

経口避妊薬服用後妊娠または月経不順婦人妊娠 による心身障害児発生の防止対策に関する研究

— 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

旭川医科大学産科婦人科学教室

芳 賀 宏 光・山 田 隆 一

1. 研究目的

経口避妊薬服用中止後の月経周期、特に卵胞期の延長はよく知られており、遅延排卵などの異常の生じる可能性を否定することは出来ない。ヒトにおける疫学的研究には多くの困難があり、多くの研究報告があるにもかかわらず、経口避妊薬の催奇性に関してはいまだ未解決といわざるを得ない。

経口避妊薬が一連の生殖過程に何らかの影響をおよぼすとすれば、(1) 経口ステロイドの卵巣内卵への直接作用、(2) 排卵抑制による影響、(3) 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なった。

2. 研究方法

対照群は4日周期を有する成熟雌、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日間投与後の各第1、第2周期群の4群とし、排卵抑制期間が51日を越えた例は今回の研究から除外した。

経口避妊薬はソフィア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)。

上記各群の未受精卵管内卵の細胞遺伝学的検討および各周期で妊娠させた動物を妊娠18.5日に開腹して、黄体数、着床数、胎仔発生異常などの検討を行なった。卵管内卵の染色体標本作製は我々が開発した卵細胞膜非破損、漸進固定、湿潤空気乾燥法を用いた。

なお、対照群および経口避妊薬投与群について卵巣組織標本作製して卵成熟過程の検討を行なった。

3. 研究結果

(1) 排卵抑制後の周期

生理的排卵抑制群（平均42日間排卵抑制）では分娩後30日以内に初発排卵をみたものは92.4%で、第2周期が4周期に回復したものは98.5%である。一方、経口避妊薬群では中止後7日以内に初発排卵が発来したものは88.1%で、第2周期が正常4日周期に回復したのは66.4%である。第3周期は93.1%が正常周期に回復した。

(2) 未受精卵管内卵の細胞遺伝学的研究

本動物は染色体数 $n=11$ である。未受精卵管内卵は第2成熟分裂中期であり、この時期の染色体分析によって第1成熟分裂期に生じた染色体異常を知ることが出来る。各群における染色体異常頻度は表1に示したが、対照群2.1%、分娩後第1周期5.4%、第2周期2.1%、経口避妊薬投与後第1周期5.1%、第2周期1.0%である。生理的および人為的排卵抑制後の第1周期の染色体異常頻度は対照および排卵抑制後の第2周期に比して有意に増加している。なお経口避妊薬中止後第1周期における異常の内訳は異常卵13個のうち hyperhaploid 2, hypohaploid 4, fragment 7である。

(3) 発生学的研究

各群の妊娠18.5日開腹時における黄体数、着床数、胎仔については表2に示した。異常胎仔（死亡胎仔および奇形）は各群に差を認めなかったが、早期吸収卵率（黄体数－着床確認数/黄体数×100）は両排卵抑制後の第1周期において有意に高率となっている。

(4) 排卵抑制後の妊娠率、流産率

経口避妊薬中止後第1周期においては腔内に精子を確認しても妊娠しなかった例が7.1% (56頭中4頭)あり、このような例は他の群にはみられなかった。妊娠経過中に流産を確認しえたのは経口避妊薬中止後第1周期は9.6% (5/52)、分娩後第1周期4.8%で (1/21) その他の群では認められない。

(5) 卵巣の組織学的検討

経口避妊薬投与中の卵巣内には中等度に成熟した卵胞を多数認めたが、同一卵巣を経時的に観察出来ないため、投与期間中このままの状態で静止しているのか、もしくは投与中止後このような卵胞が成熟して排卵に至るのかについては不明である。一方、経口避妊薬中止後第1周期の estrum (排卵後) の卵巣内に排卵されなかった成熟卵胞を証明し、排卵した卵胞では黄体化が進行していた。diestrus 2日目では黄体は最も發育しており、proestrus になると黄体はほぼ退縮し、新しい發育卵胞が多数認められる。

4. 考察および要約

生理的排卵抑制および最少排卵抑制量による40日間経口避妊薬投与中止後第1周期においては未受精卵管内卵染色体異常頻度が増加しているが、経口避妊薬投与中止後第1周期の染色体異常の内訳はすでに述べたごとく、fragmentを有する卵の増加であり、排卵抑制最少量の経口避妊薬が染色体不分離を増加させるとはいい難い。しかし、今後は大量投与による検討を行なう必要がある。

18.5日開腹時の観察では両排卵抑制後第1周期の早期吸収卵率の増加を認めたが、異常胎仔に関しては各群間に差を認めなかった。排卵時における unruptured follicle、排卵数および18.5日における黄体数、着床確認数から算出すれば、両排卵抑制後第1周期に増加している早期吸収卵の過半数は排卵されず黄体化したものであると推定される。

両排卵抑制後第2周期の卵管内卵染色体異常頻度と早期吸収卵率は対照とほぼ同程度に回復しているが、経口避妊薬中止後の正常周期への回復は生理的排卵抑制後のそれよりも遅れており、経口避妊薬中止後第1周期における妊娠失敗率、流産率増加などを考慮すれば、経口避妊薬は中止後の性機能に何らかの影響を及ぼしているものと考えられる。

経口避妊薬投与中および投与後の卵巣の組織学的検討から、投与中に中等度に成熟した卵胞が存続することが判明し、中止後に排卵されず成熟卵胞内に残存す

る卵を証明した。

発 表

I 著書・論文

(1) 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 219 - 228, 1979.

(2) 美甘和哉：ヒトの染色体異常の発生機序 (特集によせて)、遺伝33: 4 - 9, 1979.

(3) 美甘和哉：卵子のエイジング、遺伝33: 16 - 22, 1979.

(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) Mikamo, K. Cytogenetic studies in meiotic and cleavage divisions chromosomal nondisjunction Proc. IXth Wrd. Cong. Gynec. Obstet. 1979 Tokyo, Excer. Med. (in press)

(6) 美甘和哉・舟木賢治：実験動物養書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, 306 - 321, 1979.

(7) 美甘和哉・上口勇次郎・舟木賢治・小出展久・菅原茂樹：卵巣卵の發育段階における放射線の細胞遺伝学的影響、先天異常19: 200, 1979.

(8) 上口勇次郎：数的染色体異常の生成機序 — 遺伝33: 10 - 15, 1979.

(9) 上口勇次郎：数的染色体異常の生成機序 — 卵子形成・初期卵割レベルの研究、人類遺伝学雑誌, 24: 153 - 154, 1979.

(10) Kamiguchi, Y., Funaki, K. and Mikamo, K.: Chromosomal anomalies caused by pre-ovulatory overripeness of the primary oocyte. Proc. Japan Acad., Ser. B, 55: 398 - 402, 1979.

(11) Kamiguchi, Y., Koide, N. and Mikamo, K.: Primary incidences of spontaneous chromosomal aberrations in mammalian zygotes, Jpn. J. Human Genet. (in press)

(12) 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の増加とその解析、人類遺伝学雑誌, 24: 191, 1979.

(13) Funaki, K., Sugawara, S. and Mikamo, K.: An analytical study on the numerical chromosome anomalies increasing with advancing maternal age. Jpn. J. Human

Genet. (in press)

(14) Funaki, K. and Mikamo, K.: Giant diploid oocytes as a cause of digynic triploidy in mammals. Cytogenet. Cell Genet. (in press)

(15) Funaki, K. and Mikamo, K. Cytogenetic evidence of the giant diploid oocytes capable of developing into digynic triploids in the Chinese hamster. Proc. Japan Acad., Ser. B (in press)

(16) 菅原茂樹・舟木賢治・美甘和哉：母体の高齢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対する反証，人類遺伝学雑誌，24：192，1979。

(17) Sugawara, S., Funaki, F. and Mikamo, K.: Causal mechanisms of colchicine-induced chromosome aberrations in mammalian oocytes. Jpn. J. Human Genet. (in press)

(18) 小出展久・上口勇次郎・美甘和哉：過排卵誘発と染色体異常，人類遺伝学雑誌，24：192，1979。

II 学会発表

(1) 美甘和哉・上口勇次郎・舟木賢治・小出展久・菅原茂樹：卵巣卵の発育段階における放射線の細胞遺伝学的影響，第19回日本先天異常学会，昭和54年7月，札幌。

(2) Mikamo, K. Cytogenetic studies in meiotic and cleavage divisions on chromosomal nondisjunction. IXth World Congress of Gynecology and Obstetrics, Oct. 1979, Tokyo.

(3) 芳賀宏光・山田隆一・有賀敏・清水哲也：排卵抑制後の回復周期における卵および胎仔の異常の発生に関する基礎的研究，第31回日本産科婦人科学会，昭和54年4月，東京。

(4) Haga, H. and Shimizu, T. Developmental and cytogenetic studies on eggs and fetuses after anovulatory period in Chinese hamster IXth World Congress of Gynecology and Obstetrics Oct. 1979, Tokyo.

(5) 舟木賢治・美甘和哉：チャイニーズハムスターにおける糖尿病頻発家系の分離育成，第14回日本実験動物学会，昭和54年8月，福岡。

(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異常とその解析，日本人類遺伝学会第

24回大会，昭和54年11月，東京。

(7) 上口勇次郎・小出展久・美甘和哉：哺乳類受精卵の第1次染色体異常，日本人類遺伝学会第24回大会，昭和54年11月，東京。

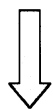
(8) 菅原茂樹・舟木賢治・美甘和哉：コルヒチンによる卵子染色体異常生成機序，日本人類遺伝学会第24回大会，昭和54年11月，東京。

表1 chromosomal abnormalities of tubal eggs

series	dams	C.L. (mean)	eggs recovered	eggs karyotyped (%)	normal eggs (%)	abnormal eggs (%)
control	164	1212 (7.4)	1209	1083 (89.6)	1060 (97.9)	23 (2.1)
1st cycle ,postpartum	44	334 (7.6)	334	294 (88.0)	278 (94.6)	16 (5.4)
2nd cycle,postpartum	28	217 (7.7)	217	188 (86.6)	184 (97.9)	4 (2.1)
1st cycle after pill	48	309 (6.4)	309	256 (82.8)	243 (94.9)	13 (5.1)
2nd cycle after pill	32	235 (7.3)	233	197 (84.5)	195 (99.0)	2 (1.0)

表2 conceptuses on 18.5 day of gestation

series	dams	C.L. (mean)	implantation (mean) (%)	normal fetuses (mean) (%)	abnormal		
					abnormal conceptuses (%)	early absorbed eggs (%)	total (%)
control	56	400 (7.1)	371 (6.6) (92.8)	342 (6.1) (85.5)	29 (7.2)	29 (7.2)	58 (14.5)
1st cycle,postpartum	20	188 (9.4)	155 (7.8) (82.5)	140 (7.1) (74.5)	15 (8.0)	33 (17.6)	48 (25.6)
2nd cycle,postpartum	35	279 (8.0)	252 (7.2) (90.3)	231 (6.6) (82.8)	21 (7.5)	27 (9.7)	38 (17.2)
1st cycle after pill	48	383 (8.0)	312 (6.5) (81.5)	293 (6.1) (76.5)	19 (5.0)	71 (18.5)	90 (23.5)
2nd cycle after pill	32	240 (7.5)	219 (6.8) (91.3)	197 (6.2) (82.1)	22 (9.2)	21 (8.7)	43 (17.9)



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



4. 考察および要約

生理的排卵抑制および最少排卵抑制量による40日間経口避妊薬投与中止後第1周期においては未受精卵管内卵染色体異常頻度が増加しているが、経口避妊薬投与中止後第1周期の染色体異常の内訳はすでに述べたごとく、fragmentを有する卵の増加であり、排卵抑制最少量の経口避妊薬が染色体不分離を増加させるとはいい難い。しかし、今後は大量投与による検討を行なう必要がある。

18.5日開腹時の観察では両排卵抑制後第1周期の早期吸収卵率の増加を認めたが、異常胎児に関しては各群間に差を認めなかった。排卵時におけるunruptured follicle、排卵数および18.5日における黄体数、着床確認数から算出すれば、両排卵抑制後第1周期に増加している早期吸収卵の過半数は排卵されず黄体化したものであると推定される。

両排卵抑制後第2周期の卵管内卵染色体異常頻度と早期吸収卵率は対照とほぼ同程度に回復しているが、経口避妊薬中止後の正常周期への回復は生理的排卵抑制後のそれよりも遅れており、経口避妊薬中止後第1周期における妊娠失敗率、流産率増加などを考慮すれば、経口避妊薬は中止後の性機能に何らかの影響を及ぼしているものと考えられる。

経口避妊薬投与中および投与後の卵巣の組織学的検討から、投与中に中等度に成熟した卵胞が存続することが判明し、中止後に排卵されず成熟卵胞内に残存する卵を証明した。