

63.

615.78 : 615.72.73.76

「アドレナロン」ト「エフェドリン」ノ併用ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

徳 丸 喬

[昭和6年11月30日受稿]

*Aus dem pharmakologischen Institut der Med. Universität Okayama**(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).*

Über der Kombination von Adrenalon und Ephedrin.

Von

Takashi Tokumaru.

Eingegangen am 20. November 1931.

Es wurde die kombinierte Wirkung der beiden Mittel auf die Organe, die von den hemmenden Fasern des Sympathicus innerviert sind, untersucht. Dabei ergab sich, dass die sympathicotrope Wirkung der beiden Mittel eine ausgesprochene Potenzierung der Wirkungsstärke zeigt.

Bei allen Versuchsobjekten ist die hemmende Wirkung von je minimalen wirksamen Dosen (M.W.D.) und von je $1/2$ der M.W.D. viel stärker als die der M.W.D. jeden Stoffes.

Am isolierten Kaninchendünndarm kann sogar die hemmende Wirkung bei der Kombination bis je $1/5$ den M.W.D., und am Detrusor der Kaninchenblase und Bronchalmuskel des Rindes bis je $1/5$ der M.W.D., der beiden Stoffen noch deutlich konstatiert werden. (*Kurze Inhaltsangabe*).

緒 言

「アドレナロン」ハ其ノ構造甚ダ「アドレナリン」ニ類似セルガ如ク、其ノ作用モ亦類似シ、交感神経ヲ刺戟スル作用アレドモ、一般ニ「アドレナリン」ヨリ遙ニ弱キモノトセラレタリ (Loewei u. Mayer¹⁾, Barger u. Dale²⁾, Jäger³⁾, Strunburg⁴⁾, Elliot⁵⁾). 然ルニ、最近交感神経ニ依リテ主宰セラルル臓器ニ於テハ、本物質ハ催進纖維ヲ刺戟スル作用ハ「アドレナリン」ニ及バザルモ、其ノ抑制纖維ヲ刺戟スル作用ハ強ク寧ロ「アドレナリン」ニ勝レルコトアルヲ認

メラレタリ(藤田⁶⁾, 谷⁷⁾).

「エフェドリン」ハ從來散瞳作用ト抗喘息作用トニヨリテ汎ク知ラレ、且實用的價值ヲ有スルモノナルガ其ノ作用法ニ就テハ尙ホ不明ノ點多ク、以前ハ「アドレナリン」ト同様主トシテ交感神經興奮藥ナリト考ヘラレタレドモ、近來「アドレナリン」トノ相異點多ク發見セラレ、殊ニ Nagel⁸⁾, Macht⁹⁾, Chen¹⁰⁾ 等ハ「エフェドリン」ニハ交感神經作用ハ從カ又ハ疑ハシキモノニシテ、滑平筋興奮作用ガ主ナリト論ズルニ至レリ。然ルニ、木下¹¹⁾ ハ「エフェドリン」ハ未ダ世人ヨリ注目セラレザル著シキ交感神經抑制纖維刺激作用ヲ有スルコトヲ明ニシ、其ノ催進纖維ニ對スル刺激作用ハ比較的弱ク、近來諸家ニヨリテ主作用ナリト高唱セラレタル其ノ筋作用モ交感神經抑制纖維ニ作用スルヨリモ遙ニ大量ニ於テノミ見ラルルモノナルコトヲ證セリ。

仍ツテ余ハ「アドレナロン」ト「エフェドリン」トノ其ノ交感神經抑制纖維刺激作用強クシテ催進纖維刺激作用ノ比較的弱キ點ニ於テ一致セルヲ見テ、抑制纖維多キ臟器ニ於ケル兩者ノ作用ニ大イニ興味アル事ヲ感じ、本實驗ヲ行フモノナリ。

實 驗 材 料

本實驗ニ用ヒタル「アドレナロン」ハ武田製藥會社、「エフェドリン」ハ大日本製藥會社ノ製品ナリ。

實驗ハ家兔摘出腸管及ビ膀胱竝ニ牛氣管枝筋ニ於

テ行ヒ、毎實驗材料ニ於テ、各藥品ノ最小有效量ヲ測定ノ上本實驗ヲ行ヒタリ。

家兔摘出腸管ニ對スル作用

「アドレナロン」ノ腸管ニ對スル作用ニ關シテハ、藤田⁶⁾ ハ家兔摘出腸管ニ於テ抑制作用ヲ觀、其ノ作用ハ「バリウム」及ビ「ビロカルピン」トノ關係ヨリ交感神經刺激ニヨルモノト推定シ、尙ホ一定量以上ニ於テハ初メハ交感神經ヲ刺激シテ抑制ヲ示スモ、次デ之ヲ麻痺セシムト云ヘリ。次デ谷⁷⁾ ハ本物質ノ抑制作用ハ 0.0001% ノ如キ少量ニテ既ニ現レ、増量スルニ從ヒ增強スルモ、0.05—0.1% ニ至レバ興奮作用ニ移行スルモノアルヲ認め、此興奮作用ハ腸管自己ニ對スル作用ニ基クモノナリト言ヘリ。

「エフェドリン」ノ作用ニ就テハ、天津及ビ久保田¹⁶⁾ ハ家兔腸管ニ對シ其ノ收縮ヲ微弱ナラシメ、乃至運

動ヲ静止セシムル作用ヲ認め、之ハ筋自己ニ對スル麻痺作用ニ由ルトセリ。Chen 及ビ Schmidt¹²⁾ 本物質ハ家兔腸管ニハ刺激作用ヲ有シ、其ノ緊張ヲ昂進セシムル作用アリト云ヘリ。Nagel モ亦之ト同様ノ成績ヲ示セリ。然ルニ、高橋¹³⁾ ハ各種動物小腸管ニ於テ「エフェドリン」ハ主トシテ抑制的ニ作用シ、大量ニテ初メテ興奮作用ヲ呈スト云ヘリ。木下¹¹⁾ モ腸管抑制作用アル事ヲ證シ、該作用ハ腸管筋作用量ヨリ少量ニ於テ表ルコトヲ唱ヘタリ、又谷⁷⁾ ハ 0.001—0.002% ニ於テ既ニ抑制作用ヲ認め、少量ニテハ先ヅ抑制作用ヲ呈スレドモ、稍々大量トナレバ筋作用強クシテ抑制作用ハ之ニ蔽ルニ至ルト云ヘリ。

實 驗

1. 各藥物單獨ノ作用

方法ハ Magnus 氏法ニヨリ之ヲ行ヒタリ。

先ヅ「アドレナロン」及ビ「エフェドリン」ノ作用ヲ追試スルニ、「アドレナロン」ノ最小有效量ハ 0.00005—0.0001% ニシテ、抑制作用ヲ表シ、増量スレバ作用ハ著明トナルモ、0.002% ニ於テハ既ニ興

奮作用ヲ表スモノアルヲ見ル。

「エフェドリン」ハ 0.0005—0.001% ヲ最小有效量トシ、抑制作用表ル。而シテ増量スルニ從ヒ作用著明トナルモ、次デ筋興奮作用表ルヲ見ル。

即チ余ノ試験モ藤田、谷及ビ木下ノ實驗成績ニ一致シ、兩物質ハ共ニ小量ニテハ腸管ニ於テ抑制作用ヲ呈スルヲ見タリ。而シテ其ノ最小有效量ハ「アドレナロン」ニテハ 0.00005—0.0001% ニシテ、「エフェドリン」ニテハ 0.0005—0.001% ナリ。

2. 兩藥物ノ併用

1) 「アドレナロン」ト「エフェドリン」ノ最小有効量ヲ同時ニ作用セシメシトキ。

兩藥物ノ最小有效量ヲ同時ニ作用セシムレバ、其ノ際現ルル抑制作用ハ各ノ最小有效量ノ 2 倍量ノ作用ヨリモ一層強ク現ル。

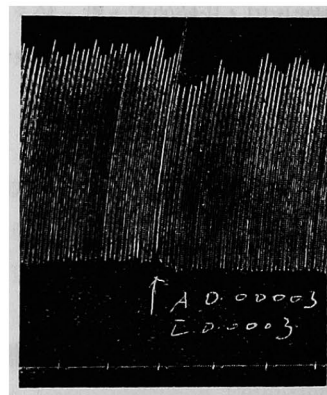
2) 各ノ $\frac{1}{2}$ 最小有效量ヲ同時ニ作用セシメタル場合。

本實驗ニ於テモ其ノ作用ハ著明ニ表レ、其ノ程度各最小有效量ニ於ケルヨリモ遙ニ強キヲ觀ル。

3) 各ノ $\frac{1}{3}$ 最小有效量ヲ同時ニ作用セシメタル場合。

本實驗ニ於テハ 80% ニ於テ其ノ作用ヲ見ル。而シテ該作用ハ $\frac{1}{3}$ 最小有效量ノ場合ヨリハ弱ケレドモ、

最小有效量ノモノヨリハ強シ。



第 1 圖

家兎摘出腸管ニ於テ各ノ最小有效量ノ $\frac{1}{3}$ 量ヲ同時ニ作用セシム。明ナル抑制作用ヲ見ル。

家兎摘出膀胱利尿筋ニ於ケル實驗

藤田⁶⁾ニヨレバ「アドレナロン」ハ本筋ニ對シ常ニ抑制的ニ作用スト。然ルニ、Macht⁹⁾ニヨレバ、「エフェドリン」ハ利尿筋ヲ收縮セシメ、該收縮ハ「アトロピン」ニテ抑制セラレザルヲ報ゼリ。最近ニ至リ、木

下¹¹⁾及ビ谷⁷⁾ハ藤田ノ成績ト同ジク、本物質ハ交感神經作用ニヨリ家兎膀胱利尿筋ヲ抑制シ、且其ノ作用ハ極メテ強キコトヲ高唱セリ。

實驗方法

家兎摘出膀胱利尿筋ヨリ條片ヲ作り、Böhmig¹⁴⁾及ビ山内法¹⁵⁾ニヨリ實驗ヲ行ヒタリ。而シテ山内¹⁵⁾ニヨレバ、家兎膀胱利尿筋ハ主トシテ抑制纖維ヲ受ケ、催進纖維ハ藥理學的ニハ認メズト。又

膀胱三角部ニ接セル利尿筋ノ部ハ三角部ト同様ノ神經配下ニアリト。故ニ余ノ實驗ニ於テモ利尿筋ハ三角部ニ接セル部ヲ除キ之ヲ實驗ニ供シタリ。

1. 「アドレナロン」及ビ「エフェドリン」ノ單獨作用

「アドレナロン」ハ既ニ其ノ0.0000005—0.000001%ニ於テ抑制作用ヲ呈スルヲ見タリ。而シテ濃度増加ニ從ヒ其ノ作用著シク表レ、弛緩シタル緊張ハ容易ニ恢復セズ。尙ホ「ピロカルピン」及ビ「バリウム」ハ其ノ際能ク本來ノ興奮作用ヲ呈ス。

「エフェドリン」ハ其ノ抑制作用ハ0.000001—0.000002%ニ於テ表レ。増量スルニ從ヒ該作用ハ益々著明トナリ容易ニ恢復ニ向ハズ。而シテ「バリウム」及ビ「ピロカルピン」ハ能ク興奮作用ヲ呈ス。

即チ余ノ追試ハ藤田、谷、木下ノ實驗ト同成績ヲ示シ、「アドレナロン」ノ最小有效量ハ0.0000005—0.000001%「エフェドリン」ノ夫レハ0.000001—0.000002%ナルヲ知ル。

2. 兩物質ノ併用

1) 各ノ最小有效量ヲ同時ニ作用セシメシ場合。

本實驗ニテハ各ノ最小有效量ノ2倍ノモノヨリ一層強キ抑制作用ヲ呈ス。

2) 各ノ $\frac{1}{2}$ 最小有效量ヲ同時ニ作用セシメシ場合。

全實驗例ニ於テ抑制作用著明ニ表レ、其ノ作用ハ各ノ最小有效量ニ於ケルヨリモ一層著明ナリ。

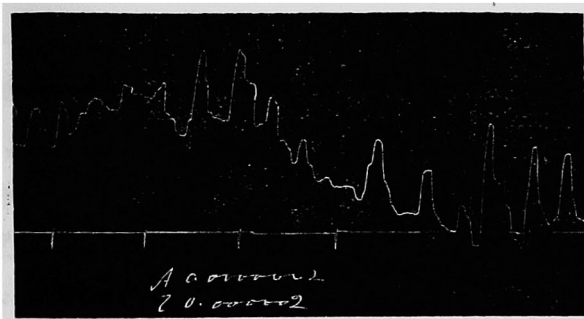
3) 各ノ $\frac{1}{2}$ 最小有效量ヲ同時ニ作用セシ場

合。

全實驗例ニ於テ其ノ作用ヲ見、該作用ハ最小有效量ニ於ケルヨリモ強シ。

4) 各ノ $\frac{1}{5}$ 最小有效量ヲ同時ニ作用セシ場合。

全實驗例ノ90%ニ於テ陽性ニ表レ、作用程度ハ各ノ最小有效量ニ於ケルヨリモ稍々強キカ又ハ同程度ノモノナリ。



第2圖

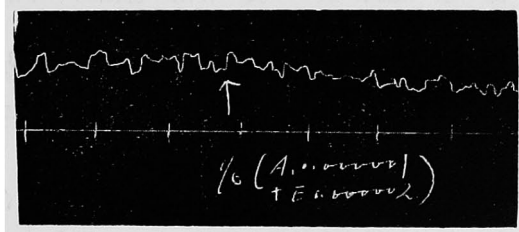
家兎摘出膀胱利尿筋ニ於ケル各ノ $\frac{1}{5}$ 最小有效量ヲ同時ニ併用セシモノ

5) 各ノ $\frac{1}{5}$ 最小有效量ヲ同時ニ作用セシ場合。

全實驗例ノ20%ニ於テ現ル。作用ハ微弱ニシテ各ノ最小有效量ニ於ケルニ等シキカ或ハ弱シ。

各ノ $\frac{1}{7}$ 最小有效量以下ニテハ作用現レズ。

以上ノ如ク家兎摘出膀胱利尿筋ニ於テハ、兩物質ノ併用ニ依リ作用増強シ、各ノ最小有效量ノ $\frac{1}{5}$



第3圖

各ノ最小有效量ノ $\frac{1}{5}$ ヲ併用セシモノ

宛ノ併用ニ於テハ各最小有效量ノ作用ヨリモ強キ作用ヲ呈シ、加之各ノ最小有效量ノ $\frac{1}{2}$ 迄ノ少量ヲ同時ニ作用セシメシ時ニ於テモ明ニ抑制作用ノ表レルヲ見ル。

牛膈出氣管支筋ニ對スル作用

藤田⁶⁾ニ據レバ、「アドレナロン」ハ0.0001—0.002%ニ於テ氣管支筋ヲ弛緩セシムル作用アリ。而シテ之ハ交感神經ノ抑制纖維ノ刺激ニ因ルモノニシテ、副交感神經及ビ筋ノ麻痺ニ非ザルハ「ピロカルピン」及ビ「バリウム」ニテ興奮作用ヲ呈スルヲ以テ知ラルト。次デ谷⁷⁾ハ既ニ0.00001—0.00002%ニテ毎常弛緩作用表レ、増量スルニ從ヒ益々作用ノ強ク表ルヲ見、而シテ「アドレナリン」ニ比シ却ツテ作用強キモノノ如シト。

「エフェドリン」ニ就テハ、天津及ビ久保田¹⁶⁾ハ家

兎ニ氣管枝痙攣ヲ發セシメテ「エフェドリン」ヲ作用セシメ、強度ノ鎮痙作用アルヲ知レリ。又牛ノ氣管支筋ニ對シ容易ニ之ヲ弛緩セシメ、此作用ハ筋中ノ迷走神經(又ハ所謂迷走神經)中氣管枝擴張纖維ヲ刺激スルカ又ハ氣管支筋自己ニ對スル直接作用ニ由ルカトセリ。Chen及ビSchmidt¹²⁾モ本物質ノ牛氣管支筋ノ弛緩作用ヲ證明セリ。谷⁷⁾ハ本物質ハ0.003—0.005%ヨリ弛緩作用ヲ呈シ、増量セバ著明ナル作用ヲ呈スルヲ見、本物質ノ該筋ニ對スル弛緩作用ハ交感神經ノ刺激ニ因ルモノナリト云ヘリ。

實驗方法

Trendelenburg¹⁷⁾氏法ニヨリ屠設直後ノ牛氣管支ヲ切出シ、Locke氏液ニテ十分洗滌シ内徑1.5—2cmヲ有スル部ヲ0.5cmノ長サニ輪狀ニ切斷シ、筋ヲ注

意シテ軟骨ヨリ剝離シ、之ヲ37°Cニ温メタルLocke氏液中ニ懸垂セリ。尙ホ「ヘーベル」ニハ適當ナル重錘ヲ附加シ、標本ニ一定ノ緊張ヲ與ヘタリ。

實驗

1. 「アドレナロン」及ビ「エフェドリン」ノ單獨作用

「アドレナロン」ハ0.00001%ヲ最小有效量トシ、増量セバ夫レニ比例シテ強キ弛緩作用ヲ表シ容易ニ恢復セザルヲ知ル。

「エフェドリン」ハ0.005%ニ於テ作用ヲ表シ、其

作用ハ増量ニヨリ益々著明トナリ、容易ニ恢復セズ。而シテ「ピロカルピン」ニヨル興奮作用ハ「エフェドリン」及ビ「アドレナロン」ノ場合ニ於テモ證明セラル。

即チ余ノ追試ニ於テモ其ノ作用ノ藤田及ビ谷等ニ一致セルヲ知ル。

2. 兩藥物ノ併用

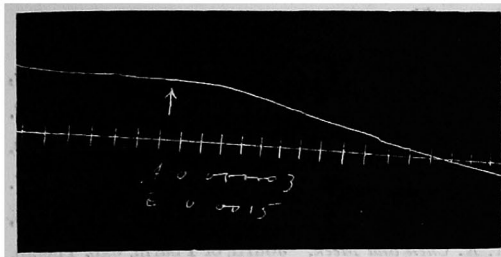
1) 各ノ最小有效量ヲ同時ニ加ヘシ場合。
其ノ氣管支筋ニ對スル弛緩作用ハ各ノ最小有效量ノ2倍ノモノヨリモ強シ。

2) 各ノ $\frac{1}{2}$ 最小有效量ヲ同時ニ加ヘシ場合。
全實驗例ニ於テ其ノ作用ヲ見、且該作用ハ各ノ最

小有效量ノモノヨリ遙ニ強大ナリ。

3) 各ノ $\frac{1}{2}$ 最小有效量ヲ同時ニ加ヘタル場合。
其ノ作用ハ各ノ最小有效量ノ作用ヨリ強ク表レ、

全實驗例ニ於テ陽性ニ表ル。



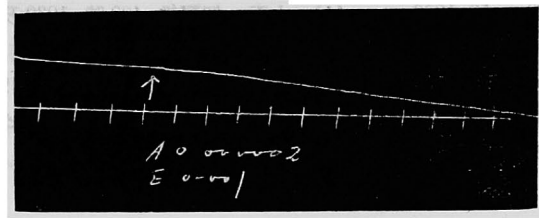
第 4 圖

牛摘出氣管支筋ニ各ノ $\frac{1}{2}$ 最小有效量ヲ
併用セシ場合

4) 各ノ $\frac{1}{2}$ 最小有效量ノ場合

實驗例ノ 80% ニ於テ抑制作用ヲ見、
該作用ハ各ノ最小有效量程度ノモノナ
リ。

各ノ $\frac{1}{2}$ 最小有效量以下ニテハ作用
ヲ認メズ。

第 5 圖 各ノ $\frac{1}{2}$ 量ヲ併用セル場合

即チ牛摘出氣管支筋ニ於テ兩藥物ノ併用ハ作用ノ著シキ増強ヲ呈シ、各々ノ最小有效量又ハ
 $\frac{1}{2}$ 宛ノ場合ハ各ノ最小有效量ノ $\frac{1}{2}$ 迄ヲ同時ニ加ヘシトキニ於テモ著明ナル抑制作用ノ現ルヲ
知ル。

總 括 及 ビ 結 論

交感神經抑制纖維多キ臓器ニ於ケル「アドレナロン」ト「エフェドリン」トノ併用試験ヲ行ヒタ
ルニ、之等物質ノ抑制作用ハ併用ノ結果著シク増強シ、各有效量ノ併用作用が各單獨ノ作用ヨ
リ著シク強大ナルノミナラズ、各ノ無効果量ノ併用ニ於テモ作用ノ表ルヲ觀ル。即チ

1) 家兎摘出腸管ニ於テハ各ノ最小有效量ノ $\frac{1}{2}$ 迄ヲ同時ニ作用セシメシトキ、既ニ各物質ノ
本來ノ抑制作用ノ表ルヲ觀ル。

2) 家兎摘出膀胱利尿筋ニ於テハ其ノ最小有效量ノ $\frac{1}{2}$ ヲ同時ニ作用セシメシトキニ、既ニ著
明ノ抑制作用ノ表ルヲ知ル。尙ホ各ノ最小有效量ノ $\frac{1}{2}$ ヲ同時ニ作用セシメシトキニ於テスラ作
用ノ表ル場合アリ。

3) 牛摘出氣管支筋ニ於テハ各ノ最小有效量ノ $\frac{1}{2}$ ノ場合ニ於テ強キ抑制作用ヲ見ル。

以上ノ成績ニヨリ「アドレナロン」ト「エフェドリン」トハ著明ナル累積作用ヲ呈スルヲ認
ム。

文 獻

- 1) *Loewi u. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53, S. 213, 1905. 2) *Barger and Dale*, Journ. of Physiol. Vol. 41, p. 19, 1910/11. 3) *Jäger*, Compt. rend. de la Soc. de biol. Vol. 85, p. 432, 1921. nach chem. Zentral. Bd. 93, S. 147, 1922. 4) *Strenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 100, S. 112, 1923. 5) *Elliot*, Journ. of Physiol. Vol. 32, p. 401, 1905. 6) 藤田, 岡醫雜, 446 號, 1927. 7) 谷, 岡醫雜, 490 號, 1930. 8) *A.-Nager*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 110, S. 129, 1925. 9) *Macht*, Ebenda Bd. 143, S. 329, 1929. 10) *K. K. Chen and Meek*, Journ. of Pharm. exp. Therap. Vol. 28, p. 59, 1926. 11) 木下, 岡醫雜, 490 號, 1930 及未發表. 12) *K. K. Chen and Schmidt*, Journ. of Pharm. a. exp. Therap. Vol. 24, p. 339, 1925. 13) 高橋, 岡醫雜, 450 號, 1927. 14) *Böhminghaus*, Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 378. 15) 山内, 岡醫雜, 432 號, 1926 及 436 號, 1926. 16) 天津, 久保田, 京都醫學會雜誌, 第 10 卷及第 14 卷. 17) *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69, S. 76, 1912.
-