

宮道悦男, 千田重男: 最近の抗凝固剤について

Etsuo Miyamichi and Shigeo Senda: Recent Movement of Anticoagulants.

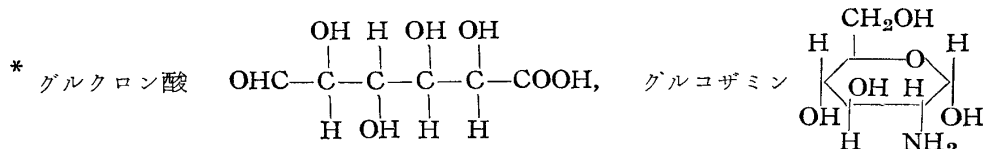
抗凝固剤の臨床的作用としては第一次大戦中輸血に際して クエン酸ソーダ を添加することに端を発し, 最近20年間に大きく採り上げられて来た。即ち生体外での凝固現象は失血に対する自然防禦作用であり, 生体にとっては大切な事であるが, 血管内で凝固する場合は大きな障害となる。例えば肺栓塞, 血栓静脈炎その他の血栓症, 又最近では血管外科手術後の血管吻合部の血栓などがそれであり, これらの疾患は血液の凝固が直接, 間接の原因となつている。そこで血液の凝固性を失わせることにより, これらの治療を行わんとする試みがなされて来たが, なかなか進展をみなかつた。その原因は適当な抗凝固剤, 即ち全身的に用いても余り副作用を有しない抗凝固剤が見出せなかつた為である。然るに 1918年 Howell 等が初めて ヘパリン を報告し, 1933年に Charles, Scott 等が牛肝から大量採取, 高度精製に成功するに及び, 現在の抗凝固剤治療法が脚光をあびて来たのである。

即ち ヘパリン は 1916年 Howell と共同研究していた Mclean が偶然に見付け, 1918年 Howell 等は犬の肝臓から抽出したのであるが, 当初は不純のため副作用が激しく治療に大きな障害を有していたが, その後種々改良が実施され, 1933年 Charles, Scott 等により Ba 塩を結晶状態で取り出し, Murray, Best 等により臨床的に何等副作用を有しないことが明になつた。ヘパリン の化学構造は Jorps 等により ムコイチンポリ硫酸の一種で グルクロン酸 と アセチル・グルコミン* から成る 高分子硫酸エステル と考えられ, エステル硫酸の含有量は40%以上の高度である。そして米薬局方では臨床的に ヘパリン 1 mg は 100 単位以上 (100~130 units) を規定している。

なお, ヘパリン が天然の 高分子硫酸エステル である点に立脚して, 合成的に 澱粉セルローズ, ポリビニールアルコール 等の 硫酸エステル も検討されたが, 何れも血液の凝固阻止作用を有することが明らかにされて来た, (1953和・左右田)。1933年 左右田, 江上 等により ポウシユウホラ の粘液腺から抽出された カロニン硫酸 (セルローズポリ硫酸 の一種) も凝固阻止作用は ヘパリン に比し遜色なしと云われている。(デス・アミノ・ムコイチン硫酸=ウロン酸 16 炭糖・10 硫酸)。

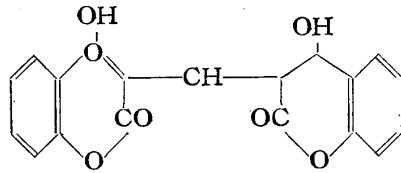
この種抗凝固剤の代表者である ヘパリン は生体の有機物質中最も強く荷電しており, プロトロピン に作用して トロンビン への活性化を妨げる。但しこの場合血漿中の補体と結合して アンチトロンビン を形成することにより抗凝固作用を呈すると考えられる。(血液凝固の原因としては プロトロピン が トロンボ・プラスチン, Ca イオンにより トロンビン となり, この トロンビンの作用で フィブリノーゲン が フィブリン となると考えられて来た。)

この副作用については前に少し述べたが, 初期精製不十分の際は頭痛, 嘔吐, 悪感, 発熱を見, 中止せざるを得なかつたが, その後の高精製品を得るに至り殆んど皆無となり, 兎に 100mg/kg のヘパリンを1日4回, 10日間連続与えても血液, 内臓に何らの変化を来さない。ここにおいてヘパリンは血栓の発生子防には有効な点が見明らかになつたが, 既に出来た血栓を治療する点については今後の検討が必要である, 即ち血栓を溶解する作



用は *in vitro* では見られないが、兎の静脈血栓に対し治療効果があるとの報告も最近見られ、今後の問題として注目すべきである。

一方これと別別に 1922年 腐敗したスイートクロバーを食べた牛の出血性疾患(スイートクロバー病)の本態はプロトロンビンの欠乏によるものであることが解り、スイートクロバー中の原因物質を追求中、1948年 Campell 等により純粋物質としてジクマロール [3, 3-methylenebis (4-hydroxycoumarin)] を取り出し、抗凝固剤としての価値が認められた。そしてその後 Butt その他の研究者により血栓症の予防に広く用いられる様にな

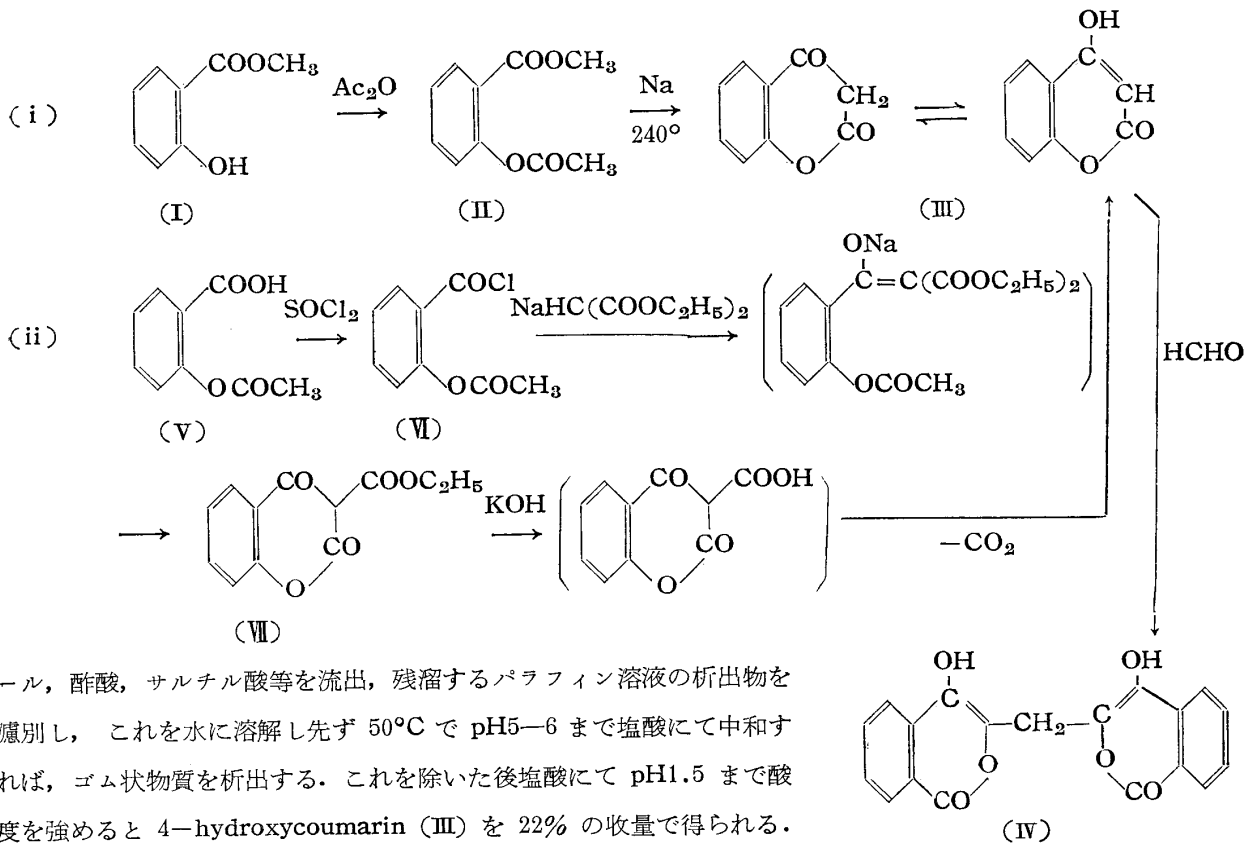


Dicumarol

つた。本物質は試験管内では血液に対し何らの変化もなく、生体内で初めて作用を表してくる。この作用機構は肝臓中でのプロトロンビン合成を抑制し、その結果抗凝作用を発現するため、ヘパリンと違い作用発現までに相当の時間を要し、径口的に与えても静脈注射を行つても共に 2 日間後に最高の薬理作用を示し、72時間以後まで作

用を持続している。又本物質は体内で血漿蛋白と結合しているが、血漿中のジクマロールの濃度と薬理作用との間に時間的ズレのある点も同様うなずかれる現象である。致死量(毒性)は犬、兎共に静脈注射 50mg/kg であり、総てプロトロンビン血症による出血死である。

ジクマロールの合成法については現在 2 つの方法が考えられる。即ち第一の合成法はサルチル酸のメチルエステル (I) と無水酢酸を濃硫酸添加のもとで 40°C で加温し定量的にアセチルサルチル酸メチル (II) (mp47~49°) を得、これを流動パラフィン中、約 2 モルの金属ナトリウムと 240°C、1.5 時間加熱し副生するフェノ



ール、酢酸、サルチル酸等を流出、残留するパラフィン溶液の析出物を濾別し、これを水に溶解し先ず 50°C で pH5—6 まで塩酸にて中和すれば、ゴム状物質を析出する。これを除いた後塩酸にて pH1.5 まで酸度を強めると 4-hydroxycoumarin (III) を 22% の収量で得られる。

本合成法において金属ナトリウムの代りにナトリウムアルコールを用いてもよいが、一般に収量は金属ナトリウムより悪い。又ナトリウムアミドも代用出来る。本合成法は 1915年 Pauly 等が最初に報告し収量 55% と発

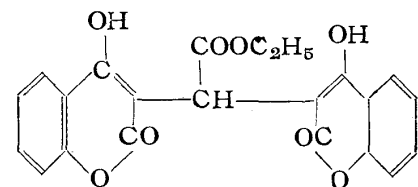
表しているが, Pauly 等の合成法をそのまま実施すれば 13% 以上は得られないので, 上述の如く改良検討された. 4-hydroxycoumarin 2 モルと ホルムアルデヒドにより容易にジクマロール (IV) (mp287—293°) が得られる.

第二の合成法としてはサルチル酸をチオニールクロライドと反応し酸クロライドとし, 乾燥エーテル中にてマロン酸エチルのナトリウム塩を加え反応する. 反応後塩酸を加えて, 3-Carboethoxy-4-hydroxycoumarin (VII) (mp 93°) を得, これを 5 倍量のアルコール性苛性カリと加温すれば, エステルの加水分解後脱炭酸反応を起し, 4-hydroxycoumarin (IV) が得られる. この方法はサルチル酸の酸クロライドの収量が 30% 以下で著しく悪く, 我々はアセチル・サルチル酸 (V) とチオニールクロライドによる酸クロライド (収量 80~90%) を経て行うことを推奨したい. しかし何れにしても, この種の酸クロライドは空気中の湿気に対しても著しく敏感で分解する恐れがあり, 確かな収量については今後の検討に俟たねばならない.

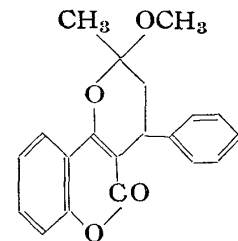
第一, 第二合成法を見ても明らかな如く, ジクマロールの合成は現在においても, 収量その他の点で種々検討しなければならぬ点が多々あるが, それは結論的に 4-hydroxycoumarin を合理的に合成する点にあり, 今後合成的に検討の必要を痛感する.

1948年 エチル・ビス・クマアセテートが見出され, ジクマロールに比較して作用発現を速め, 回復の緩慢を除くため Reinis 等により検討された. 薬理作用は 8~12 分で始まり, 大体治療効果は 18 時間 (特定の場合 38 時間). 回復は 24~48 時間で終る. 必然的にプロトロンビンの濃度を同程度に保つことが出来ない欠点を有することになる.

一方 1952年 Meyer 等により研究された シクロ・クマロールは一定量を引き続き与えて, 適当な血液のプロトロンビン濃度を安定に保つ点で優れた薬剤である. これらは互に一長一短を有し, 現在においてはエチル・ビス・クマアセテートの速効性とシクロ・クマロールの持続性を組合せ使用することにより治療効果をあげる段階と考えられる. 今これら 3 物質の比較を示せば次の表の如くである.



Ethyl bis coumacetate



Cyclocoumarol

	薬 理 作 用	投 与 量
Dicoumarol	1	5mg/kg
Ethyl bis coumacetate	1/5 ~ 1/6	25 ~ 30 mg/kg
Cyclo coumarol	2.5	2 mg/kg

なおこの際注目したいことは過去において殆んど医薬品としては関係なかつたクマリン誘導体中に, 抗凝固作用の著しい一連の物質が見出され, ルチン, ミルスチン等クマリン核と近縁のフラボン誘導体における高血圧剤と共に脚光を浴びて来たことであり, クマリン誘導体とフラボン誘導体は化学的類似性を有するばかりでなく, ジクマロールが脳血管拡張作用を有し, 卒中の予防に使用された報告も発表されている (1944年 Young; 1951年 小平等),

一方クマリン誘導体としては抗凝固剤とは別に 1947年 人畜に無害な強力殺鼠剤としてワリファリンが発見され, この薬剤は耐薬性がなく, 逆に蓄積性があるため少しずつ与えてゆく方が有効だと云われている. この点

ANTU と比し特に注目すべきである。(殺鼠効力立場からクマリン誘導体が睡眠剤或は抗菌性物質を対象とする研究が行われており、今後これらのクマリン誘導体から優れた医薬品が発見されることも期待される。

加藤好夫：界面活性剤の進歩

Yoshio Kato : Progress of Surface Active Agents

界面活性剤 Surface active agents, or Surfactants, Grenzflächenaktive Stoffe の薬剤学, 製薬学, 微生物学等の薬学領域における利用研究は近年次第に盛んとなり, この傾向は昭和29年度第7回日本薬学大会の研究発表に於て特に顕著に認められた。この事実は界面活性剤の進歩を物語るに充分である。

元来界面活性剤は繊維工業に於ける加工, 染色助剤としての利用にその端を発し, 次第に進展して現今では繊維工業ばかりでなく医薬品, 農薬, 化粧品, 食品, 金属, 塗料, 写真等の各工業方面にまで凡く応用されるという時代の寵児的存在となつて来た。従つて新しい界面活性剤の数も毎年増加の一途を辿り, 現在では数百種類に達する製品が利用されているという盛況である。

こゝに於て界面活性剤の進歩を辿り, 各合成製品とそれらの応用の傾向についての近況を纏めて紹介する次第である。界面活性剤については既に多数の紹介文献(1)~(9)があるので一応これらの文献を参考として論を進めた。しかし界面活性剤の作用理論等についての詳細は既刊の著書文献(6)(10)~(12)にゆずることとしてここには省略した。

来 歴

古代ローマ人は牛脂と木灰よりポマードや軟膏を調整していたが(8)(13), これが洗剤として利用されたのはずつと遅れての事である。この石鹼の発見は現今の界面活性剤の根源ともいふべきであろう。1830年頃には Runge, Mercer 等により硫酸化油, ロート油 Türkischrotöl が製造されて硫酸化油の端緒を拓き, 1896年 J. Stockhausen(14) は更に広く各種硫酸化油の合成を行い, モノポール石鹼 Monopulseife を出した。

これらの製品は共に繊維工業の染色助剤として応用されてきたが, 酸や硬水に不安定のため種々研究が続けられ, この欠点を除くのととしてその後1917年 I. G. の F. Günther(15) により アルキルナフタリンスルホン酸塩 “Nekal” が合成せられ, 1925年には高度硫酸化油の合成が完成して, Böhme 会社により “Avirol KM extra”(16), I. G. の F. Münz により “Intrasol C”(17), 1927年に Stockhausen 会社の F. Höchtlen 等により “Prästavitol V”(18), 等が続々市販され硫酸化油時代を形成した。またその頃の新傾向の製品では酸アミド誘導体として Ciba より “Sapamin”(19) が市販され, 逆性石鹼の端緒を拓いた。当時脂肪酸の高圧還元による高級アルコールの合成が完成され, 各種高級アルコール硫酸エステル合成が盛んとなり, 1928年 Böhme 会社の H. Bertsch により “Gardinol”, “Fewa”(20)(21) が新洗淨剤として発売された。

わが国においても高級アルコール工業の勃興と共に西沢(22)等は抹香鯨油からの セチルアルコールの分取に成功し, その硫酸エステル塩類を合成してその界面活性を検した。Lattermoser(23) 等はラウリル, セチル, ステアリルアルコールの硫酸エステルの金属塩を合成してその界面張力をしらべた。篠崎(24) 等はオクタデシル硫酸