

615.32:72:71:784

「エフェドリン」ト「ミドリアチン」トノ作用ノ比較 竝ニ「エフェドリン」作用ノ特性ニ就テ

第2: 諸種摘出臓器ニ對スル作用

岡山醫科大學藥物學教室 (主任奥島教授)

木下正之

緒 言

先ニ第1回報告ニ於テ述べタルガ如ク、從來「エフェドリン」ハ其散腫作用ト氣管支筋弛緩作用トニヨリ其價値ヲ認メラレタレドモ、其作用法ニ就キ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毒ニシテ其作用強度ハ「アドレナリン」ニ比シテ甚ダシク弱シセラレ、「ミドリアチン」ハ又其作用法ニ於テ「エフェドリン」ト酷似シ定性的ノミナラズ定量的ニ於テモ甚ダ近似セルモノトセラレタリ、然ルニ其後相次ギテ出ヅル業績ニ依リ「アドレナリン」トノ相違點明カトナリ、曩ニハChen及ビSchmidt¹⁾、Nagel²⁾氏等、最近ニ至リテハMacht³⁾、Eds及ビButt⁴⁾竝ニGradinesco⁵⁾、Helsey⁶⁾氏等ハ「エフェドリン」ノ主作用ハ滑平筋刺激作用ニシテ其向交感神經作用ニ至リテハ寧ロ從、加之其存在ヲスラ疑問トスルニ至レリ、此見解ハ實地上「エフェドリン」ガ喘息治療劑トシテ著效ヲ奏スル事實ト正ニ相反スルモノナリ、何トナレバ滑平筋刺激作用ノ顯著ニシテ向交感神經作用ノ存セザルコト、又ハ少ナクトモ甚ダシク劣勢ナルノ事實ハ抗喘息作用即チ氣管支筋ヲシテ弛緩セシムル作用モ劣勢ナルヲ示スノ理ナレバナリ、然ルニ余ノ實驗成績ハ之ニ反シ、今日「エフェドリン」ノ主作用ナリト唱ヘラルル筋作用ハ顧慮ヲ要セザル枝葉ノ問題ニシテ、其主作用トシテハ向交感神經作用殊ニ世人ヨリ未ダ注目セラレザル交感神經抑制纖維末端ヲ刺激シテ強大ナル抑制作用ヲ有スルコト竝ニ「エフェドリン」ト「ミドリアチン」トノ間ニ於テモ作用上重大ナル差異ヲ認メタルモノニシテ、其内末梢血管ニ對スル作用ニ就キテハ既ニ其報告ヲ了シタルヲ以テ、以下逐次滑平筋ヲ有スル諸種摘出臓器ニ對スル作用ニツキ報告スル所アラントス。

I. 家兎小腸ニ對スル作用

天津、久保田兩氏⁷⁻⁸⁾ハ家兎、猫ノ小腸ニ對シ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ共ニ抑制作用ヲ呈ストナシ、吾教室ノ高橋氏⁹⁾モ之等兩物質ノ家兎及ビ「モルモット」ノ腸管ニ對スル作用ヲ檢シ抑制作用ヲ認メタリ、然ルニChen u. Schmidt¹⁾及ビNagel²⁾ハ、之ニ反シ、猫及ビ家兎ノ小腸ニ對シテ單ニ興奮作用ヲ呈スト稱シ、「エフェドリン」ハ滑平筋ニ對スル興奮毒

ニシテ交感神経性影響ハ軽度ナリト極言シ、以上諸家ノ所見ト反對ノ事實ヲ報告セリ。サレバ「エフェドリン」ノ腸管作用ニ就テハ從來研究家ノ間ニ不一致ノ點ヲ觀ル。

實 驗 方 法

實驗ハ家兎摘出小腸ニ就キテ行ヒ、Magnus 氏¹⁵⁾ 摘出臟器運動描寫法ニ據リ、其溫度ヲ常ニ 39°Cニ調節セリ。榮養液トシテハ 50 ccmノ Locke 液ヲ用ヒ、此際榮養液浴器及ビ槓杆各 2 箇ヲ裝備シ小腸標本ハ其隣接部位ヲ取り、一方ヲ對照トシ以テ藥物ニ對スル反應ノ比較ニ便セリ。

「エフェドリン」ノ家兎小腸ニ對スル作用ハ 0.0005%ニテハ尙ホ確實ナラズ。0.001—0.0015%ニテハ毎常抑制作用ヲ呈スルヲ觀ル。漸次増量スルニ從ヒテ其抑制作用ハ顯著トナリ、運動ノ振幅並ニ其數ハ減少スルモ、緊張ハ多數ノ場合下降セズ。0.03%—0.05%ニ至レバ其作用著シク表ハルルモ、自働運動ハ静止スルニ至ラズ。「エフェドリン」ノ大量 0.1%ノ如キハ自働運動ヲ静止セシムルコトアリ。然レドモ實驗中「エフェドリン」ハ 0.03% 及ビ 0.05%ノ 2 例ニ於テ、初期ニ一過性ノ興奮、次デ著明ナル抑制作用ヲ呈スルモノアルヲ認メタリ。

「エフェドリン」ガ小腸ニ對シ著明ナル抑制作用ヲ呈シタルトキ「アセチールヒヨリン」0.000005% 或ハ「バリウム」0.01—0.02%ヲ作用セシムルトキハ、直ニ緊張上昇シテ興奮作用ヲ表ハス。「エフェドリン」ノ濃度 0.1%ノ如キ大量ニアリテモ、餘リ時間ノ經過セザルトキハ「アセチールヒヨリン」及ビ「バリウム」ハ刺激現象ヲ呈シ、明カニ拮抗作用ヲ示スモ、其作用長キニ互レバ(多數ノ場合 25—30 分)之等藥物ニ對スル興奮性ハ減弱シ、終ニ反應消失スルニ至ル。

「ミドリアチン」ハ小腸ニ對シ 0.001%ニテハ其作用不定ナレドモ、0.002%ハ常ニ輕度ナル抑制作用ヲ呈シ、其運動振幅ハ一時縮小セラル。漸次増量スレバ之ニ伴ヒテ抑制作用モ増強シ、0.05—0.1%ニ至レバ其作用顯著ナルモ「エフェドリン」ノ場合ノ如ク自働運動ノ停止ヲ示スコトナク、一般ニ同一濃度ニ於ケル兩者抑制作用ヲ比較スルトキハ、「エフェドリン」ハ「ミドリアチン」ニ比シテ其作用強シ。而シテ「ミドリアチン」0.05%—0.1%ノ如キ大量ニテ表ハレタル強キ抑制モ「アセチールヒヨリン」及ビ「バリウム」ニヨリ明カニ拮抗セラレ、且之等物質ニヨル拮抗作用ハ、比較的長時ノ後ニモ觀察スルコトヲ得タリ。

「アドレナリン」ハ 0.000002%ニテ小腸ニ對シ一過性抑制作用ヲ呈シ、其 0.0001%ハ常ニ其自働運動ヲ停止セシムルモ、運動曲線ハ多ク基底線上ニ止マリ、緊張ハ下降スルコトナシ、且其作用ハ一過性ナリ。

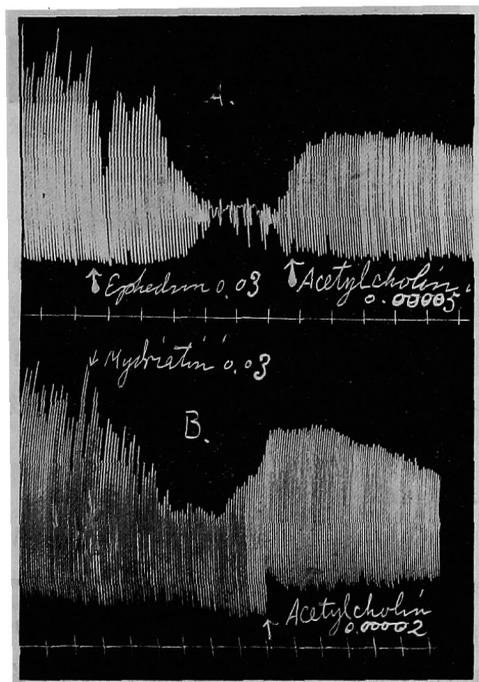
以上ノ如ク「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ニ物質ハ家兎腸管ニ對シ、「アドレナリン」ト同様抑制的ニ作用シ、其作用ハ寧ろ「アドレナリン」ノ夫ヨリモ持續ニ於テ勝リ、就中「エフェドリン」ノ作用ハ「ミドリアチン」ノ夫ヨリ優越セルガ如シ。

「アセチールヒヨリン」ノ作用ニ對スル拮抗作用強度ノ比較

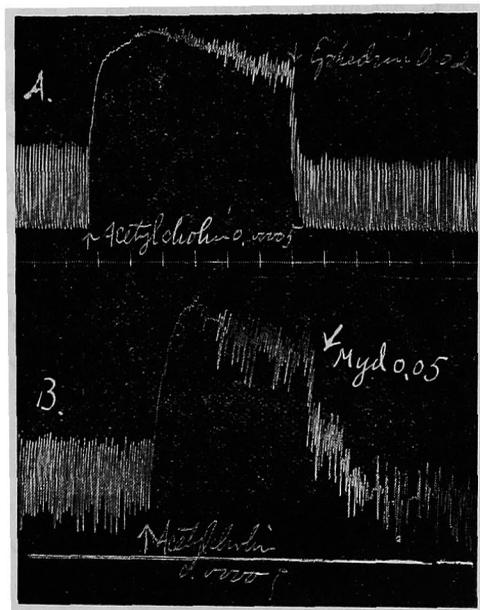
余ハ更ニ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ガ「アドレナリン」ノ如ク家兎腸管ニ對シ、抑制作用ヲ呈シ、且「エフェドリン」ハ「ミドリアチン」ニ比シテ其作用強シト云フ上記ノ關係ヲ明示センガ爲メ、之等物質ニヨル小腸抑制作用ノ強度ヲ之ト拮抗シ得ル「アセチールヒヨリン」ノ量ノ關係ニヨリテ比較觀察セントシ、次ノ實驗ヲ行ヒタリ。

先ヅ「エフェドリン」0.03%ヲ家兎小腸ニ作用セシメ、數分ヲ經過シ著明ナル抑制作用ヲ呈シタルトキ、「アセチルヒヨリン」0.00005%ヲ作用セシムルニ拮抗作用ヲ表ハシ、略ボ「エフェドリン」作用前ノ運動状態ニ恢復ス。次ニ「ミドリアチン」0.03%ニテ數分ノ後著明ナル抑制ヲ認めタルトキ、「アセチルヒヨリン」0.00005%ヲ注加スルニ急劇ナル緊張上昇ヲ招キ、「エフェドリン」ノ場合ノ比ニアラズ。「アセチルヒヨリン」ノ量ヲ減ジ0.00002%トナス時ハ其興奮アマリ強カラズ、略ボ「ミドリアチン」作用前ノ状態ニ恢復ス。小腸ノ部位及ビ家兎ノ異ナルニ從ヒ反應又全クハ同一ナラザルモ、「ミドリアチン」0.03%ニ對シ「アセチルヒヨリン」略ボ0.00002%ハ「エフェドリン」0.03%ニ對スル「アセチルヒヨリン」0.00005%ニ相當スル拮抗状態ヲ呈ス(第1圖)。

逆ニ「アセチルヒヨリン」0.00005%ヲ作用セシメ緊張上昇シテ數分ヲ經過シ顯著ナル興奮状態ニアルトキ、「エフェドリン」ヲ注加スレバ其0.01—0.02%ハ明カニ緊張ヲ下降セシメ、振幅ハ増大シテ略ボ「ヒヨリン」作用前ノ状態ニ復歸ス。此濃度ノ「アセチルヒヨリン」ノ作用ニ對シ「ミドリアチン」ハ其拮抗力弱ク、「エフェドリン」ト同一濃度即チ0.01—0.02%ニテハ僅ノ拮抗作用ヲ表ハスニ過ギズ、0.04—0.05%ニ至リテ略ボ「アセチルヒヨリン」作用前ノ状態ニ緊張ヲ下降セシメ、且振幅ヲ増大セシム(第2圖)。



第1圖 家兎小腸



第2圖 家兎小腸

又「エフェドリン」0.05%ト「アセチルヒヨリン」0.00005%トヲ同時ニ作用セシムルトキハ、略ボ兩者ハ拮抗シテ小腸運動ニ對シ著變ヲ來サズ。然ルニ「ミドリアチン」ハ之ヲ「エフェドリン」ノ場合ト同様ナル割合ヲ以テ作用セシムレバ、「アセチルヒヨリン」ノ作用ハ偏勝シテ、主トシテ刺激作用ヲ呈シ、「ミドリアチン」0.05%ト「アセチルヒヨリン」0.00002%ト、時トシテ0.00001%ノ割合ニ減量セシムルトキハ兩者

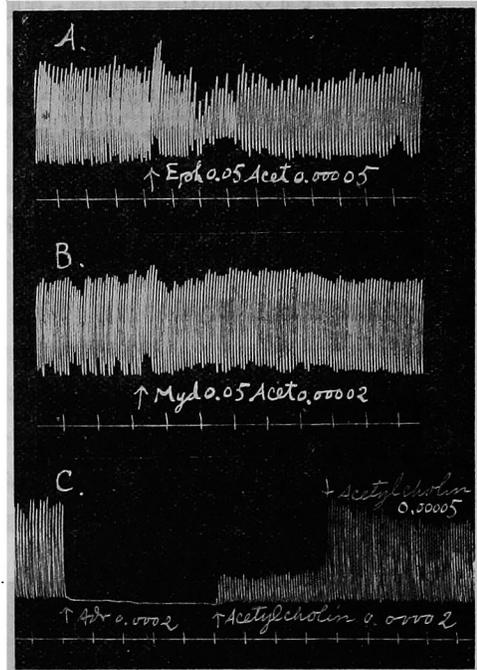
拮抗シテ其自働運動ニ著變ヲ來スコトナシ(第3圖)。

「アセチールヒヨリン」0.00005% ニテ急劇ナル刺激作用ヲ表ハシ數分ヲ經過シタルトキ、「アドレナリン」0.0001—0.0002% ヲ作用セシムルニ、緊張直チニ下降シ、「アセチールヒヨリン」作用前ノ状態トナル。逆ニ「アドレナリン」0.0002% ニテ抑制作用著シク自働運動静止セルトキ、「アセチールヒヨリン」0.0002% ヲ作用セシムレバ、拮抗著明ナラズ、「アセチールヒヨリン」ヲ0.00004—0.00005% ニ増量スレバ拮抗作用顯著トナリ、正ニ「アドレナリン」作用前ノ運動状態トナル(第3圖C参照)。尙ホ「アセチールヒヨリン」0.00001% 及ビ「アドレナリン」0.0001—0.0002% ヲ同時ニ小腸ニ作用セシムレバ、「アドレナリン」ノ抑制作用ハ初期ニ現ハレ次第「アセチールヒヨリン」ノ興奮作用ヲ呈スルモ、略ボ相拮抗シテ小腸ノ運動曲線ニハ著變ヲ來スコトナシ。

以上ノ實驗ニ據レバ「エフェドリン」ノ作用ハ「ミドリアチン」ノ夫ヨリ強ク約2倍ノ「アセチールヒヨリン」ト拮抗シ得。而シテ最小有效量ノ「エフェドリン」ヨリ1/500ナル「アドレナリン」ハ「エフェドリン」ノ1/100乃至1/150量ニテ「エフェドリン」ノ場合ト同一量ノ「アセチールヒヨリン」ト拮抗スルニコトヲ得。故ニ「エフェドリン」ハ「アセチールヒヨリン」ニ對スル拮抗作用ヨリ見ルモ其抑制作用ハ「ミドリアチン」ヨリ約2倍強シ。而シテ「アドレナリン」ノ「アセチールヒヨリン」ニ對スル拮抗能力ハ其最小有效量ヨリ觀タル抑制作用ノ強度ヨリハ遙ニ小ナリ。

以上余ノ實驗成績ヲ約言スレバ、「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ家兎小腸ニ對シ、「アドレナリン」ト同様、抑制作用ヲ呈シ、其作用ハ「アセチールヒヨリン」及ビ「バリウム」ノ作用トノ關係上、交感神經抑制纖維ヲ刺激スルニ基クモノト考ヘラル。而シテ作用強度ハ「エフェドリン」ガ「ミドリアチン」ニ勝ルガ如ク、同一濃度ニ於ケル作用ハ常ニ前者ニ於テヨリ著明ナリ。又「アドレナリン」ノ夫ト比較スルニ最小有效量ハ「アドレナリン」ハ「エフェドリン」ノ約1/500ニ相當スルモ、其作用一過性ニシテ、兩物質ノ場合ノ如ク持續的ナラズ。又「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ト「アセチールヒヨリン」トノ拮抗現象ヨリ觀ルニ「エフェドリン」ノ抑制作用ハ「ミドリアチン」ヨリ約2倍強シ。而シテ「アドレナリン」ノ「アセチールヒヨリン」ニ對スル拮抗能力ハ其最小有效量ヨリ觀タル抑制作用ノ強度ヨリハ遙ニ小ナリ。

然ルニ「エフェドリン」ハ大量(0.1%ノ如キ)ニ至レバ交感神經ノミナラズ、時ニ筋自己ヲモ



第3圖 家兎小腸

Eph.—Ephedrin.
Myd.—Mydriatin.
Acet.—Acetylcholin.

侵襲シテ、終ニ幾分之ヲ麻痺セシムルガ如シ。「ミドリアチン」ニアリテハ筋ヲ侵ス作用ハ「エフェドリン」ニ比シテ稍々弱キヲ觀ル。

II. 子宮ニ對スル作用

「エフェドリン」ノ子宮ニ對スル作用ニ關シテハ、Chen u. Schmidt 兩氏¹⁾ ハ犬及ビ家兎ノ子宮ニ於テ本物質ノ催進作用ヲ有スルヲ認メ、Nagel 氏²⁾ ハ「モルモット」子宮ニ於テ筋刺激ニヨル興奮作用ヲ認メタリ。又 Eids u. Butt 兩氏⁴⁾ モ「モルモット」子宮ニ對シ「エフェドリン」ハ「アドレナリン」ト反對ナル作用ヲ有スト報ゼリ。然ルニ杜氏¹⁰⁾ ハ家兎子宮ニ對シ其少量ハ抑制作用ヲ、其大量ハ催進作用ヲ呈ストナシ、「ラツテ」子宮ニ對シテハ抑制作用ヲ呈ストナセリ。斯クノ如ク「エフェドリン」ノ子宮作用ハ動物ノ種類ニ依リテ種々異ナルガ如キモ、之ヲ要スルニ其抑制作用ヲ認メタルモノト、催進作用ノミヲ觀テ、之ヲ筋作用ニ歸スルモノトアリ、而モ近來後説ヲ支持スルモノ多キヲ觀ル仍ツテ余ハ通常「アドレナリン」ニ對シテ興奮ヲ以テ反應スル家兎子宮ト、抑制ヲ以テ反應スル所ノ「ラツテ」ノ子宮トニ於テ兩物質ノ作用ヲ精査シ、以上ノ不一致ナル點ヲ明カニセントセリ。

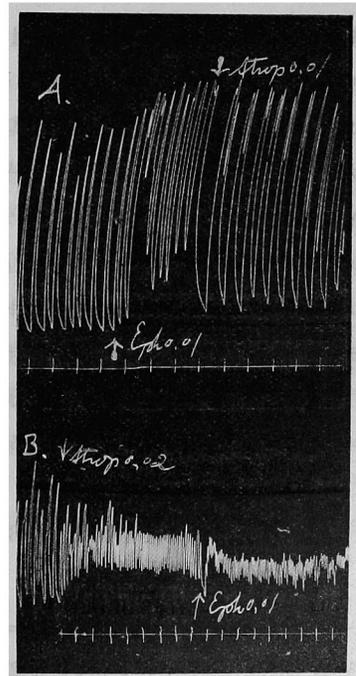
實驗方法ハ Magnus 氏一般摘出臟器運動描畫法ニ據リ上記家兎小腸實驗ノ場合ニ準ジ、子宮ハ約 30—60 分ニシテ其運動ハ一定スルヲ以テ之ニ藥液ヲ作用セシメ其反應ヲ觀察セリ。

A. 家兎子宮ニ於ケル實驗

「エフェドリン」ハ 0.0003—0.0005% ニテハ何等作用ヲ呈セザルコト多ク、0.001% ニ至レバ刺激作用ヲ表ハシ、自働運動ハ其振幅ヲ増大ス。漸次増量スルニ從ヒテ其運動モ旺盛トナリ、緊張モ亦上昇スルモ著シカラズ。0.01—0.02% ニテハ自働運動活潑トナルモ、緊張ノ上昇顯著ナラズ。此場合「アトロピン」0.005—0.02% ヲ作用セシムレバ、直チニ緊張下降シ、自働運動ノ數ハ減少シ、明カニ抑制作用ヲ認ム。サレド其抑制「アドレナリン」ノ場合ノ如ク完全ナラズ(第4圖)。又此濃度ノ「エフェドリン」ハ 0.02% ノ「アトロピン」前處置後ニ於テハ其刺激作用ヲ發揮スルコトナシ、加之自働運動ハ却ツテ抑制セラル(第4圖 B 參照)。

「エフェドリン」ハ 0.05% 以上ニ増量スレバ其刺激作用ハ一層著明トナリ、「アトロピン」ノ大量モ抑制作用ヲ呈セス、尙ホ「アトロピン」前處置後ト雖モ興奮作用ヲ惹起ス。

「ミドリアチン」ハ 0.0005% ニテ時ニ著明ナル興奮作用ヲ呈スルモ、通常極メテ輕度ナリ。増量スルニ從ヒ、刺激作用ハ顯著トナルモ緊張上昇ヲ招來スルコト少ナシ。0.03—0.05% ニ至レバ却ツテ抑制現象ヲ表ハシ、自働運動ハ急ニ其數ヲ減ジ、或ハ一時全



第4圖 家兎子宮

ク其停止ヲ來シ、此状態ハ漸次恢復ニ向ヒ、振幅ハ増大シ、其運動モ催進セラル(第5圖B参照)。之ヲ0.1%ニ増量スレバ、抑制作用ハ一層著明トナル。此際少量ノ「アセチルヒヨリン」0.00001%ノ如キヲ作用セシムルトキハ、直チニ拮抗シテ興奮作用ヲ呈ス。

少量ヨリ中等量ニ至ル「ミドリアチン」ニヨリ刺激現象ヲ示シタルトキ、0.005—0.02%ノ「アトロピン」ヲ作用セシムレバ緊張ノ上昇ハ緩解セラレ、「ミドリアチン」作用前ノ緊張ヲ保ツニ至リ(第5圖A参照)。尙ホ「アトロピン」0.02%ノ前處置後ニ於テハ、「ミドリアチン」ハ刺激作用ヲ惹起スルコトナシ。

「アドレナリン」ノ家兎子宮ニ對シ時ニ抑制的作用ヲ呈スルコトアルモ通常催進作用ヲ惹起スルモノナルコト周知ノ事實ニシテ、余ハ0.000001—0.000002%ニテハ軽度ノ興奮作用ヲ認め、0.00005—0.0001%ハ急劇ナル緊張上昇ヲ來シ、自働運動ハ一時静止シ、痙攣狀ヲ呈スルヲ見タリ。

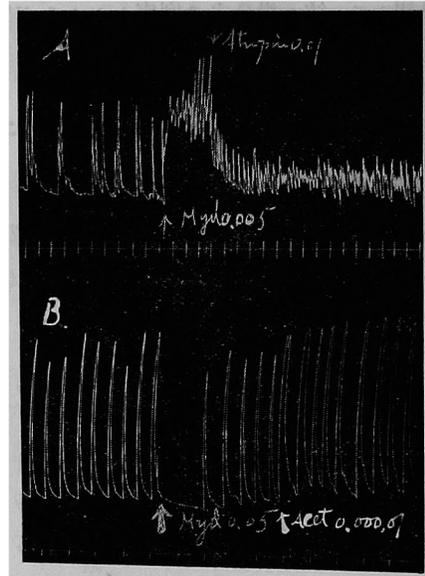
以上ノ實驗成績ニ據レバ、「エフェドリン」ハ家兎子宮ニ對シ少量ヨリ大量ニ至ルマデ、興奮作用ヲ呈シ、此作用ハ少量ヨリ中等量ニアリテハ「アドレナリン」ノ場合ノ如ク交感神經催進纖維ノ刺激ニ基クモ、中等量以上ニアリテハ筋自己モ併セ侵襲セラルルモノノ如シ。「ミドリアチン」モ亦少量ヨリ中等量ニ至ルマデハ催進作用ヲ現ハセドモ、大量ニ至レバ「エフェドリン」ニ反シ、抑制作用ヲ呈ス。其催進作用ハ交感神經催進纖維末端ノ刺激ニ歸セシメラルベク、大量ノ場合ニ觀ル抑制作用ハ交感神經抑制纖維ノ刺激ニ基クモノナルベシ。即チ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ家兎子宮ニ對シ、少量ハ同様ニ交感神經催進纖維ニ興奮的ニ作用スレドモ、大量ニテハ其作用法互ニ異ナリ、前者ハ交感神經作用量ト筋作用量トハ接近セル爲メ筋刺激ニ基ク興奮作用ヲ起セドモ、後者ハ兩作用量ノ間隔大ナル爲メ交感神經抑制纖維ニ對スル作用現ハレ、抑制現象ヲ惹起スルモノト思考セラル。

兩物質ノ子宮興奮作用ハ其強度相接近シ之ヲ「アドレナリン」ノ夫ト比較スレバ、最小有效量ヨリ觀テ著シク弱ク、1/1000乃至1/2000ニ當ルガ如シ。

B. 「ラツテ」子宮ニ於ケル實驗

「ラツテ」子宮ハ裝置後幾何モナクシテ其運動ヲ開始シ、常ニ整然トシテ且速ニ一定シ振幅大ナルヲ以テ一方ノ子宮角部ヲ約4等分シテ實驗ニ供シタリ。其腔部ニ接シタル部ハ自働運動緩漫ニシテ、卵巢端ニ向ヘル部ハ運動旺盛ナリ。然レドモ之等藥物ニ對スル反應ニ至リテハ差異ナキヲ見タリ。

「エフェドリン」ハ「ラツテ」子宮ニ對シ其作用甚ダ強烈ニシテ、極メテ少量0.00001%ニテ每常其運動ノ



第5圖 家兎子宮

振幅ヲ小ナラシメ、例外トシテ一時自働運動ノ停止ヲ
 来スモノアリ、0.00005—0.00005%ニ至レバ顯著
 ナル抑制作用ヲ呈シ、緊張ハ下降スルコトナク自働運
 動ノ曲線ハ基底線ニ止マルモ、振幅ハ甚ダシク縮小セ
 ラルルカ、或ハ全く静止ノ状態トナル(第6圖A参照)。
 0.0001—0.0002%ニ增量スレバ、自働運動ハ殆ド全ク
 停止シ、緊張ハ少シク下降スルトキト然ラザル場合ト
 アリ。0.0005—0.02%ノ如キモノハ其抑制作用甚ダシ
 ク顯著ニシテ、運動ハ静止シ、同時ニ緊張ノ下降ヲ伴
 フ(第6圖)。

然ルニ尙ホ之ヨリ增量スレバ却ツテ抑制作用減弱シ
 0.05—0.1%ニ至レバ、抑制作用ヲ見ズ、初期ニ於テ運
 動ハ旺盛トナリ、間モナク振幅ヲ減ジテ運動ハ微弱ト
 ナル。

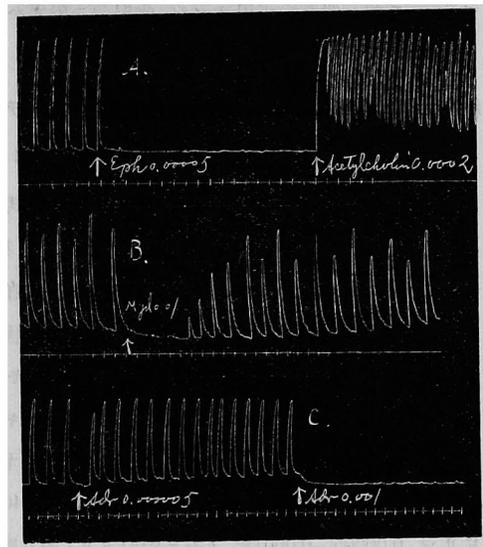
「エフェドリン」ガ「ラツテ」子宮ニ對シ抑制作用ヲ呈シタル際「アセチルヒヨリン」ノ少量ヲ作用セシム
 レバ、直チニ刺激作用ヲ表ハシ、拮抗作用著明ナリ(第6圖A参照)。「バリウム」モ0.01%ノ如キ濃度ニ於
 テ作用セシムレバ、同様急劇ナル緊張上昇ヲ呈シ、痙攣狀ヲナス。

又0.05—0.1%ノ如キ大量ノ「エフェドリン」ニテ初期ニ催進作用ヲ惹起シタルトキ、「アトロピン」0.005—
 0.02%ヲ注加スルモ何等拮抗作用ヲ呈セス。尙ホ之等濃度ノ「アトロピン」ニテ前處置シタル後ニ於テモ上
 記濃度ノ「エフェドリン」ハ興奮作用ヲ呈スルヲ觀ル。大量ノ「エフェドリン」ニ由リテ來ル催進後ノ抑制ニ
 對シ「アセチルヒヨリン」ハ殆ド興奮作用ヲ呈セス。「バリウム」ハ微弱ナル興奮ヲ示スモ「エフェドリン」
 作用前ノ夫ニ比スベクモアラズ、且暫時ノ後ニハ全く作用ヲ呈セザルニ至ル。

由是觀之、「エフェドリン」ハ「ラツテ」子宮ニ對シ甚ダ少量ヨリ既ニ顯著ナル抑制作用ヲ呈
 シ、其由ツテ來ル所ハ交感神經抑制纖維ノ刺激ニ歸スルモノナルベク、大量ノ場合ニ於ケル催
 進作用ハ筋自己ノ刺激ニ由ルナルベク、催進後ノ抑制ハ筋自己ノ麻痺ニ基クモノト解セラル。

「ミドリアテン」ノ「ラツテ」子宮ニ對スル作用ニ關シテハ、未ダ詳細ナル實驗アルヲ知ラズ。今「ミドリア
 テン」ヲ子宮ニ對シ作用セシムルニ、「エフェドリン」ニ比シテ其作用甚ダシク弱ク、其0.0005%ニテ微ニ抑
 制作用ヲ認め、振幅ヲ減ジ、運動緩漫トナルモ間モナク作用前ノ状態ニ恢復ス。之ヲ增量シテ0.005—0.01ニ
 至レバ其抑制作用モ顯著トナリ緊張ハ少シク下降シテ自働運動曲線ハ基底線以下ニ下ルコトアルモ、「ミド
 リアテン」ニアリテハ運動ノ停止ヲ惹起スルコト少ナク、之等ノ比較ノ高濃度ノ「ミドリアテン」ニヨリ一時
 運動停止スルモ數分ニシテ再ビ自働運動ヲ開始シ、漸次恢復シテ「エフェドリン」ノ場合ノ如ク決シテ其作
 用持續性ナラズ(第6圖B参照)。之ヲ尙ホ增量スレバ其抑制作用從ヒテ增強スルモ而モ自働運動ノ静止ヲ
 来スコト少ナク、主トシテ緊張ノ下降ヲ招來ス。

0.1%ノ如キ大量ノ「ミドリアテン」モ主トシテ抑制的ニ作用シ、作用ノ初期ニアリテハ「アセチルヒヨ
 リン」ニヨリテ拮抗作用著明ニ表ハレ、尙ホ「バリウム」モヨク興奮作用ヲ呈スルヲ見ル。0.1%ノ「ミドリア



第6圖 「ラツテ」子宮

チン」ニテ時ニ催進的作用ヲ示シ、此場合ニ於テハ「アトロピン」ニヨリテ抑制セラルルコトナシ。

即チ「ミドリアチン」ハ「ラツテ」子宮ニ對シ毎常抑制作用ヲ呈シ、其長變點ハ交感神經抑制纖維末端ニ存スルモノナルベク、大量ニアリテハ筋自己ヲ刺激シテ之ヲ興奮セシムルモ、筋作用ハ「エフェドリン」ノ夫ヨリ弱ク、0.1%ノ如キ高濃度ニテモ、多クハ抑制作用ヲ呈ス。

次ニ「アドレナリン」ハ「ラツテ」子宮ニ對シ其0.000003—0.000005%ニテハ一過性ノ抑制作用ヲ呈スルモ、直チニ恢復シ、且不定ナリ(第6圖C参照)。其0.00001%ハ常ニ其運動ヲ抑制スルヲ觀ル。之ヲ増量シテ0.0001—0.0002%ニ至レバ其抑制作用ハ注加直後著明ニ表ハレ、緊張ハ下降シ、其自働運動ハ一時停止スルモ、速ニ再び開始シ、短時間ノ内ニ作用前ノ状態ニ恢復ス。

今「アドレナリン」ノ比較的大量0.0002%ノ如キニヨリテ示サレタル抑制状態ノモトニ數分ヲ經過セルトキ、「アセチールヒヨリン」ノ少量0.00005%ノ如キヲ添加スルニ急劇ナル興奮作用ヲ呈スルヲ觀ル。

「アドレナリン」ヲ増量シテ0.0005—0.001%ニ至リテ初メテ其自働運動停止ノ現象ハ持續的トナリ、「エフェドリン」ノ場合ト其趣ヲ稍々同ジクシ、30—40分此状態ヲ維持スルモ漸次恢復シ其作用經過ハ「エフェドリン」0.00005—0.0001%ノ夫ニ相似タリ(第6圖C参照)。

上述ノ實驗成績ヨリ「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」3者ノ「ラツテ」子宮ニ對スル作用ヲ觀察スルニ、「エフェドリン」ハ其作用甚ダ顯著ニシテ、其0.00001%ニアリテ既ニ明カニ其抑制作用ヲ表ハシ、「ミドリアチン」ハ其作用「エフェドリン」ニ比シテ頗ル弱ク、0.0005%ハ微ニ抑制作用ヲ呈スルノミ。之等兩者ノ最小有效量ニツキテ觀ルニ「エフェドリン」ハ「ミドリアチン」ノ約1/50ニ相當ス。尙ホ前者ハ0.00003—0.00005%ニテ其自働運動ハ持續的ニ停止ヲ來スモ、後者ハ0.005—0.01%ニ至リテ漸ク自働運動ノ停止ヲ惹起スルノミナリ。即チ「エフェドリン」ノ作用ハ「ミドリアチン」ノ夫ニ比シテ持續的ナリ。「アドレナリン」ハ「ラツテ」子宮ニ對シ0.000003—0.000005%ハ抑制作用ヲ呈スルモ、一過性ニシテ、且不定ナリ。其0.00001%ハ常ニ極メテ輕度ナル抑制ヲ示ス。之ヲ漸次増量スレバ其抑制作用モ又増強セラルルモ、其作用持續短ク、略ボ0.0005—0.001%ニ至リテ、其作用ハ持續的ニ發揮セラレ、其作用經過ヨリ前2者ト比較スレバ、「エフェドリン」ノ0.00005—0.0001%及ビ「ミドリアチン」ノ0.005—0.01%ハ「アドレナリン」ノ0.0005—0.001%ニ相當スルモノノ如シ(第6圖A,B,C参照)。即チ「エフェドリン」ハ其最小有效量ハ「アドレナリン」ト略ボ同様ニシテ、「ミドリアチン」ノ約1/50ニ當ルモ、其作用經過ヨリ之等ヲ比較スレバ、「エフェドリン」ノ作用ハ「ミドリアチン」ノ夫ニ約100倍シ、加之「アドレナリン」ノ夫ニ約10倍スルガ如シ。

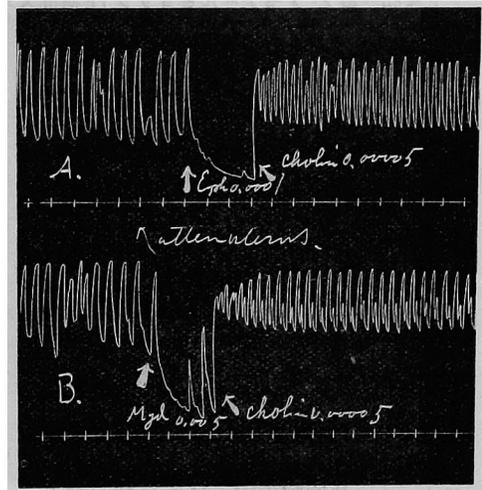
「アセチールヒヨリン」ノ作用ニ對スル拮抗作用強度ノ比較

次ニ「エフェドリン」、「ミドリアチン」並ニ「アドレナリン」ニ對スル「アセチールヒヨリン」ノ拮抗作用ニ關シ實驗ヲ遂ゲタルニ、「エフェドリン」0.0001%ノ「ラツテ」子宮ニ對スル抑制作用ハ、「ミドリアチン」0.005%ノ夫ト相似シ、之等兩物質ノ上記ノ量ヲ作用セシメ、數分ヲ經テ時ヲ同ジクシテ兩者ニ對シ「アセチールヒヨリン」0.00005—0.0001%ヲ注加スレバ、緊張ハ急ニ上昇シ、兩者ハ略ボ作用前ノ運動状態ニ恢復

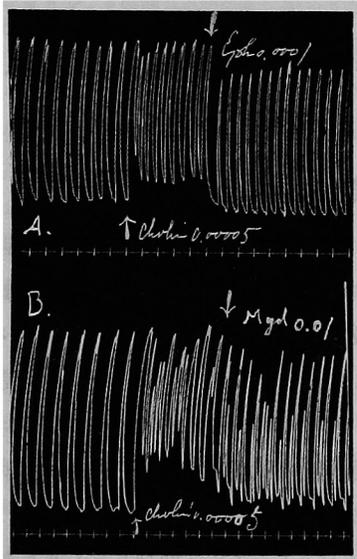
シテ著變ヲ止メズ(第7圖).

逆ニ「アセチルヒヨリン」ノ「ラツテ」子宮ニ對シ興奮状態ヲ呈シタルトキ、一定時ヲ經テ兩者ヲ作用セシメ、完全ニ拮抗スル抑制作用出現ノ状態ヲ觀ルニ、「アセチルヒヨリン」0.00005%ニ對シ「エフェドリン」ハ0.00005—0.0001%ニテ明カニ拮抗シ、其運動ハ殆ド普通ノ状態ニ恢復スルニ反シ、「ミドリアテン」ハ夫ヨリ増量シテ0.005—0.01%ニ至リテ、漸ク略ボ同様状態ニ拮抗スルヲ認ム(第8圖).

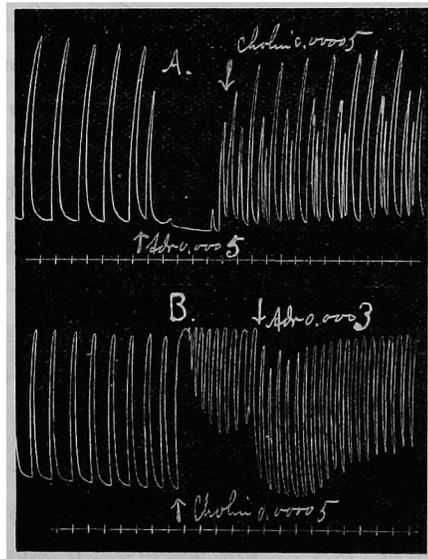
次ニ「アドレナリン」0.0005%ニヨリテ招來セラレタル抑制ニ對シ、「アセチルヒヨリン」ヲ數分ヲ經テ作用セシムルニ、其0.00005—0.0001%ニテ略ボ「アドレナリン」作用前ノ状態ニ恢復スルモ(第9圖



第7圖 「ラツテ」子宮



第8圖 「ラツテ」子宮



第9圖 「ラツテ」子宮

A 參照), 約10分ヲ經過シタルトキ此量ノ「アセチルヒヨリン」ヲ注加スレバ、強キ興奮作用ヲ表ハシ、緊張ハ「アドレナリン」作用前ノ基底線ヲ凌ギテ上昇シ、自働運動ハ催進セラル。逆ニ「アセチルヒヨリン」ニヨリテ、興奮作用ヲ呈シタルトキ、之ニ對スル「アドレナリン」ノ拮抗作用ヲ觀ルニ、「アセチルヒヨリン」ノ0.00005—0.0001%ニ對シ「アドレナリン」ハ約0.0002—0.0003%ヲ要シタリ(第9圖B參照)。然レドモ「アドレナリン」ハ上述ノ如ク其作用一過性ナルヲ以テ、間モナク其作用ハ減弱シテ「アセチルヒヨリン」ノ作用主トシテ顯ハルルコトヲ常トセリ。且「アドレナリン」ニ對スル「アセチルヒヨリン」ノ拮抗作用ハ作用セシムル時間ニ關スルコト多大ニシテ、從ヒテ相互間ニ於ケル量ノ關係モ動搖ヲ免レズト雖モ、少ナ

クトモ同一量ノ「アセチールヒヨリン」ト拮抗スルニハ「エフェドリン」ヨリモ大量ヲ要シ、其上作用ノ持續短キコトヲ認メタリ。

即チ「ミドリアチン」ハ1/50ノ「エフェドリン」ト略ボ同一量ノ「アセチールヒヨリン」ニヨリテ、同一程度ニ拮抗セララルヲ觀ル(第7圖參照)。然ルニ「アセチールヒヨリン」ニヨリテ惹起セラレタル興奮ニ對スル拮抗作用ニヨリ抑制作用ノ強度ヲ比較スレバ、兩者ノ差ハ更ニ大ニシテ「エフェドリン」ハ「ミドリアチン」ノ約100倍ニモ相當ス。次ニ「アドレナリン」ノ「アセチールヒヨリン」ニ對スル拮抗作用ハ「エフェドリン」ヨリモ弱ク、同一量ノ「アセチールヒヨリン」ノ作用ニヨリ拮抗セラレ、又ハ同一量ノ「アセチールヒヨリン」ニヨリテ起サレタル興奮ヲ除去スルニハ「エフェドリン」ニ比シ、ヨリ大量ヲ要シ、且作用持續短シ。

囊ニ心冠狀血管ニ於テ認メタルガ如ク、一般ノ末梢血管ニ對シ、其催進作用最モ強力ナリシ「アドレナリン」ハ此場合抑制作用ニ於テハ甚ダ弱ク、其催進作用ニ於テ最モ弱カリシ「エフェドリン」ハ其抑制作用ニ於テハ甚ダ強力ニシテ、其最小有效量ニ於テハ「アドレナリン」ト同等、或ハ僅ニ劣ルカノ如クナレドモ、其作用程度、持續性ナルノ點ニ於テハ明カニ「アドレナリン」ニ優リ、其催進作用ニ於テ、兩者ノ中間ニ位シタル「ミドリアチン」ハ「エフェドリン」ノ夫ニ比スベクモアラザルコトヲ認メタルガ、カカル「エフェドリン」ノ優レタル抑制作用ハ、本「ラツテ」子宮ニ於テモ同様顯著ニ確證スルコトヲ得タリ。

III. 家兎膀胱利尿筋ニ對スル作用

膀胱利尿筋ガ交感神經抑制纖維ニヨリテ支配セラレ、從ヒテ「アドレナリン」ニヨリテ抑制セララルコトハ夙ニ周知ノ事實ナルガ、近來ニ至リ Böhminghaus¹¹⁾ノ諸種哺乳動物摘出膀胱各部條片ニ就キテ研究シタル所ニ據レバ本法ニ依リテハ膀胱利尿筋ノ上 $\frac{3}{4}$ ハ「アドレナリン」ニ對シ何等反應セズト云ヘリ。然レドモ其後 Ikoma¹²⁾及ビ山内¹⁴⁾ノ實驗ニ據レバ、ソハ誤ニシテ此部ニ於テハ「アドレナリン」ハ著明ナル抑制作用ヲ呈スルコト明カトナレリ。「エフェドリン」ノ膀胱ニ對スル作用ニ關シ、Macht氏⁹⁾ハ摘出家兎膀胱利尿筋基底部分三角部トニ就キテ、其作用ヲ檢シ、「エフェドリン」ハ三角部ニ於テノミナラズ、「アドレナリン」ガ抑制作用ヲ呈スル基底部分ニ於テモ、收縮ヲ惹起シ、且該收縮ハ「アトロピン」ニヨリテ抑制セラレザルヲ以テ、筋作用ト見ルベク、從ツテ本臟器ニ於テハ「エフェドリン」ノ作用ハ「アドレナリン」ノ夫ト本態ヲ異ニスト。「ミドリアチン」ノ作用ニツキテハ寡聞詳細ナル實驗アルヲ知ラズ。

實 驗 方 法

Böhminghaus¹³⁾ノ摘出膀胱切片懸垂法ニ準ジ、利尿筋ハ之等藥物ニ對スル反應ノ比較ニ便センガ爲メ、其前壁ノ隣接部位ヲ選ビ、Magnus氏摘出臟器運動描畫法ニ依リテ實驗ヲ行ヘリ。山内ニ據レバ家兎膀胱ニ於テモ利尿筋ノ三角部ニ接シタル下 $\frac{3}{4}$ ノ部ハ三角部ト同様ノ神經主宰ヲ有シ、交感神經抑制纖維ノ他催進纖維モ存在スルガ故ニ、余ハ此部ヲ避ケテ標本ヲ作製セリ。

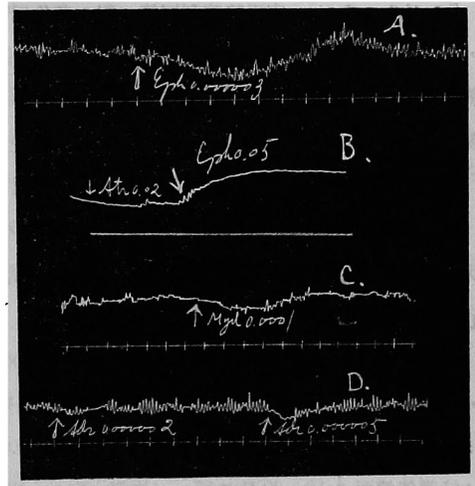
「エフェドリン」ハ家兎膀胱利尿筋ニ對シ其作用甚ダ強ク、其極メテ少量 0.000003—0.000005% ハ抑制作用ヲ呈シ、一度其作用ヲ發揮スルヤ漸次増強シ、主トシテ此濃度ニアリテハ緊張ノ降下ヲ來シ、自働運動ハ初メ抑制次デ幾部催進セラレタルニアラザルヤヲ思ハシム。而シテ約 10 分ヲ經テ徐々ニ恢復ス（第 10 圖 A 參照）。0.00001—0.00005% ニ増量スレバ作用後 2—3 分ニシテ徐々ニ抑制作用ヲ現ハシ、緊張ノ下降ハ顯著ニ其度ヲ加ヘ、約 20 分ニテ極點ニ達シ、此狀態ヲ維持シテ恢復ノ傾向ヲ示サズ。

「エフェドリン」0.005—0.02% 濃度ニ於テハ、其抑制作用ハ甚ダシク強ク、緊張ノ下降ヲ惹起シタル後ハ長ク此現象ヲ保チテ恢復スルコトナシ。此場合「アセチルヒヨリン」ノ少量 0.00005% ノ如キヲ作用セシムレバ、直チニ緊張上昇ヲ示シ、又「バリウム」0.01—0.02% ノ如キモ興奮作用ヲ呈シ、明カニ拮抗作用ヲ認ム。

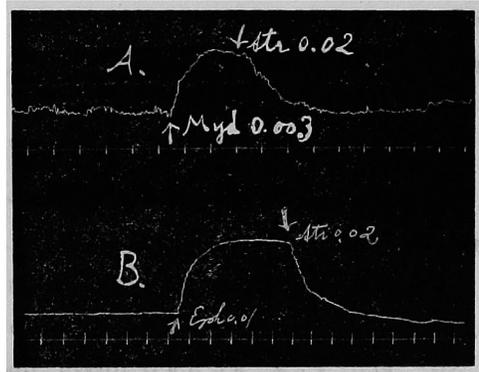
然ルニ、「エフェドリン」ノ分量ヲ之ヨリ更ニ増量スルトキハ、其抑制作用ハ最早増強セザルノミナラズ、漸次其強度ヲ減ジ、0.05% 以上ニアリテハ興奮作用ヲ表ハシ、緊張ハ上昇シ、次デ緊張ノ減退ニ移行ス。大量ノ「エフェドリン」ニヨリ興奮作用ヲ呈シタルトキ「アトロピン」0.02% ノ如キヲ作用セシムルニ、此興奮ハ緩解セラレルコトナク、尙ホ此濃度ノ「アトロピン」前處置後ニ於テモ大量（0.1% ノ如キ）ノ「エフェドリン」ハ其興奮作用ヲ惹起スルヲ觀ル（第 10 圖 B 參照）。大量ノ「エフェドリン」ニヨリテ後ニ來ル弛緩狀態ニ於テハ、「バリウム」ニヨル拮抗作用ハ著明ナラズ。

實驗ハ上述ノ如キ神經主宰ニ鑑ミ、膀胱三角部ニ接シタル膀胱下部ハ之ヲ除キ、其上前壁ノミヲ以テ行ヒタルニモ拘ラズ、「エフェドリン」0.01% 及ビ「ミドリアチン」0.003% ノ各 1 例ニ於テ興奮作用ヲ呈シ、此興奮ハ何レモ 0.02% ノ「アトロピン」ニヨリ速ニ抑制セラレ作用前ノ緊張狀態ニ復スルヲ認メタリ（第 11 圖）。「アトロピン」ハ膀胱利尿筋ニ對シ如何ナル作用ヲ呈スルヤヲ檢シタルニ、其 0.0001—0.005% ハ何等變ヲ認メザルモ 0.02% ニテハ、變化ヲ表ハサザルカ、或ハ輕度ノ催進作用ヲ呈ス。

即チ「エフェドリン」ハ家兎膀胱利尿筋ニ對シ、抑制作用甚ダ強ク、極メテ少量ヨリ既ニ此作用ヲ現ハシ、大量ニ於テハ、初メ興奮、次デ抑制ヲ呈ス。「エフェドリン」固有ノ抑制作用ハ交感神經性抑制纖維ノ刺激ニ基クモノナルベク、大量ノ場合ニ來ル興奮作用ハ、筋自己ノ刺激ニヨルベク、其後ニ表ハルル抑制ハ筋麻痺ニ歸セシムベキモノナラン。



第 10 圖 家兎膀胱利尿筋



第 11 圖 家兎膀胱利尿筋

「ミドリアチン」ハ家兔膀胱利尿筋ニ對シ其作用「エフェドリン」ニ比シテ甚ク弱ク、其0.0001—0.0002%ハ微ニ一時抑制作用ヲ示スモ、確實ナラズ(第10圖C参照)。「ミドリアチン」ハ0.0003—0.0005%ニ於テモ約10分ヲ經過スレバ作用前ノ状態ニ復歸ス。0.001—0.05%ハ抑制作用強キモ、比較的速ニ恢復ニ向ヒ、持續性ニ乏シ。0.1%以上ハ催進的ニ作用シ、該催進ハ「アトロピン」ニヨリテ抑制セラルルコトナク、大量ノ「ミドリアチン」ニ因ル興奮ハ「アトロピン」ノ前處置ニヨリテ豫防セラルルコトナシ。

「ミドリアチン」ハ「エフェドリン」ニ比シテ其作用甚ク弱キモ、抑制作用ヲ表ハシ、大量ニ於テハ興奮作用ヲ呈ス。其抑制作用ハ交感神經抑制纖維ノ刺激ニ由リ、又大量ノ興奮作用ハ筋自己ノ刺激ニ基クモノナルベシ。

「アドレナリン」ハ家兔膀胱利尿筋ニ對シ其0.000001—0.000003%ハ作用不定ニシテ、0.000005—0.00001%ハ常ニ極メテ微弱ナル抑制作用ヲ現ハスモ、一過性ニ經過シ、其0.00005%ノ如キニアリテモ作用後數分ニシテ、作用前ノ状態ニ恢復ス(第10圖D参照)。0.0001—0.0005%ニ増スレバ作用顯著ニ表ハルルモ、作用ノ持續依然短ク10—20分ヲ經レバ恢復ニ向ヒ、速ニ作用前ノ運動状態ニ復ス。

以上ノ成績ニヨリ「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」3者ノ家兔膀胱利尿筋ニ對スル作用ヲ通覽スルニ、先ヅ最小有效量ハ「エフェドリン」ニ於テハ0.000003%、「ミドリアチン」ニテハ0.0001%ニシテ、前者ハ後者ノ約1/30ニテ固有ノ抑制作用ヲ表ハシ、「アドレナリン」ニアリテハ0.000005—0.00001%ニシテ「エフェドリン」ノ夫ニ比シ約2倍ナリ。即チ「エフェドリン」ハ3者中其作用最モ強ク、且其作用ヲ發揮スルヤ持續性ニシテ、容易ニ恢復ノ傾向ヲ觀ズ。之ニ反シ「アドレナリン」ノ作用ハ發現迅速ナルモ一過性ナリ。「ミドリアチン」ハ其作用「エフェドリン」ニ比シテ甚ク弱ク、其作用持續タルヤ「アドレナリン」ニ似テ「エフェドリン」ノ夫ニ比スベクモアラズ。次ニ之等3者ヲ其抑制作用ノ經過ニヨリテ比較スルトキハ「エフェドリン」ノ0.0001—0.0002%ハ略ボ「ミドリアチン」ノ0.002—0.005%竝ニ「アドレナリン」ノ0.0005%ニ匹敵スベク而モ其持續ニ於テハ「エフェドリン」ハ更ニ數倍ナルヲ觀ル。

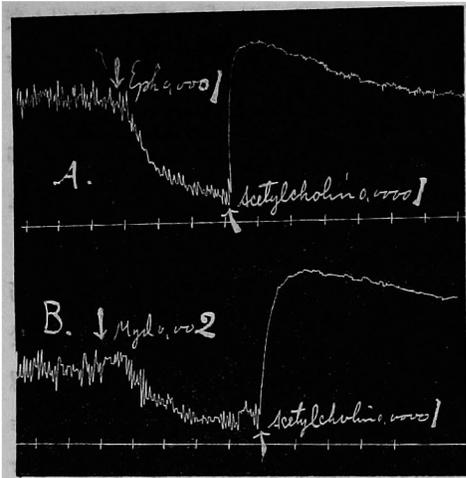
「アセチールヒヨリン」ノ作用ニ對スル拮抗作用強度ノ比較

次ニ家兔膀胱利尿筋ニ於テ、「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ト「アセチールヒヨリン」トノ拮抗作用ヲ、量的關係ニ於テ觀察シタルニ、先ヅ

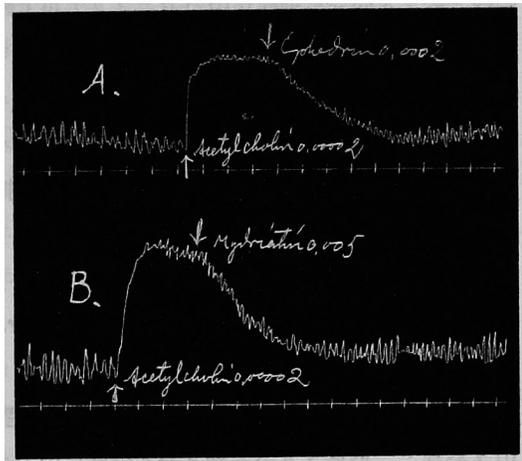
「エフェドリン」0.0001%ヲ作用セシメ、抑制作用ヲ發揮シタル後、數分ヲ經テ「アセチールヒヨリン」0.00001—0.00003%ヲ注射スレバ直チニ興奮作用ヲ示シ、明カニ拮抗作用ヲ認ム。此現象ハ「ミドリアチン」0.002%ニ對シ「アセチールヒヨリン」0.00001—0.00003%ヲ作用セシメタル場合ト酷似ス。即チ「エフェドリン」ハ「ミドリアチン」ニ比シ約1/20量ニテ、同一量ノ「アセチールヒヨリン」ト拮抗ス(第12圖)。

逆ニ「アセチールヒヨリン」ノ0.00002%ニテ緊張ノ上昇シタルトキ、「ミドリアチン」ハ0.005—0.01%ヲ作用セシムレバ漸ク拮抗作用ヲ呈シ、「アセチールヒヨリン」作用前ノ状態ニ復歸セシムルモ、「エフェドリン」ニアリテハ0.0005%ニテ基底線ハ「アセチールヒヨリン」作用前ノ夫ヲ越エテ下降シ、「エフェドリン」ノ作用明カニ偏勝ス。之ヲ減量シテ0.0002—0.0003%ニテモ充分拮抗作用ヲ示シ、「アセチールヒヨリン」作

用前ノ状態ニ恢復ス(第13圖).



第12圖 家兎膀胱利尿筋



第13圖 家兎膀胱利尿筋

「アドレナリン」0.0005%ニヨル抑制ハ同様ニシテ、「アセチルヒヨリン」0.0001—0.0003%ニテ充分拮抗セラレ、逆ニ「アセチルヒヨリン」0.0002%ニヨリテ現ハレタル興奮ハ「アドレナリン」0.0005—0.001%ニテ明カニ拮抗セラレ、「アセチルヒヨリン」作用前ノ状態ニ恢復ス。

尙ホ「ミドリアチン」0.005—0.01%ト「アセチルヒヨリン」0.00002—0.00003%, 竝ニ「エフェドリン」0.0002%ト「アセチルヒヨリン」0.00002—0.00003%ノ割合ヲ以テ、同時ニ作用セシムルキハ、兩者ハ略ボ相拮抗シテ運動曲線ニ著變ヲ認メズ。

以上ノ如ク「アセチルヒヨリン」ト之等3者トノ拮抗作用ノ量的關係ニ於テモ、先述ノ成績ト一致スル結果ヲ得、「エフェドリン」ト「ミドリアチン」トノ間ニハ約20倍或ハ夫レ以上ノ差異ノ存スルコトヲ證明シ、且「エフェドリン」ノ作用ハ「アドレナリン」ノ夫レヲモ凌ギテ其ノ約3—5倍ナルヲ認メタリ。

即チ家兎膀胱利尿筋ニ於テモ前掲末梢血管就中脾臓血管、心冠狀血管、家兎小腸及ビ「ラツテ」子宮ニ於テ認メタル優秀ナル「エフェドリン」ノ抑制作用ハ之ヲ確證スルコトヲ得タリ。

考 察

家兎小腸ニ對シ、天津、久保田兩氏及ビ高橋氏等ハ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ共ニ抑制作用ヲ呈スルヲ認メタルニ反シ、Chen, Schmidt 及ビ Nagel 氏等ハ「エフェドリン」ハ小腸ノ筋自己ヲ刺激シテ之ヲ興奮セシメ、其向交感神経作用ハ輕度ナリトナセリ。然ルニ、余ノ實驗ニヨレバ、「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ「アドレナリン」ト同様少量ヨリ交感神経性抑制纖維ヲ刺激シテ抑制作用ヲ呈シ、從ヒテ本作用ガ主作用ナリ。而シテ「エフェドリン」ハ大量ニ至レバ滑平筋自己ヲ侵襲シテ幾部麻痺セシムルモ、「ミドリアチン」ニアリテハ筋作用

弱ク證明シ難カリキ。サレバ Chen 及ビ Schmidt 氏等ニヨリテ見通サレシ「エフェドリン」ノ腸管ニ於ケル向交感神経作用ハ余ニヨリテ再ビ確證セラレタルナリ。而モ「エフェドリン」ノ交感神経性抑制作用ハ「ミドリアチン」ノ夫ニ比シヨリ強ク、且「アドレナリン」ニ比スレバ最小有效量ニ於テハ遙ニ劣ルモ、其作用ノ一過性ナルニ比シテ持續性ニ於テハ却ツテ勝ル。

「エフェドリン」ノ子宮ニ對スル作用ニ關シテハ、杜氏ノ如ク家兎子宮ニ於テモ少量ニテハ抑制作用ヲ認メ、「ラツテ」子宮ニアリテハ常ニ抑制作用ヲ證明セルモノアルニ反シ、Chen u. Schmidt 氏ハ家兎子宮ニ於テノミナラズ、犬ノ子宮ニ於テモ、本物質ノ催進作用ノミヲ認メ、Nagel, Eds 及ビ Butt 氏等ハ「モルモット」ノ子宮ニ於テ常ニ興奮作用ヲ證明シ、其作用ハ筋刺激ニ基クモノナリトセリ、即チ後ノ數氏ハ「アドレナリン」ガ興奮的ニ作用スル家兎子宮ニ於テノミナラズ、「アドレナリン」ガ抑制的ニ作用スル諸動物子宮ニ於テモ催進的ニ作用スルヲ認メタリ。然ルニ余ノ成績ニ據レバ、家兎子宮ニ對シ「エフェドリン」ハ少量ヨリ大量マデ催進作用ヲ發揮シ、少量ヨリ中等量ニ至ル催進作用ハ交感神経性催進纖維及ビ筋ノ興奮ニ起因スレドモ、其中等量以ヒニ依ル興奮ハ筋自己ノ刺激ニ因ルモノナルヲ知レリ。「ミドリアチン」ハ少量ヨリ中等量マデ交感神経催進纖維ヲ刺激シテ興奮作用ヲ呈シ、中等量以上ニアリテハ其抑制纖維ヲ刺激シテ抑制作用ヲ呈ス。

又「ラツテ」子宮ニ對シテハ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ極メテ少量ヨリ比較的大量マデ共ニ交感神経性抑制纖維ヲ刺激シテ抑制作用ヲ、大量ニ於テハ筋自己ヲ刺激シテ興奮作用ヲ呈シ、筋作用ハ「エフェドリン」ニ於テ幾部強キヲ認メタリ。即チ「エフェドリン」ハ「ラツテ」子宮ニ於テハ「アドレナリン」ト同様抑制作用ヲ呈シ、而モ其作用甚ダ強ク、其強度竝ニ持續ニ於テ「ミドリアチン」ヲ遙ニ凌駕シ、加之「アドレナリン」ニモ劣ラザル程ナリ。サレバ余ノ成績ニ依レバ「エフェドリン」ハ家兎及ビ「ラツテ」ノ子宮何レニ於テモ主トシテ「アドレナリン」ト同様交感神経作用ヲ呈シ、家兎ニ於テハ其催進纖維ヲ、「ラツテ」ニ於テハ其抑制纖維ヲ刺激シ、其催進纖維ニ對スル作用ハ比較的弱キモ、其抑制纖維ニ對スル作用ハ驚クベク強キモノナリ。而シテ筋作用ハ「ミドリアチン」ニ比スレバ強キモ、ソハ大量ノ場合ニ於テ認めラルル現象ニ過ギズ。故ニ Nagel 氏等諸家ノ實驗ハ「エフェドリン」ニ比較的強キ筋作用ノ存スル爲メ、夫ヨリモ遙ニ少量ニテ現ハルル交感神経性抑制作用ハ主作用ナルニモ拘ラズ之ヲ見通シタルモノナリ。

家兎膀胱利尿筋ニ於テ、Maacht 氏ハ「エフェドリン」ハ「アドレナリン」ト異リ「アトロピン」ニヨツテ抑制セラレザル興奮作用ヲ呈スト主張セシガ、余ノ成績ニ據レバ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ既ニ極メテ少量ヨリ「アドレナリン」ノ如ク交感神経性抑制纖維ノ興奮ニ基ク抑制作用ヲ呈シ、唯大量ノ場合ニ於テノミ筋自己ヲ刺激シテ之ヲ興奮セシム。而シテ「エフェドリン」ノ該抑制作用ハ本臓器ニ於テハ「ミドリアチン」ニ比シ著シク勝ルハ勿論(約 30 倍)「アドレナリン」ノ夫ト比較スルモ優レタリ。而シテ筋作用ハ「エフェドリン」ニ於テ「ミドリアチン」

ヨリ少シク強シ。即チ之ニ據レバ「エフェドリン」ハ膀胱ニ於テモ主トシテ交感神経性作用ヲ有シ、其抑制纖維ニ對スル作用ハ極メテ強烈ナルモノニシテ、Chen, Schmidt 及ビ Macht 氏等ノ此作用ヲ認メザリシハ、本作用ガ餘リニ少量ヨリ發現スル爲メ却ツテ之等濃度ヲ實驗ニ用ヒズ、大量ノ場合ノ筋作用ノミヲ觀タルナリ。

要スルニ以上腸管、家兎及ビ「ラツテ」子宮竝ニ家兎膀胱ニ於ケル成績ハ前回報告セル血管ニ於ケル成績ト一致スルモノニシテ、「エフェドリン」ガ交感神経性抑制纖維ニ強大ナル刺激作用ヲ及ボシ、強甚ニシテ且持續性ナル抑制作用ヲ發揮シ、其催進纖維ニ對スル刺激作用ハ弱キコトヲ示ス。而シテ滑平筋自己ニ對スル作用ハ子宮竝ニ膀胱等ニ於テハ「ミドリアチン」ニ比スレバ比較的強ケレドモ、其交感神経性抑制作用ニ比スレバ甚ダシク弱キモノニシテ、遙ニ大量ニテ初メテ現ハルルモノナリ。

以上ノ如キ「エフェドリン」作用ノ特徴ハ今日ニ至ルモ尙ホ闡明セラルルノ域ニ達セザル著明ナル「エフェドリン」ノ抗喘息作用ヲ説明シテ餘リアルモノト信ズ。而シテ「エフェドリン」ノ交感神経催進纖維ニ對スル作用ノ「アドレナリン」ノ夫ニ比シテ甚ダ劣勢ナルノ事實ト、或ル臓器ニ於テハ筋作用ノ比較的強キ事實トハ「エフェドリン」ノ向交感神経作用ノ從來疑問トセラルルニ至リタル所以ナリ。然レドモ、「エフェドリン」ノ向交感神経作用弱シト云フ見地ハ其ノ治效ト矛盾スル所ニシテ、其筋作用ノ強シト云フ見解モ、亦其卓絶セル效果ヲ説明スルニ足ラザルナリ。即チ余ノ實驗ニヨリテ此原因ハ初メテ釋明セラレタルモノト信ズ。

總 括

1. 家兎小腸ニ對シ、「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ「アドレナリン」ト同様ニ少量ヨリ大量ニ至ルマデ抑制作用ヲ呈シ、「アセチルヒヨリン」ト相互ニ拮抗ス。但シ0.1%ノ如キ「エフェドリン」ノ大量ニ因リテ惹起セラレタル抑制ハ此藥物及ビ「バリウム」ニヨリテ拮抗セラルルコト少ナシ。本抑制作用ハ「エフェドリン」ニテハ「ミドリアチン」ヨリ稍々強ク、「アドレナリン」ニ比スレバ甚ダ弱シ。即チ「アドレナリン」ノ最小有效量ハ兩物質ノ夫ノ約1/500ニ當ル。然レドモ「アドレナリン」ノ作用ハ一過性ナルニ反シ「ミドリアチン」ハ之ニ比シテ長ク、「エフェドリン」ニ至リテハ其作用ハ分量ノ増加ト共ニ增強シ、且持續性ナリ。尙ホ「アセチルヒヨリン」トノ拮抗状態ヨリ觀ルモ、「エフェドリン」ハ其作用「ミドリアチン」ニ比シテ強ク、正ニ約2倍ナリ。

2. 家兎子宮ニ對シ「エフェドリン」ハ常ニ興奮作用ヲ呈シ、少量ヨリ中等量ノ場合ノ興奮作用ハ「アトロピン」0.005—0.02%ニヨリテ大部分緩解セラレ、又「アトロピン」0.02%ノ前處置ニヨリテ防止セラルルモ、中等量以上ニテ惹起セラレタル興奮ハ「アトロピン」ニヨリテ拮抗セラレズ。「ミドリアチン」モ少量ヨリ中等量ニ至ルマデハ興奮作用ヲ呈スレドモ、中等量以上ニテハ抑制作用ヲ呈ス。其興奮作用ハ「アトロピン」ニヨリテ解除又ハ防止セラルルモ中等量以

上ニ於テ表ハルル抑制作用ハ「アトロピン」ニヨリテ拮抗セラルルコトナク、「アセチールヒヨリン」及ビ「バリウム」ニヨリテ拮抗セラル。兩物質ノ子宮興奮作用ハ其強度ニ於テ相接近シ、「アドレナリン」ノ夫ト比較スレバ甚ダ弱ク、最小有效量ヨリ觀レバ約1/1000—1/2000ニ當ル。

3. 「ラツテ」子宮ニ對シ、「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ「アドレナリン」ト同様共ニ抑制作用ヲ呈シ、唯大量(0.1%ノ如キ)ニ於テ「エフェドリン」ハ常ニ、「ミドリアチン」ハ時々興奮作用ヲ呈ス。兩物質ニ因ル抑制作用ノ際「アセチールヒヨリン」又ハ「バリウム」ヲ作用セシムレバ能ク其本來ノ作用ヲ發揮ス。又「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ大量ニテ現ハルル興奮ハ「アトロピン」ニヨリテ解除又ハ防止セラルルコトナシ。即チ此興奮作用ハ筋作用ニシテ其強度ハ「エフェドリン」ニ於テ少シク勝ル。

其抑制作用ノ強度ヲ比較スレバ、「エフェドリン」ハ甚ダシク強ク、最小有效量ニ據ツテ觀ルモ「ミドリアチン」ノ約50倍ノ強度ヲ示シ、且其作用ノ持續性ナルニ反シ、「ミドリアチン」ハ其作用弱ク其持續モ亦短シ。然レドモ「アドレナリン」ノ一過性ナルニ比スレバ遙ニ長シ。「エフェドリン」ノ最小有效量(0.00001%)ハ「アドレナリン」ノ夫ニ類似スレドモ、其抑制作用ノ程度及ビ經過ヨリ之等3者ヲ比較スレバ、「エフェドリン」ノ0.00005—0.0001%ハ「ミドリアチン」ノ0.005—0.01%及ビ「アドレナリン」0.0005%ニ匹敵ス。尙ホ之等3者ト「アセチールヒヨリン」トノ拮抗状態ニ於テモ略ボ同様ノ關係ヲ知り、「エフェドリン」ノ優レタル抑制作用ヲ認メタリ。

4. 家兎膀胱利尿筋ニ對シ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ「アドレナリン」ト同様共ニ抑制作用ヲ呈シ、其際「アセチールヒヨリン」及ビ「バリウム」トノ關係ハ前項ト同ジ。就中「エフェドリン」ハ其作用甚シク顯著ニシテ最小有效量ヲ觀ルニ、「エフェドリン」ハ約0.000003%、「アドレナリン」ハ約0.000005—0.00001%、「ミドリアチン」ハ約0.0001%ニシテ、「エフェドリン」ハ「アドレナリン」ト大差ナキモ「ミドリアチン」ノ30倍ノ強度ヲ有ス。尙ホ「アセチールヒヨリン」トノ拮抗状態ヨリ觀察スルトキハ其關係一層明瞭ニシテ、「エフェドリン」ノ抑制作用ハ「アドレナリン」ノ夫ニ明カニ勝ル。又作用ノ持續ヨリ觀ルモ「エフェドリン」最モ長ク、「ミドリアチン」之ニ次ギ「アドレナリン」最モ短ク、其作用強度ハ「エフェドリン」ノ0.0001—0.0002%、「ミドリアチン」ノ0.002—0.005%、「アドレナリン」ノ0.0005%ト匹敵ス。然レドモ其大量ニ於テ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ利尿筋ニ對シ興奮的ニ作用シ、其興奮ハ「アトロピン」ニヨリテ緩解又ハ防止セラルルコトナシ。

5. 上記種々ノ平滑筋臟器ニ對シ、「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ少量ノ作用ハ「アドレナリン」ノ作用ト一致シ、諸種藥物トノ關係ヨリ觀ルモ其交感神經刺激ニ基クテ知ル。即チ腸管、「ラツテ」ノ子宮及ビ家兎膀胱利尿筋ニ於テハ其抑制纖維ヲ、家兎子宮ニ於テハ其催進纖維ヲ刺激興奮セシメ、以テ抑制乃至興奮ヲ誘起スルモノト考ヘラル。其他兩物質ニハ筋作用アリ、ソハ一般ニ大量ニ於テ現ハレ、本作用ハ「エフェドリン」ニアリテハ「ミドリアチン」ノ夫

ヨリ強シ。殊ニ交感神経抑制纖維ノ存在少キ臓器ニ於テハ一見主作用ノ如ク見ユル場合アレドモ、一般ヨリ觀レバ之ヲ主作用トハ云ヒ難シ。

結 論

「エフェドリン」ハ交感神経催進及ビ抑制兩纖維中、其抑制纖維ニ對シ未ダ世人ノ注目ヲ惹カザル顯著ナル興奮作用ヲ惹起スルモノニシテ、其催進纖維ニ對スル作用ハ「アドレナリン」ヨリハ勿論、「ミドリアチン」ヨリモ弱シ、之ニ反シ「ミドリアチン」ハ其催進纖維ニ對スル興奮作用強ク、其抑制纖維ニ對スル作用ハ「エフェドリン」ニ比シテ遙ニ劣ル。而シテ「エフェドリン」ハ「ミドリアチン」ニ比シテ滑平筋刺激作用ノ比較的強キガ如キモ、其交感神経性抑制作用ニ比シレバ甚ダシク弱シ。サレバ「ミドリアチン」ハ作用法「エフェドリン」ニ比シ純粋ニシテ「アドレナリン」ノ夫ニ近ク、「エフェドリン」ハ其強キ抑制的交感神経作用ニヨリ特殊ノ地位ヲ占ムルモノナリ。故ニ分佈セル交感神経ノ主ナル纖維ガ抑制纖維ニ屬スルトキハ、「エフェドリン」ハ此臓器ニ對シ最モ強力ナル作用ヲ發揮シ、臓器ノ交感神経纖維ガ主トシテ催進纖維ニ屬スルトキハ「ミドリアチン」ハ「エフェドリン」ヨリモ顯著ナル作用ヲ發揮ス。從ヒテ類似藥中「エフェドリン」ハ喘息治療ノ目的ニ最モ合致セルモノトイフヲ得ベク、之ニ反シ「ミドリアチン」ハ此目的ニ向ヒテ適合セザルモノニシテ、他ニ其適所ヲ求ムベキナリ。(5. 10. 4. 受稿)

文 獻

- 1) *Chen u. Schmidt*, Journal of Pharm. and Exp. Therap. Vol. 24, p. 339, 1925.
- 2) *Nagel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 110, S. 129, 1925.
- 3) *Macht*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 143, S. 329, 1929.
- 4) *De Eds u. Butt*, Proc. of the soc. f. exp. Biol. u. Med. 1927, Vol. 24, p. 800, zit. n. Macht.
- 5) *Gradinesco*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1927, Bd. 96, S. 1027, ; Ebenda.
- 6) *Halsey*, Proc. of the soc. f. exp. Biol. u. Med. 1928, Vol. 26, p. 16, ; Ebenda.
- 7) 天津及ビ久保田, 京都醫學雜誌, 第10卷, 301頁, 大正2年.
- 8) 天津及ビ久保田, 京都醫學雜誌, 第14卷, 77頁, 大正6年.
- 9) 高橋, 岡醫雜, 第7號, 982頁, 昭和2年.
- 10) 杜聰明, 京都醫學雜誌, 第18卷, 411頁, 大正10年.
- 11) *Böhminghaus*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Path. u. Pharm. Bd. 91, S. 81, 1921.
- 12) *Ihoma*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 102, S. 145, 1924.
- 13) *Böhminghaus*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 378, 1923.
- 14) 山内, 岡醫雜, 第432號, 1頁, 大正15年.
- 15) *Fühner u. Magnus*, Pflüger's Arch. Bd. 102, S. 123, 1904.

Kurze Inhaltsangabe.

**Pharmakologische Differenzierung von Ephedrin und Mydriatin,
sowie Charakteristik der Ephedrinwirkung.**

2. Mitteilung.

Über die Wirkung auf verschiedene glattmuskelige Organe.

Von

Masayuki Kinoshita.

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

Eingegangen am 4. Oktober 1930.

In der vorigen Mitteilung hat Verf. auf Grund seiner Versuche an verschiedenen Gefäßpräparaten darauf hingewiesen, dass Ephedrin in der erregenden Wirkung auf die hemmenden, also hier vasodilatatorischen Sympathikusfasern stärker ist, als Mydriatin und Adrenalin, während Mydriatin in der Wirkung auf die fördernden stärker ist als Ephedrin und seiner Wirkungsweise nach dem Adrenalin näher steht als Ephedrin. Im Anschluss daran wurde hier weiter die Wirkung dieser beiden Substanzen auf einige überlebende glattmuskelige Organe unter Vergleich mit der des Adrenalins untersucht.

1. Ephedrin und Mydriatin wirken auf den Kaninchendünndarm hemmend. Diese Wirkung kann auf Grund des Verhaltens zu der Wirkung des Acetylcholins und Bariums auf eine Reizung der hemmenden Sympathikusfasern zurückgeführt werden. Bei hohen Dosen von Ephedrin aber wird eine Muskellähmung nachgewiesen. Die hemmende Wirkung scheint bei Ephedrin etwas stärker zu sein als bei Mydriatin. Wenn sie mit Hilfe derjenigen Konzentration des Acetylcholins, die die Hemmung eben ausgleichen oder verhindern kann, verglichen wird, so ist Ephedrin bestimmt 2 mal so stark wie Mydriatin. Verglichen mit der Wirkung des Adrenalins ist die Wirkung der beiden Gifte weit schwächer, da die wirksame Minimalkonzentration etwa 500 mal so gross ist wie die des Adrenalins. Aber auf die Wirkungsdauer bezogen ist die Wirkung der beiden Gifte, besonders die des Ephedrins, der des Adrenalins weit überlegen.

2. Auf den Kaninchenuterus wirken die beiden Gifte gleichfalls erregend. Diese Wirkung des Ephedrins wird bei niedrigeren Konzentrationen teils auf die Reizung der fördernden Sympathikusfasern teils auf die des Muskels, und bei höheren Konzentrationen nur auf die des Muskels zurückgeführt. Dagegen scheint das Mydriatin eine reine Wirkung auf die fördernden Sympathikusfasern zu haben, welche bei hohen Konzentrationen in ihrer Reizwirkung auf die hemmenden übergeht. Die Wirkungsintensität

der beiden Mittel ist der des Adrenalins weit unterlegen, da ihre wirksame Minimalkonzentration 1000—2000 mal so gross ist wie die des letzteren.

3. Auf den Rattenuterus üben die beiden Gifte eine hemmende Wirkung aus. Erst in sehr hohen Dosen wirken sie erregend, wobei Ephedrin etwas früher als Mydriatin erregend wirkt. Die erstere Wirkung wird als eine sympathischer Natur aufgefasst, während die letztere als eine muskulärer Natur angesehen wird. Auffallend ist, dass die hemmende Wirkung des Ephedrins überaus stark ist; seine wirksame Minimalkonzentration (0.00001%) ist etwa 50 mal so klein wie die des Mydriatins, und nicht weit von der des Adrenalins entfernt. Dazu hält die Wirkung des Ephedrins sehr lange vor. Wird sie mit Hilfe des antagonistisch wirkenden Acetylcholins verglichen, so ist die ausgezeichnete hemmende Wirkung noch klarer zu demonstrieren.

4. Die Wirkung der beiden Gifte auf den Detrusor der Kaninchenblase verhält sich fast ebenso wie die auf den Rattenuterus. Auf diesen wirken sie durch Reizung der hemmenden Sympathikusendigungen auch hemmend und erst in grossen Dosen durch Reizung des Muskels selbst erregend. Die hemmende Wirkung des Ephedrins ist auch ebenso sehr ausgesprochen wie beim Rattenuterus. Sie tritt schon in sehr kleinen Konzentrationen (0.000003%) auf und ist 30 mal so stark wie die des Mydriatins, übertrifft sogar in der Dauerhaftigkeit die des Adrenalins.

5. Bei allen genannten Organen ist die Wirkung des Ephedrins und des Mydriatins der des Adrenalins gleich. Ihre Hauptwirkung üben sie auf die sympathischen Nervenendigungen aus, während sie in hohen Dosen den Muskel angreifen. Dabei ist zu bemerken, dass die Wirkung des Ephedrins auf die hemmenden sympathischen Nervenendigungen überaus stark ist, während die Wirkung desselben auf die fördernden sehr schwach ist. Die ausgezeichnete antiasthmatische Wirkung dieses Mittels kann dadurch ohne weiteres erklärt werden. Die Muskelwirkung ist auch bei Ephedrin stärker als bei Mydriatin und bei bestimmten Organen, wie beim Kaninchenuterus ziemlich stark ausgeprägt. Deshalb steht Mydriatin in seiner Wirkung dem Adrenalin näher als Ephedrin. Das in der I. Mitteilung Gesagte wird also auch hier völlig bestätigt.

