

ゴナドトロピンによる遅延排卵・ 過排卵の卵に及ぼす影響

東京大学医学部産科婦人科学教室

水野 正彦, 神保 利春, 佐藤 考道
安部 正雄, 是澤 光彦, 小池 貞徳

I はじめに

クロミフェンやHMGによる排卵誘発法は、不妊症の治療法として、近年ますます広く用いられるようになったが、排卵誘発妊娠の予後を調査すると、多胎の増加とは別に流産頻度がかかなり高いことがわかってきた。われわれは、この高い流産率が人工排卵による受精卵の異常に基づくか否かについて、基礎的ならびに臨床的研究を続けているが、以下に本年度行なった研究の結果を報告する。

II 臨床的研究

まず、表1に東京大学医学部産婦人科で過去4年間にクロミフェン単独により排卵誘発を行なって妊娠したものの予後を示した。これから、全体の58例のうち12例すなわち約20%が妊娠4カ月までの妊娠初期に流産していることがわかる。一般の流産率が約10%であることを考えると、クロミフェン誘発妊娠の流産率は、異常に高いといえることができる。

表2は、HMG-HCG排卵誘発による妊娠の予後を示したものである。クロミフェンの場合と同様妊娠4カ月までの流産が23.8%という高率である。また早産も高率になっているが、これは多胎妊娠の影響によるものと思われる。

なお奇形の発生は、クロミフェンでもHMG-HCGでも認められていない。

以上により、例数は少ないが、誘発排卵妊娠では、流産率が高く、満期産率が低くなることが明らかとなった。この原因を解明することは、排卵誘発法を安全に行なうために重要である。さて卵

の異常の発生機序に関しては、次の3つのことが考えられる。すなわち、第1は、HMGにより成熟させられた卵が排卵のタイミングが遅れるために卵胞内で過熟となることによっておきる異常、第2は、本来は排卵されないものが、HMG-HCGの過剰刺激によって排卵されることによっておきる異常、そして第3は、排卵後受精までに長時間かかるためにおきる異常である。排卵誘発により誘起される異常には、これらの因子がどのように関与しているかが問題となる。

III 基礎的研究

そこで、まずはじめに、排卵が遅延する場合に異常がおきるか否かについて検討した。内因性のゴナドトロピンの影響を除去するため下垂体摘除ラットを用い、PMSを投与した後、各種の間隔でHCGを投与して排卵をおこさせた。排卵日に自然交配をさせて、卵を回収し、卵分割の異常、および受精能の変化について観察した(表3)。表に示すごとく、HMG-HCGの投与間隔の延長により、多倍体の頻度、多精子侵入の頻度が増加し、それと共に、受精不能卵の頻度も有意に増加することが明らかとなった。これにより、HMG投与のタイミングが遅れることによって、遅延排卵において見られるのと同様な異常卵が発生しうることが示唆された。

このラットの実験における異常の大部分は多倍体であり、多倍体は致死であるのでこの種の異常は妊娠の極く初期に死亡するものと考えられる。誘発排卵妊娠における初期流産頻度の増加には、

このような因子が関与している可能性がある。

しかし、更にもっと trisomy も増加するという報告があるので、この点については減数分裂不分離におよぼす影響を検討する必要がある。第1減数分裂によっておきる異常は、第2減数分裂中期の染色体標本の観察によって調べることが出来る。

そこで、第2の過排卵の第1減数分裂におよぼす影響を調べるため、PMS・HCGをそれぞれ6 I.U. chinese hamsterの腹腔内に投与し過排卵を起こさせた。本実験では、前述した遅延排卵と同様の現象が混入するのをふせぎ、過排卵の影響のみを見るために、PMSの投与は estrusの日とし、それから2日後、膣スミア上では、diestrusの日に、HCGを投与した。表4は、採取卵数、および分析した卵の異常の結果である。一匹あたりの平均採取卵数は対照群で7.6個であった。染色体分析を行なえたのは、対照群では76個中67個(88.2%)、過排卵群では129個中86個(66.7%)であった。染色体数異常出現率は、対照群で9.0%、過排卵群では5.8%で有意の差はなかった。

過排卵群においては、染色体分析可能率が対照群に比べて低かったが、これは、細胞膜の脆弱性を示唆するものかもしれない。

以上により、過排卵そのものによっては少なくとも第1減数分裂には異常がおきないと、想像され

るが、その他の異常は出現する可能性があり、これについては更に例数を増して検討を重ねる必要がある。

われわれは、排卵誘発において、遅延排卵が異常卵を生じさせること、したがってHMG-HCG療法では、両者の適正な投与間隔の必要性を明らかにするとともに、過排卵においても、未だ結論は出せないが、なんらかの異常を生じる可能性のあることを示唆した。今後、例数をふやし、異常環境下における卵の異常の有無を一層詳細に明らかにする所存である。

IV 発表文献

1. 遅延排卵・偽妊娠後の排卵と受精卵の異常 - 卵・卵胞の成熟・排卵過程の病理(産婦人科治療36巻6号678頁)

佐藤 考道・神保 利春

水野 正彦・坂元 正一

2. ゴナドトロピンによる排卵誘発と卵の異常に関する基礎的研究

(日本産科婦人学会雑誌 29巻10号1372頁)

佐藤 考道・是沢 光彦・神保 利春

安部 正雄・水野 正彦・坂元 正一

表 1. Clomiphene 誘発妊娠の予後

Pregnancies following Clomiphene		
Outcome	Total	
	No.	%
Abortions	12	20.7
2M	3	
3M	7	
4M	2	
Premature, Single	1	1.7
Mature, Single	39	67.2
Unknown	6	10.3
Total	58	100.0

表 2. HMG-HCG誘発妊娠の予後

Outcome	Total	
	No.	%
Abortions	5	23.8
<12 W	4	
12W~23W	1	
Single	1	
Premature(24W~37W)	3	14.3
Twins	1	
Triplets	1	
Quadruplets	1	
Full Term(37W<)	12	57.1
Single	10	
Twins	2	
Unknown	1	4.8
Total	21	100.0

表 3. 遅延排卵による卵の異常

INTERVAL BETWEEN PMS & HCG (DAYS)	NO. RATS OVULATED AND RATED	NO. OVA EXAMINED	TOTAL NO. OVA FERTILIZED	NO. OVA WITH MONOSPERM	NO. OVA WITH SUPPLEMENTARY SPERM
2	0	0	0	0	0
3	7	131	97 (74.0%) ¹	74 (76.3%) ²	23 (23.7%) ²
4	8	143	62 ^{1*} (43.4%) ¹	26 [*] (41.9%) ²	36 [*] (58.1%) ²
5	3	65	28 [*] (43.1%) ¹	14 (50.0%) ²	14 (50.0%) ²
6	1	16	0 ^{**}	0	0

¹Based on examined ova.

²Based on fertilized ova.

*Significant difference from the group of 2 days interval(p<0.05)

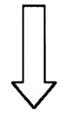
**Highly significant difference from the group of 2 days interval(p<0.01)

表 4. 過排卵による卵の染色体分析

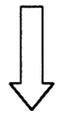
	No. OF LITTERS	No. OF EGGS COLLECTED (MEAN)	No. OF EGGS STUDIED (%)	No. OF CHROMOSOMES					
				9	10	11	12	22	ABNORM. (%)
CONTROL	10	76 (7.6)	67 (88.2)	1	2	61	2	1	6 (9.0)
SUPER-OVULATION	8	129 (16.1)	86 (66.7)	1	3	81	1	0	4 (4.7)

¹ BASED ON EGGS COLLECTED,

² BASED ON EGGS STUDIED



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



I はじめに

クロミフエンや HMG による排卵誘発法は、不妊症の治療法として、近年ますます広く用いられるようになったが、排卵誘発妊娠の予後を調査すると、多胎の増加とは別に流産頻度がかなり高いことがわかってきた。われわれは、この高い流産率が人工排卵による受精卵の異常に基づくか否かについて、基礎的ならびに臨床的研究を続けているが、以下に本年度行なった研究の結果を報告する。