

146.

615, 612 .115, 612 .115 .32

「パラオキシベンチールグアニジン」ノ血液凝固
 催進作用ニ及ボス「カルチウム」ノ影響ニ就テ

岡山醫科大學藥理學教室（主任奥島教授）

稲 葉 實

〔昭和10年9月30日受稿〕

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

Über den Einfluss des Calcium auf die gerinnungsfördernde
 Wirkung des p-Oxybenzylguanidin.

Von

Minoru Inaba.

Eingegangen am 30. September 1935.

Es wird am Kaninchen der Einfluss der Injektion von Chlorcalcium, Natriumoxalat und Natriumcitrat auf die Wirkung des p-Oxybenzylguanidin in Bezug auf die Blutgerinnung untersucht, indem als Massstab die Gerinnungszeit und der Gehalt des Blutserums an Thrombin und Fibrinogen ermittelt werden. Bei der Mitwirkung ganz kleiner Dosen von p-Oxybenzylguanidin wie minimal wirksamer oder unterschwelliger und kleinerer Dosen von Chlorcalcium, die allein gerinnungsfördernd wirken, tritt eine Verstärkung der gerinnungsfördernden Wirkung auf. Bei der Kombination stark

wirksamer Dosen vom ersteren und verschiedener Dosen vom letzteren, die allein fördernd oder hemmend wirken, beobachtet man dagegen eine deutliche Abschwächung der fördernden Wirkung oder sogar eine hemmende Wirkung. Die gerinnungsfördernde Wirkung des p-Oxybenzylguanidin wird bei der Mitwirkung kleinerer Dosen von Oxalat und Citrat, welche an sich auch fördernd wirken, addierend verstärkt, aber durch Kombination mit grösseren Dosen der 2 letzteren, welche an sich hemmend wirken, antagonistisch beeinflusst, wobei sich eine beträchtliche Abschwächung der

fördernden Wirkung oder eine hemmende Wirkung zeigt. Die Wirkung auf die Gerinnungszeit ging immer parallel mit

derjenigen auf den Gehalt der Gerinnungskomponente.

(Kurze Inhaltsangabe.)

緒 言

由來「グアニジン」ト「カルチウム」トノ關係ニ就テハ其ノ研究業績甚ダ多ク、一方ニハ「グアニジン」ハ體內「カルチウム」新陳代謝ニ對シテ特異ノ影響ヲ有スルコト他方ニ於テハ「グアニジン」ノ作用ハ「カルチウム」ニヨリ拮抗的ニ影響セララルコトヲ認メタルモノ多シ。今之等兩者ノ關係ニ關スル諸家ノ研究業績ヲ文献ニ徵スルニ、

Watanabe¹⁾ハ實驗的「グアニジンテタナー」時ニハ血中Ca量ノ減少ヲ來スヲ證明シ、Bayer²⁾モ「グアニジン」中毒ノ際ニ血中Ca量ノ減少スルヲ證明シ、Heyde³⁾、Loewit⁴⁾等ハ「グアニジン」中毒動物ニ於テ血液凝固性ノ減退ヲ認メ、其ノ原因ヲ血中Ca量ノ減少ニ歸セルモ、Bayer²⁾ハ之ヲ反駁シ、血液凝固轉換ハ極メテ複雑ニシテ、幾多ノ要素ニ關係スルモノニシテ、凝固性ノ減退ヲ單ニCa含量ノ減少ニノミ歸スベキモノニ非ズト論斷セリ。又Fühner⁵⁾ハ「グアニジン」ニヨル纖維性痙攣ハ、「クロールカルチウム」ノ存在ニヨリテ全ク消退スルヲ實驗シ、其ノ理由ヲ「クロールカルチウム」ガ2價ノ陽「イオン」トシテ作用シ、1價ノ「イオン」タル「グアニジン」ノ組織内結合ヲ抑制スルニヨルモノナリト説明シ、八木⁶⁾モ亦蛙ノ「グアニジン」攣縮ハ「クロールカルチウム」ニヨリテ抑壓セラレ、又「クロールカルチウム」ニヨリテ前置セル動物ハ、「グアニジン」攣縮ヲ起サザルコトヲ確證セリ。次ニ田中⁷⁾ハ「リンゲル」液ニ含有セラルルCa鹽ヲ正常ヨリ増量セバ、筋纖維性攣縮

發現ヲ抑制シ、反之、之ヲ半減セルガ如キ場合ニハ、促進スト云ヘリ。又Camis⁸⁾、船田⁹⁾等モ夫々「クロールカルチウム」ガ「グアニジン」攣縮ニ對シテ抑制作用ヲ有スルコトヲ認メタリ。又今橋¹⁰⁾ハ蛙生體內骨骼筋ニ對スル「グアニジン」作用並ニ之ニ影響スル藥物ヲ研究セシ際、Caノ「グアニジン」攣縮及ビ緊張ニ對スル抑制作用ヲ認メ、此作用ハCaガ末梢ニ特別ナル麻痺作用ヲ呈セザル量、又ハ却ツテ催進的ニ作用スル量ニ於テモ現ハルルヲ確メタリ。然ルニ之ニ反シKlinger¹¹⁾ハ猫ニ於テ、「グアニジン」中毒ノ際Ca鹽ノ注射ハ何等影響ヲ及ボサザルコトヲ報告シ、又篠崎¹²⁾ハ「グアニジン」並ニ其ノ誘導體ノ血液凝固抑制作用ニ對シテハ、夫等ガ直接間接ニ血液中ノ「カルチウムイオン」ノ量ヲ減ズルコトガ原因ノ重要ナルモノノ如ク、又其ノ催進作用ハ「グアニジン」ノCaニ對スル作用トハ直接關係ナキモノナラント結論シ、更ニ本物質ノ家兔耳殻血管灌流實驗ニ於テ、「グアニジン」ノ食鹽水溶液又ハ無Ca-Ringer溶液ハ、「リンゲル」溶液ノ場合ト異リ血管ニ對シテ收縮的ニ作用スルノミナラズ、其ノ最少有效量モ著シク小ナル事ヲ認メ、又之等物質ノ蛙摘出心臟ノ興奮作用ハ、營養液中ノCa量ノ一定量迄ノ減少ノ際ニハ増進スレドモ、Ca缺如スレバ却ツテ發現セズ、又溶液中Ca量ノ増加ニヨリ興奮セル心臟ニ對シテハ、之等物質ノ興奮作用ハ發現セズシテ、且大量ノ麻痺作用ハ減弱セリト報告セリ、又最近徳丸¹³⁾ハ「グアニジン」ノ芳香性誘導體ハ血中Ca量ニ對シ、其ノ即チ血液凝固性ニ對シテ催進的ニ作用スル少量ニテハ之ヲ減少セシムルモ、反之中等量或

ハ大量ニテハ之ヲ増加セシムルヲ證明シ、黒田¹⁴⁾
ハ本物質ノ凝固促進作用ニハ Ca ハ直接關係ナキ
モノノ如シト云ヘリ。

以上ノ如ク「グアニジン」ト「カルチウム」ト
ハ互ニ極メテ密接ナル關係ヲ有シ、「カルチウ
ム」ハ「グアニジン」作用ニ對シテ拮抗スト報
告セルモノ多シ。然レドモ「グアニジン」ノア
ラユル作用ガ必ズシモ「カルチウム」ニヨリテ
拮抗セラルルニモ非ザルガ如ク、各作用ト榮
養液中ノ「カルチウム」ノ増減トノ關係ハ單純
ナルモノニ非ザルガ如シ。

今血液凝固機轉ニ於ケル「グアニジン」ト
「カルチウム」トノ關係ヲ考フルニ、之等「グ
アニジン」及ビ其ノ誘導體ハ血液凝固ニ必要
ナリト一般ニ稱セラルル Ca 量ヲ減少セシム
ルニモカカハラズ、概ネ血液凝固促進作用ヲ
比較の著明ニ呈スルコトハ既ニ篠崎¹²⁾及ビ徳
丸¹³⁾ノ報告セシ所ナリ。然ラバ血液凝固促進
作用ニ於テ、之等「グアニジン」及ビ其ノ誘導
體ト Ca トハ互ニ如何ナル關係ヲ有スルモノ
ナルヤ一抔ノ疑問生ゼズンバアラズ。サレバ
血液凝固作用ニ於テ「グアニジン」誘導體ト
Ca トノ關係ヲ攻究スルハ該物質ノ凝固促進
作用ニ對スル「カルチウム」ノ意義ヲ知ル所以
ナルト同時ニ、他方「カルチウム」モ亦凝固促
進劑トシテ實地上廣ク應用セラルルモノナレ
バ、兩藥物併用ノ可否ヲ決定スル上ニモ重要
ナルコトト信ズ。

仍リテ余ハ「グアニジン」及ビ其ノ誘導體中
最モ凝固促進作用ノ著明ニシテ、實地上應用
セラレツツアル「バラオキシベンチールグア
ニジン」ニ就テ、血液凝固機轉ニ於ケル夫等
ト Ca トノ關係ヲ詳細ニ攻究シ、且併セテ血

中 Ca 量ヲ沈澱減少セシムル尿酸及ビ枸橼酸
鹽ト之等トノ關係ヲモ研究シ、極メテ興味ア
ル成績ヲ得タレバ、今茲ニ報告セントス。

第1章 實驗方法及ビ材料

實驗ニ際シテハ、主トシテ健康成熟家兔ヲ使用
シ、又實驗方法中血液凝固時間竝ニ凝固要素「ト
ロンビン」及ビ「フィブリノゲン」含量等ノ測定
ハ夫々田中¹⁵⁾及ビ Wohlgenuth¹⁶⁾ 法ニ據リテ行
ヒ、次ニ使用藥品ハ「バラオキシベンチールグア
ニジン」(武田研究部)、「クロールカルチウム」(三
共製藥)、尿酸「ナトリウム」(Merck) 及ビ枸橼酸
「ナトリウム」(Merck) 等ニシテ、之等藥物ノ注射
ハ専ラ側腹皮下ニ行ヘリ。尙ホ本實驗ハ 1933 年 2
月ヨリ 5 月迄ノ期間ニ於テ施行セリ。

實驗成績

第2章 「クロールカルチウム」トノ

關係

I. 「バラオキシベンチールグアニジン」

「バラオキシベンチールグアニジン」ノ血液凝固
作用ニ關シテハ既ニ黒田¹⁴⁾ノ詳細ニ報告セル所ナ
リト雖モ、余ハ更ニ之ヲ追試實驗セシニ、本物質
ハ家兔ニ於テ皮下注射ニ際シテハ、其ノ少量即チ
對體重 1 kg 0.0005—0.03 g ニテハ著明ナル凝固促
進作用ヲ有スレドモ、其ノ中等量 0.05—0.1 g 及ビ
夫レ以上ニ於テハ概ネ抑制作用ヲ呈スルヲ認メ、
大體黒田¹⁴⁾ノ所說ト相一致スルヲ觀タリ。

II. 「クロールカルチウム」

今諸家ノ血液凝固ト「カルチウム」トノ關係ニ就
テノ文獻ヲ緝キ觀ルニ、

Hammarsten¹⁷⁾ 及ビ Morawitz¹⁸⁾ ハ血液凝固
ニハ Ca ノ極メテ必要ナルヲ主張シ、 Boggs¹⁹⁾、
Wright²⁰⁾ ハ「カルチウム」ノ經口的投與後ニハ其

ノ血液凝固時間ノ短縮セルヲ實驗シ、次デ正木²¹⁾、香川²²⁾、大澤²³⁾、王人詰²⁴⁾等モ本物質ニ凝固促進作用アルヲ報告シ、又横村²⁵⁾、篠崎²⁶⁾等ハCaガ血餅凝縮力ヲモ増加セシムル作用アルヲ力説セリ。

余²⁷⁾モ亦曩ニ「クロールカルチウム」ノ家兎血液凝固ニ及ボス影響ヲ實驗セシニ、本物質ハ其ノ一定量即チ體重1kgニ就キ0.005—0.08gハ凝固短縮作用ヲ呈スレドモ、反之、其ノ大量0.1g以上ハ却ツテ凝固ヲ遅延ニ導クモノナルコトヲ認メタリ。

II. 「バラオキシベンチールグアニヂン」ト「クロールカルチウム」

A. 血液凝固時間

今、「バラオキシベンチールグアニヂン」及ビ「クロールカルチウム」ノ各々ノ殆ド最小有效量ノ $\frac{1}{2}$ タル、前者ノ0.00025gト後者ノ0.0025g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、凝固促進作用ヲ呈セシメ、就中注射後30分最モ著シク、且此作用ハ夫々同量ノ兩物質單獨注射時呈セシムル作用ヨリモ增強セシメラレタル促進作用ナルヲ觀、又「バラオキシベンチールグアニヂン」ノ最小有效量以下ノ0.0001gト「クロールカルチウム」ノ最小有效量0.005gトノ併用ニ際シテモ、注射後15分乃至1時間ニ於テ、促進作用ヲ呈シ、就中注射後15分乃至30分ニ於テ最モ著明ニシテ、且之等兩物質ノ夫々同量ノ單獨注射時ニ呈スル作用ヨリモ、其ノ促進作用稍々增強セルヲ認メタリ。次ニ「バラオキシベンチールグアニヂン」0.0005gト「クロールカルチウム」ノ0.005及ビ0.03g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、夫等同量ノ夫々單獨注射時呈スル作用ヨリモ、稍々增強セシメラレタル促進作用ヲ呈スルヲ觀ル(第1表A.参照)。

第1表 p-Oxybenzylguanidin ト Calcium Chloratum トノ關係 (A)
po. = p-Oxybenzylguanidin, C. = Calcium chloratum.

| 實驗例 | 家兎體重(kg)及ビ性 | 藥物量(g) | 期別 | 血液凝固時間 | | | | | |
|-----|-------------|-------------------------------|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | 注射前 | 注射後 | 15 M. | 30 M. | 1 St. | 2 St. |
| 1 | 2.53 ♂ | po. 0.0005 | 1 | 3' | 3' | 2'30" | 2'30" | 2'45" | 3' |
| | | | 2 | 12'30" | 12' | 12' | 12' | 12' | 12'30" |
| 2 | 1.96 ♂ | po. 0.0005 | 1 | 1'30" | 1'20" | 1' | 1' | 1'10" | 1'40" |
| | | | 2 | 11'30" | 11' | 11' | 11' | 11'20" | 11'35" |
| 3 | 1.73 ♂ | C. 0.005 | 1 | 2' | 2' | 2' | 2' | 2' | 2' |
| | | | 2 | 11'30" | 11' | 10'30" | 11'30" | 11'30" | 11'30" |
| 4 | 1.86 ♂ | C. 0.005 | 1 | 1'30" | 1'30" | 1' | 1'30" | 1'25" | 1'30" |
| | | | 2 | 12' | 12' | 11'20" | 12' | 12' | 12' |
| 5 | 1.88 ♂ | po. 0.00025 + C. 0.0025 | 1 | 1'45" | 1'10" | 40" | 1'15" | 1'30" | 1'45" |
| | | | 2 | 10'45" | 10'30" | 8'35" | 10' | 10'15" | 10'45" |

| 實驗例 | 家兎體重 (kg) 及ビ性 | 藥物量 (g) | 期 別 | 血 液 凝 固 時 間 | | | | | |
|-----|---------------------|-------------------------------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | 注射前 注射後 | 15 M. | 30 M. | 1 St. | 2 St. | 3 St. |
| 6 | 2.5 ♂ | po. 0.00025 + C. 0.0025 | 1 | 1'30" | 1'10" | 30" | 1' | 1'20" | 1'30" |
| | | | 2 | 11'30" | 10'30" | 10' | 10' | 11'25" | 11'30" |
| 7 | 2.41 ♀ | po. 0.00025 + C. 0.0025 | 1 | 2'30" | 2' | 1'30" | 1'40" | 2' | 2'35" |
| | | | 2 | 12'30" | 12' | 10'30" | 12' | 12' | 12'30" |
| 8 | 2.35 ♂ | po. 0.0001 + C. 0.005 | 1 | 2' | 1'30" | 1' | 1'30" | 2' | 2' |
| | | | 2 | 11' | 9'30" | 9' | 10' | 11' | 11' |
| 9 | 2.2 ♀ | po. 0.0001 + C. 0.005 | 1 | 1'30" | 1' | 30" | 1'10" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 11' | 9'40" | 9' | 10'20" | 11' | 11' |
| 10 | 1.86 ♂ | po. 0.0001 + C. 0.005 | 1 | 1'30" | 1' | 45" | 1'15" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 10'30" | 9' | 8'30" | 9'30" | 10'20" | 10'30" |
| 11 | 2.5 ♂ | po. 0.0005 + C. 0.005 | 1 | 1'30" | 1'30" | 35" | 1'15" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 12'30" | 12' | 11'30" | 12' | 12' | 12'30" |
| 12 | 1.8 ♂ | po. 0.0005 + C. 0.03 | 1 | 1'30" | 1' | 30" | 1'20" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 10'30" | 9' | 8'20" | 9'30" | 10'15" | 10'30" |

然レドモ促進作用比較の著シキ同「グアニジン」ノ0.01gト血液凝固性ニ對シテ殆ド何等ノ作用ヲモ呈セシメザル「クロールカルチウム」ノ有效量以下ノ0.0025gトヲ同時ニ併用注射スレバ、注射後15分乃至1又ハ2時間ニ於テ、促進作用ヲ呈スレドモ、同量ノ同「グアニジン」單獨注射時ニ呈スル作用ヨリモ、稍々減弱セルヲ觀ル。更ニ同「グアニジン」ノ著明作用量0.005gト「クロールカルチウム」ノ0.005gトヲ同時ニ併用注射スルニ、其ノ作用強度ハ同量ノ同「グアニジン」單獨注射時ノ作用ニ比シテ、遙ニ減弱シ凝固時間ハ概ネ注射前ニ比シテ殆ド著シキ變化ナキヲ觀ル。次ニ同「グアニジン」ノ0.005gト「クロールカルチウム」ノ著明促進量0.01gトノ併用ニ際シテハ、最早促進作用

ヲ呈セズシテ、注射後30分ヨリ却ツテ稍々抑制作用ヲ呈シ、就中注射後15分乃至30分最モ著シ。又同「グアニジン」ノ更ニ有效量0.01gト「クロールカルチウム」ノ0.005g, 0.03gノ如キ促進量及ビ抑制量0.1gトヲ併用注射スルニ、概ネ注射後15分乃至1時間ニ於テ、其ノ凝固時間ハ注射前ノモノニ比シ抑制作用ヲ呈スルヲ觀ル。次ニ同「グアニジン」ノ尙ホ凝固促進的ニ作用スル0.03gト「クロールカルチウム」ノ0.005, 0.01, 0.05及ビ0.1gノ如キ種々ノ量トヲ併用注射スルニ、何レモ注射後15分乃至1又ハ2時間ニ於テ、凝固時間ニ對シ延長的ニ作用シ、凝固抑制作用ヲ呈スルヲ觀ル(第2表B. 參照)。

第2表 p-Oxybenzylguanidin ト Calcium Chloratum トノ關係 (B)

| 實驗例 | 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 M. | 30 M. | 1 St. | 2 St. |
| 1 | 2.04 ♂ | po. 0.01 + C. 0.0025 | 1 | 1'30" | 1'30" | 45" | 1'05" | 1'20" | 1'30" |
| | | | 2 | 10'30" | 10' | 9'40" | 10'15" | 10'30" | 10'30" |
| 2 | 1.86 ♂ | po. 0.01 + C. 0.0025 | 1 | 2' | 1'50" | 1'20" | 1'30" | 2' | 2' |
| | | | 2 | 11' | 10'30" | 10'10" | 10'30" | 10'40" | 11' |
| 3 | 2.31 ♀ | po. 0.005 + C. 0.005 | 1 | 2' | 1'30" | 1'45" | 2' | 1'45" | 2' |
| | | | 2 | 10' | 10' | 10' | 10' | 10' | 10' |
| 4 | 2.0 ♂ | po. 0.005 + C. 0.005 | 1 | 1'45" | 1'30" | 1'45" | 1'50" | 1'45" | 1'50" |
| | | | 2 | 10'30" | 10'30" | 10'15" | 10'30" | 10'40" | 10'30" |
| 5 | 2.13 ♂ | po. 0.005 + C. 0.01 | 1 | 1'30" | 1'30" | 2' | 1'30" | 1'45" | 1'45" |
| | | | 2 | 11'10" | 12' | 12'15" | 10'50" | 11'15" | 11'10" |
| 6 | 1.87 ♂ | po. 0.005 + C. 0.01 | 1 | 1'40" | 1'40" | 2'20" | 1'40" | 1'45" | 1'45" |
| | | | 2 | 10'30" | 10'40" | 11'30" | 10'15" | 10'30" | 10'30" |
| 7 | 1.59 ♂ | po. 0.01 + C. 0.005 | 1 | 2' | 2'30" | 2'50" | 2'30" | 2' | 2' |
| | | | 2 | 10' | 10'30" | 10'45" | 10'30" | 10'05" | 10' |
| 8 | 2.22 ♂ | po. 0.01 + C. 0.03 | 1 | 1'30" | 2' | 2'20" | 1'40" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 9' | 10'30" | 10'15" | 9' | 9'10" | 9' |
| 9 | 1.65 ♂ | po. 0.01 + C. 0.1 | 1 | 1'45" | 2' | 2'20" | 2' | 1'45" | 1'45" |
| | | | 2 | 11' | 12' | 12'10" | 11' | 10'55" | 11' |
| 10 | 1.78 ♂ | po. 0.03 + C. 0.005 | 1 | 2' | 2'10" | 2'45" | 3' | 2' | 2' |
| | | | 2 | 13' | 13'30" | 14' | 13'30" | 13' | 13' |
| 11 | 1.6 ♂ | po. 0.03 + C. 0.01 | 1 | 1' | 1'10" | 2'15" | 1'45" | 1' | 1'10" |
| | | | 2 | 12' | 12'15" | 13' | 12'30" | 12' | 12' |
| 12 | 2.25 ♀ | po. 0.03 + C. 0.05 | 1 | 2' | 2'15" | 3'20" | 2'30" | 2'15" | 2'10" |
| | | | 2 | 11'15" | 11'30" | 12' | 11'20" | 11' | 11'15" |
| 13 | 2.42 ♂ | po. 0.03 + C. 0.1 | 1 | 3' | 4' | 4'30" | 3'30" | 3'15" | 3' |
| | | | 2 | 11' | 12' | 12'10" | 11'40" | 11'15" | 11' |

即チ「バラオキシベンチールグアニジン」ト「クロールカルチウム」トノ併用ニ於テ、夫々兩物質ノ極少量例ヘバ最小有效量ノ各々宛ノ

併用ハ其ノ催進作用ヲ増強セシムルモ、反之兩物質ノ夫々有效量、即チ前者ノ凝固催進作用量(0.005—0.03 g)ト後者ノ凝固催進作用量

血液凝固要素「トロンビン」及び「フィブリノゲン」含量ニ對スル之等兩物質ノ關係ハ、夫等ガ血液凝固時間ニ於ケルモノト殆ド同様ナルヲ觀ル、即チ「バラオキシベンチールグアニヂン」ノ最小有效量ノ場合ハ「カルチウム」ノ催進量ノ併用ニヨリテ、血液凝固要素ノ含量増加作用ヲ増強セシムレドモ、前者ノ著明作用量ニ同量ノ「カルチウム」ヲ併用スル時ハ該作用ヲ抑制スルヲ觀タリ。

第3章 「バラオキシベンチールグアニヂン」ト「蓚酸」ナトリウムトノ關係

I. 蓚酸「ナトリウム」

次ニ蓚酸「ナトリウム」ガ血液中ノCa量ヲ沈澱減少セシメテ、血液ノ凝固性ヲ減退セシメ、以テ著シク凝固時間ヲ遅延セシムルモノナルコトハ、今日ニ至ル迄普ク先賢ノ報告セシ所ニシテ、既ニ周知ノ事實ナリ。余²⁷⁾モ亦之ヲ追試實驗セシニ、本物質ハ家兎血液凝固性ニ對シ、其ノ0.001—0.005gハ僅ニ催進作用ヲ呈セシムルモ、更ニ大量即チ0.01g以上ハ著シキ抑制作用ヲ呈スルヲ認メタリ。

II. 「バラオキシベンチールグアニヂン」ト「蓚酸」ナトリウム

余ハ今蓚酸「ナトリウム」ガ凝固催進作用ヲ有ス

ル「バラオキシベンチールグアニヂン」ニ對シテ、如何ナル影響ヲ及ボスカヲ檢スルハ、血液凝固ニ於ケル同「グアニヂン」トCaトノ關係ヲ更ニ究明スル所以ナリト思考シ、次ノ實驗ヲ施行セリ。

即チ同「グアニヂン」ノ約最小有效量ノ $\frac{1}{2}$ タル0.00025gト蓚酸「ナトリウム」0.0025gトヲ同時ニ併用注射スレバ、其ノ凝固時間ハ夫等注射前ノモノニ比シ、注射後15分乃至1時間ニ於テ短縮スルヲ觀ル。又之等兩物質ノ夫々約最小有效量タル、前者ノ0.0005g及ビ後者ノ0.001及ビ0.005gトヲ夫々併用注射スルニ、注射後15分乃至2時間ニ於テ催進作用ヲ呈ス。而シテ之等ノ夫々兩物質併用時呈スル催進作用ハ、同量ノ同「グアニヂン」單獨注射時呈スル作用ニ比シテ、稍々増強セルヲ觀ル。次ニ同「グアニヂン」ノ著明作用量0.01gト蓚酸「ナトリウム」0.005gトヲ併用スルニ、凝固時間ハ注射後15分乃至2時間ニ於テ、概ネ同量ノ同「グアニヂン」單獨ノ作用時ヨリモ稍々強ク短縮スルヲ認ム。以上ニ反シ蓚酸「ナトリウム」ノ大量例ヘバ0.05gヲ同「グアニヂン」ノ凝固催進量0.0005及ビ0.01gト併用注射スルニ、其ノ際ノ凝固時間ハ注射前ノモノニ比シテ、殆ド變化ヲ呈セザルカ又ハ注射後15分乃至1時間ニ於テ、僅ニ短縮スルモ、其ノ際ノ凝固催進作用ハ同量ノ同「グアニヂン」單獨注射時呈スルモノヨリモ、遙ニ減弱セルヲ觀ル(第5表參照)。

第5表 p-Oxybenzylguanidin ト Natriumoxalat トノ關係
po. = p-Oxybenzylguanidin, O. = Natriumoxalat.

| 實驗例 | 家兎體重(kg)及ビ性 | 藥物量(g) | 期別 | 血液凝固時間 | | | | | |
|-----|-------------|-----------------|----|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| | | | | 注射前 | 注射後 | 15 M. | 30 M. | 1 St. | 2 St. |
| 1 | 1.77 | po. 0.00025 | 1 | 1'10" | 1' | 45" | 50" | 1'15" | 1'10" |
| | ♂ | O. 0.0025 | 2 | 10' | 10' | 9'40" | 10' | 10' | 10' |
| 2 | 1.86 | po. 0.0025 | 1 | 1'30" | 1'15" | 45" | 55" | 1'30" | 1'35" |
| | ♂ | + O. 0.00025 | 2 | 10'30" | 10'30" | 10' | 10'20" | 10'30" | 10'30" |

| 實驗例 | 家兎體重 (kg) 及ビ性 | 藥物量 (g) | 期 別 | 血 液 凝 固 時 間 | | | | | |
|-----|---------------------|-----------------------------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | 注射前 注射後 | 15 M. | 30 M. | 1 St. | 2 St. | 3 St. |
| 3 | 2.29 ♂ | po. 0.0005 + O. 0.001 | 1 | 2' | 1' | 40" | 1' | 1'45" | 2' |
| | | | 2 | 11'30" | 10' | 9'15" | 10' | 11'20" | 11'30" |
| 4 | 2.6 ♀ | po. 0.0005 + O. 0.001 | 1 | 1'30" | 30" | 30" | 50" | 1'15" | 1'30" |
| | | | 2 | 11' | 10'30" | 9' | 10" | 10'45" | 11' |
| 5 | 1.67 ♂ | po. 0.0005 + O. 0.005 | 1 | 1'30" | 1'15" | 45" | 45" | 1'15" | 1'30" |
| | | | 2 | 10' | 9'10" | 8'05" | 8'05" | 9'35" | 10' |
| 6 | 2.3 ♀ | po. 0.0005 + O. 0.005 | 1 | 1' | 55" | 30" | 45" | 55" | 1'10" |
| | | | 2 | 10' | 9'20" | 8' | 8'30" | 9'45" | 10' |
| 7 | 1.84 ♂ | po. 0.0005 + O. 0.05 | 1 | 2'15" | 2' | 2' | 2'05" | 2'15" | 2'10" |
| | | | 2 | 11' | 10'35" | 10'50" | 10'55" | 10'55" | 11' |
| 8 | 1.96 ♂ | po. 0.0005 + O. 0.05 | 1 | 1'30" | 1'25" | 1'30" | 1'20" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 12'30" | 12'30" | 12'20" | 12'30" | 12'30" | 12'30" |
| 9 | 1.89 ♂ | po. 0.01 + O. 0.05 | 1 | 1'45" | 1'10" | 1'20" | 1'30" | 1'45" | 1'45" |
| | | | 2 | 10' | 10' | 9'30" | 9'30" | 9'40" | 10' |
| 10 | 1.9 ♂ | po. 0.01 + O. 0.05 | 1 | 1'30" | 1'15" | 1'20" | 1'25" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 10'30" | 10'20" | 10' | 10' | 10'25" | 10'30" |
| 11 | 2.2 ♂ | po. 0.01 + O. 0.005 | 1 | 1'30" | 45" | 30" | 1'15" | 1'20" | 1'30" |
| | | | 2 | 10'30" | 9'10" | 8'30" | 9'15" | 10'10" | 10'30" |
| 12 | 2.4 ♀ | po. 0.01 + O. 0.005 | 1 | 1' | 35" | 30" | 55" | 55" | 1'10" |
| | | | 2 | 10' | 9' | 8'45" | 9'10" | 9'30" | 10' |

即チ「バラオキシベンチールグアニデン」ト
「ナトリウム」トノ併用ニ於テハ、前者ノ
閾下量竝ニ凝固促進量ト後者ノ少量トノ併用
ハ、前者ノ促進作用ヲ概ネ助長スルモ、前者
ノ凝固促進量ニ後者ノ抑制作用ヲ呈スル大量
ヲ併用スル時ハ後者ハ前者ニ對シテ拮抗作用
ヲ呈シ、以テ同「グアニデン」ノ凝固促進作用
ヲ著シク減弱セシム。

第4章 「バラオキシベンチールグアニ デン」ト枸橼酸「ナトリウム」

I. 枸橼酸「ナトリウム」

枸橼酸「ナトリウム」ノ血液凝固ニ及ボス影響
ニ關シテハ、諸家ニヨリ研究セラレシ所ナルガ、
Ottenberg²⁸⁾、澤井²⁹⁾、澤田³⁰⁾、望月³¹⁾等ハ枸橼酸
「ナトリウム」ハ血液凝固遲延作用アルヲ證明シ、
又都外川³²⁾等ハ本物質ハ凝固促進作用有リト報告
シ、Kinsella 及ビ Bronn³³⁾ハ本物質ハ血液凝固性
ニ對シテ、サシタル影響ヲ與フルモノニ非ズト云
ヘリ。

斯クノ如ク枸橼酸ノ血液凝固ニ對スル作用ハ夫々諸家ニヨリテ一致ヲ觀ザリシヲ以テ、余²⁷⁾ハ先ニ之ガ追試實驗ヲ行ヒシニ、本物質ハ其ノ少量即チ 0.001—0.04 g ニテハ催進作用ヲ呈スルモ、中等量 0.05 g 以上ハ抑制作用ヲ呈スルヲ明カニセリ。

II. 「バラオキシベンチールグアニヂン」ト枸橼酸「ナトリウム」

血液凝固性ニ對シテ以上ノ如キ作用ヲ有スル枸橼酸曹達ト同「グアニヂン」トノ關係ヲ明カニセント欲シ、次ノ實驗ヲ行ヘリ。

即チ同「グアニヂン」0.00025 g ト枸橼酸「ナトリウム」ノ殆ド最小有效量タル 0.0025 g トノ併用注

射ニ於テハ、血液凝固時間ハ注射前ニ比シ、注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ短縮ヲ示シ、又同「グアニヂン」0.01 g ト枸橼酸ノ少量 0.005 g トノ併用注射ヲ行フニ、凝固時間ハ注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ短縮シ、之等ノ場合ノ作用ハ夫々同量ノ同「グアニヂン」單獨ノ時ニ呈スルモノヨリモ稍々増強セルコト多キヲ觀ル。然レドモ、同「グアニヂン」ノ 0.0005 g ト枸橼酸ノ大量 0.07 g トノ併用ニ於テハ凝固時間ハ注射後 30 分ニ於テ、夫等注射前ニ比シテ僅ニ延長スルヲ觀、又同「グアニヂン」ノ著明作用量 0.01 g ト枸橼酸「ナトリウム」ノ大量 0.07 g トノ併用ノ場合ニハ血液凝固性ニ對シ注射後 30 分乃至 1 時間ニ於テ、僅ニ催進作用ヲ呈スルヲ觀ル(第 6 表參照)。

第 6 表 p-Oxybenzylguanidin ト Natrium citricum トノ關係

po. = p-Oxybenzylguanidin, Ct. = Natrium citricum.

| 實驗例 | 家兎體重(kg)及ビ性 | 藥物量(g) | 期別 | 血液凝固時間 | | | | | |
|-----|-------------|--------------------------------|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | 注射前 | 注射後 | 15 M. | 30 M. | 1 St. | 2 St. |
| 1 | 1.65 ♂ | po. 0.00025 + Ct. 0.0025 | 1 | 1'30" | 1'20" | 1' | 1' | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 10'30" | 10'25" | 10' | 10' | 10'30" | 10'30" |
| 2 | 2.4 ♂ | po. 0.00025 + Ct. 0.0025 | 1 | 1'30" | 1'30" | 1' | 1'10" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 10' | 10' | 9'30" | 9'55" | 10' | 10' |
| 3 | 2.0 ♂ | po. 0.01 + Ct. 0.005 | 1 | 2' | 1'30" | 1' | 1'30" | 1'40" | 2' |
| | | | 2 | 10'45" | 10'10" | 9' | 9'30" | 10'25" | 10'45" |
| 4 | 1.96 ♂ | po. 0.01 + Ct. 0.005 | 1 | 1'30" | 1'20" | 55" | 1'05" | 1'25" | 1'30" |
| | | | 2 | 11' | 10'30" | 10' | 10' | 10'50" | 11' |
| 5 | 2.21 ♂ | po. 0.0005 + Ct. 0.07 | 1 | 1'45" | 1'45" | 2' | 1'45" | 1'45" | 1'45" |
| | | | 2 | 9' | 9' | 9'20" | 9'10" | 9' | 9' |
| 6 | 2.3 ♀ | po. 0.0005 + Ct. 0.07 | 1 | 1'30" | 1'30" | 1'50" | 1'30" | 1'30" | 1'30" |
| | | | 2 | 10'30" | 10'30" | 10'45" | 10'30" | 10'30" | 10'30" |
| 7 | 2.32 ♂ | po. 0.01 + Ct. 0.07 | 1 | 1'15" | 1'15" | 30" | 50" | 1'10" | 1'15" |
| | | | 2 | 10'30" | 10'30" | 9'10" | 9'15" | 10'30" | 10'25" |

| 實驗例 | 家兎體重 (kg) 及ビ性 | 藥物量 (g) | 期 別 | 血液凝固時間 | | | | | |
|-----|---------------------|---------------------------|--------|------------|-------|--------|--------|-------|--------|
| | | | | 注射前 注射後 | 15 M. | 30 M. | 1 St. | 2 St. | 3 St. |
| 8 | 16.6 ♂ | po. 0.01 + Ct. 0.07 | 1 | 1'30" | 1'25" | 1' | 1'10" | 1'35" | 1'30" |
| | | | 2 | 11' | 11' | 10'40" | 10'55" | 11' | 11'10" |
| 9 | 1.81 ♂ | po. 0.01 + Ct. 0.03 | 1 | 2' | 1'30" | 40" | 1'30" | 1'30" | 2' |
| | | | 2 | 10' | 10' | 9' | 9'15" | 10' | 10'10" |
| 10 | 2.06 ♀ | po. 0.01 + Ct. 0.03 | 1 | 1'30" | 1' | 30" | 1' | 1'20" | 1'30" |
| | | | 2 | 10'30" | 10' | 9'10" | 9'45" | 10' | 10'30" |

即チ「バラオキシベンチールグアニジン」ト
枸橼酸「ナトリウム」トノ併用ニ於テ、前者ノ
閾下量又ハ凝固促進量ト後者ノ少量ノ併用ハ
前者ノ凝固促進作用ヲ概ネ助長セシムルモ、
前者ノ促進作用ヲ呈スル量ト抑制作用ヲ呈ス
ル中等量以上ノ枸橼酸トハ互ニ拮抗作用ヲナ
シテ前者ノ凝固促進作用ハ減弱或ハ抑制作用
ニ轉向スルニ至ル。

考 察

以上ノ實驗成績ニ據レバ「バラオキシベン
チールグアニジン」ノ閾下量又ハ最小有效量
ニ近キ少量ニ「カルチウム」ノ少量ノ凝固促進
量ヲ併用スレバ、前者ノ作用ヲ助長シテヨリ
強キ凝固促進作用ヲ呈スレドモ、同「グアニ
ジン」ノヨリ大量ノ著明作用量ニ「カルチウ
ム」ヲ併用スレバ、其ノ「カルチウム」ノ量ガ
大量ニテ凝固抑制量ナル時ハ勿論、夫レ自身
ニ凝固促進作用ヲ呈スル量ノ場合ニモ前者ノ
促進作用ハ著シク抑制セラルルヲ觀ル。斯ク
ノ如ク「バラオキシベンチールグアニジン」ノ
凝固促進作用ガ「カルチウム」ニヨリテ抑制セ
ラルル此事實ハ後崎¹²⁾ガ家兎耳殻血管及ビ蛙
摘出心臟等ニ就テ、「グアニジン」及ビ其ノ環

狀誘導體ト Ca トノ關係ヲ詳細ニ研究報告セ
ルモノト其ノ成績善ク相一致スルヲ觀ル。是
レニ由テ觀レバ、本物質本來ノ血液凝固促進
作用ニハ一定量以上ノ Ca ノ併用ハ、却ツテ
有害ニシテ其ノ促進作用ヲ減弱セシムルノミ
ナラズ、場合ニヨリ寧ロ抑制作用ヲ呈セシム
ルモノナルヲ知ル。又同「グアニジン」ノ少量
ナル時ハ「カルチウム」ノ凝固促進作用ト協力
スルニモ拘ラズ、其ノ分量が大ナル程作用
ノ減弱乃至逆轉スルニ至ル理由ハ恐ラク次ノ
如ク考フルヲ得ベシ。即チ該物質ノ作用ハ單
純ナラズシテ凝固促進、抑制ノ兩作用ヲ有ス
ルモノニシテ、促進作用ハ分量ノ少量ナル程
純粹ニ發現スルヲ以テカカル少量ニテハ「カ
ルチウム」ニヨリテ多ク其ノ促進作用抑制セ
ラルルトモ、抑制作用ノ偏勝スルニ至ルコト
ナク。他方「カルチウム」本來ノ促進作用ガ相
加ハリテ作用ノ增強發現スルモノナラン。然
ルニ該物質ノ分量大ナル時ハ促進作用モ強
大トナレドモ同時ニ潜在セル抑制作用モ大ト
ナル爲ニ「カルチウム」ニヨリ拮抗ニヨリ容易
ニ抑制作用ノ偏勝トナリ、其ノ結果促進作用
ノ著シキ減弱乃至抑制作用ニ轉向ヲ觀ルモノ
ナランカ、故ニ詳言スレバ「カルチウム」ハ同

「グアニジン」ノ凝固促進作用ヲ抑制スレドモ其ノ凝固抑制作用ハ之ヲ抑制スルモノニ非ザルベシ。

次ニ血中 Ca ヲ沈澱減少セシムル蓆酸及ビ枸橼酸ト同「グアニジン」トノ併用ニ於テハ、之等蓆酸及ビ枸橼酸ノ少量ハ後者ノ凝固促進作用ヲ助長スレドモ、一定量以上ニ至レバ其ノ作用ヲ抑制シ、凝固促進作用ノ減弱乃至轉向ヲ來タス、此由ツテ來ル所ハ蓆酸竝ニ枸橼酸ハ少量ニテハ血液中ノ Ca 量ニ及ボス影響極メテ僅少ナルタメ「カルチウム」ノ減量ニヨリテ該作用ニ影響スルヨリモ之等自身有スル促進作用ガ該物質ノ促進作用ト互ニ合加スル爲メ、作用ノ增強ヲ來スモノナルベシ。然ルニ蓆酸及ビ枸橼酸ノ抑制作用ヲ呈スル中等量及ビ大量ト同「グアニジン」トノ併用時ニ於テハ、之等兩物質ニヨリ血中 Ca「イオン」ノ結合減少セシメラルルコト多キタメ、之ニヨリ凝固抑制作用現レ、以テ該物質ノ凝固促進作用ニ拮抗スルモノナラン。又之ニヨリ該物質ノ凝固促進作用ノ發現ノ上ニモ一定量ノ「カルチウム」ハ必要缺クベカラザルコトモ同時ニ窺知セラル。之モ亦前述セシ如ク篠崎¹²⁾等ノ他臟器ニ就テ報告セルモノト一致セルモノニシテ、極メテ興味深キモノナリ。

總 括

家兎ニ於テ其ノ血液凝固時間及ビ血中凝固要素「トロンビン」竝ニ「フィブリノゲン」含量等ヲ標準トシテ「バラオキシベンチールグアニジン」ノ血液凝固促進作用ニ對スル鹽化「カルチウム」、蓆酸「ナトリウム」及ビ枸橼酸「ナトリウム」ノ影響ヲ檢セシニ、次ノ如キ成

績ヲ得タリ。

1. 本物質ノ闕下量又ハ最小有效量ニ近キ極少量ト「カルチウム」ノ少量ノ凝固促進量トヲ併用スレバ、兩者ノ凝固促進作用ハ合加シテ各單獨ノ作用ヨリ稍々增強スルヲ觀ル。然ルニ本物質ノ著明ナル作用ヲ呈スル量ト「カルチウム」ノ凝固促進又ハ抑制何レノ量ヲ併用スルモ、前者ノ凝固促進作用ハ抑制セラレテ、著シク減弱スルカ又ハ抑制作用ニ轉ズ。

2. 「バラオキシベンチールグアニジン」ト蓆酸「ナトリウム」トノ併用ニ於テハ凝固促進ヲ呈スル前者ノ作用ハ概ネ後者ノ少量ノ促進作用量ニヨリ助長セラルルモ、抑制作用ヲ呈スル後者ノ一定量以上ノ併用ニヨリテ拮抗セラレ、僅カナル凝固促進或ハ抑制作用ヲ呈スルニ至ル。

3. 枸橼酸「ナトリウム」ト「バラオキシベンチールグアニジン」トノ併用ニ於テモ前者ノ後者ノ凝固促進作用ニ對スル影響ハ先ノ蓆酸「ナトリウム」ノ場合ト同軌ナリ。

4. 以上ノ實驗成績ヨリ觀レバ、「バラオキシベンチールグアニジン」ノ血液凝固促進作用ハ「カルチウム」ノ輸入ニヨリ血液中「カルチウム」含量ノ増加スル時ハ抑制セラレ、又蓆酸或ハ枸橼酸ノ輸入ニヨリ一定程度以上減量スル時モ抑制セラル。故ニ該作用ノ發現ニハ一定量ノ「カルチウム」ノ存在モ必要ナルモ、夫レ以上ノ増減ハ共ニ有害ナル影響ヲ與フルヲ知ル。又蓆酸竝ニ枸橼酸鹽ノ少量ハ夫レ自身ノ有スル凝固促進作用ニヨリ本物質ノ同作用ヲ增強セシムルガ如シ。

文 獻

- 1) *Watanabe*, Journal of Biol. Chem., Vol. 36, P. 531, 1918. 2) *Bayer*, Zeitschr. f. ges. exp. Med., Bd. 27, S. 119, 1922. 3) *Heyde und Vogt*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd., 1, S. 88, 1913. 4) *Loewit*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 73, S. 12, 1913. 5) *Fühner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 58, S. 1, 1907. 6) 八木, 京都醫學會雜誌, 第9卷, 247頁, 1911. 7) 田中, 日本藥物學雜誌, 第2卷, 400頁, 大正15年. 8) *Camis*, Journ. of Physiol., Vol. 39, P. 73, 1909-1910. 9) 船田, 京都醫學會雜誌, 第23卷, 112頁, 大正15年. 10) 今橋, 岡醫雜, 第39年, 第6號, 869頁, 昭和2年. 11) *Klinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 90, S. 129, 1921. 12) 篠崎, 岡醫雜, 第42年, 5號, 1183頁, 昭和5年; 同42年, 第10號, 2563頁, 昭和5年; 同43年, 第4號, 952頁, 昭和6年. 13) 徳丸, 岡山醫科大學紀要, 第27卷, 878頁, 昭和9年. 14) *Kurada*, Arbeiten aus der Medizinischen Universität Okayama, Sonderabdruck aus 3. Band, 2. Heft, S. 284, 1932. 15) 田中, 岡醫雜, 第40年, 546頁, 昭和3年. 16) *Wohlgeuth*, Biochem. Zeitschr., Bd. 25, S. 79, 1910. 17) *Hammarsten*, Vov. Act. Soc. Scient., Bd. 3, S. 10, Upsla 1879; Zit. n. Morawitz, Openheimers Handb. der Biochem., Bd. 2, 2, Hälfte, S. 44, 1909. 18) *Morawitz*, i rgeb. d. Physiol., S. 307, 1905; Zit. n. Fonio, Bethes Handb. d. norm. u. pathol. Physiologie, Bd. 6, S. 324, 1928. 19) *Boggs*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 79, S. 539, 1903. 20) *Wright*, Brit. Med. Journ. Vol. 2, P. 57, 1896; Zit. n. Fonio (23). 21) 正木, 慶應醫學會雜誌, 第5卷, 1355頁, 大正14年. 22) 香川, 大阪醫學會雜誌, 第19卷, 1004頁, 大正9年. 23) 大澤, 日本微生物學會雜誌, 第21卷, 653頁, 昭和2年. 24) 王人詰, 日本藥物學雜誌, 第17卷, 第3號, 354頁, 昭和9年. 25) 楨村, 朝鮮醫學會雜誌, 第20卷, 1555頁, 昭和5年. 26) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 979頁, 昭和6年. 27) 稻葉實, 岡醫雜, 第47年, 第9號, 2485頁, 昭和10年. 28) *Ottensberg, R.*, Proceedings of the Society of Exp. Med. and Biology, Vol. 13, P. 104, 1916. 29) 澤井, 日本外科學會雜誌, 第24回, 第2號, 750頁, 大正12年. 30) 澤田, 滿洲醫學會雜誌, 第5卷, 第6號, 97-107頁, 大正15年. 31) 望月, 日本外科學會雜誌, 第21回, 第2號, 99頁, 大正9年. 32) 都外川, 滿洲醫學會雜誌, 第15卷, 第1號, 147頁, 昭和6年. 33) *Kinsella, R. and G. Broun*, Journal of the A. M. medical Association, Vol. 74, P. 1070, 1920.