原 著

プロトロンビン量と肝臓機能及びビタミン K との関係についての補遺

日本医科大学薬理学教室 (主任 西村菊次郎教授)

渥 美 富 雄

Tomio Atsumi

緒 言

Quick¹⁾等 (1935) は「プロトロンビン」時間 (P.T. と略記する) の測定法を考案し、その値によつて凝血機序の障害を窺はんとした。又同氏は臨床的に Vitamin K (V.K) 欠乏を血液 P.T. 測定により明かにし、閉塞黄疸の患者に P.T. 量の減少を認め、その成因は腸管内の V.K の吸収不全であることを認めた。

Quick²⁾ (1938) Warner³⁾ 等 (1936) は「クロロホルム」(CHCl₃ と記す)、四塩化炭素 (CCl₄)、磷等の肝臓毒投与により P.T. 量の減少するを認め、飯田⁴⁾等 (1952) は家兎に CCl₄、油煙末投与により肝を障害し、それについて P.T. 量と他の肝機能検査法 (高田反応、ウロビリリン、ウロビリノーゲン、ミロン氏反応、モイレングラハト氏反応) の成績とを比較し、CCl₄ の場合は P.T. 量に変化なく、他の検査法は総て陽性を示し、油煙末の場合は P.T. 量は著明に減少するが、他の検査法は総て陰性を示したと言う。

吉本⁵⁾は CCl₄、CHCl₃、磷等の肝障害によつて P.T. 量と「ガラクトーゼ」試験、B.S.P. 試験及び黄疸指数とを比較し、これらが平行関係があることを認め、後 3 者の検査の陽性化に先行して P.T. 量の減少が見られたと言う、従つて P.T. 量測定は鋭敏な肝機能検査法であるとしている。宮田、種田⁶⁾は人の V.K 注射による P.T. 量と B.S.P. 値との変動は疾患の判定の指針になり得ると言う。Quick⁷⁾ (1940) は血液 P.T. 濃度と肝の馬尿酸合成機能とが密接な関係にあることから血液 P.T. 濃度測定は肝機能検査法の一として考えられると唱えた。

Hawkins⁸⁾ 等 (1936) は犬の総輸胆管結紮で P.T. 量が減少しないのは胆汁中に P.T. を作る物質が存在するためだろうとし、又胆瘻犬では平均 3 ケ月位で

P.T. 量の減少が起つたと、Dam⁹⁾等 (1936) は胆道の通過障碍にて胆汁の腸内分泌が妨げられることにより V.K の吸収の減少が P.T. 量の低下を起すとゆう。Greaves¹⁰⁾ 等 (1937) は鼠の胆瘻並胆道結紮は P.T. 量の低下を示し、後者の場合大量の V.K 注射と食餌に胆汁を負荷することよりその低下を救ひ得ることから、P.T. 量に直接肝自体は関与しないことを認めた。又 Smith¹¹⁾ 等 (1938) は V.K の腸内吸収は胆汁により促進されると述べた。

Scanlon¹²⁾ 等 (1939) は肝機能の著しく侵された際 V.K の大量投与によつても P.T. 量は恢復し得なかつたと、牛腸¹³⁾は人に V.K 30 mg の経口投与では P.T. 量は変化なく、筋肉内投与の場合 8~9% の上昇を認めた。吉本¹⁴⁾も健康人に V.K 30 mg 注射で P.T. 量の上昇を認めたと言う。Warren¹⁵⁾ 等 (1939) は肝全剔除による実験の結果 P.T. の肝内生成を主張している。

以上の様に P.T. 量は肝臓に重要な関係があることは一般に認められ、更にその生成には V.K が重要な役目を果している事も認められている、余は生体のプロトロンビン量と肝臓機能及び V.K との間の関係を検し興味ある成績を得たので茲に報告する。

実験材料及び実験方法

実験動物として体重 2 kg 前後の健康雄性家兎を選び一定期間飼育したものを使用した。

I 薬物投与法並びに手術方法

肝障害の場合磷は市販のネコイラズ 0.1 g 及び 0.15 g/kg を水に均等に混濁浮遊せしめて経口投与した。(市販のネコイラズ 0.1 g は黄磷約 8 mg に相当する) CCl₄ は 0.05 cc/kg 及び 0.1 cc/kg を CHCl₃ は 0.1 cc/kg 及び 0.2 cc/kg を夫々注射器 (2 cc) に取り水

を加えて 2 cc として経口投与した。

以上の障碍家兎は障碍後 1 日, 3 日, 5 日, に P.T. 値の測定を行った。

採血は左右の頸静脈から採血し, 肝臓は当教室の方法により一次的全臓を行。総輸胆管結紮は腹正中線に 5~6 cm の切開を行い結紮した。

実験に使用した V.K は武田薬品の「カチーフ」体重に拘らず 1 cc (10 mg) を耳静脈に注射した。

II P.T. 値測定法

Quick の一段法によつて P.T. 時の測定を行った。次に測定法を略記する。

1 試薬

1. 0.1 M 蓼酸ソーダ溶液
2. 1/40 M 塩化カルシウム溶液
3. 生理的食塩水
4. 凝血酵素

a) 凝血酵素 (トロンボプラスチン) の作製

成熟家兎を瀕血によつて殺し, 直ちに頭蓋骨を開き, 大脳及び小脳を取り出して, 軟脳膜及び血管を丁寧に剝離し, 清潔なガーゼによつて附着せる血液をよく拭き取り, 脳表面の血管を出来るだけ取去る。この脳を「ホモジナイザー」にて磨砕し, これに化学用一級アセトン 10 cc を注入, 軽く「ホモジナイザー」を廻転させて後, 20 cc の沈澱管にこれを移し, 遠心沈澱し, 上澄液を棄て沈澱に同量の新しいアセトンを加え遠心する。この操作を 4 回反復した後沈澱を濾過し, 濾紙上にて大氣中に 1 日放置, 翌日乳鉢にて適度に粉末として共口瓶に密封して冷蔵庫中に保存する。

b) トロンボプラスチン液の作製

使用に際し上記粉末 0.1 g に生理的食塩水 2 cc を加え充分に振盪した後 50~56°C の恒温中で 10 分間加熱後, 再び振盪し, 極めて軽く遠心するか或は下層に沈澱するを待つて上層の濁濁液をトロンボプラスチン浮遊液として試験に供する。

2 実施方法

まず家兎を固定して, 0.1 M 蓼酸ソーダ溶液を正確に 0.1 cc を盛つた 1 cc のツベルクリン用注射器で, 頸静脈より血液を 1 cc まで吸引する。直ちにこれを沈澱管に入れ, 混和し, 遠心沈澱, 血漿を分離する。沈澱管よりツベルクリン注射器にて 0.4 cc の血漿を取り 3 本の口径 8 mm 長さ 7 cm の試験管中に各 0.1 cc ずつ注加する。(A) 次に他の 3 本の試験管に 1/40 M 塩化カルシウム液 0.1 cc と凝血酵素液 0.1 cc を注入する。(B) この (A) と (B) との各 1 本を 1 組

とする 3 組が出来る。これ等 3 組の各 1 組を 37.5°C の恒温中に温めつつ (A) の試験管中に (B) の内容を速かに注入し, その凝固時間を秒時計にて測定する。以上 3 組の平均値を取りて P.T. 時とする。

3 プロトロンビン値 (指数) の作製

正常動物固定直後の P.T. 時は 130 例平均 9.94 秒である。これを標準プロトロンビン時間とする。

$$\frac{\text{標準 P.T. 時}}{\text{P.T. 時}} \times 100 = \text{P.T. 値 (指数)}$$

実験成績

I 対照実験

A. 正常放置

本実験は家兎を採血時のみ背位固定し, 採血終了後速かに常態に復し, 固定箱中に放置した。P.T. 値の測定は 4 時間に亘り毎時行つた。

P.T. 値は最初の採血時 106.1, 1 h 後 108.5, 2 h 後 108.3, 3 h 後 108.7, 4 h 後 105.1, 1 h~3 h は最初の採血値に対して 2.1~2.5% の上昇率を示し, 4 h 後では微かに低下を示した。(第 1 表)

第 1 表 正常位放置家兎の P.T. 値
(採血時のみ背位固定)

動号	初	1 h 後	2 h	3 h	4 h
1	105.7	108.0	105.7	110.4	105.7
2	112.9	110.4	110.4	108.0	108.0
3	103.5	110.4	110.4	110.4	104.6
4	101.4	104.6	105.7	105.7	101.4
5	106.9	109.2	109.2	109.2	105.7
平均	106.1	108.5	108.3	108.7	105.1
固定直後に對する増減率		+2.3	+2.1	+2.5	-0.9

B. 正常背位固定

実験当初より家兎を背位に固定して毎時 4 回の採血 P.T. 値を測定した。

P.T. 値は固定直後 103.7, 1 h 100.0, 2 h 99.0, 3 h 98.0, 4 h 95.6, と逐次低下して 4 h 後は固定直後に対して 7.9% の低下を示した。(第 2 表)

C. 正常背位固定に V.K 投与

背位固定採血直後に V.K を静注し, 毎時 P.T. 値を測定した。

固定直後は 100.9, V.K 注後 1 h 104.0, 2 h 103.6, 3 h 102.8, 4 h 100.8 で大体 4 時間には正常値に復帰する。V.K 注による最大値は注前に対し 3.1% の上昇率を示し, 4 h は 0.1% 低下を示した。(第 3 表)

以後の実験は総て背位固定にて行つた。

第2表 背位固定家兎の P.T. 値

動号	固定直後	" 1h	" 2h	" 3h	" 4h
6	118.3	103.5	99.4	93.8	93.8
7	92.0	93.8	90.4	92.0	93.8
8	101.4	90.4	101.4	99.4	97.5
9	115.6	115.6	112.9	112.9	110.4
10	95.6	95.6	95.6	95.6	85.7
11	99.4	90.4	92.0	88.8	88.8
12	103.5	110.4	101.4	103.5	99.4
平均	103.7	100.0	99.0	98.0	95.6
固定直後に対する増減率		-3.6	-4.5	-7.8	-7.9

第3表 背位固定して直ちに V.K
静注家兎の P.T. 値

動号	固定直後	注後 1h	" 2h	" 3h	" 4h
6	97.5	101.4	99.4	99.4	97.5
7	95.6	99.4	99.4	99.4	97.5
8	110.4	114.3	114.3	114.3	108.0
9	99.4	101.4	101.4	99.4	99.4
10	101.4	103.5	103.5	101.4	101.4
平均	100.9	104.0	103.6	102.8	100.8
固定直後に対する増減率		+3.1	+2.7	+1.9	-0.1

注：固定採血直後 V.K 注射

II 肝臓薬物障害並びに V.K 投与実験

A. 燐障碍

1. 燐 8 mg/kg 投与

燐投与前の P.T. 値は 109.1, 投与 24 h 後は 73.6 で 32.5% の低下を示し, 72 h 後は 98.9 で 9.3% の低下で正常値に復帰の傾向を示した。120 h 後では 107.1 で正常値に復した。(第4表)

2. 燐 8 mg/kg 投与, V.K 注射

正常家兎固定直後(対照)の P.T. 値は 102.1, 1 h 後 102.2, この採血後直ちに V.K 注射, 注射後 1 h 105.5, 固定直後に対し 3.3% の上昇率を示し, その後順次低下し, 4 h では 93.4, 固定直後に対し 8.5% の低下を認めた。

次に燐投与 24 h 後の固定直後 77.5, 1 h 75.0 でこの採血直後 V.K 注射, その 1 h 後は 92.2 で, 固定直後に対して 19.0% の上昇率を示し, その後順次低下し, 4 h では 84.2 である。固定直後に対し 8.6% の上昇率である。

障碍 72 h 後では固定直後 93.8, 1 h 91.0, その直

第4表 燐 (8 mg/kg) 経口投与家兎の P.T. 値

動号	固定直後	" 1h	" 2h	" 3h	" 4h	" 5h
正 常						
13	106.9	106.9	102.5	102.5	102.5	96.5
14	110.4	106.9	106.9	106.5	106.5	102.5
15	110.4	110.4	106.9	110.4	106.5	106.5
16	110.4	110.4	106.9	106.9	99.4	99.4
17	108.0	108.0	105.7	105.7	104.6	104.6
平均	109.1	108.5	105.8	106.4	103.9	101.9
投与 1 日目						
13	74.7	71.0	73.1	73.1	73.1	74.7
14	80.8	76.5	76.5	78.3	78.3	78.3
15	72.6	69.5	69.5	69.5	67.6	69.5
16	67.6	67.6	67.6	67.6	69.5	66.3
17	73.1	67.1	67.1	67.1	67.6	67.6
平均	73.6	70.3	70.8	71.1	71.2	71.3
投与 3 日目						
13	80.8	80.8	80.8	82.8	80.8	78.3
14	102.5	102.5	99.4	102.5	99.4	96.5
15	102.5	99.4	99.4	102.5	99.4	96.5
16	110.4	110.4	110.4	102.5	106.9	102.5
17	98.4	97.5	97.5	96.5	94.7	91.2
平均	98.9	98.1	97.5	97.4	96.2	93.0
投与 5 日目						
13	110.4	106.9	106.9	106.9	102.5	106.9
14	102.5	102.5	106.9	102.5	102.5	96.5
15	106.9	106.9	102.5	99.4	99.4	96.5
16	110.4	110.4	110.4	106.9	106.9	102.5
17	108.0	108.0	106.9	103.5	101.4	99.4
平均	107.6	106.9	106.7	103.8	102.5	100.4

後 V.K 注射, その 1 h 後は 93.8 に上昇し, 固定直後と同値を示し, その後遂次低下し, 4 h では 90.2, 固定直後に対し 3.8% の低下を認めた。

障碍 120 h では固定直後 107.0, 1 h 104.1, その直後 V.K 注射, 1 h 後 107.2, 固定直後と同値を示し, その後順次低下し, 4 h 95.6, 固定直後に対し 10.8% の低下を認めた。(第5表)

3. 燐 (12 mg/kg) 投与 V.K 注射

正常家兎固定直後(対照)の P.T. 値は 102.1, 1 h 後 100.6, この直後 V.K 注射, その後 1 h 107.6,

第5表 磷 (8 mg/kg) 経口投与に
V.K 静注家兔の P.T. 値

動号	固 定 直 後	" 1 h	V.K 注 1 h	" 2 h	" 3 h	" 4 h
正 常						
18	99.4	99.4	99.4	96.5	96.5	92.9
19	108.0	110.4	114.3	110.4	97.5	94.7
20	99.4	99.4	102.5	99.4	97.5	92.9
21	103.5	102.5	108.0	103.5	98.4	93.8
22	100.4	99.4	103.5	101.4	96.5	92.9
平均	102.1	102.2	105.5	102.2	97.3	93.4
固定直後に対 する増減率		+0.1	+3.3	+0.1	-4.7	-8.5
投与 1 日目						
18	78.3	76.5	92.9	88.0	85.0	85.0
19	78.3	76.5	92.0	90.4	85.0	85.0
20	82.8	77.7	92.9	85.0	82.8	82.8
21	74.7	72.6	91.2	88.8	85.0	84.2
22	73.6	71.5	92.0	87.2	83.5	84.2
平均	77.5	75.0	92.2	87.9	84.3	84.2
固定直後に対 する増減率		-3.2	+19.0	+13.4	+8.8	+8.6
投与 3 日目						
18	92.9	90.4	92.9	96.5	92.9	92.9
19	92.0	90.4	92.9	92.0	92.0	92.0
20	96.5	92.0	94.7	90.4	88.8	86.4
21	94.7	92.0	93.8	91.2	90.4	90.4
22	92.9	90.4	94.7	92.0	91.2	89.5
平均	93.8	91.0	93.8	92.4	91.1	90.2
固定直後に対 する増減率		-3.0	±0	-1.5	-2.9	-3.8
投与 5 日目						
18	102.5	99.4	102.5	102.5	99.4	96.5
19	106.9	99.4	104.6	101.4	99.4	94.7
20	110.4	110.4	112.9	102.5	99.4	96.5
21	110.4	108.0	110.4	104.6	100.4	95.6
22	104.6	103.5	105.7	102.5	99.4	94.7
平均	107.0	104.1	107.2	102.7	99.8	95.6
固定直後に対 する増減率		-2.7	+0.2	-4.0	-6.7	-10.8

固定直後に対し +5.4% を示し, 4 h 後では 99.4, 固定直後に対し 2.6% の低下を示した。

次に障害 24 h 後の固定直後は 68.7, 1 h 67.4, その直後 V.K 注射, 1 h 後 84.5, 固定直後に対し 23.0

%の上昇を見, その後順次低下するが, 4 h でも 71.8, 固定直後に対し 4.5% の上昇を認めた。この 12mg/kg 投与の磷障害家兔は 48 h では全例死亡した。(第6表)

第6表 磷 (12 mg/kg) 経口投与に
V.K 静注家兔の P.T. 値

動号	固 定 直 後	" 1 h	V.K 注 1 h	" 2 h	" 3 h	" 4 h
正 常						
23	102.5	102.5	106.9	102.5	99.4	99.4
24	102.5	99.4	106.9	99.4	102.5	99.4
25	102.5	101.4	108.0	101.4	101.4	99.4
26	101.4	99.4	108.0	99.4	101.4	99.4
27	101.4	100.4	108.0	101.4	100.4	99.4
平均	102.1	100.6	107.6	100.8	101.0	99.4
固定直後に対 する増減率		-1.5	+5.4	-1.3	-1.1	-2.6
投与 1 日目						
23	63.3	62.1	80.8	78.3	72.6	66.3
24	74.7	74.7	90.4	85.0	80.8	78.9
25	63.3	60.9	77.7	74.7	72.0	66.3
26	73.6	72.6	88.8	88.0	77.7	76.5
27	68.6	66.7	85.0	81.5	74.7	71.0
平均	68.7	67.4	84.5	81.5	75.6	71.8
固定直後に対 する増減率		-1.9	+23.0	+18.6	+10.0	+4.5

B. クロロホルム障害

1. クロロホルム 0.1 cc/kg 投与

CHCl₃ 投与前の P.T. 値は 100.8, 投与 24 h 後は 69.1 と低下し, 正常に対し -31.4% を示した。72 h 後は 95.6 で正常値に近づいた。120 h 後は 100.4 で殆ど正常値に復した。(第7表)

2. クロロホルム 0.1 cc/kg 投与, V.K 注射

障害前正常時に V.K 注射の場合 (対照), 固定直後の P.T. 値は 102.7, この採血直後 V.K 注射, 注後 1 h 104.0, 固定直後に対し +1.3% を示し, 4 h 後は 102.7 と投与前の同値を示した。

次に障害 24 h の固定直後は 69.5, この採血直後 V.K 注射, その 1 h 後は 78.3 で固定直後に対し 12.7% の上昇を示し, その後順次上昇率は低下し, 4 h 後では 74.2, 固定直後に対し +6.8% の値を示した。

障害 72 h では固定直後 95.8, この採血直後 V.K 注射, その 1 h 後 103.1, 注射前に対し 7.6% の上

第7表 CHCl_3 (0.1 cc/kg) 経口投与家兔の P.T. 値

動号	固定直後	" 1h	" 2h	" 3h	" 4h
正 常					
28	101.4	99.4	98.4	96.5	94.7
29	99.4	97.5	96.5	94.7	93.8
30	102.5	100.4	99.4	97.5	95.6
31	99.4	97.5	96.5	94.7	92.9
32	101.4	99.4	97.5	96.5	95.6
平均	100.8	98.8	97.7	96.0	94.5
投与 1 日目					
28	72.6	69.0	70.1	70.5	70.5
29	69.5	66.7	67.6	68.6	68.1
30	74.7	72.0	72.6	73.1	72.6
31	65.4	62.9	63.3	63.7	63.7
32	63.3	60.6	61.3	61.3	61.3
平均	69.1	66.2	67.0	67.4	67.2
投与 3 日目					
28	89.5	88.8	88.0	87.2	87.2
29	96.5	94.7	93.8	93.8	92.9
30	99.4	98.4	97.5	96.5	96.5
31	92.9	91.2	91.2	90.4	90.4
32	99.4	98.4	97.5	97.5	96.5
平均	95.6	94.3	93.6	93.1	92.7
投与 5 日目					
28	102.5	101.4	101.4	99.4	98.4
29	101.4	100.4	100.4	98.4	97.5
30	99.4	98.4	97.5	96.5	96.5
31	99.4	98.4	98.4	98.4	97.5
33	99.4	99.4	99.4	96.5	95.6
平均	100.4	99.6	99.4	97.8	97.1

昇を示し、4h 後の値は 97.2、固定直後に対し +1.5% を示した。

障碍 120h は大体正常に復し、固定直後 103.6、注射後 1h は 106.6 で +2.9% を示し、4h は注射前と大体同値を示した。(第8表)

3. クロロホルム 0.2 cc/kg 投与、V.K 注射

障碍前正常時(対照)に V.K 注射では固定直後 101.9、注射後 1h は 104.3 で直後に対し +2.4%、4h は 101.9 で直後の値に復した。

次に障碍後 24h、72h、120h の場合は注射直後は夫々 50.4、41.7、47.3 で 72h が最も低値を示し、

第8表 CHCl_3 (0.1 cc/kg) 経口投与に V.K 静注家兔の P.T. 値

動号	固定直後	V.K 注 1h	" 2h	" 3h	" 4h
正 常					
33	102.5	102.5	102.5	102.5	102.5
34	99.4	101.4	100.4	99.4	99.4
35	104.6	104.6	105.7	104.6	104.6
36	104.6	106.9	106.9	105.7	104.6
37	102.5	104.6	104.6	103.5	102.5
平均	102.7	104.0	104.0	103.1	102.7
固定直後に対する増減率		+1.3	+1.3	+0.4	0
投与 1 日目					
33	69.5	78.3	76.5	76.5	74.7
34	63.3	70.5	67.6	66.7	66.3
35	72.0	81.5	79.5	79.5	78.9
36	77.1	87.2	85.7	85.7	83.5
37	65.4	74.2	71.0	70.5	67.6
平均	69.5	78.3	76.1	75.8	74.2
固定直後に対する増減率		+12.7	+9.5	+9.1	+6.8
投与 3 日目					
33	102.5	110.4	106.9	106.9	102.5
34	94.7	102.5	103.5	102.5	99.4
35	89.5	97.5	92.9	92.9	88.8
36	92.9	100.4	100.4	99.4	94.7
37	99.4	104.6	105.7	104.6	100.4
平均	95.8	103.1	101.9	101.3	97.2
固定直後に対する増減率		+7.6	+6.4	+5.7	+1.5
投与 5 日目					
33	106.9	110.4	110.4	110.4	106.9
34	104.6	105.7	106.9	105.7	102.5
35	99.4	99.4	102.5	99.4	99.4
36	102.5	110.4	106.9	106.9	102.5
37	104.6	106.9	106.9	105.7	104.6
平均	103.6	106.6	106.7	105.6	103.2
固定直後に対する増減率		+2.9	+3.0	+1.9	-0.4

0.1 cc/kg の場合に比し各実験例共に相当の低下を示し、又 V.K 注射後 1h では夫々 55.2、49.7、52.4、と上昇し、夫々直後に対して +9.5%、+19.0%、+10.9% の上昇を示した。4h も 53.2、50.4、53.2

で直後に対し +5.6%, +20.9, +12.5% の高値を示した。(第9表)

第9表 CHCl_3 (0.2 cc/kg) 経口投与に
V.K 静注家兔の P.T. 値

動号	固定直後	V.K 注 1 h	" 2h	" 3h	" 4h
正 常					
38	99.4	101.4	101.4	110.4	99.4
39	101.4	103.5	102.5	102.5	101.4
40	99.4	101.4	100.4	99.4	99.4
41	102.5	104.6	104.6	104.6	103.5
42	106.9	110.4	110.4	106.9	105.7
平均	101.9	104.3	103.9	104.8	101.9
固定直後に対 する増減率		+2.4	+2.0	+2.8	0
投与 1 日目					
38	52.3	57.5	57.5	57.1	55.2
39	55.5	62.1	61.3	60.9	58.4
40	49.5	54.3	54.6	54.3	52.3
41	50.2	54.0	53.7	54.0	52.3
42	44.4	48.3	49.5	48.7	48.0
平均	50.4	55.2	55.3	55.0	53.2
固定直後に対 する増減率		+9.5	+9.7	+9.1	+5.6
投与 3 日目					
38	38.6	47.3	45.8	50.5	49.0
39	41.1	50.9	49.5	52.0	49.7
40	41.1	49.7	48.0	50.9	49.2
41	44.4	53.7	54.0	55.2	54.0
42	43.2	47.1	48.5	49.7	50.2
平均	41.7	49.7	49.2	51.7	50.4
固定直後に対 する増減率		+19.0	+17.9	+24.0	+20.9
投 与					
38	44.6	46.7	46.7	48.0	49.0
39	46.9	50.9	51.2	51.5	49.7
40	44.6	51.2	52.0	53.7	55.2
41	48.5	55.8	57.1	57.5	56.8
42	51.8	57.5	57.1	57.1	55.2
平均	47.3	52.4	52.8	53.6	53.2
固定直後に対 する増減率		+10.9	+11.6	+13.3	+12.5

C. 四塩化炭素障害

1. 四塩化炭素 0.05 cc/kg 投与

CCl_4 投与前の P.T. 値は 98.1, 投与 24 h 後は最

も低下し 68.1, 正常に対し 30.7% の低下を示し, 72 h 後は 80.0 で 18.5% の低下で正常に近ずき 120 h は 93.6 で 4.6% の低下で正常に余程近ずいた。(第 10 表)

第 10 表 四塩化炭素 (0.05 cc/kg)
投与家兔の P.T. 値

動号	固定直後	" 1h	" 2h	" 3h	" 4h
正 常					
43	96.5	92.9	92.9	90.4	90.4
44	96.5	92.9	92.9	96.5	90.4
45	102.5	99.4	99.4	92.9	90.4
46	88.0	90.4	88.0	85.0	82.8
47	106.9	106.9	102.5	102.5	99.4
平均	98.1	96.5	95.1	93.5	90.4
投与 1 日目					
43	65.0	67.6	63.3	62.1	63.3
44	82.8	80.8	80.8	80.8	76.5
45	63.3	63.3	62.1	63.3	62.1
46	63.3	65.0	62.1	62.1	60.9
47	66.3	67.6	65.0	65.0	65.0
平均	68.1	68.9	66.7	66.7	65.6
投与 3 日目					
43	88.0	85.0	82.8	88.0	85.0
44	88.0	85.0	82.8	85.0	85.0
45	69.5	69.5	67.6	65.0	67.6
46	66.3	67.6	67.6	66.3	66.3
47	88.0	88.0	92.9	90.4	90.4
平均	80.0	79.0	78.7	78.9	78.9
投与 5 日目					
43	92.9	90.4	92.9	88.0	90.4
44	90.4	85.0	90.4	85.0	82.8
45	92.9	96.5	99.4	92.9	88.0
46	85.0	90.4	88.0	85.0	85.0
47	106.9	102.5	102.5	106.9	102.5
平均	93.6	93.0	94.6	91.6	89.7

2. 四塩化炭素 0.05 cc/kg 投与, V.K 注射

障害前正常時に V.K 注射の場合(対照), 固定直後の P.T. 値は 103.1, この採血直後 V.K 注射, 注射後 1 h 107.5, 直後に対し +4.3% を示し, 4 h 後は 103.5 で殆ど投与前に復した。

次に障害後 24 h の固定直後は 69.3, この採血後

V.K 注射 1 h 後は 83.6 で直後に対し +20.6% と上昇し、順次低下 4 h では 74.5、固定直後に対し 7.5% の上昇率を示した。

障害後 72 h では固定直後 85.6、この採血直後 V.K

第 11 表 四塩化炭素 (0.05 cc/kg) 経口投与に
V.K 静注家兎の P.T. 値

動号	固定直後	V.K 注 1 h	" 2 h	" 3 h	" 4 h
正 常					
48	102.5	106.9	106.9	106.9	106.9
49	110.4	114.3	114.3	114.3	110.4
50	99.4	102.5	99.4	102.5	99.4
51	96.5	99.4	90.4	92.9	90.4
52	106.9	114.3	110.4	114.3	110.4
平均	103.1	107.5	104.3	106.2	103.5
固定直後に対する増減率		+4.3	+1.2	+3.0	+0.4
投与 1 日目					
48	74.7	90.4	85.0	78.3	78.3
49	78.3	99.4	96.5	85.0	84.2
50	60.9	74.7	67.6	62.1	61.7
51	67.6	80.8	76.5	72.6	72.0
52	65.0	72.6	82.8	76.5	76.5
平均	69.3	83.6	81.7	74.9	74.5
固定直後に対する増減率		+20.6	+17.9	+8.1	+7.5
投与 3 日目					
48	106.9	110.4	114.3	106.9	102.5
49	110.4	119.7	119.7	114.3	114.3
50	74.7	78.3	80.8	76.5	72.6
51	69.5	71.0	69.5	69.5	69.5
52	66.3	72.6	78.3	71.0	67.6
平均	85.6	90.4	92.5	87.6	85.3
固定直後に対する増減率		+5.6	+8.1	+2.3	-0.4
投与 5 日目					
48	106.9	110.4	110.4	106.9	110.4
49	106.9	114.3	110.4	114.3	110.4
50	106.9	110.4	99.4	102.5	102.5
51	99.4	102.5	102.5	99.4	99.4
52	死 亡				
平均	105.0	109.4	105.7	105.8	105.7
固定直後に対する増減率		+4.2	+0.7	+0.8	+0.7

注射、この 1 h 後 90.4 で直後に対し +5.6% を示し、4 h では 85.3、固定直後に対し -0.4% と大体同値を示した。

障害後 120 h は大体正常に復し、固定直後 105.0、注射 1 h 後 109.4 で +4.2% を示し、4 h は固定直後と大差を認めない。(第 11 表)

3. 四塩化炭素 0.1 cc/kg 投与、V.K 注射

障害後 24 h の固定直後 74.5、4 h 後 69.2 で直後に対し 7.1% の低下を示した。(対照)

次に V.K 注射の場合、障害後 24 h の固定直後は 73.2、この採血直後 V.K 注射、その 1 h 後は 117.0 で注射前に対し 59.8% と急激な上昇を示し、逐次低下 4 h には 79.8 で +9.0% となつた。(第 12 表)

第 12 表 四塩化炭素 (0.1 cc/kg)
経口投与家兎の P.T. 値
投与 1 日目

動号	固定直後	" 1 h	" 2 h	" 3 h	" 4 h
53	77.7	74.2	73.1	69.0	68.1
54	75.3	72.0	68.1	68.1	68.1
55	72.0	71.0	71.0	70.0	68.1
56	80.2	80.2	80.2	77.7	76.5
57	67.1	66.3	66.3	67.1	65.4
平均	74.5	72.7	71.7	70.4	69.2
固定直後に対する増減率		-2.4	-3.8	-5.5	-7.1

投与 1 日目に V.K 静注

動号	固定直後	V.K 注 1 h	" 2 h	" 3 h	" 4 h
58	50.8	101.4	74.2	63.7	62.1
59	80.2	92.0	78.9	76.5	76.5
60	90.4	112.9	108.0	101.4	97.5
61	81.5	103.5	99.4	103.5	99.4
62	62.9	75.3	74.2	67.1	63.7
平均	73.2	117.0	86.9	82.4	79.8
固定直後に対する増減率		+59.8	+18.7	+12.6	+9.0

III 手術障害実験

A. 肝臓全摘出

1. 肝臓全摘出

一時的肝全摘出家兎に於て P.T. 値は摘出前 116.5 で摘出直後 114.1、5 h 101.8、6 h 101.6 で時間と共に低下し、10 h では 82.9 を示した。摘出前に対して手術直後 2.1%、5 h 12.6%、6 h 12.8%、10 h 28.8% と著しい低下を認めた。(第 13 表)

第 13 表 肝臓剔出家兎の P.T. 値

動 号	剔出前	剔出後 1h	同 2h	同 3h	同 4h	同 5h	同 6h	同 7h	同 8h	同 9h	同 10h
63	114.3	110.4	110.4	106.9	110.4	106.9	99.4	102.5	92.9		
64	114.3	110.4	106.9	110.4	102.5	102.5	102.5	96.5	85.0	88.0	82.8
65	110.4	110.4	106.9	102.5	99.4	90.4	96.5	85.0	88.0	85.0	80.8
66	121.8	119.7	119.7	119.7	114.3	106.9	106.9	99.4	102.5	92.9	85.0
67	121.8	119.7	119.7	114.3	119.7	102.5	102.5	96.5	90.4		
平 均	116.5	114.1	112.7	110.8	109.3	101.8	101.6	96.0	91.8	88.6	82.9
剔出前に対する 増減率		-2.1	-3.2	-4.9	-6.2	-12.6	-12.8	-17.6	-21.2	-23.9	-28.8

第 14 表 肝臓剔出家兎に V.K 静注の P.T. 値

動 号	剔出前	剔出後 1h	同 2h	同 3h	同 4h	同 5h	V.K 注後 1h	同 2h	同 3h	同 4h	同 5h
70	119.7	114.3	102.5	99.4	96.5	90.4	88.0	85.0	85.0	82.8	80.8
71	106.9	106.9	102.5	99.4	90.4	88.0	82.8	80.8	82.8	80.8	
72	102.5	99.4	99.4	96.5	88.0	90.4	85.0	85.0	82.8	80.8	
73	110.4	106.9	106.9	102.5	92.9	92.9	90.4	88.0	82.8	82.8	78.3
74	106.9	102.5	96.5	92.9	92.9	90.4	85.0	82.8	82.8	80.8	82.8
平 均	109.3	106.0	101.6	98.1	92.1	90.4	86.2	84.3	83.2	81.6	80.6
剔出前に対する 増減率		-3.0	-7.0	-10.2	-15.7	-17.3	-21.1	-22.9	-23.9	-25.3	-26.3

2. 肝剔出家兎に V.K 注射

肝剔出後 5 時間目採血直後 V.K (10 mg) 静注した実験では剔出前 P.T. 値 109.3 で剔出直後 106.0, 5h 90.4, V.K 注射 1h 後 (剔出 6h 後) は 86.2, 10h 80.6 で剔出前に対して直後 3.0%, 5h 17.3%, 6h (V.K 注 1h 後) 21.1%, 10h 26.3% と逐次低下し, P.T. 値は V.K 注射により聊かの影響は見られず, 肝剔出のみと同様の低下を示した。(第 14 表)

B. 総輸胆管結紮実験

1. 総輸胆管結紮

家兎の総輸胆管を結紮して 24 時間後背位固定し 5 時間までその P.T. 値を測定した。

第 15 表 総輸胆管結紮後 24 時間家兎の P.T. 値

動号	手術前	手術後 24h	固定後 1h	" 2h	" 3h	" 4h	" 5h
76	99.4	67.1	66.3	62.9	63.3	63.3	67.1
77	96.5	62.9	59.5	59.1	60.9	61.3	60.3
78	96.5	75.3	75.3	77.7	77.7	78.3	77.7
79	97.5	74.7	74.7	75.3	76.5	75.3	81.5
80	90.4	66.3	67.6	68.6	69.5	70.0	72.6
平均	96.0	69.3	68.7	68.7	69.6	69.6	71.8
術後 24h 固定直 後に対する増減率		-0.9	-0.9	+0.4	+0.4	+3.6	

手術前の P.T. 値は 96.0 で結紮後 24h 値は 69.3, 手術前に対して 27.8% の低下を示した。手術 24 時間目に背位固定し, その後 1h~4h の間は -0.9% ~ +0.4% で著しい変化を認めないが, 5h 3.6% と幾分か上昇を示した。大体に於て単に固定の場合の様に低下は見られない。(第 15 表)

2. 総輸胆管結紮家兎に V.K 注射

総輸胆管結紮後 24 時間に V.K を注射した場合は手術前の P.T. 値 92.2, 結紮 24h 固定直後は 70.3 で 23.8% の著しい低下を示し, 次いで直ちに V.K 注射し, 注射 1h 後 72.0, 2h 74.9, 3h 75.8, 4h

第 16 表 総輸胆管結紮後 24 時間に V.K 静注家兎の P.T. 値

動号	手術前	手術後 24h	V.K 注 1h	" 2h	" 3h	" 4h	" 5h
81	90.4	67.6	68.6	71.0	71.0	76.5	79.5
82	90.4	69.5	70.5	75.3	78.3	79.5	79.5
83	90.4	70.0	71.0	73.6	73.6	80.8	79.5
84	90.4	71.0	73.6	76.5	76.5	78.3	81.5
85	99.4	73.6	76.5	78.3	79.5	82.8	82.8
平均	92.2	70.3	72.0	74.9	75.8	79.6	80.6
術後 24h 固定直 後に対する増減率		+2.4	+6.5	+7.8	+13.2	+14.7	

79.6, 5h 80.6 と時間と共に逐次上昇した。即ち 24h 固定直後の値に対して 1h 2.4%, 2h 6.5%, 3h 7.8%, 4h 13.2%, 5h 14.7%, と順次上昇を認めた。(第 16 表)

総 括

V.K の P.T. 値に及ぼす影響と肝臓との関係を知らんとして、肝臓毒投与、肝臓剔出、総輸胆管結紮等の家兎を使用し、これらについて V.K の注射が P.T. 値に及ぼす影響を検し、これらの成績を正常の場合のそれと比較検討した。

正常の場合

1) 正常放置の場合 P.T. 値は時間の経過とともに見掛上幾分上昇を示すが、その間に有意差は見られない。

2) 背位固定の場合 P.T. 値は 1h~4h の間に順次相当の低下を示し、1h, 2h, 3h, は有意差を示さないが、4h は 5% 以下の危険率で有意差のある減少を認めた。

3) 背位固定 V.K 注射の場合は注射明らかに P.T. 値の上昇を示し、4h で正常値に復した。背位固定直後の値に対し 1h, 2h で夫々 0.1%, 1% 以下の有意差を示し、3h, 4h では有意差を示さない。

4) 背位固定後 V.K 注射を行いその時間的経過を背位固定のみのものと推計学的に比較すれば、危険率はいずれも 0.1% 以下で有意差を示し、背位固定家兎に於ても V.K 注射により P.T. 値は明かに上昇するものであることを確認した。

肝臓毒投与の場合

1) 燐投与 (0.8 mg/kg) 障碍後 24 時間の場合
V.K 注射 1h 後は 19.0% の上昇を示し、2h 後は 13.4%, 3h 8.8%, 4h 8.6% と順次上昇率は低下

した。

推計学的に固定直後の値に対して 1h, 2h, 3h, 4h, 共に危険率 0.1% 以下の有意差を示した。

2) CHCl_3 投与 (0.1 cc/kg) 障碍 24 時間の場合
V.K 注射 1h 後は 12.7% の上昇を示し、2h, 3h, 4h, 夫々 9.5%, 9.1%, 6.8% と順次上昇率は低下した。

推計学的に固定直後の値に対して 1h, 2h, 3h, 4h, 夫々 5%, 0.1%, 0.1%, 1.0% 以下の危険率で有意差を示した。

3) CCl_4 投与 (0.05 cc/kg) 障碍後 24 時間の場合
V.K 注射 1h 後は 20.6% の上昇を示し、2h, 3h, 4h, は夫々 17.9%, 8.1%, 7.5% と上昇率は多少低下を示した。

推計学的に固定後の値に対して 1h~4h の夫々危険率 0.1%, 1.0%, 2.0%, 5.0% 以下の有意差を認めた。

4) 各種障碍例の正常時 V.K 注射の場合

各正常時 V.K 注射の 15 例平均値では V.K 注射 1h 後は注射前に対して 2.9% の上昇を示し、2h では +0.8%, 3h, 4h は -0.5%~2.0% と低下を示した。

5) 正常時並肝臓毒投与後 24h, 72h, 120h, の V.K 注射前値に対する注射後 4 時間値の増減率の比較

正常時の場合は +0.4%~-8.5% で大体常に注射前値よりも低値の傾向を認めた。

肝臓毒投与後 24h では +4.5%~+9.0% の間の上昇を示し、72h では CHCl_3 (0.2 cc/kg) 投与の場合のみが +20.9% と 24h よりも一層の高率を示し、120h でも +12.5% と高率を示した。他の毒物投与の場合は 72h, 120h 共に正常に近い復帰を示した。

(第 17 表)

第 17 表 肝臓毒投与による P.T. 値の変化 (5 例平均)

毒 物 名 量	正 常 時			障 碍 24 h			障 碍 72 h			障 碍 120 h		
	固 定 直 後	4 h	増減率	固 定 直 後	4 h	増減率	固 定 直 後	4 h	増減率	固 定 直 後	4 h	増減率
P 0.1 g/kg	102.1	93.4	-8.5	77.5	84.2	+8.6	93.8	90.2	-3.8	107.0	95.6	-10.8
P 0.15 g/kg	102.1	99.4	-2.6	68.7	71.8	+4.5	死亡					
CHCl_3 0.1 cc/kg	102.7	102.7	± 0	69.5	74.2	+6.8	95.8	97.2	+1.5	103.6	103.2	-0.3
CHCl_3 0.2 cc/kg	101.9	101.9	± 0	50.4	53.2	+5.6	41.7	50.4	+20.9	47.3	53.2	+12.5
CCl_4 0.05 cc/kg	103.1	103.5	+0.4	69.3	74.5	+7.5	85.6	85.3	-0.4	105.0	105.7	+0.7
CCl_4 0.1 cc/kg	102.4	100.2	-2.1	73.2	79.8	+9.0						

備考：増減率 = V.K 注射後 4 時間値の注射前値に対する増減率

6) 燐 (8 mg/kg), CHCl_3 (0.1 cc/kg), CCl_4 (0.05 cc/kg) の投与前と投与後 24h との V.K 注射 4 時間

目の値を推計学的に観察すると、燐並 CHCl_3 投与はいずれも 1.0% 以下、 CCl_4 は 0.1% 以下の危険率

を以て明かに有意差があることを確認した。

7) 以上の成績により肝臓障害のあるものは V.K 注射により P.T. 値の上昇作用が永く持続する傾向を認めた。

肝臓全切除及び総輸胆管結紮の場合

1) 肝臓全切除の場合切除後漸次 P.T. 値は低下し、10 h には 28.8 % もの著しい低下を示し、1 h でも 1.0 % 以下の有意差を示し、2 h ~ 10 h 以後は 0.1 % 以下の有意差を認めた。

又 V.K を注射しても注射しない例と同様で注射の影響は認められなかった。即ち肝機能の脱落の場合は V.K の P.T. 値上昇作用は全く認められない。

2) 総輸胆管結紮の場合は結紮後 24 h. で固定して検するに特別の変動を認めないが、結紮後 V.K を注射すると P.T. 値は時間と共に逐次上昇 5 h では + 14.7 % を示した。

V.K を注射した例としない例とを推計学的に見ると 5 時間の間に於て 1.0 % ~ 0.1 % 以下の有意差を示した。

又総輸胆管結紮の場合は薬物障害の場合の V.K 注射後 1 h で P.T. 値が最高となり漸次降る傾向を示すと異なり、時間の経過と共に P.T. 値は上昇する。

結 論

1. 家兎 P.T. 値は正常放置の場合 3 時間まで毎時幾分上昇するが、当初採血時に対し有意差を認めない。
2. 背位固定の場合は逐次低下し、4 時間後では -7.9 % を示し、5.0 % 以下の有意差を示した。
この場合 V.K 注射を行うと最大 +3.1 % を示し、1 h, 2 h, では夫々 0.1 %, 1.0 % 以下の有意差を認めた。背位固定に於ても V.K 注射は P.T. 値の上昇することを確認した。
3. 肝臓毒投与例では障害の大なる程 V.K 注射で上昇率が大である。(当教室業績の各毒物投与家兎の各肝機能検査成績によつて各毒物の障害程度より考察して)
4. 正常家兎 V.K 注射 4 時間後の値は注射前と同値か又は低下を示すが、肝臓毒投与の場合は注射前より全例に於て上昇し、注射前値には復帰しない。
5. 肝全切除の場合は V.K 注射は P.T. 値に何等

の影響を与えない。

6. 総輸胆管結紮の場合は肝臓毒投与の場合と異なり V.K 注射後 1 時間は +2.4 %, その後順次上昇し、5 時間後は +14.7 % と V.K の P.T. 値上昇作用の発現は遅くその持続は永い。

即ち V.K の P.T. 値上昇作用は正常家兎の場合注射 1 時間後では幾分出現するが短時間で消失する。肝切除の場合は V.K 注射は P.T. 値に何等の影響を与えない。

肝臓毒投与の場合は V.K の作用著明であつて、その消失には長時間を要する。

以上の結果から家兎の P.T. 値、V.K 注射による P.T. 値の上昇程度、及び V.K の P.T. 値上昇作用の消失時間の 3 者から肝臓機能を察知することが出来る。

本論文の一部は日本薬理学会第 8 回関東部会に於て報告した。

文 献

- 1) Quick, A.J., Stanley-Brown, M. and Bancroft, F.W. : Amer. J. Med. Sci., **190**, 501 (1935)
- 2) Quick, A.J. : J. Amer. Med. Assoc., **110**, 1658 (1938)
- 3) Warner, E.D., Brinkhaus, K.M. and Smith, H.P. : Amer. J. physiol. **114**, 667 (1936)
- 4) 飯田正義, 飯田博義 : 日本医誌 **11**, 1023 (1952)
- 5) 吉本利文 : 通信医誌 **5**, 97 (1953)
- 6) 宮田 亮, 種田豊喜 : 市立札幌誌 **11**, 1 (1950)
- 7) Quick, A.J. : Amer. J. Clin. Path. **10**, 222 (1940)
- 8) Hawkins, W.B. and Brinkhaus, K.M. : J. Exp. Med., **63**, 795 (1936)
- 9) Dam, H., Schönhöy, F. and Tage-Hansen, E. : Biochem. J. **30**, 1075 (1936)
- 10) Greaves, J.D. and Schmidt, C.L.A. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **37**, 43 (1937)
- 11) Smith, H.P., Warner, E.D., Brinkhaus, K.M. and Seegers, W.H. : J. Exp. Med. **67**, 911 (1938)
- 12) Scanlon, G.H., Brinkhaus, K.M., Warner, E.D., Smith, H.P. and Flynn, J.E. : J. Amer. Med. Assoc. **112**, 1898 (1939)
- 13) 牛腸義次郎 : 北越医学 **58**, 681 (1943)
- 14) 吉本利文 : 通信医誌 **5**, 21 (1953)
- 15) R. Warren and J.E. Rhoads : Amer. J. Med. Sci. **195**, 193 (1939)