

# 切迫早産における各種 tocolysis の 子宮収縮抑制とその影響

山形大学医学部産科婦人科

千村 哲朗・藤森 克彦  
井上 公俊

## 研究目的

早期陣痛発来防止に関する薬物療法は、近年 $\beta_2$ -stimulant の導入により新たな展開をもたらしつつあるが、子宮収縮抑制剤としての多くの tocolysis の効果と安全性に関する検討が要求されよう。したがってここでは、 $MgSO_4$ 、indomethacin の基礎的・臨床的問題について検討するとともに、 $\beta_2$ -stimulant の開発導入面よりみた第3世代の $\beta_2$ -stimulant の子宮収縮抑制効果を検討したので報告したい。

## 研究方法

### 1. $MgSO_4$ の tocolytic effects と影響：

切迫早産(35例)に対し $MgSO_4$  2-6g/h を経静脈投与し、子宮収縮波の分析と母体血清電解質の経時的変動をみた。また新生児血清電解質( $Mg^{++}$ 、Ca)に及ぼす影響を検討した。

### 2. Indomethacin の胎児循環代謝系に及ぼす影響：

Wistar 系妊娠ラットを用い妊娠中期より5~6日間 indomethacin を投与し、妊娠21日目に開腹し胎子の肺を摘出し病理組織学的検討を行なった。また妊娠末期家兎(N=36)を麻酔下に固定し、indomethacin 10-35mg (i.v.)し各臓器、血液中の indomethacin 濃度を spectrofluormeters にて定量した。臨床的に tocolysis として302例に indomethacin を投与し、その tocolytic effects を検討した。

### 3. 第Ⅲ世代の $\beta_2$ -stimulant (procaterol) の子宮収縮抑制作用：

Wistar 系妊娠末期ラット摘出子宮を用い、ballon method により子宮収縮波を導出し、procaterol の抑制効果を検討した。また子宮

収縮変動に伴う c-AMP、c-GMP 変動(in vitro)をみた。各種抑制物質を妊娠末期ラットに投与し、30 min 後に開腹し各臓器、血液中の c-AMP、c-GMP の濃度を RIA 法(c-AMP-125, c-GMP-125, Hoechst)によりえた。

## 研究結果

### 1. $MgSO_4$ 関係

$MgSO_4$  による子宮収縮抑制波は、ethanol 投与時と類似し抑制力は弱い。収縮頻度の減少はCa 40%であり、収縮圧の減少率は弱く抑制持続時間は短い。投与180 min で完全抑制は3/35と低く、抑制効果を認めない症例は17/35(48.6%)であった。 $MgSO_4$  投与時の経時的電解質変動では、 $Mg^{++}$  は投与1時間値で平均3.52mg/dlと有意な上昇を認め、以後下降を示す。Caは軽度の下降をまたPも同様の傾向を認めた。 $Mg^{++}$  は dose-response 的な上昇を示した。 $MgSO_4$  2g 投与後24時間以内の娩出児(N=6)における $Mg^{++}$  変動は有意な上昇を示し、Caは低下し、これらは生後48時間前後で有意差を認めなくなる。

### 2. Indomethacin 関係

Indomethacin 母体投与時の胎子肺の組織学的所見では、indomethacin 投与群に特異的な変化を認めなかった。また肺細動脈の所見でも微少動脈瘤、中膜筋層・内膜の肥厚、ヒアリン化なども認めない。細動脈の内弾性板より血管外膜までの距離の計測値の比較で、indomethacin 投与群での肥厚は認めなかった。Indomethacin 10-35mg (i.v.) 投与時の母体・胎子の各臓器内 indomethacin 濃度は dose-response 的な上昇を示した。臨床的に妊娠各期に indomethacin を投与した症例での流産率

6.93%, 早産率40.6%, SFD発生4.6%, 周産期死亡2.6%, 胎児仮死合併0.99%であった。新生児肺高血圧症(PPHN)の合併は認められなかった。

### 3. Procatерol 関係

Procatерol の妊娠ラット子宮収縮抑制効果は、第Ⅱ世代の $\beta_2$ -stimulant (terbutaline, ritodrine) 投与時と同様の子宮収縮抑制 pattern を示した。20種類の子宮収縮抑制物質中procatерolは最少量(0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )で抑制効果を得た。procatерol 投与時のc-AMP, c-GMP変動では、c-AMPは増加を、c-GMPは減少を示したが、その変動率は第Ⅱ世代の $\beta_2$ -stimulant に比し少なかった(in vitro)。またin vivoの実験でも妊娠ラット血中c-AMP変動はin vitroと同様の傾向を示した。子宮・胎盤・胎仔のc-AMP値はritodrine 投与時と同様増加を示した。しかし、c-GMP変動では、ritodrine 投与時と異なり子宮・肝臓では増加を認めたが、胎盤・胎仔での変化は著明でなかった。

### 考察および要約

切迫早産時の tocolysis として多くの薬物が試みられ、その効果に関する報告もきわめて多い。MgSO<sub>4</sub> の tocolytic effects は他の tocolysis とくに  $\beta_2$ -stimulant に比較し不満足なものであり、tocolysis index のきわめて低い場合のみ有効である。しかも完全抑制には量的調節のもとに多量を必要とする。したがって、切迫早産での active phase への MgSO<sub>4</sub> の導入は、ethanol 同様に不適切であり、強力

な tocolytic effects を期待できる  $\beta_2$ -stimulant の出現している現在、MgSO<sub>4</sub> を first choice の tocolysis とする理由はなにもない。MgSO<sub>4</sub> の安易な臨床的導入には、その安全性と胎児への影響に対する検討が不足している。

PG合成阻害を示す aspirin-like drugs (ALD) の薬理作用は、tocolysis として注目され産科臨床面での導入報告も多い。一方、胎児循環代謝系への影響は、PGの生体内薬理作用との関係で検討され、indomethacin に代表されるALDによる動脈管早期閉鎖や肺動脈の構造変化による新生児肺高血圧(PPHN)発生の危険性が報告され、本剤の安全性が問題となってきた。ここでは、こうした問題を動物実験および臨床投与例の検討でみたが、今回の成績では indomethacin の影響を証明することはできなかった。

$\beta_2$ -stimulant 開発の歴史と産科領域への tocolysis としての導入は、新しい  $\beta_2$ -stimulant の出現とともに変遷し多くの catecholamine 誘導体の導入として報告されてきた。今回は新しい  $\beta_2$ -stimulant (第3世代) の procatерol の子宮平滑筋への薬理作用を検討したが、本剤は第2世代の  $\beta_2$ -stimulant (ritodrine, terbutaline) 同様にすぐれた子宮収縮抑制効果を示した。procatерol 投与時のc-AMP, c-GMPの増減率が他の第2世代に比較し小さかったが、本剤の抑制機構に関してはさらに細胞内の関連因子の変動との関係で、今後検討が必要といえよう。

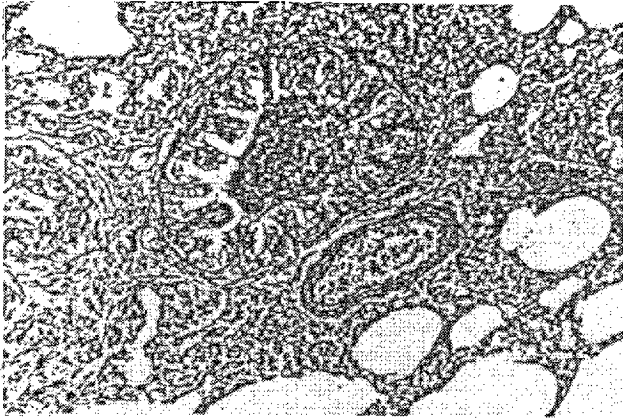
Effects of MgSO<sub>4</sub> intravenously on uterine activity  
(after 180 min.)

Doses	N	Complete cessation	Decrease in activity		Failure of cessation
			<-40%	<-20%	
2g	19(1)	3	4	3	9(1)
4g	13(3)	0	2	5(1)	6(3)
6g	3(2)	0	0	1	2(1)
total	35(6)	3	6	9(1)	17(5)

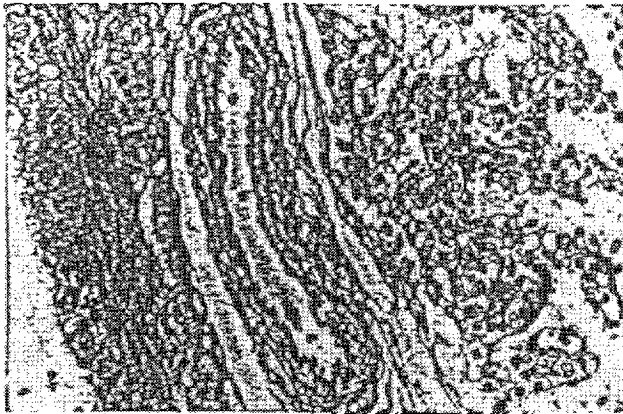
( ) I.V.

Effects of terbutaline on uterine activity after administration of MgSO<sub>4</sub> (N = 24)

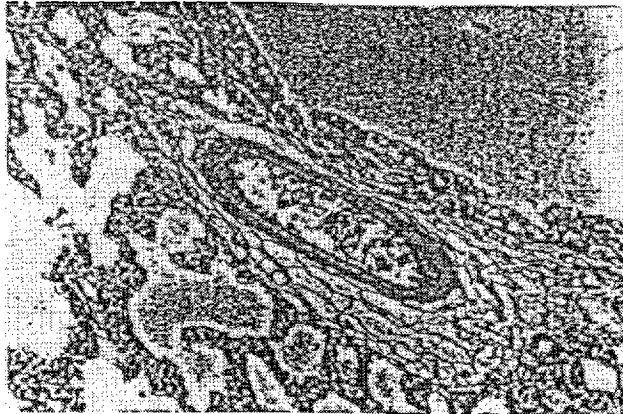
MgSO <sub>4</sub>	Terbutaline administration				Failure of cessation
	N	d.i.v.	s.c.	p.o.	
2 g	8	4	4	1	0
4 g	12	8	8	6	1
6 g	4	4	1	0	1
total	24	16	13	7	2



Control



Indomethacin  
treated, 1mg x 5days

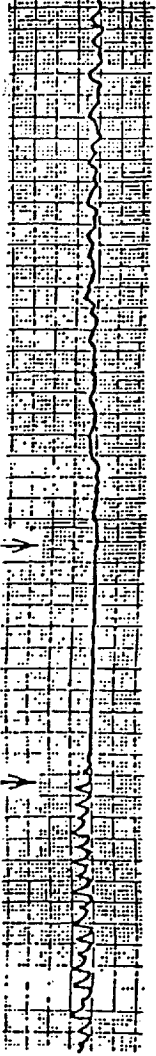


Indomethacin  
treated, 1mg x 6days

Photomicrographs of sections of small arteries  
of the lungs taken from fetal rats after  
maternal administrations of indomethacin  
(Elastica-Goldner).

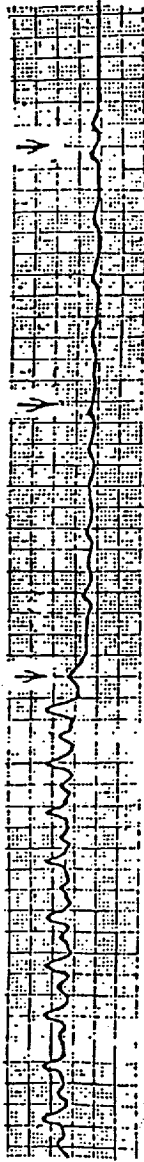
Procaterol 0.05  $\mu\text{g/ml}$

washing



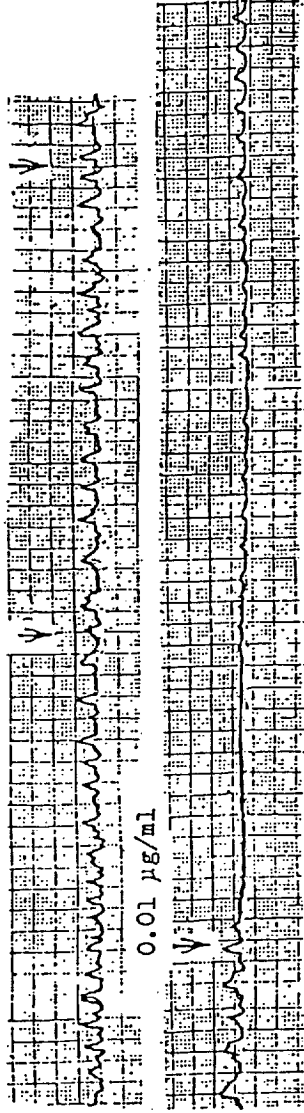
I

Procaterol 0.014  $\mu\text{g/ml}$       0.007  $\mu\text{g/ml}$       0.007  $\mu\text{g/ml}$



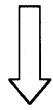
II

Procaterol 0.015  $\mu\text{g/ml}$       0.01  $\mu\text{g/ml}$

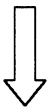


III

The effects of various concentration of procaterol on four uterine muscle obtained from a pregnant rat.



**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



#### 研究目的

早期陣痛発来防止に関する薬物療法は、近年 2-stimulant の導入により新たな展開をもたらしつつあるが、子宮収縮抑制剤としての多くの tocolysis の効果と安全性に関する検討が要求されよう。したがってここでは、MgSO<sub>4</sub>, in-domethacin の基礎的・臨床的問題について検討するとともに、2-stimulant の開発導入面よりみた第3世代の 2-stimulant の子宮収縮抑制効果を検討したので報告したい。