

Tocolysis の子宮収縮抑制と副作用に 関する基礎的・臨床的検討

山形大学医学部産婦人科

千村 哲朗, 井上 公俊
藤森 克彦, 森崎 伸之

研究目的

早期陣痛発来防止に関する研究動向は、現在、各種 tocolysis とくに β_2 -stimulant を中心とした陣痛抑制剤の導入と、その母児への安全性が要求されている。

β_2 -stimulant の開発の歴史と tocolysis としての導入は、新しい β_2 -stimulant の出現とともに変遷し、各々のカテコールアミン誘導体の導入をもたらした。第Ⅲ世代の β_2 -stimulant の特徴を従来の β_2 -stimulant と比較し検討する意義は、子宮収縮抑制機構の解明と selective β_2 -作用、さらには side-effects の軽減化からも重要である。一方、prostaglandin 合成阻害(PGSI)の tocolysis としての胎児循環代謝系への影響は、胎児動脈管早期閉鎖や肺動脈の構造的変化によるPFC発生との関係で注目され、PGSI投与の安全性が要求される。したがって、PGSI系薬物の妊娠中への投与が胎児循環代謝系に及ぼす影響を及ぼすかを動物実験により検討した。

研究方法

1. Anti-inflammatory aglnts の胎児循環代謝系に及ぼす影響の基礎的検討

1) 妊娠ラット (N=30) に flurbiprofen 1mg, indomethacin 1mg を妊娠中期より5日間連続投与し、胎仔・母体及び各臓器発育の検討。

2) また同様投与時の妊娠期間・分娩時間の延長効果を帝切群と自然分娩群で比較検討 (N=30)。

3) Flurbiprofen, indomethacin 各 100 μ g 羊水内注入時の自然分娩群での分娩・仔所見の観察

4) 摘出子宮収縮 (balloon 挿入, pollygraph 記録) への両薬物の影響の比較 (N=20)。

5) 妊娠末期家兎 (N=20) に対し子宮胎盤血

流量を thermocouple method (UM-2000 Unique medical), 母仔心拍変動を心電形式 (日本光電 pollygraph RM-45) にて両薬物 (i,v,) 時の dose-response 的影響の検討。

2. 新しい β_2 -stimulant の子宮収縮抑制に関する基礎的臨床的検討。

1) 妊娠末期ラット摘出子宮 (N=40) を balloon 法で記録し, clenbuterol, tulobuterol, formetrol, procatamol の子宮収縮抑制 pattern を分析した。また同時に C-AMP C-GMP 変動を RIA 法にて測定, 妊娠ラットの同上薬物の母仔各組織 C-AMP 変動を測定 (N=30)。

2) Dexamethasone, β_2 -stimulant の妊娠期間への長期投与時の水分バランスと母体肺の病理組織学的検討 (N=10)。

3) 臨床的には procatamol (N=30), clenbuterol (N=25) の切迫早産投与時の C-AMP, 臨床パラメーターの比較分析。

研究結果

1. Anti-inflammatory agents 関係 PGSI (Flurbiprofen, Indomethacin) 投与時の母体重増加は抑制され、胎仔 - 30%, 胎盤 + 20%, 母肝 - 10% を認め、flurbiprofen により強い影響を認めた。両薬物投与時の新生仔所見 (自然分娩) では、開腹分娩例に比較し有意な異常発生 (死亡 7~10%, 仮死状態 10~15%) を認めた。新生仔肺の病理組織変化では有意差を認めず、また肺細動脈の平滑筋層の肥厚化も認めなかった。

両薬物羊水内注入後の自然分娩時の所見では、43~50% の胎仔死亡・出血量の増加を認めた。子宮収縮抑制力では flurbiprofen > indomethacin であった。循環系では両薬物とも母心拍

数-40%, 胎仔心拍-10%, 子宮胎盤血流量-10%を認めた。

2. New β_2 -stimulant 関係

新しい β_2 -stimulant の子宮収縮抑制量は、従来からの19種類の抑制物質に比較し 0.05 ~ 0.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で long active, C-AMP は procatamol 以外は +30% 以上の増加を, C-GMP は 5 ~ 20% の減少を認め、胎盤・子宮・肝でも 150 pmol 以上の増加を示した。羊水中 (2.96 ~ 43.81 pmol/ml) と高濃度を認めた。

Dexamethason, β_2 -stimulant 6 日間の妊娠ラットへの投与では、母体重は減少を示し、水分摂取量も不安定で、肺重量は投与群で減少を示した ($t = 2.31$)。肺病理組織所見で肺浮腫は認められなかった。

臨床的には、新しい β_2 -stimulant (clenbuterol, procatamol) の tocolytic-effects では、微量でかつ long active (10~12 時間), β_1 作用は軽微であり、side effects は 10% 以下であり、従来の β_2 -stimulant に比較し優れた効果を認めた。C-AMP の日内変動でも、clenbuterol, procatamol 投与時に長時間高値を示し、tolytic effect を高めた。

考察および要約

Anti-inflammatory agents の PG 合成阻害力は、その種類によって異なるが、flurbiprofen は indomethacin に比較し 21.8 倍強く (Crook ら, 1976), これら agents の胎児循環代謝系への影響が危惧される。PGSI 系薬物による肺細動脈筋層の肥厚化や PFC 発生の関係が多く報告されてきたが、PGSI 系薬物の妊娠中への長期大量投与が肺細動脈の平滑筋層の肥厚を起こすのだろうか。われわれの indomethacin, flurbiprofen のラットによる実験では、平滑筋層肥厚化は認められなかった。

しかし、これら薬物の分娩遅延作用や仔死亡・morbidity 発生率の上昇は認められ、分娩時の hypoxic な状態と PGSI 系薬物の関連性についての循環代謝面よりの検討がさらに必要といえよう。

現在、tolysis として速効性と side-effects の面から第 III 世代の β_2 -stimulant が注目されつつあるが、これら薬物は有効投与量は微量 (μg) であり、速効性でかつ長時間 (10-12 時間) 作用し、 β_1 作用は軽微で β_2 作用に高い選択性を示すが、これらの薬剤の子宮筋弛緩作用が今後とくに注目されるであろう。

今回、検討した new β_2 -stimulant の中でも、clenbuterol, procatamol などの tocolytic effect が今後臨床面で期待されよう。

表 1.

Effect of anti-inflammatory drugs on rat fetuses

I. In utero when sacrificed

Rat	Number of offspring			Total
	Alive	Dead	Morbidity	
Control (N=15)	82	0	0	82
Indomethacin 1mg X 5day(s.c) (N=15)	126	0	0	126
Flurbiprofen 1mg X 5day(s.c) (N=15)	118	0	1	118

II. Born

Rat	Duration of parturition*	Number of offspring			Total
		Alive	Dead	Morbidity	
Control (N=10)	0/10	72	0	1	72
Indomethacin 0.5mg X 5day(s.c) (N=5)	3/5	53	4 (7.0%)	6 (10.5%)	57
Flurbiprofen 0.5mg X 5day(s.c) (N=5)	5/5	28	4 (12.5%)	5 (15.6%)	32

* Prolongation of parturition to more than 36 h

Concentration of c-AMP, c-GMP in the bath-medium following administration of drugs (after 30 min.)

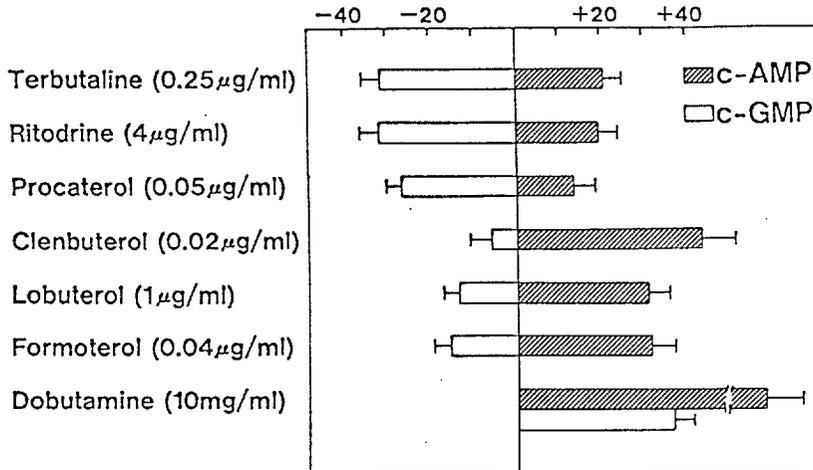


图 2.

β_2 -stimulant による切迫早産の管理法

- (1) 投与禁忌または好ましくない状態
- I 心疾患（僧帽弁，大動脈狭窄，閉鎖不全，炎症性疾患）
心筋障害，高血圧症）
 - II 肺疾患（肺高血圧症，炎症性疾患）
 - III 腎疾患（慢性腎炎，腎機能障害）
 - IV 内分泌疾患（糖尿病，甲状腺機能亢進症）
 - V 産科合併症および状態
 - 1) 重症妊娠中毒症
 - 2) 高度貧血，低酸素症
 - 3) glucocorticoid 併用時
 - 4) 多量の輸液施行時（水分，電解質バランスの異常）
 - 5) 胎盤早期剥離，前置胎盤
 - 6) 胎児奇形，子宮内胎児死亡
 - 7) 母体感染症（羊水感染）
 - 8) 胎児切迫仮死
 - 9) 子宮口開大 >5 cm
- (2) 投与時の注意事項
- 1) 経静脈投与で長時間かかる場合には，仰臥位低血圧の発生に注意し，側臥位が望ましい。
 - 2) 子宮収縮・胎児心拍は連続的に監視し，子宮収縮の状態に応じてその量的調節を行う（経静脈投与時）。
 - 3) 母体の循環系の異常（血圧降下，頻脈発生）に注意する。
 - 4) 投与輸液は5%グルコースとし，生食投与はさける。
また1日輸液量は1000 ml以下とし，水分の1日出入量に注意し，尿量のチェックは肺水腫発生予防のため必要である。
- (3) 投与中止条件
- 1) 投与にもかかわらず，子宮収縮継続し，子宮口開大5 cm以上に進行する場合。
 - 2) 産科的重症合併症の出現した場合（出血，胎児仮死など）。
 - 3) 循環系障害，とくに高度の低血圧，頻脈などの出現した場合には，投与量を減少させるが，症状増悪の場合には中止する。
 - 4) そのほか薬物アレルギー，副作用の出現した場合。
- (4) 新生児の観察事項
- 1) とくに，経静脈投与24～48時間以内に早産した児については，血糖値，電解質（K，Ca），pH， pCO_2 ， pO_2 の検査が望ましい。
 - 2) 高ビリルビン血症，イレウス，低血圧，低血糖などの発生に注意する。

（千村）



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研究動向は、現在、各種 tocolysis とくに 2-stimulant を中心とした陣痛抑制剤の導入と、その母児への安全性が要求されている。

2-stimulant の開発の歴史と tocolysis としての導入は、新しい 2-stimulant の出現とともに変遷し、各々のカテコールアミン誘導体の導入をもたらした。第 世代の 2-stimulant の特徴を従来の 2-stimulant と比較し検討する意義は、子宮収縮抑制機構の解明と selective 2-作用、さらには side-effects の軽減化からも重要である。一方、prostaglandin 合成阻害(PGSI)の tocolysis としての胎児循環代謝系への影響は、胎児動脈管早期閉鎖や肺動脈の構造的変化による PFC 発生との関係で注目され、PGSI 投与の安全性が要求される。したがって、PGSI 系薬物の妊娠中への投与が胎仔循環代謝系に及ぼす影響を及ぼすかを動物実験により検討した。