

29.

615.612.357.15:612.115

膽汁酸ノ血液凝固ニ對スル作用ニ就テ

(第 1 報)

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授) 大目 宗 一

稻 葉 實

[昭和 9 年 5 月 10 日受稿]

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

Über die Wirkung der Gallensäuren auf die Blutgerinnung.

(I. Mitteilung.)

Von

Minoru Inaba.

Eingegangen am 10. Mai 1934.

Cholsäure und Desoxycholsäure wirken am Kaninchen in kleinen Dosen auf die Gerinnbarkeit des Blutes steigernd. Die Gerinnungszeit wird verkürzt, der Gehalt an Gerinnungskomponenten, wie Thrombin und Fibrinogen, im Serum wird dementsprechend vermehrt. Bei mittleren und grossen Dosen erfährt die Blutgerinnung dagegen eine Hemmung, wobei die Gerinnungskomponente sich vermindern. Wenn die genannten Gallensäuren im Reagenzglas dem Blut direkt zugesetzt werden, so wirken sie in niedrigeren Konzentrationen fast gar nicht. Daher ist zu schliessen, dass es sich bei der Wirkung

dieser Substanzen um eine Reaktion im lebenden Organismus handelt. Auf die gerinnungsfördernde Wirkung des Adrenalin wirken die beiden Substanzen in kleinen Dosen verstärkend, während bei grösseren Dosen ein Antagonismus konstatiert wird. Nach der beiderseitigen Durchtrennung des Splanchnicus wird die fördernde sowie die hemmende Wirkung der beiden Substanzen beträchtlich abgeschwächt, ein Beweis dafür, dass die Wirkungen in der Hauptsache zentral bedingt sind. Auf die Retraktivität des Blutcoagulum wirken sie proportional der Gerinnungszeit in kleinen Dosen stei-

gernd, in mittleren und grossen herabsetzend. Die Wirkungen der beiden Gallensäuren auf die Blutgerinnung unter-

scheiden sich nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ fast gar nicht.

(Kurze Inhaltsangabe.)

目 次

總 括

緒 言

結 論

實驗方法及ビ材料

文 獻

實驗成績

第1章 血液凝固時間ニ及ボス影響

1. 生體內注射實驗

A. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

2. 試験管内凝固實驗

A. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

第2章 血液凝固要素含量ニ及ボス影響

1. 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

A. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

2. 「トロンピン」量ニ及ボス影響

A. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

第3章 内臓神経切除實驗

A. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

第4章 「アドレナリン」トノ關係

A. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」

及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ血液

凝固性ニ及ボス「アドレナリン」ノ影響

イ. 血液凝固時間

ロ. 血液凝固要素

第5章 血餅凝縮力ニ及ボス影響

「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ

「ヒヨール」酸「ナトリウム」

緒 言

膽汁酸ハ肝臓ニ於テ生成セラレ、所謂腸肝循環ヲ行ヒ脂肪ノ消化及ビ吸收ニ參與スルハ周知ノ如シ、膽汁酸ガ「インシュリン」ノ如ク體內炭水化物新陳代謝ニ於テ「アドレナリン」ト拮抗的ニ作用スルコトハ御前¹⁾、畠山²⁾、多久³⁾、岡村⁴⁾及ビ Adlersberg u. Röth⁵⁾等ノ諸氏ノ研究ニヨリ明カナリ。

即チ御前ニ依レバ膽汁酸ヲ注射スレバ家兎空腹時血糖量ヲ降下シ葡萄糖投與ニヨリ起ル過血糖ヲ抑制シ副腎「アドレナリン」分泌ヲ抑制スト云フ、又岡村等ハ體內膽汁酸ヲ過剰ニスレバ副腎「アドレナリン」分泌ヲ抑制シテ血糖量ヲ減少セシムルモ、體內膽汁酸ヲ不足セシムル時ハ副腎「アドレナリン」分泌ヲ亢進セシメテ血糖量増加ヲ來スコトヲ證明セリ。又1927年 Adlersberg 及ビ Röthハ肝臓ノ機能検査ヲ行フニ際シ「ヒヨール」酸ノ誘導體タル「デヒドロヒヨール」酸ヲ家兎ニ注入シテ飢餓血糖及ビ葡萄糖過血糖ヲ低下セシムルコトヲ認めタリ。又辻⁶⁾ハ之等實驗ヲ追試シテ膽汁酸ハ延髓ニ於ケル糖中樞ヨリノ神経性刺激及ビ交感神経ニ麻痺的ニ作用シ、副交感神経ニハ興奮的ニ作用シ、交感竝ニ副交感兩神経ヲ介シテ直接肝臓ニ作用シ、又間接ニハ副腎「アドレナリン」分泌ヲ抑制シテ肝臓竝ニ筋肉内糖原質分解ヲ抑制シテ

血糖降下ヲ來シ、其ノ結果糖原質生成ヲ助長促進セシムルモノナリトシ、斯クシテ膽汁酸ハ體內炭水化物新陳代謝ヲ調節スルモノナリト云ヘリ。Horsters 及ビ Rothmann 兩氏⁷⁾ハ御前ノ實驗ヲ追試シ膽汁酸ハ糖尿病患者ノ飢餓及ビ食物攝取後ノ血糖ヲ著シク低下セシメ「インシュリン」ノ血糖降下作用ト同程度ニシテ體內耐糖力ヲ良好ナラシムルモノナルコトヲ認メタリ。又關藤^{8), 9)}ハ體內膽汁酸ノ減少ハ血中「カルチウム」ノ減少ヲ來シ反之、其ノ過剰ハ血中「カルチウム」ノ増加ヲ起スコトニ依リ體內膽汁酸ノ「カルチウム」新陳代謝ニ密接ナル關係有ルヲ明カニシ、「カルシウム」新陳代謝ガ體內膽汁酸ニヨリテ調節セラルルモノナルコトヲ明カニセリ。更ニ近森^{10), 11)}ハ膽汁酸ノ組織糖原質ニ及ボス影響ヲ研究シ、其ノ「ヒョール」酸ハ體內糖原質ノ生成ヲ促進シ炭水化物新陳代謝ト密接ナル關係アルヲ認メ、次イデ膽汁酸ノ各種臟器組織ニ於ケル糖原質合成作用ハ少クトモ一部臟器及ビ組織ノ緩衝劑タル磷酸鹽ノ適當ナル水酸化「イオン」ノ移動ヲ起スニ因ルモノナラント結論セリ。又膽汁ハ一朝其ノ腸内排泄ヲ阻害セラレンカ忽血中ニ移行シテ黃疸ヲ起シ、殊ニ膽囊、膽管等ノ疾患ニ因スル鬱滯性黃疸患者ニ有リテハ屢々血液凝固作用障礙セラレ時ニ凝固時間ノ遲延ヲ起シテ手術等ニ際シ、不慮ノ出血死ヲ招クコトアルハ周知ノ事ナリ。又此血液凝固障礙ハ黃疸ノ隨伴症狀ニテハナク高度ノ黃疸ニテモ其ノ證明セラレザルコトアルハ一般ニ知ラレタル所ナリ。故ニ古來ヨリ黃疸ト血液凝固阻止作用及ビ膽汁酸ト血液凝固作用トノ關係ハ研究セラレ、副島¹²⁾、Morawitz 及ビ Bierich¹³⁾、Petren¹⁴⁾、Rosenthal¹⁵⁾、Falkenhausen¹⁶⁾、Schloessmann¹⁷⁾、糟谷¹⁸⁾等ニヨリ研究セラレシモ、就中、膽汁酸ト血液凝固作用ニ關シテハ主トシテ試験管内ノ成績ニヨルモノ多クテ、其ノ血液凝固阻止作用ヲ證明セルモ、其

ノ血液凝固ヲ遲延セシムル濃度ハ Morawitz 及ビ Bierich ハ 0.5%、Petren ハ 0.22%、副島ハ 0.1%ノ膽汁酸溶液ニヨリテソレヲ證明セリ。然レドモ生體實驗ニ於テハ糟谷、Petren、Falkenhausen 等ニヨリ黃疸ノ血液凝固阻止作用アルヲ證明セルモノノ外、膽汁酸ノ血液凝固機轉ニ對スル影響ニ關シテハ未ダ其ノ詳細ナル業績ヲ聞カズ。

仍ツテ余ハ膽汁酸ノ血液凝固性ニ及ボス影響ニ就テ探究シ、諸家ノ含水炭素及ビ「カルチウム」新陳代謝ニ就テ報告セル如キ「アドレナリン」トノ拮抗作用ガ果シテ此場合ニモ存在スルカヲ究明シ、副腎「アドレナリン」分泌ノ増減ガ之等膽汁酸ノ家兎血液凝固作用ト密接ナル關係ヲ有スルヤ、且ソレガ血糖作用ノ如ク中樞性ニ作用スルカヲ研究セント欲シ、本實驗ヲ企テタリ。

實驗方法及ビ材料

凡ソ血液凝固時間測定ニ關シテハ古來ヨリ諸氏ノ意見區々ニシテ其ノ數實ニ多シ、而モ其ノ何レモ一長一短ノ感アリテ良法少キハ吾人ヲシテ痛歎セシムル點ニシテ、余ハ主トシテ Fonio 氏法¹⁹⁾ニヨリ考案セラレタル田中氏法²⁰⁾ニヨルコトトセリ。又血液凝固時間ハ其ノ使用家兎ノ體溫、實驗室ノ溫度及ビ濕度、動靜脈ノ差異又血液ノ採取方法等ニヨリ大ニ影響ヲ受クルハ先人ノ論ゼシ所ナリ。故ニ余ハ之等ニハ特ニ注意シテ實驗ヲ行ヘリ。而シテ氣溫最モ高キ7月ヨリ9月中頃迄ハ測定ニ適セザルヲ以テ該實驗ヲ中止シ、氣溫ノ測定ニ適セルニ至レル10月以後ニ於テ實驗ヲ續行セリ。次ニ試験動物ハ成熟健康家兎ニシテ主トシテ18乃至20時間空腹状態ニアリ

シモノヲ實驗ニ使用セリ。又血液凝固要素測定中「フィブリノゲン」及「トロンピン」量ハ Wohlgemuth 氏法²¹⁾ニヨリ測定セルモ原法ノ硫酸「マグネシウム」ノ25%ヲ10%トシ尙ホ被檢血清及ビ血漿ノ稀釋度ヲ増加セリ。試験管内凝固實驗ニ於テハ枸橼酸「ナトリウム」血漿ニ藥物稀薄溶液及ビ「クロールカルチウム」ヲ加ヘテ行ヘリ。又血餅凝縮力ニ於テハ Fonio 氏法²²⁾ニヨリ考案セル變法ニヨリテ行ヘリ。次ニ實驗ニ際シ使用藥品ハ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」(「メルク」會社製)ニシテ之等ハ其ノ都度蒸餾水ニテ新ラシキ溶液ヲ作り、適用ハ主トシテ側腹部皮下注射ニヨリ、時ニ耳靜脈内注射ニ依リ行ヘリ。次ニ分量ハ常ニ家兎體重1kgニ對スルg量ヲ以テ表セリ。使用器具例ヘバ時計硝子、試験管、注射器及ビ注射針等ハ使用毎ニ水又ハ「クローム」硫酸、「アルコール」,「エーテル」等ニヨリヨク清洗シ後乾燥セシメタリ。尙ホ本實驗ハ1932年6月ヨリ12月迄ノ期間ニ於テ施行セリ。

實驗成績

第1章 血液凝固時間ニ及ボス影響

1. 生體內注射實驗

A. 「デゾオキシヒヨール」酸

「ナトリウム」

「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ハ家兎體重1kgニ對シ0.001g皮下注射スレバ血液凝固催進作用僅ニ現ハレソレヨリ增量スルニツレテ其ノ催進作用モ増加スル傾向ヲ呈シ0.01g乃至0.02g最モ著シクレドモ、反之、0.05gヨリハ凝固抑制作用ヲ現ハシ增量スルニツレテ其ノ抑制作用モ増シ、其ノ催進作用ニ比スレバ抑制作用ノ方遙ニ強大ナルヲ觀ル。又催進作用ニ於テハ第1,第2期トモ注射後15分乃至30分ニテ最モ著シク現ハレ、抑制作用ニ於テモ15分乃至2時間ニ其ノ作用ヲ現ハシ就中注射後30分最モ著シ。而シテ注射後約3時間ニハ其ノ凝固時間大略注射前ニ回復スルヲ觀タリ(第1表參照)。

第1表 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ家兎血液凝固時間ニ及ボス影響

家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期別	血 液 凝 固 時 間					
			注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
2.25 ♂	0.001	1	3'	3'	2'30"	3'	3'	3'
		2	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"
2.55 ♂	0.005	1	1'30"	1'	1'	1'20"	1'	1'30"
		2	12'30"	12'	12'20"	12'30"	12'30"	12'30"

家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期別	血 液 凝 固 時 間					
			注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
2.31 ♂	0.02	1	2'	1'30"	1'	2'	2'	2'
		2	10'30"	10'	9'30"	10'	10'30"	10'30"
2.18 ♀	0.02	1	2'30"	2'	1'40"	2'	2'	2'20"
		2	13'30"	13'	12'30"	13'	13'30"	13'30"
2.80 ♂	0.03	1	1'30"	1'	45"	1'	1'30"	1'30"
		2	11'30"	11'	10'40"	11'	11'30"	11'30"
2.71 ♂	0.05	1	1'30"	2'	2'20"	2'	1'30"	1'30"
		2	12'30"	13'10"	13'30"	13'	12'30"	12'30"
2.28 ♀	0.05	1	2'	2'20"	3'	3'	2'30"	2'10"
		2	13'	13'30"	14'	13'30"	13'	13'
2.22 ♂	0.1	1	3'	3'30"	4'30"	3'20"	3'	3'10"
		2	10'	11'	11'40"	11'30"	11'	10'20"
2.43 ♂	0.5	1	5'30"	5'45"	8'	8'20"	6'	5'10"
		2	11'30"	12'30"	13'50"	13'30"	13'	11'20"

即チ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ハ小量ニ於テハ僅ニ血液凝固促進作用ヲ現ハスモ中等量ニ於テハ凝固抑制作用ヲ現ハシ大量ニ至ルニ從ヒテ其ノ程度ヲ増加シ大量ニ於テハ著シキ血液凝固抑制作用ヲ現ハス。

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ體重1kgニ對シテ 0.001g 注射ニ於テハ僅ニ促進作用ヲ有シ增量スルニツレテ其ノ作用モ増加シ 0.01g 乃至 0.02g 注射ノトキ最モ著シク、夫々第1期、2期トモ藥液注射後15分乃至1時間ハ對照ニ比シテ凝固時間短縮シ就中30

分最モ著シ。然レドモ 0.05g ヨリハ抑制作用現ハレ 0.1g ニ至レバ此作用著明トナリ注射後15分乃至2時間持續シ就中30分最モ強キ抑制ヲ觀ル、尙ホ增量スルニツレテ其ノ作用モ著シク現ハル(第2表参照)。

即チ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ小量ニ於テハ僅ニ血液凝固促進作用ヲ現ハスモ中等量ヨリ次第ニ血液凝固抑制作用ヲ現ハシ大量ニ至リテハ著シキ抑制作用ノ現ハルヲ觀ル、斯クノ如ク兩藥物トモ血液凝固時間ニ及ボス作用ハ殆ド同様ニシテ其ノ抑制作用ハ促進作用ヨリモ著明ニ顯ハルヲ觀タリ。

第 2 表 「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ家兎血液凝固時間ニ及ボス影響

家兎體重 (kg) 及性別	藥物量 (g)	期別	血 液 凝 固 時 間					
			注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
2.75 ♂	0.001	1	3'	3'	2'30"	3'	3'	3'
		2	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"
1.83 ♂	0.005	1	1'30"	1'	1'	1'30"	1'30"	1'30"
		2	11'30"	11'20"	11'	11'30"	11'30"	11'30"
2.00 ♂	0.02	1	2'30"	2'	1'30"	2'	2'30"	2'30"
		2	12'30"	12'	11'30"	12'	12'30"	12'30"
1.98 ♂	0.02	1	1'30"	1'	30"	1'	1'30"	1'30"
		2	12'	11'40"	11'10"	11'30"	12'	12'
2.45 ♀	0.03	1	2'30"	2'10"	1'40"	2'	2'30"	2'30"
		2	13'30"	15'	12'30"	13'	13'30"	13'30"
2.22 ♂	0.05	1	1'30"	2'10"	2'30"	2'	1'30"	1'30"
		2	11'30"	12'25"	12'30"	12'	11'30"	11'30"
1.86 ♀	0.05	1	1'	1'35"	2'	1'30"	1'	1'10"
		2	10'30"	11'	11'20"	11'	10'30"	10'20"
2.30 ♂	0.1	1	1'30"	2'20"	3'	2'30"	2'	1'40"
		2	12'30"	13'30"	13'50"	13'30"	12'30"	12'30"
1.96 ♂	0.5	1	1'30"	3'	4'	3'30"	2'	1'45"
		2	13'	14'30"	15'20"	14'30"	13'30"	13'30"

2. 試験管内凝固実験

「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ生體注射實驗ニ於テハ夫等ノ小量ハ血液凝固促進作用ヲ呈シ、更ニ中等量ヨリ大量ニ及ブニツレテ抑制作用ヲ現ハスモ之ガ試験管内實驗ニ於テハ如何ナ

ル成績ヲ現ハスカハ實ニ興味アル問題ナリ。コレニ關シテハ前記ノ如ク Morawitz 及ビ Bierich, Petren, 副島等ハ種々ノ濃度ノ膽汁酸ニ於テ血液凝固抑制作用ノアルコトヲ證明セリ。依リテ余モ改メテ之ガ遠試ヲ行ヒ生體實驗ト比較觀察ヲ試ミント企テタリ。

實驗法

健康家兔血液9分ニ4% 枸橼酸「ナトリウム」溶液ヲ1分ノ割合ニ混ジ、15分間遠心沈澱器ニヨリ血中ノCaヲ沈澱セシメテ其ノ凝固ヲ阻止セシム。斯クシテ得タル枸橼酸血漿0.5ccニ兩藥物ヲ5%—0.001%ノ濃度ニ含有スル1%「クロールナトリウム」溶液0.1ccヲ加ヘ、更ニ1%「クロールナトリウム」溶液0.5ccヲ加ヘテヨク混和セシム。又對照トシテ

藥液ノ代リニ1%「クロールナトリウム」溶液0.1ccト枸橼酸血漿0.5cc、1%「クロールナトリウム」溶液0.5ccヲ入レタル前同様ノ試験管ヲ作り之等兩試験管ヘ5分後同時ニ5%「クロールカルチウム」溶液2滴ヲ滴下シ、以テ之等試験管内物質ノ凝固時間ヲ比較觀察セリ。

A. 「デゾオキシヒヨール」酸

「ナトリウム」

第3表 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ試験管内凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番 號	「デゾオキシヒヨール」酸 「ナトリウム」溶液		枸橼酸血漿	1%食鹽水	5%鹽化 「カルチウム」	凝固時間	對 照 凝固時間
	濃 度	使用量					
1	5%	0.1cc	0.5cc	0.5cc	2 gtt.	小凝塊	14'
2	1%	〃	〃	〃	〃	13'30"	14'
3	0.5%	〃	〃	〃	〃	13'30"	14'
4	0.1%	〃	〃	〃	〃	13'	13'30"
5	0.05%	〃	〃	〃	〃	13'	13'30"
6	0.01%	〃	〃	〃	〃	13'	13'
7	0.005%	〃	〃	〃	〃	13'	13'
8	0.001%	〃	〃	〃	〃	13'	13'

「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ0.001—0.01%ニテハ血液凝固時間ハ對照ニ比シ變化ナク、0.05—1%ニテハ僅ニ凝固時間ハ短縮セルガ如シト雖モ確實ニ云フコトヲ得

ズ。2%以上ニ至レバ凝固ハ著シキ遅延ヲ來シ、5%ニ至レバ血液ハ殆ド凝固セズシテ僅ニ小凝塊ヲ生ゼシノミナリ(第3表參照)。

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

第4表 「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ試験管内凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番 號	「ヒヨール」酸 「ナトリウム」溶液		枸橼酸血漿	1%食鹽水	5%鹽化 「カルチウム」	凝固時間	對 照 凝固時間
	濃 度	使用量					
1	5%	0.1cc	0.5cc	0.5cc	2 gtt.	小凝塊	13'30"
2	1%	〃	〃	〃	〃	14'	13'30"
3	0.5%	〃	〃	〃	〃	13'	13'
4	0.1%	〃	〃	〃	〃	13'	13'30"
5	0.05%	〃	〃	〃	〃	13'	13'30"
6	0.01%	〃	〃	〃	〃	13'	13'
7	0.005%	〃	〃	〃	〃	13'	13'
8	0.001%	〃	〃	〃	〃	13'	13'

「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ0.001%ヨリ0.01%迄ハ凝固時間ニ影響ナク、0.05%ヨリ0.1%迄ハ僅ニ之ヲ短縮セシメタルガ如キモ著明ナラズ、0.5%ニ於テハ再ビ變化ヲ起サズ、1%ニ於テハ僅ニ凝固時間ノ延長ヲ來セルガ如シ、而シテ2%以上ニ至レバ凝固ノ著シキ遅延ヲ起シ、5%トナレバ血液ハ凝固セズシテ僅ニ小凝塊ヲ生ズルコト「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ場合ト同一ナルヲ觀タリ(第4表参照)。

即チ試験管内實驗ニ於テ兩者ヲ比較考察スルニ何レモ低濃度ニテハ僅ニ凝固促進作用アルガ如キモ明瞭ナラズ、寧ロ著シキ作用ナシト云フヲ得ベシ、而シテ1%以上ニ於テ凝固抑制作用アルヲ推定セシム。故ニ余ノ場合ニ於テモMorawitz及ビBierichノ0.5%ニ近似セル濃度ニ於テ凝固遅延作用アルヲ觀ル。

第2章 血液凝固要素含量ニ及ボス影響

「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ前記試験管内實

驗成績ニ依レバ1%以下ノ濃度ニテハ試験管内血漿ニ加フルモ其ノ凝固時間ニハ殆ド著シキ作用ヲ有セズ2—5%ノ如キ高濃度ニ至リテ始メテ血液凝固機轉ニ抑制的ニ作用スルノミ、サレバ前章ニ於テ證明セル生體注射實驗ニ於テ認メタル凝固促進並ニ抑制作用ハ直接血液ニ對スル作用トハ認メ難ク、之等物質ニ對スル生體反應ノ結果ト認メザル可ラズ、然ラバ之等藥物ガ血液内血液凝固要素含量ニ如何ナル影響ヲ及ボスカヲ究明スルハ之等ノ血液凝固機轉ニ對スル作用ノ本態ヲ明カニスルタメニ有意義ナルヲ以テ、之ガ實驗ヲ行ヘリ。而シテ實驗ニ際シテ「トロンビン」及「フィブリノゲン」量測定ハ主トシテWohlgemuth氏法ニヨリテ行ヒ、其ノ實驗成績ノ完全凝固、大凝塊、小凝塊、不明、無凝塊ノ如キ程度ハ夫々卅、卅、+、±、-ノ記號ニヨリテ表ハセリ。

1. 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

A. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」

第5表 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ血液凝固要素「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

家兎體重(kg)及ビ性	2.43 ♂					2.09 ♂					2.04 ♂				
	0.05					0.02					0.005				
藥物量(g)															
注射時間															
試験管番號	後	15'	30'	60'	120'	後	15'	30'	60'	120'	後	15'	30'	60'	120'
1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
2	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
3	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
4	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
5	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
6	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
7	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
8	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
9	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

是レハ家兎體重 1 kg ニ對シテ 0.005 g 及ビ 0.02 g 注射ノトキハ注射後約 15 分乃至 2 時間ニ於テ「フィブリノゲン」量ノ増加ヲ示シ、0.05 g 注射ノトキハ注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ「フィブリノゲン」量ハ減少ヲ來セルヲ觀ル (第 5 表參照).

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」
 「ヒヨール」酸「ナトリウム」ニ於テモ 0.01 g 及ビ 0.03 g 注射ノ場合ハ藥液注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ「フィブリノゲン」量ハ注射前ノソレニ比シテ増加ヲ示シ、0.05 g 注射ニ際シテハ注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ「フィブリノゲン」量ノ減少ヲ來セリ (第 6 表參照).

第 6 表 「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ血液凝固要素
 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

家兎體重(kg) 及ビ性	1.90 ♂					2.83 ♂					2.35 ♀				
	0.05					0.03					0.01				
藥物量(g)	0.05					0.03					0.01				
注射時間 試験管番號	後 前	15'	30'	60'	120'	後 前	15'	30'	60'	120'	後 前	15'	30'	60'	120'
1	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
2	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
3	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
4	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
5	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
6	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
7	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
8	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
9	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
10	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊

即チ「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ少量注射ノ場合ハ「フィブリノゲン」量ノ増加ヲ來スモ、中等量以上注射ニ際シテハ之ガ減少ヲ來ス、而シテ兩藥物ノ作用ハ定性的ノミナラズ定量的ニモ甚ダ近似セルヲ觀ル。

2. 「トロンビン」量ニ及ボス影響

A. 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」
 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」ハ家兎體重 1 kg ニ對シ 0.005 g 注射ニ際シテハ「トロンビン」量ニハ殆ド増減ナク、0.02 g 注射ノトキハ注射後 15 分乃至 30 分ニ於テ注射前ニ比シテ「トロンビン」量ハ増加ヲ示セドモ、0.05 g ノトキハ注射後 15 分乃至 1 時間ハ其ノ「トロンビン」量ハ減少ヲ來セルヲ觀ル (第 7 表參照).

第7表 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ血液凝固要素「トロンビン」量ニ及ボス影響

家兎體重(kg) 及ビ性		2.24 ♂					2.44 ♂					2.00 ♂				
藥物量(g)		0.05					0.02					0.005				
試験管番號	注射時間	後	15'	30'	60'	120'	後	15'	30'	60'	120'	後	15'	30'	60'	120'
	1		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
2		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
3		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	±	±	±	±	±
4		卅	±	±	±	卅	+	卅	+	+	+	-	-	-	-	-
5		±	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」ニテ「トロンビン」量ノ増加ヲ見ルモ 0.05g 注射「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ 0.01g 及ビ 0.03g 注射ノ時ハ注射後 15分乃至 1時間ニ於テ「トロンビン」量ハ減少スルヲ觀タリ(第8表参照).

第8表 「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ血液凝固要素「トロンビン」量ニ及ボス影響

家兎體重(kg) 及ビ性		2.77 ♂					1.98 ♂					2.14 ♂				
藥物量(g)		0.05					0.03					0.01				
試験管番號	注射時間	後	15'	30'	60'	120'	後	15'	30'	60'	120'	後	15'	30'	60'	120'
	1		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
2		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
3		卅	+	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
4		±	±	±	±	±	-	±	±	±	卅	+	卅	-	-	-
5		-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-
6		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

即チ「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ 0.005 乃至 0.03g ニテハ血液凝固要素「トロンビン」量ヲ増加セシメ、反之、0.05g ニテハ比較的著シ

ク「トロンビン」量ヲ減少セシムルヲ認メタリ。即チコノ兩藥物トモ「トロンビン」量ニ及ボス作用強度ハ殆ド同等ナルヲ觀タリ。

第3章 兩側内臓神經切除實驗

内臓神經ガ副腎「アドレナリン」分泌ト密接ナル關係アルコトハ Biedl²³⁾, Dreyer²⁴⁾, Watermann 及 Smith²⁵⁾, Asher²⁶⁾, Elliot²⁷⁾, Tschoboksaroff²⁸⁾等ニヨリ報告セラレタリ。又前述ノ如ク辻ハ膽汁酸ト血糖作用トノ關係ヲ究明セント欲シ内臓神經切除家兎ニ之等膽汁酸ヲ與ヘシニ、血糖降下作用ハ出現セズ却ツテ輕度ノ上昇ヲ認メ膽汁酸ハ交感神經ニハ麻痺的ニ作用シテ副腎「アドレナリン」分泌ヲ減少セシムルナリト論及セリ。依テ之等膽汁酸ガ内臓神經切除家兎ノ血液凝固性ニ對シ如何ナル影響ヲ及ボスカヲ研究スルハ興味アルモノト思ヒ、次ノ如キ實驗ヲ行ヘリ。

即チ實驗ニハ成熟健康家兎ヲ使用シ、手術前1日ヨリ専ラ安靜ヲハカリ、手術ニ便ナルタメニ絶食セシメテ腸内容ヲ比較的空虛トナ

シ手術ハ總テ Schultze 氏法²⁹⁾ニヨリテ行ヒ、手術後ハ専ラ靜養セシメテ手術ニ由ル衰弱ノ快復ニツトメタリ。而シテ體重及ビ全身狀態殆ド手術前ニ歸リシ手術後 2—3 週間以後ニ於テ實驗セリ。而シテ血液凝固時間ヲ測定セシニ平山³⁰⁾, 高月³¹⁾等ノ報告セル如ク手術後 1 週間目ニハ血液凝固性ハ正常ニ比シテ僅ニ短縮シ、2—3 週間目ニハ延長スルヲ認メタリ。故ニ手術後 2 乃至 3 週間目ニ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ少量及ビ中等量以上ヲ注射シテ實驗セリ。

A. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」

内臓神經ヲ切除セル家兎ニ體重 1 kg ニ對シ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」 0.005 g ヲ注射スルニ手術前ニ比シ血液凝固短縮作用ハ減弱セルヲ見ル。次ニ 0.02 g 注射ニ際シテモ其ノ短縮作用遙ニ減弱ヲ示セリ。又 0.05 g ヲ注射スレバ手術前同量注射ノ際延長作用ヲ現ハセシニ比シ其ノ延長作用減弱セルヲ見タリ (第9表參照)。

第9表 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ内臓神經切除前後ノ家兎血液凝固時間ニ及ボス影響

家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	手術前後別	期別	血液凝固時間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
2.67 ♂	0.055	前	1	1'30"	1'	30"	30"	1'	1'30"
			2	13'30"	13'30"	11'30"	13'30"	13'30"	13'30"
2.21	0.055	後	1	2'30"	2'	2'	2'40"	2'5"	2'30"
			2	15'	15'	14'20"	14'30"	15'20"	15'

家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	手術 前後 別	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
2.8 ♀	0.005	前	1	2'30"	2'	1'30"	2'	2'30"	2'30"
			2	11'30"	11'	10'	11'	11'30"	11'30"
		後	1	4'	3'30"	3'40"	3'15"	4'	4'20"
			2	13'	12'30"	13'	12'45"	13'	13'30"
2.21 ♂	0.02	前	1	2'	1'30"	1'	2'	2'	2'
			2	10'30"	8'	7'30"	10'30"	10'	10'30"
		後	1	3'	2'30"	2'40"	3'	3'30"	3'
			2	11'30"	9'30"	10'	12'	11'	11'30"
3.15 ♂	0.02	前	1	12'30"	2'30"	1'30"	1'30"	2'30"	2'
			2	12'30"	12'	10'30"	11'	12'30"	12'30"
		後	1	4'	4'	3'30"	3'20"	4'10"	3'30"
			2	13'	13'	12'	12'	13'	13'
2.31 ♂	0.05	前	1	2'	2'	4'	3'30"	2'30"	2'
			2	10'	10'	12'	10'30"	10'	10'
		後	1	3'	3'	4'	4'30"	3'30"	3'30"
			2	12'	12'10"	13'	12'30"	12'	12'30"
3.0 ♀	0.05	前	1	2'30"	2'30"	3'45"	3'	2'30"	2'30"
			2	11'	11'30"	12'30"	12'	11'	11'
		後	1	4'	4'	4'30"	4'30"	3'30"	4'
			2	13'30"	14'	14'	14'30"	13'30"	13'30"

B. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

「ヒヨール」酸「ナトリウム」ニ於テモ0.005g注射時ニハ其ノ血液凝固短縮作用ハ正常時ニ比シ減弱セル。更ニ0.02g注射時ニモ同様短縮作用ノ減弱ヲ現ハセリ。次ニ0.05g注射スレバ手術前同量注射ニ際シテ呈セル延長作用ニ比シ其ノ延長作用減弱セルヲ示セリ（第10表參照）。

以上ノ事實ヨリ之等兩物質ノ血液凝固催進

及ビ抑制作用ハ一方ニハ中樞性ニアリテ内臓神經ヲ介シテ副腎「アドレナリン」分泌ヲ亢進シ又ハ減少セシメ、之ニヨリテ血液凝固要素ノ產生又ハ減少ニ間接ニ作用スルモノト推定セルルト共ニ、又他方ニハ末梢作用ノ存在モ否定スベカラズ、何トナレバ余ノ該實驗ニ於テ内臓神經切除後モ之等兩物質ノ凝固催進及ビ抑制作用ハ全然消失スルコトナク微弱ナガラ其ノ作用ヲ現ハセルヲ以テナリ。

第10表 「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ内臓神經切除前後ノ
家兎血液凝固時間ニ及ボス影響

家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	手術 前後 後別	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
2.1 ♂ 1.96	0.005	前	1	1'30"	1'	30"	1'	1'30"	1'30"
			2	12'30"	11'	11'	12'30"	12'30"	12'30"
		後	1	3'	2'30"	2'50"	2'30"	3'30"	3'
			2	14'	13'40"	13'30"	14'20"	14'	14'
2.65 ♂ 2.34	0.005	前	1	2'	1'30"	1'	1'30"	2'	2'
			2	12'30"	10'	11'	12'30"	12'30"	12'30"
		後	1	4'	3'30"	4'	3'30"	4'30"	4'
			2	13'30"	12'	13'	13'30"	13'30"	13'50"
2.3 ♀ 2.16	0.02	前	1	2'	2'	1'	1'30"	2'	2'
			2	14'	14'	10'	13'30"	13'30"	14'
		後	1	3'30"	3'	3'	3'30"	3'30"	4'
			2	15'	15'	13'30"	14'	14'50"	15'25"
2.17 ♀ 1.94	0.02	前	1	1'30"	1'30"	30"	30"	1'30"	1'30"
			2	13'30"	13'	10'30"	10'30"	13'30"	13'30"
		後	1	3'30"	3'30"	3'	3'	4'	3'30"
			2	15'30"	15'	14'	14'30"	15'50"	15'30"
2.2 ♂ 1.89	0.05	前	1	3'	3'30"	4'30"	4'	3'	3'
			2	11'	12'	13'	12'	11'	11'
		後	1	4'	4'30"	5'	5'	4'30"	4'
			2	12'	13'	13'	13'30"	12'	12'
2.79 ♀ 2.61	0.05	前	1	1'30"	2'	2'30"	2'30"	2'	1'30"
			2	12'	12'	13'30"	13'	12'	12'
		後	1	3'	3'30"	3'30"	3'20"	3'30"	3'30"
			2	13'	13'	14'	14'	13'50"	13'

第4章 「アドレナリン」トノ關係

A. 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」
及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ作用
ニ及ボス「アドレナリン」ノ影響

「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ
「ヒヨール」酸「ナトリウム」ガ「アドレナリン」
ト拮抗的ニ作用スルハ御前, 畠山, 多久, 岡
村及ビ Adlersberg 及ビ Röth 等ニ依リ明カ

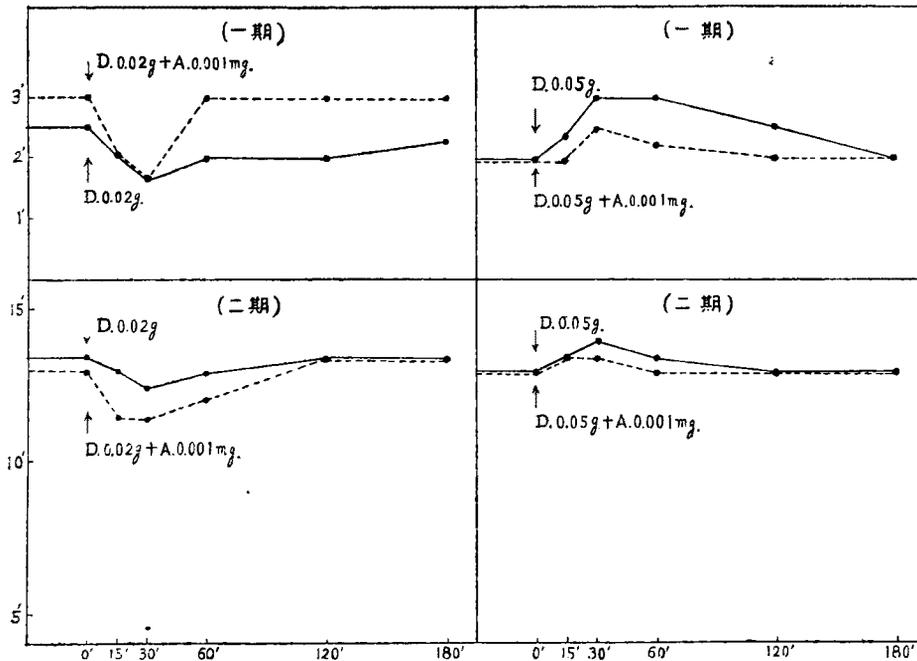
ニシテ、實ニ興味アル問題ナリ。依リテ余ハ之等藥物ガ血液凝固性ニ對シテ「アドレナリン」トノ間ニ如何ナル關係ヲ有スルカタヲ究明セントセリ。又「アドレナリン」ノ血液凝固機轉ニ及ボス影響ニ就テハ Vosburgh 及ビ Richards³²⁾、Von den Verden³³⁾ 等ハ促進作用アリト云ヒ Wiggers³⁴⁾ Dale 及ビ Laidlow³⁵⁾ 等ハ血液凝固機轉ニ影響ナシト論ジ、Cannon 及ビ Gray³⁶⁾ 等ハ其ノ小量ハ凝固時間ヲ短縮セシメ大量ハ延長セシムルカ又ハ初メ延長セシメ後短縮セシムルコトヲ證明シ、田中³⁷⁾ ハ「アドレナリン」ハ血液凝固時間ニ對シ、耳靜脈内注射實驗ニ於テ其ノ小量タル 0.001 乃至 0.005 mg ハ短縮ノ作用シ、大量タル 0.03 乃至 0.05 mg ハ全然遲延ノ作用スルコトヲ明ニシ、是レ交感神經系ガ血液

凝固機轉ニ對シテ調節的ニ作用スルモノニシテ「アドレナリン」ノ小量ハ其ノ促進纖維ヲ、大量ハ其ノ抑制纖維ヲ興奮セシムルモノナラント結論セリ。又篠崎³⁸⁾、高月³¹⁾ 等モ追試シ之ヲ確證セリ。次ニ余ノ實驗ニ依ルニ大體田中ニ一致セル成績ヲ得タリ。依リテ余ハ「アドレナリン」0.001 mg ヲ靜脈内注射シテ「アドレナリン」ガ之等兩藥物ノ促進及ビ抑制作用ニ對シテ如何ナル影響ヲ及ボスカヲ檢セントセリ。

イ. 血液凝固時間

家兔體重 1 kg ニ對シ同時ニ「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」0.02 g ヲ皮下注射シ「アドレナリン」0.001 mg ヲ靜脈注射スルニ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ第 1 期、第 2 期何レニ於テモ血液凝固時間ニ對シテ短縮作用

第 1 圖 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「アドレナリン」ノ家兔血液凝固時間ニ及ボス影響

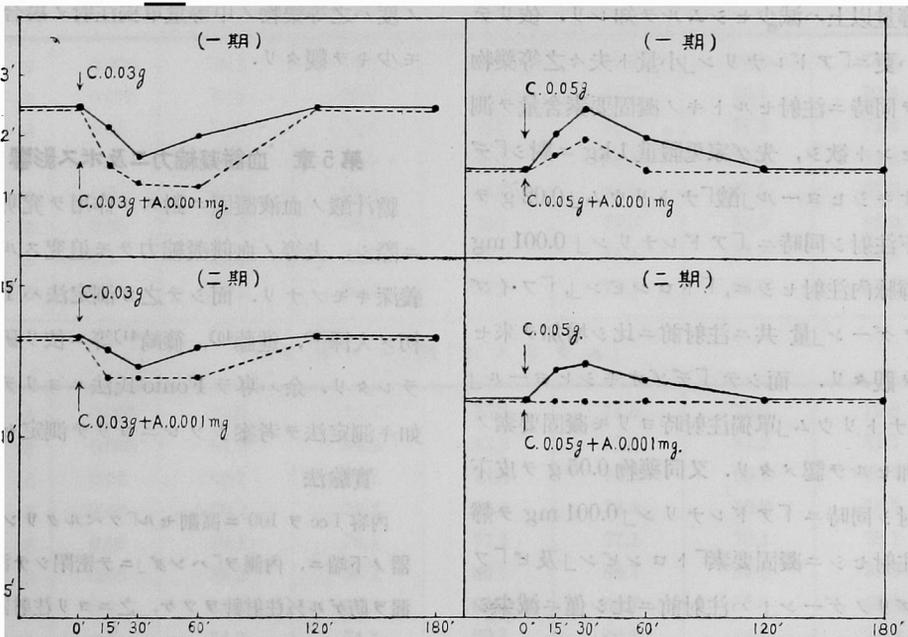


ノ增強ヲ來シ同藥物單獨注射時ヨリモ催進作用ノ持續時間長シ、更ニ増量シテ 0.05 g トナシ「アドレナリン」ノ 0.001 mg ト共ニ注射スレバ、注射後 15 分乃至 30 分ニ於テ却ツテ血液凝固時間ノ延長ヲ觀タリ。尙ホ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ヲ増量スルニ從ヒテ其ノ抑制作用顯著トナレリ。然レドモ兩藥物併用後ノ凝固抑制作用ハ同量ノ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ單獨作用ヨリ微弱ナルヲ觀ル(第1圖參照)。

上記實驗ニ依リ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ハ少量ニテハ「アドレナリン」ノ血液凝固催進作用ト協同的ニ作用シ、兩作用ハ相加ハリテ增強シ、中等量ニテハ却ツテ「アドレナリン」ノ凝固催進作用ト互ニ拮抗的ニ作用シ、「デゾオキシヒヨール」酸ノ凝固抑制作用

ハ「アドレナリン」ニヨリ減弱セララルヲ觀ル。次ニ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ヲ家兎體重 1 kg ニ對シ 0.03 g ヲ皮下注射シ同時ニ「アドレナリン」0.001 mg ヲ靜脈内注射スレバ注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ血液凝固時間ノ短縮ヲ來シ、就中 30 分最モ顯著ニシテ此作用ハ「ヒヨール」酸「ナトリウム」單獨注射時ノ作用ヨリモ強シ。更ニ増量シテ 0.05 g ヲ「アドレナリン」0.001 mg ト共ニ注射スルニ凝固催進作用ヲ認ムルヲ得ズシテ注射後 30 分乃至 1 時間ニ於テ却ツテ凝固時間ハ注射前ニ比シ變化ナキカ又ハ僅ニ延長セルヲ認メタリ。而シテ凝固抑制作用ハ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ヲ増量スルニツレテ增強スレドモ、同量ノ「ヒヨール」酸「ナトリウム」單獨作用ノ如キ強キ抑制作用ハ現ハレザリキ(第2圖參照)。

第2圖 「ヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「アドレナリン」ノ家兎血液凝固時間ニ及ボス影響



即チ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ 0.03 g ハ「アドレナリン」ノ血液凝固催進作用ト協同的ニ作用シ兩作用ハ相加ハリテ増強シ中等量ニテハ却ツテ「アドレナリン」ノ凝固催進作用ト互ニ拮抗的ニ作用スルヲ觀タリ。

斯クノ如ク血液凝固時間ニ對シテ「アドレナリン」ノ小量ハ之等藥物ノ小量ノ凝固催進作用トハ合加作用ヲ有シ、中等及ビ大量ノ抑制作用トハ互ニ拮抗作用ヲ有ス。

ロ. 血液凝固要素

前述セル如ク田中³⁸ハ交感神經毒タル「アドレナリン」ハ血液凝固機轉ニ對シテ其ノ小量ハ催進作用ヲ、大量ハ抑制作用ヲ有シ又凝固要素「トロンビン」、「フィブリノゲン」量ハ夫レガ小量ハ増加シ大量ハ減少スルコトヲ證明セリ。又余ノ實驗ニヨリ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ血液凝固要素含量ヲ小量ハ増加シ、中等量以上ハ減少セシムルヲ知レリ。依リテ余ハ更ニ「アドレナリン」小量ト夫々之等藥物トヲ同時ニ注射セルトキノ凝固要素含量ヲ測定セント欲シ、先ヅ家兔體重 1 kg ニ對シ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」0.02 g ヲ皮下注射シ同時ニ「アドレナリン」0.001 mg ヲ靜脈内注射セシニ、「トロンビン」、「フィブリノゲン」量 共ニ注射前ニ比シ増加ヲ來セルヲ觀タリ。而シテ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」單獨注射時ヨリモ凝固要素ノ増加セルヲ認メタリ。又同藥物 0.05 g ヲ皮下注射シ同時ニ「アドレナリン」0.001 mg ヲ靜脈注射セシニ凝固要素「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」ハ注射前ニ比シ僅ニ減少シ同藥物單獨注射時ヨリモ凝固要素ノ減少セル

コト少キヲ觀タリ。

次ニ「ヒヨール」酸「ナトリウム」0.03 g ヲ同様ニ皮下注射シ同時ニ「アドレナリン」0.001 mg ヲ靜脈内注射セシニ凝固要素含量ハ注射前ニ比シ増加ヲ來シ、其ノ單獨注射時ヨリモ凝固要素ノ増加セルヲ觀タリ。又同藥物 0.05 g ヲ皮下注射シ同時ニ「アドレナリン」0.001 mg ヲ靜脈内注射セシニ凝固要素ハ注射前ニ比シテ僅ニ減少シ、同藥物單獨注射時ヨリモ凝固要素ノ減少セルコト少キヲ認メタリ。

即チ各々ノ之等藥物ノ小量ト「アドレナリン」ノ小量トヲ同時ニ注射スレバ兩者ノ作用ノ合加ニヨリ凝固要素「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」量ハ増加ス。反之、夫等ノ中等量ト「アドレナリン」ノ小量トヲ同時ニ注射スレバ、凝固要素ハ共ニ注射前ニ比シテ減少スルモ、其ノ際「アドレナリン」ト之等藥物トガ互ニ拮抗作用ヲナスモノノ如ク、其ノ減少ノ度ハ之等藥物ノ中等量單獨注射ノ場合ヨリモ少キヲ觀タリ。

第5章 血餅凝縮力ニ及ボス影響

膽汁酸ノ血液凝固ニ對スル作用ヲ究明スルニ際シ、夫等ノ血餅凝縮力ヲモ追究スルハ意義深キモノナリ。而シテ之ガ測定法ハ Fonio 初メ大澤³⁹⁾、進藤⁴⁰⁾、篠崎⁴¹⁾等ニ依リ研究セラレタリ。余ハ專ラ Fonio 氏法ニヨリテ次ノ如キ測定法ヲ考案シソレニヨリテ測定セリ。

實驗法

内容 1 cc ヲ 100 ニ區劃セル「ツベルクリン」注射器ノ下端ニ、内側ヲ「ハンダ」ニテ密閉シテ液ノ滲漏ヲ防グルヲ注射針ヲツケ、之ニヨリ注射器ヲ試験管立上ニ直立セシメ、夫々ノ注射器内ニ薄ク流

動「パラフィン」ヲ塗リ血液ノ管壁ニ附着スルヲ防ギ凝固後凝塊ノ收縮ヲシテ障碍ナカラシム。而シテ藥物注射前及ビ注射後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間ト家兎耳靜脈ヨリ採血直チニ各注射器ノ最上部ノ 1 cc ノ區劃迄血液ヲ入レ, 血液凝固ノ完了後繊細ナル針金ニテ凝塊ヲ管壁ヨリ剝離シ, 24 時間, 約 20°C ノ室溫中ニ放置シテ凝縮セル血餅ノ析出セル血清ノ高サ及ビ血餅ノ高サヲ讀ミ, 夫等ノ比ヲ 100 倍シテ求ムル凝縮力トナセリ。即チ凝縮力 = (血清量 : 血餅量) × 100 ナリ。

「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」
及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」

之等兩物質ノ 0.005 g ヲ皮下注射セシニ, 其ノ血餅凝縮力ハ注射前ニ比シテ僅ニ増加シ, 0.02 g 注射時ニハ注射前ノソレニ比シテ増加稍々著シ, 然レドモ 0.05 g 注射時ニハ凝縮力ハ注射前ニ比シテ稍々減少ヲ示セリ。0.1 g ヲ注射スレバ其ノ凝縮力ハ著シク減少シ尙ホ增量スルニ從ヒテ凝縮力モ著シク減少セリ。而シテ之等兩物質ノ血餅凝縮力ニ對スル作用殆ド同様ナルヲ觀タリ (第 11 表參照)。

第 11 表 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	血 餅 凝 縮 力					
		注射前	15'	30'	60'	120'	180'
「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」							
2.3 ♀	0.005	78.2	78.2	80.1	78.2	78.2	78.2
1.65 ♂	0.005	70.4	70.6	72.2	72.3	70.4	70.4
2.7 ♂	0.02	71.3	71.5	75.2	75.2	71.3	71.2
1.9 ♀	0.02	84.1	84.1	88.2	88.1	84.1	84.1
2.84 ♂	0.05	67.5	64.5	64.2	66.0	67.5	67.5
2.6 ♂	0.05	81.0	78.1	78.1	79.0	81.0	81.0
2.0 ♂	0.1	91.0	86.7	86.0	86.1	87.3	91.2
1.38 ♂	0.1	83.7	83.1	78.7	78.7	83.6	83.6
「ヒヨール」酸「ナトリウム」							
1.75 ♂	0.005	73.6	73.8	75.5	74.0	73.6	73.6
1.68 ♂	0.005	81.2	81.2	83.3	82.0	81.2	81.1
2.4 ♂	0.02	69.7	69.7	73.8	73.8	69.7	69.7
2.2 ♂	0.02	75.2	75.2	78.4	78.4	75.3	75.3
3.1 ♂	0.05	79.1	79.1	77.1	77.1	79.1	79.1
2.8 ♂	0.05	88.2	88.2	86.1	86.1	88.0	88.2
2.5 ♂	0.1	68.5	68.3	63.6	63.7	68.5	68.6
2.13 ♂	0.1	74.3	74.3	69.3	69.1	74.2	74.2

總 括

1. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ小量ヲ家兎ニ注射スレバ血液凝固時ヲ僅ニ短縮ス、此際凝固要素タル「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」量ハ之ニ伴ヒテ増加ス。然レドモ中等量以上ニ至レバ凝固時間ハ却ツテ遅延シ、凝固要素モ之ニ伴ヒテ減少ス、而シテ短縮作用ニ比シテ遅延作用ノ方遙ニ著シク現ハル。

2. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ稀薄濃度トシテ試験管内ノ血液ニ加フルモ其ノ凝固性ニ殆ド影響ヲ及ボサザルモ、濃厚溶液トシテ試験管内ノ血液ニ加フレバ著シク其ノ凝固ヲ遅延セシム。

3. 「アドレナリン」ノ小量ハ之等兩物質ノ凝固促進作用ヲ助長シ、又「アドレナリン」ノ小量ハ之等兩物質ノ中等及ビ大量ト互ニ拮抗作用ヲナス。

4. 兩側内臓神経切除後ノ之等兩物質ノ家兎血液凝固時間ニ及ボス影響ハ、兩物質トモ小量注射ニヨル血液凝固時間短縮作用ハ非手術家兎ノ場合ニ比シ遙ニ減弱シ、中等量以上注射ノトキハ其ノ呈スル凝固遅延作用ハ非手術家兎ノ場合ニ比シテ減弱ス、然レドモ之ニヨリ全ク抑壓セラルルコトナシ。

5. 之等兩物質ハ血餅凝縮力ニ對シテ小量ハ促進作用ヲ現ハセドモ、中等量ヨリ大量ニ至レバ抑制作用ヲ現ハスニ至リ、夫等ガ凝固時間ニ於テ呈スル作用ト一致スルヲ觀ル。

6. 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「ヒヨール」酸「ナトリウム」ノ血液凝固性ニ及ボス作用ハ定性的ノミナラズ定量的ニモ

殆ド同様ナルヲ觀ル。

結 論

胆汁酸ハ血液凝固ニ對シテハ、小量注射ノ場合ニハ血液凝固機轉及ビ血餅凝縮力ニ促進的ニ作用シ、中等量以上ニテハ反對ニ抑制的ニ作用シ、之等ノ作用ガ内臓神経ヲ切除スルコトニヨリテ著シク減弱スルコト等ヨリ觀レバ、其ノ原因ハ主ニ中樞ニ存スルモノト推定セラル、而シテ小量ノ刺戟ハ内臓神経ヲ介シ恐ラク副腎「アドレナリン」分泌ヲ亢進セシメテ促進的ニ作用シ、中等量以上ノ抑制作用ハ抑制神経ノ中樞ヲ興奮サスニヨルモノノ如シ。又胆汁酸ノ作用ハ中樞性ノミナラズ一部ニハ末梢作用モ存在ス。而シテ之等胆汁酸ノ血液凝固性ニ及ボス作用ハ定性的ニモ定量的ニモ殆ド同様ナルヲ觀ル。

(本論文ノ内容ハ第8回日本藥理學會ニ於テ發表セリ)。

文 獻

- 1) *Misaki*, The Journal of Biochemistry, Vol. VIII, P. 235, 1928.
- 2) *Hatakeyama*, The Journal of Biochemistry, Vol. VIII, P. 371, 1928.
- 3) *A. Taku*, The Journal of Biochemistry, Vol. IX, P. 299, 1928.
- 4) *T. Okamura*, The Journal of Biochemistry, Vol. IX, P. 271, 445, 1928.
- 5) *Adlersberg, D. u. Röth, E.*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 121, S. 131, 1927.
- 6) *Tsuji*, The Journal Biochemistry, Vol. XII, P. 139, 1930.
- 7) *Horsters u. Rothmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 142, S. 261, 1929.
- 8) *T. Sekitoo*, The Journal of Biochemistry, Vol. XI, P. 391, 1930.
- 9) *T. Sekitoo*, The Journal of Biochemistry, Vol. XII, P. 59, 1930.

- 10) 近森, 岡醫雜, 第42年, 第8號, 1969頁, 昭和5年. 11) 近森, 岡醫雜, 第44年, 第1號, 17頁, 昭和7年. 12) 副島, 福岡醫科大學雜誌, 第21卷, 第5號, 1017頁. 13) P. Morawitz u. R. Bierich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 56, S. 115, 1906. 14) Gustav Petren P. V. Bruns, Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. 120, S. 544, 1920. 15) Rosenthal, Licht u. Melchior, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 115, S. 138, 1926. 16) Falkenhansen, Zeitschr. f. ges. exp. Med., Bd. 57, S. 399, 1927. 17) Schloessmann, Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 102, S. 213, 1913. 18) 糟谷, 岡醫雜, 第42年, 第8號, 1912頁, 昭和5年. 19) Fonio, Schweiz. med. Wochenschr., Nr. 2, S. 60, 1923. 20) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第3號, 548頁, 昭和3年. 21) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr., Bd. 25, 1910. 22) Fonio, Abderhalden's Handbuch d. biol. Arbeitsmeth. Abt., IV, S. 259. 23) Biedl, Pflügers Arch., Bd. 67, S. 443, 1897. 24) Dreyer, Amer. Journ. of Physiolog., Vol. 11, 1899. 25) Watermann u. Smit, Pflügers Arch., Bd. 124, 1908. 26) Asher, Centralbl. f. Physiolog., Bd. 24, S. 928, 1911. 27) Elliot, Journ. of Physiolog., Bd. 44, S. 374, 1912. 28) Tschoboksaroff, Pflügers Arch., Bd. 137, 1911. 29) Schultze, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 43, S. 207, 1899. 30) Hirayama, The Tohoku Journ. of exper. Med., Bd. 6, 5-6, Taisyo 14 nen. 31) 高月, 岡醫雜, 第43年, 第7號, 1763頁, 昭和6年. 32) Vosburg u. Richards, Amer. Journ. of Physiolog., Vol. IX, P. 39, 1903. 33) R. Von den Velden, M. med. W., Bd. LVIII, S. 187, 1911; Therap. Monatsheft., Bd. 25, S. 322, 1911 u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 61, S. 37, 1909. 34) Wiggers, Arch. of int. Med., Vol. III, P. 152, 1909. 35) Dale u. Laidlow, Journ. Path. u. Bacteriol., Vol. 17, P. 362, 1912. 36) Cannon u. Gray, Amer. Journ. of Physiolog., Vol. 34, P. 232, 1914. 37) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第4號, 838頁, 昭和3年. 38) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 第4號, 973頁, 昭和6年. 39) 大澤, 日本微生物學雜誌, 第20卷, 3921頁, 大正15年. 40) 進藤, 岡醫雜, 第42年, 第1號, 35頁, 昭和5年. 41) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 第4號, 979頁, 昭和6年.