

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

— ethynodiol diacetate と mestranol
合剤投与中止後の妊娠と胎仔に及ぼす影響 —

京都府立医科大学産科婦人科学教室

岡 田 弘 二・東 山 秀 馨

1. 研究目的

経口避妊薬服用中止後における性機能は、その回復にある程度の期間を要することが知られている。したがって、経口避妊薬中止直後の時期における妊娠の成立、あるいはその妊娠による胚仔が何らかの影響を受けること、とくに胚仔の発育障害や奇形の発生が懸念される。本研究ではこれらの諸点を明らかにする目的で、経口避妊薬として現在使用されている ethynodiol diacetate と mestranol の合剤の妊娠前の投与が、投与中止後の妊娠および胚仔に及ぼす影響を検討した。

2. 研究方法

この研究で使用した ethynodiol diacetate と、mestranol 合剤は、その配合比率が5対1の製剤である。実験動物は Sprague - Dawley 系の体重 200 g 前後の成熟雌ラットとそれと同系の雄ラット、ならびに ICR 系雌マウスと雄マウスである。雌ラットと雄マウスは恒温恒湿下において12時間照明の条件で飼育した。

検体投与は、4日の性周期を示す雌ラットまたは雌マウスに投与した。検体の投与量と投与方法に関しては、用量は 0.012 mg/Kg 、 0.3 mg/Kg 、ならびに 1.2 mg/Kg の3用量とし、これを懸濁液としてポリエチレン製ストマックチューブにより、毎日経口的に投与し、投与期間は60日とした。

投与終了後は検体の3用量の3群と対照の1群の計4群について、投与後直ちに交配する群（直後群）、投与中止後10日に交配する群（10日群）、20日後に交配する群（20日群）の3群に細分し、同系の雄と1対1の割合で10日間交配した。交尾成立は精子および膣栓形成を判定基準とした。なお、各群で妊娠成立に至らなかった場合は、薬剤投与中止後30日に再び雄と20日間同居させ、再交配を行なった。

3. 研究成果

(1) 体重の変化

ラットでは、ethynodiol diacetate と mestranol の合剤投与開始から終了までの体重の変化は、対照群が平均 71.9 g 増加したが、検体投与群では投与量が多いほど体重の増加量は抑制され、 0.012 mg/Kg 投与群では 37.4 g 、 0.3 mg/Kg 投与群では 29.9 g 、 1.2 mg/Kg 投与群では 23.9 g の増加にすぎず、3用量とも対照群と比較して有意に ($P < 0.05$) 増加量が少なかった。一方、マウスでは薬剤投与開始から終了までの体重の増加は、3用量とも対照群との間に差は認められなかった。

妊娠中の体重増加は、ラットとマウスの両者とも妊娠中の全期間を通じて検体投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

(2) 妊娠成立に及ぼす影響

ラットでの交配による妊娠率の成績は図1に示したようである。直後群の中で 1.2 mg/Kg 投与群では対照群の妊娠率80%に対して、妊娠率40%と推計学的には有意ではないがかなり低率であった。この妊娠率の低下はすべて精子、膣栓が認められたにもかかわらず、妊娠不成立のラットがあったことによるものである。しかし、10日群と20日群では、各用量の投与群と対照群の間には有意差はみられなかった。

一方、マウスではいずれの実験群でも、対照群との間に差は認められなかった。

(3) 胎仔に及ぼす影響

A. 着床数

交配の時期と死胚を含む着床数の関係をみると、表1に示したように、ラットでは直後群のうち 1.2 mg/Kg 投与群で一頭あたり 10.3 ± 1.75 頭、 0.3 mg/Kg 投与群で 9.2 ± 1.99 頭となり、対照群の 12.3 ± 1.53 頭と比較して減少し、とくに 0.3 mg/Kg 投与群では、有意に ($P < 0.05$) 減少した。 0.012 mg/Kg 投与群の

平均着床数は 13.0 ± 1.77 頭であって、対照群との間に差はなかった。また、10日群、20日群、再交配群ではどの実験群も対照群との間に有意差は認められなかった。一方、マウスにおいては、直後群、10日群、20日群のどの実験群も対照群との間に有意な差はみられなかった。

次に死胚を含む総着床数と一頭平均の着床数は表2に示した。平均着床数は 1.2 mg/Kg 投与群では 10.3 ± 1.75 頭となり、対照群の 12.4 ± 1.72 頭と比べて有意に ($P < 0.05$) 減少した。また、 0.3 mg/Kg 投与群でも 11.1 ± 2.53 頭と減少したが、これは推計学的には有意ではなかった。

マウスの一頭あたりの総着床数は、3用量の投与群とも、対照群と比べて有意の変化はみられなかった。

B 胚 仔

ラットの実験で全生存の性比、ならびに死胚数と死胚率を初期、中期、末期と区分して検討すると、表2のように検体の各投与群と対照群の間には有意差はなかった。

生仔の平均体重、体長、未熟仔数は検体の3用量の投与群とも対照群と比較して有意差は認められなかった。しかし、生仔の体重は 0.3 mg/Kg 投与群が最も重く、 0.012 mg/Kg 投与群、対照群、 1.2 mg/Kg 投与群の順であった。

ラットの奇形胎仔は外表奇形としては出現せず、骨格奇形として肋骨の屈曲したものが 0.3 mg/Kg 投与群では胎仔209頭中3頭 (1.4%)、 0.012 mg/Kg 投与群では237頭中2頭 (0.8%) に認められたが、 1.2 mg/Kg 投与群と対照群では屈曲例は認められなかった。

マウスにおいても、性比、生仔体重、体長、未熟仔数では検体の各投与群と対照群に差異はなかった。しかし、死胚数は 1.2 mg/Kg 投与群と 0.3 mg/Kg 投与群では推計学的に有意ではないが、やや増加した。これは中期の死胚の増加によるものであった。

マウスの奇形胎仔は外表奇形として口蓋裂が 0.3 mg/Kg 投与群に4頭 (1.9%) に認められたが、推計学的には有意の増加ではなかった。マウスではラットでみられたような肋骨の屈曲例は認められなかった。

胎仔の性器肛門間距離は、ラットとマウス両者とも検体の各投与群と対照群間に有意差は認められなかった。

4. 考案ならびに要約

経口避妊薬中止後の妊娠性の回復とその時期、なら

びに経口避妊薬服用が胎仔にどのような影響を及ぼすかを、ethynodiol diacetate と mestranol 合剤を用いて基礎的な研究を行なった。

ethynodiol diacetate と mestranol の配合比が5対1の合剤を雌ラットに投与すると、投与量が少量でも体重増加に対して抑制効果がえられ、ヒトに投与した場合は相反する結果がえられた。マウスでは同量投与でも体重増加に対する抑制は全くなかった。動物によるこの差異は薬剤の代謝形成、代謝速度、または動物の薬剤感受性の相違によるものと推測される。

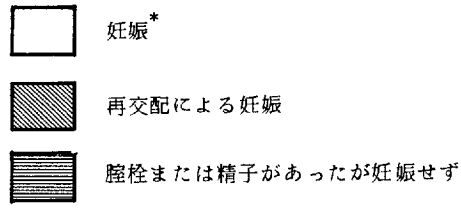
ラットの交配実験で、 1.2 mg/Kg と 0.3 mg/Kg 投与群の投与中止直後において、交尾があった動物の妊娠不成立の増加と一頭あたりの着床数の減少が認められ、さらに総着床数の減少もみられた。しかし、ヒトの常用量に相当する 0.012 mg/Kg 投与群ではこれらの所見はみられず、また 1.2 mg/Kg と 0.3 mg/Kg 投与群でも10日群と20日群ではそのいずれにも差異がみられなかった。これらのことから 0.3 mg/Kg の用量以上の投与では、投与中止後10日以内では着床阻止作用があると推定される。一方、マウスの交配実験では、どの実験群も着床阻止作用はみられなかった。

胎仔に対する影響は、性比、生仔数、死胚数、胎仔の体重と体長、ならびに性器肛門間距離にはラット、マウスとも影響を受けなかった。胎仔の奇形はラットとマウスでは相違があり、ラットでは外表奇形としては発現しないで、肋骨の屈曲が認められた。一方、マウスでは肋骨の屈曲は認められず、口蓋裂が発生した。しかしながら、ラットの肋骨屈曲、マウスの口蓋裂の発生率は、対照との間に有意の差は認められなかった。

このように、ethynodiol diacetate と mestranol の合剤はラットとマウスでは異なった影響を及ぼし、種属による差があると考えられた。

文 献

- (1) 岡田弘二・東山秀聲：経口避妊剤服用中止後の性機能, *Sexual Medicine*, 3: 33, 1976.
- (2) 東山秀聲：経口避妊法の変遷, 産婦進歩, 26: 333, 1974,



* 産栓・精子を認めず妊娠した動物を含む

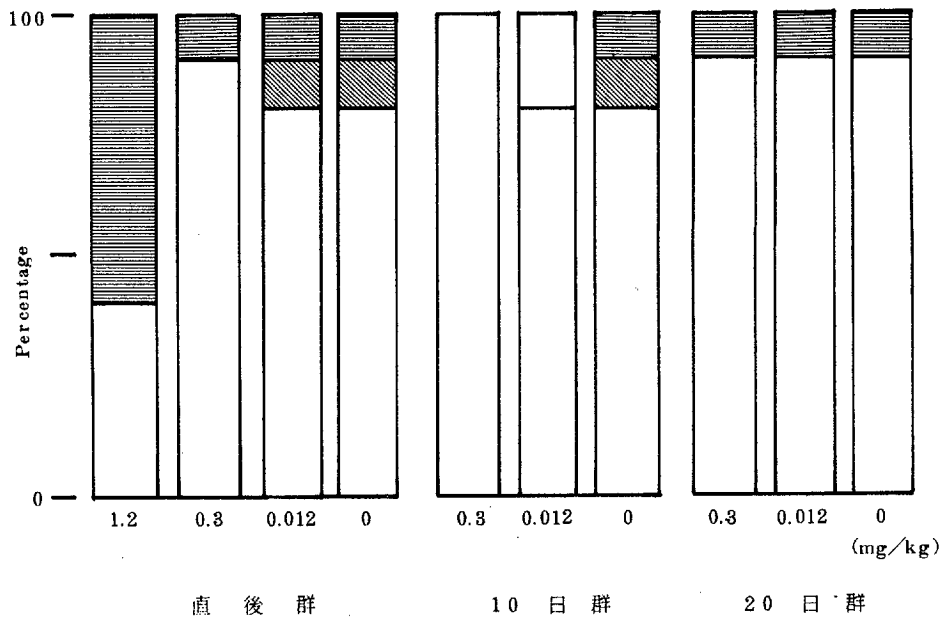


図1 合剤前投与におけるラット妊娠に及ぼす影響

表1 ラットの各実験群における直後群, 10・20日群, 再交配群の総着床数

実験群	直後群	10日群	20日群	再交配群
1.2mg/Kg 投与群	10.3 ± 1.75	—	—	—
0.3mg/Kg 投与群	9.2 ± 1.99 [△]	12.9 ± 1.87	12.3 ± 1.22	—
0.012mg/Kg 投与群	13.0 ± 1.77	12.5 ± 1.76	13.0 ± 1.41	11.0
対照群	12.3 ± 1.53	12.5 ± 2.08	12.7 ± 2.06	11.5

(平均±標準偏差)

△：推計的に対照群と有意差あり (P<0.05)

マウスの各実験群における直後群, 10・20日群, 再交配群の総着床数

実験群	直後群	10日群	20日群	再交配群
1.2mg/Kg 投与群	11.9 ± 1.87	—	—	—
0.3mg/Kg 投与群	12.4 ± 2.07	12.8 ± 1.47	11.8 ± 2.95	—
0.012mg/Kg 投与群	11.8 ± 2.05	12.6 ± 3.05	12.6 ± 2.30	—
対照群	11.9 ± 1.25	12.2 ± 1.64	13.0 ± 2.12	—

(平均±標準偏差)

表2 ラットの合剤前投与催奇形性の実験

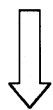
実験群	母 獣 数	総着床 数 (一腹 平均)	生仔数	性 比		死 胚 数			生仔平均		未 熟 仔 数	奇 形 仔 数	
				♂	♀	初 期	中 期	末 期	体 重 (g)	体 長 (cm)		外 表 奇 形	骨 格 奇 形
1.2mg/Kg 投 与 群	4	41 [△] (10.3 ±1.75)	41 (100%)	156	100	0	0	0	2.96 ±0.368	3.17 ±0.167	1 (2.4%)	0	0
0.3mg/Kg 投 与 群	19	210 (11.1 ±2.53)	209 (99.5%)	103	100	1 (0.5%)	0	0	3.91 ±0.519	3.63 ±0.227	0	0	3 (1.4%)
0.012mg/Kg 投 与 群	19	242 (12.7 ±1.63)	237 (97.9%)	94	100	4 (1.7%)	0	1 (0.4%)	3.60 ±0.274	3.52 ±0.148	0	0	2 (0.8%)
対 照 群	15	186 (12.4 ±1.72)	185 (99.5%)	83	100	1 (0.5%)	0	0	3.20 ±0.253	3.35 ±0.140	6 (3.2%)	0	0

△：推計的に有意差あり (P<0.05)

マウスの合剤前投与催奇形性の実験

実験群	母 獣 数	総着床 数 (一腹 平均)	生仔数	性 比		死 胚 数			生仔平均		未 熟 仔 数	奇形仔数	
				♂	♀	初 期	中 期	末 期	体 重 (g)	体 長 (cm)		口蓋裂	骨 格 奇 形
1.2mg/Kg 投 与 群	7	83 (11.9 ±1.87)	75 (90.4%)	83	100	1 (1.2%)	6 (7.2%)	3 (1.2%)	1.34 ±0.139	2.32 ±0.054	0	0	0
0.3mg/Kg 投 与 群	19	235 (12.4 ±2.09)	210 (89.4%)	98	100	8 (3.4%)	14 (5.9%)	3 (1.3%)	1.30 ±0.111	2.35 ±0.096	3 (1.4%)	4 (1.9%)	0
0.012mg/Kg 投 与 群	19	232 (12.2 ±2.30)	221 (95.2%)	130	100	2 (0.9%)	6 (2.6%)	3 (1.3%)	1.31 ±0.079	2.35 ±0.103	0	0	0
対 照 群	18	221 (12.3 ±1.60)	213 (96.4%)	90	100	0	6 (2.7%)	2 (0.9%)	1.37 ±0.142	2.36 ±0.147	5 (2.4%)	0	0

(±標準偏差)



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. 考案ならびに要約

経口避妊薬中止後の妊孕性の回復とその時期,ならびに経口避妊薬服用が胎仔にどのような影響を及ぼすかを,ethynodiol diacetate と mestranol 合剤を用いて基礎的な研究を行った。

ethynodiol diacetate と mestranol の配合比が 5 対 1 の合剤を雌ラットに投与すると,投与量が少量でも体重増加に対して抑制効果がえられ,ヒトに投与した場合とは相反する結果がえられた。マウスでは同量投与でも体重増加に対する抑制は全くなかった。動物によるこの差異は薬剤の代謝形成,代謝速度,または動物の薬剤感受性の相違によるものと推測される。

ラットの交配実験で,1.2mg/kg と 0.3mg/kg 投与群の投与中止直後において,交尾があった動物の妊娠不成立の増加と一頭あたりの着床数の減少が認められ,さらに総着床数の減少もみられた。しかし,ヒトの常用量に相当する 0.012 mg/Kg 投与群ではこれらの所見はみられず,また 1.2mg/kg と 0.3mg/kg 投与群でも 10 日群と 20 日群ではそのいずれにも差異がみられなかった。これらのことから 0.3mg/kg の用量以上の投与では,投与中止後 10 日以内では着床阻止作用があると推定される。一方,マウスの交配実験では,どの実験群も着床阻止作用はみられなかった。

胎仔に対する影響は,性比,生仔数,死胚数,胎仔の体重と体長,ならびに性器肛門間距離にはラット,マウスとも影響を受けなかった。胎仔の奇形はラットとマウスでは相違があり,ラットでは外表奇形としては発現しないで,肋骨の屈曲が認められた。一方,マウスでは肋骨の屈曲は認められず,口蓋裂が発生した。しかしながら,ラットの肋骨屈曲,マウスの口蓋裂の発生率は,対照との間に有意の差は認められなかった。

このように,ethynodiol diacetate と mestranol の合剤はラットとマウスでは異なった影響を及ぼし,種属による差があると考えられた。