豚の子宮内圧に対するカルベトシンの用量別効果の比較

田浦保穂・増山龍一・鈴木敏之・高島一昭・石井邦彦

田中明子・山口 潤・網本昭輝・田辺茂之

中市統三・中間實徳・山本浩三*

山口大学農学部家畜外科, 山口市 753

* 山口県長門三隅農協, 山口県大津郡三隅町 759-38

(1992 年 4 月 8 日受付)

要 約 子宮内圧に対する Carbetocin の用量別作用について検討した。体重 200~300 kg の離乳母豚 6 頭を用い, 第 1 日に Oxytocin 25 IU (Oxy), 第 3 日に Carbetocin (Car) 0.05 mg, 第 5 日に Car 0.4 mg, 第 7 日に Car 0.2 mg, 第 9 日に Car 0.4 mg, 第 11 日に Car 0.6 mg をそれぞれ筋肉内に注射し, 以下の結果が得られた。

1. 子宮収縮パターンは, Oxy 25 IU を投与すると徐々に子宮内圧は上昇し, 約 60 mmHg までに達した。収縮頻度は投与直後が最も高く 0.98 分に 1 回の割合であり, その後間隔が広がり約 1~1.5 時間後に投与前値へと復した。Car 投与後の子宮収縮パターンも Oxy 群と同様であり, 投与直後の低収縮圧, 頻回収縮のパターンから徐々にゆるやかで高収縮圧のパターンを経て 2~5 時間ではば投与前の収縮圧に戻った。

2. Oxy 群の平均子宮収縮圧は, 投与前 50.3 mmHg であったが, 投与後には上昇し約 60 mmHg になった。その後, 時間の経過とともに圧は低下し約 120 分して投与前値に戻った。Car 群では, Oxy 群との間に有意差はなかったが, 全群が投与後一過性に上昇し, その後は徐々に低下し, 投与前よりも低圧になる傾向がみられた。

3. Oxy 群の子宮収縮波の平均持続時間は, 5 分後に約 1/2 に短縮し, その後徐々に延長し, 30~60 分で投与前値に戻った。Car 0.2 mg 群では投与後 30 分及び 90 分, また 0.4 mg と 0.6 mg 両群では 90 分において, Oxy 群との間に有意な収縮時間の短縮が認められた。

4. 子宮収縮の作用時間は, Oxy 25 IU 群では 57.6 分, Car 0.08 mg 群では 93.9 分, Car 0.1 mg 群では 43.1 分, Car 0.2 mg 群では 213.2 分, Car 0.4 mg 群では 225.3 分及び Car 0.6 mg 群では 280.6 分となり, Oxy 25 IU 群のそれぞれ約 1.6 倍, 0.8 倍, 3.7 倍, 3.9 倍及び 4.9 倍の長期作用した。

緒 言

近年, 陣痛微弱を主体としたいわゆる豚の難産が増加の傾向にあり, 陣痛促進剤が広く応用されている。Carbetocin (1-deamino-1-monocarba [2-0-methyltyrosin]-oxytocin 以下 Car と略) は, 1971 年に Jost

らによって合成された長時間作用型 Oxytocin^{4,7-9)} (以下 Oxy と略) 類似体で, Oxy に比べ約 2.7~5 倍の効果があるとされている。Car の *in vitro* 及び *in vivo* での子宮内圧に対する効果については田浦ら^{5,6)} や CORT ら^{2,3)} の報告があるが, その用量別の作用について比較検討したものは少ない。

Dosage comparisons of Carbetocin on the porcine myometrium *in vivo*.

Y. TAURA, R. MASUYAMA, T. SUZUKI, K. TAKASHIMA, K. ISHII, A. TANAKA, J. YAMAGUCHI, A. AMIMOTO, S. TANABE, M. NAKAICHI, S. NAKAMA and K. YAMAMOTO*

Department of Veterinary Surgery, Faculty of Agriculture, Yamaguchi University, Yoshida, Yamaguchi 753.

* Nagato-Misumi Agricultural Cooperative Association, Misumi-cho 759-83

そこで本試験では、Car の *in vivo* での子宮内圧に対する用量別の作用について、一般的分娩促進剤である Oxy との比較検討を行い、以下の成績を得たので報告する。

材料および方法

1. 供試豚

供試豚は、山口県三隅町の 11 戸の養豚場から導入した体重 200~300 kg、離乳後 2~5 日の LW 種 6 頭を反復して用いた。実験期間は 1991 年 2 月 12 日~3 月 22 日であり、母豚は 4~5 産の全て正常分娩後のものを用いた。

2. 供試薬

Car は住友製薬から供試された Decomoton 注射液 (0.2 mg/ml), Oxy は動物用オキシトシン注射液 (10 IU/ml, 田辺製薬) である。

3. 方法

子宮内圧は、田浦の方法^{5,6)}に準じ、子宮角内に心臓血管内圧測定用カテーテルと手術用ゴム手袋で作製したバルーンカテーテル (1.5×5 cm) を観血的に挿入して測定した。すなわち、鎮静は硫酸アトロピン (0.05 mg/kg, 筋肉内投与)、麻酔はペントバルビタール (5~7 mg/kg, 静脈投与) と 2% 塩酸メビカイン (15~20 ml) による腰椎硬膜外麻酔下の左腰部を切開し、バルーンカテーテルを左子宮角と子宮体の分岐部より約 10 cm 頭側の子宮内に挿入した。バルーンカテーテル挿入翌日から各供試豚とも第 1 日オキシトシン (Oxy) 25 IU 群、第 3 日カルベトシン (Car) 0.05 mg 群、第 5 日 Car 0.1 mg 群、第 7 日 Car 0.2 mg 群、第 9 日 Car 0.4 mg 群、第 11 日 Car 0.6 mg 群の順で、隔日に筋肉内に投与し、子宮内圧を測定した。なお、測定はケージ内で無麻酔下で行い、バルーンをヘパリン加生理食塩水で充填したのち、圧トランスデューサーとポリグラフを用い、それぞれの薬物投与における ① 子宮収縮パターン、

② 平均子宮収縮圧の推移、③ 子宮収縮波の平均持続時間の推移、および ④ 子宮収縮の作用時間について記録した。有意差の検定は t 検定法で行った。

結 果

1. 子宮収縮パターン

子宮内に異物であるバルーンカテーテルを挿入するだけで、子宮収縮が律動性にみられた。すなわち、1.64~2.79 分に 1 回の割合で子宮収縮圧 31.3~69.0 mmHg の波がみられた。これに対して Oxy 25 IU を投与すると、図 1 に示した子宮収縮波パターンのように、最初は 0 分時と同様な収縮圧から徐々に圧は上昇し、約 60 mmHg までに達した。また、その収縮頻度も投与直後が最も短くて 0.98 分に 1 回の割合であり、それが次第に間隔が広がって約 1~1.5 時間を経過すると、ほぼ投与前値へ復した。一方、Car 投与後の子宮収縮波パターンも Oxy 群同様であり、投与直後の頻回収縮パターンから徐々に緩やかで高収縮圧のパターンを経て 2~5 時間ではほぼ投与前の収縮頻度に戻ったが、圧は投与前より低圧になる傾向がみられた (図 2 参照)。

Oxy 及び Car 投与後に、軽度の皮膚の発赤や興奮が観察されたが、投与後 30 分で消失した。プロスタグランディン F₂α 投与後にみられるような嘔吐や排尿・排糞などの副作用は観察されなかった。

2. 平均子宮収縮圧の推移

薬物投与前後の子宮収縮圧を各時間ごとに平均したところ、投与前の子宮収縮圧が 31.3~69.0 mmHg とバラツキが大きく実測値での比較は困難であったので、投与前を 100 とした比率を平均±標準誤差で示した (図 3)。

Oxy 群の平均子宮収縮圧は、投与後には次第に上昇し投与前 100 に対し 116.9 になり、その後時間の経過とともに圧は徐々に低下し約 120 分して投与前値に戻った。これに対して、Car 群では全群が投与後に一過性に上昇し、その後は徐々に低下し投与前よりも低圧になる傾

図 1. Oxy 25 IU 投与後の子宮収縮パターンの 1 例

表 1. Oxy 群 と の 有 意 差

Car 群		0.05 mg	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.6 mg
子宮収縮圧	投与後 30 分	—	—	—	—	—
	90 分	—	—	—	—	—
子宮収縮時間	投与後 30 分	—	—	+	—	—
	90 分	—	—	+	+	+

備考 + : 有意な差がある ($P < 0.05$)— : 有意な差があるとは言えない ($P > 0.05$)

図 2. Car 0.2 mg 投与後の子宮収縮パターンの 1 例

図 3. 平均子宮収縮圧の推移 (比率)

向がみられた。実測値を用いて Oxy 群と Car 群との有意差検定を行ったが、表 1 に示したようにバラツキが大きいためか 30 分及び 90 分ともに有意差は認められな

かった。

3. 子宮収縮波の平均持続時間の推移

薬物投与前後の子宮収縮波を各時間ごとに平均し (平

図 4. 子宮収縮波の平均持続時間の推移 (比率)

表 2. 子宮収縮の作用時間

群	分
Oxy 25 IU	576 (100)
Car 0.05 mg	93.9 (163)
Car 0.1 mg	43.1 (75)
Car 0.2 mg	213.2 (370)
Car 0.4 mg	225.3 (391)
Car 0.6 mg	280.6 (487)

備考; () 内は Oxy 25 IU を 100 としたときの比率

均持続時間), 投与前を 100 としたときの比率を用いてその推移を図 4 に示した。

Oxy 群の子宮収縮波の平均持続時間は, 5 分後に約 60% に短縮し, その後, 徐々に延長し約 60 分で投与前値に戻った。Oxy 群の各例をみても 30~90 分の間に投与前の子宮収縮波の平均持続時間に戻った。Car 群の子宮収縮波の平均持続時間の推移も Oxy 群と類似しているが, 投与前の波形のパターンに戻る時間は Car 0.05 mg 群の各例では 30~180 分, Car 0.1 mg 群の各例では 150~180 分, Car 0.2 mg 群の各例では 150~210 分, Car 0.4 mg 群の各例では 120~270 分の間であり, Car 0.6 mg 群の各例では 210~300 分の間またはそれ以上の値となり, 最大約 5 倍の延長が観察された。

子宮収縮時間について, Oxy 群と Car 群との有意差

検定を行いその結果を表 1 に示した。Car 0.2 mg 群では投与後 30 分及び 90 分において, また, 0.4 mg 群 0.6 mg 群では 90 分において有意な子宮収縮時間の短縮が認められたが, 他の 2 群では認められなかった。

4. 子宮収縮の作用時間

薬物投与による子宮収縮の作用時間を図 4 に示した子宮収縮波の平均持続時間の推移から算出した。すなわち作用時間は投与開始から図 1, 図 2 に示したような収縮波パターンを経て, 投与前の波形に戻るまでの時間とした。

その結果, 表 2 に示したとおり Oxy 25 IU 群では 57.6 分, Car 0.05 mg 群では 93.9 分, Car 0.1 mg 群では 43.1 分, Car 0.2 mg 群では 213.2 分, Car 0.4 mg 群では 225.3 分, Car 0.6 mg 群では 280.6 分となり, Oxy 25 IU 群を 100 とした場合 Car 0.05 mg 群は 163, 同 0.1 mg 群は 75, 同 0.2 mg 群は 370, 同 0.4 mg 群は 391 及び同 0.6 mg 群は 487 となり, それぞれ約 1.6 倍, 0.8 倍, 3.7 倍, 3.9 倍及び 4.9 倍の期間作用した。

考 察

Car 群は Oxy 群と同様は傾向の子宮収縮パターンを示し, 平均子宮収縮圧は投与後一過性に上昇し, その後, 時間の経過とともに徐々に低下する傾向がみられたが, Oxy 群との間に有意な差は認められなかった。

また, 注射直後にみられた皮膚の発赤や興奮は投与後 30 分以内に消失し, しかもこの時期の子宮収縮圧が高

いことから、子宮筋と同様に他の平滑筋も一過性に収縮したと推察されたがテタニー様のケイレンなどは現われず、CORTら²⁾や田浦ら⁵⁾の報告と同様に、とくに副作用のないことが確認された。

CarはOxyの約5倍の長時間作用型である¹⁻³⁾とされているが、今回の*in vivo*の系ではCar 0.2 mg群、0.4 mg群、0.6 mg群では約3.7~4.9倍あり、用量が大きくなるに従い作用時間が長くなる傾向であった。また、低用量のCar 0.05 mg及び0.1 mg群においてもOxy群と同等の効果が認められた。Car 0.2 mgを投与した田浦らは、Oxy 25 IU群の約2.7倍の長期作用で、同子宮収縮パターンであったと述べており、供試豚は200~300 kgの離乳後2~5日のもので分娩時とはOxyに対する感受性が異なると考察している。そこで、本試験は前報とはば同一の実験系で供試豚も離乳後2~5日のもので大きさもほぼ等しいことから、両試験での供試豚のOxyに対する感受性に大差はないと考えられた。また、子宮収縮パターンも類似していることから、本試験でのCar 0.2 mg群がOxy 25 IU群の3.7倍長期作用した結果は前報の2.7倍を考慮して妥当であると考え、CORTらの報告通り、Car単回投与で容易に子豚の娩出を促進することができ、長期分娩時間を短縮し、無酸素症子豚の出産を防ぐであろうと推察された。

以上本試験をまとめると、①Carは用量が多くなるほどOxyに比べ作用時間が長くなる傾向であり、②Car 0.2~0.6 mg/headの用量ではOxy 25 IU/headの3.7~4.9倍の長期作用した。③また、Car 0.05~0.1 mg/headの用量ではOxy 25 IU/headと同等の効果があった。④なお、今回の用量では全例において特に副作用は認められなかった。

ただし、隔日での試験計画に無理があり、子宮の反応性やその前に投与した薬物の効果が残存している可能性

が考えられる。このことは今回の第1日目と第3~11日目との投与前の子宮収縮パターンに若干の長短が観察されたことから十分に考えられる。今後、1個体への連続投与ではなく、また妊娠及び分娩時での検討が必要であろう。

謝 辞

稿を終わるにあたり Carbetocin の提供をいただきました住友製薬株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) 浜名克己・田浦保穂：第47回家畜繁殖学会講演要旨 p, 122, 大阪, 1988.
- 2) CORT, N., EINASSON, S., and VIRING, S.: Am. J. Vet. Res., **40**, 430-432, 1979.
- 3) CORT, N., EINARSSON, S., and ASTROMA, G.: Am. J. Vet. Res., **43**, 1283-1285, 1981.
- 4) FUCHS, A-R.: In Oxytocin: Clinical Laboratory Studies, AMICO, J.A. and ROBINSON, A.G. p. 207-235, Excerpta Medica, New York, 1984.
- 5) 田浦保穂・脇 一志・山之口成民・中尾継幸・浜名克己・松本久己：日豚会誌, **27**, 167-171, 1990.
- 6) 田浦保穂・工藤幸裕・芝原徹史・柳沢知己・松元久己：日豚会誌, **27**, 217-221, 1990.
- 7) 山内 亮・星 修三：新版改訂家畜臨床繁殖学, 56, 203, 朝倉書店, 東京, 1990.
- 8) 吐山豊秋：新編家畜薬理学, 270-271, 養賢堂, 東京, 1989.
- 9) DAWOOD, M.Y.: In Oxytocin.: Clinical Laboratory Studies, AMICO, J. and ROBINSON, A.G. p. 391-404, Excerpta Medica, New York, 1984.

The Effect of Carbetocin in Different Doses on Porcine Myometrium *in vivo*

Yasuho TAURA, Ryuichi MASUYAMA, Toshiyuki SUZUKI, Kazuaki TAKASHIMA,
Kunihiko ISHII, Akiko TANAKA, Jun YAMAGUCHI, Akiteru AMIMOTO,
Shigeyuki TANABE, Munekazu NAKAICHI, Sanenori NAKAMA
and Kouzou YAMAMOTO*

Department of Veterinary Surgery, Faculty of Agriculture,
Yamaguchi University, Yamaguchi-shi, 753

* Nagato-Misumi Agricultural Cooperative association,
Misumi-cho, 759-38

The effect of carbetocin was evaluated in different doses on porcine myometrium with contractile pattern of uterus. Six healthy post-weaning sows, weighing between 200 kg and 300 kg, were given 25 IU of oxytocin, 0.05 mg, 0.10 mg, 0.20 mg, 0.40 mg and 0.60 mg of carbetocin on the first, third, fifth, seventh, ninth and eleventh day, respectively, by intramuscular administration.

The following results were obtained.

1. The amplitude of uterine internal pressure increased gradually after 25 IU of oxytocin administration and the pressure reached 60 mmHg in maximum. The highest frequency of uterine contraction (once per 0.98 min.) was recognized soon after the administration. The frequency of contraction gradually decreased and returned to the value before the administration. The pattern of uterine contraction after carbetocin injection was similar to that after oxytocin injection. The decreased amplitude and heightened frequency of uterine contraction immediately after carbetocin administration gradually changed to the increased amplitude and low frequency and finally returned to the state before the injection by 2 to 5 hours after the administration.
2. The mean internal pressure of uterus was increased from 50.3 to 60.0 mmHg by oxytocin injection. Thereafter the pressure decreased and returned to the value before the injection by about 2 hours after the injection. There was no significant difference in the mean uterine pressure between the group of carbetocine and oxytocin injection. The amplitude of the contraction of both groups increased temporarily soon after each administration then gradually decreased and tended to be smaller than that before each administration.
3. The mean wave length in changing pattern of uterine pressure in oxytocin group was shorter by half at 5 minutes after the injection. The length was slowly extended and returned to the value before the injection by 0.5 to 1 hour after the injection. There was significant shortening of the wave length in 0.20 mg of carbetocin group compared with 25 IU of oxytocin group at 0.5 to 1.5 hour after each injection. There was significant difference in wave length between the group treated with 25 IU of oxytocin and 0.40 mg of carbetocin at 1.5 hour after the injection. A significant difference in wave length was found also between the group

treated with 25 IU of oxytocin and 0.60 mg of carbetocin at 1.5 hour after each injection.

4. The duration of the effect of 25 IU oxytocin on uterine contraction was 57.6 minutes. On the group of carbetocin, the durations were 93.9 minutes for 0.05 mg, 43.1 minutes for 0.10 mg, 213.2 minutes for 0.20 mg, 225.3 minutes for 0.40 mg and 280.6 minutes for 0.60 mg. They were 1.6 times, 0.8 times, 3.7 times, 3.9 times, 4.9 times longer than that of 25 IU oxytocin.

Jpn. J. Swine Science, **29**, 4 : 193-199

Key words : Porcine, intrauterine pressure, carbetocin, oxytocin