

氏 名 (本籍)                    わた            なべ            まさ            あき  
   渡            辺            正            昭

学 位 の 種 類                    医            学            博            士

学 位 記 番 号                    医            第            1 5 3 0            号

学 位 授 与 年 月 日                昭 和 5 8 年 9 月 1 4 日

学 位 授 与 の 要 件                学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                        昭 和 4 5 年 3 月  
   新 潟 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目                各 種 I U D 挿 入 時 の 子 宮 内 膜 変 化 と 避 妊 の 作 用 機  
   序 に つ い て

(主 査)

論 文 審 査 委 員    教 授 鈴 木 雅 洲            教 授 山 本 敏 行

   教 授 笹 野 伸 昭

## 論 文 内 容 要 旨

IUD挿入による避妊の作用機序に関して、これまでも多くの研究がなされているが、未だ完全には解明されていない。従来、作用機序としては①卵の卵管内輸送への影響、②子宮内膜反応による避妊効果、③受精卵への直接作用による避妊効果などが考えられているが、実験的証明に乏しい。現在IUDの避妊機序は、妊卵の着床段階における阻止という考え方が強い。今回IUDの避妊効果を着床阻害の原因である子宮内膜への影響、卵への影響、更には精子移行への影響の面から検討したので報告する。

### 実 験 方 法

実験には体重200～250gのウイスター系成熟ラットを用いた。雌ラットは実験を始めるに際して、2～3周期前より腔垢を検査し、正常性周期を示すラットのみを選び実験に供した。また、実験中一定の実験条件からはずれたラットは、データから除外した。実験に使用したIUDは、Searle Laboratories社のラット用Cooper IUD（以下Cu-IUDと略す。）Au-IUD、Ag-IUDであった。Plastic-IUDは硫酸バリウム塩とポリプロピレンの混合材質で、長さ10mm、太さ2mmの円筒形をしており、Cu-IUD、Ag-IUD、Au-IUDはいずれも全長20cm、太さ0.2mmの銅線、銀線、金線を長さ1cm内径1mmのコイル状にまいた筒状のもので、上下に直径2mmの固定用リングがついている。IUDの装着法は、エーテル麻酔下にラットの背側を切開し子宮に到り、卵管接合部より5mm下の子宮角にメスで切開を加えIUDを挿入、Cu-IUD、Ag-IUD、Au-IUDは両側を、plastic-IUDは一端を子宮壁に固定した。IUD挿入より1週間後、2週間後に子宮内膜を切り出し組織検査に供した。各性周期のうちEstrus期、Diestrus期にIUD挿入側と対側の子宮内膜の変化を調べた。光学顕微鏡では組織の炎症性変化を、走査電子顕微鏡では主としてmicrovilliの変化を比較検討した。更に各種IUD挿入時のラットの排卵、精子の通過性、着床に及ぼす影響について比較検討した。

### 実 験 成 績

1) 光学顕微鏡下のIUDによる子宮内膜の変化：Cu-IUD挿入後1週間における子宮内膜の検索では、IUD挿入例全例で好中球の明らかな増加がみられ、またplasma cell、出血、浮腫の出現も対照群に比較して多く認められた。またIUD挿入1週間後の所見でも同様の結果が得られ、各種IUDの中ではCu-IUDで特に顕著であった。2) 走査電子顕微鏡下のIUDによる子宮内膜の変化：IUD挿入1週間では全例に子宮内膜の剥離像が認められた。またIUD挿入後の

粘膜細胞には、肥大膨化の著明なmicrovilliが多数出現してきた。さらにmicrovilliの長さの不整も著明に認められた。この傾向はCu-IUDの挿入時に最も強く、次いで、plastic-IUD挿入時に強く現れた。またIUD挿入1週間後と2週間後のものを比べてみたが、挿入期間による差は認められなかった。microvilliの先端の直径の比較では、IUD挿入により先端に著明な肥大膨化を認めた。特にCu-IUD、plastic-IUD挿入時の先端直径は、それぞれ $0.35 \pm 0.10 \mu$ 、 $0.34 \pm 0.10 \mu$ で対照群と比較して強い肥大を示した。この傾向はIUD挿入1週間後のものも、2週間後のものも同じであった。3) IUDの排卵に及ぼす影響：子宮の左右の別、Sham operationの有無による排卵数の差は認められなかった。またIUDを挿入しても排卵数は変らなかった。4) IUDの精子通過性に及ぼす影響：交尾後30分における性器各部位の精子数を調べてみると、子宮下部に49.2%、中部に33.3%、上部に17.4%、卵管部に0.1% ( $5.5 \pm 4.5$ )  $\times 10^3$ 匹の精子が認められているのに対し、Cu-IUD挿入時では $5.2 \pm 6.5$ 匹、plastic-IUD挿入時では $30 \pm 20$ 匹認められたにすぎなかった。5) IUDの着床に及ぼす影響：IUD挿入時及びSham operation時の着床数を比較してみると、Sham operationにより着床数は明らかに減少していた。それに対して、Cu-IUD、plastic-IUD挿入群では、装着側での着床数は0であり、対側子宮の着床数は無処置群のそれと差がなかった。

## 結 論

以上の実験結果から次のような結果を得た。①組織学的に、光学顕微鏡下では、IUD挿入により内膜上皮の破壊や間質の浮腫、出血、好中球の増加を中心とする炎症性変化が認められた。この変化はIUD挿入1週間のものにも、2週間のものにも同様に認められた。②走査電子顕微鏡による観察ではmicrovilliに長さの不整、方向性の乱れ、先端の膨化などの像が認められ、IUD挿入により内膜の超微細構造にも形態学的に変化の起ることが確認された。③IUDの挿入は排卵に特に影響を与えなかった。④IUD挿入により精子の卵管内への進入は著明に減少した。⑤IUD装着により受精卵の着床障害が認められた。対側子宮の着床数は、IUD挿入により影響を受けなかった。Sham operationにより着床数は若干減少した。これらのことからIUDの避妊作用は、一元的な原因により発揮されるものではなく、以上述べた各種要因の相互作用によって発現されるものであることが確認された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

子宮内避妊装置法（以下子宮内避妊装置をIUDと略す。）の作用機序については、以前から研究されており、現在のところ妊卵の着床阻害説が最も有力であるが、いまだ十分に解明されていない。そこでIUDの作用機序を解明すべく、ラットを用いて実験を行なった。Plastic-IUD, Cu-IUD, Ag-IUD, Au-IUDの4種類のIUDをラット子宮腔内に挿入して、挿入後1週間、2週間後における子宮内膜の変化を組織学的変化については光学顕微鏡、走査電子顕微鏡を使用して検索した。光学顕微鏡では、IUD装着子宮の内膜の炎症性変化を中心に、また走査電子顕微鏡では同部位における粘膜及び粘膜組織のmicrovilliについて調べた。またCu-IUD, Plastic-IUD挿入時の排卵の数、子宮卵管各部位における精子の通過性そして着床に及ぼす影響についても検討を加えた。その結果、光学顕微鏡下ではIUD接触部内膜に粘膜の剥離像の他に、間質部の好中球の著明な増加や形質細胞、出血巣、浮腫の出現といった炎症性変化が認められ、走査電子顕微鏡下では、IUD接触部において低倍率下での粘膜剥離像の他に高倍率下で細胞小器官であるmicrovilliの先端の変形、肥大、膨化が認められた。排卵に対する影響としては、Sham operationやCu-IUD, Plastic-IUD挿入のいずれの場合も、対側対照群に比べて排卵数に若干の低下が認められたが、対照群との間に有意差は認められなかった。精子の通過性に関しては、交配30分後の子宮底部、中部、上部、卵管部の各部位における精子数を検討してみたところ、IUD挿入による子宮腔内各部位の精子数の変化は、対照群と比べてそれ程強くなかった。しかし卵管部における精子数は、IUD挿入により対照群に比して激減していた。またCu-IUDとPlastic-IUD挿入群の間で卵管部に到達した精子数を比較してみるとCu-IUD挿入群でより少ないことが判明した。着床数に関しては、無処置群では左右差がなくSham operationでも同様の結果であった。それに対しCu-IUD, Plastic-IUD挿入のいずれの群でもIUD挿入側での着床数は0であり、その時の対側子宮における着床数は無処置子宮における着床数との間に差を認めなかった。これらのことからIUD挿入が、子宮内膜に機械的破壊をおこし、子宮内膜に乱れの起ることが判明した。同時に残存子宮内膜にも変化は起っており、超微細構造学的には、IUDは内膜細胞突起で物質のとり込みと密接な関係をもつmicrovilliに変化を起させていることが判明した。このことは、IUDの挿入が、組織学的にも子宮内膜への妊卵の着床を阻害する可能性を示唆している。更にIUDが、精子の卵管通過性を阻害することで避妊効果を一層高めているものと考えられる。以上、本論文は、審査の結果、医学博士の学位を授与するに値するものと判定した。