

岡山醫學會雜誌第40年第9號(第464號)

昭和3年9月30日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 40, Nr. 9 (Nr. 464), Sept. 1928

原 著

「ストロファンチン」ノ血液凝固ニ 及ボス影響ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

田 中 龜

緒 言

既ニ1791年以來「デギタリス」簇ガ止血作用ヲ有スルモノトシテ讚美セラレ、從ツテ幾多ノ臨牀的觀察ノ報告續出セリ。然ルニ何時ノ頃ニカ吾人ノ腦裏ヨリ離レ、遂ニハ止血劑ノ領域ヨリ見逃サルルニ至レリ。

今文獻ヲ涉獵スルニ、Focke¹⁾氏ハ多クノ場合殊ニ創血ノ際、本物質投與ノ良ク止血の效果ヲ斷スヲ認メ、且其際局所ノ鬱血状態ニアルヲ知りタルヲ以テ、其説明ニ際シ、「デギタリス」ノ止血作用ハ、病的ノ血液分布状態ヲ除去スルコトニヨリ惹起セラルルモノナリト信ジタリ。此ノ如キ際ニ、「デギタリス」ノ止血作用ヲ病的ノ血液分布状態ヲ恢復セシムル「デギタリス」固有ノ作用ニ由リテ説明セントスルハ確ニ首肯ニ價スル所ノモノナリ。

更ニ他方 von den Velden^{2) 3) 4) 5) 6)}氏ハ止血劑ノ藥力學ニ關スル自己ノ臆説ヨリ「デギタリス」簇ノ止血作用ノ解説ヲ試ミ、「デギタリス」並ニ「デギタリス」様物質ヲ健康人並ニ患者ニ、靜脈内又ハ經口的ニ投與シ、殊ニ「ストロファンチン」ヲ靜脈内ニ注入スル時ハ血行器ニ對スル影響ノ存否ニ拘ラズ、血液凝固時間ヲ短縮セシムルコトヲ認メ、該結果ハ0.85%食鹽水ノ等量(0.5 cc)ノ注入ノ際ニモ發來スルヲ以テ、是レ實ニ血液ト組織間ノ滲透壓並ニ「イオン」平衡ノ一時的障礙ニヨリ、凝固催進物質ガ血液中ニ混入シ來リテ、二次的ニ惹起セラルルモノナラント推論セリ。然レドモ、余ハ此ノ如キ von den Velden 氏ノ説ニ盲從スル能ハザルコトヲ知レリ。何トナレバ、中島⁹⁾、赤井¹⁰⁾、余¹²⁾其他諸氏ノ實驗ニ據レバ、生理的食鹽水ノ血液凝固ニ及ボス影響ハ、大量ノ注入ノ際ニ初メテ認メラルルモノニシテ、體重1 kgニ對シ0.3—0.5 ccノ無影響ナ

ルハ論ヲ俟タズ。且同氏ノ臆説ヲ確證スル爲ニ「デギタリス」ト共ニ用ヒラレ、之ト同様ノ理由ノ下ニ作用スト謂ハレタル「ズブラレニン」ノ止血作用ニ就テハ、既ニ Cannon⁷⁾ 及ビ其門下生⁸⁾ ニヨリ反證セラレ、又最近余¹²⁾ ハ「アドレナリン」ニ凝固性ヲ催進竝ニ抑制スル作用アルヲ觀、之ヲ自律神經ヲ介シテ惹起セラルルモノナリト推論シタルヲ以テナリ。

斯クノ如ク「デギタリス」族ノ血液凝固性ニ及ボス作用ハ現今未ダ、詳細ナル實驗的研究ヲ缺クト共ニ、其作用本態ニ就テモ充分ニ闡明セラルルノ域ニ達セザルヲ以テ、余ハ茲ニ「ストロファンチン」ニ就テ其血液凝固時間竝ニ凝固要素量ニ及ボス影響ヲ檢スルト共ニ、本物質ト他ノ2, 3 自律神經毒トノ關係ニ就テ檢索シ、其作用法ヲ明カニセンコトヲ期セリ。

第 1 章 實驗方法竝ニ材料

動物ハ専ラ家兎殊ニ、多ク、雄性ノモノヲ使用セリ。凝固時間竝ニ「フィブリノゲン」及ビ「トロピン」含量測定法ハ余¹²⁾ ガ曩ニ報告セルモノヲ用ヒタリ。「ストロファンチン」ハ蒸餾水竝ニ 0.85% ノ食鹽水ニ溶解シテ 0.1—0.001% ノ各種濃度ノ溶液ヲ作り、家兎體重 1 kg ニ對シ 0.1—0.3 cc ノ割合ニ耳靜脈内ニ極メテ徐々ニ注射セリ。他ノ自律神經毒トシテハ「アドレナリン」、「ピロカルピン」及ビ「アトロピン」ヲ用ヒテ、夫等ト本物質トノ相互關係ヲ檢セリ。

以下記スル所ノ藥物量ハ體重 1 kg ニ對スルモノナリ。

第 2 章 實驗成績

第 1 節 血液凝固時間ニ及ボス影響

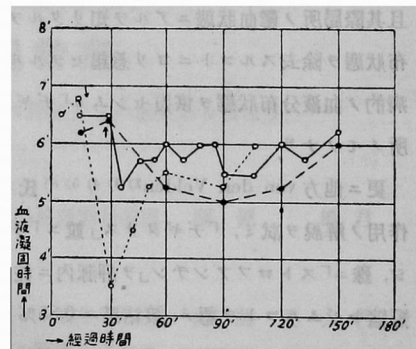
1. 生體內注射實驗

「ストロファンチン」0.001—0.005 mg ヲ食鹽水ニ溶解シテ、耳靜脈内ニ注入スルニ、血液凝固時間ハ全ク影響セラレズ。然ルニ 0.01—0.1 mg ヲ注射スル際ニハ、凝固時間ハ短縮的影響ヲ蒙ル。即チ 0.01—0.03 mg ノ輸入ハ僅ニ凝固時間ヲ短縮セシメ、其持續時間ハ 1 時間乃至 1.5 時間、時ニ夫レ以上及ニブ(第 1 圖)。而シテ短縮率ヲ求ムルニ、15.6—20.5% ニシテ平均 17.4% ヲ算ス。

更ニ增量 0.05 mg ニ及ベバ、其凝固時間短縮作用ハ比較的著明ニ發現シ、其持續時間モ先ノ場合ニ比シテ稍長シ。

大量 0.1 mg ヲ注射スレバ、注射後 30—60 分ニシテ最短凝固時間ヲ示ス例多ク、場合ニヨリテハ 10—15 分ニシテ最高ニ達スルコトアリ(第 1 圖及ビ第 2 圖)。而シテ其持續時間モ 1.5—2 時間ニシテ時ニ夫レ以上ニ及ブ。例之、第 2 圖ニ示ス如ク、注射前第 1 期 7 分 30 秒、第 2 期 15 分ノ凝固時間ナリシ例ニ於テ、本物質 0.1 mg ヲ注射シタルニ、凝

第 1 圖



血液凝固時間曲線

↑○—○「ストロファンチン」0.01 mg 注射
 ↑●- -●「ストロファンチン」0.03 mg 注射
 ↑○····○「ストロファンチン」0.1 mg 注射

固時間ハ注射5分後ニハ注射前ト著差ナカリシモ、10分後ニ於テハ第1期7分、第2期14分ニ減ジ、次第ニ短縮シ、60分ニシテ、最短、第1期5分、第2期13分30秒ヲ示シ、爾後凝固時間ハ再び延長シ行キ、注射後100分ニシテ注射前ノ夫レニ歸ルヲ觀タリ。今其短縮率ヲ求ムルニ、最モ著明ナル例ニ於テハ、46.2% 即チ初メノ凝固時間ヲ約半減セシム。平均スレバ40.6% ナリ。

次ニ、以上種々分量ノ本物質ヲ蒸留水ニ溶解シテ、注入スルニ、其結果ニ於テ異ルヲ觀ズ。即チ其短縮作用ハ0.01—0.1 mg ノ量ニ於テ認メラレ、其持續時間、其短縮率、共ニ先ノ食鹽水ヲ以テ施行セシ場合ノ夫レト大差無カリキ。

以上實驗成績ニ徴スルニ、本物質ハ0.01—0.1 mg ノ量ニ於テ血液凝固時間ヲ短縮セシメ、著明ナル例ニ於テハ、其凝固時間ヲ約半減セシム。且本物質ノ凝固促進作用ハ溶媒ニ關係ナキヲ知ル。

2. 試験管内實驗

本實驗ハ、先ニ本物質ノ静脈内注射ガ血液凝固時間ヲ短縮セシムルヲ知リタルヲ以テ、本作用ガ本物質ノ血液自身ニ對スル直接作用ニ非ザルヤ否ヤヲ知ランガ爲ニ施行セラレタルモノナリ。

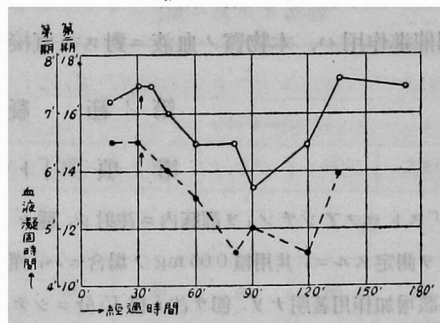
即チソノ實驗法ハ血液9分ニ對シ、4%ノ枸橼酸曹達1分ヲ加ヘ、遠心分離セル血漿0.5 ccニ本物質ノ0.0001—0.1%ノ生理的食鹽水溶液0.1 ccヲ加ヘ、尙ホ之ニ生理的食鹽水0.4 ccヲ加ヘ、後夫レニ5%ノ鹽化「カルシウム」液1滴ヲ附加シテ其凝固時間ヲ檢シ、對照トシテ、生理的食鹽水0.1 ccヲ加ヘタルモノヲ檢シ、夫レト比較スルコトトセリ。

第1表 「ストロファンチン」ノ血漿凝固時間ニ及ボス影響

| 試験管 番 號 | 溶 液 | | 枸 橼 酸 血 漿 量 | 生 理 的 食 鹽 水 | 5%鹽化「カ ルシウム」 | 凝 固 時 間 | 對 照 |
|------------|----------|--------|----------------|----------------|-----------------|---------|---------|
| | 濃 度 | 使 用 量 | | | | | 凝 固 時 間 |
| 1 | 0.0001 % | 0.1 cc | 0.5 cc | 0.4 cc | 1 gt. | 6'30" | 6'30" |
| 2 | 0.001 % | 〃 | 〃 | 〃 | 〃 | 7'30" | 7'45" |
| 3 | 0.01 % | 〃 | 〃 | 〃 | 〃 | 6'30" | 6'30" |
| 4 | 0.1 % | 〃 | 〃 | 〃 | 〃 | 4'30" | 4'30" |

其成績ハ第1表ニ示スガ如ク、之ニ據レバ、兩者ノ凝固時間ハ全く甚ダシクシテ、本物質ハ、血漿凝固時間ニ直接影響ヲ及ボサザルヲ知ル。

第 2 圖



血液凝固時間曲線

↑「ストロファンチン」0.1 mg 注射

○—○ 第1期曲線

●---● 第2期曲線

即チ、本物質ハ血漿ニ附加スルモ、其凝固時間ニ影響ヲ及ボサズ、故ニ本物質注入ノ血液凝固促進作用ハ、本物質ノ血液ニ對スル直接作用ニ非ズシテ、生體反應ノ結果ナルベシ。

第 2 節 凝固要素量ニ及ボス影響

第 1 項 「トロンビン」量ニ及ボス影響

「ストロファンチン」ヲ靜脈内ニ注射シ、種々ノ經過時間ノ後其動物ヨリ採取セル血液中ノ「トロンビン」量ヲ測定スルニ、其用量 0.05 mg ノ場合ニハ、僅ナレドモ明カニ「トロンビン」ハ増加ス。0.1 mg ノ注入ノ際ハ該増加作用著明ナリ。即チ注入後 15 分ニシテ、既ニ「トロンビン」ノ増加ヲ認メ得ラレ、一般ニ 60 分後ニ於テ其最高ニ達シ、爾後漸次減少シテ恢復ニ赴ク。而シテ其持續時間ハ 1.5—2 時間、時ニ夫レ以上ニ及ボトアリ (第 2 表)。

第 2 表 「ストロファンチン」ノ「トロンビン」量ニ及ボス影響

| 動物番號 | 1 | | | | | 2 | | | | |
|--------|---------|-----|-----|-----|------|--------|-----|-----|-----|------|
| | 0.05 mg | | | | | 0.1 mg | | | | |
| 毒物量 | 前 | 30' | 60' | 90' | 120' | 前 | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 經過時間 | 成 績 | | | | | 成 績 | | | | |
| 被檢血清量 | 成 績 | | | | | 成 績 | | | | |
| 0.25 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.125 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.062 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.031 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.016 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.008 | + | + | + | + | + | - | + | + | + | ± |
| 0.004 | - | ± | + | + | ± | - | ± | + | ± | - |
| 0.002 | - | - | ± | - | - | - | ± | - | - | - |
| 0.001 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 0.0005 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

即チ、本物質ノ靜脈内注入ハ、血清中ノ「トロンビン」ヲ増加セシム。

第 2 項 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

前實驗ト同様ニ 0.05—0.1 mg ノ量ニ就テ實驗セリ。其成績ニ據レバ、「ストロファンチン」ハ之等ノ量ニテ殆ド毎常血中「フィブリノゲン」量ヲ増加セシムルヲ認メタリ。即チ 0.05 mg ノ際ニハ、僅ニ増加スルヲ常トスルモ、異例トシテ唯 1 例、全く増減の影響ヲ認ムルコト能ハザリシモノアリキ。0.1 mg ヲ注入スレバ、注入後 15 分ニシテ既ニ明カナル「フィブリノゲン」増加作用發現シ、30—60 分ニシテ、一般ニ最高ニ達シ、爾後次第ニ作用消退ス (第 3 表)。

第3表 「ストロファンチン」ノ「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

| 動物番號 | 1 | | | | | 2 | | | | |
|---------------|--------|-----|-----|-----|------|---------|-----|-----|-----|------|
| | 0.1 mg | | | | | 0.05 mg | | | | |
| 毒物量 | | | | | | | | | | |
| 經過時間 | 前 | 30' | 60' | 90' | 120' | 前 | 30' | 60' | 90' | 120' |
| 被檢「フィブリノゲン」液量 | 成 績 | | | | | 成 績 | | | | |
| 0.25 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.125 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.062 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.031 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.016 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.008 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.004 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.002 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.001 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |
| 0.0005 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 |

即チ、本物質ノ静脈内注入ハ血中「フィブリノゲン」含量ヲ増加セシムルヲ知ル。

以上ノ第1節、第2節ノ實驗成績ニ據リ、本物質ハ、血液凝固時間ヲ短縮セシメ、血液中「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」量ヲ増加セシムル作用アルヲ知ル。今本物質ノ凝固催進作用ノ本態ニ於テ考案センニ、「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」共ニ増加スル時ハ、凝固ヲ催進ストノ余ガ囊ノ實驗報告ヲ參酌スル時ハ、恐ラク本物質ノ凝固催進作用ハ之等兩要素ノ増加ニ歸シ得ベケン。而シテ、凝固時間ノ變化ト凝固要素量ノ消長ノ略ボ平行セルハ、此見解ヲ立證スルモノナリ。

余ハ念ノ爲ニ同一動物ニ於テ、凝固時間竝ニ兩要素量ヲ同時ニ測定シ、其變化ヲ檢シタルニ、良ク一致スルヲ認メタリ。即チ、凝固時間ノ短縮スルニ從ツテ、兩要素増加シ、又恢復スルニ從ツテ、兩要素量モ減少ニ移行ス。

第3節 他種藥物トノ關係

「ストロファンチン」ガ諸種臟器ニ對シ、筋刺戟作用ヲ有スルハ周知ノ事實ニシテ、高折¹¹氏ハ、肝臟ト共ニ血液凝固ニ重大ナル役目ヲ演ズト信ゼラルル脾臟ニ對シテ實驗シ、本物質ハ「アドレナリン」ノ如ク脾臟收縮ヲ惹起スルコトヲ認メタリ。今上記ノ「ストロファンチン」ノ血液凝固時間竝ニ凝固要素量ニ及ボス影響ヲ「アドレナリン」ノ夫レト比較スルニ、凝固時間ヲ短縮セシムルコト及ビ「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」量ヲ増加セシムルコトニ於テ、恰モ「ア

「アドレナリン」ノ少量ノ作用ニ類似スルヲ知ル。而シテ余ハ尙ホ代表的交感竝ニ副交感神経毒ノ血液凝固ニ及ボス影響ヲ闡明ニスルヲ得、之ニ據リテ「アドレナリン」ノ催進作用ハ交感神経催進刺激ニ、抑制作用ハ其抑制纖維ノ亢奮ニ基因スルモノナラント説ケリ。仍リテ余ハ、上記ノ血液凝固催進作用ガ、之ト一見類似セル「アドレナリン」ノ夫レト、本態的ニ同一ナリヤ、又滑平筋諸臟器ニ於ケル如ク互ニ相異ルヤ否ヤヲ闡明ニスル目的ヲ以テ、2, 3 自律神経毒トノ關係ヲ檢索セントセリ。

1. 「アドレナリン」

Cannon 及ビ Gmy⁷⁾, Grabfield⁸⁾ 及ビ余¹³⁾ノ實驗ニ據レバ、「アドレナリン」ハ少量ニテハ血液凝固ヲ催進スレドモ、大量ニテハ却ツテ遅延セシム。曩ニ報告セル余ノ實驗成績ニ據レバ、「アドレナリン」ノ 0.02—0.05 mg ノ如キ大量ヲ注射スレバ凝固時間ハ遅延スルヲ見タリ。

今「アドレナリン」0.03—0.05 mg ヲ靜脈内ニ注入シテ、凝固時間ノ延長ヲ來セル際、「ストロファンチン」0.1 mg ヲ注射スルニ固有ノ短縮作用ヲ發現スルヲ認メタリ (第3圖)。

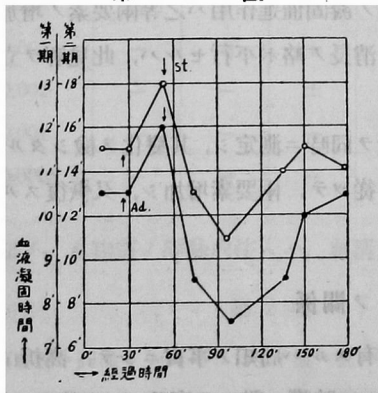
即チ、大量ノ「アドレナリン」ニ因リ血液凝固時間ノ遅延ヲ來セル際ニモ、「ストロファンチン」ハ良ク短縮作用ヲ發揮スルヲ知ル。

2. 「ピロカルピン」

余¹⁴⁾ノ實驗ニ據レバ、副交感神経毒タル「ピロカルピン」ノ靜脈内注射ハ、「トロンビン」ヲ減少セシメ、「フィブリノゲン」及ビ「アンチトロンビン」ヲ増加セシメテ、血液凝固時間ヲ遅延セシム。而シテ夫レ等作用ハ「アトロピン」ニヨリ抑制セラル。

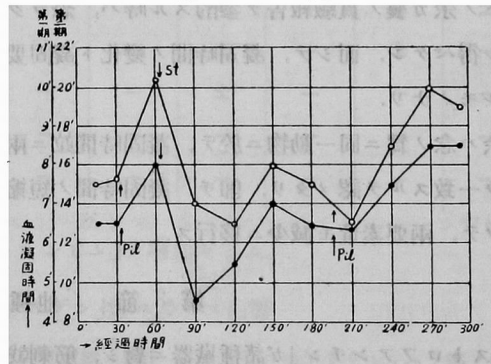
今「ピロカルピン」0.01 mg ヲ注入シテ、血液凝固時間ノ遅延セル際、「ストロファンチン」0.1 mg ヲ注入スルニ、良ク固有ノ短縮作用ノ發現スルヲ認メタリ (第4圖)。又逆ニ本物質 0.1 mg ヲ注入シテ、凝固時間ノ

第 3 圖



↑ At. = 「アドレナリン」 0.05 mg 注射
 ↓ St. = 「ストロファンチン」 0.1 mg 注射
 ●—● 第1期凝固時間曲線
 ○—○ 第2期凝固時間曲線

第 4 圖

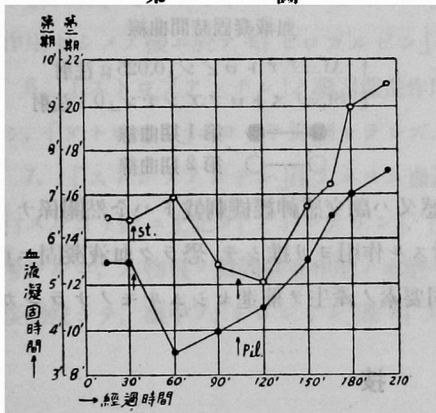


血液凝固時間曲線
 ↑ At. = 「ピロカルピン」 0.01 g 注射
 ↓ St. = 「ストロファンチン」 0.1 mg 注射
 ●—● 第1期曲線
 ○—○ 第2期曲線

短縮ヲ來セル際、「ピロカルピン」0.01 gヲ注射スルニ、30—60分ニシテ凝固時間延長シ始メ、途ニハ正常時以上ニ、血液ノ凝固ヲ遲延セシム。即チ「ピロカルピン」固有ノ遲延作用ノ發現スルヲ認ム（第5圖）。

由是觀之、「ストロファンチン」ハ「ピロカルピン」ニヨリ凝固性ノ抑制セラレタル場合ニモ、其短縮作用ヲ現シ、又「ピロカルピン」ハ「ストロファンチン」ニヨリ凝固性ノ促進セラレタル場合ニモ、良ク固有ノ遲延作用ヲ發揮ス。即チ、兩者ハ交互ニ拮抗的ニ作用スルヲ知ル。該拮抗作用ハ、「ピロカルピン」ト「アトロピン」トノ夫レトハ趣ヲ異ニセルガ如シ。何トナレバ「ピロカルピン」ノ血液凝固遲延作用ハ「アトロピン」ヲ以テ前處置セル後ニ於テハ全く發現セザルヲ以テナリ（第6圖参照）。仍リテ「ストロファンチン」ハ「ピロカルピン」ノ侵襲點ヲ麻痺スルコトニヨリテ拮抗作用ヲ營ムモノニ非ザルガ如シ。

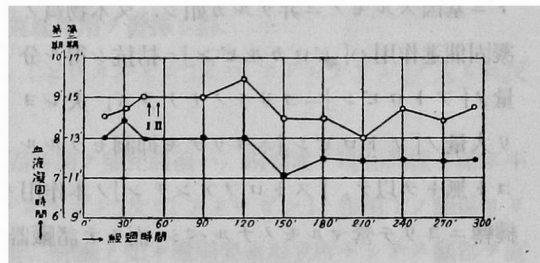
第 5 圖



血液凝固時間曲線

- ↑ St. = 「ストロファンチン」0.1 mg 注射
- ↑ Pil. = 「ピロカルピン」0.01 g 注射
- 第1期曲線
- 第2期曲線

第 6 圖



血液凝固時間曲線

- ↑ I = 「アトロピン」0.005 g 注射
- ↑ II = 「ピロカルピン」0.01 g 注射 (3分後)
- 第1期曲線
- 第2期曲線

3. 「アトロピン」

「アトロピン」ガ副交感神經ヲ麻痺セシムルノミナラズ、一定量ニ於テハ交感神經催進纖維ヲモ麻痺セシムルコトハ、摘出臓器ニ於テ檢索セラレ闡明セラレタリ。余ノ實驗成績ニ據レバ、「アトロピン」ハ血液凝固機轉ニ對シテモ、此ノ如キ麻痺作用ヲ有スルモノニシテ、「ピロカルピン」ノ遲延作用ノミナラズ、「アドレナリン」ノ促進作用ヲモ抑制スルコトヲ得、而シテ單獨應用ニ際シテハ、中等量、大量ハ凝固時間ヲ遲延セシム。

今「アトロピン」0.005 gヲ靜脈内ニ注入シ、2—5分後「ストロファンチン」0.1 mgヲ注射スルニ、良ク固有作用ヲ發揮シ、血液凝固時間ハ短縮ス。次ニ「アトロピン」ノ大量0.025 gヲ注射シテ、凝固抑制作用ノ著明ニ發現セル際、「ストロファンチン」0.1 mgヲ作用セシムルニ、尙ホ良ク「ストロファンチン」固有ノ短縮作用ノ惹起セラレルヲ認メタリ（第7圖）。然ルニ此際「ピロカルピン」ハ最早其作用ヲ發揮スル能ハズ。

即チ、「ストロファンチン」ノ凝固促進作用ハ「アトロピン」ノ前處置ニヨリ抑制セララルコト無シ、又大量ノ「アトロピン」ニヨリテ遅延作用ノ顯著ナル際ニアリテモ、良ク其固有作用ヲ發揮シ得。

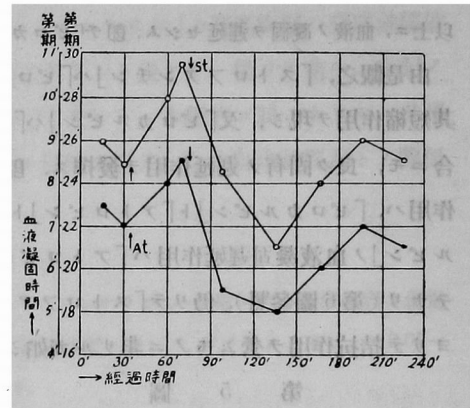
以上實驗成績ニ徴スルニ、「ストロファンチン」ハ大量ノ「アドレナリン」又ハ「ピロカルピン」ニヨリテ惹起セララル血液凝固抑制作用ト拮抗ノ關係ヲ有ス。而シテ夫レガ、「ピロカルピン」又ハ「アドレナリン」ノ侵襲點ヲ麻痺スルコトニ基因スルモノニ非ザルガ如シ。又本物質ノ凝固促進作用ハ「ピロカルピン」ニ拮抗シ得ル分量ノ「アトロピン」ニヨリテノミナラズ、夫レヨリ大量ノ「アトロピン」ニヨリテモ抑制セララルコト無キヲ以テ、「ストロファンチン」ノ本作用ハ交感又ハ副交感神經機刺戟トハ全然關係ナキ機轉ニヨリテ營マルモノナルベシ。而シテ諸臟器ニ對スル作用ヨリ推シテ、恐ラク血液凝固ニ重大ナル役目ヲ演ズル臟器ノ細胞ヲ直接刺戟シテ、凝固要素ノ產生ヲ促進セシムルモノナランカ。

第 3 章 考 按

本物質ノ止血作用ヲ、本物質ガ病的ノ血液分布狀態ヲ正常ニ復歸セシムルニ因ルモノナラントノ Focke 氏ノ說ニ對シテハ、本物質ノ藥物學的作用ヨリ推シテ全然否定スルコト不可能ナルモ、之ヲ以テ、「ストロファンチン」止血作用ノ本態ノ全部ト考フルハ尙ホ早計ナラン。次ニ von den Velden 氏ノ說ノ如ク、「ストロファンチン」ノ止血作用ハ、其靜脈注射ニ因ル滲透壓竝ニ「イオン」平衡ノ障礙ニ基因スト云フ事ハ、前述ノ如ク、近來諸家ノ實驗成績ト相容レザル所ニシテ、又余ノ本實驗ニ於ケル「ストロファンチン」ノ血液凝固短縮作用ガ、溶媒ニ關係セザル事ヨリシテモ直ニ之ニ賛同スル能ハズト思惟ス。然ルニ、余ハ本實驗ニ於テ、本物質ハ動物ノ血液凝固性ヲ促進スル作用アルコトヲ確實ニシ、且其作用ノ原因ヲ窺知スルコトヲ得タルヲ以テ、之ヲ以テ本物質ノ止血作用ノ主ナル原因ト見ルモ、強チ早計ニ非ザル可シト思考ス。

由是觀之、本實驗成績ハ從來幾多ノ「ストロファンチン」ノ止血作用ニ關スル臨牀ノ觀察ニ對シ、確證ヲ與フルモノナルト同時ニ、其作用機轉ヲ益々闡明ノ域ニ導キタルモノト信ズ。從ツテ「ストロファンチン」ガ凝固要素ヲ増加セシムル作用ヲ有スルヲ以テ、種々ノ出血ニ應用シ得ベキコト亦首肯セラレ、又場合ニヨリテハ、本物質ノ血行器ニ對スル作用、或ハ滑平筋臟器ニ對スル作用モ之ト相俟チテ止血ノ效果ヲ助長スルモノト考ヘラル。

第 7 圖



血液凝固時間曲線

↑ At. = 「アトロピン」0.025 g 注射

↓ St. = 「ストロファンチン」0.1 注射

●—● 第1期曲線

○—○ 第2期曲線

總括及ビ結論

1. 「ストロファンチン」0.01—0.1 mg ノ静脈内注入ハ血液凝固時間ヲ著シク短縮セシム。而シテ其持續時間ハ1.5—2時、時ニ夫レ以上ニ及ブ。而シテ本物質ハ血漿ニ加フルモ、其凝固時間ニ影響ヲ及ボサズ。

2. 「ストロファンチン」ハ「トロピン」ヲ増加セシム。

3. 「ストロファンチン」ハ「フィブリノゲン」ヲ増加セシム。

4. 「ストロファンチン」ノ凝固促進作用ハ、豫メ、「アドレナリン」ノ大量ヲ注入シテ凝固ノ抑制セラレタル場合ニモ惹起セラル。

5. 「ストロファンチン」ハ「ピロカルピン」トノ間ニ拮抗的關係存在ス。即チ、「ピロカルピン」投與後ニ於テモ、「ストロファンチン」ハ短縮作用ヲ惹起シ、又豫メ「ストロファンチン」ヲ作用セシメテ後ニ於テモ「ピロカルピン」ハ其遲延作用ヲ發揮シ得。

6. 「ストロファンチン」ノ凝固促進作用ハ、「ピロカルピン」又ハ「アドレナリン」ノ夫レニ反シ、「アトロピン」ニヨリテ抑制セラレズ。

7. 「ストロファンチン」注入ニヨル血液凝固時間ノ變化曲線ハ、兩要素ノ増加曲線ト略ボ平行スルコト竝ニ上記ノ「アドレナリン」、「ピロカルピン」及ビ「アトロピン」ノ作用トノ關係ヨリ考フルニ、本物質ノ凝固促進作用ノ本態ハ、肝、脾臟ノ如キ凝固要素形成所トシテノ臟器ヲ直接刺戟シテ、血中ノ「トロピン」及ビ「フィブリノゲン」ヲ増加セシムルニアルベシ。

(3. 4. 14. 受稿)

文 獻

- 1) Focke, Therapie d. Gegenwart 1909, u. ebenda 1910. 2) Von den Verden, Therapeutische Monatshefte, 25 Jahrg., s. 279, 1911. 3) Derselbe, Schmiedberg's Arch., Bd. 61, S. 37, 1909. 4) Derselbe, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., 1909, u. ebenda 1911. 5) Derselbe, Zeitschr. f. Imm-forsch. 1910. 6) Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 5, S. 197, 1909. 7) Cannon u. Gray, Amer. Journ. Physiol., Vol. 34, P. 232, 1914. 8) Grabfield, ebenda Vol. 42, P. 46, 1916. 9) 中島, 東京醫學會雜誌, 38卷, 3號, 大正13年. 10) 赤井, 北越醫學會雜誌, 28卷, 3號, 日本外科學雜誌, 24回, 11號. 11) 高折, 京都醫學會雜誌, 20卷, 3號, 大正12年. 12) 田中, 岡山醫學會雜誌, 第40年, 第3號, 昭和3年. 13) 田中, 岡山醫學會雜誌, 第40年, 第4號, (第2回報告). 14) 田中, 岡山醫學會雜誌, 第40年, 第6號, (第3回報告).

*Kurze Inhaltsangabe.***Über den Einfluss des Strophanthins auf
die Gerinnbarkeit des Blutes**

Von

Hisashi Tanaka.

*Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Okayama Japan,
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima.)*

Eingegangen am 14. April, 1928.

Obgleich schon seit 1791 zahlreiche klinische Beobachtungen über die blutstillende Wirkung der Digitaliskörper gemacht wurden, so ist doch die Frage nach dem Wirkungsmechanismus nicht völlig gelöst worden. Verfasser untersuchte daher, um über diesen Punkt Klarheit zu schaffen, am Kaninchen die Veränderung der Blutgerinnungszeit, die des Fibrinogen- und Thrombin-gehaltes nach der Injektion von Strophanthin, und weiter die Beziehung zwischen der Wirkung dieses Giftes und derjenigen verschiedener Nervengifte.

Die Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1) Trotzdem Strophanthin keine Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes *in vitro* herbeiführen kann, so beschleunigt es dieselbe *in vivo* anschliessend an die intravenöse Injektion ziemlich hochgradig. Es ruft in kleinen Dosen sowie auch in grossen (wie 0.01—0.1 mg. pro Kilo) am Kaninchen eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit hervor, die in der Mehrzahl der Fälle ca. 1.5—2 Stunden andauert.
- 2) Strophanthin vermehrt den Thrombingehalt im Serum und den Fibrinogengehalt im Blutplasma bedeutend. Es besteht ein Parallelismus zwischen der Veränderung der Blutgerinnungszeit und der Schwankung dieser Gerinnungskomponenten.
- 3) Die eigentliche Wirkung des Strophanthins wird ebenso ausgeprägt, wenn die Gerinnungszeit durch grosse Dosen Adrenalin verlängert ist.
- 4) Strophanthin und Pilocarpin zeigen einen Antagonismus, der aber von dem zwischen Atropin und Pilocarpin bestehenden verschieden ist.
- 5) Die oben erwähnte, die Blutgerinnung beschleunigende Wirkung des Strophanthins wird durch Nach- oder Vorbehandlung mit bestimmten Dosen (wie 0.005—0.05 g.) Atropin, die die ähnliche Wirkung des Adrenalins beseitigen können, weder aufgehoben noch verhindert.
- 6) Aus diesen Tatsachen kann geschlossen werden, dass das Wesen der Förderung der Gerinnbarkeit des Blutes durch Strophanthin in der Vermehrung der Blutgerinnungskomponenten zu suchen ist, welche entsteht infolge der Funktionssteigerung der an der Blutgerinnung beteiligten Organzellen, auf welche das Gift direkt erregend wirkt. (*Autoreferat.*)