

3, 子宮収縮の早期発来に関する研究

① 妊娠末期子宮平滑筋 *in vivo* と *in vitro* における catecholamines と遮断薬の作用

九州大学医学部産婦人科学教室

滝 一郎・神田 修治

目 的

自律神経伝達物質のうち Catecholamines は子宮筋運動の調節に関与していることは種々の収縮実験から報告されており、現在では β -遮断薬を微弱陣痛時に応用して分娩促進剤としても使用されつつある。この理論的根拠としては β -adrenergic action による子宮弛緩作用の抑制機構による α -adrenergic action の増加によるとされている。

しかし子宮筋の Catecholamines の作用は hormones によって変調することは周知の事実であり、Catecholamine とくに noradrenaline 逆転 (adrenaline reverse; 未妊娠ネコ子宮は noradrenaline によって興奮し、妊娠1週後は抑制という逆作用を示す) が起こり、oestradiol と progesterone の作用によって adrenergic receptor が α から β への変換または各 receptor の量の増減がおこなわれるものと考えられるがその詳細は不明である。

妊娠ラット子宮筋には縦走筋には β -receptor のみ存在し、輪走筋には α と β -receptor が存在することは既に報告した。

この報告では hormone 投与による子宮筋の膜性質の変化と分娩中における Catecholamine とその遮断薬の作用を *in vivo* および *in vitro* で観察したので報告する。

研 究 方 法

未性交の成熟ラット (4ヶ月前後) を Nembutal 下で麻酔し卵巣を摘出し、術後10日目より progesterone (1mg/day) と oestradiol (10 μ g/day) をそれぞれ皮下に注射した。この方法で progesterone を5日間注射したものは P₅, oestradiol を5日間注射したものは E₅

とし同時に5日間注射したものは EP₅ とし、逐日的に各5日間ずつ注射したものは E₅P₅ と呼んだ。

In vivo 実験装置は図1で示したように妊娠末期のラットを Nembutal 麻酔下で開腹し、子宮を固定板の上に置き電気現象は子宮表面 (縦走筋) より吸引電極を用いて細胞外記録法によって記録し、収縮は F.D. transducer を用いて子宮表面上に軽くのせて張力の変化を観察した。

In vitro の実験では電気現象は微小電極法を用いて等長性 (isometric) 収縮を記録した。使用した薬物は, isoprenaline, noradrenaline, phenylephrine, propranolol と phentolamine である。

結 果 と 考 察

1) ラット子宮筋の hormone 投与による変化

Oestradiol と progesterone は子宮筋細胞の膜性質に著しい変化を与える。oestradiol 投与 E₅ では、膜電位は去勢ラット子宮平滑筋のそれよりも著しく増加するが (約 10mV), 活動電位は hormone 未処置の burst discharge から plateau 型に変化し, spike 発生につづく plateau 形成を示す。

これに反して progesterone 投与によっては膜電位はそれほど増加しないが活動電位は burst discharge を示し, 振巾は増加する。活動電位の立上り速度は P₅ > E₅ であった。また EP₅ では plateau を形成し, E₅P₅ では burst discharge そして P₅E₅ では plateau を形成した。

以上の結果から縦走筋では妊娠経道中ではつねに burst discharge を発生するがこの作用は, progesterone 優位型の活動電位の波形であることが分った。これに反して輪走筋は妊娠1週後から20日前後までは plateau を形成する。そこ

ではたして輪走筋は oestradiol 優位子宮であるか否かは問題であるが、ネコ子宮縦走筋では oestradiol 優位では α -adrenergic action がそして progesterone 優位では β -が著明になるが、ラット子宮筋では縦走筋は α -adrenergic action はなく β -action のみ発生し、輪走筋では β -adrenergic action と α -adrenergic action が発生することから(後述)輪走筋と縦走筋では hormone 優位性が異なることを示していると考えられる。さらに今後の研究を必要とすると思われる。

II) in vivo 妊娠子宮におよぼす Catecholamine と遮断薬の効果

図2は分娩中のラットの子宮から得られた細胞外記録法による電気現象と収縮を記録したものであり、noradrenaline (10^{-7} g/kg i.v.)では電気現象と収縮には殆んど変化がない。しかし、propranolol (10^{-6} g/kg i.v.)では自発放電の頻度と放電期間の延長がみられ収縮も増大した。この電気現象からも α -adrenergic action は著明ではないことを示している。

妊娠21日目の子宮平滑筋の電気現象を微小電極法により記録し同時に収縮を記録し、 α -および β -action を観察した。図3で示すように noradrenaline より強い α -作用と考えられる phenylephrine (10^{-7} g/ml)を用いても電気現象と収縮には著明な変化はなく 3×10^{-7} g/ml で僅かに増加した。逆に isoprenaline

(10^{-7} g/ml)を使用すると膜は僅かに過分極し、自発放電は停止した。しかし電気刺激によって活動電位は発生させることが出来た。

さらに propranolol (3×10^{-6} g/ml)を投与するとそれ自身では著明な増強作用はなかったが、phenylephrine (10^{-7} g/ml)の前投与によって著明に自発放電の頻度と数の増加があり収縮力も増加した。phenylephrine (10^{-7} g/ml)自身では電気現象と収縮に著明な変化を示さないことから、phenylephrine の作用を輪走筋で観察すると β -遮断剤存在下で phenylephrine は著明に電氣的興奮を増加し、plateau 相は更に延長した。このような結果は α -遮断剤の投与によって消失した。

以上の様な実験結果から in vivo 実験では β -blocker 単独投与で電気現象と収縮共に増強作用がみられたが、この結果は子宮筋が α -優位となり、in vitro では β -遮断薬を前処置することによって初めて縦走筋では α -作用すなわち子宮興奮作用が発現した。もちろん輪走筋では正常下でも α -優位であった。

そこで微弱陣痛に応用される β -遮断薬の分娩促進作用は子宮筋自身の catecholamine の α -と β -優位の balance に変化を与え、神経興奮による放出または stress により副腎髄質から放出される Catecholamine の α -作用は縦走筋では僅かにそして輪走筋は著明に増加し、子宮収縮作用が増強されるものと考えられた。

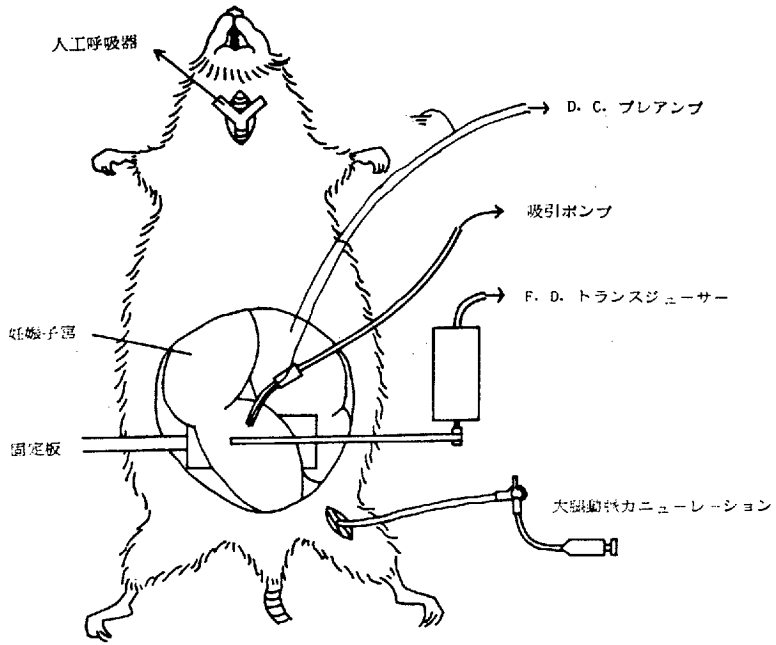


図1 カテコラミンおよび遮断薬の in vivo 実験方法の模型図

During Labor Pregnant Rat

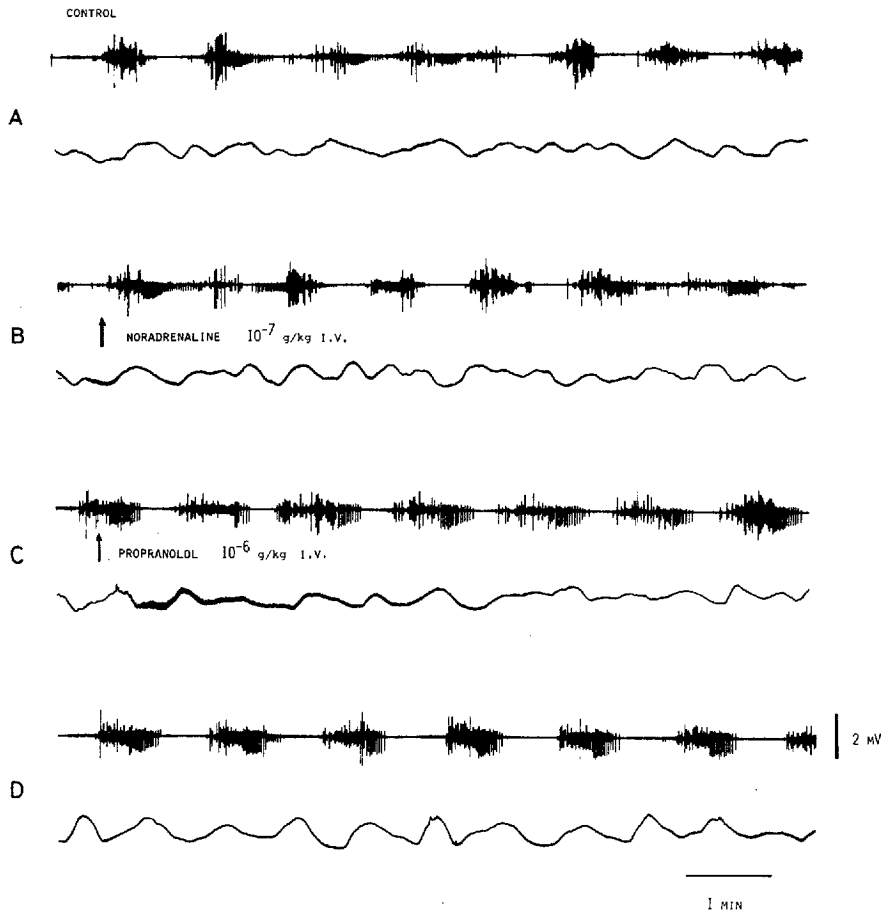


図2 分娩中の子宮筋から記録された電気現象(細胞外記録法)と収縮に及すnoradrenalineとpropranololの効果

Near Term Long. m.

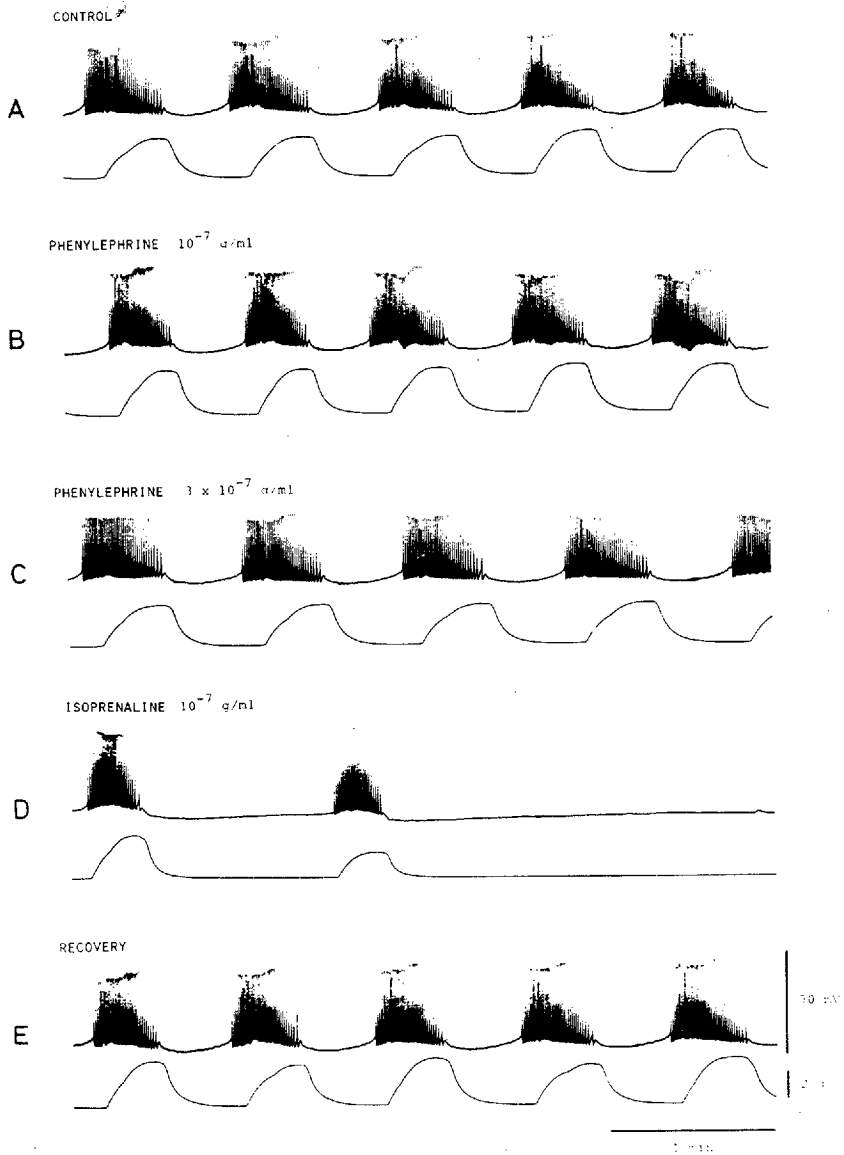
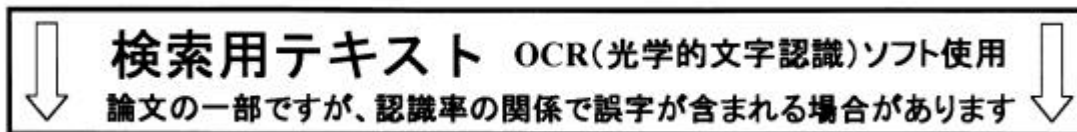


図3 摘出ラット妊娠子宮(妊娠21日)の電気現象(細胞内記録法)と収縮に及すphenylephrineとisoprenalineの効果



目的

自律神経伝達物質のうち Catecholamines は子宮筋運動の調節に関与していることは種々の収縮実験から報告されており,現在では α -遮断薬を微弱陣痛時に応用して分娩促進剤としても使用されつつある。この理論的根拠としては α -adrenergic action による子宮弛緩作用の抑制機構による α -adrenergic action の増加によるとされている。