

## 人工破膜による子宮アセチルコリン

## 様物質の消長に関する研究

## —特にラットにおける観察を中心として—

山口県立医科大学産科婦人科学教室 (主任 藤生太郎教授)

山口県立医科大学薬理学教室 (主任 山口弘孝教授)

大学院学生 林 隆 士

**概要** アセチルコリン (Ach と略す) は最初神経刺激伝導に関係する物質として報告されたが、現在では胎盤、血球、卵膜など神経組織を有しない組織器官にも広く存在することが知られており、産婦人科領域に於ては Ach は子宮収縮、陣痛発来にも関係を有するといわれている。一方分娩予定日前後に行われる人工分娩誘導法には機械的及び薬物的の両方法があるが、前者の一つとして人工破膜法がある。この場合羊水穿刺後の子宮 Ach の消長は興味ある問題であるがまだ報告されたものをみない。私は妊娠末期の白鼠子宮に開腹後羊水穿刺を行い、その後の子宮における Ach 様物質の消長を観察した。

実験動物は Wistar 系成熟雌性白鼠を用い、①対照非妊性週期について4群 (発情前期、極期、後期、間期)、②対照妊娠各期では6群 (受精時、妊娠7日、14日、20日、分娩時、分娩後)、③対照開腹非人工破膜群では5群 (妊娠20日目開腹し双角子宮の一侧を羊水吸引せず開腹直後、30分、60分、120分、180分後)、更に人工破膜群では4群 (双角子宮の他側を羊水 0.1~0.3cc 吸引除去後 30分、60分、120分、180分後) の以上計19群について実験を行なった。

Ach 様物質の抽出は Feldberg 法に、定量は平川の囊肺法に従った。

成績：平均値で比較すると非妊時性周期では極期高く、間期低く、前後期はその中間値を示した。妊娠各期では受精時比較的高く、7日目低下、14日目殆んど測定範囲下となり、20日目や増加、分娩中最高、分娩後減少する。開腹非破膜群では開腹直後低く、30分、60分、120分と漸増し180分ではや減少した。人工破膜群でも破膜後30分、60分、120分と増加し180分はや減少するので、非破膜群と同様の傾向を示すが両者を各々同時間で比較するといずれも破膜群が高値を示している。

私の行なった人工破膜実験は開腹後一羊水穿刺法であるので、臨床例における経膈人工破膜とは方法を異にするが、この方法により明らかに子宮 Ach の増加をみとめた。

## 1. 緒 言

周知のごとく Acetylcholine (以後 Ach と略記する) は最初神経刺激伝導に関係する物質として報告されたものであるが<sup>1)2)3)4)5)</sup>、その後 Ach は必ずしも神経組織のみに由来するものでないことを Feldberg<sup>6)</sup> が腸組織における Ach の分布と神経分布が平行しないことからこれを実証し、更に神経組織の存在しない胎盤<sup>7)</sup>、血球等<sup>8)</sup>にも認められたことなどから Burn<sup>9)10)</sup> の Local hormone 説へと発展した。最近では Cuthbert<sup>11)</sup> のニワトリ羊膜、池田<sup>12)</sup>等の家兎腸管についての報告がある。また最近では、Ach は神経終末における神経生理的意義と共に局所の緊張性の変化につれて消長をきたすことは

確実なようであるという。産婦人科の領域においては古くは Sieburg u. Patschke<sup>13)</sup> は月経中にはその血中量は通常時の量の2~15倍に増し、Vagotonia intermittens menstrualis に関与すると報じ、月経の発来に関しては Daron<sup>14)</sup>、Okkels<sup>15)</sup>等は Ach の存在並びに作働が必要であると述べ、更にこの事に関して最近では小山<sup>16)</sup>が白鼠について性週期各期の子宮 Ach 量及び去勢白鼠の子宮内 Ach に対する Estradiol, Progesterone, Testosterone の影響その他について行なった詳細な報告をみる。

さて、妊娠ないし分娩とコリン或いは Ach との関係についての報告をみると、Reynolds<sup>17)</sup>が妊娠家兎について、また Cattaneo<sup>18-a)</sup>は人子宮でコリンが増加すると

報じ、Eufinger u. Gottlieb<sup>18-b)</sup>, Spaeth<sup>18-c)</sup>などは臨床的検査によつて Ach 血中濃度は妊娠中減少し、分娩後増加すると報告している。また胎盤内 Ach 生成に関しては、Comline<sup>7)</sup>, Bischoff<sup>19)</sup>などその他多く報告があるが、Chang et al<sup>20)</sup>は胎盤の Ach は絨毛膜から産生されると述べ、また本多<sup>21)</sup>は胎盤に含まれる子宮収縮成分の大部分はコリンであると報じている。Hauptstein<sup>18-d)</sup>は胎盤中の Ach は妊娠前半期に高く 241~459 $\gamma$ /g、妊娠末期に低く 74~141  $\gamma$ /g、になると報告したが、本多<sup>21)</sup> Endroczi<sup>22)</sup>等は妊娠末期に、また飯田<sup>23)</sup>は中期から後期にかけて Peak があると述べている。また久保田<sup>18-e)</sup> Sievers<sup>18-f)</sup>等は胎盤において妊娠中期に Ach が蓄積増加され、分娩時に遊離して陣痛を起すものゝようであると報告している。以上のように比較的早くからコリン或いは Ach と子宮収縮、または分娩との関係が注目されていたようである。

また周知のごとく、分娩予定日前後に行なわれる人工分娩誘導法には器械的方法と薬物的方法とがある。器械的分娩誘導の一方法として比較的早くから行なわれ、しかも興味あるものに人工破膜による分娩誘導法がある。これは卵膜を穿刺することによつて羊水の一部を流出させ、これを子宮収縮への刺激として陣痛を発生させようとするものである。しかもこの場合子宮頸部が成熟しておれば一層効果的であるといわれている<sup>24)</sup>。Erving<sup>25)</sup>等によると人工破膜を行なつた 600例について15分以内に49%、8時間以内に97.5%、残り全員も24時間以内に分娩を開始したという。臨床例において人工破膜を行なうと大部分の症例では子宮収縮が開始し、陣痛が発生するところから、分娩予定日前後で未だ分娩が開始しない時期に人工破膜による器械的的刺激を加え、その後の子宮における Ach の消長を観察することは興味あることである。

わが教室においては、数年前から人工破膜に関する研究が進められているが、人工破膜による分娩発生の機転は充分解明されておらず、Ach との関係についても未だ報告されたものをみない。よつてその研究の一環として私は Wistar 系成熟雌性白鼠を用い、破膜の術式は開腹羊水穿刺法によつたので実際の臨床上の術式とは相違しているが、羊水穿刺後の子宮 Ach 様物質の消長を観察し 2, 3 の知見を得たので報告する。

## 2. 実験材料および実験方法

### 1) 実験材料

実験動物は体重 170~300 g までの Wistar 系成熟雌

性白鼠を用いた。対照非妊性週期 4 群、対照妊娠各期 6 群、対照開腹—非人工破膜 5 群及び人工破膜 4 群の計 19 群について実験を行なつた。各種の実験動物数はそれぞれ 3~7 匹である。

対照非妊性周期 4 群（発情前期、発情極期、発情後期及び発情間期）は入手後雄から隔離飼育管理して毎日膈脂膏を採取鏡検し<sup>26)</sup>、その反覆する性周期が規則的なものを選んで実験に供した。対照妊娠各期 6 群は適時発情期の白鼠を集めて膈脂膏中に精子を認め得た翌日を妊娠第 1 日として起算し、受精時、妊娠 7 日目、第 14 日目、第 20 日目、分娩時及び分娩後各々を実験に供した。分娩後群には分娩した後 3~18 時間のものを用いた。

対照開腹—非人工破膜群は妊娠第 20 日目に開腹し、双角子宮の羊水穿刺を行なわない一側の子宮について開腹直後、開腹後 30 分、60 分、120 分及び 180 分に子宮を剔出し材料とした。

人工破膜群においては妊娠第 20 日目に開腹し、双角子宮の他側を注射器で穿刺して羊水約 0.1~0.3 cc を吸引除去後 30 分、60 分、120 分及び 180 分の各時間に子宮を剔出し材料とした。

なお、非妊時の各群においては子宮組織切片をそのまま（子宮筋、内膜及び外膜）用い、妊娠各群では胎児及び胎盤、卵膜などの胎児附属組織を除去した子宮組織片を用いた。また子宮組織片剔出に当つてはすべてエーテル麻酔下で行なつた。

### 2) 実験方法

#### i) Ach 様物質の抽出法

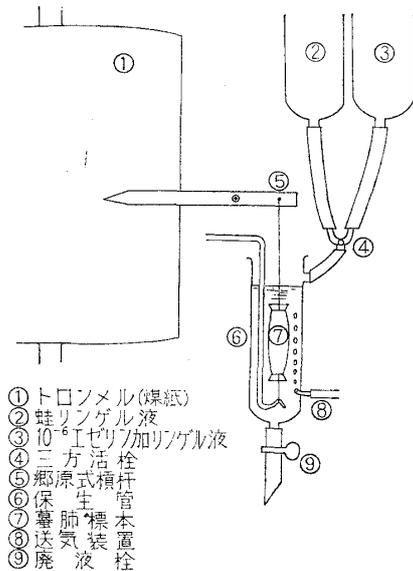
抽出は Feldberg<sup>27)</sup>-小山<sup>16)</sup>の方法に従つた。前記の如くして剔出した子宮組織片はただちに冷却リンゲル液に漬けて洗滌、血液やその他の附着組織を除いた後濾紙を用いて水分を充分とり去り、Torsion balance でその重量を測定し可及的すみやかに抽出操作を行なつた。

即ち、子宮組織 100 mg に対し N/3 HCl 及び 10<sup>-3</sup> Eserine salicylate 溶液をそれぞれ 2 cc の割合で加え、乳鉢を用いて組織塊のないように充分均等に泥状になるまで磨砕する。これを 80°C の温浴中で 1 分間加熱後直ちに冷却、N/3 NaOH で中和し、子宮組織 10 mg がその 1 cc に含まれるように蛙リンゲル液をもつて稀釈した。1 回の定量にはこの抽出液の 10 cc をとつて用いた。

#### ii) Ach 様物質の定量法

Ach の生物学的定量法は種々報告されているが、私は感受性高度で季節差も少なく個体差も比較的少ない平川の囊肺法<sup>28)</sup>に従つた。保生管装置並びに描画装置は第 1

第1図 Ach 定量装置



- ① トロノメル(煤紙)
- ② 蛙リンゲル液
- ③ 10<sup>-6</sup> エゼリン加里ンゲル液
- ④ 三方活栓
- ⑤ 郷原式槓杆
- ⑥ 保生管
- ⑦ 囊肺標本
- ⑧ 送気装置
- ⑨ 廃液

図の如くである。

囊肺の最低収縮閾値は冬季で Ach 10<sup>-20</sup>、夏季で Ach 10<sup>-18</sup>程度であつて年間を通じて定量に使用し得た。囊は日本産囊の体重 160~280g のものを雌雄の別なく使用し、脳脊髄を破壊屠殺後開胸して別出した両側肺を用いた。その一側肺を縦に平等に切半し内腔の粘液、寄生虫等を除いて、肺が適当に収縮するまでの時間として肺別出後いずれも40分間室温放置したものについて肺内腔面の網状血管を切除し、中央部を切取つて用いた。この場合肺標本の収縮する部が1cmになるようにその両側端を糸でくくつたものを5℃の氷室に24~36時間保存した後を使用した。

定量は上記のようにして得た囊肺標本を10cc容量の保生管内に懸垂し一端を支持棒、他端を郷原式槓杆に連結し煤紙上に描記する曲線を観察した。保生管はリンゲル液及び10<sup>-6</sup> エゼリン加里ンゲル液を充したマリOTT瓶に直結させ、その両者は三方活栓により選択して薬液の交換が出来、絶えず保生管内の液が交換するように装置し、常時送気を行なつた。かくて囊肺標本はまずリンゲル液に1時間浸漬放置、適宜リンゲル液を交換した。次に10<sup>-6</sup> エゼリン加里ンゲル液に交換して10分経過後、Ach 10<sup>-5</sup> 溶液 (Ach 10<sup>-3</sup> 溶液を10cc容量の保生管内に0.1cc 添加) を作用させ反応を観察した。これは検体定量の規準として各例に先行して行なつた。Ach 10<sup>-5</sup> 作用後は囊肺標本をリンゲル液で数回灌流して洗い、弛緩後エゼリン加里ンゲル液に3分間浸漬した後、検体を作用させ収縮反応を観察した。Ach 標準液には塩化アセチル

コリン (オピソート: 第一製薬) を使用し薬液調整後は氷室に保存して10日目ごとに作りかえた。蛙リンゲル液の組成は NaCl: 6.0g, KCl: 0.075g, CaCl<sub>2</sub>: 0.1g, aq. dest.: ad. 1.000ccで、この他に増感物質としてCaCl<sub>2</sub>: 0.2g, BaCl<sub>2</sub>: 0.01g, Coffein: 0.01g を加えた。また槓杆の拡大率は7倍とした。

iii) Ach 様物質当量の算出

囊肺の収縮により煤紙上に描記した収縮曲線については、その収縮高の基点と終点を結ぶ最短距離、即ち収縮曲線の弧に対する弦を物差しで測定してmm単位で表わした。当量算出に当つては検体の収縮高を Ach 10<sup>-5</sup> 溶液の収縮高 (各々の検体作用に先立つてその都度行なつた Ach 10<sup>-5</sup> 溶液による収縮高) で除し、小数点以下第3位まで算出して、その第3位を四捨五入したものに100を乗じた数値を以て表わし比較検討することとした。

3. 実験成績

1) 非妊時性周期群について

実験対照として実施した非妊群については第1表または第2図の如くである。

第1表 非妊時性周期におけるラット子宮 Ach 様物質の消長

群	期別		成績				平均値
	1	2	3	4	5	6	
I	11	31	36	5	16	28	21
	13	35	35	5	17	17	
	115	104	97	104	104	60	
II	90	1	34	55	62	31	45
	105	2	42	47	64	16	
	117	134	124	74	104	51	
III	79	7	5	18	31	28	28
	63	10	6	17	16	51	
	80	144	115	60	51		
IV	51	8	2	19	8	13	13
	51	6	3	19	8		
	99	137	128	74	51		

上段: 当量算出値 (H/A × 100)

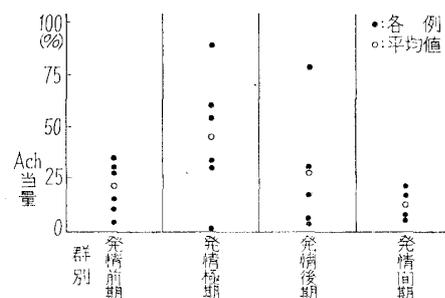
中段: 検体による収縮曲線の実測値 (Hmm)

下段: Ach 10<sup>-5</sup> による収縮曲線の実測値 (Amm)

平均値は各当量値の平均値を示す。

\*印は標本が収縮せず逆に弛緩した例 (平均より除外)

第2図 非妊時性周期におけるラット子宮 Ach 様物質の消長



即ち発情極期(第2群)では最高値 90, 最低値 1, 平均値45を示し, 間期(第4群)では最高値 21, 最低値 6, 平均値 13, 前期(第1群)では最高値 36, 最低値 5, 平均値 21, 後期(第3群)では最高値 79, 最低値 5, 平均値 28であった。

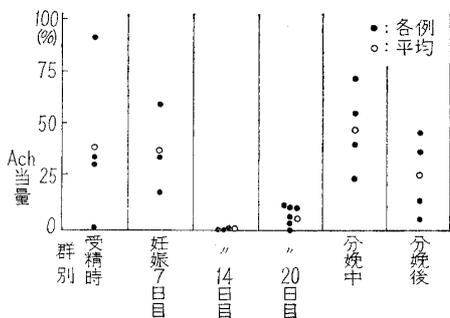
一般に極期は高く, 間期は低く, 前期後期はその中間の値を示す傾向を認める。

第2表 妊娠期におけるラット子宮 Ach 様物質の消長

区分	成績				平均値
群 妊娠期別					
I 受精時	90	1	34	31	39
	109	2	42	16	
	117	734	124	51	
II 7日目	60	17	35		37
	72	15	50	77	
III 14日目	0	0	1		0.3
	109	90	80		
IV 20日目	4	0	10	8	7
	75	77	104	10	
			116	98	79
V 分娩中	55	40	73	24	48
	76	35	33	20	
	138	88	80	82	
VI 分娩後	46	6	37	12	25
	3	67	98	101	60

上段: 当量算出値 (H/A×100)  
 中段: 検体による収縮曲線の実測値 (Hmm)  
 下段: Ach 10<sup>-5</sup>による収縮曲線の実測値 (Amm)  
 平均値は各当量値の平均値を示す。

第3図 妊娠期におけるラット子宮 Ach 様物質の消長



2) 妊娠各期群について

妊娠各期群は第2表または第3図に示すように, 受精時(第1群)には最高値 90, 最低値 1, 平均値 39, 妊娠7日目(第2群)は最高値 60, 最低値 17, 平均値 37, 妊娠14日目(第3群)には最高値 1, 最低値 0, 平均値 0.3, 妊娠20日目(第4群)には最高値 10, 最低値 0, 平均値 7を示すが, 分娩中(第5群)には最高値 73, 最低値 24, 平均値 48, 分娩終了後(第6群)は最高値 46, 最低値 6, 平均値 25であった。

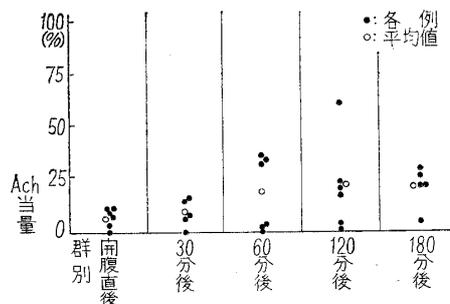
以上のように一般に妊娠当初は高く, 7日, 14日, 20日に低く, 分娩時には高く, 分娩終了後次第に減少していく傾向を認める。

第3表 開腹一非破膜例のラット子宮における Ach 様物質の消長

区分	成績				平均値
群 開腹後期別					
I 開腹直後	4	0	10	9	7
	75	77	104	10	
			7	15	79
II 30分後	4	0	7	14	9
	84	60	98	3	
			0	27	35
III 60分後	7	2	0	4	18
	60	105	80	124	
			1	61	27
IV 120分後	55	18	1	60	21
	105	102	90	98	
			20	27	4
V 180分後	28	6	5	20	20
	53	90	95	93	
			79	16	79

上段: 当量算出値 (H/A×100)  
 中段: 検体による収縮曲線の実測値 (Hmm)  
 下段: Ach 10<sup>-5</sup>による収縮曲線の実測値 (Amm)  
 平均値は各当量値の平均値を示す。  
 \*印は標本が収縮せず逆に弛緩した例(平均より除外)

第4図 開腹一非破膜例のラット子宮における Ach 様物質の消長



第4表 人工破膜後のラット子宮における Ach 様物質の消長

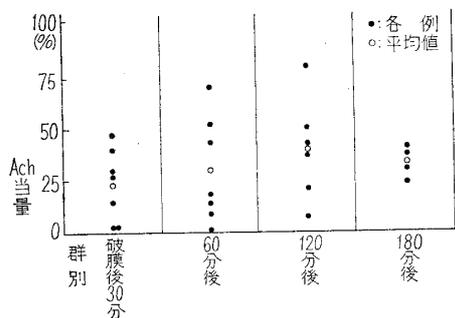
区分	成績				平均値
群 破膜後期別					
I 30分後	4	40	4	27	24
	3	36	3	35	
	71	90	68	85	119
II 60分後	52	14	8	1	30
	36	11	0	1	
	67	76	96	72	104
III 120分後	20	9*	22	7	40
	55	7	21	7	38
	69	76	96	103	106
IV 180分後	37	40	12*	31	24
	33	36	11	29	19
	90	90	90	93	79

上段: 当量算出値 (H/A×100)  
 中段: 検体による収縮曲線の実測値 (Hmm)  
 下段: Ach 10<sup>-5</sup>による収縮曲線の実測値 (Amm)  
 平均値は各当量値の平均値を示す。  
 \*印は標本が収縮せず逆に弛緩した例(平均より除外)

3) 開腹一非人工破膜群について

第3表及び第4図にみるように開腹直後(第1群)は最高値10, 最低値 0, 平均値 7, 30分後(第2群)では最高値16, 最低値 0, 平均値 9, 60分後(第3群)は最高値35, 最低値 0, 平均値18, 120分後(第4群)では最高値61, 最低値 1, 平均値21, 180分(第5群)では

第5図 人工破膜後子宮におけるAch様物質の消長



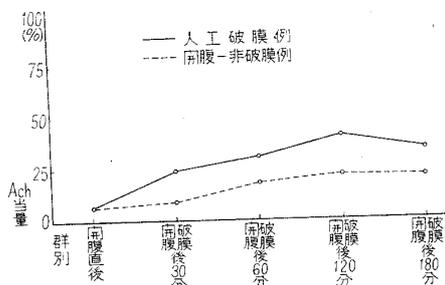
最高値28, 最低値6, 平均値20であった。

従つて開腹直後と比較して30分後, 60分後, 120分後と次第に上昇する傾向にあつたものが, 180分後になると逆に減少してくる傾向を認める。

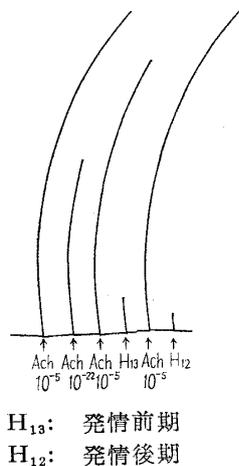
4) 人工破膜実施群について

第4表及び第5図に示すように破膜後30分(第1群)では最高値47, 最低値4, 平均値24, 60分後(第2群)では最高値69, 最低値1, 平均値30, 更に120分後(第3群)では最高値80, 最低値7, 平均値40, 180分後(第4群)では最高値40, 最低値24, 平均値33であつた。

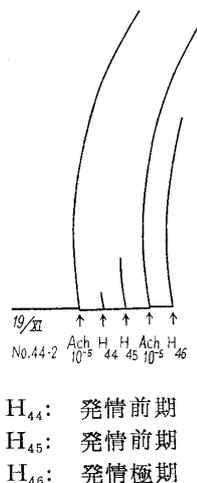
第6図 人工破膜例と開腹一非破膜例における子宮Ach様物質の比較



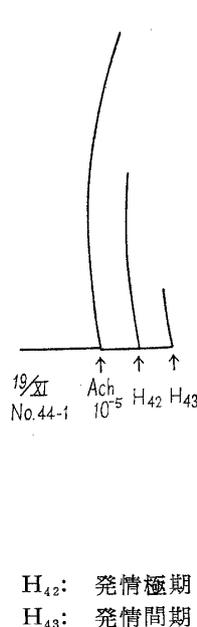
第7図



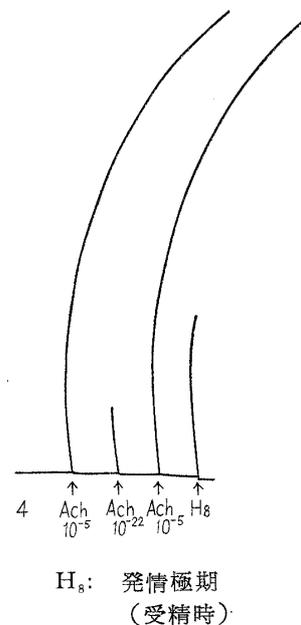
第8図



第9図



第10図



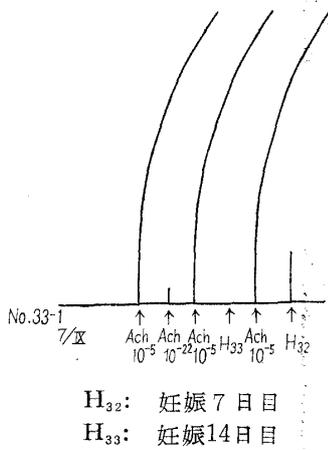
この傾向は開腹一非人工破膜群の場合と同様であるが, この両者間でその各々の同時間における値を比較してみると, いずれも人工破膜群において非破膜群より高値を示している。

1.2 実験的考察について

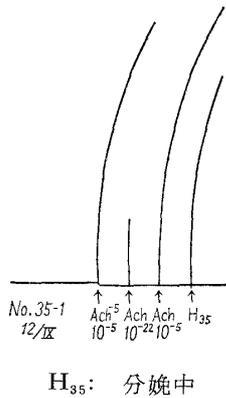
1. 前記の如く囊肺法によるAch様物質の定量実施後, 更にコリン様物質の周知の定性的試験を補足した。これには検体またはAch標準液 (Ach 10<sup>-7</sup>溶液を使用) に対し N/3 NaOH 及び馬血清によつて処理したものについて行なつた。

まず, 検体(または Ach 10<sup>-7</sup>溶液) 0.2cc に対し N/3

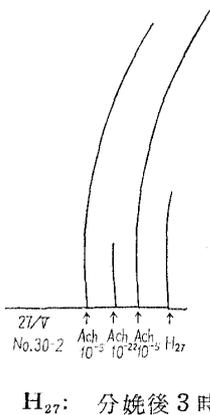
第 11 図



第 12 図

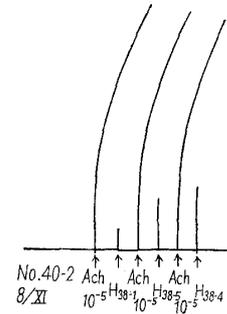


第 13 図



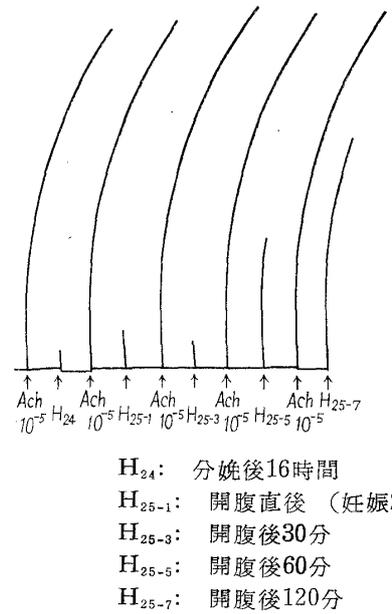
NaOH 1滴の割合で加え、30°Cで30分間保温し、冷却後中和したものと、次に検体（または Ach  $10^{-7}$ 溶液）を $1/10$ に稀釈して等量の馬血清を加え、30°Cで5分間保温したのものについて行ない、それぞれこれらの処理を行なわないものと比較検討した。検体の N/3 NaOH 処理に

第 14 図



H<sub>38-1</sub>: 開腹直後  
H<sub>38-5</sub>: 開腹後3時間  
H<sub>38-4</sub>: 人工破膜後3時間

第 15 図



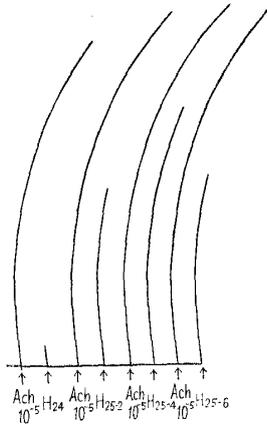
は発情間期のものを、また検体の馬血清処理には分娩中のものを用いた。このように Ach 標準液及び検体をそれぞれ N/3 NaOH または馬血清で処理して囊肺に作用させて煤紙上に描記観察したが、Ach 標準液、検体の両者共 N/3 NaOH または馬血清処理により囊肺の収縮効果の消失を認めた。

2. Oxytocin の子宮 Ach 様物質に及ぼす影響

Oxytocin の子宮 Ach 様物質質量に及ぼす影響を観察するために2.3の実験を行なつた。

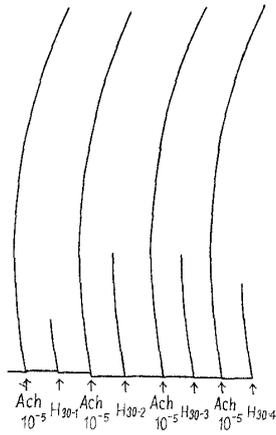
まず、非妊時では $1/20$ 単位 Oxytocin を白鼠体重 100g ごとに 0.2ccの割合で腹腔内注射5分後の子宮を用いて検体を作製した。この実験にはいずれも発情極期の子宮を用いた。

第 16 図



H<sub>24</sub>: 分娩後16時間  
 H<sub>25-2</sub>: 人工破膜後 30分 (妊娠20日目)  
 H<sub>25-4</sub>: 人工破膜後 60分  
 H<sub>25-6</sub>: 人工破膜後 120分

第 17 図



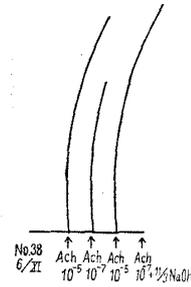
H<sub>30-1</sub>: 開腹後 30分 (妊娠20日目)  
 H<sub>20-2</sub>: 開腹後 60分  
 H<sub>30-3</sub>: 人工破膜後 180分  
 H<sub>30-4</sub>: 開腹後 180分

また、妊娠中の子宮については第20日目に上記と同様の条件で Oxytocin の腹腔内注射後 5分及び30分のものについて行なった。

次いで妊娠20日目に同様の条件で Oxytocin 注射後 3分以内に開腹して羊水穿刺を行ない、30分を経過したものについても Ach 様物質の検索を行なった。

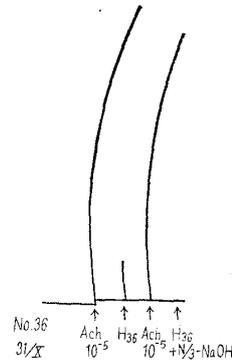
まず、非妊時白臍子宮 (いずれも発情極期のものを使用) については上記の如く Oxytocin 腹腔内注射後 5分以内に開腹して子宮組織の検体を作つて検したが、第22図に示すように比較的 low 値を示し、特に Ach 様物質の増加はみられず、むしろ Oxytocin 処理を行なわない場

第 18 図



Ach  $10^{-7}$  + N/3 NaOH: Ach  $10^{-7}$  標準液に N/3 NaOH を加え 30分間 30°C に保温し冷却後中和したもの。  
 この処置により図の如く Ach  $10^{-7}$  の囊肺収縮効果は消失した。

第 19 図



H<sub>36</sub>: 発情間期の検体  
 H<sub>36</sub> + N/3 NaOH: H<sub>36</sub> の検体に N/3 NaOH を加え 30分間 30°C に保温し冷却後中和したもの。  
 この処置により図の如く検体 H<sub>36</sub> の囊肺収縮効果は消失した。

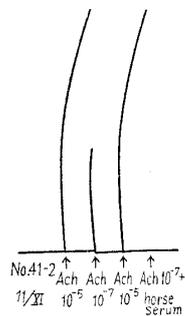
合の極期群の低値のものに類似している。また妊娠20日目の白臍に同様  $1/20$  単位 Oxytocin 注射後 5分、30分を経過したもの及び開腹直後羊水穿刺して30分を経過したものについて観察したが、5分後のものは非妊子宮とほぼ大差なく、30分後のものは5分後のものに比較して明らかに増量を認め、穿刺後80分例ではこれに比し更にやゝ増量してはいるが、その差は僅少であつた。

### 3. 人工破膜後の分娩時間の観察

羊水穿刺後分娩の始まるまでの時間及び分娩終了までの時間を観察するために次のような実験を行なった。

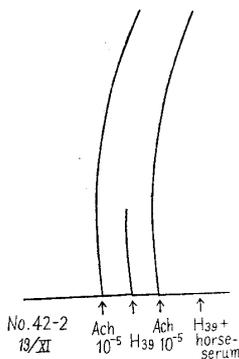
妊娠20日目の白臍をエーテル麻酔下に開腹し羊水 0.1 ~ 0.3cc を吸引除去後、直ちに閉腹してその後の分娩の経過を観察した。これは 5例について行なった。白臍には感染予防のため水性ペニシリン 20万単位を筋肉注射し

第 20 図



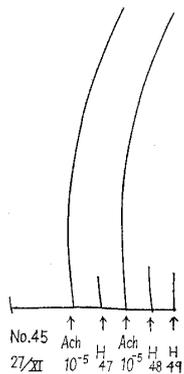
Ach  $10^{-7}$  + horse serum: Ach  $10^{-7}$  標準液に馬血清を加え5分間 $30^{\circ}\text{C}$ に保温したもの。この処置により図の如く Ach  $10^{-7}$  の囊肺収縮効果は消失した。

第 21 図



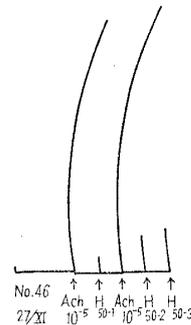
H<sub>39</sub>: 分娩中の検体  
H<sub>39</sub> + horse serum: 検体 H<sub>39</sub> に馬血清を加え5分間 $30^{\circ}\text{C}$ に保温したもの。この処置により図の如く検体 H<sub>39</sub> の囊肺収縮効果は消失した。

第 22 図



H<sub>47</sub>:  $1/20$  単位 Oxytocin をラット体重 100 g ごとに 0.2 cc の割合で腹腔内注射 5 分後のもの (発情極期のラットを使用)。  
H<sub>48</sub>: H<sub>47</sub> と同条件の処置を行なったもの (同様発情極期のラットを使用)。  
H<sub>49</sub>: H<sub>47</sub> と同条件の処置を行なったもの (発情期ラットを使用)。

第 23 図



H<sub>50-1</sub>: 妊娠20日目のラットを用い  $1/20$  単位 Oxytocin をラット体重 100 g ごとに 0.2 cc の割合で腹腔内注射し 5 分後剔出したもの。  
H<sub>50-2</sub>: H<sub>50-1</sub> と同一ラットにおいて前記の Oxytocin 注射30分後に剔出したもの。  
H<sub>50-3</sub>: 妊娠20日目のラットを用い H<sub>50-1</sub> と同条件で Oxytocin 注射後 3 分以内に開腹して羊水穿刺を行ない 30 分後に剔出したもの。

た。分娩経過観察は30分単位ごとに行なつた。

その結果羊水穿刺から第1児出産までの時間は平均16時間24分 (7時間00分~28時間30分) で分娩終了までの平均時間は17時間30分 (8時間30分~29時間30分) であつた。分娩児はすべて生児であつたが、母鼠の分娩後死亡例が1例あつた。

#### 4. 総括, 考按

以上の成績を総括すると、まず対照非妊時においては極期の Ach 値を基準にすれば間期はそのほぼ  $1/3$  で、前期後期は  $1/2$  前後である。即ち極期に高く間期に低く、前期後期はその両者の中間の値であつて Ach 値の閾値は最高 90, 最低 1 である。次に妊娠期には受精時を基準にすれば 7 日目は大差ないが 14 日目は受精時の 1% 以下 20 日目は 20% 以下となり、分娩時には 120% 以上、分娩後には 50% 強となつている。この場合の Ach 値の閾値は最高 90, 最低 0 である。

破膜時の Ach の消長についてみれば、開腹直後の Ach 値を基準にして比較すると破膜後 30 分値では 3 倍、60 分値は 4 倍、120 分値は 6 倍に近く自然分娩時の値に近くなつている。これは開腹非破膜時の値を開腹直後の値に比較した場合、30 分値、60 分値は 2 倍前後、120 分値は 3 倍程度であることからみて、破膜によつて Ach 量が明らかに急速に増加することを認め得る。但し破膜時の Ach 値の程度は最高 80, 最低 1 で対照の閾値内にあつて、特に異常な高値は認めなかつた。また対照の開腹

昭和41年7月1日

林

609—9

非破膜群の Ach 値は最高61, 最低 0であった。

以上の成績を過去の文献でみると, まず非妊時の成績は小山<sup>16)</sup>の成績, 或いは田淵ら<sup>29)</sup>の白朮血中 Ach 様物質の消長にほぼ一致していた。妊娠期の Ach に関しても, 性ホルモンと cholin acetylase または Ach の関係についても多く報告されている。即ちTorda & Wolff<sup>30)</sup>は白朮の脳中の cholin acetylase は Estrogen 投与で増加し Progesterone, Testosterone で減少すると報告した。また浦上<sup>31)</sup>は人胎盤において, Estrogen 特に Estradiol 投与によつて著明に cholin acetylase の強い活性化を認め, Progesterone では逆に強い阻害作用を認めている。Reynolds & Foster<sup>32)</sup>も Estrogen と Ach の量的関係を報告しているが, 小山<sup>16)</sup>は去勢白朮に Estrogen を投与すると Ach は増量し, Progesterone 投与で減少するとしている。更に胎盤に含まれている Ach が子宮に及ぼす効果は子宮筋に対する Estrogen, Progesterone の影響力に関係するといふ。これらのことは体内のホルモン環境と胎盤, 子宮における cholin acetylase-Ach 系及び子宮の運動性など相互の間の一連の関係をあることを思わせる。

一般の傾向は以上の如くであるが, 次に本実験中に遭遇して未解決のままに終つた事項1.2について, まず個体差即ち各例の較差に関して各期各例についてみると非妊時極期の較差は大きく, また前期と後期をみると後期はばらつきがかなり大きく, 極めて高値である1例の他は比較的low値であるが, これに比して前期では比較的高値のものが多い。従つて平均値により記述した一般の傾向とは逆に前期が後期よりも高い感があり, また最低値についてみれば間期の場合の値が最高で, 極期のそれが最低である。このことについては性週期の時期の判定の規準にした腔脂膏の鏡検像と子宮の状態, 即ち Ach 生成の状態とが必ずしも一致しないのではないかといふ一般通則的な感もあり, またその個体にみられた偶発的特異例であつたかとも考えられるのである。

補足的意義において Ach 様物質の定性試験としてアルカリ処置, 血清処置, 血圧におけるアトロピンとの拮抗作用, Tubocarine 拮抗作用などが検せられているが私は化学的, 酵素学的に検討する意味で, アルカリ処理及び馬血清処理の2方法を行なつたが, この処理により作用物質(検体及び Ach 標準液)の囊肺収縮力の減弱ないし消失を認め, またエゼリン処置では増強するので検体がコリン, 更に Ach であると結論しても誤りではないであろうと考えている。

囊肺の逆反応例について, これは妊娠群において少数例認めた。この原因は囊肺か抽出物成分のいずれかの個体差(詳細な検討は後日にゆずるが)によるものと考えられ描画法によるものではないと信じている。

また Oxytocin は OST<sup>33)</sup>(Oxytocin Sensitivity Test)に臨床上使用されている。これに関連しての試みは少数例の故に結論的なことはさし控えるが, Oxytocin 投与によつて妊娠20日目のものは非妊時に比して明らかに Ach 様物質が増加し, 人工破膜例では更にやゝ増加が認められることは前記の通りである。これらのことから OST に感受性の高い個体では或いは人工破膜によつて Ach 様物質の生成ないし遊離は増加するものであろうと思われる。

さて, 人工破膜による陣痛発来機序に関しては, 人工破膜を行なうことが子宮筋の興奮性を高める刺激として子宮に作用した結果, 子宮筋が収縮を始め胎児先進部下降により子宮頸部へ圧迫を加えること及び破膜が子宮頸部への刺激となり, Histamine 等が遊離され, これが子宮筋, 神経に作用して分娩が開始されるという説がある<sup>34)</sup>。従来分娩発来機序に関しては諸説<sup>35)</sup>があり, 子宮拡張説, 圧迫説, 化学説, 異物説, 性週期蓄積説, 胎盤梗塞説, ホルモン説などがあげられているが, 今日なお充分にこの問題を説明しうる学説がない。従つて分娩発来機序は単一の因子によるものではなく, いくつかの因子の複雑な結びつきによることを物語るものであろう。また子宮筋の収縮性は脳脊髄神経または自律神経の支配外にあつて, 独立性を有するものであることは実験的にも臨床的にも認められている<sup>36)</sup>。これらのことから考えて, 私の観察した人工破膜後の Ach 様物質の増加は神経源性と考えるよりも, むしろ羊水穿刺を契機として神経系以外の組織器官から遊離されたものと考えの方が妥当のようであるが, 上記の諸説<sup>7)20)21)18-e)18-f)</sup>などから考えると胎盤もその1つの大きな根源ではなからうかと思われる。

一方 Rudzik<sup>37)</sup>は白朮子宮で Phenyl alkyl hydrazin により自発子宮運動が減弱している時には Epinephrin が増加していることを認め, Ach, Epinephrin の両拮抗物質の増減と子宮運動の増減に関係があるとしている。しかし, 杉本<sup>38)</sup>は白朮子宮において Serotonin とその生成阻害物質  $\alpha$ -Methyl-Dopa によつて子宮運動は抑制され, その影響をとり除くと子宮運動も再び回復し, また妊婦尿内に Serotonin 最終産物である 5-H I A A が証明された場合は, 少なくとも1週間以内に分娩が起る

ことからみて、Serotonin と分娩開始との間には何らかの関係性を有するものであろうと報じている。

以上の如く分娩発来に関しては、古くは Histamine, 次いで Ach, 最近では Serotonin, Hormone 等が関係するものとして報告されているが、分娩発来機序は複雑であるので、人工破膜により Ach 様物質の増加を来たし、このため子宮収縮が起り分娩が発来するとしても、単に Ach 様物質の増加のみをもつて分娩の全貌を説明することは困難であり、なお今後の研究にまつものが多い。しかしながら Ach 附加により妊娠子宮に陣痛を起させ得るし、陣痛微弱の際にも Ach が子宮収縮の促進に有効であることも報告されている<sup>39)</sup>。

このように人工破膜を行なうことによつて子宮収縮に關係があると考えられている Ach 様物質の増加が認められることは、人工破膜が Ach 様物質の増加をきたし、これが子宮筋を収縮させ分娩を発来させる機序と何らかの關係を有するものゝようである。

### 5. 結 語

Wistar 系成熟雌性白鼠を用い、分娩予定日のものを選んで開腹羊水穿刺後、定時的に子宮を剔出し Feldberg-小山法による抽出物質について平川の養肺法によつて検定した結果、破膜後子宮 Ach 量は急速に増加の傾向を認めた。

擧筆するに当り、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師藤生太郎教授並びに恩師山口弘孝教授に深甚の謝意を捧げる。

尚、本論文要旨は昭和39年3月、第16回日本産科婦人科学会総会において発表した。

### 参考文献

- 1) Dale, H.H., Bull, N.Y.: Acad. med., 13 : 379, 1937. — 2) Loewi, O., Narvratil, E.: Arch. f. ges. Physiol., 214 : 678, 1926. — 3) Loewi, O.: Arch. f. ges. Physiol., 189 : 239, 1921. — 4) Nachmansohn, D., Rothenberg, M.A.: J. Biochem., 158 : 653, 1945. — 5) Nachmansohn, D.: Vitamines & Hormones, 3 : 377, 1945. — 6) Feldberg, W., Lin, R.C.Y.: J. Physiol., 111 : 96, 1950. — 7) Comline, R.S.: J. Physiol., 105 : 6, 1946. —
- 8) Holland, W.C., Greig, M.E.: Arch. Biochem., 39 : 77, 1952. — 9) Burn, J.H.: Physiol. Reviews, 30 : 177, 1950. — 10) Burn, J.H.: Pharmacol. Reviews, 6 : 107, 1954. — 11) Cuthbert, A.W.: J. Physiol., 166 : 284, 1963. — 12) 池田三義・古川義宜・大久保義夫: 日本獣医学雑誌, 25 : 33, 1963. — 13) Sieburg u. Patschke.: Z. exp. Med., 36 : 324, 1923. — 14) Daron, G.H.: Am. J. anat., 58 : 349, 1936. — 15) Okkels, H.: Engle editor, menstruation and its Disorders. 1950. — 16) 小山茂男: 日産婦誌, 11 : 1937, 1959. — 17) Reynolds, S.R.M., Foster, F.I.: Am. J. Physiol., 127 : 343, 1939. — 18) Guggerheim, Markus. Die biogenen Amine, 4 Aufl., 1951. a) Cattaneo, 119, b) Eufinger u. Gottlieb, 116, c) Spaeth, 116, d) Hauptstein, 155, e) Kubota, 119, f) Sievers, 119. — 19) Bischoff, C.W.G., Kapfhammer, J.: Z. Physiol. Chem., 207 : 57, 1937. — 20) Chang, H.C., Lee, L.Y., Meng, C.W., Wang, Y.K.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 49 : 380, 1942. — 21) 本多広二: 日産婦誌, 10 : 281, 1958. — 22) Endroczi, E., Lissak, K., Nagy, D.: Chem. Abst., 44 : 6935, 1950. — 23) 飯田和質: 日産婦誌, 12 : 1389, 1960. — 24) Dieckman, W.J., Mc Cready, R.B.: Am. J. obst. & gynec., 21 : 485, 1931. — 25) Erving, H.W., Kennwick, A.N.: Am. J. obst. & gynec., 64 : 1125, 1952. — 26) 安東洪次・田嶋嘉雄: 動物実験法, 155, 1956. 朝倉書店, 東京. — 27) Feldberg, W.: J. Physiol., 103 : 367, 1945. — 28) 平川安澄: 日医大誌, 21 : 893, 1959. — 29) 田淵昭・堀井英二: 産婦世界, 11 : 289, 1959. — 30) Torda, C., Wolff, H.G.: Proc. soc. Exp. Biol. Med., 57 : 327, 1944. — 31) 浦上満男: 日産婦誌, 12 : 1379, 1960. — 32) Reynolds, S.R.M., Foster, F.I.: Am. J. Physiol. 131 : 200, 1940. — 33) Smyth, C.N.: Lancet, 1 : 237, 1958. — 34) 藤生太郎: 産婦世界, 14 : 961, 1962. — 35) 小南吉男: 日産婦全書, 22 : 3, 1957. — 36) Guggisberg, H.: Halban Seitz. Biol. u. Pathol. d. Weibes Urban u. Schwarzenberg, Berlin, Bd. 6, T. 2 : 1062, 1955. — 37) Rudzik, A.D.: J. Pharmac. exp. therap., 139 : 69, 1963. — 38) 杉本一則: 第5回日本平滑筋学会抄録, 10, 1963. — 39) Bell, A.C., Playfair, P.: J. obst. & gynec., 44 : 470, 1937.

(No. 1852 昭40・2・22受付)