Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌　24巻1号　1～6頁　1972年（昭47）1月

家兎子宮内異物の避妊機序に関する実験的研究

Experimental Studies on Contraceptive Mechanism of Intrauterine Foreign Body in Rabbit

熊本大学医学部産科婦人科学教室（主任　前山昌男教授）
研究員　元　島　正　信　Masanobu MOTOSHIMA

概要　IUDの避妊効果は臨床的に高く評価され，全世界での広汎な使用と共に，臨床的，基礎的研究も多数行われている．著者は，家兎の子宮内異物（IUFB）の避妊機序に関する実験的研究を行つた．

IUFBによる排卵障害は認められなかつたが，着床障害がみられた．

open end catheter 法による子宮内圧測定で，IUFB挿入側子宮角は対照側よりも過緊張性の収縮曲線が認められた．血清性々腺刺激ホルモン（PMS）静注後第4日目は収縮は減弱化したが，尚IUFB挿入側が対照側よりも強い収縮がみられ，第8日目になると子宮内圧は著明に低下してきて両者間の差は認められなかつた．Clitheroe et al. が Prostaglandin を抽出した方法に準じて，IUFB挿入側子宮角と対照側から夫々別個に抽出した物質の in vitro のラット子宮自動運動への影響は，IUFB挿入側からの抽出物は直ちに運動を亢進させたが，対照側からの抽出物は影響がなかつた．

組織学的には，IUFB挿入側子宮角に間質浮腫，粘膜下層の増殖，深層内膜腺の腺嚢性変化，腺上皮の変性や剥離等が認められ，対照側よりも重かつた．

IUFB挿入により，内膜の変化や子宮運動の亢進が起り，これらの因子が卵の着床障害に複雑に関与していると思われる．

緒　言

子宮内避妊器具（以下IUDと略）の臨床的報告は Pust（1923）によつて初めて発表され，本邦では太田（1933）の報告がこれに続くが，基礎的研究は Carleton et al.（1933）および太田（1934）の報告が最初で，共に家兎では子宮内異物（以下IUFBと略）の存在する局所のみに着床がみられない処から，避妊機序としてIUFBの局所作用を強調した．その後，本邦では臨床的には比較的広く用いられてきたに拘らず系統的研究は行なわれなかつた．最近IUDが世界的に使用される様になり，臨床的および基礎的研究が広汎に行なわれ，全身的影響から局所作用についての種々の報告がある．

著者は家兎を用い，IUFBが排卵や着床に及ぼす影響，更には子宮運動に及ぼす影響を検討し，子宮運動に影響を及ぼすと思われる脂肪酸を抽出し，ラット子宮運動に与える影響をみた．一方，IUFBによる子宮重量の変化をみて，その影響を組織学的に検討したのでその成績を報告する．

実験材料ならびに方法

A．IUFBが排卵および着床に与える影響

IUFBとして7号絹糸を用い，経産家兎を開腹して一側子宮角の子宮間膜付着部の反対側壁から子宮腔内へ通し，他側を対照とした．挿入部位により家兎を3群に分けた（表1）．手術の影響を避ける為に，術後1カ月以上経過した後交尾させ，妊娠を確診した後開腹して，IUFB挿入側および非挿入側の卵巣の黄体数と子宮角の着床数を算定した．

表1　子宮内異物の部位

第1群	子宮角中央～子宮口
第2群	子宮卵管角～子宮口
第3群	子宮角中央～子宮卵管角

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

B．ＩＵＦＢの子宮内圧へ及ぼす影響

前述の第2群と同条件で，術後1カ月以上経過した家兎を4群に分け，第1群は無処置のもの，第2群は去勢し，更に排卵の目的で血清性々腺刺激ホルモン（以下ＰＭＳと略）150単位静注後第4日目および第8日目の家兎をそれぞれ第3群および第4群とした．エーテル麻酔後家兎の下腹部に正中切開を加えて両側子宮角および膣上部を露出し，後膣円蓋から後膣壁にかけて約5㎜の縦切開を加え，この切開孔から，両側下腹部に開けた約5㎜の小切開孔を通して腹腔内へ入れたヘパリン加生理的食塩水（10単位/ml）を満した外径0.8㎜，内径0.4㎜のポリエチレンチューブ（イガラシ製 No. 5）を，後膣円蓋から子宮腔内へ挿入して後膣円蓋に固定し，他端をトランスジューサー（日本光電工業株式会社製，MP-24 T）に接続し，多用途監視記録装置（同社製，RM-150）を使つて，open end catheter法でＩＵＦＢ挿入側および非挿入側の子宮内圧を同時に記録した．

C．ＩＵＦＢの子宮運動性物質に与える影響（ラット子宮運動の変化）

家兎子宮角のＩＵＦＢ挿入側および非挿入側をそれぞれ別個に細切し，Potter のホモジナイザーでホモジナイズした後，50％アセトンで一昼夜以上抽出し，エバポレーターでアセトンを除去し，水相を N-HCl でpH 3に調整した後，等量のエーテルで3回抽出し，エーテルを蒸発させ，乾固物を粗抽出物とした（表2）．粗抽出物の平滑筋収縮性の検定にはラット子宮を剔出し，直ちに Locke 氏液（36±0.5℃）中に懸垂して，strain gauge transducer-polygraph（日本光電工業株式会社製SR-JA型）に接続して周期的自動収縮運動を描画し，Locke 氏液1 ml に粗抽出物を懸濁させて10ml の懸垂槽液中に加え，ラット子宮収縮に及ぼす影響を記録した．

表2　平滑筋作用物質抽出法

家兎子宮
↓ ホモジナイズ
50％アセトン抽出（3回）
↓
アセトン除去（40℃，減圧）
↓ IN-HCl でpH 3に調整
エチルエーテル抽出（3回）
↓ （40℃，減圧）
乾固物
↓
50％アセトン（Locke 氏液で稀釈）で溶解し，アセトン除去

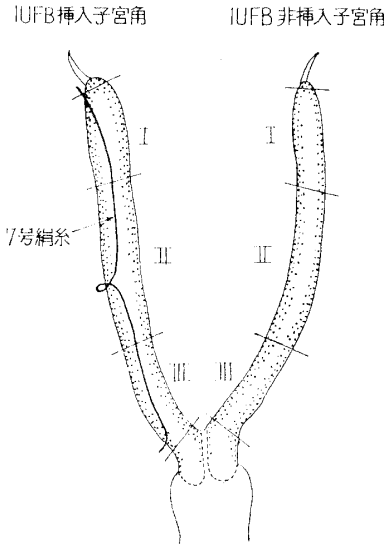
D．ＩＵＦＢによる子宮重量の変化

家兎を表3の様にＡ～Ｇの7群に分け，子宮間膜，卵管および腟を切除して，剔出したＩＵＦＢ挿入側および非挿入側の子宮角の重量をそれぞれ計量した．

表3

A群	無処置
B群	去勢後1カ月以上経過
C群	ＰＭＳ 150単位静注後第4日目
D群	ＰＭＳ 150単位静注後第8日目
E群	去勢後1カ月以上経過し，エストラダイオール 0.5㎎を隔日に3回筋注し，第3回目の注射後第2日目
F群	去勢後1カ月以上経過し，プロゲステロン2㎎を隔日に3回筋注し，第3回目の注射後第2日目
G群	去勢後1カ月以上経過し，エストラダイオール 0.5㎎を隔日に3回筋注し．第3回目の注射時からプロゲステロン2㎎を隔日に3回追加し，第3回目の注射後第2日目

図1．子宮組織採取部位



NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

E．ＩＵＦＢが子宮に及ぼす組織学的影響

一側子宮角に絹糸を挿入して1カ月以上経過した後，無処置の家兎2羽およびＰＭＳ 150単位静注後第8日目の家兎3羽の両側子宮角をⅠ～Ⅲ区画に分け（図1），左右同じ高さで子宮角を輪状に切断して10％ホルマリンで固定した後，作つた標本のヘマトキシリンエオジン染色を行ない，ＩＵＦＢの子宮へ及ぼす影響を組織学的に検討した．

成　績

A．ＩＵＦＢが排卵および着床に及ぼす影響

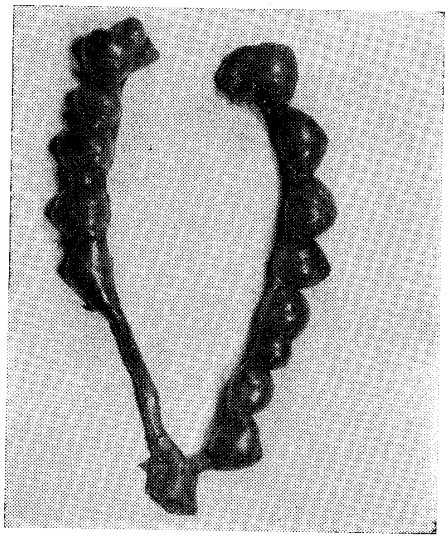
表4の様に第1群および第3群の着床数/黄体数は，ＩＵＦＢ挿入側ではそれぞれ$^{7}/_{10}$および$^{6}/_{6}$と非挿入側の$^{10}/_{11}$や$^{5}/_{5}$と差はなかつたが，第2群では，挿入側$^{8}/_{22}$に比べ非挿入側は$^{14}/_{19}$で明らかな差がみられた（表4）．しかし，第1群（図2）および第3群ではＩＵＦＢの部は着床がみられなかつた．ＩＵＦＢ挿入側は排卵の抑制は認められなかつた（表4）．

表4

	異物挿入側	異物非挿入側
	着床数/黄体数	着床数/黄体数
第1群	2/4, 5/6 } 7/10	3/4, 7/7 } 10/11
第2群	1/5, 5(4死)/6, 1/6, 1/5 { 8(4死)/22	4/4, 2/4, 6/7, 2/4 } 14/19
第3群	6/6 — 6/6	5/5 — 5/5
計	21（4死）/38	29/35

死：子宮内胎児死亡

図2．妊娠第15日目



B．ＩＵＦＢの子宮内圧へ及ぼす影響

対照家兎では左右子宮角の子宮内圧は，収縮の大きさ，頻度，持続等がほゞ同様の曲線を示した（図3，図5，図7）．ＩＵＦＢ挿入家兎第1群の非挿入側では対照家兎で得られた曲線とほゞ同様

図3．子宮内圧曲線　家兎無処置

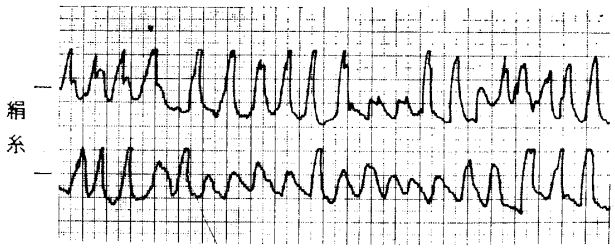


図4．子宮内圧曲線　家兎無処置

図5．子宮内圧曲線　ＰＭＳ 150単位投与後4日目

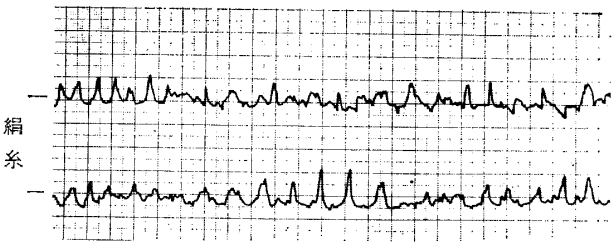
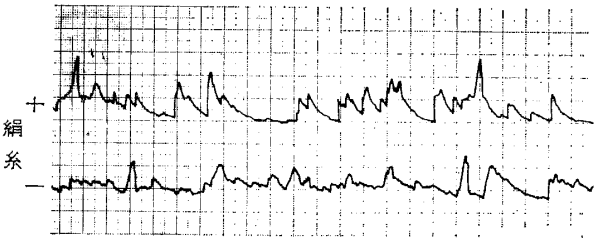


図6．子宮内圧曲線　ＰＭＳ 150単位投与後4日目



NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図7．子宮内圧曲線　PMS 150単位投与後8日目

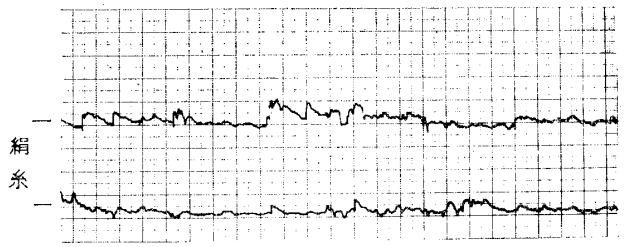


図8．子宮内圧曲線　PMS 150単位投与後8日目

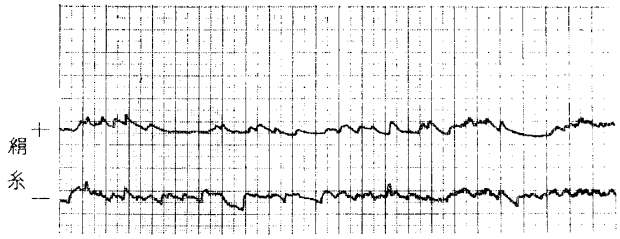


図9．子宮内圧曲線　去勢

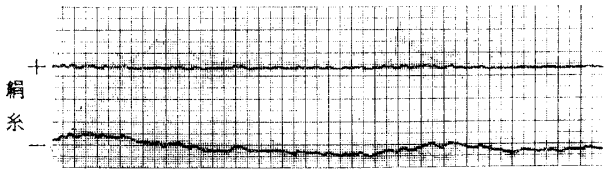


図10．家兎子宮抽出物のラット子宮収縮に及ぼす影響

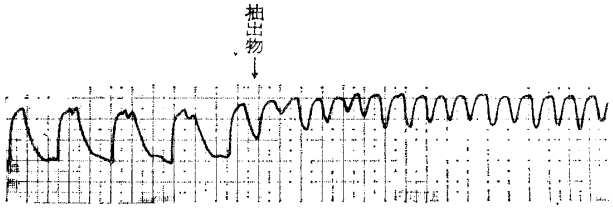
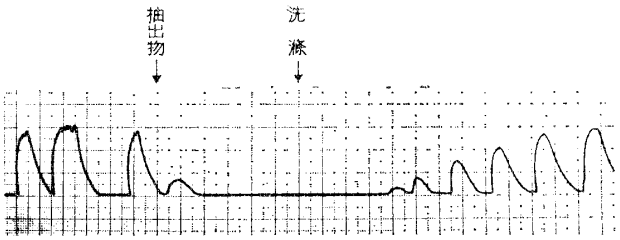


図11．家兎子宮抽出物のラット子宮収縮に及ぼす影響



であるのに対し，挿入側では，収縮の大きさの増大，頻度の増加，持続の延長等の過緊張性の収縮曲線がみられた（図4）．去勢家兎では，挿入側および非挿入側共に頻度および持続の減少がみられたが，両側共にほゞ同様の収縮力を示した（図9）．第3群の非挿入側では収縮力の大きさは低下し，頻度も少くなり，持続も短くなつて，挿入側でも同様の変化が観察されたが，後者の方が軽度であつた（図6）．第4群になるとその傾向は更に強くなり，挿入側，非挿入側の差はみられなくなつた（図8）．

C．IUFBの子宮運動性物質に与える影響（ラット子宮運動の変化）

平滑筋に作用する脂肪酸を Clitheroe et al.（1961）の方法に準じ家兎子宮角から抽出し（表2），該物質を添加後ラット子宮のトーヌスが亢進して収縮幅が小さくなつたものを亢進（図10），添加後トーヌスが低下し自動収縮運動の低下ないし消失したものを抑制とした（図11）．無処置家兎では，非挿入側の子宮抽出物（以下 C-Ext と略）を添加後ラット子宮運動はほとんど変化はないが，挿入側子宮抽出物（以下 E-Ext と略）を添加すると，ラット子宮運動は直ちに亢進し，粗抽出物を洗い出せば，この影響は消失して元の状態に復し

表5　家兎子宮抽出物のラット子宮収縮に及ぼす影響

家兎＼絹糸	(+)	(−)
無処置	↑	—
〃	↑	—
〃	↑	—
〃	↑	—
去勢	—	—
〃	—	—
〃	⇧	—
セロトロピン注4日	—	⇩
〃	↑	( )
〃	—	↓
〃	—	↓
セロトロピン注8日	↓	↓
〃	↓	↓
〃	↓	↓
〃	↓	( )

↑ 亢進　⇧ 軽度亢進
↓ 抑制　⇩ 軽度抑制
— 不変　( ) 行わず

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

た（表5）．PMS静注後第4日目C-Extを添加すると軽度の収縮抑制が認められたが，E-Extでは抑制はみられなかつた（表5）．更に第8日目のC-ExtおよびE-Extは共に著明な抑制を示し，両者間に差はみられなかつた(表5)．去勢家兎のE-Extではほとんど不変ないし極く軽度の亢進がみられたがC-Extではラットの子宮運動に変化は認められなかつた（表5）．

D．IUFBによる子宮重量の変化

表6に示した様に，全ての群でIUFB挿入子

表6

群	絹糸	1	2	3	4	5	6	7	8
A	＋	10.7	3.7	5.9	10.9	9.8	5.0	6.8	3.4
	—	7.7	2.3	4.8	8.6	10.0	4.0	7.8	2.9
B	＋	2.3	2.1	3.1	2.2	2.1			
	—	1.5	1.9	2.5	1.6	1.6			
C	＋	5.9	7.9	10.9	10.1	10.9	14.8		
	—	5.2	8.1	8.8	8.6	8.4	14.0		
D	＋	11.2	9.6	8.0	6.5	10.0			
	—	8.8	9.3	7.8	5.4	13.8			
E	＋	7.1	6.1	8.5	9.4	8.9			
	—	6.0	5.8	5.1	8.6	8.7			
F	＋	8.3	3.8	1.3	1.5	2.7			
	—	8.0	3.8	0.8	1.2	1.8			
G	＋	3.8	10.5	6.3	5.1	4.7	10.8		
	—	2.5	8.7	6.1	4.1	4.0	9.9		

宮角が非挿入子宮角よりも重い．

E．IUFBが子宮に及ぼす組織学的影響

無処置例では，非挿入側子宮角に比して挿入側子宮角はIUFBと直接々触しない深部内膜腺が嚢胞状に腫大拡張した腺嚢性変化が散見され，また，間質には浮腫，粘膜下層の増殖がみられた．その他，第I区画の1例に筋層の肥大が認められた．挿入側子宮角の細胞浸潤は極めて軽微であつた．PMS静注後第8日目の家兎子宮角では，挿入側子宮角および非挿入側子宮角共に筋層および内膜間質の腫大や膨化が著明で，本群の挿入側子宮角では，IUFB接触部と思われる部分の腺上皮の変性および剝離が全例にみられた．また，間質血管の充盈，毛細血管の拡張，粘膜下層の腫大や膨化がみられたが，無処置家兎群とは異り腺嚢性変化は著明ではなかつた．

考　案

IUDの避妊効果は高く評価されているが，その作用機序については単に子宮局所のみでなく，卵管運動の変化，更に内分泌の変動等全身的影響も研究されている．IUD挿入により，Chun et al.（1964）は人卵巣周期に，Doyle et al.（1964）はラット性周期に，Ledger et al.（1966）は家兎卵巣機能に影響はなかろうと考えているが，FSHやLHの周期性変化の不規則化（Vorys et al. 1964），卵胞ホルモンや黄体ホルモンの低下（Faucher et al. 1969）を報告している人もある．著者の家兎に於ける実験では，組織学的には，無処置例の直接IUFBと接触しない深層の子宮内膜腺に嚢胞状に腫大拡張した像がみられ，IUFBによる一変化と思われるが，PMSで排卵したものには全く認められないので，この変化は軽微で，可逆性のものと思われる．一方，IUFB挿入家兎でも交尾あるいはPMS投与により対照と同様に排卵し，IUFBの存在する部に着床がみられない事から，家兎に於けるIUFBの避妊機序は子宮局所の変化が重視されるべきで，排卵障害や卵の卵管内輸送障害では説明出来ないと思われる．

IUFBの存在によつて生じた子宮運動の変化による着床障害は多数報告されている．Greenwald（1965）は異物の存在で炎症が起つて子宮筋の活動性が亢進し，妊卵が子宮に到達する妊娠第5日目頃から急に卵が認められなくなつた事を報告し，Marcus et al.（1966）はin vitroでIUFB挿入側ラット子宮収縮力の増大，収縮時間の延長を認め，更にオキシトシン投与で挿入側子宮角の収縮力は更に増大し，異常な収縮がみられた事を報告した．Behrman et al.（1968）はLippes loopにstrain gaugeをセットして子宮腔内に挿入し，挿入後3日間は子宮の運動性は亢進するが，その後は亢進が認められないと発表している．Bengtsson et al.（1967）はHendricks（1964）のopen end catheter法で排卵4～5日後，すなわち着床の頃から収縮力の増大，収縮時間の延長を認めてい

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

る．著者は，卵巣ホルモンの種々の条件下，殊に排卵後の子宮運動を検討する事が必要であると考えたので，排卵前(無処置)，PMSによる排卵後，去勢後の家兎子宮内圧を測定した処，IUFB挿入側と非挿入側の子宮内圧曲線の不一致がみられ，挿入側の収縮力の増大，収縮時間の延長，収縮頻度の増加等が認められた．排卵後はBengtsson et al. (1967) の場合とは逆に子宮運動の低下がみられ，PMS投与後第8日目にはIUFB挿入側および非挿入側共に子宮運動の著明な低下がみられ，両者間の差はみられなかつた．家兎では交尾後卵が子宮に到達するまで72時間を要するが (Böving 1965)，著者の実験ではPMSによる排卵後第4日目にも挿入側が非挿入側より強い運動がみられた．IUFB挿入側子宮角の運動亢進を来す原因として，該側子宮角構成々分の変化が考えられる．IUFB挿入子宮角が非挿入側より重い事は多くの報告者の認める処で (Craig 1967, Csapo et al. 1965, Ledger et al. 1966)，著者の成績も同様である．その理由として，粘膜下の膠原の分散を伴つた細胞成分の増加 (Craig 1967) や子宮筋肥大 (Ledger et al. 1966) の報告もあるが，著者の成績では，腺嚢性変化，間質性浮腫，粘膜下層の増殖がみられ，これらの変化が子宮重量の変化を来す一因と考えられる．また，Csapo et al. (1965) は蛋白質とRNAの増加を挙げ，子宮収縮物質の Actomyosin の増加を考えている．著者も，IUFB挿入側子宮角の運動亢進は子宮内に子宮平滑筋に作用する物質が増加するのではないかと考え，平滑筋に作用する脂肪酸の抽出を行なつた．成績は，E-Ext が C-Ext よりラット子宮に対し強い収縮作用を有した．すなわち，無処置群ではラット子宮に対し hypertonic な作用を及ぼし，PMSによる排卵後はラット子宮自動運動は抑制される様になるが，E-Ext は抑制の程度が軽かつた．この傾向は家兎子宮内圧曲線の成績と一致し，IUFB挿入によつて Prostaglandin 様物質の子宮内分布に差を生ずる為に子宮運動の不一致を来し，卵が子宮内に到達しても対照側に比べIUFB挿入側子宮角は子宮運動が強い為に，着床障害を来す一因となるのではないかと思われる．

擱筆するに当り，御懇篤な御指導，御校閲を戴きました恩師加来道隆前教授並びに前山昌男教授に深謝いたしますと共に，終始御指導及び御助言を戴きました河津竜介講師及び森憲正講師にも厚く御礼申し上げます．本論文の主旨は第13回日本不妊学会総会及び第21回日本産科婦人科学会総会で発表した．本研究は Population Council からの Grant (Grant M-6823) の援助を受けた．

文　献

太田武夫 (1933)：近畿婦会誌，16：290.
太田武夫 (1934)：近畿婦会誌，17：141.
Behrman, S.J. and Burchfield, W. (1968): Amer. J. Obstet. Gynec., 100: 194.
Bengtsson, L.P. and Moawad, A.H. (1967): Amer. J. Obstet. Gynec., 98: 957.
Böving, B.G. (1965): Greenhill Obstetrics, 13th Edition, p. 79: W.B. Saunders Company, Philadelphia & London.
Carleton, H.M. and Phelps, H.J. (1933): J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm., 40: 81
Chun, D. and Chung, H.K. (1964): International Congress Series, No. 86, p. 157, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
Clitheroe, H.J. and Pickles, V.R. (1961): J. Physiol., 156: 225.
Craig, J.M. (1967): Fertil Steril., 18: 466.
Csapo, A., Erdos, T., DeMattos, C.R., Grammss, E. and Moscowitz,C. (1965): Nature, 207: 1378.
Doyle, L.L. and Margolis, A.J. (1964): Fertil. Steril., 15: 597.
Faucher, G.L., Ellegood, J.O., Mahesh, V.B. and Greenblatt, R.B. (1969): Amer. J. Obstet. Gynec, 104: 502.
Greenwald, G.S. (1965): J. Reprod Fertil, 9: 9.
Hendricks, C.H. (1964): J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm., 71: 712.
Ledger, W.J. and Brickley, J.E. (1966): Obstet Gynec., 27: 658.
Marcus, S.L., Marcus, C.C. and Wilson, K.H. (1966): Obstet. Gynec., 27: 238.
Pust, K. (1923): Deutsch Med. Wschr, 49: 952.
Vorys, N., DeNeef, J.C., Boutselis, J.G., Dettmann, F.G., Scott, W.P., Stevens, V.C. and Besch, P.K. (1964): International Congress Series, No. 86, p. 147. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam

(No. 2425 昭46・2・1受付)

NII-Electronic Library Service