THE BASIC RESEARCHES OF MANETOL (No. 1)

By

T. SHIROIWA and a few others

*Professor of the Ear, Nose & Throat Section
Tokyo Medical College*

Manetol is a kind of hemostyptica which the Bayer Co. in Germany has been successful in extracting from the spinal cord of animals. It has already been made clear that the main ingredient of Manetol is Organ-Thromboplastin, but its effective ingredient as well as its proper quantity to prove effective for a man has not yet been brought before the public.

So we have made some basic researches in regard to the said point which are considered to be necessary for any clinical operations. The essential point of our researches has been based on a standard of clotting effect that Manetol has, and the followings are the summarizations.

(1) Manetol urges blood clotting in case of being used both by means of intravenous injection and of direct effect upon blood plasma. In these circumstances, Manetol should, to make it most effective, be diluted to some extent. By our researches the most effective standard of consistency of the said fluid is, experimentally, from 10% to 20% or thereabouts. The dilution of this kind proves most effective to cause blood clotting.

(2) In case of being used with a rabbit through an intravenous injection, 0.2cc of the said fluid is the proper quantity to urge blood clotting most effectively.

(3) Inferring from the proper quantity of injection against a rabbit, an injection of 6 or 7cc may be considered to be most effective for a man of full age to cause clotting.

(4) If Manetol is to be injected before any surgical operations, blood seems hard to run out of a cut incised for an operation. The reason of this fact may be considered that besides Thromboplastin of Manetol, tissue Thromboplastinogen contained in the tissue fluid of the cut, is usually activated by an operation making the tissue fluid urge blood to clot, still more Manetol in blood plays a greater part of helping this tendency.

(5) On analysing Manetol fluid, through paper chromatography, into some ten kinds of amino acid, considered as main constituent of the said fluid there to be found two or three kinds of them working more actively toward clotting than the others. In case we have an opportunity to obtain pure amino acid, the conclusion will be brought out more in detail.

(6) As a result of our various experiments of Manetol both on men and on animals, the side effect has not been acknowledged at all.

Manetol に関する基礎的研究 (第1報)

東京医科大学耳鼻咽喉科教室

白 岩 俊 雄 宝 迫 慎一郎 川 村 一 枝
シロ イワ トシ オ ホウ セコ シンイチロウ カワ ムラ カズ エ
 齋 藤 光 憲 田 村 伝 高 橋 晃 一
サイ トウ ミツ ノリ タ ムラ デン タカ ハシ コウ イチ

緒 言

耳鼻咽喉科領域の出血は、その殆んどが実質性出血であるため、手術中、術後あるいは外来処置時に出血に遭遇すると、外科的止血法は講じられない。我々耳鼻科医は、この意味で常にその止血方法に悩まされている。このために耳鼻咽喉科領域における止血処置には、止血剤が重要な役割を演ずる事は、周知の通りである。最近我々は、幼弱屠殺獣の脊髓より特殊な方法で抽出された Bayer の Manetol を有効な止血剤として、日常の臨床でいつも使用しているが、Manetol の構成々分及び有効成分に関する研究報告は甚だ簡略で、製法も、組成もはつきりしていない。我々は先づその有効成分を追求し、人に対してどの位の投与量が最も止血の効果が強いのかなどの点について临床上最も知りたい不明な部分を基礎的に研究して見た。

研 究 項 目

1. 正常血漿に対する Manetol の作用。
2. 正常血漿に対する Manetol の濃度による作用の変動。
3. Manetol の静注量による作用の変動。
4. Manetol の血餅収縮能及び血餅収縮量に及ぼす影響。
5. Manetol の血液凝固時間に及ぼす影響。
6. Manetol の組織液添加正常血漿に対する作用。
7. 濾紙 Chromatography.

附 Amino 酸油出液の正常血漿に対する作用。

研究方法及び研究材料

我々の従前の研究や臨床実験からも、又、諸家の報告からも、Manetol の出血時間に対する影響は、大体において出血時間を短縮するものである。一方血液の凝固時間というものは、多数の凝固因子の協同作用に基づくもので、一、二の因子の不全があつても、他の多くの因子にカバーされて、実際の凝固時間の変動はなかなか発現してこない、従つて凝固因子には不全のものがあつて、これに Manetol を与えても Dr. W. Boll や山田等が

報告したように、凝固時間には特別な変動を起さない。与えても、与えなくとも正常の凝固時間を示すからである。従つて凝固時間が延長するのは、いくつかの凝固因子が相当高度の不全を有する場合である。この事実を念頭に置いて、我々は上述のような臨床並びに動物実験を行なつて見た。実験には体重 54kg~62kg 迄の正常人血漿と体重 2.2kg~2.5kg 家兎血漿を用いた。

1. M/40 CaCl_2 : 特級試薬 (Mol=14.70) を用いその 1.47g を蒸溜水 400ml に溶解する。
2. 血漿: 血液 9 容に 3.8% クエン酸ソーダ 1 容の割に採血し、分廻速度 2000, 15 分間の遠心沈澱で上清を分離する。
3. Ca 再加凝固時間: 加藤法で測定。
4. 凝固時間測定: Lee and White 法で測定。
5. 血餅収縮能及び血餅収縮量測定: Macfarlane 法で測定。
6. pH 測定: ガラス電極 pH 計を使用した。
7. 濾紙 Chromatography: 常法による。
8. 濾紙: 東洋濾紙 No. 52
9. 組織液: 家兎腹壁の皮下に直径 6mm 長さ 3cm の有孔ビニール管を無菌的に挿入し、1 週間後、その管内に溜つた組織液を 0.1cc 使用した。

研 究 成 績

1) 正常血漿に対する Manetol の作用

表 1 は、正常人の血漿に対する Manetol の作用を、Ca 再加凝固時間で検討したものである。即ち M/40 CaCl_2 0.1cc を、3.8% クエン酸ソーダ加採取血漿 0.1cc に加え、37°C の恒温槽内で振りながら、液中に白色の Fibrin 膜を生ずる迄の時間を測定し、これを Ca 再加凝固時間とする加藤法に従つて測定した成績である。35 例の正常人血漿で測定した成績の算術平均値を示すと表 1 の通りである。2'29" は対照として、(CaCl_2 +血漿) について測定した平均値であり、1'53" は、(CaCl_2 +血漿) に更に Manetol を 0.01cc 加えて測定した値の算術平均値である。この値を推計学的に実験対照である 2'29"

表 1

35 例	正常血漿に対する Manetol の作用		
	血漿 + CaCl ₂ 2'29"	血漿 + M. + CaCl ₂ 1'53"	M. 静注後血漿 1'33"
$M_2 = M_1 - 20$			
$\alpha = 0.05$	$S^2 = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{N-1}$		$t = \frac{548}{35} - 20$
$t < -2.03$	$\therefore t = \frac{M_1 - M_2 - 20}{\frac{S}{\sqrt{N}}}$		$\sqrt{\frac{31011 - (5+8)^2}{34(35)}}$
$t > +2.03$			$= -4.343$
$v = 35 - 1 = 34$	$= \frac{M_1 - M_2 - 20}{\sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{(N-1)N}}}$		$= -0.98$
$t_{975}(34) = 2.03$			
差 +93 } 548	判 定		
差 -661 }			
(差) ² 31011	$-0.98 > -2.03$		

と比較すると、危険率 5% で、表 1 の計算式に示すように、凝固時間は、20 秒短縮し、有意の差が出る。1'33" は、Manetol 1cc を静注した後 30 分経ってから採血した血漿 0.1cc に、M/40 CaCl₂ 0.1cc を加えた 35 例の算術平均値である。この数値を実験対照の 2'29" に比較すると、推計学上有意に凝固時間は短縮している。即ち Manetol は直接血漿に作用させても、又は静注しても、いずれにしても血液の凝固を促進する作用があり、殊に静注の場合は有効であつた。

2) 正常血漿に対する Manetol の濃度による作用の変動

表 2 は、正常人血漿 17 例、家兎血漿 10 例に対して、

表 2 正常血漿の Manetol 濃度差に対する Ca 再加凝固時間の変化

(正常人血漿 17 例、家兎血漿 10 例)

Manetol の濃度 %	平均 Ca 再加凝固時間	
	正 常 人 血 漿	家 兎 血 漿
100	2'21"	1'53"
70	2'15"	1'33"
50	2'09"	1'28"
20	1'51"	1'17"
10	1'55"	1'19"
5	1'57"	1'26"
2	1'58"	1'23"
1	2'06"	1'31"
生 食 水	2'39"	1'57"

作用させる Manetol の濃度を色々に変えて実験した成績を示したものである。表のように Manetol の原液の濃度を 100 とし、これを順次に稀釈して、70%、50%、20%、10%、5%、2%、及び 1% までにした。この各種の濃度の Manetol を 0.1cc とし、これに血漿 0.1cc と M/40 CaCl₂ 0.1cc を加えて、Ca 再加凝固時間の変化を測定し、夫々の濃度の凝固時間の算術平均値を出して見た。Manetol の代りに生理的食塩水を加えたものを対照として、これと比較すると、いずれの濃度の物でも推計学的に有意に凝固時間が短縮している。殊に興味のある事は、Manetol を 20~10% の濃度、即ち Manetol 原液を 10~20 倍に稀釈した濃度のものが最も強く凝固時間を短縮した。この濃度は、後述する Paper chromatography により Amino 酸分劃を抽出し、その抽出液で凝固時間を調べるのに丁度必要な濃度となつたのである。

3) Manetol の静注量による作用の変動

家兎 10 羽を実験対象として、次のような実験を行なつた。同一家兎に、Manetol を 0.2cc、0.4cc、0.6cc、0.8cc、及び 1cc の 5 段階に別けて耳静脈より静注した。注射後 30 分経過した時に採血し、その血漿 0.1cc の Ca 再加凝固時間を既述の方法で測定し、10 羽の夫々の時間の算術平均値を出した。これが表 3 に示したものである。各濃度の Manetol の静注間隔は、1 週間とした。

表 3 Manetol 静注量差による Ca 再加凝固時間の変化

Manetol 静注量 cc	0cc	0.2cc	0.4cc	0.6cc	0.8cc	1.0cc
平均 Ca 再加凝固時間	1'55"	1'21"	1'29"	1'37"	2'01"	2'09"

(家兎 10 羽)

なお実験対照として、Manetol を静注しない血漿について、同様に Ca 再加凝固時間の測定を行い、これを基準として夫々の測定値を比較検討した。表 3 で判るように、家兎の実験で最も Ca 再加凝固時間の短縮を示すのは、実験対照の静注しない血漿のそれと比較して、Manetol 0.2cc を静注した場合である。0.4cc 及び 0.6cc を静注した場合がこれに続いて凝固時間が短縮するが、0.8cc 及び 1cc の静注では、逆に実験対照の 1'55" より延長してくる。即ち、この事実は Manetol の投与量の

問題に関連して、過量の投与では、凝血に対しむしろ効果的でない事を示唆している。

4) Manetol の血餅収縮能及び血餅収縮量に及ぼす影響

表4は、家兎10羽を用いて観察した、Macfarlane 法による血餅収縮能 (C.R) 及び血餅収縮量 (C.V) である。表中の (1) は、Manetol 0.6cc を静注後 30 分して採血したものを、同一動物の注射前の血液の (C.R) 及び (C.V) に比較したものである。表中の (2) は、

表4 血餅収縮能 (C.R.) 及び血餅量 (C.V.) (Macfarlane)

(1) Manetol 0.6cc 静注の場合

		平 均 値	
		注 射 前	注 射 後
家 兎 10 羽	C.R%	52.2	57.0
	C.Vcc	23.9	21.6

(2) Manetol 0.2cc 静注の場合

		平 均 値	
		注 射 前	注 射 後
家 兎 10 羽	C.R%	54.4	59.2
	C.Vcc	22.8	20.5

Manetol 0.2cc を静注した血液で、同様に実験観察した成績である。静注した Manetol の量は、0.2cc でも 0.6cc でも大差はないが、血餅収縮能は、上清の量が数字で出ているだけ、下の血餅量が収縮している事になる。血餅量はそのまま数字に表現されている。即ち、Manetol を静注すると、血餅の収縮が強くなり、血餅量は従つて対照より小さくなってくる。血餅がより強く収縮する事がわかる。しかも、大差はないが、0.2cc を静注した場合の方が効果が強く現れているようである。

5) Manetol の血漿凝固時間に及ぼす影響。

表5は、Manetol を家兎に静注して 30 分後に採取した血液の凝固時間を、Lee and White 法によつて 10羽の家兎について測定した値の平均値である。前項の場合と同様に 0.2cc 及び 0.6cc を静注し、これを Manetol を静注しない時の平均値と比較検討したものである。その成績は、明らかに Manetol の静注で凝固時間の短縮がみられるが、0.2cc 及び 0.6cc の静注例の間の差異は大差ないようである。

表5 血液凝固時間 (Lee and White 法)

1) Manetol 0.6cc 静注の場合 家兎 10 羽

	注 射 前	注 射 後
平均凝固時間	6'01"	5'26"

2) Manetol 0.2cc 静注の場合 家兎 10 羽

	注 射 前	注 射 後
平均凝固時間	5'57"	5'08"

6) Manetol の組織液添加正常血漿に対する作用

実地臨床において、手術の際に、前もつて Manetol を静注しておく、あるいは、局所に注射しておく、手術時に組織を切開しても、切開創からの出血は容易に凝血してとまり易い。遠隔の部位で静注したのに、何故切つた場所で凝血し易くなるか、これを考えてみた。先づ切つた場所出血した血液は、切られた組織の組織液と第一に接触する事になる。そこで実験的に、家兎腹壁の皮下に直径 6mm の有孔ビニール管を無菌的に挿入して、その管内に組織液を貯溜させた。これを 0.1cc 宛使用して表6のように、50%及び 20%にうすめた Manetol

表6 正常血漿の組織液及び Manetol による影響
家兎血漿 8 例

	血漿+生食水	血漿+組織液	血漿+組織液+50% Manetol	血漿+組織液+20% Manetol
平均 Ca 再加凝固時間	1'15"	1'04"	55"	48"

液の 0.1cc を家兎血漿に加えて、Ca 再加凝固時間を測定した。対照として、a) 血漿に生理的食塩水を加えたもの、及び b) 血漿に組織液を加えたもの、夫々の Ca 再加凝固時間を測定、比較して見た。使用家兎は 8 羽である。即ち、実験対照に比較すると、組織液を加える事により、表6に示すように Manetol 加血漿の凝血作用は、著しく増強される。即ち、局所の組織液が Manetol の局所止血効果を増強しているものと考えられる (局所組織 Thromboplastinogen の活性化)。実地臨床的に Manetol 液を皮下や筋肉に、局所麻酔液と共に使用しても凝血作用が顕著で、出血に対して有効である訳である。

7) 濾紙 Chromatography

附. Amino 酸抽出液の正常血漿に対する作用

表7は、独乙 Leverkusen の Bayer 本社で Paper

表 7 Paper Chromatograph にて分離せる物質

アルギニン	
セ デ ン	
○グリコール	○ノルバリン
グルタミン酸	フェニールアラニン
トレオニン	核 酸
アラ ー ン	アデノシンフオスファート
プロ リ ン	
チ ロ ジ ン	
○チステイン	
メチオニン	
バ リ ン	

chromatography で、Manetol 液を分離した物質 (Amino 酸) の名称である。○印は、我々が当教室で同じく Manetol 液を Paper chromatography で分離した結果、認める事ができなかった物質である。他の○印以外の Amino 酸類は我々の分類したものと一致している。

我々は、実験的に Manetol 2cc を Chromatography 用濾紙 15 枚に浸し、80 重量% Phenol を溶媒として Manetol 液を分離した。しかして原点より滲透前線までを便宜上 3 つの分割に分けて見た。先づ、原点より上 1/3 を分割 1、中程 1/3 を分割 2。その上 1/3 を分割 3 と

表 8 正常血漿のアミノ酸抽出液による作用

1) 正常人血漿 16 例

	生食水+ 血漿	分割 1+ 血漿	分割 2+ 血漿	分割 3+ 血漿
平均 Ca 再加凝 固時間	1'54"	1'52"	1'42"	1'27"

2) 正常人血漿

	生食 水+ 血漿	分割 1+ 血漿	分割 2+ 血漿	分割 3+ 血漿	分割 $\left(\frac{1+2}{2}\right)$ + 血漿	分割 $\left(\frac{2+3}{2}\right)$ + 血漿	分割 $\left(\frac{3+1}{2}\right)$ + 血漿
平均 Ca 再加凝 固時間	1'08"	1'09"	52"	53"	55"	50"	1'09"

3) 家兎 8 羽

分割 3 より無機金属イオン分割のみ取り出し、抽出液より行つた Ca 再加凝固時間。

	生食水+血漿	無機金属イオン 抽出液+血漿
平均 Ca 再加 凝 固 時 間	1'15"	1'14"

した。この各々の分割を pH 5.6 の注射用蒸溜水で、夫々 40cc で滲出させ、50°C で濃縮して夫々を 2cc とした。この 2cc に濃縮されたものを各々から 0.1cc づつ取り、上述した通りの方法で Ca 再加凝固時間を測定し、別に対照として 0.1cc の生理的食塩水を使用して、同様に Ca 再加凝固時間を測定した。側定に使用した血漿は、正常人 16 例の血漿である。その実験成績は表 8 に示した通りである。表 8 の 1) では、分割 2 及び 3 に凝固時間の短縮を認める。表 8 の 2) でも同様に分割 2 及び 3 には凝固作用の短縮を認める。しかし、その各々の分割の相互の間には、いかなる関係があるかを知るために、分割 1 及び 2 を等量に混合したものを 0.1cc、同様に (2+3)、(3+1) の分割も 0.1cc ずつを取り、同様の実験を行なつた所 (2+3) の分割で最も強く凝固作用を認めた。表 8 の 3) は、Phenol を溶媒とした展開濾紙上で、最上部の滲透前線の約 1cm 位の幅の間に、Fe イオンを主とする金属イオンが集っている事が認められたので、こゝを 1.5cm 幅に切つて、その内容を抽出した。この抽出液を濃縮したものについて同じように Ca 再加凝固時間の測定を行なつた所、対照試験との間に殆んど差をみとめられなかつた。結局、Manetol 中の最も有効な凝固促進物質は、2 と 3 の分割、殊に 3 の分割中にあるらしい事が明らかとなつた。この 2 及び 3 の分割を 4°C で低温乾燥すると、第 2 分割は直径 0.5mm 位の立方晶形結晶として、第 3 分割は直径 1.5mm の斜方晶形結晶として得られる。なお第 2 及び第 3 分割中に展開された夫々のアミノ酸は、第 2 分割中には、Lysine, Arginine, Threonine, Histidine, Alanine, 第 3 分割中には Valine, Leucine, Proline, Phenylalanine, Methionine 等を含有している。但し、Manetol 液の血液凝固作用がアミノ酸以外の物質にも当然含まれているだろうという事は、考慮しなければならない。殊にこの第 3 分割中には、Adenosinphosphate も混入するために、Amino 酸だけが有効成分だとは確信はできない。

総 括 及 び 考 按

止血剤の効果を判定する事は、臨床上の様々な条件が入ってくるし、又個々の使用症例によつても相当違ふので、非常に困難な場合が多い。我々は上述のような実験成績から Manetol の止血作用を考按すると、各実験とも主眼点は Manetol の凝血作用に焦点が絞られている。これは緒言でも述べたように、Manetol に止血効果のある事は、多くの臨床医家の報告にある通りで、一般にも認められている。たゞその実験成績として知られ

ている出血時間の短縮については、田村、門脇、富垣、大森、福田等をはじめ多くの研究者の報告が一致しているが、凝血時間に関しては、Dr. W. Bolle 及び山田等の一部研究者が、短縮を示さないと言う報告を出しているに過ぎない。そこで我々は事の真偽を確かめる意味において、凝固時間を中心として本研究を開始したのである。その結果は我々の実験成績全体が示している通り、Manetol の凝固時間を短縮する作用が、充分に認められたのである。しかもその凝固作用は、生体内においてのみ起り、試験管内反応は起らないと言われていたが、我々の実験では明らかに試験管内でも反応がみられた。この点は、後藤の報告とは一致しない。

注目に値する実験の一つは、Manetol の濃度別による凝血時間の測定である。前項に示したように、Manetol の20～10%の濃度のものを使用した時が、最もよい凝血効果を示していて、100%の濃度では実験対照として生理的食塩水を使用した場合と大差がない。この事実は、牛脳の組織性 Thromboplastine である Trostin の濃度別の Ca 再加凝固時間の測定において、1～20%の領域に最も強い凝血時間の短縮を認めると云う武井の報告と相通ずるものがある。

Manetol 1Ample を静注した後で採取した血漿の Ca 再加凝固時間は、正常人の場合には、推計学上でも有意の差を認められる位短縮しているが、家兎に 1Ample を静注した場合、逆に凝血時間の延長を起してくる。この事実から、実験3における成績、即ち、表3に示したような投与量の問題が生じてくる。即ち、家兎に Manetol を静注した場合、0.2cc を静注した後の測定が最も凝固時間の短縮が強くあらわれ、1cc 静注した時の測定値は逆に延長をきたしている。実験では Manetol を 0.2cc 乃至 0.6cc の間を投与した場合が有効であると考えられる。そこで再び家兎で、Macfarlane の血餅収縮能及び血餅収縮量と、Lee and White 法による血液凝固時間の測定を、0.2cc 及び 0.6cc 静注してから行つて見た所、共に凝固作用の増進が著明に認められた。この事実を基礎として、人に対する Manetol の投与量を考えて見ると、家兎の総血液量を Boycott の体重の5.4%と見做し、正常人の血液量を体重の7～8%と見做して換算すると、正常人に対しての最も効果的な Manetol の投与量は、静注の場合、6～7cc であろうと推定できる。但し、これはあくまで推論に他ならない、Manetol の投与量に関しては、大藤は出血患者に対し、最初 2cc まで静注し、その後は、24 時間以内に 7～8cc の大量

筋注を行つた所、所期の効果があつて、且つ副作用はみられなかつたと述べている。又、土橋は腹腔内の出血症例に Manetol を使用し、2 日間に 11 本の筋注を行い、止血し難いと云われていた腹腔内出血を完全に止血せしめている。又、大森は尿路出血に際し、Manetol を使用しているが、1Ample では効力がおとるために、1回 2Ample 宛を用い、数回連続投与して効果をあげている。これらの報告から考えて Manetol は許されるならば、成人の場合は、6～7cc の大量投与をして、以後止血の目的を完成する迄は維持量を与えるべきかとも考えられる。これはあくまでも推論ではあるが、考えられる事と信ずる。

実験6及び7は、主に Manetol が組織液を混合した場合の止血に及ぼす効果と、Paper chromatography で分析、抽出した Amino 酸を使用して凝血作用を観察したものである。殊に組織液については、大藤及び田村等は蒸留水で薄めた Manetol を浸したガーゼタンポンを局所にあてがつて、止血効果があつたと報告している。局所組織に Manetol を注射しておいてから切開すると出血が少ないと云う白岩の報告もある。これらの報告から考えても、組織液内の組織 Thromboplastinogen が手術操作などに因つて活性化され、それ自体直接凝血効果を示すが、これに更に Manetol が作用してその効力を一層促進させるものと考ええる。しかれば Manetol の有効成分は何かというと、Manetol の主構成成分である Amino 酸がその主役を演ずるものと考えられる。併し、Manetol 中には Amino 酸以外の物質も色々含まれている事は当然考慮されるので、Amino 酸のみに止血作用があるとは勿論云えない。我々が実験的に分離した最も有効な Fraction 中の Amino 酸のいくつか、凝血に重要な役割を演じているだろうと想像できるわけである。

結 語

1. 我々は Thromboplastin 製剤の Manetol の作用を、その凝固作用に焦点を絞リ、種々研究を行つた。

2. Manetol は、直接血漿に作用させても、静注しても共に血液凝固を促進する。正常人の血漿及び家兎血漿に対する最も有効な Manetol の濃度は、Ca 再加凝固時間を指標として観察すると、Manetol 液の20%～50%位の稀釈液である。特に10%～20%の液で最も強く凝固を促進する。

3. Manetol を家兎に静注した場合、0.2cc～0.6cc を静注した時が最も凝固を促進させる。就中、0.2cc 投与

の際が最高である。

4. 家兎で最も著効を奏した投与量から換算して見ると、成人の場合は、6~7cc (但し静注) の投与が、最効果あるものと推定できる。

5. 予め Manetol を与えておいた場合の、手術時などの切開創における止血作用は、その一因子として、局所の組織液内の組織 Thromboplastinogen が切開で活性化されて、これが有力に凝血に関与するものと考えられる。

6. Manetol の止血作用は、その主成分たる数種の Amino 酸が主役を演ずるものではないかと想像される。

7. 各種の実験中、Manetol の副作用は認められなかった。

参考文献

- 1) Boll, W: Dtsch. med. Wschr. 51, 2092.
- 2) 稲田務他: 日本臨床, Vol. 10, No. 12, 1952.
- 3) 田村峯雄他: 綜合臨床, Vol. 3, No. 2, 1954.
- 4) 石倉武雄他: Manetol 文献集 1.
- 5) 馬場正次他: 文献集 1.
- 6) 大森敏直他: Manetol 文献集 2.
- 7) 後藤修二他: 耳鼻咽喉科, Vol. 29, No. 6, 1957.

8) 大藤敏三他: 耳鼻咽喉科, Vol. 29, No. 7, 1957.

9) 山田 佐: Manetol 文献集 3.

10) 土橋秀考他: Manetol 文献集 3.

11) 松村敏之: 臨床皮膚泌尿科, Vol. 12, No. 2, 1958.

12) 白岩俊雄: 鼻腔, 咽頭領域の出血に関する研究 (宿題報告)

13) 武井直人: 東京医科大学雑誌, Vol. 17, No. 4, 1959.

14) 福武勝博, 菅野浩和: 血液凝固検査法.

15) 柴田村治: 濾紙クロマトグラフィー法の実験.

16) 安東洪次他: 動物実験法.

本研究に当り御援助下さった吉富製薬株式会社バイエル薬品部に感謝します

(本論文の要旨は、昭和 35 年 11 月 13 日、日本耳鼻咽喉科学会関東地方会、第 373 回例会において発表した。)

(原稿到着=昭和 36.7 月急載)

●文献送呈

薬効追加

社保適用

滲出性中耳カタルに...

セファランチン

耳鳴、耳閉、難聴を主訴とするいわゆる滲出性中耳カタルに対しては従来局所療法として鼓膜穿刺や耳管通気等が行われておりますが、セファランチンは全身の薬物療法の一つとして今回薬効が追加になり社会保険も適用されますので、是非一度御試用賜ようお願い致します。

用法・用量 1回2~5mgを皮下又は静注
包装 錠剤 0.1mg・1mg・5mg (1×10錠)
0.2mg・2mg・10mg (2×10錠)

製造販売 化研生薬株式会社
中 社 東京都中央区日本橋本町2-1(三井中三寺館)
営業所 大阪市東区瓦町2-58(瓦町五軒ビル)

特 許 有 限 公 司 島 根 薬 品 株 式 有 限 公 司