

# 論 文 要 旨

Two-step inhibitory effect of kanzo on oxytocin-induced and prostaglandin  
 $F_{2\alpha}$ -induced uterine myometrial contractions.

(オキシトシン及びプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導子宮平滑筋収縮に  
対する甘草の二段階抑制効果)

関西医科大学産科学婦人科学講座  
(指導：神崎秀陽 教授)

角 玄一郎

## 【研究目的】

芍薬甘草湯は芍薬と甘草の2種類の生薬からなり、こむら返り等の筋肉の急激な痙攣を伴う痛みに繁用される漢方薬である。以前我々は、芍薬甘草湯の甘草エキスがヒト妊娠子宮平滑筋に対し収縮抑制効果を示すことを報告した。今回、さらに作用機序解明のために、甘草エキスとその主要成分のグリチルリチンならびにグリチルリチンの主要な代謝産物であるグリチルレチン酸のラット及びヒト妊娠子宮平滑筋収縮に対する影響について検討した。

## 【研究方法】

妊娠37～38週に既往帝王切開、骨盤位、子宮筋腫核出術後妊娠などの産科適応による予定帝王切開を受けた患者（妊娠37～38週）から、文書によるインフォームドコンセントを取得した。子宮筋組織サンプルは手術時に子宮切開創上縁より採取し、直ちにVia Spanで氷冷保存し24時間以内に実験に使用した。ラットは妊娠18、21日を用いた。

採取組織から筋切片を作製し、生理的栄養液を満たしたマグヌス装置に懸垂し、その収縮力をトランスデューサを介して圧アンプで増幅後、レコーダに記録した。オキシトシンまたはPGF<sub>2α</sub>を加え周期的収縮を誘導し、芍薬、ペオニフロリン、甘草、グリチルリチン、グリチルレチン酸を添加して誘導収縮に対する抑制効果を評価した。

## 【結果】

オキシトシンならびにPGF<sub>2α</sub>誘導ヒト妊娠子宮収縮に対し、芍薬エキス、ペオニフロリン、グリチルリチンは収縮抑制効果を示さなかったが、甘草エキス、グリチルレチン酸は収縮抑制効果を示した。オキシトシンによるラット妊娠子宮平滑筋収縮に対しては、ヒトと同様、芍薬エキス、ペオニフロリン、グリチルリチンは抑制効果を示さなかったが、甘草エキス、グリチルレチン酸は抑制効果を示した。またPGF<sub>2α</sub>によるラット妊娠子宮平滑筋収縮に対しても、ヒトと同様芍薬エキス、ペオニフロリン、グリチルリチンは抑制効果を示さなかった。一方、甘草エキス並びにグリチルレチン酸は、ヒトと異なり一度収縮増強効果を示した後に抑制効果を示した。しかし最終的な抑制効果はヒトと同様であった。

## 【考察】

芍薬と甘草の2種類の生薬よりなる芍薬甘草湯は、急性の平滑筋や骨格筋の痙攣性疼痛に効果を示す漢方薬である。我々は芍薬甘草湯、甘草にはヒト妊娠子宮平滑筋収縮抑制効果を認めるが、芍薬には認めなかったことを以前報告しており、今回、それらに加えてペオニフロリン、グリチルリチン、グリチルレチン酸のラット及びヒト妊娠子宮平滑筋に対する効果を検討したところ、甘草とグリチルレチン酸に抑制効果を認めしたが、芍薬やペオニフロリンには抑制効果を認めなかった。

哺乳類の妊娠の維持や陣痛発来にはオキシトシンのみならずプロスタグランジンが重要な役割を果たしている。今回の研究では、甘草エキスやグリチルレチン酸がPGF<sub>2α</sub>誘導収縮に対してはヒトとラットで異なる反応を示した。グリチルレチン酸の誘導體であるカルベノキソロンにはプロスタグランジン分解酵素である15-hydroxy-PG-dehydrogenaseやdelta 13-PG-reductaseの活性を阻害する作用があると報告されており、ラットに対しては、グリチルレチン酸が子宮筋に存在する上記の代謝酵素を一時的に抑制し、収縮増強効果を示したと考えられるが詳細は不明である。また、甘草エキスの一時的収縮増強作用に関してもその詳細は不明であるが、甘草エキス内にグリチルレチン酸と同様のプロスタグランジン代謝酵素阻害作用を持つ物質が存在する可能性が考えられる。しかし、PGF<sub>2α</sub>誘導ヒト妊娠子宮収縮においてはその様な一時的増強効果は認めず、ヒトとラットの種差による作用の違いがあることも示されたため、甘草エキスやグリチルレチン酸は妊婦に対して比較的安全に使用できるものと思われる。

本研究によって、甘草やグリチルレチン酸がオキシトシンならびにPGF<sub>2α</sub>誘導妊娠子宮筋収縮を抑制することが明らかとなり、芍薬甘草湯は少なくとも2段階で妊娠子宮筋の収縮を抑制することも示され、早産の治療薬として使用できる可能性が示唆された。