

# 藥物學的ニ窺ヒタル血液凝固ノ 調節機轉ニ關スル研究

## 其 2 交感神經毒ノ血液凝固ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥物學教室 (主任奥島教授)

田 中 龜

(本論文ハ昭和 2 年 4 月第 6 回大日本生理學會ニ於テ發表セリ)

血液ノ凝固現象ハ 1861 年 Alex. Schmidt<sup>1)</sup> 氏ニ據リ詳細ナル研究業績發表セラレ、此現象ヲ酵素機轉ト見做サレテ以來、幾多ノ研究家<sup>2)</sup> ニヨリテ種々ノ學說ノ樹立ヲ見ルニ至レリ。從ツテ之等ニヨリ血液凝固機轉上或點ニ於テハ充分ナル證明ヲ與ヘラレタリト雖モ、反對ニ又益々不明ナル問題ヲモ齎シ、爲ニ現今尙ホ幾多ノ研究ノ餘地存スルモノノ如シ、就中主トシテ論及セラレタルモノハ流血中ニ存在スル凝固要素ノ種類又ハ抑制素ノ存在竝ニ其形成所ニ關スル問題ナリキ。

今當該問題ニ關スル諸氏ノ研究報告ヲ涉獵スルニ「フィブリノゲン」(Müller<sup>3)</sup>, Doyon, Gautier u. Morel<sup>4)</sup>, Langstein u. Mayer<sup>5)</sup>, Morawitz u. Rehn<sup>6)</sup>, Nolf, Whipple u. Hurwitz<sup>7)</sup>, 前田<sup>8, 9)</sup> 諸氏)「トロンピン」ノ母體(C. K. Drinker u. K. R. Drinker<sup>10)</sup>, 山田<sup>11)</sup>, Stephan<sup>12, 13)</sup> 諸氏)及ビ「アンチトロンピン」(Nolf, Howell<sup>14)</sup> 諸氏)ノ形成所トシテ網狀内皮細胞系統ガ重大ナル役目ヲ演ジ、特ニ肝、脾臟ガ最も關係深キヲ知ル。然レドモ之等凝固要素產生ニ對スル調節機轉又ハ神經ノ主宰ニ關シテハ如何ト云フニ、末ダ研究寥寥タルモノニシテ、尙ホ明快ナル推論ノ行ハレタルヲ觀ズ。然レドモ、カカル神經ノ調節ノ存在ヲ想像スベキ業績ハ既ニ僅ニ散見ス。

Cannon 及ビ Mendenhall<sup>15)</sup> 氏ハ猫ニ於テ内臟神經ヲ刺戟スレバ、血液凝固ヲ催進セシムルコトヲ認メ、Contjean 及ビ Gley 氏ハ内臟神經叢ヲ障碍シ置ク時ハ「ペプトン」ノ靜脈内注入ヲ施行スルモ血液ヲ不凝固性タラシムル能ハズト報ジ、又 Adler<sup>16)</sup> 氏ハ臨牀的ニ卵巢機能ト自律神經竝ニ血液凝固トノ關係ヲ檢シ、特發性子宮出血患者ハ Eppinger 及ビ Hess 氏ノ所謂迷走神經緊張ノ状態ニアリト云ヘリ。更ニ後述ノ如ク「アドレナリン」ガ血液凝固ヲ催進スルコト闡明セラレ、Cannon<sup>17)</sup> 氏ハ是レ「アドレナリン」ガ肝臟(又ハ内臟)ヲ刺戟シテ、凝固要素ノ多量ヲ血液中ニ移行セシムル爲ナラント想像シ、Grabfield<sup>18)</sup> 氏ハ「プロトロンピン」ノ產生増加ニアリト云ヘリ。又 Edgard<sup>19)</sup> 氏ハ「ヒヨリン」竝ニ其誘導體ノ如キ副交感神經毒ガ血液凝固ニ對シ抑制的ニ作用シ、是レ「トロンピン」形成ヲ抑制スル爲ナラント云ヘリ。

仍リテ余ハ血液凝固ト自律神經系トノ關係ニ就テ攻究セント志シ、種々ナル神經毒殊ニ「アドレナリン」及ビ其類似體、「ピロカルピン」、「アセチールヒヨリン」、「アトロピン」ノ如キ交感、副交感神經ノ興奮又ハ麻痺ヲ窺知スルニ當リ缺クベカラザル藥物ニ就テ、之等藥物ガ凝固

時間竝ニ凝固要素又ハ抑制素ノ含量ニ及ボス影響ヲ精査シ、藥物學的見地ヨリ、血液凝固ニ對スル自律神經ノ關係ヲ明カニセントセリ。茲ニハ先ヅ交感神經毒ナル「アドレナリン」竝ニ其類似體ニ關スル研究ヲ報告スベシ。

抑モ、副腎「エキス」又ハ「アドレナリン」ガ血液凝固ニ對シ一定ノ交渉ヲ有スルコトハ周知ノ事實ニシテ、之ニ關スル主要ナル文獻ヲ摘録スレバ次ノ如シ。

1903年 Vosburg u. Richards<sup>20)</sup> 氏等ガ犬ニ就テ「アドレナリン」過血糖ノ原因ニ就テ研究中血液凝固時間ノ短縮セルヲ認メ、該現象ハ血糖増加ニヨリ惹起セララルモノナリトセリ。然ルニ後 Wiggers<sup>21)</sup> 氏ハ5頭ノ犬ニ就テ實驗シ、本物質ハ動物體內ニ注入スルモ亦血液自身ニ加フルモ何等凝固時間ヲ促進セズト云ヘリ。然ルニ又 R. Von den Velden<sup>22)</sup> 氏ハ Wiggers 氏ニ反シ、動物體內殊ニ皮下竝ニ經口ノニ投與スル際ニハ、短縮ノニ作用スルコトヲ報ジ、且試験管内ニ於テ血液ニ加フルモ亦凝固時間ヲ短縮セシムト云ヘリ。同氏ハ本物質ノ該作用ヲ一部ハ血液自身ニ對スル直接作用ニ歸セシムルモ、大部分ハ正常循環ヲ防グ血管收縮ト、夫レニヨリ惹起セララル血液組織間ノ平衡障礙ノ結果、凝固促進物質ガ血液中ニ移行スル爲ナラント結論セリ。更ニ同氏ハ鼻出血患者ノ鼻粘膜上ニ塗布シテ得ル所ノ止血ノ效果ヲ彼自身ノ説ヲ以テ説明セリ。然ルニ Dale 及ビ Dixon<sup>23)</sup> 氏等ハ該報告ヲ確證セントシテ口腔内適用ノ再試ヲ施行シ、全然效果無キヲ認メタリ、Cannon 及ビ Gray 氏等ハ「アドレナリン」ヲ皮下竝ニ靜脈内ニ注入スル時ハ血液凝固時間ハ短縮的ニ影響セラレ、之ニ反シ大量ノ靜脈内注入ハ凝固時間ヲ延長セシムルガ如シト報告セリ。而シテ其本態ハ Velden 氏ノ所説ニ反シ、本物質ハ血液自身ニ加フルモ凝固時間ニ影響セザルコト、前半身動物(Anterior animal, 結紮ニヨリ横隔膜下ノ循環ヲ阻止セルモノ)ニ注入スル時ハ凝固時間ヲ短縮セシメザルコト竝ニ「デキストローゼ」ノ注入ハ血液凝固時間ニ影響ヲ及ボサザルコト等ニヨリ、「アドレナリン」ハ血液ニ對スル直接作用ヲ有セズ、血糖ノ増加、血管收縮モ其作用本態ニ非ズシテ、是レ實ニ本物質ガ肝臟(或ハ内臟?)ヲ刺戟シテ要素ヲ増加セシムル爲ナラトシテ想像シ、門下生 Grubfield 氏ハ後ニ、「プロトロンビン」ノ増加ヲ認メタリ。

斯クノ如ク本物質ノ血液凝固ニ對スル影響ニ就テハ、尙ホ一致セザル點アルノミナラズ、他ノ凝固要素又ハ抑制素ニ對スル作用ニ就テハ未ダ明カナラザル點多シ。仍リテ余ハ凝固時間ニ對スル影響ヲ精査スルト共ニ諸種凝固要素量ニ及ボス影響ヲ檢シ、尙ホ「アドレナリン」ノ他ノ生理的作用トノ關係ヲモ明カニセントセリ。

他方ニ於テ之等物質中ニハ現今止血劑トシテ應用セラレツツアルモノ存スルヲ以テ、之等物質ニ就テ、此種ノ實驗ヲ爲スハ、其作用本態ノ一ヲ闡明ニスル上ニ於テ亦治療的應用上ニ於テモ、重大ナル意義ノ存スルモノナリト思惟ス。

## 實驗方法竝ニ材料

1. 「フィブリノゲン」、「トロンビン」及ビ「アンチトロンビン」ノ測定竝ニ血液凝固時間測定ハ鑿ニ報告セル余ガ案出又ハ改良セル方法ヲ以テ先ニ記載ノ注意ノ下ニ施行セリ。

2. 試験管内血漿凝固時間測定法、毒物投與ニヨル血液凝固時間ノ變化ガ血液自身ニ對スル直接作用ニ非ザルカラ知ランガ爲ニハ、試験管内ニ採取セル血液ニ就テ毒物ノ影響ヲ檢セザルベカラズ。本法ハ此目的

ニ供セシモノナリ。即チ家兎頸動脈ヨリ採取セル血液9分ニ對シ、4% 枸橼酸「ナトリウム」、又ハ2% 蔞酸「ナトリウム」1分ヲ加ヘテ凝固ヲ防止シ、直ニ遠心器ニテ血漿ヲ分離ス。此血漿0.5及ビ2.0ccニ種々ノ分量ノ毒物(食鹽水溶液)ヲ加ヘ、後鹽化「カルシウム」液ヲ附加シテ、其凝固時間ヲ測定シ、附加セシ藥物溶液量ト等量ノ0.85% 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。此際渡邊<sup>24)</sup>、正木<sup>25)</sup>氏等ノ謂ヘル如ク、「カルシウム」ノ附加量ニハ充分ナル注意ヲ要スル所ニシテ、余ハ枸橼酸血漿0.5ccニ對シテハ5%「カルシウム」1滴、2.0ccニ對シテハ2滴ヲ使用シタリ。蔞酸血漿0.5ccニ對シテ0.5%「カルシウム」2滴、2.0ccニ對シ5%「カルシウム」1滴ヲ使用シタリ。余ノ實驗ニヨレバ、斯クノ如キ量最モ適スルヲ認メタリ。

3. 試驗動物ハ專ラ家兎ヲ用ヒタリ。動物ニ就テ注意スベキ最モ大切ナルコトハ妊不妊ナリ。而シテ動物ノ妊不妊ヲ知ルハ時ニ甚ダ困難ナルコトアルヲ以テ、多クハ雄性動物ヲ選ベリ。飢餓、飽滿ノ状態ハ大ナル影響ヲ及ボサズト報告セルモノアルヲ以テ、余ハ前日ノ晩食ヲ與ヘテ當日ノ試驗終了マデ食物ヲ與ヘザルコトトセリ。

4. 實驗ニ供セシ藥物ハ、周知ノ交感神經毒竝ニ其類似體ナリ。注射量ハ體重1Kgニ對シ0.1乃至0.3ccト爲シ、總テ耳靜脈ニ徐々ニ注射セリ。Velden氏ハ生理的食鹽水ノ0.8ccヲ人間ニ注射スルニ、既ニ50%ノ凝固時間短縮ヲ惹起セシメ得タリト報ゼリ。然レドモ、多クノ實驗者(赤井<sup>26)</sup>、中島<sup>27)</sup>等)ノ示所ハ總テ斯クノ如キ少量ハ影響ヲ及ボサズト云フニアリ。余ハ念ノ爲ニ、蒸餾水竝ニ0.85% 食鹽水ヲ體重1Kgニ對シ、0.1乃至0.5ccヲ注入シテ凝固時間ヲ檢シタルニ、毫モ影響セラレザルヲ認メタリ。以下實驗ニ記載セル藥物ノ分量ハ動物體重1Kgニ對スル分量ナリ。

## 第1章 「アドレナリン」

### 第1節 生體內注入ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

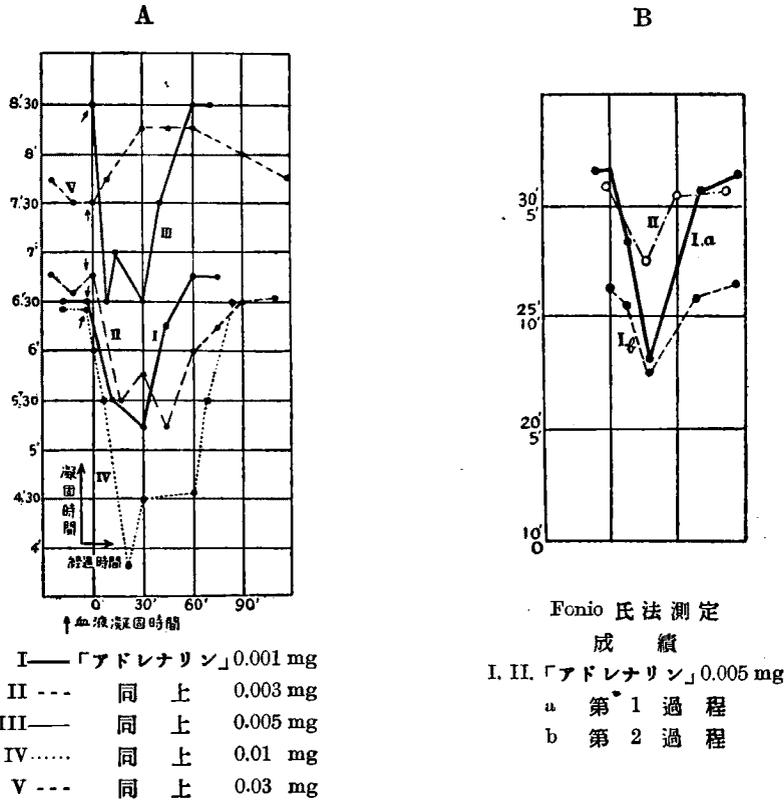
「アドレナリン」0.001mgヲ注入スルニ、約40分間持續スル凝固時間ノ短縮ヲ惹起シ、0.003mgノ際ニハ其最大短縮率20.7%ヲ算シテ前ノ場合ト大差無キモ、持續時間ハ僅ニ延長セラレシガ如キ感アリ。更ニ注入量ヲ増加シテ0.005mgトスレバ、血液凝固時間ハ著シク短縮セラル、今以上ノ量ニ就テ、Fonio氏法ヲ以テ檢スルニ、全ク同一結果ヲ收メ得タリ。ヨリ大量0.01mgヲ注入スル時ハ初期凝固時間延長ヲ認ムルコトアルモ、多クハ初メヨリ短縮スルヲ認メタリ。而シテ其最大短縮率ハ46.2%即チ凝固時間ハ注入前ニ比シテ約半減ス。

更ニ0.03—0.05mgノ大量ヲ注入スレバ、凝固時間ハ短縮セズ却ツテ延長ス。

成績ヲ圖示スレバ、第1圖ノ如シ。

以上實驗成績ニ徴スルニ、0.001乃至0.005mgノ少量ノ注入ハ血液凝固時間ニ對シ短縮的ニ、0.01mgノ際ニハ一時的遲延後短縮的ニ作用スルコトアルモ、多クハ初メヨリ短縮的ニ作用シ、0.03—0.05mgノ如キ大量ニ至リテハ全然遲延的ニ作用スルコトヲ知ル。

第 1 圖



第 2 節 試験管内附加實驗

前述ノ如ク Velden 氏ハ Wiggers 氏ニ反シテ、「アドレナリン」ハ血液ニ加フルモ其凝固時間ヲ短縮セシムト報ジ、Cannon 及ビ Gray 氏等ハ之ガ反證ヲ舉ゲタリ。今氏等ノ方法ヲ見ルニ、豫メ「アドレナリン」ヲ充セル「カニウレ」ヲ空ニシテ、夫レニ血液ヲ充シ、其凝固時間ヲ、新シキ「カニウレ」ニ採取セル血液ノ凝固時間ト比較シテ檢セリ。余ハ斯クノ如ク諸氏ノ實驗成績ノ一定セザルニヨリ、尙ホ、量的ニ詳細ナル實驗ヲ施行スルノ必要ヲ感ズルト共ニ、本物質生體內注入ノ凝固時間ニ及ボス影響ノ本態ヲ闡明ニスル上ニ必要ナリト思考シタルヲ以テ、血漿ニ種々分量ノ本物質ヲ加ヘ、其凝固時間ヲ檢シタリ。

其成績ニ據レバ(第 1 表)本物質ノ種々ノ量ヲ蓰酸並ニ枸橼酸血漿 0.5 及ビ 2.0 cc ニ加フルモ其凝固時間ハ毫モ對照ニ比シテ異ル所ナシ。即チア「ドレナリン」ハ血漿凝固時間ニ對シ、直接何等影響ヲ及ボサズ。由是觀之、「アドレナリン」ノ生體內注入ニヨル血液凝固時間ノ變化ハ、本物質ガ血液中ニ増加シタルニ因ル直接作用ニ非ズシテ、本物質注入ニヨル生體反應ノ結果ナルベシ。

第 1 表

試験管番號	「ア ド レ ナ リ ン」				對 照
	濃 度	使 用 量	枸橼酸血漿量	凝 固 時 間	凝 固 時 間
1	0.00001%	0.1 cc	0.5 cc	6' 30''	6' 30''
2	0.0001 %	〃	2.0	8' 30''	8' 30''
3	0.0001 %	〃	0.5	5' 15''	5' 30''
4	0.001 %	〃	2.0	6' 00''	6' 00''
5	0.005 %	〃	0.5	5' 30''	5' 30''
6	0.01 %	〃	2.0	7' 30''	7' 30''
7	0.01 %	〃	0.5	6' 00''	6' 00''

### 第 3 節 二三ノ既知作用ガ凝固時間ニ對スル作用ニ關係アリヤ

次ニ余ハ「アドレナリン」ノ二三既知作用ト其凝固能進作用トノ關係ノ有無ヲ精査セント欲シタリ。

#### 第 1 項 體溫ニ及ボス影響

體溫ノ血液凝固時間ニ關係アルハ周知ノ事實ニシテ、余ハ前報告ニ於テ豫備實驗トシテ、溫刺家兔ニ於テ此關係ヲ精査セリ。他方「アドレナリン」ノ體溫ニ及ボス作用ニ就キ、文獻ニ徴スルニ、多クノ實驗者ハ本物質ノ皮下竝ニ靜脈内注入ハ體溫ヲ上昇セシムト報告セルニ反シ、下降セシムト云ヘル者モ亦少カラズ。

Freund<sup>28)</sup>、Döblin 及ビ Fleischmann<sup>29)</sup> 氏等ハ「アドレナリン」ノ體溫ニ及ボス影響ハ本物質ノ量ニ關係スルモノナリト云ヘリ。即チ Freund 氏ニ據レバ、本物質ヲ家兔ノ耳靜脈ニ注入スル際ニハ、少量ハ體溫ヲ上昇セシムルモ、大量ハ反對ニ下降セシムト云ヒ、Döblin 及ビ Fleischmann 氏ハ 0.05 mg ハ體溫ニ無影響ナルカ、或ハ下降セシムト云ヒ、而シテ下降セシムル量ハ 0.075 乃至 0.15 mg ナリト報ゼリ。近藤<sup>30)</sup> 氏ハ靜脈内注入ニ於テ 0.1 mg ノ際僅ニ體溫ヲ下降セシムト云ヘリ。最近當教室ノ山内<sup>31)</sup> モ、「アドレナリン」ハ體溫降下作用アルコトヲ認め、該作用ハ間腦切斷ニヨリ體溫調節中樞ヲ除外シテ後モ現ハルルニヨリ、其末梢作用ナルコトヲ主張セリ。

以上ノ如ク本物質ノ體溫作用ニ關スル成績實驗者ニヨリテ異ナルト雖モ、Freund 氏等ノ成績ニシテ果シテ眞ナラバ、「アドレナリン」ノ血液凝固ニ及ボス影響ハ、此體溫作用ニ基クモノニ非ザルヤヲ疑ハシム。仍リテ余ハ「アドレナリン」ノ體溫ニ及ボス影響ヲ檢シ、本物質ニヨル血液凝固時間ノ變化トノ間ニ如何ナル關係アルヤヲ知ラント欲セリ。

余ハ 0.001—0.1 mg ヲ耳靜脈ニ注入シテ檢シタリ。其成績ニ據レバ、第 2 表ニ見ルガ如ク、0.001 乃至 0.01 mg ノ注入ハ何等體溫ニ影響ヲ及ボサズ。然ルニ量ヲ増シテ、0.03 乃至 0.1 mg ヲ注入スレバ、注入後 2 時間乃至 2.5 時間ハ體溫ニ影響ヲ及ボサザルモ、爾後漸次僅ニ下降セシム、

第 2 表

動物番號	1		2		3		4	
體 重	2400 g		1600 g		1650 g		1760 g	
注	經過時間	體 温	經過時間	體 温	經過時間	體 温	經過時間	體 温
入 前	11h 05'	38°5	11h 00'	38°7	10h 55'	39°0	11h 45'	38°9
	45'	38°5	40'	38°7	11h 35'	38°6	12h 05'	38°8
注 入 量	12h 05'—0.1 mg		12h 00'—0.03 mg		55'—0.01 mg		10'—0.001 mg	
注 入 後	15'	38°5	10'	38°6	12h 05'	38°7	20'	38°9
	30'	38°6	25'	38°6	20'	38°8	35'	38°8
	1h 10'	38°8	45'	38°7	40'	38°8	55'	38°7
	50'	38°7	1h 10'	38°7	1h 00'	38°9	2h 05'	38°7
	2h 40'	38°2	45'	38°6	20'	38°9	35'	38°8
	3h 10'	38°0	2h 35'	38°7	40'	39°0	55'	38°8
	40'	37°8	3h 35'	38°1	2h 00'	39°1	3h 05'	38°9
	4h 10'	37°5	4h 05'	37°9	30'	39°0	35'	38°8
40'	37°6	35'	38°1	3h 00'	38°9			

即チ「アドレナリン」ノ静脈内注入ハ曩ニ著明ナル凝固促進作用ヲ呈シタル如キ、少量ノ際ニハ體温ニ影響ヲ及ボスコト無キモ、大量ノ際ニハ僅ニ下降セシムレドモ、ソハ時間ノ經過後ニ起ルノミ。是レ山内ノ成績ト全ク一致ス。

由是觀之、前述ノ少量ノ際ニハ大量ノ際ニ於ケル「アドレナリン」ノ血液凝固時間ニ及ボス短縮並ニ遲延作用ハ、其體温ニ及ボス影響ト毫モ關係スルコト無キヲ知ル。

### 第 2 項 白血球總數ニ及ボス影響

Morawitz, Mayer, Langstein 氏等ハ白血球ノ増加ト「フィブリノゲン」トハ比例スト報ジ、又從來多クノ研究者ハ血液凝固時ノ短縮、遲延ニハ白血球ノ増減が大ナル役目ヲ演ズト考ヘ居ルヲ以テ、「アドレナリン」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響ヲ檢シタル同一動物ニ就テ、白血球數ニ及ボス作用ヲ研究スルハ徒爾ナリトセズ。

Frey<sup>32)</sup> 氏ニ據レバ、本物質ハ家兎ニ注射スレバ常ニ白血球ヲ増加セシムト、又 Schmenker<sup>33)</sup> 氏等ハ注射後短時間増加セシムト云ヘリ。高折<sup>34)</sup> 氏ハ 0.001 g 及ビ 0.00025 g ノ量ニ就テ家兎 3 頭ヲ用ヒテ實驗シ、0.001 g ノ際ニハ初メヨリ増加シ、0.00025 g ノ際ニハ注射後短時間減少後増加スト。其他本問題ニ關スル文献ハ枚擧ニ遑アラズ。然レドモ余ノ目的ハ之等大量ノ作用ニ非ズシテ 0.001 mg 乃至 0.05 mg ノ作用ヲ知ルニ存ス。

實驗方法ハ通常記載ノ注意ノ下ニ血液ヲ耳靜脈ヨリ採取シ、Tomä-Zeiss 計算器ヲ用ヒテ其總數ヲ測定セリ。

0.001乃至0.003 mgノ注射ノ際ニハ、注射後4時間之ヲ測定觀察スルニ、影響無キコトアリ。又注入後一過性ノ増加ヲ示スコトアリ。0.005 mgニ及ベバ、影響ヲ及ボサザルコト並ニ持續的ニ増加スルコトアリ。更ニ大量0.03—0.05 mgヲ注入スレバ、白血球數ハ初メヨリ増加セルモノ、初メ2時間變化無クシテ後増加セルモノアリ (第3表)。

第 3 表

動物體重 性	1660 g ♂		1650 g ♂		1630 g ♂		2000 g ♂		1880 g ♂	
	經過時	白血球數	經過時	白血球數	經過時	白血球數	經過時	白血球數	經過時	白血球數
注射前	10h 30'	9500	10h 00'	12750	10h 25'	8830	9h 30'	8390	1h 00'	9280
注射量	50'—0.001 mg		25'—0.001 mg		40'—0.003 mg		55'—0.005 mg		20'—0.005 mg	
注 射 後	11h 05'	9030	40'	17750	55'	9080	10h 10'	8625	35'	13910
	30'	9550	11h 00'	13750	11h 25'	8640	40'	8280	20h 0'	13250
	50'	9430	25'	13000	55'	8750	11h 10'	8590	20'	13750
	12h 20'	9160	50'	12000	12h 10'	8950	55'	8560	50'	10160
	1h 20'	9750			40'	9530	12h 55'	8750	3h 20'	12810
				1h 40'	9660	1h 55'	8250	4h 20'	11130	
								5h 20'	13130	

以上實驗成績ヲ見ルニ「アドレナリン」0.001—0.03 mgノ白血球數ニ及ボス影響ハ個性ニヨリ異ルト雖モ、大體ニ於テ増加的ニ作用スルコトヲ知ル。之ヲ凝固時間ノ變化ト比較スルニ、少量ノ場合ニハ白血球ノ増加ト共ニ血液凝固時間短縮スルヲ見レドモ、大量ニテハ白血球數ノ變化ハ同様ナルニ凝固時間ハ却ツテ延長ス。故ニ「アドレナリン」ニヨル凝固時間ノ變化ハ白血球數ノ増減トハ全クハ一致セズ。故ニ白血球數ノ變化ハ此場合決シテ凝固時間短縮遅延ノ主ナル原因トハ考ヘ得ラズ。

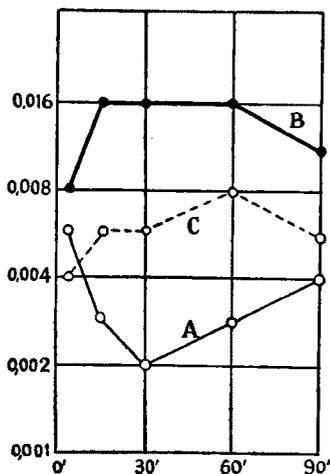
#### 第 4 節 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

##### 第 1 項 「アドレナリン」ノ作用

Grabfield 氏ニ據レバ、本物質ノ静脈内注入ハ、血漿中ノ「フィブリノゲン」量ニ影響ヲ及ボサズト。余ハ詳細ニ實驗セント企テ、前記凝固時間測定成績ニ鑑ミ、夫レヲ短縮セシムル量0.005 mgト、遅延セシムル量0.03及ビ0.05 mgニ於テ實驗ヲ施行セリ。

0.005 gヲ注入セル4例ニ就テ見ルニ、2例ハ「フィブリノゲン」ヲ増加セシメ、即チ注入後15分ニシテ既ニ増加ヲ示シ30分乃至80分ニシテ最高ニ達シ爾後漸次舊ニ復ス。然レドモ、他ノ2例ハ無影響ナリキ。然レドモ、0.03及ビ0.05 mgノ注入ノ際ニハ「フィブリノゲン」ハ常ニ増加セリ (第2圖A參照)。但シ0.05 mgヲ注入セル4例中1例ハ減少セルヲ認メタリ。

第 2 圖



最小有效「フィブリノゲン」濃量  
(小ナル程「フィブリノゲン」含量大ナリ)

A = 「アドレナリン」0.05 mg

B = 「アドレナリン」0.05 mg + 「アトロピン」0.005 g

C = 「アドレナリン」0.05 mg + 「ヨヒンビン」0.001 g

要之、「アドレナリン」注入ノ「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響ハ Grabfield 氏ノ云ヘル如ク無影響ナルモノニ非ズシテ、少量ノ際ハ時トシテ影響ヲ及ボサザル場合アルモ、概シテ云ヘバ 0.005 mg ヨリ 0.05 mg ニ至ル迄、「フィブリノゲン」ヲ増加セシム。而シテ 0.05 mg ノ注入ノ際時トシテ減少セシムル場合アリ。

## 第 2 項 「アドレナリン」ノ「フィブリノゲン」増加作用ト他薬トノ關係

### a. 「アトロピン」トノ關係

余ハ本實驗ニ於テ、以前本物質ノ單獨作用ヲ檢セル同一動物ニ就テ、硫酸「アトロピン」ヲ前以テ注射シ置キ、後ニ本物質ヲ注入シテ、其固有作用ガ如何ニ影響セララルカラ檢セントセリ。

0.003 及ビ 0.005 g ノ「アトロピン」ヲ注入後一定時間即チ 3 分乃至 5 分ヲ經テ、「アドレナリン」ノ 0.005 乃至 0.05 mg ヲ注射スルニ、「アドレナリン」ノ「フィブリノゲン」増加作用ハ發現セザルノミナラズ、反ツテ殊ニ 0.05 mg ノ際ニハ殆ド常ニ「フィブリノゲン」ハ減少セリ (第 2 圖 B)。

即チ「アドレナリン」ノ「フィブリノゲン」増加作用ハ、「アトロピン」ノ前處置ニヨリテ少量ノ場合ハ抑制セラレ、大量ノ場合ハ轉向セラル。

### b. 「ヨヒンビン」トノ關係

「アドレナリン」ノ「フィブリノゲン」増加作用ト「ヨヒンビン」トノ關係ニ就テハ、余ハ「ヨヒンビン」ノ血液凝固ニ及ボス影響ニ就テノ研究中ニ「ヨヒンビン」モ亦「アトロピン」ト同様ニ「アドレナリン」ノ「フィブリノゲン」増加作用ヲ抑制又ハ轉向セシムル事ヲ認メタリ。

即チ 0.0005 乃至 0.001 g ノ「ヨヒンビン」ヲ注入後「アドレナリン」0.005 mg ヲ注射スルニ、「アドレナリン」ノ作用ハ抑制セラレテ發現セズ。更ニ「アドレナリン」0.05 mg ヲ注入スル際ハ、殆ド常ニ轉向セラル (第 2 圖 C)。

### 第 3 項 「アドレナリン」ノ作用機轉ニ就テ

今、「アドレナリン」ノ「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響ヲ介シテ「フィブリノゲン」產生機轉ヲ考察シ、次ノ如キ推論ヲ下サント欲ス。

「アドレナリン」ガ交感神經ノ末梢、催進纖維竝ニ抑制纖維ヲ刺戟スル作用ヲ有シ、其催進纖維刺戟作用ガ「アトロピン」(岡本、郷原、高折氏等)竝ニ「ヨヒンビン」(山内)ニヨリ、轉向又ハ抑制セラルル事ハ摘出臓器ニ於テ認メラレシ事實ナリ。而シテ余ガ上記實驗ニ於テ施行セシ「アドレナリン」ト「アトロピン」竝ニ「ヨヒンビン」トノ關係ハ上記諸氏ノ實驗成績ニ髣髴タルモノアリ。仍リテ余ハ次ノ如ク推論セントス。

即チ「アドレナリン」ハ交感神經催進纖維ノ刺戟ニヨリ「フィブリノゲン」ノ產生ヲ催進セシメテ、血液中ノ「フィブリノゲン」ヲ増加セシムルト同時ニ、抑制纖維ヲ刺戟シテ產生ヲ抑制シ、血中「フィブリノゲン」ヲ減少セシメントスル作用アリ。然レドモ、常ニ後者ハ前者ニ掩ハレテ發現セズ、唯大量ニ及ビテ時トシテ發現スルコトアルノミ。豫メ「アトロピン」或ハ「ヨヒンビン」ニテ催進纖維末端ヲ麻痺セシメ置ク時ハ、抑制纖維刺戟作用ノミ現ハレ、血中ノ「フィブリノゲン」ハ減少スルモノナラン。

又以上ノ成績ヨリ觀レバ、「フィブリノゲン」產生ハ交感神經ニ於テハ其催進竝ニ抑制纖維ニヨリ主宰セラレ、之等兩纖維ノ緊張平衡ハ「フィブリノゲン」ノ產生機轉ノ調節トナリ得ルモノナルベシ。

### 第 5 節 「トロンピン」量ニ及ボス影響

#### 第 1 項 「アドレナリン」ノ作用

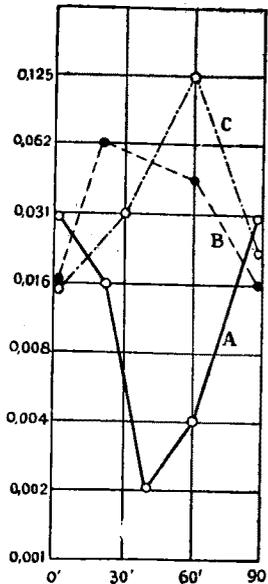
余ハ凝固時間ニ就テノ實驗ニ際シ「アドレナリン」ノ少量ハ之ヲ短縮セシメ、大量ハ遅延セシムルヲ知り、更ニ「フィブリノゲン」量ニ對シテハ殆ド常ニ増加的ノミ作用スルコトヲ認メタリ然ラバ「トロンピン」量ニ對シテノ影響ヤ果シテ如何。

Grabfield 氏ニ據レバ、「アドレナリン」ノ靜脈内注入ハ血中ノ「プロトロンピン」ヲ増加セシムト云ヒ、而シテ其“Prothrombin time”ノ短縮遅延ノ曲線ガ凝固時間ノ夫レトヨク一致スルヲ以テ Cannon 及ビ Gray 氏等ノ所論ヲ借リテ、「アドレナリン」注入ノ凝固時間短縮ノ原因ハ肝臟(或ハ内臟?)ニ作用シテ流血中ノ「プロトロンピン」ヲ増加セシムルニアリト。仍リテ余ハ本實驗ヲ企テ其詳細ヲ極メントセリ。

「アドレナリン」ノ少量 0.003 及ビ 0.005 mg ヲ靜脈内ニ注入スル際ニハ血清中ノ「トロンピン」ハ増量シ來ル。即チ其増量ハ注射後寸時ニシテ始マルモノノ如ク、30 分ニシテ最高ニ達シ 1 時間乃至 1 時間 30 分ニシテ注射前ノ量ニ歸ル(第 3 圖 A 參照)。

次ニ 0.03 及ビ 0.05 mg ノ如キ凝固時間ヲ延長セシムル量ヲ注入スレバ、其成績少量ノ場合ト全く相反シ、「トロンピン」ハ減少ス。其減少ハ 15 分乃至 30 分ニシテ最高ニ達シ、後漸次増加シテ 1 時間乃至 2 時間ニシテ舊ニ復ス(第 3 圖 B 參照)。

第 3 圖



最小有效纖維酵素液量  
(小ナル程酵素含量大ナリ)

A = 「アドレナリン」0.005 mg

B = 「アドレナリン」0.05 mg

C = 「アドレナリン」0.005 mg + 「アトロピン」0.003 g

即チ血清「トロンビン」量ニ及ボス「アドレナリン」ノ影響ハ、少量ハ増加的ニ、大量ハ減少  
的ナリ。而シテ夫レヲ圖示スレバ第3圖ノ如クニシテ、大體ニ於テ凝固時間曲線ト一致スルモノ  
ノ如ク、Grabfield 氏ノ成績トヨク一致スルヲ見ル。然レドモ、余ハ此ノ一事ヲ以テ直ニ「アド  
レナリン」ノ生体内注入ノ血液凝固時間ニ及ボス影響ノ本態ヲ決定スルコト能ハズト信ズ。何ト  
ナレバ、血液凝固時間ノ長短ニハ「フィブリノゲン」ノ増減モ、「アンチトロンビン」ノ消長モ重  
大ナル關係ヲ有スレバナリ。之ニ關シテハ後ノ項ニ於テ記スル所アラン。

### 第 2 項 「アドレナリン」ノ作用ト「アトロピン」トノ關係

余ハ「フィブリノゲン」ニ就テノ實驗ノ際ト同様ナル考ヘノ下ニ、本物質ノ「トロンビン」増加作用ト「アト  
ロピン」トノ關係ヲ檢セントセリ。

「アトロピン」0.002 乃至 0.005 g 注入後一定時間即チ 3 分乃至 5 分ヲ經テ、「アドレナリン」ノ「トロンビ  
ン」ヲ増加セシムル量、即チ 0.003 及ビ 0.005 mg ヲ注入スルニ、全ク固有作用ヲ認ムル能ハザルアリ、又反  
ツテ減少作用ヲ發揮スルアリ。即チ「アトロピン」ノ前處置ハ「アドレナリン」ノ作用ヲ抑制又ハ轉向セシム  
(第3圖C)。然レドモ、「アトロピン」0.003 g 注入後「アドレナリン」0.005 mg ヲ直ニ注入セシ例ニ於テハ、  
「トロンビン」ハ 15 分後ニ僅ニ増加スルモ、30 分後ニハ著シク減少シ、後 60 分乃至 1 時間 30 分ニテ舊ニ近  
ク歸ルヲ認メタリ。

即チ「アドレナリン」ノ「トロンビン」増加作用ハ「アトロピン」前處置ニヨリ抑制又ハ轉向セラ  
ルルヲ知ル。

## 第 3 項 「アドレナリン」ノ作用機轉ニ就テ

以上實驗成績ニ徴シ、「トロンピン」, 從ツテ「プロトロンピン」ノ產生機轉ト「アドレナリン」ノ作用機轉トニ就テ考察スルニ, 「フィブリノゲン」ノ場合ト同様ノ理由ノ下ニ同様ニ説明シ得ラル。即チ「アドレナリン」ノ「トロンピン」増加作用ハ交感神經催進纖維ノ刺戟ニ基因スベク, 而シテ其減少作用ハ神經末端ノ麻痺ニ非ズシテ抑制纖維ノ刺戟ニ因ルベシ。何トナレバ該減少作用ガ神經末端ノ麻痺非ザルコトハ他ノ作用ニ於テ斯クノ如キ量ハ常ニ刺戟的ニ作用セルコト及ビ次ノ事實ヨリ考フルモ首肯シ得ラルベシ。本物質ノ「トロンピン」増加作用ガ「アトロピン」ノ前處置ニヨリテ轉向セラルルハ, 「アドレナリン」ハ 0.003 及ビ 0.005 mg ニ於テ既ニ抑制纖維ヲ刺戟スル作用ヲ有スルモ, 該作用ハ常ニ催進纖維刺戟作用ニ掩ハレテ存シ, 「アトロピン」ニヨリテ後者ヲ麻痺セシメ置ク時初メテ, 前者ノ刺戟作用發現スルモノナリト説明シ得ラル。

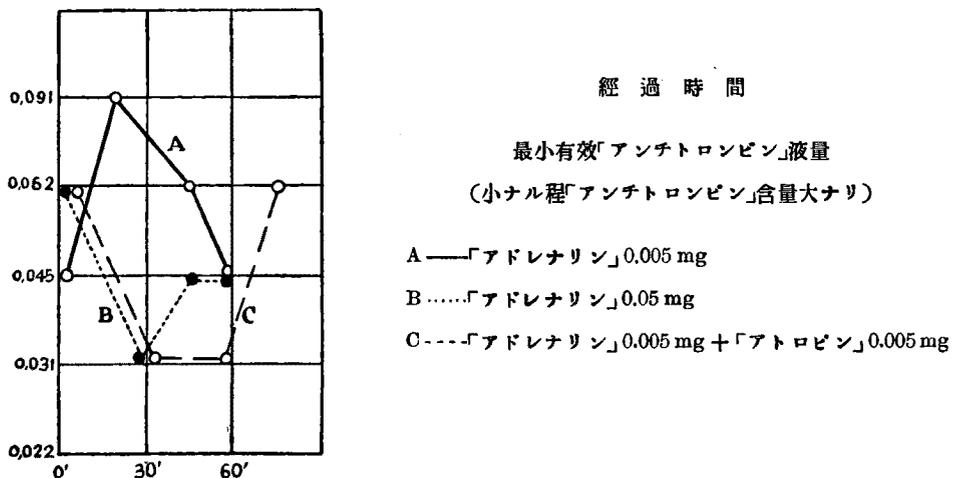
## 第 6 節 「アンチトロンピン」量ニ及ボス影響

## 第 1 項 「アドレナリン」ノ作用

本物質ノ 0.005 mg ヲ注入シ血漿中ノ「アンチトロンピン」量ヲ測定スルニ, 注射後 15 分ニシテ著シキ減少ヲ示シ, 後漸次恢復シテ 1 時間乃至 1 時間 30 分ニシテ注射前ノ價ニ歸ル。本實驗ハ動物 3 例ニ就テ 1 週間ノ間隔ヲ置キテ各 2 回宛行ヒタルモ, 個性ニヨリ, 時期ニヨリテ其減少程度ニ差異アリタルモ, 其減少持續時間ハ略ボ一致セルヲ認メタリ (第 4 圖 A)。

次ニ 0.05 mg ヲ注射スルニ, 「アンチトロンピン」ハ每常増加シ, 該増加ハ注入後 15 分ニシテ最高トナリ, 漸次減少シテ 1 時間乃至 1.5 時間ニシテ恢復スルヲ認ム (第 4 圖 B)。

第 4 圖



即チ本物質ノ「アンチトロンピン」量ニ及ボス影響ハ「トロンピン」ニ及ボス夫レニ反シ, 少量ハ之ヲ減少セシメ, 大量ハ増加セシム。是レ Howell 氏ガ「アドレナリン」ノ可成量ヲ反覆注射

スレバ犬ニ友血病ノ状態ヲ惹起セシメ得ト報ゼルニ徴シ、興味深キ事實ナリト信ズ。

### 第 2 項 「アトロピン」トノ關係

余ハ本物質ノ「アンチトロンビン」減少作用ト「アトロピン」トノ關係ヲ檢セントセリ。即チ「アドレナリン」0.005 mgニヨル減少作用ト「アトロピン」0.003乃至0.005 gトノ關係ヲ檢シタリ。

其成績ニ據レバ、0.005 mgノ「アドレナリン」ヲ「アトロピン」0.003乃至0.005 gノ投與後一定時間即チ3分乃至5分ヲ經テ注射スレバ、其減少作用ハ發現セズシテ毎常「アンチトロンビン」量ヲ増加セシメタリ(第4圖C)。

即チ「アドレナリン」ノ「アンチトロンビン」減少作用ハ「アトロピン」ノ前處置ニヨリ常ニ轉向セラルルヲ知ル。

### 第 3 項 「アドレナリン」ノ作用機轉ニ就テ

以上ニ成績ニ據レバ、「アンチトロンビン」ノ產生ニ向ツテモ、「アドレナリン」ノ作用ハ前ノ場合ト同様ノ理由ノ下ニ同ジク説明シ得ラル。即チ「アドレナリン」ノ少量ノ「アンチトロンビン」減少作用ハ交感神經催進纖維ノ刺戟ニ、増加作用ハ其抑制纖維ノ刺戟ニ基クベシ。而シテ兩作用ハ同時ニ現ハルレドモ、平常ハ前者ノ作用ノミ現ハル。即チ交感神經ノ催進纖維ノ刺戟ガ一方「トロンビン」ヲ増加セシムルト共ニ、他方「アンチトロンビン」ヲ減少セシメテ凝固ヲ催進セシメ、之ニ生理的ニ反スル抑制纖維ノ刺戟ガ兩素ニ對シ恰モ反對ニ作用シテ凝固ヲ益々抑制スルモノト觀ラル。是レ自然ノ妙技ト云ハンカ、實ニ興味アル問題タラズンバアラズ。

## 本章成績ノ摘要

「アドレナリン」ハ少量ヲ注射スレバ、家兔血液ノ凝固性ヲ高メ、大量ニテハ却ツテ之ヲ減ゼシム。此作用ハ採取セル血漿ニ本物質ヲ加フルモ發現セザルガ故ニ、血液ニ對スル直接作用ニ非ズ。又體溫作用ノ結果ニモ非ズ。本物質ノ白血球増加作用トハ少量ノ場合ニハ平行スレドモ大量ノ場合ハ之ニ反スルガ故ニ白血球數ノ變化ハ本作用ノ主因ニ非ザルベシ。之ニ反シ「アドレナリン」ハ少量ノ注入ニヨリ、「フィブリノゲン」ヲ増加セシメ、「トロンビン」ヲ常ニ増加セシメ、「アンチトロンビン」ヲ減少セシム。而シテ大量ハ反對ニ「フィブリノゲン」ヲ増加、時ニ減少セシメ、「トロンビン」ヲ減少セシムルト共ニ「アンチトロンビン」ヲ増加セシム。而シテ以上ノ少量ニヨル凝固要素量ノ變化ハ「アトロピン」(又ハ「ヨヒンビン」)ノ適當量ニヨリ抑制又ハ轉向セラル。以上ノ事實ニヨリ本物質ノ血液凝固ニ及ボス催進又ハ抑制作用ハ、主トシテ其交感神經催進又ハ抑制纖維ニ對スル作用ニ基クモノナリト信ズ。

## 第 2 章 「チラミン」

「チラミン」ハ蛋白分解產物トシテ(Barger 及ビ Wulpole)又麥角ノ一有效成分トシテ(Barger 及ビ Dale)知ラル。今其藥學的作用ヲ文獻ニ徵スルニ、子宮攣縮、血管收縮(Dale 及ビ Dixon<sup>35</sup>)過血糖並ニ糖尿

(Kageyama<sup>36</sup>) 體溫上昇 (Cloetta 及ビ Wunsch<sup>37</sup>) ヲ惹起スル作用ヲ有シ、其作用基ダシク「アドレナリン」ニ類似ス。然レドモ其侵襲點ニ關シテ詳細ナル實驗報告 (富永<sup>38</sup>, 藤田<sup>39</sup>) ヲ通覽スレバ、必ズシモ「アドレナリン」ノ夫レト一致セザルヲ知ルモ、本物質ガ交感神經刺戟作用ヲ有スルコトハ確實ナリ。

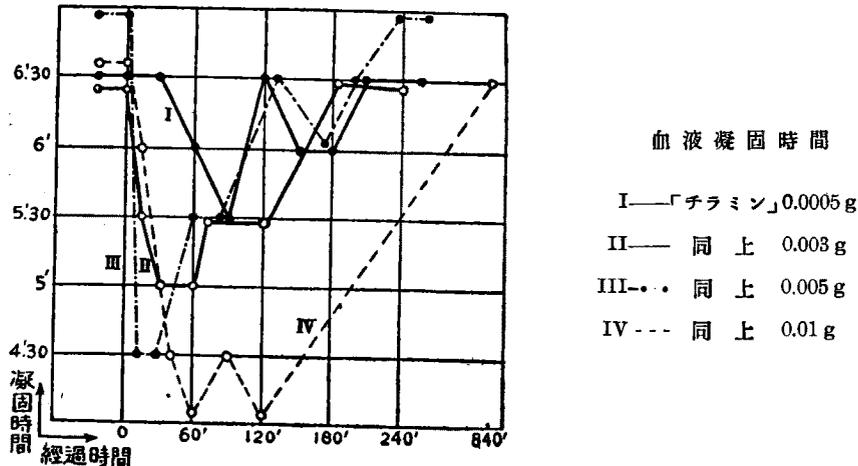
茲ニ於テ、余ハ本物質ガ血液凝固ニ對シ如何ナル影響ヲ及ボスモノナルヤヲ檢スルハ、先ノ「アドレナリン」ノ作用ト關聯シテ甚ダ興味深カルベシト思惟シタレバ、此處ニ實驗ヲ企圖セリ。

### 第 1 節 生體內注入ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

體重 1 Kg ニ對シ、本物質ノ 0.0001 乃至 0.0005 g ヲ注入スルニ、凝固時間ハ殆ド影響セラレズ。

0.001 g ヲ注入スレバ、凝固時間ハ僅ニ影響セラル。0.003 乃至 0.005 g 注入ノ際ニハ比較的著シク短縮シ、其持續時間ハ 3 乃至 4 時間ナリ (第 5 圖 II, III)。更ニ增量シテ 0.01 g ノ大量ニ及ベバ、凝固時間ノ短縮ハ更ニ著シク、其最大短縮率 38.5% ヲ算スルニ至ル (第 5 圖 IV)。

第 5 圖



以上實驗成績ヲ通覽スルニ、「チラミン」モ亦「アドレナリン」ノ如ク靜脈内ニ注入スレバ血液ノ凝固時間ヲ短縮セシムル作用アルヲ知ル。然レドモ、余ガ實驗ニ供セル使用量範圍内(0.0001g ヨリ 0.01 g) ニテハ、「アドレナリン」ノ如キ遲延作用ヲ認ムルコト能ハザリキ。

### 第 2 節 試験管内附加實驗

「アドレナリン」ノ際ト同様ニ、本物質ノ 0.00001% 乃至 0.01% ノ生理的食鹽水溶液ノ 0.1 cc ヲ碳酸並ニ枸橼酸血漿 2.0 cc 又ハ 0.5 cc ニ加ヘテ後、夫レニ鹽化「カルシウム」溶液ヲ加ヘテ其凝固時間ヲ檢スルニ、其對照ノ血漿凝固時間ニ比シテ毫モ異ル所ナシ。

即チ本物質モ亦「アドレナリン」ト同様ニ試験管内ニ於ケル血漿凝固時間ニ何等影響ヲ及ボサズ。由是觀之、本物質ヲ假令血液中ニ混ズルトモ、其血液中ニ於ケル「トロンビン」形成時間並ニ「フィブリン」化成時間ニハ影響ヲ及ボス事無キモノノ如ク、從ツテ本物質ノ生體內注入ニヨリ現ハルル作用ハ本物質ニ對スル生體反應ノ結果ナルヲ觀ル。

### 第 3 節 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

本實驗ニ使用セシハ家兎 6 頭ニシテ、其内 4 頭ニハ本物質ノ 0.005 g ヲ、他ノ 2 頭ニハ 0.01 g ヲ注射シテ其影響ヲ檢セリ。

0.005 g ヲ注入セル 4 例ニ就テ見ルニ、2 例ニテハ「フィブリノゲン」量ニ變化ナク、1 例ニテハ僅ニ増加シ、其持續時間約 1 時間ナリ。然ルニ他ノ 1 例ハ僅ニ減少スルヲ認メタリ。次ニ 0.01 g ヲ注入セル 2 例ハ共ニ血漿「フィブリノゲン」ノ減少ヲ示シタリ。

次ニ余ハ 0.005 g ニテ無影響ナリシ 2 例並ニ僅ニ増加セル 1 例ニ就テ「アトロピン」トノ關係ヲ檢シタリ。其成績ニ據レバ、「フィブリノゲン」減少ヲ示セシモノ 2 例、影響無キモノ 1 例アリタリ。

即チ本物質ハ少量ニテハ「フィブリノゲン」量ニ對シ、作用不確實ナレドモ、時ニ之ヲ増加セシム。然レドモ、大量ニ至レバ却ツテ其減少ヲ起ス。其少量ニヨル僅ナル「フィブリノゲン」増加作用ハ「アトロピン」ニヨリテ轉向セラレ、又無影響ナル例ニ於テモ「アトロピン」ヲ以テ前處置スレバ、「フィブリノゲン」ヲ減少セシム。由是觀レバ本物質ハ「フィブリノゲン」ニ及ボス作用ニ於テ「アドレナリン」ニ類似スレドモ唯、其増加作用弱ク且不定ナルノミ。

### 第 4 節 「トロンビン」量ニ及ボス影響

本實驗モ前記同様 0.005 g 及ビ 0.01 g ニ就テ施行セリ。即チ之等ノ量ノ本物質ヲ注入スル時ハ其程度、「アドレナリン」ノ如ク著明ナラザルモ、約 1 時間持續スル「トロンビン」量ノ増加ヲ惹起セシム。

由是觀レバ、本物質ハ血清中ノ「トロンビン」ヲ増加セシムルモノナリ。然レドモ、其程度ハ「アドレナリン」ノ夫レニ比シテ遙ニ劣ルガ如シ。

### 第 5 節 「アンチトロンビン」量ニ及ボス影響

本實驗ニ供セル本物質ノ使用量ハ前記同様 0.005 g 及ビ 0.01 g ナリ。之等ノ量ヲ注入シテ、血漿中ノ「アンチトロンビン」増減ヲ檢スルニ、0.005 g ノ注入ノ際ニハ無影響ナル事多キモ、時ニ増加セシムルコトアリ、0.01 g ノ注入ニアリテハ僅ナレドモ、毎常増加セラルルガ如キ成績ヲ得タリ。

由是觀レバ、本物質ノ「アンチトロンビン」量ニ及ボス作用ハ「アドレナリン」ノ大量ノ場合ト一致スルモノニシテ、凝固時間ヲ著シク短縮セシムル量 0.01 g (時ニ 0.005 g ニテモ) ニテモ「アンチトロンビン」ヲ増加セシムルヲ知ル。

成績摘要。「チラミン」ハ少量ヲ靜脈内ニ注射スル時ハ血液凝固時間ヲ短縮セシムレドモ、血液中ニ加フルモ、直接作用セズ、「フィブリノゲン」量ニ對シテハ不變カ或ハ之ヲ増加セシメ、「トロンビン」ヲ増加セシメ、「アンチトロンビン」ヲ不變カ時ニ増加セシム。此作用ハ「アドレナリン」ノ夫レニ類似スレドモ、其程度ハ遙ニ劣ル。然ルニ大量 0.01 g ノ際ニハ、凝固時間ヲ短縮セシメ、「フィブリノゲン」ヲ減少セシメ、「トロンビン」、「アンチトロンビン」ヲ増加セシムル作用アリ。「アドレナリン」ト異ルヲ觀ル。

### 第 3 章 「テトラヒドロβナフチールアミン」

本物質ニ、交感神経刺激作用ノ存在スルコトハ、本物質ノ種々ノ作用ニ就テ研究セラレタル所 (Stern<sup>40)</sup>, Joneson<sup>41</sup>)ニ徴スルモ明カニシテ、「アドレナリン」類似作用トシテ體溫上昇 (Cloetta u. Waser<sup>42</sup>) 竝ニ血糖増加 (Morita<sup>43</sup>)ヲ惹起スルコトモ明白トナレリ。然レドモ詳細ニ抽出臓器ニ就テ其侵襲點ヲ検索シ行ク時ハ、臓器ノ異ルニヨリ又量ノ多寡ニヨリ、「アドレナリン」ト異リテ「チラミン」ニ類似スル作用ヲ有ス (田中<sup>44</sup>, 藤田)。就中最近藤田<sup>39</sup>)ノ詳細ナル研究ニ據レバ、本物質ノ作用ハ「チラミン」ヨリモ「アドレナリン」ヲ遠カルコト一層大ナリト。

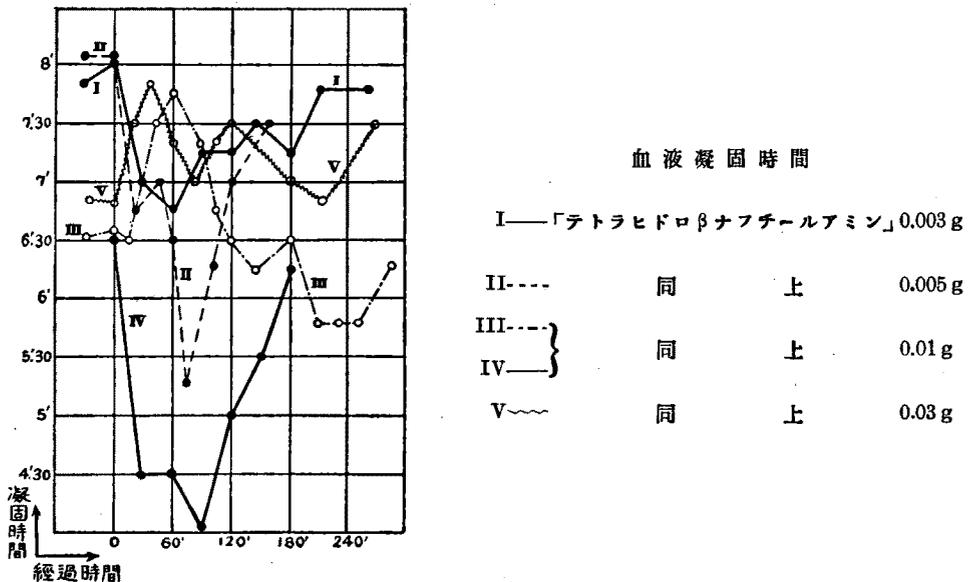
斯クノ如キガ故ニ未ダ文獻ニ見ザル本物質ノ血液凝固ニ及ボス影響ヲ檢シ、「アドレナリン」竝ニ「チラミン」ノ作用ト比較スルモ徒爾ナラズト思考シタレバ、此處ニ實驗ヲ施行スルコトトセリ。

#### 第 1 節 生體內注入ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

0.001 gヲ注入スルニ血液ノ凝固時間ハ時ニ短縮セラレル場合アリ。而シテ 0.003 乃至 0.005 gヲ注入スレバ、毎常凝固時間ハ短縮セラレ、其持續時間ハ 0.003 gノ場合モ亦 0.005 gノ際モ餘リ大差無ク、約 3 時間ナリ。而シテ 0.005 gノ際ハ短縮率ハ 0.003 gノ際ヨリ大ニシテ、其短縮比率ハ 26.8—34.4% 平均 30.6% ナリ (第 6 圖 I, II)。

大量 0.01 gヲ注入スレバ、其作用不定ニシテ、初メヨリ凝固時間ヲ短縮セシムル場合ト、初メ 1 乃至 2 時間遅延セシメ、後短縮セシムル場合アリ。而シテ一般ニ後者ノ場合多シ (第 6 圖 III, IV)。尙ホ大量 0.03 gヲ注入スレバ、0.01 gノ際ノ如キ短縮作用ハ認ムル能ハズシテ、常ニ初メヨリ血液ノ凝固時間ハ遅延ス (第 6 圖 V)。

第 6 圖



以上ノ實驗成績ニ徴スルニ、本物質ノ生體內注入ハ血液凝固時間ニ對シテ、少量ノ場合ニハ、短縮的ニ、大量(0.01 g)ニテハ短縮ノミカ、或ハ一時的遲延後短縮的ニ、尙ホ大量ニテハ初メヨリ遲延的ニ作用ス。之ヲ前記「アドレナリン」ノ夫レト比較スルニ甚ダ類似スルモノナルヲ知ル。

### 第 2 節 試驗管内附加實驗

前二物質ノ場合ト同ジク家兎ノ蔭酸竝ニ枸橼酸血漿 0.5 及ビ 2.0 cc ニ本物質ノ 0.00001% 乃至 0.1% ノ各濃度ノ溶液ノ 0.1 cc 竝ニ 0.3 cc ヲ注加シテ、本物質ノ血漿凝固時間ニ及ボス直接作用ヲ檢索セシニ、對照ニ比シ毫モ異ル所無カリキ。

由是觀之、本物質モ亦「アドレナリン」竝ニ「チラミン」ト同様ニ、試驗管内ニ採取セル血漿ニ混ズル時ハ、其凝固時間ニ何等影響ヲ及ボサズ。從ツテ本物質ノ血液凝固時間ニ及ボス作用ハ生體反應ノ結果ナルベシ。

### 第 3 節 「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響

本物質ノ血液凝固時間ヲ短縮セシムル量 0.005 g ト、遲延セシムル量 0.01 g ニ就テ實驗セリ。即チ家兎體重 1 kg ニ對シ 0.005 g ヲ注入スレバ、「フィブリノゲン」僅ニ減少スル場合アルモ、多クノ場合増減セザルヲ知ル(第 4 表 1)。而シテ此無影響ナル例ニ於テ、豫メ「アトロピン」ヲ以テ處置シ置ク時ハ減少ヲ示ス場合アリ。此「アトロピン」トノ關係ハ「チラミン」ト夫レトノ關係ニヨク類似ス。次ニ 0.01 g ヲ注入スル時ハ殆ド常ニ「フィブリノゲン」ハ減少ス(第 4 表 2)。

第 4 表

動物番號	1					2					3				
	2110 g ♀					1650 g ♂					1750 g ♂				
體 重 性															
注 射 量	0.005 g					0.01 g					「テトラ」0.01 g 「アドレナリン」0.05 mg				
毒 物 名	「テ ト ラ」					「テ ト ラ」					「テトラ」ト「アドレナリン」				
試管番號	採血時														
	0'	30'	60'	120'	150'	0'	30'	60'	90'	120'	0'	30'	60'	90'	120'
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	+++	++	++	++
3	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
4	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	+	+	++
5	++	++	++	++	++	++	+	+	±	+	+	+	±	±	+
6	+	+	+	+	+	+	±	-	-	±	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

由是觀之、本物質ハ0.005 gノ如キ量ニ於テ既ニ「フィブリノゲン」減少作用ヲ惹起シ得ルモノニシテ、正常家兔ニ於テハ其増加作用發現セズ。

次ニ余ハ「アドレナリン」ノ増加作用ト本物質0.01 gニヨル減少作用ガ二者併用ニ際シテ如何ナル關係ヲ呈スルヤヲ檢セントセリ。

即チ本實驗ハ「アドレナリン」0.05 mgノ注入後本物質0.01 gヲ注射シ、又本物質0.01 g注入後「アドレナリン」0.05 mgヲ注射シテ行ハレタリ（第4表參照）。

其成績ニ據レバ、血漿中ノ「フィブリノゲン」量ハ變化ヲ蒙ラザルカ、或ハ減少ス。然レドモ該減少ハ本物質單獨注入ノ場合ニ比シテ甚ダシク僅微ニシテ、注射後1時間以後ニ於テ認めラルルヲ常トス。

以上實驗成績ニ徴スルニ、「アドレナリン」ノ増加作用ハ、本物質ヲ以テノ前又ハ後處置ニヨリテ拮抗的ニ作用セラルルヲ知ル。

#### 第4節 「トロンピン」量ニ及ボス影響

本物質ノ0.005 g並ニ0.01 gヲ注射シ、血清中ノ「トロンピン」量ヲ測定スルニ、「トロンピン」ハ常ニ減少セリ（第5表）。0.003 gノ少量ヲ注入スル時ハ、殆ド常ニ無影響ナリ。即チ本物質ハ「トロンピン」ヲ減少セシムル作用ヲ有ス。

第 5 表

動物番號	1				2					
	12140 g ♂				2100 g ♂					
注射量	0.005 g				0.01 g					
毒物名	「テトラ」				「テトラ」					
採血時 觀察系統	0'	30'	60'	120'	0'	15'	30'	60'	120'	180'
1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
2	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
3	卅	卅	+	卅	卅	-	卅	卅	卅	卅
4	卅	+	+	+	卅	-	±	+	-	+
5	+	±	-	±	卅	-	-	-	-	±
6	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

由是觀レバ、本物質ノ「トロンピン」量ニ及ボス影響ハ「アドレナリン」並ニ「チラミン」ト稍趣ヲ異ニスルヲ知ル。

## 第5節 「アンチトロンビン」量ニ及ボス影響

本實驗モ亦凝固時間ヲ短縮セシムル量 0.005 g ト、遲延セシムル量 0.01 g ニ就テ施行セラル。其成績ニ據レバ、0.005 g ノ注射ノ際ニハ1時間ノ増加ヲ示スモ、0.01 g ヲ注射スレバ、該増加作用稍長ク持續ス。

即チ本物質ハ、血液凝固時間ヲ短縮セシムル量ニ於テ既ニ「アンチトロンビン」ヲ増加セシム。

成績ノ摘要。本物質ニ於テハ凝固時間ニ對スル影響ハ「アドレナリン」ノ夫レニ近キモ、凝固要素量ニ對スル影響ハ「アドレナリン」ノ夫レト遙ニ相異ス。即チ 0.005 g ノ如キ凝固促進量ニテ「フィブリノゲン」、「トロンビン」ヲ減少セシメ、「アンチトロンビン」ヲ増加セシム。然レドモ本物質ノ大量ノ場合ニハ、以上三要素量ニ對スル作用竝ニ凝固時ヲ延長スル作用ハ、「アドレナリン」ノ大量ト一致ス、尙ホ本物質ニハ「アドレナリン」少量ノ「フィブリノゲン」増加作用ヲ無効トナス作用アリ。

## 第4章 各毒物ノ血液凝固時間ニ及ボス影響ノ本態ニ就テ

以上實驗成績ニヨリ種々交感神經毒ノ血液凝固時間竝ニ凝固要素ニ及ボス影響ヲ知レリ。今「アドレナリン」ノ作用ニ就テ見ルニ「トロンビン」竝ニ「アンチトロンビン」ノ増減ハ、凝固ニ對スル意義ノ上ヨリシテ其步調ヲ一ニセルガ如シ、即チ凝固時短縮スル分量ニテ「トロンビン」ハ増加シ、「アンチトロンビン」ハ減少シ、凝固時延長スル分量ニテハ之ト相反ス。然レドモ、「フィブリノゲン」増減ト血液凝固ノ短縮遲延トハ必ズシモ平行セザルガ如シ。即チ凝固時間ヲ短縮セシムル分量ハ「フィブリノゲン」ヲ不變カ或ハ増加セシムレドモ、之ヲ延長セシムル大量ニテモ、主トシテ「フィブリノゲン」ヲ増加セシム。又「チラミン」ノ大量ノ場合及ビ「テトラβナフチールアミン」ノ場合ニハ之等ノ要素ノ増減ト血液凝固性トノ關係「アドレナリン」ノ場合ト異ル。觀シ來レバ、血液凝固性ノ増減ト凝固要素増減トノ關係ハ簡單ナラザルガ如シ。仍リテ余ハ茲ニ此關係ヲ實驗的ニ證明セントセリ。

## 1. 「フィブリノゲン」ノ増減

吉村<sup>45)</sup>氏ハ臟器毒ノ「フィブリノゲン」量ニ及ボス影響ヲ Wohlgemuth 氏法ヲ用ヒテ檢セシ際、試験管ノ第1竝ニ第2ガ凝固セザルノ事實ニ遭遇シ、是レ被檢「フィブリノゲン」液中ニ存スル硫酸「マグネシウム」ガ多量ニシテ血清「トロンビン」ニ抗スルノ結果ナルベシト云ヘリ。然レドモ、余ガ食鹽ニヨリ沈澱セル「フィブリノゲン」ヨリ其純溶液ヲ作ルニ當リテモ、余ノ方法ノ如ク、血液ノ倍量ノ食鹽水ヲ以テセズ、血漿ト等量ノ食鹽水ヲ以テスル際ニハ、試験管第1及ビ第2ガ第3、第4ヨリ異常ニ長キ凝固時間ヲ示シタリ。(是レ、余ガ被檢「フィブリノゲン」液ヲ製スルニ際シ血液ノ倍量ノ食鹽水ヲ以テセル所以ナリ)。故ニ吉村氏ノ場合ニハ氏ノ所論モ正當ナランモ、「トロンビン」ニ對シ「フィブリノゲン」量ノ餘リニ多量ニ失スルコトモ、却ツテ凝固ニ不適當ナルモノナランカ。又 Hoppe-Seyler<sup>46)</sup>氏ハ凝固時間短縮セル例ニ於テ「フィブリン」量ノ減少セルヲ認め、Bürker 氏ハ血液凝固現象ハ常ニ「フィブリン」量ト平行スルモノニ非ズト云ヘリ。更ニ

Wohlgemuth, 比留間<sup>47)</sup>, 宮田<sup>48)</sup> 諸氏ハ膠管結紮ガ凝固時間ノ延長ヲ來スニ拘ラズ「フィブリノゲン」ノ増量  
アルヲ認メタリ.

茲ニ於テ, 余ハ「トロンビン」ヲ一定ニシテ「フィブリノゲン」ノ量ヲ増減シテ其凝固時間ヲ  
檢シタリ. 其結果ニ據レバ, 「フィブリノゲン」量ガ一定範圍ヨリ増加スルモ, 亦減少スルモ其  
凝固時間ハ遅延ス (第6表 A, B).

第 6 表  
A.

試験管番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
「フィブリノゲン」	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7
0.85% 食鹽水	0.8	0.75	0.7	0.63	0.6	0.55	0.5	0.45	0.4	0.35	0.3	0.25	0.2	0.15
「トロンビン」	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
凝固時間	40'	15'	6'	5'	5'	5'	5.5'	9.5'	18'	50'	120'	300'	6時間後 unger. 20時間後 ge.	

B.

試験管番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
「フィブリノゲン」 gtt	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
0.85% 食鹽水 gtt	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
「トロンビン」 gtt	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
検査時間 5分後	-	-	-	-	-	±	±	+	++	++	+++	+++	+	±	-
〃 10 〃	-	±	±	±	+	+	+	++	++	+++	+++	+++	++	±	-
〃 30 〃	-	±	±	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	±
〃 60 〃	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+

### 2. 「トロンビン」ノ増減

次ニ「フィブリノゲン」量ヲ一定ニシテ, 「トロンビン」量ヲ増減シテ檢スルニ, 即チ「トロンビン」  
量ノ増加スルニ從ツテ其凝固時間ハ短縮ス (第7表).

第 7 表

試験管番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
「トロンビン」 gtt	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
0.85% 食鹽水 gtt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
「フィブリノゲン」 gtt	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
凝固時間	3'	5'	5'	7'	7'	10'	15'	20'	40'	60'(unger)

### 3. 兩者ノ増減

次ニ「フィブリノゲン」ト「トロンビン」トヲ平行シテ増減シ檢スル時ハ兩者ノ増減ハ凝固時間

ノ短縮遲延トハ殆ド平行スルヲ認ム。(第8表).

第 8 表

試 験 管 番 號	1	2	3	4	5	6
「フィブリノゲン」	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
「トロンビン」	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
0.85% 食 鹽 水	1.0	0.9	0.7	0.5	0.3	0.1
凝 固 時 間	30'	15'	7'	5'	5'	3'

今此實驗成績ヲ基トシテ、先述ノ交感神經毒ノ血液凝固時間及ビ要素ニ及ボス影響ニ就テ觀察センニ、即チ「アドレナリン」ニ於テ其少量ハ「フィブリノゲン」ヲ不變カ或ハ増加セシメ、「トロンビン」ヲ増加セシムルヲ以テ、其結果ハ(2ト3)血液凝固性ノ促進トナルハ明カニシテ、之ヲ血液凝固時間ニ及ボス影響ト比較スル時ハ良ク一致ス。又「アドレナリン」大量ニヨル血液凝固ノ抑制ハ、「フィブリノゲン」ヲ減少カ或ハ増加セシムルコト竝ニ「トロンビン」ヲ減少セシムルニヨリ首肯シ得ラルベシ、故ニ「アドレナリン」ノ血液凝固性ニ及ボス作用ハ、余ノ検査セル其凝固要素増減作用ト善ク一致スルヲ觀ル。

「チラミン」ノ少量ノ作用モ殆ド「アドレナリン」ト同様ニ説明セラル、即チ凝固促進作用ハ其「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」増加作用ニ基クモノナルベシ。然レドモ、本物質ノ大量ノ場合ニハ大ニ關係ヲ異ニシ、「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」ヲ減ジ、「アンチトロンビン」ヲ増加セシムルニ拘ラズ、血液凝固性ヲ促進セシム。又「テトラヒドロ。ベータ。ナフチールアミン」ノ場合ニ於テモ此關係「アドレナリン」ト全く異リ、以上三要素量ノ變化「チラミン」ノ大量ノ場合ト同性質ナレバ、此點ノミヨリ觀レバ、血液凝固ハ抑制セラルベキ筈ナルニ、事實ハ之ニ反ス。故ニ「チラミン」ノ大量竝ニ「テトラ」ニ由ル凝固促進作用ハ其原因ヲ他ニ求メザル可ラズ。但シ「テトラ」ノ大量ノ凝固抑制作用ハ凝固要素ノ増減ト一致シ、又「アドレナリン」ノ作用ト類似スルヲ以テ、其侵襲點ノ一部ノ一致セルコトハ首肯セラル。

### 成 績 總 括

「アドレナリン」ノ靜脈内注入(家兎對 kg 0.001—0.01 mg)ハ血液ノ凝固時間ヲ短縮セシメ、大量(同 0.03—0.05 mg)ニ至レバ、却ツテ之ヲ遲延セシム。此作用ハ血液自身ニ對スル作用ニ非ズ。又本物質ノ體溫作用ノ結果ニモ非ズ。白血球數増加作用ハ少量ノ凝固促進作用トハ多少關聯スルガ如キモ、大量ノ作用トハ平行セザルガ故ニ、少クトモ本作用ノ主因ニ非ザルモノト思考ス。

「アドレナリン」ハ少量ノ注射ニヨリ血液中ノ「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」量ヲ增量セシメ、「アンチトロンビン」ヲ減少セシム。大量ハ「フィブリノゲン」ヲ増加又ハ時ニ減少セシメ、

「トロンビン」ヲ減少セシメ、「アンチトロンビン」ヲ増加セシム。而シテカカル凝固要素ノ増減ハ「アドレナリン」ノ血液凝固ニ對スル作用ト善ク一致スルヲ以テ、其主ナル原因ト認メ得。尙ホ上述ノ「フィブリノゲン」竝ニ「トロンビン」増加作用及ビ「アンチトロンビン」減少作用ハ「アトロピン」(一部ノ實驗ニテハ「ヨヒンビン」)ノ作用ニヨリ抑制又ハ轉向セラル。

「チラミン」ハ0.0001 g ヨリ 0.01 g ノ大量ニ至ル迄常ニ凝固時間ヲ短縮セシム。本作用モ亦血液自己ニ對スル直接作用ニ非ズ。凝固要素ニ對シテハ、少量ノ場合ハ「フィブリノゲン」ヲ増加セシメ、(時ニ不變)、「トロンビン」ヲ増加セシメ、「アンチトロンビン」ニ對シテハ不變カ又ハ時ニ増加セシム。大量ノ場合ニハ「フィブリノゲン」竝ニ「トロンビン」ヲ減量セシメ、「アンチトロンビン」ヲ増量セシム。

「テトラヒドロベータナフチールアミン」ハ少量(0.002—0.005 g)ニテハ血液凝固ヲ促進シ、大量(0.039)ニ至レバ之ヲ抑制ス。此作用モ血液ニ對スル直接作用ニ非ズ。凝固要素ニ對シテハ少量ハ「フィブリノゲン」及ビ「トロンビン」ヲ時ニ減少セシメ、「アンチトロンビン」ニ對シテハ時ニ増加セシム、大量ニテハ此變化確實且著明トナル。尙ホ「アドレナリン」少量ノ要素増量作用ヲ抑制スル作用アリ。

## 結 論

以上ノ成績ヨリ推論スル時ハ、「アドレナリン」ハ「フィブリノゲン」竝ニ「トロンビン」ノ產生ヲ促進シ、「アンチトロンビン」ノ產生ヲ抑制シテ、以テ血液凝固ヲ促進スルモノト考ヘラレ、該作用ハ交感神經促進纖維ノ媒介ニヨリテ惹起セラルルモノト推定セラル。大量ニ因ル凝固抑制作用ハ、其「フィブリノゲン」竝ニ「トロンビン」減少作用及ビ「アンチトロンビン」増加作用ニ基クモノニシテ、是レ恐ラク交感神經抑制纖維ニ對スル興奮作用ニ歸スベキモノナラン。上述ノ「アドレナリン」ノ少量ノ三要素ニ對スル作用ガ「アトロピン」(又ハ「ヨヒンビン」)ニヨル促進纖維ノ麻痺後ニハ發生セザルカ、又ハ轉向セラルルコトハ、余ノ見解ヲ證明スルモノニシテ、從來各種滑平筋臓器ニ於テ精密ニ研究セラレタル、交感神經ト之等藥物トノ關係ト全ク一致スルハ、甚ダ興味アル事實ナリ。

「チラミン」ノ作用モ少量ノ場合ニハ、「アドレナリン」ノ作用ト一致スルヲ以テ、是レ等シク交感神經作用ト見做スベキモノナリ。唯「アンチトロンビン」ニ對スル作用ヲ異ニスルノミ。之ニ反シ大量ノ「チラミン」及ビ「テトラヒドロベータナフチールアミン」ハ血液凝固性ヲ増加スレドモ、其作用機轉ハ「アドレナリン」ノ夫レト根本的ニ異リ、從ツテ交感神經作用ヲ以テ説明スルコト能ハズ。尙ホ他ニ不明ノ原因アルモノナラン。唯後者ノ大量ノ凝固抑制作用及ビ凝固要素量ノ變化ハ「アドレナリン」ノ場合ト近似ス。

要之、血液凝固性ノ調節又ハ神經性主宰ナル問題ニ關シテハ、從來唯「アドレナリン」ト「ト

ロンビン」量トニ就テ僅ニ檢セラレタル他、尙ホ論及セラレザル所ナルガ、本實驗ニヨリ交感神經毒ノ血液凝固諸要素、從ツテ凝固性ニ對スル影響ヲ明カニスルコトヲ得、從ツテ自律神經系統ガ各凝固要素ノ產生ニ對シテ密接ナル關係ヲ有スルコトヲ窺知スルヲ得、當問題ノ一端ヲ闡明スルコトヲ得タリ。之ト同時ニ諸「アドレナリン」類似體ノ作用比較ヲ明瞭ニスルコトヲ得、「チラミン」ハ血液凝固機轉ニ對シテモ、大量ニ至レバ、「アドレナリン」ト異ナル作用ヲ呈シ、「テトラヒドロベータナフチールアミン」ハ更ニ類似點少キコトヲ證明シタルハ、最近富永、藤田等ノ各種臟器ニ於テ證明セル「アドレナリン」トノ關係ト興味アル一致點ヲ示スコトヲ觀ルナリ。(2. 10. 27. 受稿)

## 文 獻

- 1) Alex. Schmidt, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1861., u. Pfluger's Arch, Bd. 6, 9, 11, u. 13, u. Hammarsten's Lehrbuch d. Physiol. Chem., Auf. 9, S. 250.
- 2) Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bd. 22, S. 333, 1896, Bd. 28, S. 98, 1896., Bd. 39, S. 22, Hammarsten's Lehrb. d. Physiol. Chem. Auf. 9, 1922., Hofmeister's Beitrage Bd. 5, S. 171, 1904, u. Bd. 8, S. 1, 1906., Handb. d. Biochem. von Oppenheimer, Bd. 2, S. 2, Abderhalden's Handb. d. Biol. Arbeitmeth., Abt. IV, Teil. 3, Domarus, Meth. d. Blutuntersuchung. 1921.
- 3) Müller, Hofmeister's Beitrage, Bd. 6, 1905.
- 4) Doyon, Gautier u. Morel, Hammarsten's Lehrb. d. Physiol. Chem.
- 5) Langstein u. Mayer, Hofmeister's Beiträge, Bd. 5, 1904.
- 6) Morawitz u. Rehn, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 58.
- 7) Whipple u. Hurwitz, Amer. Journ. Physiol, Vol. 33, 1914, u. Journ. exp. Med., Vol. 13, P. 136, 1911.
- 8) 前田, 大阪醫學會雜誌, 25 卷, 9 號, 1926.
- 9) Kisch, Franz, Klin. Wochschr., Jg. 2, Nr. 31, S. 1452, 1924, Isaac-Krieger u. Anna, Hiege, Klin. Wochschr., Nr. 23, S. 1067, 1923, 池口, 日本內科學會雜誌, 13 卷 40 頁.
- 10) C. K. Drinker u. K. R. Drinker, Amer. Journ. Physiol., Vol. 41, 1916.
- 11) 山田, Biochem. Zeitschr. Bd. 87, S. 273, 1918.
- 12) Stephan, Münch. Med. Wochschr., Nr. 24, S. 746, 1921, u. D. med. W., Nr. 25, S. 684, 1920.
- 13) 七田, 福岡醫科大學雜誌, 16 卷, 60 頁, 大正 12 年.
- 14) Howell, Amer. Journ. Physiol., Vol. 41, u. 43, 1916, u. Hammarsten's Lehrb. d. Physiol. Chem., 9 Auf. S. 254, 1922.
- 15) Cannon u. Mendenhall, Amer. Journ. Physiol., Vol. 34, H. 2, P. 243, 1914.
- 16) Adler, Arch. f. Gyn., Bd. 95, S. 350, 1911.
- 17) Cannon u. Gray, Amer. Journ. Physiol. Vol. 34, P. 232, 1914.
- 18) Grabfield, Amer. Journ. Physiol. Vol. 42, H. 1, P. 46, 1916.
- 19) Zunz, Edgard, Bericht. d. gesamt. Biol. Pharm., Bd. 27, S. 359, 1924, u. ebenda Bd. 28, S. 98, 1924.
- 20) Vosburg u. Richards, Amer. Journ. Physiol., Vol. 9, P. 33, 1903.
- 21) Wiggers, Arch. f. Int. Med., Vol. 3, P. 152, 1909.
- 22) R. von den Welden, M. med. W., Bd. LVIII, S. 187, 1911, u. Therp. Monat., Bd. 26, S. 322, 1911, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 61, S. 37, 1909.
- 23) Dale u. Laidlow, Journ. Path. u. Bacteriol., Vol. 17, P. 362, 1912.
- 24) 渡邊, 東京醫學會雜誌, 37 卷, 大正 12 年.
- 25) 正木, 慶應醫學, 5 卷, 9 號, 1355 頁, 大正 14 年.
- 26) 赤井, 日本外科學雜誌, 24 回, 11 號, 北越醫學會雜誌, 28 卷, 2 號.
- 27) 中島, 東京醫學會雜誌, 38 卷, 3 號, 1924 年.
- 28) Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 65, S. 235, 1911.
- 29) Döblin u. Fleischmann, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 78, S. 275, 1913.
- 30) Kondo, Acta Schol. Med. Unive. Kioto, Vol. 3, S. 177, 1917.
- 31) 山内, 未發表.
- 32) Frey, Zeitschr. f. d. gesamt. exp. Med., Bd. 2, S. 38, 1914.
- 33) Schmenker, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 76, S. 77, 1912.
- 34) 高折, 中外醫事

- 新報, 1019 號, 1039 頁. 35) Dale u. Dixon, Journ. Physiol., Vol. 37, P. 25, 1909. 36) Kageyama, Acta schol. Med. Univ. Imp. in Kyoto, Vol. 1, S. 215, 1915. 37) Cloetta u. Wunsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 96, S. 30, 1922. 38) 富永, 岡山醫學會雜誌, 404, 405 號, 1923 年. 39) 藤田, 岡山醫學會雜誌, 446 號, 昭和 2 年. 40) Stern, Virchow's Arch., Bd. 115, S. 11, 1889. 41) Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 60, S. 345, 1907. 42) Cloetta u. Wasser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 73, S. 397, 1913. 43) Moita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 78, S. 245, 1915. 44) 田中, 岡山醫學會雜誌, 423 號, 1925 年. 45) 吉村, 日本微生物學會雜誌, 2 卷, 250 頁. 46) Hoppe-Scylen, Nothnagel's specielle Path. u. Therap. 47) Hiruma, Bicch. Zeitschr. Bd. 139, 1923. 48) 宮田, 大阪醫學會雜誌, 25 卷, 1 號, 1926 年.

---

*Abstract.*

**Studies on the regulation of blood coagulation  
from the pharmacological point of view (Part II).  
On the influence of some sympathetic poisons  
on the blood coagulation.**

By

Hisashi Tanaka.

*From the pharmacological institute of Okayama medical college.  
(Director: Prof. Dr. K. Okushima).*

Received for publication 27, October 1927.

After making clear the influence of some sympathetic poisons upon the coagulative components, consequently, upon the blood coagulability, it was able to apprehend that the autonomic nerve system may have a close relation to the formation of each component, and also, having compared the action of other sympathetic poisons with those of adrenalin, it was brought to light that tyramin, when large doses are injected, acts upon the blood coagulation, quite differently from the case with adrenalin, and the action of tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin ( $\beta$ -T) manifests a still less analogous effect.

1) Adrenalin, when injected intravenously in small doses in a rabbit i. e. 0.001--0.01 mg per kg shortens the coagulation time to one-half or one-third of the former duration, increases fibrinogen and thrombin, and decreases antithrombin. By increasing of the dose, the shortening after small dose changes to a lengthening, which later is followed by a shortening after a medium dose as 0.01 mg, while after a large dose (i. e.

0.03—0.05 mg) comes to a lengthening only. As for coagulative components it decreases fibrinogen and thrombin, and increases antithrombin in these doses. The effects of adrenalin on the clotting time take no corresponding course with those on body temperature but consist with a part of those on the number of white blood corpuscles. Farther the addition of various amounts of adrenalin to the blood-plasma does not give any influence upon the clotting time. On the other hand there is a welldefined parallelism between both the curves of change in the amount of coagulative components, and the lengthening or shortening of the coagulation time. The action of adrenalin, therefore, seems principally due to the change of the quantity of coagulative elements in the blood. Secondly, from the circumstances that the action of adrenalin in small doses on the coagulative components is reversed by the preliminary disposition of atropin (or yohimbin), I am led to a conclusion that adrenalin in small doses hastenes the coagulation by stimulating the accelerative fibres of the sympathetic nerve, while in larger doses, retards it by irritating its inhibitory fibres.

2) Experimenting on a rabbit, tyramin given intravenously in small doses (i. e. 0.005—0.01 g) quickens the coagulation time of blood having no direct action on the blood with added tyramin. Fibrinogen and thrombin increases when small doses are injected, while fibrinogen decreases, and antithrombin increases with large doses.

3) By injecting  $\beta$ -T in large doses (i. e. 0.01—0.03 g) it retards the coagulation time, and decreases fibrinogen and thrombin, and increases antithrombin, but with small doses (i. e. 0.003—0.005 g) it hastenes, though the change of those coagulative components are similar but uncertain.

4) On the process of clotting, tyramin in large doses as well as  $\beta$ -T appear to be acted upon from some other unknown cause than by stimulating the sympathetic nerve, as adrenalin does.

