

クリニカルカンファランス 4) 周産期

科学的な視点から分娩の生理と病理を探る

2) 子宮収縮の生理と病理

川崎医科大学
下屋浩一郎座長：浜松医科大学
金山 尚裕

はじめに

子宮収縮の制御機構は種による差異も大きく、ヒトの場合一元的に説明することは困難であるが、本稿ではこれまで積み重ねられてきた知見について明らかにし、今後の課題についても論じていきたい。

子宮収縮の準備体制について

受精・着床から分娩に至るまでの子宮収縮の制御機構は胎児が胎外生活可能になる妊娠末期まで子宮内で発育・成熟するために子宮は各種の刺激によって分娩が誘発されるのを防止して子宮を静止状態に保つ妊娠維持機構と適切な時期が来ると効率的な子宮収縮能を獲得して子宮収縮を引き起こし、分娩に至らしめる陣痛発来(子宮収縮)機構から成っており、両者のバランスの上に分娩の時期が制御されている。経時的变化を示すと図1のように受精・着床からの子宮収縮の制御の経時的变化は、収縮に対して無反応で子宮頸管の軟化を引き起こす phase 1(静止期)、陣痛への準備、子宮頸管の熟化を引き起こす phase 2(活性期)、陣痛が開始し、子宮頸管が開大し、胎児・付属物を娩出する phase 3(刺激期)、出産後子宮復古、子宮頸管の復古、乳汁分泌を促進し、妊孕能を回復する phase 4(復古期)に分類できる¹⁾。

妊娠維持に働く因子として Progesterone, CRH(corticotropin-releasing hormone)-BP(binding protein), Prostaglandin 分解酵素, UTI(urinary trypsin inhibitor), BNP(brain natriuretic peptide), ANP(artial natriuretic peptide), NO, PGI₂, Relaxin などがあり, UTIは子宮筋に対して LPS や IL-1による子宮収縮を抑制する²⁾³⁾。また, BNPは羊膜細胞から産生されて羊水中に存在し, その濃度は分娩前に低下する⁴⁾。また, BNPは子宮筋における cGMP 産生に促して子宮収縮抑制に働く⁵⁾。一方, 陣痛発来に働く因子として Oxytocin, Prostaglandin, Progesterone の消退, Cytokine, 胎盤 CRH, Cortisol, DHEA-S, estrogenなどがあげられる。

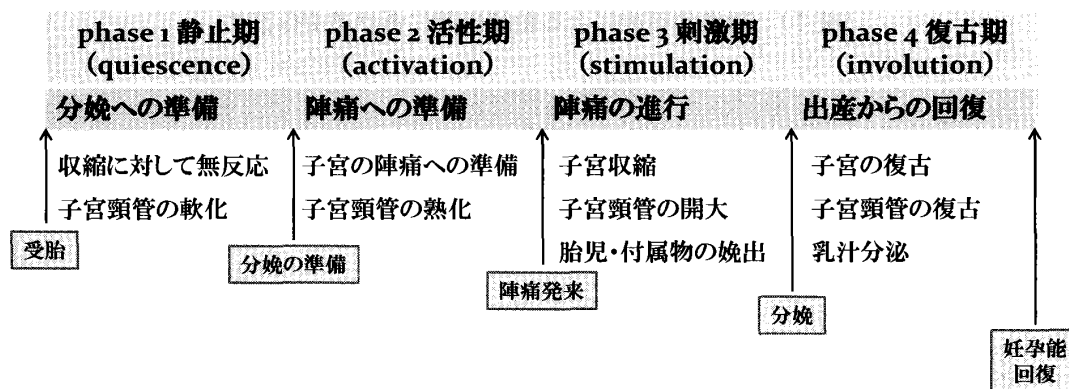
妊娠末期の子宮平滑筋の変化として子宮収縮の調節は子宮筋細胞膜の自発的活動電位の周期的変化で調節されており, 収縮はこの電位変化に伴う細胞外からのカルシウムの流入

Physiology and Pathology of Uterine Contraction

Koichiro SHIMOYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School, Okayama

Key words : Uterine contraction · Progesterone · Oxytocin · Prostaglandin · Placental CRH



(図1) 妊娠期間における子宮収縮の準備体制の推移

によって誘発される。妊娠中の細胞膜の過分極(興奮性が抑制)は高 Progesterone の効果であり、分娩直前より脱分極して興奮性が高まる。子宮筋細胞の gap junction が形成され、細胞同士が機能的合胞体を形成し、細胞ごとに収縮・弛緩していたものが細胞塊全体としての収縮が可能となる。また、子宮体部平滑筋のうち縦走筋と輪状筋が同期して収縮する。子宮筋の収縮は、細胞外 Mg イオン濃度の上昇によって抑制されることが知られている⁶⁾。

子宮収縮(陣痛発生)の機序

陣痛発生の機序は種による差異も大きく、ヒトでは一概に説明することは困難であるが、Progesterone 消退説、Oxytocin 説、Prostaglandin 説、胎児下垂体-副腎皮質賦活説などがあげられる。

(1) Progesterone 消退説

臨床的には Progesterone によって早産予防効果が報告され、早産のハイリスク群に用いられていること、Progesterone 受容体拮抗薬である RU486 は子宮収縮を引き起こし、妊娠中絶作用を有することなどからヒトにおいても一定の役割は果たしていると考えられている。Progesterone は免疫抑制(リンパ球の増殖抑制)、サイトカイン産生抑制による PG 産生抑制、子宮収縮抑制などにより分娩発来抑制を行う。Progesterone の消退によって脱落膜の血管 COX-2 が発現し、PGE₂ が産生される。また、脱落膜細胞やマクロファージからのサイトカイン産生を刺激し、子宮収縮刺激物質を放出する。ラットやマウスや羊では妊娠末期に母体血中 Progesterone 濃度が低下することによって陣痛が発来するが、ヒトでは分娩前の Progesterone 濃度には大きな変化はない。分娩前に Progesterone の2つの受容体(PR-A, PR-B)の比率の変化をきたすことで相対的に Progesterone 受容体が欠乏する(機能的 Progesterone 消退説)⁷⁾。

(2) Oxytocin 説

Oxytocin は PG とともに子宮収縮薬として広く用いられている。Oxytocin が子宮収縮において重要な役割をしていることが想定された。ヒト母体血中での Oxytocin 濃度が陣痛発生によって増加するかどうかについては意見の一致を見ていないが⁸⁾、母体血中 Oxytocin のパルス状分泌頻度は分娩開始とともに増加する⁹⁾。Oxytocin 受容体は1992年に Kimura et al.により cloning され¹⁰⁾、ヒト子宮筋における Oxytocin 受容体 mRNA 発現は分娩時に著明に発現している¹¹⁾。Oxytocin は胎盤、卵膜、脱落膜からも直接産生

(表1) 陣痛の有無による組織培養におけるPG産生

	PGE ₂ (nmol/hr ⁻¹ /gm ⁻¹ wet tissue)	PGF _{2α} (nmol/hr ⁻¹ /gm ⁻¹ wet tissue)
経膣分娩：羊膜	1.43±0.30	0.04±0.01
絨毛	0.48±0.12	0.05±0.02
脱落膜	0.22±0.06	0.17±0.04
帝王切開：羊膜	0.59±0.07	0.02±0.00
絨毛	0.30±0.10	0.03±0.01
脱落膜	0.16±0.04	0.12±0.01

(Okazaki T, et al., Am J Obstet Gynecol 139 : 373-81, 1981)

(表2) 妊娠時期における母体血中CRHの推移

	CRH(pg/mL)
非妊婦	5.8±0.8
妊婦	
1 st trimester	5.9±1.0
2 nd trimester	35.4±5.9
Early 3 rd trimester	263±41
Late 3 rd trimester	800±163
Early labor	2,215±329
At delivery	4,409±591
1h postpartum	1,042±353
2h postpartume	346±91

されており¹²⁾、母体血中レベルではなく、局所での Oxytocin 濃度変化や受容体発現の変化が子宮収縮に関与している可能性が示唆されている。

(3) Prostaglandin 説

PG は強い子宮収縮作用を有し、PGF_{2α}、PGE₂は妊娠期間を通して陣痛を誘発できる。また、COX 阻害薬によって陣痛を抑制できる。表1に示すように子宮収縮を有する経膣分娩症例の羊膜からは陣痛のない帝王切開症例の羊膜に比べて PGE₂産生が有意に認められ、子宮収縮を有する脱落膜からは、PGF_{2α}が子宮収縮のない脱落膜に比べて有意に産生される¹³⁾。さらに羊膜細胞および脱落膜細胞

からの PG 産生について検討すると羊膜細胞から PGE₂が産生され、脱落膜細胞から PGF_{2α}が産生される¹⁴⁾。妊娠組織における COX mRNA 発現を検討すると子宮収縮のある胎盤および羊膜において COX mRNA が誘導され¹⁵⁾、羊膜細胞の培養系において IL-1刺激で COX-2 mRNA の発現および蛋白発現が増強し、PGF_{2α}が産生される¹⁶⁾。羊膜は PGE₂、脱落膜は PGF_{2α}の主要産生部位であるが、陣痛発来後に増加するという報告が多く、PG は陣痛発来後の陣痛増強に重要な役目をしている可能性がある。

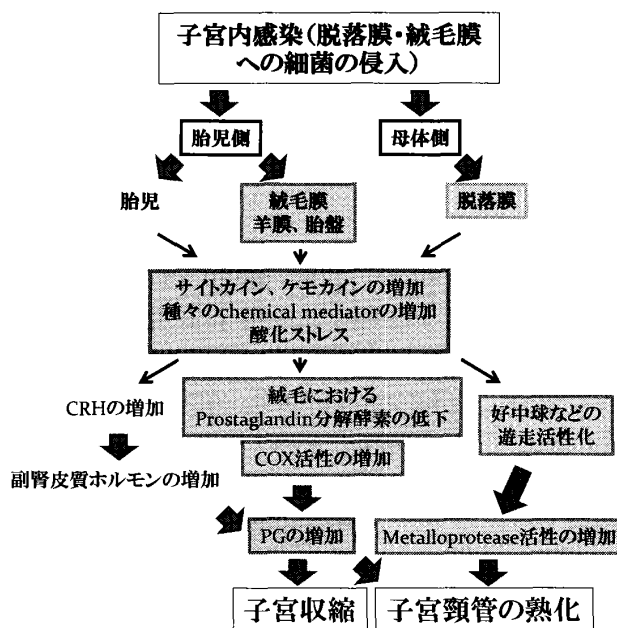
(4) 胎児下垂体—副腎皮質賦活説

これは、GC Liggins が提唱した「ヒツジの陣痛発来は胎仔下垂体—副腎皮質系の活性化がその時を決める」という説であり、胎仔の副腎低形成や両側副腎摘出によって陣痛発来は延長し、胎仔への副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)投与や副腎皮質ホルモン投与によって早産が惹起される。また、胎仔が成熟すると副腎皮質コルチゾール分泌が増加し、胎盤での17αヒドロキシラーゼ活性が亢進し、この酵素活性によって胎盤でのプロゲステロンからエストラジオールへの変換を増加させ、progesterone 消退を引き起こして陣痛が発来する¹⁷⁾。しかしながら、ヒトにおいては胎盤に17αヒドロキシラーゼが存在せず、単純に説明することはできない。

しかしながら、母体血中 CRF は胎盤由来であることが明らかとなり、母体血中 CRF は表2に示すように妊娠初期から上昇し、分娩時に最高値となり、分娩後1時間・2時間で

(表 3) 妊娠時期における母体血中 CRF, CRF-BP
の推移

妊娠週数	CRF (pg/mL)	CRF binding protein (pg/mL)
20 ~ 23.9	Not detctable	115.7
24 ~ 28.9	3.0	136.6
29 ~ 32.9	58.3	145.7
33 ~ 36.9	361.6	141.3
≥37.0	1,117.6	66.4



(図 2) 子宮内感染の際の子宮収縮

はただちに低下する¹⁸⁾。さらに、表3に示すように妊娠週数が進むにつれて、CRFが増加するだけでなく、CRFの阻害因子であるCRF binding protein濃度が低下する¹⁹⁾。Placental CRFはコルチゾールによる抑制を受けないこと²⁰⁾から妊娠末期には胎盤CRF、胎児副腎コルチゾールとともに増加し、胎盤CRF-胎児下垂体ACTH-胎児副腎コルチゾール・DHEA-S-胎盤CRFのpositive feedback loopが形成され、胎児副腎DHEA-sは胎盤アロマトラーゼでエストロゲンに変換され、妊娠末期にはエストロゲン優位となりプロゲステロン消退が起こり、子宮収縮が誘導される。

早産の際の子宮収縮機構

早産の原因としてその多くに子宮内感染が関与していることが知られている。子宮内感染の際の病態を解明する際にサイトカインの発見が大きく寄与している。サイトカインとは極微量にて細胞表面の特異的な受容体を介して生理活性を示すタンパク質因子の総称。血球系細胞に作用するリンホカインやモノカインを指していたが、現在では種々の細胞に

において免疫学的, 内分泌学的作用を有する. IL-6(Interleukin-6)は1986年に岸本らによって見出され, T細胞やマクロファージなどから産生され造血や炎症反応などにおいて重要な役割を果たすサイトカインである. IL-8は, 1987年に松島らによって, IL-1やTNFなどの炎症性サイトカインの刺激により白血球, 線維芽細胞, 血管内皮細胞など種々の細胞から産生される白血球遊走因子である. 子宮内感染の際に胎盤からサイトカインが産生され, 臍帯血中および母体血中でIL-1などのサイトカインが上昇⁽²¹⁾⁽²²⁾し, その産生源として絨毛・脱落膜・羊膜などが考えられている⁽²³⁾⁽²⁴⁾. このように産生されたサイトカインやケモカインは羊膜・脱落膜・筋層などからの絨毛における Prostaglandin 分解酵素の低下, COX 活性の増加などを介して Prostaglandin 産生を促進させる⁽²⁵⁾. また, 好中球などの遊走活性化を促して子宮頸管の熟化に寄与する. さらに絨毛羊膜炎によって生じた酸化ストレスによる老廃物そのものが子宮筋や絨毛における COX-2活性亢進などを介して子宮収縮を促進させる⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾. さらに絨毛羊膜炎の合併によって胎児にもその影響が及び, 羊水中および臍帯血中の CRF 濃度が上昇することが明らかとなっており⁽²⁸⁾, このことも CRF の増加, 副腎ステロイドホルモンの増加を介して Prostaglandin 産生を促進させ, 子宮収縮を誘導する.

まとめ

妊娠は, 妊娠維持機構と陣痛発来(子宮収縮)機構のバランスによって制御されており, 陣痛発来(子宮収縮)の機序として Progesterone 消退説, Oxytocin 説, Prostaglandin 説, 胎児下垂体-副腎皮質賦活説などがあるが, いずれも分娩発来機序の一部を説明することはできるが, いまだ十分に説明し得るとは言い難い. 早産の原因である子宮内感染によって母体および胎児においてサイトカイン・ケモカインなどのさまざまな因子が誘導され, Prostaglandin 産生が亢進して子宮収縮が惹起されると考えられる.

子宮収縮をめぐる領域ではいまだに十分に解明しきれていないことも多く, 多くの若手医師・研究者が子宮収縮制御機構に関心を持ち, 新たな知見を積み重ねていくことを期待したい.

《参考文献》

1. Cunningham FG, et al. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York : McGraw-Hill, 2010
2. Kanayama N, et al. Urinary trypsin inhibitor prevents uterine muscle contraction by inhibition of Ca⁺⁺ influx. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 192—199
3. Maradny E, Kanayama N, et al. Effects of urinary trypsin inhibitor on myometrial contraction in term and preterm deliveries. Gynecol Obstet Invest 1996 ; 41 : 96—102
4. Itoh H, et al. Brain natriuretic peptide is present in the human amniotic fluid and is secreted from amnion cells. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 907—911
5. Itoh H, et al. Expression of biologically active receptors for natriuretic peptides in the human uterus during pregnancy. BBRC 1994 ; 203 : 602—607
6. Kawarabayashi T, et al. Effects of external calcium, magnesium, and temperature on spontaneous contractions of pregnant human myometrium. Biol Reprod 1989 ; 40 : 942—948

7. Haluska GJ, et al. Progesterone receptor localization and isoforms in myometrium, decidua, and fetal membranes from rhesus macaques : evidence for functional progesterone withdrawal at parturition. *J Soc Gynecol Investig* 2002 ; 9 : 125—136
8. Leake RD, et al. Plasma oxytocin concentrations in men, non pregnant women, and pregnant woman before and during spontaneous labor. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 53 : 730—733
9. Fuchs AR, et al. Oxytocin secretion and human parturition : pulse frequency and duration increase during spontaneous labor in women. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 165 : 1515—1523
10. Kimura T, et al. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 1992 ; 1992 : 526—529
11. Kimura T, et al. Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology* 1996 ; 137 : 780—785
12. Zingg HH, et al. Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the uterus. *Recent Prog Horm Res* 1995 ; 50 : 255—273
13. Okazaki T, et al. Initiation of human parturition. XII. Biosynthesis and metabolism of prostaglandins in human fetal membranes and uterine decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1981 ; 139 : 373—381
14. Skinner KA, et al. Changes in the synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and decidua at labor. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 151 : 519—523
15. Bennett PR, et al. Changes in expression of the cyclooxygenase gene in human fetal membranes and placenta with labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 212—216
16. Mitchell MD, et al. Mechanism of interleukin-1 beta stimulation of human amnion prostaglandin biosynthesis : mediation via a novel inducible cyclooxygenase. *Placenta* 1993 ; 14 : 615—625
17. Liggins GC, et al. The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res* 1973 ; 29 : 111—150
18. Sasaki A, et al. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone in human plasma during pregnancy, labor, and delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 64 : 224—229
19. Berkowitz GS, et al. Corticotropin-releasing factor and its binding protein : maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1477—1483
20. Tropper PJ, et al. Effects of betamethasone on maternal plasma corticotropin releasing factor, ACTH and cortisol during pregnancy. *J Perinat Med* 1987 ; 15 : 221—225
21. Shimoya K, et al. Interleukin-8 in cord sera : a sensitive and specific marker for the detection of preterm chorioamnionitis. *J Infect Dis* 1992 ; 165 : 957—960
22. Shimoya K, et al. Interleukin-8 level in maternal serum as a marker for screening of histological chorioamnionitis at term. *Int J Gynecol Obstet* 1997 ; 57 :

153—159

23. Shimoya K, et al. Human placenta constitutively produces interleukin-8 during pregnancy and enhances its production in intrauterine infection. *Biol Reprod* 1992 ; 47 : 220—226
24. Shimoya K, et al. Human placental cells show enhanced production of interleukin (IL)-8 in response to lipopolysaccharide (LPS), IL-1 and tumour necrosis factor (TNF)-alpha, but not to IL-6. *Mol Hum Reprod* 1999 ; 5 : 885
25. Romero R, et al. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1986 ; 37 : 13—22
26. Temma K, Shimoya K, et al. Effects of 4-hydroxy-2-nonenal, a marker of oxidative stress, on the cyclooxygenase-2 of human placenta in chorioamnionitis. *Mol Hum Reprod* 2004 ; 10 : 167—171
27. Temma-Asano K, et al. Effects of 4-Hydroxy-2-Nonenal, a Major Lipid Peroxidation-Derived Aldehyde, and N-Acetylcysteine on the Cyclooxygenase-2 Expression in Human Uterine Myometrium. *Gynecol Obstet Invest* 2011 Jan 6 [Epub ahead of print]
28. Florio P, et al. Amniotic fluid and umbilical cord plasma corticotropin-releasing factor (CRF), CRF-binding protein, adrenocorticotropin, and cortisol concentrations in intraamniotic infection and inflammation at term. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 3604—3609