

# $\beta_2$ -stimulant の子宮収縮抑制に関する 基礎的・臨床的検討

山形大学医学部産科婦人科教室

千村 哲朗・三井 盾夫  
井上 公俊

## 研究目的

早期陣痛発来の機序については、いまだ明らかではない。しかし早期産の管理、とくに早期陣痛発来防止、抑制は、未熟児出生率の低下をもたらすといえる。

現在、陣痛抑制防止の臨床的方法是、薬物学的療法に主流がおかれ、とくに  $\beta_2$ -stimulant の tocolytic effect が注目されているのが現況である。世界各国でもっとも現在使用されている  $\beta_2$ -stimulant としては、ritodrine, terbutaline, fenoterol などがあげられる。

ここでは、terbutaline, ritodrine の  $\beta_1, \beta_2$  作用を動物実験および切迫早産例による臨床面より比較検討し、また胎児・新生児に対する循環・代謝系への影響と安全性について検討したので報告したい。

## 研究方法

1. 動物実験：Wistar 系妊娠末期 rats および rabbits を用い、以下の各項について検討した。

1) 摘出子宮 (rats) を恒温槽に保生し、microballoon法にて子宮収縮を導出し、電気的変換し記録した。各種子宮収縮抑制物質を bath 内に投与し、子宮収縮の変化と bath 内 c-AMP, c-GMP の変動をRIA法にて測定した。

2) 妊娠中期より末期にかけて、妊娠 rats に terbutaline を連続投与し、妊娠 21 日目の開腹時における母体・胎仔の各臓器の重量変化と、血清・組織中の c-AMP・c-GMP 値の変動をみた。

3) 妊娠末期 rabbits の各種収縮抑制物質の経静脈投与時の母体心拍・胎仔心拍変動を導出し、その影響を記録した。

2. 臨床検討：切迫早産と診断され、 $\beta_2$ -stimulants (terbutaline, ritodrine) の経静脈筋注・経口投与の症例について以下の各項について検討した。

1)  $\beta_1, \beta_2$  作用の比較を terbutaline, ritodrine 投与時において検討した (収縮波 pattern の分析・母体胎児心拍変動・血圧変動)。また両  $\beta$ -stimulant 投与時の c-AMP・c-GMP の変動を測定した。

2)  $\beta_2$ -stimulant の長期間大量投与例について、その臨床概要と新生児の予後について検討した。

## 研究結果

### 1. 基礎実験

(1) 各種子宮収縮抑制物質の効果的抑制量の比較を表1に示す。抑制作用は dose-response 的であり、ritodrine の抑制量は terbutaline の16倍量を必要とした。また抑制 pattern は、terbutaline などと比較し差異を認めない。

(2)  $\beta_2$ -stimulants (ritodrine, terbutaline) 投与後の bath medium 中の c-AMP, c-GMP の変動では、両投与抑制剤ともに c-AMP は増加を認めた。一方、c-GMP は両者ともに有意な減少を示した ( $p < 0.001$ )。この結果 c-AMP/c-GMP は上昇を示した。

(3) 母体・胎仔発育への terbutaline 大量投与の影響では、control 群に比較し、母体重・肝・胎盤重量ともに減少傾向を認めたが、有意差はない。

また、胎仔血清 c-AMP 値は、有意な低下を示し ( $p < 0.001$ )、この結果 c-AMP/c-GMP は低下を示した。

(4) 妊娠末期 rabbit に各種抑制物質など投与時の母体心拍・胎仔心拍変動を検討した。その結

果、 $\beta_2$ -stimulants投与時の心拍変動はclinical doseのmax.でさえ $>20\%$ (MHR),  $>6\%$ (FHR)で、isoxsuprineではclinical doseの $1/2$ 量でさえ、 $>50\%$ (MHR),  $>10\%$ (FHR)を認めた(図1)。

### 臨床成績

(1)  $\beta_2$ -stimulants(terbutaline, ritodrine)投与時の子宮収縮抑制patternの比較では、両群ともに30min前後でactivityの減少を認め、完全な抑制は160min以内に認めた。この経過における両群の有意差は認めない。

また各 $\beta_2$ -stimulants投与時の母体血中c-AMPの変動に関する比較検討では、c-AMP値の増加は $15-27\text{ pmol/ml}$ (180min値)であり、dose-response的關係を認めた。

$\beta_2$ -stimulants投与時の循環系への影響では、dose-response的に母体心拍・血圧・胎児心拍に変動を認めた。

(2) Terbutaline長期間大量投与例の概要を表2に示す。これら症例の分析では、投与期間5-27wでのarrest $<37w$ は4例に認められた。投与期間中および分娩後の母体の異常とくに心筋障害、肺水腫発生など認められず、新生児期およびそれ以後の予後追跡でも異常は認められない。

### 考察および要約

$\beta_2$ -stimulantの産科領域への子宮収縮抑制剤としての導入は、すでに多くの基礎および臨床検討でその効果と安全性が報告されているものの、いまだに不明な面も少なくない。

今回の動物実験および臨床検討では、現在、世界的にもっとも使用されているterbutalineやritodrineの $\beta_1$ ・ $\beta_2$ 作用の比較と安全性について注目してみたが、結果的に両剤での基本的問題で差異を認めなかった。

すなわち、子宮収縮抑制pattern、c-AMPの増加patternなどは、動物実験および臨床成績でも差異を認めない。また $\beta_1$ 作用としての循環系への作用でも両者ともにdose-response的關係を示し、臨床的に子宮収縮抑制に必要な量内での心拍・血圧などへの影響は、投与量のcontrolによって耐えられる範囲といえよう。

一方、 $\beta_2$ -stimulantの安全性について、長期間大量投与例に対する母体・胎児・新生児期およびそれ以後の児に対する予後追跡調査で、異常所見は認めていない。これらの対象は700例以上の投与症例中より大量投与例について検討した結果であるが、今後さらに母体・児に対する安全性の面から、 $\beta_2$ -stimulant投与の適応と禁忌について明確にされる必要がある。

表 1.

## Inhibitory Dose and Effectiveness

		Conc( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Effect.
$\beta$ -Stimulants	Isoxsuprine	25.2	+
	Orciprenalline.	16.8	+
	Ritodrine	4.0	±
	Salbutamol	2.1	+
	Terbutaline	0.25	±
	Hexoprenalline	0.26	±
PG antagonists Anti-inflammatory agents	DPP	55	+
	PPP	25	+
	Indomethacin	12.5	+
	DSCG	149.4	±
	Aiclofenac.	107.9	±
Intracellular Stimulating Substances	Dibutyl c-AMP	50.0	±
	Aminophylline.	5.0	+
	Verapamil	6	±
Others	Diazoxide	5	+
	Ethanol	-	-
	Progesterone	70	±
	Dopamine	10	+
	Calcitonin	0.4*	-
	MgSO <sub>4</sub>	600	+

DPP =Diphlorentin phosphate

PPP =Polyphlorentin phosphate

DSCG=Disodium Cromoglicate. Intal

\* MRCU/ml

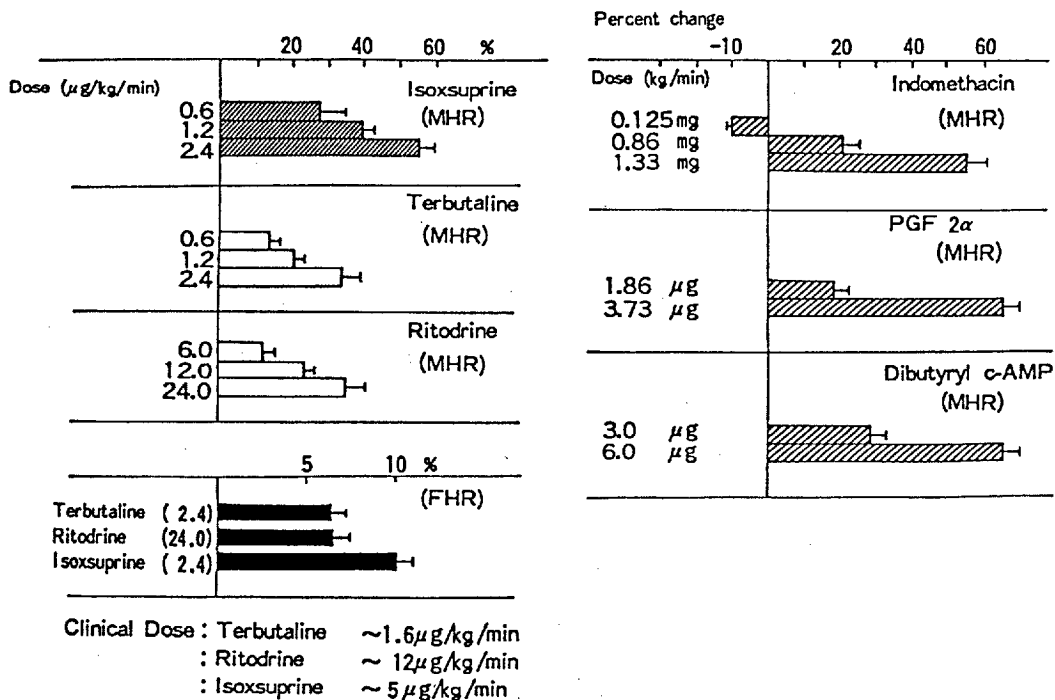
表 2.

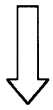
## TERBUTALINE 長期大量投与例の概要

	Case (j)	投与期間 (GW)	投 与 量 (mg)				分娩 (GW)	BW (g)	Apgar	1ヵ月 検診時	備 考
			i v	i m	p o	total					
1	T.K (26)	9-36 (27)	-	19.4	752	771.4	38	2750	10	3750	新生児メルナ合併
2	T.K (27)	28-34 (6)	-	6.6	264	270.6	36	2760	9	3770	
3	J.S (26)	14-37 (23)	2.8	11.2	1276	1290.0	39	2920	10	4490	
4	J.W (27)	29-35 (6)	6.2	-	348	354.2	35	2740	5	4560	
5	S.M (27)	28-37 (9)	5.3	9.5	-	14.8	39	3200	9	4530	
6	M.Y (25)	22-35 (13)	7.5	9.8	-	17.3	35	2240	10	2980	
7	U.A (32)	27-34 (7)	6.7	4.3	-	11.0	39	2740	10	4040	
8	K.O (31)	24-38 (14)	6.9	5.8	-	12.7	40	2720	10	3980	
9	M.A (29)	31-37 (6)	2.7	3.0	-	5.7	39	3420	8	4660	
10	E.H (30)	31-36 (5)	5.3	1.4	-	6.7	37	2480	10	2800	
11	E.S (27)	28-36 (8)	8.7	2.9	-	11.6	39	3260	10	4530	
12	U.K (25)	31-36 (5)	5.3	4.4	-	9.7	40	2780	10	3850	
13	N.S (26)	26-36 (10)	4.2	1.5	-	5.7	38	3230	7	4420	
14	R.S (23)	26-36 (10)	18.2	2.4	-	20.6	36	2560	10	4260	
15	N.N (24)	25-37 (12)	8.2	4.0	420	432.2	39	2870	10	4120	

経静脈, 筋注 5mg以上(25A), 経口 360mg以上(12mg×30日)

☒ 1. Dose response studies, Percent change from perfusion values in maternal and fetal heart rate (rabbit)





## 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



### 考察および要約

2-stimulant の産科領域への子宮収縮抑制剤としての導入は、すでに多くの基礎および臨床検討でその効果と安全性が報告されてはいるものの、いまだに不明な面も少なくない。今回の動物実験および臨床検討では、現在、世界的にもっとも使用されている terbutaline や ritodrine の 1・2 作用の比較と安全性について注目してみたが、結果的だ両剤での基本的問題で差異を認めなかった。

すなわち、子宮収縮抑制 pattern, c-AMP の増加 pattern などは、動物実験および臨床成績でも差異を認めない。また 1 作用としての循環系への作用でも両者ともに dose-response 的關係を示し、臨床的に子宮収縮抑制に必要量内での心拍・血圧などへの影響は、投与量の control によって耐えられる範囲といえよう。

一方、2-stimulant の安全性について・長期間大量投与例に対する母体・胎児・新生児期およびそれ以後の児に対する予後追跡調査で、異常所見は認めていない。これらの対象は 700 例以上の投与症例中より大量投与例について検討した結果であるが、今後さらに母体・児に対する安全性の面から、2-stimulant 投与の適応と禁忌について明確にされる必要がある。