

エフェドリンの歴史

——歴史遺産と現代社会への影響——

齋藤 繁

群馬大学大学院医学系研究科麻酔神経科学分野

受付：平成24年1月30日／受理：平成24年6月17日

要旨：エフェドリンとその抽出元である麻黄は西洋医学，東洋医学の双方において，その薬効が広く認知されており，臨床的使用も広範に行われている。古代の遺跡からも出土することから，3000年以上の長きに渡って人間生活と関わってきたことが判明している。麻黄の効能は本邦の漢方医吉益東洞によって明瞭に記載されている。また，エフェドリンは日本人長井長義によって1885年，麻黄から抽出された。血管収縮，昇圧，代謝亢進，気管支拡張などが主な効果だが，西洋医学の文献に効果の詳細を記録したのは陳克恢（K. K. Chen）と Carl F. Schmidt であった。手術や麻酔の領域では脊髄も膜下麻酔時の低血圧対策などに広く使用されている。更に，薬理的にはタキフィラキシー現象を呈する薬剤として知られている。エフェドリンならびにエフェドラ（麻黄）は医薬品としてだけでなく，競技における運動機能の強化，やせ薬，覚せい剤原料など，一般社会においても合法，非合法に使用された歴史を持つ。

エフェドリンの歴史に関して正しい知識を持つことは，薬品開発の歴史や薬品と社会の関わりについて興味深い情報を与えてくれる。

キーワード：エフェドリン，麻黄，長井長義，吉益東洞

はじめに

近年，薬学や分子生物学の発展に伴い，数々の呼吸・循環作動薬が合成され，臨床応用がなされている。一方，エフェドリンは天然素材麻黄を原料とし，数千年の長きに渡って人間に使用されている希有な薬剤である。その薬効は西洋医学，東洋医学の双方において広く認知されており，臨床的使用も広範に行われている。また，医薬品としてだけでなく，一般社会においても合法，非合法に使用された歴史を持っている。エフェドリンを急性期医療の現場で多用していると思われる多忙な若年医師の方々にも，この薬の成り立ちに関して正しい知識を持って頂きたいと考え，以下にその歴史を紹介したい。

漢方薬「麻黄」

生薬「麻黄」

麻黄は，マオウ科マオウ属の常緑低木で，ユーラシア，北アフリカ，南北アメリカ大陸の乾燥地に成育する。漢方薬に用いられるのは，中国の砂漠地帯に分布する *Ephedra sinica* Stapf, *Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Meyer 又は *Ephedra equisetina* Bunge (*Ephedraceae*) の地上茎で，古くから生薬として用いられてきた¹⁾。その効果は，アメリカ先住民や古代インド，イランなどでも知られ，嗜好品として，あるいは宗教儀式時の精神高揚目的で使用されたという。楼蘭遺跡の上流婦人の棺から1927年に Sven Hedin が麻黄の枝を発見している^{2,3)} (図1)。

神農本草経の記述

エフェドリンの抽出元となった，漢方生薬「麻

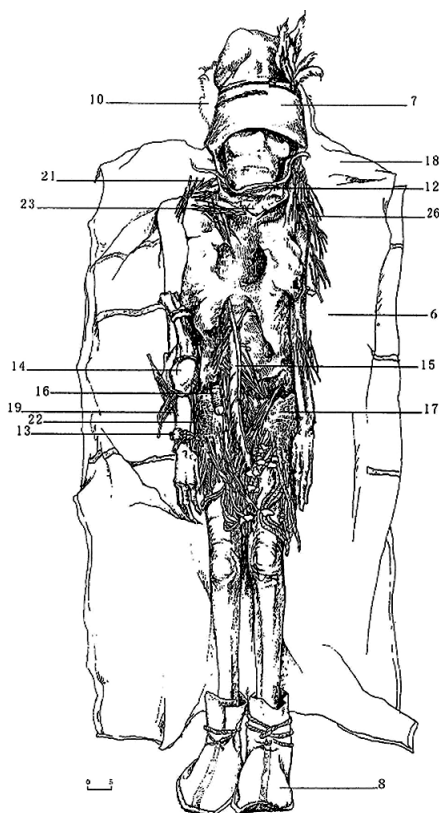


図1

タリム盆地の古代遺跡から発掘された女性のミイラ（紀元前1000から2000年頃）。麻黄（図の26）がミイラに添えられている（文献2より改変）

Female mummy excavated from an ancient necropolis in Tarim Basin (B.C. 1000–2000). Ephedra (No. 26) was placed on the mummy. (adjusted from reference 2)

6. woolen cape; 7. felt hat; 8. leather boots; 10. pelt; 12. necklace; 13. jade bracelet; 14. leather bag; 15. decorative feather; 16. wooden phallus (for detail see fig. 5); 17. string skirt; 18. cape used as a pad beneath the body; 19. wooden comb; 20. fragmentary sections of bovine tendon (placed beneath body and hence not visible); 21. bits of bovine/ovicaprid ear; 22. bundles of tamarisk branches; 23. lump of milky white substance; 24. woolen cord (placed beneath body); 25. Ibid.; 26. ephedra

黄」の薬効については、中国最古の生薬の書とも言われる『神農本草経』に記載が見られる。この書は後漢から三国の時代に成立したと伝えられているが、詳細は不明である。原本は存在せず、500年頃、六朝の陶弘景（A.D. 456–536）により編纂された『本草経集注』の写本の一部や、更にその引用書、明代の復元本などが現存するのみである。本邦では、嘉永7年に森立之が著した『神農

本草経』を岐阜県各務原の内藤記念くすり博物館などで閲覧することができる（図2）。麻黄はその中に「主中風、傷寒頭痛、温瘧、發表出汗、去邪熱氣、止咳逆上氣、除寒熱破癥堅積聚。一名龍沙。生山谷。」と記載されており、その意味は、「山野に成育し、別名龍沙とも呼ぶ。風寒による悪寒発熱、頭痛などに対して、発汗を促し、解熱・鎮咳、寒気の除去などの効果を表す。」ということになるか⁴⁾。ここで既にエフェドリンの代謝、気道への効果が示唆されていることは興味深い。

吉益東洞の薬徴

安芸国山口町、現在の広島市出身の漢方医、吉益東洞はその著書『薬徴』の中で、麻黄の効能を「主治喘咳水気也。旁治悪風。悪寒。無汗。身疼。骨節痛。一身黄腫。」と紹介している。その意味するところは、「主に、喘鳴や咳、浮腫を治し、その他の作用として、急性熱性疾患の初期に見られる悪風、悪寒、自然発汗のない状態、体の痛み、関節痛、黄色を呈する浮腫を治す。」となる。ここでもエフェドリンの主作用が明瞭に記載されている。吉益東洞は日本人で初めて人体解剖をした山脇東洋に取り立てられ、時の名医となった漢方医で、華岡青洲は、東洞の長男吉益南涯の弟子にあたる。「万病一毒論（すべての病は体内を毒が侵して発症し、毒を除けば治癒するという考え）」を唱え、併せて、毒性のある薬物を匙加減で治療に生かすという概念を提唱した。『薬徴』⁵⁾の他、『医断』、『類聚方』、『方機』、『方極』、『医事或問』など、いくつものベストセラー漢方書を編纂した。『薬徴』の原本も内藤記念くすり博物館に保存されており（図3）、現代語訳も大塚敬節により出版されている。その活躍ぶりは本邦漢方医学の重要な研究対象となっており、ごく最近も吉益東洞とその医学に関する包括的な研究成果が報告されている⁶⁾。

京都市中京区の邸宅跡には、現在も「名医 吉益東洞宅蹟」の記念碑が建てられており（図4）、出身地広島市の広島医師会館には座像や著書、肖像画掛け軸、記念碑などで顕彰されている。また、広島大学構内にも記念碑があり、東洞祭という功



図2

神農本草經にみられる麻黄の記載（1625年版：内藤くすりの博物館所蔵）
“Shennung Ben Ts’ao King” printed in A.D. 1625 (stored in Naito Museum of Pharmaceutical Science and Industry)

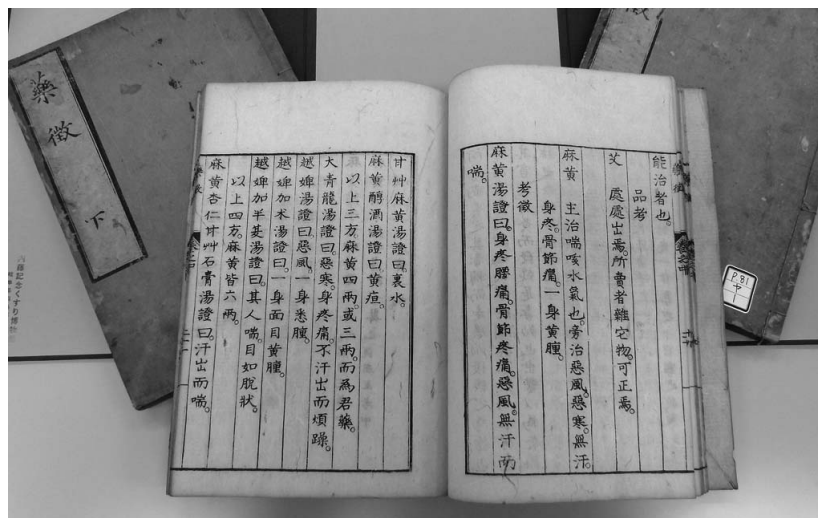


図3

薬徴にみられる麻黄の記載（1771年版：内藤くすりの博物館所蔵）
“Yakucho” printed in A.D. 1771 (stored in Naito Museum of Pharmaceutical Science and Industry)



図4

吉益東洞宅の跡地を示す石碑（京都市）

Memorial stone indicating the location of Todo Yoshimasu's oriental medicine clinic.

績をたたえる会が、現在も毎年広島漢方研究会が主催で行われている。

長井長義による抽出

長井長義という人

エフェドリンは、1885年、長井長義により麻黄から抽出・精製された。これは、東京衛生試験所の山科氏の依頼によるものだったという。長井は引き続き、エフェドリン及び関連アルカロイドの構造を決定した。これらの中には、1893年に合成されたメタンフェタミンも含まれている。薬効は、医科大学の高橋順太郎・三浦謹之助に委託され、1888年、エフェドリンの瞳孔散大、血圧上昇作用が明らかとなる^{7,8)}。この散瞳作用は眼底検査などに応用されたが、漢方における麻黄本来の薬能と結びつく薬理作用は深く追求されることがなかった。

ここで、長井長義の説明をしたい。1845年7月24日、阿波国名東郡常三島村（現在の徳島県徳島市中常三島町2丁目）に生まれた。長井家は代々、阿波藩の初代城主からの典医で、父の長井琳章は本草学者だった。1866年（慶応2年）11月、阿波藩主斉裕は、22歳の長井に長崎留学を命じた。西

洋医学をマンズフェルト（C.G. van Mansvelt）から、化学をボードウィン（Anthonius Franciscus Bauduin）から学んだ。1871年（明治4年）、日本政府の第一回国費留学生となり、翌年ベルリン大学に入学した。ここでは、ヘルムホルツ（Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz）の植物学や、ヴィルヘルム・ホフマン（August Wilhelm von Hofmann）の化学の授業を受けた。その後、ホフマンに師事して化学・薬学を学び、有機化学、油脂化学の研究に従事する。その功績により、ベルリン大学よりDoktor der Philosophie学位（Ph.D.に相当）を授与された^{2,9)}。

帰国後、薬学の教育・研究環境の整備に尽力し、1887年、東京薬学会の初代会頭に就任した。また、帝国大学（現東京大学）医学部薬学科教授、大日本製薬合資会社（半官半民、後の大日本製薬株式会社、現在の大日本住友製薬株式会社）技師長を勤めるなど、日本の薬学・化学の先駆者として活躍する。日本薬局方の整備にも尽力し、それまで「質が悪い」と敬遠されてきた日本製医薬品の大幅な品質向上に寄与した。さらに、日本各地の薬剤師に直接指導も行った。そして医薬分業と薬専（薬学専門学校）の官立化にも大きく貢献した。富山薬学専門学校（現富山大学薬学部）、熊本薬学専門学校（現熊本大学薬学部）のほか、1922年（大正11年）の徳島高等工業学校応用化学科製薬化学部創設なども長井の功績と言われている。

長井は国際交流にも功績を挙げている。留学から帰国後の1887年ドイツに戻り、研究指導者の紹介で知り合った現地の女性テレーゼとテレーゼの故郷アンダーナッハで盛大な結婚式を挙げている。長井はテレーゼを伴って帰国し、その後二人で女子教育にも力を入れた。そして、晩年には日独協会の理事長を務めるなど、明治時代における日本社会の国際化に大きく貢献した。また、第一次世界大戦後のインフレにより危機に陥ったドイツ業界に義援金を送っている⁹⁾。

長井家は日本薬学会に旧長井邸の敷地や軽井沢の土地を寄贈するなどして、財政的にも貢献している。現在渋谷駅前にある日本薬学会ビルの1階には、長井の胸像と由来書があり、エフェドリン



図5

日本薬学会ホールに設置された長井長義の胸像（東京）
A bronze statue of Nagayoshi Nagai settled in the building of
The Pharmaceutical Society of Japan.

の化学構造なども壁に刻印されている（図5）。長井記念館新館地下2階のレストランの名は「テレーゼ」である。生誕地の徳島市には、住宅街に埋もれてはいるが、現在もその生誕地を標す石碑が建立されている（図6）。また、現在の徳島大学薬学部・大学院薬科学教育部には「長井記念ホール」があり、その入り口近くにも長井の胸像が顕彰されている。

エフェドリン抽出法の要約と再現実験が困難なわけ

エフェドリンの抽出法は1885年に日本薬学会において講演発表された後、1887年にドイツ語文献で発表される（Miura K. Vorlaufige Mittheilung über Ephedrin, ein neues Mydriaticum. Berliner Klinische Wochenschrift 19, 707, 1887）。邦文では薬学雑誌第120号に東京試験所 山科元忠氏への追悼文を添えて報告される¹⁰⁾。その本文は、「支那ヨリ輸入シ本邦漢薬店ニ鬻グ麻黄ヲ取り其根部ヲ除去シ（中略）純白色針状結晶ノ鹽酸鹽九。四八二瓦ヲ得タリ是レ即チ原料麻黄ノ量ニ對シ〇。三ニ相當ス」と漢文調で書かれており、洗浄回数や使用器具名、大量精製の方法などの詳細が記されてい



図6

長井長義の生誕地を示す石碑（徳島市）
Memorial stone indicating the location where Nagayoshi
Nagai was born. (Nakajousanshimacho Tokushima)

る。その内容は、「麻黄根部を除いた部分から水溶性部分を溶出し、水酸化カルシウムを加えて混合物の粉末とする。それから90%冷却アルコールで更に溶出を行い、二酸化炭素存在下に濾過する。その液を塩酸で中和し、得られる塩酸塩をアルコール・エーテルと混和して褐色混合物を溶解除去する。その結果、原料からの重量比0.31%の塩酸エフェドリン結晶が得られる。」と要約される²⁾。著者はこの120年前のエフェドリン精製実験を計画したが、この実験は覚せい剤取締法第二条第五項により10年以下の懲役刑を受ける可能性があることに気づき断念した（詳細下記）。

エフェドリンの薬効報告

エフェドリンの薬効

長井によるエフェドリンの精製後、高橋順太郎、三浦謹之助らにより、1888年、エフェドリンの瞳孔散大、血圧上昇作用が明らかにされる。しかし、その後臨床で広く応用される気管支拡張作用については、本邦において追求されることがなかった。Peking Union Medical College 薬理学研究室の陳克恢（K. K. Chen）と Hospital of University

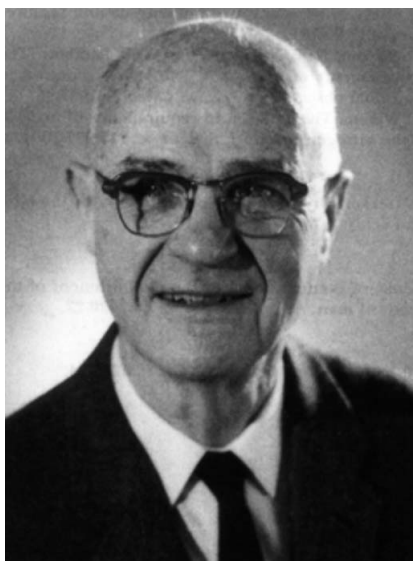


図7

エフェドリンの薬効を詳細に記述したカールシュミット(文献11より)
 Carl F. Schmidt who firstly and clearly described pharmaceutical actions of ephedrine. (adjusted from reference 11)

of Pennsylvania から医学教育のために2年間招聘されていた Carl F. Schmidt は、1924年、エフェドリンの交感神経系刺激作用の一つとして気管支拡張作用や腸管運動抑制作用などを報告する。アドレナリンよりも作用時間が長く、経口投与が可能という臨床面も紹介されており、これらがエフェドリンの喘息治療薬としての応用を拡げるきっかけとなる¹¹⁾。尚、コデインを含む鎮咳薬にエフェドリンが混合されて市販される場合、エフェドリンの気管支拡張作用を応用する目的だけでなく、その覚醒作用によりコデインによる眠気を抑える目的で合剤化されているという説がある¹²⁾。

National Academy of Sciences の Schmidt に関する伝記¹³⁾によれば、彼らは漢方薬から有効な物質を発見するプロジェクトのなかで、漢方薬剤師である陳の叔父の助言に従って麻黄をあたったところ、持続的に血圧上昇作用を持つ成分を抽出したとのことである。その後文献検索で長井が50年前に精製していることを発見するが、薬効の記述が断片的であることから、包括的な薬効解析と臨床応用拡大の可能性を再検討したと記されている(図7)。

タキフィラキシー

エフェドリンの薬理学的特徴として tachyphylaxis 現象を起こすことが各教科書に記されている。これは、エフェドリンの交感神経刺激作用が、交感神経終末からのノルアドレナリン放出促進に基づくものであるからと説明されており、1950年代から多くの記述が見られる¹⁴⁾。最近の研究では、昇圧作用に関しては血管への直接作用と交感神経終末からのノルアドレナリン放出促進との両者が関与していると報告されている¹⁵⁾。

手術や麻酔領域でのエフェドリン

手術や麻酔領域においては、麻酔導入時の一過性低血圧や脊髄くも膜下麻酔時の低血圧に対して、昇圧目的でエフェドリンを使用することが広く普及している。1927年 Ockerblad NF と Dillon TG が、脊髄くも膜下麻酔時の低血圧にエフェドリンを使用した¹⁶⁾。1946年には Dripps の2500症例を対象とした比較研究が報告されている¹⁷⁾。意外と知られていないのは、同じ頃、エフェドリンをくも膜下に投与して、脊髄くも膜下麻酔持続時間延長が試みられていたことである。Potter JK and Whitacre RJ, Taylor RL らにより複数の報告がなされている^{18,19)}。

昇圧目的で比較的気軽に使用されるエフェドリンだが、「エフェドリン『ナガキ』注射液」の禁忌項目として「カテコールアミン(アドレナリン、イソプレナリン、ドパミン等)を投与中の患者」が指定されていることはあまり気づかれていない。「不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。併用により交感神経刺激作用が増強される。」が、その理由として記されている²⁰⁾。

エフェドリンの医薬外使用

エフェドリンをインターネットで検索すると、医学的な記述よりは以下に紹介する医療の目的でない使用に関する記述が圧倒的である。エフェドリンの効用が古代遺跡の時代から現代に至るまで、いかに民衆に魅力的であるかを示しているとも言えるだろう。

ドーピング

エフェドリンの交感神経刺激作用は運動能力を高める。この作用を期待して、競技の前に服用する例が複数報告されている。中にはたまたま服用した市販の感冒薬や漢方薬にエフェドリンが含まれており、検査の結果ドーピングと判定されるケースもあるという。何れにしても人々の心身の健康増進を目的とするスポーツ界においては、スポーツ競技の倫理性公平性を損ね、選手の肉体を蝕む恐れの高い薬物使用は厳しく糾弾される。エフェドリンを使用したとされるケースでは、1972年ミュンヘンオリンピック競泳400m自由形での米国リック・デモントの金メダル剥奪、1994年サッカーワールドカップでのアルゼンチン代表ディエゴ・マラドーナの出場停止、などが広く報道されている²¹⁾。

やせ薬

1980年代から急速に広まった新たなエフェドリンの効用は、以前から副作用として指摘されていた「食欲不振」であった。交感神経刺激による代謝の亢進と消化器系抑制は、エネルギーの消費を高め、生体の貯蔵エネルギー供給源を枯渇させる。これは、個体を痩せ細らせる目的には好都合な作用といえる。実は1960年代から1970年代には、米国でアンフェタミンなどの覚醒剤系統の薬品をダイエット薬に混入するという事件が頻発していたという。本邦でも、非合法的な覚醒剤の使用において、やせ薬として勧誘が行われる例は少なくないという。こうした非合法的な薬品を使用することを回避する目的で、同系統のエフェドリンがやせ薬としての地位を確保して行ったのが歴史的な経緯である。米国では「エフェドラ」という名称で、ハーブ系ダイエットサプリメントとして麻黄の成分、エフェドリンが広範に使用されるようになって行く。健康食品業界が、「ハリウッド女優に人気」などと広告して健全性を強くアピールしたのも、エフェドラの使用が急速に広まることに寄与したという。

エフェドラのやせ薬としての使用を収束させたのは、相次ぐ突然死症例の発生と法的な規制の開

始であった。エフェドリンの薬効から考えれば、心拍数増加や血圧上昇に伴い、もともと心血管系に異常のある人が服用後なんらかの心臓発作を起こすことは想像に難くない。また、薬としてはなく、サプリメントとして使用される場合、短期間で効果を得るために、副作用に気を配ることなく、大量に服用される場合が少なくなかったという。副作用頻発の事実をデータとして集計し、危険性を科学的に指摘した論文としては、New England Journal of Medicineに掲載されたHaller CA, Benowitz NLの論文がよく知られている²²⁾。日本国内では医薬品以外でのエフェドリンの使用はもともと認められていなかったが、2002年9月5日に個人輸入されるエフェドラ製品への警告が厚生労働省から出されている（医薬監麻第0905001号）。結局、米国FDAも2004年4月12日からエフェドラ（麻黄）とそれを含むサプリメントを販売禁止とした²³⁾。しかし、行政が動き始めることに対して米国では健康食品産業の激しい抵抗があったという。実は現在も、エフェドラフリーと添え書きされたダイエットサプリメントが以前と同様の名称で販売されている。これらには規制の対象となった麻黄は使用されておらず、危険性は低くなったが、同時にダイエット効果もほぼ消滅したと言われている。

覚せい剤原料

メタンフェタミンは1893年に長井長義が合成した。メタンフェタミンはアンフェタミンの10倍の薬理作用があるという。長井は、エフェドリンの関連物質精製プロジェクトの中で、純粋に化学的な研究としてメタンフェタミンの実験を行っており、その薬効にはほとんど興味を持たなかったようである。ましてや、後日この物質が社会で取り締まりの対象となるような展開を見せるとは夢にも思わなかったろう。尚、第二次世界大戦後「ヒロポン」の名で乱用された覚せい剤はメタンフェタミンである。もともとは、「除倦覚醒剤」として大日本住友製薬から薬品として販売されていたという。静脈注射薬、内服用錠剤として戦時中使用されたものが、戦後の混乱で社会に広く流出

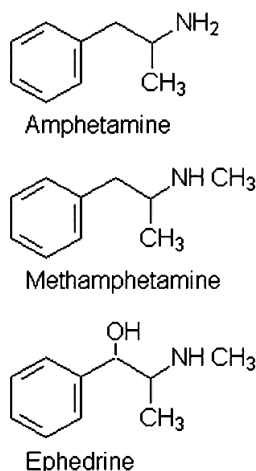


図8

覚せい剤アンフェタミン、メタンフェタミンとエフェドリンの化学構造
Chemical formulae of amphetamine, methamphetamine and ephedrine.

し、嗜好目的で使用されるようになり、これに伴って依存に陥る人が続出した経緯がある。現在も非合法の組織を経由して吸煙などの方法で使用されているという。メタンフェタミン類は、シナプス前終末からのドーパミン、ノルアドレナリン放出を促進し、シナプス間隙での神経伝達物質濃度を上昇させる。その結果、神経伝達効率を上昇させ、覚醒作用を引き起こすと説明される(図8)。

アンフェタミンやメタンフェタミンはもちろん、エフェドリンも覚醒剤原料となるため各国で製造、販売、所持などが厳しく規制されている。日本でも覚せい剤取締法により、これらの製造、販売が厳しく規制されている。また、エフェドリンが覚醒剤原料としてだけでなく、それ単独で覚せい剤的使用がなされることもあるという。エフェドリンの覚醒作用はアンフェタミンより若干弱い程度という記述もある²⁴⁾。米国ではエフェドリンやプソイドエフェドリンが含有されている風邪薬などが覚せい剤原料として大量購入される事例が相次いだ。このため、風邪薬でもエフェドリンやプソイドエフェドリンを含有するものは販売量を制限するよう各州の制度が改変された。また、違法使用されにくく構造を改変したdl-塩酸メチルエフェドリンが市販の感冒薬などには頻用される

ようになった。本邦でも、違法な使用を目的に風邪薬や漢方薬から覚せい剤を製造した事件が複数報告されている。まれではあるが、エフェドリンを含む風邪薬そのものの自体が乱用の対象となることもあるという²⁵⁾。

まとめ

エフェドリン、ならびにそれを主成分とする麻黄は、医薬品としても、一般社会における医薬品外使用に関しても、「元気に活動したい」という人間の根源的欲求を満たして、あるいは刺激してきたと言えるだろう。違法な使用は、その確実な効果に対する人気と捉えることもできる。その歴史は3000年以上前の遺跡にさかのぼることができる。経口、吸入、筋肉注射、静脈注射と、様々な経路から生体に投与可能であることも、エフェドリンの特徴である。エフェドリンのアンプルを手にする時、本邦においてその薬効を明瞭に記述した吉益東洞や、精製抽出を行った長井長義の業績を讃えつつ、この神秘的な薬の偉大さに思いをはせて頂きたい。

参考文献

- 1) 「第十六改正日本薬局方」厚生労働省2011, p.1989. <http://jpdb.nihs.go.jp/jp16/>
- 2) 金尾清造「長井長義伝」(社)日本薬学会 東京, 1960, 270 pp.
- 3) Mair VH. The Rediscovery and Complete Excavation of Ordek's Necropolis. The Journal of Indo-European Studies. 2006, 34, 273-318.
- 4) 浜田善利, 小曾戸丈夫, 「意積神農本草経」築地書館, 東京, 1976
- 5) 大塚敬節 校注「薬徴」たにぐち書店, 東京, 2007
- 6) 寺澤捷年「吉益東洞の研究—日本漢方創造の思想—」岩波書店, 東京, 2012
- 7) 高橋順太郎, 三浦謹之助『エフェドリン』之腫孔散大作用実験: 麻黄の腫孔散大作用について『東京醫誌』1888年, 2巻, pp.944-949
- 8) Miura K. Vorläufige Mittheilung über Ephedrin, ein neues Mydriaticum. Berliner Klinische Wochenschrift 1887, 19, 707.
- 9) の原博武「この人長井長義」(株)ヒューマンクリエイティブ 東京, 2008
- 10) 長井長義. 漢薬麻黄成分研究成績. 薬学雑誌 1892, 120, 109-114.

- 11) K. K. Chen, Carl F. Schmidt, The action of ephedrine, the active principle of the Chinese drug, Ma Huang. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1924, 24: 339–357.
- 12) 小山なつ : <http://www.shiga-med.ac.jp/~koyama/analgesia/analg-opioid.html>
- 13) Koelle GB, Carl Frederic Schmidt 1893–1988, A biographical memoir, National Academies Press, Washington D.C., 1995, pp.273–289.
- 14) Cowan FF, Koppanyi T, Maengwyn-Davies GD, Tachyphylaxis III, Ephedrine. *J Pharm Sci.* 1963, 52, 878–883.
- 15) Lies JT, Dabische PA, Hude KE, et al. Pressor responses to ephedrine are mediated by a direct mechanism in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2006, 316, 95–105.
- 16) Ockerblad NF, Dillon TG. The use of ephedrine in spinal anesthesia: preliminary report. *J Am Med Assoc* 1927, 88, 1135–1136.
- 17) Dripps RD, Deming MV. An evaluation of certain drugs used to maintain blood pressure during spinal anesthesia: comparison of ephedrine, paredrine, pitressin-ephedrine and methedrine in 2500 cases. *Surg Gynecol Obstet* 1946, 83, 312–322.
- 18) Potter JK and Whitacre RJ. Pontocaine-dextrose-ephedrine for spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1946, 7, 499–504.
- 19) Taylor RL. Prolonged spinal anesthesia using ephedrine sulfate intrathecally. *Am J Surg* 1950, 79, 369–372.
- 20) http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html
- 21) 多田光毅, 石田晃士, 入江源太「ドーピングの検査と実際」秀和システム, 東京, 2010
- 22) Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1833–1838.
- 23) Brunton LL eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th edition. McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2006, p. 259.
- 24) 生薬・薬用植物のページ : 帝京大学薬学部 <http://www2.odn.ne.jp/~had26900/about_souyaku/about_mahuang.thm>
- 25) <http://www2.wind.ne.jp/Akagi-kohgen-HP/DRamph_and_PSE.htm>

Ephedrine: The History and Effects of Ephedrine on Modern Society

Shigeru SAITO

Department of Anesthesiology, Gunma University, Graduate School of Medicine

The pharmacological effects of ephedrine and its herbal origin, Ma Huang (ephedra), are widely known both in western and oriental medicine, since it is widely used clinically and as an herbal supplement. Its usage as an herbal medicine can be traced back 3000 years, based evidence found in excavating an ancient Silk Road ruin. A Japanese oriental medicine doctor, Yoshimasu Todo, elucidated its pharmacological effects on circulatory, respiratory and metabolic stimulation. Nagayoshi Nagai, a Japanese chemist, purified and crystallized ephedrine from Ma Huang in 1885. Its detailed pharmacokinetic and pharmacodynamic properties were clarified and introduced by Chen KK and Schmidt CF in 1924. In anesthetic practice, ephedrine is a well-known sympathomimetic agent that is clinically used to elevate blood pressure during spinal anesthesia. In pharmacology, ephedrine has been used in studies on the phenomenon of tachyphylaxis. In non-clinical settings, this drug has been used to augment physical power during sports competition, to decrease body weight, and, illegally, as a hallucinogen. A study of the history of ephedrine reveals a complicated relationship between the drug and human society.

Key words: ephedrine, Ma-Huang, Nagayoshi Nagai, Yoshimasu Todo