

産科學에 있어서 子宮筋弛緩劑

高神大學 醫學部 産婦人科學教室

鄭 載 勳

Tocolytic Agents in Obstetrics

Jae Hoon, Chung, M.D., Ph. D.

*Department of Obstetrics & Gynecology
Kosin Medical College*

= Abstract =

Tocolytic agents have been used to prevent preterm labor. Additionally, they are also used in an acute intrapartum fetal distress, external cephalic version, cervical cerclage, intrauterine growth retardation or in reducing the bleeding from placenta previa.

For tocolytic agents, progestational compounds, betamimetic agents, ethanol, antiprostaglandin agents and oxytocin or vasopressin antagonists are available at present.

The most common cause of neonatal death is prematurity. It consists of about 75% in U.S.A..

To reduce the neonatal death rate, preterm delivery must be prevented theoretically.

In this paper I reviewed, at first, the mechanism of contraction of uterine smooth muscle, and then the action mechanisms, adverse effects, indications, and contraindications of available tocolytic agents.

I. 緒 言

子宮筋弛緩劑는 주로 早産을 防止하기 위하여 使用되나, 그 외에 胎兒困難, 外向性 頭部回轉(external cephalic version), 前置胎盤의 出血, 子宮頸封軸術(cervical circlage) 또는 胎兒發育遲延 等에도 가끔 使用되고 있다.¹⁾

1978年 美國에서 總 分娩의 8~12%가 早産이었으며, 新生兒 死亡의 原因中 早産이 75%를 차지하

였다.^{2, 3)}

産前管理, 分娩術 및 新生兒管理의 改善으로 新生兒死亡率은 현저히 減少하였으나 早産率은 變하지 않았다. 早産이 新生兒死亡의 75%를 차지하는 만큼 早産을 防止하는 것이 新生兒死亡率을 減少시키는 最良이며, 早産兒의 管理에 消耗되는 莫大한 人力과 經費를 節減하는 가장 좋은 方法이라 하겠다.^{4, 5)}

II. 平滑筋收縮의 機轉

子宮筋弛緩劑의 作用機轉을 理解하려면 먼저 子宮筋收縮의 機轉을 알아야 한다. 骨格筋이든 平滑筋이든 筋의 收縮은 actin과 myosin의 相互作用에 의하여 일어난다. 骨格筋에서는 calcium이온이 actin의 troponin과 結合하므로써 troponin과 actin의 結合部位가 느슨해져 actin의 活性化部位를 덮고 있던 tropomyosin이 벗겨짐으로써 active sites가 活性化되어 myosin filament에서 突出된 cross bridges의 heads와 結合하여 筋의 收縮이 일어난다. (Ratchet theory)⁹⁾

筋收縮의 에너지源으로는 ATP가 使用된다. Myosin filaments의 heads가 actin과 結合함으로써 heads의 構造的인 變化가 일어나 ATP結合部位가 露出되어 ATP와 結合한다. ATP가 head와 結合하면 head가 active site에서 떨어져 筋의 弛緩이 일어난다.^{9,18)}

平滑筋의 收縮에서는 骨格筋에서와 類似한 作用機轉(troponinlike mechanism)도 있지만 그렇게 重要하지 않으며 平滑筋의 收縮을 일으키는 가장 重要的 機轉은 MLK(Myosin Light-chain Kinase)에 의한 myosin의 活性化가 일어나는 機轉이다.^{12,13,16,18)}

“calmodulin”은 MLK分子의 一部分으로 생각되는 calcium에 敏感한 酵素로 calcium이온과 結合하면 즉시 MLK를 磷酸化시켜 筋의 收縮이 일어난다.^{12,13,18)}

平滑筋의 收縮이 어떤 機轉에 의하여 일어나는 細胞內 遊離 calcium 이온의 增加가 있어야 筋의 收縮이 일어난다. 電氣的, 化學的, 物理的 또는 호르몬 등의 刺戟에 의하여 平滑筋細胞의 脫分極이 일어나면 細胞內 遊離 calcium 이온의 濃度가 增加한다.

細胞內 遊離calcium이 增加되는 機轉¹³⁾은 첫째는 細胞膜의 voltage dependent channel을 통한 유입, 둘째는 細胞膜의 calcium受容體를 통한 流入(voltage independent channel), 셋째는 細胞膜內面에 結合된 calcium 이온의 遊離, 네째는 細胞內小器管 즉 sarcoplasmic reticulum 등에서 calcium이온 遊離의 4가지가 있다. (Fig. 1)

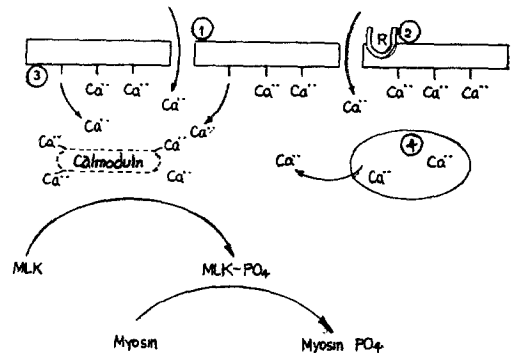


Fig. 1. Mechanisms to increase intracytoplasmic free calcium. The concentration of free calcium(Ca⁺⁺) in the cytoplasm can be increased by entry of calcium through either voltage-dependent(1) or voltage-independent(2), channels the latter frequently linked to receptors(R). also, free calcium concentration can be increased by the release of bound calcium from intracellular binding sites on either the inside of the plasma membrane(3) or in intracellular organelles(4). The increase in free calcium results in calcium binding to calmodulin, which subsequently phosphorylates and activates myosin light kinase(MLK), resulting in the phosphorylation and activation of myosin. (From James M. Robert, M.D., Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. Clinical Obstet. & Gynecol. 27 : 594, 1984)

III. 子宮筋收縮의 調節

子宮筋收縮은 myogenic control, neurogenic control 그리고 호르몬作用에 의하여 調節된다.

A. Myogenic Control

神經이나 호르몬의 刺戟없이 內因性으로 子宮平滑筋의 自然的 收縮이 일어나는 것을 말한다.

(1) Pacemaker 作用

Pacemaker 세포는 nonpacemaker 細胞보다 細胞膜의 休止電位가 낮아(-50mV) 自動적으로 活性化가 일어난다. 이러한 pacemaker 電位가 閾值(threshold)에 도달하게 되면 活動電位(action potential)

을誘發시켜 周圍의 nonpacemaker 細胞를 刺戟시킬 수 있다. J.M. Marshall에 의하면 子宮平滑筋의 어떤 細胞도 pacemaker cell이 될 수 있다고 한다. 그 예로 oxytocin, acetyl-choline, 또는 prostaglandin을 投與하면 nonpacemaker 細胞가 pacemaker로 될 수 있다고 본다. 또한 子宮壁를 伸長시키면 pacemaker 活動을 誘發시키며, 神經이나 호르몬의 作用도 pacemaker 細胞의 活動을 調節할 수 있다고 한다.

Csapo A.I.³⁾에 의하면 pacemaker 活動은 妊娠 初期에는 子宮頸部近處에서 誘發되며 妊娠 末期에는 ovarian.end(cornua)에서 일어난다고 한다.

(2) Propagation

細胞와 細胞사이의 電氣的 흐름은 細胞사이를 連結시켜주는 gap junction을 통하여 일어난다고 한다. ^{6, 7, 12, 13, 18)}

1977년부터 1982년까지 Garfield의 研究에 의하면 rat, guinea pig, sheep 그리고 人에서 공히 gap junction이 妊娠全般에 걸쳐 없거나 또는 낮은 頻度로 있다가 妊娠末期에 증가하며 分娩中에 頻도가 가장 높고 크기도 증가하여 分娩後 24時間內에 사라지기 始作한다고 하였다. gap junction이 分娩直前, 分娩中 그리고 分娩直後에 한하여 存在한다는 것은 産科的으로 重要な 意味를 가지고 있다. 즉 滿期以前에는 細胞사이의 gap junction이 없으므로 電氣的, 物質的 交換을 制限시켜 妊娠을 繼續維持시켜 주고 分娩直前 또는 分娩中에 gap junction이 갑자기 증가되어 效果的인 子宮收縮이 일어나게 된다.

B. 神經調節

神經作用은 自律神經系에서 分泌되는 神經傳達物質에 의해 平滑筋의 收縮을 刺戟하거나 沮害하는 作用을 말한다.

一般的으로 子宮收縮은 筋內因性 및 호르몬 作用에 의해 調節되고 神經調節은 重要하지 않다고 한다. 그 예로 脊髓나 末梢神經을 切斷하여도 妊娠과 分娩에 큰 영향을 미치지 않는다. 다만 神經作用은 筋內因性 作用에 添加되어 나타날 뿐이다.

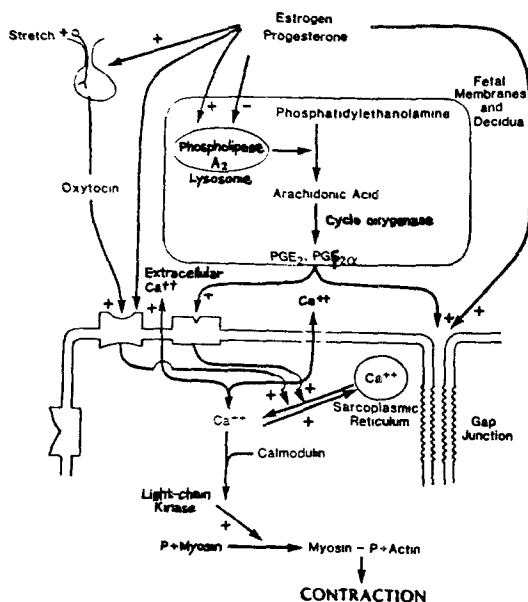


Fig. 2. Intracellular and extracellular events resulting in uterine contractions.

(From George D. Carson, M.D., Tocolytic Therapy. Current Problems in Obstetrics & Gynecology. VI: 14, 1983)

C. 호르몬에 의한調節(Fig. 2)

子宮筋의 收縮은 여러가지 호르몬 즉 steroid 호르몬, prostaglandins, oxytocin 그리고 relaxin 등에 의해 많은 지배를 받고 있다. 각 호르몬의 作用機轉을 살펴보면

(1) Steroid 호르몬

1981年 Csapo A.I.^{3,4)}는 “progesterone block theory”를 提案하였다. 즉 妊娠이 維持되는 것은 progesterone이 子宮筋收縮을 抑制시키기 때문이라 하였다. 이것은 나중에 “seesaw theory로 發展하는데 이 理論에 의하면 妊娠의 維持와 妊娠末期에 子宮收縮이 일어나는 것은 刺戟劑 즉 estrogen, prostaglandins, oxytocin 등과 抑制劑 즉 progesterone 사이의 均衡과 不均衡에 의해 일어난다고 하였다.

Garfield^{6,7,13)}의 動物(rat)實驗에서 妊娠末期나 早産이 일어날 때는 progesterone值가 減少하고 estradiol, prostaglandin과 gap junction area는 增加하는

것으로 나타났다. 그러나 人間에서는 progesterone의 減少는 일어나지 않고 estrogen은 上昇한다고 하였다. estrogen과 progesterone은 子宮筋에 대해 서로 反對作用을 나타낸다. 즉 estrogen은 子宮筋을 刺戟하고 progesterone은 抑制的으로 作用한다. 그 作用機轉을 보면 progesterone은 gap junction 形成을 抑制시키고 estrogen은 亢進시키며 progesterone은 細胞內 lysosomal membrane을 安定化시켜 prostaglandin의 生成과 分泌를 抑制시키는 反面 estrogen은 lysosomal membrane을 弱화시켜 prostaglandin의 生成과 分泌를 增加시킨다.¹⁾

(2) Prostaglandins

prostaglandin이 子宮收縮에 關與한다는 證據로는 첫째 妊娠末期나 早産中에 prostaglandin 生成이 增加하며 둘째 prostaglandin은 妊娠의 어느 段階에서도 子宮收縮을 일으킬 수 있다. 세째 prostaglandin 抑制劑에 의하여 子宮收縮이 抑制될 수 있다는

것이다.

前述한 바와 같이 progesterone은 prostaglandin의 生成과 分泌를 抑制하고 estrogen은 그 反對作用을 나타낸다.¹⁾ 또한 子宮筋을 伸張시키거나 收縮시키면 prostaglandin의 分泌가 增加하게 된다.

prostaglandin(PG)E₁, PGE₂ 그리고 PGF_{2α}는 直接 子宮筋을 收縮시키는 作用도 있지만 間接적으로 gap junction 形成을 增加시켜 效果的인 子宮收縮이 일어나게 한다. PGI₂는 다른 PG와는 다르게 細胞內 cyclic AMP를 增加시켜 細胞內 遊離 Ca⁺을 減少시킴으로써 子宮筋의 弛緩을 일으킨다.

(3) Oxytocin

陣痛을 誘發시키기 위하여 흔히 使用되는 oxytocin의 妊娠中 血中濃度는 陣痛이 始作되기 前까지는 上昇하지 않는다. 1978年 Dawood M.Y.의 研究에 의하면 子宮頸部나 膣의 開大가 있을 때 oxytocin이 分泌된다고 한다. 즉 分娩 第二期나 三期에

Table 1. Tocolytic Agents

Tocolytic agents	Mechanism of action	Representative drugs
Progestational compounds	Inhibition of myometrial cell excitability and conductivity	Progesterone 17 Hydroxyprogesterone caproate
Betamimetic agents	Activation of myometrial β_2 receptors	Isoxsuprine Ritodrine Fenoterol Terbutaline Salbutamol Hexoprenaline
Ethanol	Inhibition of neurohypophyseal secretion	Liquor
Nonsteroidal antiinflammatory agents	Inhibition of prostaglandin synthesis and action	Salicylates Indoles Arylpropionic acids Fenamates
Calcium antagonists	Inhibition of myometrial Ca ²⁺ uptake	Nifedipine Magnesium sulfate
Oxytocin or vasopressin antagonists	Blocking of myometrial oxytocin receptors	Oxytocin or vasopressin analogues

oxytocin이 增加하기 始作한다. 이렇게 함으로써 胎兒의 娩出을 容易하게 하고 産後子宮出血을 防止하며 乳房의 乳汁分泌를 促進시켜 준다. 動物實驗에 의하면 妊娠末期나 陣痛期間中에 oxytocin 受容體數가 增加하여 oxytocin에 대한 反應度를 높여준다고 한다.^{7,13,15,19)} oxytocin의 作用機轉은 oxytocin 受容體에 結合하여 細胞內로 칼슘이온의 流入을 促進시키고 gap junction의 細孔을 開大시켜 細胞사이의 傳導를 容易하게 하며 間接的으로는 steroid호르몬의 生成을 增加시켜 PG 分泌를 促進시킨다.

妊娠末期에 oxytocin에 대한 子宮筋의 反應度가 增加되는 理由로는 첫째 oxytocin 受容體數의 增加, 둘째 gap junction의 增加, 세째 PG 生成能力의 增加로 볼 수 있다.

(4) Relaxin^{12,13,18)}

relaxin은 胎盤이나 脫落膜에서도 少量 만들어지나 주로 黃體에서 生成되는 卵巢호르몬으로 妊娠中에는 더욱 增加하는 것으로 되어 있다. 그 作用으로는 첫째 恥骨結合部位를 弛緩시키며, 둘째 子宮筋細胞膜의 adenylyclase를 活性化시켜 細胞內 cyclic AMP를 增加시킴으로써 子宮收縮을 阻害하는 作用이 있으며 세째 子宮의 膠原質生成을 調節하며 네째 子宮頸部를 軟化시킨다.

IV. 子宮筋弛緩劑(Table 1)

1. β-交感神經興奮劑

1) 藥劑의 種類

Isoxuprine, ritodrine, terbutaline, salbutamol, fenoterol 및 hexoprenaline 등이 있다. 이 藥劑들 중 美國 FDA의 公認을 얻은 것은 ritodrine(Youtopar®) 뿐이다.

2) 作用機轉^{8,13,14)}(Fig. 3)

β-交感神經興奮劑가 細胞膜에 있는 受容體와 結合하여 adenylyclase를 活性化시킨다. 이 adenylyclase가 細胞內의 ATP를 cyclic AMP로 轉換시켜 細胞內 cyclic AMP가 增加하게 된다. cyclic AMP의 增加가 子宮筋弛緩作用을 나타내는 4가지 機轉을 보면, 첫째 細胞內 protein kinase를 活性化시켜 칼슘이온과 結合하게 함으로써 細胞內 遊離칼

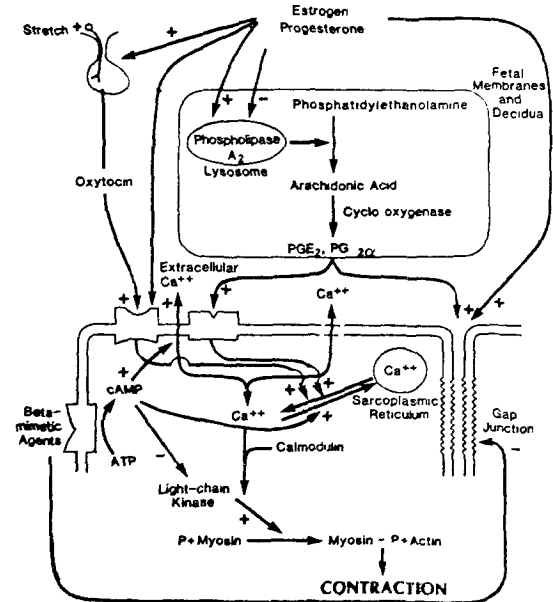


Fig. 3. The mechanism of interference with uterine contraction of β-mimetic agents.(From George D. Carson, M.D., Tocolytic therapy, current problems in Obstetrics & Gynecology, VI: 19, 1983)

슘이온의 濃度를 減少시키며 둘째, 細胞膜을 통한 칼슘이온의 流出을 增加시키며 세째, MLK를 磷酸化시켜 calcium-calmodulin에 의한 MLK의 活性化를 阻害한다. 여기서 알아야 할 것은 calcium-calmodulin에 의해서 活性化된 MLK는 myosin을 活性化시킬 수 있으나 cyclic AMP에 의해서 磷酸化된 MLK는 myosin을 活性化시킬 수 없다는 것이다. 네째, 細胞사이의 gap junction數를 減少시킨다.

3) 副作用

母體에 대한 副作用으로는 血管擴張, 低血壓, 頻脈, 不整脈, 心筋虛血, 肺浮腫, 過血糖, 高인슐린症, 低칼륨血症 및 乳酸酸症 등이 있으며 胎兒에 대한 副作用으로는 頻脈, 高 또는 低血糖 등이 있으나 一般的으로 症狀이 輕微하여 妊婦나 胎兒가 감당할 수 있는 정도로 생각된다.

4) 效果

約 80%에 있어서 3日以上 分娩을 遲延시킬 수 있으며 특히 頸管開大가 3cm 미만인 경우에는 平均 21.6日 정도 遲延시킬 수 있다고 한다.

2. 黃酸마그네슘($MgSO_4 \cdot 7H_2O$)

마그네슘이온은 神經筋接合部에서 acetylcholine 分泌를 妨害하여 curare樣 作用을 나타내며 다른 하나는 칼슘이온과 拮抗作用을 하여 細胞膜電位를 變化시킨다는 說이 있다. 이리하여 이 藥劑는 주로 임신성고혈압 환자에 쓰여 왔으며 近年에는 子宮筋弛緩劑로도 쓰여지게 되었다.^{13,17,18)}

1) 作用機轉

첫째, 칼슘이온과 拮抗함으로써 calmodulin의 活性化를 妨害한다.

둘째, 細胞內로 칼슘流入을 沮害한다.

2) 副作用

母體의 副作用은 血中濃度 10mEq/dl에서 深部 腱反射의 消失, 10~12mEq/dl에서 呼吸困難, 12mEq/dl 以上에서 呼吸停止를 일으킬 수 있으며 드물게 肺浮腫을 유발할 수도 있다.

胎兒側 副作用으로는 Apgar 指數의 減少, 胃腸管運動의 低下, 低칼슘血症 등이 있다.

3) 效果

約 77%에서 24時間 以上 分娩을 遲延시킬 수 있다.

3. 酒精(ethanol)

子宮筋弛緩劑로 가장 먼저 使用된 藥劑로 요사이 는 더욱 效果의인 藥劑가 많이 開發되어 잘 使用되지 않으나 다른 藥劑의 臨床實驗時 對照藥劑로 가끔 使用된다.^{2,12,13)}

1) 作用機轉

첫째 神經下垂體를 抑制하여 oxytocin分泌를 妨害한다. 둘째 直接 子宮筋收縮을 妨害한다.

2) 副作用

母體의 副作用으로는 脫水를 同伴한 宿醉, 乳酸血症, 頭痛, 惡心 및 嘔吐 등이 있다. 胎兒側 副作用은 低 Apgar指數, 呼吸困難症, 新生兒死亡率의 增加 등이 있다.

3) 效果

約 68%에서 3日 以上 分娩을 遲延시킬 수 있다.

4. Prostaglandin 生成酵素 抑制劑^{2,10)}

1) 藥劑의 種類

salicylate, indomethacin, naproxen 및 meclofenamic acid 등이 있다.

2) 作用機轉

cyclooxygenase 酵素를 抑制시켜 prostaglandin 生成을 沮害한다.

3) 副作用

母體의 副作用으로는 胃腸管의 刺戟, 子宮血流量의 減少, 血小板機能 및 子宮收縮의 低下로 인한 產後出血, 肺浮腫 등이 올 수 있다.

4) 效果

約 80%에서 7日 以上 分娩을 遲延시킬 수 있다.

5. 칼슘 拮抗劑^{4,13,18)}

藥劑의 種類로는 Verapamil, Nifedipine 등이 있으며, 作用機轉은 細胞膜을 통한 칼슘의 流入을 妨害한다. 副作用으로는 血管擴張, 房室結節傳導障礙, 紅潮, 頻脈, 頭痛 및 眩暈 등이 있으며 아직 臨床研究 중에 있는 藥劑이다.

6. Diazoxide^{13,18)}

強力한 血壓降下劑로서 子宮收縮을 抑制하는 作用을 가지고 있다. 作用機轉은 直接 子宮筋에 作用하는 것으로 알려져 있으며 副作用으로는 低血壓, 頻脈, 心搏出量의 增加, 高血糖, 高尿酸症 및 水分, sodium, potassium, chloride, bicarbonate의 貯溜가 생긴다. 이와 같은 副作用이 심하여 子宮筋弛緩劑로 使用하기는 힘들다고 생각한다.

7. Progestins^{12,13)}

progesterone은 哺乳類의 妊娠을 維持시키는데 매우 重要하며 陣痛의 誘發이 progesterone을 遮斷시킴으로써 일어난다는 “progesterone block theory”가 主唱되기도 하였다.

1979年 Johnson 등은 早產豫防의 目的으로 17 α -hydroxyprogesterone caproate(Delalutin)를 1週 間

隔으로 妊娠全般에 걸쳐 注射한 結果 早産率이 減少되었다고 報告하였다. 1960年 Fuchs 등은 子宮收縮이 일단 始作되면 progesterone이나 me-droxy-progesterone acetate를 毎日 投與하여도 子宮收縮이 抑制되지 않았다고 報告하였으며 現在도 progesterone이 子宮收縮을 抑制하는데는 많은 時間이 걸리므로 豫防적으로는 使用될 수 있지만 子宮筋弛緩劑로 使用하기는 어려운 실정이다.

8. 麻藥 및 鎮靜劑¹³⁾

meperidine, morphine, secobarbital 등이 早産을 效果的으로 抑制시킨다는 證據는 아직 없으며 胎兒 또는 新生兒抑制, 吸引性肺炎 등의 副作用이 심하여 子宮筋弛緩劑로 使用하지 말아야 한다.

IV. 使用方法的 實際^{13, 18)}

1. 患者의 選擇

一般的으로 妊娠 20~36週 사이, 豫想 胎兒體重이 2,500gm以下, 子宮收縮이 10分마다 있으면서 30秒以上 持續할 때 그리고 頸管開大가 4cm 以下일 때로 되어 있다.

2. 子宮筋弛緩劑 使用의 禁忌事項

切迫分娩, 胎兒死亡, 胎兒畸形, 胎兒困難, 成熟胎兒, 심한 腔出血, 胎盤早期剝離, 妊娠性 高血壓 및 羊膜炎 등이 있는 경우에는 子宮筋弛緩劑를 使用하지 말아야 한다.

3. β -交感神經興奮劑 使用의 禁忌事項

妊娠의 心臟疾患, 糖尿病, 甲狀腺機能亢進症 등이 있는 경우에는 β -交感神經興奮劑를 쓸 수가 없다.^{11, 13)}

4. 子宮筋弛緩의 失敗要素

羊膜破裂, 3cm 以上の 頸管開大, 50% 以上の 頸管短縮, 妊婦의 感染(腎盂腎炎), 腔出血, 畸形子宮 및 多胎妊娠 등이 있을 경우에는 子宮筋弛緩劑 使用時 失敗할 可能性이 높다.

V. 結 論

早産으로 인한 新生兒死亡率을 減少시키기 위해서는 徹底한 産前管理를 통하여 早産의 徵候가 있는 경우에는 禁忌症을 除外하고 積極적으로 子宮筋弛緩劑를 使用하여 可能的 限 分娩을 遲延시킴으로써 未熟兒나 新生兒 呼吸困難症을 防止하는 것이 子宮筋弛緩劑 使用의 가장 理想的인 目標라고 생각한다.

REFERENCES

1. Abel MH, Baird DT : The effect of 17 β -estradiol and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in Organ culture. Endo. 106 : 1599, 1980
2. Carson GD : Tocolytic Therapy. Current Problems in Obstetrics and Gynecology. 7 : 4, 1983
3. Csapo AI, Eskola J, Ruttner Z : The biological meaning of progesterone levels Prostaglandins. 19 : 203, 1980
4. Csapo AI, Puri CP, Tarro S, Henzl MR : Deactivation of the uterus during normal and premature labor by the calcium antagonist nifedipine. Am. J. Obstet. Gynecol. 142 : 483, 1982
5. Fall O, Nilsson A : External cephalic version in breech presentation. Obstetrics & Gynecology. 53 : 712, 1979
6. Garfield RE : Control of myometrial function in preterm versus term Labor Clinical Obstetrics & Gynecology 27 : 572, 1984
7. Garfield RE, Hayashi RH : Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. Am J. Obstet. Gynecol. 140 : 254, 1981
8. Garfield RE, Sims SM, Kannan MS, Daniel EE : Possible role of gap junctions in activation of myometrium during parturition. Am J Physiol. C. 168 : 235, 1978
9. Guyton AC : Textbook of Medical physiology.

- 7th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1985, pp 124~147
10. Manchester D, Margolis HS : Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertensin of the newborn. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126 : 463, 1978
 11. Philipsen T, Eriksen PS, Lynggard F : Pulmonary edema following ritodrine-saline infusion in premature labor. *Obstet. Gynecol.* 58 : 304, 1981
 12. Prichard JA, MacDonald PC, Gant NF : *Williams Obstetrics*. 17th ed. New York, Appleton-Century/Crofts, 1985, pp 295~306, pp 750~754
 13. Richter R, Hinselmann MJ : The treatment of threatened premature labor by betamimetic drugs : A comparison of Fenoterol and Ritodrine. *Obstet. Gynecol.* 53 : 81, 1979
 14. Schenken RS, Hayashi RH : Treatment of premature labor with betasympathomimetics : Results with isoxsuprine. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137 : 773, 1980
 15. Soloff AM : Oxytocin receptors and Parturition. *Endocrinology* 106 : 730, 1980
 16. Spearing G : Alcohol, Indomethacin, and Salbutamol. *Obstet. Gynecol.* 53 : 171, 1979
 17. Steer CM, Petrie RH : A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 129 : 1, 1977
 18. Stull JT, Blumenthal DK : Regulation of contraction by myosin phosphorylation. *Biochemical Pharmacology.* 29 : 2537, 1981
 19. Vasicka A, Kumaresan P : Plasma oxytocin in initiation of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130 : 263, 1978
-