92.

615:612.115:612.82:615.782.54:615.785

藥理學上ヨリ觀タル血液凝固ト

中樞神經トノ關係ニ就テ

(第 1 報)

腦幹ニ作用スル藥物ノ影響

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

青 山 勉

[昭和 12 年 1 月 26 日受稿]

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.

(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima)

Studien über die Beziehungen zwischen Blutgerinnung und zentralen Nerven.

(I. Mitteilung)

Beeinflussung der Blutgerinnung durch die
auf den Hirnstamm wirkenden Mittel.

Von

Tsutomu Aoyama.

Eingegangen am 26. Januar 1937.

Seitdem Molitor u. Pick bei der Untersuchung über die zentrale Regulation des Wasserstoffwechsels die Anwendung von Narkoticis versuchten und von ihnen dabei gefunden worden war, dass der Wasserstoffwechsel in hohem Masse von der Tätigkeit des Zwischenhirns abhängt und dass die Barbitursäureabkömmlinge (wie Luminal, Veronal) vorwiegend die Zentren des Hirnstammes bereits in solchen Mengen betäuben, die weder auf die Grosshirnrinde noch auf die allgemeinen motorischen Funktionen von irgendwelchem Einfluss sind, während die meisten anderen Narkotika eine Grosshirnnarkose herbeiführen, die selbst bei grosser Tiefe noch nicht die normale Funktion der Zentren des Hirnstammes beeinträchtigt, ist eine gewisse Anzahl von

Untersuchungen über die zentrale Regulation verschiedener Stoffwechsel publiziert worden. Die Kenntnisse über die zwischen Blutgerinnung und dem Zentralnervensystem bestehenden Beziehungen sind aber noch sehr lückenhaft. Deshalb hat der Verfasser eine Reihe von Forschungen nach dieser Richtung hin vorgenommen.

In dieser Mitteilung hat er am Kaninchen den Einfluss der Hirnstammnarkotika (Veronal u. Luminal) auf die Blutgerinnung und dann den Einfluss derselben auf die Wirkung einiger Krampfgifte auf die Blutgerinnung untersucht. Die Resultate sind kurz zusammengefasst folgende:

1. Veronal und Luminal wirken auf die Blutgerinnung hemmend; sie bewirken eine Verzögerung der Gerinnungszeit und rufen eine Abnahme des Gehaltes an Gerinnungselementen, wie Fibrinogen und Thrombin, im Blute hervor. Dagegen wirken sie nicht mehr gerinnungshemmend, wenn sie direkt dem Blut in vitro zugesetzt werden. Die Hemmung der Blutgerinnbarkeit durch diese Substanzen findet also auf dem Wege über die an der Blutgerinnung beteiligten Organe statt, indem eine direkte Beziehung zwischen dem Blut und diesen Stoffen kaum vorhanden ist.

2. Die Krampfgifte, wie Picrotoxin, Santosol, Veratrin und Aconitin, wirken auf die Gerinnungszeit verzögernd und verursachen eine Abnahme des Gehaltes an den oben genannten Gerinnungskomponenten. Nach der beiderseitigen Durchschneidung der Nn. splanchnici tritt die gerinnungshemmende Wirkung dieser Gifte nicht mehr auf. Aus diesen Tatsachen geht hervor, dass diese Wirkung auf die Blutgerinnung zentraler, insbesondere sympathischer Natur ist.

3. Die gerinnungshemmende Wirkung dieser Krampfgifte wird durch eine bestimmte Menge von Hirnstammnarkoticiis hemmend beeinflusst.

4. Auf Grund dieser Tatsachen und der Analogie betreffs des Wasser- und Zuckerzentrums kann mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass die Steuerungszentren für die Blutgerinnung sich in einem bestimmten Teil des Zwischenhirns, wo sie durch Stammnarkotika gelämt werden, befinden und dass die Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit durch diese Krampfgifte auf eine Erregung der betreffenden hemmenden Zentren zurückzuführen ist. (Autoreferat)

緒 言

近來ノ研究ニ據レバ、諸種ノ麻酔藥ハ同様ノ侵襲點ヲ有スルモノニ非ズシテ、夫等ノ選擇的作用竝ニ量的關係ニヨリテ或ハ大腦皮質ヲ、或ハ腦幹ヲ主トシテ侵襲スルモノナリト謂フ。即チ Molitor u. Pick¹⁾ ガ水分代謝ノ

實驗ニ於テ「ビツイトリン」ニ因ル中樞性利尿抑制作用ハ腦幹麻酔藥ニテ抑制サレ、皮質麻酔藥ニテ催進セラルルノ事實ヲ發見シ、諸種麻酔藥ノ侵襲點ニ差異アルコトヲ提唱セシ以來、Moritsch²⁾、Mehes³⁾、Schoen⁴⁾ 及ビ他⁵⁾ 等相踵イデ同様ナル實驗報告ヲナスニ至リ、

又他方ニ於テ、諸種代謝ニ及ボス麻醉藥ノ影響ニ就テモ多岐ニ互リ研鑽セラレ、而シテ夫等ノ業績ヨリ觀レバ「ヴェロナール」、「ルミナール」及ビ「ベルノクトン」等ノ如キ「バルビツール酸」化合物ハ主トシテ腦幹ニ作用シ、反之、「ウレタン」、「バラアルデヒド」及ビ適量ノ「抱水クロラール」等ハ主トシテ大腦皮質ニ作用スルモノノ如シ。

然レドモ之等各種麻醉藥ノ血液凝固機轉ニ及ボス影響ニ就テノ業績ハ意外ニ尠ク、殊ニソレガ系統的研究ニ至リテハ余ノ寡聞未ダ業績ノ有之ヲ識ラズ。他方ニ於テ或種ノ藥物ハ腦幹ニアル諸種ノ中樞ニ興奮的ニ作用シテ種種ナル作用ヲ呈スルコト明カトナレリ。就中痙攣毒中「ピクロトキシシン」、「アコニチン」及ビ「モルフィン」ノ血糖増加作用ハ橋⁶⁾ニヨレバ腦幹麻醉藥ニヨリ完全ニ抑壓セラルルガ故ニ之等痙攣毒ノ本作用ハ腦幹ニ於ケル一定ノ中樞ノ興奮ニ基クモノナラント謂フ。又國正⁷⁾ハ「ピクロトキシシン」、「ヴェラトリン」及ビ「コカイン」ノ小腸抑制作用モ同軌ノ關係ヲ示スガ故ニ、本作用モ亦腦幹ニ於ケル中樞ニ其ノ侵襲點ヲ有スルモノナラント論ゼリ。而シテ以上何レノ作用モ皮質麻醉藥ニヨリテハ却ツテ増強セラルルガ故ニ大腦皮質ハ當該中樞ニハ抑制的機能ヲ有スルモノナラント説カレタリ。茲ニ於テ余ハ Molitor u. Pick 等ノ所見ニ基キ諸種麻醉藥ヲ腦幹及ビ皮質麻醉藥ニ分チ、先ヅ夫等ノ血液凝固ニ及ボス影響ヲ窺ヒ、然ル後中樞性或ハ末梢性ニ作用シ以テ血液凝固ヲ抑制又ハ催進スル各種藥物ヲ選ビ、之等藥物ニ因ル血液凝固抑制或ハ催進作用ニ對スル腦幹及ビ皮質麻醉藥ノ影響ヲ檢シ以テ

血液凝固ニ對スル中樞神經系統ノ影響ヲ研究シタルニ極メテ興味アル成績ヲ得タルヲ以テ余ハ先ヅ本篇ニ於テハ腦幹ニ作用スル藥物ニ就テ報告セントス。

實驗方法及ビ材料

實驗動物ハ白色成熟健康家兎ヲ使用シ、血液凝固時間ノ測定ハ田中⁸⁾氏法ニ據リ、血液凝固要素「トロニン」竝ニ「フィブリノゲン」含量測定ハ Wohlgemuth⁹⁾ 法ニ據レリ。試験管内血液凝固實驗ハ 0.3% ノ蔭酸血液 0.5 cc ニ 1% 食鹽水ヲ用ヒテ種々ナル濃度ニ調製セル被檢藥物 0.1 cc ヲ加ヘ、更ニ 1% 食鹽水 0.4 cc ヲ加ヘテ全量ヲ 1 cc トナシ、之ト等量ノ蔭酸血液加食鹽水ヲ對照トシ、之等ニ 5% 鹽化 Ca 液 2 滴ヲ加ヘテ其ノ凝固時間ヲ比較測定セリ。使用藥品ハ總テ之ヲ蒸溜水溶液トナシ、側腹部皮下ニ注射シ、用量ハ體重 1 kg ニ對シ之ヲ定メタリ。

實驗成績

I. 腦幹麻醉藥ノ血液凝固ニ及ボス影響

腦幹麻醉藥トシテハ「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ヲ選ビタリ。

「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ血液凝固ニ及ボス作用ニ就テハ之ヲ文獻ニ徵スルニ、未ダ 2, 3 簡單ナル記載アルニ過ギズ。即チ Ellis u. Barlow¹⁰⁾ ニ據レバ、「ヴェロナール」ハ血液凝固ヲ抑制スト謂ヒ、Kleist¹¹⁾ ハ何等影響ナシト報告セリ。又 Brunelli u. Bruns¹²⁾ ハ試験管内血液凝固實驗ニ於テ「ルミナール」ニ凝固抑制作用アルコトヲ發表セリ。

依テ余ハ兩藥物ノ種々ナル量ヲ用ヒテ生體竝ニ試験管内實驗ヲ行ヒタルニ、次ノ如キ成績ヲ得タリ。

A. 生體實驗

1. 血液凝固時間

a. 「ヴェロナール」

「ヴェロナール」ノ種々ナル量ヲ家兎皮下ニ注射シ、血液凝固時間ニ及ボス影響ヲ窺フニ、本物質ハ0.03 gニテハ何等作用ヲ呈セズ、0.05 gニテハ極メテ僅微ナル凝固時間ノ遅延ヲ招來ス。更ニ

0.08—0.2 gニ増量スルニ、注射後15分乃至2時間ニ亙リテ凝固時間延長スレドモ、何レモ顯著ナラズ。0.3 g注射ノ場合ニハ比較的著明ナル凝固抑制作用アルヲ認め。

即チ「ヴェロナール」ハ血液凝固ニ對シテ常ニ抑制的ニ作用スレドモ、其ノ強度分量ノ増加ト共ニ増大シ、一定量以上ニテハ其ノ作用比較の著明ナリ(第1表參照)。

第1表 「ヴェロナール」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

實驗例	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	2.4 ♂	0.03	I II	3'10" 14'20"	3'10" 14'20"	3'10" 14'20"	3'10" 14'20"	3'10" 14'20"	
2	2.85 ♂	0.05	I II	2'40" 13'	2'50" 13'20"	3' 13'20"	2'55" 13'10"	2'40" 13'	2'40" 13'
3	2.2 ♂	0.05	I II	2'20" 12'10"	2'20" 12'20"	2'40" 12'40"	2'30" 12'20"	2'20" 12'10"	2'20" 12'10"
4	2.3 ♂	0.08	I II	3'30" 14'	3'40" 14'10"	3'55" 14'30"	3'50" 14'30"	3'45" 14'10"	3'30" 14'
5	2.63 ♀	0.08	I II	2'15" 13'10"	2'30" 13'30"	2'35" 13'40"	2'35" 13'30"	2'20" 13'20"	2'15" 13'10"
6	2.56 ♂	0.1	I II	2'50" 13'30"	3'20" 14'	3'30" 14'	3'10" 13'50"	3' 13'50"	2'50" 13'30"
7	2.7 ♂	0.12	I II	3' 14'	3'25" 14'30"	3'40" 14'50"	3'30" 14'30"	3'10" 14'10"	3' 14'
8	2.36 ♂	0.12	I II	2'10" 12'40"	2'20" 12'50"	2'40" 13'20"	2'40" 13'10"	2'30" 13'	2'10" 12'40"
9	2.75 ♂	0.15	I II	2'20" 13'20"	2'40" 13'40"	3' 14'10"	2'50" 14'	2'30" 13'40"	2'20" 13'20"
10	2.5 ♂	0.2	I II	3'50" 15'	4'30" 15'30"	4'30" 15'40"	4'30" 15'40"	4'10" 15'20"	3'50" 15'
11	3.1 ♀	0.3	I II	2'30" 13'10"	3'10" 13'50"	3'30" 14'20"	3'20" 14'10"	3' 13'40"	2'30" 13'10"
12	2.43 ♂	0.3	I II	3'20" 13'30"	4'10" 14'30"	4'30" 14'40"	4'20" 14'40"	4' 14'	3'20" 13'40"

b. 「ルミナール」

「ルミナール」ハ0.02 gニテハ凝固時間ニ對シ何等ノ影響ヲ及ボサズ。0.03 gニテハ僅ニ凝固時間

ノ延長ノ傾向ヲ來スコト多シ。0.05—0.1 gニ於テハ注射後15分乃至2時間ニ於テ毎常凝固時間遅延スルモ、其ノ程度極メテ僅少ナリ。更ニ増量シ

テ 0.15 g に至レバ稍々著明ナル凝固抑制作用發現
ス。

即チ本物質ハ血液凝固機轉ニ對シ、抑制的ニ作

用シ該抑制作用ハ「ヴェロナール」ノ場合ト同様ニ
稍々大量投與ノ場合ニノミ比較的著明ナリ (第 2

表參照)。

第 2 表 「ルミナール」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

實驗 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	3.15 ♂	0.02	I II	3'40" 14'	3'40" 14'	3'40" 14'	3'40" 14'	3'40" 14'	
2	2.8 ♂	0.03	I II	2'35" 13'20"	2'40" 13'20"	2'50" 13'30"	2'40" 13'20"	2'35" 13'20"	2'35" 13'20"
3	2.45 ♂	0.03	I II	1'50" 12'10"	1'50" 12'10"	1'50" 12'10"	1'50" 12'10"	1'50" 12'10"	1'50" 12'10"
4	2.6 ♂	0.03	I II	2'20" 13'40"	2'20" 13'40"	2'30" 13'50"	2'30" 13'50"	2'30" 13'50"	2'20" 13'40"
5	2.27 ♂	0.05	I II	2'50" 13'20"	3' 13'40"	3'10" 13'40"	3'10" 13'40"	3' 13'30"	2'50" 13'20"
6	2.7 ♀	0.05	I II	2' 13'	2'20" 13'20"	2'15" 13'20"	2'15" 13'10"	2' 13'10"	2' 13'
7	2.5 ♂	0.08	I II	3'15" 14'10"	3'40" 14'40"	3'40" 14'40"	3'35" 14'30"	3'30" 14'20"	3'15" 14'10"
8	2.94 ♀	0.08	I II	2'40" 12'30"	3' 12'50"	3'10" 13'10"	3'10" 13'	2'50" 12'40"	2'40" 12'30"
9	3.0 ♂	0.1	I II	3'30" 13'40"	4'10" 14'20"	4'10" 14'20"	4' 14'	3'50" 14'	3'30" 13'40"
10	2.32 ♂	0.1	I II	2'25" 12'20"	2'50" 12'50"	3' 13'	3' 13'	2'50" 12'40"	2'25" 12'20"
11	2.25 ♂	0.15	I II	2'10" 13'	3' 14'	3'10" 11'	2'50" 13'40"	2'40" 13'30"	2'10" 13'
12	2.9 ♂	0.15	I II	3'20" 14'30"	4'20" 15'20"	4'30" 15'40"	4'10" 15'20"	4' 15'	3'20" 14'30"

2. 血液凝固要素含量

上述ノ如ク「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ハ一定ノ分量ニ於テハ血液凝固時間ヲ遅延セシムルモノナルガ、斯カル際ニ血液凝固要素含量モ同時ニ變化スルモノナルヤ否ヤヲ檢セントシ、余ハ更ニ「ヴェロナール」0.05 g 及ビ 0.12 g, 「ルミナール」0.03 g 及ビ 0.08 g 投與ニ因ル血中「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」含量ノ變化ヲ測定セリ。

其ノ結果ヲ觀ルニ、「ヴェロナール」0.05 g 及ビ「ルミナール」0.03 g 注射ノ際ニハ兩凝固要素含量ハ殆ド認め可キ増減ヲ示サズ、「ヴェロナール」0.12 g 及ビ「ルミナール」0.08 g ノ場合ニハ何レモ夫等含量ハ注射後 30 分乃至 1 時間ニ於テ僅微ナル減少ヲ來スヲ認め、而シテコノ減少ハ注射後 2—3 時間ニ至レバ正常ニ恢復ス (第 3 表及ビ第 4 表參照)。

第3表 「ヴェロナール」ノ血液凝固要素ニ及ボス影響

體重・性	2.75 kg ♂										2.4 kg ♂									
	0.05 g										0.12 g									
	「フィブリノゲン」					「トロンビン」					「フィブリノゲン」					「トロンビン」				
	對	30'	60'	120'	180'	對	30'	60'	120'	180'	對	30'	60'	120'	180'	對	30'	60'	120'	180'
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	+	+	++	++	++
7	±	—	±	±	±	±	—	±	±	±	±	—	±	±	±	+	—	±	±	+
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第4表 「ルミナール」ノ血液凝固要素ニ及ボス影響

體重・性	2.6 kg ♂										2.84 kg ♂									
	0.03 g										0.08 g									
	「フィブリノゲン」					「トロンビン」					「フィブリノゲン」					「トロンビン」				
	對	30'	60'	120'	180'	對	30'	60'	120'	180'	對	30'	60'	120'	180'	對	30'	60'	120'	180'
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	++	+	+	++	++	+	—	+	+	+
7	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	+	—	±	±	+	±	—	—	±	±
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B. 試験管内血液凝固實驗

余ハ生體實驗ニ於テ上記藥物ハ血液凝固抑制作用ヲ有スルコトヲ識リ得タルガ、更ニ該作用ガ血液自己ニ對スル直接作用ニアラザルヤ否ヲ決定

スルノ要アルヲ以テ、本項ノ實驗ヲ施行セリ。

本成績ニ據レバ、「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ0.001—1% 溶液ニテハ血液凝固時間ハ對照ニ比シテ全ク變化セザルモ、「ルミナール」ノ5%

溶液ニ於テハ凝固時間ハ僅ニ延長シ、又「ヴェロナール」5—10%ニテハ著明ニ遅延ス(第5表参照).
即チ之等藥物ハ生體實驗ニ於テ使用セシガ如キ

少量ニテハ直接血液ニ作用セシムルモ、其ノ凝固性ニ對シ毫モ影響ヲ及ボサザルモ、其ノ著シキ大量ハ何レモ凝固抑制作用ヲ呈ス.

第5表 「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ試験管内血液凝固ニ及ボス影響

藥物名	試験管番號	使用藥液濃度(%)	使用量(cc)	Oxalat-血漿(cc)	1% NaCl(cc)	5% CaCl ₂ (滴)	凝固時間	對照凝固時間
「ヴェロナール」	1	10	0.1	0.5	0.4	2	46'	6'30"
	2	5	〃	〃	〃	〃	14'	6'30"
	3	1	〃	〃	〃	〃	6'30"	6'30"
	4	0.5	〃	〃	〃	〃	6'30"	6'30"
	5	0.1	〃	〃	〃	〃	6'30"	6'30"
	6	0.01	〃	〃	〃	〃	6'30"	6'30"
	7	0.001	〃	〃	〃	〃	6'30"	6'30"
「ルミナール」	1	5	0.1	0.5	0.4	2	11'	7'
	2	1	〃	〃	〃	〃	7'	7'
	3	0.5	〃	〃	〃	〃	7'	7'
	4	0.1	〃	〃	〃	〃	7'	7'
	5	0.05	〃	〃	〃	〃	7'	7'
	6	0.01	〃	〃	〃	〃	7'	7'
	7	0.001	〃	〃	〃	〃	7'	7'

本章ノ總括

以上ノ實驗成績ニ據レバ、「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ハ一定量ニ於テ血液凝固時間ヲ輕度ニ延長セシメ、血液凝固要素「フィブリノゲン」竝ニ「トロンビン」含量ヲ僅ニ減少セシム。而シテ此抑制作用ハ用量ノ増加ト共ニ次第ニ著明トナル。又之等藥物ノ比較的高濃度溶液ヲ血液ニ直接作用セシムルモ、其ノ凝固性ハ影響ヲ蒙ラザルモ、極メテ高濃度ノ場合ニハ凝固時間ノ遅延ヲ來ス。

リン」及ビ「アコニチン」等ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テハ其ノ業績極メテ尠ク、只篠崎¹³⁾ガ「ピクロトキシシン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄血液凝固ヲ抑制シ、「サントゾール」ハ一定量以上ニ於テ著明ナル抑制作用ヲ招來スト發表セシノミニシテ、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」ニ就テノ實驗成績ハ全ク缺如ス。

茲ニ於テ余ハ「ピクロトキシシン」及ビ「サントゾール」ニ就キ篠崎ノ實驗ヲ追試スルト共ニ、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」ノ作用ヲ檢セシニ、次ノ如キ成績ヲ得タリ。

II. 「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、

「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」等

ノ血液凝固ニ及ボス影響

「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、「ヴェラト

A. 正常家兎ニ於ケル實驗

1. 血液凝固時間

a. 「ピクロトキシシン」

本物質 0.1 mg 注射ノ場合ニハ血液凝固ニ對ス

ル作用未ダ明カナラザルモ、0.3 mg 以上ニテハ増量スルニ從ヒテ凝固抑制作用増強シ、又作用持續時間モ延長ス。而シテ該作用ハ注射後 15 分ニテ現レ、30 分頃ニ於テ最も顯著トナリ、約 3 時間後ニハ凝固時間正常ニ恢復スル場合多シ (第 6 表參照)。

b. 「サントゾール」

本物質 0.05 g ノ注射ハ血液凝固性ニ對シ殆ド作用セザルモ、0.1 g ニテハ僅ニ凝固ヲ遲延セシメ、0.2—0.4 g ニテハ血液凝固時間ハ毎常著明ニ延長ス。例之 0.3 g ニテハ凝固第 1 期ニ於テ正常凝固時間ノ約 2 倍ニ達スルモノアルヲ觀ル (第 6 表參照)。

第 6 表 「ピクロトキシシ」及ビ「サントゾール」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

藥物名	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期別	血 液 凝 固 時 間					
				注射前	15'	30'	60'	120'	180'
「ピクロトキシシ」	2.7 ♂	0.1	I II	4'10" 13'50"	4'10" 13'50"	4'20" 13'50"	4'10" 13'50"	4'10" 13'50"	
	2.65 ♂	0.3	I II	2'35" 12'50"	3' 13'20"	3'10" 13'30"	2'50" 13'10"	2'35" 12'50"	2'35" 12'50"
	2.4 ♂	0.3	I II	2'05" 12'20"	2'25" 12'40"	2'30" 12'50"	2'20" 12'50"	2'20" 12'40"	2'05" 12'20"
	2.55 ♂	0.5	I II	2'25" 12'55"	2'50" 13'20"	3'25" 14'	3'15" 13'50"	2'40" 13'10"	2'25" 12'55"
	2.8 ♂	1.0	I II	3'40" 14'	4'30" 15'	5'50" 16'20"	5'30" 16'	4'20" 14'40"	3'40" 14'
	2.2 ♂	1.0	I II	1'40" 11'30"	2'40" 12'20"	3'10" 13'10"	2'40" 12'30"	2'20" 12'20"	1'40" 11'30"
	2.46 ♀	2.0	I II	2' 12'30"	4' 14'20"	4' 14'40"	3'20" 14'	3' 13'30"	2'20" 13'
	2.75 ♂	2.0	I II	3'10" 13'40"	5' 15'20"	5'40" 16'10"	5'30" 16'	4'25" 15'	3'20" 14'
「サントゾール」	3.15 ♂	50	I II	2'40" 13'10"	2'50" 13'20"	2'40" 13'20"	2'40" 13'20"	2'40" 13'10"	
	2.6 ♂	100	I II	3' 13'30"	3'20" 13'50"	3'40" 14'	3'30" 14'	3' 13'30"	3' 13'30"
	3.3 ♀	100	I II	2'10" 12'50"	2'40" 13'20"	2'40" 13'30"	2'30" 13'10"	2'10" 13'	2'10" 12'50"
	2.52 ♂	200	I II	3'50" 14'20"	5' 15'30"	5'40" 16'20"	5'20" 16'	4'30" 15'	3'50" 14'20"
	2.7 ♂	200	I II	2'20" 12'40"	3'20" 13'40"	3'40" 14'10"	3'10" 13'40"	3'10" 13'30"	2'20" 12'40"
	3.0 ♂	300	I II	2'50" 13'25"	5' 15'30"	5' 15'40"	4'20" 15'	3'50" 14'20"	2'50" 13'25"
	2.5 ♂	300	I II	2'30" 13'	4'10" 14'50"	4'50" 15'20"	4' 14'30"	3'10" 13'50"	2'30" 13'
	2.85 ♂	400	I II	3'20" 14'10"	5'50" 16'40"	6'25" 17'10"	5'30" 16'20"	4'20" 15'30"	3'40" 14'40"

c. 「ヴェラトリン」

本物質ハ 0.1 mg ニテハ血液凝固ニ對シ未ダ其ノ作用著明ナラザルモ, 0.3 mg ニテハ僅ニ抑制的ニ作用シ, 漸次増量スルニ從ヒ其ノ作用ハ顯著トナル. 該作用ハ注射後 15 分ニシテ現レ, 3 時間後ニハ多クノ場合消失スルヲ認ム(第 7 表參照).

d. 「アコニチン」

本物質 0.02 mg ノ注射ハ血液凝固性ニ對シ殆ド影響ヲ及ボサザルモ, 0.03 mg ニテハ僅ニ凝固時間ヲ遅延セシム. 0.05—0.1 mg ニテハ毎常凝固抑制作用現レ, 該作用ハ注射後 30 分乃至 1 時間ニテ最も顯著トナリ, 3 時間後ハ正常ニ恢復スルモノ多シ(第 7 表參照).

第 7 表 「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

藥物名	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
「 ヴェ ラ ト リ ン」	2.7 ♂	0.1	I II	2'50" 13'40"	2'50" 13'40"	3' 13'40"	2'50" 13'40"	2'50" 13'40"	2'50" 13'40"
	2.85 ♂	0.3	I II	2'10" 12'40"	2'30" 13'	2'40" 13'10"	2'40" 13'10"	2'20" 12'40"	2'10" 12'40"
	2.2 ♂	0.3	I II	3'10" 14'	3'40" 14'30"	3'50" 14'50"	3'40" 14'40"	3'30" 14'20"	3'10" 14'
	3.15 ♂	0.5	I II	3' 13'30"	4' 14'40"	4'30" 15'	3'40" 14'20"	3'30" 14'	3' 13'30"
	2.65 ♂	1.0	I II	3'25" 13'50"	4'30" 14'50"	5'35" 16'	5'10" 15'30"	4'10" 14'40"	3'25" 13'50"
	2.3 ♂	1.0	I II	2'30" 13'20"	4'20" 15'10"	4'20" 15'20"	4'20" 15'20"	3'20" 14'10"	2'30" 13'20"
	2.5 ♂	1.5	I II	3'10" 13'40"	4'30" 15'10"	5'40" 16'10"	4'50" 15'20"	4'10" 14'40"	3'30" 14'
	2.73 ♂	1.5	I II	2'20" 13'	3'20" 14'	3'50" 14'40"	4'10" 14'50"	3'10" 13'50"	2'20" 13'
「 ア コ ニ チ ン」	2.6 ♂	0.02	I II	2'40" 13'30"	2'50" 13'30"	2'40" 13'30"	2'45" 13'30"	2'40" 13'30"	2'40" 13'30"
	3.45 ♀	0.03	I II	1'50" 12'10"	2'10" 12'30"	2'25" 12'50"	2'15" 12'35"	1'50" 12'10"	1'50" 12'10"
	2.35 ♂	0.03	I II	2'35" 12'45"	3' 13'10"	3'10" 13'30"	3'10" 13'20"	2'50" 13'	2'35" 12'45"
	2.8 ♂	0.05	I II	2' 12'30"	3'10" 13'50"	3'10" 14'	2'50" 13'30"	2'30" 13'	2' 12'30"
	2.75 ♂	0.05	I II	1'55" 12'20"	2'50" 13'20"	3'15" 13'40"	2'50" 13'20"	2'40" 13'	1'55" 12'20"
	2.18 ♂	0.07	I II	2'45" 13'40"	3'50" 14'50"	4'10" 15'10"	4'20" 15'15"	3'35" 14'30"	3' 14'
	2.9 ♂	0.07	I II	3' 13'50"	4'50" 15'50"	4'20" 15'20"	4'20" 15'10"	3'40" 14'40"	3'20" 14'10"
	2.55 ♂	0.1	I II	2'15" 13'	3'15" 14'10"	3'15" 14'10"	4' 14'50"	3'20" 14'10"	2'50" 13'40"

2. 血液凝固要素含量

前項ノ實驗ニ據リ、之等4物質ハ何レモ血液凝固抑制作用ヲ呈スルコトヲ識リ得タレバ、更ニ之等ノ血液凝固要素含量ニ及ボス影響ヲ檢索シタルニ、其ノ成績第8表ニ示サガ如シ。

「ビクロトキシシ」。本物質 0.3 mg 注射ノ際ニハ、「フィブリノゲン」量ニハ毫モ變化ナケレドモ、「トロンビン」量ハ注射後 30 分ニ於テ僅ニ減少シ、1 mg ニテハ注射後 30 分乃至 2 時間ニ於テ之等兩要素ハ共ニ明カニ減少ス。

「サントゾール」。本物質ハ 0.1 g ニテハ注射後 30 分乃至 1 時間ニ於テ「フィブリノゲン」及ビ

「トロンビン」量ノ僅微ナル減少ヲ、0.3 g ニテハ 30 分乃至 2 時間ニ於テ著明ニ兩要素ノ減少ヲ招來ス。

「ヴェラトリン」。本物質 0.3 mg ノ投與ニヨリテハ「トロンビン」量ハ殆ド變化セザレドモ、「フィブリノゲン」量ハ僅ニ減少スルモノノ如ク、1 mg ニテハ之等兩要素ハ注射後 30 分乃至 2 時間ニ於テ著明ニ減少ス。

「アコニチン」。本物質 0.03 mg 注射ノ際ニハ「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」量ハ殆ド影響ヲ蒙ラザレドモ、0.07 mg ニテハ兩要素含量ハ注射後 3 時間ニ至ル迄減少ス。

第 8 表 「ビクロトキシシ」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」ノ血液凝固要素含量ニ及ボス影響

藥物名	凝固要素		「フィブリノゲン」				「トロンビン」			
	家兎體重	藥物量 (mg)	注射後時間							
			30'	60'	120'	180'	30'	60'	120'	180'
「ビクロトキシシ」	2.7 kg	0.3	±	±	±	±	—	±	±	±
	2.55 kg	1.0	≡	≡	—	±	≡	≡	—	±
「サントゾール」	2.6 kg	100	—	—	±	±	—	—	±	±
	3.0 kg	300	≡	≡	—	±	≡	≡	—	±
「ヴェラトリン」	2.4 kg	0.3	—	±	±	±	±	±	±	±
	2.5 kg	1.0	≡	≡	≡	±	≡	≡	—	±
「アコニチン」	2.85 kg	0.03	±	±	±	±	±	±	±	±
	3.1 kg	0.07	≡	≡	≡	—	≡	≡	—	±

注意： ± ハ不變，— ハ僅ニ減少，≡ ハ減少，≡ ハ著明ニ減少

試験管内血液凝固實驗

余ハ生體實驗ニ於テ上記4種ノ藥物ハ何レモ血液凝固抑制作用アルコトヲ識リ得タルヲ以テ、本作用ガ夫等藥物ノ血液自己ニ對スル直接作用ニ非ラザルヤ否ヤヲ決定スルノ要アルヲ以テ、試験管内凝固實驗ヲ行ヒタルニ、次ノ成績ヲ得タリ (第9表參照)。

即チ「ビクロトキシシ」及ビ「ヴェラトリン」ノ 0.00001—0.1% ノ溶液ヲ血液ニ直接作用セシムルニ、其ノ凝固時間ハ對照ニ比シ變化ナク、更ニ濃度ヲ増シテ 0.5% ニ至レバ凝固時間ハ僅ニ延延セルガ如キモ、其ノ差僅少ナルガ故ニ、今直チニ之ヲ以テ凝固抑制作用アリトハ確言シ難シ。次ニ「サントゾール」ハ 0.05% 以下ニテハ血液ノ凝固性ニ

何等影響ヲ與ヘザレドモ、0.1—0.5% ニテハ僅ニ抑制的ニ作用シ、1—5% ニ至レバ對照ニ比シ顯著ナル凝固時間ノ遲延ヲ來ス。又「アコニチン」ハ

0.00001—0.05 % ニ至ル迄血液ノ凝固性ニ對シ毫モ變化ヲ及ボサズ。

第 9 表 「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」ノ試験管内血液凝固ニ及ボス影響

藥物名 濃度 (%)	「ピクロトキシシン」	「サントゾール」	「ヴェラトリン」	「アコニチン」
	6'	6'30"	6'	7'
5		55'		
1		16'40"		
0.5	6'20"	9'30"	6'30"	
0.1	6'	7'20"	6'	
0.05	6'	6'30"	6'	7'
0.01	6'	6'30"	6'	7'
0.001	6'	6'30"	6'	7'
0.0001	6'	6'30"	6'	7'
0.00001	6'	6'30"	6'	7'

之ニ由テ觀ルニ、「ピクロトキシシン」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」ハ之ヲ試験管内ノ血液ニ直接混ズルモ、其ノ凝固性ニハ殆ド影響ヲ與フルモノニアラズ、又「サントゾール」ハ其ノ高濃度ノ場合ニノミ凝固抑制作用ヲ有スト雖モ、生体内作用ニ於テハ斯カル濃度ヨリ遙ニ低キモノニテ既ニ作用スト思惟セラルルガ故ニ、余ノ生體實驗ニ於テ觀タル之等物質ニ因ル凝固時間ノ延長ハ生体内注射ニヨリ初メテ發現スル所謂生體反應ト認メ得ベク、血液ニ對スル直接作用ハ之ニ關與セザルモノノ如シ。

B. 兩側内臟神經切除家兎ニ於ケル實驗

Tatum¹⁴⁾, Shimizu¹⁵⁾, Rosenthal¹⁶⁾, Fujii¹⁷⁾等ニ據レバ「ピクロトキシシン」、「サントゾール」及ビ「アコニチン」等ノ所謂痙攣毒ハ糖中樞ヲ刺激シテ過血糖ヲ惹起スト謂ヒ、又國正ハ生體家兎腸管ニ於テ、内臓¹⁸⁾ハCa代謝實驗ニ於テ夫々之等藥物ハ中樞性ニ交感神經ヲ刺激スルモノナルコトヲ報

告セリ。依テ余ハ上記實驗ニ於テ「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」等ハ何レモ血液凝固ニ對シ一定ノ影響アルヲ識リ得タルヲ以テ、更ニ之等藥物ガ血液凝固機轉ニ於テモ亦中樞性ニ交感神經ニ關與スル處アルヤ否ヤヲ窺ハンガため本實驗ヲ行ヘリ。内臟神經切斷法ハSchultze¹⁹⁾氏法ニ據リ、切除後2—3週ヲ經タル家兎ヲ使用セリ。

今其ノ成績ヲ述ベンニ(第10表參照)、先ヅ兩側内臟神經切除家兎ニ「ピクロトキシシン」0.5 mg 及ビ1.0 mg ヲ注射シタルニ、正常家兎ニ於テハ斯ル量ノ適用ハ注射後15分ヨリ2時間ニ亙リ著明ナル血液凝固時間ノ延長ヲ惹起スルニモ拘ラズ、本實驗ニ於テハ殆ド之ヲ證明シ得ザリキ。又正常家兎ニ於テ血液凝固抑制作用ヲ招來スル「サントゾール」ノ0.2 g 及ビ0.3 g、「ヴェラトリン」0.5 mg 及ビ1.0 mg 並ニ「アコニチン」0.05 mg 及ビ0.07 mg ヲ夫々兩側内臟神經切除家兎ニ注射セシニ、「ピクロトキシシン」投與ノ場合ト同ジク、夫等ニ因ル血液凝固時間ノ遲延ハ殆ド之ヲ認メザリキ。

第 10 表 兩側内臟神經切除家兎ニ於ケル「ピクロトキシ」,「サントゾール」,
「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

實驗 例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥 物 量 (mg)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
1	2.4 ♂	P. 0.5	I II	3' 14'30"	3' 14'30"	3'10" 14'40"	3' 14'40"	3' 14'30"	3' 14'30"
2	2.5 ♂	P. 0.5	I II	2'40" 13'40"	2'40" 13'50"	2'40" 13'50"	2'40" 13'40"	2'40" 13'40"	2'40" 13'40"
3	2.2 ♂	P. 1.0	I II	2'20" 12'50"	2'30" 12'50"	2'30" 13'	2'40" 13'10"	2'20" 12'50"	2'10" 12'50"
4	1.9 ♂	P. 1.0	I II	2'30" 13'50"	2'30" 14'	2'50" 14'10"	2'40" 14'	2'40" 14'	2'30" 13'50"
5	2.33 ♂	S. 200	I II	3'20" 14'10"	3'20" 14'10"	3'20" 14'10"	3'20" 14'10"	3'20" 14'10"	3'20" 14'10"
6	2.45 ♂	S. 200	I II	2'50" 13'30"	2'50" 13'30"	2'50" 13'50"	3' 13'40"	2'50" 13'40"	2'50" 13'30"
7	1.85 ♂	S. 300	I II	3'50" 13'50"	4'10" 14'10"	4' 13'50"	3'50" 13'50"	3'50" 13'50"	3'50" 13'50"
8	2.6 ♂	S. 300	I II	2'45" 13'20"	2'50" 13'20"	2'50" 13'30"	3' 13'40"	2'45" 13'20"	2'45" 13'20"
9	1.97 ♂	V. 0.5	I II	3'30" 14'	3'30" 14'	3'30" 14'10"	3'30" 14'10"	3'30" 14'	3'30" 14'
10	2.7 ♂	V. 0.5	I II	2'10" 13'	2'10" 13'10"	2'20" 13'10"	2'20" 13'	2'10" 13'	2'10" 13'
11	2.53 ♂	V. 1.0	I II	4' 13'50"	4'20" 14'10"	4'30" 14'10"	4'10" 14'	4' 14'	4' 13'50"
12	2.8 ♂	V. 1.0	I II	3'10" 12'50"	3'10" 12'50"	3'30" 13'10"	3'30" 13'20"	3'10" 13'	3'10" 12'50"
13	2.0 ♂	A. 0.05	I II	2'50" 13'40"	2'50" 13'40"	2'50" 13'40"	2'50" 13'40"	2'50" 13'40"	2'50" 13'40"
14	2.65 ♂	A. 0.05	I II	4'10" 15'	4'10" 15'10"	4'25" 15'20"	4'10" 15'	4'10" 15'	4'10" 15'
15	2.5 ♂	A. 0.07	I II	3'40" 14'20"	3'50" 14'40"	3'40" 14'30"	3'40" 14'30"	3'45" 14'30"	3'40" 14'20"
16	2.3 ♂	A. 0.07	I II	2'20" 13'	2'40" 13'20"	2'20" 13'20"	2'20" 13'	2'20" 13'	2'20" 13'

注意 : P. = 「ピクロトキシ」
S. = 「サントゾール」

V. = 「ヴェラトリン」
A. = 「アコニチン」

本章ノ總括

ン, 「サントゾール」, 「ヴェラトリン」及ビ

以上ノ實驗成績ニ據レバ, 「ピクロトキシ」 「アコニチン」等ハ何レモ家兎血液凝固時間ヲ

遅延セシメ、血液凝固要素含量ヲ減少セシム。而シテ其ノ凝固抑制作用ハ所謂生體反應ニ基因スルモノナルベク、又兩側内臟神經切除後ニ於テハ之ヲ認め得ザルニヨリ、之等物質ハ何レモ中樞性ニ交感神經ニ作用シ以テ凝固時間ノ遷延ヲ來スモノナラン。

III. 「ピクロトキシシ」, 「サントゾール」, 「ヴェラトリシ」及ビ「アコニチシ」ト 「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」 トノ關係

余ハ上記各實驗ニ於テ、腦幹麻醉藥ノ血液凝固ニ對スル單獨作用竝ニ「ピクロトキシシ」, 「サントゾール」, 「ヴェラトリシ」及ビ「アコニチシ」ハ何レモ中樞性ニ作用シテ血液凝固ヲ抑制スルコトヲ證明セリ。然ラバ之等中樞性血液凝固抑制作用アル藥物ニ對シ腦幹麻醉藥ハ如何ナル影響ヲ及ボスモノナリヤ。コレ竊ニ興味深キ問題タリ得ベカラシモ、之ニ關シテハ文獻ニ徴スルニ未ダ報告ノ有之ヲ識ラズ。サレバ余ハ一定量ノ腦幹麻醉藥ヲ以テ前處置セル家兎ニ之等藥物ヲ注射シ、夫等ノ關係ヲ検討セリ。以下ノ實驗ニ當リテハ各例トモ3—9匹ノ家兎ニ就テ行ヒタレバ、其ノ成績ハ其ノ平均値ニ就キ説明スベシ。

1. 「ピクロトキシシ」トノ關係

「ヴェロナール」0.08—0.3 g 或ハ「ルミナール」

0.05—0.15 g 注射後 30 分ヲ經テ「ピクロトキシシ」1.0 mg ヲ注射シ、之ト「ピクロトキシシ」ヲ單獨ニ用ヒタル場合ト比較對照スルニ、先ヅ「ヴェロナール」0.08 g 又ハ「ルミナール」0.05 g ト「ピクロトキシシ」トヲ併用セル場合ニハ、注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ凝固抑制作用發現シ、其ノ抑制作用ハ同量ノ「ピクロトキシシ」單獨注射時ノモノニ比シ弱ク、「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ單獨注射時ヨリモ強キヲ觀ル。次ニ「ヴェロナール」0.12 g 或ハ「ルミナール」0.08 g ト「ピクロトキシシ」トヲ併用スルニ、「ピクロトキシシ」本來ノ凝固抑制作用ハ出現セズシテ、其ノ凝固時間ハ注射前ノモノニ比シ概ネ著明ナル變化ナキヲ觀、又「ヴェロナール」0.3 g 及ビ「ルミナール」0.15 g ノ各々ト「ピクロトキシシ」トヲ用ヒタルニ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ凝固時間ハ遷延スレドモ、之等麻醉藥ノ同量ノ單獨注射ニテ既ニ斯カル程度ノ凝固抑制作用アルヲ憶ヘバ、其ノ後「ピクロトキシシ」本來ノ作用ハ殆ド發現セザルモノト思惟セラル。

即チ「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ比較的少量ハ「ピクロトキシシ」ノ血液凝固抑制作用ヲ僅ニ抑制シ、中等量（「ヴェロナール」0.12 g, 「ルミナール」0.08 g）以上ニ於テハ殆ド完全ニ之ヲ抑制スルモノノ如シ（第 11 表參照）。

第 11 表 「ピクロトキシシ」ノ血液凝固抑制作用ニ及ボス「ヴェロナール」
及ビ「ルミナール」ノ影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期別	血 液 凝 固 時 間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
1	2.9 ♂	P.	I	2'40"	3'40"	4'40"	4'	3'20"	2'40"
			II	13'10"	14'20"	15'10"	14'30"	14'	13'10"
	2.85	V. 30 後 P.	I	2'50"	3'30"	4'10"	3'30"	2'50"	2'50"
			II	13'30"	14'10"	14'40"	14'	13'40"	13'30"

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期別	血液凝固時間					
				注射前	15'	30'	60'	120'	180'
2	2.55 ♂	P.	I I	3'20" 14'30"	5'10" 16'30"	6' 17'10"	6' 17'	4'30" 15'30"	3'20" 14'30"
	2.53	L. 50 後 P.	I I	3'10" 14'30"	4' 15'20"	4'30" 15'50"	4'10" 15'20"	3'20" 14'30"	3'10" 14'30"
3	2.8 ♂	P.	I I	2' 12'40"	4' 14'30"	4' 14'30"	3'20" 14'	2'40" 13'20"	2' 12'40"
	2.79	V. 120 後 P.	I I	2' 12'40"	2'20" 13'10"	2'30" 13'10"	2'15" 12'50"	2' 12'40"	2' 12'40"
4	3.15 ♂	P.	I I	2'20" 12'10"	3'30" 13'20"	4'10" 14'10"	4' 13'50"	3'10" 13'10"	2'20" 12'10"
	3.10	V. 120 後 P.	I I	2'40" 12'30"	3' 12'50"	3' 13'	3' 12'40"	2'40" 12'30"	2'40" 12'30"
5	2.4 ♂	P.	I I	3' 13'20"	5'40" 16'	5' 15'10"	5' 15'20"	4'10" 14'20"	3'10" 13'20"
	2.4	L. 80 後 P.	I I	2'50" 13'20"	3'10" 13'40"	3'20" 13'50"	3'10" 13'50"	2'55" 13'20"	2'50" 13'20"
6	2.65 ♂	P.	I I	1'50" 12'40"	2'50" 13'40"	3'10" 14'10"	2'40" 13'30"	2'40" 13'20"	1'50" 12'40"
	2.55	L. 80 後 P.	I I	2' 12'40"	2'10" 12'55"	2'20" 13'10"	2'15" 13'	2' 12'40"	2' 12'40"
7	2.7 ♂	P.	I I	2'50" 14'	4'30" 15'50"	5'10" 16'20"	5' 16'	3'50" 15'10"	2'50" 14'
	2.72	V. 300	I I	2'50" 14'10"	3'30" 14'50"	3'50" 15'20"	3'50" 15'10"	3'20" 14'50"	2'50" 14'10"
	2.6	V. 300 後 P.	I I	2'40" 13'50"	3'30" 14'40"	4' 15'20"	3'30" 14'30"	3'00" 14'20"	2'40" 13'50"
8	3.2 ♂	P.	I I	3'30" 14'40"	5'30" 16'30"	6' 17'10"	5'20" 16'40"	4'30" 15'40"	3'30" 14'40"
	3.15	L. 150	I I	3'20" 14'30"	4'10" 15'30"	4'40" 15'50"	4' 15'20"	4' 15'10"	3'20" 14'30"
	3.05	L. 150 後 P.	I I	3'40" 14'40"	4'40" 15'40"	5' 16'10"	4'40" 15'30"	3'50" 14'40"	3'40" 14'40"

注意： P. = 「ピクトロキシシ」 V. = 「ヴェロナル」 L. = 「ルミナル」
「ピクトロキシシ」ハ 1.0 mg 注射 後ハ 30 分後 (以下同ジ)

2. 「サントゾール」トノ關係 遲延スレドモ、其ノ遲延ノ程度ハ「サントゾール」
「ヴェロナル」0.08 g 或ハ「ルミナル」0.05 g 單獨注射ノ場合ニ比シ減弱セルヲ觀ル。次ニ「ヴェ
ヲ注射シ、30 分經過後ニ「サントゾール」0.3 g ヲ ロナル」0.12 g 又ハ「ルミナル」0.08 g 注射後
用ヒシニ、注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ凝固時間 30 分ヲ經テ「サントゾール」0.3 g ヲ注射スルニ、

最早「サントゾール」ノ凝固抑制作用ハ發現セザルモノノ如ク、其ノ凝固時間ハ「グエロナール」及ビ「ルミナール」ノ單獨注射時ト殆ド變ルコトナシ。

又「グエロナール」0.3 g 或ハ「ルミナール」0.15 gト「サントゾール」ノ上記ノ量ト併用スルニ、凝固時間ハ注射前ニ比シ延長スレドモ、其ノ延長ノ

程度ハ同量ノ「グエロナール」及ビ「ルミナール」ノ單獨注射時ト殆ド變ルコトナキヲ觀ル。即チ之等麻酔藥ノ比較的少量ハ「サントゾール」ノ血液凝固抑制作用ヲ減弱セシメ、中等量以上ハ之ヲ殆ト全ク抑制スルヲ認ム(第12表參照)。

第12表 「サントゾール」ノ血液凝固抑制作用ニ及ボス「グエロナール」及ビ「ルミナール」ノ影響

實驗例	家兎體重(kg)及ビ性	藥物量(mg)	期別	血液凝固時間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
1	2.4 ♂ 2.38	S.	I	3'10"	4'50"	5'30"	5'30"	4'10"	3'10"
			II	14'20"	16'10"	16'40"	16'40"	15'30"	14'20"
		V. 80 後 S.	I	3'20"	4'20"	4'30"	4'30"	3'20"	3'20"
			II	14'30"	15'30"	15'50"	15'10"	14'30"	14'30"
2	2.65 ♂ 2.6	S.	I	2'40"	4'40"	4'40"	4'	3'30"	2'40"
			II	12'30"	14'20"	14'30"	13'50"	13'30"	12'30"
		L. 50 後 S.	I	2'55"	4'20"	4'10"	3'45"	3'	2'55"
			II	12'40"	14'	13'40"	13'30"	12'40"	12'40"
3	2.7 ♂ 2.73	S.	I	2'	3'	3'40"	3'20"	2'30"	2'
			II	13'	13'50"	14'40"	14'30"	13'40"	13'
		V. 120 後 S.	I	2'	2'20"	2'30"	2'20"	2'	2'
			II	13'10"	13'30"	13'40"	13'40"	13'20"	13'10"
4	2.55 ♂ 2.45	S.	I	3'30"	6'30"	6'	5'20"	4'20"	3'30"
			II	14'20"	17'10"	16'50"	16'20"	15'10"	14'20"
		V. 120 後 S.	I	3'20"	3'50"	4'	3'50"	3'30"	3'20"
			II	14'	14'40"	14'50"	14'30"	14'10"	14'
5	2.8 ♂ 2.74	S.	I	2'30"	3'50"	4'50"	4'10"	3'10"	2'30"
			II	11'20"	12'50"	13'40"	13'10"	12'	11'20"
		L. 80 後 S.	I	2'30"	2'50"	2'50"	2'50"	2'30"	2'30"
			II	11'30"	11'50"	12'	12'	11'40"	11'30"
6	2.3 ♂ 2.32	S.	I	3'40"	5'40"	5'50"	5'50"	4'40"	3'40"
			II	15'10"	17'	17'20"	17'20"	16'30"	15'10"
		L. 80 後 S.	I	3'20"	4'	3'40"	3'30"	3'35"	3'20"
			II	15'	15'40"	15'30"	15'10"	15'10"	15'
7	3.25 ♂ 3.25 3.2	S.	I	2'10"	4'10"	3'50"	3'30"	3'	2'10"
			II	12'40"	14'50"	14'20"	14'	13'20"	12'40"
		V. 300	I	2'10"	2'50"	3'10"	3'	2'40"	2'10"
			II	12'40"	13'30"	13'40"	13'40"	13'10"	12'40"
8	2.9 ♂ 2.87 2.8	S.	I	2'50"	4'30"	5'10"	4'40"	3'30"	2'50"
			II	13'50"	15'40"	16'10"	15'50"	14'30"	13'50"
		L. 150	I	3'	3'50"	4'20"	4'	3'40"	3'
			II	14'	15'	15'20"	15'	14'30"	14'
		L. 150 後 S.	I	2'50"	4'10"	3'50"	3'30"	2'50"	2'50"
			II	14'	15'20"	15'	14'40"	14'10"	14'

注意：S. = 「サントゾール」

V. = 「グエロナール」

L. = 「ルミナール」

「サントゾール」ハ0.3 g注射

3. 「グエラトリン」トノ關係

「グエロナール」0.08 g 或ハ「ルミナール」0.05 g

注射後30分ヲ經テ「グエラトリン」1.0 mgヲ注射

シ、「グエラトリン」單獨注射時ト對比シタルニ、

「ヴェロナール」0.12 g 或ハ「ルミナール」0.08 g ト
「ヴェラトリン」ト併用セルニ此際ニハ「ヴェラ
トリン」單獨注射時ノ如キ著明ナル凝固時間ノ延
長ハ認め得ズシテ、「ヴェロナール」及ビ「ルミナ
ール」單獨注射時ト大差ナキ延長ヲ認メタリ。即
チ「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ少量ハ
「ヴェラトリン」ノ凝固抑制作用ヲ輕度ニ抑制シ、
一定量ハ之ヲ完全ニ抑制ス(第13表參照)。

第13表 「ヴェラトリン」ノ血液凝固抑制作用ニ及ボス「ヴェロナール」
及ビ「ルミナール」ノ影響

實驗 例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
1	2.75 ♂	Vt.	I II	2'20" 13'40"	3'20" 14'40"	3'50" 15'20"	3'30" 14'40"	3' 14'20"	2'20" 13'40"
	2.73	V. 80 後 Vt.	I II	2'30" 13'50"	3'10" 14'40"	3'30" 14'50"	3' 14'30"	2'30" 14'	2'30" 13'50"
2	2.6 ♂	Vt.	I II	3'10" 13'50"	4'30" 15'10"	5'10" 15'50"	4'50" 15'20"	4'10" 14'40"	3'10" 13'50"
	2.6	V. 80 後 Vt.	I II	3' 13'50"	3'50" 14'40"	4' 15'	3'40" 14'40"	3'20" 14'10"	3' 13'50"
3	2.5 ♂	Vt.	I II	2' 12'20"	3'40" 14'10"	3'20" 13'50"	3'20" 13'40"	2'30" 12'50"	2' 12'20"
	2.45	I. 50 後 Vt.	I II	2'20" 12'50"	3'10" 13'40"	3'10" 13'50"	2'50" 13'20"	2'30" 12'50"	2'20" 12'50"
4	2.85 ♂	Vt.	I II	2'40" 13'50"	3'40" 14'50"	4'30" 15'40"	4' 15'	3'30" 14'40"	2'40" 13'50"
	2.8	I. 50 後 Vt.	I II	2'40" 13'50"	3'20" 14'30"	3'40" 15'	3'30" 14'30"	3' 14'10"	2'40" 13'50"
5	2.65 ♂	Vt.	I II	3'30" 14'10"	5'30" 16'	6' 16'40"	5'20" 15'50"	4'30" 15'10"	3'30" 14'
	2.7	V. 120 後 Vt.	I II	3'20" 14'	4' 14'40"	4'10" 15'	3'50" 14'30"	3'30" 14'10"	3'20" 14'
6	2.4 ♂	Vt.	I II	2'10" 13'20"	4' 15'20"	4' 15'10"	3'20" 14'30"	2'50" 14'10"	2'10" 13'20"
	2.33	V. 120 後 Vt.	I II	2'20" 13'30"	2'50" 14'	3' 14'10"	2'40" 14'	2'20" 13'30"	2'20" 13'30"
7	2.5 ♂	Vt.	I II	3' 14'10"	4'30" 15'50"	5'10" 16'30"	4'50" 16'	3'50" 15'	3' 14'10"
	2.46	I. 80 後 Vt.	I II	3' 14'20"	3'30" 15'	3'30" 14'50"	3'30" 14'40"	3'20" 14'30"	3' 14'20"
8	3.0 ♂	Vt.	I II	3'40" 14'40"	5'50" 16'50"	6'10" 17'	5'20" 16'30"	4'30" 15'40"	3'40" 14'40"
	2.95	I. 80 後 Vt.	I II	3'30" 14'40"	4'10" 15'20"	4'10" 15'30"	4' 15'10"	3'40" 14'50"	3'30" 14'40"

注意： Vt.＝「ヴェラトリン」 V.＝「ヴェロナール」 I.＝「ルミナール」 「ヴェラトリン」ハ1.0mg注射

4. 「アコニチン」トノ關係
 「ヴェロナール」0.08-0.12 g 或ハ「ルミナール」0.05-0.08 g ヲ注射シ、30 分經過後「アコニチン」0.05 mg ヲ用ヒ、「アコニチン」單獨注射時ト比較
 シタルニ其ノ成績第 14 表ニ示スガ如ク、「アコニチン」ニ因ル血液凝固時間ノ遅延ハ「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ少量ニヨリ僅ニ抑制サレ、中等量ニヨリ顯著ニ抑制サルモノノ如シ。

第 14 表 「アコニチン」ノ血液凝固抑制作用ニ及ボス「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及 ビ 性	藥 物 量 (mg)	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射後 注射前	15'	30'	60'	120'	180'
1	2.3 ♂	A.	I II	2'50" 14'10"	4' 15'20"	4'30" 16'	4'20" 15'50"	3'40" 14'50"	2'50" 14'10"
	2.32	V. 80 後 A.	I II	2'40" 14'10"	3'30" 15'10"	3'40" 15'20"	3'20" 14'50"	3'10" 14'40"	2'40" 14'10"
2	2.7 ♂	A.	I II	3'20" 14'20"	4'50" 15'50"	5'20" 16'30"	4'40" 15'30"	4' 15'	3'20" 14'20"
	2.68	V. 80 後 A.	I II	3'30" 14'30"	4'10" 15'20"	4'40" 15'40"	4'10" 15'10"	3'30" 14'40"	3'30" 14'30"
3	2.95 ♂	A.	I II	2'20" 13'40"	4'10" 15'30"	3'40" 15'10"	3'40" 15'	2'50" 14'10"	2'20" 13'40"
	2.9	L. 50 後 A.	I II	2'20" 13'50"	3'20" 14'50"	3' 14'40"	3'10" 14'40"	2'40" 14'20"	2'20" 13'50"
4	2.5 ♂	A.	I II	3'10" 14'	4'30" 15'30"	5' 15'50"	5' 15'40"	3'50" 14'40"	3'10" 14'
	2.45	L. 50 後 A.	I II	3'20" 14'10"	4' 14'50"	4'20" 15'10"	4'10" 15'	3'30" 14'30"	3'20" 14'10"
5	2.64 ♂	A.	I II	1'50" 12'20"	3'20" 13'40"	3'20" 13'50"	2'40" 13'30"	2'20" 12'50"	1'50" 12'20"
	2.6	V. 120 後 A.	I II	2' 12'30"	2'40" 13'10"	2'30" 13'10"	2'20" 12'50"	2' 12'40"	2' 12'30"
6	3.0 ♂	A.	I II	2'30" 13'10"	4'10" 14'50"	4'30" 15'10"	3'40" 14'10"	3'10" 13'50"	2'30" 13'10"
	3.0	V. 120 後 A.	I II	2'30" 13'10"	3' 13'50"	3'15" 14'	3' 13'40"	2'50" 13'20"	2'30" 13'10"
7	2.55 ♂	A.	I II	3' 14'40"	4'50" 16'20"	5'10" 16'50"	4'20" 16'	4' 15'30"	3' 14'40"
	2.52	L. 80 後 A.	I II	2'50" 14'20"	3'10" 14'40"	3'30" 15'	3'10" 14'50"	2'50" 14'30"	2'50" 14'20"
8	3.2 ♂	A.	I II	2'10" 11'50"	3'40" 13'20"	3'40" 13'30"	3'10" 12'50"	2'50" 12'20"	2'10" 11'50"
	3.15	L. 80 後 A.	I II	2'20" 12'	2'50" 12'40"	2'50" 12'30"	2'30" 12'10"	2'20" 12'	2'20" 12'

注意： A. = 「アコニチン」 V. = 「ヴェロナール」 L. = 「ルミナール」 「アコニチン」ハ 0.05 mg 注射

本章ノ總括

以上ノ實驗ニ據レバ、「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ比較的少量ハ「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」等ニ因ル血液凝固時間ノ遲延ヲ僅ニ抑制シ、中等量以上ハ之ヲ殆ド完全ニ抑制ス。

總括及ビ考案

「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ハ家兎ニ於テ少量ヨリ大量ニ至ル迄輕度ノ血液凝固時間延長竝ニ凝固要素含量ノ減少ヲ來シ、且致死量近キ大量ノ場合ニノミハ稍々著明ナル凝固時間ノ遲延ヲ惹起ス。而シテ之等藥物ヲ血液ニ直接加フルニ、生體實驗ニ於テ作用セシメザルガ如キ高濃度ニ於テノミ凝固抑制作用ヲ呈スルガ故ニ、本物質注射ニ因ル凝固時間ノ延長ハ所謂生體反應ニヨルモノナルベシ。次ニ「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」等ハ何レモ少量ヨリ大量ニ至ル迄血液凝固時間ヲ遷延セシメ、凝固要素含量ヲ減少セシム。而シテコノ凝固抑制作用ハ兩側内臟神經切除家兎ニ於テハ之ヲ缺如スルニヨリ、之等4物質ハ何レモ中樞性ニ作用シ、以テ凝固時間ノ遲延ヲ來スモノニシテ、該中樞ハ交感神經性ノモノナラン。又「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ比較的少量ハ「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」ニ因ル中樞性血液凝固抑制作用ヲ僅ニ抑制シ、一定量以上ニテハ之ヲ殆ド完全ニ抑制ス。是レ恐ラク之等麻醉藥ガ「ピクロトキシシン」等ノ侵襲部位ヲ麻痺スル結果ニ因ルモノナラン。然

ラバ血液凝固機轉ニ關シ之等4物質ノ侵襲部位ハ如何。是レ頗ル興味ノ存スル所ナルモ、之ヲ確定センコトハ蓋シ至難ノコトナラン。抑々「ピクロトキシシン」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」等ノ所謂痙攣毒ハ糖中樞ヲ刺戟シ、過血糖ヲ惹起スルモノナルコトハ Tatum, Rosenthal, Shimizu 等ノ業績ニ據リ周知ノコトタリ。而シテ該血糖中樞ハ Aschner²⁰⁾, Sachs²¹⁾, Dresel²²⁾ 及ビ Freund u. Grafe²³⁾ 等ノ提唱セルガ如ク、間腦ニ於ケル視丘下部ノ灰白結節ニ存在スルコトモ亦現今一般ニ認メラルル所ナリ。他方之等痙攣毒ハ視丘外核竝ニ内核ニ存スル Condrelli²⁴⁾ 及ビ佃等ノ所謂 Ca 代謝中樞ヲ刺戟シテ血清 Ca 量ヲ減少セシムルコトモ内橋ノ報告セル所ナリ。又國正ハ之等藥物ハ家兎腸管ニ對シ中樞性交感神經性抑制作用ヲ有シ、其ノ交感神經性抑制中樞ハ間腦ニ存在スルモノナラント推測セリ。次ニ「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ一定量ハ Eisler u. Hemprich²⁵⁾ 及ビ橋ニ據レバ、糖中樞ヲ麻痺スルト謂ヒ、内橋ハ Ca 代謝中樞ヲ、國正ハ交感神經性抑制中樞ヲ夫々麻痺スルモノナルコトヲ報告シ、又緒言ニ於テ述ベシ如ク、之等麻醉藥ハ間腦ノ灰白結節ニ存在スル水分代謝中樞ヲ麻痺セシムルコトハ Molitor u. Pick 等ノ提唱セル所ナリ。斯クノ如ク「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ハ主トシテ選擇的ニ間腦ニ作用シ、其ノ部ニ存在スル諸中樞ヲ麻痺スルモノノ如シ。

一方血液凝固ニ關シテハ Babasaki²⁶⁾ ハ解熱劑「アンチピリン」、「ピラミドン」及ビ「サリチール酸ナトリウム」等ノ血液凝固抑制作

用ハ、血液凝固中樞ノ存在スルト假定セラルル間腦ノ直接麻痺作用及ビ間腦麻痺ニヨル血中 Ca 減少ノ間接作用ナリト提唱セリ。素ヨリ血液凝固機轉タルヤ極メテ複雑ニシテ諸種ノ要素ガ之ニ關與シ、「カルチウム」ノ減量モ亦凝固延長ノ一因ヲナスベキモ、同時ニ他ノ要素ノ產生ノ減少モ之ニ與ルモノナルヲ否定スベキニ非ズ。何レニシテモ余ノ實驗ニヨリテ明カナルガ如ク中樞性ニ作用シテ血液凝固ヲ抑制スル藥物ガ存在シ、夫等藥物ノ凝固抑制作用ガ間腦ノ諸中樞ヲ麻痺スト稱セラルル腦幹麻痺藥ニヨリテ全ク抑制セラルル事實竝ニ血糖 (Partos u. Svec²⁷, Turcatti²⁸, 岡田²⁹, Alexander³⁰ 等), 血中「カルチウム」量 (Hammarsten³¹, Wright³², Boggs³³, 正木³⁴ 等) 及ビ植物神經系統 (Plattner³⁵, 田中³⁶, Czubalski³⁷, Szule³⁸ 等) ト血液凝固トノ間ニ密接ナル關係アルコトヲ考慮ニ加ヘ、之等ヲ綜合的ニ考察スルトキハ、Babasaki ノ謂ヘル如ク血液凝固ニ於テモ亦間腦ニ血液凝固調節中樞ガ存在シ、此中樞ヲ「ピクロトキシニン」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」等ハ侵襲スルモノニハ非ラザルヤト推測セラル。随ツテ「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」モ亦該中樞ニ對シ麻痺作用ヲ呈スルモノナラズヤト推量セラル。

結 論

1. 「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ハ家兎ニ於テ輕度ニ血液凝固時間ヲ遅延シ凝固要素「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」含量ヲ減少セシム。然ルニ之等藥物ヲ試験管内ニ於テ直接血液ニ加フルモカカル作用ヲ示サザルニヨリ該凝固抑制作用ハ所謂生體反應ニ基因スルモノナルベシ。

2. 「ピクロトキシニン」、「サントゾール」、「ヴェラトリン」及ビ「アコニチン」等ハ何レモ家兎血液凝固時間ヲ遅延セシメ、上記ノ凝固要素含量ヲ減少セシム。而シテ該作用ハ兩側内臟神經切除後ニハ發現セザルヲ以テ中樞性ニシテ、且交感神經性ノモノナルベシ。

3. 「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ノ一定量ハ之等4物質ニ因ル中樞性血液凝固抑制作用ヲ抑制ス。

4. 血液凝固ニ於テモ亦間腦ニ血液凝固調節中樞ガ存在スルモノノ如ク推測セラレ、以上4種ノ痙攣毒ハ其ノ内抑制中樞ヲ刺戟シ「ヴェロナール」及ビ「ルミナール」ハ該中樞ヲ麻痺スルモノナラン。

本論文要旨ハ第11回日本藥理學會ニ於テ發表セリ。

文 獻

- 1) Molitor u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 107, S. 180; Bd. 112, S. 113; Bd. 115, S. 318, 1926.
- 2) Moritsch, Ebenda, Bd. 168, S. 249, 1932.
- 3) Mehes, Ebenda, Bd. 127, S. 319, 1928.
- 4) Schoen, Ebenda, Bd. 113, S. 246, 1926.
- 5) 佃, 岡醫雜, 第43年, 2275頁, 2731頁, 昭和6年.
- 6) 橘, 岡醫雜, 第47年, 710頁, 昭和10年.
- 7) 國正, 岡醫雜, 第47年, 629頁, 899頁, 昭和10年.
- 8) 田中, 岡醫雜, 第40年, 548頁, 昭和3年.
- 9) Wohlgemuth, Bioch. Zeitschr., Bd. 25, S. 79, 1910.
- 10) Ellis u. Barlow, Journ. of Pharm., Vol. 24, P. 259, 1924.
- 11) Kleist,

- Therap. d. Gegenwart., S. 354, 1904. 12) *Brunelli u. Bruns*, Rass. Ter. e. Pat. clin., Bd. 6, S. 80, 1934. 13) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 2654頁, 昭和6年. 14) *Tatum*, Journ. of Pharm., Vol. 20, P. 385, 1922. 15) *Shimizu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 103, S. 52, 1924. 16) *Rosenthal*, Ebenda, Bd. 106, S. 233, 1925. 17) *Fujii*, Ebenda, Bd. 133, S. 242, 1928. 18) 内橋, 岡醫雜, 第47年, 2195頁, 昭和10年. 19) *Schultze*, Schmiedbers Arch., Bd. 43, S. 207, 1899. 20) *Aschner*, Wien. klin. Wochenschr., S. 1043, 1912; Berl. klin. Wochenschr., S. 772, 1916. 21) *Sachs u. MacDonald*, Arch. of Neurol. a. Psych., Vol. 13, P. 335, 1925. 22) *Dresel*, Zeitschr. exp. Med., Bd. 37, S. 337, 1923. 23) *Freund u. Grafe*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 93, S. 285, 1922. 24) *Condrelli*, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 107, S. 1, 1928. 25) *Eisler u. Hemprich*, Zeitschr. exp. Med., Bd. 83, S. 439, 1932. 26) *Babasaki*, Folia Pharm. Japon., Vol. 14, Fasc. 2, P. 7, 1932. 27) *Partos u. Svec*, Pflügers Arch., Bd. 218, S. 209, 1927. 28) *Turcatti u. Esteban, S.*, Rev. Soc. argent. Biol., Bd. 4, S. 1002, 1928. 29) 岡田, 日本内分泌學雜, 第3卷, 110頁, 昭和2年. 30) *Alexander u. Partos*, Pflügers Arch., Bd. 229, S. 336, 1932. 31) *Hammarsten*, Nov. Act. Soc. Scient., Bd. 3, S. 10, 1879. 32) *Wright*, Brit. med. Journ., Vol. 2, P. 57, 1896. 33) *Boggs*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 79, S. 539, 1903. 34) 正木, 慶應醫雜, 第5卷, 1355頁, 大正14年. 35) *Plattner u. Kadera*, Pflügers Arch., Bd. 219, S. 564, 1928. 36) 田中, 岡醫雜, 第40年, 836頁, 1103頁, 昭和3年. 37) *Czubalski*, Med. doswiadcz. i. spol., Bd. 11, S. 45, 1930. 38) *Szulc, J.*, Acta Biol. exper. (Warszawa), Bd. 7, S. 153, 1932.