日平滑筋誌, (Jap.J. Smooth Muscle Res.), **1**, 11-20, 1965.

ビタミンK₁の子宮運動におよぼす影響

———ウサギ生体子宮による実験———

岩手医科大学医学部 産科婦人科学教室

(主任：秦 良麿教授)

岩手医科大学医学部 薬理学教室

(主任：中屋重綱教授)

宮 本 耕 佑

EFFECTS OF VITAMIN K₁ ON THE UTERINE MOTILITY OF RABBITS *IN VIVO*

Kōyū MIYAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Y. Hata) and

Department of Pharmacology (Director: Prof. S. Nakaya),

Iwate Medical University School of Medicine

The present investigations were undertaken in order to elucidate the effects of K₁ on the uterine motility, and the interrelationship between K₁ and ovarian hormones.

The results were as follows:

1) One, 10, 100 or 1000 γ of K₁ per kg body-weight was intravenously injected to the rabbit with fistula. Immediately after the injection, the slight promotion of uterine motility is seen in case of 1, 10 or 100 γ , while the inhibition after transient promotion is found in 1 mg.

But in each dose, promotion is shown at the 24th hour after the injection.

2) In case of the subcutaneous injection of 1.3 or 5 mg/kg of K₁ that is repeated once a day, the promotion of uterine motility is exhibited gradually along with the increase in number of injection time, until the inhibition is seen gradually along with its further increase.

3) The uterine motility is promoted by the use of K₁ and estrogen at the same time.

It seems that K₁ has a synergistic action to estrogen.

4) In case K₁ and progesterone are used at the same time, the recovery from inhibition of uterine motility by progesterone is seen along with the increase in number of injection time.

An antagonistic action of K₁ against progesterone is suggested.

5) The sensitivity of oxytocin for uterine motility of the rabbit to which K₁ was given lowers unrelatedly with its promotion of K₁.

緒

ビタミン K の生理作用の 1 つとして血液凝固能促進があり、他方 estrogen の血液凝固能については、Szirmai (1952)¹⁾, Mellette (1961)²⁾, Rama (1963)³⁾ らがいずれもプロトロンビン値を指標として検索した結果、estrogen にもビタミン K と同様の作用がみとめられ、両者相互間に密接な関連のあることが確かめられている。

また、Chamorro (1946)⁴⁾ はウサギで乳腺・子宮にたいしビタミン K の投与が estrogen と類似の変化をしめすことをみとめ、Truglio (1961)⁵⁾ はビタミン K が動物の内分泌腺に estrogen 様の影響を与えることをしり、その作用点を下垂体前葉にあるものと推論し、Mellette (1961)²⁾ は K₃ および K₁ 投与が去勢マウスの子宮重量の増加をきたすことをみとめている。

一方、わが国の寺戸 (1956)⁶⁾、小島ら

言

(1957)⁷⁾ はラットにおいてビタミン K 大量注射がウサギの人工排卵を抑制することをみとめ、ビタミン K は黄体ホルモン作用を増強すると報告している。

以上のごとく、ビタミン K は性ホルモン、とくに卵巣ホルモンと密接な関係をもつと推測されるが、その生殖生理学的見地からの報告はすくなく、ただ子宮運動に関して大鳥居 (1951)^{8,9)} がビタミン K₃ はウサギの摘出ならびに生体子宮の運動を亢進させると報告しているくらいである。

私はビタミン K₁ の生体子宮運動にたいする影響、ならびにこれと卵巣ホルモンおよび下垂体後葉ホルモン (oxytocin) との関係について、ウサギをもちい実験をおこない、じやつかんの知見をえたので、その成績について報告する。

実 験

ウサギ生体子宮の運動を生理的狀態下に長期継続観察するために、慢性子宮瘻管を造設してバルーン法により実験をおこなった。

1. 実験動物および手術方法

a) 実験動物

体重 2.5kg 以上の成熟非妊ウサギを、各個に隔離飼育してもちいた。

b) 手術方法

静脈麻酔のもとに開腹し、子宮腔部を反転し腹壁外にだし、周囲の腹壁に固定した。

c) 術後処置

手術創はマーキュロクロームにて消毒をおこない、術後 1~2 日間絶食させ、実験は術

方 法

後 1 週間よりおこなった。

2. 実験装置および操作

無麻酔にてウサギを背位に固定し、楕円体の約 3cm³ の体積をもつ balloon を子宮腔内 (体部) に導入し、子宮腔内圧の変化を水圧計をとおしてタンブールに導き、キモグラフィオンに装着した煤煙紙上に描記させ観察した。

なお手術方法、実験装置および操作についてはさきに詳述したので、今回は要点のみにとどめた¹⁰⁾。

ビタミン K₁ としてはエーザイの Kaywan (K₁ 水性注射液) を使用した。

実 験 成 績

1. 基礎的観察

無処置ウサギの子宮収縮運動は、3~4 日間隔での 1~2 カ月間の観察では、ほとんど同一の曲線をえがくことはすでに報告した¹⁰⁾、個々のウサギの子宮収縮運動の強さに

は個体差が著明である。本実験では可及的経産のものおよび子宮筋發育良好のものを持ち、また 1 回の描記時間は 2 時間以内にとどめた。

K₁ 静注投与による影響を観察するまえに、

まず Kaywan の溶媒のみ (1~2cc) の静注をおこない、溶媒そのものは子宮運動になんらの影響を及ぼさないことを確認した。

2. K₁ 静注投与実験

Kaywan 注射液を 5% 糖液にて 1cc あたり、1, 10, 100 γ および 1mg にうすめ、実験量をウサギの耳静脈より徐々に注入し、注入直後より 1 時間 30 分ないし 2 時間連続、さらに 24 時間後にもう一度描記させ観察した。

同一動物の反復使用には 5 日以上の間隔をおき、試薬は使用直前に調製するようにした。

1, 10 または 100 γ /kg では注入後まもなく軽度ながら子宮収縮運動が促進され、振巾の増大がみとめられる。

24 時間後に再び運動を描記してみると、注入直後にくらべかなり亢進がみとめられる。

1 mg/kg では注入直後には、やはりわずかながら亢進をみとめるが、約 40 分後ごろより逆に抑制がみられ、時間の経過につれ、漸次抑制の度合いが強くなり、1 時間以後にいたるとそれが著明となってくる。しかし、24 時間後の観察では、子宮運動はおおむね K₁ 投与前の状態に回復し、なかにはかえってやや亢進するものもある (図 1)。

3. K₁ 皮下投与実験

K₁ を体重 kg あたり、1, 3 および 5mg の 3 群にわけ、背部皮下に 1 日 1 回ずつの連続投与をおこない、5 日目ごとに最後の注射から 12~18 時間後に子宮運動を描記観察した。

K₁ 皮下投与では、投与日数の延長につれ、振巾の増大、調律の規律化など、明らかに子宮運動の亢進がみられる。

K₁ 1 mg/kg 投与例を図 2 にしめたが、5 日、10 日、15 日、20 日後には運動亢進が著明で、20 日目では estrogen 投与時にみられるような波形の群成化をみるものもみられる。しかし、投与日数がさらに延長すると運動がいくらかよわくなってくる (図 2)。

3 または 5 mg/kg 投与においても 15 日頃まではやはり亢進がみられ、20 日目頃より運動がよわくなってくる (図 3)。

4. 性ホルモンの相互関係についての実験

i) K₁ 投与子宮運動にたいする estrogen の影響

a) K₁ 連続投与による運動抑制後に estrogen を併用したばあい

3. の実験で K₁ 1, 3 または 5mg/kg の連続投与により、子宮運動は亢進するが、いずれも約 3 週以後になると抑制がみられ、漸次それがつよくなることをみとめたので、その時期すなわち K₁ 1 または 3 mg/kg の連続投与例では 35 日目より、5 mg/kg 連続投与例では 25 日目より estrogen (Estradiol, オバ

図 1 vitamin K₁ 静注投与

図 2 vitamin K_1 1 mg/kg 皮下投与 図 3. vitamin K_1 5 mg/kg 皮下投与

ホルモン水性注射液) を体重 kg あたり 1 回 50 i. u. づつ K_1 と併用投与して観察した。その結果子宮運動はまもなく回復し、estrogen 投与の 15~20 日目頃までは亢進を始めたが、さらに投与をつづけると再度抑制がみられた (図 4)。

b) はじめから K_1 と estrogen を併用投与したばあい

はじめから K_1 と estrogen (1 回 50 i. u.) を併用すると、 K_1 1 mg/kg では estrogen 単独投与にくらべ、振巾の増大、波動数の増加が早期にしかも強くあらわれてくる (図 5, 6)。

K_1 3 または 5 mg/kg 投与例では 5~10 日目までは著明な亢進をしめすが、投与日数の延長につれ抑制がみられる (図 7)。

すなわち、このばあいにも K_1 1 mg/kg 投与が 3 または 5 mg/kg 投与にくらべ、子宮運動にたいし、より促進の効果をもっている。

ii) K_1 投与子宮運動にたいする progesterone の影響

K_1 と同時に progesterone (オオホルミン・ルテウム油溶液) を体重 kg あたり 0.5 mg を 1 日 1 回ずつ大腿部筋注射とを併用して観察した。

図4. vitamin K_1 55 mg/kg 皮下注
estrogen 50 i. u. /kg 皮下注 (25 日目より併用)

図 5. estrogen 50 i. u. /kg 皮下投与

いずれも 10 日目頃までは progesterone 単独投与とほぼ同程度か、むしろ強度に運動の抑制がみられるが、さらに投与日数が延長するにつれ、逆に軽度ながら子宮運動が回復してくるのがみられる (図 8, 9)。

5. K_1 投与例にたいする下垂体後葉ホルモン (oxytocin) の影響

並木ら (1953)¹¹⁾ は、下垂体後葉ホルモンおよび該ホルモン破壊酵素とビタミンとの関係について、モルモットの摘出子宮による実験で、ビタミン K はヒンテルモン作用、およ

図 6. vitamin K_1 1 mg/kg 皮下投与
estrogen 50 i.u./kg 皮下投与

図 7. vitamin K_1 5 mg/kg 皮下投与
estrogen 50 i.u./kg 皮下投与

図 8. progesterone 0.5mg/kg 筋注投与

図 9. vitamin K_1 3mg/kg 皮下投与
progesterone 0.5mg/kg 筋注投与

び妊婦血清中の子宮収縮因子の作用を抑制すると報告している。

oxytocin としては Atonin (帝国臓器) をもちい、体重 kg あたり 0.05 i. u. を生理食塩水にて 1 cc に稀釈し耳静脈内に徐徐に注入し、約 1 時間にわたりその経過を観察した。

a) K_1 静注例にたいする oxytocin の影響

2. の項で K_1 静注投与では、子宮収縮運動は注入直後よりも、24 時間後により促進されることをのべたが、このさいの子宮運動は亢進してきているのに、Atonin に対する感受性は低下しているようにみられる(図 10)。

b) K_1 皮下投与例にたいする oxytocin の影響

K_1 皮下連続投与例にたいする Atonin の反

応をみると、その運動亢進と無関係に、 K_1 の投与量の増加、および投与日数の延長にはほぼ平行して、しだいにその感受性は低下をしめし、 K_1 5 mg/kg 連続投与 25 日目では、その反応はほとんどみられなくなる(図 11)。

K_1 と estrogen 併用投与例においては、estrogen 併用投与日数の短いうちは、Atonin にたいする反応は抑制されているようにみられるが、estrogen 併用投与 20 日目頃になると、その感受性が回復してくるようである。

K_1 と progesterone 併用投与例においては、progesterone 単独投与のばあいと同様に、投与日数の延長につれ Atonin に対する感受性の低下がみとめられる(図 12)。

投 与 前

K_1 1 γ /kg 静注投与後 24 時間

図 10. Atonin 0.05 i. u. /kg 静注投与

vitamin K_1 3 mg/kg 皮下投与 10 日目

vitamin K_1 5 mg/kg 皮下投与 25 日目

図 11. Atonin 0.05 i. u. /kg 静注投与

vitamin K_1 5 mg/kg 皮下投与 45 日目

estrogen 50 i.u./kg 皮下投与 20 日目

vitamin K_1 5 mg/kg 皮下投与 10 日目

progesterone 0.5 mg/kg 筋注投与 10 日目

図 12. Atonin 0.05 i.u./kg 静注投与

総括および結語

非妊成熟ウサギをもちい、ビタミン K_1 の生体における子宮収縮運動におよぼす影響についておこなった実験成績を総括すると、つぎのごとくである。

1. K_1 静注投与においては 1, 10 または 100 γ /kg の量では、注入直後より軽度ながら亢進がみられ、1 mg/kg では注入後に一時亢進し、まもなく抑制がみられる。しかし、24 時間後にはいずれも亢進をしめしてくる。

2. K_1 皮下連続投与では 1, 3 または 5 mg/kg の 3 群について観察した結果では、 K_1 投与により子宮運動はあきらかに亢進する。しかし投与日数が延長すると抑制がみられるようになる。1 mg/kg 投与例がもっとも抑制がよい。

3. K_1 長期投与により抑制された子宮運動は estrogen (Estradiol) 併用により、まもなく回復にむかい、さらに亢進をしめしてくる。

4. はじめより K_1 と estrogen を併用すると、著明な運動亢進がみられ、 K_1 単独投与のばあいと同様に 1 mg/kg がもっとも効果的で、estrogen 単独投与にくらべると、亢進が早期にしかも強度にあらわれ、 K_1 が estrogen の作用を増強するもののようである。

5. K_1 と progesterone の併用投与では、投与日数がながくなると、軽度ながら抑制が減弱し、波形上からみれば K_1 は progesterone の子宮運動抑制作用にたいし、ある程度拮抗的に作用するもののようである。

6. 下垂体後葉ホルモン (oxytocin) にたいしては、 K_1 の投与量および投与日数にはほぼ平行して感受性が低下をしめすが、estrogen 併用では、その投与日数に比例して K_1 による感受性抑制がとれてくる。progesterone 併用では progesterone 単独のばあいと同様に投与日数とともに感受性は低下する。

以上、要するにビタミン K₁ は生体子宮運動にたいし、適当量では促進的に作用し、estrogen には協調的に、progesterone にはある程度拮抗的に作用する。また、oxytocin に対しては子宮の感受性を低下させる作用のあることをみとめた。

K₁ のかかる 子宮運動促進作用は 筋収縮因子といわれる ATP, Ca イオンとの関係、ビタミン K の肝機能亢進作用、とくに生体内酸化、リン酸化の促進^{12,13)}、柳沢ら (1953)¹⁴⁾ のいう Ca イオンの増加作用などとの関連が深いものと考えられ、さらに下垂体、副腎、

卵巣系との密接な関係も見逃しえないだろうし、それらの点については今後の研究にまつところが多い。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師秦良麿教授ならびに中屋重綱教授に謹んで感謝の意を捧げます。

また本実験において御助言、御指導をいただいた薬理学伊藤忠信学士、薬剤を御提供下さったエーザイ株式会社、帝国臓器に感謝いたします。

本論文の要旨は第 6 回日本平滑筋学会総会および第 17 回日本産科婦人科学会総会において発表した。

文

- 1) Szirmai, E.: Das mit Vitamin K gleichzeitig verabreichte Follikelhormon als Koagulations forderndes Mittel. Gynaecologia par., **133**, 163, 1952.
- 2) Mellette, S. J.: Interrelationships between vitamin K and estrogenic hormones. Amer. J. clin. Nutr., **9**, 109, 1961.
- 3) Rama Rao, P. B. Jr. et al.: Relationship of estrogen and vitamin K. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **112**, 393, 1963.
- 4) Chamorro, L.: Compt. rend. Soc. biol., **140**, 498, 1946; cited by Mellette, S. J.: Amer. J. clin. Nutr., **9**, 109, 1961.
- 5) Truglio, V.: Current knowledge on the biological action of vitamin K (with special reference to its estrogenic action). Riv. Pat. clin. Sper., **2**, 193, 1961.
- 6) 寺戸弘: ビタミン K の妊孕機能におよぼす影響に関する実験的研究. 産婦の進歩, **8**, 349, 1956.

献

- 7) 小島秋ら: 性周期、妊孕機能ビタミン K との関係について. 日不妊会誌, **2**, 30, 1957.
- 8) 大島居健: 合成ビタミン K₃ の薬理知見. 日薬理誌, **47**, 152, 1951.
- 9) Takeshi Otorii: Pharmacological studies of synthetic vitamin K. Acta medica et biologica, **1**, 171, 1953.
- 10) 宮本耕佑: ビタミン E の子宮運動におよぼす影響—ウサギ生体子宮による実験—. 日産婦会誌, **17**, 471, 1965.
- 11) 並木勉, 岡田和親: 脳下垂体後葉ホルモンおよび該ホルモン破壊酵素とビタミンとの関係. 日産婦会誌, **5**, 505, 1953.
- 12) 上原喜八郎ら: 生体酸化とビタミン K₃. ビタミン, **9**, 296, 1955.
- 13) 伊地知秀治: ビタミン K の生理作用に関する研究. 鹿児島大医誌, **11**, 217 1959.
- 14) 柳沢文正ら: ビタミン K の新作用機序. 日本臨床, **11**, 339, 1953.

(1965 年 4 月 28 日 受付)