

血液凝固性ニ對スル「ヨヒムピン」竝ニ「ヒニーン」ト 「アドレナリン」トノ交互作用ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

田 中 龜

「ヒニーン」ノ血液凝固性ニ對スル作用ニ就テハ、從來ニ、三ノ人々ニヨリテ報告セラレタリト雖モ詳細ナル實驗ヲ缺クト共ニ、其作用本態ニ就テモ充分ナル解説ナシ。又「ヨヒムピン」ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テハ、未ダ之ニ關スル文獻ヲ知ラズ。

文獻ニ徴スルニ、Buermann¹⁾ハ「ヒニーン」中毒動物ノ總テノ臟器ニ於テ、又 Hildebrandt²⁾ハ1日1gヲ數回ニ分割投與セシ家兔ノ腸粘膜ニ出血アルヲ觀タリ。Pflüger u. Zuntz³⁾ハ家兔血液ニ「ヒニーン」ヲ附加スレバ、該血液ガ比較的長時間流動ニ止ルコトヲ認め、「ヒニーン」ニ血液凝固抑制作用ノ存在スルコトヲ明カニセリ。

而シテ「ヨヒムピン」及ビ「ヒニーン」ハ化學的ニハ隔リタル「アルカロイド」ナルニモ拘ラズ、其藥理的作用ニ於テハ、少カラズ類似點ヲ有スルモノノ如シ。殊ニ之等兩物質ガ「アドレナリン」ニ對シ同様ニ、特殊ノ拮抗作用ヲ管ムコトハ藥理學的ニ甚ダ興味アルコトニシテ、既ニ種々ナル作用ニ就テ闡明セラレタリ。

抑々、「ヒニーン」ト「アドレナリン」トノ特殊關係ニ就テハ夙ニ注目セラレタル所ニシテ、Starkenstein⁴⁾ハ「ヒニーン」ガ「アドレナリン」糖尿ヲ抑制スルコトヲ認め、其後山本⁵⁾及ビ近藤⁶⁾ハ血管作用ニ就テ之等兩物質ノ拮抗的關係ヲ明カニシ、岡本⁷⁾ハ「アドレナリン」ノ子宮興奮作用ハ「ヒニーン」處置後ニ於テハ認ムル能ハズト報告セリ。最近藤田⁸⁾ハ「ヒニーン」ト「アドレナリン」トノ交互作用ヲ家兔ノ剔出セル子宮喇叭管、圓韌帶、腔、膀胱及ビ輸精管ニ就テ研究シ、「ヒニーン」ニ交感神經催進纖維末端ニ對シ、一定度ノ選擇的麻痺作用ヲ有スルコトヲ明カニセリ。

次ニ「ヨヒムピン」ニ就テ文獻ニ尋ヌルニ、Hamet⁹⁾ハ豫メ「ヨヒムピン」ヲ注射スル時ハ「アドレナリン」ノ血壓作用ヲ減却シ、或ハ却ツテ血壓下降ヲ惹起セシムルコトヲ認メタリ。最近山内¹⁰⁾ハ「ヨヒムピン」ノ種々ナル滑平筋臟器ニ對スル末梢作用ニ就テ詳細ナル實驗ヲ施行シ、單獨ニテハ、本來筋自己ヲ刺激シテ興奮的(血管ノ場合ハ收縮的)ニ作用スルモ、「アドレナリン」ト伍用スル時ハ、其興奮作用ヲ除去スルノミナラズ、豫メ「ヨヒムピン」ヲ作用セシメ置ク時ハ「アドレナリン」ハ臟器ノ弛緩(血管ノ場合ハ擴張)ヲ惹起シ、所謂「アドレナリン」作用ノ轉向ヲ來サシムルヲ認め、本物質ハ滑平筋興奮作用ト、交感神經催進纖維ノ末端ヲ選擇的ニ麻痺セシムル作用トヲ有スルコトヲ主張セリ。其後同氏¹¹⁾ハ、血壓作用ニ就テモ、本物質ハ單獨ニテハ輕度ノ亢進作用ヲ有スルモ、「アドレナリン」及ビ「アドレナロン」ト伍用スレバ、夫等ノ作用ヲ著明ニ轉向セシムルコトヲ證明シ、前述ト同様ナル説明ヲ下シタリ。又 Langecker¹²⁾ハ本物質ハ「アドレナリン」ノ子宮作用ヲ抑制スト報告セリ。最近今橋¹³⁾ハ、本物質ガ「アドレナリン」過血糖竝ニ糖尿ヲ抑制スルコトヲ觀タリ。

斯クノ如ク、「ヨヒムビン」及ビ「ヒニーン」ガ「アドレナリン」ニ對シ特殊ノ拮抗作用ヲ有スルモノトスレバ、「アドレナリン」ノ血液凝固機轉ニ及ボス作用ニモ亦一定ノ影響ヲ有スベキコト容易ニ首肯セラル。余¹⁴⁾ノ曩ノ研究ニ依レバ、少量ノ「アドレナリン」ガ「トロンビン」及ビ「フィブリノゲン」ヲ増加セシメテ血液ノ凝固性ヲ充進セシムルコトヲ觀、之等ノ作用ヲ「アトロピン」トノ關係ヨリ考察シテ、「アドレナリン」ノ交感神經催進纖維末端ノ刺戟ニ基因スルモノナラント推論セリ。故ニ斯クノ如キ「アドレナリン」ノ凝固催進作用ニ對シ、「ヨヒムビン」及ビ「ヒニーン」ガ如何ナル影響ヲ及ボスヤヲ檢スルハ甚ダ興味アルコトニシテ、又以テ之等物質ノ作用機轉ヲ知ルノ根據ヲ得ルモノナリ。仍リテ余ハ、未ダ明カナラザル之等藥物ノ血液凝固性ニ對スル單獨作用ヲ詳細ニ比較研究シ、併セテ之等藥物ト「アドレナリン」作用トノ關係ニ就テ精査セリ。

實驗方法竝ニ材料

1. 血液凝固時間測定ニハ、其成績ノ正確ヲ期スル爲メ、余ノ方法竝ニ Brodie u. Russel 法ヲ使用セリ。「トロンビン」量竝ニ「フィブリノゲン」量ノ測定ハ Wohlgemuth 法ニ從ヒタリ。
2. 採血ハ主トシテ耳靜脈ヨリ行ヒタリト雖モ、時ニハ頸動脈ヨリ爲シタリ。然レドモ、之等兩種ノ採血法ヲ混同シテ使用セズシテ、同一動物ノ實驗ニハ終始同一採血法ニ從ヒタリ。
3. 實驗動物ハ家兎ニシテ、主トシテ雄性ノモノヲ使用シタリ。
4. 使用セル藥物ハ鹽酸「ヨヒムビン」(Güstrow)、鹽酸「ヒニーン」(日本藥局方)、鹽化「アドレナリン」及ビ鹽酸「ピロカルピン」ニシテ、之等藥物ハ總テ蒸餾水ニ溶解シテ耳靜脈内ニ極メテ徐々ニ注入シ、注入液量ハ體重 1 kg ニ對シ、多クノ場合 0.5 cc 以下ニシテ、大量ノ際ト雖モ 1 cc ヲ越エザラシメタリ。

第 1 章 「ヨヒムビン」

第 1 節 血液凝固時間ニ及ボス影響

第 1 項 生體內注射實驗

Oberwarth¹⁵⁾ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量(靜脈内注射)ハ 0.011 g ナリ。故ニ余ハ 0.0005 g—0.008 g ノ量ニ就テ其作用ヲ檢シタリ。

動物體重 1 kg ニ對シ、本物質ノ 0.0005 g ヲ耳靜脈内ニ注入スルニ、血液凝固時間ハ何等影響ヲ蒙ラズ、然ルニ、中等量 0.001—0.003 g ニテハ稀ニ、0.005 g ニ於テハ每常約 3 時間持續スル凝固時間ノ短縮ヲ惹起ス。而シテ後者ノ場合ノ最大短縮率ハ余ノ方法ニテハ、第 1 期ハ 33.3%、第 2 期ハ 29.1% ニシテ、Brodie u. Russel 法(以下單ニ Bu. R 法ト記ス)ニテハ 25% ナリ。更ニ增量シテ 0.008 g トスレバ、血液凝固時間ハ著シク短縮ス。即チ、注射後 30—60 分ニシテ短縮ノ最高ニ達シ、爾後次第ニ恢復ニ移行ス。而シテ其最大短縮率ヲ求ムルニ、凝固ノ第 1 期ニ於テハ平均 36.7%、第 2 期ニアリテハ平均 42.8% ナリ(第 1 表)。

第 1 表 「ヨヒムビン」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	測定法	毒物量 (g)	凝 固 時 間								
				注射後 注射前	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'
1	1.85 ♂	B. u. R.	0.0005	6'00"	6'00"	5'30"	6'15"	6'15"	6'00"	6'00"	6'15"	
2	1.86 ♂	◇	0.001	11'00"	14'30"	8'30"	7'30"	8'00"	9'30"	9'00"	10'30"	
3	1.99 ♂	◇	0.001	6'30"	6'00"	6'00"		5'30"	6'00"	6'30"	6'00"	6'00"
4	1.58 ♀	◇	0.001	7'30"	7'00"	7'30"		7'30"	7'00"		7'30"	
5	1.68 ♂	◇	0.003	6'00"	5'30"	6'00"		6'00"	6'30"		6'00"	
6	1.55 ♀	◇	0.003	6'30"	5'00"	3'30"		4'30"	5'00"	6'00"	6'30"	6'30"
7	1.68 ♂	余	0.003	4'00" 11'00"	4'15" 11'30"	3'30" 10'30"		3'30" 11'00"	4'00" 10'30"	4'00" 10'30"	3'30" 11'00"	
8	1.55 ♂	B. u. R.	0.005	6'00"	5'00"	4'30"		5'00"	5'30"	5'00"	5'30"	5'15"
9	1.96 ♀	余	0.005	3'00" 12'00"	2'00" 9'30"	2'00" 8'30"		2'30" 10'00"	2'30" 10'00"		12'00"	3'30" 12'30"
10	1.89 ♂	◇	0.008	6'00" 17'30"	4'00" 14'00"	3'00" 8'30"		3'30" 12'30"	4'00" 16'00"			
11	2.53 ♂	◇	0.008	8'30" 20'30"	7'30" 19'30"	7'00" 15'00"		6'30" 13'30"		7'30" 18'30"		

即チ、「ヨヒムビン」ハ一定量以上ニテハ血液凝固時間ヲ短縮セシムル作用アリ。

第 2 項 試験管内附加實驗

上記實驗成績ノ示スガ如ク、「ヨヒムビン」ノ生体内注入ハ血液凝固時間ヲ短縮セシムルヲ以テ、余ハ該作用ノ本態ノ一端ヲ窺知スル上ニ必要ナリト思考シタルヲ以テ、試験管内ニテ、本物質ノ凝固時間ニ及ボス影響ヲ檢シタリ。

即チ、0.4%ノ割合ニ枸橼酸曹達ヲ加ヘタル血液(枸橼酸血)ノ 0.5 cc ニ 0.5—0.005%ノ各種濃度ノ本物質ノ生理的食鹽水溶液ヲ加ヘ、後 5%ノ鹽化「カルチウム」0.1 ccヲ加ヘテ其凝固時間ヲ檢シ、附加セシ藥物溶液量ト等量ノ生理的食鹽水ヲ加ヘタルモノヲ對照トシテ其凝固時間ヲ比較セリ。

其成績ニ據レバ、本物質ノ種々ノ量ヲ枸橼酸血ニ加フルモ、其凝固時間ハ對照ニ比シテ異ル所ナシ(第 2 表)。即チ、本物質ハ試験管内ニ於テハ、血液凝固時間ニ對シ、直接何等影響ヲ及ボサズ。由是觀之、「ヨヒムビン」ノ生体内注入ニヨル血液凝固時間ノ變化ハ、本物質ガ血液中ニ加ヘラレタルガ爲ノ直接作用ニ非ズシテ、本物質ノ注入ニヨル生體反應ノ結果ナルベシ。

第 2 表

試 験 番 號	「ヨヒムピン」		枸 橈 酸 血	5% 「カルシウム」	生理的食鹽水	凝 固 時 間
	濃 度	使 用 量				
1	0.5 (%)	0.5 (cc)	0.5 (cc)	0.1 (cc)	0	7'30"
2	0.5	0.3	0.5	0.1	0.2 (cc)	7'15"
3	0.5	0.2	0.5	0.1	0.3	7'02"
4	0.5	0.1	0.5	0.1	0.4	7'04"
5	0.5	0.05	0.5	0.1	0.45	7'00"
6	0.25	0.05	0.5	0.1	0.45	7'03"
7	0.1	0.05	0.5	0.1	0.45	7'01"
8	0.05	0.05	0.5	0.1	0.45	7'00"
對 照	0	0	0.5	0.1	0.5	7'00"

第 2 節 凝固要素量ニ及ボス影響

第 1 項 「トロンピン」量ニ及ボス影響

「ヨヒムピン」ヲ靜脈内ニ注入シ、種々ノ經過時間ノ後、其動物ヨリ採取セル血清中ノ「トロンピン」量ヲ測定スルニ、其使用量 0.0005—0.001 g ノ場合ニハ影響ナシ。然ルニ 0.003—0.005 g ノ際ニハ稀ニ、血清中「トロンピン」含量ノ増加スルヲ觀タリ。0.008 g ノ注入ノ際ニハ、該増加作用顯著ニシテ、既ニ注射後 30 分ニシテ著明ニ「トロンピン」ハ増加シ、60 分ニシテ最高ニ達ス(第 3 表)。然レドモ 3 例中 1 例ニ於テ僅ナル「トロンピン」減少作用ノ發現スルヲ認メタリ。

第 3 表

備考 表中 T 液量ハ「トロンピン」液量ノ略ナリ。

動物番號	1					2					3					4				5					
	2290 g ♂					2010 g ♀					2500 g ♂					2120 g ♀				2530 g ♂					
體重及ビ性																									
注 射 量	0.001 g					0.003 g					0.003 g					0.005 g				0.008 g					
注射後 T液量	時間																								
	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h	2h	前	20'	40'	1h	2h	前	30'	1h	2h	3h
0.062	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
0.031	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
0.016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.004	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+	-	+	±	±	±	-	-	-	-	-	-	±	±	±	-
0.002	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-
0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

即チ、本物質ハ著明ニ血液凝固時間ヲ短縮セシムル稍々大量ニテハ概シテ血清中ノ「トロンピン」含量ヲ増加セシム。

第 2 項 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

本物質ノ 0.001—0.003 g ハ「フィブリノゲン」量ニ何等影響ヲ及ボサズ。然レドモ 0.005 g ヲ注射スレバ、僅ニ 0.008 g ノ注入ノ際ニハ顯著ニ「フィブリノゲン」量ヲ増加セシム。即チ該増加作用ハ注射後 15—30 分ニシテ現レ、60 分ニシテ最高ニ達シ 3—4 時間ニシテ恢復ス（第 4 表）。

第 4 表

表中△ヲ附セルハ「トロンピン」ヲ同時ニ測定セシ例ニシテ、◇ヲ附セルハ血液凝固時間並ニ「トロンピン」ヲ同時ニ測定シタル例ナリ。
F 液量トアルハ「フィブリノゲン」液量ノ略ナリ。

動物體重 (kg) 及ビ性	△ 2290 g ♂					2010 g ♀					◇ 2530 g ♂					1890 g ♂				
	0.001 g					0.003 g					0.008 g					0.008 g				
注射量	0.001 g					0.003 g					0.008 g					0.008 g				
注射後時間 F 液量	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h	2h	前	30'	1h	2h	3h	前	15'	30'	1h	2h
0.062	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++
0.031	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	++	+
0.016	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+
0.008	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+
0.004	±	±	±	±	±	-	-	-	-	±	±	±	+	±	-	-	±	±	+	±
0.002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	-	-	-	-	±	±
0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-

即チ、本物質ノ稍々大量ノ静脈内注入ハ血中「フィブリノゲン」含量ヲ増加セシム。

以上ノ第 1—2 節ノ實驗成績ニ據リ、本物質ハ、血液自身ニ對スル直接作用ヲ有セザルモ、生體內ニ注入スレバ其大量ハ血液凝固時間ヲ短縮セシメ、血液中ノ「フィブリノゲン」及ビ「トロンピン」量ヲ増加セシムルヲ知ル。今本物質ノ血液凝固促進作用ノ本態ニ就テ按ズルニ、恐ラク該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並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量増加シ、又恢復スルニ從ツテ兩要素量モ減少ス。

第 3 節 他種藥物トノ關係

上記實驗成績ニ據リ、余ハ「ヨヒムピン」ガ 0.003 g 以下ノ量ニ於テハ血液凝固時間並ニ兩凝固要素量ニ對シ概シテ影響ヲ及ボサザルヲ知リタリ。余ハ本物質ノ無作用量ト他種藥物ノ一定

量トヲ伍用シテ、其關係ヲ精査セリ。

第 1 項 「アドレナリン」トノ關係

1. 血液凝固時間

Caruon u. Gray¹⁶⁾, Grabfield¹⁷⁾ 及ビ余ノ實驗ニ據レバ、少量ノ「アドレナリン」ハ血液凝固時間ヲ短縮セシム。

今本物質ノ 0.0005—0.001 g ヲ注射シ一定時間(5—10 分、以下之ニ準ズ)ヲ經テ「アドレナリン」ノ 0.005—0.01 mg ヲ作用セシムルニ、後者ノ凝固時間短縮作用ハ多クノ場合抑制セラレテ發現セズ。次ニ本物質ノ 0.003 g ヲ注入シ、後ニ「アドレナリン」0.005—0.01 mg ヲ作用セシムルニ、血液凝固時間ノ遅延スルヲ觀タリ。今第 5 表中ノ例 5 ニ就テ詳言スレバ、「アドレナリン」ノ注射後 15 分ニシテ血液凝固時間ハ僅ニ遅延シ、30 分ニシテ最高ニ達シ、90 分ニシテ恢復セリ。即チ、「アドレナリン」作用ノ轉向ノ來ルヲ認ム(第 5 表)。

第 5 表 (Brodie u. Russel 法ニヨル測定成績)

備考 Y. ハ「ヨヒムビン」ノ略、Adr. ハ「アドレナリン」ノ略ナリ。

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	毒 物 名 及 ビ 注 射 量	凝 固 時 間							
			注射後 注射前	15'	30'	45'	60'	75'	90'	120'
1	1.53 ♀	Adr. 0.01 mg	9'00"	7'30"	6'30"		7'00"	9'30"	11'30"	10'00"
2	1.68 ♂	Y. 0.001 g ト Adr. 0.005 mg	8'00"	8'00"	8'15"		7'30"	8'15"	8'00"	
3	1.47 ♂	Y. 0.001 g ト Adr. 0.01 mg	5'00"	5'30"	7'15"		6'30"	5'30"	5'00"	5'15"
4	1.99 ♂	Y. 0.003 g ト Adr. 0.005 mg	6'00"	8'30"	8'00"		6'00"	6'00"	6'00"	
5	1.83 ♂	Y. 0.003 g ト Adr. 0.01 mg	6'30"	7'30"	9'00"	8'00"	7'30"	7'30"	6'30"	6'00"

即チ、「ヨヒムビン」ハ單獨ニテハ何等作用ヲ發揮セザル量ニ於テ、既ニ「アドレナリン」ノ血液凝固時間短縮作用ヲ抑制又ハ轉向セシム。

2. 「トロンピン」量

余ノ曩ノ實驗ニ據レバ、「アドレナリン」ノ少量ハ血清中ノ「トロンピン」ヲ増加セシメ、大量ハ之ヲ減少セシム。又 Grabfield ハ「アドレナリン」ノ生體內注入ハ血液中ノ「プロトロンピン」ヲ増加セシムト報告セリ。

今、「ヨヒムビン」ノ 0.001 g ヲ注入シ、一定時間ノ經過後ニ「アドレナリン」ノ 0.005—0.01 mg ヲ作用セシムルニ、血清中ノ「トロンピン」含量ハ増加セザルノミナラズ、時ニ却ツテ減少ス。即チ、「アドレナリン」作用ノ轉向ノ來ルヲ認ム。斯クノ如キ轉向作用ハ「ヨヒムビン」ノ量ヲ増加シテ 0.003 g トスレバ、著明ニ發現ス。即チ、血清中ノ「トロンピン」含量ハ「アドレナリン」

ノ注射後 15 分ニシテ既ニ減少シ、30—50 分ニシテ最低ニ達シ、2 時間ニシテ注射前ノ夫レニ復スルヲ見ル(第 6 表)。

次ニ「ヨヒムピン」ノ 0.001—0.003 g ノ作用後「アドレナリン」ノ 0.05 mg ヲ注射スレバ、血清中ノ「トロンビン」含量ハ、此分量ノ「アドレナリン」ヲ單獨ニ注射セシ場合ト同ジク常ニ減少ス(第 6 表)。

第 6 表

動物番號	1					2					3					4				
體 重 及ビ性	2255 g ♀					2025 g ♂					2075 g ♂					2350 g ♀				
毒物名 注射量	Y. 0.001 g ト Adr. 0.050 mg					Y. 0.001 g ト Adr. 0.01 mg					Y. 0.003 g ト Adr. 0.01 mg					Y. 0.003 g ト Adr. 0.05 mg				
注射後 時間 T 液量	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h	2h	前	20'	50'	80'	3h
0.25	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.125	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.062	卅	+	+	+	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.031	卅	+	±	+	+	+	+	±	+	+	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.016	+	±	±	±	+	+	±	±	±	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+
0.008	±	干	-	-	±	±	-	-	干	+	+	±	-	+	+	±	±	±	±	±
0.004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±	±	±	-	±	±
0.002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	干	-	-	-	±
0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

即チ、本物質ハ單獨ニテ何等作用ヲ發揮シ得ザル分量ニ於テ、既ニ少量ノ「アドレナリン」ノ「トロンビン」増加作用ヲ抑制又ハ轉向セシム。然レドモ、大量ノ「アドレナリン」ノ「トロンビン」減少作用ニ對シテハ何等影響ヲ及ボサザルヲ知ル。

3. 「フィブリノゲン」量

余ノ實驗ニ據レバ、「アドレナリン」ノ 0.005—0.01 mg ハ血漿中ノ「フィブリノゲン」ヲ増加セシム。

今、本物質ノ 0.001 g ヲ注射シ、一定時間後ニ「アドレナリン」ノ 0.005—0.01 mg ヲ作用セシムルニ、多クノ場合「フィブリノゲン」含量ハ作用前ノ夫レト異ル所ナカリキ。即チ「アドレナリン」ノ作用ハ抑制セラレテ發現セズ。次ニ 0.003 g ノ「ヨヒムピン」ヲ以テ前處置シ、後ニ「アドレナリン」0.01—0.05 mg (0.05 g ヲ注射スル場合ハ、豫メ單獨ニテ「フィブリノゲン」量ノ増加スルコトヲ認メ置キタリ) ヲ作用セシムルニ屢々「フィブリノゲン」含量ノ減少スルヲ認メタリ。

即チ、本物質ハ 0.003 g 以下ノ量ニ於テ既ニ「アドレナリン」ノ「フィブリノゲン」増加作用ヲ抑制シ、時ニ轉向セシム。

第 2 項 「ピロカルピン」トノ關係

1. 血液凝固時間

「ピロカルピン」ガ血液凝固時間ヲ遅延セシムル作用ヲ有スルコトハ余¹⁸⁾ガ既ニ報告セル所ニシテ、後ニ高橋モ同様ノ事實ヲ觀タリ。

今、本物質ノ 0.001—0.003 g ヲ注射シテ一定時間後ニ「ピロカルピン」ノ 0.005—0.01 g ヲ作用セシムルニ、血液凝固時間ノ依然遅延スルヲ認メタリ。該遅延作用ハ注射後 30 分ニシテ既ニ發來シ、1—2 時間ニシテ最高ニ達ス(第 7 表)。

第 7 表 (余ノ法ニヨル測定成績)

備考 Pil. ハ「ピロカルピン」ノ略ナリ。

例	家兎體重 (kg) 及ビ性	毒物名及ビ注射量	凝 固 時 間				
			注射前	30'	60'	120'	240'
1	1.63 ♂	Y. 0.001 g ト Pil. 0.008 g	{ 5'45" 15'00"	7'00" 16'00"	9'15" 18'30"	7'00" 21'00"	6'15" 20'30"
2	2.03 ♂	Y. 0.001 g ト Pil. 0.005 g	{ 4'30" 10'30"	5'30" 12'15"	6'00" 12'30"	5'30" 11'30"	5'00" 11'30"
3	1.89 ♂	Y. 0.003 g ト Pil. 0.008 g	{ 3'00" 9'30"	4'00" 10'00"	5'30" 12'00"	4'30" 11'00"	

即チ、本物質ハ「ピロカルピン」ノ凝固時間遅延作用ニ對シテ影響ヲ及ボサザルヲ知ル。

2. 「トロンピン」量

「ピロカルピン」ハ單獨ニテ「トロンピン」ヲ減少セシムルモノナリ。

今、本物質ノ 0.001—0.003 g ノ注射後、「ピロカルピン」ノ 0.005—0.008 g ヲ作用セシムルニ血清中ノ「トロンピン」含量ハ「ピロカルピン」ノ作用後既ニ 30 分ニシテ僅ニ減少シ、1—2 時間ニシテ減少ノ最高ニ達シ、4 時間後ニハ殆ド注射前ノ夫レニ復スルヲ觀タリ(第 8 表)。

第 8 表

例	1										2									
	動物體重 及ビ性										動物體重 及ビ性									
毒物名及ビ注射量	2160 g ♀										2125 g ♂									
	Y. 0.001 g ト Pil. 0.008 g										Y. 0.003 g ト Pil. 0.01 g									
凝固要素名	「トロンピン」					「フィブリノゲン」					「トロンピン」					「フィブリノゲン」				
	前	30'	1h	2h	4h	前	30'	1h	2h	4h	前	30'	1h	2h	4h	前	30'	1h	2h	4h
0.062	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
0.031	卅	卅	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	±	±	+	卅	+	卅	+	卅
0.016	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+
0.008	+	+	±	±	+	+	+	卅	卅	+	±	±	-	-	±	±	+	+	+	±
0.004	±	-	-	-	+	+	+	卅	+	+	±	-	-	-	±	±	±	+	±	±
0.002	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	±	±	±	±	-
0.001	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	±	±	±	±	-
0.0005	-	-	-	-	-	±	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-
0.00025	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	干	-	-

即チ、本物質ハ「ピロカルピン」ノ「トロンビン」量減少作用ニ對シテモ亦何等影響ヲ及ボサズ。

3. 「フィブリノゲン」量

「ピロカルピン」ノ單獨注射ハ血漿中ノ「フィブリノゲン」含量ヲ増加セシム。

本物質ノ 0.001—0.003 g ヲ注射シ、一定時間後「ピロカルピン」ノ 0.008—0.01 g ヲ注入スルニ、第 8 表中ノ例ニ觀ルガ如ク、多クノ場合血漿中ノ「フィブリノゲン」含量ノ増加スルヲ認ム。

即チ、本物質ハ「ピロカルピン」ノ「フィブリノゲン」量増加作用ニ對シテモ前 2 者ニ於ケルト同様ニ何等影響ヲ及ボサズ。

以上第 3 節ノ實驗成績ニ據レバ、豫メ一定量ノ「ヨヒムピン」ヲ作用セシメ置ク時ハ「アドレナリン」ハ其固有ノ作用ヲ發揮セザルノミナラズ、却ツテ轉向作用ヲ惹起ス。即チ、凝固時間ノ遅延、「トロンビン」並ニ「フィブリノゲン」量ノ減少ヲ來ス。然レドモ、「ピロカルピン」ハ此際尙ホ固有ノ作用ヲ發揮ス。即チ、「ヨヒムピン」處置後ニ於テモ、「ピロカルピン」ハ凝固時間ノ遅延、「トロンビン」量ノ減少、「フィブリノゲン」ノ増加ヲ惹起ス。是レ曩ニ山内ガ滑平筋諸臟器ニ於テ認メタル成績ト興味アル一致點ヲ示スヲ見ル。由是觀之、上記ノ「ヨヒムピン」ト「アドレナリン」トノ特殊關係ハ本物質ガ「アドレナリン」ノ侵襲點ノ中、殊ニ交感神經催進纖維末端ヲ選擇的ニ麻痺スルニ基因スルモノナラント解セラル。

第 2 章 「ヒニーン」

第 1 節 血液凝固時間ニ及ボス影響

第 1 項 生體內注射實驗

Maurel = 據レバ本物質ノ家兎ニ對スル致死量(靜脈内注射)ハ 0.07 g ナルヲ以テ、余ハ 0.003—0.05 g ノ量ニ就テ檢索セリ。

動物體重 1 kg ニ對シ、0.005—0.01 g ヲ注射スルニ、血液凝固時間ハ多クノ場合何等影響ヲ蒙ラズ。然ルニ 0.03 g ハ殆ド常ニ血液凝固時間ヲ著明ニ短縮セシム。即チ該短縮ハ注射後 30 分ニシテ既ニ明カニ現レ、1—1.5 時間ニシテ最高ニ達シ、2—3 時間ニシテ殆ド恢復スルヲ觀ル。今其短縮率ヲ求ムルニ、余ノ方法ニテハ 30—39.9% (第 2 期) 平均 34.9% ニシテ、Brodie u. Russel 法ニアリテハ 28.5—38% 平均 33.2% ナリキ。而シテ 0.03 g ノ注射ノ際ニハ注射後 10—20 分ニ於テ初期ノ凝固時間延長アリテ、後ニ短縮ニ移行スル場合アルヲ認メタリ。0.05 g ノ注入時ニ於テハ、初期延長ハ殆ド常ニ認メラレ、其持續時間ハ先ノ場合ヨリ長シ(第 9 表)。

即チ、「ヒニーン」ノ一定量ハ血液凝固時間ヲ短縮ス。然レドモ、ヨリ大量ニテハ初期ニ凝固時間遅延作用ヲ惹起ス。

第 9 表

酒

備考 1-7ハB. u. R. 法ニヨリ, 8-13ハ余ノ法ニテ測定セルモノナリ.

例	動物體重 (kg)	毒物名	凝 固 時 間												
			注射前	注射後	10'	20'	30'	40'	60'	90'	120'	150'	180'	240'	300'
1	1.71	♂	0.005	6'30"		7'00"	6'00"	6'30"	7'00"		6'00"		6'30"		
2	1.35	♂	0.005	6'30"		6'30"	6'00"	6'00"	7'30"	6'30"					
3	1.80	♂	0.01	7'00"		6'30"		8'00"	7'00"	5'30"	6'00"	7'00"	6'30"	6'30"	
4	1.55	♀	0.03	10'30"	11'00"		9'30"		7'30"	7'30"	8'00"	11'30"			
5	1.40	♂	0.03	10'30"		9'30"		7'30"	6'30"	8'30"	11'00"				
6	1.97	♂	0.03	6'30"		11'00"		6'00"	6'30"	6'00"	7'00"				
7	1.70	♂	0.05	7'30"	13'30"		13'30"		11'30"	5'30"	7'30"				
8	1.80	♂	0.005	6'00" 13'00"	5'30" 14'00"		4'30" 12'00"		3'30" 11'00"	3'00" 10'00"	3'30" 11'30"		4'00" 12'00"		
9	1.55	♀	0.005	4'00" 13'30"		4'45" 12'00"		4'00" 12'30"	3'30" 11'00"	4'00" 13'00"	4'15" 14'00"		4'30" 14'00"	4'00" 14'00"	
10	1.71	♂	0.01	4'00" 12'00"		4'30" 11'00"		4'00" 10'30"	4'00" 11'30"	4'30" 12'00"	4'30" 13'00"	4'30" 12'30"	4'15" 12'00"	4'00" 11'30"	4'00" 12'00"
11	1.31	♂	0.03	4'00" 13'30"	4'30" 15'30"		4'00" 13'00"	4'00" 11'00"	3'30" 11'00"	4'00" 11'30"	4'00" 12'00"	5'00" 14'00"	4'00" 13'00"		
12	1.40	♂	0.03	4'00" 11'30"		4'30" 9'00"		5'00" 9'30"	3'30" 8'00"	3'30" 10'00"	4'30" 11'30"				
13	1.77	♂	0.03	5'30" 14'00"		5'00" 11'30"		4'30" 12'00"	3'30" 8'30"		4'00" 10'30"				

第 2 項 試験管内附加實驗

既ニ緒言ニ於テ記セルガ如ク Pflüger u. Zuntz ハ「ヒニン」ニ血液凝固抑制作用ヲ有スルコトヲ報告セルガ、上述ノ實驗成績ニ見ラルルガ如キ血液凝固時間ノ變化ガ本物質ノ血液ニ對スル直接作用ニ基因スルヤ否ヤ、之ヲ決定センガ爲メ前述ノ「ヨヒムピン」ノ際ニ於ケルト同様ニ本物質ノ直接血液凝固時間ニ及ボス影響ヲ檢シタリ。

其成績ハ第 10 表ニ示スガ如ク、0.00025—0.005% ニ於テハ何等影響ヲ及ボサザルモ、0.05% ニテハ比較的明カニ、0.1—0.5% ニアリテハ著明ニ、更ニ高濃度 1% ニテハ一層顯著ニ血液ノ凝固ヲ抑制ス。即チ、對照ノ血液ハ 6 分 30 秒ニテ完全ニ凝固スルニ、1% ノ「ヒニン」ヲ加ヘタル血液ハ 19 分ヲ經過セザレバ凝固セザリキ。

第 10 表

試験管 番 號	「ヒ ニ ー ン」					對 照
	濃 度	使用液量	枸 橈 酸 血	5% 「カルシウム」	凝 固 時 間	凝 固 時 間
1	0.00025 (%)	0.5 (cc)	0.5 (cc)	0.1 (cc)	9'30"	9'00"
2	0.0005	0.5	0.5	0.1	9'30"	9'00"
3	0.001	0.5	0.5	0.1	8'30"	8'00"
4	0.0025	0.5	0.5	0.1	7'30"	7'30"
5	0.005	0.5	0.5	0.1	7'30"	7'30"
6	0.01	0.5	0.5	0.1	9'30"	8'00"
7	0.005	0.5	0.5	0.1	9'30"	6'45"
8	0.05	0.5	0.5	0.1	7'30"	6'30"
9	0.1	0.5	0.5	0.1	10'00"	6'30"
10	0.25	0.5	0.5	0.1	10'30"	6'45"
11	0.5	0.5	0.5	0.1	12'30"	6'30"
12	1.0	0.5	0.5	0.1	19'00"	6'30"

即チ、本物質ハ高濃度ニ於テハ試験管内ノ血液ノ凝固ヲ著明ニ抑制ス。是レ Pflüger u. Zuntz ノ報告ニ一致ス。從來諸家ノ研究ニ據レバ、「ヒニーン」ノ一定量ハ諸種酵素ノ作用ニ對シ、抑制的ニ作用スト。果シテ然ラバ、斯クノ如キ作用ハ、一ノ酵素機轉ト見做サルル血液凝固ニ於テ、「ヒニーン」ガ纖維酵素ノ作用ヲ抑制スルニ基因スト解シ得シカ。

今、前述ノ生體內注入試験成績ヲ本成績ト比較スルニ、大量ニ於ケル成績ハ恰モ之ト一致スルヲ以テ、大量注射ノ場合ニ於ケル初期ノ凝固時間延長ハ、一部分、本物質ノ血液自己ニ對スル直接作用ニ基因スルモノト考ヘラルレドモ、少量注入ニ由ル血液凝固時間短縮ノ原因ハ他ニ求メザルベカラズ。

第 2 節 凝固要素量ニ及ボス影響

第 1 項 「トロンピン」量ニ及ボス影響

本物質ノ 0.005—0.01 g ハ血清中ノ「トロンピン」含量ニ影響ヲ及ボサザルヲ常トス。然レドモ、0.03 g ニ至レバ多クノ場合之ヲ増加セシム。即チ、注射後 15 分ニシテ既ニ「トロンピン」ハ増加シ、60 分ニシテ最高ニ達シ、爾後恢復ニ移行ス(第11表)。然ルニ、大量 0.05 g ヲ注射セシ場合ニハ血清中ノ「トロンピン」含量ハ減少ス。但シ本減少作用ノ持續ハ場合ニヨリ長短アリ。

要スルニ、本物質ハ血清中ノ「トロンピン」含量ヲ増加セシメ、大量ニ至レバ、却ツテ之ヲ減少セシム。

第 1 1 表

動物體重 及ビ性	2275 g ♂						1820 g ♀						1775 g ♂					1835 g ♂					
	0.01 g						0.03 g						0.03 g					0.05 g					
注射後 T液量	前	15'	30'	1h	2h	4h	前	15'	30'	1h	2h	4h	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h	2h	4h
0.062	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++
0.031	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+
0.016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	±	+	-	+	+	+	+
0.008	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	±	+	±	±	±	-	-	±	±	±
0.004	-	-	-	-	±	-	±	-	±	±	±	±	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-
0.002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第 2 項 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

本物質ノ 0.003—0.01 g ハ何等影響ヲ及ボサズ. 0.03—0.05 g ヲ注入スレバ, 僅ニ之ヲ増加セシム. 而シテ 0.05 g ノ際ニハ稀ニ「フィブリノゲン」量ノ減少ヲ認メタルコトアリ. 即チ, 本物質ハ概シテ, 僅ニ「フィブリノゲン」量ヲ増加セシム (第 12 表).

第 1 2 表

動物體重及ビ性	1775 g ♂					1860 g ♂					1835 g ♀					
	0.01 g					0.03 g					0.05 g					
注射後 F液量	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h	2h	4h
0.062	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++
0.031	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	++	+	++
0.016	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+
0.008	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+
0.004	-	-	-	-	±	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±
0.002	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	±	±	-	±	-	±
0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

以上第 1 及ビ第 2 節ノ實驗成績ニ徴スルニ, 「ヒニーン」ノ一定量ノ生體內注入ハ血液凝固時間ヲ短縮セシメ, 血清中ノ「トロンビン」含量竝ニ血漿中ノ「フィブリノゲン」含量ヲ増加セシム. 是レ前述ノ「ヨヒムビン」ノ成績ニ甚ダ類似ス. 然レドモ, 大量注射ノ場合ニハ, 初期ノ凝固時間延長竝ニ血清中ノ「トロンビン」含量ノ減少及ビ稀ニ「フィブリノゲン」含量ノ減少ヲ惹起ス. 又一一定量以上ノ本物質ヲ血液ニ附加スレバ, 其血液ノ凝固ハ抑制セラル. 是レ「ヨヒムビン」ト

稍々趣ヲ異ニスル所ナリ。

第 3 節 「アドレナリン」トノ關係

第 1 項 血液凝固時間

「ヒニーン」ノ 0.005 g ノ注射後, 「アドレナリン」ノ 0.005—0.01 mg ヲ作用セシムレバ, 第 13 表ニ示サガ如ク, 凝固時間ノ遅延スル場合アルヲ認ム。而シテ 0.01—0.03 g ノ「ヒニーン」ヲ以テ處置セル後ニハ「アドレナリン」ノ 0.005—0.01 mg ノ作用ハ轉向セラル。即チ血液凝固時間ハ「アドレナリン」ノ注射後 15 分ニシテ, 既ニ僅ニ延長シ, 30 分ニシテ最高ニ達シ, 2 時間ヲ經レバ殆ド恢復ス(第 13 表)。

第 1 3 表

備考 例 1—9 ハ B. u. R. 法ニテ, 例 10—14 ハ余ノ法ニテ測定セリ。

表中 ch. ハ「ヒニーン」, Adr. ハ「アドレナリン」ノ略ナリ。

例	毒物名及ビ注射量	凝 固 時 間							
		15'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	
1	Adr. 0.005 mg	10'00"	8'30"	7'30"	8'00"	10'30"	12'30"	11'00"	
2	Adr. 0.01 mg	11'30"	6'30"	7'00"	10'30"	11'00"			
3	ch. 0.005g ト Adr. 0.005mg	8'00"		4'30"	7'00"	7'30"			
4	ch. 0.005g ト Adr. 0.01mg	11'30"	7'30"	7'00"	10'00"	10'00"			
5	ch. 0.005g ト Adr. 0.01mg	8'30"	10'00"	13'00"	8'00"	8'00"	7'30"		
6	ch. 0.005g ト Adr. 0.01mg	8'00"	8'00"	11'00"	10'00"	12'30"	8'00"		
7	ch. 0.01g ト Adr. 0.005mg	6'45"	6'00"	6'30"	7'00"	9'00"	7'00"	7'30"	
8	ch. 0.01g ト Adr. 0.01mg	7'45"	9'00"	13'30"	8'30"	9'00"	9'00"	7'30"	8'30"
9	ch. 0.03g ト Adr. 0.01mg	9'00"	10'30"	15'00"	13'00"	10'00"	10'30"		
10	Adr. 0.005 mg	{ 5'30"	{ 3'30"	{ 2'45"	{ 4'00"	{ 5'00"	{ 5'00"		
		{ 12'30"	{ 11'00"	{ 9'30"	{ 11'30"	{ 13'30"	{ 12'00"		
11	ch. 0.005g ト Adr. 0.005mg	{ 5'00"	{ 4'00"	{ 3'30"	{ 4'30"	{ 5'00"	{ 4'30"	4'30"	
		{ 12'30"	{ 12'00"	{ 8'15"	{ 11'30"	{ 12'15"	{ 11'30"	12'00"	
12	ch. 0.005g ト Adr. 0.001mg	{ 5'30"	{ 7'15"	{ 7'00"	{ 6'00"	{ 4'30"	{ 4'30"		
		{ 15'00"	{ 17'30"	{ 16'30"	{ 16'00"	{ 14'30"	{ 15'30"		
13	ch. 0.01g ト Adr. 0.005mg	{ 4'30"	{ 4'30"	{ 4'00"	{ 4'15"	{ 4'15"	{ 4'00"	4'00"	
		{ 12'30"	{ 12'00"	{ 12'15"	{ 12'45"	{ 12'00"	{ 11'30"	12'00"	
14	ch. 0.01g ト Adr. 0.01mg	{ 4'00"	{ 4'30"	{ 5'30"	{ 4'30"	{ 4'00"	{ 4'30"		
		{ 12'00"	{ 13'30"	{ 16'00"	{ 14'30"	{ 13'30"	{ 13'00"		

即チ, 本物質ハ「ヨヒムピン」ト同様ニ「アドレナリン」ノ凝固時間短縮作用ヲ轉向セシム。

第2項 「トロンビン」量

「ヒニーン」0.005 gヲ注入シテ10分ヲ經テ「アドレナリン」ノ0.005—0.01 mgヲ作用セシムルニ、血清中ノ「トロンビン」含量ノ常ニ増加スルヲ認メタリ。然ルニ、本物質ノ0.01—0.03 gト「アドレナリン」ノ0.005—0.01 mgトノ併用ノ際ニハ、「アドレナリン」單獨ノ「トロンビン」増加作用ハ抑制セララルノミナラズ、却ツテ轉向ス。即チ、注射後15分ニシテ既ニ血清中ノ「トロンビン」含量ハ減少ヲ示シ、30分ニシテ最モ減少シ、1.5—2時間ニシテ注射前ノ夫レニ歸ルヲ見ル(第14表)。

第 1 4 表

動物體重 及ビ性	2085 g ♂								1835 g ♂								1715 g ♀								
	ch. 0.005 g ト Adr. 0.01 mg								ch. 0.01 g ト Adr. 0.005 mg								ch. 0.03 g ト Adr. 0.01 g								
凝固要素	「トロンビン」				「フィブリノゲン」				「トロンビン」				「フィブリノゲン」				「トロンビン」				「フィブリノゲン」				
	前	30'	1h	2h	前	30'	1h	2h	前	20'	40'	90'	前	20'	40'	90'	前	15'	30'	1h	2h	前	15'	30'	1h
0.25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
0.125	++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+	+++	+++	+++	+++	+++
0.062	+	+++	++	+	++	++	++	++	+	+	+	++	++	++	++	++	+	±	++	+	++	++	++	++	++
0.031	±	++	+	+	++	++	++	++	+	+	±	+	+	+	+	+	±	+	±	+	++	+	++	+	++
0.016	±	+	±	±	+	+	+	+	±	-	-	±	+	+	+	+	±	±	-	±	+	+	+	+	+
0.008	-	±	-	-	±	+	+	+	-	-	-	-	±	+	±	±	±	-	-	-	±	+	±	±	±
0.004	-	±	-	-	±	±	+	±	-	-	-	-	±	±	±	±	-	-	-	-	±	±	±	-	±
0.002	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
0.001	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.0005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

即チ、「ヒニーン」ハ一定量ニ於テ「アドレナリン」ノ「トロンビン」増加作用ヲ抑制スルノミナラズ、却ツテ轉向セシム。

第3項 「フィブリノゲン」量

本物質ノ0.005 gハ、「アドレナリン」作用ニ影響ヲ及ボサズ。然レドモ、其0.01—0.03 gヲ注射シ、一定時間後(5—10分)ニ「アドレナリン」ノ0.005—0.01 mgヲ作用セシムルニ、多クノ場合、「アドレナリン」單獨ノ「フィブリノゲン」増加作用ハ抑制セラレテ發現セズ。稀ニ却ツテ轉向ノ來ルヲ認メタリ。

即チ、「ヒニーン」ハ「アドレナリン」ニヨル「フィブリノゲン」量ノ増加ニ對シ、主トシテ抑制的ニ作用ス。

以上本節ノ實驗成績ニ徴スルニ、一定量ノ「ヒニーン」ヲ豫メ注射シ置キタル動物ニ、「アドレナリン」ヲ作用セシムレバ、血液凝固時間ハ延長シ、血清中ノ「トロンビン」含量ハ減少シ、血漿中ノ「フィブリノゲン」含量ハ不變ナルカ、時ニ減少ス。即チ「アドレナリン」作用ノ抑制又ハ轉向ノ來ルヲ認ム。是レ前述ノ「ヨヒムビン」ト「アドレナリン」トノ關係ニ甚ダ類似ス。故ニ「ヨヒムビン」ノ場合ノ如ク、本物質ノ前處置後ニ於ケル「アドレナリン」作用ノ抑制又ハ轉向ノ本態ヲ、本物質ガ交感神經催進纖維末端ヲ麻痺セシムルニアリト推論セント欲ス。

總 括

1. 「ヨヒムビン」ハ一定量(0.005 g pro Kilo 以上)ニ至レバ血液凝固時間ヲ短縮セシム。然ルニ本物質ハ直接血液ニ加フルモ其凝固時間ニ影響ヲ及ボサズ。
2. 「ヨヒムビン」ハ上述ノ量ニテ血清中ノ「トロンビン」含量竝ニ血漿中ノ「フィブリノゲン」含量ヲ増加セシム。カカル凝固要素ノ消長ハ凝固時間ノ變化ト略ボ平行ス。
3. 「ヨヒムビン」ハ以上ノ作用ヲ呈セザル少量ニ於テ、少量ノ「アドレナリン」ノ凝固催進作用ヲ抑制又ハ轉向セシム。即チ本物質ヲ以テ處置後、「アドレナリン」ハ其作用ヲ發揮セザルカ又ハ凝固時間ノ延長竝ニ「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」量ノ減少ヲ惹起ス。
4. 「ヨヒムビン」ハ凝固時間延長、「フィブリノゲン」増加竝ニ「トロンビン」減少ヲ惹起スル「ピロカルピン」ノ作用ニ對シテハ何等影響ヲ及ボサズ。
5. 「ヒニーン」モ一定量(0.03 g)ノ注射ノ場合ニハ血液凝固時間ヲ短縮セシメ、大量ノ際ニハ初期ノ凝固時間延長ヲ惹起ス。而シテ血液自身ニ附加スル際ニハ、一定濃度以上ニ於テ血液凝固ヲ著明ニ抑制ス。
6. 「ヒニーン」ノ一定量ハ僅ニ「トロンビン」竝ニ「フィブリノゲン」量ヲ増加セシム。而シテ大量ハ「トロンビン」量ヲ減少セシメ、「フィブリノゲン」量ヲ時ニ減少セシム。
7. 「ヒニーン」ハ血液凝固時間、「トロンビン」竝ニ「フィブリノゲン」含量ニ對スル「アドレナリン」ノ作用ヲ抑制又ハ轉向セシム。

結 論

以上實驗成績ニ據レバ、之等兩物質ハ少量ニテ交感神經催進纖維末端ヲ麻痺シテ、「アドレナリン」ノ血液凝固性催進作用ヲ抑制又ハ轉向セシムル作用ヲ有スルト同時ニ、夫レヨリ大量ニテ更ニ末梢部ヲ刺戟シテ凝固要素產生ヲ催進シ、以テ血液凝固性ヲ亢進セシムル作用ヲ有スト考ヘラル。是レ「ヨヒムビン」及ビ「ヒニーン」ガ滑平筋諸臟器ニ於テ、交感神經催進纖維末端ヲ麻痺スルト共ニ、筋質自身ニ對シテモ刺戟的ニ作用スト云フ事實ニ甚ダ興味アル一致點ヲ示ス。而シテ之等兩物質ハ以上ノ點ニ就テハ甚ダ類似スルト雖モ、「ヒニーン」ガ大量ニテ著明ナル凝固抑制作用ヲ有スルニ、「ヨヒムビン」ハ之ヲ有セザル點ニ於テ異ルヲ觀ル。(4. 2. 25. 受稿)

文 獻

- 1) Baermann, Münch. med. Wochenschr., Bd. 56. S. 2319, 1909. 2) Hildebrandt, Hefter's Pharmakologie. 3) Pflüger u. Zuntz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 10, S. 363, 1875. 4) Starkenstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., Bd. 10, S. 78, 1912. 5) 山本, 京都醫學會雜誌, 13 卷, 119 頁, 大正 4 年; 臨牀醫學, 3 卷, 981 頁, 大正 3 年. 6) 近藤, 日新醫學, 7 卷, 1753 頁, 大正 6 年. 7) 岡本, 京都帝國大學紀要, 2 卷, 307 頁, 大正 6—7 年. 8) 藤田, 岡山醫學會雜誌, 453 號, 1545 頁, 昭和 2 年. 9) Hamet, Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. Bd. 3, S. 1274. 10) 山内, 岡山醫學會雜誌, 39 年, 1789 頁, 昭和 2 年. 11) 山内, 岡山醫學會雜誌, 461 號, 昭和 3 年. 12) Langecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 118, S. 49, 1926. 13) 今橋, 岡山醫學會雜誌, 40 年, 6 號, 1136 頁, 昭和 3 年. 14) 田中, 岡山醫學會雜誌, 第 40 年, 4 號. 15) Oberwarth, Virchow's Arch., Bd. 153, S. 292, 1898. 16) Cannon u. Gray, Amer. Journ. Physiol., Vol. 34, P. 232, 1914. 17) Grabfield, ebenda Vol. 42, P. 46, 1916. 18) 田中, 岡山醫學會雜誌, 40 年, 6 號, 1103 頁, 昭和 3 年. 19) Maurel, zit. nach Hefter's Pharmakologie. Bd. II.

Kurze Inhaltsangabe.

**Über den Einfluss von Yohimbin und Chinin
auf die Adrenalinwirkung hinsichtlich der Gerinnbarkeit des Blutes.**

Von

Hisashi Tanaka.

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

Eingegangen am 25. Februar, 1929.

Von Standpunkt der neueren Erkenntnis über die spezifische Beziehung des Yohimbins sowie Chinins zum Adrenalin, dass nämlich die ersteren bei verschiedenen glattmuskuligen Organen zwar allein angewandt erregend wirken, aber bei Mitwirkung von Adrenalin die erregende Wirkung des letzteren aufheben oder sogar oft umkehren, schien es von grossem Interesse zu sein, die Frage klarzustellen, ob ein derartiger Antagonismus auch gegenüber der Gerinnbarkeit des Blutes in vivo besteht.

Die Resultate lassen sich, wie folgt, zusammenfassen.

1. Obwohl Yohimbin keine Wirkung auf die Gerinnbarkeit des Blutes *in vitro* zeigt, so vermag es dieselbe *in vivo* in den Dosen 5—8 mg pro kg. Kaninchen anschliessend an die intravenöse Injektion ziemlich hochgradig zu beschleunigen.

2. Yohimbin vermehrt den Thrombiningehalt im Serum und den Fibrinogengehalt im Blutplasma.

3. Wenn kleine Dosen von Yohimbin (1—3 mg. p. kg.), welche auf die Gerinnungszeit keinen Einfluss ausüben, mit Adrenalin kombiniert werden, so verhindert das Yohimbin die gerinnungsfördernde Wirkung und die den Thrombin- und Fibrinogengehalt vermehrende Wirkung des Adrenalins beträchtlich oder kehrt sie sogar um.

4. Yohimbin übt auf die gerinnungshemmende Wirkung des Pilokarpins keinen Einfluss aus.

5. Chinin verkürzt in den Dosen von etwa 0.03 g. p. kg. bei der intravenösen Injektion die Gerinnungszeit des Blutes *in vivo*, während durch grosse Dosen, wie 0.05 g, fast immer eine Verzögerung der Gerinnung verursacht wird.

6. Chinin (in Dosen wie 0.03 g, p. kg) lässt den Thrombin- und Fibrinogengehalt mässig zunehmen, bei grossen Dosen bedingt es dagegen eine Verminderung dieser beiden Komponenten.

7. Durch kleine Dosen wird die durch Adrenalin bedingte Verkürzung der Gerinnungszeit und Vermehrung des Thrombin- und Fibrinogengehaltes fast vollständig gehemmt oder umgekehrt.

Aus diesen Tatsachen kann geschlossen werden, dass das Wesen der Förderung der Gerinnbarkeit des Blutes durch Yohimbin und durch Chinin in der Vermehrung der Blutgerinnungskomponenten zu suchen ist, ferner, dass diesen Substanzen die lähmende Wirkung der sympathischen Nervenendapparate zukommt und dadurch die Hemmung oder Umkehrung der Adrenalinwirkung hinsichtlich der Blutgerinnbarkeit verursacht wird. Diese beiden Gifte verhalten sich also in diesen Punkten sehr ähnlich, aber betreffs der direkten Wirkung auf das Blut nicht gleichartig.

