

## センソ含有製剤「救心」の体内動態について

東京薬科大学

堀江 正信\*

## はじめに

センソ含有製剤である「救心」はセンソ、ゴオウ、ジャコウなどを含む生薬製剤で、日本およびアジアの諸国で「動悸」、「息切れ」、「気つけ」の薬として使用されている。「救心」の薬理作用としては強心<sup>1,2)</sup>、呼吸興奮<sup>1,2)</sup>、局所麻酔<sup>1)</sup>、うっ血性心不全改善<sup>3)</sup>、利尿作用<sup>4)</sup>などが報告されており、強心作用を発現する主成分はセンソに含まれている bufalin や cinobufagin<sup>5)</sup>などの bufadienolides と考えられている。Bufadienolides の化学構造はステロイド骨格の17位に六員環のピロン環を有することを特徴とし、強心作用を有する他の代表的薬剤である強心配糖体 (cardenolides) が五員環のラクトン環を有する点で大きく異なっている。Bufadienolides<sup>6)</sup> も cardenolides<sup>6,7)</sup> も強心作用の1つの指標とされる Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性に対して強い阻害作用を有し、この阻害作用により強心作用が発現するといわれている。しかし、化学構造において、前者はゲニンが主であるのに対し、後者はその名のとおり配糖体である点も大きな違いである (図1)。

Cardenolides の体内動態については多くの

\* 助教授

総説が紹介されており、その生体内半減期が長いことが特徴とされている<sup>8-10)</sup>。一方、bufadienolides はその作用発現持続時間が短い<sup>5,6)</sup>ことから、その体内動態が cardenolides と異なると予想されていたものの、体内動態に関する直接的な研究はなされていなかった。近年になり、bufadienolides の体内動態に関する報告がなされるようになってきたことから、そのいくつかを紹介させていただく。

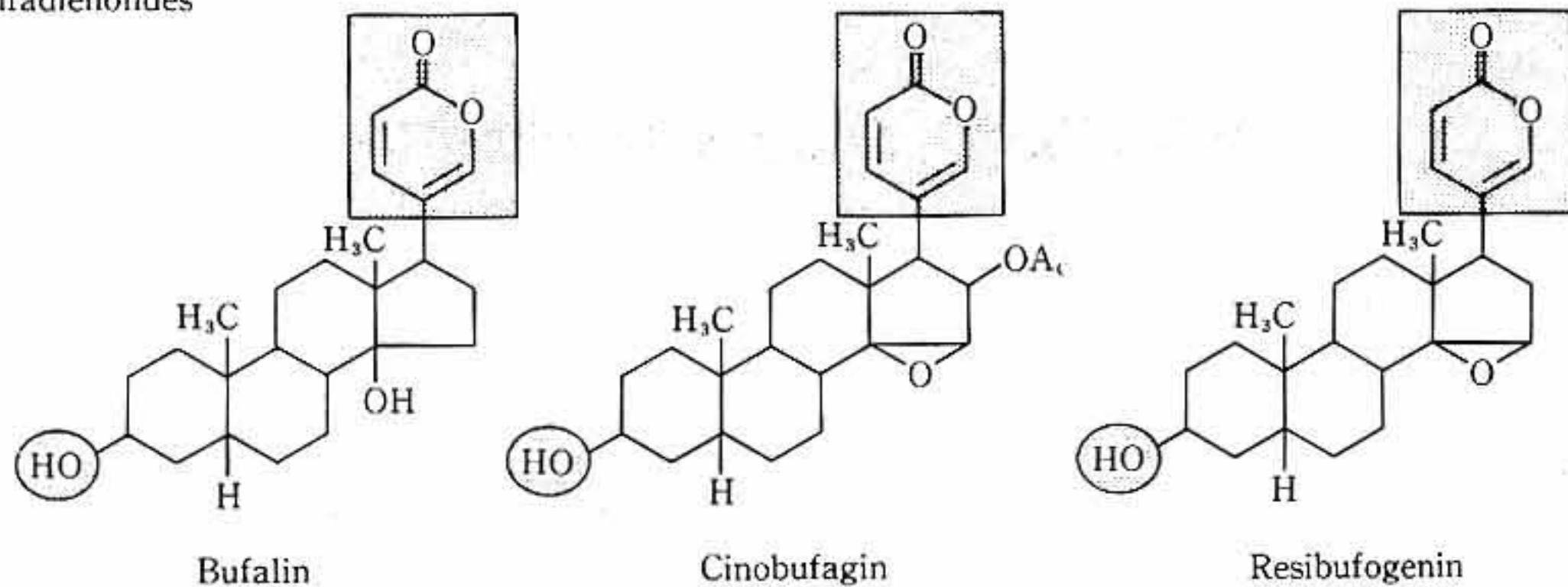
## センソ中の Bufadienolides 含量と薬理作用

1989年～1990年の期間に入手されたセンソ中の主な bufadienolides の含量は、cinobufagin が4.0%、resibufogenin が2.8%、bufalin が1.8%であると報告されている<sup>11)</sup>。Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性阻害作用は、表1に示したように bufalin が強く、cinobufagin がこれに続き resibufogenin が弱いと報告されている<sup>6)</sup>。モルモットの十二指腸内に各薬物を投与した時の強心作用も同様な傾向を示し、bufalin で1 mg/kg、cinobufagin で4 mg/kg の用量より強心作用が発現し、resibufogenin では8 mg/kg でも発現しないことが報告されている<sup>6)</sup>。一方、呼吸興奮作用は bufalin がより強く、resibufogenin と

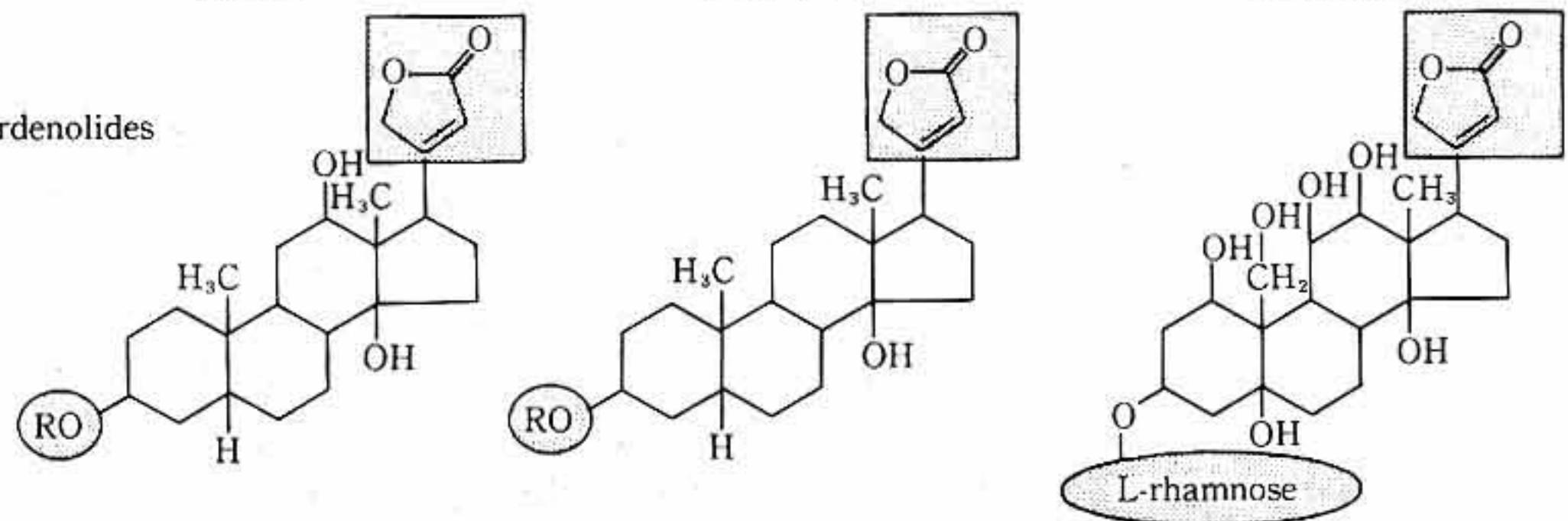
The Clinical Report—Vol. 26 No. 13 Nov. '92

Pharmacokinetics of 'Kyushin', a Drug Containing Toad Venom : Masanobu Horie (Tokyo College of Pharmacy)

Bufadienolides



Cardenolides



R = H Digoxigenin  
 R = (digitoxose)<sub>3</sub> Digoxin

R = H Digitoxigenin  
 R = (digitoxose)<sub>3</sub> Digitoxin

G-Strophanthin

図1 Bufadienolidesとcardenolidesの構造式

表1 Bufadienolidesとcardenolidesのモルモット心室筋ホモジネート中Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase活性に対する作用

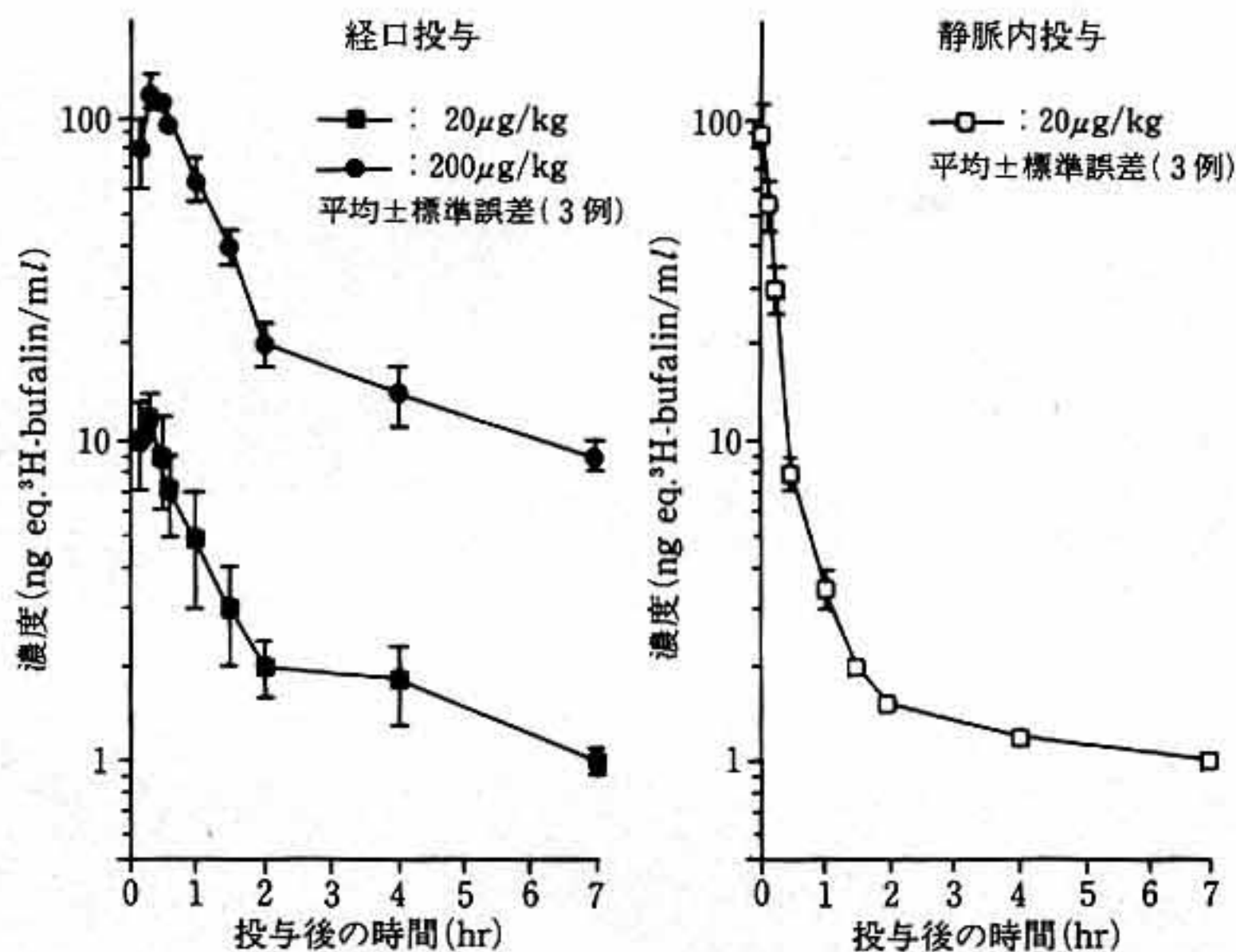
薬物	50%阻害濃度 (×10 <sup>-8</sup> M)	95%信頼限界
Bufalin	4.7	0.5~23.7
Cinobufagin	53.6	25.6~120
Resibufogenin	453	382~911
Telocinobufagin	16.5	16.0~31.2
Cinobufotalin	48.5	27.5~85.9
Gamabufotalin	37.9	21.5~58.9
Digoxin	13.5	5.1~30.4
Digitoxin	14.7	7.0~27.4
Digitoxigenin	225	161~328
G-Strophanthin	70.9	37.8~158

文献6)より引用

cinobufaginは同程度であるといわれている<sup>12)</sup>。このような状況から、「救心」の薬理作用発現にはbufalinおよびcinobufaginが大きく貢献しているものと考えられ、それらの体内動態が検討されている。Resibufogeninは、強心作用に比較して呼吸興奮作用が強いことから、呼吸興奮薬として用いられているが<sup>13)</sup>、その体内動態については検討されていない。

**Bufalin**

Bufalinはセンソ中に約2%含まれており、そのNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase活性阻害作用は50%阻害濃度が4.7×10<sup>-8</sup>Mとセンソ成分中最も高く<sup>6)</sup>、「救心」の主薬効成分の1つと考えられている。このbufalinの体内動態については<sup>3</sup>H標識体を用いたトレーサー法<sup>14)</sup>あるいは高速液体



文献14)の図2と4より引用

図2 <sup>3</sup>H-Bufalinの経口あるいは静脈内投与後のラット血中濃度

クロマトグラフィー (HPLC)<sup>15)</sup>を用いて検討されている。トレーサー法によりヒト常用量付近でのラットにおける体内動態が、HPLCにより、より高用量での体内動態が検討されている。

### 1. 吸 収

ヒト常用量に相当する20 μg/kgの<sup>3</sup>H-bufalinをラットに経口投与したときの血中濃度 (図2)によるとbufalinの吸収は速やかで、投与後15分で最高血中濃度に到達し、第2相の消失半減期は2.6時間と算出されている<sup>14)</sup>。

Digoxinをラットに経口投与すると、最高血中濃度到達時間は1時間、消失半減期は3.6時間と報告されている<sup>16)</sup>ことから、bufalinはcardenolidesに比べて速やかに吸収され、また速やかに血中から消失すると考えられる。雌ラットにおけるbufalinの血中濃度は雄ラットの場合と同様に推移し、性差は認められていない<sup>14)</sup>。また、200 μg/kgの<sup>3</sup>H-bufalinをラットに経口投与したときの血中濃度は20 μg/kgを投与したときに比べ約10倍高い値を示し<sup>14)</sup>、さらに、bufalin 20, 200, 2,000 μg/kgをそれぞれラットに経口投与したとき、代謝物である3α-bufalinの最高血中濃度が10倍ずつ増加していたことか

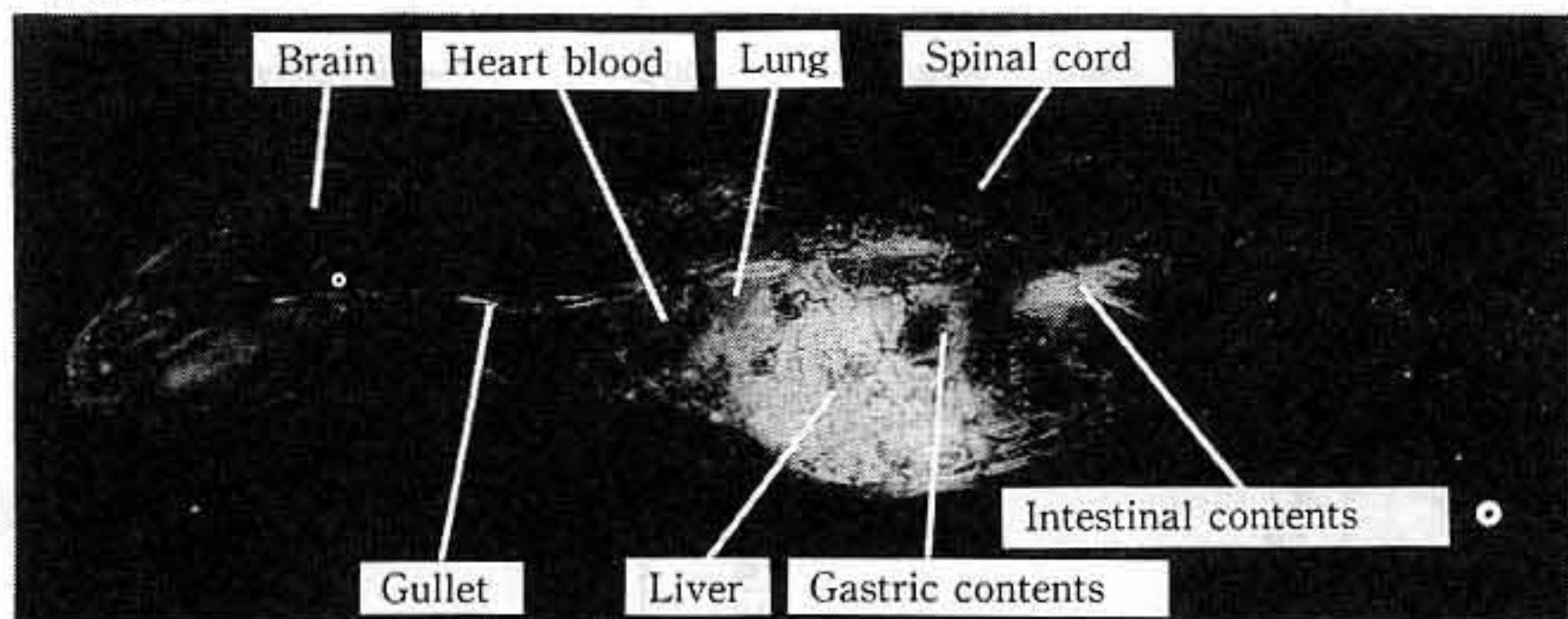
ら<sup>15)</sup>、20 から 2,000 μg/kg の間の用量範囲で血中濃度に線形性が保たれているものと考えられる。

Bufalinの吸収率は、経口投与および静脈内投与時の血中濃度 (図2)の比較から、80%以上と算出されており、*in situ* circulation法により算出されたdigoxinの吸収率 (3時間までに18%)<sup>16)</sup>より高いと考えられる。

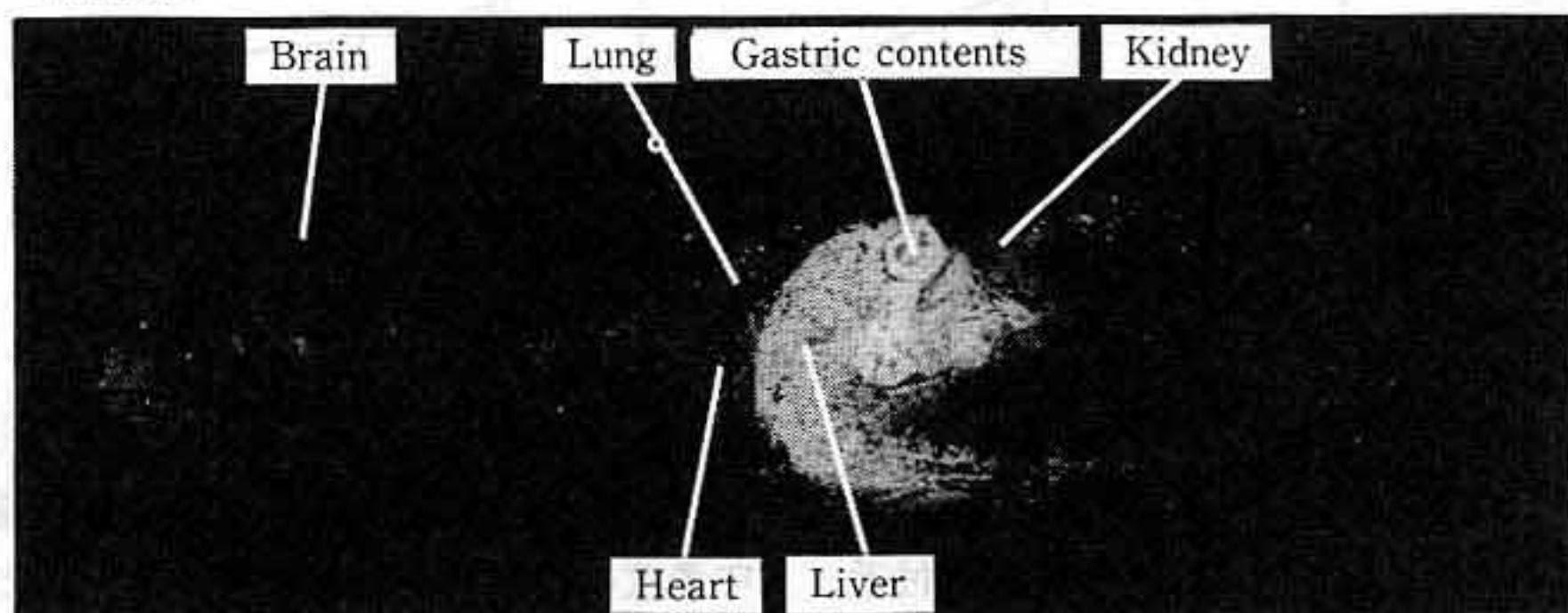
### 2. 分 布

<sup>3</sup>H-Bufalin (20 μg/kg) をラットに経口投与したとき、投与後5時間の時点で、血液中濃度より濃度が高い臓器は胃壁、小腸壁、肺、肝臓、脾臓、腎臓であり、その他の臓器では血液中濃度よりも低い濃度であることが示されている<sup>14)</sup>。また、全身オートラジオグラフィーによっても同様な傾向が認められている (図3)。雌ラットの組織内分布も雄ラットと同様な傾向を示し、子宮などに特に集まりやすい傾向は認められていない<sup>14)</sup>。同様に、digoxinをラットに投与した実験でもdigoxinが心臓に特に集まりやすい傾向は認められていない<sup>17)</sup>。また、<sup>3</sup>H-bufalinの組織からの消失も速やかであり、特定の組織に残存したり、蓄積する様子は認められていない<sup>14)</sup>。

正中線切片



左側切片



文献14)の図7より引用

図3 ラットにおける $^3\text{H}$ -bufalin ( $20\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 経口投与15分後の全身オートラジオグラム

### 3. 代 謝

ラット肝臓スライスと bufalin をインキュベートした混液から主代謝物として  $3\alpha$ -bufalin が、その他、微量ではあるが bufalin あるいは  $3\alpha$ -bufalin に水酸基が1つ導入された代謝物が5種検出されている<sup>15)</sup>。また、bufalin とラットあるいはモルモット肝臓ホモジネートとのインキュベーション混液を、溶離液に cyclodextrin を加えた逆相 HPLC により、分析した場合、未変化 bufalin 以外に 3-ケト体および  $3\alpha$ -bufalin が分離検出されている<sup>18)</sup>。したがって、bufalin の主代謝経路はステロイド骨格3位のエピマー化であり<sup>15)</sup>、このエピマー化は 3-ケト体を介して起こると考えられる(図4)<sup>19)</sup>。

Bufalin ( $2,000\mu\text{g}/\text{kg}$ ) をラットに経口投与したとき、血清中の未変化 bufalin は投与後 5~30 分にわずかに認められるのみで、代謝物で

ある  $3\alpha$ -bufalin が主として検出されている(図5)<sup>15)</sup>。Bufalin および  $3\alpha$ -bufalin の最高血中濃度到達時間が15分であることから、bufalin は速やかに吸収された後、直ちに  $3\alpha$ -bufalin へと代謝されると考えられる。

$3\alpha$ -Bufalin の  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase 活性阻害作用は bufalin の 1/50 に減弱するが、その作用は G-strophanthin の 1/10 程度であることから、センソ投与時の強心作用の発現には  $3\alpha$ -bufalin などの代謝物も関与しているのではないかと予想される<sup>15)</sup>。

### 4. 排 泄

$^3\text{H}$ -Bufalin ( $20\mu\text{g}/\text{kg}$ ) をラットに経口投与したとき、24時間以内に81%の放射活性が糞中へ、1.3%が尿中へ(図6)、また、胆汁中には75.2%が排泄されている<sup>14)</sup>。これらのことから、ラットにおける bufalin の主代謝経路は胆汁排泄を介

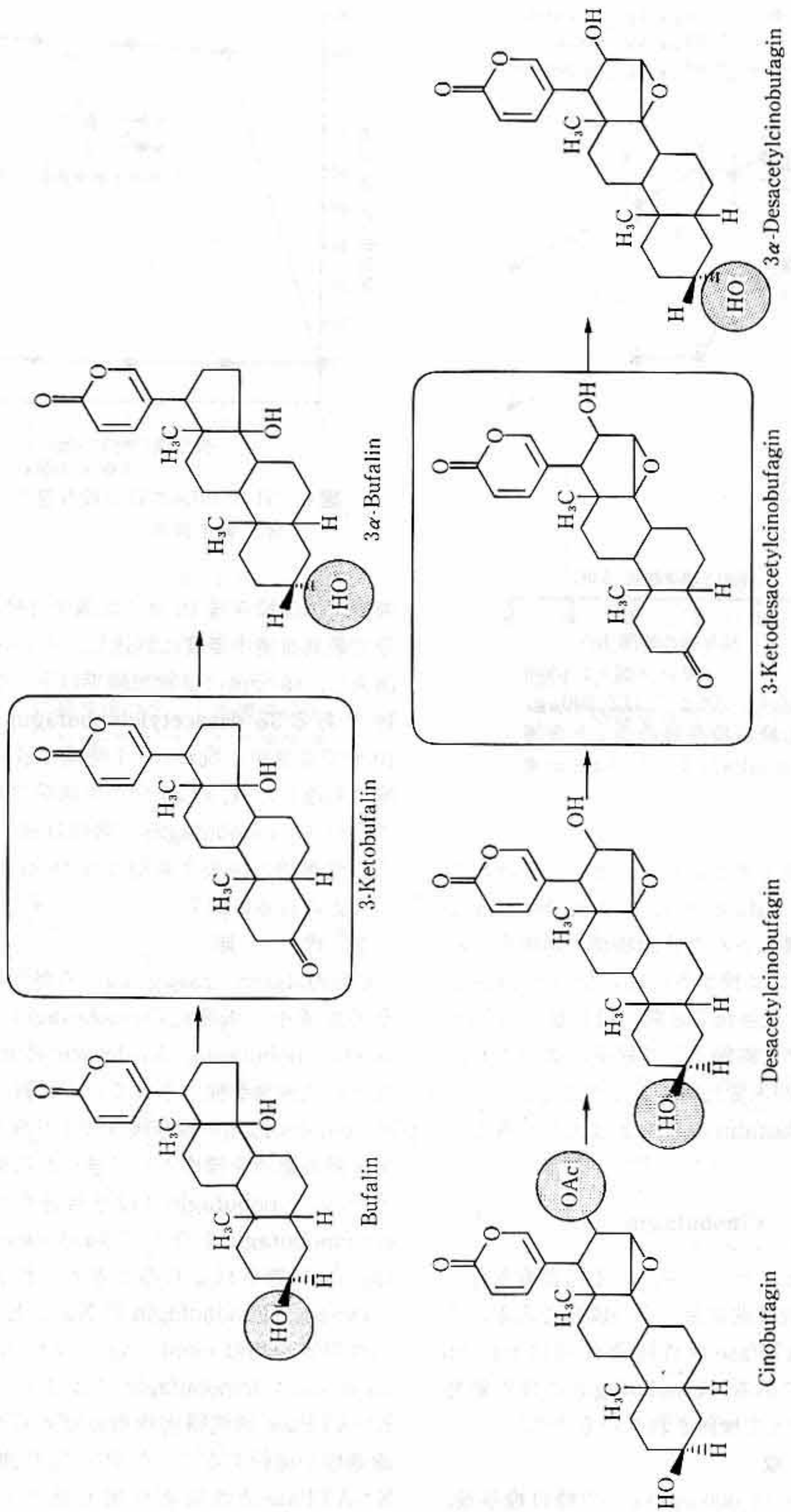
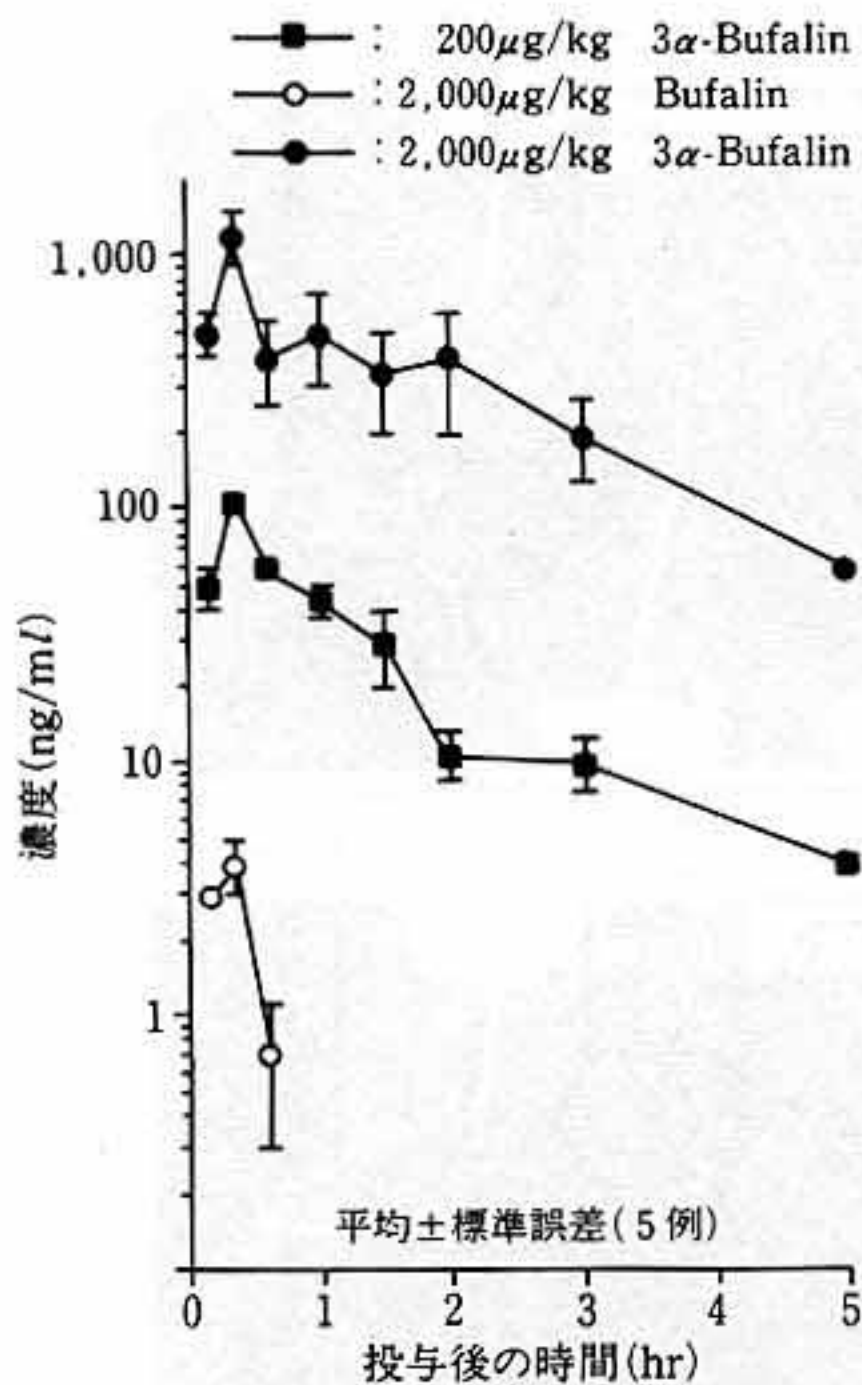
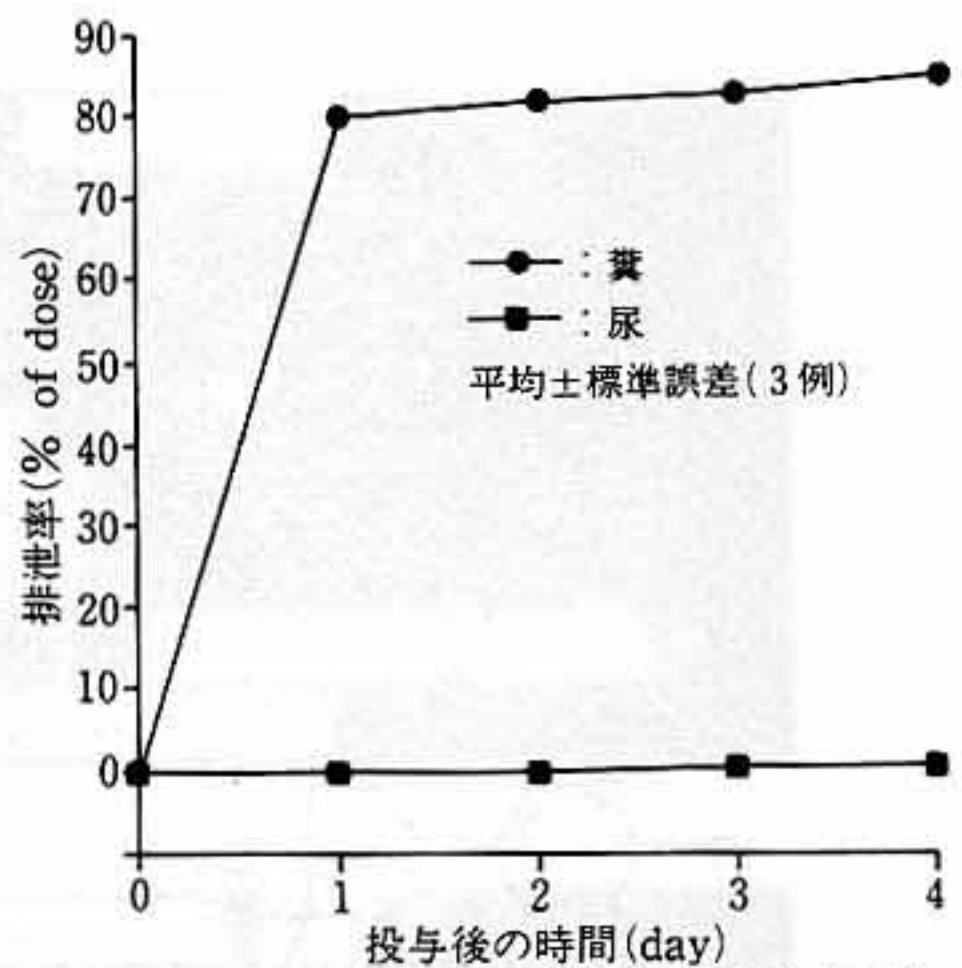


図4 Bufalinとcinobufaginの代謝経路



文献15)の図5より引用  
 図5 Bufalin(200または2,000 $\mu$ g/kg)経口投与後のラット血清中bufalinおよび3 $\alpha$ -bufalin濃度



文献14)の図6より引用  
 図6 <sup>3</sup>H-Bufalinの経口投与後のラット尿, 糞中排泄

した, 糞中排泄と考えられる。また, 胆汁中の代謝物として bufalin あるいは 3 $\alpha$ -bufalin に水酸基が2つ導入された代謝物が1種検出されており, 未変化体は検出されていない<sup>15)</sup>。Digoxin の場合には, 投与後7日間で投与量の30%が digoxin および代謝物として尿中に排泄され, そのうち29%が未変化体である<sup>20)</sup>ことから, その排泄経路は bufalin のものとは大きく異なっている。

### Cinobufagin

Cinobufagin はセンソ中に約4%含有され, センソ成分中比較的含有の高い成分である。その Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性阻害作用は bufalin の1/10程度である。Cinobufagin の体内動態は HPLC によって検討されている<sup>15,21)</sup>。

#### 1. 吸 収

Cinobufagin (5,000  $\mu$ g/kg) の経口投与後,

未変化体は投与後10分に血清中に検出され, 20分で最高血清中濃度に到達し, その後速やかに消失し, 45分後には検出限界以下となる。代謝物である 3 $\alpha$ -desacetylcinobufagin が投与後10分で血清中に現われ, 1時間で最高血清中濃度に到達した後, 約30分の半減期で減少する<sup>21)</sup>ことから, cinobufagin の吸収は速やかであり, その代謝物の消失半減期は bufalin よりも短いと考えられる (図7)。

#### 2. 代 謝

Cinobufagin (250 $\mu$ g/kg) の静脈内投与後, その血清中に未変化の cinobufagin のほか desacetylcinobufagin, 3 $\alpha$ -desacetylcinobufagin などの代謝物が検出されている (図8)<sup>21)</sup>。Desacetylcinobufagin が投与後5分より検出され, 10分を最高血清中濃度として速やかに減少することから, cinobufagin は投与後速やかに desacetylcinobufagin を介して 3 $\alpha$ -desacetylcinobufagin に代謝されるものと考えられる (図4)<sup>21)</sup>。

Desacetylcinobufagin の Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性阻害作用は cinobufagin の1/20に減弱し, 3 $\alpha$ -desacetylcinobufagin ではほとんど Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性阻害作用は認められず<sup>15)</sup>, 代謝過程が進行するにしたがって, 代謝物の Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性阻害作用も低下している。

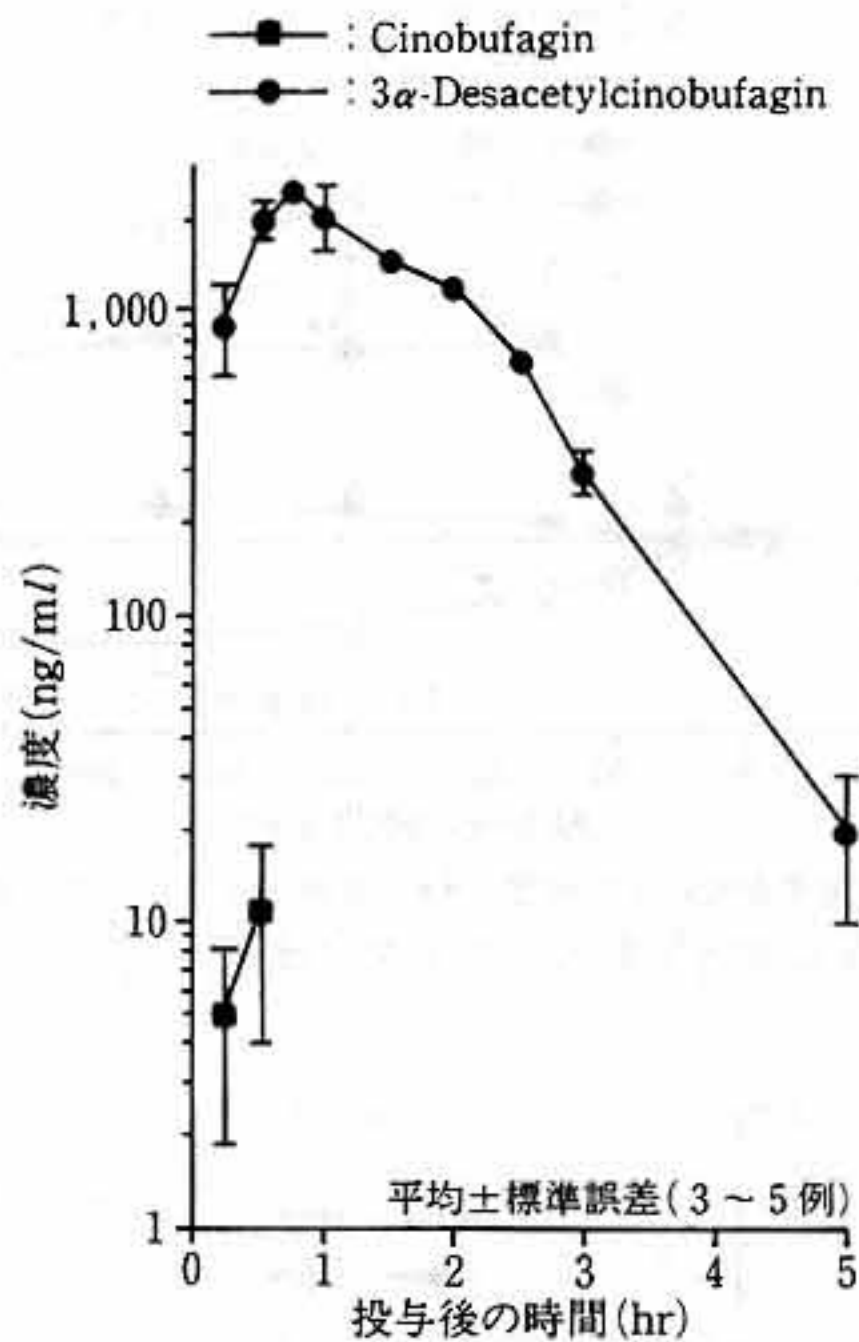


図7 Cinobufagin (5,000 $\mu$ g/kg) 経口投与後のラット血清中cinobufaginおよびその代謝物濃度<sup>21)</sup>

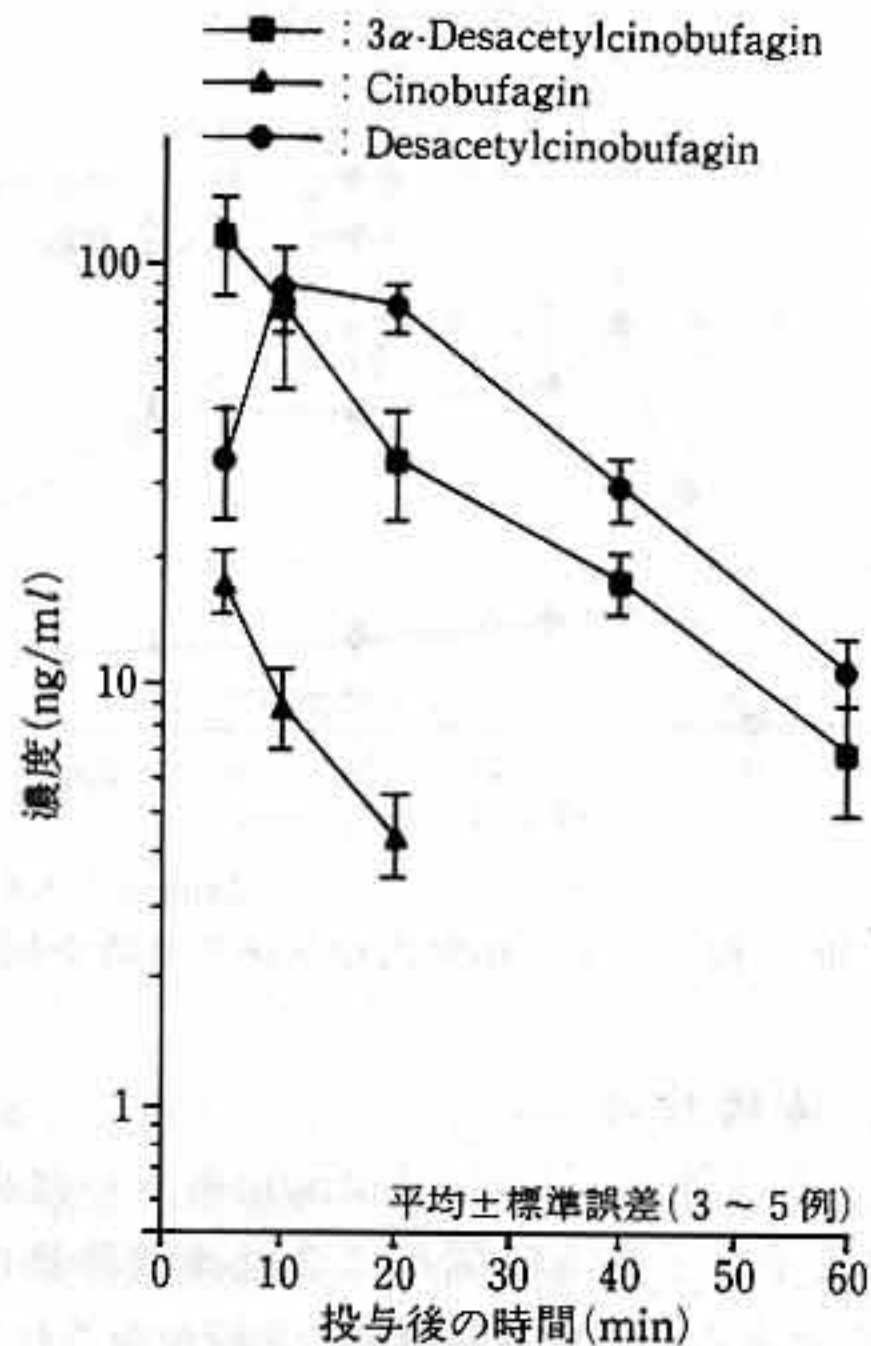
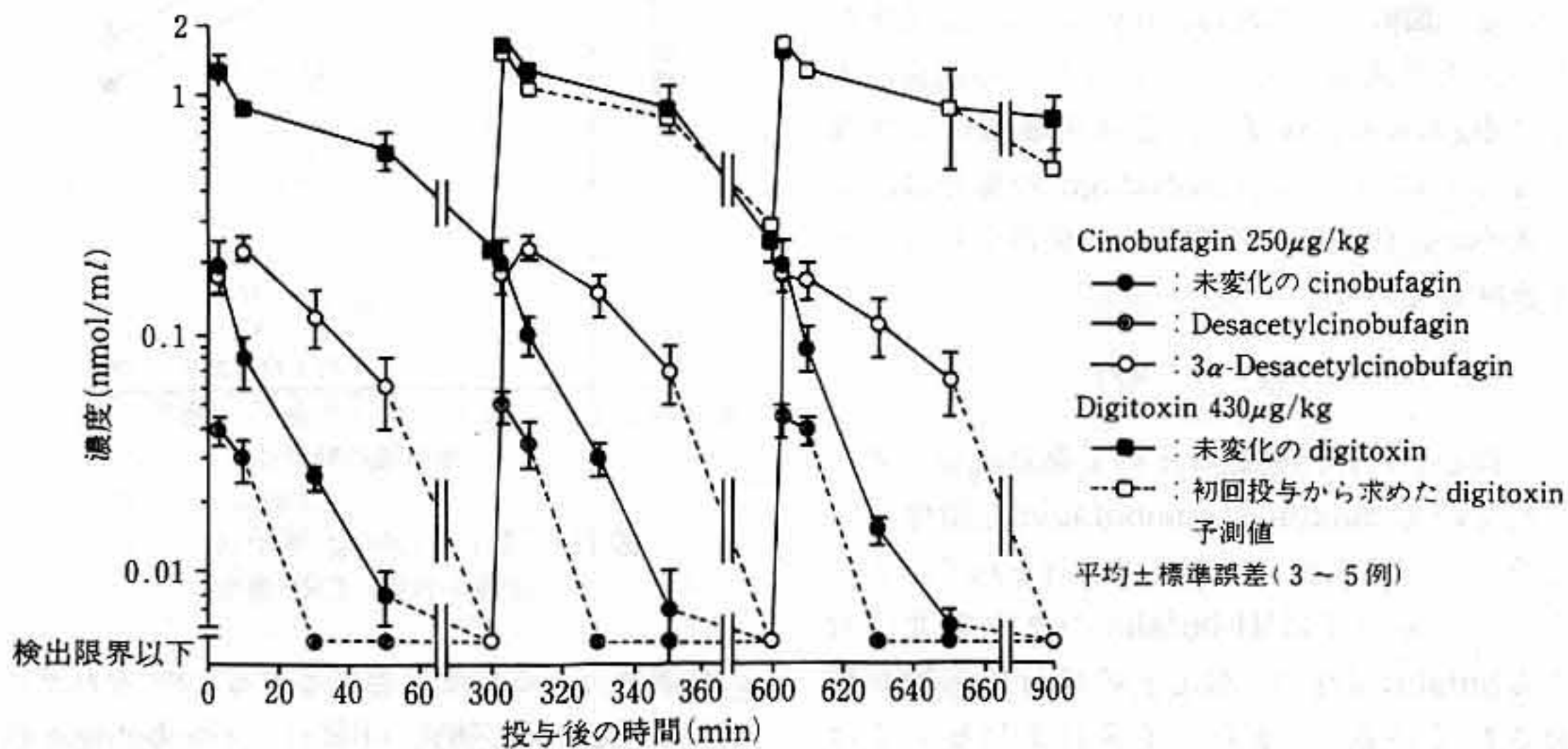


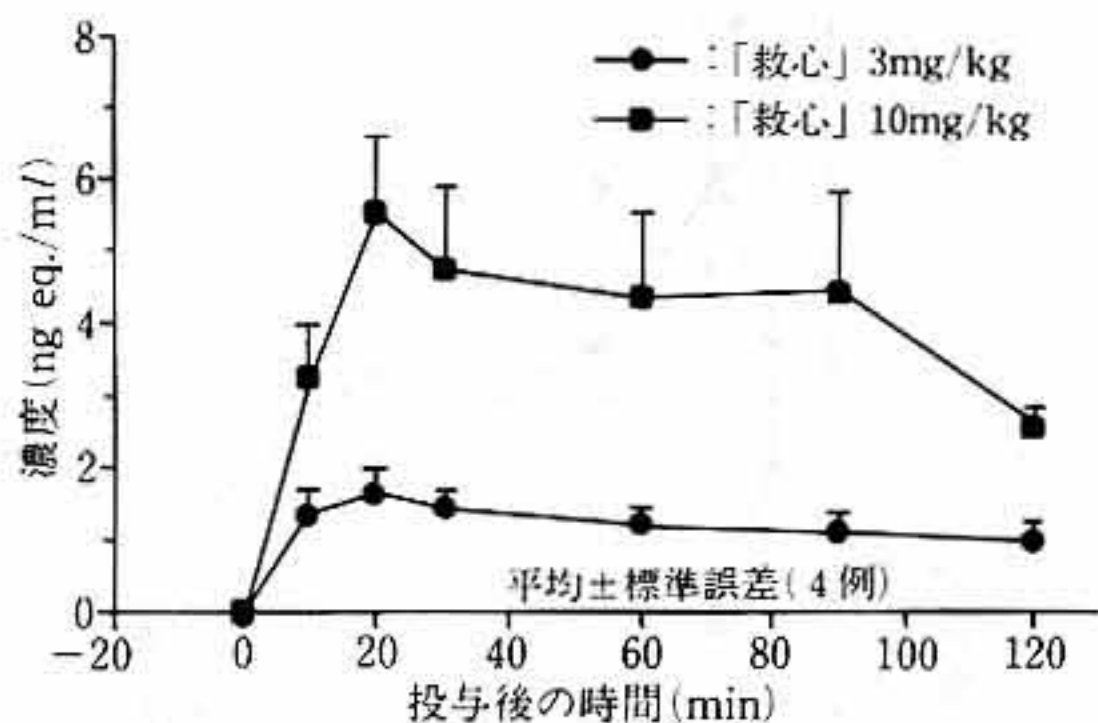
図8 Cinobufagin (250 $\mu$ g/kg) 静脈内投与後のラット血清中cinobufaginおよびその代謝物濃度<sup>21)</sup>



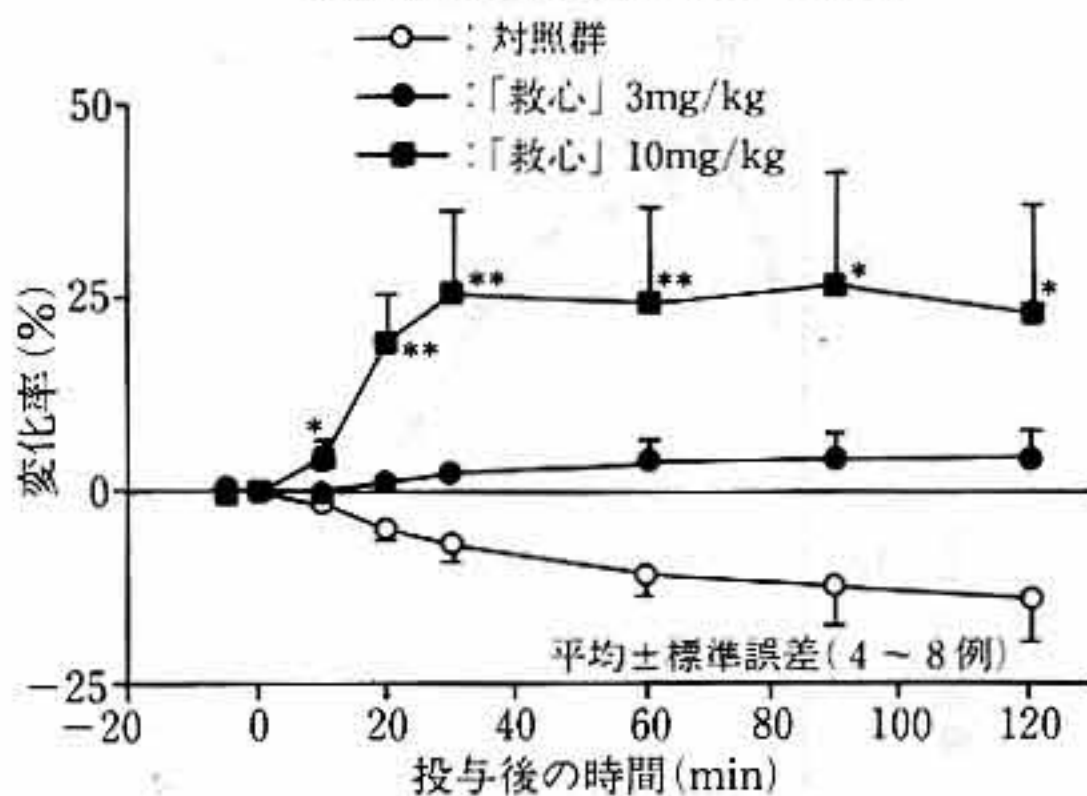
文献15)の図6より引用

図9 Cinobufaginあるいはdigitoxinを連続静脈内投与した時のラット血清中cinobufaginとその代謝物およびdigitoxin濃度

血漿中 BRS 濃度



左心室内圧最大立ち上がり速度



Dunnett's 多重比較検定 (\*: 危険率 5% 以下で有意, \*\*: 危険率 1% 以下で有意)

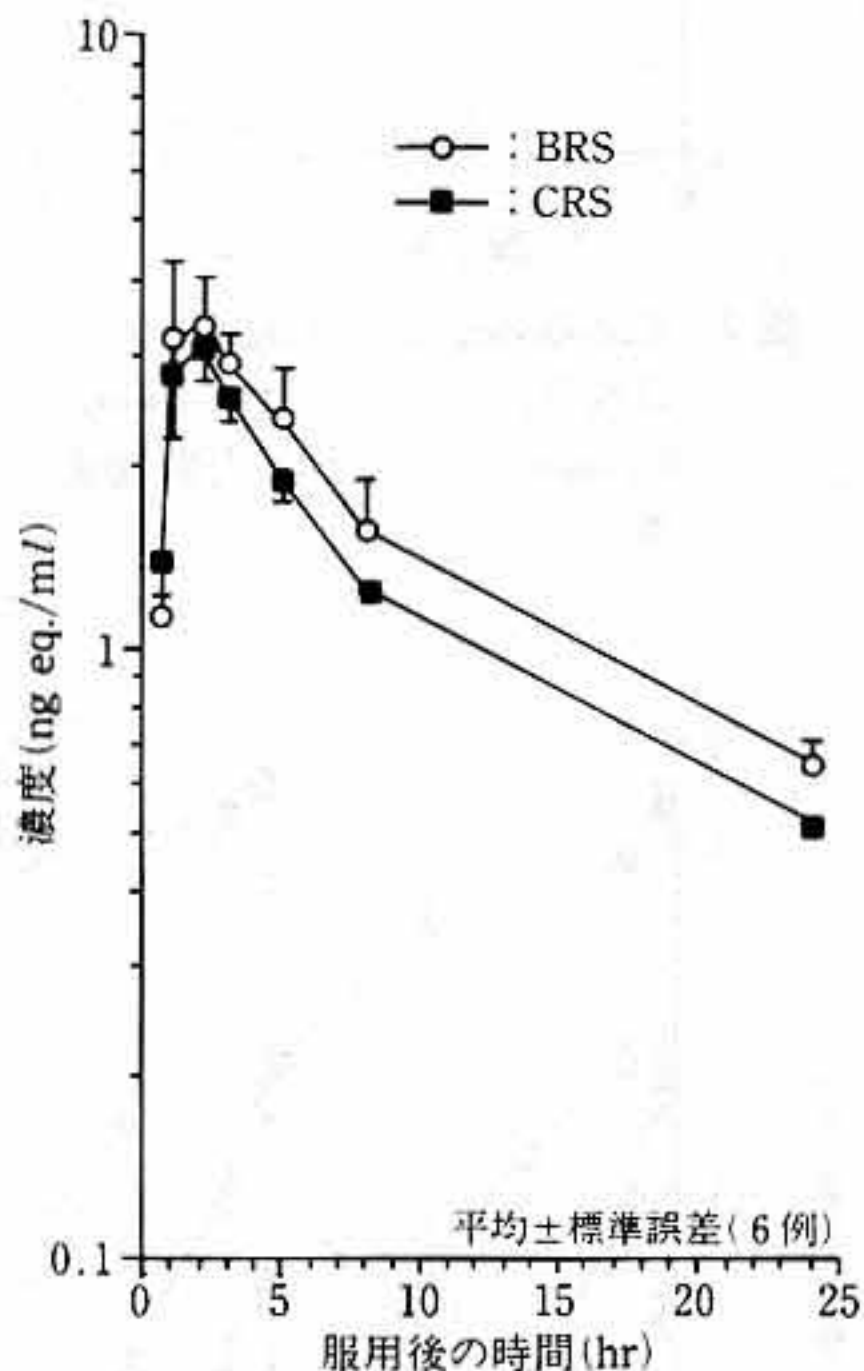
図 10 「救心」 十二指腸内投与後の血漿中 BRS 濃度および左心室内圧最大立ち上がり速度<sup>24)</sup>

### 3. 連続投与

ラットに等モルの cinobufagin あるいは digitoxin をそれぞれ 5 時間毎に 3 回連続静脈内投与したときの血清中薬物濃度の比較がなされている。Cinobufagin の場合には、未変化体および代謝物の血清中濃度推移は、連続投与によっても影響を受けず、残留も認められない。Digitoxin の場合には、投与回数が増すにしたがって未変化体の血清中濃度が高まっていくことが示されている (図 9)<sup>15)</sup>。これは、digitoxin の血清中からの消失半減期が長いために投与 5 時間後に血中に digitoxin が残留し、血清中濃度がより高くなるのに対して、cinobufagin の場合は、より速やかに代謝物に代謝され、排泄されることを意味している。

### 「救心」

「救心」の体内動態はその主薬効成分と考えられている bufalin や cinobufagin を指標としてラット、イヌおよびヒトで検討されている。ラットにおいては<sup>3</sup>H-bufalin の血中濃度に対する bufalin 以外の「救心」の成分の影響が検討されている<sup>14)</sup>。また、イヌおよびヒトでは bufalin 抗体<sup>22)</sup>あるいは cinobufagin 抗体を用いたエンザイムイムノアッセイによってその体内動態が検討されている<sup>23)</sup>。それぞれの抗体はセンソ中の他の bufadienolides あるいはそれら

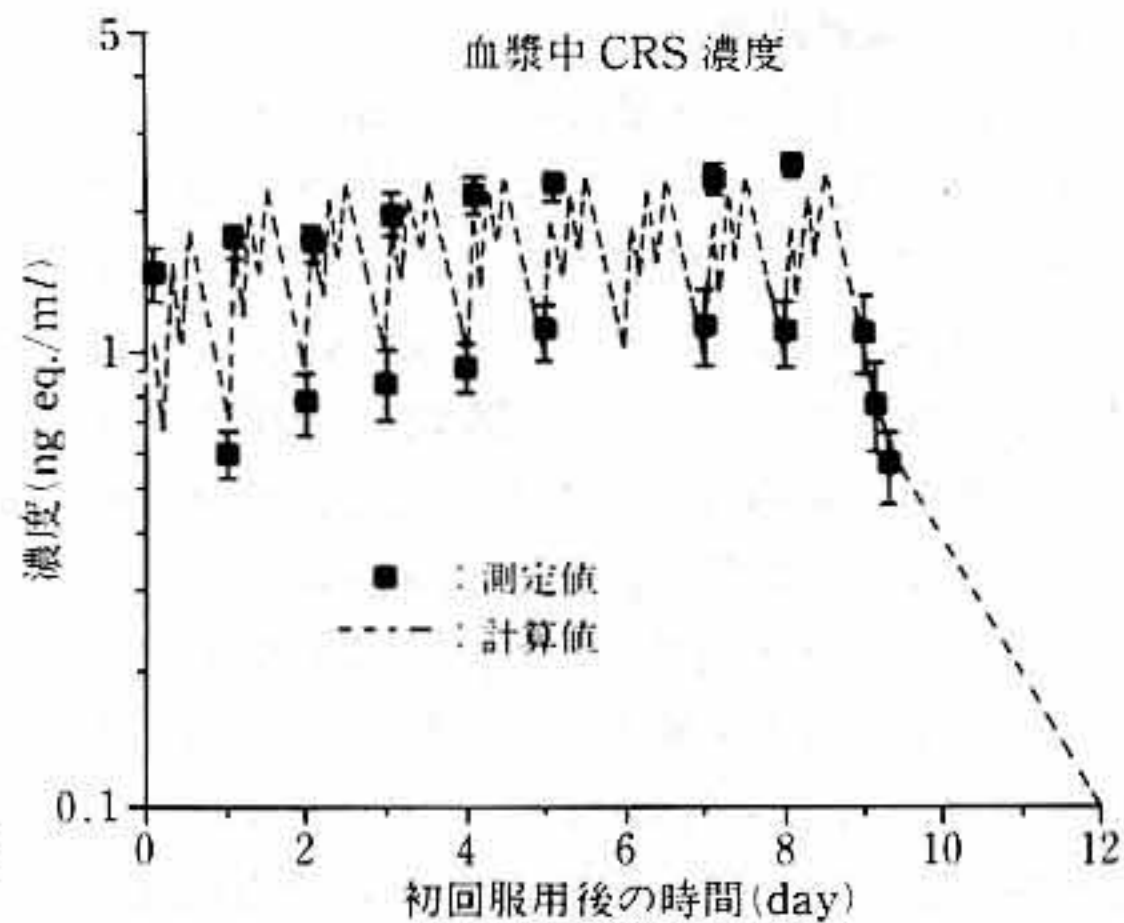
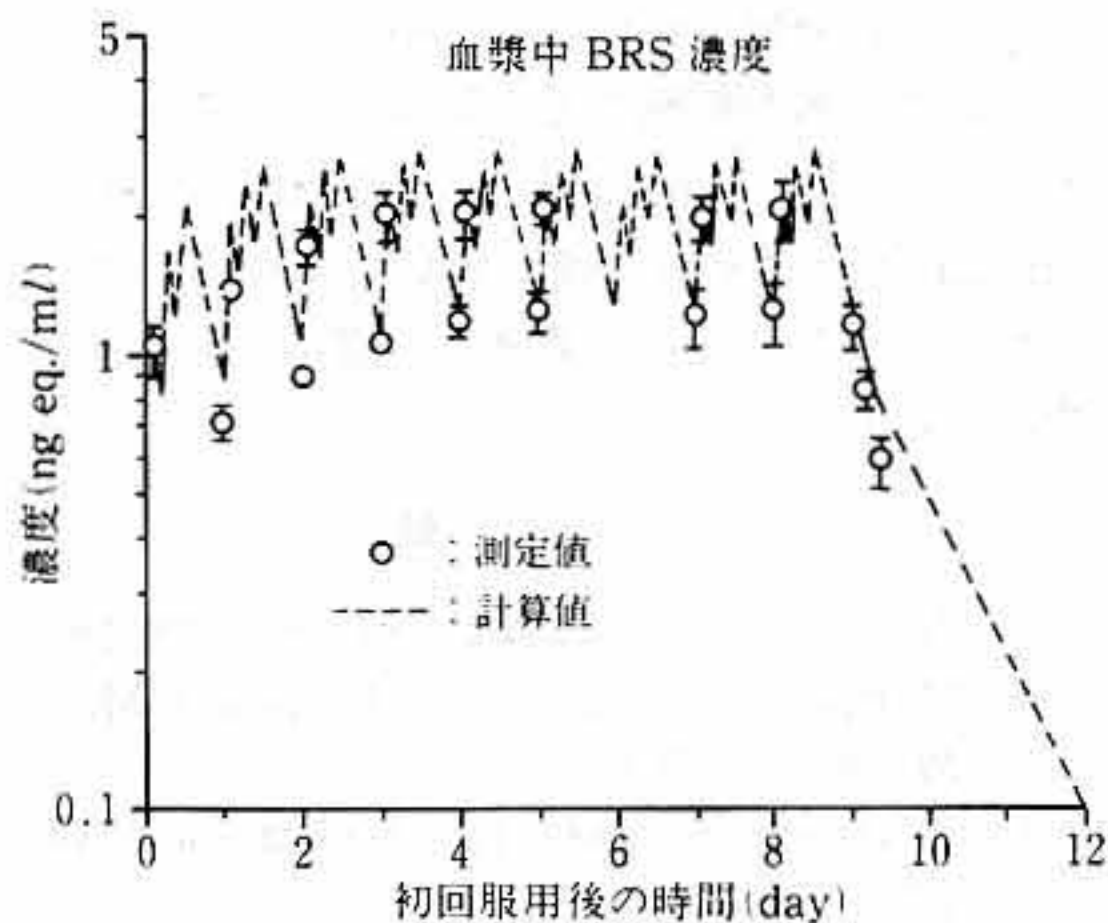


文献 23) より引用

図 11 「救心」(90mg) 服用後のヒト血漿中 BRS, CRS 濃度

の代謝物とある程度交差反応するため、それぞれ bufalin 抗体反応物質 (BRS), cinobufagin 抗体反応物質 (CRS) として表されている。BRS および CRS は必ずしもそれぞれ bufalin および cinobufagin 量を示しているわけではないが、ほとんどの bufadienolides とその代謝物に





文献23)より引用

図12 「救心」連続服用(1回30mg, 1日3回, 9日間)後のヒト血漿中BRS, CRS濃度

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性阻害作用が認められることから、血中の BRS あるいは CRS を測定することによって「救心」中の薬効成分の動態が把握できるものと思われる。なお、BRS は bufalin に、CRS は cinobufagin に対する当量 (eq.) で表されている。

### 1. ラットにおける<sup>3</sup>H-bufalin 血中濃度に対する「救心」成分の影響

<sup>3</sup>H-Bufalin 2 μg/kg に bufalin 18 μg/kg に相当する「救心」を添加したもの (bufalin の合計量がヒト常用量に相当) を経口投与したとき、<sup>3</sup>H-bufalin の血中放射能濃度は、<sup>3</sup>H-bufalin 20 μg/kg を単独で投与したときの 1/10 の値で推移し、「救心」中の bufalin 以外の成分が<sup>3</sup>H-bufalin の体内動態に影響しないことが示されている<sup>14)</sup>。

### 2. 麻酔下のイヌにおける bufalin 血漿中濃度

麻酔下のイヌに「救心」(3あるいは10 mg/kg) を十二指腸内投与したときの血漿中 BRS 濃度が測定されている<sup>24)</sup>。BRS は投与後 10 分より血漿中に検出され、「救心」の成分が速やかに吸収されることが示されている。BRS の血漿中濃度変化および同時に測定された強心作用の指標である左心室内圧最大立ち上がり速度の変化は共に用量反応関係を示し、両者の変化はほぼ一致している。このことは、BRS が強心作用の発現に関係する物質の量を表しているものと

考えられる。また、有意な強心作用が認められた場合の用量と、認められなかった場合の用量における BRS の血漿中濃度から、強心作用は BRS 濃度が 2~3 ng eq./ml より発現すると考えられる (図10)<sup>24)</sup>。

### 3. ヒト単回服用

「救心」の1日の常用量である6粒(90mg)を1回で服用したときの血漿中BRS, CRS量が健常人において測定されている<sup>23)</sup>。BRS, CRS共投与後30分より検出され、2時間で最高血漿中濃度(それぞれ3.9 ng eq./ml, 3.7 ng eq./ml)に到達しており、「救心」がヒトにおいても速やかに吸収されていることが示されている(図11)。血漿中からの消失は2相性であり、第1相の消失半減期はBRSで2.5時間、CRSで1.5時間、第2相の消失半減期はBRSで12.8時間、CRSで12.6時間と算出されている。一方、digitoxinの生体内半減期が7日間、digoxinのそれは1.5~2日間とされていることから<sup>25)</sup>、BRS, CRSの半減期はdigitoxinおよびdigoxinよりはるかに短いと考えられる。さらに、digitoxinおよびdigoxinが未変化体のまま血中に留まり、排泄されるのに対し、bufadienolidesは生体内で直ちに活性の弱い代謝物に代謝される<sup>14,15,21)</sup>ことから、未変化のbufalin, cinobufaginのヒトにおける生体内半減期はより短いものと思われる。

## 4. ヒト連続服用

「救心」の1回常用量2粒(30 mg)を1日3回9日間服用したときの血漿中BRS, CRS量が健常人において測定されている<sup>23)</sup>。血漿中BRS, CRSは5日目より1~2 ng eq./mlの濃度で定常状態となっている(図12)。麻酔下のイヌに「救心」を投与したときの強心作用発現時の血漿中BRS濃度が2~3 ng eq./mlであったこと<sup>22)</sup>、および常用量の「救心」を連続服用したヒトの血漿中BRS濃度がイヌにおける強心作用発現時の血漿中BRS濃度とほぼ一致して定常状態に達していることは、長年の使用経験から求められた「救心」の服用量が薬理学的見地からも理に叶ったものであることを意味している。なお、薬物の蓄積性は単回投与時の消失半減期から求めた連続服用時の薬物の血中濃度を実測値が大きく越えること、連続服用時の消失半減期が単回服用時の消失半減期よりも極端に長くなることによって判定されるが、「救心」の場合は、単回服用時の消失半減期から求めた血漿中濃度推移と実測値の濃度がほぼ一致していること、および服用終了後の減衰が単回服用時と変わりがなかったことから、「救心」中のbufadienolidesには蓄積性がないと考えられる。

## おわりに

「救心」の主薬効成分と考えられるbufadienolidesは、作用機構の点からはcardenolidesに類似しているが、生体内動態に関しては大きな差を有することが明らかとなりつつある。Digitalisなどのcardenolidesは200年も前に開発されたものの、確実な効果を発現することから、現在に至るまで使用され、これに勝る理想的な強心薬はいまだに開発されていない。しかしながら、cardenolidesは生体内半減期が長い、代謝を受けにくい、中にはbioavailabilityの悪いものもあるなどの理由から使用方法が難しい薬と考えられている。一方、東洋で900年以前より使用されてきたbufadienolidesを含むセンソはその効果も明確なことや安全性の面からも使用しやすい薬であることから、大衆薬として現

在でもなお使用されている。その理由の1つとして両者の体内動態の差が関与しているものと考えられる。Bufadienolidesの体内動態はcardenolidesのそれに比べ吸収がよく、代謝や排泄が速やかであり、蓄積性が認められない特徴があるといえよう。

## 文 献

- 1) 森下信一ほか：日薬理誌, 87, 361~378, 1986
- 2) Morishita, S. et al. : Am. J. Chinese Med., 20, 1992 (印刷中)
- 3) Morishita, S. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 56, 427~432, 1991
- 4) Shoji, M. et al. : Am. J. Chinese Med., 20, 1992 (印刷中)
- 5) 森下信一ほか：日薬理誌, 86, 269~292, 1985
- 6) 平井康晴ほか：日薬理誌, 100, 127~135, 1992
- 7) Hoffman, B. F. et al. : "Digitalis and allied cardiac glycosides", The Macmillan Company, New York, 1985, pp. 716~747
- 8) 内藤俊一：薬局, 33, 687~691, 1982
- 9) 石橋丸應ほか：薬局, 38, 1061~1068, 1987
- 10) 石橋丸應ほか：薬局, 38, 1197~1205, 1987
- 11) 日本生薬協会・大阪生薬協技術部会, 資料
- 12) 須賀俊郎：代謝, 10, 762~774, 1973
- 13) 川島健吉ほか：新薬と臨床, 13, 1~8, 1964
- 14) 東間章二ほか：薬誌, 111, 676~686, 1991
- 15) 東間章二ほか：薬誌, 111, 687~694, 1991
- 16) 佐々木弘三ほか：基礎と臨床, 10(2), 393~404, 1976
- 17) Repke, K. : Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 233, 271~283, 1958
- 18) Shimada, K. et al. : J. Liquid. Chromatogr., 12, 1949~1959, 1989
- 19) Zang, L. et al. : J. Liquid. Chromatogr., 13, 3515~3530, 1990
- 20) Fisher, C. S. et al. : Circulation, 5, 496~503, 1952
- 21) Toma, S. et al. : Xenobiotica, 17, 1195~1202, 1987
- 22) Hirai, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 55 (Suppl.), 308, 1991
- 23) 遠藤任彦ほか：東医誌, 50, 569~576, 1992
- 24) Sakanashi, M. et al. : Am. J. Chinese Med., 20, 1992 (印刷中)
- 25) 齋藤侑也ほか：薬局, 41, 205~375, 1990