

論 文 要 旨

Shakuyaku-kanzo-to inhibits smooth muscle contractions of human pregnant uterine  
tissue in vitro

(ヒト妊娠子宮平滑筋収縮に対する芍薬甘草湯の効果についての検討)

関西医科大学産科学婦人科学講座  
(指導：神崎秀陽 教授)

辻 祥子

## 【はじめに】

芍薬と甘草の2種類の生薬からなる芍薬甘草湯は、その鎮痛・鎮痙作用により、平滑筋収縮によっておこる過度の腸管運動や骨格筋の痙攣によって起こるこむら返りなどの治療薬として繁用される漢方薬である。最近ではERCPの前投薬としても使用され十二指腸に対する抗痙攣効果が報告されている。以前、芍薬甘草湯はウサギ結腸でアセチルコリン(ACh)による収縮を抑制することが報告された。また、甘草の主成分であるグリチルリチンにはAChによる収縮を抑制する作用があるが、芍薬の主成分であるペオニフロリンには抑制作用がないことがブタの結腸で報告された。しかしながら、ヒト妊娠子宮平滑筋への作用についてはあまり知られていない。今回、我々は芍薬甘草湯とその構成生薬である芍薬ならびに甘草のヒト妊娠子宮平滑筋への作用について検討した。

## 【研究方法】

<ヒト妊娠子宮平滑筋収縮に対する芍薬甘草湯の影響>

産科適応による帝王切開時に子宮横切開部上縁より組織標本を採取した。患者の妊娠週数は37-38週で年齢は23-39歳であった。帝王切開の適応は既往帝王切開、児頭骨盤不均衡、骨盤位、子宮筋腫核出後妊娠、双胎妊娠であった。組織標本は採取後直ちにVia Spanで冷蔵保存し、24時間以内に実験に使用した。

採取したヒト妊娠子宮平滑筋を試験管内でオキシトシン、PGF<sub>2α</sub>、高濃度KCLにて収縮を誘導した。この収縮に対し芍薬甘草湯・芍薬・甘草の抑制効果を検討した。また、自律収縮を起こしたヒト妊娠子宮平滑筋に関しても同様の検討を行った。なお、検体はすべてインフォームドコンセント下に同意が得られたものを使用した。

## 【結果】

ヒト妊娠子宮平滑筋に対して芍薬甘草湯は濃度依存性に収縮を抑制した。その効果は100 μg/mlより出現し800 μg/mlで最大となった。15症例を検討したところ、芍薬甘草湯のオキシトシン誘導収縮に対するIC<sub>50</sub>(収縮抑制率50%)は約440 μg/mlであった。オキシトシン、PGF<sub>2α</sub>、高濃度KCLによる誘導収縮ならびに自律収縮に対する収縮抑制効果を検討すると、全ての収縮に対して抑制効果を認めたが、その強さはそれぞれで異なっていた。自律収縮は芍薬甘草湯500 μg/mlで完全に抑制されたが、オキシトシン、PGF<sub>2α</sub>による誘導収縮は完全には抑制されなかった。芍薬甘草湯1000 μg/mlではオキシトシン、PGF<sub>2α</sub>による誘導収縮は完全に抑制されたが、高濃度KCLによる誘導収縮は完全には抑制されなかった。

オキシトシン誘導収縮に対する芍薬甘草湯とその構成生薬である芍薬、甘草の抑制効果を検討したところ、芍薬甘草湯(500 μg/ml)ならびに甘草(250 μg/ml)は収縮を抑制したが、芍薬(250 μg/ml)では抑制されなかった。なお、芍薬甘草湯は1:1の比率で芍薬と甘草を含む。そのため、今回芍薬甘草湯の濃度は500 μg/ml、芍薬および甘草の濃度は250 μg/mlに調整した。

## 【考察】

高濃度 KCL は電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$ チャンネル (VDCC) を活性化し、 $\text{Ca}^{2+}$ 流入を促進することで平滑筋を収縮させる。オキシトシン、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  はそれぞれの受容体を介してフォスファチジルイノシトール回転を促進し、その過程でイノシトール 3 リン酸とジアシルグリセロールが産生される。イノシトール 3 リン酸は細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を上昇させ平滑筋の収縮を起こし、ジアシルグリセロールは PKC を活性化し平滑筋収縮を起こす。芍薬甘草湯はヒト妊娠子宮平滑筋のオキシトシン誘導収縮だけでなく  $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、高濃度 KCL による誘導収縮、自律収縮に対しても抑制効果を示した。それぞれの誘導収縮に対する芍薬甘草湯の抑制効果は  $500 \mu\text{g/ml}$  の濃度では、全てにおいて同じようなものであったが、芍薬甘草湯  $1000 \mu\text{g/ml}$  は、オキシトシンと  $\text{PGF}_{2\alpha}$  による誘導収縮を 100%抑制するのに対して、高濃度 KCL では 60%抑制に留まった。その抑制の強さは自律収縮 > オキシトシン =  $\text{PGF}_{2\alpha}$  > 高濃度 KCL の順であった。

これらの事から芍薬甘草湯の収縮抑制メカニズムは VDCC を介する経路だけではなく、イノシトールリン酸もしくは cAMP, cGMP, PKC, RhoA などの経路を抑制することが示唆された。この収縮抑制メカニズムの解明には今後更なる研究が必要である。

今回、芍薬甘草湯、芍薬、甘草それぞれの効果を調べ、芍薬甘草湯と甘草にヒト妊娠子宮平滑筋収縮に対する抑制効果を認めたが、芍薬では収縮抑制を認めなかった。この事から芍薬甘草湯の抑制効果は芍薬ではなく甘草に由来するものと推察された。

芍薬甘草湯の直接的なヒト妊娠子宮平滑筋収縮抑制効果を示したのは、今回の我々の報告が初めてである。その機序は不明であるが、この結果は切迫早産の治療薬としての芍薬甘草湯の可能性を示唆するものである。しかし、長期の芍薬甘草湯使用に対しては偽アルドステロン血症が報告されているため、その使用には注意が必要である。