

## 諸種痙攣毒ノ血液凝固竝ニ 血餅凝縮力ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

篠崎 憲吉

### 内 容

- |   |  |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「ピクロトキシン」</li> <li>2. 「サントゾール」</li> <li>3. 「ストリヒニン」</li> <li>4. 「コデイン」</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>5. 「テバイン」</li> <li>6. 「カフェイン」</li> <li>7. 「アンチピリン」</li> </ol> |
|---|--|

### 緒 言

痙攣毒ニハ痙攣中樞ノ興奮ヲ起スモノト、主トシテ脊髄ニ働キテソノ反射興奮性ヲ亢進セシムルモノトアリ。而シテ「ピクロトキシン」、「カンフル」竝ニ「サントニン」等ハ前者ニ屬シ、「ストリヒニン」、「テバイン」竝ニ「テタヌス」毒素等ノ後者ニ屬スルハ周知ノ事實ナリ。然レドモ各種痙攣毒ノ侵襲點ニヨル分類等ニ至リテハ未ダ統一セラレザルガ如シ。家兎ニ對シ痙攣ヲ起シ得ベキ物質ノ中、既ニ血液凝固ニ對シ一定ノ影響ヲ及ボスコトヲ證明セラレタルモノ少カラズ。即チ當教室ニ於テ「アトロピン」ニ就テハ田中<sup>1)</sup>、「コカイン」及ビ「ニコチン」ニ就テハ高月<sup>2) 3)</sup>、「グアニデン」及ビ「カンフル」等ニ就テハ余<sup>4) 5)</sup>ガ曩ニ報告セシ所ナリ。而シテ何レモ血液ノ凝固性ニ一定ノ作用ヲ呈スルノミナラズ、自律神經系統ノ血液凝固性ノ調節ニ一定ノ關係ヲ有スルヲ闡明ニシ、藥理學的ニ重要ナル意義ヲ有スルヲ明ニセリ。然ラバ其他ノ痙攣毒ハ血液凝固竝ニ血餅凝縮力ニ對シ如何ナル作用ヲ有スルヤ。

由來痙攣毒ハ體溫竝ニ血液ニ對シ一定ノ作用ヲ有スルモノノ如ク、文獻ヲ涉獵スルニ、「ピクロトキシン」、「サントニン」、「コラミン」及ビ「ストリヒニン」等ガ體溫下降作用ヲ有スルコト (Harnack u. Meyer<sup>6)</sup>, Hochheim<sup>7)</sup>, Zutz<sup>8)</sup>, 高橋<sup>9)</sup>, 山内<sup>10)</sup>, 藤野<sup>11)</sup>等), 又諸種痙攣毒ガ血糖ニ一定ノ影響ヲ及ボスコトヲ報告セルアリ (Rosenthal, Licht u. Lauterbach<sup>12)</sup>, 前坊<sup>13)</sup>, 飯島<sup>14)</sup>等), 加之血液ノ PHニ作用スト稱スルモノ (Watanabe<sup>15)</sup>, Györgi u. Vollmer<sup>16)</sup>, 柳井及ビ矢吹<sup>17)</sup>等)アリ。其他吉村<sup>18)</sup>ハ痙攣ニ關スル化學的檢索ヲ行ヒ、「ヘロイン」中毒ノ患者ニ就テ痙攣中ハ痙攣前ニ比シ血中殘餘窒素, 「クレアチン」, 「クレアチニン」竝ニ「アミノ」酸等ノ減少スルコトヲ證明セリ。然ルニ他方ニ於テ血液ノ凝固性ガ體溫又ハ血液ノ PHニ一定ノ關係ヲ有スルコトハ一般ニ認メラルル事實ニシテ、又最近血液ノ凝固性ト血糖トモ一定ノ關係ヲ

有スト主張スルモノアリ (Partos u. Svec<sup>19)</sup>). 且又生体内ニ存在スル「グアニジン」誘導體モ血液ノ凝固機轉ニ對シ一定ノ意義ヲ有スベキコトハ余<sup>20)</sup>ガ曩ニ發表セシ所ナリ。然リト雖モ諸種痙攣毒ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テハ前記物質ノ他文獻極メテ稀ニシテ、而モ吸收的作用トシテノ研究ニ至リテハ殆ド皆無ナリ。

茲ニ於テ諸種痙攣毒ガ血液凝固及ビ血餅凝縮力ニ如何ナル作用ヲ呈スルヤ、上述ノ痙攣毒ノ種類ニヨリ之等ノ作用ニモ區別アリヤ否ヤヲ研究センコトハ頗ル興味深キヲ覺ユルノミナラズ實地上ニ於テモ決シテ無意義ニ非ズト思惟シ、余ハ家兎ニ對シ痙攣ヲ起スベキ物質トシテ「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、「ストリヒニン」、「テバイン」、「コデイン」、「カフエイン」及ビ「アンチピリン」ヲ選ビ、之等物質ノ血液凝固竝ニ血餅凝縮力ニ對スル作用ノ研究ヲ企テタリ。

## 實驗材料竝ニ方法

實驗動物ハ總テ成熟家兎ヲ使用シ、食餌ハ總テ豆腐粕ヲ以テシ、藥物ノ投與ハ皮下注射ヲ選ビタリ。而シテ血液凝固時間測定法ハ田中<sup>21)</sup>ノ法ニ準據セルモノニシテ、血餅凝縮力測定法ハ余<sup>22)</sup>ガ曩ニ發表セシモノヲ使用セリ。

即チ使用器具ハ總テ充分清淨トナシ、直接血液ニ接觸スベキ部ハ全部「パラフィン」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新鮮ナル血液ヲ使用シ、凝固時間ノ測定ニハ其約 3 滴量ヲ敏速ニ時計硝子ニ受ケ、直チニ其表面ヲ流動「パラフィン」ニテ包埋シ、定溫裝置(約 23°C)ニ收メ、纖細ナル鉤狀硝子ヲ以テ其血液ニ就キ凝固時間ノ第 1 期(最小凝固時間)及ビ第 2 期(最大凝固時間)ヲ測定セリ。又血餅凝縮力測定ニハ家兎ノ耳靜脈ヨリ新鮮ナル血液 0.5 cc 宛ヲ一定ノ「ビベット」ニ採血シ、24 時間後ニ析出セル血清柱ト血餅柱トノ長サノ比ニヨリテ凝縮力ヲ測定セリ。

尙ホ試験管内血液凝固測定法ハ 0.3% ノ尿酸血液ヲ使用シ、其 0.5 cc = 1% 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作用セシメ、一定時間後 5% ノ鹽化 Ca 液ノ一定量ヲ加ヘ、依ツテ起ル凝固迄ノ時間ヲ測定シ、毎常藥液ニ代フルニ 1% ノ食鹽水ヲ以テセル對照ト比較觀察セリ。

## A. 生體ニ適用セル際其血液凝固時間ニ及ボス作用

### 1. 「ピクロトキシシン」

家兎體重 1 kg = 對シ「ピクロトキシシン」(第 1 表參照) 0.1 mg ヲ皮下注射スレバ、血液ノ凝固性ハ殆ド變化セザルカ、又ハ僅ニ抑制セシメラル。而シテ 0.3 mg 以上ハ増量スルニ從ヒテ抑制作用増強シ、又作用持續時間モ延長ス。一般ニ本物質ノ凝固抑制作用ハ注射後 15 分ニテ現レ、30 分頃ニ於テ其作用最モ顯著ニシテ、約 2 時間後ニハ作用消失シ、正常凝固時間ニ恢復スルモノ多シ、而シテ少量ヨリ大量ニ至ル迄、凝固ノ第 1 期、第 2 期共ニ全然抑制作用ヲ呈シ、少シモ催進作用ヲ現サズ。2—2.5 mg ニテ痙攣ヲ起スニ至ルモ凝固時間ハ益々延長シ、正常凝固時間ノ 2—4 倍ニ達スルヲ觀ル。

第1表 「ピクロトキシン」ノ血液凝固性ニ及ボス影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期別	血液凝固時間					備考 - 延長率	
				注射前	注射後	¼時	½時	1時		2時
1	2.3 ♂	0.1	第1期		2'	2'	2'	2'	2'	
			第2期	14'	14'	14'	13'	14'		
2	3.0 ♂	0.1	第1期		2'	2'	2'	2'	-15%	
			第2期	13'	15'	13'	14'	13'		
3	2.2 ♀	0.3	第1期		2'	2.5	2.5	2'	2'	-25% -7%
			第2期	14'	15'	15'	14'	13'		
4	2.9 ♂	0.5	第1期		2'	2'	3'	2'	2'	-50% -23%
			第2期	13'	16'	16'	13'	13'		
5	2.7 ♂	0.5	第1期		2'	2'	3'	2'	2'	-50% -42%
			第2期	12'	15'	17'	13'	12'		
6	2.3 ♂	1.0	第1期		2'	2'	3'	2.5	2'	-50% -27%
			第2期	11'	13'	14'	13'	12'		
7	2.4 ♀	1.0	第1期		2'	3'	2.5	3'	2'	-50% -36%
			第2期	14'	19'	16'	16'	14'		
8	2.4 ♀	2.0	第1期		2.5	3'	4.5	5'	3'	-80%痙攣ヲ起ス -29%
			第2期	14'	15'	18'	16'	14'		
9	2.5 ♂	2.5	第1期		2'	5.5	8'	2'	3'	-300%痙攣ヲ起ス -92%
			第2期	13'	24'	25'	24'	17'		

即チ「ピクロトキシン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄(0.1—2.5 mg), 專ラ血液ノ凝固性ニ抑制的ニ作用シ, 延長率ハ藥物量ト並行スルガ如シ。

2. 「サントゾール」(「サントニン」酸「ナトリウム」)

「サントゾール」(第2表参照)ハ家兎對kg 0.01—0.1 gヲ皮下注射スルモ, 血液ノ凝固性ニ對シ殆ド何等ノ作用ヲ呈セザルカ, 或ハ僅ニ催進作用ヲ示ス。反之0.3 g以上ハ抑制作用ヲ來シ, 0.3 gニテハ正常凝固時間ノ2倍ニ達セシモノアリ。然レドモ本物質ノ抑制作用ハ一般ニ初期ニ於テ現レ, 注射後15—30分ニ於テ最モ顯著ニシテ, 其後却ツテ催進ニ移行スルモノアリ。

第2表 「サントゾール」ノ血液凝固性ニ及ボス影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期別	血液凝固時間					備考 + 短縮率 - 延長率	
				注射前	注射後	¼時	½時	1時		2時
1	2.9 ♂	0.01	第1期		2'	2'	2'	2'	2'	+8%
			第2期	12'	11'	12'	12'	12'		
2	2.5 ♂	0.05	第1期		3'	2'	3'	3'	3'	+33%
			第2期	17'	17'	17'	17'	17'		
3	1.9 ♂	0.05	第1期		3'	3'	3'	3'	3'	
			第2期	17'	17'	17'	17'	17'		
4	1.8 ♂	0.1	第1期		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	
			第2期	15'	15'	15'	15'	15'		

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期別	血液凝固時間				備考	十短縮率 一延長率
				注射後 注射前	¼時	½時	1時		
5	2.4 ♂	0.1	第1期	3'	3'	2.5'	2.5'	+17% +6%	
			第2期	17'	17'	16'	16'		
6	2.4 ♂	0.2	第1期	2.5'	2.5'	3'	2.5'	-20% -23%	
			第2期	13'	13'	16'	13'		
7	3.4 ♀	0.2	第1期	3'	4.5'	2.5'	3'	-50% -23%	
			第2期	13'	16'	13'	13'		
8	2.0 ♂	0.3	第1期	2.5'	5'	2'	1'	-100%, +60% -46%, +31%	
			第2期	13'	19'	12'	9'		
9	3.0 ♀	0.3	第1期	3'	4.5'	3'	3'	-50% -20%	
			第2期	15'	18'	15'	15'		

即チ「サントゾール」ハ極メテ少量(0.01—0.1g)ニテ僅ニ血液ノ凝固性ニ催進的ニ作用スルコトアレドモ、又何等ノ作用ヲ呈セザルコトアリテ一定セズ。一定量以上(0.2—0.3g)ニテハ著明ナル抑制作用ヲ現ス。然レドモ此凝固抑制作用ハ「ピクロトキシシン」ノモノニ比スレバ持續短シ。

### 3. 「ストリヒニン」

「ストリヒニン」(第3表参照)ハ家兎對kg 0.01mgヲ皮下注射スルモ、血液ノ凝固性ニ何等ノ變化ヲモ呈セズ。0.05mg以上0.2mg迄ハ一般ニ凝固催進作用ヲ來ス。而シテ本物質ノ催進作用ハ注射後15分ニ現レ、30分頃ニ於テ最モ顯著ニシテ正常凝固時間ノ約½ニ達シ、其作用2時間以上持續スルモノ多シ。然レドモ著シク増量シテ0.3mgニ達スレバ、初期ニ於テ却ツテ抑制作用ヲ現スモノアリ。尙ホ0.5mgニテ瘻變ヲ起シ斃死スルニ至ル迄、凝固催進作用ヲ有スルヲ觀ル。

第3表 「ストリヒニン」ノ血液凝固性ニ及ボス影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期別	血液凝固時間				備考	十短縮率 一延長率
				注射後 注射前	¼時	½時	1時		
1	2.7 ♂	0.01	第1期	2'	2'	2'	2'		
			第2期	13'	13'	13'	13'		
2	2.5 ♂	0.05	第1期	2'	1.5'	1.5'	2'	+25% +17%	
			第2期	12'	10'	10'	12'		
3	2.4 ♂	0.05	第1期	2'	2'	1'	2'	+50% +43%	
			第2期	14'	10'	8'	14'		
4	2.5 ♂	0.1	第1期	2.5'	2'	1.5'	2'	+40% +29%	
			第2期	17'	15'	12'	13'		
5	2.6 ♂	0.1	第1期	2'	1.5'	1'	2'	+50% +33%	
			第2期	15'	15'	10'	12'		
6	2.2 ♂	0.2	第1期	2'	2'	2'	1.5'	+25% +14%	
			第2期	14'	14'	12'	12'		
7	2.9 ♂	0.3	第1期	2'	3.5'	2.5'	1.5'	-75%, +25% -42%, +17%	
			第2期	12'	17'	15'	10'		
8	2.4 ♂	0.5	第1期	2'	2'	烈シキ瘻變 ヲ起シ斃死		+27%	
			第2期	15'	11'				

即チ「ストリヒニン」ハ少量ヨリ大量(0.05—0.5 mg)ニ至ル迄、專ラ血液ノ凝固性ニ催進的ニ作用ス。然レドモ大量(0.3 mg)ニテハ初期ニ於テ却ツテ抑制作用ヲ現シ、次デ催進作用ヲ呈スルモノアリ。

#### 4. 「コ デ イ ン」

磷酸「コデイン」(第4表参照)ハ家兎對 kg 0.001 gヲ皮下注射スルモ、血液ノ凝固性ニ對シ何等ノ變化ヲモ呈セザレドモ、0.005 gニテハ僅ニ催進作用ヲ現シ、増量シテ 0.03 gニ至ル迄一般ニ催進的ニ作用ス。而シテ其作用ハ注射後 15分乃至2時間ニ於テ現レ、殊ニ初期ニ於テ顯著ナリ。然レドモ更ニ増量シテ 0.04 gニ達スレバ、何等催進作用ヲ呈セザルノミナラズ、却ツテ著シキ抑制作用ヲ來スヲ觀ル。

第4表 磷酸「コデイン」ノ血液凝固性ニ及ボス影響

實驗例	家兎體重(kg)及ビ性	藥物量(g)	期別	血液凝固時間				備考	短縮率 — 延長率
				注射前	注射後	¼時	½時		
1	2.7 ♂	0.001	第1期	2'	2'	2'	2'	2'	
			第2期	14'	14'	14'	14'	14'	
2	2.7 ♂	0.005	第1期	2'	2'	1'5"	2'	2'	+25%
			第2期	13'	13'	13'	13'	13'	
3	3.3 ♂	0.005	第1期	2'	1'5"	1'5"	2'	2'	+25%
			第2期	13'	13'	13'	13'	13'	
4	2.3 ♂	0.01	第1期	2'5"	1'	2'	1'5"	2'	+60%
			第2期	15'	12'	14'	12'	15'	+20%
5	2.3 ♂	0.01	第1期	2'5"	1'	1'5"	2'5"	2'5"	+60%
			第2期	15'	11'	12'	15'	13'	+27%
6	2.5 ♀	0.02	第1期	2'	1'5"	2'	2'	2'	+25%
			第2期	13'	11'	13'	13'	13'	+15%
7	2.3 ♂	0.03	第1期	2'	1'	1'5"	2'	2'	+50%
			第2期	14'	10'	10'	12'	12'	+29%
8	2.4 ♀	0.04	第1期	2'	7'	3'	4'5"	2'	-250%
			第2期	14'	20'	14'	19'	14'	-43%

即チ「コデイン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄(0.005—0.03 g)、一般ニ血液凝固催進作用ヲ呈ス。然レドモ著シク大量ニ達スレバ(0.04 g)却ツテ抑制的ニ作用ス。

#### 5. 「テ バ イ ン」

「テバイン」(第5表参照)ハ家兎對 kg 0.5 mgヲ皮下注射スルモ、血液ノ凝固性ニ對シ何等ノ作用ヲモ呈セズ。1 mg以上ニテハ一般ニ初期ニ於テ催進作用ヲ現スモノ多シト雖モ、總テ後ニハ抑制作用ヲ呈ス。而シテ催進作用ハ注射後 15分ニ於テ現レ、抑制作用ハ30分頃ニ顯著ナレドモ、屢々初メヨリ抑制的ニ作用スルモノアリ。又増量スルニツレ抑制作用著明ニシテ正常凝固時間ノ約2倍ニ達セシモノアリ。

第5表 「テバイン」ノ血液凝固性ニ及ボス影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期別	血液凝固時間				備考	短縮率 — 延長率
				注射前	¼時	½時	1時		
1	3.3 ♂	0.0005	第1期	2'	2'	2'	2'	2'	
			第2期	14'	14'	14'	14'	14'	
2	2.7 ♂	0.001	第1期	2'	2'	3'	2.5'	2'	-50% +17%, -8%
			第2期	12'	10'	13'	13'	10'	
3	2.3 ♀	0.001	第1期	2'	2'	3'	3'	3'	-50% -43%
			第2期	14'	20'	14'	14'	14'	
4	2.5 ♂	0.002	第1期	2'	1.5'	2.5'	2.5'	2'	+25%, -25% +14%, -29%
			第2期	14'	12'	18'	17'	15'	
5	2.3 ♂	0.003	第1期	2'	1.5'	5'	2'	3'	+25%, -150% +29%, -7%
			第2期	14'	10'	15'	14'	14'	
6	2.1 ♂	0.005	第1期	2'	3'	3.5'	2.5'	2'	-75% -21%
			第2期	14'	17'	17'	17'	16'	
7	2.1 ♀	0.005	第1期	2'	1.5'	2.5'	1.5'	2.5'	+25%, -25% +6%, -6%
			第2期	16'	15'	17'	15'	17'	
8	2.3 ♂	0.01	第1期	2'	2'	2'	3'	2'	-50% -69%
			第2期	13'	15'	15'	22'	15'	

即チ「テバイン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄(0.001—0.01g), 血液凝固抑制作用ヲ有ス。然レドモ一般ニ初期ニ於テ促進作用ヲ呈ス。

6. 「カフエイン」

安息香酸「ナトリウムカフエイン」(第6表参照)ハ家兎對kg 0.005gヲ皮下注射スルモ, 血液ノ凝固性ニ對シ何等ノ變化ヲ呈セズ。0.01g以上0.1g迄ハ一般ニ初期ニ於テ凝固性ヲ促進シ, 後抑制ニ移行スルヲ常トス。而シテ促進作用ハ注射後15分ニ於テ現レ, 抑制作用ハ30分後ニ發現シ, 藥物ヲ增量スルニツレテ抑制作用増強シ, 0.1g以上ニ達スレバ正常凝固時間ニ比シ約2倍ノ凝固時間ヲ要スルニ至ル。

第6表 安息香酸「ナトリウムカフエイン」ノ血液凝固性ニ及ボス影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期別	血液凝固時間				備考	短縮率 — 延長率
				注射前	¼時	½時	1時		
1	3.1 ♂	0.005	第1期	2.5'	2.5'	2.5'	2.5'	2.5'	
			第2期	15'	15'	15'	15'	15'	
2	2.4 ♀	0.01	第1期	2'	1.5'	2.5'	2.5'	2'	+25%, -25% +13%, -13%
			第2期	15'	13'	17'	17'	14'	
3	2.3 ♂	0.01	第1期	3'	2.5'	4'	3'	3'	+17%, -33% +6%, -18%
			第2期	17'	16'	20'	17'	17'	
4	2.2 ♂	0.03	第1期	2.5'	2'	3'	2.5'	2'	+20%, -40% -18%
			第2期	17'	17'	20'	17'	15'	
5	2.1 ♀	0.05	第1期	2.5'	2'	4'	3'	2.5'	+20%, -60% +13%, -7%
			第2期	15'	13'	16'	15'	14'	
6	2.7 ♂	0.05	第1期	2'	2'	2'	2.5'	2'	-25% +13%, -20%
			第2期	15'	15'	13'	18'	15'	
7	2.2 ♀	0.1	第1期	2.5'	2'	3.5'	2.5'	2.5'	+20%, -40% +18%, -41%
			第2期	17'	14'	24'	16'	17'	
8	2.3 ♂	0.1	第1期	2'	3'	2'	2'	2'	-50% -67%
			第2期	12'	20'	14'	12'	12'	
9	3.0 ♂	0.2	第1期	2'	2'	4.5'	3.5'	2'	-125% -92% 2日後斃死
			第2期	13'	16'	25'	19'	15'	

即チ安息香酸「ナトリウムカフェイン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄(0.01—0.1g), 血液ノ凝固性ニ對シ一般ニ初期催進後抑制セシメ, 増量スルニ從ヒ抑制作用増強シ, 著シキ大量(0.1g以上)ニ達スレバ初メヨリ抑制的ニ作用ス.

7. 「アンチピリン」

Henocque<sup>23)</sup> 及ビ Huchard<sup>24)</sup> ガ「アンチピリン」ノ止血作用ヲ唱道セシ以來, 臨牀醫家ニハ之ヲ有效ナル止血藥トシテ稱揚スルモノ少カラズ. 然レドモ尾崎<sup>25)</sup> ハ血液ニ對スル直接作用竝ニ血管作用等ヲ研究シ, 該藥ハ止血作用ヲ有セザルノミナラズ, 却ツテ出血ヲ催進スト主張セリ.

余ノ實驗ニ於テハ「アンチピリン」(第7表參照)ハ家兔對kg 0.05—0.2gヲ皮下注射スレバ, 血液ノ凝固性ニ對シ殆ド作用ヲ呈セザルカ, 或ハ僅ニ催進的ニ作用シ, 又ハ初期催進後抑制ニ移行セリ. 然レドモ0.3g以上ニ達スレバ著明ナル抑制作用ヲ現シ, 0.5gニ於テ其作用最モ顯著ニシテ正常凝固時間ノ2—3倍ノ凝固時間ヲ要スルニ至ル. 尙ホ増量シテ1gニテ痙攣ヲ起スニ至ル迄全然抑制的ニ作用ス. 而シテ其抑制作用ハ注射後15分乃至30分ニテ現レ, 2時間以上持續スルモノ多シ.

第7表 「アンチピリン」ノ血液凝固性ニ及ボス影響

實驗例	家兔體重(kg)及ビ性	藥物量(g)	期別	血液凝固時間				備考	短縮率 — 延長率
				注射前	注射後 ¼時	½時	1時		
1	2.8♂	0.05	第1期	2'	2'	1.5	2'	+25% +8%	
			第2期	13'	13'	12'	13'		
2	2.7♂	0.1	第1期	2'	2'	2'	2'	+8%	
			第2期	13'	13'	12'	13'		
3	2.7♂	0.1	第1期	2'	3'	1.5	4.5	+25%, -33%	-125%
			第2期	12'	13'	12'	18'		
4	2.4♂	0.2	第1期	2'	2'	2'	2'	+17%	
			第2期	12'	10'	10'	10'		
5	2.7♂	0.3	第1期	2'	2'	2'	5'	-150% -58%	
			第2期	12'	11'	13'	19'		
6	2.4♂	0.5	第1期	2'	3'	2.5	3'	-50% -100%	
			第2期	12'	24'	19'	17'		
7	2.3♂	0.5	第1期	2'	6'	5.5	6'	-200% -125%	
			第2期	12'	27'	22'	18'		
8	2.4♂	1.0	第1期	2'	2.5	2.5	2'	-25% 痙攣ヲ起ス -50%	
			第2期	10'	13'	15'	12'		

即チ「アンチピリン」ハ少量(0.05—0.2g)ニテハ血液ノ凝固性ヲ僅ニ催進スルモノアレドモ, 中等量以上(0.3—1g)ハ著シキ抑制作用ヲ呈ス.

上記諸種痙攣毒ノ血液凝固性ニ及ボス影響ヲ觀察スルニ, 「ピクロトキシソ」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄專ラ抑制的ニ作用シ, 「サントゾール」モ少量ニテハ何等ノ作用ヲモ呈セザルカ, 又ハ僅ニ催進スルコトアレドモ, 一定量以上(0.2—0.3g)ニテハ常ニ著明ナル抑制作用ヲ現ス. 之ニ反シ「ストリヒニン」及ビ「コデイン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄專ラ催進的ニ作用シ, 甚ダ大量ニテ却ツテ抑制作用ヲモ現スニ至ル. 「テバイン」及

ピ「カフェイン」ハ一般ニ初期催進後抑制ニ作用スルヲ常トシ、大量ニテハ主トシテ抑制的ニ作用ス。「アンチピリン」ハ少量ニテハ僅ニ催進作用ヲ有スレドモ、中等量以上ハ著シキ抑制作用ヲ呈ス。

由是觀之、血液凝固性ニ對スル作用ヨリ痙攣毒ヲ次ノ如ク分類スルコトヲ得。即チ主トシテ凝固抑制的ニ作用スルモノハ「ピクロトキシシン」及ピ「サントニン」ニシテ、「ストリヒニン」及ピ「コデイン」ハ主トシテ催進的ニ作用シ、「テバイン」、「カフェイン」及ピ「アンチピリン」ハ兩者ノ中間ノ作用型ヲ有シ、少量又ハ作用ノ初メニハ「ストリヒニン」等ノ如ク作用ノ後期及ピ大量ノ時ニハ「ピクロトキシシン」等ノ如ク作用ス。

### B 生體ニ適用セル際其血餅凝縮力ニ及ボス作用

前記實驗ニ據リテ諸種痙攣毒ハ夫々血液ノ凝固性ニ一定ノ影響ヲ及ボスコトヲ知レリ。然ルニ諸種藥物ノ血液凝固性ニ對スル作用ト血餅凝縮力ニ對スル作用ハ一定度迄一致スルモノナレドモ、亦屢々相反スル場合モ存スルコトハ余<sup>22)</sup> 6) ガ屢ニ報告セシ實驗成績ニヨリテ明カナリ。茲ニ於テ更ニ前記諸物質ニ就キ夫等ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響ヲ檢シ、夫等ノ血液凝固時間ニ對スル作用ト比較觀察セリ。

#### 1. 「ピクロトキシシン」

「ピクロトキシシン」(第8表參照) ハ家兎體重1kgニ對シ0.1mgヲ皮下注射スレバ、明カニ血餅ノ凝縮力ヲ抑制ス。而シテ一般ニ增量スルニ從ヒ其作用増強シ、持續時間モ延長ス。尙ホ3mgニテ痙攣ヲ起シ斃死スルニ至ル迄全然抑制的ニ作用ス。而シテ本抑制作用ハ注射後15分ニテ現レ、少量ニテハ30分乃至1時間、大量ニテハ2時間以上持續スルモノ多シ。

第8表 「ピクロトキシシン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ピ性	藥物量 (mg)		血 餅 凝 縮 力				備考 一 減少率	
				注射前	注射後	¼ 時	½ 時		1 時
1	2.7 ♂	0.1	血清	15	13	12	13	15	-26%
			血餅	35	37	38	37	35	
			凝縮力	42.9	35.1	31.6	35.1	42.9	
2	3.2 ♂	0.1	血清	12	8	8	8	12	-39%
			血餅	38	42	42	42	38	
			凝縮力	31.6	19.0	19.0	19.0	31.6	
3	2.7 ♂	0.3	血清	10	6	10	10	11	-46%
			血餅	40	44	40	40	39	
			凝縮力	25.0	13.6	25.0	25.0	28.2	
4	2.6 ♂	0.5	血清	15	12	13	12	15	-26%
			血餅	35	38	37	38	35	
			凝縮力	42.9	31.6	35.1	31.6	42.9	
5	3.1 ♂	0.5	血清	18	14	15	14	17	-31%
			血餅	32	36	35	36	33	
			凝縮力	56.3	38.9	42.9	38.9	51.5	
6	2.9 ♀	1.0	血清	15	11	12	14	14	-34%
			血餅	35	39	38	36	36	
			凝縮力	42.9	28.2	31.6	38.9	38.9	
7	1.9 ♂	1.0	血清	17	15	11	11	12	-45%
			血餅	33	35	39	39	37	
			凝縮力	51.5	42.9	28.2	28.2	31.6	



例	家兎體重 (kg) 及ピ性	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	
8	2.1 ♂	1.5	血餅凝縮力	13 37 35.1	6 44 13.6	12 38 31.6	8 42 19.0	10 40 25.0	-61%
9	2.5 ♂	2.0	血餅凝縮力	14 36 38.9	13 37 35.1	12 38 31.6	6 41 13.6	16 34 47.1	-65%
10	2.1 ♂	3.0	血餅凝縮力	10 40 25.0	5 45 11.1	8 42 19.0	痙攣ヲ起シ斃死		-56%

即チ「ピクロトキシソ」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄、全然血餅ノ凝縮力ヲ抑制シ、其作用恰モ本物質ノ血液凝固抑制作用ニ一致セリ。

## 2. 「サントゾール」

「サントゾール」(第9表参照)ハ家兎對kg 0.01gヲ皮下注射スレバ、血餅凝縮力ニ對シ何等ノ作用ヲ呈セザルカ、又ハ催進的ニ作用ス。0.05gニテハ初期一過性ノ催進後抑制シ、又ハ初メヨリ抑制的ニ作用ス。順次増量シ0.3gニ至ル迄一般ニ凝縮力ヲ抑制ス。而シテ本物質ノ抑制作用ハ注射後15分ニテ現レ、2時間以上持續スルモノ多シ。但シ稀ニ初期ニ於テ僅ニ催進作用ヲ現セシモノアリ。

第9表 「サントゾール」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ピ性	藥物量 (g)		血餅凝縮力					備考 + 増加率 - 減少率
				注射前	注射後	¼時	½時	1時	
	2.2 ♀	0.01	血餅凝縮力	13 37 35.1	13 37 35.1	15 35 42.9	13 37 35.1	13 37 35.1	+22%
	3.0 ♂	0.05	血餅凝縮力	20 30 66.7	22 28 78.6	16 34 47.1	18 32 56.3	16 34 47.1	+18%, -29%
3	2.6 ♂	0.05	血餅凝縮力	18 32 56.3	17 33 51.5	15 35 42.9	15 35 42.9	15 35 42.9	-28%
4	2.5 ♂	0.1	血餅凝縮力	13 37 35.1	12 38 21.6	12 38 31.6	12 38 31.6	14 36 38.9	-10%
5	2.7 ♂	0.1	血餅凝縮力	13 37 35.1	11 39 28.2	11 39 28.2	12 38 31.6	12 38 31.6	-20%
6	2.3 ♀	0.2	血餅凝縮力	14 36 38.9	15 35 42.9	14 36 38.9	13 37 35.1	13 37 35.1	+10%, -10%
7	2.4 ♂	0.2	血餅凝縮力	16 34 47.1	13 37 35.1	14 36 38.9	14 36 38.9	15 35 42.9	-25%
8	2.0 ♂	0.3	血餅凝縮力	20 30 66.7	17 33 51.5	14 36 38.9	15 35 42.9	15 35 42.9	-42%

即チ「サントゾール」ハ血液凝固試験ニ於テ觀タルガ如ク、血餅凝固力ニ對シテモ促進、抑制ノ兩作用ヲ有スレドモ、促進作用ハ毎常ナラズ、又初期一過性ニ微弱ニ現ルノミニシテ、一定量以上ハ主トシテ抑制的ニ作用ス。

### 3. 「ストリヒニン」

「ストリヒニン」(第10表參照)ハ家兎對kg 0.01mgヲ皮下注射スレバ、血餅凝固力ヲ僅ニ促進シ、順次増量シテ0.1mgニ至ル迄、一般ニ促進的ニ作用ス。而シテ本物質ノ促進作用ハ注射後15分乃至30分ニ現レ、1-2時間持續スレドモ、増量スルニツレ促進後抑制ニ移行シ、0.2-0.3mgニ達スレバ却ツテ抑制作用ノ方著明ニ發現スルニ至ル。但シ0.5mgニテ痙攣ヲ起シ斃死スルニ至ルモ凝固力ノ促進作用ヲ有ス。

第10表 「ストリヒニン」ノ血餅凝固力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)		血 餅 凝 縮 力				備考 一減少率 +增加率
				注射前	注射後	¼時	½時	
1	2.8 ♂	0.01	血清	13	12	14	13	+11%
			血餅	37	38	36	37	
			凝固力	35.1	31.6	38.9	35.1	
2	2.9 ♂	0.05	血清	8	10	9	10	+32%
			血餅	42	40	41	40	
			凝固力	19.0	25.0	21.9	25.0	
3	2.8 ♂	0.05	血清	8	12	11	12	+66%
			血餅	42	38	39	38	
			凝固力	19.0	31.6	28.2	31.6	
4	2.4 ♂	0.1	血清	12	14	14	11	+23%
			血餅	38	37	36	39	
			凝固力	31.6	37.8	38.9	28.2	
5	2.8 ♂	0.1	血清	10	12	11	8	+26%
			血餅	40	38	39	42	
			凝固力	25.0	31.6	28.2	19.0	
6	2.3 ♂	0.2	血清	16	15	15	16	-25%
			血餅	34	35	35	34	
			凝固力	47.1	42.9	42.9	47.1	
7	2.2 ♂	0.3	血清	9	5	9	12	-49%, +44%
			血餅	41	45	41	38	
			凝固力	21.9	11.1	21.9	31.6	
8	2.1 ♂	0.5	血清	10	12	烈シキ痙攣ヲ起シ斃死		+26%
			血餅	40	38			
			凝固力	25.0	31.6			

即チ「ストリヒニン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄、血餅凝固力ニ對シテ促進的ニ作用ス。然レドモ大量ニ於テハ抑制作用ヲモ現ス。之等ノ作用ハ血液凝固ニ對スル作用ニ略ボ一致セリ。

### 4. 「コデイン」

磷酸「コデイン」(第11表參照)ハ家兎對kg 0.001gヲ皮下注射スレバ、僅ニ血餅ノ凝固力ヲ促進ス。順次

増量シテ 0.01 g = 至ル迄ハ専ラ催進的ニ作用ス。而シテ本物質ノ催進作用ハ注射後 15—30 分ニ現レ、1—2 時間持續ス。然レドモ 0.02 g = テハ催進後抑制ニ移行シ、0.04 g = 達スレバ却ツテ初期ニ於テ抑制作用ヲ現セリ。

第 11 表 磷酸「コデイン」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		
1	2.7 ♂	0.001	血清	19	20	19	19	+ 9%	
			血餅	31	30	31	31		
			凝縮力	61.3	66.7	61.3	61.3		
2	2.7 ♂	0.005	血清	14	14	15	14	+10%	
			血餅	36	36	35	36		
			凝縮力	38.9	38.9	42.9	38.9		
3	3.3 ♂	0.005	血清	15	18	15	15	+31%	
			血餅	35	32	35	35		
			凝縮力	42.9	56.3	42.9	42.9		
4	2.5 ♂	0.01	血清	15	15	20	16	+55%	
			血餅	35	35	30	34		
			凝縮力	42.9	42.9	66.7	47.1		
5	2.3 ♂	0.01	血清	14	15	14	14	+10%	
			血餅	36	35	36	35		
			凝縮力	38.9	42.9	38.9	42.9		
6	2.5 ♀	0.02	血清	19	20	19	15	+ 9%, -30%	
			血餅	31	30	31	35		
			凝縮力	61.3	66.7	61.3	42.9		
7	2.3 ♂	0.03	血清	14	15	15	14	+10%	
			血餅	36	35	35	36		
			凝縮力	38.9	42.9	42.9	38.9		
8	2.4 ♀	0.04	血清	14	12	13	15	-19%, +21%	
			血餅	36	38	37	35		
			凝縮力	38.9	31.6	35.1	42.9		

即チ「コデイン」ハ血餅凝縮力ニ對シテモ血液凝固ニ於ケルガ如ク、少量ヨリ大量ニ至ル迄、一般ニ催進作用ヲ有ス。然レドモ大量ニ達スレバ抑制作用ヲモ現ス。

### 5. 「テバイン」

「テバイン」(第 12 表参照)ハ家兎對 kg 0.5 mg ヲ皮下注射スルモ、血餅凝縮力ニ對シ何等ノ變化ヲモ呈セズ。1—5 mg ニテハ一般ニ凝縮力ヲ抑制ス。而シテ本物質ノ抑制作用ハ主トシテ注射後 15 分ヨリ現レ、2 時間以上持續スルモノ多シ。然レドモ 0.01 g ノ如ク痙攣ヲ起ス致死量ニ至レバ却ツテ凝縮力ヲ初期催進後抑制セシメタリ。

第 12 表 「テバイン」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	十 增 加 率 一 減 少 率
				注射前	注 射 後	¼ 時	½ 時		
1	2.6 ♂	0.0005	血 清	14	14	14	14	14	
			血 餅	36	36	36	36	36	
			凝縮力	38.9	38.9	38.9	38.9	38.9	
2	2.1 ♂	0.001	血 清	11	11	8	9	10	-33%
			血 餅	39	39	42	14	40	
			凝縮力	28.2	28.2	19.0	21.9	25.0	
3	2.3 ♂	0.001	血 清	16	14	14	13	14	-25%
			血 餅	34	36	36	37	36	
			凝縮力	47.1	38.9	38.9	35.1	38.9	
4	2.5 ♂	0.002	血 清	22	19	19	20	21	-22%
			血 餅	28	31	31	30	29	
			凝縮力	78.6	61.3	61.3	66.7	72.4	
5	2.3 ♂	0.003	血 清	25	21	18	21	21	-44%
			血 餅	25	29	32	29	29	
			凝縮力	100.0	72.4	56.3	72.4	72.4	
6	2.1 ♀	0.005	血 清	16	13	12	12	15	-33%
			血 餅	34	37	35	38	35	
			凝縮力	47.1	35.1	31.6	31.6	42.9	
7	2.5 ♂	0.005	血 清	17	15	16	17	16	-17%
			血 餅	33	35	34	33	34	
			凝縮力	51.5	42.9	47.1	51.5	47.1	
8	2.2 ♀	0.01	血 清	15	18	13			+31%, -18%
			血 餅	35	32	37			
			凝縮力	42.9	56.3	35.1			

即チ「テバイン」ハ血餅凝縮力ニ對シテハ少量ヨリ大量ニ至ル迄、一般ニ抑制的ニ作用ス。但シ著シキ大量ニ至レバ促進作用ヲモ現ス。本物質ニ於テハ血液凝固ニ對スヲ作用ト血餅凝縮力ニ對スル作用ハ一致セザルガ如シ。

### 6. 「カフエイン」

安息香酸「ナトリウムカフエイン」(第 13 表參照)ハ家兎對 kg 0.005 g ヲ皮下注射スルモ、血餅凝縮力ニ對シテ何等ノ作用ヲモ呈セズ。0.01 g ニ至レバ僅ニ凝縮力ヲ抑制ス。而シテ一般ニ增量ト共ニ其作用增強シ、0.2 g ニテ斃死スルニ至ル迄、全然抑制的ニ作用ス。而シテ本物質ノ抑制作用ハ主トシテ注射後 15 分ニ現レ、1—2 時間持續ス。

第 13 表 安息香酸「ナトリウムカフェイン」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 + 増加率 - 減少率
				注射前	注射後	¼ 時	½ 時	1 時	
1	2.3 ♂	0.005	血餅	9	9	9	9	9	
			血清	41	41	41	41	41	
			凝縮力	21.9	21.9	21.9	21.9	21.9	
2	3.0 ♂	0.01	血餅	14	13	14	14	15	-10%
			血清	36	37	36	36	35	
			凝縮力	38.9	35.1	38.9	38.9	42.9	
3	2.4 ♀	0.01	血餅	14	14	12	13	14	-19%
			血清	36	36	38	37	36	
			凝縮力	38.9	38.9	31.6	35.1	38.9	
4	2.0 ♂	0.03	血餅	14	12	11	16	15	-28%
			血清	36	38	39	34	35	
			凝縮力	38.9	31.6	28.2	47.1	42.9	
5	2.3 ♀	0.05	血餅	13	12	13	13	13	-10%
			血清	37	38	37	37	37	
			凝縮力	35.1	31.6	35.1	35.1	35.1	
6	2.5 ♂	0.05	血餅	15	14	14	14	15	-9%
			血清	35	35	36	36	35	
			凝縮力	42.9	40.0	38.9	38.9	42.9	
7	2.5 ♀	0.1	血餅	18	16	14	15	19	-31%
			血清	32	34	36	36	33	
			凝縮力	56.3	47.1	38.9	41.7	57.6	
8	2.3 ♀	0.1	血餅	13	12	10	12	12	-29%
			血清	37	38	40	38	38	
			凝縮力	35.1	31.6	25.0	31.6	31.6	
9	3.0 ♂	0.2	血餅	15	5	10	8	14	2 日後斃死 -75%
			血清	35	47	40	43	37	
			凝縮力	42.9	10.6	25.0	18.6	37.8	

即チ安息香酸「ナトリウムカフェイン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄、血餅凝縮力ニ對シ專ラ抑制的ニ作用ス。本物質ニ於テモ血液凝固ニ對スル作用ト血餅凝縮力ニ對スル作用トハ一致セズ。

### 7. 「アンチピリン」

「アンチピリン」(第 14 表参照)ハ家兎對 kg 0.05 g ヲ皮下注射スルモ、血餅凝縮力ニ對シ何等ノ作用ヲモ呈セズ。0.1 g ニテハ凝縮力ヲ僅ニ抑制シ、又ハ抑制後催進作用ヲ呈ス。夫レヨリ順次増量シテ 0.5 g ニ至ル迄一般ニ催進作用ヲ有ス。然レドモ 0.5 g ニ於テハ催進後抑制ニ移行シ、尙ホ 1 g ニテ痙攣ヲ起スニ至ルモ其作用顯著ナラズ、僅ニ抑制作用ヲ現セシノミナリ。

第 14 表 「アンチピリン」ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)		血 餅 凝 縮 力				備 考	+ 増 加 率 - 減 少 率
				注射前	¼ 時	½ 時	1 時		
1	2.8 ♂	0.05	血清	13	13	13	13	13	
			血餅	37	37	37	37	37	
			凝縮力	35.1	35.1	35.1	35.1	35.1	
2	2.7 ♂	0.1	血清	15	15	15	18	15	- 6%, +31%
			血餅	35	36	37	32	35	
			凝縮力	42.9	41.7	40.5	56.3	42.9	
3	2.7 ♂	0.1	血清	16	14	14	15	16	- 9%
			血餅	34	36	36	35	34	
			凝縮力	47.1	47.1	47.1	42.9	47.1	
4	2.4 ♂	0.2	血清	15	15	17	15	15	+20%
			血餅	35	35	33	35	35	
			凝縮力	42.9	42.9	51.5	42.9	42.9	
5	2.7 ♂	0.3	血清	14	14	15	16	14	+21%
			血餅	36	36	35	34	36	
			凝縮力	38.9	38.9	42.9	47.1	38.9	
6	2.4 ♂	0.5	血清	16	18	15	15	16	+20%, - 9%
			血餅	34	32	35	35	34	
			凝縮力	47.1	56.3	42.9	42.9	47.1	
7	2.3 ♂	0.5	血清	15	17	13	15	15	+20%, -18%
			血餅	35	33	37	35	35	
			凝縮力	42.9	51.5	35.1	42.9	42.9	
8	2.4 ♂	1.0	血清	15	14	15	15	15	瘧毒ヲ起ス - 9%
			血餅	35	36	35	35	35	
			凝縮力	42.9	38.9	42.9	42.9	42.9	

即チ本物質ハ血餅凝縮力ニ對シテハ其作用顯著ナラズ、少量竝ニ大量ニ於テ僅ニ抑制作用ヲ現セドモ、中等量ニ於テハ一般ニ促進的ニ作用ス。

上記諸種瘧毒ノ血餅凝縮力ニ及ボス影響ヲ觀察スルニ、「ピクロトキシソ」ハ凝縮力ヲ全然抑制シ、「サントゾール」モ主トシテ抑制的ニ作用シ、「ストリヒニン」及ビ「コデイン」ハ主トシテ促進的ニ作用ス。之等ノ作用ハ恰モ之等物質ノ血液凝固性ニ對スル作用ニ略ボ一致スレドモ、反之「テバイン」及ビ「カフェイン」ガ一般ニ血餅凝縮力ヲ抑制シ、又「アンチピリン」ノ凝縮力ニ對スル作用顯著ナラザルノミナラズ、促進作用ガ抑制作用ニ勝レルコト等ハ血液凝固ニ對スル作用ト一致セザルガ如シ。

本成績ヲ先ノ血液凝固時間ニ對スル作用型ト比較スルニ、血餅凝縮力ニ對スル作用ニ於テモ「ピクロトキシソ」及ビ「サントニン」ト「ストリヒニン」及ビ「コデイン」ガ作用型ヲ異ニシ、前者ハ主トシテ抑制的ニ、後者ハ主トシテ促進的ニ作用スルハ殆ド全ク一致スル所ナレドモ、他ノ三者ハ少シク異リ、此場合「テバイン」

及ビ「カフェイン」ハ寧ロ「ピクロトキシン」ニ近キ作用型ヲ示シ、唯「アンチピリン」ノミ兩者ノ中間位ニ止マル。

### C. 試験管内實驗

生體ニ於テ諸種瘧毒ガ血液凝固性竝ニ血餅凝縮力ニ對シ一定ノ作用ヲ呈スルコトハ既ニ述ベタルガ如シ。然ラバ試験管内實驗ニ於テ之等物質ハ直接血液ニ對シテ如何ナル影響ヲ及ボスカ前述ノ如ク尾崎ハ血液ニ直接作用セシメテ大量ノ「アンチピリン」ガ凝固抑制作用ヲ有スルコトヲ證明セリ。然レドモ其他ノ物質ニ就テハ未ダ文献ヲ見出スヲ得ズ。茲ニ於テ前記諸物質ヲ直接血液ニ作用セシメテ其凝固機轉ニ及ボス作用ヲ検査セリ。

既述ノ實驗方法ニ從ヒ諸種瘧毒ヲ瘳酸血液ニ作用セシメタルニ、「ピクロトキシン」、「ストリヒニン」竝ニ「コデイン」ハ藥物量(1%食鹽水ニテ2倍ニ稀釋セル瘳酸血液ニ對スル藥物ノ濃度、以下之ニ準ス)0.5%以下ニアリテハ其凝固性ニ何等ノ變化ヲモ呈セズ。然ルニ「サントゾール」ハ藥物量0.05%以下ニテハ凝固ニ何等ノ作用ヲモ呈セザレドモ、0.1%以上ハ抑制的ニ作用シ、增量スルニ從ヒ次第ニ其作用增強シ、0.5—1%ニ於テ正常凝固時間ノ約2倍ヲ要シ、5%ニテ血液ハ不凝固性トナル。「テバイン」ニアリテモ藥物量0.05%以下ニテハ何等ノ作用ヲモ呈セザレドモ、0.1%以上ハ抑制的ニ作用シ、0.5%ニテ其凝固時間ハ正常ノ2—3倍ニ達セリ。安息香酸「ナトリウムカフェイン」ハ藥物量0.3%以下ニテハ凝固ニ何等ノ作用ヲモ呈セザレドモ、0.5%以上ハ抑制的ニ作用シ、1%ニ於テ正常ノ約2倍ノ凝固時間ヲ要シ、2—5%ニテ血液ハ不凝固性トナル。「アンチピリン」ハ藥物量0.25%以下ニテハ凝固ニ何等ノ作用ヲモ呈セザレドモ、0.5%以上ハ抑制的ニ作用ス。而シテ1—2%ニテ正常ノ2—4倍ノ凝固時間ヲ要シ、5—10%ニテ血液ハ不凝固性トナレリ。

即チ試験管内實驗ニ據レバ、之等物質ハ生體實驗ニ於テ使用セシガ如キ少量ニテハ直接血液ノ凝固性ニ殆ド作用セザレドモ、著シク大量ヲ血液ニ作用セシムレバ何レモ血液凝固ニ對シテ抑制作用ヲ呈ス。而シテ其作用ノ初メテ發現スル量ヲ比較スレバ、「サントゾール」及ビ「テバイン」ハ0.1%、「カフェイン」及ビ「アンチピリン」ハ0.5%ナリ。而シテ「ピクロトキシン」竝ニ「コデイン」ハ0.5%ニ達スルモ血液ノ凝固性ニ對シ何等ノ作用ヲモ現サズ。

斯クノ如ク血液ニ對スル之等瘧毒ノ直接作用ハ著シク弱キモノニシテ、生體ニ適用セル際ハ之ヲ無視スルコトヲ得ルガ故ニ、前述ノ之等物質ノ血液凝固性及ビ血餅凝縮力ニ對スル作用ハ之等ニ對スル生體ノ反應ナルコトヲ知ル。

### 總括及ビ結論

1. 本實驗ニ供セル諸種瘧毒ハ血液ノ凝固性ニ血餅凝縮力ニ對シ一定ノ作用ヲ有ス。然レドモ其作用法ハ總テ一様ニハ非ズ。之等物質ヲ家兎ノ皮下ニ注射スレバ、「ピクロトキシン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄(0.1—0.3 mg)、血液凝固性ニ血餅凝縮力ニ對シ全然抑制的ニ作用シ、「サントゾール」ハ少量(0.01 g)ニテハ兩者ニ對シ僅ニ促進作用ヲ現セドモ、增量スルニツレ直トシテ抑制作用ヲ呈ス。「ストリヒニン」(0.05—0.5 mg)及ビ「コデイン」(0.005—0.03 g)ハ凝

固凝縮力共ニ専ラ催進的ニ作用ス。但シ著シキ大量ニ達スレバ抑制作用ヲモ現ス。「テバイン」(0.001—0.005 g) 及ビ「カフェイン」(0.01—0.1 g) ハ凝固ニ對シテハ主トシテ初期催進後抑制的ニ作用スレドモ、凝縮力ニ對シテハ一般ニ抑制作用ヲ來ス。「アンチピリン」ハ血液凝固ニ對シテハ少量ニ於テ僅ニ催進作用ヲ現セドモ、中等量以上(0.3—1 g) ハ著シキ抑制作用ヲ發揮ス。然ルニ凝縮力ニ對シテハ少量並ニ大量ニ於テ僅ニ抑制作用ヲ現スノミニシテ、中等量(0.2—0.5 g) ニ於テハ一般ニ催進的ニ作用ス。

2. 上記諸物質ヲ直接血液ニ作用セシムレバ、生體實驗ニ於テ使用セシ分量ニテハ血液ノ凝固性ニ殆ド作用セザレドモ、著シク大量ヲ作用セシムレバ抑制作用ヲ現ス。而シテ其作用ノ發現ハ「サントゾール」及ビ「テバイン」ハ0.1%、「カフェイン」及ビ「アンチピリン」ハ0.5%ナリ。然ルニ「ピクロトキシシ」, 「ストリヒニン」並ニ「コデイン」ハ0.5%ニ達スルモ血液ノ凝固性ニ何等ノ作用ヲモ現サズ。

3. 之等痙攣毒ノ直接血液ニ對スル作用ハ甚ダ弱キヲ以テ、夫レ等ノ皮下注射ノ際現ル血液凝固時間及ビ血餅凝縮力ノ變化ハ之等物質ニ對スル生體ノ反應ニ基クモノナリ。

4. 之等諸毒ノ内「ピクロトキシシ」, 「サントニン」(「サントゾール」), 「ストリヒニン」及ビ「コデイン」ニ於テハ凝固時間ニ對スル作用ト凝縮力ニ對スル作用ハ略ボー一致スレドモ、「テバイン」, 「カフェイン」及ビ「アンチピリン」ニ於テハ兩作用互ニ平行セザルヲ觀ル。

5. 以上血液凝固並ニ血餅凝縮力ノ兩機轉ニ對スル痙攣毒ノ作用型ニハ2種ノ大ナル區別アリテ、從來痙攣毒ノ作用機轉又ハ侵襲點ニ就テ認メラレタル所ト興味アル一致ヲ觀ル。即チ主トシテ痙攣中樞ニ原發的作用ヲ及ボスト稱セラルル「ピクロトキシシ」及ビ「サントニン」ハ兩機轉ニ對シ主トシテ抑制的ニ作用シ、主トシテ脊髓ノ反射亢奮性ヲ高メテ痙攣ヲ誘發スト稱セラルル「ストリヒニン」及ビ「コデイン」ハ兩機轉ニ對シテ主トシテ催進的ニ作用ス。而シテ他ノ三物質ハ兩者ノ中間ノ作用型ヲ示スヲ觀、就中「テバイン」及ビ「カフェイン」ノ作用ハ血液凝固ニ對シテハ少量及ビ初期ニハ「ストリヒニン」ニ類似シ、後期及ビ大量ニテハ「ピクトキシシ」ニ接近シ、血餅凝縮力ニ對シテハ共ニ「ピクロトキシシ」ニ類似ス。「アンチピリン」ハ血液凝固ニ對スル作用ニ於テハ寧ろ「ピクロトキシシ」ニ近キガ如キモ凝縮力ニ對スル作用ニ於テハ寧ろ「ストリヒニン」ニ類スルガ如シ。

(6. 5. 19. 受稿)



## 文 獻

- 1) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第6號, 1103頁, 1928. 2) 高月, 岡醫雜, 第42年, 第12號, 2908頁, 1930. 3) 高月, 岡醫雜, 第43年, 第7號, 1758頁, 1931. 4) 篠崎, 岡醫雜, 第42年, 第5號, 1161頁, 1930. 5) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 第5號, 1062頁, 1931. 6) *Harnack u. Meyer*, *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 24, S. 374, 1894. 7) *Harnack u. Hochheim*, *Ebenda* Bd. 25, S. 16, 1894. 8) *Zutz*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 38, S. 397, 1897. 9) 高橋, 岡醫雜, 第39年, 第6號, 850頁, 1927. 10) 山内, 岡醫雜, 第40年, 第4號, 782頁, 1928. 11) 藤野, 岡醫雜, 第41年, 第7號, 1514頁, 1929. 12) *Rosenthal, Licht u. Lauterbach*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 106, S. 233, 1925. 13) 前坊, 京都醫學雜誌, 第18卷, 第14號, 143頁, 1921. 14) 飯島, 兒科雜誌, 第291號, 1100頁, 1924. 15) *Watanabe*, *Journal of Biol. Chem.* Vol. 36, p. 531, 1918. 16) *Györgi u. Vollmer*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 95, S. 200, 1922. 17) 柳井及ビ矢吹, 兒科雜誌, 第278號, 527頁, 1924. 18) 吉村, 長崎醫學會雜誌, 第7卷, 第6號, 1929. 19) *Partos u. Svec*, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 219, S. 481, 1928. 20) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 第4號, 1931. 21) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第3號, 546頁, 1928. 22) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 第4號, 1931. 23) *Henocque*, *Gaz. hebdom.* 1884, No. 50, P. 820, Ref. in *Schmidt's Jahrb.* Bd. 204, S. 238, 1884. 24) *Huchard*, *Bull. et mem. de la soc. de therapent* (Séance du 24. dec.) 1884. Ref. in *Berl. klin. Wochenschr.* No. 43, S. 697, 1885. 25) 尾崎, 京都醫學雜誌, 第11卷, 163頁, 1914.

615.789 : 612.115

*Kurze Inhaltsangabe.*

## Über die Wirkung verschiedener Krampfgifte auf die Gerinnbarkeit des Blutes sowie auf die Retraktivität des Blutkuchens.

Von

Kenkichi Shinozaki.

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

Eingegangen am 19. Mai 1931.

1. Jedes der zum Versuch verwendeten, verschiedenen Krampfgifte hat beim Kaninchen eine, wenn auch nicht eindeutige, so doch gewisse Wirkung sowohl auf die Gerinnbarkeit des Blutes als auch auf die Retraktivität des Blutkuchens. Bei subkutaner Darreichung wirkt Pikrotoxin in kleineren bis grösseren Dosen (0.1—0.3mg.) auf die Gerinnbarkeit und die Retraktivität ebenfalls hemmend. Santosol (Santoninsaures Natrium) übt in kleineren Dosen (0.01g.) zwar eine leicht fördernde Wirkung, aber in grösseren meistens eine hemmende Wirkung auf die beiden aus. Strychnin (0.05—0.5mg.)

und Codein (0.005—0.03g.) wirken hauptsächlich fördernd, in sehr grossen Dosen aber hemmend. Thebain (0.001—0.005g.) und Coffein (0.01—0.1g.) wirken auf die Gerinnbarkeit des Blutes zuerst fördernd, dann aber hemmend, während sie die Retraktivität des Blutkuchens in der Regel hemmen. Antypirin hat in kleineren Dosen bei der Blutgerinnung eine schwache Förderung, aber in mittleren bis grösseren Dosen eine starke Hemmung zur Folge, auf die Retraktivität wirkt es jedoch in kleinen wie in grossen Dosen schwach hemmend und in mittleren Dosen (0.2—0.5g.) in der Regel fördernd.

2. Direkt dem Blut *in vitro* zugesetzt wirken die oben genannten Krampfgifte erst in hoher Konzentration auf die Gerinnbarkeit, und zwar in allen Fällen hemmend. Die Grenzkonzentration beträgt bei Santosol und Thebain 0.1%, bei Coffein und Antypirin 0.5%, Pikrotoxin, Strychinin und Codein sind auch in 0.5% noch unwirksam. Die direkte Wirkung dieser Stoffe auf das Blut ist also viel schwächer und von anderer Art als ihre resorbtive Wirkung.

3. Unter diesen Krampfgiften geht bei Pikrotoxin und Santonin (Santosol), Strychinin und Codein die Wirkung auf die Gerinnungszeit und auf die Retraktivität etwa parallel, während bei Thebain, Coffein und Antypirin dies nicht der Fall ist.

4. Es gibt zwei verschiedene Wirkungstypen der Krampfgifte hinsichtlich der Wirkung sowohl auf die Gerinnbarkeit des Blutes als auch auf die Retraktivität des Blutkuchens. Sie stimmen interessanter Weise mit denjenigen überein, die Autoren betreffs des Wirkungsmechanismus oder des Angriffsortes der Krampfgifte angenommen haben. Pikrotoxin und Santonin, welche hauptsächlich primär das Krampfzentrum angreifen, wirken auf diese beiden Prozesse in der Regel hemmend, Strychinin und Codein, welche durch Steigerung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes zum Krampf führen, wirken dagegen fördernd. Die 3 übrigen Stoffe stehen hinsichtlich ihres Wirkungstypus zwischen den 2 obigen Gruppen.

