

経口避妊薬服用後妊娠，又は月経不順婦人妊娠 による心身障害発生の防止策に関する研究

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

旭川医科大学生物学教室

美 甘 和 哉・上 口 勇次郎

舟 木 賢 治

旭川医科大学産婦人科学教室

芳 賀 宏 光・山 田 隆 一

1. 研究目的

経口避妊薬中止後の月経周期，特に卵胞期の延長は臨床によく知られており，遅延排卵などの異常が生じている可能性は否定できない。Carr(1967, 1970)が経口避妊薬中止後6ヶ月以内に妊娠した母親の流産胎児に染色体異常（特に多倍体）の増加を報告して以来，多くの研究があるが，ヒトにおける疫学的研究には多くの困難があり，経口避妊薬の催奇性の有無に関してはいまだ結論が得られていない。

経口避妊薬が卵子，排卵，受精およびその後の発生過程に何らかの影響を及ぼすとすれば，経口ステロイドの卵巣内卵への直接作用，排卵抑制そのものによる影響，中止後の内分泌，卵成熟，排卵，受精，その後の発生過程への影響などが考えられる。

これらのことを解明するために，我々は本学で繁殖・育成しているチャイニーズハムスター（Closed colony）を用いて，経口避妊薬投与中止後の催奇性に関する基礎的研究を行った。

2. 研究方法

対照群は，妊性が確認され，性機能の回復が十分である分娩後第5周期の雌および未産の成熟雌で，正常4日の性周期を連続保持している動物のみが用いられた。実験群は生理的排卵抑制（妊娠，分娩，授乳による約40日間の排卵抑制）後，および経口避妊薬40日間投与による人為的排卵抑制後の各第1，第2周期群の計4群である。

経口避妊薬としてはソフィアC（norethisterone 2mg, mestranol 0.1mg）を用い，本動物における完全排卵抑制最少量を水懸濁液として1日1回経口投与した（200μg/0.05ml/day）。

上記各群から得た卵管内卵の細胞遺伝学的研究には，最近我々が開発した成功率，信頼度の高い染色体標本作製法（漸進固定・空気乾燥法）を用いた。

また，胎生後期における発生学的検討のために，各周期で妊娠させた動物を妊娠後18.5日に開腹して，黄体数，着床数，胎仔の発生異常等の観察を行った。

3. 研究結果

(1) 排卵抑制後の性周期の回復：表1に示すごとく，生理的排卵抑制群では分娩後30日以内に初発排卵をみたもの(a)は92.4%（生理的排卵抑制期間，平均42日）で，第2周期が正常4日周期に回復したもの(b)は98.5%であった。

一方，40日間の経口避妊薬投与群では，投与中止後7日以内（平均5日）に初発排卵が発来したもの(c)は88.1%で，残り11.9%は発来に8日以上を要した。また，第2周期が正常（4日）に回復したもの(d)は66.4%で，性周期はかなり不規則になっている。第3周期では93.1%が正常周期で回復率はかなり高いものの，生理的排卵抑制後第2周期に比べるとまだ低い。

今回は上記(a)~(d)の各群，すなわち，比較的短期間に正常周期を回復したものについてのみ，以下の細胞遺伝学的，発生学的研究を行った。

(2) 細胞遺伝学的研究：卵管内未受精卵は第2成熟分裂中期にあり，本動物の場合，染色体数は $n=11$ である。この時期の染色体分析により第1成熟分裂期に生じた染色体異常を知ることができる。なお，卵原細胞増殖期の分裂異常により生じたと思われる巨大卵（2倍性卵子）が散発したが，本研究とは無関係な異常であるから染色体異常頻度の算定では除外した。

今年度新たに行われた1664卵（母獣数 224頭）の分析結果は昨年度までの結果と合せて、表 2 および図 1 に示されている。各群における染色体異常出現頻度は、分娩後第 5 周期 1.7%（9/519）、未産正常周期 2.1%（23/1083）、分娩後第 1 周期 5.4%（16/294）、同・第 2 周期 2.1%（4/188）、経口避妊薬投与中止後第 1 周期 5.1%（13/256）、同・第 2 周期 1.0%（2/197）であり、生理的および人為的排卵抑制群の第 1 周期の異常出現頻度は対照および両排卵抑制後第 2 周期に比し、明らかに増加している。

(3) 発生学的研究：今年度は96頭の妊娠母獣の調査結果が新たに加えられた。表 3 および図 1 に示されているように、妊娠 18.5 日における開腹所見では、分娩後第 1 周期と経口避妊薬投与後第 1 周期の早期死卵率（黄体数－着床確認数／黄体数×100）はそれぞれ 17.6%、18.5%で、対照（8.5%、7.2%）および両排卵抑制後第 2 周期（9.7%、8.7%）に比し明らかに増加している。しかし、異常胎仔（外表奇形、発育障害、死亡胎仔）の出現率は各群において差を認めなかった。

4. 考察および要約

生理的に約40日間排卵が抑制されている分娩後第 1 周期と、40日間の経口避妊薬投与による人為的排卵抑制後の第 1 周期では卵管内卵染色体異常頻度および妊娠 18.5 日の開腹時における早期死卵率は対照群に比し有意に増加していた。しかも異常の増加は両群の間ではほぼ等しいので、異常の増加は経口ステロイドの卵巣内卵への直接作用よりも、むしろ排卵抑制そのものの影響と推定される。

一方、両排卵抑制群第 2 周期のうち、正常に排卵された場合には対照群との間に何らの差は認められず、経口避妊薬、排卵抑制の影響は残っていないものと考えられる。

しかし、経口避妊薬中止後第 1 周期では生理的排卵抑制後第 1 周期に比べ、排卵数が少なく、また、経口避妊薬中止後第 2 周期では性周期が不規則になる例が多いことなどから、これらの例では投与中止後にも経口避妊薬の影響が残っていることが推定される。したがって今回の研究で除外した排卵抑制後の不規則周期群についてもさらに例数を集め、十分検討しなければならない。また、少数例群における例数の追加、内分泌学的検討、卵割期および妊娠初期での検討なども今後に残された課題である。

発 表

I 著書・論文

- (1) 美甘和哉（1978）：染色体異常発生要因，染色体異常—ヒトの細胞遺伝学—，朝倉書店，pp195—224
- (2) 美甘和哉（1978）：生殖細胞のエージング，代謝，15：607—615
- (3) 美甘和哉：放射線の卵巣照射は染色体不分離を誘発するか，第 9 回放医研シンポジウム報文集，（印刷中）
- (4) 美甘和哉：哺乳動物の初期発生，染色体研究法，理工学社，（印刷中）
- (5) 美甘和哉・舟木賢治：実験動物叢書Ⅱ，実験動物の飼育管理と手技：チャイニーズハムスター，ソフトサイエンス社，（印刷中）
- (6) 芳賀宏光・山田隆一・上口勇次郎・舟木賢治・美甘和哉・清水哲也：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，北海道産科婦人科学会誌，24：17
- (7) 上口勇次郎・舟木賢治・美甘和哉（1978）：齧歯類卵子および未着床胚の染色体標本作製法，先天異常，18：41—48

II 学会発表

- (1) 芳賀宏光・山田隆一・清水哲也・上口勇次郎・舟木賢治・美甘和哉：排卵抑制後の回復周期における卵および胎仔の異常について，第20回日本不妊学会北海道地方部会，昭和53年 1 月 札幌
- (2) 山田隆一・芳賀宏光・清水哲也・上口勇次郎・舟木賢治・美甘和哉：排卵抑制後の回復周期における発生異常に関する基礎的研究，第26回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会総会，昭和53年 9 月 盛岡
- (3) 山田隆一・芳賀宏光・清水哲也・上口勇次郎・舟木賢治・美甘和哉：排卵抑制後の回復周期における卵および胎仔の異常発生に関する基礎的研究，第58回北海道医学会，第56回北海道産科・婦人科学会，昭和53年10月 札幌
- (4) 上口勇次郎・小出展久・美甘和哉：齧歯類受精卵における染色体異常自然発生率，第29回染色体学会，昭和53年10月 千葉
- (5) 上口勇次郎：数的染色体異常の生成機序—配偶子形成・初期卵割レベルの研究—，日本人類遺伝学会第23回総会シンポジウム，昭和53年10月 新潟
- (6) 舟木賢治・菅原茂樹・美甘和哉：母体の加齢にともなう染色体不分離とその解析，日本人類遺伝学会

第23回総会. 昭和53年10月 新潟

(7) 菅原茂樹・舟木賢治・美甘和哉：母体の高令化にともなう一価染色体増加と染色体不分離との関連について，日本人類遺伝学会第23回総会. 昭和53年10月 新潟

(8) 小出展久・上口勇次郎・美甘和哉：過排卵誘発と染色体異常，日本人類遺伝学会第23回総会. 昭和53年10月 新潟

表1 排 卵 抑 制 後 の 周 期

分娩後

第1 排卵	30日以内	61/66(92.4%)
	(平均22日)	
	31日以上	5 /66(7.6%)
第2 周期	4 日	65/66(98.5%)
	5 日	1 /66(1.5%)

経口避妊薬中止後

第1 排卵	7日以内	238/270(88.1%)
	(平均 5日)	
	8日以上	32/270(11.9%)
	3日	2.1%
	4日	17.8%
	5日	38.5%
	6日	21.1%
	7日	8.9%
第2 周期	4日日	89/134(66.4%)
	2.3.	
	5~9	23/134(17.2%)
	10~12	22/134(16.4%)
第3 周期	4日	27/29 (93.1%)
	5.12.	2 /29 (6.9%)
* 妊娠失敗 8 /63(12.7%)，流産 5 /55(9.1%)		

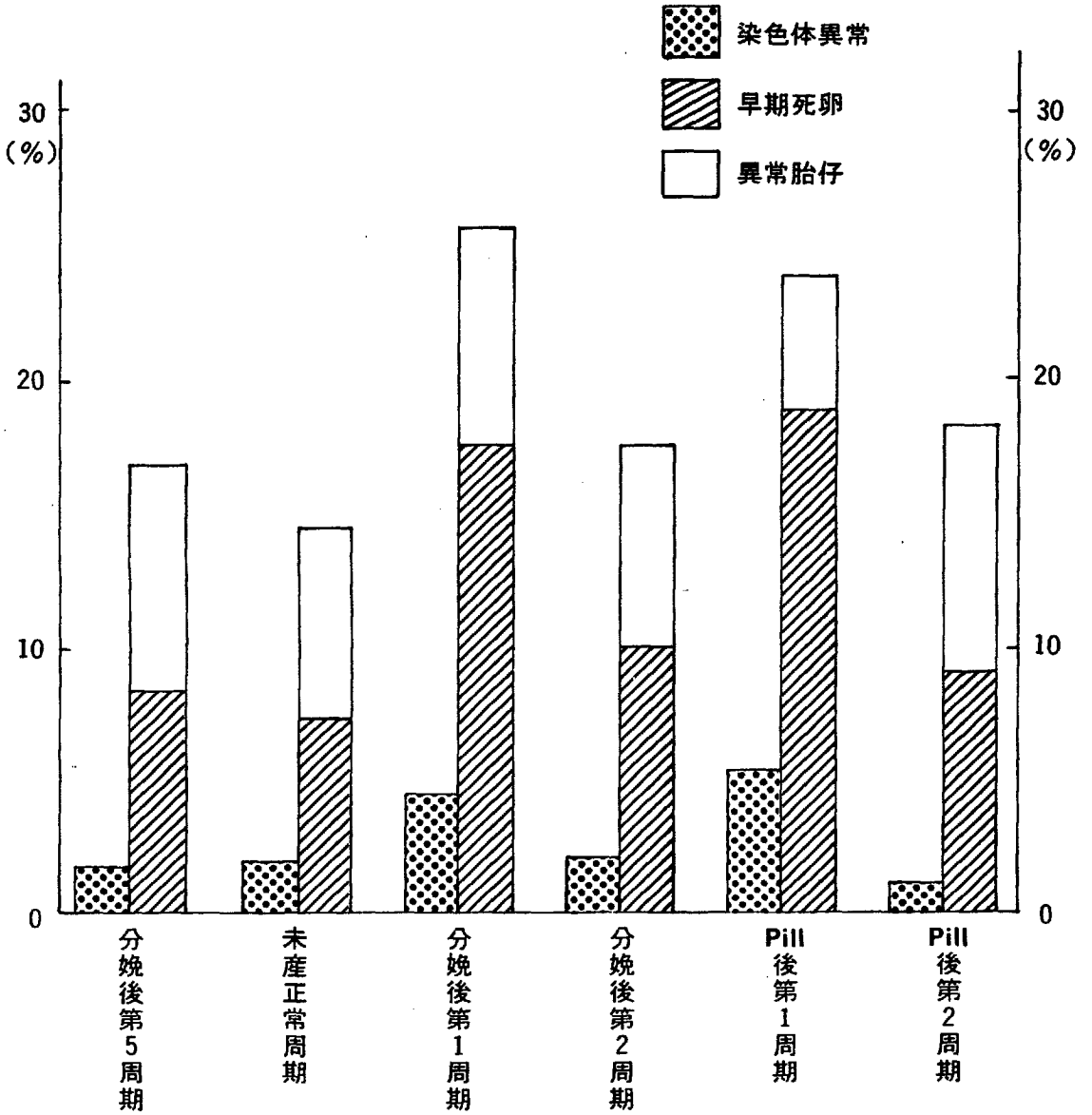
表2 卵管内卵（第2成熟分裂中期）の染色体異常

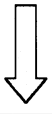
周期の種類	動物数	黄体数 (平均)	採取卵数	標本数 (%)	正常卵 (%)	異常卵 (%)
分娩後第5周期	82	597 (7.3)	597	519 (86.9)	510 (98.3)	9 (1.7)
未産正常周期	164	1212 (7.4)	1209	1083 (89.6)	1060 (97.9)	23 (2.1)
分娩後第1周期	44	334 (7.6)	334	294 (88.0)	278 (94.6)	16 (5.4)
分娩後第2周期	28	217 (7.7)	217	188 (86.6)	184 (97.9)	4 (2.1)
Pill 40日間第1周期	48	309 (6.4)	309	256 (82.8)	243 (94.9)	13 (5.1)
Pill 40日間第2周期	32	235 (7.3)	233	197 (84.5)	195 (99.0)	2 (1.0)

表3 18.5日（胎令）における胎仔異常

周期の種類	動物数	黄体数 (平均)	胎仔数 (平均) (%)	正常胎仔数 (平均) (%)	異常胎仔数		
					異常胎仔数 (%)	早期死卵数 (%)	合計 (%)
分娩後第5周期	32	247 (7.7)	266 (7.1) (91.5)	206 (6.4) (83.4)	20 (8.1)	21 (8.5)	41 (16.6)
未産正常周期	56	400 (7.1)	371 (6.6) (92.8)	342 (6.1) (85.5)	29 (7.2)	29 (7.2)	58 (14.5)
分娩後第1周期	20	188 (9.4)	155 (7.8) (82.5)	140 (7.1) (74.5)	15 (8.0)	33 (17.6)	48 (25.6)
分娩後第2周期	35	279 (8.0)	252 (7.2) (90.3)	231 (6.6) (82.8)	21 (7.5)	27 (9.7)	38 (17.2)
Pill 40日間第1周期	48	383 (8.0)	312 (6.5) (81.5)	293 (6.1) (76.5)	19 (5.0)	71 (18.5)	90 (23.5)
Pill 40日間第2周期	32	240 (7.5)	219 (6.8) (91.3)	197 (6.2) (82.1)	22 (9.2)	21 (8.7)	43 (17.9)

図1 染色体異常（卵管内卵）および胎仔異常（18.5日）の頻度





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



1. 研究目的

経口避妊薬服薬中止後の月経周期,特に卵胞期の延長は臨床上よく知られており,遅延排卵などの異常が生じている可能性は否定できない。Carr(1967,1970)が経口避妊薬中止後 6 ヶ月以内に妊娠した母親の流産胎児に染色体異常(特に多倍体)の増加を報告して以来,多くの研究があるが,ヒトにおける疫学的研究には多くの困難があり,経口避妊薬の催奇性の有無に関してはいまだ結論が得られていない。