アドレナリン負荷, コレステロール負荷及び
内膜傷害時の一段プロソロンビン時間短縮
に対する抗凝固剤の無効及びモノアミン
酸化酵素阻害剤の予防効果の発見
新型血栓予防剤開発にかんする研究 続報

東京医科歯科大学医学部島本内科教室 (指導: 島本多喜雄教授)

石 岡 忠 夫

PREVENTIVE EFFECTIVENESS OF MONOAMINE OXIDASE INHIBITOR
AND INEFFECTIVENESS OF PROTHROMBINOPENIC ANTICOAGULANT
AGAINST INCREASE OF PLASMA THROMBOPLASTIN ACTIVITY
BY ADRENALINE, CHOLESTEROL AND TRAUMATIZATION
STUDIES ON ANTITHROMBOTIC EFFECT OF MAO INHIBITOR

Tadao ISHIOKA

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

(Director: Prof. Takio Shimamoto)

概要 生理的範囲内の微量アドレナリン, コレステロール等の動物性脂肪及びアドレナリン分泌を亢進させる肉体的並びに精神的ストレスが全血凝固時間並びに一段プロソロンビン時間を短縮させる事実は古くから知られている。著者は 280頭のウサギを用い, アドレナリン $1\mu\text{g}/\text{kg}$ の静注, コレステロール $1\text{g}/\text{kg}$ の空腹時経口投与及び耳介血管内膜傷害の結果起こる一段プロソロンビン時間の短縮を Geigy 社製 thrombokinase with calcium を用いて測定し, この短縮現象は抗凝固剤をたとえその大量を投与した場合でも防ぎ得ず, 一方モノアミン酸化酵素阻害剤の前処置がこの短縮を強力に防止し得る新知見を得た。

はじめに

Quick 一段プロソロンビン時間¹⁾は, 抗凝固剤による血栓症の予防・治療に際し, その適正投与量決定のため広く用いられており, 今日血液凝固性の異常の程度を示すに好適な検査であるとされている (Macfarlane²⁾). 従つて種々の変法が考案され, それぞれの創案者によつてその優劣が論じられている。しかし一方においてこれら検査法をもつて嚴重に看視しながら施行せられた抗凝固剤投与による治療中にも, 血栓症の発生を稀ならず見ることは良く知られた事実である³⁾。

島本及び筆者らはウサギ耳介血管の内膜を機械

的に損傷して実験的血栓を発生せしめ, この際モノアミン酸化酵素阻害剤が, 血管外凝血を阻止することなく血栓発生を抗凝固剤よりも強力に防止することを知つた⁴⁾⁵⁾。

又, 島本らは生理的範囲内の微量のアドレナリン静注や大量のコレステロールの経口投与が一過性に血管平滑筋層の浮腫, 弾力線維の離開, 平滑筋層の浮腫の内皮下組織への波及, 内皮細胞への血小板並びに白血球の附着, この附着によると考えられる流血中粘着性血小板数の減少, 更には全血凝固時間の短縮という一連の浮腫性血管反応と呼ばれる現象が, モノアミン酸化酵素阻害剤と言

われている薬物で強力に予防できる事実を発見した⁶⁾⁷⁾。

今回ウサギにおいてアドレナリン⁸⁾、コレステロール⁹⁾及び血管内膜傷害によつて起こる一段プロソロンビン時間 (Geigy 社製 thrombokinese with calcium による) の短縮現象を対象とし、この現象は抗凝固剤では防ぎ得ないが、モノアミン酸化酵素阻害剤によつてこれを防止し得る新知見を得たので報告する。

実験対象並びに方法

雄ウサギで体重 1.8～3.0 kg (平均 2.3±0.5 kg) のを 280頭を使用した。

一段プロソロンビン時間測定には Geigy 社製のカルシウム加トロンボキナーゼを使用し、室温 23℃～28℃にて実験を行なつた。

採血は耳介辺縁静脈よりシリコン塗布注射器および注射針をもつて行なつた。

Quick 一段変法

i) トロンボキナーゼ懸濁液

トロンボキナーゼ錠の1錠を肉厚スピッツにとり、ガラス棒で碎いて細粉とし次に蒸留水2滴を加え糊状とした後、更に2.5ccの蒸留水を加え充分に混和し、37℃にて15分間加温する。

ii) クエン酸ナトリウム液

クエン酸ナトリウム ($C_6H_5O_7 Na_3 \cdot 2H_2O$) 3.13 g を蒸留水で溶解し、全量を 100cc とする。

iii) 採血方法

あらかじめ 0.2cc のクエン酸ナトリウム液を入れた注射器にて耳介辺縁静脈より 0.8cc 採血し、よく混和する。採血後直ちにシリコン塗布遠沈管にて1分間1700回転にて7分間遠心沈澱し、血漿を分離する。一段プロソロンビン時間の測定は採血約1時間後に行ない、測定を待つ間血漿は4℃の氷室内に保存した。

iv) 一段プロソロンビン時間の測定

上記の血漿 0.1cc を長さ 10～11cm、直径 9～11mm のシリコン塗布小試験管にとり、これを 37℃ で2分間温浴する。トロンボキナーゼ懸濁液を同一温度に加温、使用前にピペットから空気を吹込み泡立てて充分に混和する。

血漿 0.1cc にこのトロンボキナーゼ懸濁液 0.2 cc を加え、加え終つた瞬間ストップウォッチを始動させ白色の線維素が析出するまでの時間を測定する。この線維素析出の終末点はウサギ血漿においては極めて明瞭に観察された。

この測定は少なくとも2回行ない、前後2回の測定値の差が0.5秒以内になるまでくりかえし、この差が0.5秒以内になつた時この平均値を一段プロソロンビン時間とする。しかし本実験においては前後2回の測定値の差が0.3秒以内になつた時、初めてこの平均値を一段プロソロンビン時間として採用した。

測定が終了する迄測定者には検体の前処置の有無、投与薬剤等は一切知らされず、盲目的手法が活用された。

実験の組分け

a) 対照群 40頭

10頭に空のゼラチンカプセルをピンセットで、食道にさし入れてのみ込ませる方法で投与した。

10頭には生理食塩水 1 cc を静注した。

又浮腫性血管反応を起こすアドレナリンの量に等しいノルアドレナリン又は 100μg/kg という大量のアドレナリンがこの反応をひき起こさない事実⁶⁾⁷⁾から、10頭に 1.0μg/kg のノルアドレナリンを、10頭に 100μg/kg のアドレナリンを静注した。

採血時間はゼラチンカプセル投与群では投与前、30分、1時間、2時間、3時間、12時間後に採血を行なつた。

生理食塩水投与群、ノルアドレナリン投与群、大量アドレナリン投与群では、投与前、5分、30分、1時間、2時間、12時間後に採血を行なつた。

薬剤を静注により投与した群では全て右耳の耳介辺縁静脈より投与前の採血、ついで薬品の静注を行ない、以後の採血は左耳介辺縁静脈より行ない薬剤投与の局所的影響を受けないように注意した。

b) アドレナリン 1μg/kg 投与群 80頭

15頭は前処置をせず、15頭にモノアミン酸化酵素阻害剤としてニアラマイド 5mg/kg をアドレ

ナリン静注2時間前に経口投与した。

又50頭に抗凝固剤としてフェニジオンを48時間前に400mg, 24時間前に200mgを経口投与し, 内25頭にこれに加えてナイアラマイド 5mg/kgを2時間前に経口投与した。

アドレナリンは1ccに2 μ gを含むよう実験直前に生理食塩水で稀釋し, 1 μ g/kgを静注した。

採血は投与前, 5分, 30分, 1時間, 2時間及び12時間後に行なった。

c) コレステロール投与群 80頭

15頭は前処置を行わず, 15頭にコレステロール投与2時間前にナイアラマイド 5mg/kgを経口投与した。

50頭にフェニジオン400mgを48時間前に, 200mgを24時間前に経口投与し, 内25頭に更にナイアラマイド 5mg/kgを2時間前に経口投与した。

コレステロールは1g/kgをゼラチンカプセルに入れ経口投与した。

採血は投与前, 30分, 1時間, 2時間, 3時間及び12時間後に行なった。

d) 血管内膜傷害群 80頭

15頭は前処置せず, 15頭は血管内膜傷害を行なう2時間前にナイアラマイド 5mg/kgを経口投与した。50頭にフェニジオン 400mgを48時間前に, 200mgを24時間前に経口投与した。内25頭に更にナイアラマイド 5mg/kgを2時間前に経口投与した。

血管内膜傷害は後耳介動脈に6号の齒科用拡孔器を3cm挿入し, 一定の圧をかけて引きぬいて行なった。採血は傷害前, 5分, 30分, 1時間, 2時間及び12時間後に行なった。

アドレナリン, ノルアドレナリン, コレステロール, ナイアラマイド, フェニジオン等は市販のものを使用した。

実験成績

1) 対照群

空のゼラチンカプセル, 生理食塩水, ノルアドレナリン, アドレナリン 100 μ g/kgを投与した各10頭において一段プロソロンビン時間の短縮は認められなかった。

ゼラチンカプセル投与群10頭においては, 投与前の平均値並びに標準誤差は10.0 $\pm$ 0.1秒であり, 又投与後30分, 1時間, 2時間, 3時間, 12時間後においてそれぞれ10.0 $\pm$ 0.1, 9.9 $\pm$ 0.1, 10.0 $\pm$ 0.1, 10.0 $\pm$ 0.1, 9.9 $\pm$ 0.1秒のプロソロンビン時間を示し, 有意の短縮は認められなかった(1図A)。

生理食塩水1cc静注群10頭では投与前10.1 $\pm$ 0.1秒, 5分, 30分, 1時間, 2時間, 12時間後にそれぞれ10.0 $\pm$ 0.1, 10.0 $\pm$ 0.1, 10.1 $\pm$ 0.1, 10.0 $\pm$ 0.1, 10.1 $\pm$ 0.1秒を示し, 有意の短縮は認められなかった(1図B)。

ノルアドレナリン1 μ g/kg静注群10頭では投与前10.2 $\pm$ 0.1秒が, 5分, 30分, 1時間, 2時間, 12時間後にそれぞれ10.1 $\pm$ 0.1, 10.2 $\pm$ 0.1, 10.6 $\pm$ 0.2, 10.2 $\pm$ 0.1秒を示し, 有意の短縮は認められなかった(1図C)。

アドレナリン 100 μ g/kg静注群10頭では投与前10.0 $\pm$ 0.2秒, 5分, 30分, 1時間, 2時間, 12時間後にそれぞれ9.9 $\pm$ 0.1, 10.3 $\pm$ 0.1, 10.1 $\pm$ 0.2, 10.1 $\pm$ 0.1, 10.0 $\pm$ 0.1秒を示し, 有意の短縮は認められなかった(1図D)。

2) 前処置を加えない15頭において, アドレナリン1 μ g/kg静注後に一段プロソロンビン時間の有意の短縮が見られた。投与前に10.0 $\pm$ 0.1秒が, 5分, 30分, 1時間, 2時間, 12時間後にそれぞれ8.6 $\pm$ 0.3, 9.4 $\pm$ 0.3, 10.5 $\pm$ 0.2, 10.4 $\pm$ 0.2, 10.1 $\pm$ 0.2秒を示し, 5分後の短縮は危険率1%以下にて推計学上有意性を示した(2図A)。

しかしナイアラマイド 5mg/kgを2時間前に投与した15頭では, 同量のアドレナリン静注で一段プロソロンビン時間は短縮を示さなかった。すなわち投与前10.0 $\pm$ 0.1秒が, 5分, 30分, 1時間, 2時間, 12時間後にそれぞれ10.0 $\pm$ 0.1,

(A) ゼラチンカプセル経口投与, (B) 生理食塩水 1 cc 静注,
(C) ノルアドレナリン 1 µg/kg 静注, (D) アドレナリン 100 µg/kg 静注.
各群とも一段プロソロンビン時間の変動は認められない。

第 1 図. 対照群; 一段プロソロンビン時間の各 10 頭の
平均値並びに標準誤差の経時的変動。

(A) 無前処置群 15 頭, (B) ナイアラマイド 5 mg/kg 前処置群 15 頭,
(C) フェニンジオン 600 mg 前処置群 25 頭, (D) フェニンジオン 600 mg 並びに
ナイアラマイド 5 mg/kg 前処置群 25 頭.
アドレナリン 1 µg/kg 静注後の一段プロソロンビン時間の短縮はフェニンジオン
では防止されないが, ナイアラマイドは防止している。

第 2 図. アドレナリン 1 µg/kg 静注前後の一段プロソロンビン時間の
平均値並びに標準誤差の経時的変動

10.0 $\pm$ 0.2, 10.0 $\pm$ 0.2, 10.0 $\pm$ 0.1, 10.2 $\pm$ 0.2秒で、アドレナリン 1 μ g/kg 静注による一段プロソロンビン時間の有意の短縮は認められず、無前処置群との間に危険率1%以下にて有意の予防効果を認めた(2図B)。

フェニンジオン 600mgを投与して充分に一段プロソロンビン時間を延長せしめた25頭では、アドレナリン投与後に一段プロソロンビン時間の有意の短縮が見られた。すなわち投与前最短12.9秒最長30.2秒平均18.2 $\pm$ 1.3秒が、5分、30分、1時間、2時間後にそれぞれ14.8 $\pm$ 0.9, 19.1 $\pm$ 1.3, 19.8 $\pm$ 1.2, 20.8 $\pm$ 1.2秒を示し、5分後の短縮は危険率5%以下にて推計学上有意性を示した(2図C)。

しかしナイアラマイド 5mg/kg をフェニンジオンに併用した25頭ではアドレナリン投与で一段プロソロンビン時間は有意の短縮を示さなかつた。すなわち投与前最短13.4秒最長31.0秒平均23.6 $\pm$ 1.8秒が5分、30分、1時間、2時間後にそれぞれ23.2 $\pm$ 1.8, 23.2 $\pm$ 1.9, 23.0 $\pm$ 1.9, 24.0 $\pm$

1.9秒を示し、アドレナリン投与によるプロソロンビン時間の有意の短縮は認められず、フェニンジオン単独投与群との間に危険率1%以下で有意の予防効果を認めた(2図D)。

又、前処置を加えない15頭において、コレステロール 1 g/kg の経口投与後に一段プロソロンビン時間の有意の短縮が見られた。投与前に10.1 $\pm$ 0.2秒が、30分、1時間、2時間、3時間、12時間後にそれぞれ 9.5 $\pm$ 0.2, 8.8 $\pm$ 0.1, 10.2 $\pm$ 0.1, 10.3 $\pm$ 0.2, 9.8 $\pm$ 0.2秒で、1時間後の短縮は危険率1%以下にて推計学上有意性を示した(3図A)。

しかしナイアラマイド 5mg/kg を 2時間前に投与した15頭では、同量のコレステロール投与で一段プロソロンビン時間は有意の短縮を示さなかつた。すなわち投与前 9.8 $\pm$ 0.1秒が、30分、1時間、2時間、3時間、12時間後にそれぞれ 9.6 $\pm$ 0.3, 9.8 $\pm$ 0.2, 9.8 $\pm$ 0.2, 9.7 $\pm$ 0.2, 9.6 $\pm$ 0.2秒で、コレステロール 1 g/kg 経口投与による一段プロソロンビン時間の有意の短縮は

(A) 無前処置群15頭, (B) ナイアラマイド 5 mg/kg 前処置群15頭, (C) フェニンジオン 600mg 前処置群25頭, (D) フェニンジオン 600mg 並びにナイアラマイド 5 mg/kg 前処置群25頭。
コレステロール 1 g/kg 経口投与後の一段プロソロンビン時間の短縮はフェニンジオンでは防止できないが、ナイアラマイドは防止している。

第3図. コレステロール 1 g/kg 経口投与前後の一段プロソロンビン時間の平均値並びに標準誤差の経時的変動。

認められず、無処置群との間に危険率1%以下にて有意の予防効果を認めた(3図B)。

フェニンジオン 600mgを投与して充分に一段プロソロンビン時間を延長せしめた25頭では、コレステロール投与後に一段プロソロンビン時間の有意の短縮が認められた。すなわち投与前最短13.5秒最長30.0秒平均 21.6 ± 1.6 秒が30分、1時間、2時間、3時間後にそれぞれ 17.8 ± 1.8 、 15.7 ± 1.2 、 16.6 ± 1.9 、 19.7 ± 1.9 秒で、1時間後の短縮は危険率5%以下にて推計学上有意性を示した(3図C)。

しかしナイアラマイド 5mg/kgをフェニンジオンに併用した25頭ではコレステロール投与で一段プロソロンビン時間は有意の短縮を示さなかった。すなわち投与前最短14.0秒最長30.0秒平均 18.4 ± 0.7 秒が、30分、1時間、2時間、3時間後に 18.4 ± 0.6 、 18.3 ± 0.7 、 17.9 ± 0.7 、 18.0 ± 0.8 秒を示し、コレステロール投与による一段プロソロンビン時間の有意の短縮は認められず、フ

ェニンジオン単独投与群との間に危険率1%以下で有意の予防効果を認めた(3図D)。

更に前処置を加えない15頭において、血管内膜の傷害後に一段プロソロンビン時間の有意の短縮が見られた。投与前に 9.9 ± 0.2 秒が5分、30分、1時間、2時間、12時間後にそれぞれ 8.0 ± 0.3 、 7.0 ± 0.1 、 9.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.1 、 9.7 ± 0.1 秒で、5分、30分後の短縮は危険率1%以下で推計学上有意性を示した(4図A)。

しかしナイアラマイド 5mg/kgを2時間前に投与した15頭では、同様の傷害で一段プロソロンビン時間は有意の短縮を示さなかった。

すなわち投与前 9.9 ± 0.1 秒が、5分、30分、1時間、2時間、12時間後にそれぞれ 9.8 ± 0.2 、 10.2 ± 0.1 、 10.2 ± 0.1 、 10.1 ± 0.1 、 10.1 ± 0.1 秒で、血管内膜傷害による一段プロソロンビン時間の有意の短縮は認められず、無処置群との間に危険率1%以下にて有意の予防効果を認めた(4図B)。

(A) 無前処置群15頭, (B) ナイアラマイド 5mg/kg前処置群15頭, (C) フェニンジオン 600mg前処置群25頭, (D) フェニンジオン 600mg並びにナイアラマイド 5mg/kg前処置群25頭。

血管内膜傷害後の一段プロソロンビン時間の短縮はフェニンジオンでは防止できないが、ナイアラマイドは防止している。

第4図. 血管内膜傷害前後の一段プロソロンビン時間の平均値並びに標準誤差の経時的変動。

フェニンジオン 600mgを投与して充分に一段プロソロンビン時間を延長せしめた25頭では、血管内膜傷害後に有意の短縮が見られた。

すなわち投与前最短13.2秒最長34.0秒平均 22.5 ± 1.9 秒が5分、30分、1時間、2時間後にそれぞれ 17.2 ± 1.5 , 18.8 ± 1.9 , 20.4 ± 1.4 , 15.7 ± 0.2 秒で、5分並びに2時間後の短縮は危険率5%以下で推計学上有意性を示した(4図C)。

しかしナイアラマイド 5mg/kgをフェニンジオンに併用した25頭では血管内膜傷害で一段プロソロンビン時間は有意の短縮を示さなかつた。すなわち投与前最短15.6秒最長38.4秒平均 21.2 ± 1.5 秒が、5分、30分、1時間、2時間後にそれぞれ 20.7 ± 1.5 , 20.5 ± 1.8 , 21.6 ± 1.9 , 21.8 ± 1.6 秒で、血管内膜傷害による一段プロソロンビン時間の有意の短縮は認められず、フェニンジオン単独投与群との間に危険率1%以下で有意の予防効果を認めた(4図D)。

考 案

島本ら⁶⁾は生理的範囲内の微量のアドレナリン静注や、一定量以上のコレステロール経口投与が一過性に血管平滑筋層の浮腫、弾力線維の離開、平滑筋層浮腫の内皮下組織への波及、内皮細胞への血小板白血球の附着をもたらし事をウサギで電子顕微鏡を用いて見出した。そしてこの浮腫性血管反応と命名した反応の生じている時期に一致してFonio法¹⁰⁾を用いて測定した全血凝固時間の短縮が起こり、又、MooltenとVromanの方法¹¹⁾を用いて測定した粘着性血小板数の減少が起こる事実を見出した⁶⁾⁷⁾。

そしてモノアミン酸化酵素阻害剤が、この反応を防止する事実を知った⁶⁾⁷⁾。

本実験の実験成績はこれら一連の事実と密接な関係を有している。そして本実験の最も重要な新知見は、アドレナリン、コレステロール、内膜傷害等による一段プロソロンビン時間の短縮を大量のフェニンジオンが防止し得なかつた事実であり、これは充分な一段プロソロンビン時間測定下に良くコントロールされた抗凝固剤療法中の患者に

も、しばしば血栓症の発生を見るという臨床上的事実にかんがみ、極めて興味ある知見と考えられる。

アドレナリン、コレステロール等による全血凝固時間並びに一段プロソロンビン時間短縮のメカニズムの詳細については本研究の続報として報告する予定であるが、生理的範囲内のアドレナリン、一定量以上のコレステロールが浮腫性血管反応をひき起こし、血液凝固性の亢進をもたらしが、ノルアドレナリン、大量のアドレナリンはこの反応をひき起こさず、又血液凝固性の亢進を来たさない事実から、浮腫性血管反応によつて血管内壁に豊富にある¹²⁾組織トロンボプラスチン等の凝固因子が血液中へ浸出し、更に内皮細胞に附着凝集した血小板からの血液凝固因子が、血液凝固性の亢進をひき起こすと考えられる。

モノアミン酸化酵素阻害剤をあらかじめ投与された動物では、微量アドレナリン、大量コレステロールの投与で浮腫性血管反応は起こらず、血液凝固性の亢進も起こらない。

一方抗凝固剤を投与された動物では、たとえその大量を投与された場合でも、微量アドレナリン、大量コレステロール投与による浮腫性血管反応を防止し得ない事実が本教室の他の実験から明らかになっており、同時に本実験で見られる如く血液凝固性の亢進も防ぎ得ない。これが臨床上抗凝固剤療法中の患者にも血栓の発生する一つの理由であろう。

そして血管外凝血を阻止せず、アドレナリン、コレステロール、血管内膜傷害後の血液凝固性の亢進を防止するモノアミン酸化酵素阻害剤が、「新しい型の抗血栓剤」として臨床応用できる可能性を本実験は示している。

要 約

15頭の正常なウサギ並びにフェニンジオン 600mgをあらかじめ投与されて充分にプロソロンビン時間を延長せしめた25頭のウサギに、 $1 \mu\text{g/kg}$ のアドレナリンを静注すると、それぞれ危険率1%以下、5%以下で一段プロソロンビン時間の有

意の短縮が見られた。

15頭の正常なウサギ、並びにフェニンジオン 600mgを投与した25頭のウサギに 1 g/kg のコレステロールを経口投与すると、それぞれ危険率 1%以下、5%以下で一段プロソロンビン時間の有意の短縮が見られた。

15頭の正常なウサギ並びにフェニンジオン 600mgを投与された25頭のウサギの血管内膜を傷害すると、それぞれ危険率 1%以下、5%以下で一段プロソロンビン時間の有意の短縮が見られた。

5 mg/kgのナイアラマイドを 2 時間前に投与された45頭のウサギ並びにフェニンジオン 600mgと 5 mg/kg のナイアラマイドを投与された75頭のウサギでは、アドレナリン、コレステロールの投与、血管内膜傷害で起こる一段プロソロンビン時間の短縮は危険率 1%以下で防止された。

すなわちアドレナリンやコレステロール、血管損傷等のストレスによる血液凝固性亢進が、抗凝固剤では予防できず、モノアミン酸化酵素阻害剤が血液凝固それ自体を阻止する事なく、しかもこれらによる血液凝固性亢進を予防し得る新しい型の薬剤である事を示した。

(本研究は NIH (H-5196) 及び文部省総合研究班研究費によつて行なわれた。)

文 献

1) Quick, A.T.: The physiology and pathology of hemostasis. Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.

— 2) Biggs, R., and Macfarlane, R.G.: Human blood coagulation and its disorders. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1957. — 3) Hilden, T., Iversen, K., Raashou, F., and Schwartz M.: Lancet, Anticoagulants in acute myocardial infarction, 11: 327, 1961. — 4) Shimamoto, T., Fujita, T.: Proc. Jap. Acad. New Type of antithrombotic effect of MAO Inhibitor in experimental thrombosis. 37: 105, 1961. — 5) Shimamoto, T., Ishioka, T., and Fujita, T.: Circulation Res. Antithrombotic effect of MAO Inhibitor, nialamide, in comparison with prothrombinopenic anticoagulants. 10: 647, 1962. — 6) Shimamoto, T.: Asian Med. J. Acute vascular endothelial reaction—in reference to atherogenesis—4: 309, 1961. — 7) Shimamoto, T.: Asian Med. J. Damage to "Silicone-like property" of vascular endothelial cells and prevention by monoamine oxidase inhibitor, nialamide. 3: 479, 1960. — 8) Tocantins, L.M., and O'Neill, J.F.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. Increased plasma prothrombin activity after epinephrine injections: relation to hyperglycemia. 47: 477, 1941. — 9) Fullerton, H.W., Darie, W.J.A., and Anastopoulos, G.: Brit. med. J. Relationship of alimentary lipemia to blood coagulability. 2: 250, 1953. — 10) Fonio, A.: Schw. Med. Wschr. Neuere Untersuchungen über Blutgerinnung. IV: 36, 1923. — 11) Moolten, S.E., and Vroman, L.: Am. J. Clin. Path. The Adhesiveness of blood platelets in thromboembolism and hemorrhagic disorders. 19: 701, 1949. — 12) Astrup, T., Albrechtsen, O.K., Classen, M., and Rasmussen, J.: Circulation Res. Thromboplastic and fibrinolytic activity of the human aorta. 7: 969, 1959.