹の母体から眼瞼開存9匹、左前肢異常2匹、内反足1匹、短尾1匹の合計13匹の外表奇形仔が出現したが、今回の実験では、20 i.u. 群にのみ1匹の母体から4匹の眼瞼開存仔が出現した。この外表奇形仔発現の原因は不明であるが、西村ら(1958)の骨奇形発現やElbling(1973, 1975)の外表奇形発現の報告もあり、今後ともデータの積み重ねが必要であると思われる。又、Elblingは性比の変化も起きたと報告しているが、我々の実験では昨年度と同様、性比に変化は来たさなかった。

要 約

成熟ICR-CD1系マウスを用いて、無処置の自然排卵群を対照とし、PMSおよびHCGをそれぞれ5 i.u., 10 i.u., 20 i.u. ずつ処

置した誘発排卵の3群の交尾、妊娠、胚・胎仔、分娩、哺育におよぼす影響を観察し、下記の結果を得た。

- ① 投与量の増加に並行して、妊娠率および哺育率が低くなる傾向が認められた。
- ② 処置群いずれも対照群に比して、着床数が多く、死亡胚・胎仔率が高く、生存胎仔平均体重が軽く、分娩率が低かった。
- ③ 5 i.u. 群では他群に比して生存胎仔数が多かった。
- ④ 20 i.u. 群に眼瞼開存が少数例出現したが、性腺刺激ホルモンとの因果関係は不明である。排卵誘発妊娠と先天異常発現との因果関係の早急な解明が望まれている現在、ヒトにおける広汎な疫学的調査と、動物を用いた in vivo と in vitro のより詳細な実験的研究の積み重ねの必要性を痛感させられる。

表1. 交尾ならびに妊娠におよぼす影響

CD-1(ICR)マウス						
投与量 PMS-HCG (I.U.) (I.U.)	雌数	交尾数	妊娠数	交尾率 (%)	妊娠率 (%)	
0 - 0	30	18	15	60.0	83.3	
5 - 5	25	18	16	72.0	88.9	
10 - 10	30	20	15	66.7	75.0	
20 - 20	30	21	13	70.0	61.9	

表 2. 胚ならびに胎仔におよぼす影響

CD-1(ICR)マウス

投与量 P.M.S-H.C.G (I.U.)	母体数	総着床数 (1腹平均)	総生存仔数 (1腹平均)	死亡胚胎仔 (%)			生存胎仔			奇形の型
				着床痕数	胎盤遺残数	死亡胎仔数	平均体重 (g)	性比 (♂/♀)	奇形仔数 (%)	
0 - 0	10	86 (8.6)	79 (7.9)	4	2	1 (8.14%)	1.32	1.14	0	眼瞼開在 4
5 - 5	11	148 (13.5)	113 (10.3)	18	5	12 (23.64%)	1.12	1.05	0	
10 - 10	10	127 (12.7)	83 (8.3)	23	12	9 (34.65%)	1.12	0.93	0	
20 - 20	8	94 (11.8)	61 (7.6)	11	18	4 (35.11%)	1.10	1.19	4 (6.6%)	

表 3. 分娩ならびに哺育におよぼす影響

CD-1(ICR)マウス

投与量 P.M.S-H.C.G (I.U.)	母体数	平均妊娠期間	総着床数 (1腹平均)	産仔数 (1腹平均)	離乳仔数 (1腹平均)	分娩率 (%)	哺育率 (%)
0 - 0	5	19.0	54 (10.8)	50 (10.0)	47 (9.4)	92.59	94.00
5 - 5	5	19.2	73 (14.6)	52 (10.4)	48 (9.6)	71.23	92.31
10 - 10	5	19.4	59 (11.8)	41 (8.2)	36 (7.2)	69.49	87.80
20 - 20	5	20.0	61 (12.2)	43 (8.6)	34 (6.8)	70.49	79.07

↓ 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

発生異常や心身障害の原因の殆どは、未だ明らかにされていない。

近年、ホルモン剤投与やその他の何らかの異常な内分泌環境に起因すると考えられる先天異常の問題が、クローズアップされ、論議の的とされているが、依然として不明な点が多い。

特に排卵誘発剤は、妊娠および拳児を目的として使用するため、投与したその性周期に排卵、受精した卵や胎児にいかなる影響をおよぼすのかについては、早急に充分なる検討を要する。