

月経周期異常婦人の妊娠による心身障害児発生の防止対策に関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学教室

寺田 督・木原 順子
大崎 勝三・杉田 直道
細野 泰・西田 悦郎

I ラット幼若期における Androgen 投与の膣開口日令、妊孕率及び胎仔発育に及ぼす影響

1. 研究目的

女性において、思春期に副腎性 Androgen が急速に増加することが確認されており、この増加は、性周期開始、第2次性徴に密接な役割を演じていると考えられている。われわれは幼若雌ラットに副腎性 Androgen を投与し、膣開口日令、性周期とその後の妊孕率及び胎仔発育にいかなる影響を及ぼすのかを検討した。副腎性 Androgen としては、その主要成分である Dehydroepiandrosterone (DHA) をえらび、その acetate (DHA-Ac) を用いた。

2. 実験材料と方法

生後25日目の同腹 Wistar 系雌ラットを、I・II・III・IV群に分け、各群10~11匹を、次の如く処置した。

I群：DHA-Ac 0.5mg 1回皮下注射、II群：DHA-Ac 1.0mg 1回皮下注射、III群：DHA-Ac 5.0mg 1回皮下注射、IV群：対照 (oil solvent 0.1ml 皮下注射)

このような注射を行ないながら、雄と同居させ、膣内容物を検査し、交配率、妊娠第一日を判定した。また妊娠第19日目に胎仔、胎盤その他を検索した。

3. 研究成績

(1) DHA-Ac 投与による膣開口日令及び体重への影響 (表1-1)。

DHA-Ac 投与群 (I・II・III) は対照群 (IV群) に比較して、膣開口日令が早朝となった。I群、II群、III群はそれぞれ、(32.1 ± 4.4 日)、(29.9 ± 2.9 日)、(29.1 ± 2.0 日) であり、対照群 (IV) は (37.7 ± 1.8 日) であった。よって、DHA-Ac 多量投与群 (II・III) は DHA-Ac 少量投与群より、一層早く

膣開口した。体重に関して、DHA-Ac 投与群 (I・II・III) に比して、対照群 (IV) が著明に重い、膣開口日令が DHA-Ac 投与群より遅れるため、体重が重くなったものと考えられた。

(2) DHA-Ac 投与の性周期への変化 (生後90日まで) (表1-2)。

正常性周期に關し、対照群 (IV) では100%であり、DHA-Ac 投与群では、I群、II群、III群それぞれ、40%、30%、18.2%であり、対照群に比して、著明に低かった。不規則性周期は、I群で60%、II群で70%、III群で72.7%であり、DHA-Ac 多量投与群では一層、不規則性周期頻度高率となった。III群では無周期 (無排卵) が9.1/認められた。

(3) DHA-Ac 投与による妊孕及び胎仔死亡への影響 (表1-3)。

交配率は、対照群 (IV) 75%、I群40.9%、II群27%、III群23.8%であり、DHA-Ac 投与群は、交配率低下を示した。妊孕率は、対照群100%、I群85.7%、II群80%、III群100%であった。DHA-Ac 投与群は交配回数を対照群に比して、著明に増加しなくては、妊娠しなかった。着床率は、IV群 (対照) では82.4%であり、I群では80.3%で、II群では70.4%であり、III群では76.6%であった。DHA-Ac 投与群は、対照群に比して、着床率低下を示した。胎仔死亡率は、対照群 (IV) 2.2%、I群9.4%、II群4.3%、III群4.7%であった。DHA-Ac 投与群 (I・II・III) は明らかに胎仔死亡率高率であった。胎仔死亡のうちわけは、I、IV群では、初期死亡のみであったが、II、III群では、初期死亡のほか、後期胎仔死亡も認められた。

(4) DHA-Ac 投与による胎仔への影響 (表1-4)。

胎仔数 (親1匹当り) は対照群 (IV) 10.6匹、I群9.6匹、II群8.7匹、III群10匹であり、I・II群は

やや対照群に比して少なかった。性比は、対照群(IV)では♂が♀よりやや多く、Ⅲ群では♂が♀よりやや多かった。I・II両群は逆に、♀が♂より多い傾向を示した。平均胎仔体重は、I群 (1.65 ± 0.14 g), II群 (1.66 ± 0.49 g), III群 (1.56 ± 0.2 g), IV群 (1.63 ± 0.17 g) で、明白な差は認められなかった。雄体重、雌体重とも、明瞭な差とは言えなかった。胎盤重量はDHA-Ac投与群と対照群との間に、著明な差を認めなかった。胎仔肛門生殖結節間距離(A.G.D)は、DHA-Ac投与群と対照群とで、有意差を認めなかった。I・II・III・IV群には、胎仔の外表奇形を認めなかった。

(5) DHA-Ac投与による親への影響(表1-5)。

子宮重量は、妊娠群の方が非妊娠群に比し著明増加を示したが、DHA-Ac投与群と対照群との間に、明白な差はなかった。卵巢重量も同様にDHA-Ac投与群と対照群との間に有意差はなかった。肝臓重量、副腎重量とも、DHA-Ac投与群と対照群との間に有意差はなかった。腎臓重量、体重とも、DHA-Ac投与群が対照群に比して、重い傾向を示した。

ま と め

(1) DHA-Ac投与により、膣開口日令は対照群に比し早くなり、しかもDHA-Ac多量の方がより早期に膣開口した。

(2) DHA-Ac投与により、不規則性周期(散発排卵)出現頻度高率となり、DHA-Ac多量投与により、一層、散発排卵頻度が高くなる傾向を示した。多量では無周期(無排卵)を低率に認められた。

(3) DHA-Ac投与により、交配率減少を示し、多量投与により一層低率となった。妊娠率に関してはDHA-Ac投与群と対照群との間に著明な差がなかった。着床率はDHA-Ac投与により、減少を示した。胎仔死亡率は、DHA-Ac投与群に高く、通常初期胎仔死亡を認めたが、多量群では、後期胎仔死亡も認められた。

(4) 胎仔数は、DHA-Ac少量投与群が対照群に比して、胎仔数やや少ない傾向を示した。DHA-Ac多量投与群は雄の方が多い傾向を示し、少量投与群では逆に雌の方が多い傾向を示した。胎盤重量、胎仔体重及び胎仔肛門生殖結節間距離に対して、DHA-Ac投与が著明な影響をあたえていなかった。また胎仔に外表奇形を認めなかった。

(5) DHA-Ac投与による親への影響は、対照群

に比して、著明には認められなかった。

II 新生仔雌ラットの Androgen 投与後における膣開口、性周期、妊孕率及び胎仔発育に及ぼす影響

1. 研究目的

ヒトにおいては、月経周期異常を少なからず認められるが、動物においては、実験的に性周期異常を作ることとは、困難である。分娩直前及び分娩直後にテストステロン投与により、Androgen sterilized rat を作成することについては、周知の如くである。しかし、無性周期ラットとなり、散発性排卵は期待しえなかった。そこで、われわれは、副腎性 Androgen である Dehydroepiandrosterone - acetate (DHA-Ac) を分娩直後18時間以内の新生仔雌ラットに投与し、不規則性周期(散発性排卵)を作成し、その後、妊孕率および胎仔発育への影響について研究を行なった。

2. 実験材料と方法

生後18時間以内の Wistar 系新生仔雌ラット背皮下に下記の如くに、DHA-Ac を注射した。

A群: DHA-Ac 1.0mg 1回注射

B群: DHA-Ac 0.5mg 1回注射

C群: DHA-Ac 0.1mg 1回注射

D群: 対照群 (oil solvent 0.1 ml 1回注射)

E群: DHA-Ac 5.0mg 1回注射

上記のように、5群に分け、各群5~12匹とした。毎日午前10時頃陰茎スメア採取し、交配させ、妊娠第19日目に胎仔・胎盤、その他を調べた。

3. 研究成績

(1) DHA-Ac投与による膣開口日令及び性周期への影響(表2-1)。

膣開口日令は、対照(D)群 (40.2 ± 3.0 日), DHA-Ac投与群のうちA群 (35.7 ± 3.6 日), B群, (35.5 ± 1.5 日), C群 (40.6 ± 2.3 日), E群 (33.6 ± 1.5 日) であった。DHA-Ac投与により、膣開口は通常早くなったが、対照群とC群(少量)との間に差はなかった。

性周期に関しては、対照群(D)とC群(DHA-Ac 0.1mg)とも、正常性周期100%認めた。DHA-Ac多量群(A・B・E)では、正常性周期を示すのが、A群8.3%, B群66.6%, E群0%であり、

対照群及びDHA-Ac少量投与群(C群)に比べて、著明に低率であった。異常性周期はA群91.7%(散発排卵), B群33.3%(散発排卵), E群100%(無排卵)であった。DHA-Ac投与量が多い群ほど、異常性周期を高率に認めた。

(2) DHA-Ac投与による妊孕及び胎仔死亡への影響(表2-2)。

交配率は、対照群(D)45.4%, DHA-Ac投与群のうち、A群16.6%, B群35.0%, C群27.3%であり、DHA-Ac投与群の方が低率であった。妊孕率はA群41.7%, B群87.5%, C群75.0%, D群83.2%であり、DHA-Ac多量群(A群)と対照群との間に著明な差を認め、A群は著明な減少を示した。

着床率に関しては、対照群に比して、C群がやや高く、A・B両群とも、有意差を認めなかった。

胎仔死亡に関しては、A群12.5%(初期7.1%, 後期5.4%), B群20.4%(初期9.1%, 後期11.3%), C群10%(初期6.6%, 後期3.3%), 対照群(D)1.9%(初期1.9%)であった。DHA-Ac投与群は明らかに胎仔死亡率高率であり、初期胎仔死亡のみならず、後期胎仔死亡も多く認められた。

(3) DHA-Ac投与による胎仔への影響(表2-3)。

胎仔数はA群12.2匹, B群8.0匹, C群13.5匹, D群12.4匹であり、B群が他群に比して少なかった。性比はA群、対照群とも雄が多い傾向を示し、逆にB・C群は雌が多い傾向を示した。

体重は、A群(14.3±0.29g), B群(14.7±0.18g), C群(14.9±0.16g), D群(17.4±0.54g)であり、DHA-Ac投与による明らかな差はなかった。

胎盤重量は体重同様にDHA-Ac投与による明白な差はなかった。

胎仔肛門生殖結節間距離は、DHA-Ac投与による明瞭な差が認められなかった。

胎仔外表奇形はDHA-Ac投与群、対照群ともに認められなかった。

まとめ

(1) DHA-Ac投与により膈開口日令は早くなった。ただしDHA-Ac 0.1mg投与では差はなかった。性周期はDHA-Ac投与0.5mg以上群では、著明な変化を生じ、高率に散発排卵となった。

(2) 交配率はDHA-Ac投与により低率となった。

妊孕率はDHA-Ac 1.0mg投与群では著明な減少を示した。

着床率はDHA-Ac投与により著明な変化を示さなかった。

胎仔死亡はDHA-Ac投与により高率に認められた。

(3) 胎仔数はDHA-Ac投与により、ほとんどの群で変化を示さなかったが、DHA-Ac 1mg投与群のみ、他群に比して少なかった。

胎仔性比はDHA-Ac多量投与群に雄が多い傾向を認めた。

胎仔体重・胎盤重量ともDHA-Acによる影響を受けなかった。また肛門生殖結節間距離にも変化なかった。胎仔外表奇形は認められなかった。

表 1-1 DHA-Ac 投与による膈開口日令及び体重への影響

	I	II	III	IV
日 令	32.1 ± 4.4 日 (28 ~ 39 日)	29.9 ± 2.9 日 (28 ~ 38 日)	29.1 ± 2.0 日 (28 ~ 35 日)	37.7 ± 1.8 日 (34 ~ 40 日)
体 重	91.2 ± 24.0 g	81.8 ± 17.3g	83.4 ± 10.1g	123.6 ± 5.8 g

表 1-2 DHA-Ac 投与の性周期への変化 (生後90日まで)

	I	II	III	IV
正 常 性 周 期	40 % ($\frac{4}{10}$)	30 % ($\frac{3}{10}$)	18.1 % ($\frac{2}{11}$)	100 % ($\frac{10}{10}$)
異 常	不 規 則 性 周 期 (散 発 排 卵)	60 % ($\frac{6}{10}$)	70 % ($\frac{7}{10}$)	72.8 % ($\frac{8}{11}$)
	無 性 周 期 (無 排 卵)		9.1 % ($\frac{1}{11}$)	

表 1-3 DHA-Ac 投与による妊孕及び胎仔死亡への影響

	I	II	III	IV
交 配 率	40.9 % ($\frac{9}{22}$)	27.0 % ($\frac{10}{37}$)	23.8 % ($\frac{10}{42}$)	75.0 % ($\frac{9}{12}$)
妊 孕 率	85.7 % ($\frac{6}{7}$)	80.0 % ($\frac{8}{10}$)	100 % ($\frac{10}{10}$)	100 % ($\frac{9}{9}$)
着 床 率	80.3 % ($\frac{53}{66}$)	70.4 % ($\frac{69}{98}$)	76.6 % ($\frac{105}{137}$)	82.4 % ($\frac{89}{108}$)
胎 仔 死 亡 率	9.4 % ($\frac{5}{53}$)	4.3 % ($\frac{3}{69}$)	4.7 % ($\frac{5}{105}$)	2.2 % ($\frac{2}{89}$)
初 期 胎 仔 死 亡 率	9.4 % ($\frac{5}{53}$)	1.4 % ($\frac{1}{69}$)	3.8 % ($\frac{4}{105}$)	2.2 % ($\frac{2}{89}$)
後 期 胎 仔 死 亡 率		2.9 % ($\frac{2}{69}$)	0.9 % ($\frac{1}{105}$)	

表1-4 DHA-Ac 投与による胎仔への影響

	I		II		III		IV	
胎 仔 数 (親1匹当り)	9.6		8.7		10.0		10.6	
性 比	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	3.6	6.0	3.5	5.2	5.5	4.5	6.0	4.6
体 重 g	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	1.70 ± 0.12	1.62 ± 0.15	1.68 ± 0.53	1.65 ± 0.47	1.61 ± 0.17	1.50 ± 0.23	1.63 ± 0.19	1.63 ± 0.15
	1.65 ± 0.14		1.66 ± 0.49		1.56 ± 0.20		1.63 ± 0.17	
胎 盤 mg	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	483.8 ± 80.0	468.0 ± 93.8	496.0 ± 17.5	590.2 ± 177.8	503.0 ± 104.0	468.6 ± 87.0	435.8 ± 106.8	453.0 ± 146.6
	475.7 ± 86.2		553.0 ± 181.0		491.6 ± 97.0		447.8 ± 130.9	
A.G.D. mm	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	1.57 ± 0.19	1.11 ± 0.22	1.68 ± 0.44	1.20 ± 0.28	1.57 ± 0.24	0.96 ± 0.28	1.54 ± 0.22	1.14 ± 0.16
奇 形	な し		な し		な し		な し	

A.G.D: Anogenital distance

表1-5 DHA-Ac 投与による親への影響

	I	II	III	IV	非 妊 娠
子宮 g	39.3 ± 0.45	4.43 ± 0.42	4.20 ± 0.70	3.75 ± 0.68	0.60 ± 0.23
卵 巢	44.0 ± 13.4	42.5 ± 18.3	60.0 ± 15.6	48.0 ± 9.8	30.0 ± 14.1
mg 左 右	52.0 ± 14.8	61.2 ± 11.2	59.0 ± 7.3	43.0 ± 8.1	35.0 ± 7.6
肝 g	13.3 ± 2.4	14.5 ± 2.8	14.0 ± 1.4	12.5 ± 1.5	8.5 ± 0.5
副腎	30.0	34.4 ± 8.8	33.5 ± 5.7	32.8 ± 7.5	25.0 ± 7.0
mg 左 右	30.0	33.3 ± 5.0	35.0 ± 7.0	32.8 ± 7.5	20.0
腎	0.93 ± 0.14	0.97 ± 0.08	1.04 ± 0.22	0.87 ± 0.06	0.81 ± 0.02
g 左 右	0.93 ± 0.17	1.00 ± 0.11	1.13 ± 0.30	0.87 ± 0.05	0.80 ± 0.03
体重 g	301.2 ± 42.7	341.7 ± 46.4	322.8 ± 43.0	276.0 ± 41.4	218.0 ± 22.6

表 2-1 DHA-Ac 投与による膣開口日令及び性周期への影響

		A	B	C	D	E
日 令		35.7 ± 3.6日	35.5 ± 1.5日	40.6 ± 2.3日	40.2 ± 3.0日	33.6 ± 1.5日
正 常 性 周 期		8.3 % ($\frac{1}{12}$)	66.6 % ($\frac{4}{6}$)	100 % ($\frac{5}{5}$)	100 % ($\frac{5}{5}$)	
異 常	不規則性周期 (散発排卵)	91.7 % ($\frac{11}{12}$)	33.3 % ($\frac{2}{6}$)			
	無 性 周 期 (無 排 卵)					100 % ($\frac{3}{3}$)

表 2-2 DHA-Ac 投与による妊孕及び胎仔死亡への影響

	A	B	C	D
交 配 率	16.6 % ($\frac{5}{30}$)	35.0 % ($\frac{7}{20}$)	27.3 % ($\frac{3}{11}$)	45.4 % ($\frac{5}{11}$)
妊 孕 率	41.7 % ($\frac{5}{12}$)	87.5 % ($\frac{7}{8}$)	75.0 % ($\frac{3}{4}$)	83.2 % ($\frac{5}{6}$)
着 床 率	76.7 % ($\frac{56}{73}$)	84.6 % ($\frac{44}{52}$)	96.7 % ($\frac{30}{31}$)	82.2 % ($\frac{51}{62}$)
胎 仔 死 亡 率	12.5 % ($\frac{7}{56}$)	20.4 % ($\frac{9}{44}$)	10.0 % ($\frac{3}{30}$)	1.9 % ($\frac{1}{51}$)
初期胎仔死亡率	7.1 % ($\frac{4}{56}$)	9.1 % ($\frac{4}{44}$)	6.6 % ($\frac{2}{30}$)	1.9 % ($\frac{1}{51}$)
後期胎仔死亡率	5.4 % ($\frac{3}{56}$)	11.3 % ($\frac{5}{44}$)	3.3 % ($\frac{1}{30}$)	

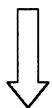
表2-3 DHA-Ac 投与による胎仔への影響

	A		B		C		D	
胎 仔 数 (親1匹当り)	1 2. 2		8. 0		1 3. 5		1 2. 4	
性 比	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	7.2	5	3.6	4.4	5	8.5	7.7	4.7
体 重 g	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	1.47 ± 0.30	1.38 ± 0.25	1.49 ± 0.20	1.44 ± 0.15	1.60 ± 0.20	1.43 ± 0.14	1.77 ± 0.56	1.70 ± 0.49
	1.43 ± 0.29		1.47 ± 0.18		1.49 ± 0.16		1.74 ± 0.54	
胎 盤 mg	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	443.9 ± 69.0	470.0 ± 98.0	462.5 ± 106.9	458.4 ± 93.6	336.0 ± 26.7	315.8 ± 24.5	426.2 ± 98.4	401.5 ± 108.0
	454.4 ± 80.7		460.2 ± 99.7		323.3 ± 25.3		415.9 ± 102.3	
A . G . D. mm	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	1.47 ± 0.36	0.93 ± 0.24	1.47 ± 0.22	1.0 ± 0.16	1.68 ± 0.25	1.15 ± 0.15	1.55 ± 0.35	0.89 ± 0.16
奇 形	な し		な し		な し		な し	



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



ラット幼若期における Androgen 投与の膣開口日令, 妊孕率及び胞仔発育に及ぼす影響
新生仔雌ラットの Androgen 投与後における膣開口, 性周期, 妊孕率及び胎仔発育に及ぼす影響