126.

615.612.357.15 612.115:612.115.32

胆汁酸ノ血液凝固ニ對スル作用ニ就テ

(第 4 報)

「クロールカルチウム」及ビ枸橼酸「ナトリウム」、
蓚酸「ナトリウム」トノ關係

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

稻 葉 實

[昭和 10 年 7 月 8 日受稿]

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Okayama Med. Fakultät**(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).*

Über die Wirkung der Gallensäuren auf die Blutgerinnung.

(IV. Mitteilung.)

Beziehungen zur Wirkung des Calciums,
Citrates und Oxalates.

Von

Minoru Inaba.

Eingegangen am 8. Juli 1935.

Es wurde der Einfluss des Chlorcalciums, Natriumcitrates und Natriumoxalates auf die Wirkungen des Natriumcholats und des Natriumdesoxycholates in Bezug auf die Blutgerinnung am Kaninchen untersucht. Chlorcalcium verkürzt in kleineren Dosen (0,005—0,05 g/kg subkutan) die Gerinnungszeit des Blutes und vermehrt den Gehalt des Serums an Thrombin und Fibrinogen,

während es in grösseren Dosen (0,08—0,1 g/kg subkutan) eine ganz umgekehrte Wirkung zeigt. Auf die fördernde Wirkung der kleineren Dosen (0,02 g/kg) von diesen beiden Gallensäuren auf die Gerinnbarkeit des Blutes und die Produktion der Gerinnungskomponenten wirkt es in kleineren Dosen verstärkend, in grösseren Dosen dagegen hemmend. Auf die gerinnungshemmende Wirkung

der grösseren Dosen (0,06 g/kg) von den beiden Gallensäuren wirkt es in kleineren antagonistisch, während es in grösseren auf diese verstärkend wirkt. Natriumcitrat und Natriumoxalat wirken auf die Gerinnungszeit und die Produktion des Thrombins und des Fibrinogens in kleineren Dosen (0,001—0,03 g/kg Citrat, 0,001—0,005 g/kg Oxalat) fördernd, während sie in grösseren Dosen (über 0,05 g/kg Citrat, über 0,01 g/kg Oxalat) hingegen einen hemmenden Einfluss ausüben. Bei der Mitwirkung der kleineren Dosen von Citrat oder Oxalat und der kleineren

Dosen von den beiden Gallensäuren zeigt sich kaum eine Verstärkung der gerinnungsfördernden Wirkung. Dagegen wird die gerinnungsfördernde Wirkung der kleineren Dosen der Gallensäuren durch Kombination mit grösseren Dosen von Citrat resp. Oxalat völlig beseitigt, oder in die hemmende Wirkung umgewandelt. Ebenso wird die Wirkung der gerinnungsfördernden Dosen von Citrat oder Oxalat durch die gerinnungshemmenden Dosen der Gallensäuren beeinflusst.

(Autoreferat.)

内容目次

緒言

第1章 實驗方法及ビ材料

第2章 「ヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ト「クロールカルチウム」トノ關係

第1節 「クロールカルチウム」

第2節 膽汁酸ト「クロールカルチウム」

第3章 「ヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ト枸橼酸「ナトリウム」トノ關係

第1節 枸橼酸「ナトリウム」

第2節 膽汁酸ト枸橼酸「ナトリウム」

第4章 「ヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ト蓆酸「ナトリウム」トノ關係

第1節 蓆酸「ナトリウム」

第2節 膽汁酸ト蓆酸「ナトリウム」

總括及ビ考察

結論

文獻

緒言

古來血液凝固機轉ニ對シテ「カルチウム」ノ必要々素タルヲ力説スル學者多カリシガ1879年 Hammarsten¹⁾ ガ「カルチウム」鹽ガ血液凝固機轉ニ重要ナル意義ヲ有スルヲ報告セシ以來, Morawitz²⁾, Boggs³⁾, Wright⁴⁾ 等モ相次イデ之ヲ確認セリ。然レドモ種々先賢ノ業績ヲ繙クニ, 血液凝固ニ於ケル促進並ニ抑制作用ト血液中等ノ「カルチウム」含量ノ増減トハ必ズシモ相平行スルモノニ非ズ。

今膽汁及ビ膽汁酸ガ「カルチウム」量ニ對スル關係ヲ文獻ニ徵スルニ, 關藤⁵⁾ ハ生體內ニ於テ膽汁酸不及トナレバ血液 Ca ノ減少ヲ來シ, 膽汁酸過剰トナレバ血液 Ca ノ増加ヲ來シ, 更ニ膽瘻管ニヨリテ膽汁ヲ體外ニ排出セシムルトキハ血液 Ca 漸次低下スレドモ, 此時膽汁酸ヲ與フレバー時的ニ舊ニ復スト報告シ, 岡村⁷⁾ ハ鹽化「カルチウム」鹽化「カリウム」ハ膽汁酸分泌ニ對シ抑制的ニ作用スレドモ, 膽汁量ニハ著シキ變化ヲ及ボサズト云

ヘリ。又藤原⁸⁾ハ犬ニ膽汁酸ヲ皮下ニ注射シタル後尿内ノCa量ヲ測定セシニ、%ニ於テモ絶對量ニ於テモ減少スルヲ觀、沖井⁹⁾ハ腸内磷酸「カルチウム」ノ排泄ハ膽汁酸ニヨリ減少セラレ、此作用ハ内臟神經切除ニヨリテ著シク減弱セシメラレ、從ツテ交感神經ノ緊張度ト密接ナル關係アルヲ知レリ。又丸野¹⁰⁾ハ1%ノ「ヒヨール」酸「ナトリウム」溶液ヲ經口的ニ投與シ、且總輸膽管ヲ結紮シ、血清中ノ各種「カチオン」量ノ時間的變化ヲ見シニ、Ca, Mg, K量ハ増加シ、就中3—4時間後ニ著シク、増加度ハCaニ於テ最も著明ニシテ、更ニ1%「タウロヒヨール」酸溶液ヲ連續經口的ニ投與シ、其ノ血清中ノ各種「カチオン」量ノ消長ヲ檢セシニ、何レノ場合ニ於テモCaハ減少シ後増加ノ傾向ヲ示スモ、投與前ノ値ニ比スレバ遙ニ小ナリト報告セリ。次ニ「カルチウム」ノ膽汁酸ノ作用ニ對スル影響ニ關シテハ箭田¹¹⁾ニヨレバ、「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ノ家兎耳殻血管ニ對スル收縮竝ニ擴張作用、「ラツテ」摘出子宮ニ對スル抑制作用及ビ家兎摘出子宮ニ對スル催進及ビ抑制兩作用ハ、榮養液中ノCa含量ノ變化ニヨリテ著シキ影響ヲ被リ、即チCa含量ノ正常ノ $\frac{1}{2}$ ノ減少ハ其ノ作用ヲ減弱セシメ、Caノ全缺ハ却ツテ其ノ作用ハ著シク增強シ、Ca量ヲ正常ノ2倍ニスレバ其ノ作用ハ著シク增強スルモ、Ca量ヲ正常ノ3倍ニ迄上昇セシムルトキハ其ノ作用正常時ヨリ減少スト云ヘリ。

斯ノ如ク膽汁酸ガ「カルチウム」ト密接ナル關係ニ在ルハ諸家ノ報告セシ所ナルモ、膽汁酸ノ血液凝固作用ト血中Ca含量トノ關係ハ

未ダ明カナラザルモノノ如シ。故ニ一般ニ血液凝固ニ密接ノ關係アリト云ハルル「カルチウム」ガ膽汁酸ノ血液凝固作用ニ對シテ如何ナル影響ヲ與フルモノナルカハ極メテ興味アル問題ニシテ、且之等ノ關係ヲ究明スルハ膽汁酸ノ血液凝固機轉ニ於ケルCaトノ關係ヲ知ル所以ナリ。況ヤ之ガ血液凝固機轉ニ對シテ「カルチウム」及ビ血中ノ「カルチウム」ヲ沈澱減少セシムル枸橼酸「ナトリウム」、蓆酸「ナトリウム」等トノ間ニ如何ナル因果關係ヲ有スルヤニ至リテハ、未ダ其ノ業績アルヲ識ラズ。從ツテ之等トノ併用時血液凝固性ニ對シテ之等ノ及ボス影響ヲ究スルハ、之等膽汁酸ノ血液凝固性ニ對スル作用機轉ヲ更ニ究明スル所以ナリ。

仍ツテ余ハ本報ニ於テハ之等膽汁酸ト「カルチウム」及ビ枸橼酸「ナトリウム」、蓆酸「ナトリウム」等トノ併用ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響ヲ研究セリ。

第1章 實驗方法及ビ材料

本實驗ヲ行フニ際シ、實驗動物ハ成熟健康家兎ヲ使用シ、實驗方法中、血液凝固時間及ビ凝固要素「トロンビン」、「フィブリノゲン」含量ノ測定ハ、主トシテ田中¹²⁾及ビWohlgemuth¹³⁾ノ法ニヨリテ施行シ、使用藥品ハ「ヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」、「クロールカルチウム」(三共製)、枸橼酸「ナトリウム」、蓆酸「ナトリウム」(「メルク」會社製)等ニシテ、總テ皮下注射ニヨリ投與セリ。

第2章 「ヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ト「クロールカルチウム」トノ關係

第1節 「クロールカルチウム」

「カルチウム」鹽ガ血液凝固機轉ニ重要ナル意義ヲ有スルヲ Hammarsten¹⁾ガ報告セシ以來, Morawitz²⁾ハ「カルチウム」ハ「プロゼロチーム」ガ「ゼロチーム」ニ變ズル時, 血小板浮游液ヨリ「チトチーム」ガ遊離シ能働的ニ變ズルトキ及ビ「ゼロチーム」並ニ「チトチーム」ガ相反應シテ「トロニン」ヲ生ズル時ニ其ノ存在ヲ必要スト云ヒ, Boggs³⁾, Wright⁴⁾等ハ「カルチウム」ノ經口の投與後血液凝固時間ヲ觀察セシニ, 其ノ時間ノ短縮セルヲ觀タリ。又正木¹⁴⁾ハ「トロニン」ガ「フィブリノゲン」ニ働ク場合モ「カルチウム」ノ存在スル方反應速ナル事實ヲ明カニセリ。次ニ香川¹⁵⁾ハ「カルチウム」ノ少量ヲ持續的注射セル家兎ノ血液ハ其ノ中ニ血小板ヲ著シク増加セルト共ニ血液凝固時間ノ著シキ短縮ヲ呈セルヲ知リ, 大澤¹⁶⁾ハ鹽化「カルチウム」ハ其ノ注射量ニ比例シテ常ニ血液凝固開始時間ノ短縮ヲ來シ, 凝固完了時間ノ短縮ヲ來サザルヲ見レバ, 諸家ニヨリ稱ヘラレタルガ如ク, 「プロトロニン」ニ對シテ助成劑トシテ作用スルニ止マリ, 發生セル「トロニン」ノ作用能力トハ無關係ニシテ, 尙ホ「カルチウム」ガ血餅凝縮力ノ増加ヲ促進スト云ヘリ。又槇村¹⁷⁾, 篠崎¹⁸⁾

及ビ進藤¹⁹⁾モ「カルチウム」ガ血餅凝縮力ヲ増加スルヲ證シ, 王人詰²⁰⁾ハ鹽化「カルチウム」及ビ「ヤトコニン」ハ血液凝固完了時間ニ對シテ殆ド影響ナキモ血液凝固開始時間ニ對シテハ之ヲ短縮シ, 且血餅凝縮力ヲ著シク増加シ, 之等ガ蛇毒ノ血液凝固阻止作用ニ及ボス影響ニ就テハ, 鹽化「カルチウム」及ビ「ヤトコニン」ハ血液凝固完了時間ニ殆ド影響ナキモ, 凝固開始時間ハ之ヲ短縮セリト報告セリ。

余ハ膽汁酸ノ作用ニ及ボス「カルチウム」ノ影響ヲ檢スルニ先チ, 先ヅ之等諸家ノ報告セル「カルチウム」ノ血液凝固ニ對スル影響ヲ追試實驗セントス。

A. 血液凝固時間

「クロールカルチウム」ハ家兎體重 1 kg ニ就キ 0.001 g ノ注射ニテハ殆ド血液凝固時間ニ對シテ影響ヲ及ボサザルモ, 0.005 g ヨリハ稍々輕度ノ催進作用ヲ呈シ, 之ヨリ増量スルニ從ヒ次第ニ其ノ作用增強シ, 0.01 乃至 0.05 g 注射ノ時最モ作用著シク, 就中注射後 15 分乃至 1 又ハ 2 時間後最モ著明ナリ。更ニ 0.08 g トナレバ其ノ催進作用稍々減少ノ傾向ヲ呈スルニ至ル。然レドモ之ト反對ニ, 0.1 g トモナレバ注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ抑制作用ヲ出現セシメ, 尙ホソレヨリ増量スルニ從ヒテ其ノ作用增強スルヲ觀ル (第1表參照)。

第1表 「クロールカルチウム」ノ血液凝固性ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (g)	期 別	血液凝固時間					
				注射 前	15'	30'	60'	120'	180'
1	1.68	0.001	1	2'	2'	2'	2'	2'	2'
	♂		2	11'	11'	10'	10'	11'	11'
2	1.73	0.005	1	2'	2'	1'50"	2'	2'	2'
	♂		2	11'30"	11'	10'30"	11'30"	11'30"	11'30"

例	家兎體重 (kg) 及性別	薬物量 (g)	期 別	血液凝固時間					
				注射前 注射後	15'	30'	60'	120'	180'
3	2.23 ♂	0.01	1	1'30"	1'30"	1'	1'	1'30"	1'
			2	11'30"	11'	10'30"	11'30"	11'30"	11'30"
4	1.64 ♂	0.03	1	2'30"	1'	1'	2'	2'	2'30"
			2	13'	11'30"	11'	11'	13'	13'
5	2.06 ♂	0.03	1	3'	2'	1'45"	2'	2'30"	3'
			2	12'30"	11'	10'30"	12'	12'	12'30"
6	2.20 ♂	0.05	1	2'	1'30"	1'	1'	1'30"	2'
			2	14'	13'30"	13'	13'30"	13'30"	14'
7	1.68 ♀	0.08	1	1'30"	1'30"	1'	1'	1'30"	1'30"
			2	12'	12'	11'30"	11'30"	12'	12'
8	1.74 ♂	0.08	1	1'20"	1'10"	1'10"	1'10"	1'20"	1'20"
			2	10'	10'	9'30"	10'	10'30"	10'
9	2.15 ♂	0.1	1	1'30"	2'	2'30"	2'	1'30"	1'30"
			2	12'30"	13'	13'30"	13'	12'30"	12'30"
10	1.96 ♂	0.1	1	3'30"	4'	4'30"	3'30"	3'30"	3'30"
			2	13'30"	13'30"	14'30"	14'	13'30"	13'30"
11	2.10 ♂	0.3	1	3'30"	3'30"	4'30"	3'30"	3'30"	3'30"
			2	11'30"	12'	12'	11'30"	11'30"	11'30"
12	2.42 ♂	0.6	1	1'30"	2'	3'	3'	2'30"	1'30"
			2	12'	13'	13'30"	13'	12'30"	12'

B. 血液凝固要素含量

「クロールカルチウム」ヲ 0.03g 皮下注射セシニ、凝固要素「トロンビン」、「フィブリノゲン」含量ハ注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ注射前ノ夫等ニ比シ増加ヲ來スモ、概ネ 3 時間後ニハ舊ニ復スル

ヲ觀ル。然レドモ之ト反對ニ、0.1g 注射時ニハ之等凝固要素ハ注射前ニ比シ却ツテ減少ヲ呈シ、就中 30 分乃至 1 時間最モ著シケレドモ、3 時間後ニハ注射前ニ回復スルヲ觀ル（第 2 表参照）。

第2表 「クロールカルチウム」ノ血液凝固要素含量ニ及ボス影響

血液凝固要素	「トロンビン」						「フィブリノゲン」						「トロンビン」						「フィブリノゲン」					
家兎體重、性	1.86 ♂						2.01 ♂						1.96 ♂						2.14 ♂					
薬 物 量 (g)	0.03						0.03						0.1						0.1					
経過時間 試験管番號	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'
1	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
2	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
3	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
4	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
5	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6	+	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++
7	±	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	±	±	+	+
8	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

故ニ「クロールカルチウム」ハ家兎血液凝固性ニ對シテ、其ノ小量及ビ中等量ハ促進作用ヲ呈シ、更ニ大量ニ至レバ抑制作用ヲ呈セシムルヲ觀ル。

第2節 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

及ビ「デゾオキシヒヨール」

酸「ナトリウム」ト「クロールカルチウム」

余ハ之等膽汁酸ノ血液凝固作用ニ對シテCaガ如何ナル影響ヲ有スルヤヲ檢セン爲メ、之等膽汁酸ト「クロールカルチウム」トヲ併用シ、血液凝固時間及ビ凝固要素含量ニ對スル影響ヲ檢セリ。

A. 血液凝固時間

先ヅ「クロールカルチウム」ノ血液凝固性ニ對シテ殆ド作用ナキ0.005gト之等膽汁酸ノ0.005及ビ0.02gトヲ同時ニ併用注射スルニ、注射後15分乃至2時間ニ於テ凝固時間ハ短縮シ、就中30分後最も著明ニシテ、且之等膽汁酸ノ夫々單獨注射時ノ

促進作用ヨリモ其ノ作用稍々増強セリ。次ニ夫レ自身凝固性ニ對シテ促進作用ヲ呈スル「クロールカルチウム」ノ0.03g及ビ0.05gヲ注射シ、同時ニ膽汁酸ノ0.02gヲ注射セシニ、注射後15分乃至2時間ニ於テ促進作用ヲ呈セシモ、之等膽汁酸ノ夫々單獨注射時ヨリモ其ノ促進作用稍々減弱ヲ呈ス。又「クロールカルチウム」ノ更ニ大量0.08—0.1gト膽汁酸ノ0.02gトヲ併用スレバ、最早促進作用ハ出現セズシテ、注射後30分乃至2時間ニ於テ遲延作用ヲ呈スルコトアリ、又「クロールカルチウム」ニヨル抑制作用ハ遙ニ減弱セラレ其ノ凝固時間注射前ト殆ド大差ナキコトアリ。次ニ凝固促進作用ヲ呈スル「クロールカルチウム」0.04gト抑制作用ヲ呈スル膽汁酸0.06gトヲ併用スルニ、注射後15分乃至1時間ニ於テ促進作用ヲ呈セルモ、更ニ大量ノ「クロールカルチウム」0.08gト抑制作用ヲ呈スル膽汁酸ノ0.06gトヲ併用スルニ、注射後15分乃至2時間ニ於テ抑制作用遙ニ増強スルヲ觀タリ(第3及ビ4表參照)。

第 3 表 「ヒヨール」酸「ナトリウム」ト「クロールカルチウム」トノ關係

Ch.……「ヒヨール」酸「ナトリウム」、Ca.……「クロールカルチウム」

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥 物 量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射前	注射後	15'	30'	30'	120'
1	2.0 ♂	Ch. 0.005	1	1'30"	1'30"	1'	1'30"	1'30"	1'30"
			2	12'30"	12'	12'20"	12'30"	12'30"	12'30"
2	1.96 ♂	Ca. 0.005	1	2'	2'	2'	2'	2'	2'
			2	11'30"	11'	11'30"	11'30"	11'	11'30"
3	2.31 ♂	Ca. 0.005	1	1'30"	1'	30"	50"	1'	1'30"
		Ch. + 0.005	2	14'	13'30"	13'	13'	13'30"	14'
4	2.33 ♂	Ca. 0.005	1	1'30"	1'	30"	30"	1'30"	1'30"
		Ch. + 0.02	2	11'30"	11'	10'30"	11'	11'	11'30"
5	2'86 ♂	Ca. 0.03	1	2'	1'30"	1'30"	2'	2'	2'
		Ch. + 0.02	2	13'30"	13'	13'	13'20"	13'30"	13'30"
6	2.08 ♂	Ca. 0.03	1	1'30"	1'	1'	1'30"	1'30"	1'30"
		Ch. + 0.02	2	13'	12'30"	12'30"	13'	13'	13'
7	2.31 ♂	Ca. 0.05	1	2'	2'	1'50"	1'40"	2'	2'
		Ch. + 0.02	2	13'30"	13'30"	12'40"	13'	13'30"	13'30"
8	1.87 ♂	Ca. 0.08	1	2'	3'	2'30"	2'20"	2'	2'
		Ch. + 0.02	2	13'	14'	14'	14'	13'30"	13'
9	2.15 ♀	Ca. 0.1	1	2'	1'45"	2'40"	2'	2'30"	2'
		Ch. + 0.02	2	13'	13'	13'	13'	13'	13'
10	2.47 ♂	Ca. 0.04	1	1'30"	1'	40"	1'	1'50"	1'30"
		Ch. + 0.06	2	12'30"	12'	11'30"	12'	13'	12'30"
11	2.86 ♂	Ch. 0.06	1	1'30"	2'	2'15"	2'	1'30"	1'30"
			2	12'30"	13'	13'30"	13'	12'30"	12'30"
12	3.1 ♂	Ca. 0.08	1	2'30"	3'	4'30"	3'30"	3'	2'30"
		Ch. + 0.06	2	13'30"	14'30"	15'	15'	14'	13'30"

第4表 「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」ト「クロールカルチウム」トノ關係

D.……「デゾオキシヒヨール」酸「ナトリウム」、Ca.……「クロールカルチウム」

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥 物 量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射 前	15'	30'	60'	120'	180'
1	1.76 ♂	D. 0.005	1	1'30"	1'30"	1'	1'20"	1'30"	1'30"
			2	11'30"	11'	11'20"	11'30"	11'30"	11'30"
2	1.81 ♂	Ca. 0.005	1	1'	1'	1'	1'	1'	1'
			2	11'	10'30"	11'	11'	10'30"	11'
3	2.21 ♂	Ca. 0.005 + D. 0.005	1	2'	1'30"	1'	1'20"	1'40"	2'
			2	13'	12'30"	12'	12'	12'30"	13'
4	2.31 ♂	Ca. 0.005 + D. 0.02	1	1'30"	1'	40"	35"	1'30"	1'30"
			2	11'30"	11'	10'30"	11'	11'	11'30"
5	2.06 ♂	Ca. 0.03 + D. 0.02	1	1'	30"	30"	1'	1'	1'
			2	12'30"	12'	12'	12'30"	12'30"	12'30"
6	2.5 ♀	Ca. 0.03 + D. 0.02	1	2'	1'30"	1'30"	2'	2'	2'
			2	13'	12'30"	12'30"	13'	13'	13'
7	2.41 ♂	Ca. 0.05 + D. 0.02	1	1'	1'	55"	35"	1'	1'
			2	13'	13'	12'15"	12'30"	13'	13'
8	1.91 ♂	Ca. 0.08 + D. 0.02	1	1'30"	2'30"	2'	2'	1'30"	1'30"
			2	12'30"	13'30"	13'30"	13'30"	13'	12'30"
9	2.43 ♀	Ca. 0.1 + D. 0.02	1	1'	55"	1'30"	1'	1'30"	1'
			2	13'	13'	13'	13'	12'40"	13'
10	2.6 ♂	Ca. 0.04 + D. 0.06	1	2'	1'30"	1'15"	1'30"	2'10"	2'
			2	12'30"	12'	11'30"	12'	13'	12'40"
11	2.37 ♂	D. 0.06	1	1'30"	2'	2'30"	2'15"	1'30"	1'40"
			2	12'30"	13'	13'40"	13'	12'30"	12'30"
12	2.54 ♂	Ca. 0.08 + D. 0.06	1	1'30"	2'	3'40"	2'30"	2'	1'40"
			2	13'30"	14'30"	14'50"	15'	14'	13'30"

即チ之等膽汁酸ニ「クロールカルチウム」ヲ併用スレバ、之等膽汁酸ノ少量ノ血液凝固促進作用ニ對シ、「クロールカルチウム」ノ少量ハ其ノ作用ヲ增強セシムルモ、其ノ中等量ハ其ノ促進作用ヲ稍々減弱セシメ、尙ホ「クロールカルチウム」ヲ増量スレバ、其ノ促進作用ヲ抑制シ、却ツテ抑制作用ヲ呈セシムルニ至ル。次ニ之等膽汁酸ノ中等量以上ノ抑制作用ニ對シテ、「クロールカルチウム」ノ少量ハ拮抗的ニ作用シ、凝固促進作用ヲ呈スルモ、反之、稍々大量ニ近キ「クロールカルチウム」ノ併用ハ、夫等膽汁酸ノ抑制作用ヲ遙ニ增強セシ

ムルヲ觀タリ。

B. 血液凝固要素

之等膽汁酸ノ 0.005 g ト「クロールカルチウム」ノ 0.005 g トヲ併用セシニ、血液凝固要素「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」含量ハ、注射前ニ比シテ注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ増加シ、之等膽汁酸單獨注射ノ場合ヨリモ、其ノ促進作用ノ增強セルヲ觀ル。更ニ膽汁酸ノ 0.02 g ト「クロールカルチウム」ノ 0.08 g トヲ併用セシニ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ凝固要素ハ減少セルヲ觀タリ（第 5 表 A 及ビ B 参照）。

第 5 表 血液凝固要素含量ニ於ケル「クロールカルチウム」トノ關係

A. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

血液凝固要素 家兎體重、性	「トロンビン」 1.96 δ						「フィブリノゲン」 2.01 δ						「トロンビン」 1.84 δ						「フィブリノゲン」 2.31 δ					
藥物量 (g)	Ca. 0.005 + Ch. 0.005						Ca. 0.005 + Ch. 0.005						Ca. 0.08 + Ch. 0.02						Ca. 0.08 + Ch. 0.02					
經過時間 試験管番號	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

B. 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」

血液凝固要素 家兎體重、性	「トロンビン」 2.05 δ						「フィブリノゲン」 1.83 δ						「トロンビン」 7.71 δ						「フィブリノゲン」 1.96 δ					
藥物量 (g)	Ca. 0.005 + D. 0.005						Ca. 0.005 + D. 0.005						Ca. 0.08 + D. 0.02						Ca. 0.08 + D. 0.02					
經過時間 試験管番號	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

即チ血液凝固要素含量ニ對スル之等膽汁酸ト「カルヂウム」トノ關係ハ、血液凝固時間ニ於ケルト同一ナルヲ觀ル。

第3章 「ヒヨール」酸「ナトリウム」 及ビ「デゾオキシヒヨール」 酸「ナトリウム」ト枸橼酸 「ナトリウム」トノ關係

第1節 枸橼酸「ナトリウム」

近時臨牀方面ニテ輸血法ノ發達ト共ニ、諸家ニヨリテ枸橼酸「ナトリウム」ト血液トノ關係多ク研究セラレ、都外川²¹⁾ハ本物質ハ生體內ニテハ血液凝固性ヲ高メ、而モ赤血球ニハ何等變化ヲ及ボサズト云ヒ、吉田²²⁾ハ枸橼酸「ナトリウム」ヲ靜脈内ニ注入スレバ血小板減少スルモ、枸橼酸加輸血ニ於テハ血小板減少ナシト論ジ、更ニ本物質ハ全血ニ混入スル際毒性強ケレドモ、純粹輸血ト本物質加輸血トハ血壓ニ對スル影響ニハ差異ナシト報告セリ。又本田²³⁾ハ本物質ノ濃厚溶液ヲ靜脈内ニ注入セシニ、血小板ハ初メ減少シ、24時間ニ

シテ恢復スルヲ觀、是レ初メハ血小板ガ破壊セラルルモノナラント論及セリ。然ルニOttenberg²⁴⁾、澤井²⁵⁾、澤田²⁶⁾、望月²⁷⁾等ハ本物質ハ血液凝固性ヲ促進セズシテ却ツテ遲延セシムト論ジ、更ニKinsella及ビBroun²⁸⁾ハ本物質ハ血液凝固性ニ對シテ影響ヲ與フルモノニ非ズト報告セリ。

即チ斯ノ如ク枸橼酸「ナトリウム」ノ血液凝固ニ對スル作用ニ關シテハ、諸家ニヨリ研究セラレシモ、其ノ意見區々ニシテ一致セザルヲ以テ、余ハ之ガ追試ヲ行ヘリ。

A. 血液凝固時間

枸橼酸「ナトリウム」ハ家兎體重1kgニ就キ、0.001乃至0.005gヨリ注射後15分乃至30分ニ於テ、僅ニ凝固時間ヲ短縮セシム。0.01乃至0.03gニ於テハ其ノ作用最モ著明ナレドモ、就中注射後15分乃至1時間最モ著シ。更ニ0.05gヨリハ、注射後15分乃至1又ハ2時間ニ於テ、却ツテ凝固時間ヲ延長セシメ、尙ホ之ヨリ増量スルニ從ヒテ其ノ凝固抑制作用モ次第ニ増強スルヲ觀ル (第6表参照)。

第6表 枸橼酸「ナトリウム」ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥 物 量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注 射 後 注 射 前	15'	30'	60'	120'	180'
1	1.7 ♂	0.001	1	1'30"	1'30"	1'20"	1'30"	1'30"	1'30"
			2	10'	10'	9'30"	10'30"	10'	10'
2	1.63 ♂	0.005	1	3'	2'	2'	2'30"	3'	3'
			2	10'30"	10'	10'	10'30"	10'30"	10'30"
3	2.35 ♂	0.01	1	1'30"	1'	30"	50"	1'20"	1'30"
			2	12'30"	12'	11'30"	12'	12'	12'30"
4	1.98 ♂	0.01	1	2'10"	1'30"	55"	1'30"	1'30"	2'
			2	10'30"	10'	9'30"	10'	10'30"	10'30"

例	家兎體重 (kg) 及性別	藥 物 量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射前 注射後	15'	30'	60'	120'	180'
5	2.05 ♂	0.03	1	2'	1'30"	1'	1'30"	2'	2'
	2		10'	9'30"	9'	9'30"	10'30"	10'	
6	2.34 ♀	0.05	1	1'30"	2'	2'30"	2'	1'30"	1'30"
	2		10'30"	11'	11'30"	11'	11'	10'30"	
7	2.12 ♂	0.05	1	2'30"	3'	3'30"	3'	2'40"	2'30"
	2		9'30"	10'	10'30"	10'30"	10'	9'30"	
8	1.4 ♂	0.07	1	2'	2'30"	3'	2'30"	2'20"	2'
	2		9'20"	10'	10'20"	10'30"	9'30"	9'20"	
9	2.27 ♂	0.1	1	1'30"	2'	2'30"	2'	1'30"	1'30"
	2		10'	10'30"	11'30"	10'	10'35"	10'	
10	1.59 ♂	0.3	1	2'	3'	3'45"	3'	2'	2'
	2		9'	10'30"	10'20"	10'30"	9'30"	9'10"	

B. 血液凝固要素含量

ハ注射後 15 分 乃至 1 又ハ 2 時間ニ於テ 夫々増加

次ニ本物質ノ血液凝固要素含量ニ及ボス影響ヲ
觀ルニ、本物質 0.01 g ノ注射後ハ注射前ニ比シテ、
血清中ノ「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」量

スレドモ、反之 0.05 g 注射後ニ於テハ、夫等ハ何
レモ注射前ノ對照ニ比シ、注射後 15 分乃至 1 又ハ
2 時間ニ於テ夫々減少セルヲ觀タリ(第 7 表參照)。

第 7 表 枸橼酸「ナトリウム」ノ血液凝固要素含量ニ及ボス影響

血液凝固要素	「トロンビン」	「フィブリノゲン」	「トロンビン」	「フィブリノゲン」
家兎體重、性	1.75 ♂	2.13 ♂	1.82 ♂	1.72 ♂
藥 物 量 (g)	0.01	0.01	0.05	0.05
經過時間 試験管番號	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'
1	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++
4	++	++	++	++
5	+	+	+	+
6	+	+	+	+
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-

即チ枸橼酸「ナトリウム」ハ血液凝固時間及ビ凝固要素「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」含量ヲ標準トシテ檢スルニ血液凝固性ニ對シテ、其ノ少量ハ促進作用ヲ呈スルモ、中等量以上ハ却ツテ抑制作用ヲ呈ス。而シテ其ノ促進作用ニ比スレバ抑制作用ノ方遙ニ著シキヲ觀タリ。

第2節 「ヒヨール」酸「ナトリウム」
及ビ「デゾオキシヒヨール」
酸「ナトリウム」ト枸橼酸
「ナトリウム」

次ニ、余ハ之等膽汁酸ノ血液凝固作用ニ對シ、枸橼酸「ナトリウム」ガ如何ナル影響ヲ與フルヤヲ觀察セントテ、次ノ實驗ヲ行ヘリ。

第8表 之等膽汁酸ト枸橼酸「ナトリウム」トノ關係
A. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」 Cit.…… 枸橼酸「ナトリウム」

例	家兎體重 (kg) 及性別	藥 物 量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間						
				注射前	注射後	15'	30'	60'	120'	180'
1	2.1 ♂	Cit. 0.02 + Ch. 0.02	1	2'	1'10"	1'	1'50"	1'30"	2'	
			2	13'	12'30"	12'	12'30"	12'30"	13'	
2	2.18 ♂	Cit. 0.02 + Ch. 0.02	1	1'30"	1'	30"	50"	1'15"	1'30"	
			2	12'30"	12'	11'30"	12'	12'	12'30"	
3	2.55 ♂	Cit. 0.08 + Ch. 0.02	1	2'	2'10"	2'45"	2'30"	2'	2'	
			2	13'	13'30"	14'	13'30"	13'	13'	
4	2.17 ♂	Cit. 0.08 + Ch. 0.02	1	1'30"	2'	2'20"	2'	1'30"	1'30"	
			2	12'30"	13'	13'	12'30"	12'30"	12'30"	
5	2.5 ♂	Cit. 0.08 + Ch. 0.02	1	2'	2'30"	2'40"	2'30"	2'	2'	
			2	11'30"	12'	12'	11'30"	11'30"	11'30"	
6	2.6 ♂	Cit. 0.02 + Ch. 0.05	1	2'	2'20"	2'20"	2'	2'	2'	
			2	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	
7	2.76 ♂	Cit. 0.02 + Ch. 0.05	1	1'30"	1'50"	1'40"	1'30"	1'30"	1'30"	
			2	13'30"	13'30"	13'55"	13'30"	13'30"	13'30"	
8	3.1 ♂	Cit. 0.02 + Ch. 0.05	1	1'30"	1'30"	1'30"	1'30"	1'30"	1'30"	
			2	13'	13'	13'20"	13'	13'	13'	

A. 血液凝固時間
之等膽汁酸ノ0.02gト枸橼酸「ナトリウム」ノ0.02gトヲ併用注射スレバ、其ノ血液凝固時間ハ注射後15分乃至2時間ニ於テ促進作用ヲ呈スルモ、之等膽汁酸0.02gノ單獨注射時ノ作用ト殆ド大差ヲ認メズ。然ルニ、同量ノ膽汁酸ト枸橼酸「ナトリウム」0.08gトヲ併用スレバ、注射後15分乃至1又ハ2時間ニ於テ抑制作用ヲ呈スルモ、同量ノ枸橼酸「ナトリウム」單獨注射時ヨリモ其ノ作用ハ稍々減弱セリ。更ニ之等膽汁酸ノ抑制作用ヲ呈スル0.05gト枸橼酸「ナトリウム」0.02gトヲ同時ニ併用スレバ、其ノ凝固時間ハ注射前ノモノニ比シ僅ニ遲延スルカ、或ハ殆ド之ト同ナルヲ觀タリ(第8表A及ビB參照)。

[illegible]

B. 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」

血液凝固要素	「トロンビン」						「フィブリノーゲン」						「トロンビン」						「フィブリノーゲン」					
家兎體重, 性	1.98 ♂						2.23 ♂						1.75 ♂						2.16 ♂					
藥物量 (g)	Cit. 0.02 + D. 0.02						Cit. 0.02 + D. 0.02						Cit. 0.02 + D. 0.05						Cit. 0.02 + D. 0.05					
經過時間 試験管番號	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	++	++	+++	+++	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
5	+	+	++	++	++	+	+	+	++	++	++	++	+	+	+	++	++	++	+	+	+	++	++	++
6	±	+	+	+	+	±	+	+	++	++	++	++	+	+	+	++	++	++	±	±	±	±	±	±
7	-	-	±	-	±	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

即チ血液凝固時間及ビ凝固要素「トロンビン」
「フィブリノーゲン」含量ニ對シ、之等膽汁酸ノ小
量ト枸橼酸「ナトリウム」ノ小量トノ併用ハ、之等
膽汁酸單獨ノ作用ト大差ナケレドモ、本物質小量
ハ枸橼酸「ナトリウム」ノ中等及ビ大量ニヨリ拮抗
セラレ、抑制作用ヲ呈ス。又之ト反對ニ之等膽汁
酸ノ中等及ビ大量ハ枸橼酸「ナトリウム」ノ小量ノ
促進作用ト拮抗作用ヲナスヲ觀ル。

第4章 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

及ビ「デゾキシヒヨール」

酸「ナトリウム」ト「ヒヨール」
酸「ナトリウム」トノ關係

第1節 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

「ヒヨール」酸「ナトリウム」ガ枸橼酸「ナトリウム」ト
同ジク血液中ノCa量ヲ沈澱減少セシムルハ、
諸家ニヨリ報告セラレシ所ナルガ、血液凝固
作用ニ及ボス影響ニ關シテハ、諸家ニヨリ多

ク研究報告セラレシ所ニシテ、「ヒヨール」酸ガ該性
質ニヨリ血液凝固性ニ對シテ抑制的作用ヲ有
スルコトハ諸家ノ普ク實驗セル所ニシテ、既
ニ周知ノ事ナリ。仍ツテ余ハ今本物質ノ血液
凝固性ニ及ボス影響ヲ追試實驗シ、更ニ進ミ
テ本物質ガ之等膽汁酸ノ血液凝固促進竝ニ抑
制作用ニ及ボフ影響ヲ研究セリ。

A. 血液凝固時間

「ヒヨール」酸「ナトリウム」ハ家兎體重1kgニ就キ0.001
乃至0.005g注射スル時ハ、注射後15分乃至1又
ハ2時間ニ於テ、僅ニ血液凝固促進作用ヲ呈スル
モ、之ト反對ニ0.01gヨリハ注射前ニ比シテ、注
射後15分乃至2時間ニ於テ、血液凝固抑制作用ヲ
呈スルニ至リ、更ニソレヨリ増量スルニ從ヒテ、
其ノ作用モ次第ニ増強ヲ來シ、0.08乃至0.1gトモ
ナレバ益々其ノ作用著シク出現スルヲ見ル(第10
表參照)。

第 10 表 修酸「ナトリウム」ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥 物 量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射前 注射後	15'	30'	60'	120'	180'
1	1.8 ♂	0.001	1	2'	2'	1'30"	2'	2'	2'
			2	10'	6'30"	10'	10'	10'	10'
2	2.3 ♂	0.005	1	2'	2'	1'20"	1'30"	1'30"	2'
			2	10'	10'	9'30"	9'30"	9'30"	10'10"
3	1.55 ♂	0.01	1	2'30"	2'30"	3'10"	2'30"	2'30"	2'30"
			2	9'	9'	9'30"	10'	9'10"	9'
4	2.17 ♂	0.01	1	1'30"	2'	2'30"	2'	1'30"	1'30"
			2	10'30"	10'30"	11'30"	11'	10'30"	10'30"
5	2.33 ♂	0.05	1	2'	3'	3'10"	3'	2'30"	2'
			2	10'30"	11'	11'30"	11'	10'30"	10'30"
6	2.41 ♂	0.08	1	2'	2'30"	3'	3'	2'	2'
			2	10'	10'20"	11'30"	10'	10'10"	10'
7	1.9 ♂	0.1	1	2'	2'30"	3'30"	3'	2'30"	2'
			2	10'	10'20"	11'30"	11'	10'30"	10'

B. 血液凝固要素含量

反之更ニ 0.05 g 注射時ニハ注射前ノソレニ比シ

又血液凝固要素「トロンビン」及ビ「フィブリノ
ゲン」含量ニ對シテ修酸「ナトリウム」0.005 g投
與ハ本物質注射前ノソレニ比シテ、注射後 30 分乃
至 2 時間ニ於テ、僅ニソレヲ増量セシムレドモ、

テ、注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ夫等凝固要素
含量ヲ減少セシメ、尙ホ之ヲ増量セシムレバ夫等
含量ヲ減少セシムルコト更ニ著シキヲ觀ル(第 11
表參照)。

第 11 表 修酸「ナトリウム」ノ血液凝固要素含量ニ及ボス影響

血液凝固要素 家兎體重・性	「トロンビン」						「フィブリノゲン」					
	2.05 ♂						1.86 ♂					
藥 物 量 (g)	0.005						0.005					
經過時間 試験管番號	前						前					
	15'	30'	60'	120'	180'		15'	30'	60'	120'	180'	
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

即チ血液凝固時間及ビ凝固要素「トロンビン」、
「フィブリノゲン」產生ニ對シテ、蓆酸「ナトリウ
ム」ノ少量ハ促進作用ヲ呈スレドモ、ソレヨリ増
量スルニ抑制作用ヲ呈スルニ至リ、更ニ大量ニ至
ルニ從ヒテ次第ニ其ノ抑制作用増強スルヲ觀ル。
又本物質ノ少量ノ凝固促進作用ヲ枸橼酸ノト比較
スルニ、凝固時間ニ於テモ亦凝固要素產生ニ於テ
モ本物質ノ方弱ク、且作用領モ狹キヲ見ル。

第2節 「ヒヨール」酸「ナトリウム」及ビ
「デゾオキシヒヨール」酸「ナ
トリウム」ト蓆酸「ナトリウム」

A. 血液凝固時間

之等膽汁酸ノ0.02gト蓆酸「ナトリウム」0.003g
トヲ同時ニ併用注射スルニ、其ノ凝固時間ハ注射
後15分乃至2時間ニ於テ短縮スルモ、コノ作用ハ
同量ノ膽汁酸單獨注射時ノモノト殆ド大差ナキヲ
觀ル。更ニ之等膽汁酸0.02gト蓆酸「ナトリウム」
0.02gトヲ併用スルニ、其ノ凝固時間注射前ノ對
照ニ比シテ、殆ド變化ナキヲ認ム。又膽汁酸0.05g
ト蓆酸「ナトリウム」0.003gトヲ同時ニ併用注射
スルニ、其ノ凝固時間ハ注射前ノモノニ比シテ殆
ド變化ナキカ、或ハ僅ニ延長スルヲ觀ル(第12表
A及ビB參照)。

第12表 之等膽汁酸ト蓆酸「ナトリウム」トノ關係

A. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」、Ox.……蓆酸「ナトリウム」

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥 物 量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注 射 前	注 射 後	15'	30'	60'	120'
1	2.21 ♂	Ox. 0.003 + Ch. 0.02	1	1'20"	50"	30"	40"	55"	1'20"
			2	13'	12'	11'30"	12'	13'	13'
2	2.65 ♂	Ox. 0.003 + Ch. 0.02	1	2'	1'45"	50"	1'30"	2'	2'
			2	11'30"	11'	10'30"	11'	11'	30"
3	1.86 ♂	Ox. 0.02 + Ch. 0.02	1	1'30"	1'30"	40"	1'	1'30"	1'30"
			2	13'30"	13'	12'30"	12'30"	13'	13'30"
4	2.17 ♀	Ox. 0.02 + Ch. 0.02	1	2'	2'	1'20"	1'40"	2'	2'
			2	12'30"	12'	11'30"	12'	12'	12'30"
5	2.16 ♂	Ox. 0.02 + Ch. 0.02	1	2'30"	1'30"	1'	1'	1'30"	1'30"
			2	11'	11'	10'	10'30"	10'30"	11'
6	2.33 ♂	Ox. 0.003 + Ch. 0.05	1	1'20"	1'30"	1'30"	1'30"	1'20"	1'20"
			2	13'	13'	13'30"	13'	13'	13'
7	2.01 ♂	Ox. 0.003 + Ch. 0.05	1	1'20"	1'20"	1'25"	1'15"	1'30"	1'20"
			2	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"	12'30"
8	1.85 ♂	Ox. 0.003 + Ch. 0.05	1	1'30"	1'30"	1'40"	1'30"	1'30"	1'30"
			2	11'30"	11'30"	11'55"	11'30"	11'30"	11'30"

B. 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	薬 物 量 (g)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射前	注射後 15'	30'	60'	120'	180'
1	♂	Ox. 0.003	1	2'20"	2'	1'30"	1'40"	1'50"	2'20"
		D. + 0.02	2	12'	11'	10'30"	11'	12'	12'
2	♂	Ox. 0.003	1	1'	50"	30"	45"	1'	1'
		D. + 0.02	2	12'30"	12'	1'130"	12'	12'	12'30"
3	♂	Ox. 0.02	1	2'	2'	1'10"	1'30"	2'	2'
		D. + 0.02	2	12'30"	12'	11'30"	11'30"	12'	12'30"
4	♂	Ox. 0.02	1	1'	1'	30"	45"	1'10"	1'
		D. + 0.02	2	10'30"	10'	9'30"	10'	10'	10'30"
5	♂	Ox. 0.02	1	2'	2'	1'30"	1'30"	2'	2'
		D. + 0.02	2	11'30"	11'30"	10'30"	11'	11'	11'30"
6	♀	Ox. 0.003	1	2'20"	3'30"	2'30"	2'30"	2'30"	2'20"
		D. + 0.05	2	12'30"	12'30"	13'	12'30"	12'30"	12'30"
7	♂	Ox. 0.003	1	1'30"	1'30"	1'50"	1'30"	1'30"	1'30"
		D. + 0.05	2	10'	10'	10'	10'	10'	10'
8	♂	Ox. 0.003	1	1'40"	1'40"	1'50"	1'35"	1'45"	1'40"
		D. + 0.05	2	10'30"	10'30"	10'50"	10'30"	10'30"	10'30"

B. 血液凝固要素

血液凝固要素「トロンビン」「フィブリノゲン」含量ニ對シテハ、之等膽汁酸 0.02 g ト 尿酸「ナトリウム」 0.003 g トヲ同時ニ併用注射スルニ、注射前ニ比シ其ノ凝固要素含量ハ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ増加シ、就中 30 分乃至 1 時間最モ其ノ作用著明ナリ。サレド其ノ程度ハ同量ノ之等膽汁酸單獨注射時ニ呈スル促進作用ニ比シ殆ド變化ナキヲ觀ル。更ニ同膽汁酸 0.02 g ト 尿酸「ナトリウム」

0.02 g トヲ同時ニ併用注射スルニ、凝固要素含量ハ之等注射前ニ比シ殆ド變化ナキヲ觀タリ（第 13 表 A 及ビ B 参照）。

即チ血液凝固時間及ビ凝固要素「トロンビン」「フィブリノゲン」產生ニ對シテ、之等膽汁酸ト尿酸「ナトリウム」トノ各々ノ少量ノ併用ノ際ニハ依然促進作用ヲ觀レドモ、其ノ程度ハ之等膽汁酸單獨注射時ト殆ド變化ナク、又之等膽汁酸ノ少量ト抑制作用ヲ呈セシムル尿酸「ナトリウム」ノヨリ

大量トヲ併用スレバ兩者ノ作用ハ互ニ拮抗作用ヲ 催進作用ヲ呈スル少量ノ膽酸「ナトリウム」トモ互
呈シ、更ニ之等膽汁酸ノ中等及ビ大量ト血液凝固 ニ拮抗作用ヲ呈スルヲ觀ル。

第 13 表 血液凝固要素含量ニ於ケル膽酸「ナトリウム」トノ關係

A. 「ヒヨール」酸「ナトリウム」

血液凝固要素	「トロシビン」	「フィブリノゲン」	「トロシビン」	「フィブリノゲン」
家兎體重、性	1.85 ♂	2.61 ♂	1.93 ♂	1.83 ♀
藥 物 量 (g)	Ox. 0.003 + Ch. 0.02	Ox. 0.003 + Ch. 0.02	Ox. 0.02 + Ch. 0.02	Ox. 0.02 + Ch. 0.02
經過時間 試験管番號	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'
1	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++
6	+++	+++	+++	+++
7	+++	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	+++

B. 「デゾキシヒヨール」酸「ナトリウム」

血液凝固要素	「トロシビン」	「フィブリノゲン」	「トロシビン」	「フィブリノゲン」
家兎體重、性	2.21 ♂	1.34 ♂	2.91 ♂	2.03 ♂
藥 物 量 (g)	Ox. 0.003 + D. 0.02	Ox. 0.003 + D. 0.02	Ox. 0.02 + D. 0.02	Ox. 0.02 + D. 0.02
經過時間 試験管番號	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'	前 15' 30' 60' 120' 180'
1	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++
6	+++	+++	+++	+++
7	+++	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	+++

總括及ヒ考察

以上ノ實驗成績ヲ總括スルニ、

1. 「クロールカルチウム」ハ血液凝固時間及ビ凝固要素「トロンビン」、「フィブリノゲン」產生ニ對シテ其ノ小量及ビ中等量ハ促進的ニ作用スルモ、大量ハ抑制的ニ作用ス。而シテ「ヒヨール」酸竝ニ「デゾオキシヒヨール」酸ニ「クロールカルチウム」ヲ併用スレバ、前者ノ小量ノ血液凝固促進作用ニ對シ、後者ノ小量ハ其ノ作用ヲ増強セシムルモ、後者ノ中等量ハ其ノ促進作用ヲ稍々減弱セシメ、更ニ後者ヲ増量スレバ反對ニ抑制作用ヲ呈セシムルニ至ル。又前者ノ抑制作用ヲ呈スル中等量以上ト後者ノ小量トノ併用ニ際シテハ、輕度ノ促進作用ヲ呈スルモ、反之、稍々大量ノ後者トノ併用ニ於テハ前者ノ單獨時ノ抑制作用ヨリモ遙ニ強キ抑制作用現ル。

2. 枸橼酸「ナトリウム」ハ血液凝固時間及ビ凝固要素產生ニ對シ、其ノ小量ハ促進作用ヲ呈セドモ、中等量以上ハ抑制作用ヲ呈ス。而シテ枸橼酸「ナトリウム」ヲ之等膽汁酸ニ併用スレバ、各々ノ小量ノ併用ノ場合ニハ之等膽汁酸ノ促進作用ハ殆ド變化ヲ被ラズ。然ルニ之等膽汁酸ノ小量ト中等量以上ノ枸橼酸「ナトリウム」トノ併用ニ當リテハ、枸橼酸ノ抑制作用ハ膽汁酸ノ促進作用ニヨリ拮抗セラレテ現レザルカ、或ハ同量ノ枸橼酸單獨ノ作用ヨリモ稍々減ジタル抑制作用ヲ觀ル。又同膽汁酸ノ中等量以上ト小量ノ枸橼酸「ナトリウム」トノ併用ノ場合ニ、前者ノ抑制作用ハ後者ノ促進作用ニ抑制セラレテ現レザルカ、或ハ同量ノ膽汁酸單獨ノ作用ヨリモ稍々減弱セラル。

3. 蓚酸「ナトリウム」ハ血液凝固時間及ビ凝固要素產生ニ對シテ、小量ハ輕度ノ促進作用ヲ呈スレドモ、ソレヨリ増量スレバ抑制作用ヲ呈スルニ至リ、更ニ大量ニ至ルニ從ヒテ次第ニ其ノ作用モ増強ス。而シテ之等膽汁酸ノ小量ト蓚酸「ナトリウム」ノ小量トノ併用ニ於テハ其ノ促進作用ハ殆ド變化ナキモ、之等膽汁酸ノ小量ト抑制作用ヲ呈スル蓚酸「ナトリウム」トノ併用ハ、蓚酸「ナトリウム」ノ抑制作用ハ或ハ稍々減弱セラルルカ、或ハ全ク除去セラル。又膽汁酸ノ中等量以上ト蓚酸「ナトリウム」ノ小量トノ併用ニ際シテハ、其ノ兩作用拮抗シテ變化現レザルカ或ハ僅ニ抑制作用ヲ呈スルヲ觀ル。

之等ノ實驗成績ヨリ、膽汁酸ノ血液凝固作用ニ對スル「カルチウム」及ビ枸橼酸「ナトリウム」、蓚酸「ナトリウム」ノ關係ヲ考察スルニ、「カルチウム」竝ニ「カルチウム」沈降劑タル蓚酸及ビ枸橼酸ハ何レモ小量ニテハ血液凝固性ヲ促進シ血中凝固要素量ヲ増加セシムルモ、中等量以上ニ於テハ之ト反對ノ作用ヲ呈ス。而シテ膽汁酸ノ血液凝固作用ニ對スル影響モ之ニ準ズルヲ觀、豫期ニ反スル如キ特別ノ關係ハ見出シ得ズ、即チ兩者ノ促進量ノ併用ハ促進作用ヲ呈シ、一方ノ促進量ト他ノ抑制量トハ拮抗的ニ作用シ、兩者ノ抑制量ノ併用ハ抑制作用ノ増大ヲ起ス、但シ、膽汁酸ト「カルチウム」ノ各々ノ小量ノ併用ノ際ニハ促進作用ノ増強ヲ惹起スルモ、膽汁酸ト蓚酸又ハ枸橼酸ノ場合ハ促進作用ノ増強ハ殆ド認めラレザルノ別アリ。

以上ノ關係ノ内ニハ各藥物ノ作用間ノ關係ノ他ニ尙ホ膽汁酸ノ血液「カルチウム」ニ對ス

ル作用ノ結果モ參與スルモノナラン。即チ關藤^{5) 6)}ノ研究ニ據レバ、膽汁酸ガ生體ニ不及トナレバ血液中ノCa量ハ減少シ、又膽汁酸過剰トナレバ血液中ノCa量ノ増加ヲ招來スト云フ、故ニ例ヘバ膽汁酸ノ中等量ト「クロールカルチウム」ノ0.08 g トノ併用投與ノ際ニ於テハ、其ノ抑制作用同量ノ膽汁酸單獨投與時ニ比シ遙ニ增強ヲ來スハ、膽汁酸投與ニヨリ増加セル血中「カルチウム」量ガ併用「カルチウム」作用ト合加スルニヨリ抑制作用ヲ更ニ強ムル結果トナルガ如シ。

結 論

1. 家兎血液凝固時間及ビ凝固要素產生ニ對シテ、「クロールカルチウム」ノ小量及ビ中等量ハ促進的ニ、大量ハ抑制的ニ作用ス。枸橼酸「ナトリウム」及ビ蓆酸「ナトリウム」モ之ニ類似シ、小量ハ促進的ニ作用ヲナスモ、ソレヨリ増量スルニ從ヒテ抑制作用ヲ呈ス。而シテ小量ノ凝固促進作用ハ蓆酸ノ場合ヨリモ枸橼酸ノ場合ニ於テヨリ著明ニシテ作用領モ廣シ。

2. 血液凝固時間及ビ凝固要素「トロンビン」、「フィブリノゲン」產生ニ對シ、之等膽汁酸ノ小量ノ促進作用ハ「クロールカルチウム」ノ小量及ビ中等量ノ促進作用ニヨリ增強セラレ、後者ノ大量ノ抑制作用トハ拮抗作用ヲナシテ作用消失スルカ或ハ抑制作用ノ減弱ヲ來ス。次ニ之等膽汁酸ノ中等量以上ノ抑制作用ハ「クロールカルチウム」ノ小量トハ互ニ拮抗作用ヲナシテ、作用消失スルカ又ハ促進作用ニ轉ズルモ、更ニ大量トハ合加作用ヲナシテ其ノ抑制作用ノ增強ヲ來ス。

3. 血液凝固時間及ビ凝固要素「トロンビン」、「フィブリノゲン」產生ニ對スル膽汁酸ノ作用ニ及ボス枸橼酸「ナトリウム」及ビ蓆酸「ナトリウム」ノ影響ヲ觀ルニ、之等膽汁酸ノ小量ニ枸橼酸「ナトリウム」等ノ小量ヲ併用スレバ、其ノ促進作用ハ同膽汁酸單獨ノ作用ニ比シ殆ド變化ナケレドモ、前者ノ小量ト後二者ノ中等量以上及ビ前者ノ中等量以上ト後二者ノ小量トハ互ニ拮抗作用ヲナシテ、作用消失スルカ或ハ稍々抑制作用ヲ呈ス。

文 獻

- 1) *Hammarsten*, Nov. Act. Soc. Scient., Upsla, Bd. 3, S. 10, 1879; Zit. n. *Morawitz*, *Openheimers Handb. der Biochem.*, Bd. 2, Hälfte, S. 44, 1909.
- 2) *Morawitz*, *Ergeb. d. physiol.*, S. 307, 1905; Zit. n. *Fonio Bethes Handb. der norm. u. pathol. Physiologie*, Bd. 6, 324, 1928.
- 3) *Boggs*, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. 79, S. 539, 1903.
- 4) *Wright*, *Brit. med. Journ.*, Vol. 2, P. 57, 1896, Zit. n. *Fonio*, (23).
- 5) *T. Sekito*, *The Journal of Biochemistry*, Vol. 11, P. 391, 1930.
- 6) 關藤, 日本生化學會會報, 第4卷, 第5號, 159頁, 昭和4年.
- 7) *Okamura*, *Arbeit. aus d. Mediz. Universität zu Okayama*, Sonderabdruck aus Bd. 1, Heft, 3, 1929.
- 8) *Fujiwara*, *The Journal of Biochemistry*, Vol. 13, No. 3, P. 465, 1931.
- 9) 沖井, 岡醫雜, 第44年, 第2號, 499頁, 昭和7年.
- 10) 丸野, 實驗消化器病學, 第6卷, 第7號, 980頁, 昭和6年.
- 11) *Yata*, *Arbeit. aus der Medizinisch Universität Okayama*, Sonderabdruck aus Bd. 2, Heft, 3, S. 357, 1931.
- 12) *Tanaka*, *Okayama Igakkai Zasshi*, Jg. 40, S. 548, 1928.

- 13) *Wohlgemuth*, *Biochemische Zeitschr.*, Bd. 265, S. 80, 1910. 14) 正木, 慶應醫學雜誌, 第5卷, 1355頁, 大正14年. 15) 香川, 大阪醫學會雜誌, 第19卷, 1004頁, 大正9年. 16) 大澤, 日本微生物學會雜誌, 第21卷, 653頁, 昭和2年. 17) 横村, 朝鮮醫學會雜誌, 第20卷, 1555頁, 昭和5年. 18) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 979頁, 昭和6年. 19) 進藤, 岡醫雜, 第42年, 35頁, 昭和5年. 20) 王人詰, 日本藥物學雜誌, 第17卷, 第3號, 354頁, 昭和9年. 21) 都外川文雄, 滿洲醫學雜誌, 第15卷, 第1號, 147頁, 昭和6年. 22) 吉田, 愛知醫學會雜誌, 第38卷, 第11號, 2398頁; 第38卷, 第1號, 261頁, 昭和6年. 23) 本田, 日本婦人科學會雜誌, 第24卷, 第5號, 昭和4年. 24) *Ottenberg, R.*, *Proceedings of the Society of Exp. Med. and Biology*, Vol. 13, P. 104, 1916. 25) 澤井, 日本外科學會雜誌, 第24回, 第2號, 大正12年. 26) 澤田, 滿洲醫學會雜誌, 第5卷, 第6號, 大正15年. 27) 望月, 日本外科學會雜誌, 第21回, 第2號, 99頁, 大正9年. 28) *Kinsella, R. and G. Broun*, *Journal of the A. M. Medical Association*, Vol. 74, P. 1070, 1920.
-