

藥物學的ニ窺ヒタル血液凝固ノ 調節機轉ニ關スル研究

其1 血液凝固時間及ビ凝固要素ノ測定法 竝ニ之ニ影響スル諸種ノ條件ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室 (主任奥島教授)

田 中 龜

血液凝固能力測定法ニ關シテハ種々ナル方面ヨリ研究ノ歩ヲ進ムルヲ得ベシト雖、要スル所血液凝固時間測定ト凝固要素量測定トニアルベシ。而シテ之等測定法ハ種々アルモ、各々長短アリテ此種ノ研究ニ從事セントスル者ハ先ヅ其選擇ニ苦シム。余ハ血液凝固機轉ニ對スル各種藥物ノ影響ヲ檢シ、以テ其調節機轉ヲ藥物學的ニ攻究セント企テ、其豫備トシテ古來幾多ノ研究者ニヨリ發表セラレシ測定法ヲ比較シ、其長ヲ採リ短ヲ捨テ出來得ル限り適當ナル改良又ハ案出ヲ企テ、且其成績ニ及ボス諸種條件ノ影響ニ就テ攻究シ、聊カ得ル所アリタレバ此處ニ報告セントス。

I. 血液凝固時間測定法

血液凝固時間測定法ハ現今ニ於テハ多種多様ナリ。該方法中最モ古キハ Vierordt¹⁾ 氏法ニシテ Sahli²⁾ 氏ニ依リテ血友病患者ノ血液検査ノ際使用セラレ、相當ノ效果ヲ齎シタルモ、溫度ニ關シテハ何等顧慮セザリシヲ以テ Kottmann 及ビ Lydsky³⁾ 氏ニ依リ定溫裝置ニ改良セラレタリ、其後 Wright⁴⁾, Sabrazes⁵⁾, Schülz⁶⁾, Milian⁷⁾, Bordie 及ビ Russel⁸⁾, Bürker⁹⁾, Morawitz 及ビ Bierich¹⁰⁾, Buckmaster¹¹⁾, Ichley¹²⁾, 高崎¹³⁾, Cannon 及ビ Mendenhall¹⁴⁾, Heubner¹⁵⁾, Sahli¹⁶⁾, 比留間¹⁷⁾, 中島¹⁸⁾, 宮田¹⁹⁾ 氏法案出セラレタリ。而モ其改良方法タルヤ枚舉ニ遑アラズ。之等種々ナル方法ノ記述竝ニ批判ニ就テハ中島氏ガ最近其著ニ詳述セラレタルヲ以テ此處ニハ記載セズ。

抑々血液凝固時間ハ絶對の時數ニ非ズ幾多ノ條件ニヨリ左右セラルルモノナリ、從ツテ其測定ハ一見甚ダ易々タル如キモ之ヲ詳細ニ考查スレバ至難事ニシテ、實驗法從ツテ其測定條件ノ異ルト共ニ其價ニ著差ヲ示ス。前述ノ如ク幾多ノ測定法ノ案出セラレタルモ則チ之ガ爲ニシテ他面ヨリ之ヲ見レバ確法無キガ爲ト謂フベシ。今誤源トナルベキ條件ニ就テ考察スルニ：

先ヅ、血液ノ採取法惡シケレバ組織液ノ混入アリテ凝固時間ニ變動ヲ生ゼシム。更ニ大ナル誤差ヲ生ゼシムルハ溫度ナリ。Addis²²⁾ ガ猫ノ血液、七田²³⁾ 氏ガ家兔竝ニ人間ノ血液、Amendt²⁴⁾ 氏ガ種々ナル家畜ノ血液、Barlow 及ビ Ellis²⁵⁾ 氏ガ猫ノ血液ニ就テ檢シタル所ニ據レバ、室溫モ亦血液凝固時間ニ大ナル動搖ヲ與フルモノニシテ、特ニ Barlow 及ビ Ellis 氏ハ血糖、體溫、食物攝取ハ著シキ影響ヲ及ボサザルモ室溫ハ影響ヲ

及ポスト云ヘリ。故ニ假令 Fonio²⁶⁾ 及ビ 澤田²¹⁾ 氏ノ如ク單ニ室溫ニテ檢スルヲ以テ足レリトナスモノ無キニ非ザルモ、特種ノ裝置ノ下ニ外圍溫度ヲ一定ニセザルベカラザルコトハ數多實驗者ノ意見ノ一致スル所ナリ。尙ホ其他又濕度ヲ顧慮セザルベカラズ。コレ亦、諸家ノ唱フル所ナリ。

於茲、余ハ上述ノ如キ採血法、溫度、濕度等ノ注意事項ノ外ニ次ノ諸點ヲモ考慮シテ新裝置竝ニ測定法ヲ案出シ、全テノ實驗ニ供セントセリ。

1. 測定ハ幾回トナク反覆試ミル必要アルヲ以テ裝置ハ成ル可ク簡單ニシ、且使用血量ヲ可及的僅少トセザルベカラズ。此事ハ Buckmaster¹¹⁾ 氏モ其著書ニ記載セル所ニシテ裝置複雜ナレバ検査ニ不便ヲ感ジ、且使用血量ハ Morawitz, Fonio, 澤田, 七田氏ノ如ク假令 1 回 2.0—05 cc ト爲スモ反覆採血スル時ハ大ナル失血トナリ、其結果ハ Hartmann²⁶⁾, R. von den Velden²⁷⁾, Nasse²⁸⁾, 赤井²⁹⁾ 氏等ガ云ヘル如ク凝固時間ニ影響ヲ及ボセバナリ。

2. 凝固時間終點ヲ判然ト認メ得ルモノナラザルベカラズ。且其凝固時間ヲ二段ニ分チテ觀察シ得ル方法ヲ最可トスベシ。上述セル諸氏ノ方法中ニハ第 1 期ノミノ觀察ヲ爲ス方法或ハ第 2 期ノミヲ知り得ルモノアレド嚴密ニ云ヘバ、斯ノ如ク二段ニ分チテ觀察シ得ラルル方法ナラザルベカラザルハ今更ニ喋々スルヲ要セザル所ナリ。

3. 大ナル熟練ヲ必要トセザル方法ナラザル可ラズ。

第 1 章 余ノ使用セシ測定法、殊ニ余ノ新法ニ就テ

第 1 節 Fonio 氏法ニ就テ

余ハ實驗ノ初メ Morawitz 及ビ Bierich 氏法ノ變法タル Fonio 氏法ヲ使用セリ。該方法ニ據レバ使用血量多クシテ頻回ノ採取ハ大ナル失血トナリテ甚シク不便ヲ感ズ。然レドモ余ノ經驗ニ據レバ 3—4 回ノ採血ハ凝固時間ニ何等影響ヲ及ボスコト無シ、唯注射針挿入部位ノ止血困難ナルト、時計硝子ヲ傾ケテ測定スルヲ以テ血液ニ動搖ヲ與ヘ、且一度邊緣ヲ崩ス時ハ其部ハ他部ニ比シテ凝固困難トナリ、其終點ヲ判然ト認メ難キニ至ル事アレドモ、此點ハ熟練ニヨリ防止スルコトヲ得。尙ホ本法ニ據ル時ハ凝固時間餘リニ長クシテ 20—30 分ヲ要スルガ故ニ短キ間隔ヲ以テ採血實驗スルニ甚ダ不便ナリ。

余ノ方法ハ本法ニ立脚セルモノニシテ下記ノ實驗竝ニ向後ノ實驗ニ於テモ本法ヲ二、三使用シタル所アルヲ以テ、先ヅ本法ニ就テ略記スベシ。

即チ、實驗動物ノ股動脈ヲ露出シ、豫メ「クローム」硫酸、流水、蒸餾水、「アルコール」、「エーテル」ノ順ニ洗ヒ乾燥セシメ置キタル 1 cc ノ注射器ヲ以テ穿刺シ、輕ク 0.8 cc ヲ吸引ス、而シテ豫メ清淨ニシテベトレー氏「シャーレ」中ニ納メアル時計硝子上ニ其 0.5 cc ヲ取り、水平ニ保持ス。而シテ小房内ノ濕度ヲ一定ニセンガ爲ニハ濕潤セル濾紙ヲ入レ置キ、又溫度ヲ一定ニセン爲、室溫ヲ可及的一定ニシ、主トシテ 20°C 乃至 23°C トセリ。時計硝子ニ取りタル血液ハ初メハ些細ノ動搖ニヨルモ流動ス、而シテ血液ノ邊緣ハ初メ圓形ヲ呈スルモ、30 秒乃至 1 分毎ニ時計硝子ヲ傾ケテ檢シ行ク時ハ、内容ハ雲煙狀ヲ呈シ、遂ニハ一程度ニ傾クルモ邊

縁ノ崩レザルニ到ル。余ハ此時ヲ定ムル爲ニ45度ノ斜面ヲ作り、其上ニ時計硝子ヲ置クコトセリ。是レFonio氏ノ所謂反應時(Reaktionszeit)ナリ。此時期ニ於テハ中心部ノ血液ハ未ダ半流動性ナレドモ、凝固更ニ進ム時ハ、血液全部凝固シテ時計硝子ヲ垂直ト爲スモ、全ク硝子面ヲ離レザルニ到ル。是レFonio氏ノ所謂凝固時間ノ終點ナリ。

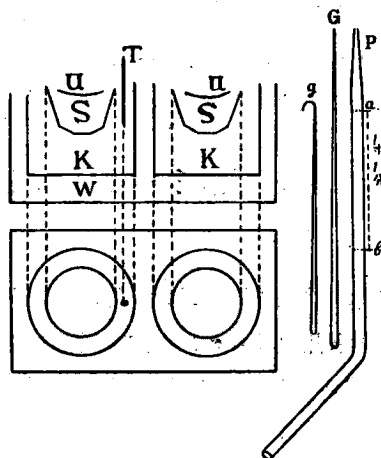
第2節 余ノ新測定法ニ就テ

前述セル如ク、Fonio氏法ハ目的ノ如何ニヨリ、不便ナル點多キヲ以テ、余ハFonio氏ノ所論竝ニ方法ヲ基トシ、前記諸要項ニ適合スル方法ヲ考案セリ。

然ルニ余ガ本法ヲ考案シ、二、三實驗ニ使用中、中島氏ノ凝固時間測定法ノ發表アリタリ、今中島氏法ト余ノ夫レトヲ比較スルニ裝置ニ於テ異ル所多カラザレドモ、凝固時間測定法ニ於テハ其趣ヲ異ニス。其後1年ニシテ再ビ宮田氏ノ方法發表セラレタリ。一讀スルニ裝置竝ニ測定法ニ於テ異ル所少カラズ。故ニ余ハ余ノ裝置竝ニ測定法ニ就テ記述スルニ先チ、次ニ一言附記シ置クベシ。

裝置。 余ノ裝置ハ甚ダシク簡單ナリ、即チ長方形ノ水浴槽(W)中ニ厚壁ノ硝子圓筒(K)2箇ヲ置キ、之等兩者中ニハ常ニ水ヲ充ス。必要ニ應ジテ水ノ代リニ熱湯ヲ注グカ或ハ瓦斯火ニテ温メ、又ハ氷片或ハ寒劑ヲ投ズ。SハK中ニ置カレタル大ナルベトレー氏「シヤール」ニシテ、其内容ハ水ヲ充分含マセタル「ガーゼ」ヲ以テ充ス。Uハ其上ニ置カレタル時計硝子ナリ。而シテ硝子圓筒内ニ寒暖計(T)ヲ挿入ス(第1圖)。斯クシテS中ノ温度ヲ外界ノ温度ニヨリ影響セラルルコト無ク、且長時間任意ノ一定温度ヲ保タシム。濾紙ヲ用ヒシハ觀察シ易カラシムル爲ナリ。

第 1 圖



採血法。 採血法ニハ種々アリト雖、余ガ採用セシハ次ノ2法ナリ。

1. 頸動脈ヨリ。即チ石油ノ「エーテル」飽和液ニテ潤シテ乾燥シ、再ビ流動「パラフィン」ニテ潤シタル「カニウレ」ヲ法ノ如ク露出セル頸動脈内ニ挿入ス。而シテ實驗ニ際シテハ「カニウレ」ヲ通ジテ、少量ノ血液ヲ初メ「パラフィン」ヲ塗布セル時計硝子上ニ採取シ、直ニ特別ニ製セル「ピペット」(P)(此「ピペット」ハ極メテ細キ硝子管ヲ以テ作り、同距離(1寸1分)ヲ以テa, bノ2點ヲ記セルモノナリ)。ニb點マデ採取ス。而シテ豫メ上記裝置ニテ定温中ニ置カレタル時計硝子上ニa點迄ノ血液ヲ滴下ス。而シテ其上ヲ乾燥竝ニ濕度ノ影響ヲ防グ爲ニ流動「パラフィン」ヲ以テ蓋フ。

2. 耳靜脈穿刺ニヨリ。先ヅ耳靜脈上ノ毛ヲ剃リ、該部ヲ「アルコール、エーテル」ニテ清淨ニシ、其乾クヲ待チテ穿刺ス。然ル時ハ血液ハ滴出シ來ル、而シテ此場合ハ先ノ場合ト異リテ、組織液ノ混入スルノ疑アルヲ以テ第1滴ハ輕ク拭ヒ去リ、第2滴目滴出シ來レバ「ピペット」ノ尖端ヲ血滴ニ觸レシム。然ル時ハ血液ハ特ニ陰壓ヲ加ヘザルモ侵入シ來ル、而シテb點ニ達スレバ止ム。

凝固時間決定法。 上述ノ如クニシテ時計硝子上ニ採取セシ、血液ハ初メハ流動性ナルモ、此血滴ニ對シ細

キ尖端ヲ有スル硝子棒(G)ヲ以テ邊緣部ヨリ中心部ニ向ツテ移動セシム。又極メテ細キ拘状硝子絲ヲ以テ血滴ノ中心部ニ於テ搔キ上グ。然ル時ハ當初何等ノ抵抗無キモ、時間ノ經過ニ從ヒテ、拘状硝子絲ノ尖端ニ「フィブリン」絲附着シ來ル、更ニ凝固進ム時ハ、硝子棒尖端ノ移動ハ易ク全凝塊ヲ硝子面ヨリ剝離シ得ルニ至ル。

今、Fonio 氏ノ所論ヲ引用スルニ、氏ハ採血時ヨリ「トロンピン」形成セラレ、血漿中ニ存スル「フィブリン」ニ働キテ「フィブリン」ノ發現シ始ムル迄ノ第 1 期 (Reaktionszeit) ト「フィブリン」發現時ヨリ終局スル迄ノ第 2 期 (Gerinnungsdauer) 及ビ血餅ノ凝縮シテ血清ノ析出スル迄ノ第 3 期トニ區別シテ觀察シ、凝固時間ハ第 1 期ト第 2 期トヲ合シタルモノトセリ。由是觀レバ、余ノ方法ニアリテハ Fonio 氏法ヨリ以上ニ明瞭ニ第 1 期、第 2 期ヲ區別シ得ラルルガ如シ。即チ血液ノ流出シタル時ヨリ算ヘテ、15 秒乃至 30 秒毎ニ拘状硝子絲竝ニ硝子棒ヲ以テ測定シ行キ、中央部ニ於テ 1 本ノ「フィブリン」絲ノ搔キ上グ得ラルル迄ノ時間ヲ第 1 期ト見做シ、更ニ硝子棒ヲ以テ血塊ヲ全ク硝子面ヨリ剝離シ得ルニ至ル迄ノ時間ヲ第 2 期ト見做ス。

器具ノ清淨 本測定法ニ使用スル器具ハ、水、「クローム」硫酸、水、蒸餾水、「アルコール、エーテル」ノ順ニ洗ヒ、後乾燥セシメテ使用ス。特ニ時計硝子ハ使用前ニ「バラフィン」ヲ塗布シ置ク。之ヲ嚴密ニセザレバ、其凝固時間ハ甚ダシク動搖ヲ來シ、其誤差ヲ大ナラシムルモノナリ。是レ實ニ裝置ノ出來得ルダケ簡單ナルヲ要スル所以ノ一ナリ。

第 2 章 健康家兎血液凝固時間ニ就テノ 2-3 實驗

第 1 節 血液凝固時間ノ個性的差異

健康動物ノ血液凝固時間ガ個性ニヨリ異ルハ、諸氏ノ實驗成績ニ徴スルモ明カナル事實ナリ。余ハ家兎ノ血液凝固時間ノ個性ニヨル差異ヲ余ノ方法竝ニ Fonio 氏法ヲ用ヒテ實驗シ、其程度ヲ檢セリ。

先ヅ、Fonio 氏法ニ據リ健康家兎ノ血液凝固時間ヲ測定セシニ、第 1 表 A. ニ於テ明カナル如ク、個性ニヨリ異リ 21°C. 乃至 23°C. ニ於テ檢シタルモノノ最短ハ第 1 期ニ於テ 12 分 30 秒、第 2 期ニアリテハ 20 分 30 秒ニシテ、最長ハ第 1 期 39 分 30 秒、第 2 期ハ 65 分ナリ。而シテ同溫度ニテ測定セル全テノ 30 例ニ就テ平均スル時ハ、第 1 期 18 分、第 2 期 30 分ナリキ。即チ Fonio 氏法ニ據リテ檢セル健康家兎ノ血液凝固時間ハ比較的大ナル動搖ヲ示ス。

次ニ、余ノ方法ヲ以テ 20°C. ノ定溫裝置上ニ於テ施行セル實驗成績ニ據レバ、第 1 期ニ於テ動物ノ 1—2 例ハ 8 分 30 秒乃至 11 分ノ長キ凝固時ヲ有シタルモ、他ハ全テ 6 分 30 秒乃至 8 分ニシテ、6 分ノ如キ短キ凝固時間ヲ示シタルハ唯數例アルノミ。而シテ夫レ以下ノ凝固時間ヲ有セシモノハ他ノ目的ニ用ヒシモノ百十數頭ヲ通ジテ認メシ事無シ。而シテ平均スレバ 7 分ナリ。第 2 期ニアリテハ、12 分ノ短キヨリ 25 分ノ長キモノアリテ、實驗例 10 ニ就テ平均スル時ハ 15 分 30 秒ナリ (第 1 表 B.)

由是觀之、余ノ方法ヲ以テ測定セル際ニモ、血液凝固時間ハ個性ニヨリ差異アルヲ知ル。然レドモ其差異 Fonio 氏法ニヨルモノ竝ニ Cannon 及ビ Mendenhall 氏又平山氏³⁰⁾ガ、Cannon 及ビ Mendenhall 氏法ヲ以テ

測定セル結果ヨリ著シカラズ。即チ家兎ヲ以テ實驗セル平山氏ノ報告ヲ見ルニ其凝固時間ノ多クハ 5.1 乃至 11.1 分ニシテ、特ニ短キハ 2.3 乃至 3.7 分ニシテ平均 7.4 分ナリト。

第 1 表

A				B		
動物體重 (g) 及 ビ 性	室溫 (C°)	凝 固 時 間		動物體重 (g) 及 ビ 性	凝 固 時 間	
		第 1 期	第 2 期		第 1 期	第 2 期
1900 ♂	21°	23'00"	30'00"	1420 ♂	7'30"	18'30"
1450 ♀	♂	18'30"	26'30"	1920 ♀	6'00"	13'45"
1700 ♀	♂	19'30"	28'30"	1300 ♀	6'00"	14'00"
1500 ♀	♂	15'00"	21'30"	1920 ♀	6'45"	12'00"
2100 ♂	♂	22'00"	31'30"	1500 ♀	6'30"	15'30"
1400 ♀	22°	21'30"	26'30"	1900 ♀	6'30"	
1700 ♀	23°	19'30"	26'00"	2140 ♀	8'00"	
1400 ♂	♂	19'00"	27'30"	1900 ♀	9'45"	25'00"
1560 ♀	♂	39'30"	65'00"	1600 ♀	11'00"	
2450 ♀	♂	17'30"	24'00"			
1640 ♀	♂	12'30"	20'30"			

要之、余ノ方法ニ據レバ健康家兎血液凝固時間ハ動搖ヲ示スコト他ノ方法ニ比シ比較的少ク、第 1 期ハ(6 分 30 秒—8 分)平均 7 分ニシテ第 2 期ニアリテハ(12—25 分)平均 15 分 30 秒ナリ。

第 2 節 同一動物ニ於テ反覆採血時ノ血液凝固時間ニ就テ

次ニ、余ハ余ノ方法ノ正確ヲ知り、同時ニ如何程反覆使用シ得ルカタ知ランガ爲メ、同一動物ニテ反覆採血時ノ血液凝固時間ノ動搖ヲ家兎 9 頭ニ就テ實驗セリ。

其成績ニ據レバ、同一動物ニテハ、第 1 期ニ於テ 15 秒、第 2 期ニ於テ 30 秒乃至 45 秒ノ差ヲ來スコトアルモ、大體ニ於テ動搖ナキヲ知ルヲ得タリ。又 10 分乃至 20 分ノ間隔ヲ以テ 7—8 回ノ實驗ヲ行フモ差異ヲ示サザルヲ觀タリ。仍リテ余ノ方法ヲ用ヒテ實驗スレバ正確ナル凝固時間ノ變化ヲ知り得ルモノナリト信ズ(第 2 表)。

第 3 節 天候ト血液凝固時間トノ關係

Barlow 及ビ Ellis 氏ハ水蒸氣浴中ニ於テ血液凝固時間ヲ檢シ、其ノ天候ニヨリ影響セラルルコトヲ指摘シ居レリ。余ノ方法ニアリテハ血液ヲ裝置上ニ採取スルヤ直ニ流動「バラフィン」ヲ以テ蓋フガ故ニ其凝固時間ニ對シ、濕度ノ影響ヲ除外シ得ル筈ナリ。余ガ 20°C. ニ於テ檢セル成績ニ據レバ、果シテ余ノ方法ニヨリ得ラルル血液凝固時間ハ晴雨ニヨリ毫モ影響ヲ被ラザルヲ觀ル(第 3 表)。

第 2 表

例 1			例 2	
1400 g ♀ 晴天			1600 g ♂ 晴天	
採血時	凝固時間		採血時	凝固時間
	第 1 期	第 2 期		
1h21'	6'45"	14'00"	10h 31'	7'15"
30'	6'45"	14'15"	45'	7'00"
45'	6'30"	13'30"	11h 15'	7'15"
2h00'	6'45"	13'30"	55'	7'15"
10'	6'30"	14'00"	12h 15'	7'00"
30'	6'30"	13'45"	45'	7'00"
50'	6'45"	14'15"	1h 20'	7'15"
			2h 00'	7'00"

第 3 表

動物體重 (g)	天 候	凝固時間
1950	晴天	6'30"
1350	〃	6'30"
1850	〃	8'00"
2400	〃	7'15"
2000	曇天	6'45"
1730	〃	7'15"
1560	雨天	7'00"
2100	〃	6'30"
1830	〃	6'30"

第 4 節 使用血量ト凝固時間トノ關係

健康動物ノ血液凝固時間ガ實驗方法ノ異ルニヨリ相異スルハ既述ノ如シ。是レーハ凝固時間ノ決定法ノ差異ニモヨルベケレドモ、諸氏ノ實驗方法ヲ通覽スレバ使用血量ニ各異ル所アルヲ知ル。既ニ早ク血滴ノ過少ハ凝固時間ノ遅延ヲ來シ、過大ハ短縮スト云ヘル者アルモ、最近譯田氏ハ Fonio 氏法ニテ血量 0.3—1.0 cc ノ範圍内ニ於テハ凝固時間ニ大ナル差異ナケレドモ、ソレヨリ過大又ハ過少ノ血液ハ短縮遅延不定ナリト云ヘリ。仍リテ余ハ余ノ新法並ニ Fonio 氏法ヲ用ヒ、使用血量ト凝固時間トノ關係ヲ檢セントセリ。

余ハ Fonio 氏法ニ於テハ 0.1—0.5 cc ノ血量ニ就テ、余ノ法ニテハ 1 滴乃至 5 滴ニ就テ檢シタリ。

即チ Fonio 氏法ヲ以テ檢スル時ハ、大體ニ於テ譯田氏ノ成績ト略ボ同一ナルヲ知り得タリ (第 4 表 A.) 然レドモ余ノ測定法ヲ以テ爲ス時ハ、之ト少シク趣ヲ異ニス、詳言スレバ血滴ノ増加ハ凝固時間ノ變化ト必ズシモ平行セズシテ、一定量以上ノ血液増加ノ場合ハ、反ツテ凝固時間ノ短縮スルガ如キ傾向アリ。然レドモ、血滴過少ニシテ凝固時間ノ遅延スルガ如キ事無シ。

第 4 表

A. 使用血量ト凝固時間
(Fonio 氏法) 21°C.

動物體重 (g) 及 ビ 性	1500 ♀	1700 ♀	1400 ♂
0.1 cc	16'30"	15'00"	17'00"
0.3 〃	21'00"	23'00"	23'00"
0.5 〃	21'30"	28'30"	26'30"

B. 同左
(余ノ法) 20°C.

動物體重 (g) 及 ビ 性	1750 ♂	3130 ♂
1 gtt	5'45"	6'30"
2 gtt	6'30"	7'15"
3 〃	7'15"	7'30"
4 〃	7'00"	8'30"
5 〃	6'45"	8'15"

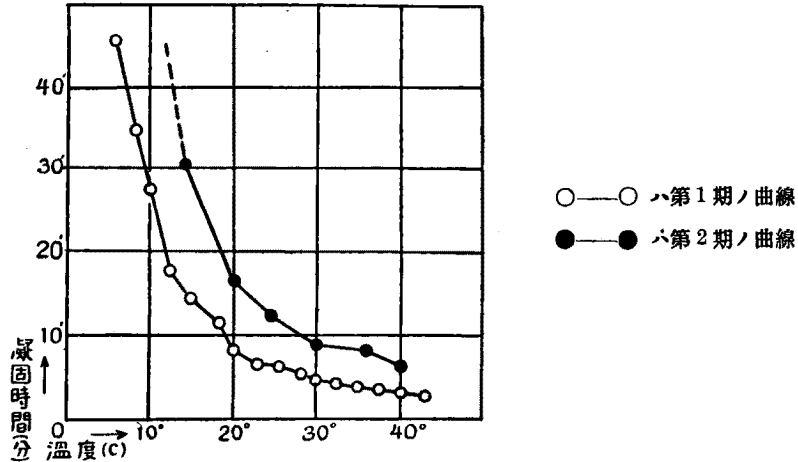
要之、使用血量ノ多少ハ凝固時間ニ影響スルハ明カニシテ、過少ハ時間ノ短縮ヲ起スガ如キモ、液量ト時間ノ延長トハ必ズシモ伴ハザルガ如シ。Fonio 氏法ニテ 0.3—0.5 cc, 余ノ法ニテ 2—4 gtt ノ範圍ニテハ其成績良ク一致スルヲ觀ル。

第 5 節 血液凝固時間ニ及ボス外圍溫度ノ影響

外圍溫度ガ血液ノ凝固時間ニ及ボス影響ノ大ナル事ハ、既ニ幾多ノ實驗者ニ依リ認メラレシ事實ニシテ、Brücke³¹⁾ 氏ハ別出心臓内ノ血液ハ 1—1.5°C. ニ於テハ 6—8 日間, 10°C. ニ於テハ 3 日間, 24°C. ニテハ 24 時間液狀ニ留ルコトヲ報告セリ。後 Bürker³²⁾ 氏ハ 6.3°C. ニテハ 45 分ヲ經過スルモ血液ハ凝固セザルニ、17.9°C. ニ於テハ 6.5 分, 28°C. ニアリテハ 4 分, 39.8°C. ノ際ニハ 2 分 45 秒ニテ凝固スルコトヲ認メタリ。又 Buckmaster³³⁾ 氏ハ 20°C. ニ於テハ 8 分 45 秒ナルモ、溫度上昇シ、39°C. ニ到レバ 2 分 56 秒ニ減ズト云ヒ、Kottmann³⁴⁾ 氏ハ健康人ノ血液ニ就テ 20°C. ニ於テ 20 分ノ凝固時ヲ有スル血液モ 40°C. ニテハ 6 分ニテ凝固スト説ケリ。其後溫度ト凝固時間トノ關係ハ新測定法ノ案出セララル際ニハ毎常檢セラレタル所ナリ。

余モ亦余ノ方法ヲ以テ此關係ヲ精査セリ。其成績ニ據レバ、第 1 期ハ 5°C. ニ於テ 45 分, 10°C. ニテハ 25 分 45 秒ノ凝固時ヲ有スル血液ニテモ、40°C. ニ至レバ 2 分 45 秒ニ短縮ス。第 2 期モ亦第 1 期ト同様ニ影響ヲ蒙リ、15°C. ニ於テ 30 分, 20°C. ニ於テ 14 分 30 秒ノ價ヲ示ス血液モ、40°C. ニ至レバ 5 分ニ減ズ (第 2 圖)。

第 2 圖



以上實驗成績ニ徴スルニ外圍溫度ハ諸家ノ是認セル如ク、血液凝固時間ニ大ナル影響ヲ及ボスモノナリ。余ノ方法ヲ以テ爲ス時ハ第 1 期ニ對シテモ、第 2 期ニ對シテモ同様ナル影響ヲ及ボスモノナルコトヲ知ル。今此成績ヲ曲線ヲ以テ圖示スレバ、Bürker 氏ノ夫レト良ク一致ス。而シテ血液凝固時間ガ外圍溫度ノ變化ニ伴ヒテ受クル影響ハ (余ノ測定法使用ノ際) 20°C. 乃至 25°C. ニ於テ僅少ナリ。故ニ余ハ余ノ裝置ノ所定溫度トシテ 20°C. 乃至 25°C. ヲ選ブヲ良シト思惟ス。

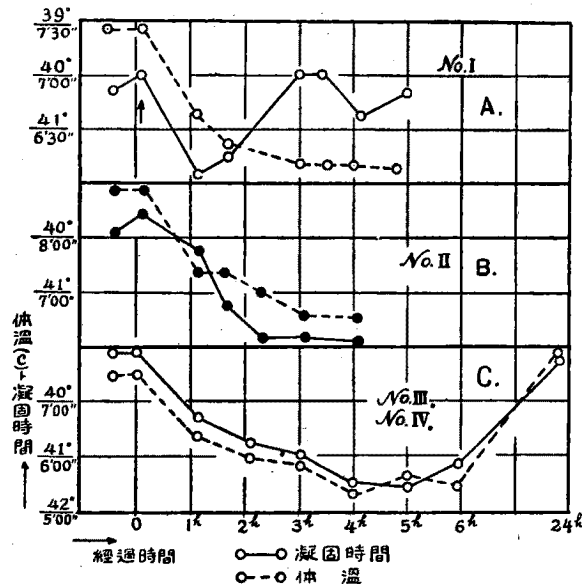
第 6 節 體溫上昇ガ血液凝固時間ニ及ボス影響

最近 Barlow 及ビ Ellis 氏ハ 33 頭ノ猫ヲ用ヒテ、體溫ト血液凝固時間トノ關係ヲ檢シ、毫モ其間ニ比例的關係ヲ認メズト云ヘリ。換言スレバ氏ハ正常動物ノ血液凝固時間ガ個性ニヨリテ異ルハ、體溫ノ異ル爲ニ非ザルコトヲ論及セルナリ。然ルニ高崎氏ハ熱性病患者ノ血液凝固時間ハ體溫ニヨリ影響セラレ居ルヲ報告セリ。

斯ノ如ク體溫ト凝固時間トノ關係ニ就テハ 2—3 ノ報告アルモ、未ダ該關係ヲ充分ニ窺ヒ得ルニ至ラズ。即チ前者ニアリテハ同一動物ニ就テノ研究ニ非ズ、又後者ニ於テハ其原因ノ事項ガ之ニ加ハルヲ以テナリ。故ニ余ハ溫刺ニヨリ體溫上昇ヲ計リ、之ト凝固時間トノ關係ヲ詳細ニ檢シ、體溫ノ變化ガ血液凝固時間ニ及ボス影響ヲ闡明ニセント欲セリ。

本實驗ハ Aronsohn u. Sachs 氏法ニヨリテ溫刺ヲ爲セル家兎 4 頭ニ就テ施行セリ。其成績ニ據レバ 1 例ハ溫刺後 1 時間ニシテ最モ短縮セル凝固時間ヲ示シタルモ、其後 2 時間ニシテ溫刺前ノ凝固時間ニ歸リタリ。他ノ 3 例ニ於テハ體溫上昇ト共ニ凝固時間ハ短縮セラレ、(後正常ノ體溫ニ復セバ凝固時間ハ再ビ元ニ歸リタリ (第 3 圖)。表中 C ハ 2 例ノ平均セルモノヲ曲線ヲ以テ示シタルモノナリ。即チ體溫上昇ト凝固時間動搖トハ略ボ平行ス。

第 3 圖



由是觀之、同一個體ニ於テハ溫刺ニヨル體溫上昇ハ血液凝固時間ヲ短縮セシムルモノニシテ、熱ノ高キ程凝固時間ハ短縮シ熱ノ下降ハ凝固時間ヲ舊ニ復セシム。即チ兩者ノ動搖ハ略ボ平行スルモノナリ。

第 7 節 動静脈血ノ凝固時間差異ニ就テ

炭酸瓦斯含有量ノ大ナル静脈血ハ小ナル動脈血ニ比シ凝固時間長シトハ既ニ早ク Alex. Schmidt³⁵⁾ 氏ニヨリ報告セラレタル所ナリ、然ルニ其後 Wright 氏ハ反對ノ成績ヲ報ジ、Pickering 及ビ HeWitt³⁶⁾ 氏等ハ之ニ左袒セリ。而シテ炭酸瓦斯ト凝固トノ關係ヲ論ゼルモノノ中最モ吾人ノ興味ヲ惹キシハ Deetjen³⁷⁾ 氏ノ提唱ナリトス。氏ハ血液ノ體外ニテ易ク凝固スルハ炭酸瓦斯ノ放出ガ其原因ニシテ、炭酸瓦斯ノ放出ハ OH「イオン」ノ増加ヲ惹起セシメ、之ニ最モ敏感ナル血小板ノ破潰ヲ來シ、此處ニ「トロンボキナーゼ」ノ産出トナルト説ケリ。又最近渡邊³⁸⁾ 氏ハ試験管内ニ於テハ炭酸ハ明カニ凝固ヲ阻止スルヲ認メ、ソハ第 2 期ニ對スル阻止作用ナルコトヲ證明シタレドモ、頸動脈静脈血ノ凝固時間ノ間ニハ毫モ逕庭アルヲ認メ得ザリシヲ以テ、動静脈血ニ於ケル炭酸含有量ノ差ハ凝固時間ニ相異ヲ來スベキ程度ノモノトハ思惟スル能ハズト結論セリ。

以上ノ事實ヨリ余ハ次ノ二點ヲ顧慮シテ精査シタランニハ必ズヤ其目的ヲ充分ニ達シ得ベシト思考セリ。即チ 1) 第 1 期、第 2 期ノ終點ヲ判然ト認メ得ル方法ヲ使用スルコト、何トナレバ渡邊氏ノ所論ニ從ヘバ炭酸瓦斯ハ「トロンビン」形成ニハ何等作用ヲ及ボサズシテ、形成セラレシ「トロンビン」ガ纖維原ニ働キテ「フィブリン」ニ化成セシムル機轉ニ對シ、阻止的ニ作用スルモノナリト謂フヲ以テナリ。2) 検査血量ヲ大トスルコト。多クノ方法ハ検査ニ際シ炭酸瓦斯ヲ放出スルニ委ヌヲ以テ、血量少ナレバ「トロンビン」形成機轉中ニ既ニ放出セラルルノ缺點ナキニ非ザルベシ。此點ニ於テ余ノ方法ハ流動「パラフィン」ヲ以テ蓋フガ故ニ最モ適スルガ如キモ使用血量少ナレバ、此種ノ研究ニハ餘リ好マシカラズ。仍リテ余ハ Fonio 氏法ヲ用ヒテ頸動脈ト股静脈ヲ選ビテ血液ヲ採取シ實驗ヲ企テタリ。

其成績ニ據レバ表ノ如ク明カニ兩者間ニ相異アルヲ認メタリ (第 5 表)。而シテ斯ノ如キ相異ヲ來ス原因ガ血中炭酸瓦斯含有量ノ多寡ノミニ存スルヤ否ヤハ未ダ此處ニ斷言スル能ハズト雖、先人ニヨリ明瞭ニセラレタル炭酸瓦斯ノ凝固ニ對スル意義ト一致スル成績ヲ得タルハ興味アル事ニ屬ス。

要之、動静脈血ノ間ニハ其凝固時間ニ逕庭存スルモノニシテ、一般ニ静脈血ノ夫レハ動脈血ノ夫レヨリ長シ。

第 5 表

動物番號	頸動脈血凝固時間	股静脈血凝固時間	室 温	使用血量
1	12' 30"	26' 30"	23°	0.3 cc
2	8' 30"	26' 30"	◇	0.5
3	15' 00"	28' 30"	20°	◇
4	17' 30"	22' 00"	◇	◇

II. 凝固要素測定法ニ就テ

・第 1 章 「フィブリノゲン」測定法

「フィブリノゲン」ノ正確ナル測定法ハ「フィブリノゲン」ニ類似ノ性ヲ有スル他ノ「グロブリン」トノ分離ノ困難ナルノ故ヲ以テ容易ノ業ニ非ズ、其測定法モ多岐多様ナリ。我國ノ文獻ニ多ク見ラルル所ノモノハ化成セル「フィブリン」ノ窒素含有量ヲ Kjeldahl³⁹⁾ 氏法ニ依リ測定スル方法ト、 Wohlgemuth⁴⁰⁾ 氏法ナリトス。其他測定法ニハ「フィブリン」ノ形ニ於テ計量スル方法(例之 Gram⁴¹⁾ 氏法) Refraktometer ヲ使用シテ測定スル方法⁴²⁾、又「フィブリノゲン」ノ凝固溫度ヲ利用スル加温測定法 (Whipple-Hurwitz⁴³⁾ 氏法) 等種々アリ然レドモ余ノ目的ハ凝固ニ要スル「フィブリノゲン」量ヲ知レバ足ル、此目的ニ向ツテ現今最モ簡單ニシテ一般ニ廣ク用ヒラルル所ノモノハ「マグネシウム」血漿ヲ種々ノ濃度ニ稀釋シ、之ニ逆ニ血清ヲ注加シテ氷室内ニ 24 時間放置シ、後何番目マデ凝固セルヤヲ檢シテ「フィブリノゲン」量ヲ定ムル Wohlgemuth 氏法ナリ。我國ニ於テハ最近七田⁴⁴⁾ 氏ガ脾、肝臟ノ「レントゲン」放射實驗ノ際案出使用セル七田氏法アリ、此方法ハ益富⁴⁵⁾ 氏ガ瘦癩腸出血ノ研究ニ際シ使用シタル所ナルモ、一定量ノ「カルシウム」ニ種々稀釋セル枸橼酸血漿ヲ加ヘテ Wohlgemuth 氏法ノ如ク測定スル方法ナルヲ以テ、該血漿中ノ「プロトロンビン」竝ニ「キナーゼ」量ニ差異アラシムハ、其結果ニ疑無キ能ハズ。

故ニ余ハ七田氏法ガ最簡單ナレドモ其使用ヲ避ケ、寧ロ Wohlgemuth 氏法ニ準據シテ、之ニ聊カ改良ヲ加ヘテ使用スルコトトセリ。

即チ、測定法ハ第 6 表ニ掲ゲルガ如キモノニシテ、今之ヲ略記センニ、1 列 10 本ノ試験管ニ被檢「フィブリノゲン」液ヲ 0.25, 0.125, 0.31, 0.016, 0.008, 0.004, 0.002, 0.001, 0.0005 ト遞減シテ盛り、夫レニ 0.85% 食鹽水ヲ如ヘテ全量ヲ 0.5cc ト爲ス、其各々ニ能働 (aktivieren) セル血清 0.3cc ヲ加ヘテ、35°C. ノ定温器中ニ 1 時間放置シ、後何番目マデ凝固セルヤヲ檢ス (第 6 表)

第 6 表

試験管番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
被檢纖維原液	0.25	0.125	0.062	0.031	0.016	0.008	0.004	0.002	0.001	0.0005
稀釋數	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
血清量	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
成績	卅	卅	卅	卅	卅	+	±	-	-	-
備考	完全		殆完全	大凝塊		小凝塊	不明	無		

「フィブリノゲン」液ノ採取法 大體ニ於テ次ノ如シ、即チ 0.2% ノ割合ニ磷酸「ナトリウム」ヲ加ヘタル尿酸血ヨリ血漿ヲ分離シ、其 1cc = 0.85% ノ食鹽水 20cc ヲ加ヘ、其混液 = 1cc = 對シ 0.3g ノ割合ニ食鹽ヲ徐々ニ注加ス。而シテ其際生ズル沈澱ヲ充分遠心分離シ、更ニ 30% 食鹽水ニテ 2 回洗滌シ、後 2cc ノ 0.85% 食鹽水ニ溶解セリ。

血清ノ採取法 此方法如何ニヨリテ血清「トロンビン」能力ニ甚ダシク差異ノ生ズルコト既ニ周知ノ事實

第 2 章 「トロンピン」測定法

「トロンピン」ノ測定ハ血漿中ノ「プロトロンピン」ヲ測定スルコト竝ニ血清中ノ夫レヲ測定スルノ二方面ヨリ施行セラル。而シテ之等兩者ハ何レモ凝固度ノ強弱ヲ以テ「トロンピン」濃度ヲ知ルニ止ルモノニシテ、現今尙ホ「トロンピン」ノ計量的測定ハ不可能事ナリ。余ハ該方法中最モ廣ク用ヒラルル Wohlgemuth 氏法ノ原理ニ基キ「マグネシウム」血漿ノ代リニ、純「ファイブリノゲン」液ヲ以テ次ノ如クニシテ檢セントセリ。

即チ1列10本ノ試験管ニ新鮮血清ヲ0.25………0.0005ccト遞減シテ盛り、0.85%食鹽水ニテ全量ヲ0.25ccト爲シ、其各々ニ纖維原液0.5ccヲ加ヘ、35°C.ノ定溫器中ニ1時間放置シ後何番目マデ凝固スルヤヲ檢スルナリ(第10表)。

第 1 0 表

試験管番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
被檢	0.25	0.125	0.062	0.031	0.016	0.008	0.554	0.002	0.001	0.0005
血清	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
纖維原液	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
成績	卅	卅	卅	卅	卅	+	±	-	-	-
備考	完全		殆完全	大凝塊		小凝塊	不明	無		

血清ノ採集 完全ニ血液ノ凝固セル後遠心沈澱器ニテ採集シ、血液採集時ヨリ血清ヲ得ル迄ノ時間ヲ常ニ一定ニセリ。何トナレバ後述ノ如ク血清中ノ「トロンピン」ノ能力ハ經刻的ニ減弱スルモノナレバナリ。

纖維原液ノ製法 之ハ先ノ纖維原測定法ノ條下ニ述ベシト略ボ同様ニシテ、即チ血小板、白血球ヲ充分ニ分離シタル透明ナル滲酸血漿1ccニ對シ0.3gノ割合ニ食鹽水ヲ徐々ニ注加シ、而シテ實際生ズル沈澱ヲ前同様30%ノ食水ニテ2回洗滌シ、後血漿ノ倍量ノ0.85%食鹽水ニ溶解セリ、而シテ氷室内ニ貯ヘ置キ用ニ臨ミ2倍ニ稀釋シテ使用ス。

健康家兎ニ就テノ實驗

余ハ本測定法ヲ用ヒテ個性ニヨル動搖ト頻回採血時ノ「トロンピン」ノ増減ノ有無ヲ知ランガ爲ニ實驗ヲ行ヘリ。其成績ニ據レバ、家兎數頭ニ就テ檢出セル「トロンピン」量ハ個性ニヨリ多少ノ差異ヲ示スヲ見タリ、然レドモ同一動物ニ就テ初回、15分後、30分後、60分後、90分後及ビ120分後ト6回採血シテ檢索スルモ、其「トロンピン」量ハ常ニ殆ド同價ヲ示シ、採血ニヨリ影響ヲ受ケザルコトヲ知り得タリ。

故ニ本測定法ハ頻回ノ採血實驗ニ堪ヘ且短時間ニテ其成績ヲ知り得ルノ利アリ。

第 3 章 「フィブリノゲン」液竝ニ血清ニ就テノ 2—3 實驗

此處ニ報告スル所ノモノハ、余ノ測定法ノ可否ヲ論ズルニ當リ必要ナル事項ナルヲ以テ、余ガ施行セシ實驗成績ヲ總括シテ記サントス。

第 1 節 「フィブリノゲン」ハ「プロトロンビン」ト結合シテ存スルヤ

「プロトロンビン」ガ血漿中ニ含有セラレ居ルコトハ幾多文獻ノ示ス所ナルモ、「フィブリノゲン」ヲ Hammarsten 氏法ニ從ヒテ製スル時、「プロトロンビン」ガ之ニ結合シテ存在スルヤ否ヤハ、尙ホ諸家ノ意見ヲ異ニスル所ナリ。

即チ Morawitz⁴⁶⁾ 氏ハ「キナーゼ」ハ Ca「イオン」ノ存在ニ於テモ「フィブリノゲン」ヲ凝固セシメザルヲ以テ、「プロトロンビン」ノ存在ヲ否認シ、反之 Pekelharing⁴⁷⁾ 氏ハ「キナーゼ」及ビ Ca ハ「フィブリノゲン」ヲ凝固セシムルニヨリ「プロトロンビン」ノ存在スルヲ主張セリ。後 Mellamby⁴⁸⁾ 氏モ後者ト同様ノ事實ヲ承認セリ。今岡氏ノ之ニ關スル結論ヲ記センニ、1) 「フィブリノゲン」ハ常ニ「プロトロンビン」ト結合シテ存在スル故ニ「フィブリノゲン」液ハ「キナーゼ」ト「カルシウム」ニヨリテ凝固ス。2) 故ニ此「フィブリノゲン」凝固ノ後ニ得ラルル残留液ハ「フィブリノゲン」液ノ濃度ニ比例スル「プロトロンビン」ヲ含有ス、3) 「フィブリノゲン」ヲ凝固セシムル爲ニ「プロトロンビン」ヲ以テスレバ、「フィブリノゲン」化成後ニ得ラレタル液ハ「プロトロンビン」ヲ含有シテ「プロトロンビン」ヲ含マズ。

仍リテ余ハ Mellamby 氏ノ實驗例ニ倣ヒテ、ソノ詳細ヲ檢セリ。

本實驗ニ使用シタル「カルシウム」ハ 0.5% 溶液ニシテ、食鹽水ハ 0.9% 溶液ヲ使用セリ。臟器抽出液ヲ製スルニハ、臟器トシテ肝竝ニ脾ヲ選ビ、重量 1 ニ對シ食鹽水 3 ノ割合ニ加ヘテ瑪瑙乳鉢ニテ研磨シ、後初メ「ガーゼ」ニテ、後ニ濾紙ヲ以テ濾過セリ。實驗ハ重湯煎上ニテ 30°C. ニ於テ施行セリ。

其成績ハ第 11 表ニ見ルモ明カナル如ク、「フィブリノゲン」液ニ「キナーゼ」竝ニ Ca ヲ加フル時ハ、通常ノ凝固ノ如ク凝固起ル(Iノ(1)). 其凝固後ニ得ラルル壓出液中ニハ「プロトロンビン」存在スルガ故ニ、前ノ場合ヨリ短キ時間ニテ「フィブリノゲン」液ヲ凝固セシム、然ルニ臟器抽出液中ニハ「プロトロンビン」無キ故、「フィブリノゲン」液ヲ加フルモ、凝固セシムル能ハズ(Iノ(3)). 之ヲ以テ觀レバ、「フィブリノゲン」液中ニハ「キナーゼ」Ca ニヨリテ「プロトロンビン」ニ變ズベキ「プロトロンビン」ノ存在ヲ豫想セシム。尙ホ之ヲ確證センガ爲ニ、第 11 表ノ II 以下ノ實驗ヲ施行スルニ、即チ、「フィブリノゲン」液ニ「キナーゼ」ト Ca ヲ加ヘテ凝固セル後ノ壓出液ヲ、再ビ「フィブリノゲン」ニ加フル時ハ凝固スルモ(Iノ(1)及ビ II), 此時ノ壓出液ハ最早纖維原液ヲ凝固セシメズ。然レドモソノ壓出液ニ「キナーゼ」Ca ヲ加ヘテ 30°C. ニ 15 分乃至 30 分放置後「フィブリノゲン」液ニ加フル時ハヨク夫レヲ凝固セシム。ソノ凝固時間ガ單ニ纖維原液ニ「キナーゼ」Ca ヲ加ヘタル時ヨリ速ナルコト竝ニ先凝固時間ガ纖維原液ニ「キナーゼ」及ビ Ca ヲ加ヘタル場合ヨリモ壓出液ヲ加ヘタル方速ナル事實ハ、益々纖維原液中ニ「プロトロンビン」ノ存在スルコトヲ確信セシムルモノナリ。

由是觀レバ、余ノ成績ハ Mellamby 氏ノ夫レヲ確證スルモノニシテ、本法ニテ採取セル纖維原中ニハ「プロトロンビン」ノ存在スルヲ示ス。

第 1 1 表

I.

纖維原液	Kinase	Ca	食 鹽 水	凝固時間 (分)
(1) 0.4	0.2	0.2	0.2	17'
(2) 0.4		〃	0.4	60'
(3) 0.4	0.2		0.4	—

II.

纖維原液	壓出液 (Iノ(1))	食 鹽 水	凝固時間 (分)
0.4	0.1	0.5	13'

III.

纖維原液	壓 出 液	食 鹽 水	凝固時間 (分)
0.4	II. 0.2	0.4	—
0.4	IV. 0.2	0.4	13'

IV.

Kinase	壓 出 液 (II)	Ca	凝固時間 (分)
0.2	0.1	0.1	—

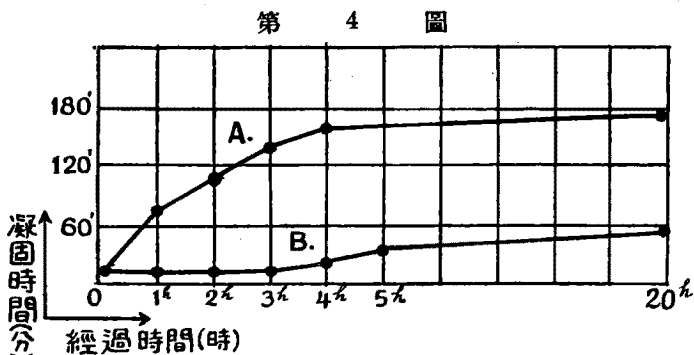
第 2 節 血清「トロンビン」ノ經刻的減弱ト能働ニ就テ

新成セル「トロンビン」ガ經刻的ニ其作用能力ヲ減弱スルコトハ幾多諸家ノ等シク認メシ所ナルヲ以テ、余ハ「トロンビン」ノ測定ニハ常ニ一定ノ操作ニヨリ新鮮ナル血液ヨリ採集セルガ、纖維原ノ測定ノ場合ニハ其煩ヲ避ケ、一度採集セル血清ヲ冷室ニ貯ヘ、用ニ弱ミテ能働シテ使用セリ。仍リテ余ハ此處ニ斯クノ如ク能働セル血清ノ作用能力ト新鮮ナル血清ノ「トロンビン」能力トノ關係並ニ後者ノ經刻的減弱ノ經過ト如何ナル關係ヲ示セザラ窺ハントセリ。

余ハ氷室ニ貯藏セル血清ヲ採取後 15 分, 30 分, 1 時間……20 時間ト經刻的ニ取り出シ、一ハ其 0.1 cc ヲ、他ハソレヲ測定ノ都度能働セルモノノ 0.1 cc ヲ「フィブリノゲン」液 0.4 cc ニ加ヘ、35°C. ノ定溫器中ニ放置シ、15 分後, 30 分後, 60 分後, 90 分後ト 15 分乃至 30 分毎ニ其凝固如何ヲ檢シ、之等兩者ノ經刻的減弱ヲ檢シタリ。

其結果ニ據レバ血清ハ諸家ノ報告セル如ク經刻的ニ減弱スルモノナリ。然レドモ主ナル減弱ハ 4 時間以

内ニ起リ其後 20 時間迄ニ於テハ左程減弱セザルヲ知ル (第 4 圖 A). 然ルニ斯ノ如キ經刻的ニ減弱シツツアル血清ヲ以上ノ各時間ニ於テ酸「アルカリ」ニテ能働スル時ハ、其能力常ニ新鮮ナルモノト殆ド同價ニシテ、時間ノ經過ニヨリ殆ド差異ナク、唯 5 時間以後 20 時間迄ニ僅ニ減弱スルニ過ギズ (第 4 圖 B).



A. = 血清ノ減弱曲線 B. = 測定ノ都度能働セル血清ノ減弱曲線

即チ血清ノ「トロンビン」能力ハ、諸家ノ謂ヘルガ如ク、經刻的ニ減弱スルモノナレドモ、其減弱度ト経過時間トハ必ずシモ平行セズ。而シテカク減弱セル血清ヲ實驗ノ都度能働スル時ハ、採取後少クとも數時間ハ其能力殆ド減弱スルコトナシ。由是觀之、「フィブリノゲン」測定ニ際シ通常ノ血清ヲ使用センニハ、毎回新シク採取スルノ必要アリ。然レドモ、一度採取セル血清ヲ能働シテ使用スレバ、其煩ヲ避クルコトヲ得、數時間ハ少クとも新鮮ナル血清ト殆ド同一成績ヲ擧グルコトヲ得。

第 3 節 血清ノ經刻的減弱ト Ca トノ關係竝ニ血清ハ「キナーゼ」ヲ含有スルヤ

上述ノ如ク余ガ「フィブリノゲン」測定ニ應用セル能働セル血清中ニ存在スル酵素ハ諸家ニヨリ「メタトロンビン」ト名付ケラレシモノナリ。

此「メタトロンビン」ノ本態ニ就テハ學者ノ説全ク一定スル域ニ達セズ、初メ Alex. Schmidt 次デ Fuld⁴⁹⁾ 及ビ Morawitz⁵⁰⁾ 氏ハ減弱セル血清ノ「トロンビン」能力ハ「アルカリ」ヲ加ヘテ後酸ニテ中和シ。又ハ酸ヲ加ヘテ後「アルカリ」ニテ中和スレバ再ビ增強セラルル事ヲ證シ、且此血清ノ能働ハ Ca ヲ磷酸ニテ除去セル時ニモ惹起セラルルヲ立證セリ。Morawitz 氏ハ斯ク能働セラレ所謂「メタトロンビン」トナル前階級物質ヲ「ベータ・プロトロンビン」ト名付ケ、Ca ノ存在ニヨリ能働セラルル「アルファ・プロトロンビン」ト區別セリ。而シテ「ベータ・プロトロンビン」ハ「トロンビン」ヨリモ光、温熱ニヨリテ影響セラルルコト少シト報ゼリ。Fuld 氏ノ見解ニ從ヘバ、此「ベータ・プロトロンビン」ハ先ニ化成セラレシ「トロンビン」ノ「チモイド」ノ状態ニアルモノナリト。然ルニ Mellamby 氏ニ據レバ血清ノ「トロンビン」ノ經刻的減弱ハ血清中ノ「アンチトロンビン」ト「トロンビン」トノ結合スルニ因ルモノニシテ、此不能働ノ複合物ハ酸「アルカリ」ニ依リテモ分離セラレズ、故ニ「メタトロンビン」ハ此複合物ヨリ酸「アルカリ」ニヨリテ放出セラルルモノニ非ズト爲シ、尙ホ同氏ハ血清中ニ「キナーゼ」ノ存在ヲ主張シ、「メタトロンビン」ハ血清中ノ蛋白ニヨリテ吸着セラ

レタル「キナーゼ」ニシテ、此「キナーゼ」ハ酸「アルカリ」ニヨリテ蛋白ヨリ分離セラレ、之ヲ纖維原液ニ加フル時ハ、先述ノ如ク之ト同時ニ存在スル「プロトロンビン」ニ作用シテ、有效ナル「トロンビン」ヲ形成スルモノナリト云フ。

余ハ經刻的ニ減弱セル血清ニ對スル Ca ノ關係ヲ精査シ、少クトモ、本血清中ニ「キナーゼ」ノ存在スルコト竝ニ之ガ其「フィブリノゲン」凝固能力ニ大ナル關係ヲ有スルコトヲ確證シタルヲ以テ、茲ニ本成績ヲ記載セントス。

渡邊, Bordet 及ビ Delange 氏等ハ血清能力ノ經刻的減弱ハ血清中ノ Ca ヲ除去スル時ハ催進セラルト謂ヘリ。最近正木⁵¹⁾ 氏ハ血液凝固ト Ca トノ關係ニ就テ研究シ、Ca ハ「トロンビン」發生ニ必須ナルモノナレドモ、其量或域ヲ越スル時ハ却ツテ血液ノ凝固ヲ阻止スル性アルヲ觀、其原因トシテ次ノ事項ヲ擧ゲタリ。即チ Ca ハ「チトテム」ヲ變性セシメ、「トロンビン」ノ發生ヲ制限シ、或ハ既成「トロンビン」ヲ變性ニ陥ラシメ、同時ニ「トロンビン、フィブリノゲン」反應ヲ阻止スト云ヘリ。而シテ同氏ハ此成績ト渡邊, Bordet 及ビ Delange 氏等ノ記載ヲ綜合シテ、血清ノ經刻的減弱ト Ca トノ關係ニ言及シ、Ca 存在セザレバ經刻的減弱速ニシテ、其量ヲ増スニ從ツテ緩徐トナリ、或域ヲ越スル時ハ減弱度再ビ急速トナルモノナラント推論セリ。

實驗 1. 先ヅ余ハ渡邊氏ノ例ニ倣ヒ血清ノ Ca ヲ除去シ、其作用能力ヲ檢シタリ。先ヅ、4% 枸橼酸曹達又ハ 2% 蓚酸曹達ノ 1 cc 竝ニ 0.5 cc ヲ血清 10 cc ニ加ヘタルモノノ 0.2 cc ヲ「フィブリノゲン」液 0.4 cc ニ加ヘテ其凝固時間ヲ檢シタルニ、凝固時間異常ニ長ク、完全凝固ニ 2—3 時間以上ヲ要シタル場合屢々ナリキ(第 12—13 表)。更ニ余ハ諸氏ノ報告セル血清ノ Ca 量ヲ參酌シテ、血清ノ Ca ヲ除去スルニハ蓚酸竝ニ枸橼酸曹達ヲ多量ニ失セザル様、0.4% ノ枸橼酸曹達又ハ 0.2% 蓚酸曹達ヲ加ヘテ檢シタルニ、其成績ハ同性質ニシテ、正常血清ハ「フィブリノゲン」液ヲ 5 分ニシテ凝固セシムルニ、斯ノ如ク處置セル血清ハ凝固ヲ起スニ 1 時間乃至 2 時間、時ニハ夫レ以上ヲ要シタリ。然ルニ、此混合物ニ Ca 又ハ新鮮血清ヲ附加スル時ハ再ビ速ニ凝固起ル。

第 1 2 表

試験管番號	纖維原液	血清 (1)	0.5% Ca	凝固時間
1	0.5	0.2		時間後 2 Unger.
2	◇		1 gt	∞
3	◇	0.2	◇	15 分

血清 (1) ハ血清 10 cc ニ對シ 2% 蓚酸曹達 1 cc ヲ加ヘテ Ca ヲ除ケルモノ

第 1 3 表

試験管番號	纖維原液	血清	血清 (2)	0.5% Ca	凝固時間
1	0.4	0.2			5 分 時間後 2 Unger.
2	◇		0.2		
3	◇		◇	1 gt	5 分
4	◇			◇	∞

血清ハ新鮮ノモノ 血清 (2) ハ新鮮血清 10 cc ニ對シ 2% 蓚酸曹達 0.5 cc ヲ加ヘテ Ca ヲ除ケルモノ

以上ノ成績ニ據レバ血清ノ Caヲ除去スル時ハ、夫レ自身ニテ其作用能力ハ著シク弱メラル。(而シテ夫レガ追加セル尿酸竝ニ枸橼酸曹達ニヨルモノニ非ザルコトモ首肯セラル)。故ニ Ca 除去血清ノ經刻的減弱ノ速カナルハ當然ナルガ、余ハカクシテ、種々ノ時間ヲ經タルモノニ再ビ Caヲ加フル時ハ如何ナル結果トナルヤヲ觀察セリ。

實驗第 2. 即チ Caヲ除去セル血清ヲ處置後 20 分, 1 時間, 2 時間……20 時間放置シ各時間ニ其 0.2 cc ヲ「フィブリノゲン」液 0.4 ccニ加ヘ、Caヲ附加シテ其作用能力ノ經刻的減弱ノ有無ヲ檢セリ。其成績ニ據レバ、カカル血清ハ處置直後ニハ正常血清ノ作用能力ト大差無ク、又其後時間ヲ經ルモ常ニ速カニ凝固ヲ起スヲ見タリ(第 14 表)。唯 20 時間後ニ於テハ少シク減弱セラル。對照トシテ正常血清ヲ種々ノ時間後 Caヲ加フルコトナクシテ檢セルニ、其能力著シク減弱セリ。

第 14 表

經過時間	織維原液	血清	血清(2)	0.5% Ca	凝固時間
0分	0.4	0.2			5分
	◇		0.2	1(gt)	5分
	◇			◇	∞
20分	0.4	0.2			10分
	◇		0.2	1(gt)	5分
	◇				
120分	0.4	0.2			90分
	◇		0.2	1(gt)	5分
	◇				

即チ此成績ニ據レバ Caヲ除去シ、長時間ヲ經テ減弱セル血清モ、Caヲ加ヘテ檢スル時ハ、尙ホ強大ナル能力ヲ示スコト明カナリ。此點ヨリ考フル時ハ血清中ニハ「トロンビン」以外ニ Caニヨリテ「フィブリノゲン」ト共存スル「プロトロンビン」ヲ「トロンビン」ニ變ゼシムル何者カノ存在ヲ想像セシム。今現今最モ信ゼラルル凝固學說ヲ借リテ推察セシニ恐ラク是レ「キナーゼ」ナルベシ。故ニ Caヲ除去スルコトニヨリ特ニ血清ノ作用能力減弱スルモノトセバ、ソハ「フィブリノゲン」ト共存スル「プロトロンビン」ヲ能働スル「キナーゼ」ノ作用ガ失ハルル爲ニシテ、斯ノ如キ Ca無キ血清ニ再ビ Caヲ加フル時ハ「キナーゼ」ノ作用發現シ來リテ強キ作用能力ヲ表ハスモノナラント説明シ得ラル。

要之、余ハ Mellamby 氏ト同様ニ血清中ニ「キナーゼ」ノ存在ヲ確證セント欲ス。

然ラバ正常ノ血清ハ Caヲ含有スルガ故ニ、假令「トロンビン」ヲ失フトモ「キナーゼ」ヲ含有スレバ、「プロトロンビン」ヲ含有スル「フィブリノゲン」ニ對スル凝固能力ハ經刻的ニ減弱セザル理ナリ。然ルニ依然減弱シ行クハ如何ニ説明スベキカ。之ヲ明カニセン爲メ、余ハ經刻的ニ減弱セル正常ノ血清ニ Caヲ追加シテ其能力ヲ檢セリ。

以上結果ニ見レバ、減弱セル血清ノ作用能力ハ Caノ添加ニヨリ明カニ增強セラルルヲ知ル(第 15 表)。

第 15 表

試験管番號	纖維原液	血 清	食 鹽 水	0.5% Ca	凝固時間
1	0.4	0.1	1(gt)		60分
2	◇	◇		1(gt)	20分
3	◇	◇		◇	時間後 2 Unger.

以上實驗成績ニ徴スルニ血清中ニ存スル「キナーゼ」ハ通常其中ニ存スル Ca ニテハ未ダ充分ニ其作用ヲ發揮スルコト能ハズシテ、「ファイブリノゲン」ヲ短時間ニテ凝固セシムルニハ尙ホ大量ノ Ca ノ存在ヲ必要トスルヲ知ル。

次ニ余ハ正木氏ガ「トロンビン」ハ Ca ノ稍々大量ニヨリ 10 分間ニシテ既ニ殆ド其作用能力ヲ失フト謂ヘルニ鑑ミ、減弱セル血清ニ Ca ヲ添加シ 10 分ニシテ「ファイブリノゲン」液ヲ加ヘテ、凝固時間ヲ測定シタルニ、其結果ハ前ノ場合ト同ジク血清ノ作用能力ノ増強セラルルヲ認メタリ(第 16 表)。故ニ此際凝固機轉ニ血清中ノ「トロンビン」ヨリハ「キナーゼ」ガ與ツテカアルコトヲ知ル。

第 16 表

試験管番號	纖維原液	血 清	0.5% Ca	食 鹽 水	壓 出 液	凝固時間
1	0.4	0.1	0.1			11分
2	◇	◇		0.1		60分
3	◇	◇	0.1	◇		時間後 1 Unger.
4	◇	◇		◇	(1) 0.1	20分

今以上ノ諸實驗成績ヲ綜合シテ觀察スルニ血清中ノ「トロンビン」ハ經刻的ニ失ハルルモ、其血清ハ「キナーゼ」ヲ含ムガ故ニ血清能力ノ經刻的減弱度ト Ca トノ關係ハ可成リ繊細ヲ極ムルモノナルヲ知ル。正常量ノ Ca ハ此「キナーゼ」ヲ能働スルニ不足ナルヲ以テ「トロンビン」ノ消失ト共ニ其能力ガ經刻的ニ減ジ、又血清中ノ Ca ヲ除去スル時ハ「キナーゼ」ノ作用ヲ除外セザルベカラザルヲ以テ、其作用能力ハ著シク減弱ス。而シテ何レモ Ca ヲ加フレバ此「キナーゼ」ハ纖維原液中ノ「プロトロンビン」ト共働シテ血清ハ再ビ能働性トナル。故ニ Ca ハ血清ノ經刻的減弱ニ際シ、先人ノ云ヘル如ク血清中ノ「トロンビン」ニ關係スルノミニ非ズシテ、「トロンビン」並ニ「キナーゼ」ニ影響ヲ有スルモノナリ。

以上ノ如ク血清中ニ「キナーゼ」存在スルモノトスレバ、余ノ「トロンビン」測定法ノ場合ニハ如何ナル關係ヲ有スルカト云フニ、余ノ方法ノ如ク短時間ニテ檢スルモノニアリテハ、「キナーゼ」ノ作用ヲ除外シテ測定シ得ルモノト信ズ。

第 4 節 血清ノ種屬特異性ニ就テ

異種動物ノ「フィブリノゲン」液竝ニ血清ヲ用ヒテ他種動物ノ「フィブリノゲン」量竝ニ「トロンビン」量ヲ測定シ得ルヤ否ヤハ血清ノ種屬特異性ノ有無ヲ知ルコトニヨリテ推定シ得ラル。

最近宮田氏ハ Howell 氏法ニ據リ製セル「トロンビン」ニ就テ檢シ、「トロンビン」ハ「フィブリノゲン」ノ凝固ノミニ對シテハ、サシタル特異性ヲ示スコト能ハズシテ異種酵素ヲ用フルモ「フィブリノゲン」ヲ凝固セシム。然レドモ其凝固時間ヨリ觀察スル時ハ甚ダシキ差異アルコトヲ認メタリ。

余ハ家兎竝ニ犬ノ血液ヨリ「フィブリノゲン」液竝ニ血清ヲ採取シテ實驗ヲ試ミタリ。即チ家兎、犬ノ「フィブリノゲン」液 0.5 cc ニ家兎、犬ノ血清 0.2 cc ヲ加ヘ、其凝固時間ヲ 35°C. ノ定温器中ニテ檢シタリ。其成績ハ第 17 表ノ如ク宮田氏ノ夫レト良ク一致スルヲ認ム。

第 17 表

血 清 ノ 種 類	家 兎 血 清	犬 血 清
纖 維 原 ノ 種 類	凝 固 時 間 (分)	
家 兎 纖 維 原	13'	90'
犬 纖 維 原	56'	18'

由是觀之、異種ノ血清モ「フィブリノゲン」ヲ凝固セシムルモ、其時間ニ關シテハ甚ダシク差異アルヲ以テ、凝固時間ヨリ觀察スル時ハ血清ハ特異性ヲ有スルモノナリト云ヒ得ベシ。

第 4 章 「アンチトロンビン」測定法

「アンチトロンビン」ノ證明竝ニ定量ハ從來血漿竝ニ血清ニ就テ行ハレタリ。而シテ血清中ノ「アンチトロンビン」ハ「トロンビン」ト時間的ニ結合シ行クモノナルコトハ一般ニ認メラレシ事實ナルヲ以テ、余ハ血清中ノ夫レヲ測定スルヲ排シ、血漿中ノ夫レヲ測定スルコトトセリ。該方法中屢々用ヒラルルモノハ Howell⁶²⁾氏法ナリ。同氏法ハ「フィブリノゲン」液ニ「トロンビン」ヲ加ヘテ凝固ヲ起サシムル際、本物質ノ添加ガ其凝固時間ニ如何ニ影響ヲ及ボスカヲ檢シ、其凝固時間ヲ對照ノ夫レニ比較シテ算定シ測定スルモノナリ。余ハ Howell 氏法ニ使用セラルル「アンチトロンビン」液ヲ用ヒテ、前記二物質ノ例ニ倣ヒ、次ノ測定法ヲ使用セントセリ。

即チ、「アンチトロンビン」液ヲ 1 列 10 本ノ試験管ニ 0.25, 0.182, 0.125……0.016 cc ト遞減シテ盛り、其各々ニ 0.85% 食鹽水ヲ加ヘテ全量ヲ 0.25 cc ト爲シ、夫レニ新鮮血清 0.25 cc ヲ加ヘテ 20 分間室温ニ放置シ、後纖維原液 0.5 cc ヲ加ヘテ 35°C. ノ定温器中ニ 1 時間放置シ、其凝固抑制ノ度ヲ檢シ、「アンチトロンビン」濃度ヲ測定セリ (第 18 表)。

第 18 表

試験管番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
被檢「アンチトロンビン」液	絶對量	0.25	0.182	0.125	0.091	0.062	0.045	0.031	0.0225	0.016	0.0117
	稀釋數	1/2	1/3	1/4	1/6	1/8	1/12	1/16	1/24	1/32	1/48
血清	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
纖維原液	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
成績	—	—	—	±	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
備考	無			不明	小凝塊	大凝塊	殆完全		完全		

「アンチトロンビン」採取法 血漿ヨリ Howell-Hess⁵³⁾ 氏法ニ從ヒテ得タリ、即チ2% 蔞酸曹達1分ニ家兎血液9分ヲ混ジ、遠心分離セル血漿ヲ60°C.ニ15分乃至20分間加温ス、然ル時ハ血漿中ノ「プロトロンビン」ハ破潰セラレ、「フィブリノゲン」ハ凝固シテ熱ニ抵抗強キ「アンチトロンビン」殘留ス、而シテ其濾液ニ0.5%「カルシウム」ヲ濾液5.0ccニ對シ2—5滴ノ割合ニ注加ス、然ル時ハ第19—20表ニ見ルガ如ク、強ク凝固ヲ抑制スル液ヲ得ベシ、是レ「アンチトロンビン」液ナリトス。

第 19 表

試験管番號	纖維原液	Kinase	0.5% Ca	「アンチトロンビン」	食鹽水	凝固時間(分)
1	0.4	0.2	0.1		0.3	10'
2	◇	◇	◇	0.1	0.2	∞

第 20 表

試験管番號	0.4% 枸橼酸血漿	血清	「アンチトロンビン」	食鹽水	凝固時間(分)				
					15'	30'	60'	120'	150'
1	0.5	0.1		0.1	±	+	+++	+++	
2	◇	◇	0.1		—	—	±	+	++

余ハ本測定法ニ就テモ亦頻回採血ノ影響ヲ知ラントシテ數回採血實驗シタルニ毫モ動搖ナカリキ。

總括並ニ結論

余ハ血液凝固ニ對スル藥物學的研究ヲ行ハントシテ、先ヅ此目的ニ適合スル血液凝固時間並ニ各凝固要素測定法ヲ選擇又ハ改良ヲ行ヒ、且當該方法ヲ批判スルト共ニ從來詳細ナル研究ヲ缺キタル諸種事項ニ就テ攻究シテ其知見ヲ確證シ、聊カ得ル所アリタリ、

1. 余ノ血液凝固時間測定法ハ裝置簡單ニシテ、使用ニ際シ特別ノ熟練ヲ要セズ、且使用血量

僅少ナレバ頻回ノ検査ニモ便ニシテ、氣温ト湿度ノ變化ニヨル影響ヲ受クルコト無ク、又所定温度中ニ於テ實驗シ得ラル。尙ホ余ノ測定法ヲ使用スル際ニハ凝固現象ノ二期ノ終點ヲ判然ト認メ得ラルルノ利アリ。

2. 正常家兎血液凝固時間ハ Fonio 氏法ニ據ル時ハ 21°—23°C. ニテ平均 30 分ナルニ對シ、余ノ方法ニ據レバ 20°C. ノ際第 1 期平均 7 分、第 2 期 15 分 30 秒ニシテ遙ニ短キヲ見ル。故ニ頻回検査ヲ行フニ便ナリ。家兎ノ個性ニヨリ凝固時間ニ差異ヲ認ムルコトハ他法ト同様ナレドモ、余ノ方法ニテハ其差異僅少ニシテ、同一動物ニテハ殆ド不變ニシテ頻回ノ検査ニ堪フ。即チ頻回採血スルモ第 1 期ニ於テ 15 秒、第 2 期ニ於テ 30—45 秒ノ差ヲ出デザリキ。

3. 使用血量ノ多寡ニヨリテ其凝固時間ノ異ルハ余及ビ Fonio 氏法何レニ於テモ認メ得ル所ナリ。然レドモ Fonio 氏法ニテ 0.3—0.5 cc、余ノ法ニテ 2—4 gtt ヲ用フル時ハ其差著シカラズ。而シテ使用血量ノ差異ト凝固時間トノ關係ニ就テハ學者ノ説區々ナリト雖モ、余ノ實驗ニ據レバ使用血量ノ増加ト凝固時間遲延トハ必ズシモ平行セズ、又使用血量少ナル爲凝固時間遲延スルガ如キ成績ヲ觀ザリキ。

4. 血液凝固時間ハ外圍温度ニヨリ著シク影響セララルコトハ既知ノ事ナルガ余ハ余ノ方法ニテ 5°—42°C. 間ニ於テ温度ノ上昇ニ伴ヒ、血液凝固ノ第 1 期、第 2 期ガ殆ド同様ニ短縮スルヲ曲線ヲ以テ示セリ。

5. 體温ノ血液凝固時間ニ對スル影響モ余ノ方法ニテ明カニ檢セラレタリ。即チ温刺ニヨリ體温上昇スルニ伴ヒテ血液凝固時間短縮シ、體温ノ復歸ト共ニ凝固時間モ亦舊ニ復ス。

6. 炭酸含量ノ血液凝固時間ニ關係アルハ明カナル事實ナレドモ、動靜脈血間ノ差異ニ就テハ尙ホ定説ナシ。余ハ Fonio 氏法ニヨリ、靜脈血ニ對シテハ動脈血ノ夫レヨリ明カニ長キヲ確定セリ。但シ之ガ單ニ CO₂ 張力ノ差異ノミニ基クモノナリヤ否ヤニ就テハ今直ニ斷言スル能ハズ。

7. 余ノ「フィブリノゲン」、「トロンビン」及ビ「アンチトロンビン」測定法ハ頻回ノ使用ニ堪フルト共ニ、其結果ヲ短時間ニテ知り得ルノ利アリ。而シテ之等測定法ヲ用ヒテ檢スルニ動物ノ個性ニヨリ其含有量ニ多寡アレドモ、同一動物ニテ反覆檢レバ其成績殆ド一定ナリ。

8. 余ノ使用セル「フィブリノゲン」液中ニハ「プロトロンビン」存在ス。

9. 血清ノ作用能力ハ經刻的ニ減弱スルモ、使用ニ當リ夫レヲ能働スレバ採取後數時間ハ殆ド其作用能力ノ變化ヲ認ムル能ハズ。故ニ「フィブリノゲン」測定ニ際シ、「トロンビン」液トシテ能働血清ヲ用フルハ繁雜ヲ避ケ且好適ノモノナリト信ズ。

10. 血清ハ「キナーゼ」ヲ含有シ、該「キナーゼ」ノ作用發現ニハ血清中ノ Ca ニテハ尙ホ不足ノ状態ニアルモノノ如ク從ツテ血清ガ正常條件ニテ又ハ Ca 缺如ノ場合ニ作用能力ヲ減弱セル際、之ニ Ca ヲ加フレバ、其「フィブリノゲン」ニ對スル凝固能力ハ増強ス。此「キナーゼ」ハ新鮮ナル血清ノ「トロンビン」量測定ニ當リテハ著シキ影響ナキモノト考ヘラル。

11. 異種血清モ「フィブリノゲン」ヲ凝固セシメ「フィブリン」ヲ化成ス。然レドモ其化成速度ニ於テハ甚ダシク差異アリテ、凝固時間ヨリ觀ル時ハ血清ハ種屬特異性ヲ有スルモノト云ヒ得ベシ。(2. 10. 6. 受稿)

文 獻

- 1) Vierordt, Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitmeth. Abt. IV, S. 201. 2) Sahli, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56, S. 264, 1905. 3) Kottmann u. Lydsky, ebenda, Bd. 6^o, S. 31, 1910. 4) Wright, Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitmeth. Abt. IV, Teil. 3, S. 203, 1924. 5) Sabrazes, Domarus; Meth. d. Blutuntersuchung, 1921. 6) Schulz, Ber. klin. Wochenschr. Nr. 12, 1910. 7) Milian, Domarus; Meth. d. Blutuntersuchung, 1921. 8) Bordie u. Russel, Journ. of Physiol. Vol. 21, S. 403, 1879. 9) Bürker, Pflügers Arch. Bd. 118, S. 452, 1907 u. Bd. 149, S. 318, 1912. 10) Morawitz u. Bierich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 56 S. 155, 1906. 11) Buckmaster, Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitmeth. Abt. IV, S. 219, 1921. 12) Ichley, Journ. Pharm. exp. Therap. Vol. XVIII, S. 237, 1921. 13) 高崎, Mitteil. med. Fakult. Kais. Univ. Tokio, Bd. 30, S. 315, 1923. 14) Cannon u. Mendenhall, Amer. Journ. of Physiol. Vol. 34 P. 225, 1914. 15) Heubner, Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitmeth. Abt. IV, Teil. 3, H. 1. 16) Sahli, Lehrbuch d. klin. Untersuchungsmeth. 17) 比留間, Biochem. Zeitschr. Bd. 139, 1923. 18) 中島, 東京醫學會雜誌, 38 卷, 3 號, 1924. 19) 宮田, 大阪醫學會雜誌, 25 卷, 1 號, 1926. 20) Fonio, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, S. 644, u. Schweiz, med. Wochenschr. Nr. 2 u. 3, 1923. 21) 譯田, 東洋醫學雜誌, 2 卷, 3 號, 479 頁 大正 13 年. 22) Addis, Quar. Journ. exp. Physiol. Vol. 1, P. 305, 1908. 23) 七田, 福岡醫科大學雜誌, 16 卷, 60 頁, 大正 12 年. 24) Amendt, Pflügers Arch. CLXXXVII, P. 556, 1922. 25) Barlow u. Ellis, Amer. Journ. of Physiol. Vol. LXX, No. 1, P. 58, 1924. 26) Hartmann, Münch. med. Wochenschr. S. 796, 1909. 27) R. von den Velden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61, S. 37, 1909. 28) Nasse, Arch. f. Gynäkol. Bd. 10, S. 315. 29) 赤井, 北越醫學會雜誌, 38 卷, 2 號. 日本外科學雜誌, 24 回, 11 號. 30) 平山, The Tohoku Journ. of exp. Med. Vol. VI • No. 1, P. 160, 1925. 31) Brücke, Virchows Arch. Bd. 12, S. 81, 1853. 32) Bürker, Domarus; Meth. d. Blutuntersuchung, 1921. 33) Buckmaster, ebenda, S. 220, 1911. 34) Kottmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69, S. 415, 1910. 35) Alex. Schmidt, Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitmeth. u. Hammarsten, Lehrbuch d. physiol. Chem. 36) Piekering u. Hewitt, Bioch. Journ. No. 6, P. 720, 1921. 37) Deetzen, Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bd. 63, 1909. 38) 渡邊, 東京醫學會雜誌, 37 卷, 大正 12 年. 39) Kjeldahl, Pfeiffer; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23, H. 1, 1897. 40) Wohlgenuth, Biochem. Zeitsch. Bd. 25, H. 1, 1910. 41) Gram, Journ. biol. Chem. Vol. 49, 1921, u. Arch. Int. Med. Vol. 38, 1921. 42) Abderhalden, Handb. d. biol. Arbeitmeth. Abt. IV, Teil. 3. 43) Whipple u. Hurwitz, Journ. of exp. Med. Vol. 13, P. 136, 1911, u. Whipple, Amer. Journ. of Physiol. Vol. 33, 1914. 44) 七田, 福岡醫科大學雜誌, 16 卷, 79 頁. 45) 益富, 兒科學雜誌, 290 號. 46) Morawitz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79., u. 80. 47) Pekelharing, D. med. W. P. 1133, 1892, u. Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bd. 39, P. 22. 48) Mellamy, Journ. of Physiol. Vol. 38, P. 57, 1909. 49) Fuld, Hofmeister's Beiträge, Bd. 5, S. 171, 1904. 50) Morawitz, ebenda, Bd. 8, S. 1, 1906. 51) 正木, 慶應醫學, 5 卷, 9 號, 1355 頁, 大正 14 年. 52) Howell, Arch. Int. Med. XIII, P. 76, 1914, u. Amer. Journ. of Physiol. Vol. XXVI, P. 453, 1910. 53) Howell-Hess, Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitmeth. Abt. IV, Teil. 3, S. 257, 1924.

Kurze Inhaltsangabe.

**Studies on the regulation of blood coagulation from the
pharmacological point of view (Part I).
On the methods of determining both the coagulation time of
blood and some coagulative components, and on certain
conditions to act upon them.**

By

Hisashi Tanaka.

*From the pharmacological institute of Okayama medical college.
(Director: Prof. Dr. K. Okushima.)*

Received for publication, October 6, 1927.

Before the regulation of blood coagulation should be studied pharmacologically, I have, first of all as a means requisite for the desired object, selected out of or improved the existing method of determining both the coagulation time and coagulable components. In the second place, after giving some critical comments on those methods and making careful experiments upon various problems that have not yet been solved comprehensively, I have brought to light some conclusive evidences which stand test fairly, as follows:

I

1; My own apparatus used for measuring the required time for clotting is but simple. As seen in Fig. 1, two glass-cylinders are put in an oblong kettle, Petres' dishes of big size being put in each cylinder. Either cold or hot water or ice-water is filled up in these vessels, in order to keep on a definite temperature, while the dishes being filled with a piece of gauze well soaked in water. A piece of filter-paper is laid on it, on which a watch-glass is put. The matter to be tested is run down on the glass. As for the determination of coagulation time, a hooked glass-thread is used for hooking the matter up at about the middle of it every 15 seconds. The first period of coagulation time lasts until when a tiny piece of fibrin sticks on the end of the glass-thread, and the second period comes to an end as a whole coagulated blood is clear of the face of the watch-glass by means of a glass-rod.

This method requires no special skill in practice, and is good for oft-repeated experiments because of a little amount of blood used, and is not only affected by the change of external temperature and humidity, but has also an advantage of pointing out each end of the two periods precisely.

2. While there is an average value of 30 minutes for the coagulation time of a normal rabbit at the temperature ranging from 21°C to 23°C by Fonio's method, my own method takes far less time, an average time for coagulation being 7 minutes at 20°C in the first period, varying from 6.5 to 8 minutes, while taking 15.5 minutes on an average the second period, ranging from 12 minutes to 18.5 minutes. When tried with a single animal, it takes 15 seconds in the first period, and 30 to 45 seconds in the second period respectively, under repeated tests of blood.

3. By my method, as by Fonio's, there is some difference in coagulation time according as the

amount of blood used. There exists, however, but little disparity in time in either experiment with a definite amount used from 0.5 to 2.0 cc by Fonio's method, or with the amount of 2 to 4 gtt. by mine. Any increased amount of blood does not always run parallel to the length of its coagulation time, nor the coagulation is strikingly belated on account of a little amount used.

4. It is an unchangeable fact that the external temperature has no less influence upon the coagulation time. It has been tried by my method at the temperature ranging from 5° to 42°C, marking by drawing a curve line, as do by Bürker's, the result, which shows both the first and second period of coagulation become shorter as the external temperature rises higher.

5. The influence of body temperature upon the coagulation time of blood was inspected by means of heat puncture with a result showing the fact that there is a well-defined parallelism between the curves of the change of body temperature and coagulation time.

6. While it is true that certain amount of carbonic acid in blood plays part in its coagulation time, scholars opinion on the variation of clotting time between the venous and arterial blood has not agreed yet, it has been confirmed the fact that the coagulation time of the former is certainly longer than that of the latter in my own experiments by Fonio's method; but it is not certain whether it is due to only the difference in the tension of carbonic gas.

II

1. My methods of measuring fibrinogen, thrombin, anti-thrombin have been much improved based on the principle of Wohlgemuth's methods, are not only good for repeated examinations, but are, also, able to indicate the desired results in a mere fragments of time.

2. Owing to the individuality of animals, the contained amount of those components varies, but when it is repeatedly experimented on the same animal, the result is generally unchangeable.

3. Fibrinogen solution used by myself contains prothrombin.

4. While the potency of serum decreases with the lapse of time, if it is applied to actively, no perceptible change can be seen in its activity so long as several hours after its being taken out. It is, therefore, best fitted, accompanying no great troubles, to use an active serum as thrombin solution in measuring fibrinogen in blood.

5. Serum contains some amount of kinase, yet the amount of calcium in serum is too little for kinase to present itself in its activity, so that the coagulable power of serum on fibrinogen is strengthened when some of calcium is added to the serum in case the power relaxes in both normal condition and wanting in calcium. I doubt kinase will sway a great influence upon my method of measuring thrombin in serum.

6. Hybrid-serum coagulate fibrinogen and transform it into fibrin but the speed of transforming being greatly varied, it may be safely be said the serum has a singular property so far as coagulation time is concerned.

