

環不飽和ラクトン (α -ピロン環) を持つ点で異なっている (図1)。センソ中にブホゲニンは約15%含まれており、そのうちCB, RBの含量はともに約5%, BFは約2%を占めている⁹⁾。

2. ゴ オ ウ

ゴオウはウシ (*Bos taurus* Linne var *domesticus* Gmelin) の胆のう、ときには胆管中に生じた結石である。中国では6世紀以前より、鎮痙、鎮静、強心、解熱、解毒、中風などに広く用いられている高貴薬である²⁾。成分はビリルビン、ビリベルジンなどのビリルビン複合体¹⁰⁻¹³⁾、デオキシコール酸などの胆汁酸類¹⁴⁾、平滑筋収縮作用物質 SMC¹⁵⁾などが知られている。主成分はビリルビンで含量は約11~52%¹⁰⁻¹³⁾と報告されている。

3. ジャ コ ウ

ジャコウは中国、ヒマラヤ、チベット、ロシアに生息するジャコウジカ (*Moschus moschiferus* Linne) またはその近縁動物の雄のジャコウ腺分泌物を乾燥したものであり、強心、鎮痙、鎮咳、鎮静、排膿を目的として使用されている^{3,16)}。香気成分としてムスコン(0.5~2%)を、その他コレステロールなどのステロール類、脂質、膠質、ペプチド、蛋白質などを含有する¹⁶⁾。

4. レイヨウカク

レイヨウカクはウシ科羚羊 (*Saiga tatarica* Linne) の角を粉末にしたもので、鎮静、解熱、抗炎症、血圧降下を目的として使用されている¹⁷⁾。成分として、燐酸カルシウム、ケラチン、不溶性無機塩などを含有する。

5. ニンジン

ニンジンはオタネニンジン (*Panax ginseng* C. A. Meyer) の細根を除いた根、またはこれを軽く湯通ししたものである¹⁸⁾。主として漢方処方用薬として、健胃消化、止瀉整腸、鎮痛、鎮痙、保健強壯薬として用いられている¹⁸⁾。成分はサポニンとしてジンセノシド Ro, Ra~Rhなどが、その他パナキシノール、セスキテルペンなどの脂溶性成分、糖類、コリン、ヌクレオシドなどが知られている¹⁸⁾。

6. リュウノウ

東南アジアに成育するフタバガキ科竜腦樹 (*Dryobalanops aromatica* Gaertn) の樹幹の空隙に生じた結晶で、*d*-ボルネオールをほぼ純粋な状態で含有する¹⁹⁾。清涼、鎮痙、鎮咳、去痰、食傷、かく乱、腹痛などに用いられる。

7. 動物胆 (猪胆)

猪胆はイノシシ科の動物、ブタ (*Sus scrofa domestica* Brisson) の胆汁を乾燥したもので、利胆、抗炎症、解熱、鎮痛、鎮痙に用いられている²⁰⁾。コール酸、デオキシコール酸などの胆汁酸のタウリンまたはグリシン抱合体、コレステロール、胆汁色素、アミノ酸などを含有する²⁰⁾。

8. シンジュ

シンジュはアコヤガイ (*Pinctada martensii* Dunker) 等の真珠を粉末にしたもので、解熱、鎮静、滋養強壯、去痰、鎮咳などの目的で用いられている²¹⁾。炭酸カルシウム(91.7%)のほか、有機物、水分などを含む。色素成分として炭水化物残基を持つコンキオリン様蛋白質が知られている²¹⁾。

「救心」の主な薬理作用

「救心」の効能の「動悸」、「息切れ」、「気つけ」を薬理的にみると、第一に強心作用による心不全の改善が考えられる。それは心不全の主症状に動悸、息切れが挙げられることによる。また、心不全による脳血流量の低下によって引き起こされる意識低下を考えると気つけも心不全の改善により期待できる。このような理由で、「救心」の薬理試験としては、心不全に着目し、強心作用、呼吸興奮作用、実験的心不全に対する作用、脳組織血流量増加作用の検討がなされている。なお、イソプロテレノールなどの強心薬は強心作用発現に伴い心筋酸素消費量 (MVO_2) を増加させ、心臓に負担をかけることから、「救心」の MVO_2 に対する作用も検討されている。また、うっ血性心不全時には、肺や末梢の組織がうっ血を起こし息切れやむくみを生ずることから、「救心」の利尿作用についても検討されている。さらに、動悸の原因となる不整

脈に関しては、上室性不整脈のモデルであるアコニチン不整脈および甲状腺機能亢進症のモデルであるチロキシン不整脈に対する作用の検討がなされている。一方、頻脈および上記上室性不整脈に関与する副交感神経刺激作用などの自律神経系に対する作用、心臓の刺激伝導系に対する抑制作用も検討されている。

「救心」の作用は薬理学的にジギタリスの作用と共通している部分が多く認められるが、薬物動態の面では全く異なった代謝挙動を示す。両者の安全域には大きな開きがあることが予想されることから、強心ステロイドの副作用として問題となる不整脈の発現用量と強心作用発現用量の比較がなされている。

「救心」に含まれるセンソおよびその成分の強心作用、強心ステロイドの作用機序と考えられている Na^+ , K^+ -ATPase 活性阻害作用、心筋収縮に関与している乳頭筋活動電位に対する作用、脳および心臓血管系に対する作用についても検討がなされている。

1. 循環動態および呼吸に対する作用²²⁾

センソ中のブフォステロイドは強心、呼吸興奮など、循環動態および呼吸に対して作用することが報告されている⁸⁾ことから、「救心」の循環動態と呼吸に対する作用を正常なウサギを用いて検討した。

ウサギをウレタン麻酔後、背位に固定し、平均血圧 (MBP)、心拍数、心電図、呼吸流量 (RF)、左心室内圧 (LVP) および LVP 最大立ち上がり速度 (max dP/dt) を測定した。被験薬は静脈あるいは十二指腸内より投与し、経時的に各パラメーターの変化を記録した²²⁾。

静脈内投与の場合、「救心」は RF, LVP および max dP/dt を有意に増加させ (図 2)、心拍数を減少させる傾向を示した。また、血圧および心電図の PR 間隔 (PR) には影響を及ぼさなかった。十二指腸内投与の場合、「救心」は RF, LVP および max dP/dt を有意に増加させ (図 2)、血圧、心拍数および PR には影響を及ぼさなかった。一方、ジゴキシンは max dP/dt を有意に増加させ、RF を減少させているが、他のパラ

メーターには影響を及ぼさなかった²²⁾。

「救心」は血圧の上昇を伴わず、 max dP/dt を増加させ、強心作用を発現させた。一方、ジゴキシンも同様に強心作用を示した。また、「救心」は RF を増加させ、呼吸興奮作用を示したが、一方、ジゴキシンは呼吸興奮作用を示さず、この作用は「救心」にのみ認められた。

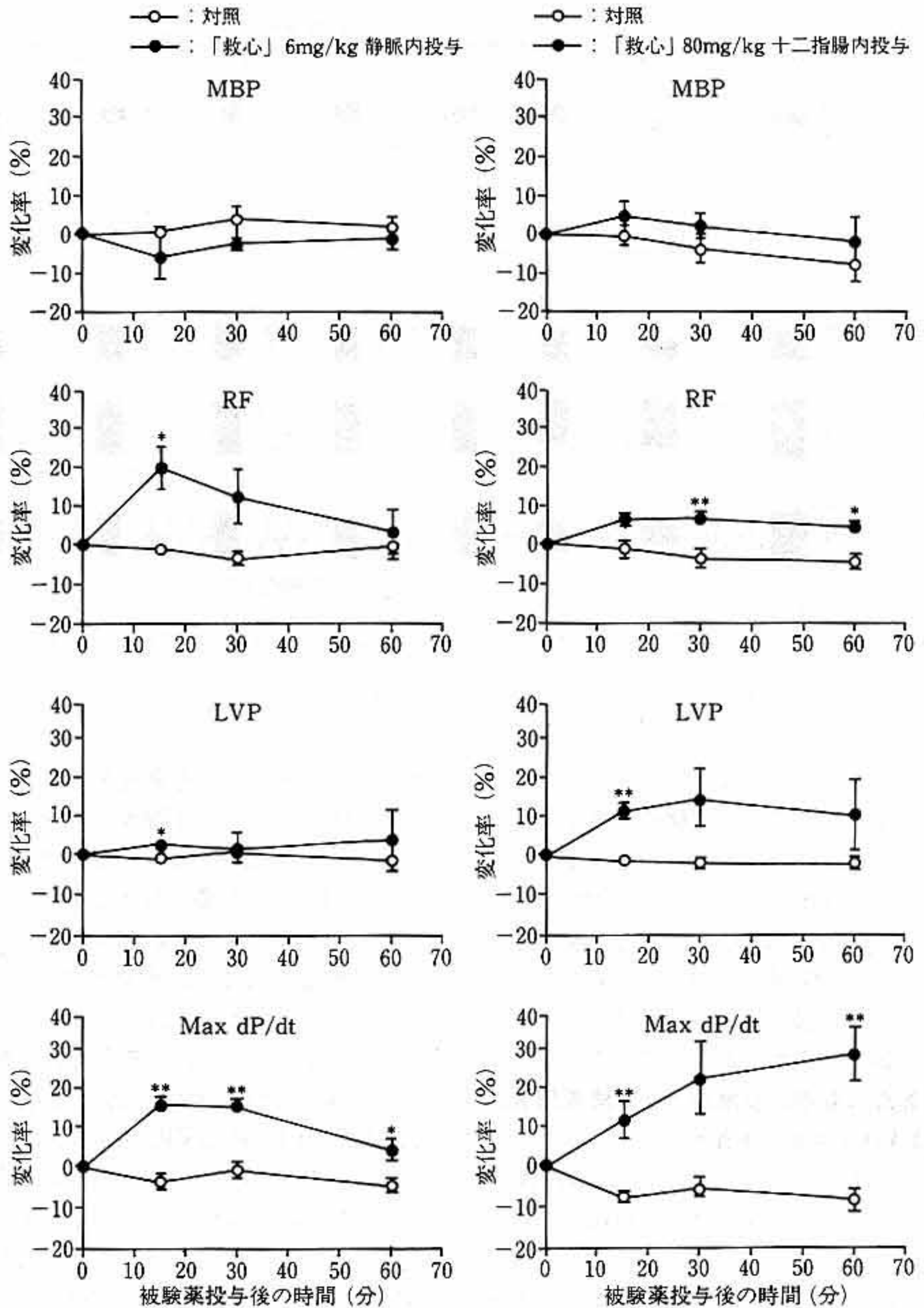
以上のように、「救心」が血圧を上昇させない用量で強心作用を発現させると同時に、呼吸興奮作用を示すことは「救心」の「動悸」、「息切れ」に対する効能を支持するものである。

2. 心不全に対する作用^{23,24)}

「救心」はうっ血性心不全患者に対する臨床上の有効性が確認されており、顕著な副作用はないことも報告されている^{25,26)}。そこで、「救心」の心不全に対する有効性を明確にするため、プロテアーゼをウサギの心室壁に塗布した実験的うっ血性心不全モデル²³⁾あるいはイヌの心肺標本に過量のペントバルビタールを投与した²⁴⁾実験的心不全モデルが作成され、これらのモデルに対する「救心」の作用の検討がなされている。

プロテアーゼ処理により心室筋を障害すると血圧 (BP)、心拍数、LVP, max dP/dt (図 3)、大動脈血流量 (AoF) の低下および左心室拡張終期圧 (LVEDP)、総末梢血管抵抗 (SVR) の上昇が認められる。さらに、生理食塩水およびメトキサミンの静脈内投与により、体液量を増加させ、MBP を正常値の範囲に維持させることにより、低拍出型うっ血性心不全モデルが作成される。このモデルについて「救心」の十二指腸内投与による作用が検討され、MBP に影響することなく、低下した AoF, LVP, max dP/dt を上昇させ、上昇した LVEDP, SVR を低下させる作用を有することが判明した (図 4)。「救心」は心収縮力を反映する max dP/dt を上昇させ、その強心作用により LVEDP, SVR などの他のパラメーターも改善したものと考えられる²³⁾。

重井ら²⁴⁾はイヌの心肺標本に過量のペントバルビタールを静脈内投与し、心不全を惹起させ、「救心」およびその成分の CB の作用を検討しているが、「救心」および CB は用量依存的に陽



データは平均±標準誤差で表した

t検定による対照群との比較から、*は危険率5%以下、**は危険率1%以下で有意であることを示している

MBP: 平均血圧, RF: 呼吸流量, LVP: 左心室内圧, Max dP/dt: LVP最大立ち上がり速度

図2 麻酔ウサギの循環動態および呼吸流量に対する「救心」の作用²²⁾

性変力作用を示し、心不全を徐々に回復させたと報告している。このペントバルビタール惹起心不全の改善は心収縮性の回復によるものと考え

えられ、それは「救心」およびセンソ成分のブファジェノリドの強心作用によるものとされている²⁴⁾。

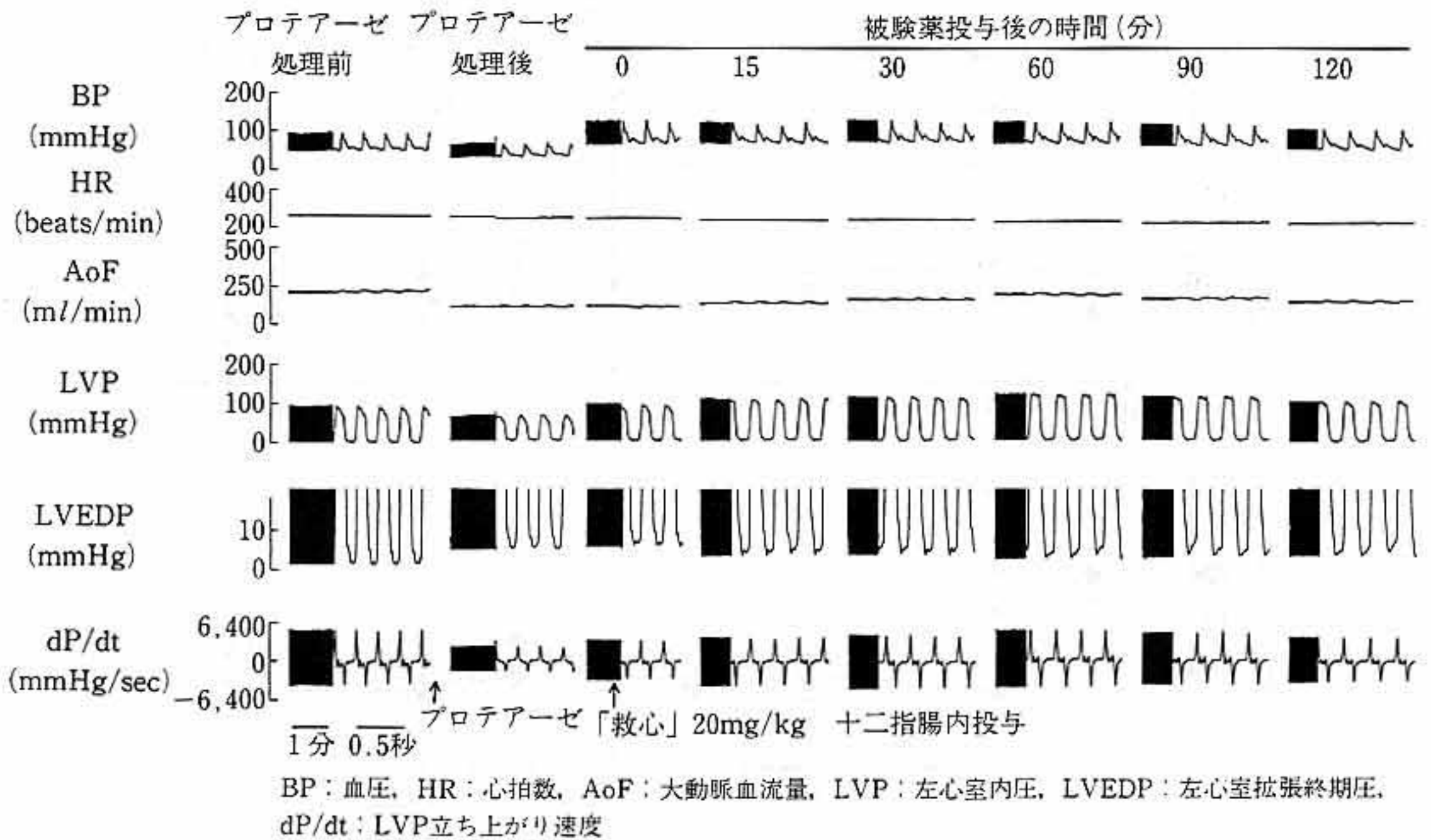


図3 プロテアーゼ誘発実験的心不全ウサギの循環動態に対する「救心」の作用²³⁾

以上のように、「救心」は、血圧を上昇させることなく、強心作用により実験的心不全を改善させることが示された。先にも述べたように、心不全における臨床症状の一部に「動悸」や「息切れ」などがあり、「救心」による心不全状態の改善は、これらの症状を軽減させるものと思われる。「救心」の「動悸」、「息切れ」に対する効能を実験的に裏付けるものとなっている。

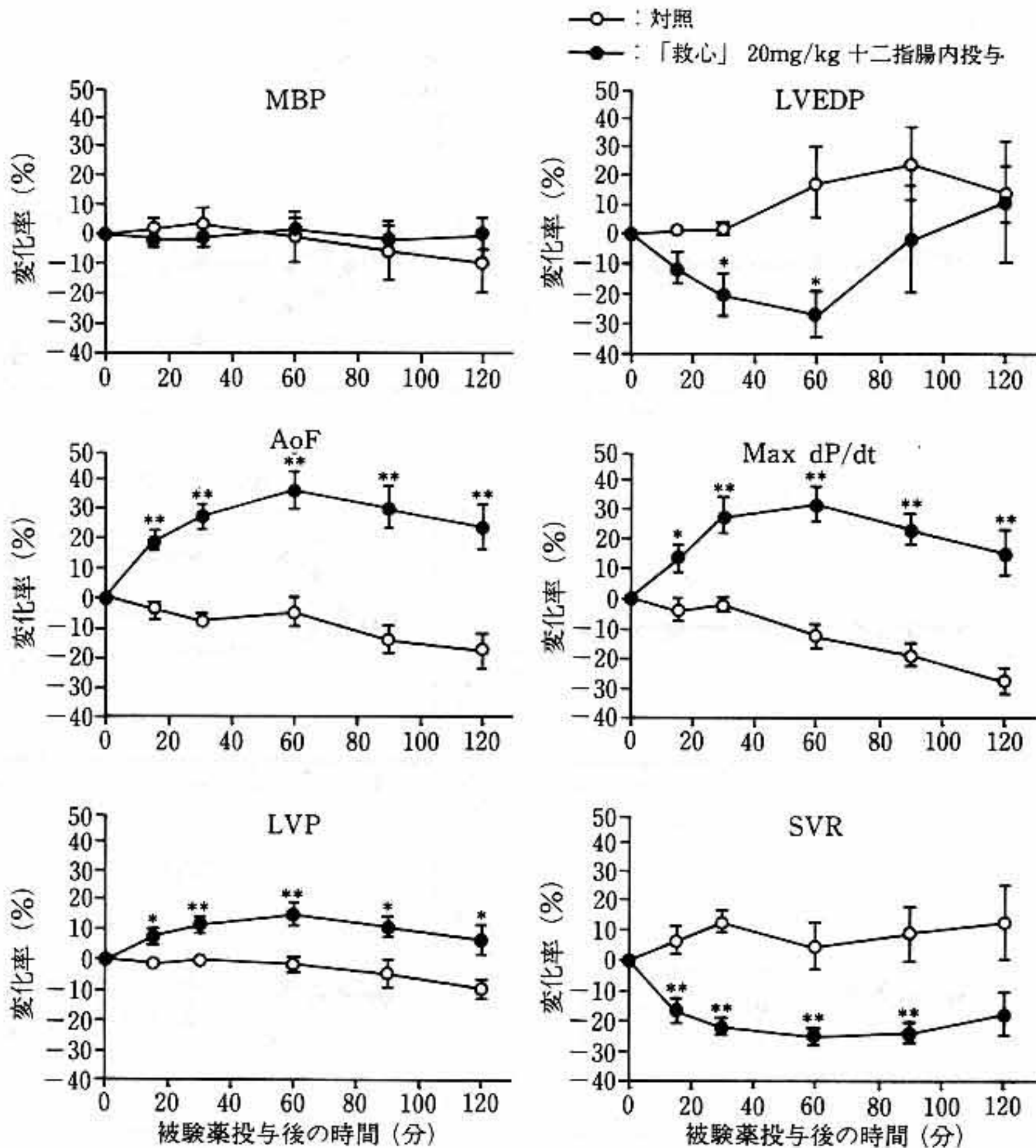
3. 全身血行動態、心機能、心筋酸素消費量 (\dot{MVO}_2) に対する作用²⁷⁻²⁹⁾

ジゴキシンなどのカルデノリドは \dot{MVO}_2 を増大させることが、心筋スライスや拍動心などの *in vitro* 実験において認められている^{30,31)} ことから、「救心」の心機能および \dot{MVO}_2 に対する作用を静脈内投与^{27,28)} および十二指腸内投与²⁹⁾ によって検討した。

ペントバルビタール麻酔下のイヌを人工呼吸下に開胸し、大動脈圧 (AoP)、心拍数、AoF、冠動脈血流量 (CBF)、LVEDP、max dP/dt、 \dot{MVO}_2 、SVRなどを測定し、薬物の効果を検討した。静脈内投与において、「救心」の作用とウワバイン、イソプロテレノールの作用を比較し

たところ、強心作用を発現させる用量において、イソプロテレノールは顕著に、「救心」はわずかに \dot{MVO}_2 を増加させた。一方、ウワバインはほとんど \dot{MVO}_2 に影響を与えなかった。ウワバインでは心機能亢進による \dot{MVO}_2 の増加が、前負荷の指標である LVEDP の低下による \dot{MVO}_2 の減少によって相殺されたことによると考えられた。なお、「救心」による全身血行動態の変化として AoP, AoF, CBF, max dP/dt の上昇、心拍数、LVEDP, SVR の低下を認めた。また、「救心」の静脈内投与ではセンソに含まれるアドレナリンの影響が考えられることから、プロプラノロールを併用したところ、強心作用と \dot{MVO}_2 の上昇が抑制され²⁸⁾、「救心」静脈内投与ではブファジエノリドとアドレナリン両者の作用があわさって発現していることが示唆された^{27,28)}。「救心」の十二指腸内投与においては、アドレナリンの作用は発現しないので、ウワバインの静脈内投与と同様に max dP/dt の上昇などは認められるものの、 \dot{MVO}_2 の増加は認められなかった²⁹⁾ (図5)。

以上の結果から、「救心」は経口服用によっ



データは平均±標準誤差で表した

t検定による対照群との比較から、*は危険率5%以下、**は危険率1%以下で有意であることを示している

MBP: 平均血圧, AoF: 大動脈血流量, LVP: 左心室内圧, LVEDP: 左心室拡張終期圧, Max dP/dt: LVP最大立ち上がり速度, SVR: 総末梢血管抵抗

図4 プロテアーゼ誘発実験的心不全ウサギの循環動態に対する「救心」の作用²³⁾

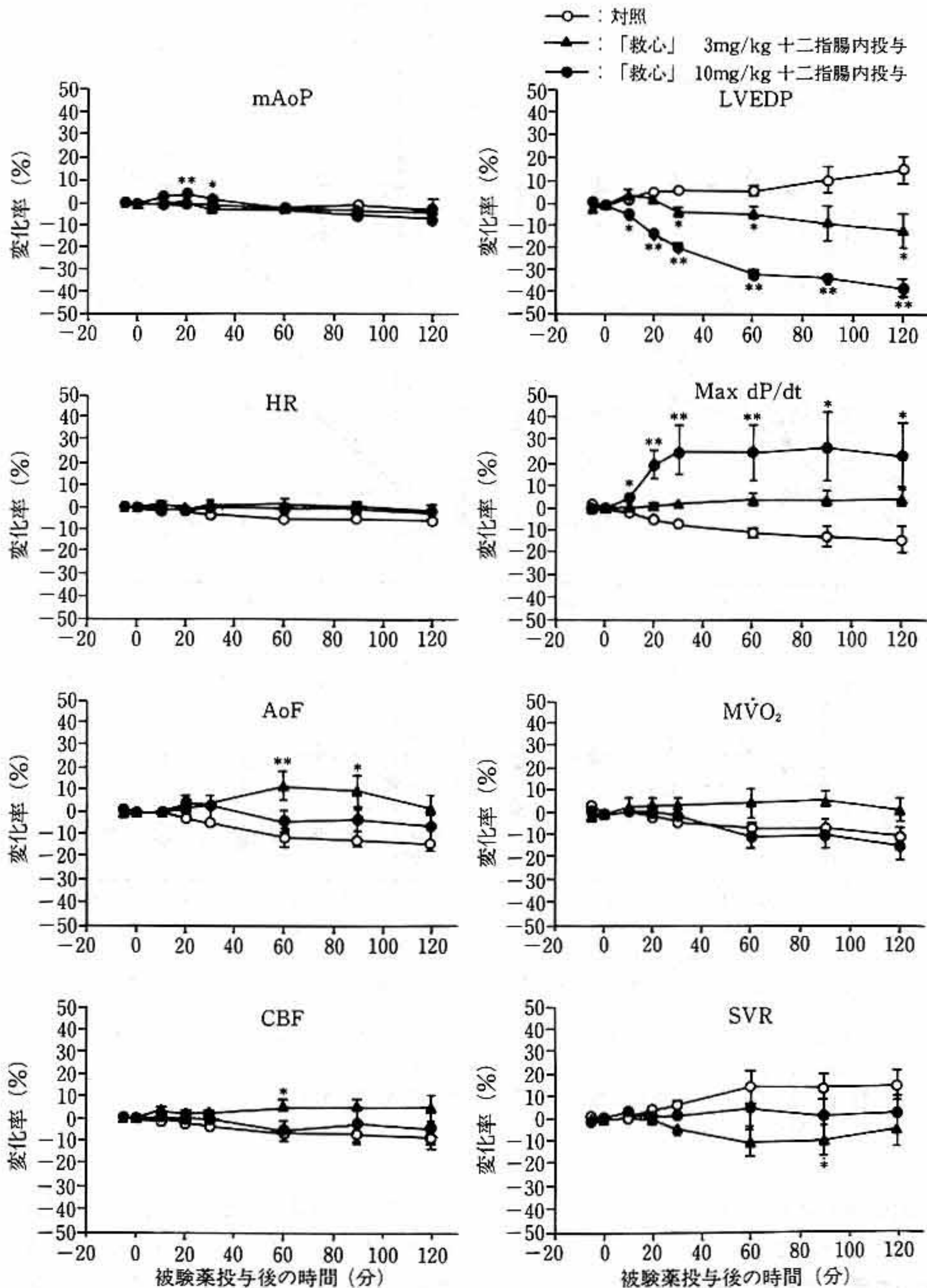
て、心筋酸素消費量を増加させることなく、強心作用を発現させることが明らかとなった。

4. 微小循環に対する作用³²⁾

強心配糖体は血管平滑筋を収縮させることが知られている³⁾ことから、「救心」の微小循環に対する作用を組織血流量を測定することにより検討した。

ウサギをペントバルビタール麻酔後固定し、扁桃核、海馬、大脳皮質前頭野、大脳皮質後頭

野、肝内側右葉、腎皮質および大腿二頭筋の血流量を水素クリアランス式組織血流計を用いて検討した。その結果、「救心」は十二指腸内投与により、強心作用を発現させる用量で、扁桃核(図6)および大脳皮質前頭野血流量を有意に増加させた。ブフォステロイドと類似の構造を有する強心配糖体が血管平滑筋収縮作用を有する³⁾にもかかわらず、「救心」は脳の組織血流量を低下させることなく、むしろ増加させること



データは平均±標準誤差で表した

t検定による対照群との比較から、*は危険率5%以下、**は危険率1%以下で有意であることを示している

mAoP: 平均大動脈圧, HR: 心拍数, AoF: 大動脈血流量, CBF: 冠動脈血流量, LVEDP: 左心室拡張終期圧, Max dP/dt: 左心室内圧最大立ち上がり速度, MVO₂: 心筋酸素消費量, SVR: 総末梢血管抵抗

図5 麻酔イヌの循環動態および心筋酸素消費量に対する「救心」の作用²⁹⁾

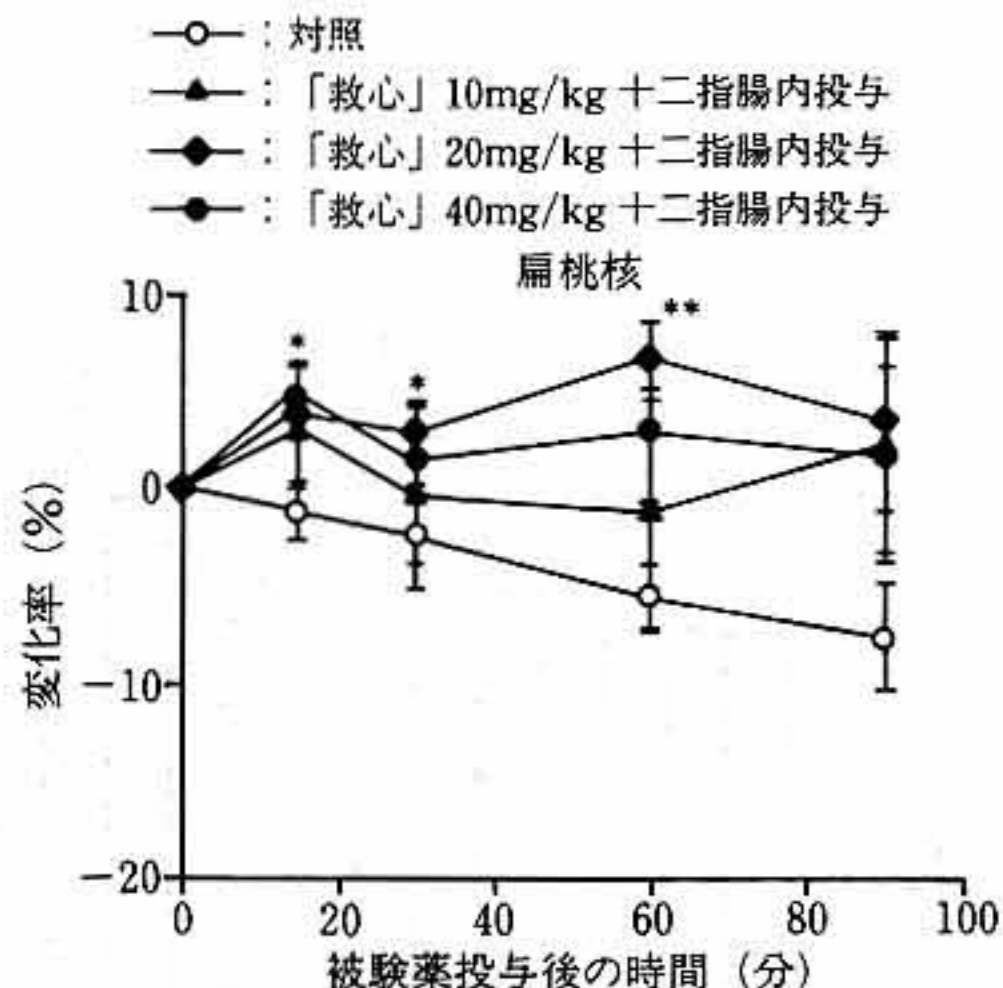
が判明した。なぜ、扁桃核および大脳皮質前頭野血流量が増加し、どのような影響が現われるかについては現在のところ不明ではあるが、「救心」の「気つけ」という薬効に関与している可能性も考えられる³²⁾。

5. 利尿作用および腎動脈血流量に対する作用³²⁾

強心配糖体は腎への直接作用³³⁾や Na^+ , K^+ -ATPase 活性阻害作用³⁴⁾により利尿作用を発現させると報告されている。また、センソの利尿作用はセンソ中のコルク酸やアルギニンによるものとする報告³⁵⁾もある。そこで「救心」の利尿作用および腎動脈血流量に対する作用を検討した³²⁾。

利尿作用は無麻酔のウサギおよびモルモット、過量のプロプラノロールを投与したモルモットを用いて検討した。腎動脈血流量はウレタン麻酔したウサギを用いて検討した。無麻酔ウサギに「救心」、CB, BF, ジゴキシンをそれぞれ静脈内投与したところ、「救心」4 mg/kg, CB 0.05 mg/kg, BF 0.05 mg/kg, ジゴキシシ 0.1 mg/kg より尿量および尿中電解質排泄量の有意な増加が認められた。また、無麻酔モルモットに「救心」あるいはジゴキシシを経口投与したところ「救心」40 mg/kg (図7), ジゴキシシ 8 mg/kg より尿量および尿中電解質排泄量の有意な増加が認められた。さらに、過量のプロプラノロールを投与したモルモットに「救心」あるいはジゴキシシを経口投与したところ「救心」20 mg/kg, ジゴキシシ 4 mg/kg より尿量および尿中電解質排泄量の有意な増加が認められた。なお、プロプラノロール投与により心不全によるものと思われる肺の浮腫が認められているが、「救心」40 mg/kg 投与によりこの肺浮腫の抑制が認められている。一方、腎動脈血流量は「救心」80 mg/kg, ジゴキシシ 16 mg/kg の十二指腸内投与によっても影響されなかった³²⁾。

「救心」に利尿作用があることが示され、この作用は、報告されているセンソ中のコルク酸やアルギニンのみならず、CBやBF等のブフォステロイドに由来しているものと考えられ



データは平均±標準誤差で表した

t検定による対照群との比較から、*は危険率5%以下、**は危険率1%以下で有意であることを示している

図6 麻酔ウサギの微小循環に対する「救心」の作用³²⁾

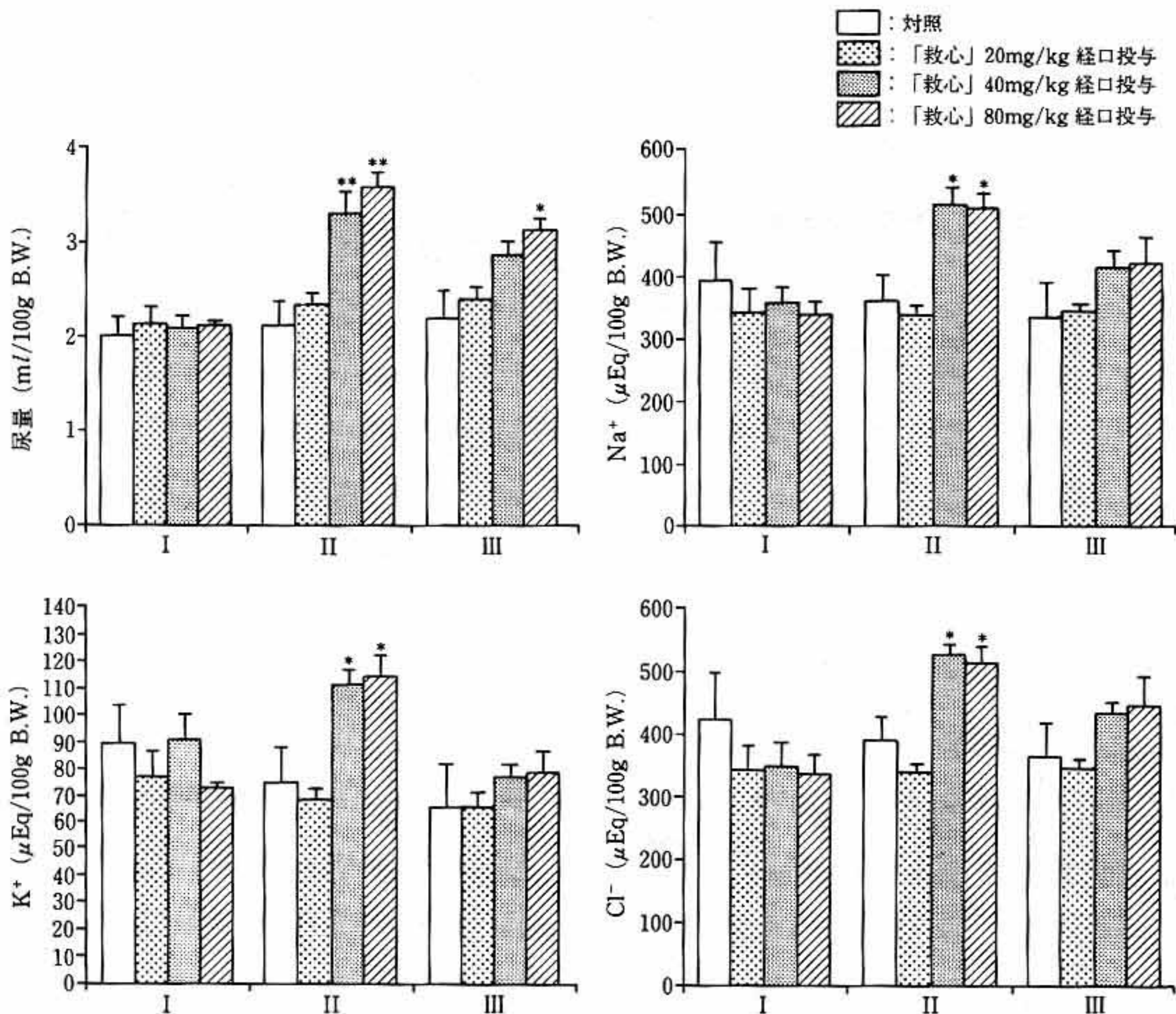
た。また、「救心」の利尿作用の機序は、「救心」が腎動脈血流量に作用していないことから、腎への直接作用、たとえばブフォステロイドの Na^+ , K^+ -ATPase 活性阻害作用による腎尿細管における Na^+ 再吸収抑制によるものと考えられた。

6. 自律神経系に対する作用³⁶⁾

強心配糖体は心拍数に対して、副交感神経系を刺激して抑制的に、また、交感神経系を抑制して同じく抑制的に作用することが報告されている³⁷⁾。そこで、「救心」の自律神経系に対する作用を、交感神経および副交感神経の電気刺激による心拍数あるいは血圧の変化を指標に検討した³⁶⁾。

ネコをペントバルビタール麻酔後、背位に固定し、人工呼吸下、血圧、心拍数および心電図を測定した。頸部迷走神経（副交感神経）あるいは胸部星状神経節（交感神経）を電気刺激し、心拍数あるいは血圧の変化から、十二指腸内投与した被験薬の自律神経系に対する作用を検討した³⁶⁾。

「救心」およびジゴキシシは副交感神経刺激



データは平均±標準誤差で表した

t検定による対照群との比較から、*は危険率5%以下、**は危険率1%以下で有意であることを示している

I : 1%生理食塩水(30ml/kg)および蒸留水(10ml/kg)経口投与後2時間の尿

II : 1%生理食塩水(30ml/kg)および被験薬液(10ml/kg)経口投与後2時間の尿

III : 1%生理食塩水(30ml/kg)および蒸留水(10ml/kg)経口投与後2時間の尿

図7 無麻酔モルモットにおける尿量および尿中電解質に対する「救心」の作用³²⁾

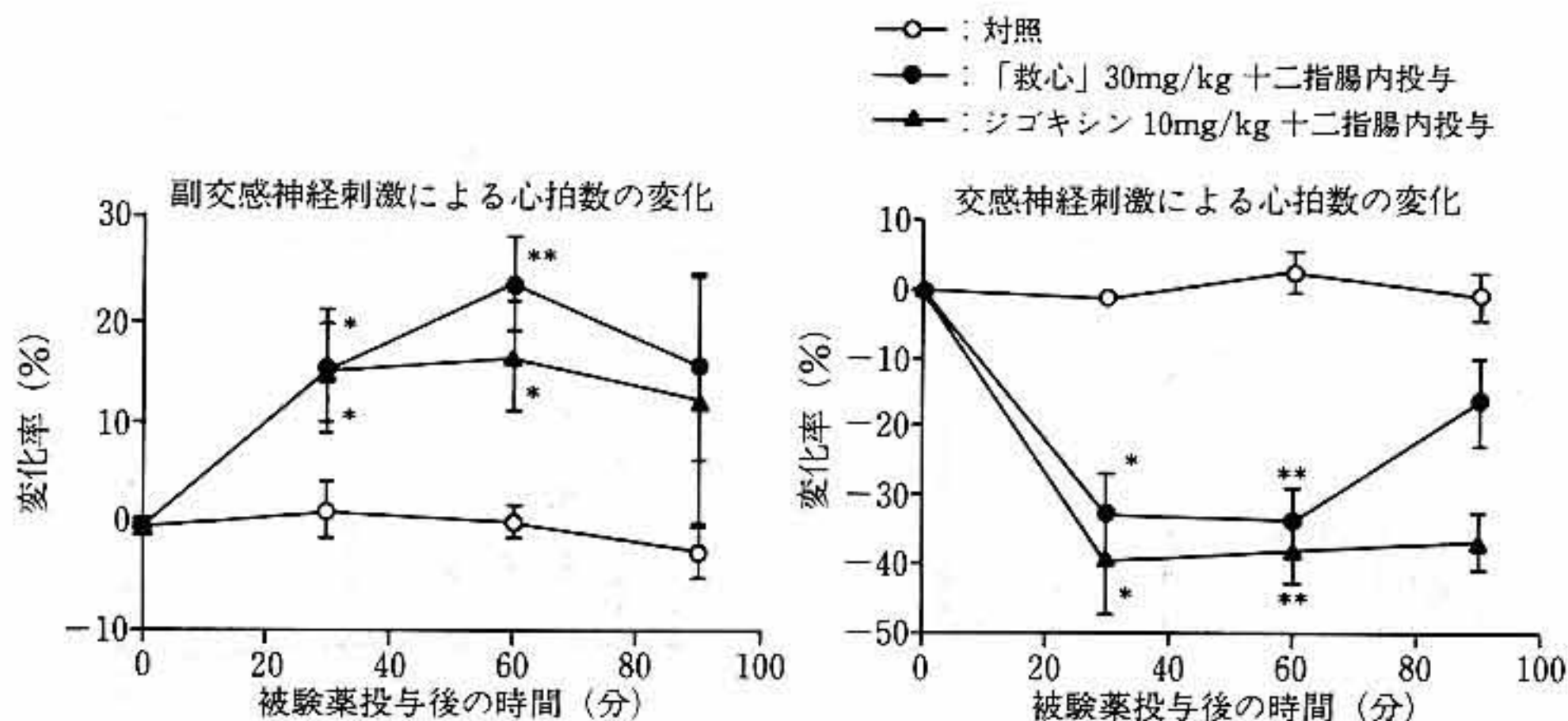
による心拍数の減少を有意に促進し(図8)、血圧の低下を促進する傾向を示した。一方、「救心」およびジゴキシンは交感神経刺激による心拍数(図8)および血圧の増加を有意に抑制した。また、「救心」およびジゴキシンは、心電図のPR間隔を延長させる傾向を示した³⁶⁾。

強心配糖体は迷走神経刺激によって生じる心拍数の減少を促進し³⁸⁾、さらに反射系への影響によって徐脈反射を増強させる^{39,40)}と報告されており、「救心」は、強心配糖体と同様に副交感

神経系の活動を促進するものと考えられた。また、強心配糖体の交感神経系に対する作用として星状神経節刺激による心拍数上昇の抑制^{41,42)}が報告されており、「救心」は強心配糖体と同様に交感神経活動に対して抑制的に作用するものと考えられた。

7. 刺激伝導系に対する作用³⁶⁾

強心配糖体は、洞房および房室結節に対して、また、心房に対して直接作用し、刺激伝導速度を抑制すると報告されている⁴³⁾。そこで、「救心」



データは平均±標準誤差で表した

t検定による対照群との比較から、*は危険率5%以下、**は危険率1%以下で有意であることを示している

図8 麻醉ネコにおける副交感あるいは交感神経刺激による心拍数の変化に対する「救心」およびジゴキシンの作用³⁶⁾

およびセンソ成分であるCB, BFの刺激伝導系に対する作用をランゲンドルフ標本を用いて検討した³⁶⁾。

ウサギのランゲンドルフ標本において洞房結節近傍の電気刺激後のヒス束心電図を記録して被験薬の刺激伝導系に対する作用を検討した³⁶⁾。

「救心」は30 mg/ml投与でも、刺激-心室間、刺激-心房間、心房-ヒス束間、ヒス束-心室間の伝導時間に対して有意な変化を及ぼさなかった。一方、CB 1.0 mg/ml, BF 0.3 mg/mlおよびジゴキシンの0.3 mg/mlは、各伝導時間を有意に延長させた³⁶⁾ (図9)。

センソ中には約15%のブフォステロイドが含有されており⁹⁾、「救心」30 mg中には、ブフォステロイド約0.25 mgが含有されていることから「救心」30 mg/ml投与が刺激伝導系に作用しなかったのは、CB 1.0 mg/ml, BF 0.3 mg/mlに比べて含有されているブフォステロイドの量が少量であったためと考えられた。

このようなCBおよびBFの作用から、「救心」は刺激伝導系を抑制するものと推察された。

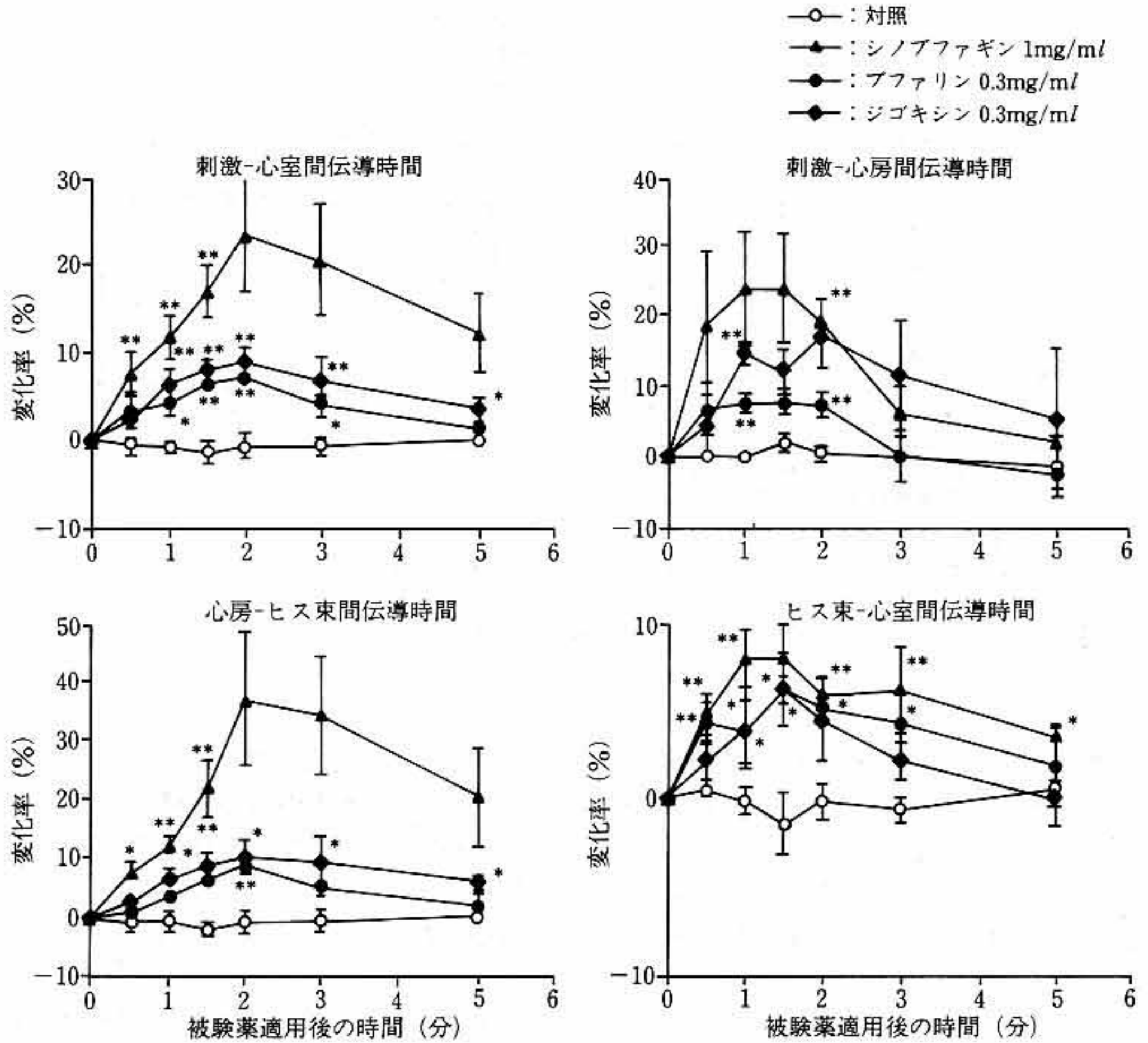
8. 強心作用と催不整脈作用²²⁾

強心配糖体は、強心作用を有すると共に、投与量によって不整脈を引き起こすことが報告さ

れている⁴³⁻⁴⁵⁾。そこで動物性ステロイドを含有する「救心」と植物性強心配糖体のジゴキシンの強心作用および催不整脈作用を比較検討した²²⁾。

強心作用はウレタン麻醉下に開胸したモルモットを用い、心尖部に通した糸を介して心収縮力を測定した。催不整脈作用は無麻醉のモルモットを腹位に固定し、標準肢第2誘導により心電図を誘導し、不整脈の有無を判定した²²⁾。

強心作用についてみてみると、被験薬を蒸留水に懸濁した場合、「救心」は40 mg/kg, ジゴキシンは4 mg/kgから、また、被験薬を20%エタノールで調製した場合、「救心」は40 mg/kg, ジゴキシンは0.25 mg/kgから強心作用の発現が認められた。催不整脈作用に関しては、無麻醉モルモットでは、被験薬蒸留水懸濁の場合、「救心」は640 mg/kgから、ジゴキシンは4 mg/kgから、また、麻醉開胸モルモットにおいては、被験薬エタノール調製の場合、「救心」は2,560 mg/kgから、ジゴキシンは2 mg/kgから不整脈の発現が認められた。不整脈のタイプは「救心」では房室ブロックが、また、ジゴキシンの場合は房室ブロックおよび期外収縮が特徴的に現われた²²⁾ (表1)。



データは平均±標準誤差で表した

t検定による対照群との比較から、*は危険率5%以下、**は危険率1%以下で有意であることを示している

図9 ウサギのランゲンドルフ標本における刺激伝導系に対するプファリン、シノブファギン、ジゴキシソの作用³⁶⁾

ジゴキシソはその製剤の種類によって吸収率が大きく変動すると報告されており⁴⁶⁾、同じ条件で「救心」とジゴキシソの作用を比較するため、エタノールで調製した被験薬について同じ麻酔開胸モルモット標本で比較したところ、「救心」の不整脈発現用量は強心作用発現用量の64倍であったのに対し、ジゴキシソは8倍と、本実験条件下での「救心」の安全域は、ジゴキシソに比べ、8倍広いことが明らかとなり、「救心」の安全性がジゴキシソに比べ高いことが示唆された²²⁾。

9. 不整脈に対する作用³⁶⁾

強心配糖体は上室性不整脈、特に心房細動や頻拍のときに治療の目的で使用されている^{43,47,48)}。そこで、上室性不整脈のモデルであるアコニチン不整脈に対する「救心」の作用を検討した³⁶⁾。また、強心配糖体は甲状腺機能亢進症に、対症療法的ではあるが、用いられてきたことから、チロキシソ誘発頻脈に対する作用も検討した³⁶⁾。

アコニチン不整脈はウレタン麻酔したモルモットの右心房に0.01%アコニチンを含んだろ紙を接着させて発現させた。アコニチン適用後20分間の第1度以上あるいは第2度以上の

表1 十二指腸内投与した「救心」あるいはジゴキシンのモルモットにおける強心作用および催不整脈作用²²⁾

	被験薬	用量 (mg/kg)	麻酔下開胸したモルモット 投与後2時間		無麻酔のモルモット 投与後6時間	
			強心作用	不整脈 発現頻度	不整脈 発現頻度	不整脈の種類
蒸留水懸濁液	「救心」	20	—	0/3	n.t.	
		40	+	0/5	n.t.	
		80	+	0/5	n.t.	
		160	+	0/5	n.t.	
		320	n.t.	n.t.	0/3	
		640	n.t.	n.t.	1/3	AVB
		1,280	n.t.	n.t.	2/3	AVB
	2,560	n.t.	n.t.	2/4	AVB, SAR	
	ジゴキシシン	2	—	0/3	0/3	
		4	+	0/3	2/5	AVB, AES
8		+	0/3	2/6	AVB	
16		+	0/3	1/4	SAR	
32		n.t.	n.t.	3/3	EXS, PVC, BVT	
20%エタノール 溶液あるいは 懸濁液	「救心」	20	—	0/3	n.t.	
		40	+	0/3	n.t.	
		80	+	0/3	n.t.	
		1,280	+	0/3	n.t.	
		2,560	+	2/3	n.t.	
	ジゴキシシン	0.125	—	0/3	n.t.	
		0.25	+	0/3	n.t.	
		0.5	+	0/3	n.t.	
		1	+	0/3	n.t.	
		2	+	1/3	n.t.	
4	+	3/3	n.t.			

AVB: 房室ブロック, EXS: 期外収縮, PVC: 早期心室収縮, SAR: 洞性不整脈,
AES: 房室逸脱, BVT: 二方向性心室性頻拍
n.t.: 検討せず

表2 モルモットにおける0.01%アコニチン誘発不整脈に対する「救心」, ジゴキシンの作用³⁶⁾

被験薬	用量 (mg/kg) [十二指腸 内投与]	被験薬投与 前の心拍数 (beats/min)	出現率(%)		最大心房心拍数 (beats/min)
			第2度以上の AVブロック	第1度以上の AVブロック	
対照		285.8 ± 6.0	60.9 ± 14.4	67.7 ± 12.6	591.2 ± 46.1
「救心」	20	296.7 ± 11.6	51.7 ± 17.6	68.3 ± 14.4	521.7 ± 41.4
	40	300.0 ± 5.3	4.0 ± 2.5**	13.0 ± 8.0*	475.2 ± 18.5*
	80	298.2 ± 12.0	1.7 ± 1.1**	15.0 ± 8.8*	439.8 ± 20.9*
ジゴキシシン	8	278.5 ± 11.2	22.5 ± 12.7	46.9 ± 16.1	500.5 ± 25.5

データは平均±標準誤差で表した

1検定による対照群との比較から, *は危険率5%以下, **は危険率1%以下で有意であることを示している

房室ブロック出現率を「救心」は有意に低下させ、ジゴキシンも有意でないがこれを低下させる傾向を示している(表2)。また、「救心」はアコニチンによって増加した最大心房心拍数を有意に減少させた³⁶⁾(表2)。

アコニチンは、Naチャンネルの不活性化を遅らせ、Na⁺-Ca²⁺交換による細胞内Ca²⁺の上昇と、それに伴う異常自動能などによる異所性の刺激を誘発し、また、興奮伝導性を障害してリエントリー不整脈、特に細動を誘発すると報告されている⁴⁹⁾。「救心」あるいはその成分が刺激伝導抑制作用および局所麻酔作用を有することから^{50,51)}、この抗不整脈作用は、ジゴキシン同様、アコニチンによって上昇した心拍数を抑える作用と、局所麻酔作用の双方によるものと考えられる。

チロキシン不整脈は、頻脈性の不整脈で、モルモットにチロキシンを10日間皮下投与して発現させるが、「救心」、ジゴキシン、プロプラノロールはこの頻脈に対し抑制作用を示した³⁶⁾。

「救心」のこれら不整脈に対する作用は刺激伝導系や自律神経系を介した徐脈作用に起因するものと考えられた。

10. センソおよびその成分等の強心作用⁵²⁾

「救心」は強心作用を有することが確認され、その作用は主として、「救心」に含有されるセンソによるものと推測された。そこでCBなど「救心」関連物質の強心作用を、ジギトキシン等の強心配糖体のそれと比較した。強心作用の観察には開胸したウレタン麻酔下のモルモットを用い、心尖部に通した糸を介して心収縮力を測定した。また、心収縮力をトリガーとして心拍数を計測した⁵²⁾。

被験薬を十二指腸内投与した場合、センソ、CB、ジゴキシン、メチルジゴキシン(MDG)、プロスシラリジン(PC)およびBFは心拍数を顕著に増加させることなく、心収縮力を有意に増加させた。アミノフィリンは、心収縮力を有意に増加させたのみならず、心拍数も増加させたが、ジギトキシン、ジギトキシゲニン(DTG)およびRBは心収縮力および心拍数を有意に変

化させなかった。心収縮力増加作用の強さは、MDG \geq PC=BF>CB>ジゴキシン>センソ>アミノフィリン>ジギトキシン=DTG=RB \approx 0の順であった(表3)。一方、被験薬を静脈内投与した場合、CB、ジギトキシン、ウワバインおよびジゴキシンは心収縮力を増加させ、CBは心拍数も増加させた。心収縮力増加作用の強さはウワバイン=CB>ジギトキシン=ジゴキシンであった⁵²⁾。

被験薬の十二指腸内投与の場合、センソ、CB、BF、アミノフィリンの心収縮力増加作用発現までに要する時間は10分程度であるのに対し、ジゴキシン、MDG、PCではこれより遅く、30分を要した。したがって、センソ、CB、BFの強心作用発現は強心配糖体の中でも作用発現の速いMDG⁵³⁾よりさらに速いものと考えられた⁵²⁾。

11. センソ成分等のNa⁺, K⁺-ATPase 活性阻害作用⁵²⁾

ジギトキシンなどの強心配糖体は心室筋のNa⁺, K⁺-ATPase 活性を抑制することが知られている⁵⁴⁾。また、ジギトキシゲニン誘導体の強心作用とNa⁺, K⁺-ATPase 活性阻害作用との間には、強い正の相関性があると報告されている⁵⁵⁾。そこで、CB等の「救心」関連物質とジギトキシン等の強心配糖体について、Na⁺, K⁺-ATPase 活性に対する作用を検討した⁵²⁾。

モルモット心室筋ホモジネートに被験薬を加えNa⁺, K⁺-ATPase活性阻害作用を観察した。被験薬のNa⁺, K⁺-ATPase活性に対する50%阻害濃度を表4に示した。Na⁺, K⁺-ATPase活性阻害作用の強さはBF>ジゴキシン>ジギトキシン>テロシノブファギン(TCB)>ガマブフォタリン(GBF)>シノブフォタリン(CBF)>CB>ウワバイン>ジギトキシゲニン(DTG)>RBの順であった。これは、Na⁺, K⁺-ATPase活性阻害作用の強さの順をCB>ウワバイン>DTGとしたShimadaら⁵⁶⁾の報告とも一致している。CBの代謝産物であるデスアセチルシノブファギン(DCB)および3 α -DCB⁵⁷⁾はNa⁺, K⁺-ATPase活性を50%以上阻害することはなかった。また、これらの被験

表3 麻酔開胸モルモットにおける心収縮に対するブファジェノリドと数種の強心薬の作用

被験薬	用量 (mg/kg)	変化率(%)					
		被験薬投与後の時間(分)					
		10	20	30	60	90	120
対照		0.0±0.6	0.5±0.7	0.2±0.7	2.2±1.0	3.8±1.0	5.2±1.3
シノブファギン	1	0.5±0.3	0.5±0.9	1.8±0.9	5.2±1.9	8.4±2.6	8.3±3.8
	2	0.6±0.9	0.7±1.0	2.3±1.5	4.8±2.4	6.7±2.7	8.4±2.6
	4	4.9±1.4**	7.8±1.0**	9.5±1.4**	16.0±1.5**	18.7±2.2**	18.6±2.1**
センソ	2	0.3±2.1	-2.0±2.1	1.5±1.2	2.7±0.9	2.5±0.7	0.9±1.4
	4	2.2±1.5	5.8±2.2**	7.0±2.5	6.3±2.8	6.7±3.3	6.9±3.3
	8	6.5±3.5	9.1±3.4	7.2±3.7	7.8±2.3*	10.2±1.4**	13.2±2.3**
メチルジゴキシン	0.5	-1.3±1.1	0.8±0.7	2.1±1.2	5.0±2.0	6.6±2.6	8.3±2.9
	1	-0.8±1.1	2.5±0.4	5.3±0.9**	8.1±1.0**	9.3±2.0*	11.6±2.5*
	2	1.4±0.7	3.1±0.7	5.4±0.8**	9.9±1.1**	10.6±1.3**	12.0±1.9*
ジゴキシン	2	-2.1±1.5	-0.8±1.4	0.0±1.4	1.9±1.2	2.3±2.1	2.8±2.3
	4	-0.6±0.4	1.7±1.5	3.2±1.8	8.0±3.0*	12.8±3.6	14.5±4.2*
ジギトキシン	8	0.2±0.3	-0.4±1.0	2.7±1.3	3.1±1.9	4.4±2.1	5.3±2.8
ジギトキシゲニン	16	0.6±1.3	0.6±1.7	1.7±2.3	0.6±2.1	2.7±3.3	3.8±3.8
プロスシラリジン	0.5	-0.1±0.3	1.6±0.4	2.8±0.5	6.8±1.8*	7.4±2.6	8.0±2.7
	1	0.4±0.4	3.2±1.6	5.5±2.0**	7.7±2.3*	8.1±2.0	6.5±1.7
アミノフィリン	6.25	-2.1±1.4	-1.0±0.7	-1.9±0.8	1.3±1.2	1.6±1.4	-0.9±3.1*
	12.5	7.2±2.7	8.4±2.5*	7.9±2.9	8.3±3.8	11.7±3.7	12.9±4.1*
対照		-1.0±0.5	-2.4±1.9	-2.3±1.5	-0.1±2.3	0.6±2.3	0.9±2.0
ブファリン	0.5	0.7±0.7	-0.2±2.7	-0.4±3.4	1.0±3.1	1.3±3.7	1.0±4.0
	1	1.0±0.5	0.4±0.4	2.4±0.7*	4.2±1.2	9.0±2.1	8.7±1.8*
	2	2.6±0.5**	3.7±1.0*	6.6±2.0*	9.7±2.6*	9.9±3.7	8.0±7.1
シノブファギン	4	2.1±2.2	5.6±2.2	7.8±1.4**	9.2±1.1*	8.1±1.1*	3.7±2.6
レジブファゲニン	8	-0.6±1.2	-1.5±2.0	-1.5±2.5	-1.9±2.4	-0.6±1.6	1.6±0.6

データは平均±標準誤差で表した

t検定による対照群との比較から, *は危険率5%以下, **は危険率1%以下で有意であることを示している
文献52)より引用

薬はすべて Mg^{2+} -ATPase 活性に対して影響を及ぼさなかった。

強心作用と Na^+ , K^+ -ATPase 活性阻害作用との相関性はないとする報告⁵⁸⁾もあるものの、あるとする方^{43,59)}が一般的である。センソ成分である CB, BF 等は Na^+ , K^+ -ATPase 活性阻害作用を有しており、この作用が CB および BF 等の強心作用に関係しているものと考えられた。

表4 モルモット心室筋ホモジネートの Na^+ , K^+ -ATPase 活性に対するブファジェノリドとカルデノリドの作用

被験薬	50%阻害濃度 ($\times 10^{-8}M$)	95%信頼限界
ブファリン	4.7	0.5~23.7
シノブファギン	53.6	25.6~120
レジブフォゲニン	453	382~911
テロシノブファギン	16.5	16.0~31.2
シノブフォタリン	48.5	27.5~85.9
ガマブフォタリン	37.9	21.5~58.9
ジゴキシン	13.5	5.1~30.4
ジギトキシン	14.7	7.0~27.4
ジギトキシゲニン	225	161~328
ウワバイン	70.9	37.8~158

文献52)より引用

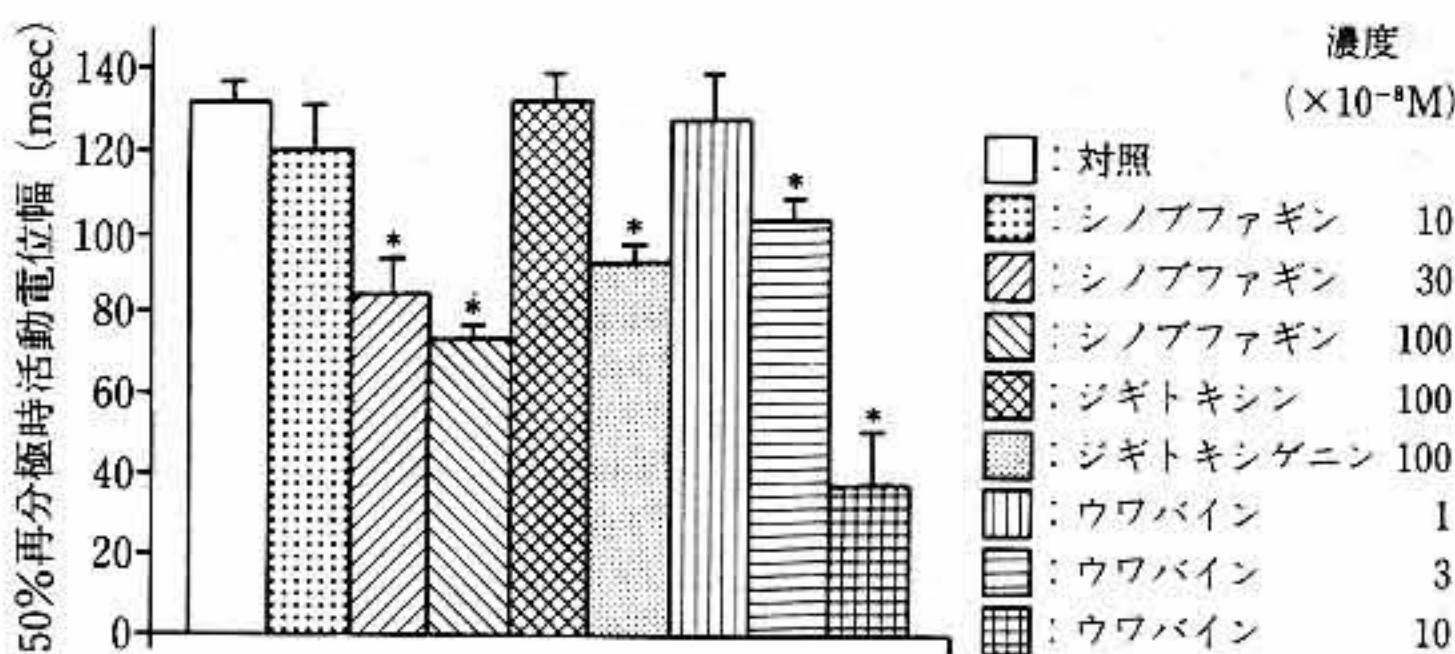
12. センソ成分等の乳頭筋活動電位に対する作用⁵²⁾

ジギトキシンなどの強心配糖体は心筋活動電位に影響を及ぼす⁶⁰⁾ことが知られている。また、強心配糖体の収縮力増加作用と活動電位幅に対する作用の間に相関性があることも報告されている⁶¹⁾。そこで、センソの成分である CB と強心配糖体のジギトキシン等の乳頭筋活動電位に対する作用を検討した。

モルモットの心室乳頭筋の活動電位から、静止膜電位 (RMP)、活動電位高 (APA)、50%再分極時活動電位幅 (APD) および活動電位最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{max}) を測定し、被験薬の作用を検討した⁵²⁾。

CB, ウワバインおよびジギトキシゲニン (DTG) は有意に APD を減少させ、ウワバインは \dot{V}_{max} も減少させたが、ジギトキシンは APD に影響を与えなかった。一方、これらの被験薬は RMP および APA に対して影響を及ぼさなかった。APD の抑制作用の強さはウワバイン \geq CB $>$ DTG $>$ ジギトキシシンの順であった (図10)。

ジギタリスによる APD の減少は Na^+ , K^+ -ATPase 活性阻害作用によるものという報告⁴³⁾があり、この考えによれば APD の減少は細胞内 Ca^{2+} の濃度、すなわち強心作用および Na^+ ,



データは平均±標準誤差で表した
t検定による対照群との比較から、*は危険率1%以下で有意であることを示している
文献52)より引用

図10 モルモット心室乳頭筋細胞の活動電位に対するシノブファギンおよびカルデノリドの作用

K⁺-ATPase 活性阻害作用を反映していることになる。一方、CB および強心配糖体の強心作用、Na⁺, K⁺-ATPase 活性阻害作用および APD 減少に対する作用強度の順位は非常に類似している。したがって CB による APD 減少は、CB の強心作用や Na⁺, K⁺-ATPase 活性阻害作用を反映しているのであろうと考えられる⁵²⁾。

その他の作用

1. マウスにおける急性毒性⁶²⁾

「救心」のマウスにおける急性毒性試験が行われており、「救心」の 1,000 あるいは 2,000 mg/kg の水懸濁液の経口投与によっても、雌雄とも死亡動物は認められず、LD₅₀ 値は 2,000 mg/kg 以上であったと報告されている。一般状態では、自発運動の低下あるいは腹臥姿勢、呼吸促迫および間代性痙攣がみられるが、投与後 6 時間までにはすべて消失し、その後、異常は認められていない。体重には被験物質投与の影響は認められず、剖検でも異常は観察されていない⁶²⁾。

2. 「救心」の突然変異に対する作用⁶²⁾

「救心」の変異原性の有無が Ames 試験によって検討されている。「救心」は、S9mix の存在および非存在下ともに、サルモネラ菌 TA 98, TA 100 の復帰変異コロニー数に影響を与えないと報告されている⁶²⁾。

3. 「救心」の抗原性に関する試験⁶²⁾

「救心」の経口投与における抗原性の有無がウサギ血清受身血球凝集反応試験、モルモット受身皮膚アナフィラキシー反応試験、モルモット全身アナフィラキシー反応を指標とした能動感作試験などによって検討されており、いずれの試験においても抗原性は認められていない⁶²⁾。

4. 連続ストレス負荷マウスの性行動および学習行動に対する「救心」の作用⁶³⁾

滋養強壯剤に分類される補剤の薬効を確認するために、Saito ら⁶⁴⁾によって開発された実験系を用いて「救心」の作用が検討されている。この実験系は連続宙吊りストレス負荷によって

低下するマウスの性行動および学習能力に対する被験薬の効果を、マウスの性行動の観察および passive avoidance による学習能力を指標に判定するものである。「救心」は 100 mg/kg の経口投与によって、ストレス負荷による性行動および学習能力の低下を防ぎ、滋養強壯薬としての性質も備えていることが示されている⁶³⁾。

5. 「救心」の一般薬理作用⁵¹⁾

「救心」投与により、自発運動低下、酢酸ライジング抑制、睡眠延長、表面麻酔作用、浸潤麻酔作用、正常体温低下、解熱、若干の呼吸流量増加、摘出心房における陽性変力および変時作用、耳介血管灌流量の一過性の減少、血糖上昇、胃液分泌量の抑制、シェイ潰瘍の形成抑制、ストレス潰瘍の形成抑制、小腸輸送能の低下、回腸の収縮と自動運動の低下、子宮の自動能の低下、気管の初期の収縮とそれに続く弛緩、輸精管の収縮、胃条片の収縮、血管平滑筋の収縮、カラゲニン足浮腫³²⁾、血管透過性の抑制が認められている (表 5)。以上の作用の多くは強心作用発現用量に比べ高用量で認められている⁵¹⁾。

「救心」の作用を CB⁵²⁾の作用と比較したところ、その作用は質的に CB とほぼ一致しており、表面麻酔、浸潤麻酔、正常体温低下、解熱など多くの作用が共通して認められている。胃液分泌抑制、血糖上昇など CB で認められなかった作用も「救心」で認められていることから、これらの作用はセンソ中の CB 以外の成分によることが示唆された。また、「救心」の摘出平滑筋に対する作用について、アトロピンやジフェンヒドラミンなどの薬物を用いて検討されているが、その作用の大部分はセンソに含まれるアドレナリンあるいはセロトニン様物質によるものと示唆されている。

以上により、「救心」による作用の多くは、主に CB などのグフォステロイドが関与して発現しているものと考えられた⁵¹⁾。

6. CB の一般薬理作用⁵⁰⁾

センソ成分の一つである CB の一般薬理作用がジギトキシンのそれと比較された。その結果、CB の経口投与におけるマウスの 50% 致死量

表5 「救心」の一般薬理作用

項目	動物	作用が認められた 用量および結果	投与量の 単位	投与経路
自発運動	マウス	600 ↓	mg/kg	経口投与
酢酸ライジング	マウス	60 ↓	mg/kg	経口投与
ヘキソバルビタール睡眠	マウス	600 ↑	mg/kg	経口投与
表面麻酔作用	ウサギ	0.05 ↑	%	点眼
浸潤麻酔作用	モルモット	0.05 ↑	%	皮内投与
発熱動物の体温	マウス	60 ↓	mg/kg	経口投与
呼吸流量	ウサギ	600 ↑	mg/kg	十二指腸内投与
摘出心房の変時・変力作用	モルモット	1×10^{-5} ↑	g/ml	<i>in vitro</i>
耳介血管灌流量	ウサギ	1×10^{-5} ↓	g/ml	<i>in vitro</i>
血糖	ラット	600 ↑	mg/kg	経口投与
胃液分泌	ラット	600 ↓	mg/kg	経口投与
シェイ潰瘍	ラット	600 ↓	mg/kg	経口投与
ストレス潰瘍	ラット	600 ↓	mg/kg	経口投与
小腸輸送能	マウス	60 ↓	mg/kg	経口投与
摘出回腸	モルモット	1×10^{-5} ↑	g/ml	<i>in vitro</i>
摘出子宮(自動能)	ラット	1×10^{-5} ↓	g/ml	<i>in vitro</i>
摘出気管	モルモット	1×10^{-5} ↓	g/ml	<i>in vitro</i>
摘出胃条片	ラット	1×10^{-6} ↑	g/ml	<i>in vitro</i>
摘出血管平滑筋	モルモット	1×10^{-4} ↑	g/ml	<i>in vitro</i>
カラゲニン足浮腫	ラット	600 ↓	mg/kg	経口投与
血管透過性	マウス	600 ↓	mg/kg	経口投与

↑：促進あるいは収縮， ↓：抑制あるいは弛緩
文献51)より引用

(LD₅₀)は雄 144.5 mg/kg, 雌 143.7 mg/kg, ジギトキシンの経口投与におけるマウスの LD₅₀は雄 62.3 mg/kg, 雌 68.3 mg/kg と報告されている。また, CB 投与により, 自発運動低下, 酢酸ライジング抑制, 睡眠延長, 表面麻酔作用, 浸潤麻酔作用, 伝達麻酔作用, 正常体温低下, 解熱, 呼吸興奮, 摘出心房における陽性変力および変時作用, 赤血球膜安定化, 小腸輸送能の低下, 回腸自動能の低用量での促進および高用量での抑制, 子宮自動能の増強, 気管の弛緩, ノルアドレナリンによる輸精管収縮の低用量での抑制および高用量での促進, セロトニン, アセチルコリン, BaCl₂による胃条片収縮の抑制, 血管平滑筋の収縮, 血管透過性の抑制が認められている。これらの作用の多くは, 3~30 mg/kg の経口投与で発現している。一方, ジギトキシンの経口投与により, 自発運動低下, 酢酸

ライジング抑制, 睡眠延長, 筋弛緩, 伝達麻酔作用, 正常体温低下, 解熱, 瞳孔散大, 摘出心房における陽性変力および変時作用, 胃液分泌の低下および胃液 pH の上昇ならびにペプシン活性の低下, シェイ潰瘍の抑制, 回腸自動能の低用量での促進および高用量での抑制, 気管の弛緩, 血管平滑筋の収縮, 利尿, 抗炎症, 血管透過性抑制が認められている⁵⁰⁾。

CB あるいはジギトキシンの投与とともに認められた薬理作用は自発運動低下, 酢酸ライジング抑制, 睡眠延長, 筋弛緩, 局所麻酔, 正常体温低下, 解熱, 呼吸興奮, 強心などの作用であった。CB 投与のみで認められた作用は赤血球膜安定化, 小腸輸送能の抑制であり, ジギトキシンの投与でのみ認められた作用は瞳孔散大, 骨格筋収縮の増強, 胃液分泌抑制であった。また, 両薬物により平滑筋標本は収縮あるいは弛緩等

の反応を示したが、伝達物質を介した反応とは思われなかった⁵⁰⁾。

以上のように両薬物に共通した薬理作用が多く認められたが、その発現をみる用量に差があること、および両薬物の薬理作用発現までの時間や急性毒性試験の死亡例の出現までの時間が異なることから両薬物の代謝速度に差があることが考えられた。

7. ジャコウの一般薬理作用⁶⁵⁾

「救心」の成分であるジャコウは、その薬理作用として強心作用、男性ホルモン様作用、抗炎症作用、 β -アドレナリン効果増強作用などが報告されている⁶⁶⁾。そこで常法に従ってジャコウの一般薬理作用が検討された。

ジャコウ投与により、酢酸ライジング抑制、溶血作用、血小板凝集抑制作用、八木式心臓灌流標本における強心作用、ヒスタミンやセロトニンなどによる回腸および胃条片収縮に対する抑制と回腸および胃条片のジャコウ高用量投与による収縮、回腸自動能の抑制、子宮自動能の増強とジャコウ高用量投与による自動能抑制、イソプロテレノールによる気管弛緩に対する増強、カラゲニン足浮腫の抑制、デキストラン足浮腫の抑制、紫外線紅斑の抑制などの抗炎症作用、血管透過性の抑制が認められている。これらの作用の多くは、100 mg/kg の経口投与で発現している。なお、骨格筋および末梢神経系、消化器系に対する作用は認められていない⁶⁵⁾。

実験の結果、ジャコウの薬理作用として抗炎症作用が明確に認められたが、この作用はジャコウの成分であるムスコンおよびアラントインによるものではなかったと報告されており、詳細については不明のままである。

8. ゴオウの薬理作用⁶⁷⁾

同じく「救心」の成分の一つであるゴオウの自然発症高血圧ラット (SHR) の血圧に対する作用、血小板凝集に対する作用、解熱および酢酸ライジングに対する作用が常法に従って検討された。

ゴオウは SHR の血圧の有意な低下、アラキドン酸惹起の血小板凝集の抑制、解熱、酢酸ラ

イジング抑制作用を示し、これらの作用の多くが、100~300 mg/kg の経口投与で認められた⁶⁷⁾。

「救心」の薬理作用としては強心、呼吸興奮、利尿の他、局所麻酔、解熱、胃液分泌抑制、血糖上昇、酢酸ライジング抑制、抗炎症が認められている。CB の薬理作用としては強心、呼吸興奮、解熱、酢酸ライジング抑制等、「救心」とほぼ共通した作用が認められている。これらの作用はセンソの使用目的とされてきた強心、鎮痛、消炎等を支持するものである。その他、特に有害と思われる作用は認められていない。

臨床試験

臨床試験としては、「救心」について軽症および中等度のうっ血性心不全患者 53 例を対象に²⁵⁾、また、中等度のうっ血性心不全患者 31 例を対象に²⁶⁾治療効果が検討されている。また、低酸素環境下での生体反応に対する作用も検討され、「救心」が低酸素下での循環動態の変化を改善することが報告されている^{68~71)}。

センソについては、臨床第 I 相試験においてヒトにおける強心作用が確認されており、また、心不全患者 109 例に対する効果も確認されている。

1. うっ血性心不全に対する「救心」の効果について²⁵⁾

水野ら²⁵⁾は「救心」のうっ血性心不全に対する有効性を評価するために、軽症および中等度のうっ血性心不全患者を対象に効果判定を行っている。

New York Heart Association (NYHA) の心不全重症度分類 I~III 度の心不全患者 53 例を対象とし、1 カプセルが「救心」2 粒に相当するカプセルを 1 回 1 カプセル 1 日 3 回毎食後に 4~8 週間経口服薬することによって検討が加えられた。1 週間後に効果不十分の症例については、1 日 2 カプセル 1 日 3 回に増量されている。自覚症状、他覚症状、臨床検査値、副作用などから有用度を判定した結果、頻脈を示した患者 10 例中 9 例に心拍数の正常化の傾向が