

Adrenaline, Ephedrine および Adrenalone の家兎 瞳孔に対する作用, 並びに Adrenaline 散瞳に対する Yohimbine および Urethan の影響

岡山大学医学部薬理学教室

原 田 七 郎

※ 宮 地 鉄 也

〔昭和41年9月21日受稿〕

緒 言

Adrenaline の発見以来交感神経効果薬 *sympathomimetic drugs* の合成につれて, これら薬物の比較研究は数多く, 当教室からも2, 3の報告がある。即ち藤田¹⁾は Adrenalone の摘出臓器に対する抑制作用は Adrenaline より比較的強力であるといい, 谷²⁾は Adrenalone は交感神経催進繊維に対するよりもその抑制繊維に強く作用することを観ている。ついで木下³⁾は, Ephedrine とそれより CH₃ 基が1個すくない Mydriatine および Adrenaline の諸般の薬理作用を比較して, Ephedrine は交感神経催進繊維よりも主としてその抑制繊維を強く刺激することに注目している。しかし瞳孔に対する作用に関しての比較研究は教室富田⁴⁾の覚醒アミンと Adrenaline とについてのほかには未だないようである。そこで著者らは Adrenalin およびこれとひとしく catechol 誘導体である Adrenalone, また phenyl 誘導体である Ephedrine らの瞳孔に対する作用の比較を試みた。本研究では正常動物においてはもとより Langendorf⁵⁾ の命名にかかりその後数多くの先人の研究対照となつている *Paradoxe Pupillenerweiterung* の状態にある瞳孔に対する作用を観, さらにその作用機構を解明するために, Hamet 以来交感神経遮断 (交感神経催進繊維麻痺) 薬とみられている Yohimbine, また瞳孔に強い影響を与える大脳皮質との関係を追求した。以下その成績を報告する。

実験材料および方法

暗室で成熟家兎を無拘束のまま蹲居させ, 各眼の視軸の方向に 30cm をへだてて 30w の電球を装置

して照射し, また瞳孔測定は動物を定位置においた 5m 後から, Hape の瞳孔計にさらに 0.1mm 迄目盛をつけて横径を測つた。

薬物はいずれも蒸留水にとかして, その2~3滴宛を1m おきに2回滴下し, 対照眼には Ringer 液を用い, 一部の実験では Adrenaline を静注した。記載の注射用量は対 kg である。

実 験 成 績

I. Adrenaline, Ephedrine および Adrenalone の瞳孔に対する作用

A. 正常家兎における実験

第1表に示すように, Adrenaline 0.001%では殆んど変化はない。0.01%では 20~30m 後から散瞳が現れ, 1h で最高度に達し 0.5~1.5mm (平均1mm) の拡大を示し 90m で回復する。また Adrenalone は1%, Ephedrine は0.5%で Adrenaline 0.01%と同程度の散瞳を示す。即ち作用強度比は1:2:100である。

B. 一側上頸神経節切除家兎における実験

宮川⁶⁾は家兎の一側上頸神経節切除は同側耳殻の充血, 眼瞼下垂, 眼裂縮小と縮瞳を招来し, そして瞳孔は 20~24h 後健側と同じになるが, その後は再び縮小するかまたは拡大するを認め, 市原⁷⁾は手術側瞳孔の回復には約1週間を要すると報告している。また前記の *Paradoxe Pupillenerweiterung* は一般に術後 24h から現れるといわれており, その後の両側瞳孔感度動揺については宮川は術後2週間が最強, 市原らは以後4週間は不変であると述べている。なお健側瞳孔の態度については宮川は正常家兎と異ならず特に Adrenaline を静注すれば術側の最大散瞳時に却つて縮小を認むというに反し, 市原は

第 1 表 正常家兎瞳孔に対する作用

例	左 右	薬 物 (%)	点眼	瞳 孔 直 径 (mm)										増 減 (mm)
			後 前	10'	20'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'	300'	
1	左 右	0.01 Adr. R	7.5	7.5	8.0	8.0	7.5	7.5						+0.5
			7.5	7.5	7.5									
2	左 右	0.01 Adr. R	5.5	5.5	6.0	6.5	7.0	6.5	6.0	5.5	5.5			+1.5
			5.5	5.5	5.5									
3	左 右	0.01 Adr. R	7.5	7.5	8.0	8.0	8.5	8.0	7.5	7.5				+1.0
			7.5	7.5	7.5									
4	左 右	0.001 Adr. R	5.0	5.0	5.0									
			5.0	5.0	5.0									
5	左 右	0.01 Eph. R	6.0	6.0	6.0									
			6.0	6.0	6.0									
6	左 右	0.5 Eph. R	7.0	7.0	7.5	8.0	8.5	7.5	7.0	7.0				+1.5
			7.0	7.0	7.0									
7	左 右	0.5 Eph. R	5.7	5.7	6.2	6.2	5.7	5.7						+0.5
			5.7	5.7	5.7									
8	左 右	0.1 Adl. R	6.5	6.5	6.5									
			6.5	6.5	6.5									
9	左 右	1 Adl. R	5.0	5.0	5.5	6.0	5.5	5.5	5.0	5.0				+1.0
			5.0	5.0	5.0									
10	左 右	1 Adl. R	6.0	6.0	6.3	7.0	6.5	6.0	6.0					+1.0
			6.0	6.0	6.0									

健側瞳孔の感度強化を認めている。このように上頤神経節切除による家兎瞳孔の感度の動揺についての報告は区々であるので、著者らはまずこれを詳細に追試し以後の実験の指針とした。

得た成績によると、術後同側耳殻の充血、眼瞼下垂、眼裂縮小、縮瞳を来しその回復には 24 h 以上を要する場合が多い。また Adrenaline に対する過敏状態はほぼ 1～2 日後から現れ、以後 1 週間は殆んど変化はないか或いはごく軽い増加がみられる程度である。健側の瞳孔については、点眼により特別の感度増加はみられないが、静脈内適用では軽度の代償性縮瞳がみられる。

次に術後 20 h～7 日における Adrenaline 瞳孔作用は第 2 表にみるように、術後 48 h 以後においては 0.01% 液点眼では術側瞳孔は約 10 m 後から散大しはじめ 30～90 m で最大値 2～3 mm (平均 2.5 mm) の拡大をきたし、その後漸次縮小しはじめるがその回復には 5 h 以上を要する。その際健側瞳孔

には著変はない。また Adrenaline 静注実験では正常家兎で瞳孔に対して無作用である 0.01mg で既に作用し、5～10 m 後から散瞳作用が現れ 30～60 m で最大値 1.5～2 mm (同 1.75mm) に達し 90～120 m 後旧値に復する。そして健側瞳孔は術側の散瞳が最大値に達した時に 0.3～0.5mm の縮小を示す。

即ち一侧の上頤神経節切除家兎では Adrenaline は正常家兎におけるよりも遙かに強度の散瞳、所謂 Paradoxe Pupillenerweiterung が観られる。この現象は Ephedrine 0.5%, Adrenalone 1% に於ても同様である (第 2 表)。

III. Adrenaline の散瞳作用に対する Yohimbine の影響

予備実験として、交感神経促進繊維麻痺量として諸家が血圧、血糖、血液凝固実験に用いている Yohimbine 1～2 mg の瞳孔作用を、正常および前記の切除家兎各々 3 例で調べた。

その成績によると、10～30 m 後に 0.3～0.5 mm

第2表 上頰神経節切除家兎における散瞳作用

例	術後 (h)	左 右	薬 物 (%)	点眼 後 前	瞳 孔 直 径 (mm)										増 減 (mm)
					10'	20'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'	300'	
1	20	左 右	R 0.01 Adr.	7.5 8.0	7.5 8.0	7.5 8.0									+1.0
2	24	左 右	R 0.01 Adr.	6.5 7.5	6.5 7.5	6.5 7.5									+1.5
3	24	左 右	R 0.01 Adr.	7.0 6.0	7.0 6.0	7.0 6.0									+0.5 +1.5
4	48	左 右	R 0.01 Adr.	5.5 6.0	5.5 6.0	5.5 6.4									+0.3 +2.3
5	50	左 右	0.01 Adr.	8.2 6.8	8.2 6.8	8.2 7.5									+0.8 +2.0
6	48	左 右	R 0.01 Adr.	5.5 5.5	5.5 8.5	5.5 6.0									+3.0
7	72	左 右	R 0.01 Adr.	7.5 7.5	7.5 9.5	7.5 9.5									+2.5
8	72	左 右	R 0.01 Adr.	4.5 4.5	4.5 4.5	4.3 6.5									+2.5
9	120	左 右	0.01 Adr.	6.0 7.5	6.0 7.5	6.0 7.5									+1.0 +2.5
10	168	左 右	R 0.01 Adr.	6.5 6.0	6.5 6.0	7.0 7.5									+0.8 +3.0
11	48	左 右	0.5 Eph.	8.8 8.5	9.0 8.6	9.0 8.0									+3.0 +1.0
12	72	左 右	R 1.0 Adl.	6.6 6.8	6.6 7.4	6.6 7.4									+2.0
13	72	左 右	0.01 Adr. (mg)	7.3 8.5	7.3 10.0	7.3 10.0									-0.5 +1.5
14	72	左 右	0.01 Adr. (mg)	6.0 5.5	6.0 6.0	6.3 6.5									-0.4 +2.0

の散瞳をみることもあるが多くの場合著変はない。

次に正常並に上述の切除家兎に Yohimbine 1～2 mg 注射後 10～30 m をへて Adrenaline 0.01% 液を点眼すると、前者の動物では 30～60 m 後 0.2 mm 内外の軽度の散瞳を来すか或いは無作用であり、後者では 10～20 m 後から散瞳がはじまり 30～60 m 後で最大値 1.5～2 mm (平均 1.75 mm) に達し、2～5 h 後回復する (第3表, 第1, 2図)。そして Adrenaline 0.01 mg の注射では、5～10 m ではじま

り 10～20 m で最大値 0.5～1 mm (同 0.75 mm), 60～90 m で回復する。

即ち点眼による Adrenaline の散瞳作用は、Yohimbine 前処置によつて正常家兎の場合に比し最大値において 0.8 mm, 持続時間も短縮し、又切除家兎に於ても点眼の場合は上記と同様であり、Adrenaline 静注によつては 1 mm の減少値がみられるなど、いずれの場合にも Yohimbine は Adrenaline 散瞳作用を著明に減弱することは明かである。

第 3 表 Yohimbine 前処置後の Adrenaline の散瞳作用

例	処 置	左 右	薬 物	点眼	瞳 孔 直 径 (mm)										増 減 (mm)
				後 前	10'	20'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'	300'	
1	Yoh. 1mg	左 右	0.01%Adr.	5.5 5.5	5.5 5.5	5.5 5.5	5.5	5.7	5.5	5.5					+0.2 0
2	Yoh. 2mg	左 右	"	5.5 5.5	5.5 5.5	5.5 5.5									0 0
3	術後 48 ^h Yoh. 1mg	左 右	0.01mg Adr.	6.0 6.0	6.0 6.0	5.7 5.7	6.0 6.0	6.0 6.0	5.8 5.8	6.0 6.0	6.0 6.0	6.0			-0.3 +0.7
4	術後 4 日 Yoh. 2mg	左 右	"	6.0 7.8	6.0 7.8	7.0 8.2	7.0 8.2	6.5 8.0	6.0 7.7	6.0 7.8					+1.0 +0.4
5	術後 3 日 Yoh. 1mg	左 右	0.01%Adr.	5.0 5.0	5.0 5.1	5.0 6.0	5.5 6.5	6.0 6.5	5.5 6.5	5.5 5.0	5.0				+1.5 +1.0
6	術後 7 日 Yoh. 2mg	左 右	"	6.4 7.0	6.8 8.2	7.0 8.5	7.4 8.5	7.0 9.0	6.5 8.5	6.5 8.0		7.5	7.5	7.0	+1.0 +2.0
7	術後 51 ^h Yoh. 1mg	左 右	"	6.0 6.0	6.0 6.5	6.5 6.5	7.0 7.5	5.5 7.0	5.5 6.5						+1.0 +1.6

IV. Adrenaline の散瞳作用に対する Urethan の影響

教室の山尾⁹⁾は、Urethan は副腎に直接作用して Adrenaline 分泌を促進する結果 Ephedrine の胃腸管運動抑制作用を強化するとのべているし、教室の朝川⁹⁾、国正¹⁰⁾は 2, 3 薬物の血糖、腸管作用が Urethan 麻酔下では強くでると報告している。著者

らは Adrenaline 散瞳作用との関係を窺うため、正常並に上記切除家兎で Urethan 0.5~1g (皮下) によつて瞳孔は概ね変化を示さないことを確かめた後、Urethan のこの量の注射後 30^m に Adrenaline 0.01%液点眼をはじめた。

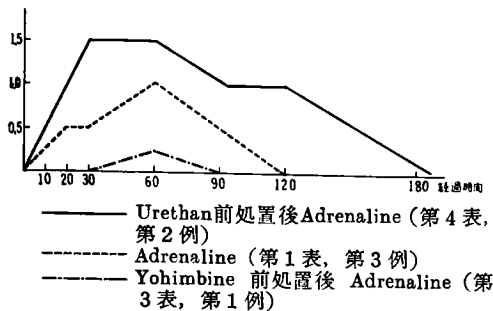
A. 正常並に一側上頸神経節切除家兎における実験

第 4 表 Urethan 前処置後の Adrenaline の散瞳作用

例	処 置	左 右	薬 物	点眼	瞳 孔 直 径 (mm)										増 減 (mm)
				後 前	10'	20'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	240'	300'	
1	Ure. 0.5g	左 右	0.01%Adr.	6.5 6.5	7.0 7.0	7.0 7.0	7.5 7.5	8.0 8.0	7.5 7.5	7.5 7.5	7.0 7.0	6.5 6.5	6.5 6.5		+1.5 +1.5
2	" 1g	左 右	0.01%Adr. R	6.5 6.5	7.0 6.5	7.5 6.5	8.0 6.5	8.0	7.5	7.5	7.0	6.5	6.5		+1.5 0
3	術後 7 日 Ure. 0.5g	左 右	R 0.01%Adr.	5.5 4.5	5.5 5.5		5.8 7.0	5.5 7.5	5.5 7.5						+0.3 +4.0
4	術後 3 日 Ure. 1g	左 右	R 0.01%Adr.	4.5 4.0	5.0 5.0		5.3 6.5	5.0 7.5	5.0 7.0		6.5	6.0	5.5	5.5	+0.8 +3.5
5	術後 3 日 副腎摘出 Ure. 0.5g	左 右	0.01%Adr.	5.5 4.5	5.5 4.5	5.5 5.5	6.0 7.0	6.5 7.5	6.0 7.5	5.5 7.5	5.5 7.0				+1.0 +3.0
6	術後 51 ^h 副腎摘出 Ure. 0.5g	左 右	0.01%Adr.	6.5 6.0	6.5 6.0	6.5 8.5	7.0 8.5	7.0 9.5	6.5 9.0	6.5 9.0	6.5 8.5				+0.5 +3.5

第 1 図

正常家兎における Adrenaline 散瞳曲線



得た成績によると、Urethan 麻醉家兎での Adrenaline 散瞳作用は滴下 10^m 後からみられ、30~60^m で最大値 1.5mm (平均 1.5mm) を示し 90~120^m 後回復し、即ち無麻醉家兎におけるより最大値について平均 0.6mm 強く現れ持続も長い (第 1, 4 表, 第 1 図)。また切除家兎に Urethan を前処置した場合には、Adrenaline の散瞳作用は 10^m 後からおこり、30~60^m で最大値 4~5 mm (平均 3.75 mm) を示し、回復には 5^h 以上を要する (第 2, 4 表, 第 2 図)。この場合も無麻醉手術家兎におけるより最大値について 1 mm の強化がみられる。

B. 副腎摘出家兎における実験

上項の成績から、Urethan が Adrenaline の散瞳作用を増強することが明かとなつたが、本現象が Urethan による副腎 Adrenaline 分泌増加によるか否かを副腎摘出家兎で実験した。この場合測定値の明確を期するために一側上頸神経節切除家兎を用いた。Urethan 0.5g (皮下) の麻醉下で副腎を摘出し、術後 2~3^h に Urethan の同量を再注射し、さらに 30^m 後実験を開始した。

その成績は第 4 表に示すように、Adrenaline 散瞳は 10~20^m 後現れ 30~60^m で最大値 3.5mm (平均 3.5mm) に達し、後次第に縮小するが 5^h 以上経過しても回復しない。

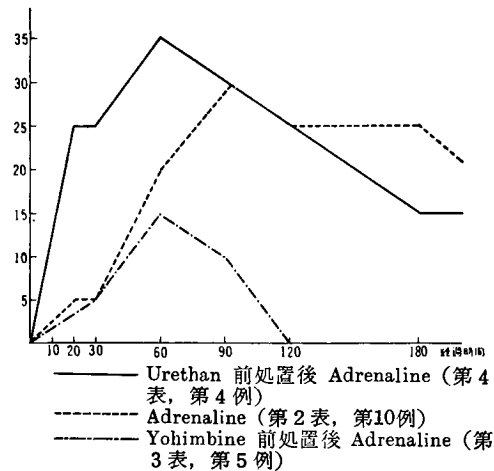
即ち副腎摘出は Adrenaline 散瞳に対する Urethan の影響を殆んど左右し得ない。したがって Adrenaline 散瞳作用の Urethan による増強は副腎 Adrenaline 分泌増加に基因しないようである。

総 括

1. 正常家兎瞳孔に対して Adrenaline, Ephedrine および Adrenalone はそれぞれ 0.01%, 0.5%, 1%

第 2 図

一側上頸神経節切除家兎における Adrenaline 散瞳曲線



液の点眼ではほぼ同程度の散瞳をきたし、即ちその作用強度比は 100:2:1 である。この瞳孔に対する作用態度は教室の木下、谷らが報告している Ephedrine および Adrenalone が交感神経催進繊維に作用し難く、その抑制繊維に強く作用するという所見によく一致する。Ephedrine と Adrenalone の散瞳作用が Adrenaline より遙かに劣るのは、瞳孔散大筋を主宰するのは主として催進繊維であるためであろう。

2. 一側上頸神経節切除家兎では、これら 3 薬物に対して術側瞳孔は健側よりもいづれも過敏に反応する。所謂 Paradoxe Pupillenerweiterung がみられる。

3. Yohimbine 単独投与は正常並に該切除家兎瞳孔に殆んど影響をおよぼさないが、これで前処置した家兎では、Adrenaline による散瞳は明かに減弱する。このことは瞳孔拡大筋は主として交感神経催進繊維から主宰されることを一層示唆する。

4. Urethan は正常並に該切除家兎では Adrenaline 散瞳作用を増強するが、同様の現象は副腎摘出家兎にでもみられる。したがって Urethan が Adrenaline 散瞳を増強するのは、これが副腎 Adrenaline 分泌を増加させるためではなくて、大脳皮質の麻痺に基づくものと思う。

文 献

- | | |
|---|--------------------------------|
| 1) 藤田：岡山医誌，446，79（昭和2年） | 6) 宮川：大阪医誌，31，3729（昭和7年） |
| 2) 谷：同誌，490，2769（同5年） | 7) 市原：中央眼科医報，18，449，591（大正15年） |
| 3) 木下：同誌，490，2667（同5年） | 8) 山尾：日薬物誌，31，3（同16年） |
| 4) 富田：同誌に発表予定 | 9) 朝川：岡山医誌，51，792（同14年） |
| 5) Langendorf：Klin. Monat. f. Augenh., 38，129（1900） | 10) 国正：同誌，47，897（10年） |

Effects of Adrenaline, Ephedrine and Adrenalone on the Pupil of Rabbits, and Effects of Yohimbine and Urethan on Mydriasis induced by Adrenaline

By

Hichiro HARADA

Tetsuya MIYAZI

Department of Pharmacology Okayama University
Medical School, Okayama, Japan

Author's Abstract

1. A droplet application of adrenaline, ephedrine and adrenalone in the concentrations of 0.01%, 0.5% and 1% respectively applied to the pupil of normal rabbits brought about mydriasis of a similar degree in every case. Consequently, the potency of these drugs on bringing about mydriasis was in the order of 100:2:1. This finding coincides well with that of Kinoshita and Tani of our laboratory in which they found that ephedrine and adrenalone hardly affected the accelerative fibers of the sympathetic nervous system but these drugs strongly influenced the inhibitory fibers. The fact that the mydriatic action of ephedrine and adrenalone is far less potent than that of adrenaline seems to be explained by the fact that the dilatator muscles of the pupil are innervated with the accelerative fibers.

2. In the rabbit given a monolateral resection of the superior cervical ganglion the pupil on the resected side responded much more sensitively to these three drugs than that on the normal side. In such instances, there can be observed the so called "Paradoxe Pupillenerweiterung" phenomenon.

3. The administration of yohimbine alone has hardly any effect on the pupil of both normal and monolaterally resected rabbits, but in the rabbits previously treated with yohimbine, the mydriatic effect of adrenaline is clearly diminished. This fact further supports the contention that the accelerative fibers of the sympathetic nervous system are the principal controller of the dilatator muscles.

4. Urethan is found to enhance the mydriatic effect of adrenaline in both normal and rabbits monolaterally resected of superior cervical ganglion, but a similar phenomenon can also be observed in the rabbits given adrenalectomy. Therefore, it seems that the enhancement of adrenaline mydriasis induced by urethan is not due to the increase in the adrenaline secretion but rather due to the paralysis of the cerebral cortex.
