臨床薬理

血小板・血液凝固・線溶に対する Melilotus—Proxiphylline 製剤 (Theo-Esberiven) の効果*

安 永 幸二郎**

Key words: Melilotus-proxiphylline, platelet adhesiveness, platelet aggregation, antithrombotic drug, hemorrhago-thrombogram

緒 言

冠状動脈硬化症や脳動脈硬化症などの発生および進展には複雑な因子が関連しているが、これらにおける血栓の形成には血管壁の障害とともに血液性状、とくに血小板機能の増強や血液凝固の亢進、線溶の低下など、いわゆる血栓傾向の存在が極めて重要な役割をもつものである。したがってこれら疾患の治療ないし予防においては、単に血管拡張ないし循環の促進のみならず、かかる血液性状の改善が望まれる趨勢にある。

Melilotus-proxiphylline 製剤 (以下 (Melilot-P と略す; Theo-Esberiven®) は北欧特産のメリロート草 *Melilotus officinalis* の花葉より抽出した *Melilotus extract* に rutin を加えた *Melilotus-rutin* 製剤 (以下 Melilot-R と略す; Esberiven®) に xanthine 誘導体の β -hydroxypropyl theophylline (proxiphylline) を配合し、Melilot-R の静脈還流の増加、リンパ循環の促進作用に加えて、動脈血流の増大をも期待したもので、表1の如き組成を有し、いわゆる総合循環不全治療剤として奨用されている。

われわれは今回 Melilot-P の抗血栓作用を知るために、正常人に本剤を静注した時の血小板、血液凝固、線溶の態度について検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 対象ならびに投与方法

1. 対 象

検査の対象は健康な男子 volunteer 6名 (24~43才, 30±7才) で、検査は早朝空腹時に行った。

2. 投与方法

Melilot-P (Theo-Esberiven) の2管4mlを肘静

表1 Melilotus-proxiphylline 製剤 (Theo-Esberiven) の組成

	1錠	1管(2ml)
Melilotus extract	12.5mg	100mg
rutin	12.5mg	50mg
proxiphylline	60.0mg	240mg

脈より静注した。

II. 検 査 方 法

1. 採血方法

静注前および静注後10分に採血して検査を行った。

検査項目は著者の考案した Hemorrhago-thrombogram の検査項目15について行い、出血時間を除いて1回の穿刺による採血ですべての検査を実施した。採血は血小板粘着測定管 (医学書院器械) の対照用のポリビニール管に25mlプラスチック注射器をつけ、19G注射針によって行った。穿刺後血液が入った際に秒時計を始動、22mlの血液をスムーズに採血し、ついで注射筒はそのままにして、三方活栓を切換え、自動採血器を始動して、ガラスビーズ入りポリビニール管を通じて2mlプラスチック注射器に約1mlの血液を採血し (自動採血器は30秒で正確に注射器の2ml目盛まで吸引するが、ガラスビーズ管内の空気が0.5ml程度あるために採血量は約1mlとなる)、EDTA-2Na 約1mgを入れたプラスチック小容器に移してすばやく混和した (血小板粘着能)。つづいて25ml注射器より、約0.5mlを同様に EDTA-2Na 入り容器に入れて混和し (血小板数、血小板粘着能)、0.36mlをトロンボエラストグラフのキューベットに入れ (採血時の秒時計が3分になったら始動)、5mlをプラスチック試

* Effect of melilotus-proxiphylline (theo-esberiven) on platelets, blood coagulation and fibrinolysis.

** 京都大学医学部第一内科, Kojiro YASUNAGA: The First Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.

図1 Melilotus-Proxypheyliline 投与前後の Hemorrhago-thrombogram.

験管に入れて 37°C の恒温槽にたて（血餅退縮およびプロトロンビン消費），一滴をヘマトクリット用毛細管にとり（血餅退縮，血小板数），約 2 ml を少量のヘパリンを入れたプラスチック容器にとり（血液粘度），残り約 14 ml はその $\frac{1}{10}$ 量の 3.8% クエン酸ナトリウムと混じて，1,200rpm，10 分間の遠沈によって多血小板血漿を分離（血小板凝集能，血小板第 3 因子能），さらに 3,000rpm，30 分間遠沈して乏血小板血漿を分離した（プロトロンビン時間，活性部分トロンボプラスチン時間，ヘパリン抵抗，血漿フィブリノゲン，血漿塊溶解時間，euglobulin 溶解時間）。以上の採血終了後，耳朶を穿刺して，出血時間の測定を行った。

2. 検査方法

1) 血液粘度：ヘパリン血を用い，micro cone-plate viscometer¹⁾ (Brookfield Engineering Laboratories, Inc.; 柳本商事) によって測定した。測定条件は 37°C で，spindle の回転数は 30rpm (shear rate は 115/sec.) で行った。

2) 血小板数：トーア自動血球計数器（ミクロセル

カウンター CC-1002 及び血小板ユニット PA-701) (東亜医用電子) により算定した。

3) 出血時間：Duke 法²⁾ により，穿刺には disposable の Blood Lancet (フェザー工業) を用いた。

4) 血餅退縮：Tocantins 法³⁾ によった。すなわち，血液 5 ml をプラスチック試験管にいて 37°C の恒温槽におき，凝血完了後，2 時間そのまま静置したのち凝血塊を除き，2,000rpm で 10 分間遠沈して，析出血清量を測定し，この血清量の血液量に対する比率を S (%) とし， $\frac{S}{100-Ht} \times 100$ (%) をもって血餅退縮率とした。

5) プロトロンビン消費：Sussman の方法⁴⁾ に準じて行なった。すなわち，凝血完了後の血清は血餅退縮測定の際得られた血清を用い，その $\frac{1}{10}$ 量の 3.8% クエン酸ナトリウムを加えて凝固の進行を停止させ，37°C で 5 分間加温した。同様に 37°C で 5 分間加温した Simplastin-A 液 0.2 ml にこの血清 0.1 ml を加えて凝固時間を測定した。

6) 血小板粘着能：Salzman 法⁵⁾ に準じた上述の血

表2 Melilotus-proxyphylline 投与前後の

No.	Name	Age Sex	Test Tested	Blood Viscosity (cps.)	Platelet Count ($\times 10^4$ / cmm)	Bleeding Time (min.)	Clot Retraction (%)	Prothrombin Consumpti- on(sec.)	Platelet Adhesive- ness (%)
1	N. H.	43 M	Before Melilot-P After Melilot-P	5.05 5.67	20.4 17.8	1.5 2.5	32.1 35.7	20.6 19.6	59.8 48.3
2	T. K.	24 M	Before Melilot-P After Melilot-P	4.84 5.76	24.7 17.5	2.5 1.0	28.8 26.9	21.3 20.3	31.6 12.0
3	M. T.	26 M	Before Melilot-P After Melilot-P	5.16 5.32	38.6 24.3	2.0 1.0	52.8 42.6	23.3 23.5	70.2 58.0
4	K. S.	26 M	Before Melilot-P After Melilot-P	4.63 4.69	21.4 18.1	2.0 2.0	56.1 59.6	19.4 18.8	50.9 13.3
5	T. S.	31 M	Before Melilot-P After Melilot-P	4.18 4.69	19.5 17.1	3.0 1.5	65.4 50.0	22.5 21.7	55.9 48.3
6	K. U.	31 M	Before Melilot-P After Melilot-P	5.22 4.60	15.2 13.4	2.0 2.0	26.7 29.2	23.7 22.3	64.5 56.7
Mean $\pm$ S.D.			Before Melilot-P After Melilot-P	4.84 $\pm$ 0.40 5.12 $\pm$ 0.53	23.3 $\pm$ 8.1 18.0 $\pm$ 3.6	2.2 $\pm$ 0.5 1.7 $\pm$ 0.6	43.7 $\pm$ 16.5 40.7 $\pm$ 12.6	21.8 $\pm$ 1.7 21.0 $\pm$ 1.8	55.5 $\pm$ 13.5 39.4 $\pm$ 21.1
Statistical significance				N. S. *	P<0.05	N. S.	N. S.	P>0.02	P<0.05

* N.S. : Not significant

表3 血小板の ADP 凝集および Epinephrine 凝集に及ぼす Melilotus-proxyphylline の影響

No.	Name	Age Sex	Test Tested	Platelet Aggregation induced by ADP				Platelet Aggregation	
				1 min.	3 min.	10 min.	MA R	1 min.	3 min.
1	N. H.	43 M	Before Melilot-P After Melilot-P	31.0 17.6	26.8 12.0	22.5 11.5	31.0 17.6	34.5 31.4	42.9 39.2
2	T. K.	24 M	Before Melilot-P After Melilot-P	24.3 9.9	19.1 3.3	17.8 3.3	24.3 9.9	52.3 36.5	93.0 76.0
3	M. T.	26 M	Before Melilot-P After Melilot-P	21.8 13.6	10.2 6.8	5.4 0	21.8 13.6	55.0 55.0	86.3 100.0
4	K. S.	26 M	Before Melilot-P After Melilot-P	82.2 59.6	99.3 71.9	100.0 76.0	100.0 76.0	21.4 21.4	31.7 18.6
5	T. S.	31 M	Before Melilot-P After Melilot-P	N. T. * N. T.	N. T. N. T.	N. T. N. T.	N. T. N. T.	N. T. N. T.	N. T. N. T.
6	K. U.	31 M	Before Melilot-P After Melilot-P	67.6 48.0	89.9 63.5	89.9 72.3	89.9 72.3	47.0 47.0	85.2 81.9
Mean $\pm$ S.D.			Before Melilot-P After Melilot-P	45.4 $\pm$ 27.6 29.7 $\pm$ 22.5	49.1 $\pm$ 42.1 31.5 $\pm$ 33.3	47.1 $\pm$ 44.3 32.6 $\pm$ 38.2	53.4 $\pm$ 38.2 37.9 $\pm$ 33.1	42.0 $\pm$ 14.0 38.3 $\pm$ 13.1	67.8 $\pm$ 28.3 63.1 $\pm$ 33.3
Statistical significance				P<0.01	P<0.02	P<0.01	P<0.01	N. S. **	N. S.

* N.T. : Not tested ** N.S. : Not significant

血小板・血液凝固・線溶の検査成績

Thrombelastogram			Heparin Resistance (%)	Prothrombin Time (sec.)	Activated PTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)	Plasma Clot Lysis Time (days)	Euglobulin Lysis Time (hrs)
r (min.)	k (min.)	ma (mm)						
13.5	6.0	43	104.2	11.7	38.6	366	9	11
13.5	5.5	49	100.0	11.9	35.1	342	5	5
15.0	5.0	41	100.0	12.3	40.1	298	9	9
15.5	5.5	43	100.0	12.5	45.4	328	12	8
13.5	6.0	47	100.0	12.8	48.6	390	12	10
15.0	6.5	48	100.0	12.8	43.6	372	13	6
12.0	5.5	41	108.7	11.4	32.9	312	8	24
13.5	5.0	40	119.0	10.8	30.3	312	5	24
13.5	5.0	37	100.0	10.4	30.1	276	14	8
12.0	5.5	39	113.6	10.7	28.6	222	7	19
12.5	6.5	42	108.7	10.8	31.9	242	14	9
12.0	6.0	44	113.6	10.8	32.6	262	14	11
13.3±1.0	5.7±0.6	42±3	103.6±4.3	11.6±0.9	37.0±6.9	314±55	11±3	12±6
13.6±1.5	5.7±0.5	44±4	107.7±8.7	11.6±0.9	35.9±7.0	306±55	9±4	12±8
N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.

induced by Epinephrine

10 min.	MA R
85.1	85.1
74.5	74.5
100.0	100.0
86.8	86.8
91.6	91.6
100.0	100.0
75.9	75.9
17.9	21.4
N. T.	N. T.
N. T.	N. T.
92.6	92.6
85.2	85.2
89.0±9.0	89.0±9.0
72.9±32.0	73.6±30.5
N. S.	N. S.

小板粘着測定管のガラスビーズ管を通過した血液について自動血球計数器を用いて血小板数の算定を行ない(B), 2) の血小板数(A)との差(粘着血小板)のAに対する比率 $\frac{A-B}{A} \times 100(\%)$ を血小板粘着率とした。

7) トロンボエラストグラム: Hartert⁶⁾ に準じて行ない, r, k および ma の値を計測した。なお Hemorrhago-thrombogram (図1) には ma 値を示した。

8) ヘパリン抵抗: Holger-Madsen の方法⁷⁾ に準じて行い, 成績は著者の考案したヘパリン抵抗率で表現した。すなわち, 被検血漿 0.1ml 2本に, 1本には生食水 0.1ml, 他の1本には 1 μ g/ml のヘパリン液を加え, それぞれ 37°C の恒温槽で5分間加温後, 10u/ml のトロンビン液 0.1ml を加えて凝固時間を測定した。正常血漿についても同様に行った。そして被検血漿のヘパリン・トロンビン時間/生食・トロンビン時間と正常血漿のヘパリン・トロンビン時間/生食・トロンビン時間を出し, 後者に対する前者の比率(%)を被検血漿のヘパリン抵抗率とした。

9) プロトロンビン時間: Quick 1段法⁸⁾ を行ない, トロンボプラスチンは Thromboplastin, Liquid (Hyland) を用いた。

6 : 80

図2 血小板のADP凝集に及ぼす Melilotus-proxyphylline の影響.

図3 血小板 Epinephrine 凝集に及ぼす Melilotus-proxyphylline の影響.

10) 活性部分トロンボプラスチン時間 (活性PTT) : Langdell の方法⁹⁾に準じ、活性部分トロンボプラスチンは activated Trombofax Reagent (Ortho Diagnostics) を用いた。

11) 血漿フィブリノゲン : Quick の方法¹⁰⁾に準じた。すなわち、30倍に希釈した 1 ml の血漿に 0.2M CaCl_2 /ml を添加して 37°C の恒温槽中に30分間静置し、フィブリノゲンをフィブリンに転化させ、これをガラス棒でまきとり、蒸留水で洗浄後、10% NaOH 0.5ml を加え、沸騰浴中に15分間浸して加水分解させた。これを蒸留水で 25ml に希釈し、その 5 ml にフェノール試薬 0.5ml, 20% NaCO_3 3 ml を加えて室温に30分間放置したのち光電比色計でクロジンを測定し、フィブリノゲン量に換算した。

12) 血漿塊溶解時間 : Ratnoff 法¹¹⁾に準じ、被検血漿 0.5ml に 60u/ml のトロンビン 0.1ml を加えて凝固させ、37°C の孵卵器内において14日まで溶解の状況を観察した。

13) Euglobulin 溶解時間 : von Kaula の方法¹²⁾に準じた。すなわち被検血漿 1.0ml を冷水で20倍に希釈し、これを0.2%酢酸で pH 5.2 にして、0 ~ 4°C で30分放置後遠沈し、その沈渣を硼酸食塩緩衝液(pH 7.75)で0.5ml に溶解した euglobulin に、300mg/dl のフィブリノゲン 0.5ml を加え、60u/ml のトロンビン生食液 0.2ml を加えて凝固させた。これを37°C の恒温槽にたてて、完全溶解までの時間を自動写真撮影装置 (東洋製作所) によって測定した。

14) 血小板凝集能 : Born¹³⁾および O'Brien¹⁴⁾の方法に順じ、Dual Sample Aggregometer, Model DP-247 (Sienco, Inc.; 二光器材) を用いて、ADP 凝集および epinephrine 凝集の測定を行った。ADP 凝集は多血小板血漿 0.9ml に $2 \times 10^{-5}\text{M}$ の ADP 液 0.1ml を加え (ADP 最終濃度 : $2 \times 10^{-6}\text{M}$)、epinephrine 凝集は多血小板血漿 0.9ml に $2.5 \times 10^{-5}\text{M}$ の epinephrine 液 0.1ml を加えた (epinephrine 最終濃度 : $2.5 \times 10^{-6}\text{M}$)。そして凝集した多血小板血漿の透光度の、乏血小板血漿の透光度に対する比率を血小板凝集率とし、ADP ないし epinephrine 添加後1分、3分、10分における血小板凝集率および最大凝集率 (maximum aggregation rate:MAR) を求めた。なお Hemorrhago-thrombogram (図1) には血小板 ADP 凝集の3分値を示した。

III. 検 査 成 績

1. 血液粘度 : Melilot-P 投与前後の血液粘度の平

均をみると、投与前 $4.84 \pm 0.40\text{cps}$ 、投与後 $5.12 \pm 0.53\text{cps}$ であり、投与による有意の影響は認められなかった (表2, 図1)。

2. 血小板数 : Melilot-P 投与前後の血小板数の平均をみると、投与前 $23.3 \pm 8.1 \times 10^4/\text{cmm}$ 、投与後 $18.0 \pm 3.6 \times 10^4/\text{cmm}$ であって、投与後若干の減少傾向が認められた (表2, 図1)。

3. 出血時間 : Melilot-P 投与前後の出血時間の平均をみると、投与前 2.2 ± 0.5 分、投与後 1.7 ± 0.6 分であり、投与による有意の影響は認められなかった (表2, 図1)。

4. 血餅退縮 : Melilot-P 投与前後の血餅退縮の平均をみると、投与前 $43.7 \pm 16.5\%$ 、投与後 $40.7 \pm 12.6\%$ であり、投与による有意の影響は認められなかった (表2, 図1)。

5. プロトロンビン消費 : Melilot-P 投与前後のプロトロンビン消費の平均をみると、投与前 21.8 ± 1.7 秒、投与後 21.0 ± 1.8 秒であって、投与前後あまり差異を認めなかったが、推計学的には一応有意の減弱 ($p > 0.02$) を示した (表2, 図1)。

6. 血小板粘着能 : Melilot-P 投与前後の血小板粘着能の平均をみると、投与前の $55.5 \pm 13.5\%$ に対し、投与後は $39.4 \pm 21.1\%$ とかなりの減少が認められ、推計学的にも投与後有意の減少 ($p < 0.05$) を示した (表2, 図1)。

7. トロンボエラストグラム : Melilot-P 投与前後のトロンボエラストグラム各値の平均をみると、r 値は投与前 13.3 ± 1.0 分、投与後 13.6 ± 1.5 分、k 値は投与前 5.7 ± 0.6 分、投与後 5.7 ± 0.5 分、ma 値は投与前 $42 \pm 3\text{mm}$ 、投与後 $44 \pm 4\text{mm}$ であり、いずれも投与による有意の影響は認められなかった (表2, 図1)。

8. ヘパリン抵抗 : Melilot-P 投与前後のヘパリン抵抗の平均をみると、投与前 $103.6 \pm 4.3\%$ 、投与後 $107.7 \pm 8.7\%$ であり、投与による有意の影響は認められなかった (表2, 図1)。

9. プロトロンビン時間 : Melilot-P 投与前後のプロトロンビン時間の平均をみると、投与前 11.6 ± 0.9 秒、投与後 11.6 ± 0.9 秒であり、投与による有意の影響は認められなかった (表2, 図1)。

10. 活性PTT : Melilot-P 投与前後の活性PTTの平均をみると、投与前 37.0 ± 6.9 秒、投与後 35.9 ± 7.0 秒であり、投与による有意の影響は認められなかった (表2, 図1)。

11. 血漿フィブリノゲン : Melilot-P 投与前後の血

漿フィブリノゲンの平均をみると、投与前 314 ± 55 mg/dl、投与後 306 ± 55 mg/dl であり、投与による有意の影響は認められなかった(表2, 図1)。

12. 血漿塊溶解時間: Melilot-P 投与前後の血漿塊溶解時間の平均をみると、投与前 11 ± 3 日、投与後 9 ± 4 日であり、投与後若干の短縮傾向を示したが、推計学的には有意ではなかった(表2, 図1)。

13. Euglobulin 溶解時間: Melilot-P 投与前後の euglobulin 溶解時間の平均をみると、投与前 12 ± 6 時間、投与後 12 ± 8 時間であり、投与による有意の影響は認められなかった(表2, 図1)。

14. 血小板 ADP 凝集: Melilot-P 投与前後の血小板 ADP 凝集は、脂血症を呈して血小板凝集の測定が困難であった第5例(T.S.)を除く5例について行ったが、これら5例の1分値、3分値、10分値および MAR の平均をみると、1分値は投与前 $45.4 \pm 27.6\%$ に対し、投与後 $29.7 \pm 22.5\%$ 、3分値は投与前 $49.1 \pm 42.1\%$ に対し、投与後 $31.5 \pm 33.3\%$ 、10分値は投与前 $47.1 \pm 44.3\%$ に対し、投与後 $32.6 \pm 38.2\%$ 、MAR は投与前 $53.4 \pm 38.2\%$ に対し、投与後 $37.9 \pm 33.2\%$ であって、1分値 ($p < 0.01$)、3分値 ($p < 0.02$)、10分値 ($p < 0.01$)、MAR ($p < 0.01$) のいずれにおいても投与後有意の減少が認められた(表3, 図1, 2)。

15. 血小板 epinephrine 凝集: 血小板 epinephrine 凝集も第5例(T.S.)を除く5例について行ったが、これらの Melilot-P 投与前後の凝集をみると、第1例、第2例および第3例では投与後かなりの凝集抑制が認められ、とくに、第4例では二次凝集の消失が明らかであったが、第6例では殆んど影響を認めず、第3例ではむしろ凝集亢進を示した(図3)。そして1分値、3分値、10分値および MAR の平均では、1分値は投与前 $42.0 \pm 14.0\%$ で、投与後は $38.3 \pm 13.1\%$ 、3分値は投与前 $67.8 \pm 28.3\%$ で、投与後は $63.1 \pm 33.3\%$ 、10分値は投与前 $89.0 \pm 9.0\%$ で、投与後は $72.9 \pm 32.0\%$ 、MAR は投与前 $89.0 \pm 9.0\%$ で、投与後は $73.6 \pm 30.5\%$ であって、推計学的にはいずれも投与による有意の影響を示さなかった(表3)。

IV. 考 按

Melilotus extract には coumarin と flavonoids が含まれている。coumarin 誘導体の dicoumarol や cyclocoumarol などは肝臓におけるプロトロンビン生成に拮抗し、いわゆる経口抗凝血薬としてひろく用いられているところから、coumarin を含む Melilot 製

剤も類似の抗凝血作用を呈しはしないかと考えられて2, 3の検討が行なわれている。一方 flavonoids には bioflavonoids や rutin などがあって、これらは毛細血管透過性を低下させ、抵抗性を強化する方向に作用するものである。Boser ら¹⁵⁾(1960)は Melilot-R の血液凝固に及ぼす影響について、家兎に人の投与量に匹敵する 0.02 ml/kg を連続静注で投与した場合、4~7日後にプロトロンビン時間(Quick 値)は20~30%の下降を示したが、薬剤投与の持続や、薬剤投与量を10~100倍に増量してもそれ以上の低下はみられなかったことを報告している。また同時に行った Melilotus extract $0.35 \sim 1$ ml/kg, rutin $0.87 \sim 12.5$ mg/kg をそれぞれ1日量とした単独継続投与の成績では、血液凝固時間は若干の延長傾向を示し、プロトロンビン、第V因子、第VII因子については Melilotus extract によって第V因子の若干の低下が認められている。Shimamoto ら¹⁶⁾(1965)は Melilot-R の $1, 10, 20$ ml/kg の大量をマウスの腹腔内に注射して、出血時間、血液凝固時間およびプロトロンビン時間に対する影響を検討し、血液凝固時間は投与1時間後軽度の延長を認めたが、出血時間およびプロトロンビン時間の延長は認めなかったこと、また Melilot-R の $60, 120, 240, 480$ mg/kg の大量をラットに経口投与した際は出血時間および血液凝固時間には影響がなかったが、プロトロンビン時間には一部に若干の延長を認めたことを報告している¹⁷⁾。

福崎ら¹⁸⁾(1968)は冠硬化症患者15例に Melilot-P 4 ml を静注し、15分後に PTT は不変であったが、プロトロンビン時間は投与前の平均 13.2 秒が投与後平均 13.5 秒と僅かの延長が認められたが、フィブリノゲンについては投与前の平均 276 mg/dl が投与後平均 305 mg/dl とむしろ若干の増量を認めており、in vitro で証明した本剤の抗プロトロンビン作用と関連づけた説明を試みている。われわれが正常人に Melilot-P 4 ml を静注して10分後に血液凝固に及ぼす影響をみた成績では、プロトロンビン時間、活性 PTT とともに全く影響がみられず、トロンボエラストグラムやヘパリン抵抗なども有意の変動を示さなかった。

一般に coumarin 誘導体にみられる抗凝血作用は coumarin 自体には認められないとされており、上述の動物実験における血液凝固時間ないしプロトロンビン時間の若干の延長についてもヒトの臨床投与においてとくにとりあげる程のものではないと考えられる。

近時、血栓形成における血小板の役割が重要視されるようになって、抗血栓薬剤として、従来の抗凝血薬

とともに、血小板機能に対して抑制的作用を示す薬剤、いわゆる抗血小板剤が注目されている。Melilot-P の血小板に対する作用については、福崎ら¹⁸⁾は冠硬化症の患者15例に本剤4mlを静注して投与前と15分後を比較し、血小板数には有意の変化を示さなかったが血小板粘着率は田中氏法で検討した結果、投与前平均48.5%、投与後平均38.5%でかなりの減少を認めたことを報告している。

われわれの正常人5例にほぼ同様の条件で検討したガラスビーズ法の成績も明らかな減少が認められている。また血小板凝集に関しては、epinephrine 凝集では5例中3例に抑制効果を示したにとどまり推計学的な有意の抑制を示すに至らなかったが、ADP 凝集においては1分値、3分値、10分値、MARともに明らかな抑制効果が認められている。

正常なヒトの生体内では何らかの原因で血栓が形成され、あるいはされんとしても、homeostaticに線溶がはたらいてこれを溶解除去することによって定着器質化させないものである。すなわち、線溶の動態もまた血栓傾向に関してきりはずすことのできない重要性をもっているといえる。一般に線溶が低下している状態ではフィブリノゲンは増加していることが多い。したがって、緩やかな線溶の促進作用もまた抗血栓薬の一つの要件となり得る。

Melilot-Rの線溶に対する影響については、草場ら¹⁹⁾(1967)は末梢循環障害患者25例に本剤2mlを朝夕2回継続静注して、開始前と20~22日後を比較して、腫張の消退、静脈圧の下降、消炎などの臨床効果とともに、euglobulinおよびeuglobulin+SKによる標準平板および加熱平板の溶解面積において、投与後明らかな線溶能の増強を認めている。

しかし、一方福崎ら¹⁸⁾は前述の如くMelilot-P 4mlの1回投与においてはむしろフィブリノゲンの増量を認めており、標準平板法におけるeuglobulinの溶解面積についても変化を認めなかったことを報じている。われわれの今回の成績ではフィブリノゲンには変化がみられず、血漿塊溶解時間では若干の短縮傾向を示したが、推計学的には有意差を認めるに至らず、euglobulin溶解時間でも影響を認めなかった。

Schultheissら²⁰⁾(1963)は狭心症患者30人に1g/kgの脂肪を与えると、3~8時間後に狭心症々状とともに血管内に著明なsludge現象(沈泥現象)がみられたこと、予めMelilot-R(Esberiven)の投与を行ったものではこれらの症候ならびにsludge現象がほとんどみられなかったことから、本剤の有効性をかか

るsludge形成の防止によって説明しようとしている。sludge現象は血液中の赤血球の集塊形成であり、彼はこれを“latente Gerinnung”(潜在性凝血)と称しているが、たしかにこのような凝固準備状態ともいえる段階で適切な対策をたてることが、血栓が形成されてからその溶解を考えるよりも賢明なことは論をまたない。かかるsludge現象を惹起する要因として彼は脂血症をあげているが、血小板粘着、凝集能の亢進も当然関与することが考えられる。Melilot-Pに認められた血小板機能の抑制効果をもってしても、かかるsludge現象の改善はある程度納得されるように思われる。

さらに血行動態も重要な関連がある。われわれは血行に關与する因子として血液粘度をとりあげ、これに対するMelilot-Pの影響をあわせ検討したが、少くとも正常人における1回投与の場合には有意の減少は認められなかった。

総 括

Melilotus-proxyphylline 製剤(Theo-Esberiven)の血小板、血液凝固、線溶に対する効果について検討を行った。

正常男子6名(24~43才)に本剤2管4mlを静注し、静注前と静注後10分に採血して、血液粘度、血小板数、出血時間、血餅退縮、プロトロンビン消費、血小板粘着能、血小板凝集能(ADP凝集およびepinephrine凝集)トロンボエラストグラム、ヘパリン抵抗、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間、血漿フィブリノゲン、血漿塊溶解時間、euglobulin溶解時間の検査を実施し、投与前後の比較検討をした。

- 1) 血小板数は投与によって若干の減少傾向を認めた。
- 2) プロトロンビン消費は投与後軽微ながら減弱の傾向を示した。
- 3) 血小板粘着能は投与後かなりの抑制が認められた。
- 4) 血小板ADP凝集は5名に実施されたが、1分値、3分値、10分値、最大凝集率のいずれにおいても投与後明らかな抑制が認められた。
- 5) 血小板epinephrine凝集は実施された5名のうち3名ではかなりの抑制を示したが、推計学的には有意差を認めなかった。
- 6) 血液凝固、線溶に関する検査には、いずれもとくに有意の影響はみられなかった。

文 献

- 1) Rand, P.W. et al. : Viscosity of normal blood under normothermic and hypothermic conditions. *J. Appl. Physiol.*, 19; 117, 1964.
- 2) Duke, W.W. : The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. *J. A. M. A.*, 55; 1185, 1910.
- 3) Tocantins, L. M. : Measurement of the rate and extent of clot retraction. In: Tocantins, Grune & Stratton, Inc., New York., 1964, p. 41.
- 4) Sussman, L.N. et al. : Clinical application of simplified serum prothrombin consumption test. *J. A. M. A.*, 156; 702, 1954.
- 5) Salzman, E. W. : Measurement of platelet adhesiveness. *J. Lab. & Clin. Med.*, 62; 724, 1963.
- 6) Hartert, H. : Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastgraphie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin. Wschr.* 26 ; 557, 1948.
- 7) Holger-Madsen, T. : The plasma heparin thrombin time. *Acta haemat.*, 21 ; 301, 1959.
- 8) Quick, A. J. : The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice. *J. Biol. Chem.*, 109 ; 73, 1935.
- 9) Langdell, R. D. : Effect of antihemophilic factor on one stage clotting tests. *J. Lab. & Clin. Med.*, 41 ; 637, 1953.
- 10) Quick, A. J. : Hemorrhagic Disease. Lea & Febiger, Philadelphia, 1957.
- 11) Ratnoff, O. D. : Studies on a proteolytic enzyme in human plasma, IV. The rate of lysis of plasma clots in normal and diseased individuals with particular reference to hepatic disease. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 83; 29, 1949.
- 12) von Kaulla, K. N., Schultz, R. L. : Methods for the evaluation of human fibrinolysis. Studies with two combined technics. *Am. J. Clin. Path.*, 29; 104, 1958.
- 13) Born, G. V. R. : Aggregation of blood platelets by adenosine and its reversal. *Nature.*, 194; 927, 1962.
- 14) O'Brien, J. R. : Platelet aggregation in some effects of the adenosine diphosphates, thrombin and cocaine upon platelet adhesiveness. *J. Clin. Pathol.*, 15; 446, 1962.
- 15) Boser, H., Frief, F. : Tierversuche zur Beeinflussung der Blutgerinnung durch Esberiven. *Med. Klin.*, 55; 1557, 1960.
- 16) Shimamoto, K. Takaori, S. : Pharmakologische Untersuchungen mit einem Melilotus-Extraktes. *Arzneim. Forsch.*, 15; 897, 1965.
- 17) 島本暉朗, 他 : エスベリベンの薬理作用. 第2報, エスベリベン文献集, 71; フナイ薬品, 1967.
- 18) 福崎 恒, 他 : テオエスベリベンの血液性状におよぼす影響について. 診療, 21; 1636, 1968.
- 19) 草場 昭, 他 : 末梢循環障害に対する Esberiven の使用経験. 現代の臨床, 1; 43, 1967.
- 20) Schultheiss, E., et al. : Sludge-phänomen, Angina Pectoris-Syndrome und deren Beeinflussung. *Ther. d. Gegenw.*, 102; 474, 1963.