

ヤギに対する硫酸マグネシウムの陣痛抑制作用に関する研究

著者	坂本 紘, 葉波 成人, 渡辺 洋一郎, 佐藤 文明, 大石 明広
雑誌名	鹿児島大学農学部學術報告=Bulletin of the Faculty of Agriculture, Kagoshima University
巻	39
ページ	171-179
別言語のタイトル	Effects of Magnesium Sulfate on Uterine Contractility in Pregnant Goats
URL	http://hdl.handle.net/10232/1822

ヤギに対する硫酸マグネシウムの陣痛抑制 作用に関する研究

坂本 紘・葉波成人・渡辺洋一郎・佐藤文明・大石明広
(家畜外科学教室)

昭和63年8月10日受理

Effects of Magnesium Sulfate on Uterine Contractility in Pregnant Goats

Hiroshi SAKAMOTO, Naruhito HANAMI, Yoichiro WATANABE,
Humiaki SATO and Akihiro OISHI
(Laboratory of Veterinary Surgery)

緒 言

近年周産期医学の目覚ましい発展により妊産婦の母児死亡率は著しく低下した。しかしながら依然として未熟児をはじめとする高危険新生児 High-risk-infant (HRI) の出生は少なくない^{9,11)}。HRIの High-risk-factor は母体、胎児双方ともに多岐にわたって存在するが、なかでも早産による未熟児の出生率は全妊産婦分娩の8~10%を占めるとされている。未熟児は成熟児に比べ17~30倍も死亡率が高く全周産期死亡の約60%が未熟児によって占められている¹⁰⁾。したがって、切迫早産徴候を早期に発見しこれを予防することが重要視されている。一方、獣医産科領域ではこれらに関する詳細な統計学的報告はなされてないが、ヒトと同様に未熟子出生はすくなくない。産業動物、特に経済性の高いウシにおいては、未熟子の出生は死亡率が高いばかりでなく発育が遅れるため、畜産農家に与える経済的打撃は多大なものがある。早産による未熟子の出生を防止するためには、早期に陣痛の徴候を発見しこれを抑制しなければならない。

陣痛抑制剤すなわち子宮収縮抑制作用を有す薬物としては硫酸マグネシウム、カルシウム拮抗薬、インドメサシン、 β_2 -交感神経刺激剤の Duvadiran, Fenoterol, Terbutaline, Ritodorin, Salbutamol などがあげられる²¹⁾。これらのなかで硫酸マグネシウムの陣痛抑制効果については1960年代以降数多くの報告がなされており、最も母体・胎児に対する副作用が少ないとされてきた^{1-8,12,13)}。現在でも欧米では、first choice の陣痛抑制剤として繁用されている²⁰⁾。しかしながら、獣医領域はもとより人医周産期領域においても、その投与方法および投与量については、いまだ確立されておらず、各施設の経験的な方

法に委ねられている。

妊婦時の薬物投与では母体、胎児という二つの異なった生命を管理するためその薬物の胎児におよぼす影響を把握することが非常に重要なことは言うまでもない。それにもかかわらず本剤の胎児におよぼす影響に関する報告は極めて少ない¹⁷⁾。

今回著者等は妊娠ヤギを用い、硫酸マグネシウムの陣痛抑制効果を投与方法により比較検討するとともに、本剤の母体および胎子におよぼす影響についても併せて検討した。

材 料 と 方 法

1. 実験動物ならびにモデル作成法

本研究に使用したヤギは、いずれも、一般的臨床検査および血液学的検査によって、健康と判定された推定妊娠日令約120日の日本ザーネン種15頭を用いた。

実験モデルの作成は mepivacaine hydrochloride (2%カルボカイン・吉富製薬) 3 mg/kg を用い第3~第4腰椎間より硬膜外麻酔を施し右側側臥位に保定した。左側大腿部内側を切開し大腿動・静脈を分離し、動・静脈内に heparin 加生理食塩水(4 IU/ml) を満たした polyethylene catheter (PE90, INTRAMEDIC, Clay Adams) を挿入し、腹壁皮下を通して側腹部より体外に誘導した。次いで、腹部に傍正中切開を加え妊娠子宮角を切開し、胎子の頭部、頸部を露出した。胎子頸部に正中切開を行い頸動・静脈および気管内に母体と同様の操作により polyethylene catheter を挿入した。さらに左右胸部に心電図電極を装着し、子宮内に完納した。子宮内圧測定用 polyethylene catheter を子宮内に挿入し子宮を閉じた。catheter と心電図用コードは母体左側腹部より体外に誘導した。

術後ヤギをケージに入れ、スタンチオンで頸部を固定した。全ての catheter を圧トランスジューサー (4-327-C, BELL, & HOWELL) に接続し, polygraph (POLYGRAPH, 360 system, 日本電気三栄) により測定した。母体心拍数は biophysigraph (180 system, 日本電気三栄) を用い末梢動脈圧波より測

定した。胎子心拍数は polygraph (VPR-01, Variability polygraph, ATOM) により測定した。これにより, 母体血圧・心拍数・子宮内圧, 胎子心拍・血圧・気管内圧を同時に連続的に記録することを可能とした (Fig. 1)。

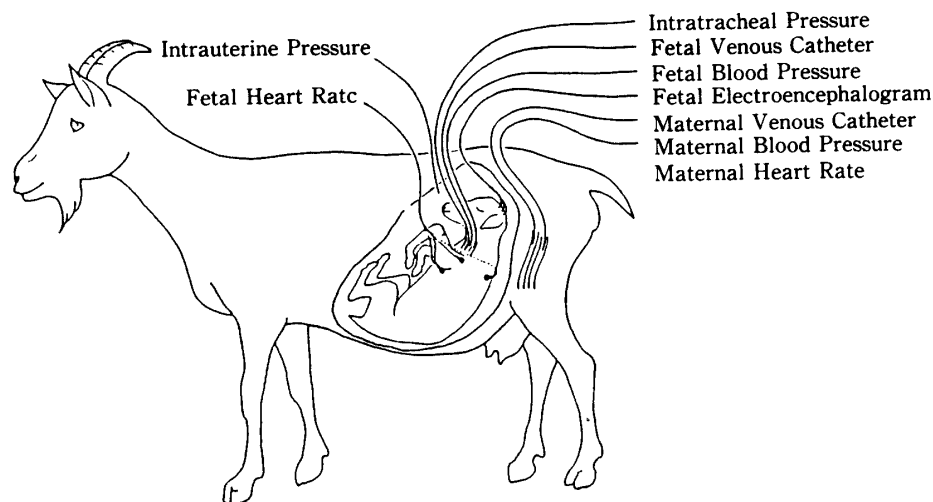


Fig. 1. Schema of experimental model.

2. 供試薬剤および実験方法

1) 供試薬剤

実験に使用した硫酸マグネシウム ($MgSO_4$) はマグゾール注 (20% 溶液, 日本全薬) を 5% ブドウ糖注射液 (大塚製薬) 500 ml で希釈し用いた。

2) 投与方法

投与方法および投与量は Kumar ら¹²⁾, 千村ら¹⁾,

3) 実験方法および測定項目

各群とも $MgSO_4$ 投与前, 投与後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間, 12 時間さらに投与中止後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間について母体および胎子の心拍, 血圧, 子宮内圧を経時的に測定すると同時に, I, II 群では母体のみ, III 群では母体, 胎子の採血を行い, Ca-Mg meter (常光社) により血清 Mg, Ca 濃度を測定した。

子宮収縮回数は polygraph により記録された子宮収縮曲線を中江の分類¹⁴⁾による A 波 (子宮収縮時間 31~60 秒), B 波 (61~180 秒), L 波 (180 秒以上) について 1 時間毎に総子宮収縮回数として計算した。

さらに各群について臨床的に副作用と考えられる徴候の発現の有無を観察した。

4) 臨床応用

III 群の投与方法を本実験と同様の手技によって作成した 32 頭の周産期実験用モデルヤギの陣痛抑制に用い, その効果と安全性について観察を行った。副作用発現例については, 母体および胎子の心拍, 血圧ならびに血中 Mg 濃度について検討した。

Table 1. Experimental groups

	dose	method
Group I	40mg/kg/hr	constant infusion
Group II	80mg/kg/hr	constant infusion
Group III	4.5mg/kg/min	loading dose for 30 min constant infusion
	80mg/kg/hr	(maintenace dose)

Elliot ら⁴⁾, Spisso ら¹⁹⁾ の人医領域での報告および Dandavino ら³⁾ の雌ヒツジを用いた実験をもとに決定し実験用妊婦ヤギ 15 頭を投与方法, 投与量により Table 1. に示す 3 群, 各群 5 頭に分けた。各群とも投与時間は 12 時間とし, 輸注ポンプを用いて持続注入を行った。

結 果

1. I群 (40 mg/kg/hr 持続注入群)

母体血中 Mg 濃度は Fig. 2 に示すとおり、投与前値 2.1 ± 0.4 mEq/l が投与後 1 時間 2.7 ± 0.1 mEq/l, 2 時間 2.7 ± 0.2 mEq/l, 4 時間 3.1 ± 0.2 mEq/l, と緩徐な上昇を示し 4 時間以降は, 12 時間後 3.1 ± 0.3 mEq/l と平衡状態を保ち最高値が 4 mEq/l を越え

た例はなかった。持続点滴中止後は 1 時間で 2.5 ± 0.2 mEq/l と速やかに投与前値に復した。子宮収縮抑制作用には有意な効果は認められなかった。

母体, 胎子の血行動態および血中 Ca 濃度には著変は認められなかった (Table 2)。

副作用と考えられる徴候は全例ともに発現しなかった。

Table 2. Hemodynamic effects of MgSO₄ in the three experimental groups

Experimental groups	Hemodynamic variable	Time during intravenous administration of MgSO ₄					
		Control	1	2	4	8	12 (hr)
I	MHR (beats/min)	125±10.0	125± 6.9	115± 4.2	123± 4.3	131± 6.6	127± 2.9
	MBP (mmHg)	104± 2.1	109± 4.0	110± 2.5	105± 1.7	110± 5.2	110± 3.5
	FHR (beats/min)	169±20.0	178±13.6	181±13.0	178± 3.3	193± 4.7	178± 8.8
	FBP (mmHg)	44± 3.8	44± 4.1	44± 4.3	42± 4.4	44± 4.2	43± 4.4
II	MHR (beats/min)	111± 0.7	112± 4.4	112± 2.0	107± 1.2	116± 2.3	117± 6.4
	MBP (mmHg)	92± 5.5	94± 7.0	94± 6.0	94± 3.7	91± 5.7	93± 7.8
	FHR (beats/min)	169±20.0	178±13.6	181±13.0	178± 3.3	193± 4.7	188± 1.2
	FBP (mmHg)	44± 3.8	44± 4.1	44± 4.3	42± 4.4	44± 4.4	43± 4.4
III	MHR (beats/min)	122± 2.6	123± 7.5	123± 7.3	124± 6.7	120± 8.3	110±13.6
	MBP (mmHg)	85± 8.3	78± 6.1	79± 5.8	81± 5.3	81± 5.9	85± 5.5
	FHR (beats/min)	180± 9.3	185±11.4	184±10.0	178±10.8	178± 8.4	166±11.6
	FBP (mmHg)	44± 2.5	44± 2.8	43± 1.6	43± 1.7	42± 2.4	44± 2.8

(mean±S. E)

MHR : maternal heart rate.

MBP : maternal blood pressure.

FHR : fetal heart rate.

FBP : fetal blood pressure.

2. II群 (80 mg/kg/hr 持続注入群)

母体血中 Mg 濃度の変化は Fig. 3 に示すように投与前値 1.7 ± 0.1 mEq/l が投与後 30 分で 2.7 ± 0.1 mEq/l, 1 時間 3.0 ± 0.1 mEq/l, と連続的に上昇し, 12 時間後には 4.3 ± 0.2 mEq/l に達した。投与中止後は I 群同様急速に減少し 6 時間後にはほぼ投与前値に復した。

子宮収縮抑制効果は MgSO₄ 投与後血中 Mg 濃度が 4 mEq/l を越えた時点で子宮収縮回数にわずかに減少傾向が認められたが有意差は得られなかった。

循環動態には母体血圧に投与直後に軽度の一過性の低下が見られたほか全実験期間を通じて母体, 胎子ともに有意な変化は認められなかった (Table 2)。

臨床症状についても, とくに異常な徴候は観察さ

れなかった。

3. III群 (4.5 mg/kg/min 30 分間持続注入後 80 mg/kg/hr 持続注入群)

Fig. 4 に示すとおり血中 Mg 濃度は投与前値 1.9 ± 0.2 mEq/l から, 注入開始直後より著明な上昇を示し, 15 分 4.2 ± 0.4 mEq/l, 30 分では 5.1 ± 0.3 mEq/l に達した。その後 80 mg/kg/hr 持続注入に移行するとこの血中濃度レベルは投与中止まで維持された。投与中止後血中 Mg 濃度は速やかに低下し 6 時間後には投与前値に復した。一方胎子の血中 Mg 濃度は母体の値に関係なく終始一定の値であった。

子宮収縮抑制効果は MgSO₄ 4.5 mg/kg/min 30 分間持続投与終了後すなわち血中 Mg 濃度が 5 mEq/l を越えた時点より子宮収縮回数の減少が現れ, 80 mg/kg/hr 持続注入開始 30 分では投与前値の

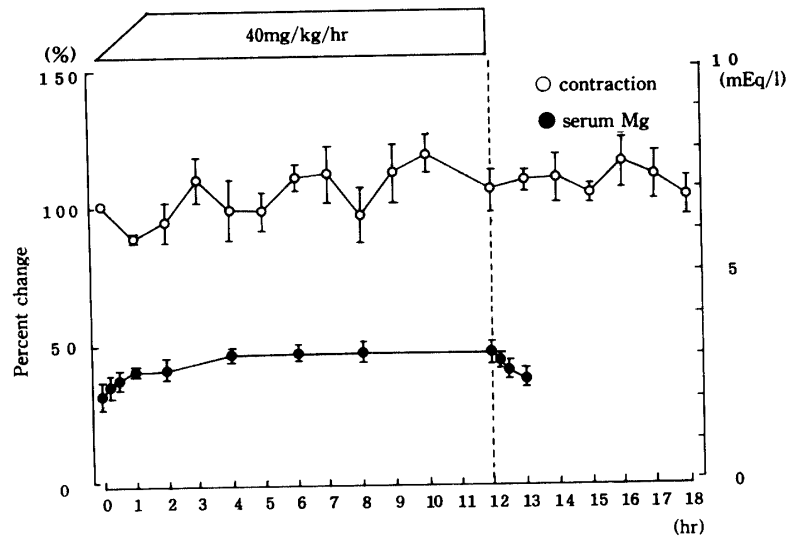


Fig. 2. Inhibitory effect on uterine contraction and serum Mg level during and after administration of $MgSO_4$ in group I.

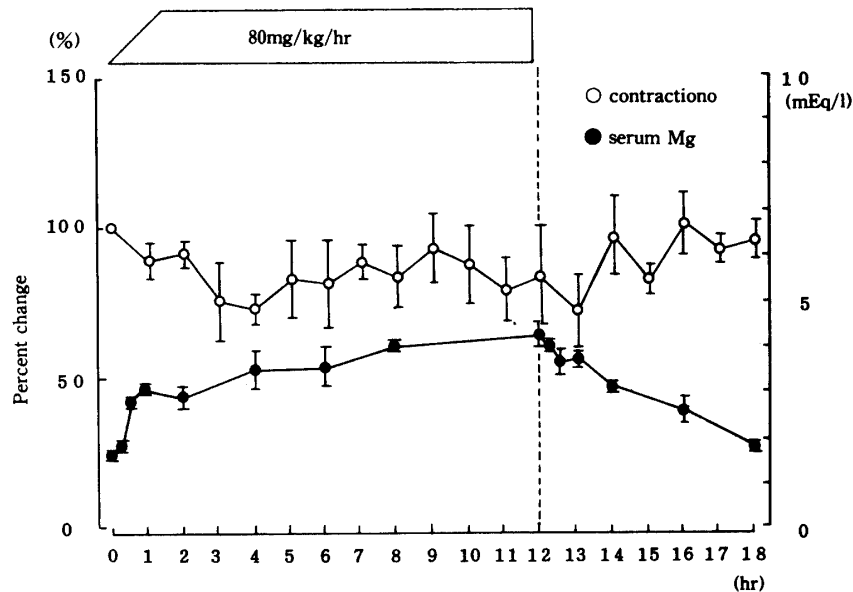


Fig. 3. Inhibitory effect on uterine contraction and serum Mg level during and after administration of $MgSO_4$ in group II.

71.75±6.03%と有意に減少した。7時間後では35.96±6.15%と最低値を示し、その後も投与中止まで著明な抑制効果が持続した。投与中止後、血中Mg濃度の下降とともに徐々に子宮収縮回数は増加し、6時間後には投与前値にもどった (Fig. 5)。

循環動態におよぼす影響は投与直後の母体血圧の一過性の下降、投与中止後の胎心拍数、血圧の緩

徐な下降傾向が観察されたがいずれも有意差は認められなかった (Table 2)。

副作用と考えられる徴候は全例ともに発現しなかった。

4. 臨床応用

臨床応用例 32 頭全てに III 群と同様の著明な子宮収縮抑制効果がえられた。しかしながらこのうち 3

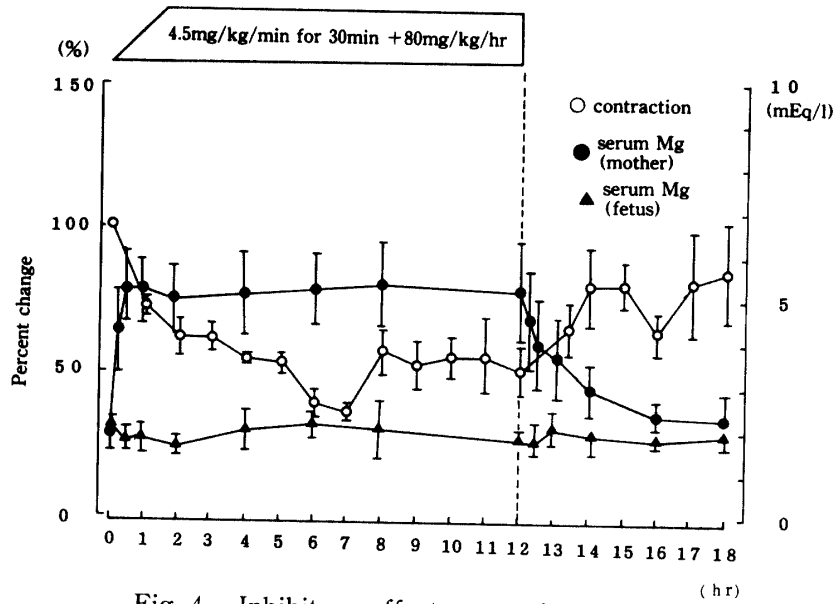


Fig. 4. Inhibitory effect on uterine contraction and serum Mg level during and after administration of $MgSO_4$ in group III.

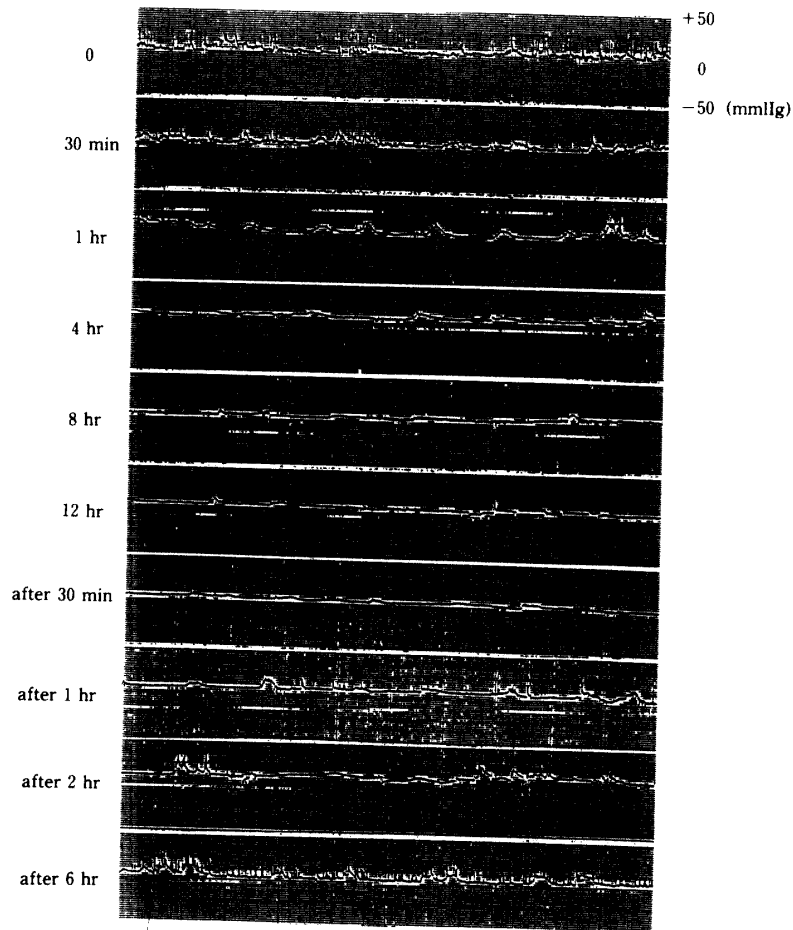


Fig. 5. Recording of amniotic fluid pressure obtained during and after intravenous administration of $MgSO_4$ in active labor.

頭に振戦, 呼吸数減少, 流涎, 全身脱力, チアノーゼ, 意識レベルの低下など高 Mg 血症によると考えられる症状が発現した。これらの症例は Fig. 6, 7, 8 に示すごとく, いずれも血中 Mg 濃度が 7 mEq/l 以上の高値を示していた。

循環動態の変化は母体血圧と胎子心拍数の低下が全例に, 母体心拍数の増加が症例 1 に, 減少が症例

2, 3 で見られた。胎子血圧には全例とも著変がなかった。軽度の血中 Ca 濃度の低下が全例に認められた。上記の変化は血中 Mg 濃度の高いものほど顕著であった。

全例とも投与中止後 2 ~ 4 時間で臨床症状は消失した。

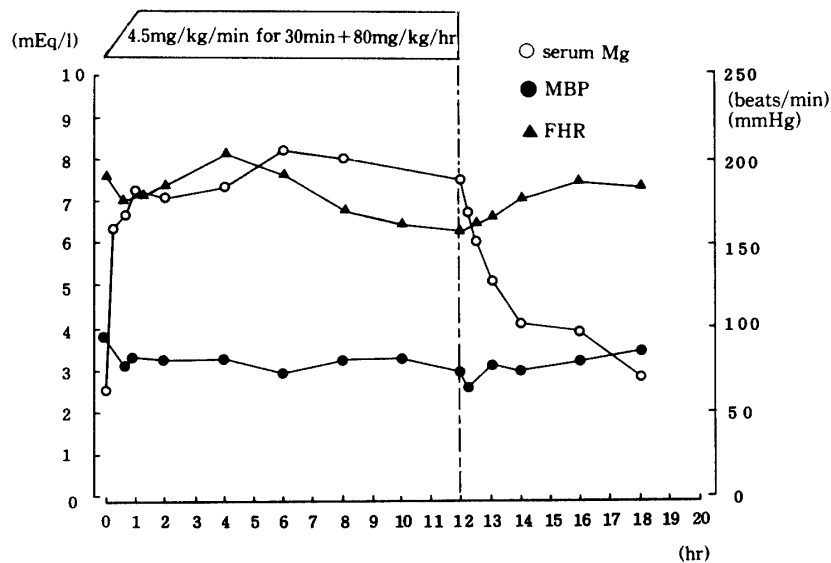


Fig. 6. Changes of MBP, FHR and maternal serum Mg level after administration of $MgSO_4$ in case 1.

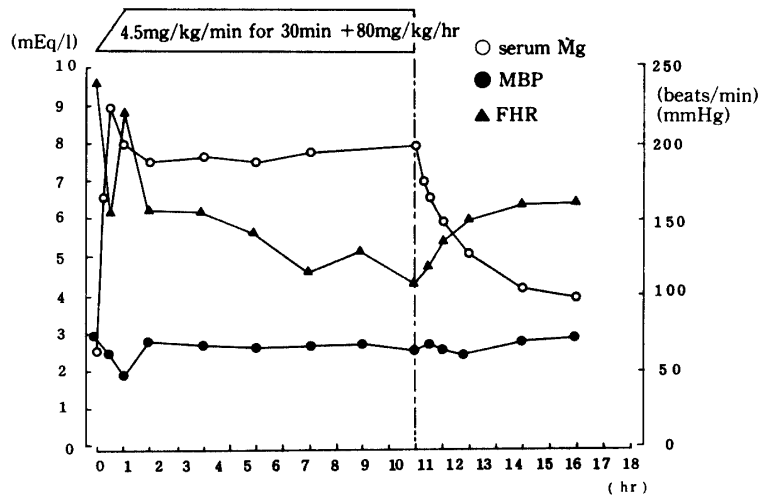


Fig. 7. Changes of MBP, FHR and maternal serum Mg level after administration of $MgSO_4$ in case 2.

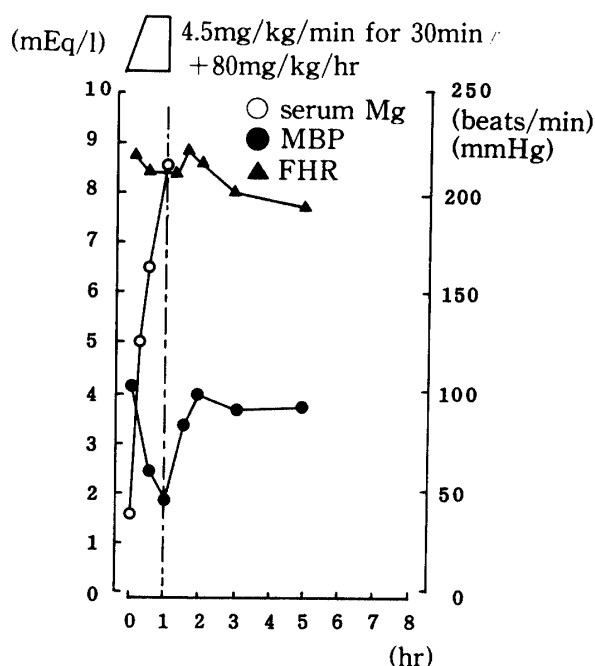


Fig. 8. Changes of MBP, FHR and maternal serum Mg level after administration of $MgSO_4$ in case 3.

考 察

千村¹⁾はヒトでの臨床報告で $MgSO_4$ 1~2 g (20~40 mg/kg)/hr 持続投与では子宮収縮抑制効果が得られなかったと述べている。著者らの実験においても I 群では血中 Mg 濃度が 4 mEq/l 以下であり、子宮収縮抑制効果が認められなかった。I 群の 2 倍量である II 群においても十分な子宮収縮抑制効果は得られなかった。しかしながら、血中 Mg 濃度は 12 時間の投与期間の後半においては 4 mEq/l 以上に上昇し、この時点でわずかながら子宮収縮回数の減少が認められた。Sibal¹⁰⁾らは、ヒトで 2 g/hr 持続投与を長時間継続した結果、血中 Mg 濃度を 4~4.25 mEq/l までに高めることができたと報告している。また、Kumar¹²⁾らは生化学的には $MgSO_4$ 投与によって Mg イオン濃度が正常より上昇することにより、アクトミオシン ATPase の活性が減退し、エネルギー源である ATP が自己抑制的レベルに低下するために子宮筋の収縮抑制が起こると理論づけている。これらの報告と今回の成績を併せて考慮すれば II 群についてはさらに長期にわたり投与を継続すれば子宮収縮抑制効果が期待できる可能性が

示唆された。しかしながら、実際の症例では早急に陣痛抑制を必要とするものが多く、効果の発現が不安定かつ遅い本法は臨床的には応用性が乏しいものであると考えられた。

III 群では 4.5 mg/kg/min で 30 分間持続注入終了時より顕著に子宮収縮回数が減少し、その後 80 mg/kg/min 持続注入期間中も引き続き安定した効果が継続した。この間、血中 Mg 濃度が 5~7 mEq/l に維持された。投薬中止後は Mg 濃度レベルの低下に平行して子宮収縮回数の増加が観察された。Elliot⁴⁾らはヒトにおける子宮収縮抑制の至適血中 Mg 濃度は 5~6 mg/dl (約 4.2~5.8 mEq/l) であると述べている。また、Hall⁷⁾、Kumar¹²⁾の報告によれば、ヒトの妊娠子宮では Mg イオン濃度と筋収縮抑制効果は parallel な関係にあるとしている。今回の実験結果は上記の報告と一致していたことからヤギにおいても血中 Mg 濃度と子宮収縮抑制作用にはヒトと同じ相関関係が存在するものと考えられた。

ヒトでは $MgSO_4$ 投与により低 Ca 血症が認められたと報告されているが¹¹⁾、ヤギでは今回の投与量では顕著な血中 Ca 濃度の低下は認められなかった。

$MgSO_4$ は子宮筋のみならず血管平滑筋に対しても収縮抑制作用を有し、また過去には降圧剤として用いられていたことから¹⁵⁾循環器系に対する悪影響が懸念されたが、最も投与量の多かった III 群において、軽度かつ一過性の血圧低下が認められた以外には著変がなく、血中 Mg 濃度が 7 mEq/l 以下では安全性が高いことが示唆された。しかしながら、III 群の結果を基に、本法を 32 頭の周産期実験用ヤギモデルの陣痛抑制に応用した結果、3 頭に振戦、流涎などを主徴とした Mg 中毒症状が発現し、これらのものでは血中 Mg 濃度が 7 mEq/l をこえていた。この結果よりヤギでは血中 Mg レベルが 8 mEq/l 前後に達すると中毒症状に陥り危険性が高いことが示唆された。また母体血圧の低下や胎心拍数の低下など循環器系への影響も認められた。ヒトでも血中 Mg 濃度の上昇率は個体間の差が大きい稀に著しい高 Mg 血症を引き起こすとされており、ヤギにおいても同様に個体差が大きいことが示唆された。中毒症状を呈した症例は、いずれも投与中止後速やかに血中 Mg 濃度の低下とともに正常に復した。実際の臨床の場合においては血中 Mg 濃度をチェックすることがむずかしいため、Mg 中毒症状すなわち振戦、流涎、呼吸数減少、チアノーゼ、意識レベル

の低下などの徴候を早期に発見し投与を中止することにより重篤な結果を招くことを防止できると考えられた。

胎子におよぼす影響についてはほとんど報告がなく、わずかに、MgSO₄投与後24時間以内の娩出児の臍帯血中Mg濃度より推論してものが数編有るに過ぎない。この中で、Stoneら²⁰⁾、Prichard¹⁶⁾は一般的薬用量では新生児への有害反応は見られなかったとし、一方千村ら¹⁾はヒトではMgイオンが胎盤通過性を有するため血中Mg濃度は母体に平行して胎児も推移し、hypermagnesiemiaの発現する危険性があるとしている。今回の実験結果では母体の血中濃度が上昇しても胎子血中濃度は絶えず一定の値を保っていたことよりヤギではMgイオンの胎盤通過性が無いことが示唆された。また、胎子循環動態にも変化をおよぼさず、胎子に対しても安全性が高いものと判定された。副作用発現例で心拍数、血圧低下が見られたがこれらは母体の循環動態を反映した二次的な変化によるものと考えられた。

以上の結果により、子宮収縮抑制作用を迅速かつ確実に得るためにはMgSO₄を4.5 mg/kg/minで30分間持続注入し、血中濃度を急速に5~7 mEq/lに上昇させその後80 mg/kg/hrの持続注入によりこの血中濃度を維持する方法が最も臨床的に適していると考えられた。しかしながら、個体によってはこの投薬量でも中毒症状が発現することがあるため投薬中は血中Mg濃度あるいは臨床徴候の詳細な観察が必要であると考えられた。

要 約

妊娠ヤギモデルを用いて、硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制効果と母体、胎子に対する安全性について検討し、以下の結果が得られた。

1. ヤギの子宮収縮抑制に効果的かつ安全な血中Mg濃度は5~7 mEq/lであった。

2. MgSO₄を4.5 mg/kg/minで30分間注入し有効血中濃度に迅速に到達させ、次いで80 mg/kg/hr持続注入により有効血中濃度を維持する投与法が最も確実に長時間の子宮抑制効果が得られると考えられた。

3. ヒト同様、ヤギでも血中Mg濃度と子宮収縮抑制効果にはparallelな関係が認められた。

4. 血中Mg濃度が7 mEq/l以下では母体、胎子の循環器系への影響は極めて軽微であり、またMgイオンの胎盤通過性が認められなかったことから、

妊娠動物に対し安全性の高い薬物であると考えられた。

5. 32頭の臨床応用例中3頭に振戦、流涎、チアノーゼなどのMg中毒症状が発現し、いずれの症例も血中Mg濃度が8 mEq/l以上を示していた。MgSO₄投与による血中Mg濃度の上昇は個体差があるため、投与中は経時的な血中Mg濃度の測定あるいは異常徴候の監視を行い投与量を調整することにより副作用の発現を防止する必要性が示唆された。

文 献

- 1) 千村哲朗, 井上公俊, 横山幸生: 切迫早産例に対する硫酸マグネシウム投与の臨床的検討. 産婦人科の世界, **34**, 293-297 (1982)
- 2) Cotton, D. B., Strassner, H. T., Hill, L. M., Schiffrin, B. S. and Paul, R. H.: Comparison of magnesium sulfate terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor. *J. Reprod. Med.*, **29**, 92-97 (1984)
- 3) Dandavino, A., Woods, J. R., Murayama, K., Brinkman III, C. R. and Assali, N. S.: Circulatory effects of magnesium sulfate in normotensive and renal hypertensive pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **127**, 769-774 (1977)
- 4) Elliott, J. P. and Colonel, L.: Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **147**, 277-284 (1983)
- 5) Elliott, J. P., Daniel, F. O., Greenberg, P. and Freeman, R. K.: Pulmonary edema eclema associated associated with magnesium sulfate and betamethasone administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **134**, 717-719 (1979)
- 6) Ferguson, J. E., Hensleigh, P. A. and Kredenster, D.: Adjunctive use of magnesium sulfate with ritodrine for preterm labor tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **148**, 166-177 (1984)
- 7) Hall, O. G., McGaughey, H. S., Corey, E. L. and Thronton, W. N.: The effects of magnesium therapy on the duration of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **78**, 27 (1959)
- 8) Harbert, G. M., Cornell, G. W. and Thronton, W. N.: Effect of toxemia therapy on uterine dynamics. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **105**, 94-104 (1969)
- 9) 五十嵐彰, 佐藤 章: High-risk-infant, 臨床胎児医学, 周産期医学1982年別冊, 鈴木雅洲, 馬場一雄編, 東京医学社, 東京, 511-519 (1982)
- 10) 神岡英機: 低出生体重児の疫学, 臨床胎児医学, 周産期医学1982年別冊, 鈴木雅洲, 馬場一雄編, 東京医学社, 東京, 234-248 (1982)
- 11) 金岡 毅: 異常妊娠による胎児異常, 臨床胎児医学, 周産期医学1982年別冊, 鈴木雅洲, 馬場一雄編, 東京医学社, 東京, 118-127 (1982)
- 12) Kumar, D., Zourlas, P. and Branes, A.: In vitro and in vivo effects of magnesium sulfate on human uterine contractility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **86**, 1036-1040 (1963)
- 13) Murphy, D. P.: Uterine contractility in pregnancy. *J. B. Lippincott Comp.*, (1947)

- 14) 中江信司：妊娠中後期子宮収縮の分析. 日産婦誌, **30**, 1637-1642 (1978)
- 15) 岡 憲史：妊娠中毒症の麻酔管理. 臨床麻酔, **9**, 1221-1228 (1985)
- 16) Pritchard, J. A. and Pritchard, S. A. : Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* , **123**, 543-552 (1975)
- 17) 佐藤 章, 遠藤 力, 斎藤純也：陣痛の母児におよぼす影響とその管理. 産婦人科 MOOK, **32**, 陣痛のコントロール, 千村哲朗編, 金原出版, 東京, 234-241 (1985)
- 18) Sibal, B. M. , Lipshitz, J. , Anderson, G. D. and Dilts, P. V. : Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet. & Gynecol.* , **57**, 199-202 (1981)
- 19) Spisso, K. R. , Harbert, G. M. and Thiagarja, S. : The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* , **142**, 840-845 (1982)
- 20) Stone, S. R. and Pritchard, J. A. : Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *Obstet. & Gynecol.* , **35**, 574-577 (1970)
- 21) 鈴木正勝, 馬越誠通：流早産時の子宮収縮とその管理. 産婦人科 MOOK, **32**, 陣痛のコントロール, 千村哲朗, 金原出版, 東京, 153-177 (1985)

Summary

In order to ascertain the both efficacy of magnesium sulfate (MgSO₄) for the inhibition of preterm labor and its safety to mother and fetus, some experimental studies were carried out in chronically instrumented pregnant goats.

The results obtained were as follows :

- 1) In goats, effective and safe therapeutic serum levels of magnesium are supposed to be 5~7 mEq/l.
- 2) Remarkable inhibitory effects on uterine contractions were obtained in the 5 goats while they were receiving a loading dose of 4.5 mg/kg/min of MgSO₄ infused intravenously over 30 minutes, followed by a maintenance dose of 80 mg/kg/hr.
- 3) The inhibitory effect of labor is parallel to the serum magnesium levels in goats as well as in humans.
- 4) In 5 pregnant goats treated with this method negligible effects were showed on maternal and fetal cardiovascular functions. No placental transfer of magnesium was observed in goats.
- 5) Based on these results, 32 pregnant goats were treated clinically with MgSO₄ to prevent premature delivery. Uterine contractions were successfully controlled in all the cases, although in 3 cases, adverse reactions were observed, such as tremor, salivation, muscular relaxation and cyanosis. In these three cases, the concentrations in the serum magnesium reached around 8 mEq/l.

In conclusion, intravenous administration of MgSO₄ is effective in preventing the premature delivery. Combined with careful observation of the serum magnesium level and the clinical response of each patient, it is necessary to adjust the dose of intravenous MgSO₄ for preventing the adverse reactions.