

センソ含有製剤「救心」および関連生薬の強制遊泳延長作用

庄司 政満*, 細田 律子, 森下 信一
救心製薬株式会社 総合研究所

**Prolongation of Swimming Time by "Kyushin",
a Drug Containing Senso (Ch'an Su), and
the Related Natural Medicines**

Masamichi SHOJI*, Ritsuko HOSODA and Shin-ichi MORISHITA

*Research Laboratories, Kyushin Pharmaceutical Co., Ltd.,
1-31-7 Wada, Suginami-ku, Tokyo 166-0012, Japan*

(Received May 22, 2000)

"Kyushin" and related natural medicines were studied for their effects on the duration of swimming time of mice which were forced to swim with a weight. Oral administration of "Kyushin" at 90 mg/kg (containing Senso (Ch'an Su) 5 mg/kg, ginseng 25 mg/kg and others) increased the duration of swimming significantly. Of the combinations of Senso and various natural medicines, Senso 5 mg/kg + ginseng 25 mg/kg (or more) significantly increased the duration of swimming, though the effect was less than the effect of "Kyushin" 90 mg/kg p.o. The results suggest that the ingredients in "Kyushin" other than Senso and ginseng also take part in the effect of "Kyushin".

Keywords : Kyushin ; Senso ; Ginseng ; Swimming ; Prolongation

「救心」はセンソ、ゴオウ、ニンジンなどを含む生薬製剤で、「動悸」、「息切れ」、「気つけ」の薬として用いられている。近年、薬物の滋養強壮作用を評価するためのスクリーニング法が開発され¹⁾、生薬などの滋養強壮作用の検討に使用されている。このスクリーニング法を用いて「救心」の作用を検討した結果、「救心」に慢性宙吊りストレス負荷によって低下した性行動と学習行動の改善が認められ²⁾、さらに、その成分であるニンジン²⁾、ゴオウ³⁾、ジャコウ³⁾にも「救心」と同様の作用が認められた。そこで、「救心」の滋養強壮作用を検討する一つの手掛かりとして、「救

心」の強制遊泳マウスの遊泳時間に対する作用を検討した。また、予備的検討の際に、センソとニンジンそれぞれに遊泳時間の延長傾向が認められたことから、センソを、滋養強壮作用を有する生薬（ニンジン⁴⁾、ハゲキテン⁵⁾、サンシュユ⁶⁾、ホコツシ⁷⁾、クコシ⁸⁾、ニクジュヨウ⁹⁾、イカリソウ¹⁰⁾、トチュウ¹¹⁾、ロクジョウ¹²⁾、ハンピ¹³⁾）あるいは一般用強心薬¹⁴⁾）に含有されている生薬（ゴオウ、ジャコウ、サフラン、ジンコウ、レイヨウカク、動物胆）と合わせて投与し、遊泳時間の変化を観察することによってセンソの作用を強める生薬の探索を試みた。

1. 実験動物

ddY系雄性マウス（体重34.0～37.6g：日本エスエルシー）を使用した。動物は少なくとも6日間の予備飼育後、実験に使用した。

2. 使用薬物

「救心」（90mg中に日局センソ5mg，日局ゴオウ3mg，日局ニンジン25mg，ジャコウ1mg，レイヨウカク6mg，動物胆8mg，シンジュ7.5mgおよびリュウノウ2.7mgを含む：救心製薬）を使用した。その他，センソ，ジャコウ（以上，柴田），ニンジン，ロクジョウ，ゴオウ，レイヨウカク（以上，宮忠），イカリソウ，クコシ，サフラン，トチュウ（以上，日本粉末薬品），ニクジュヨウ，ハゲキテン，サンシュユ，ホコツシ，ジンコウ（以上，三國），ハンピ（松浦薬業），動物胆（ミクニ化学産業），塩化ベンザルコニウム（和光純薬）を使用した。

被験薬は動物に10ml/kgの容量で投与できるように蒸留水に懸濁し，超音波（Model B-12, Branson）にて充分分散させた。なお，ハゲキテンとホコツシについては，生薬を粉末化し，局

方42号ふるいを通したものを上記のごとく調製した。

3. 遊泳疲労に対する作用

10分間強制遊泳させたマウス（体重36±2g）を水槽から取り出し，その直後に被験薬を経口投与した。その15分後に再度強制遊泳試験を行い，遊泳時間を測定した。強制遊泳は，マウスの陰囊に2gの重りをセルフィンを用いて吊し，水温24±1℃の水（0.003%塩化ベンザルコニウムを含む）を水深約15cmになる様に満たした水槽に1匹ずつ入れて行った。また，遊泳時間は，遊泳開始からマウスが水槽に沈む（マウスの頭部が水面から完全に隠れてから5秒以上経過）までの時間とした。なお，control群には蒸留水を投与した。

4. 統計処理

結果は平均値±標準誤差で示した。統計学的有意差検定としては，2群間の場合にはt検定を，また，多群間の場合には一元配置分散分析後のTukeyの多重比較検定を用い，危険率0.05未満の場合に有意差があると判定した。

Table 1 Effect of Kyushin on the duration of swimming time in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Body weight (g)	Swimming time (sec)	Change ¹⁾ (%)
Control		34.5±0.4	254±32	0.0
Kyushin	10	34.4±0.2	253±19	-0.4
Control		34.6±0.3	239±27	0.0
Kyushin	30	34.4±0.2	274±24	14.6
Control		34.9±0.3	250±55	0.0
Kyushin	90	35.1±0.3	398±34*	59.2

All mice were forced to swim with a weight load of 2 grams for 10 minutes, followed by test drug administration. The duration of swimming was measured 15 minutes after the administration. The data are expressed as the mean±S.E. (n=10). *P<0.05, as compared with each control group using the t-test.

$$\text{Change}^1)(\%) = \frac{\text{Swimming time in each test drug group}}{\text{Swimming time in the control group}} \times 100 - 100$$

実験結果

1. 「救心」の遊泳疲労に対する作用

「救心」 10, 30, 90 mg/kg を経口投与して遊泳時間を測定した結果、用量依存的な延長が認められた。特に、「救心」 90 mg/kg 投与群においては、control 群における遊泳時間が 250 秒であったのに対し、398 秒と有意な遊泳時間の延長が認められた (表 1)。

2. センソ混合生薬の遊泳疲労に対する作用

動物への投与量は (センソ 5 mg + 各生薬 100 mg) / 10 ml/kg とした。今回の組み合わせの中で、センソ+ニンジン群のみに遊泳時間の有意な延長が認められ、control 群で 246 秒であったのに対してセンソ+ニンジン群で 446 秒と 1.8 倍以上の延長がみられた。その他の組み合わせでは有意な作用はみられなかったが、ハゲキテン、サンシュユ、ジャコウ、クコシ、ニクジュヨウ、ホコツシを組み合わせることによって 1.3 倍以上の延長が認められた (表 2)。

Table 2 Effects of combinations of Senso (Ch'an Su) and natural medicine indicated below on the duration of swimming time in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Body weight (g)	Swimming time (sec)	Change (%)
Control		35.4±0.4	246±16	0.0
Senso + Ginseng radix	5 + 100	35.4±0.3	446±33*	81.3
Senso + Lycii fructus	5 + 100	35.3±0.3	336±33	36.6
Senso + Epimedii herba	5 + 100	35.4±0.3	277±21	12.6
Senso + Cistanchis herba	5 + 100	35.4±0.3	328±29	33.3
Control		35.3±0.3	252±22	0.0
Senso + Morindae radix	5 + 100	35.3±0.3	351±30	39.3
Senso + Corni fructus	5 + 100	35.3±0.3	348±31	38.1
Senso + Psoraleae semen	5 + 100	35.3±0.3	331±26	31.3
Senso + Eucommiae cortex	5 + 100	35.3±0.3	306±26	21.4
Control		35.4±0.3	249±16	0.0
Senso + Cervi parvum cornu	5 + 100	35.4±0.3	311±22	24.9
Senso + Crocus	5 + 100	35.4±0.2	281±21	12.9
Senso + Agkistrodon japonicae	5 + 100	35.4±0.3	302±23	21.3
Senso + Aquilariae lignum	5 + 100	35.4±0.4	297±20	19.3
Control		35.3±0.3	247±13	0.0
Senso + Bezoar bovis	5 + 100	35.3±0.2	288±18	16.6
Senso + Moschus	5 + 100	35.3±0.2	338±29	36.8
Senso + Antelopis cornu	5 + 100	35.3±0.3	310±26	25.5
Senso + Dried bile	5 + 100	35.3±0.3	273±24	10.5
Control		35.3±0.4	271±29	0.0
Senso	5	35.3±0.4	295±28	8.9

*P<0.05, as compared with each control group using the multiple comparison procedure. Senso:センソ, Ginseng radix:ニンジン, Lycii fructus:クコシ, Epimedii herba:イカリソウ, Cistanchis herba:ニクジュヨウ, Morindae radix:ハゲキテン, Corni fructus:サンシュユ, Psoraleae semen:ホコツシ, Eucommiae cortex:トチュウ, Cervi parvum cornu:ロクジョウ, Crocus:サフラン, Agkistrodon japonicae:ハンピ, Aquilariae lignum:ジンコウ, Bezoar bovis:ゴオウ, Moschus:ジャコウ, Antelopis cornu:レイヨウカク, Dried bile:動物胆.

Other explanations are the same as those in the legend to Table 1 (n=10).

Table 3 Effects of combinations of Senso (Ch'an Su) and ginseng radix on the duration of swimming time in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	Body weight (g)	Swimming time (sec)	Change (%)
Control		35.3±0.2	254±14	0.0
Senso + Ginseng radix	5 + 4	35.2±0.2	274±18	7.9
Senso + Ginseng radix	5 + 10	35.3±0.2	288±17	13.4
Senso + Ginseng radix	5 + 25	35.2±0.1	368±12*	44.9
Ginseng radix	25	35.2±0.1	313±17	23.2

*P<0.05, as compared with the control group using the multiple comparison procedure. Other explanations are the same as those in the legend to Table 1 and 2 (n=10).

3. センソ・ニンジン混合群の遊泳疲労に対する作用

動物への投与量を（センソ 5 mg + ニンジン 4, 10 または 25 mg） / 10 ml/kg として検討した結果、ニンジンの投与量を増やすことによって遊泳時間の延長作用は強く現れた。特に、+ニンジン 25 mg/kg 群では有意な延長が認められ、その作用はニンジン 25 mg/kg 単独投与群におけるそれよりも強かった（表 3）。

考 察

「救心」の強制遊泳マウスの遊泳時間に対する作用を検討した。本条件下では、10 分間強制遊泳させることによって、その 30 分後までは疲労状態が継続されると報告されており、10 分間強制遊泳させた直後にセンソ含有製剤を経口投与し、その 15 分後に再度強制遊泳させて薬物の作用を検討している¹⁵⁾。我々もこの方法に準拠して「救心」の作用を検討した結果、90 mg/kg の経口投与によって遊泳時間の有意な延長が認められた。「救心」90 mg/kg に含有される生薬単独による作用を予備的に検討した結果、有意な作用はみられなかったが、センソと幾つかの生薬を組み合わせたところ、センソ単独よりも強い遊泳時間の延長作用が認められた。そこで、センソを、滋養強壯作用を有する生薬および一般用強心薬に含有されている生薬と合わせて投与し、同様の方法にて遊泳時間の変化を観察した。センソの投与量は「救心」90 mg/kg に含有されている

5 mg/kg とし、また、他の生薬 100 mg/kg として、（センソ 5 mg + 各生薬 100 mg） / 10 ml/kg の用量にて検討した。その結果、+ニンジン群に有意な延長作用が認められた（増加率 81.3%）。センソは強心薬の生薬成分として使用され、現在までにシノブファギンやブファリンなどのブホゲニン類が強心作用物質であることがわかっている¹⁶⁾。「救心」の効能の一つに「気つけ」があるが、「気つけ」とは、脳血流量の低下による意識の低下を改善すること¹⁷⁾、あるいは、疲労を回復すること¹⁸⁾と解釈することができる。センソは文献的に古くから「気つけ」に用いられた薬物の一つとして紹介されているが¹⁹⁾、心機能の低下を改善し拍出量を増加させ循環血流量の低下を改善することから、薬理的にも「気つけ」に関与しうるものと考えられる。さらに、センソには投与量によって遊泳時間を延長する作用も認められており¹⁵⁾、疲労を回復する意味においても「気つけ」に関与しうるものと思われる。一方、ニンジンには滋養強壯薬の生薬成分として幅広く使用されており、さらに、マウスの遊泳時間を延長する^{20, 21)}など多くの抗疲労作用を示した報告がある。従って、センソとニンジンの組み合わせはお互いの持つ遊泳時間の延長作用を強めるものと考えられ、今回の結果もそれを裏付けるものであった。また、この他のセンソとの組み合わせの中では、有意ではないもののハゲキテン、サンシュユ、ジャコウ、クコシ、ニクジュヨウ、ホコツシを組み合わせることによって 30% 以上の遊泳時間の増加が認められた。一方、+動物胆群、

+イカリソウ群, +サフラン群は増加率が15%以下であり, センソとの組み合わせによる遊泳時間の延長作用は弱かった. 今回の実験には, センソの「気つけ」に関わる作用を強める生薬の探索という目的が含まれていたことから, センソによる作用が報告され, かつ, 疲労状態の継続している¹⁵⁾ 被験薬投与30分までの作用を中心に検討した. この条件下にて最もセンソの作用を強めた生薬はニンジンであり, センソとニンジンの組み合わせによる有用性が示された.

センソ+ニンジン群において遊泳時間の有意な延長が認められたことから, センソの用量を一定にし, ニンジンの用量依存性を検討した. その結果, ニンジン4, 10, 25 mg/kgを組み合わせることによって用量依存的な遊泳時間の延長が認められ, 特に, 25 mg/kgを組み合わせることにより遊泳時間の有意な延長がみられ, 増加率は44.9%であった. なお, ニンジン25 mg/kg単独投与群では有意差はみられなかった. また, ニンジン25 mg/kg単独投与群での増加率が23.2%, センソ5 mg/kg単独投与群での増加率が8.9%であったことから, センソとニンジンを組み合わせることによって作用が強められるものと考えられた. また, 「救心」90 mg/kg (センソ5 mg/kg, ニンジン25 mg/kgを配合)の遊泳時間の増加率は59.2%であり, センソ+ニンジン25 mg/kg群の増加率である44.9%より大きかった. 遊泳などのように継続して運動する場合には, まず, エネルギー源として使用される血液中のグルコースの補給のために肝臓中のグリコーゲンの分解が起こり, さらに, 血液中のグルコースの消費を節約するために脂肪組織におけるトリグリセリドが遊離脂肪酸に分解されて血液中に動員され, これが筋肉内で酸化を受けてエネルギー源として使用される²²⁾. センソには強制遊泳による血液中のグルコース量の低下を改善する作用があると報告されている¹⁵⁾. センソ+ニンジン群による作用の増強には, お互いの有効成分の吸収促進や代謝抑制など薬物動態的作用が関わっている可能性が考えられる. また, ニンジンには脂肪を分解してエネルギーを発生させる代謝系を活性化する作用があると報告されている²¹⁾. 例えば, 中枢興奮作用があるとされる ginsenoside Rg₁ は, ラットへの経口投与

30分後に血液中のピークが現れ, また, 15分後でも既にピークの1/3程度が認められていることから²³⁾, 吸収の速い成分が作用に関与し, お互いにエネルギー源を増加させる方向に作用し合っている可能性も考えられ, 今後, 別の実験系による検討も含めて, センソとニンジンにおける作用機序の解明を進めていきたいと考えている.

以上まとめると, 遊泳時間を最も延長させたものはセンソとニンジンの組み合わせであり, 有意な作用を発現するためにはセンソ5 mg/kgに対してニンジン25 mg/kg以上が必要であった.

「救心」90 mg/kg中にはセンソ5 mg/kg, ニンジン25 mg/kgが含まれていることから, この両生薬を合わせることによって「救心」の遊泳時間の延長作用が認められたものと考えられる. また, センソ5 mg/kg単独投与群に比べてニンジン25 mg/kg単独投与群で遊泳時間の延長がより強くみられたことから, 「救心」90 mg/kg投与による作用はセンソよりニンジンが主に関与していると思われる. また, センソ+ニンジン群による作用に比べて「救心」の作用がより強く認められていることから, センソとニンジン以外の生薬も遊泳時間の延長に関与しているものと考えられる.

薬物の抗疲労作用を検討するための試験としては, 強制遊泳試験, 強制歩行試験, 跳躍試験, 自発運動量試験などがよく用いられており, その薬物の試験目的に沿った様々な条件下にて実施されている. 今回「救心」に強制遊泳延長作用が認められたことは, 「救心」の「気つけ」作用の手掛かりになるとともに, 抗疲労作用の可能性を期待させるものと考えられる.

引用文献

- 1) Saito, H., Nishiyama, N., Fujimori, H., Hinata, K., Kamegaya, T., Kato, Y. and Bao, T., "The Role of Catecholamines and Neurotransmitters", Edited by Usdin, F., Kvenandsky, R. and Kopin, I.J., Gordon and Breach, New York, 1984, pp. 467
- 2) Morishita, S., Shoji, M., Oguni, Y., Hirai, Y., Sugimoto, C. and Ito, C.,

- Phytother. Res.*, 7, 179 (1993)
- 3) Morishita, S., Shoji, M., Oguni, Y., Hirai, Y., Sugimoto, C. and Ito, C., *Phytother. Res.*, 7, 57 (1993)
- 4) 難波恒雄, “和漢薬百科図鑑 [I]”, 保育社, 大阪, 1994, pp. 1 ;
- 5) *idem.*, *ibid.*, pp. 36
- 6) *idem.*, *ibid.*, pp. 195
- 7) *idem.*, *ibid.*, pp. 222
- 8) *idem.*, *ibid.*, pp. 285
- 9) 難波恒雄, “和漢薬百科図鑑 [II]”, 保育社, 大阪, 1994, pp. 16
- 10) *idem.*, *ibid.*, pp. 48
- 11) *idem.*, *ibid.*, pp. 142
- 12) *idem.*, *ibid.*, pp. 281
- 13) *idem.*, *ibid.*, pp. 291
- 14) 日本医薬情報センター編, “一般薬 日本医薬品集 1996-1997”, 薬業時報社, 東京, 1995
- 15) 篠原達雄, 上川 浩, 荻田善一, 和漢医薬学雑誌, 13, 260 (1996)
- 16) a) Chen, K.K., Anderson, R.C. and Henderson, F.G., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 76, 372 (1951) ; b) Okada, M. and Suga, T., *Asian Med. J.*, 5, 353 (1962) ; c) Chen, K.K. and Kovarikova, A., *J. Pharmaceu. Sci.*, 56, 1535 (1967)
- 17) 坂梨又郎, 基礎と臨床, 26, 4979 (1992)
- 18) 大槻文彦著, “新編 大言海”, 富山房, 東京, 1990, pp. 516
- 19) 難波恒雄, 日本醫事新報, 3821, 99 (1997)
- 20) a) 北川晴雄, 岩城利一郎, 日薬理誌, 59, 348 (1963) ; b) Grandhi, A., Mujumdar, A.M. and Patwardhan, B., *J. Ethnopharmacol.*, 44, 131 (1994)
- 21) 永井賢司, 花塚光男, 日詰信吾, 豊田直人, 堀井大治郎, 三富光男, 江川 靖, 村岡健一, 田村豊幸, 薬理と治療, 20, 3535 (1992)
- 22) 稲垣 雅, ファルマシア, 31, 50 (1995)
- 23) 滝野吉雄, 薬誌, 114, 550 (1994)