

## 当帰芍薬散エキスとその血清の子宮筋収縮に対する作用

櫛引美代子,\*<sup>a)</sup>吉崎 克明,<sup>a)</sup>田中 俊誠,<sup>b)</sup>福島 峰子<sup>c)</sup><sup>a)</sup>秋田大学医療技術短期大学部, <sup>b)</sup>秋田大学医学部産科婦人科学講座, <sup>c)</sup>秋田東洋医学研究所

## Study on the effect of Toki-shakuyaku-san extract and its serum in rats myometrial contraction

Miyoko KUSHIBIKI,\*<sup>a)</sup> Katsuaki YOSHIKAWA,<sup>a)</sup> Toshinobu TANAKA,<sup>b)</sup> Mineko FUKUSHIMA<sup>c)</sup><sup>a)</sup>Akita University College of Allied Medical Science,<sup>b)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University School of Medicine, <sup>c)</sup>Akita Oriental Institute

(Received February 2, 2000. Accepted May 12, 2000.)

## Abstract

A study was performed to examine the effect of Toki-shakuyaku-san (TJ-23, TSS) on myometrial contraction of non-pregnant rats. TSS extract was applied to strips of dissected uterine muscle, and serum obtained from animals after oral administration of TSS (TSS serum) was applied to *in situ* and *in vivo* preparations. Prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) and a high K<sup>+</sup> concentration (HK) were used for inducing muscle contraction. TSS extract and TSS serum reduced the strength of PGF<sub>2α</sub>-induced contraction. The effect of TSS extract was dose-dependent, whereas that of TSS serum was dose-independent. HK-induced contraction was inhibited by TSS extract but facilitated by TSS serum. *In vivo* experiments to examine the effect of TSS serum on PGF<sub>2α</sub>-induced uterine contractions demonstrated an inhibitory effect similar to that in *in situ* experiments. A method using serum obtained from animals orally administered Kampo medicine may be indispensable for examining the efficacy of such medicine when both *in situ* and *in vivo* experiments carried out by oral administration are difficult.

**Key words** *in situ*, *in vivo*, Kampo medicine, myometrial contraction, Toki-shakuyaku-san extract, Toki-shakuyaku-san serum.

**Abbreviations** HK, high K<sup>+</sup> concentration; PGF<sub>2α</sub>, Prostaglandin F<sub>2α</sub>; TSS, Toki-shakuyaku-san (Dang-Gui-Shao-Yao-San), 当帰芍薬散.

## 緒 言

当帰芍薬散 (ツムラ, TJ-23, TSS) が臨床的に切迫早産患者の子宮収縮を抑制した<sup>1,2)</sup>ことは知られている。その作用機序として、当帰芍薬散投与によって血中 PGE 値の低下がみられることから PGE 生合成に抑制的に作用すると考えられている<sup>1)</sup>。また、培養子宮筋を用いた当帰芍薬散生薬の *in vitro* 実験により iNOS を介する子宮筋の NO 産生系を誘導して子宮の弛緩をもたらすと

いう報告<sup>3)</sup>がある。一方、漢方薬は経口投与されることがほとんどであり、その構成生薬が代謝、分解された後吸収された成分がどのような作用を示すのか、生体内の各臓器にどのような作用をもたらすのかを調べるのは困難なことが多い。また、漢方薬は経口投与して血清中に取り込まれた成分とエキス中の成分は異なることも考えられる。これまでに、小柴胡湯については漢方薬投与後の血清を用いてその作用を調べた萩原<sup>1)</sup>の実験報告がある。

そこで、筆者らは漢方薬を経口投与した後に採取した

\*〒010-8543 秋田市本道 1-1-1  
1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan

血清, すなわち漢方薬血清を用いて漢方薬の作用を検討した。本研究では, 当帰芍薬散エキス (TSS エキス) と当帰芍薬散血清 (TSS 血清) の子宮筋収縮に対する作用について, 摘出標本を用いた実験 (*in situ*) および生体内実験 (*in vivo*) を行って比較検討した。

### 材料と方法

- 1) ウィスター系非妊娠ラットの摘出子宮筋標本を用いて, 子宮体部筋の標本作製および実験装置は従来の方法に従って, マグヌス法により等張性収縮を測定した。<sup>3,4)</sup> 1 g/kg 体重で TSS エキスを経口投与して3時間後に採取した血清を TSS 血清として用いた。
- 2) 収縮誘発物質には受容体を介する収縮をもたらすプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  (PGF $_{2\alpha}$ ) および脱分極性収縮をもたらす高濃度カリウム液 (HK) を用いた。
- 3) *in situ* 実験では, TSS エキスは, 0.4, 1, 2, 4, 10 mg/ml の5濃度について, TSS 血清は, 5, 10, 20, 40  $\mu$ l/ml の4濃度について検討した。
- 4) *in vivo* 実験では, TSS 血清 500  $\mu$ l を 50  $\mu$ l/min の速度で静脈内注入して検討した。なお, 0.16  $\mu$ g/PGF $_{2\alpha}$ /g 体重を1分間で静脈内注入した。

PGF $_{2\alpha}$  または HK のみによって誘発される収縮をコントロールとし, TSS エキスまたは TSS 血清を作用させたときの PGF $_{2\alpha}$  または HK 誘発による収縮とコントロールとの比 (response ratio) で効果をみた。

統計学的解析は一元配置分散分析および Tukey's-test を用い,  $p < 0.05$  を有意とした。

### 結 果

TSS エキスは, PGF $_{2\alpha}$  および HK 誘発の子宮筋収縮に対する収縮強度を抑制し, その抑制効果はいずれも濃度依存性であった。2 mg/ml 濃度で収縮強度を 30 % 抑制し, 4 mg/ml 濃度では 70 % の抑制効果を示した ( $p < 0.01$ , Fig. 1)。TSS エキスは, HK 誘発の収縮に対しても濃度 2 mg/ml, 4 mg/ml で, それぞれ 40 %, 80 % の抑制効果を示した ( $p < 0.01$ , Fig. 1)。なお, HK 誘発の収縮は強縮のことが多かったので, 収縮頻度に関する解析はできず, 収縮強度のみの解析を行った。

TSS 血清は, PGF $_{2\alpha}$  誘発の子宮筋収縮に対して収縮強度を 10  $\mu$ l/ml で 35 %, 20  $\mu$ l/ml 濃度で 30 % 抑制し, コントロール血清に比して有意であった ( $p < 0.05$ , Fig. 2)。しかし, TSS 血清の抑制効果は濃度依存性が認められず, エキスと異なる効果を示した。また, TSS 血清は HK 誘発の子宮筋収縮に対して抑制効果が認められず, むしろ増強させた (response ratio  $\geq 1$ )。

*in vivo* 実験において, PGF $_{2\alpha}$  のみを静注して誘発されたコントロール収縮に比べて, TSS 血清投与後の PGF $_{2\alpha}$  誘発の子宮収縮は抑制されていることが認められた。

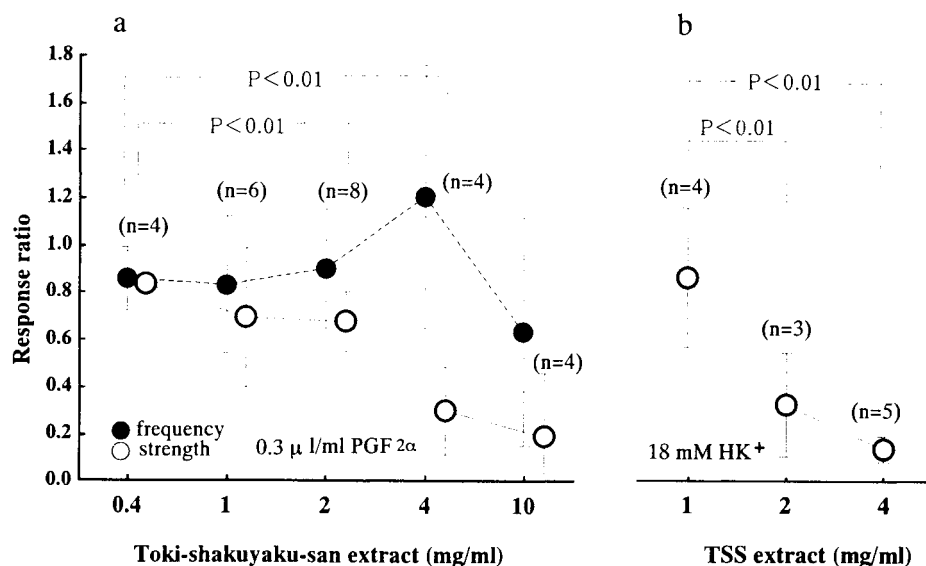


Fig. 1 Effects of Toki shakuyaku-san (TSS) extract on response ratios in frequency and strength of PGF $_{2\alpha}$  induced (a) and high K $^{+}$ -induced (b) myometrial contraction.

mean  $\pm$  S.D.

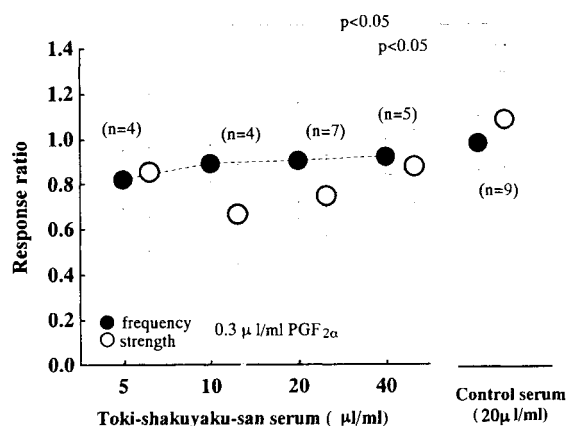


Fig. 2 Effects of Toki-shakuyaku-san serum and control serum on response ratios in frequency and strength of  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced myometrial contraction.

mean ± S.D.

## 考 察

TSS エキスと TSS 血清は、いずれも  $\text{PGF}_{2\alpha}$  誘発の摘出子宮筋の収縮強度を抑制した。また、TSS 血清の作用は、摘出標本と生体内標本のいずれにおいても  $\text{PGF}_{2\alpha}$  誘発の収縮に対して抑制効果を示すという類似の作用結果を得た。しかし、TSS エキスと TSS 血清の作用において、エキスでは濃度依存性に子宮筋収縮を抑制し、血清の収縮抑制効果は濃度依存性でなかったことが異なる点である。このことから、生薬を原料とする漢方薬の作用は、経口服用における用量依存性がないか、もしくは影響が少ないことが示唆された。さらに、エキスとエキス投与後の血清について詳細に比較検討を要すると思われる。

TSS エキスは HK 誘発の子宮筋収縮を濃度依存性に抑制したが、TSS 血清は HK 誘発の収縮を増強するという相反する結果を得た。HK の結果から、TSS エキスは脱分極性収縮を抑制する成分が経口投与によって吸収

されず、血清中にほとんど存在しないことが考えられる。このことが HK 誘発の子宮筋収縮に対するエキスと血清の作用結果の違いであったと考えられる。しかし、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  誘発の子宮筋収縮に対しては TSS エキスと TSS 血清ともに抑制効果を示した。TSS エキスには  $\text{PGF}_{2\alpha}$  に関係した受容体を介する収縮を抑制する成分が含まれており、その成分が吸収されて作用したか、類似作用を示す代謝物が血清中に存在していると考えられる。今後、漢方薬エキスを経口投与後に採取した血清についての成分分析が必須であり、エキス投与量と含有成分量との関係についての検討が本研究の今後の課題である。

## References

- 1) Ukita, T. : Traditional oriental medicine on premature labor. *Obstetrical and Gynecological Therapy* 53 (3), 347-354, 1986. (in Japanese)
- 2) Chimura, T. *et al.* : Seppakusouzan ni taisuru Toki-shakuyaku san no touyokouka. *Sanfujinka no sekai* 41 (8), 727-731, 1989. (in Japanese)  
下村哲朗ほか：切迫早産に対する当帰芍薬散の投与効果。産婦人科の世界 41 (8), 727-731, 1989.
- 3) Kamata, M. *et al.* : Toki-shakuyaku-san ni yoru sikyū shushuku yokusei kiji no kaimei. Recent progress of KAMPO MEDICINE in obstetrics and gynecology 13. Sinden to Chiryosha, Tokyo, pp. 35-39, 1996. (in Japanese)  
鎌田正晴ほか：当帰芍薬散による子宮収縮抑制機序の解明。産婦人科漢方研究のあゆみ 13, 診断と治療社, 東京, pp. 35-39, 1996.
- 4) Ogihara, Y. : A Seropharmacological method for evaluating Kampo preparations. In "Recent Advances in the Pharmacology of Kampo Medicine" (Eds. : Hosoya, E. and Yamamura, Y.), 30-37, International Congress Series 854, Excerpta Medica, Amsterdam, Holland.
- 5) Kushibiki, M., *et al.* : Inhibitory effects of Shakuyaku-kanzo-to, Shakuyaku, and Kanzo on myometrial contraction in non pregnant rats. *Journal of Traditional Medicines* 13, 358-359, 1996. (in Japanese)
- 6) Kushibiki, M., *et al.* : Inhibitory effects of Goshitsu-san serum on myometrial contraction *in vitro*. *Journal of Traditional Medicines* 12, 428-429, 1995. (in Japanese)