

特集

薬理の立場

藤野 澄子

はじめに

今から丁度200年前に William Withering¹⁾ が水腫に対しジギタリス (foxglove) が奏効することを発表した。今年に200年祭に相当し、ヨーロッパでは記念行事が行なわれている。Allen ら²⁾ が最近の Nature に載せた総説 “Birthday present for digitalis” 中に Withering の論文の表紙を引用している。ジギタリスはそれ以来200年間も大変よく効くミラクルドラッグとして用いられているが、その副作用と安全域の狭さのために危険な薬物として恐れられてもいる。1950年代の終り頃から1970年代の初め頃まで、ステロイドホルモンをベースに半合成配糖体が多数作られたが、結局ジギタリスより薬効は小さく、しかもジギタリス様の副作用は発現するというので実用には至らなかった³⁾。最近もジギタリスにとってかわる新強心薬探しが盛んであるが、目的の薬物はまだ見つかっていないようである。

最も重要なジギタリス作用はうつ血性心不全に有効な心筋収縮力増強作用 (PIA) であるが、この機序に関してはジギタリスの Na ポンプ抑制作用との関連を含めて今なお多くの不明点が残されている。最近のめざましい筋収縮に関する電気生理学的・生化学的研究の集積^{4,5)} にもかかわらず、形質膜の電氣的興奮が細胞内の Ca 貯蔵部位から Ca²⁺ を遊離させるメカニズムだけは不明のままである。もしかするとジギタリスはこの機構を介して PIA を発現しているのかも知れない。ジギタリスは心臓のエネルギー産生や形質膜の電氣的な変化に依存しないで PIA をおこす薬理的に

大変ユニークな薬物であり、今後もうつ血性心不全、心房粗動、心房細動の特効薬として長く用いられる可能性が強い。

1. ジギタリスの化学

基本的化学構造はステロイド核を母核としたものである。ステロイド核のそれぞれの環をA, B, C, Dとすると、A環の C₃ に糖が β 配位に、D環の C₁₇ にラクトン環が β 配位についた形が強心配糖体である。D環の C₁₄ には必ず OH 基が存在している。母核のステロイド核は、副腎皮質ホルモンや性ホルモンの母核と同一であるが、立体構造上大きな相違がある。強心配糖体の立体構造は、B環とC環とは trans, C環とD環とは cis である。A環とB環とは cis のことが大部分で、まれに trans のこともある。したがってステロイド骨格全体の形は、折れまがった形となる。このステロイド核につく側鎖はすべて β 配位につく。強心配糖体の化学構造のうち強心作用との相関がとくに大と考えられる部分をあげると、C-3の糖、C-14のOH基、ステロイド核の立体配位、不飽和ラクトン環である。このような構造と作用との間の密接な関係はジギタリス受容体の存在を意味している。

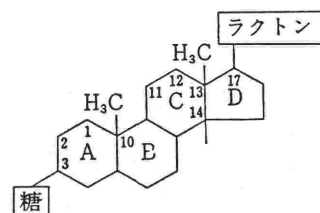


図1 強心配糖体の基本構造

*北海道薬科大学教授

2. 作用ならびに作用機序

心臓作用

強心配糖体は心筋の本質的性質である収縮性、周期性、不応性および自動性に影響を与える。

A-1) 心筋の収縮力増強作用：強心配糖体の多くの心臓作用のうち、治療上最も重要なものは心筋収縮力の増強作用 (positive inotropic action, PIA) である。この作用は心筋に対する配糖体の直接作用によるものである³⁾。摘出カエル心切片でも、哺乳動物乳頭筋でも示されている。また正常心室筋でも証明されている。配糖体の特長はヒト不全心に働いてその収縮力を高め、かつ収縮効率を改善することである。不全心では正常心に比して、収縮期末の残留血液量が著明に増加している。ジギタリスによる収縮力の改善によりこの残留血液量が減り、それまで肥大していた心臓の大きさが正常の大きさに復元される。

うっ血性心不全時には動作時の要求に対応する心拍出量の増加がみられない。配糖体の特徴は不全心に対し、動作時の要求に応じて心拍出量を高める能力を回復させることである。実際にジギタリスを最初に用いた Withering は、約10年もの長い間不全心の患者にある程度の仕事を可能にさせていたという。図2⁶⁾は正常イヌの実験から得た左心室の機能曲線であり、流入圧の増加に伴って心仕事量は増加する。つまり同一の流入圧によ

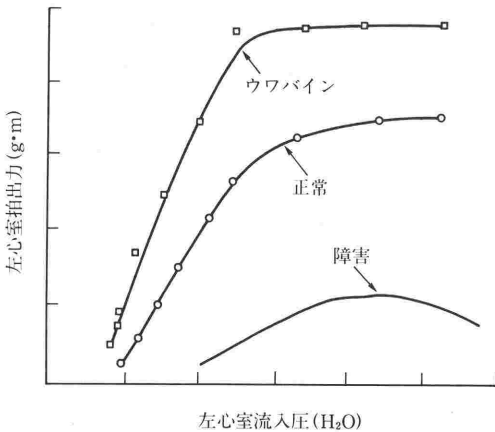


図2 左心房流入圧と左心室仕事量 (stroke work) との関係に及すウワバインの影響 (Cotten 原図)⁶⁾

り、より大きな仕事が可能になる。ただし正常心拍出量は増さない。

心筋収縮力増強作用の機序：現在まで約100年以上の間非常に多くの研究者により膨大な研究が続けられているが、今なお多くの不明点を残している。最近の多くの成績を総括すると、強心配糖体の PIA の機序は興奮収縮連関機構に対する薬物の促進的な影響によるものと考えられるが、この現象が Na ポンプ抑制作用とカップルしているかどうかについては一定の見解に達していない。

配糖体の心筋における作用部位として、形質膜から jSR の膜までが考えられるが、結合部位として Na-K ATPase を想定する研究者が多い⁷⁻¹⁷⁾。一方、低濃度の配糖体と高濃度の配糖体

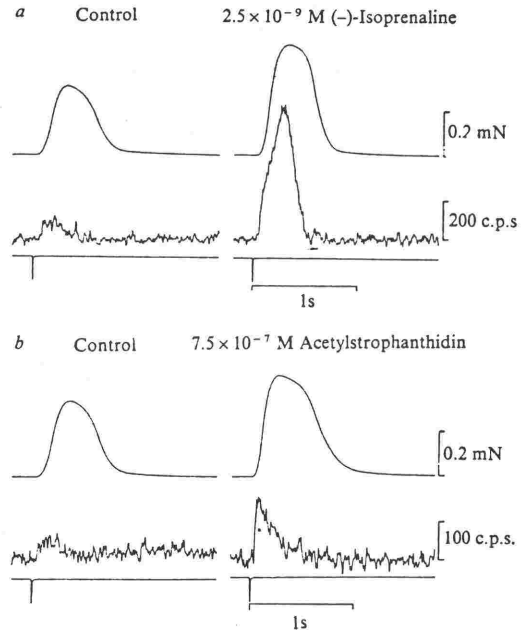


図3 カエル心筋収縮張力とエコーリンシグナルに対するイソプレナリン(a)とアセチルストロファンチジン(b)の影響。

記録は同じ標本からのものである。
電気刺激：0.5 Hz, 21°C。
256スイープの平均カーブ。ライトシグナルの感度はbはaの2倍。

注目；bのエコーリンシグナルの立上りがaのそれに比し急峻である。細胞内の貯蔵部位からの Ca²⁺ の遊離の増加を示している。イソプレナリンの場合は Ca-インフラックスの増加を示している。

(Allen ら¹⁸⁾ より.)

では binding Receptor が異なるともいう^{14,17)}. Na-K ATPase が唯一のジギタリス Receptor かどうかは今後に残された問題である. 形質膜に対するジギタリスの作用は①Ca-influx, ②La³⁺-交換性 Ca 画分, ③Na ポンプ, ④Na-Ca 交換, ⑤内因性ウワバイン様物質, ⑥内因性カテコールアミンの遊離, ⑦膜の内在の phosphatidil serine への Ca 結合 (E-C カップリング Ca²⁺) 等と関れんしている. そのほか狭い意味の形質膜でおきた興奮を Ca 遊離へ連結する E-C coupling process に対する作用, つまり⑧形質膜と junctional SR への連結に対する作用もある.

定説化：細胞内 free Ca²⁺ 濃度の ouabain による増強

最近のジギタリスの作用機序解明にとって, 最も重要な実験は Allen ら¹⁸⁾ の実験である. 細胞内に注入された Ca²⁺ インジケーター, エコーリンによって, 収縮張力と [Ca]_i を同時に測定した

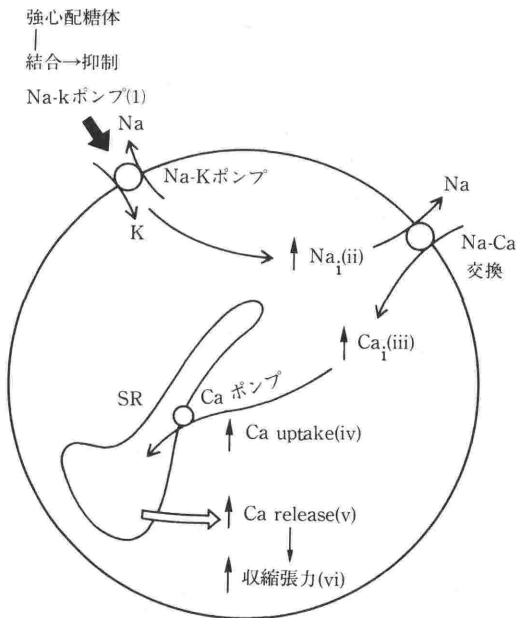


図4 遊離標本において, ジギタリスの高濃度による PIA のメカニズム. (Na ポンプ抑制→SR からの Ca release 増加までのプロセス) ジギタリスの結合→Na ホンプの抑制(i)→細胞内 Na⁺ (Na_i) ↑(ii)→細胞内 Ca²⁺ (Ca_i) ↑(iii)→SR による Ca uptake ↑(iv)→Ca release ↑(v)→収縮張力 ↑ (Allen ら²⁾ より)

実験である (図3). 蛙心筋においてウワバインは心筋細胞内 Ca²⁺ 濃度の増加を, 細胞内 Ca 貯蔵部位 (JSR) からの Ca²⁺ 遊離の強化によりおこしているという. 最近の多くの仮説は, すでに先づこの事実を認めた上で組立てられている. 最終的には貯蔵部位からの Ca-遊離の強化をウワバインはおこしている.

仮説1：Na ポンプの抑制と PIA との間には直接的関係がある^{7,8,9,10,11,12)}

ジギタリスの結合が Na ポンプの抑制をおこし, 細胞内 Na⁺ が増加, 結局細胞内 Na⁺ 活性 (aNa) が増加する⁹⁾. Na-Ca 交換の機構を介して細胞内 Ca²⁺ が増加する^{1,10,11,12)}. 細胞内 Ca²⁺ の増加により SR への Ca²⁺ とりこみが増加する (図4). 結局心筋の興奮時に遊離する Ca²⁺ 量が増加し, 収縮張力が増加するというものである. Allen ら²⁾ は ouabain の高濃度による Na ポンプ抑制時のメカニズムであることを強張しているのに反し, Grupp ら⁹⁾ はラット心筋では低濃度の ouabain も, 又このメカニズムに準ずるとしており (表1) 研究者の間で大きな本質的な相違がある.

仮説2-1：Na ポンプの抑制は PIA の発現に無関係である¹³⁻¹⁷⁾ [ジギタリス結合-Receptor は Na-K ATPase である.]

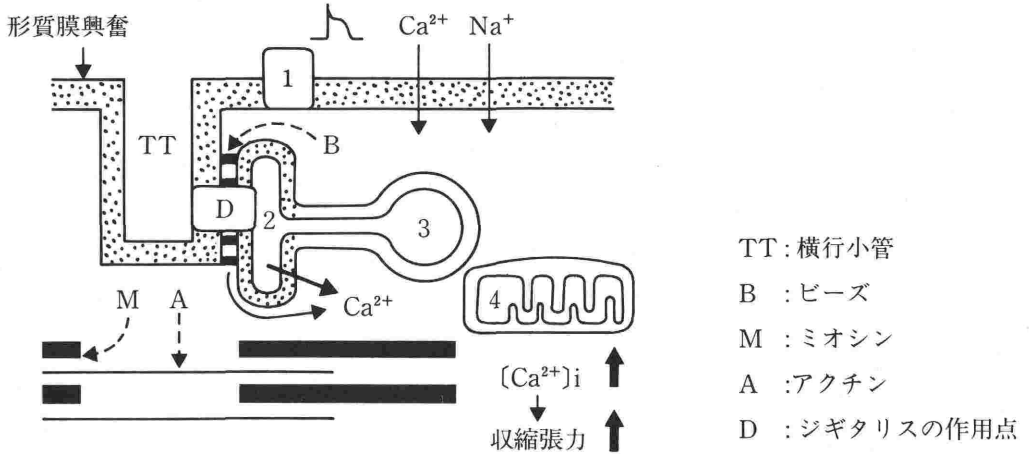
Akera ら¹⁵⁾ はジギタリス Receptor へのジギタリスの結合は Na ポンプを抑制することなく, 膜の構造変化をおこし, その変化が Ca 遊離の増強をおこすと推定している. 一方 Lullmann¹⁵⁾ は形質膜の内面の Na-K ATPase の phosphorylation site (phosphatidil serin) への Ca²⁺-結合 (カップリング Ca²⁺) が, Receptor へのジギタリス

表1 細胞内 Na⁺ 活性 (aNa)* および収縮張力に対する ouabain の影響 (ラット心筋)

ouabain 濃度 (μM)	収縮張力 Δt (%)	細胞内 Na ⁺ 活性 ΔaNa
0.01	3.0	2.9
0.05	3.0	2.9
0.1	8.0±4.5	16.0± 4.1
0.5	16.0±4.0	22.5± 8.1
1.0	25.5±6.8	33.5± 6.5
5.0	37.0±4.8	48.3±11.0

(Grupp⁹⁾ らの原図より算出)

* ; Ion selective electrode により測定



TT : 横行小管
 B : ビーズ
 M : ミオシン
 A : アクチン
 D : ジギタリスの作用点

	細胞内オルガネラ (構成成分)	細胞内 free Ca ²⁺ 濃度 ([Ca ²⁺] _i) と関係した機構
ouabain →	1 形質膜	Ca ²⁺ インフラックス, Na ポンプ, Na ⁺ /Ca ²⁺ 交換
	2 junctional SR (jSR)	Ca ²⁺ 遊離
	3 free SR (fSR)	Ca ²⁺ 摂取
	4 Mitochondria	Ca ²⁺ 摂取 (SR より少ない)

図5 ジギタリスの心筋収縮力増強作用 (PIA) の機序. (Fujimo ら²²)
 興奮収縮連関に作用して, jSR からの Ca²⁺ 遊離を増加する. ジギタリスによる Na
 ポンプ抑制作用は PIA 発現に無関係である. (仮説2-1, 仮説2-2)

結合により, ルースになり, より多い Ca²⁺ を提
 供するようになるという. 勿論この場合 Na ポン
 プの抑制は全くない. 最近 Na-K ATPase の α-
 鎖の分子排列¹⁹) が明らかにされ, Ca-ATPase の
 分子排列との相違から形質膜上 (外側) のウワバ
 イン結合部位が提示された. この報告¹⁹) がジギ
 タリスの Birthday present そのものである.

仮説2-2: 興奮収縮連関機構に対する直接作用
 により PIA が発現する (この仮説は仮説2-1と
 一見似ている.)

形質膜から jSR までのどこか (図5-D), に
 作用するという考えで^{20,21,22}), 現在不明の E-C
 coupling protein の可能性もあり, あるいは Na-
 K ATPase の別の site であるかも知れない. 抽
 出 SR からの Ca 遊離が Agins により減少し,
 その減少はウワバインにより回復される (図6)
²¹).

以上の2つの仮説を総括すると, ジギタリスの
 PIA の機序はウワバインによる細胞内 free Ca²⁺
 濃度の増加によることはまちがいのない事実であ
 るが, それがどのような“カラクリ”で生じたか
 になると尚一定の見解に達していない. この外,
 Allen ら²⁾ の抗利尿ホルモン説は Hamlyn ら²³⁾
 の低濃度のウワバインにより Na ポンプが促進さ

れた事実から生じた新しい説で, Haugeu ら²⁴⁾ の
 内因性カテコールアミン遊離説ともども PIA の
 作用機序を一層複雑にしている. ヒトのジギタリ
 ス治療量は血中濃度が 10 nM であるのに対し,

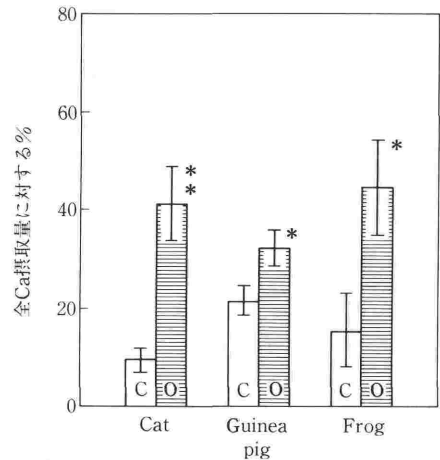


図6 ネコ, モルモット, カエル心筋 SR フラグ
 メントからの Ca-遊離に対するウワバイン
 ($2 \times 10^{-6}M$, 1 分間) の影響. Ca-遊離はイ
 オン環境を変えておこした (KMS→KCl).
 Aging (24時間) した SR フラグメントにつ
 いて行った.
 C : 対照 O : ウワバイン
 * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$
 (Fujino ら²⁾ 原図)

Na ポンプ抑制濃度はその10倍の 100 nM 以上である²⁵⁾ ことから、現時点では低濃度のウワバインは PIA を発現し、高濃度のウワバインは Na ポンプを抑制し、同時にジギタリス中毒をおこすと考えの方が妥当かもしれない。Na ポンプ抑制と PIA の直接的関係を支持する研究者は、ラット、羊、兎心で実験し、その反対の“関係がない”とする研究者はラット、カエル、モルモット、ネコなどで実験している。ラットだけは両方の仮説にまたがっているが、多分に動物の種属差による相違も考えられる。統一見解が出るまでにはなお相当の時間がかかりそうである。

A-2) 心拍数に対する作用(徐脈)：配糖体の著明な徐脈作用は、withering が初めてジギタリスを用いた時から既に注目されていて、今日まで100年以上研究されている。

徐脈の機序：配糖体による迷走神経インパルスが著明に増加するためである²⁶⁾。迷走神経切断によるジギタリス徐脈の消失あるいは軽減からもこの事実は裏づけられている。このほか、徐脈には交感神経放電の減少も関係している。特発性頻脈もしばしばジギタリス投与により、迷走神経緊張の増加で回復するという。

A-3) 心臓の興奮性、伝導性、不応性および自働性に対する作用：配糖体は心筋の興奮性を増加させる。また房室伝導の著明な遅延をおこす。心電図上 PQ-間隔の増加が認められる。これらの作用は高度にジギタリス化された時みられる症状で、治療量のジギタリスでは普通ヒトではみられない。また著明な房室結節および His 束の不応期の延長がみられる。同時に膜電位の減少を伴い、55~60 mV に下がるまで自働性は亢進するが (AP の第 4 相の slope の増加)^{27, 28)}、ここを境に自発的興奮は停止する。

心房細動改善の機序：心房細動時の心室の拍動数は A-V node の伝導速度に依存する。A-V の不応期は迷走神経緊張が高まると延長されるために、心室に伝わる興奮が減少することになる。うつ血性心不全が心房細動を伴っているときには、一般に反射的な迷走神経緊張の減少と交感神経緊張の増加を伴っている。ジギタリスは A-V 伝導系の機能的な不応期を延長するが、この延長の一部はジギタリスによる迷走神経緊張の増加と交感神経緊張の低下によると考えられている²⁹⁾。

ジギタリスにより心房粗動が細動に転化する機序：イヌの心房筋を機械的につぶすと、ある一定期間不応期の短縮がおこり、実験的心房粗動をおこすことができる。この粗動はもし迷走神経遮断を伴っていれば、ジギタリス投与により粗動波の頻度は遅くなり、正常拍動数になる。迷走神経障害を伴っていないときはジギタリスにより心房粗動は心房細動に転化する。そのあとアトロピン投与により正常拍動数になる³⁰⁾。

A-5) 電気生理学的変化：治療量のウワバインにより活動電位が短縮する。極端な場合にはスパイク様になる。活動電位と ECG を同時記録した成績によると、ST 下降とスパイク化が一致している。ウワバインとジギトキシンでは活動電位に対する作用が異なる。収縮力と活動電位とを同時に記録すると、どちらも心筋の張力を増加させるが、活動電位の中はウワバインにより減少し、ジギトキシンは増加させる³¹⁾。ウワバインにより心筋収縮力が増加している時点で、ネコ乳頭筋の活動電位は何ら影響を受けない³²⁾。又内向の Ca^{2+} 電流はウワバインの収縮力増強時にも対照と有異差を示さない³³⁾。自動能のジギタリスによる亢進はプルキンエ線維の電気的变化により説明できる^{27, 28)}。

3. 吸収, 代謝, 排泄

表 2³⁶⁾ にみられるように、ジギトキシン、ジゴキシンは、それらの物理化学的性質の差により、腸管吸収、作用発現、排泄のルート、半減期など著明に異っている。体内各臓器へのジギタリスの分配は肝、腎、腸管などに比し心臓に集まる量は少なく 1%以下である³⁾。ただし妊娠月数 (12週) の少ない胎児では、心筋への親和性がかなり高いので注意を要する³⁾。

ネコに ³H-ジギトキシンを注射後、心筋細胞面分中のジギトキシンおよび水溶性代謝物(抱合物)を測定すると、経時的にジギトキシンは、減少するが、代謝物は増加する³⁴⁾。

4. ジギタリスの血中濃度と中毒の発現

実際にジギタリスの臨床診断に利用できる人血中濃度微量定量法は、感度、精度、特異性、所要時間、サンプル前処理の有無などから RIA がもっともすぐれている。投与量別の非中毒および中

表2 ジゴキシン, ジギトキシンの適用法, 作用発現に要する時間および吸収・排泄について (ヒト)

	ジゴキシン	ジギトキシン
平均ジギタリス化量		
経口	0.75-1.5 mg	0.8-1.2 mg
静注	0.5-1.0 mg	0.8-1.2 mg
平均維持量		
経口	0.125-0.5 mg	0.05-0.2 mg
静注	0.25 mg	0.10 mg
作用発現		
経口	1.5-6 hr	3-6 hr
静注	5-30 min	30-120 min
最大効果の発現		
経口	4-6 hr	6-12 hr
静注	1.5-3 hr	4-8 hr
腸管吸収	<40-90% (75%)	90-100%
血漿蛋白との結合(%)	25%	95%
消失半減期	1.6 days	7 days
排出の方法	不変薬物の腎からの排泄; 肝臓での代謝	肝臓での分解 代謝物の腎排泄
陽肝循環	小さい	大きい
治療時の血漿濃度	0.5-2.0 ng/ml	10-35 ng/ml

Hoffman et al.³⁶⁾ より

毒患者の血清ジギタリス濃度は, digoxin では 2 ng/ml が境界濃度で, 非中毒者では87%の人がこの濃度以下であるという³⁵⁾。また digitoxin ではこの境界濃度が 26 ng/ml で, 非中毒者ではこれより低い人が83%を占め, 中毒患者ではすべての人がこれより高い値を示したという。この事実からすると, 病院治療患者の20%にも発生しているといわれるジギタリス中毒は, 患者の血中薬物濃度の監視により予防できることになる。

5. 他の薬物との相互作用

1. キニジン: 90%ジギタリス化された患者のジゴキシンの血中レベルがキニジン投与により増加(最高4倍, 平均2倍)する³⁷⁾。キニジン投与24時間以内に上り始め, 4日以内に最大に達する。組織に結合しているジゴキシンと置換するためと推定されている。腎からの digoxin 排泄も40~50%に減少する。キニジンとジゴキシンを同時投与するとジゴキシンは高いままであり, 心臓や中枢神経系に対し中毒がおきやすい。ECG 変化をよく観察して危険を未然に防がなければならない。又血中のジゴキシン濃度のチェックも必要である。ジギトキシンではジゴキシン程ではないとい

う。

2. K⁺ 排泄性利尿薬: 低カリウム血症はジギタリス中毒をおこしやすいので低カリウム血症をおこす経口利尿薬との併用は危険である³⁾。

文 献

- 1) Withering, W.: An account of the foxglove and some of its medical use: Swinney. Birmingham. (1785).
- 2) Allen, D. A. et al.: Nature 316, 674-675 (1985).
- 3) 田中 護・藤野澄子: 強心薬の薬理 (1971, 朝倉書店).
- 4) Ebashi, S.: Excitation-contraction coupling. Annu. Rev. Physiol. 38, 293-313 (1976).
- 5) Katz, A. M.: Physiology of the heart, Raven press. (1977).
- 6) Cotten, M. et al.: Am. J. Physiol. 192, 114 (1958).
- 7) Repke, K.H.R.: In new aspects of cardiac glycosides (ed. Wilbrandt, W). 47-73 Pergamon, London, (1963).
- 8) Akera, T. Larsen, F. S. & Brody, T.: J. Pharmacol. exp Ther. 173, 145-151 (1970).
- 9) Grupp, I. et al.: J. Physiol. 360, 149-160 (1985).
- 10) Schwarz, A. et al.: Pharmac. Rev. 27, 3-134 (1975).
- 11) Akera, T. & Brody, T. M.: Pharmac. Rev. 29, 187-220 (1978).
- 12) Warz, A. & Adams, R. J.: Circulation, Res, 46, 1154-1160 (1980).
- 13) Erdmann, F. et al.: Biochemical Pharmacol. 29, 3219-3229 (1980).
- 14) Godfraind, T. & Ghysel-Burton, J.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.: 77, 3067-3069 (1980).
- 15) Akera, T. & Chang, V. J. K.: Biochim biophys. Acta, 470, 412-423 (1977).
- 16) Lüllmann, H. & Peters, T.: Prog. Pharmac. 2, 1-57 (1979).
- 17) Adams, R. J. et al.: Nature 296, 167-169 (1982).
- 18) Allen, D. G., Blinks J. R.: Nature 273, 509-513 (1978).
- 19) Shull, G. E. et al.: Nature 316, 69-695 (1985).
- 20) Fujino, S., Tanaka, M. and Fujino, M.: Nature: 223, 413-414 (1969).
- 21) Fujino, S. and Fujino, M.: Japn. J. Pharmacol. 29, 839-845 (1979).
- 22) Fujino, S. & Fujino, M.: Canadian J. Physiol. and Pharmacol.: 60, 542-555 (1982).
- 23) Hamlyn, J. M. et al.: Circulation 68, III 63 (1983).
- 24) Haugen, T. J. et al.: Clin. Invest, 68, 1207 (1981).
- 25) Noble, D.: Cardiovascular Res. 14, 495 (1979).
- 26) McLein, P. L.: Effects of cardiac glycosides Intern. J. Neuropharmacol. 8, 382 (1969).
- 27) Davis, L. D.: Circ. Res. 32, 206-214 (1973).
- 28) Lederer, W. J. and Eisner, D. A.: Proc. R. soc. Lond. [Biol.]: 214, 249-262 (1982).
- 29) Mendez, C. et al.: J. Pharmacol. exp Ther. 131,

- 198 (1961).
- 30) Farah, A. & Loomis, T. A.: *Circulation* 2, 742 (1950).
- 31) Ito, M. et al.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*: 172, 188 (1970).
- 32) Dudel, J. & Trautwein, W.: *Naunyn-Schmieberg's Arch.* 232, 393 (1958).
- 33) McDonald, T. F. et al.: *Circ. Res.* 37, 674-682 (1975).
- 34) Fujino, S. & Tsukada: *Japon. J. Pharmacol.* 33, 765-773 (1983).
- 35) Smith, T. W.: *Am. J. Med.* 58, 470-476 (1975).
- 36) Hoffman, B. F. and J. T. Bigger, Jr.: In Goodman and Gilman's the *Pharmacological Basis of Therapeutics* (1985). 第7版, Macmilan Publishing co.
- 37) Bugger, J. J. Jr. and Strauss, H. C.: *Semin. Drug Treat.*, 2, 147-177 (1972).

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *