

六神丸の薬理；その臨床薬理から方剤活性の分子機構への展開

木村 正康・木村 郁子

富山医科薬科大学・薬剤薬理学

内 容

1. プロローグ；家庭薬とは
2. 六神丸製剤の特長
3. 六神丸の臨床薬理学的考証
4. 六神丸の抗炎症効果と作用様式
5. 六神丸の強心効果と作用様式
6. 六神丸の循環動態と動悸安定化の作用様式
7. 六神丸作用を制御する麝香の作用機序
8. エピローグ；六神丸の方剤としての意義

1. プロローグ；家庭薬とは

漢方薬ブームと喧伝されて久しいが、草根木皮ならすべて漢方薬であると思う人が多い。材質が天然物由来であることは間違いないが、厳密には、それぞれのカテゴリーによって呼称も異なっている。

天然物を簡単に加工したものを一般に生薬（しょうやく）といい、植物をはじめ動物や鉱物からも製造する。中国で使用されている生薬を漢薬といい、日本固有の生薬を和薬と呼んで、両者をまとめて和漢薬としている。この和漢薬を漢方医学（中医学）で決められた配合によって、それぞれの一定の量を調和し、複数の生薬を組み合わせた方剤（ほうざい）が漢方薬である。方剤は現代医学の処方に通じるが、構成方針が違うので、同一視できない。民間薬または家庭薬は伝承によって使用されてきた生薬を意味し、専ら単味で用いられるのが特徴である。

この小論では家庭薬の王座に収まっている六神丸が中国の漢方方剤に由来することを解説し、その薬理学的裏付けを紹介する。漢方医学を背景に体系づけられた漢方薬の薬理学的三大特徴は、1) 数種の生薬を組み合わせた方剤のブレンド効果、2) 正常の生体では栄養的に、病態には治療的に働く選択的作用、3) 個体に応じた方剤による随証治療、以上のように要約することができる。これらの視点から、六神丸の二大薬理作用、抗炎症作用と強心作用について、その作用様式を実験薬理学的に解析した。

2. 六神丸製剤の特長

貴重な家庭薬の一つになっている六神丸は、わが国では富山県をはじめ数県の薬業界に、配置薬として現在も定着している。しかし、この六神丸の起源は中国で、現代の中医学でも漢方方剤として存在している。その昔、名声を天下にあげて富山を薬都と呼ぶ契機にした反魂丹は、藩政時代に岡山の方代常閑を経て、富山の代表薬に落ち着いた。その理由は、富山藩の保護政策によるもので、家庭配置薬の全国的代名詞になった¹⁾。反魂丹に代わって今日の看板商品になった六神丸は、京都の亀田家六代目利兵衛によって蘇州誦芬堂調剤の虔修六神丸が輸入され、富山にその代理店が置かれたことに由来する²⁾。従って、六神丸が富山に登場したのは、明治も20年代に入ってからなので、比較的新しい存在といえる。

六神丸と呼ばれる同名異種の構成方剤も存在するが（表1）³⁾、ここで論ずる方剤は中国の雷氏六神丸を源流とした構成によるものを指す。その特徴は配合構成が動物性、鉱物性の生薬を中心とした組成である。動物・鉱物を用いた方剤は今日では珍しく、従って貴重な学術的素材となっている。古来はむしろそれが当然であったことは、渡辺 武⁴⁾ および高橋真太郎⁵⁾ の両博士が、各人個別に調査した記録を表2にまとめて比較してみると一目瞭然となる。奈良朝では現代と比べ、動物・鉱物の類を合わせると、植物とほぼ同程度が薬用に使用されていたことが分る。

動物性生薬を用いる故に特徴的な六神丸も、現代に至るまで社会情勢の影響で、その方剤構成の変更を自他共に余儀なくされて来た。雄黄（鶏冠石）は硫化砒素を含んでいるので、日本では使用不可であることは当然であるが、現代中国の六神丸には今なお含まれている。日本ではその代わり、時代に応じた薬理学的裏付けもないままに、動物胆を加えたり、人参をはじめ植物性生薬まで人為的に混入させている。方剤が単なる処方と似て異なる点は、方剤構成生薬間の複合作用を考慮して、配合比まで規定

*930-01 富山市杉谷2630
2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-01, Japan

表1 各種六神丸方剤の構成生薬

雷 氏	吉 氏	證治繩方
W/W %		
犀 黄 (牛 黄)	モ ッ コ ウ (木 香)	シ ン キ ク (神 麴)
腰 黄 (鶏 冠 石)	チ ョ ウ コ ウ (丁 香)	バ ク ガ (麦 芽)
珠 粉 (真 珠 粉)	ニ ク ズ ク (肉 豆 蔻)	ブ ク リ ョ ウ (茯 苓)
元 寸 香 (麝 香)	シ ク ン シ (使 君 子)	キ コ ク (枳 殼)
冰 型 (梅花竜腦)	カ シ (訶 子)	モ ッ コ ウ (木 香)
蟾 酥	ア ロ エ	オ ウ レ ン (黄 連)

表2 動物性生薬の使用頻度割合

起 原	正倉院薬物				現代日中両国常用生薬				
	薬帳	薬帳外	計	%	最常用	次常用	小常用	計	%
植物性	27	7	34	48.6	204	102	104	410	78.9
動物性	16	1	17	24.3	19	23	24	66	12.7
鉱物性	13	6	19	27.2	10	21	13	44	8.5
計	56	14	70	100	233	146	141	520	100



図1 センソ (蟾酥)

されていることにある。本来、六神丸構成生薬と無関係な生薬を、それ自体有効生薬であっても、徒らに配合すれば複合作用に破綻を起こすこともあるので、慎重でありたい。

強心剤として六神丸という商標で販売されているものだけでも、126品目もあるという。富山では虔修六神丸や永春丸がその例である。これらの商品には、最小基調として、蟾酥・麝香・牛黄の動物性生薬が確実に配合され、真珠粉かそれにかわるカルシウム製剤まで収まっているので、基本的に雷氏六神丸の源流を継承しているといえよう。本小論の薬理学的研究でも、雷氏六神丸の4生薬配合剤を基本的資料としている。これらの個々の動物性生薬について、その性状を概括しておこう。⁶⁾

蟾酥は原名を「蟾酥眉脂」として「薬性本草」に

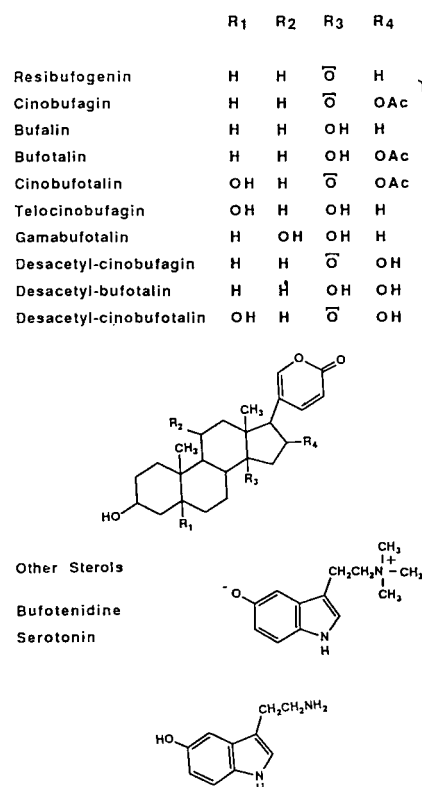


図2 蟾酥成分と化学構造

見られるが、「本草衍義」で蟾酥の名が初見される。日本薬局方にも収載されているが、市販品には団蟾酥 (東酥)、片蟾酥、棋子酥の3種がある。日本へ



図3 ジャコウ (麝香)



図4 ゴオウ (牛黄)

の輸入はほとんどが団蟾酥で、研究にもこの製剤が使われている。団蟾酥は径約8 cm、厚さ約1.5 cmの濃褐色をした半透明円盤状、重さ120 gである(図1)。一般にヒキガエルの耳後腺および皮膚腺から分泌する白漿液を収集加工して仕上げる。成分は図2にまとめて示す。薬効は止血作用が古来から有名であるが、戦後間もなく小林教授の薬理学的解説⁷⁾が先鞭となり、多くの研究が報告されている。その後、蟾酥成分に局所麻酔作用があることも⁸⁾明らかにされた。蟾酥の化学と薬理をまとめた総説⁹⁾が須賀によって網羅されている。

麝香は「神農本草経」の上品に収載されているが、そのまま現代に伝承され日本薬局方II部にも公認されている。古代から薬効が認められ、強心、抗炎症、鎮静作用など確認されているが¹⁰⁾、高貴な香料として有名で珍重されて来た。麝香はヒマラヤの高地帯の主にチベットに生息するジャコウジカのジャコウのうに蓄積された分泌物である。ジャコウのうは雄の陰部よりやや上位にある副生殖腺の臓器で、大部分が腹部にめり込み、外面はふくらんでいる。取り出すと普通、直径5 cmのまんじゅう形で玉麝

Bile Acids {
Cholic Acid
Desoxycholic Acid
Chenodesoxycholic Acid
Lithocholic Acid
Sterocholic Acid
Conjugated Bile Acid
Bile Pigments
Cholesterol
Lecithin
Mucigen
Bile Salts
Urea
Smooth Muscle Contractile Substance
(Peptide-like Substance)

図5 牛黄成分

香と言われている(図3)。成分は香料ムスカンの外、重要なものは不明であった。最近、新しい成分が発見されたが¹¹⁾、詳細は後述する。

牛黄は「神農本草経」、「日本薬局方」共に収載されているウシの病的に生じた胆石である。古来から鎮痙、解熱、解毒、更に不老長生の妙薬として愛用されていたという。牛黄製剤(図4)としては産地別により多種が市販されているが、鎮痙効果では優劣の差が認められていない¹²⁾。成分をまとめて図5に示すと、ブタなどの胆汁と変わるところがない。牛黄成分による胆汁排泄作用が証明されたが¹³⁾、血圧降下作用があるという報告は再確認できない。

以上、六神丸の構成動物性生薬について紹介したが、共通の特性は、1) 微量で著効、2) 材料の不均一性、3) 民間療法的使用(単独効果)である。この長短の特性を動物性生薬の研究では十分考慮しなければならない。

3. 六神丸の臨床薬理学的考証

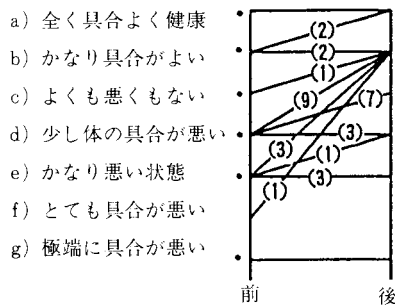
六神丸の強心作用が有効であると伝承されているが、臨床医学による今日レベルのいわゆる二重盲検試験で確定されたわけではない。科学的に得られた六神丸の臨床データは誠に少なく、臨床医師による観察結果は貴重な資料であるので、六神丸の臨床薬理を考証するため紹介しておく。

近畿大学・医学部・東洋研究所の故有地滋教授研究室に所属する戸田静雄博士が問診法でフボシ六神丸の臨床成績をまとめている¹⁴⁾。32症例(男性15名、女性17名の内、20才代5名、30才代10名、40才代10名、50才代6名、60才代1名)の患者に朝夕2粒、一日4粒の六神丸を一ヶ月間投与し、投与前後に次の10項目を問診してその結果を7段階に区

表3 六神丸の臨床的有効性

	有 効 (症状が一段階以上改善)	著 効 (症状が二段階以上改善)
1) 全身症状	75%	40%
2) 疲労感	84%	53%
3) 食欲	53%	18%
4) 不眠	65%	16%
5) 手足の冷え	32%	9%
6) 心悸亢進	84%	6%
7) いきぎれ	78%	0%
8) 立ちくらみ	41%	3%
9) 発汗	13%	9%
10) 肩凝り	90%	39%

1) 全身症状



6) 心悸亢進

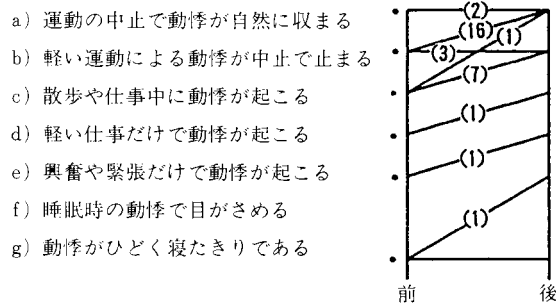


図6 問診による六神丸の効果；カッコ内数字は症例数

分して集計している。10項目は、1) 全身状態、2) 疲労感、3) 食欲、4) 不眠、5) 手足の冷え、6) 心悸亢進、7) いきぎれ、8) 立ちくらみ、9) 発汗、10) 肩凝り、である。この中で、全身症状と心悸亢進について、問診結果を詳解したグラフを図6に例示する。このように、問診の各項目から得たデータを解析すると、表3に六神丸の臨床的有効度合をまとめることができる。この解析結果から六神丸の薬効が全体的に病状改善に役立っていることが伺える。特に、疲労感の解消、心悸亢進の改善効果、また肩凝りにも奏効することを示唆している。

六神丸の薬効のうち、循環動態については元東大病院内科の杉本教授が富山医科薬科大学在籍時代に各種測定機器を使用した詳細な臨床検査によって評価している¹⁵⁾。使用した六神丸は新しいモデル構成であるが、3カプセル中に蟾酥3mg、牛黄2mg、麝香1mgを中心とした配合薬剤で、強心薬ジゴキシンと比較して急性効果を検討している。検査は循環動態を考察するに必要な因子で、心拍数、平均血

圧、心係数、全末梢血管抵抗、前腕血流量、前腕血管抵抗、静脈緊張、前駆出時間／駆出時間の比からなる8項目を対象に測定したもので、これらの投与後1時間値を表4にまとめた。

このデータは30～60才の健康成人男子29名中、六神丸投与者は17名で3カプセル1回内服、ジゴキシン投与者は12名で0.25mg静注した結果を示す。平均血圧と心係数には六神丸およびジゴキシン共に変化を示さなかった。心拍数には、六神丸は有意に減少したが、ジゴキシンは30分値が有意差を示したにもかかわらず、1時間値では有意差が消失した。六神丸ほど心拍数に影響がないといえよう。前腕血流量と前駆出時間／駆出時間の値では、両者共に有意な減少を示している。前駆出時間／駆出時間の比は左心室収縮時間を測定するための因子であって、この比値が減少したことは心筋収縮性の亢進を意味している。六神丸の効果がジゴキシンの効果と違う点は、全末梢血管抵抗、静脈緊張に変化が見られないことである。結局、六神丸の急性効果は強心作用として、既知の強心薬ジゴキシンと似た作

表4 六神丸とジゴキシンの安静時循環動態に対する急性効果

	六 神 丸		ジゴキシンの	
	対 照	投与後60分	対 照	投与後60分
心拍数 (beats/min)	70±2.7	65±2.8*	57±2.1	55±1.8
平均血圧 (mmHg)	99±2.5	95±2.1	86±4.0	87±3.2
心係数 (l/min/m ²)	4.62±0.18	4.54±0.17	4.58±0.14	4.25±0.23
全末梢血管抵抗 (dyne・sec/cm ⁵ /m ²)	1643±67	1706±72	1520±81	1663±66*
前腕血流量 (ml/min/100ml・tissue)	3.49±0.23	3.16±0.24*	4.27±0.50	3.49±1.26*
前腕血管抵抗 (mmHg/ml/min/100ml・tissue)	28.6±2.6	32.9±3.7	22.8±2.8	27.3±2.8*
静脈緊張 (mmHg/ml)	5.4±0.8	6.9±1.2	6.3±0.6	8.6±0.8*
前駆出時間/駆出時間	0.370±0.011	0.353±0.01*	0.350±0.01	0.322±0.013*

表5 六神丸およびジゴキシンの安静時循環動態に対する長期投与効果

	対 照	六 神 丸	ジゴキシンの
平均血圧 (mmHg)	90±2.5	84±1.3*	86±1.7
心拍数 (beats/min)	65±3.2	62±2.8	61±2.7
前駆出時間/駆出時間	0.372±0.01*	0.342±0.01*	0.325±0.01*

用を持つが、ジゴキシンの有するような末梢血管作用を示さないと結論している。

また、長期投与効果の検討では、33～60才の健康成人17名に六神丸およびジゴキシンのそれぞれ4週間ずつ交叉させて、9名では六神丸に次いでジゴキシンの、残り8名にジゴキシンの次に六神丸を投与した。六神丸は1回1カプセルを一日3回、ジゴキシンの0.25 mg、1錠を朝1回服用させた。その結果、六神丸およびジゴキシンの効果は前駆出時間/駆出時間の比、つまり心筋収縮性を共に亢進し、六神丸だけが平均血圧を低下させた(表5)。

長期投与効果は運動時の循環動態でも検討された。運動負荷試験はtreadmillを用い、多段階方式Bruce変法による負荷とし、立位運動前、および運動中1分毎の心拍数、収縮期血圧、分時酸素摂取量、分時換気量を測定した。

その結果、六神丸およびジゴキシンの心筋酸素消費量の指標とされているDouble product値の増加を抑制した。しかし、この指標は心筋酸素消費量の因子として、心室壁張力と心拍数を含むが心筋収縮力を含まない。ジギタリスが運動時の心筋収縮性を高めることが分かっている¹⁶⁾ので、上記の結果から心筋酸素消費量が軽減されたかと即断できない。しかし、六神丸が安静時および同じ負荷量の仕事に対す

る体酸素需要を増大させたことは循環系の効率を高めたことを意味し、安静時だけでなく運動時の心臓ポンプ機能をも改善すると考えられる。

以上の臨床的検討による六神丸の評価は、必ずしもclear-cutな成績とはいえないが、臨床検査としては実施計画も科学的に遂行されているので、貴重な参考データとして、基礎的研究の考察に役立つものである。

4. 六神丸の抗炎症効果と作用様式

現今の中国で、六神丸が利用されている治療目的は咽喉系の抗炎症効果にある。一般に、炎症とは疾病の状態ではなく過程であるという。その過程は3期に区分され、血管透過性亢進、白血球遊走・浸潤、結合組織増殖の現象が連鎖している(図7)。

第1期の血管透過性亢進に対する六神丸の効果が酢酸刺激によるWhittleの変法に準じ検討された。六神丸の効果をその構成生薬の複合効果で検証するため、一定効果を起こす薬物用量(ED50値)を基準にして、併用効果におけるED50値の実測値がおのこの薬物の相加的作用で算出される理論値より小さい時、相乗効果と判定できるようにした。

併用理論誘導式で、ED50AおよびED50Bは薬物AおよびBの50%効果量で、ED50A・Bはおの

表6 血管透過性阻止作用における抗炎症薬および六神丸とその構成生薬の併用効果

薬 剤	実験値 ID ₅₀ (mg/kg)	理論値 ID ₅₀ (mg/kg)	増強比
ハイドロコチゾン	117		
サリチル酸	163		
ルチン	12.8		
六神丸	12.7(9.5~17.1)	5.3	0.4
ゴオウ (牛黄)	3.5		
ジャコウ (麝香)	4.2		
センソ (蟾酥)	1.9		
ゴオウ：ジャコウ (3：2)	3.4(2.1~5.4)	3.8	
ゴオウ：センソ (3：2)	3.2(2.2~4.7)	2.9	
ジャコウ：センソ (2：2)	3.4(1.9~7.5)	2.6	
ゴオウ：ジャコウ：センソ (3：2：2)	1.4(1.2~1.8)	2.9	2.1
鶏冠石	20		
真珠	32		
リュウノウ (竜腦)	188		
鶏冠石：真珠：リュウノウ (2：3：2)	114(34~307)	34.2	

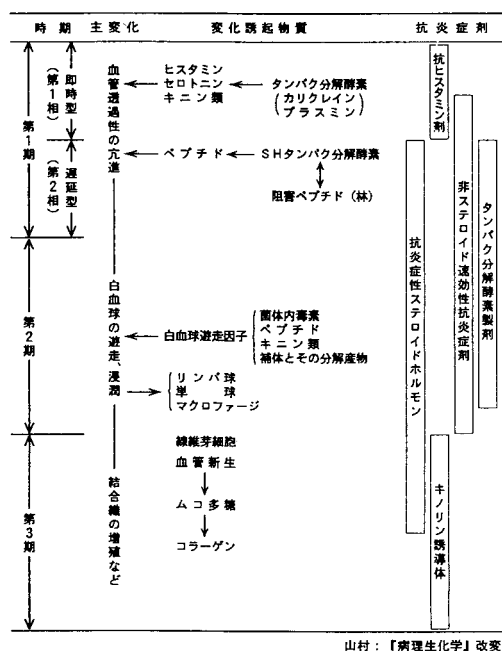


図7 炎症の過程

おのの薬物をm：nの割合で併用した時の相加作用の50%効果用量を示す。この論法で測定した結果を比較上、一括して表6に示す¹⁷⁾。六神丸の血管透過性亢進抑制作用は、ハイドロコチゾン、サリチル酸、ルチンよりもかなり強力であることが分る。六神丸構成生薬の3主薬、牛黄、麝香、蟾酥それぞれ単独効果自体も強力であるが、これら3生薬の複合

効果は更に強力になることを示す。ここに方剤における複合作用の意義が伺える。

第2期の白血球遊走作用に対する六神丸の効果はBoyden法に準じ、モルモットの多核白血球を用いてin vitroでの遊走阻止効果を測定した。その結果、生薬単独での白血球遊走阻止効果は麝香が最強で、牛黄がこれにつき、蟾酥は逆に促進性があることが分かった¹⁸⁾。これらの3生薬の複合作用は、蟾酥の促進性を抑制するような作用様式で、必ずしも明確な相乗効果は見られない。

第3期の結合組織増殖に対する抑制効果は、formalin-filter paper pellet法でラットの肉芽形成抑制効果で検討した。血管透過性亢進抑制効果の場合と同様に、併用理論誘導式を用い、六神丸構成生薬間の複合作用を厳密に計量的に測定した。その結果、計算式による理論値と実測値の信頼限界を考慮して比較すると、牛黄と麝香との併用および牛黄と麝香と蟾酥との併用の場合に、それぞれ相乗効果の存在が証明された¹⁹⁾。これらの併用効果における強力効果度を実測値と理論値との比として算出し比較すると、3者併用の場合の方が大きい（表7）。また3者の複合効果を2生薬と1生薬との併用によるものとみなし、牛黄と麝香との組合せに蟾酥を併用した場合を表7から新たに算出すると理論値は136となり、増強比は2.0となる。この強力効果度は蟾酥と麝香の併用効果が相加的であることが実験的に証明されたので、蟾酥と牛黄の相乗効果に依存しているといえる。従って、肉芽腫形成抑制における牛黄、麝香、蟾酥の3生薬による併用比3：2：2の複合作用は、各生薬の併用効果のうち、牛黄と麝香、牛

表7 肉芽腫形成阻止作用における抗炎症薬および六神丸とその構成生薬の併用効果

薬 剤	実験値 ID ₅₀ (mg/kg)	理論値 ID ₅₀ (mg/kg)	増強比
ハイドロコチゾン	35.7(31.5~40.4)		
サリチル酸	—		
六神丸	569(332~977)		
ゴオウ(牛黄)	433(246~767)		
ジャコウ(麝香)	388(282~533)		
センソ(蟾酥)	159(114~223)		
ジャコウ:センソ(2:2)	176(132~236)	226	
ゴオウ:ジャコウ(3:2)	129(94.4~176)	414	3.2
ゴオウ:ジャコウ:センソ(3:2:2)	69.4(52.7~91.7)	284	4.1
鶏冠石:真珠:リュウノウ(竜腦)(2:3:2)	—		

表8 動物性漢方方剤(六神丸および構成生薬)の抗炎症効果

作 用	方 法	ハイドロ コチゾン	六神丸	ジャコウ	ゴオウ	センソ	三生薬複合 (2:3:2)
I 血管透過性阻止 効果ID ₅₀ (mg/kg)	マウス 酢酸刺激法	117	12.7	4.2	3.5	1.9	1.4
II 白血球遊走阻止率 10μg/ml(%)	モルモット Boyden 法	12.5	—	30.2	14.8	-20.0	15.4
III 肉芽腫形成阻止 効果 ID ₅₀ (mg/kg)	ラット ペレット法	35.7	569	388	433	159	69.4

黄と蟾酥、および麝香と蟾酥の組合せによる強力効果順に依存していると結論できる。

以上、六神丸の抗炎症作用を、血管透過性、白血球遊走、肉芽腫形成の各阻止効果に区分して検証した。その結果を一括して表8にまとめて比較すると、六神丸は初期炎症過程の抑制に役割を持っていることが明白となった。その効力はハイドロコチゾンを凌ぐ程、強力であることが立証されたわけである。

5. 六神丸の強心効果と作用様式²⁰⁾

心臓は血液を全身に送り込むため、心筋収縮を繰り返すポンプの役割をリズムカルに果たしている。この心筋を収縮する力を変力作用と言い、一定のリズムで収縮する速度を変時作用という。この変力作用を高めることを俗に強心効果と見做し、変時作用を亢進する動悸は不整脈の対象になる。

先ず、雷氏六神丸の変力作用を心臓全体で観察するため、ガマ蛙の摘出心臓を用い八木式心灌流法で検討した。その結果、六神丸およびその構成生薬の殆どが、心収縮亢進作用を示し、竜腦が例外的にわずかな弛緩拡張を示したにすぎない。六神丸の変力効果は 10^{-8} g/ml から収縮亢進が開始し、 10^{-6} g/ml でほぼ最大収縮に達した。蟾酥単独効果もほぼ

同様な感受性で収縮亢進を示したが、他の構成生薬の収縮亢進作用は1000分の1程度にすぎない。

心臓は全体が一度に収縮するのではなく、心房の収縮に引き続いて、心室の収縮が起こる仕組みになっているので血流が生ずる。この房室間は僧帽弁で仕切られ、その開閉を心室内に突出した乳頭筋が司どっている。乳頭筋は心臓刺激伝導系の末端に当たるプルキンエ線維が支配している。従って、実験的には摘出した乳頭筋の切片を用いて、収縮力を観察することで心臓の変力作用を定量的に検討することができる。ウサギの乳頭筋に対して、雷氏六神丸は 10^{-6} g/ml から収縮を示し、 10^{-4} g/ml でほぼ最大収縮に至る。雷氏六神丸の構成生薬では、蟾酥だけが六神丸と同程度の効力を示し、他の構成生薬は 10^{-4} g/ml でも殆ど効果を示さなかった。

このことは雷氏六神丸の変力作用には蟾酥が主体となって奏効することを意味している。しかし、他の構成生薬の存在価値については不問のままである。そこで、蟾酥を基調とした六神丸構成生薬間の相互作用について、乳頭筋を用いた用量-反応曲線で詳細に検討すると、雷氏六神丸の効果より蟾酥の単独効果が上まわっている結果が得られた。この蟾酥単独の用量-反応曲線に、牛黄、麝香、鶏冠石を逐次共存させて比較すると、結局、4生薬が配合し

た時の用量－反応曲線が雷氏六神丸の用量－反応曲線と一致することを見出した（図8）。つまり、雷氏六神丸の効果では、蟾酥の単独効果を他の3生薬が協力して制御していることが示唆された。このことは雷氏六神丸の変力作用は少なくともこれら4生薬の複合効果が要因となって発現していることを証明している。この4生薬の配合は心機能に限定された場合で、恐らく雷氏六神丸の他の作用では、別の構成生薬の組合せがそれに応じて要求されるという形式で、六神丸の作用に多様性ができるのであろう。

心臓の変力作用に奏効する六神丸の複合作用は、見方を変えれば蟾酥固有の毒性作用を何らかの形で制御する工夫とも考えられる。その制御機構こそ、六神丸の真価であることが解明されるわけであるが、後節で改めて言及する。ここでは、雷氏六神丸による変力作用の原動力は蟾酥が担っていることは間違いないので、その収縮作用機序について考察しておこう。蟾酥の有効成分ブヘニンやブホトキシンはジグリリス成分やウワバインと酷似したステロイド構造であるので、両者の強心作用機構も類似するものと考えられている。これらの本質的な機序は細胞内Caの増加によることは、Goodman & Gilmanの成書でも確立している。細胞内Caの増加は、ウワバインなどが細胞膜に存在するNa-K-ATPaseのポンプを阻害すると、細胞内から汲み出されているNaが貯溜して、Na-Ca交換チャネルを抑制的に影響する結果起こる（図9）。蟾酥成分も同様な機序で、細胞内Caを増加するが、その作用点はNa-K-ATPase以外に、小胞体と特異的に結合するという主張もある。作用点がいずれにせよ、蟾酥が細胞内Caを高めることは確認されている。この点、雷氏六神丸に配合されている真珠の存在は決して軽視できないことになる。

心機能を考察する場合、心臓を取りまく冠状血管の関与も含めなければならないので、冠状動脈流量および冠状血管に対する雷氏六神丸の作用も検討した。動脈流量はウサギ摘出心臓を用いたLangendorff法で、また冠状血管はブタ摘出冠状動脈切片を用い、Magnus法で観察すると、冠状動脈流量は雷氏六神丸をはじめ各構成生薬によって、すべて減少した。一方、冠状血管は一部を除き収縮性反応を示し、六神丸および蟾酥は 10^{-8} g/mlの低濃度でも活性を示している。このように、冠状血管を収縮し、動脈流量を減少させることが、動悸の奏効に関わるのかもしれない。

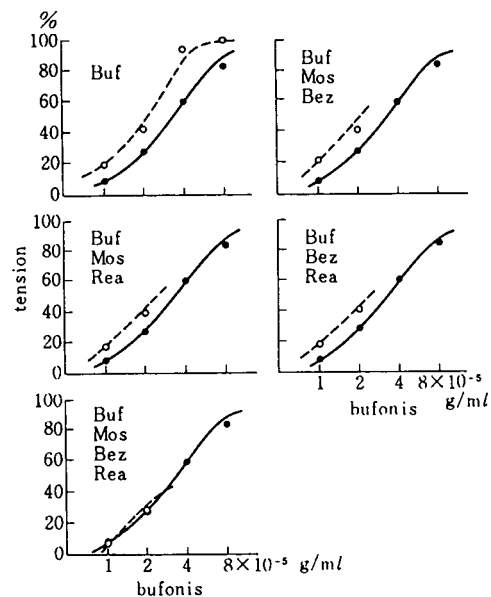


図8 ウサギ乳頭筋における六神丸（ロクシンガン）（●—●）と構成生薬（○—○）との用量反応曲線
センソ（蟾酥, Buf），ジャコウ（麝香, Mos），ゴオウ（牛黄, Bez），鶏冠石（Rea）の複合作用が六神丸の作用と一致することを示す。

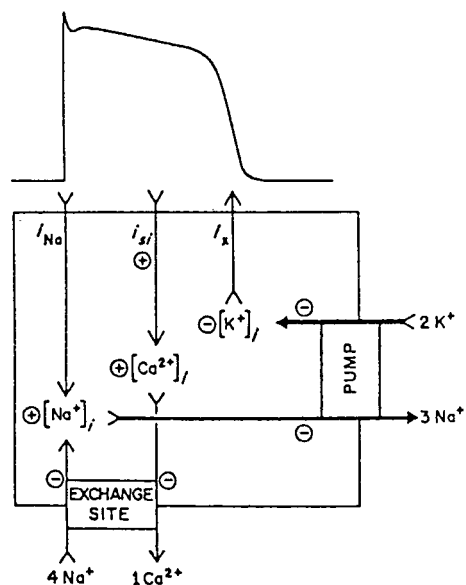


図9 心筋収縮作用機序；強心薬がNa・K-ATPaseを阻害すると細胞内にNaイオンが貯蓄し、その結果Na-Ca交換チャネルのバランスが崩れ、細胞内Caイオンが増大することを示す。

6. 六神丸の循環動態²¹⁾と動悸安定化の作用様式

心臓から送り出される血流は体循環を経て末梢血管に至るまで、循環系を支配する自律神経によって制御されている。心臓の神経支配は拍動リズムを調節し、末梢血管の神経支配は血管抵抗を調節して、血圧を保持している。血圧は、心臓血流の拍出流と末梢血管抵抗との両要因で成り立つので、血圧動態を観察することは、自律神経の支配機能を全体的に把握できる。

六神丸を麻酔下の家兎に静注して、観血的に血圧変化を測定すると、六神丸 125 mg/kg を繰り返し投与しても、tachyphylaxis は起こらない。六神丸 200 μ g/kg 以下では血圧に一過性の下降を生じるだけであるが、400 μ g/kg に増量すると下降後一過性の血圧上昇を示した。これに比べ、蟾酥単独の効果が六神丸に含有されている相当量の 40 μ g/kg でも血圧下降のみ、80 μ g/kg で下降後一過性の血圧上昇を示す。このことから、蟾酥による循環動態が六神丸の反応を支配していることが伺える。それにしても、蟾酥単独量 80 μ g/kg による血圧下降後の一過性上昇はかなり大きい。しかし、六神丸に共存す

る麝香や牛黄がこの蟾酥の血圧上昇を用量依存的に抑制することが確かめられている。

蟾酥の血圧下降は迷走神経両側切断によって消失し、反射的に上昇が増加する。従って蟾酥の血圧下降は迷走神経を介する効果と推定できる。血圧上昇の作用機序は中枢脈波形の解析によって、心筋の直接作用と結論し得た。図 10 に示すように、²¹⁾ 六神丸及び蟾酥の脈波形における c と d の 2 峰性が共に迷走神経切断下のヘキサメソニウムで処理しても抑制されないためである。しかも、脈波形 c に対応する血圧上昇がネサライドで抑制されたことは、ネサライドによってウワバインの心筋陽性変力作用が抑制されることから、²²⁾ 蟾酥の心筋直接作用による血圧上昇を裏付けたことになる。脈波形 a に対応する血圧上昇は、ヘキサメソニウムで抑制され、さらにネサライド処理後ヘキサメソニウムで脈波形 c と d が完全に消失したので、強い節刺激作用に依存していることを示す。蟾酥の血圧上昇を抑制した麝香や牛黄の複合作用機序は、末梢血管抵抗よりも、主として心拍数の著しい減少によるものと中枢脈波形から解析することができた。ここまでの結論として、六神丸の作用点は、主として心筋であることが循環動態

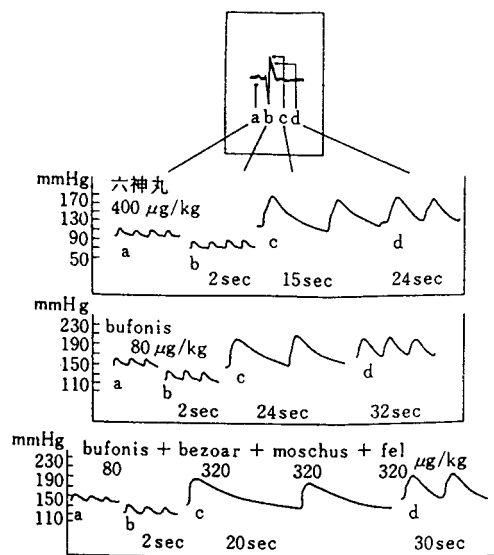


図10 中枢脈波形に対する六神丸(ロクシンガン)、センソ(蟾酥)およびセンソ(Bufonis)、ゴオウ(牛黄, Bezoar), ジャコウ(麝香, Moschus), ウシ胆汁(Fel)の複合効果

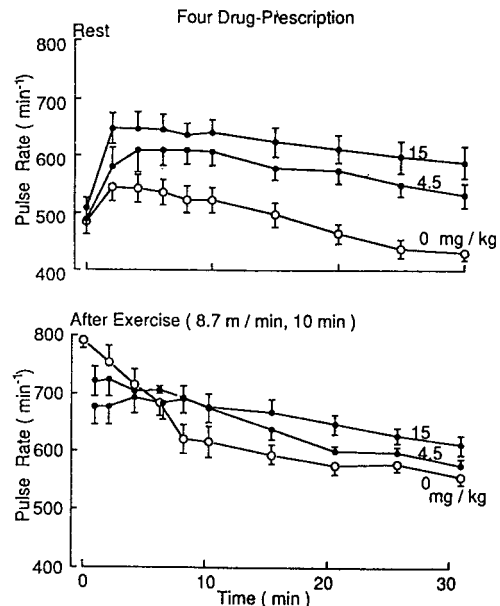


図11 六神丸構成生薬の4生薬(蟾酥, 麝香, 眞珠粉, 牛黄)によるマウス脈拍数の変化; 上段: 静止時, 下段: 運動負荷時。

の全体像からも裏付けられたわけである。

六神丸の心筋直接作用については、その変力作用として強心作用を前節で既述したので、ここでは変時作用として動悸に対する作用を記述する。無麻酔下でマウスの脈拍と血圧を同時に測定する方法で、六神丸の脈拍数に対する効果を検討すると、安静時では用量依存的に脈拍数と血圧が共に増加し、その状態が30分以上持続する。六神丸含量に相当する蟾酥、麝香、牛黄、真珠粉の4生薬も同程度の効果が認められた。一方、マウスを強制走行装置で分速8.7mの運動負荷を10分間行った動悸亢進モデルマウスでは、六神丸および4生薬配合剤ともに用量依存的に脈拍数を減少し、安静時における作用と全く異なったパターンを示した(図11)。マウスの動悸は安静時では通常毎分500程度であるが、運動負荷により毎分800にまで上昇する。この時、4生薬配合剤は4.5~15 mg/kgの投与で、5分以内に毎分700まで動悸を低下させ、その後は動悸を安静時よりも逆に高め、毎分600程度に落ちつかす。これらの観察から、六神丸またはその主要4生薬は動悸に対し脈拍数を単に減少し消失させるだけでなく、脈拍数が低い場合は或る程度、亢進的にコントロールすることが明らかになった。結局、六神丸の動悸亢進に対する効果は、エンジンブレーキのように、脈拍を止めることなく、動悸の安定化を保持するような機構に基づいているといえる。

この機構について、六神丸を構成する4生薬、蟾

酥、麝香、牛黄、真珠粉それぞれの脈拍数に対する単独効果を検討すると、いずれも単独効果では六神丸の作用を説明することはできなかった。脈拍数亢進効果は、蟾酥が最も強いが、作用時間は短く、牛黄、真珠は効果が弱いながら持続性を示した。麝香は蟾酥の10倍も弱く、六神丸含有相当量では効果に関与しないように見受けられた。しかし、これら4生薬配合剤から、それぞれの生薬を除去した場合などの組み合わせを変えて比較検討すると、単独で最強の蟾酥による脈拍亢進が、特に作用時間の初期に麝香によって抑制され、持続性も維持されることが分かった(図12)。この結果、六神丸の動悸安定化作用では、蟾酥を中心とした脈拍数の亢進が麝香によって初期には抑制的に、以後は増大的に制御されていることが示唆された。

7. 六神丸作用を制御する麝香の作用機序

前節では、六神丸の心血管系に対する薬理作用には蟾酥を主軸に麝香の制御作用が重要な役割を果たしていることを指摘し得た。そこで、麝香の心筋に対する作用機序を追及し、予測された有効成分の探索に成功したので、方剤活性における分子機構を解明する糸口が見出された。麝香がそれ自体では作用を示さない濃度で、ネコ心臓の摘出乳頭筋に対するカテコールアミンの陽性変力作用を増強することは大分以前に報告されている。²³⁾カテコールアミンはイソプレナリン、アドレナリン、ノルアドレナリンの順で増強効果が大きいので、その作用点はアドレナリン β_1 受容体を選択的であることが、また、気管支筋の β_2 受容体には効果のないことも分かっていた。この β_1 受容体選択増強効果を指標にして活性依存成分を追跡した結果、エーテル不溶・水可溶性分画から musclide 類が発見され、富山医科薬科大学和漢薬研究所の菊池教授ら化学グループの協力を得て同定できた。麝香成分は動物性極微量物質のため、構造決定まで20年余り要し、その間協力された化学者も何人か変わるほど難渋した。成功の糸口は薬理活性から予想した成分の物性に適合したクロマトグラフィーを選択できたことにあった。麝香の β_1 受容体増強作用分画を musclide と呼んだ中に活性の全くないグリセロールが多量に存在していたので、有効成分は恐らくグリセロール誘導体に関連するものと大胆な仮想を持つに至った。この仮想を支持した理由は、イソプレナリンの陽性変力作用をホースコリンで増強させた後では、musclide は用量反応曲線の頭部だけを増大することが観察されていたからである。つまり musclide は β_1 受容体活性を増強する

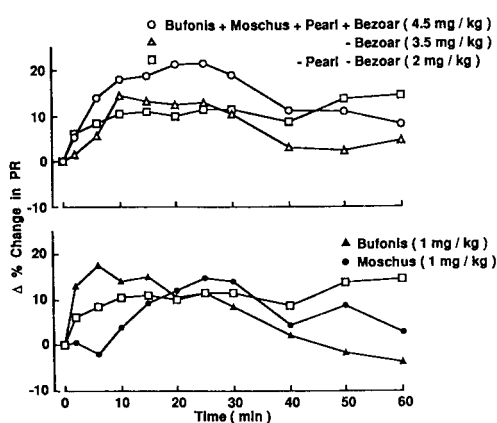


図12 マウス脈拍数に対する六神丸構成生薬の相互効果；上段：構成生薬の有無による影響，下段：蟾酥及び麝香の単独効果。

以外の機序でも変力作用を増強することに想い至り、このことを1,2-ジアシルグリセロールがイソプレナリンの作用を増強し、ホースコリン存在下でも更に増強することで確認した。この結果, musclide のもう一つの活性機序は1,2-ジアシルグリセロールに類似した機序で, Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼを活性化する可能性を仮定することができた¹¹⁾。

化学的研究の結果, musclide 組成はA1, A2とBからなることが決定され, A1型が, A2やB型よりも Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼ活性化作用に最強であった。この musclide-A1 には図13に示すように立体異性の(2R, 5S)体と(2R, 5R)体が存在し, 活性は(2R, 5S)体の方が強力であった。構造が明らかになった musclide-A1 にも陽性変力作用を増強し, Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼを活性化する効果のあることが確認された。更にプロテインキナーゼC阻害剤であるスタウロスボリンによって抑制されることで裏付けられた。ここで興味深いことは, musclide-A1 のプロテインキナーゼC活性化が, 脳に依存するI型よりも, 心筋に存在するIII型に強く活性を示すことである。 Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼのサブタイプの中, 心筋由来の Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼを用い, musclide-A1 がそのIII型を選択的にリン酸化することを確認し得た。

麝香の有効成分である musclide-A1 には, β 受容体増強作用の外に, Ca^{2+} 依存性プロテインキ

ナーゼ活性化作用のあることが証明されたわけである。musclide-A1 の Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼ活性化にはジアシルグリセロールと同様な作用機構で関与すると考えられる。しかし, ジアシルグリセロールは心筋では Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼのサブタイプIIおよびIII型両者をリン酸化するに比し, musclide-A1 はIII型のみを活性化する。このことは, III型が中心となっている心筋由来の Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼに musclide-A1 が脳由来のものよりも強い選択性をもつことを裏付ける。musclide-A1 の心筋作用には, β 受容体選択作用と並び Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼ活性化作用も重要な作用機序を担う要因と見なせる。この作用機序が心筋の変力作用だけでなく, 変時作用にも大きく影響を与える可能性が指摘できる。更に, musclide はイソプレナリンによる心筋のCa取り込みを増強することも分かっているのので, 生成されるプロテインキナーゼAとCaイオンを介したプロテインキナーゼCとがクロストークを起こす可能性も予測される。

このように musclide-A1 の薬理学的特性から, 新しい抗不整脈薬が開発される可能性を予感させる。現在, 抗不整脈薬は作用機序によって4型に分類されている。その中, II型のアドレナリン β 受容体抑制機序や, IV型Ca拮抗作用機序が musclide-A1 の作用に関係深いと考えられる。更にCa依存性プロテインキナーゼも関与するとなると, 新しい型の作用機序による抗不整脈薬が, musclide-A1 の誘導体から動悸安定化剤として生まれる期待も持てるかもしれない。

8. エピローグ；六神丸の方剤としての意義

家庭薬として富山県をはじめ広く繁用されている六神丸も, 漢方方剤の作用原理に準拠して裏付けられることを現代薬理学的に呈示することができた。殊に, 臨床薬理的立場からの検証と薬理学的基礎実験の結果²⁴⁾とが大巾に符合する傾向は大きな収穫とも言える。更に, その薬理活性が分子機構まで掘り下げられ, 新しい作用機序の発見に導いたことは極めて意義深い。

六神丸が中国では抗炎症作用として, 日本では強心作用として利用される二面性は, 方剤構成生薬がその治療目的に応じ, 役割を果たせるように組み合わせを変えることで起こることが明らかになった。従って, 方剤中の特定生薬は方剤の治療目的によってその薬理的役割に強弱が生まれる。これが方剤の複合効果における各生薬の発現する薬理作用の本質

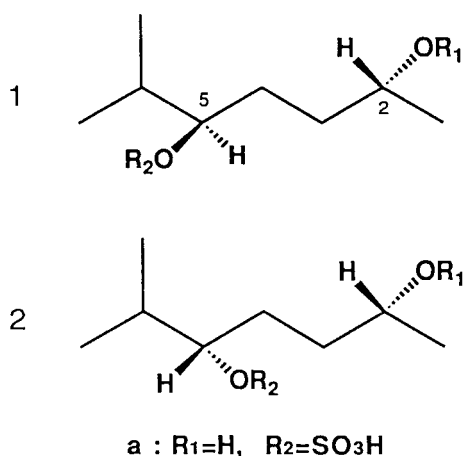


図13 Musclide A1 の立体異性；1：2R, 5R体, 2：2R, 5S体。

となる。従って、方剤から活性依存的に有効成分を探索すれば、単独生薬を対象とした時には全く得られない新しい作用因子を見出すことが可能になるう。

しかしながら、方剤構成生薬すべてが複合効果を起こすわけではない。複合効果の協力形式はそれぞれ独立した薬理作用が単に併合している場合もあれば、両者が一体となって薬理作用を惹起するブレンド効果もある。特にブレンド効果の作用機序を解析することによって、新しいタイプの薬理作用をもつ成分が見つかる可能性が大きい。このように得られたリード化合物は仮に活性が低くとも、その誘導体を展開させてゆくことにより、創薬発見へのシードとなり得よう。

引用文献

- 1) 細谷孫一：家庭配置薬の起源。売薬と総社市，9，1961.
- 2) 村上清造：富山市薬業史。富山市商工労働部薬業課刊，1975.
- 3) 木村正康：動物性と漢薬序章。和漢薬（代謝10増刊），中山書店，281，1973.
- 4) 渡辺 武：正倉院薬物とその東洋医学上の意義。現代漢方医学大観，東亜医学協会，1956.
- 5) 高橋真太郎：日中両国における漢方用薬の現況。現代漢方医学大観，東亜医学協会，1956.
- 6) 高木敬次郎他編：和漢薬物学。南山堂，1982.
- 7) 小林芳人：漢薬蟾酥の強心作用と中毒作用。治療薬の効力と毒力，日本医学雑誌株式会社，p.57，1948.
- 8) 岡田正弘ら：蟾酥成分の薬理（第1報）。乙卯研究所年報8，27，1957.
- 9) 須賀俊郎：センソの化学と薬理。和漢薬（代謝10増刊）中山書店，300，1973.
- 10) 木村正康ら：ジャコウの心臓亢進作用と鎮静作用。サイエンス18，38，1988.
- 11) 木村郁子ら：麝香の新強心作用化合物 musclide-A1 の発見。漢方薬（代謝29増刊）中山書店，178，1992.
- 12) 木村正康ら：漢薬牛黄の産地別各種および抽出分画の鎮痙作用について。薬学雑誌86，366，1966.
- 13) 木村正康ら：漢薬牛黄の含有成分間の胆汁排出作用における協力効果について。薬学雑誌87，550，1967.
- 14) 有地 滋ら：フボシ六神丸の臨床効果の研究。基礎と臨床12，175，1978.
- 15) 余川 茂ら：六神丸（モデル処方製剤）の循環動態に対する効果とその評価。Proc. Symp. WAKAN-YAKU 16，267，1983.
- 16) B.G.Firth *et al.*: *Am.J. Cardiol.* 46，481，1980.
- 17) 木村正康ら：六神丸構成生薬の血管透過性阻止作用における複合効果について。薬学雑誌88，1367，1968.
- 18) 木村正康ら：動物性と漢薬の白血球遊走抑制効果における複合作用とその有効成分。薬学雑誌98，442，1978.
- 19) 木村正康ら：民間薬方剤“六神丸”構成生薬の抗炎症効果における複合作用について。薬学雑誌88，135，1968.
- 20) 木村正康ら：民間薬方剤“六神丸”構成生薬の心臓機能における複合作用について。薬学雑誌88，125，1968.
- 21) 木村正康：民間薬“六神丸”構成生薬の循環動態における複合作用について。薬学雑誌88，119，1968.
- 22) A. Sekiya *et al.*: *Brit. J. Pharmacol.* 21，462，1963.
- 23) M. Kimura *et al.*: Potentiation of β -Adrenergic Receptor to Musk. *Jpn. J. Pharmacol.* 16，129，1966.
- 24) 木村正康：方剤研究への実験的アプローチ。和漢薬（代謝10増刊），中山書店，37，1973.