

615.789:612.115.35

# 生体内ニ存スル「グアニジン」誘導體ノ 血液凝固ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

篠崎 憲吉

## 内 容

- |  |   |
|--|---|
| <p>緒 言</p> <p>1. 實驗方法竝ニ材料</p> <p>2. 血液凝固時間ニ及ボス影響</p> <p>A. 生體實驗</p> <p>1) Kreatin</p> <p>2) Kreatinin</p> <p>3) Arginin</p> <p>4) Methylguanidin</p> | <p>B. 試験管内實驗</p> <p>3. 血液凝固要素ニ及ボス影響</p> <p>A. Thrombin 量ニ及ボス影響</p> <p>B. Fibrinogen 量ニ及ボス影響</p> <p>4. Adrenalin トノ關係</p> <p>總 括</p> <p>考 按</p> <p>文 獻</p> |
|--|---|

## 緒 言

余<sup>1)</sup>ハ囊ニ「グアニジン」竝ニ2-3ノ環狀誘導體ノ作用ヲ研究シタルニ、血液凝固ニ對シテ著シキ影響ヲ及ボスヲ觀、夫等ノ少量ヲ家兎生體ニ作用セシムレバ、一般ニ其血液凝固ヲ著シク亢進セシムレドモ、一定量ヲ超過スレバ反ツテ血液凝固ニ對シ抑制的ニ作用スルモノアリ。又家兎竝ニ蛙血管ニ對シ擴張、收縮ノ兩作用ヲ有シ、内臟特ニ脾臟及ビ小腸血管ヲ著シク擴張セシム。而シテ之等物質ノ作用ハCaト密接ナル關係ヲ有シ、之等物質ノ血管擴張作用ハCaノ存在ヲ必要トシ、又之等物質ノ大量ニヨリテ不凝固性トナリタル血液ハCaノ追加ニヨリテ凝固性ヲ恢復スルコト竝ニ之等ノ作用ハ化學的構造ト一定ノ關係ヲ有スルコト等ヲ實驗的ニ證明セリ。

元來「グアニジン」ハ核蛋白體ノ分解產物ニシテ、此物ノ誘導體ニハ生體組織中ニ含有セラレルモノ少カラズ。夫等ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ關スル研究ハ頗ル興味アル問題ニシテ、生體ニ於ケル血液凝固學說ニ對シテモ有意義ナルヲ思ハシム。何トナレバ血液凝固ニ向ツテ生体内ニ存スル物質殊ニ臟器「エキス」或ハ蛋白分解產物等ノ重大ナル關係ヲ有スル事ハ周知ノ事實ナレバナリ。

即チSchmidt<sup>2)</sup>ニ依レバ、一般細胞中ニハ、水ニ溶解シ「アルコール」ニ不溶解性物質ニシテ血液凝固防止作用ヲ呈スルモノト、「アルコール」ニ溶解スル物質ニシテ凝固促進作用ヲ呈スルモノトノ2物質ヲ含有シ、此2物質ハ其種々ノ量的關係ニテ血漿ヲ或ハ不凝固ニ保持シ、或ハ凝固性ヲ得シムルモノナリト言ヒ、

Fuld u. Spiro<sup>3)</sup> 及ビ Morawitz<sup>4)</sup> 等ハ組織「エキス」(或ハ組織液)ハ所謂「トロンボキナーゼ」(Cytocym)ノ作用ヲ有スルコトヲ唱道シ、氏等ノ有名ナル凝固學說ヲ樹立セリ。Zack<sup>5)</sup> ハ脾臟ヨリ抽出セル「リポイド」ニ就テ研究シ、「リポイド」ガ血液凝固ニ必要ナルモノナルコトヲ實驗シ、更ニ化學的ニ研究シテ「レチチン」様物質ナルベシト言ヘリ。Bordet 及ビ Delange<sup>6)</sup> 等モ同ジク血小板「エキス」及ビ筋「エキス」ニ就テ研究シ、此物ニ所謂「キナーゼ」作用アルコトヲ確定シ、又 Cytocym ハ「アミノ」酸ト類似ノ作用アリト稱セリ。Howell<sup>7)</sup> ニ據レバ、「キナーゼ」ハ Kephalin ナル一種ノ「リポイド」ナリトシ、氏ノ有名ナル凝固學說ヲ唱道セリ。又 Howell u. Holt<sup>8)</sup> ハ血液凝固ヲ防止スル磷脂質ヲ肝臟中ヨリ取出シ、Heparin ト命名シ、其後脾臟、腎臟、肺臟、筋肉、胎盤等ヨリモ抗血液凝固物質ヲ抽出セリ(柏村、香月<sup>9)</sup>)。

其他蛋白質並ニ其分解産物等ノ血液凝固ニ關スル文獻ヲ見ルニ、Zunz 及ビ Györgi<sup>10)</sup> ハ「アミノ」酸及ビ「ポリペプチド」ガ適量ニ於テハ蔭酸血漿ノ凝固ヲ促進セシムルモ、大量ハ却ツテ凝固ヲ抑制スルコトヲ公ニシ、Foà et Levi<sup>11)</sup> ハ「ヌクレオプロテイド」ノ靜脈内注射ガ血液凝固ヲ遅延セシメ、「ヌクレイン」ハ少量ニ於テ血液凝固ヲ促進スルモ、他ノ分解産物「ヒストン」ハ血液凝固ヲ抑制スト言ヒ、Doyon<sup>12)</sup> 等ハ「ヌクレイン」酸ニ血液凝固抑制作用アルヲ發表セリ。大田原<sup>13)</sup> ニ據レバ、臟器「エキス」ノ血液凝固促進作用ハ大部分臟器「リポイド」ニ歸スベキモノナレドモ、尙ホ「アミノ」酸、「ポリペプチド」、「ヌクレイン」酸等ノ體成分ノ補助ニヨツテ完成セラルルモノナルベシト言ヘリ。若林<sup>14)</sup> ハ蛋白體並ニ「アミノ」酸ノ注射ハ血液凝固要素ノ消長ヲ來シ、「フィブリノゲン」量ハ變化セザレドモ、「トロンビン」量、白血球並ニ血小板ノ増加ヲ來スト主張セリ。

以上ノ如ク生體成分中「リポイド」、蛋白及ビ蛋白分解産物等ノ血液凝固ニ對スル影響ニ關シテハ比較的多ク研究セラレタルヲ見レドモ、核蛋白體ノ分解産物タル「グアニヂン」誘導體ノ血液凝固ニ對スル關係ニ就キテハ尙ホ餘リ研究セラレタルヲ聞カズ、「グアニヂン」誘導體中ニ於テ生理的ニ動物體內ニ存在スル物質ニハ「クレアチン」、「クレアチニン」、「アルギニン」及ビ「メチールグアニヂン」等アリ。之等物質ニ關スル文獻ヲ涉獵スルニ其藥理學的研究ハ比較的少ク、殊ニ血液凝固ニ關スル業績ハ極メテ稀ニシテ、唯最近 Partos u. Svec<sup>15)</sup> ガ血糖量ト血液凝固時間トノ關係ニ就テ研究シ、「クレアチン」、「クレアチニン」等ノ凝固促進作用ヲ觀、臟器「エキス」ノ凝固促進作用ハ夫等ニ含有セラルル「クレアチン」、「クレアチニン」並ニ乳酸ニ基因スルモノナラント言ヘルヲ觀ルノミ。茲ニ於テ余ハ上記物質ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テノ研究ヲ企テタリ。

## I. 實驗方法並ニ材料

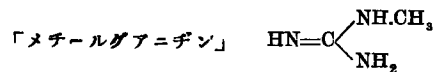
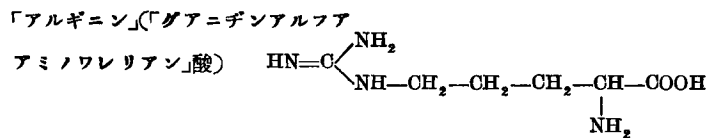
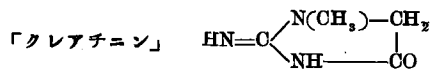
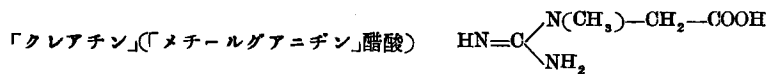
實驗方法ハ余<sup>1)</sup> ガ彙ニ發表セシ環狀「グアニヂン」誘導體ノ血液凝固試驗ニ使用セシ方法ニシテ、試驗動物ハ總テ成熟家兔ヲ使用シ、藥物投與ニハ水ノ作用ヲ避クル爲メ可及的濃厚液ヲ使用シ、少量ノ場合ハ靜脈内注射ヲ選ビ、中等量以上ハ皮下注射ヲ以テセリ。採血ハ主トシテ其耳靜脈ニ於テシ、又必要ニ應ジテ頸動脈ヨリセシ例アリ。使用器具ハ總テ充分清淨トシ、直接血液ニ接觸スベキ部ハ全部「バラフィン」ヲ塗布セリ。而シテ生體實驗ニ於テハ耳靜脈ヲ穿刺シテ滴下スル血液ノ最初ノ 1, 2 滴ヲ放棄シ、次ニ流出セル新鮮

ナル血液約 3 滴量ヲ敏速ニ時計硝子ニ受ケ、直チニ其表面ヲ「パラフィン」ニテ包埋シテ定温装置(約 23°C)ニ收メ、繊細ナル鉤状硝子ヲ以テ其血滴ノ凝固時間ノ第 1 期(最小凝固時間)及ビ第 2 期(最大凝固時間)ヲ測定セリ(本法ハ田中<sup>16)</sup>ノ法ノ變法ナリ)。

試験管内實驗ニ於テハ家兎頸動脈ヨリ採血セル血液 9 分ニ對シ 3% ノ尿酸曹達 1 分ヲ混和シ、血中ノ Ca<sup>++</sup>ヲ沈澱セシメテ其凝固ヲ制止シ、カカル尿酸血液(又ハ血漿) 0.5 ccニ 1% ノ食鹽水 0.5 ccヲ加ヘタルモノニ被檢藥物ノ種々ノ分量ヲ加ヘ、一定時間ノ後 5% ノ「クロールカルシウム」液ノ一定量ヲ加ヘ、依ツテ起ル凝固ノ時間ヲ測定シ、每常藥液ニ代フルニ生理的食鹽水ヲ以テセル對照ト比較觀察セリ。尙ホ枸橼酸血液ノ場合ハ枸橼酸曹達ヲ 0.4%ニ含有セシメタル血液ヲ上記尿酸血液ト同方法ニ據リテ使用セリ。

凝固要素ノ測定ニハ Wohlgemuth ノ原法ニ準據シ、「トロンピン」並ニ「フィブリノゲン」量ヲ測定シタリ。其方法ハ各條下ニ記載セリ。

本實驗ニ使用セシ「クレアチン」、「クレアチニン」及ビ「メチールグアニジン」ハ中性鹽ニシテ、「アルギニン」ハ弱「アルカリ」性反應ヲ呈セリ。其化學的構造ヲ示セバ次ノ如シ。



## II. 血液凝固時間ニ及ボス影響

### A. 生體實驗

前述シタルガ如キ方法ニヨリテ先ヅ被檢物質ノ最小有效量ヲ測定シ、次デ順次藥物ヲ增量シテ大量ニ至ル迄ノ種々ノ分量ニ於ケル之等物質ノ血液凝固ニ及ボス影響ヲ精査セリ。

#### 1. 「クレアチン」

「クレアチン」(第 1 表参照)ハ家兎體重 1 kgニ對シ 0.1 mgヲ靜脈内ニ注射スルモ血液ノ凝固性ニ對シ殆ド認ムベキ作用ヲ呈セズ、0.5 mgヲ注射スレバ始メテ凝固抑制作用ヲ現シ、1 mgニテハ注射後 30 分ニ於テ凝固時間著シク遅延セリ。

皮下注射ニアリテハ 5 mgニテ僅ニ凝固抑制作用ヲ觀、增量スルニ從ツテ益々其作用顯著トナリ、0.01—0.05 gノ作用最モ強力ニシテ、注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ血液凝固時間著シク延長シ、其延長率ハ第 1 期 50—67%、第 2 期 20—62%ニ達セリ。然レドモ、0.05 g以上ニ於テハ延長ノ前後ニ於テ屢々短縮ヲ示セリ(例 8 乃至 10 参照)。

第1表 Kreatin ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及性別	藥物量 (g)	期別	血液凝固時間(分)					備考 —延長率	
				注射前	注射後	¼時	½時	1時		2時
1	2.0 ♀	0.0001	第1期	2.5	2.5	2.5	2.5			
			第2期	17	17	16	17			
2	2.8 ♀	0.0005	第1期	3	3.5	3	3			¾乃至½時延長
			第2期	17	19	18	17			
3	2.5 ♂	0.001	第1期	3	3	5	3.5	3		以上靜脈内注射
			第2期	15	15	20	15	15		
4	2.2 ♀	0.005	第1期	2	3	2	2			以下皮下注射
			第2期	13	15	13	13			
5	2.5 ♀	0.01	第1期	3	3	3	4.5	3		1時—50% ♂—20%
			第2期	15	15	15	18	15		
6	2.7 ♀	0.01	第1期	4	4	6	6	4		¾乃至1時—50% ¾時—33%
			第2期	15	15	20	18	16		
7	2.5 ♀	0.05	第1期	3	2.5	3	5	4	3	1時—67% ♂—62%
			第2期	13	13	14	21	20	13	
8	3.0 ♀	0.05	第1期	4	4	3.5	2.5	4		初期延長, 後短縮
			第2期	15	17	13	11	15		
9	2.0 ♀	0.05	第1期	3	2.5	2	4	3		¾時短縮, 1時延長
			第2期	10	10	7	13	10		
10	2.2 ♀	0.1	第1期	4	2	3	5	4		同上
			第2期	17	17	13	20	17		

即チ「クレアチン」ハ一般ニ少量ヨリ大量ニ至ル迄, 主トシテ血液凝固ヲ著明ニ抑制的ニ作用スレドモ, 大量ニ於テハ促進作用ヲモ現ス。

## 2. 「クレアチニン」

「クレアチニン」(第2表参照)ハ家兎對 kg 0.1—0.5 mg ヲ靜脈内ニ注射スレバ, 血液凝固ニ對シ始メテ僅ニ抑制的ニ作用シ, 增量スルニ從ツテ其作用增強ス。皮下注射ニアリテモ既ニ 5 mg ニテ凝固抑制作用ヲ現シ, 0.05 g ニテ其頂點ニ達シ, 其延長率第1期 200%, 第2期 64% ニ達セシモノアリ。一般ニ凝固抑制作用ハ注射後 15分ヨリ發現スルモノ多ク, 而シテ1乃至2時間持續ス。尙ホ增量シテ 0.1 g ニ至ルモ依然延長作用ヲ呈セリ。而シテ本物質ニ於テハ凝固促進作用ヲ殆ド認ムルヲ得ズ。但シ 0.01—0.1 g ニ於テ延長ノ前後ニ僅ニ促進的ニ作用セルヲ觀ル(例 6, 8, 10 参照)。

第 2 表 Kreatinin ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間 (分)					備 考 — 延 長 率
				注射前 注射後	¼時	½時	1時	2時	
1	2.5 ♀	0.0001	第 1 期	2	2	2	2		
			第 2 期	13	13	15	13		
2	2.3 ♂	0.0005	第 1 期	3	3.5	3.5	3		¾乃至½時延長
			第 2 期	17	18	19	17		
3	2.2 ♂	0.001	第 1 期	2	2	2.5	2		◇ 以上靜脈内注射
			第 2 期	13	15	16	13		
4	2.7 ♀	0.005	第 1 期	3	4	4	3	3	以下皮下注射 ¾乃至 1 時延長
			第 2 期	15	16	18	17	15	
5	2.7 ♀	0.01	第 1 期	3	5	5	4.5	3	◇
			第 2 期	14	17	16	16	14	
6	2.3 ♀	0.01	第 1 期	2.5	2	3	4	2.5	¾乃至 1 時延長
			第 2 期	12	10	14	13	12	
7	2.2 ♀	0.05	第 1 期	3	3	3	5.5	3.5	全部延長
			第 2 期	11	14	14	14	12	
8	3.0 ♀	0.05	第 1 期	3	9	4	4	3	¾時—200% ◇ —64%
			第 2 期	14	23	15	14	12	
9	2.4 ♀	0.1	第 1 期	3	4	7	5	3	¾乃至 1 時延長
			第 2 期	17	17	19	18	17	
10	2.4 ♀	0.1	第 1 期	3	2.5	3	3		
			第 2 期	15	14	18	15		

即チ「クレアチニン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄、著明ニ血液凝固抑制作用ヲ呈シ、「クレアチン」ニ比シ一層強力ニシテ純粹ナリ。

### 3. 「アルギニン」

「アルギニン」(第 3 表参照) ハ家兎對 kg 0.5 mg ヲ靜脈内ニ注射スルモ、血液凝固ニ對シ殆ド何等ノ作用ヲモ呈セザレドモ、1 mg ニ至レバ始メテ僅ニ催進ニ作用シ、皮下注射ニヨリテモ 5 mg ニテ凝固催進作用ヲ現ス。然レドモ増量シテ 0.01 g 以上ニ達スレバ却ツテ凝固抑制作用ヲ現スニ至ル。而シテ其抑制作用ハ藥物ヲ増量スルニ從ヒテ強力トナリ、0.01—0.1 g ニ於テ甚ダ顯著ナリ。而シテ其延長率ハ第 1 期 40—160%、第 2 期ハ 17—43% ニ達セリ。然レドモ、

0.05 g = 於テハ延長ノ前ニ於テ一時短縮ヲ來セリ (例 6, 7 参照).

第 3 表 Arginin ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及性別	藥物量 (g)	期別	血液凝固時間 (分)						備考 — 延長率
				注射前	注射後	¼時	½時	1時	2時	
1	♂	0.0005	第 1 期	2.5	2.5	2	2.5			
			第 2 期	15	15	15	15			
2	♀	0.001	第 1 期	3	2.5	2.4	3			¼乃至½時短縮 以上靜脈内注射
			第 2 期	17	15	14	17			
3	♀	0.005	第 1 期	3	2.5	3	3			以下皮下注射
			第 2 期	13	12	13	13			
4	♀	0.005	第 1 期	3	3	3	3			
			第 2 期	12	9	9	12			
5	♀	0.01	第 1 期	3.5	3.5	6	4	3.5		½時—71%
			第 2 期	13	13	18	15	13		♂ —38%
6	♂	0.05	第 1 期	2.5	2	2.5	6.5	4	2.5	1時—160%
			第 2 期	12	11	12	14	12	12	♂ —17%
7	♀	0.05	第 1 期	3	2.5	4	3	3.5		¼時短縮, ½時延長
			第 2 期	14	13	16	13	14		
8	♂	0.1	第 1 期	2.5	2.5	2.5	3.5	3	2.5	1時—40%
			第 2 期	14	14	15	20	17	14	♂ —43%
9	♂	0.1	第 1 期	2.5	4.5	3	3	2.5	2.5	¼乃至 2 時延長
			第 2 期	12	16	13	13	13	12	

即チ「アルギニン」ハ少量ニテハ僅ニ凝固促進作用ヲ有スレドモ, 中等量以上ニテハ初期ニ於テハ僅ニ促進スル場合アレドモ, 一般ニ著シキ抑制作用ヲ現ス.

#### 4. 「メチールグアニジン」

「メチールグアニジン」(第 4 表参照) ハ家兎對 kg 1 mg ノ靜脈内注射ニヨリテ, 始メテ僅ニ血液凝固促進ニ作用シ, 皮下注射ニテモ 0.005—0.01 g ニテハ一般ニ凝固促進作用ヲ呈ス. 而シテ其作用ノ著明ナルハ注射後 15 分乃至 1 時間ニシテ, 其凝固時間短縮率ハ第 1 期 70%, 第 2 期 27% ニ達セシモノアリ. 然レドモ 0.01 g ニ於テ初期短縮後ニ却ツテ一時延長ヲ來セシ例アリ (例 7 参照). 增量シテ 0.05 g ヲ作用セシムレバ, 一般ニ凝固時間著シク延長シ, 其延長率ハ第 1 期 120%, 第 2 期 27% ニ達セシモノアリ. 尙ホ增量シテ 0.1 g ヲ作用セシムルモ其作用著

變ナシ。

第 4 表 Methylguanidin ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間 (分)					備 考 + 短縮率 - 延長率	
				注射前 注射後	¼時	½時	1時	2時		3時
1	1.5 ♀	0.001	第 1 期	2.5	2	2.5	2.5			靜脈内注射
			第 2 期	15	12	14	15			
2	2.4 ♂	0.005	第 1 期	3	2.5	3	3			以下皮下注射
			第 2 期	12	12	12	12			
3	2.5 ♀	0.005	第 1 期	3	3	2	2	3		½乃至 1 時短縮
			第 2 期	12	12	10	10	12		
4	3.0 ♀	0.005	第 1 期	5	4	1.5	2.5	5		½時+70% ½乃至 1 時+27%
			第 2 期	15	12	11	11	15		
5	2.3 ♀	0.01	第 1 期	3	3	2	2	3		½乃至 1 時短縮
			第 2 期	13	13	12	11	13		
6	2.1 ♂	0.01	第 1 期	3	2.5	2	1.5	3		¼乃至 1 時短縮
			第 2 期	15	12	12	12	15		
7	3.0 ♀	0.01	第 1 期	3.5	3	6	3	3.5		¼時短縮, ½時延長
			第 2 期	14	10	17	12	14		
8	2.5 ♀	0.05	第 1 期	2	3	4	3	2.5		全部延長
			第 2 期	12	14	15	13	12		
9	2.7 ♀	0.05	第 1 期	2.5	3.5	4	5.5	4	2.5	1時-120%
			第 2 期	11	13	14	14	14	11	½乃至 2 時-27%
10	2.5 ♀	0.1	第 1 期	2.5	4.5	2	2.5			
			第 2 期	12	15	10	12			

即チ「メチールグアニジン」ハ家兎生體ニ於テ少量ニテハ著明ナル血液凝固催進作用ヲ呈シ、一定量ヲ超過スレバ著シキ抑制作用ヲ現スニ至ル。カカル現象ハ「グアニジン」及ビ其環狀「グアニジン」誘導體ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ類似セルモノアリ。

上記生體實驗成績ヲ通覽スルニ、「クレアチン」竝ニ「クレアチニン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄主トシテ血液凝固抑制作用ヲ呈シ、中等量(0.01—0.05 g)ニ於テ其作用最モ強シ。但シ大量ニテハ催進作用ヲモ現ス。「アルギニン」竝ニ「メチールグアニジン」ハ少量ハ凝固催進作用ヲ有スレドモ、一定量ヲ超過スレバ著シキ凝固抑制作用ヲ現ス。而シテ以上 4 物質ノ凝固抑制作用ノ

中「クレアチン」ハ其作用ノ強度及ビ持續ニ於テ最モ優ル。而シテ血液凝固催進作用ハ「メチールグアニジン」最モ強力ナリ。尙ホ夫等物質ノ最小有效量ヲ比較スレバ：

「クレアチン」	0.0005 g (抑制)
「クレアチニン」	0.0001 g (抑制)
「アルギニン」	0.001 g (催進), 0.01 g (抑制)
「メチールグアニジン」	0.001 g (催進), 0.01 g (抑制)

ナリ。

## B. 試験管内實驗

### 1. 「クレアチン」

1%ノ食鹽水ニテ2倍ニ稀釋セル尿酸血液1ccニ對シ「クレアチン」(第5表參照)0.001mg即チ0.0001%以下ヲ作用セシムルモ其凝固時間ハ對照ニ比シ少シノ差異ヲモ示サズ。藥物ヲ增量シテ0.0005%トナセバ、其凝固時間ハ對照ノ12分ニ對シ10分トナリ、0.001%ニテハ8分、0.01%ニアリテハ7分トナリ、對照ニ比シ約42%ノ短縮ヲ來セリ。然レドモ更ニ增量スレバ却ツテ順次舊ニ恢復シ、0.05—0.1%ニテ8分、0.5%ニ至レバ9分トナリ、1%ニ達スレバ其凝固時間ハ對照ト一致スルニ至レリ。

第5表 Kreatinノ試験管内血液凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番號	藥物量 (全液量ニ對スル%)	尿酸血液 (1%食鹽水ニテ 2倍ニ稀釋)	鹽化「カルチウム」 (5%)	凝固時間	對照 凝固時間
1	0.0001%	1cc	2滴	12'	12'
2	0.0005%	◇	◇	10'	◇
3	0.001%	◇	◇	8'	◇
4	0.01%	◇	◇	7'	◇
5	0.05%	◇	◇	8'	◇
6	0.1%	◇	◇	8'	◇
7	0.5%	◇	◇	9'	◇
8	1.0%	◇	◇	12'	◇

### 血漿凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番號	藥物量 (全液量ニ對スル%)	枸橼酸血漿 (1%食鹽水ニテ 2倍ニ稀釋)	鹽化「カルチウム」 (5%)	凝固時間	對照 凝固時間
1	0.005%	1cc	2滴	12'	12'
2	0.01%	◇	◇	12'	◇
3	0.05%	◇	◇	12'	◇
4	0.1%	◇	◇	9'	◇
5	0.5%	◇	◇	9'	◇
6	1.0%	◇	◇	9'	◇



反之、尿酸血液ニ代フルニ尿酸血漿ヲ以テスレバ稍々其趣ヲ異ニシ、0.05% 以下ニテハ對照ニ比シテ何等凝固時間ノ變化ヲ現サズ、0.1% 以上ニ於テ短縮ヲ來セリ(25—45%)。而シテ尿酸血漿ニ代フルニ枸橼酸血漿ヲ以テスルモ略ボ同様ナル成績ヲ得タリ(第5表下参照)。尙ホ長時間遠心シ又ハ久シク靜置シタル血漿ニアリテハ凝固催進作用微弱ナリ。

即チ「クレアチン」ハ血液又ハ血漿ニ直接作用セシムレバ凝固催進作用ヲ有ス。而シテ其作用ハ血漿ヨリモ血液ニ對シテ強力ニ作用ス。

2. 「クレアチン」

本物質ハ尿酸血液ニ加フル時ハ0.001% ニテ始メテ凝固催進作用ヲ呈シ、増量スルニ從ヒテ其作用増強シ、0.05—0.1% ニ於テ最モ顯著ナリ(凝固時間短縮率35%)。尙ホ増量スレバ凝固時間ハ順次舊ニ復シ、藥物量2.5% ニ達スレバ對照ト一致スルニ至レリ(第6表上参照)。

第6表 Kreatinin ノ試験管内血液凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番 號	藥 物 量 (全液量ニ對スル%)	尿酸血液 (1% 食鹽水ニテ 2 倍ニ稀釋)	鹽化「カルチウム」 (5%)	凝固時間	對 照 凝固時間
1	0.0001 %	1 cc	2 滴	10'	10'
2	0.001 %	〃	〃	9'	〃
3	0.01 %	〃	〃	7'	〃
4	0.05 %	〃	〃	6.5'	〃
5	0.1 %	〃	〃	6.5'	〃
6	0.5 %	〃	〃	8'	〃
7	1.0 %	〃	〃	9'	〃
8	2.5 %	〃	〃	10'	〃

血漿凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番 號	藥 物 量 (全液量ニ對スル%)	尿酸血漿 (1% 食鹽水ニテ 2 倍ニ稀釋)	鹽化「カルチウム」 (5%)	凝固時間	對 照 凝固時間
1	0.01 %	1 cc	2 滴	10'	10'
2	0.05 %	〃	〃	10'	〃
3	0.1 %	〃	〃	10'	〃
4	0.5 %	〃	〃	10'	〃
5	1.0 %	〃	〃	14'	〃
6	2.5 %	〃	〃	20'	〃

又枸橼酸血液ヲ使用スルモ0.01—0.05% ニ於テ最モヨク凝固催進作用ヲ認メタリ。然レドモ尿酸血液ニ代フルニ尿酸血漿ヲ以テスレバ凝固催進作用ハ殆ド認ムルヲ得ズ。1% 以上ニ達スレバ却ツテ凝固ヲ抑制的ニ作用シ、2.5% ニテ對照凝固時間ノ2倍ヲ要シタリ(第6表下参照)。

即チ「クレアチン」ハ血液ニ直接作用セシムレバ凝固催進作用ヲ有スレドモ、血漿ニ對シテハ殆ド此作用ヲ呈セズ、1% 以上ニテハ却ツテ著明ナル抑制作用ヲ現ス。

## 3. 「アルギニン」

本物質ハ試験管内ニ於テ 0.001—0.01% ニテ始メテ僅ニ蓆酸血液ニ對シ凝固催進作用ヲ現シ、0.05—0.1% ニテ其作用最モ顯著ナリ(凝固時間短縮率 35—40%)。然レドモ尙ホ増量シテ 0.5% 以上ニ達スレバ却ツテ著シキ抑制作用ヲ來シ、0.5% ニ於テハ其凝固時間對照ノ 2 倍ヲ要シ、1% ニアリテハ其凝固ニ 1 時間ヲ要シタリ(第 7 表上参照)。

第 7 表 Arginin ノ試験管内血液凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番號	藥物量 (全液量ニ對スル%)	蓆酸血液 (1% 食鹽水ニテ 2 倍ニ稀釋)	鹽化「カルチウム」 (5%)	凝固時間	對照 凝固時間
1	0.0001 %	1 cc	2 滴	10'	10'
2	0.001 %	〃	〃	9'	〃
3	0.01 %	〃	〃	9'	〃
4	0.05 %	〃	〃	6'	〃
5	0.1 %	〃	〃	6.5'	〃
6	0.25 %	〃	〃	8'	〃
7	0.5 %	〃	〃	25'	〃
8	1.0 %	〃	〃	60'	〃

## 血漿凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番號	藥物量 (全液量ニ對スル%)	蓆酸血漿 (1% 食鹽水ニテ 2 倍ニ稀釋)	鹽化「カルチウム」 (5%)	凝固時間	備考
1	0.0005 %	1 cc	2 滴	10'	對照凝固時間ハ 全部 10'
2	0.005 %	〃	〃	10'	
3	0.05 %	〃	〃	15'	
4	0.1 %	〃	〃	20'	
5	0.25 %	〃	〃	60'	不完全凝固 Caノ追加ニテハ 凝固セズ 鹽酸ニテ中和セ バ完全ニ凝固ス
6	0.5 %	〃	〃	∞	
7	1.0 %	〃	〃	∞	

蓆酸血液ニ代フルニ蓆酸血漿ヲ以テスレバ凝固催進作用ヲ認ムルヲ得ズ。却ツテ 0.05% 以上増量スルニ從ヒテ著シキ抑制作用ヲ現シ、0.5% 以上ニ達スレバ最早全然凝固スルコトナシ(第 7 表下参照)。而シテ此不凝固性血漿ハ「アルカリ」性反應ヲ呈ス。此モノハ Caノ追加ニテハ凝固性ヲ恢復セズ、鹽酸ニテ中和スレバ完全ニ凝固ス。又豫メ本物質ヲ鹽酸ヲ以テ中和シテ後同様實驗スレバ凝固抑制作用ヲ現サザルコトヲ確メタリ。尙ホ蓆酸血液(又ハ血漿)ニ代フルニ枸橼酸血液(又ハ血漿)ヲ以テスルモ略ボ同様ナル實驗成績ヲ得タリ。即チ 0.05% ニ於テハ血液凝固ヲ催進スレドモ、血漿凝固ヲ抑制シ、増量スレバ何レモ抑制作用ヲ呈スレドモ其作用血漿ニ於テ著明ナリ。

即チ「アルギニン」ハ血液ニ對シテハ少量ハ凝固促進作用、大量ハ抑制作用ヲ有シ、血漿ニ對シテハ促進作用ヲ呈セズシテ、中等量(0.05%)以上ハ著シキ抑制作用ヲ現ス。然レドモ此抑制作用ハ藥物ヲ鹽酸ニテ中和スルコトニヨリテ完全ニ防止シ得ルヲ以テ、「アルギニン」ノ試験管内血液凝固抑制作用ハ本物質ノ「アルカリ」性ナルガ爲ニ起ル現象ナリト言フヲ得ベシ。

4. 「メチールグアニジン」

本物質ヲ蓐酸血液ニ作用セシムレバ、全液量ニ對シ0.1%以下ニアリテハ其凝固時間ハ對照ニ比シテ大ナル變化ヲ認メザレドモ、時ニ0.001—0.01%ニ於テ僅ニ凝固促進の作用ヲ呈スルモノアリ。然レドモ、尙ホ増量スレバ却ツテ凝固抑制作用ヲ現シ、0.25%ニ於テハ對照凝固時間ノ2倍ヲ要シ、1%ニテハ1時間以上經過後漸ク凝固シ、2%ニ達スレバ全然凝固スルコトナシ(第8表参照)。

第8表 Methylguanidinノ試験管内血液凝固時間ニ及ボス影響

試験管 番 號	藥 物 量 (全液量ニ對スル%)	蓐 酸 血 液 (1% 食鹽水ニテ 2 倍ニ稀釋)	鹽化「カルチウム」 (5%)	凝固時間	對 照 凝固時間
1	0.0001 %	1 cc	2 滴	12'	12'
2	0.001 %	◇	◇	11'	◇
3	0.01 %	◇	◇	11'	◇
4	0.1 %	◇	◇	12'	◇
5	0.25 %	◇	◇	24'	◇
6	0.5 %	◇	◇	33'	◇
7	1.0 %	◇	◇	70'	◇
8	2.0 %	◇	◇	∞	水ノ追加ニヨ リテ凝固ス

血 漿 凝 固 時 間 ニ 及 ボ ス 影 響

試験管 番 號	藥 物 量 (全液量ニ對スル%)	蓐 酸 血 漿 (1% 食鹽水ニテ 2 倍ニ稀釋)	鹽化「カルチウム」 (5%)	凝固時間	對 照 凝固時間
1	0.01 %	1 cc	2 滴	12'	12'
2	0.05 %	◇	◇	12'	◇
3	0.1 %	◇	◇	12'	◇
4	0.5 %	◇	◇	27'	◇
5	1.0 %	◇	◇	70'	◇
6	2.0 %	◇	◇	∞	◇

而シテ此不凝固性血液ハCa又ハ酸ヲ加フルモ凝固性ヲ恢復セズ、水(0.5—1 cc)ヲ加フレバ完全ニ凝固ス。又水ニ代フルニ同量ノ蓐酸血液ヲ以テスレバ數時間後ニ於テ不完全ナル凝固ヲ起セリ。

次ニ蓐酸血液ニ代フルニ蓐酸血漿ヲ以テ同様實驗ヲ行ヒタルニ、0.1%以下ニテハ其凝固時間

ハ對照ニ比シ何等ノ變化ヲ呈セザレドモ、0.5%ニ達スレバ著シキ凝固抑制作用ヲ現シ、2%ニテ不凝固性トナル(第8表下参照)。

即チ「メチールグアニジン」ハ直接血液ニ作用セシムレバ少量ニテハ時ニ凝固促進的ニ作用スルモ、血漿ニ作用セシムレバ、少量ニテハ殆ド變化ヲ認メズ、一定量(0.25—0.5%)以上ニテ著明ナル凝固抑制作用ヲ呈シ、2%ニテ不凝固性トナル。然レドモ夫レニ水(又ハ蓆酸血)ヲ加フレバ凝固性ヲ恢復ス。

以上試験管内實驗成績ヲ通覽スレバ、「クレアチン」、「クレアチニン」竝ニ「アルギニン」ハ各程度ヲ異ニスレドモ、一般ニ血液凝固性ニ對シ促進作用ヲ有シ、「メチールグアニジン」ニアリテハ此作用ハ極メテ微弱ニシテ、一定量以上ハ抑制作用ヲ呈ス。「アルギニン」モ高濃度ニテハ抑制作用ヲ呈ス。血液ニ代フルニ血漿ヲ以テスレバ、之等物質ノ凝固促進作用ハ微弱トナリ、「クレアチニン」ニ於テ僅ニ認メタルノミニシテ、其他ノ物質ハ殆ド血漿凝固ヲ促進セシメズ。加之「クレアチニン」ハ1%以上、「アルギニン」ハ0.05%以上、「メチールグアニジン」ハ5%以上ニテ抑制作用ニ移行ス。而シテ「アルギニン」ノ凝固抑制作用ハ酸ノ中和ニヨリテ恢復又ハ豫防シ得、又「メチールグアニジン」ニヨル不凝固性血液ハ水(又ハ蓆酸血)ノ追加ニヨリテ凝固性ヲ恢復スルコトヲ認メ得。

之等試験管内實驗成績ト生體實驗成績トヲ比較スルニ、其作用互ニ一致セザルノミナラズ却ツテ相反スルガ如キ觀ヲ呈ス。例之、「クレアチン」、「クレアチニン」竝ニ「アルギニン」ハ血液ニ直接作用セシムレバ凝固促進作用ヲ有スレドモ、生體ニ注射スレバ却ツテ凝固抑制作用ヲ主トシ、「メチールグアニジン」ハ試験管内ニ於テハ凝固促進作用最モ微弱ナルニ反シ、生體ニ於テハ凝固促進作用著明ナリ。由是觀之、之等物質ノ生體ニ對スル作用ハ血液ニ對スル直接作用ニ因ルニ非ズシテ生體反應ニ基因スルコト明ナリ。

### III. 血液凝固要素ニ及ボス影響

前記實驗ニ據リ「クレアチン」、「クレアチニン」、「アルギニン」竝ニ「メチールグアニジン」ハ血液凝固ニ對シ一定ノ影響ヲ及ボシ、又生體ニ對スル作用ト試験管内ニ於ケル作用トハ互ニ一致セザルコトヲ知レリ。然ラバ之等物質ガ血液凝固要素ニ對シテハ如何ナル影響ヲ及ボスヤ、之ヲ究明スルハ之等物質ノ血液凝固機轉ニ對スル作用ノ本態ヲ明ニスル爲有意義ニシテ且興味深キヲ覺ユルモノナリ。

本實驗ニ於テハ「クレアチニン」及ビ「アルギニン」ヲ選ビ、夫等ノ各有效量ヲ生體家兎ニ皮下注射シ、注射後15分、30分、1時間、2時間後等ノ血液ヲ採取シテ、注射前ノ對照ト共ニ夫等ノ「トロンビン」量及ビ「ファイブリノゲン」量ヲ Wohlgemuth ノ法ヲ以テ測定セリ。

A. 「トロンビン」量ニ及ボス影響

1. 「クレアチニン」ノ「トロンビン」量ニ及ボス影響

家兎對 kg「クレアチニン」0.01—0.1 g ヲ皮下注射シ、注射後 15 分、30 分、1 時間並ニ 2 時間目ノ血液ヲ採リ、其採血每ニ血清ヲ作り、此際遠心前ノ血液凝固ノ程度、遠心器ノ廻轉數及ビ遠心時間等ヲ總テ一定ニセリ。而シテ其血清ノ 0.5 cc ヲ採リ、1% 食鹽水ヲ以テ順次遞減シテ稀釋シ、各 10 本ノ試験管ニ盛り、夫レニ 10 倍稀釋「マグネシウム」血漿 1 cc 宛ヲ混和シテ直チニ氷室ニ入レ、24 時間後夫等ノ凝固程度ヲ對照ト比較検査セリ(第 9 表參照)。

第 9 表 Kreatinin ノ「トロンビン」量ニ及ボス影響

藥物量 被檢血清量	0.01 g					0.05 g					0.1 g				
	0	¼ 時	½ 時	1 時	2 時	0	¼ 時	½ 時	1 時	2 時	0	¼ 時	½ 時	1 時	2 時
0.25	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.125	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.062	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.031	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.016	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.008	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.004	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.002	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.001	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.0005	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

其成績ニ據レバ、總テ注射後 15 分乃至 1 時間後ノ血液ハ「トロンビン」量ノ減少ヲ來シ、就中注射後 30 分ニ於テ最モ顯著ナリ。又藥物ノ分量ノ關係ハ 0.05 g ノ作用最モ強力ナルヲ觀ル。而シテ斯カル「トロンビン」量ノ減少作用ハ生體實驗ニ於ケル血液凝固抑制作用ニ匹敵シ、藥物ノ分量ニ於テモ、注射後ノ時間ノ關係ニ於テモ一致セルヲ認メ得ベシ(第 2 表參照)。

2. 「アルギニン」ノ「トロンビン」量ニ及ボス影響

本物質(第 10 表參照)ハ家兎對 kg 0.005 g ニテハ注射後 15—30 分ニ於テ僅ニ「トロンビン」量ノ増加ヲ示シ、0.05 g ニテハ注射後 15 分ニ於テ「トロンビン」量増加シ、30 分乃至 1 時間後ニハ反ツテ其減少ヲ見ル。又 0.1 g ニアリテハ注射後 15 分ニハ何等變化ヲ認メザレドモ、30 分乃至 1 時間後ニ於テ僅ニ「トロンビン」量ノ減少ヲ來セリ。

第 10 表 Arginin ノ「トロンピン」量ニ及ボス影響

藥物量 被檢血清量	0.005 g					0.05 g					0.1 g				
	0	¼時	½時	1時	2時	0	¼時	½時	1時	2時	0	¼時	½時	1時	2時
0.25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0.125	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0.062	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
0.031	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
0.016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.004	±	+	+	+	±	±	+	-	-	±	+	+	±	±	+
0.002	-	±	±	±	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	±
0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.0005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

上記成績ニ觀ルガ如ク、本物質ノ「トロンピン」量ニ及ボス作用ハ著明ナラザレドモ、生體實驗ニ於テ血液凝固催進、抑制兩作用ヲ有スルガ如ク、「トロンピン」量ニ對シテモ藥物ノ分量竝ニ注射後ノ時間的關係ニヨリテ其量ノ増減ヲ來ス(第3表參照)。概シテ言ヘバ少量ハ先ヅ「トロンピン」量ヲ増加セシメ、次デ減少ヲ起シ、大量ハ之ヲ減少セシムルガ如シ。

#### B. 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

本實驗ニ於テモ「クレアチニン」及ビ「アルギニン」ノ種々ノ分量ノ有效量ヲ生體家兎ニ皮下注射シ、注射後一定時間(15分乃至2時間)毎ニ採血シ、注射前ノ對照血液ト共ニ「マグネシウム」血漿トナシ、各其1ccヲ採リテ1%食鹽水ヲ以テ順次遞減シテ稀釋シ、各10本ノ試験管ニ盛り、夫レニ1cc宛ノ稀釋血清ヲ加ヘテ混和シ、直チニ氷室ニ入レ、24時間後夫等ノ凝固程度ヲ比較検査セリ。

然ルニ兩物質トモ各種ノ分量ニ於テ多數實驗ノ結果對照ニ比シ「フィブリノゲン」量ニ殆ド何等ノ變化ヲモ及ボスヲ認ムルヲ得ザリキ。

上記血液凝固要素ニ關スル實驗成績ニ就テ觀察スルニ、之等物質ハ生體血液凝固時間ニ及ボス作用ニ應ジテ「トロンピン」量ハ減少ヲ來セドモ、反之「フィブリノゲン」量ハ何等ノ變化ヲモ呈セズ。即チ之等物質ノ生體ニ於ケル血液凝固抑制作用ハ主トシテ「トロンピン」量ノ減少ニ基因スルモノニシテ、「アルギニン」ノ少量竝ニ中等量初期ノ催進作用ハ「トロンピン」量ノ増加ヲ來スニ由來スルモノアルヲ知ル。

#### IV. 「アドレナリン」トノ關係

Brodd u. Axel<sup>17)</sup>ハ「グアニヂン」誘導體ト「アドレナリン」トノ關係ヲ蛙後肢血管ニ就テ實驗シ、「クレアチン」竝ニ「クレアチニン」ハ血管擴張作用ヲ呈シ、「アドレナリン」ニ對シテ拮抗作用ヲ有スルコトヲ認メタリ。又「クレアチン」及ビ「アルギニン」ハ少量ニテハ反ツテ「アドレナリン」ノ作用ヲ增強スレドモ、「クレアチニン」ニハ此作用ナシト言ヘリ。茲ニ於テ余ハ之等兩種物質ガ血液凝固ニ於テ如何ナル關係ヲ有スルヤヲ明ニセント欲シ、之等ノ種々ノ量ト「アドレナリン」ノ一定量トノ併用試験ヲ試ミタリ。

「アドレナリン」ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テハ、曩ニ當教室ニ於テ田中<sup>18)</sup>ノ發表セシ所ニシテソノ0.001—0.01 mgヲ家兔靜脈内ニ注射スレバ血液凝固時間ヲ短縮スト稱シ、余モ亦種々ノ濃度ノ液ヲ以テ追試ヲ行ヒタルニ、田中ノ成績ト略ボ同様ナル結果ヲ得タリ(表略ス)。依ツテ本實驗ニハ其最小有效量0.001 mg竝ニ其半量ヲ使用セリ。

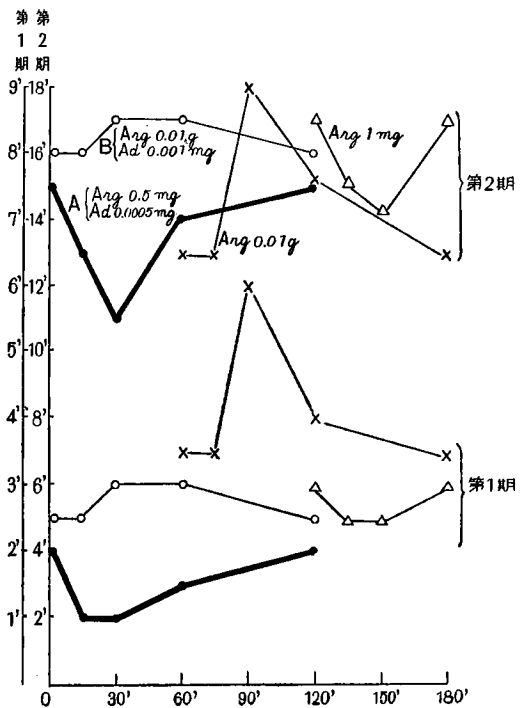
##### A. 「クレアチン」及ビ「クレアチニン」ト「アドレナリン」トノ關係

家兔體重1 kgニ對シ「クレアチン」0.1 mg(最小有效量以下)ト「アドレナリン」0.001 mg(最小有效量)ヲ同時ニ靜脈内ニ注射スレバ、注射後30分ニ於テ第1期、第2期共ニ僅ニ血液凝固時間ノ短縮ヲ來ス。而シテ其短縮ノ程度ハ同量ノ「アドレナリン」單獨ノ作用ヨリモ微弱ナリ(第1圖A參照)。「クレアチン」ヲ增量シテ0.5 mg(最小有效量)トナシ、「アドレナリン」0.001 mgト共ニ作用セシムレバ、注射後30分ニ於テ却ツテ血液凝固時間ノ延長ヲ觀タリ(第1圖B參照)。尙ホ「クレアチン」ヲ增量スルニ從ヒテ其抑制作用顯著トナル。然レドモ兩藥物併用後ノ凝固抑制作用ハ同量ノ「クレアチン」ノ單獨作用ヨリ微弱ナルヲ觀ル(第1表參照)。

次ニ「クレアチニン」ニ就テ檢スルニ、家兔對 kg 本物質0.1 mg(最小有效量)ト「アドレナリン」0.001 mgヲ同時ニ作用セシムレバ、注射後15分乃至30分ニ於テ僅ニ血液凝固促進作用ヲ呈ス(13—20%)。然レドモ「アドレナリン」0.001 mgノ

第1圖 血液凝固時間曲線

Kreatin ト Adrenalin ノ拮抗作用



單獨作用ニヨル如キ著明ナル凝固時間ノ短縮ヲ來サズ、尙ホ「クレアチニン」ヲ增量シテ 0.5 mg トシ「アドレナリン」ト併用スレバ、注射後 15 分ニ於テハ僅ニ凝固時間ノ短縮ヲ來セドモ(13%) 30 分後ニハ却ツテ遲延ヲ示セリ(13%)。更ニ增量シテ「クレアチニン」ヲ 1 mg トスレバ「クレアチニン」ノ抑制作用ハ「アドレナリン」ノ催進作用ニ打勝チ、注射後 15 分ニハ正常凝固時間ニ比シ殆ド變化ヲ呈セザレドモ、30 分後ニハ抑制作用ヲ來セリ(13—17%)。然レドモ此抑制作用ハ同量ノ「クレアチニン」ノ單獨作用ノ如キ凝固時間ノ著明ナル延長ヲ現サズ。

上記實驗ニヨリ「クレアチニン」竝ニ「クレアチニン」ハ少量ノ「アドレナリン」ノ血液凝固催進作用ト互ニ拮抗的ニ作用スル事ヲ知ル。

B. 「アルギニン」ト「アドレナリン」トノ關係

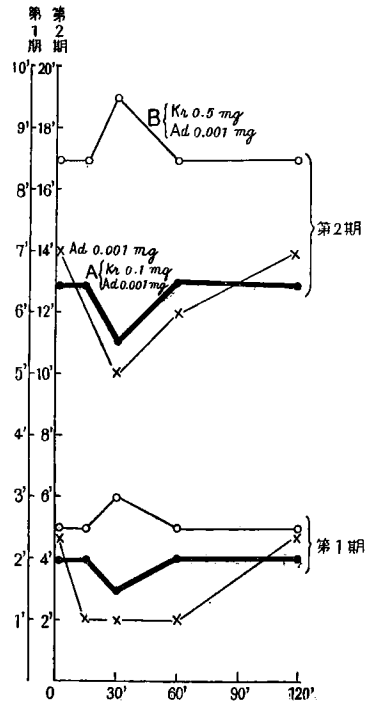
家兔體重 1 kg ニ對シ「アルギニン」0.5 mg (最小有效量ノ半量) ト「アドレナリン」0.0005 mg (最小有效量ノ半量) ヲ同時ニ靜脈内ニ注射スレバ血液凝固催進作用ヲ呈ス。而シテ其作用ノ程度ハ「アルギニン」又ハ「アドレナリン」ノ最小有效量ノ作用ニ略ホ匹敵セリ(第 2 圖 A 参照)。

尙ホ「アルギニン」ヲ增量シテ其 1 mg (最小有效量) ト「アドレナリン」0.001 mg ヲ併用スレバ、注射後 15 分乃至 1 時間半ニ互リ著明ナル凝固催進作用ヲ來シ、就中注射後 30 分ニ於テ最モ顯著ニシテ、其短縮率ハ第 1 期 80%、第 2 期 27% ニ達ス。而シテ此催進作用ハ「アルギニン」又ハ「アドレナリン」ノ最小有效量ノ作用ヨリモ強力ナリ。然レドモ兩者ヲ比較觀察スレバ、此協同作用ハ累積 (Potenzierung) ニ非ズシテ合加 (Addition) ナルガ如シ(第 3 表参照)。

更ニ「アルギニン」ヲ增量シテ 0.01 g ヲ「アドレナリン」ト共ニ作用セシムレバ、最早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ノ僅ニ延長セルヲ觀ル(第 2 圖 B 参照)。尙ホカカル抑制作用ハ「アルギニン」ヲ增量スルニ從ツテ増強スレドモ、「アルギニン」單獨作用ノ如キ顯著ナル抑制作用ハ現レズ。

即チ「アルギニン」ハ少量(0.5—1 mg) 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増強シ、大量ノ抑制量ニテハ却ツテ「アドレナリン」ノ凝固催進作用ト互ニ拮抗的ニ作用ス。

第 2 圖 血液凝固時間曲線  
Arginin ト Adrenalin トノ關係





上記「アドレナリン」トノ關係ニ就テノ實驗成績ヲ觀察スルニ、前記 Brodd u. Axel ノ血管ニ就テノ實驗成績ニ類似セル點少カラズ。例ヘバ「クレアチン」及ビ「クレアチニン」ト「アドレナリン」トノ拮抗作用竝ニ「アルギニン」ノ少量ト「アドレナリン」トノ協同的作用及ビ大量ノ拮抗作用ハ血液凝固試験ニ於テモ明ニ證明シタリ。然レドモ、「クレアチン」ノ少量ト「アドレナリン」トノ協力作用ハ認ムルヲ得ザリキ。

## 總 括

1. 生体内ニ存スル「グアニジン」誘導體ハ血液ノ凝固性ニ一定ノ作用アルヲ認メタリ。然レドモ其作用法ハ總テ一様ニハ非ズ。「クレアチン」及ビ「クレアチニン」ハ家兎ノ静脈内カ又ハ皮下ニ與フレバ少量ヨリ大量ニ至ル迄、一般ニ増量スルニ從ヒ著シク血液凝固ニ對シ抑制的ニ作用ス。然レドモ「クレアチン」ニアリテハ中等量 (0.05 g) 以上ニ於テ屢々抑制作用ノ前後ニ促進作用ヲモ現ス。「アルギニン」ハ少量 (1—5 mg) ニテハ僅ニ凝固促進作用ヲ呈スレドモ、中等量以上 (0.01—0.1 g) ニテハ著明ナル抑制作用ヲ示ス。「メチールグアニジン」ハ少量 (0.001—0.01 g) ニテハ顯著ナル促進作用ヲ發揮スレドモ、一定量ヲ超過スレバ主トシテ抑制作用ヲ呈ス。上記4物質中ニ於テ「クレアチニン」ハ凝固抑制作用最モ強力ニシテ、「メチールグアニジン」ハ反對ニ凝固促進作用大ナリ。

2. 上記諸物質ヲ直接血液ニ加フレバ「クレアチン」、「クレアチニン」竝ニ「アルギニン」ハ各程度ヲ異ニスレドモ、一般ニ凝固性ヲ促進セシメ、殊ニ 0.01—0.1% ニ於テ其作用著明ナリ。「メチールグアニジン」ハ此作用極メテ微弱ニシテ 0.25% 以上ハ却ツテ抑制作用ニ移行ス。「アルギニン」モ 0.5% 以上ハ凝固ヲ抑制ス。又之等物質ヲ血液ニ代フルニ血漿ニ作用セシムレバ凝固促進作用ハ著シク減弱シ、「クレアチン」ハ僅ニ促進作用ヲ呈スレドモ、其他ノ物質ハ凝固ヲ促進セシメズシテ、「クレアチニン」ハ 1% 以上、「アルギニン」ハ 0.05% 以上ニテ抑制的ニ作用ス。而シテ「アルギニン」ノ凝固抑制作用ハ酸ヲ以テ中和スルコトニヨリテ恢復又ハ豫防シ得。又「メチールグアニジン」ニヨル不凝固性血液ハ水 (又ハ蔭酸血) ノ追加ニヨリテ凝固ス。此成績ハ「ペプトン」血ノ不凝固性ガ水ノ附加ニヨリテ恢復スル事實ニ一致スルガ如シ。

3. 凝固要素ニ對シテハ「クレアチニン」ハ生體實驗ニ於ケル凝固抑制作用ニ匹敵シテ「トロンビン」量ノ減少ヲ來ス。「アルギニン」ハ少量ハ「トロンビン」量ヲ増加シ、中等量ハ初明増加後減少セシメ、大量ハ一般ニ減少ヲ來ス。即チ之等物質ハ血液凝固促進、抑制兩作用ニ應ジテ「トロンビン」量ノ増減ヲ來スヲ觀ル。然レドモ「フィブリノゲン」量ニ對シテハ何等ノ作用ヲモ呈セズ。

4. 「アドレナリン」トノ關係ハ「クレアチン」竝ニ「クレアチニン」ハ少量ノ「アドレナリン」ノ凝固促進作用ト互ニ拮抗作用ヲ有シ、「アルギニン」ハ少量ニテハ「アドレナリン」ト合加的 (addierend) ニ作用シ、大量ニテハ却ツテ互ニ拮抗的作用ヲ呈ス。

## 考 按

上記4種ノ「グアニジン」誘導體ハ静脈内又ハ皮下注射ニヨリ動物体内ニ輸入スル時ハ比較的少量ニテ血液凝固性ニ對シテ夫々固有ノ作用ヲ呈シ、就中「クレアチニン」及ビ「クレアチン」ハ抑制的ニ、「メチールグアニジン」及ビ「アルギニン」ハ主トシテ催進的ニ働ク。但シ「アルギニン」ハ大量ニテハ強キ抑制作用ヲ有ス。然ルニ、之等ノ物質ヲ直接血液ニ附加スルモ、其作用ノ性質ヲ異ニスルガ故ニ、斯カル作用ハ之等物質ノ血液ニ對スル直接ノ作用ニ非ズシテ、之等物質ガ造血器ニ作用シテ、其血液凝固要素ノ消長ヲ惹起スルガタメナラン。而シテ之等作用ノ性質及ビ經過ハ血液中ノ「トロンビン」量ノ増減ト略ボ匹敵スルヨリ觀レバ、之等物質ノ家兎生體ニ對スル血液凝固抑制及ビ催進作用ハ主トシテ「トロンビン」量ノ減少及ビ増加ヲ來スニ基因スルモノナラン。然ルニ「フィブリノゲン」量ニ對シテハ之等物質ハ何等關與セザルガ如シ。

尙ホ之等物質ハ一定量以上ニテハ直接ニモ血液ノ凝固性ニ作用シ多クハ催進的ニ働ク。サレド「アルギニン」ハ一定量以上ニテハ強ク凝固ヲ抑制ス。此作用ハ「アルギニン」ノ溶液ノ「アルカリ」性ニ基クモノト考ヘラル。

又之等物質ノ直接血液ニ對スル其凝固ニ及ボス催進作用ハ血液ト血漿トニ於テ其作用程度ヲ異ニスルヲ以テ、恐ラク之等物質ハ大量ニテハ血液ノ有形成分ニ對シテモ影響ヲ及ボスモノナラン。

Partos u. Svec<sup>15)</sup>ノ主張セルガ如キ臓器「エキス」ノ凝固催進作用ハ夫等ニ含有スル「クレアチン」、「クレアチニン」等ニ基因ストノ説ニ對シテ余ノ實驗成績ハ相反スルヲ觀ル。然レドモ元來臓器「エキス」ハ試験管内ニ於テ著シク血液ノ凝固ヲ催進スルモノニシテ、生體ニ作用セシムレバ注射直後ニ於テ一過性ニ血液凝固ヲ催進スレドモ、其後却ツテ著シキ抑制作用即チ陰性期ヲ發現スルコトハ一般ニ認メラルル事實(齋藤<sup>19)</sup>等)ニシテ、此意味ニ於テハ余ノ證明セシ「グアニジン」誘對體ガ抑制及ビ催進兩作用ヲ有スルコトハ頗ル興味アルコトト謂フヲ得ベシ。

要之、上記「グアニジン」誘導體ハ生體內ニ存在スルモノニシテ、血液凝固機轉ニ對シテ夫々一定ノ作用ヲ呈スルガ故ニ、之等物質ハ生理的ニ該機轉ノ調節ノ上ニ一定ノ意義アルモノナルコトハ容易ニ察知シ得ベシ。(5. 12. 29. 受稿)

文 獻

- 1) 篠崎, 岡醫雜, 第42年, 第5號, 1161頁, 第42年, 第10號, 2550頁, 昭和5年. 2) *Schmidt*, Zentralblatt f. Physiol. Bd. 4, S. 257, 1891. 3) *Fuld u. Spiro*, Hofmeisters Beiträge. Bd. 5, S. 171, 1904. 4) *Morawitz*, Ebenda. Bd. 5, S. 133, 1904. 5) *Zack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 70, S. 27, 1912. u. Bd. 74, S. 1, 1913. 6) *Bordet et Delange*, Ebenda. Bd. 71, S. 293, 1913. 7) *Howell*, Americ. Journ. of Physiology. Vol. 29, & 31. 8) *Howell u. Holt*, Ebenda. Vol. 47, p. 328, 1918. 9) 柏村, 香月, 熊本醫學會雜誌, 第3卷, 151頁, 昭和2年. 10) *Zunz et Györgi*, C. r. soc. de biol., LXXVII, p. 430, 1913. 11) *Foa et Levi*, Arch. ital. de biol. XLIII, p. 224, 1905. 12) *Doyon*, Cpt. rend. hebdom. des séances. de l'acad. des sciences Bd. 173, Nr. 22, S. 1120—1122, 1921. 13) 大田原, 長崎醫學會雜誌, 第4卷, 第3號, 239頁, 大正15年. 14) 若林, 日本內科學會雜誌, 第14卷, 第8號, 659頁, 大正15年. 15) *Partos u. Svec*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 219, S. 481, 1928. 16) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第3號, 546頁, 昭和3年. 17) *Brodde u. Axel*, Berichte über d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. Bd. 33, S. 477, 1926. 18) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第4號, 836頁, 昭和3年. 19) 齋藤, 慶應醫學, 第5卷, 1305頁, 大正14年.

*Kurze Inhaltsangabe.*

## Über die Wirkung der physiologisch im Organismus vorhandenen Guanidinderivate auf die Blutgerinnung.

Von

Kenkichi Shinozaki.

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

Eingegangen am 29. Dezember 1930.

Es zeigt sich, dass einige Guanidinderivate, die physiologische Bestandteile des Organismus sind, auf die Gerinnbarkeit des Blutes bestimmte Einflüsse haben, die aber je nach dem Stoffe nicht einheitlich sind.

1. Kreatinin und Kreatin, dem Kaninchen intravenös oder subkutan verabreicht, üben auf die Blutgerinnung eine hemmende Wirkung aus, welche bei ersterem viel stärker ist als bei letzterem. Methylguanidin und Arginin wirken in kleinen Dosen fördernd, aber in grossen hemmend, wobei die fördernde Wirkung bei ersterem und die hemmende bei letzterem stärker ausgeprägt ist.

2. Werden diese Stoffe dem Blut direkt in vitro zugeetzt, so bewegt sich ihre Wirkung in anderer Richtung. Kreatinin und Kreatin wirken hier gerinnungsfördernd und in hohen Konzentrationen hemmend. Methylguanidin und Arginin wirken sehr schwach. Eine hohe Konzentration von Arginin hemmt die Gerinnung sehr stark, was als Folge ihrer alkalischen Reaktion aufgefasst werden kann.

3. Nach der Verabreichung dieser Stoffe wird der Thrombengehalt des Blutes, der fördernden oder hemmenden Wirkung entsprechend, gesteigert oder herabgesetzt. Dagegen wird der Fibrinogengehalt kaum beeinflusst.

4. Die gerinnungshemmende Wirkung des Kreatinins und Kreatins und die fördernde Wirkung des Adrenalins verhalten sich in kleineren Dosen beiderseits antagonistisch zueinander. Die fördernde Wirkung der kleineren Dosen von Arginin verstärkt dagegen die Adrenalinwirkung, wobei die beiden Wirkungen sich zu addieren scheinen, während höhere Dosen Arginin die Adrenalinwirkung hemmend beeinflussen.

*(Autoreferat).*

