

子宮収縮の早期発来に関する研究

早期産の子宮収縮抑制

山形大学医学部産科婦人科学教室

千村哲朗

研究目的

早期産の管理における子宮収縮の抑制法は、その治療においてもっとも重要な分野であり、早期産発来機序との関連で多くの興味ある問題を含んでいる。早期産発来機序は、満期産における陣痛発来機序が現在不明であると同様に明らかではない。

しかし、子宮収縮刺激物質としての oxytocin, prostaglandin などを放出抑制または生合成阻害する物質と、子宮筋細胞レベルでの収縮抑制物質が近年注目されるに至っている。こうした抑制物質としては、oxytocin 放出抑制剤である ethanol, prostaglandin 生合成阻害物質である indomethacin や anti-inflammatory drugs, 細胞内 C-AMP の増生と Ca^{++} 移動に関与する β -stimulants, slow channel inhibitor である Ca-blocker などがあげられる。現在もっとも注目されているのは β_2 -stimulants であり、こうした抑制物質について、妊娠子宮収縮の抑制効果を基礎実験および臨床的に検討したので報告する。

研究方法

1) 基礎実験：妊娠ラット摘出子宮（妊娠 18～20 日目）を恒温槽に保生し、micro-balloon 法にて子宮収縮を導出し、電気的変換し記録した。保生 bath 内に各種子宮収縮抑制物質を投与し、子宮収縮変動を検討した。また bath 内 C-AMP および prostaglandin の変動を経時的に RIA 法にて測定した。子宮収縮抑制物質の母体循環系・電解質への影響を、妊娠家兎により検討した。

また、子宮収縮抑制物質投与時の妊娠ラット各臓器における C-AMP 濃度を測定した。

2) 臨床検討：切迫早産と診断された 189 例

について、ethanol 投与群, terbutaline 投与群, indomethacin 投与群, isoxsuprine 投与群に分類し、その子宮収縮抑制 pattern を分析した。また臨床成績を各因子について分析した。各抑制物質投与時の血中 C-AMP 値についても測定した。

研究結果

1) 基礎実験

(1) ラット子宮収縮は、16 種類の子宮収縮抑制物質により各々特徴的な抑制 pattern を示したが、その intensity, frequency 変化による分析では、Ca-blocker $>$ β_2 -stimulants. dibutyryl C-AMP が強力であり、PG antagonist や anti-inflammatory drugs の作用は弱かった。

PGE, analogue による刺激波に対しても各抑制効果を認めたが、aminophyllin, indomethacin での効果は弱い。

(2) 子宮収縮抑制効果と bath medium 中の PG, C-AMP の量的変動では、子宮収縮刺激物質投与時に C-AMP は有意に減少し、terbutaline, varapamil 投与時には有意な増加を示した。PG では terbutaline, indomethacin 投与時に有意な減少を示した。

(3) 各組織中での C-AMP 量を in vivo で検討した結果を図 1 に示す。胎盤および子宮組織の C-AMP は C-AMP 関与物質投与時に高値を示した。

(4) 妊娠家兎への β_2 -stimulants 投与時に、母体心拍変動は dose-response 的増加を示した。また電解質では血清 P·K·Ca の低下を認められた。

2) 臨床検討

(1) 各子宮収縮抑制物質投与時の血中 C-AMP

値は、経時的に上昇を示したが、その値は dibutyryl C-AMP $> \beta_2$ -stimulants $>$ indomethacin であった。

(2) 切迫早産時の子宮収縮抑制 pattern を投与物質別に分析した結果を図2に示す。Terbutaline, dibutyryl C-AMP では強力ではほぼ同一 pattern を示したが、ethanol および indomethacin 抑制効果は弱く、slow であった。

(3) 過去5年間に切迫早産と診断され、種々な薬物療法を施行した症例の臨床成績を示します(表1)。Tocolysis Index 5.6前後での Arrest Ratio は terbutaline 群で高く、ethanol で低値を示した。

考 案

切迫早産時の子宮収縮の新しい薬物療法は、子宮平滑筋の収縮・弛緩機構より細胞内外レベルでの β -receptor, adenylyl cyclase と C-AMP の関係、PG と Ca^{++} などが基本となるが、 β -receptor の刺激が C-AMP levels を上昇させ、sarcoplasmic reticulum への Ca^{++} 移動を制御する機構が重要といえる。

こうした観点から、現在、切迫早産の子宮収縮抑制剤は β_2 -stimulants がもっとも注目されているが、その抑制効果はその種類により若干異なる。しかし臨床上の最大の相違点は β_1 作用の強弱にあるといえる。

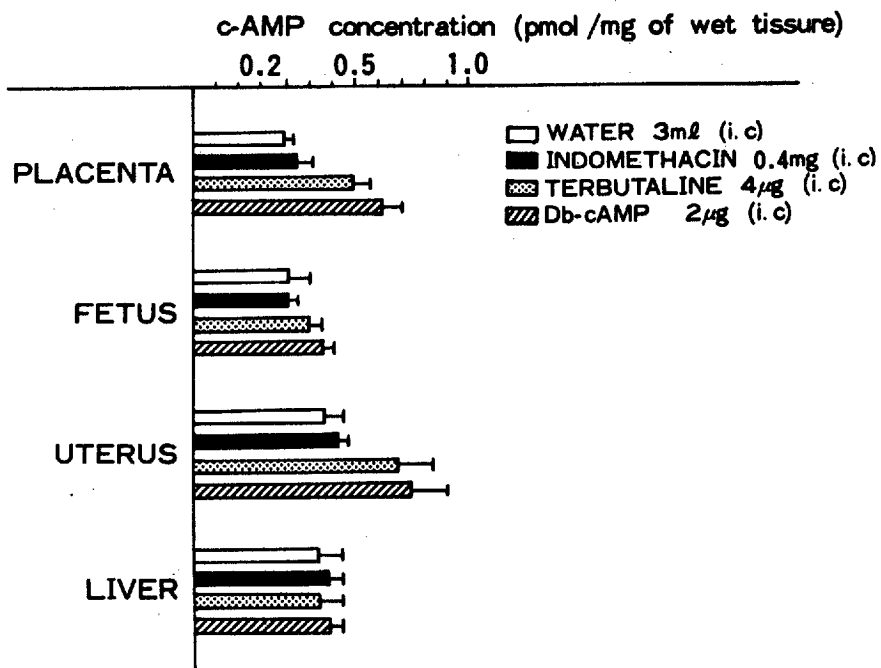
われわれの基礎および臨床成績からみて、C-AMP の役割は大きく、妊娠中における子宮筋活性を生理的に調整している主要物質の1つとみられる。動物実験によれば、Ca-blocker が最強の抑制力を示したが、臨床的には循環系への影響が懸念されるためにその静注法は一般化されていない。子宮収縮の抑制には、投与量とその side-effects の面で control を要求されるが、重要なことは子宮筋の興奮活性の高い時期(active phase)への導入薬物の選択とその後の過程(depressed phase)での維持法にあるといえよう。

要 約

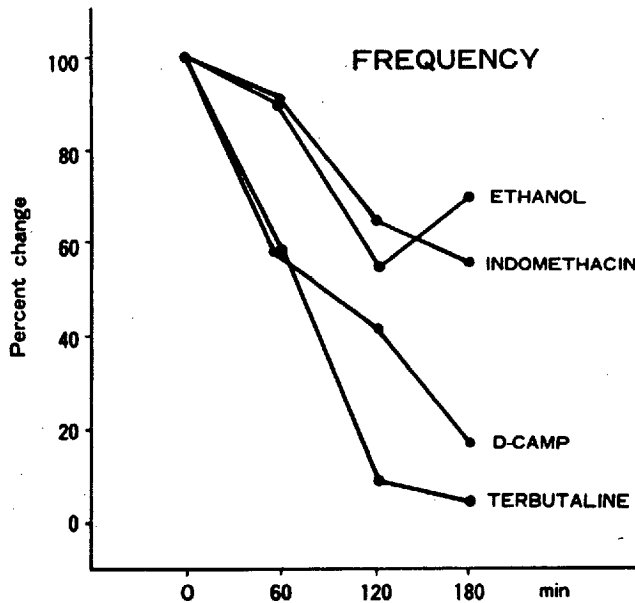
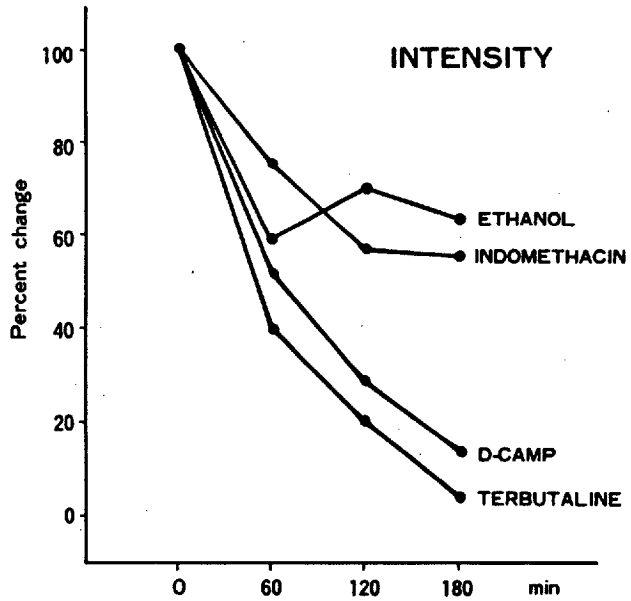
切迫早産時における子宮収縮抑制法の機構は、現在、子宮収縮発来機転が不明であるためにその根本的治療法はいまだない。

子宮収縮抑制の機構は、したがって対症療法的にならざるをえないが、現時点で多くの抑制物質が子宮筋の細胞内外レベルで検討されているが、臨床的に side-effects も軽くその効果を期待できるのは新しい β_2 -stimulant といえよう。動物子宮収縮および臨床的にも β_2 -stimulant の抑制効果はすぐれ、切迫早産時の子宮収縮抑制剤、とくに active phase の適応効果は高いといえよう。

⊠ 1 Changes of c-AMP levels (in vivo) upon administration of inhibitory substances (after 30min.)



⊗ 2



Inhibitory patterns of various inhibitors on uterine contraction during threatened premature labor.

表 1

Summary of therapeutic effects in threatened premature labor

DRUGS	GW(N)	Arrest<37w	T.I	A.R	SFD	P.D
ISOXSUPRINE (20-30mg iv)	24-36 (N=22)	8/22 (36.4%)	5.65	6.01	2	0
TERBUTALINE (0.4mg iv)	24-36 (N=117)	33/117(28.2%)	5.63	7.86	13	5
INDOMETHACIN (250-1000mg)	24-36 (N=37)	13/37 (35.1%)	5.6	3.33	5	2
ETHANOL 9.5% (v/v)	24-36 (N=13)	5/12 (41.7%)	5.6	2.96	3	0
Total	(N=189)	59/189(31.2%)			23	7

T.I =Tocolysis Index by Baumgarten(1973)

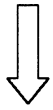
A.R =Arrest Ratio by Chimura(1975)

P.D =Perinatal Death

G.W=Gestational Weeks



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



要約

切迫早産時における子宮収縮抑制法の機構は、現在、子宮収縮発来機転が不明であるためにその根本的治療法はいまだない。

子宮収縮抑制の機構は、したがって対症療法的にならざるをえないが、現時点で多くの抑制物質が子宮筋の細胞内外レベルで検討されてはいるが、臨床的に side-effects も軽くその効果を期待できるのは新しい 2-stimulant といえよう。動物子宮収縮および臨床的にも 2-stimulant の抑制効果はすぐれ、切迫早産時の子宮収縮抑制剤、とくに activephase の適応効果は高いといえよう。