

血餅凝縮力測定法並ニ諸種藥物ノ 凝縮力ニ及ボス作用ニ就テ

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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 實驗方法ニ就テ 2. 生理的食鹽水ノ凝縮力 3. 「カルシウム」ノ凝縮力 4. 「ヒルヂン」ノ凝縮力 5. 「ベンチールグアニヂン」ノ凝縮力 6. 「クレアチニン」ノ凝縮力 | <ol style="list-style-type: none"> 7. 「ストロファンチン」ノ凝縮力 8. 「アドレナリン」ノ凝縮力 9. 「ピロカルピン」ノ凝縮力 10. 「マグネシウム」ノ凝縮力 <p>總 括
文 獻</p> |
|---|--|

緒 言

血液凝固現象ハ學問上ニ於テ興味アルノミナラズ、實地上亦重要ニシテ、止血機轉ト直接關係ヲ有スルヲ以テ、既ニ古クヨリ研究セラレタリ。從來血液凝固能力判定法トシテハ凝固時間測定、凝固要素ノ定量或ハ止血時間測定法ニ就テハ既ニ多ク研究セラレタルヲ觀ル。然レドモ凝固時生成スル血餅ノ收縮程度、或ハ凝塊ノ收縮ニヨル血清ノ析出度ノ如キハ止血機轉ノ上ニ重大ナル意義ヲ有スルニ拘ラズ、此點ガ世人ノ注意ヲ惹キタルハ比較的新シキ事ニ屬ス。即チ1921年 Fonio¹⁾ハ始メテ特種ノ試験管内ニ於ケル凝血ノ析出血清量ヲ求メテ凝縮力ヲ測定スル装置 Retraktimetrie ヲ考案シ、之ヲ凝固能力判定ノ要素トシテ舉ゲ、止血ノ良否殊ニ後出血ノ有無ハ全ク凝縮力ノ強弱ニ左右セラルル事ヲ力説セリ。而シテ近時ニ至リ此方面ノ研究ニ從事セシモノ數氏アリ。

七田²⁾モ亦血液凝塊ノ性状ニ就テ注意シ、凝血時ノ測定ガ正常ナルカ、或ハ更ニ短縮スルニ拘ラズ出血傾向大ナルコトアレドモ、此際凝固完了後ノ凝塊ノ性状（緊縮度及ビ強韌度）ヲ觀察スレバ、容易ニ凝血力ノ障害アルコトヲ知り得ベシト謂ヘリ。大澤³⁾ハ Fonio ノ凝縮力測定法ヲ改良シ、「カルシウム」鹽、「ゼラチン」、高壓食鹽水並ニ「アラビアゴム」ニ就テ凝縮力ノ増加ヲ觀タリ。又長尾⁴⁾ハ水血状態ガ凝縮力ト一定ノ關係ヲ有スルヲ觀、家兎ニ「チフス」菌又ハ生理的食鹽水ヲ注射スレバ血液凝縮力増加シ、且血清蛋白量ノ減少セル時ハ凝縮力増加シ、反之蛋白量増加セル時ハ凝縮力減退スト主張セリ。進藤⁵⁾ハ各種患者並ニ山羊血液ニテ凝縮力ヲ測定シ、Ca 注射ハ凝縮力ヲ増加セシメ、又凝縮力ハ pH 5—6 ノ間ニ於テ最も強キヲ觀、尙

ホ Fonio 以來ノ凝縮力測定方法ハ未ダ原始的ナリト評シ、改良ノ餘地少カラザルヲ以テ、今後益々優レタル方法ノ案出セラレンコトヲ望ムト言ヘリ。

要之、血餅凝縮力ハ血液凝固ノ第3期ノ能力ヲ示スモノニシテ、血液ノ凝固能力ヲ推知スルニ重要ナル意義ヲ有スルガ如シ。然ルニ從來ノ文獻ヲ觀ルニ、其測定法ノ操作不便ニシテ、其成績ニ於テモ誤差著シク、未ダ廣キ實地ノ應用ヲ見ルニ至ラズ。依ツテ余ハ該法ノ改良スベキ必要ノ存スルヲ感ジ、又此方面ノ研究ハ未ダ尠キガ爲メ、凝縮力ニ及ボス作用未知ノ藥物尙ホ甚ダ多キヲ以テ、余ハ一新法ヲ考案シテ凝縮力測定ニ資シ、進ンデ諸種藥物ノ凝縮力ヲ測定セント企テタリ。

茲ニハ從來ノ研究ニヨリ血液凝固時間ニ對シ短縮又ハ延長的ニ作用スル所ノ物質ニ就キテ其凝縮力ニ及ボス作用強度及ビ持續ヲ檢定シ、兩作用ノ互ニ一致スルヤ否ヤヲ觀察セリ。

1. 實驗方法ニ就テ

余ノ考案セル方法ヲ述ブルニ先チ、從來使用セラレタル方法ヲ摘録スレバ次ノ如シ。

Fonio ノ 法

本法ノ裝置ハ 0.5 cm ノ直徑ヲ有スル硝子管ノ内容ヲ 1 cc トシ、其間ヲ 10 ニ區分シ、下端ニ護膜栓ヲナシテ、夫ニ支針ヲツケ、之ニヨリテ硝子管ヲ「コルク」板上ニ直立セシム。操作ハ此硝子管ノ内面ニ薄ク流動「パラフィン」ヲ塗リ、血液ヲ靜脈ヨリ注射器ニヨリテ採取シ、其 1 cc ヲ試験管ニ注入シ、凝固ノ完了後、凝塊ヲ管壁ヨリ剝離シ、24 時間溫室ニ放置シ、凝縮セル血餅ノ析出セル血清ノ高サヲ讀ム。

大澤 ノ 法

内徑 0.3 cm、長サ略 6 cm ノ硝子管ノ内面ニ流動「パラフィン」ヲ薄ク塗布シ、下端ニ緊ク縮栓シ、任意量ノ被檢血液ヲ此硝子管ニ入レ、内容ノ凝固後、凝塊ヲ管壁ヨリ別離セシメテ、垂直ニ置キ、24 時間後析出セル血清ノ長サヲ全血液柱ノ長サニテ除シ、其商ヲ以テ凝縮力トス。

進藤 ノ 法

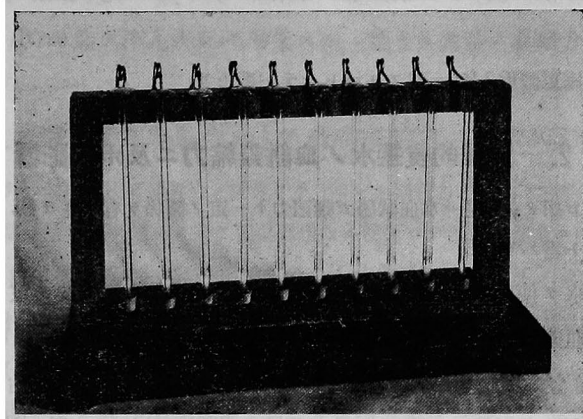
總テノ條件ハ Fonio ノ原法ニ從ヒ、可檢血液ヲ 5 cc トシ、夫ヨリ分離シ來レル血清量ヲ測定シ、夫ニ 20 ヲ乘ジタル數ヲ以テ凝縮力ヲ表ハセリ。

余 ノ 法

裝置ハ第 1 圖ノ如ク Westergren ノ血球沈降速度計ニ類似セシモノニシテ、内徑 0.25 cm ノ硝子管ニテ、内容 1 cc ヲ 100 ニ區分セル「ビベット」ヲ使用シ、「ビベット」臺ニハ護膜栓ヲ裝置シ、其上ニ「ビベット」ヲ垂直ニ立テ、「ビベット」臺ノ上端ニ裝置セル「パネ」ヲ有スル金屬ヲ以テ「ビベット」ノ上端ヲ強ク押ヘ、以テ「ビベット」ノ内容ヲシテ滲漏セザラシム。

使用ニ先チ各「ビベット」ノ内壁ニ熔融「パラフィン」ヲ薄ク平等ニ塗布ス。此目的ハ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礙ナカラシムニ在リ。反之、流動「パラフィ

第1圖 血餅凝縮力測定器



ン]ヲ使用スル時ハ管壁ニ平等ニ附着セズシテ、屢々「パラフィン」ノ微粒子ヲ生ズルヲ以テ成績不良ナリ。

操作ハ極メテ簡單ニシテ可檢血液ノ一定量(0.5 cc)ヲ上記「ピペット」ニ吸引シ、「ピペット」立ニ垂直ニハサムノミナリ。斯クノ如クシテ放置スレバ、血液ハ漸次凝固シテ血清ヲ析出シ、約半乃至2時間後ニハ血餅ノ下端ハ護膜栓ニ膠着シテ凝縮シ、管壁ヨリ自然ニ剝離シ、血清ノ中ニ佇立スルニ至ル。然レドモ此際室温低キ時(20°C以下)ハ血清ノ析出遅々トシテ、血餅ハ管壁ニ附着シ、自然ニ剝離スルコト困難ナル場合アルヲ以テ、解籠(約38°C)ヲ使用スルヲ便トス。尙ホ若シ血餅ノ管壁ニ附着セル部分ノ存スル時ハ繊細ナル針金ヲ使用シ、注意シテ血餅ヲ管壁ヨリ剝離シ、温室ニ放置スルカ又ハ解籠ニ入ル。而シテ24時間後ニ於テ、血餅上ニ析出セル血清量ト全血餅量ヲ「ピペット」ニ區別セル度盛ニヨリテ讀ミ、其比ヲ100倍シ、小數點下1位迄ノ數ヲ求メ(以下4捨5入ス)、夫ヲ以テ凝縮力トス。即チ $\text{凝縮力} = \frac{\text{血清量} \times 100}{\text{全血餅量}}$ ナリ。

實驗ニ際シ試験動物ハ總テ成熟家兎ヲ使用シ、其耳殻ヲ「アルコールエーテル」ヲ以テ清拭シ、乾燥後流動「パラフィン」ヲ薄ク塗布シ、耳殻ノ内面ニ「キシロール」ヲ塗り、怒張セル耳靜脈ヲ穿刺シ、溢出スル血液ノ一定量ヲ迅速ニ「ピペット」ニ吸引シテ前記ノ如ク「ピペット」立ニハサム。而シテ藥物投與前ノ採血ヲ對照トシ、被檢藥液注射後、15分、30分、1時間、2時間等ニ於テ同様ナル操作ヲ爲シ、上記ノ如ク24時間後ノ各凝縮力ヲ測定シテ對照ト比較セリ。

尙ホ臨時大澤ノ法ヲ改良セル次ノ如キ方法ヲモ使用セリ。即チ内徑0.3 cm長サ約5 cmノ硝子管ヲ有スル漏斗ヲ使用シ、内面ニ「パラフィン」ヲ塗布シ、下端ニ堅ク綿栓ス(常用棉花ヲ用フ、脱脂綿ハ不可ナリ)。被檢血液約0.3 ccヲ此漏斗ニ受ケ、此際漏斗ヲ振盪スレバ血液ハ硝子管内ニ入ル。而シテ血液凝固後、綿栓セル漏斗ノ下端ヲ熔融「パラフィン」ニ浸漬シテ完全ニ封鎖シ、血清ノ滲出ヲ防ギ、血清ノ分離後、注意シテ血餅ヲ管壁ヨリ剝離シテ漏斗臺(又ハ試験管立)ニ設置シ、24時間後ニ於テ血清柱ト血餅柱ノ長サヲ正確ニ計測シ、其比ヲ100倍シテ凝縮力トス。

此方法ヲ使用セシモノヲ漏斗法トシテ前記ノモノト區別セリ。然レドモ操作ノ簡單ナル點ニ

於テモ、亦成績ノ正確度ニ於テモ、前記余ノ考案セル「ピペット」ヲ使用スル方法優秀ナルヲ觀タリ。

尙ホ使用藥量ハ總テ家兔體重1kgニ對スル量トシテ記載セリ。

2. 生理的食鹽水ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

緒言ニ於テ述ベタルガ如ク、長尾ハ水血狀態ガ凝縮力ト一定ノ關係ヲ有スルヲ觀、生理的食鹽水ノ注射ハ血餅ノ凝縮力ヲ増加スト言ヘリ。

余ハ0.9%ノ食鹽水ヲ使用シ、其少量ヨリ大量ニ至ル迄ノ種々ノ量ヲ家兔ノ皮下又ハ靜脈内ニ注射シ、食鹽水ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響ヲ檢査セリ。其成績ニ據レバ(第1表參照)、家兔體重1kgニ對シ食鹽水2.5乃至5ccヲ注射スルモ、血餅ノ凝縮力ニ對シ殆ド認ムベキ變化ヲ呈セズ。然レドモ、増量シテ10ccニ達スレバ、凝縮力著明ニ増加シ、殊ニ注射後15分乃至1時間ニ於テ其作用最モ強シ(18—38%)。尙ホ増量スレバ其作用益々増強シ、25乃至100ccヲ注入スレバ凝縮力顯著増加シ(38—95%)、其持續時間モ著シク延長スルヲ觀ル。

第1表 生理的食鹽水(0.9%)ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兔體重(kg)及ビ性	藥物量cc	血餅凝縮力	血餅凝縮力					備考 + 增加率
				注射前	注射後	¼時	½時	1時	
1	1.8♂	2.5	血清餅力	10	10	10	10	10	皮下注射
			血餅凝縮力	40	40	40	40	40	
2	2.5♂	2.5	血清餅力	16	16	16	16	16	靜脈内注射
			血餅凝縮力	34	34	33	34	34	
3	2.3♂	5.0	血清餅力	12	12	12	11	11	皮下注射
			血餅凝縮力	39	38	38	38	38	
4	2.7♂	5.0	血清餅力	17	17	16	16	17	靜脈内注射
			血餅凝縮力	37	37	35	36	37	
5	2.2♀	10	血清餅力	18	19	20	20	19	皮下注射 + 18%
			血餅凝縮力	32	31	30	30	31	
6	2.3♀	10	血清餅力	11	13	13	14	11	靜脈内注射 + 38%
			血餅凝縮力	39	37	37	36	39	
7	2.4♀	25	血清餅力	10	13	14	12	9	皮下注射 + 55%
			血餅凝縮力	40	37	36	38	41	
8	2.1♀	25	血清餅力	16	17	17	16	16	靜脈内注射
			血餅凝縮力	34	33	34	34	36	
9	2.2♀	50	血清餅力	11	14	15	13	13	皮下注射 + 38%
			血餅凝縮力	39	36	40	37	37	
10	2.1♀	50	血清餅力	6	7	6	7	6	× 靜脈内注射 (漏斗法)
			血餅凝縮力	26	27	26	27	26	
11	2.0♀	100	血清餅力	7	7	9	13	13	× 同上 + 95%
			血餅凝縮力	22	21	22	24	21	
			血清餅力	31.8	33.3	40.9	54.0	61.9	

即チ生理的食鹽水ハ5cc以下ヲ皮下又ハ靜脈内ニ注射スルモ血餅凝縮力ニ大ナル變化ヲ呈セザレドモ、10cc以上100cc迄ヲ注入スレバ、増量スルニ從ヒテ血餅ノ凝縮力ヲ著シク増大セシム。

3. 鹽化「カルシウム」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

Cu²⁺ノ凝縮力ニ關シテハ大澤⁵⁾及ビ進藤⁶⁾ノ研究アリ。何レモ凝縮力ノ増加ヲ證明セリ。余モ亦鹽化「カルシウム」ノ少量ヨリ大量ニ至ル迄ノ種々ノ量ヲ家兎靜脈内ニ注射シテ血餅凝縮力ニ及ボス影響ヲ檢セリ。

其成績ニ據レバ(第2表參照)、家兎體重對kg本物質0.005gニテハ殆ド作用ヲ呈セザルカ、或ハ僅ニ凝縮力ノ増加ヲ觀ル(10%)。増量シテ0.01gニ至レバ其作用増大シ、其増加率ハ21—25%トナリ、0.05gニテハ27—29%、0.1gニテハ32—84%ノ増加ヲ來セリ。而シテ一般ニ注射後15分乃至1時間ニ於テ其作用顯著ニシテ、分量増大スルニ從ヒテ其作用強度上昇シ、持續時間モ延長ス。

第2表 鹽化「カルシウム」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	血餅凝縮力	血餅凝縮力				備考 + 増加率
				注射前	注射後 ¼時	½時	1時	
1	2.2 ♂	0.005	12 37 32.4	12 37 32.4	12 37 32.4	12.5 38 32.8	12 37 32.4	
2	2.3 ♂	0.005	15 35 42.9	16 34 47.1	15 36 41.7	16 34 47.1	15 35 42.9	+ 10%
3	2.4 ♀	0.01	11 51 21.6	13 48 27.1	14 54 25.9	13 52 25.0	9 44 20.5	+ 25%
4	3.0 ♂	0.01	8 28 28.6	9 28 32.1	10 29 34.5	8 26 30.8	8 28 28.6	× (漏斗法) + 21%
5	2.2 ♀	0.05	13 33 39.4	13 32 40.6	16 32 50.0	16 32 50.0	15 35 42.9	+ 27%
6	2.3 ♀	0.05	7 25 28.0		8 27 29.6	9 25 56.0	9 25 36.0	× + 29%
7	2.1 ♀	0.1	12 38 31.6	14 37 37.8	14 36 38.9	14 36 38.9	18 31 58.0	+ 84%
8	2.3 ♀	0.1	7 30 23.3		7.5 28 26.8	8 26 30.7	8 27 29.6	× + 32%

即チ鹽化「カルシウム」ノ靜脈内注射ハ0.005g以上増量スルニ從ヒテ血餅ノ凝縮力ヲ増大セシム。

4. 「ヒルチン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

「ヒルチン」ハ血液ノ凝固ヲ阻止シ、「アンチトロンビン」作用ヲ有スルコトハ一般ニ認メラルル事實ニシテ、「アルブモージェ」様物質ナルベシト言フモノアリ (Dickinson 及ビ Franz). 本物質ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テノ研究ハ從來屢々行ハレタルモノニジテ、余⁶⁾モ亦本物質ノ血液凝固抑制作用ヲ觀、又「ベンチールグアニジン」ト本物質ガ血液凝固ニ對シテ互ニ拮抗作用ヲ有スルコトヲ證明セリ。

茲ニ於テ本物質ノ血液凝縮力ニ及ボス作用ヲ檢スルニ(第3表參照)、家兎對 kg 本物質 0.001g ヲ靜脈内ニ注射スレバ、注射後 15 分乃至 30 分ニ於テ其作用現レ、血餅凝縮力僅ニ減少ス(3—19%). 增量シテ 0.003 g ニ至レバ、其作用一層強クシテ 8—37% ノ減少ヲ來シ、持續時間モ延長ス。然レドモ、0.003 g 以下ニアリテハ一般ニ注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ凝縮力減弱セラルレドモ、2 時間目ニテハ正常ニ恢復スルノミナラズ、屢々注射前ノ對照凝縮力ヨリモ僅ニ増強ヲ來スモノアリ(3—19%). 更ニ增量シテ 0.005 g ニ達スレバ凝縮力ノ減弱作用顯著ニシテ 51—55% ノ減少ヲ示シ持續モ 2 時間以上トナルヲ觀ル。

第 3 表 「ヒルチン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)		血 餅 凝 縮 力					備 考 — 減少率
				注射前	注射後	¼ 時	½ 時	1 時	
1	2.3 ♀	0.001	血 清 血 餅 凝 縮 力	16 36 44.0	15 35 42.8	15 35 42.8	15 35 42.8	15 35 42.8	— 3%
2	2.1 ♂	0.001	血 清 血 餅 凝 縮 力	14 36 38.9	14 36 38.9	13 37 35.1	12 38 31.6	16 38 42.1	{ — 19% + 8%
3	2.5 ♂	0.001	血 清 血 餅 凝 縮 力	19 32 59.4	17 33 51.5	19 32 59.4	19 32 59.4	19 31 61.3	{ — 13% + 3%
4	2.7 ♂	0.003	血 清 血 餅 凝 縮 力	19 31 61.3	18 32 56.3	18 32 56.3	18 32 56.3	20 30 66.7	{ — 8% + 9%
5	2.2 ♀	0.003	血 清 血 餅 凝 縮 力	8 25 32.0	8 25 32.0	7 23 30.4	6 21 28.6	6 22 27.3	× (漏斗法) — 15%
6	2.4 ♀	0.003	血 清 血 餅 凝 縮 力	7 21 33.3	8 25 32.0	7 27 25.9	7 27 25.9	6 29 20.7	8 × 23 (3時) 34.7 — 37%
7	1.8 ♂	0.005	血 清 血 餅 凝 縮 力	17 33 51.5	11 40 27.5	10 40 25.0	10 40 25.0	13 37 35.1	— 51%
8	2.1 ♀	0.005	血 清 血 餅 凝 縮 力	13 37 35.1	8 42 19.0	7 44 15.9	8 42 19.0	9 41 21.9	— 55%

即チ「ヒルチン」ハ 0.001 g 以上ヲ靜脈内ニ注射スレバ、血餅ノ凝縮力ヲ減弱シ、增量スルニ

從ヒテ其作用増強ス。

5. 「ベンチールグアニチン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

「ベンチールグアニチン」ハ余⁶⁾ガ屢ニ發表セシ血液凝固促進劑ニシテ、何等中毒症狀ヲ呈セザル少量ニ於テ著明ナル血液凝固促進作用ヲ有ス。

本物質ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響ヲ檢スルニ(第4表參照)、家兎對kg本物質0.5mgヲ靜脈内ニ注射スルモ殆ド認ムベキ作用ヲ呈セザレドモ、0.001gニ至レバ凝縮力ノ増加ヲ來シ、注射後15分乃至2時間ニ於テ其作用ヲ現シ、就中30分頃ニ於テ最モ強キヲ觀ル(23—24%)。増量シテ0.005gニ至レバ凝縮力一層強ク(24—35%)、又作用ノ持續時間モ延長シ、3時間後ニ於テモ明ニ凝縮力ノ増加ヲ示セリ。更ニ増量シテ0.01gニ達スレバ其作用益々増強シ、93%ノ増加ヲ來セシモノアリ。

第4表 「ベンチールグアニチン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)		血 餅 凝 縮 力					備 考 + 增加率
				注射後 注射前	¼ 時	½ 時	1 時	2 時	
1	2.4 ♀	0.0005	血 清 血 餅 凝 縮 力	10 40 25.0	10 40 25.0	9 37 24.3	10 40 25.0	9.5 37 35.6	
2	2.5 ♂	0.0005	血 清 血 餅 凝 縮 力	5 29 17.2	5 29 17.2	4.5 27 16.7	5 29 17.2	5 29 17.2	× (漏斗法)
3	2.4 ♀	0.001	血 清 血 餅 凝 縮 力	15 36 41.7	15 35 42.9	17 33 51.5	15 33 45.5	15 35 42.9	+ 23%
4	2.0 ♀	0.001	血 清 血 餅 凝 縮 力	7 28 25.0	7 28 25.0	9 29 31.0	9 29 31.0	8 30 26.7	× + 24%
5	2.2 ♂	0.005	血 清 血 餅 凝 縮 力	15 36 41.7	15 36 41.7	15 36 41.7	18 32 56.2	18 33 54.5	+ 35%
6	2.3 ♀	0.005	血 清 血 餅 凝 縮 力	7.5 29 25.9	7 26 26.9	7 25 28.0	7.5 27 27.8	9 28 32.1	8 × 28 (3時) 23.6 + 24%
7	2.0 ♀	0.01	血 清 血 餅 凝 縮 力	10 35 28.6	12 34 35.3	16 30 53.3	14 32 43.8	16 29 55.1	+ 93%
8	2.6 ♂	0.01	血 清 血 餅 凝 縮 力	8 28 28.6	8 28 28.6	8 26 30.8	9 28 32.1	10 28 35.7	×

即チ「ベンチールグアニチン」ハ血液凝固促進作用ニ應ジテ凝縮力ヲモ著シク増強セシムル作用ヲ有ス。其作用ハ前記「カルチウム」ノ作用ヨリモ著シク強力ニシテ且持續モ長キヲ觀ル。

6. 「クレアチニン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

「クレアチニン」ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テハ Partos u. Svec⁷⁾ノ業績アリ。氏等ハ「クレアチン」及ビ「クレアチニン」等ノ血液凝固促進作用ヲ觀、臓器「エキス」ノ凝固促進作用ハ其中ニ含有スル之等物質ノ作用ニ基因スト説ケリ。然レドモ余ノ實驗ニ據レバ、本物質ハ試験管内ニ於テ直接血液ニ作用セシムレバ凝固促進作用ヲ呈スレドモ、生體ニ注射スレバ凝固促進作用ハ微弱ニシテ、却ツテ主トシテ凝固抑制作用ヲ現スコトヲ實驗的ニ證明セリ。茲ニ於テ余ハ本物質ノ凝縮力ニ及ボス影響ヲ檢セントス。

家兎對 kg「クレアチニン」(第5表參照), 0.5 mgヲ靜脈内ニ注射スルモ血餅凝縮力ニ對シテ殆ド認ムベキ作用ヲ呈セズ。增量シテ 0.001 gニ至レバ凝縮力ニ作用シ、3例中2例ニ於テハ凝縮力ヲ增強セシメ(9—55%), 1例ニ於テハ却ツテ減弱セシメタリ(38%)。而シテ凝縮力ノ增強ハ注射後30分乃至2時間ノ間ニ於テ現レ、凝縮力ノ減弱ハ15分乃至1時間ニ發現ス。尙ホ增量シテ 0.005 gニテハ初期ニ於テハ凝縮力増加スレドモ(23—36%), 30分頃ニハ却ツテ減少ヲ來シ(21%), 注射後2時間頃ニハ恢復シ、或ハ正常ヨリモ凝縮力ノ増加ヲ來スモノアリ。更ニ增量シテ 0.01 gニ達スレバ初メヨリモ凝縮力ノ著明ナル減弱ヲ呈ス(29—32%)。然レドモ本物質ノ凝縮力ニ對スル作用ハ純粹ナラズシテ、藥物ノ分量的關係竝ニ注射後ノ時間的關係等ニヨリテ凝縮力ノ増減ヲ來スヲ觀ル。

第5表 「クレアチニン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)		血 餅 凝 縮 力					備 考 + 增加率 - 減少率
				注射前 注射後	¼ 時	½ 時	1 時	2 時	
1	2.2 ♀	0.0005	血清餅力	12	12	12	12	12	
			血餅凝縮力	38 31.6	38 31.6	37.5 32.0	38.5 31.2	38 31.6	
2	2.2 ♀	0.0005	血清餅力	17	17	17	17	17	
			血餅凝縮力	33 51.5	33 51.5	32.5 52.3	33 51.5	33 51.5	
3	2.3 ♀	0.001	血清餅力	15	15	17	15	20	+ 55%
			血餅凝縮力	35 42.9	35 42.9	33 51.5	35 42.9	30 66.7	
4	2.2 ♂	0.001	血清餅力	18	14	18	18	19	+ 9%
			血餅凝縮力	32 56.3	36 38.9	32 56.3	32 56.3	31 61.3	
5	2.7 ♂	0.001	血清餅力	18	14	14	13	16	- 38%
			血餅凝縮力	32 56.3	36 38.9	36 38.9	37 35.1	34 47.1	
6	2.3 ♀	0.005	血清餅力	12	14	10	12	14	{ + 23% - 21%
			血餅凝縮力	38 31.6	36 38.9	40 25.0	38 31.6	36 38.9	
7	2.1 ♀	0.005	血清餅力	12	15	10	13	17	{ + 36% - 21% + 63%
			血餅凝縮力	38 31.6	35 42.9	40 25.0	38 34.0	33 51.5	
8	2.0 ♀	0.01	血清餅力	13	10	14	14	14	{ - 29% + 11%
			血餅凝縮力	37 35.1	40 25.0	36 38.9	36 38.9	36 38.9	
9	2.1 ♂	0.01	血清餅力	14	13	12	11	16	{ - 32% + 25%
			血餅凝縮力	37 37.8	37 35.1	38 31.6	39 25.6	34 47.1	

即チ「クレアチニン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響ハ、少量(0.001 g)ニテハ増強的ニ作用シ、中等量(0.005 g)ニテハ初期増強後減弱的ニ、大量(0.01 g)ニテハ却ツテ減弱的ニ作用ス。

7. 「ストロファンチン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

「ストロファンチン」ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テハ、當教室ニ於テ田中⁸⁾ハ其0.01—0.1 mgヲ靜脈内ニ注射シテ、血液凝固時間ノ短縮ヲ證明セリ。

本物質ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響ヲ檢スルニ(第6表參照)、家兎對kg本物質0.005 mgヲ靜脈内ニ注射スルモ、血餅凝縮力ニ對シテ何等作用ヲ呈セザルカ、或ハ僅ニ増強セシム(11%)。增量シテ0.01—0.05 mgニ達スレバ凝縮力ノ著シキ増加ヲ來ス(20—94%)、更ニ增量シテ0.1 mgニ至ルモ凝縮力ノ増強ヲ觀ル。

第6表 「ストロファンチン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	血餅凝縮力	血餅凝縮力					備考 + 增加率
				注射前	注射後 ¼ 時	½ 時	1 時	2 時	
1	2.1 ♂	0.005	17 33 51.5	17 33 51.5	17 33 51.5	17 33 51.5	17 33 51.5		
2	2.5 ♀	0.005	12 18 31.6	13 17 35.1	12 38 31.6	12 38 31.6	12 38 31.6	+ 11%	
3	2.2 ♀	0.01	11 39 28.2	11 39 28.2	15 35 42.9	15 35 42.9	14 36 38.9	+ 52%	
4	2.7 ♀	0.01	4 26 15.4	5 27 18.5	5 27 18.5	4.5 28 16.0	4.5 28 16.0	× (漏斗法) + 20%	
5	2.4 ♀	0.05	12 38 31.6	19 31 61.3	15 36 42.9	14 36 38.9	13 37 35.1	+ 94%	
6	2.4 ♂	0.05	7 26 26.9	8 25 32.0	8 24 33.3	8 25 32.0	8 25 32.0	7 26 (3時) × 26.9 + 24%	
7	2.0 ♂	0.1	13 37 35.1	14 36 38.9	14 36 38.9	14 36 38.9	13 37 35.1	+ 11%	
8	2.5 ♂	0.1	7 26 26.9	7.5 28 26.8	7 25 28.0	8 26 30.8	8 26 30.8	7 26 (3時) × 26.9 + 14%	

即チ「ストロファンチン」ハ0.01—0.1 mgニ於テ血餅凝縮力ノ増加ヲ來ス。

8. 「アドレナリン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

「アドレナリン」ノ血液凝固ニ及ボス影響ハ、曩ニ當教室ニ於テ田中⁹⁾ノ發表セシ所ニシテ、本物質ノ

0.001—0.01 mg ハ一般ニ血液凝固時間ニ對シ短縮的ニ作用シ、反之 0.03—0.05 mg ハ全然遲延的ニ作用スト云ヘリ。

本物質ノ血餅凝縮力ニ對スル作用ヲ檢スルニ(第7表參照)、家兎對 kg 本物質 0.0005 mg ヲ靜脈内ニ注射スルモ何等ノ作用ヲモ呈セズ。0.001 mg ヲ作用セシムレバ凝縮力僅ニ増強シ(9—11%)、増量シテ 0.005—0.01 mg ニ至レバ其作用一層顯著ナリ(47—55%)。然レドモ更ニ増量シテ 0.05—0.1 mg ニ至レバ凝縮力ハ却ツテ減弱セシメラルルヲ觀ル(19—29%)。而シテ本物質ノ作用ノ發現ハ一般ニ注射後 15 分乃至 2 時間ニシテ、就中 30 分頃ニ於テ其作用最モ著明ナリ。

第 7 表 「アドレナリン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)		血 餅 凝 縮 力					備 考 + 增加率 - 減少率
				注射後 注射前	¼ 時	½ 時	1 時	2 時	
1	2.5 ♂	0.0005	血 清 血 餅 凝 縮 力	17	17	17	17	17	
				33	33	33	33	33	
				51.5	51.5	51.5	51.5	51.5	
2	2.3 ♂	0.001	血 清 血 餅 凝 縮 力	12	12	12	13	12	+ 11%
				38	38	38	37	38	
				31.6	31.6	31.6	35.1	31.6	
3	2.6 ♂	0.001	血 清 血 餅 凝 縮 力	21	21	21	22	22	+ 9%
				29	29	29	28	28	
				72.4	72.4	72.4	78.6	78.6	
4	2.2 ♀	0.005	血 清 血 餅 凝 縮 力	15	15	16	15	15	+ 10%
				35	35	34	35	35	
				42.9	42.9	47.1	42.9	42.9	
5	2.3 ♂	0.005	血 清 血 餅 凝 縮 力	15	20	18	17	15	+ 55%
				35	30	32	33	35	
				42.9	66.7	56.3	51.5	42.9	
6	2.4 ♀	0.01	血 清 血 餅 凝 縮 力	12	16	15	14	15	+ 49%
				38	34	35	36	35	
				31.6	47.1	42.9	38.9	42.9	
7	2.3 ♀	0.01	血 清 血 餅 凝 縮 力	13	14	14	17	14	+ 47%
				37	36	36	33	36	
				35.1	38.9	38.9	51.5	38.9	
8	2.3 ♀	0.05	血 清 血 餅 凝 縮 力	14	14	12	13	14	- 19%
				36	36	38	37	36	
				38.9	38.9	31.6	35.1	38.9	
9	2.2 ♀	0.05	血 清 血 餅 凝 縮 力	13	12	10	12	12	- 29%
				37	38	40	38	38	
				35.1	31.6	25.0	31.6	31.6	
10	2.6 ♀	0.1	血 清 血 餅 凝 縮 力	11	9	10	11	11	- 29%
				39	41	40	39	39	
				28.2	21.9	25.0	28.2	28.2	

即チ「アドレナリン」ハ少量(0.001—0.01 mg)ニテハ血餅ノ凝縮力ヲ著シク増強セシメ、大量

(0.05—0.1 mg)ニ至リテハ却ツテ減弱的ニ作用ス。之等ノ關係ハ恰モ田中ノ血液凝固時間ニ對スル實驗成績ト一致セリ。

9. 「ピロカルピン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

田中¹⁰⁾ニ據レバ「ピロカルピン」ノ 0.001—0.01 g ハ血液凝固ニ對シ遲延的ニ作用スト云ヘリ。

本物質ノ血餅凝縮力ニ對スル作用ヲ檢スルニ(第 8 表參照), 家兎對 kg 本物質 0.5 mg ヲ靜脈内ニ注射スレバ, 何等作用ヲ呈セザルカ, 或ハ凝縮力ノ増加ヲ觀ル (36%). 尙ホ増量シテ 1 mg ヲ作用セシメタルニ, 3 例中 1 例ハ凝縮力増加シタレドモ (43%), 他ノ 2 例ハ却ツテ減弱シ(11—28%), 更ニ増量シテ 0.005—0.01 g ニ至レバ凝縮力ノ著明ナル減少ヲ來セリ(31—42%). 而シテ其作用ノ發現ハ一般ニ注射後 15 分乃至 2 時間ニシテ, 就中 30 分頃ニ於テ著明ナレドモ, 増量スルニ從ヒテ減弱作用ヲ増シ, 持續時間ノ延長スルヲ觀ル。

第 8 表 「ピロカルピン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	血餅凝縮力	血餅凝縮力					備考 + 增加率 - 減少率
				注射前	注射後	¼ 時	½ 時	1 時	
1	2.4 ♀	0.0005	血清 血餅 凝縮力	12 38 31.6	12 38 31.6	12 38 31.6	12 38 31.6	12 38 31.6	
2	2.0 ♂	0.0005	血清 血餅 凝縮力	12 38 31.6	13 37 35.1	13 37 35.1	15 35 42.9	15 35 42.9	+ 36%
3	2.0 ♂	0.001	血清 血餅 凝縮力	15 35 42.9	15 35 42.9	16 34 47.1	19 31 61.3	16 34 47.1	+ 43%
4	2.3 ♀	0.001	血清 血餅 凝縮力	12 38 31.6	12 38 31.6	11 39 28.1	13 37 35.1	13 37 35.1	- 11%
5	2.7 ♂	0.001	血清 血餅 凝縮力	14 36 38.9	11 39 28.2	12 38 31.6	12 38 31.6	13 37 35.1	- 28%
6	2.2 ♂	0.005	血清 血餅 凝縮力	15 35 42.9	15 35 42.9	10 40 25.0	15 35 42.9	15 35 42.9	- 42%
7	2.2 ♂	0.005	血清 血餅 凝縮力	12 38 31.6	10 40 25.0	9 41 21.9	11 39 28.2	12 38 31.6	- 31%
8	2.4 ♀	0.01	血清 血餅 凝縮力	13 37 35.1	10 40 25.0	10 40 25.0	10 40 25.0	9 41 21.9	- 38%

即チ「ピロカルピン」ハ少量 (0.5—1 mg) ニテハ血餅ノ凝縮力ヲ多クハ減弱セシムレドモ, 亦増強セシムル事モアリ。然レドモ稍々分量ヲ増加スレバ (0.001—0.01 g) ハ常ニ血餅ノ凝縮力ニ

對シ著明ニ減弱的ニ作用ス。

10. 硫酸「マグネシウム」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

硫酸「マグネシウム」ノ血液凝固阻止作用ハ周知ノ事實ニシテ、血液ニ作用セシメテ鹽析ヲ惹起シ、「フィブリノゲン」液ヲ作ルニ使用セラル。

本物質ノ血餅凝縮力ニ對スル作用ヲ檢スルニ（第9表参照）、家兎對kg本物質0.01gヲ皮下注射スレバ、注射後30分ニ於テ僅ニ凝縮力ノ減弱ヲ來ス（16%）。而シテ此減弱作用ハ一般ニ增量スルニ從ヒテ増強ス（17—39%）。然レドモ0.05gニ於テ何等ノ作用ヲモ現サザリシ1例アリ。尙ホ分量ヲ増シ0.5乃至1.0gノ注射ニテ斃死スルニ至ル迄、全然凝縮力ニ對シ減弱的作用ノミヲ示セリ。其作用ノ發現ハ注射後15分乃至2時間ニシテ、就中30分頃ニ於テ最モ顯著ナルヲ觀ル。

第9表 硫酸「マグネシウム」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)		血餅凝縮力					備考 — 減少率
				注射前	注射後	¼時	½時	1時	
1	2.6 ♂	0.01	血清 血餅 凝縮力	20 30 66.7	19 31 61.3	18 32 56.3	19 31 61.3	19 31 61.3	— 16%
2	2.4 ♀	0.05	血清 血餅 凝縮力	17 33 51.5	17 33 51.5	17 33 51.5	17 33 51.5	17 33 51.5	
3	2.4 ♂	0.05	血清 血餅 凝縮力	13 37 35.1	13 37 35.1	12 38 31.6	11 39 28.2	13 37 35.1	— 19%
4	2.3 ♂	0.1	血清 血餅 凝縮力	18 32 56.3	16 34 47.1	15 35 42.9	14 36 38.9	18 32 56.3	— 31%
5	2.4 ♂	0.1	血清 血餅 凝縮力	17 33 51.5	15 35 42.9	13 37 35.1	13 37 35.1	13 36.5 35.6	— 32%
6	2.2 ♀	0.5	血清 血餅 凝縮力	16 34 47.1	14 36 38.9	15 35 42.9	15 35 42.9	15 35 42.9	— 17%
7	2.5 ♀	0.5	血清 血餅 凝縮力	17 33 51.5	15 35 42.9	12 38 31.6	13 37 35.1	18 32 56.3	— 39% 24時間後斃死
8	2.1 ♂	1.0	血清 血餅 凝縮力	15 35 42.9	12 38 31.6	11 39 28.2	15 35 42.9		— 34% 1—2時間後斃死

即チ「マグネシウム」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄、血餅凝縮力ニ對シ全然減弱的ニ作用ス。

總括及ビ結論

余ハ血餅凝縮力測定法トシテ、操作最モ簡單ニシテ、然モ從來使用セラレタル方法ニ比シテ成績ノ正確ナル測定法ヲ考案セリ(第1圖参照)。而シテ血液凝固ニ影響ヲ及ボス諸種藥物ニ就キ、夫等藥物ヲ生體家兔ニ注射シテ血餅凝縮力ヲ測定シタルニ、何レモ其凝縮力ニ著明ナル變化ヲ現セリ。

今之等藥物ノ凝縮力ニ對スル作用ヲ分類スレバ、生理的食鹽水(10—100 cc)、鹽化「カルシウム」(0.005—0.1 g)、「ベンチールグアニジン」(0.001—0.01 g)、「ストロファンチン」(0.005—0.1 mg)、「アドレナリン」(0.001—0.01 mg)ハ凝縮力ニ増強的ニ作用シ、反之、「ヒルヂン」(0.001—0.005 g)、大量ノ「アドレナリン」(0.05—0.1 mg)、「ピロカルピン」(0.001—0.01 g)、硫酸「マグネシウム」(0.01—1.0 g)ハ減弱的ニ作用シ、「クレアチニン」ハ兩作用ヲ有シ、少量ハ主トシテ増強的ニ、中等量ニ於テハ初期増加後減少セシメ、大量ハ初メヨリ減弱的ニ作用ス。

本成績ニ據レバ、此處ニ實驗ニ供セル諸物質ノ血餅凝縮力ニ對スル作用ハ其血液凝固時間ニ對スル作用ト略ボ一致スルヲ觀、唯時ニ僅ノ差異ヲ示スニ過ギズ。從ツテ凝固促進作用強大ナリト謂ハルル「ベンチールグアニジン」、「アドレナリン」、「ストロファンチン」、「カルシウム」ノ如キハ本能力ニ對スル作用ニ於テモ卓越セルヲ觀、殊ニ「ベンチールグアニジン」ニ於テ最モ強ク且持續長キヲ見ル。而シテ凝固抑制作用アリト稱セラレル「ヒルヂン」、「ピロカルピン」ノ如キハ本能力ニ對シテモ著明ニ抑制的ニ作用ス。斯クノ如キ兩作用ノ一致ハ本成績ニ據レバ多クノ藥物ニ於テ略ボ成立シ得ルヲ認ムレドモ、精細ニ觀察スレバ多少ノ差異ヲ示シ、且余ノ追ツテ報告セントスル他ノ實驗成績ヲ参照スレバ、兩作用ハ必ズシモ並行スルモノニ非ズ。

(6. 2. 6. 受稿)

文 獻

- 1) *Fonio*, *Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitmeth.* Abt. IV, Teil 3, S. 259.
- 2) 七田, 福岡醫科大學雜誌, 第16卷, 60頁, 大正12年.
- 3) 大澤, 日本微生物學雜誌, 第20卷, 3921頁, 大正15年.
- 4) 長尾, 日本微生物學雜誌, 第21卷, 2731頁, 昭和2年.
- 5) 進藤, 岡醫雜, 第42年, 第1號, 35頁, 昭和5年.
- 6) 篠崎, 岡醫雜, 第42年, 第5號, 1161頁, 昭和5年.
- 7) *Partos u. Svec*, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 219, S. 481, 1928.
- 8) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第9號, 1817頁, 昭和3年.
- 9) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第4號, 836頁, 昭和3年.
- 10) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第6號, 1103頁, 昭和3年.

Kurze Inhaltsangabe.

Über die Retraktilometrie und die Wirkung verschiedener Gifte auf die Retraktivität des Blutkoagulums.

Von

Kenkichi Shinozaki.

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

Eingegangen am 6. Februar 1931.

1. Durch eine neue Modifizierung der Fonio- und Ozawaschen Methode gelang es, die Retraktivität des Blutkuchens einfach und genau zu bestimmen, und so konnte die Wirkung, welche einige Stoffe, die bei der Blutgerinnung wirksam sind, auf die Retraktivität haben, beobachtet werden.

2. Bei subkutaner Darreichung an Kaninchen wirken physiologische Kochsalzlösung (in Dosen 10—100 ccm/kg), Calciumchlorid (0.005—0.1 g/kg), Benzylguanidin (Chlorhydrat 0.001—0.01 g/kg), Strophantin (0.005—0.1 mg/kg) und Adrenalin (0.05—0.1 mg/kg) auf die Retraktivität steigernd. Dabei ist die Wirkung des Benzylguanidins unter anderem am deutlichsten und nachhaltigsten.

3. Hingegen wirken Hirudin (0.001—0.005 g/kg), Pilocarpin (0.001—0.01 g/kg), Magnesiumsulfat (0.01—1.0 g/kg) und grössere Dosen Adrenalin (0.05—0.1 mg/kg) auf die Retraktivität herabsetzend.

4. Bei den zum Versuche herangezogenen Stoffen sieht man, dass die Wirkung auf die Gerinnungszeit des Blutes und auf die Retraktivität des Blutkuchens etwa parallel geht. Das gilt aber nicht in allen Fällen, da Verfasser in den anderen Versuchen, die später mitgeteilt werden sollen, eine Unstimmigkeit in den beiden Wirkungen beobachtet hat. (*Autoreferat.*)

