

## 5.

612.115.12

# Vitamin C と血漿 Prothrombin の消長ニ 關スル實驗的研究

(前編)

## 壞血病海猿ニ於ケル血漿 Prothrombin の消長ニ就テ

岡山醫科大學生理學教室(主任生沼教授)

醫學士 玉尾延忠

[昭和17年7月15日受稿]

## 第1章 緒言

出血性素因ヲ主徵トスル壞血病ハ古ク13世紀ノ頃ヨリ注目セラレ、夙ニ17世紀初頭ニ於テ「シトロン汁」等ガ抗壞血病性食餌トシテ知ラレ、其ノ後ハ同様知見ノ若干記載アルニ止マレルモ、近世醫學ノ發達ト共ニ漸ク諸家ノ關心スル所トナリ、其ノ原因ニ就キ傳染病説、食料腐敗説及ビ新鮮植物性食餌缺乏説ガ唱ヘラレタガ、遂ニ後者ノ古典的學説ガ發展シテ今日ニ至ツタ。1912年 Prof. A. Holst u. T. Frölich<sup>1) 2)</sup> 及ビ v. Fürst<sup>3)</sup> ノ海猿壞血病ノ系統的實驗ヲ契機トシテコノ方面ノ研究頗ニ勃興シ、Funk<sup>4)</sup> (1911) ノ所謂 Vitamine ヲリ抗壞血病性 Vitamin ヲ分化セシメ、1919年 J. C. Drummond<sup>5)</sup> ニヨツテ Vitamin C (以下 V. C. ト略記ス) ト命名セラレ、尙實驗的壞血病ノ食餌ガ E. V. McCollum<sup>6)</sup> (1917) 等ノ檢討ヲ經テ Schermann<sup>7)</sup> (1922) ノ研究ニ依リ所謂 Schermann 氏 V. C. 缺乏食ノ處方ガ提供セラレ、諸家ノ改良ト相俟テ益々 V. C. ニ關スル研究ヲ促進シタ。而シテ 1928年 A. Szent-Györgi<sup>8)</sup> ガ Hexuronsäure ヲ抽出發見以來コノ方面ノ研究劃期的ニ進展ヲ示シ、其ノ後 J. Tillmann u. P. Hirsch<sup>9)</sup> (1932), C. G. King<sup>10)</sup> (1932) 及ビ A. Szent-Györgi<sup>11)</sup> (1932)

自身等ニヨツテ本物質ガ V. C. 作用ヲ有スルコト立證セラレ、Ascorbinsäure ト稱ヘラレ、續イテ T. Reichstein<sup>12) 14)</sup> (1932—34), Haworth<sup>13)</sup> (1933), Micheel<sup>15)</sup> (1934), 丸山<sup>16)</sup> (1935) 等ハ之ガ人工的合成ニ成功シ、之ヨリシテ化學的純粹ナル V. C. 製劑ヲ容易ニ入手シ得ルニ及ビ、V. C. ニ關スル生理學的竝ニ臨牀的研究ガ活潑ナル進歩ヲ見ルニ至ツタ。

抑々壞血病ハ V. C. 缺乏ノ最終重篤ノ症狀ニシテ、今日生體ニ於ケル V. C. ノ生成、含有量竝ニ其ノ役割等ガ逐次闡明ニセラルルト共ニ、寧ロ C-Hypovitaminosis コソ豫防竝ニ治療上ニ於ケル吾人ノ課題デアラネバナラヌ。然リ而シテ現今 V. C. 劑ノ應用ハ愈々廣汎ニシテ出血性素質ヲ有スル各種疾患加之實質性出血ニ對シテモ V. C. 劑ヲ配伍スルハ恰モ日常茶飯事ノ如ク、又以テ相當效果ヲ期待シ得ベキモノノ如ク、夥多實驗的竝ニ臨牀的研究ノ報告ハ枚擧ニ遑アラズ。然レドモ其ノ止血效果ノ本體ニ就テハ諸家ノ所説區々ニシテ今尙決定ノ域ニ達セザル狀態デアル。

先ヅ F. Llopiis<sup>17)</sup> (1926) ハ V. C. ガ血液凝固ヲ促進スト唱ヘ、Pittaluga y Elosequi<sup>18)</sup> (1927), Marcantoni<sup>19)</sup> (1927), Niekau<sup>20)</sup> (1928), Böger u.

Schröder<sup>21)</sup> (1934), W. Stepp u. H. Schröder<sup>22)</sup> (1935) 等モ血友病其ノ他ノ出血性素質ニ對シ止血效果ヲ收メ血液凝固促進ヲ認メ, Niekau<sup>20)</sup>, Böger u. Schröder<sup>21)</sup> ハ尙血管壁ニ及ボス影響ヲモ考慮ニオケリ。 Lunedei e Giannoni<sup>23)</sup> (1935), L. Cotti<sup>24)</sup> (1935), L. Cotti u. P. Larizza<sup>25)</sup> (1936) ハ正常血液凝固時間ヲ短縮セシムル場合アリト言ヘリ。又 Lambien et Van Hecke<sup>26)</sup> (1935) ハ l-Ascorbin 酸(以下 l-A 酸ト略記ス)ガ家兎ニ於テ出血時間ヲ短縮セシメ, 血液凝固時間ニ對シテハ何等認ムベキ變化ナシト言ヘルモ, C. T. Hanut<sup>27)</sup> (1936) ハ l-A 酸ガ家兎及ビ海猿ノ Oxalat-plasma ノ血漿凝固時間ヲ促進セシムルヲ認メタ。又實驗的壞血病海猿ニ於テ血液凝固時間ノ遲延アリモ, 之ニ l-A 酸ヲ注射シ 20—40 分後血液凝固時間ヲ檢シタルニ何等ノ變化ヲ認メナカツタト言フ。尙實驗的壞血病海猿ノ血液凝固時間ニ就キテハ曩ニ S. Ohata<sup>28)</sup>, A. K. Presnell<sup>29)</sup> モ其ノ遲延ヲ觀察シテキル。更ニ寺澤, 武田及ビ溝口<sup>30)</sup>, 小林<sup>31)</sup>, 矢笠, 山田及ビ巫<sup>32)</sup> 等モ l-A 酸ノ血液凝固促進作用ヲ認メ, 尙青山<sup>33)</sup> ハ其ノ小量ヨリ大量ニ至ルマデ血液凝固時間ト出血時間トノ短縮及ビ出血量ノ減少ヲ招來スト報ジテキル。サテ V. C. ノ止血機轉ニ關シ可成リ詳述セルモノニ A. Böger u. W. Martin<sup>34)</sup>, 矢笠<sup>32)</sup> 等アリ, 氏等ハ臨牀的觀察ニ依リ血液凝固促進作用ノ外, 血管緊密作用, 造血臟器ニ對スル血小板産出ノ旺盛化, 血漿蛋白殊ニ Albumin ノ増加ヲ擧ゲテキル。Randoine e Michaux<sup>35)</sup> ハ實驗的壞血病海猿ニ於テ血漿蛋白殊ニ Globulin ノ減少ト共ニ Albumin-Globulin quotient ノ上昇ヲ認メ, 又 l-A 酸投與後 A. Böger u. H. Schröder<sup>21)</sup> ハ血清 Albumin ノ増加ヲ見タルモ Globulin 及ビ Fibrinogen ニハ著變ヲ認メズト言ヒ, E. Schneider u. E. Widmann<sup>36)</sup> ハ血清 Albumin ノ増加 Globulin ノ減少及ビ赤血球沈降速度ノ減少ヲ來スト言ヘルモ, Armentano<sup>37)</sup> 等ハ血漿 Albumin ニ對シ一定ノ變化ヲ及ボサズ

ト結論シテキル。兎モ角 V. C. ノ止血機轉ニ際シ, 血液凝固ニ及ボス好影響ハ看過スベカラザルモノノ如ク, 既ニ L. Cotti u. P. Larizza<sup>25)</sup> ハ之ヲ以テ V. C. 止血作用ノ特徴ナリト指摘シ, 相當詳細ニ檢索シ, Ca 及ビ Mg, 血漿蛋白ニアリテハ多クノ場合殆ド不變, 血小板數トモ一定ノ關係ナク, Fibrinogen ノ幾分増加ノ傾向アルモ就中凝固酵素殊ニ Thrombin ハ増減ノ意味ニ於テ注目スベキ量ノ變化ヲ示ストナシ, 其ノ作用機轉ニ就キテハ V. C. 自身ガ凝固酵素ノ Katalysator トシテ Glutathion 様ノ作用ヲ有スルナラント述ブ。即チ l-A 酸ノ血液凝固促進作用ニ於ケル根本的機轉ニ關シテハ諸説混沌トシテ歸一スル所無キガ如キ中ニモ, 凝固酵素殊ニ Thrombin ト密接ナル關係アルガ如ク示唆スルモノガアル。竝テ血液凝固ノ機轉ヨリ按ズルニ, 現今先づ一般ニ信ゼラルル酵素說ヲ以テセバ, 血液凝固能即チ凝固時間ヲ左右スルモノハ基質 (Fibrinogen) ヨリモ寧ろ之ニ作用スル酵素即チ Thrombin 遡ツテハ Prothrombin ノ態度 (Qualität 乃至 Aktivität) 如何ニ關ヘル所尠カラヌモノガアルノデアルマイカ。他方又 Kathepsin (Karrer-Zehender<sup>38)</sup>, Euler H. v.<sup>39)</sup>, Reichstein T., Oppenheimer R.<sup>40)</sup>, Purr A.<sup>41)</sup>, Papain (Karrer-Zehender<sup>38)</sup>, Bersin Th.<sup>42)</sup>, Maschmann E. & Helmert E.<sup>43)</sup>), Arginase (A. Purr<sup>41)</sup>), Blutkatalase (H. J. Jusatz<sup>44)</sup>), G. Török u. L. Nenfeld<sup>45)</sup>) 等諸種ノ酵素ガ V. C. ニ依テ賦活サレ或ハ増量セラルトノ業績ガ多々見ラレルノデアル。而モ J. Kühnau<sup>46)</sup> 等ハ Thrombin ノ SH-Glutathion ニ對スル態度ヨリシテ之ヲ Kathepsin ニ近似ノモノトサヘシテキル。然レバ Fibrinferment ナル Thrombin resp. Prothrombin モ亦 V. C. ノ存否乃至多寡ニ因ツテ容易ク變動スルニ非ズヤト想像セラル。依ツテ著者ハ V. C. ノ止血機轉ニ於ケル一端ヲ闡明ニセントシテ先づ, 未ダ其ノ報告ニ乏シキ實驗的壞血病海猿ニ於ケル血液凝固能如何ヲ追求スルト同時ニ, 血

業 Prothrombin ノ消長ヲ研索セントヘルノ目的  
ヲ以テ後述ノ如キ實驗ヲ行ツタノデアル。

## 第2章 血液凝固ニ關スル文獻ノ概要

血液凝固ニ關シテハ、紀元前既ニ「寒冷ニ依ツテ  
起ル」ト唱ヘタル Hipokrates<sup>47)</sup>, Aristoteles<sup>48)</sup>  
アリ、次デ Galen<sup>49)</sup> ハ之ヲ腐敗過程ナリト言ヘ  
ル等古クヨリ諸學者ノ課題トセシ所ナルガ、18世  
紀マデハ未ダ見ルベキモノナク、漸ク血漿中ニ  
可溶性纖維素ノ存在ヲ唱ヘタル領學 Johannea,  
Müller<sup>50)</sup>(1832)ノ説ニ端ヲ發シ、此方面ノ研究愈  
系統的トナリ、1861年 Alexander Schmidt<sup>51)</sup>出  
デテ血液凝固ハ Fibrinogen ト fibrinoplastische  
Substanz 即チ Fibrinferment トニ由ツテ起ル  
ト唱ヘ、今日一般ニ Thrombintheorie ト稱セ  
ラルルモノノ濫觴トナツタ。更ニ同氏ノ追補<sup>51)</sup>,  
Hammarsten<sup>52)</sup>, Arthus & Pagès<sup>53)</sup> 及ビ Fuld  
& Spiro<sup>54)</sup> 等ノ業績出ヅルニ及ビ、1905年 P.  
Morawitz<sup>55)</sup>ニヨツテ酵素説トシテ綜説ヲ見ルニ  
至ツタ。即チ血液凝固ハ 1) Thrombin ノ形成、  
2) Thrombin 作用ニ依リ Fibrinogen ヨリ Fibrin  
形成ナル2過程ヨリ成立ストセラル。Thrombin  
ハ其ノ前階梯トシテ血漿中非働型ニ存在セル  
Thrombogen(A. Schmidtノ Prothrombin)ヨリ、  
出血後血小板ノ崩壊ニ由ツテ速カニ供給サルル  
Thrombokinese 即チ A. Schmidtノ所謂 zymo-  
plastische Substanz 及ビ Caノ共同作用ニヨツ  
テ賦活形成サレルモノデアル。而シテ此 Throm-  
bin + Fibrinogen = Fibrinナル過程ハ略々凝固  
不動ノ定説トナレルモ、血液凝固ノ第1期 Throm-  
bin 形成機轉ヲ轉ツテ其ノ後輩出セル諸家ノ見解  
ハ益々微ニ入り細ヲ極メ終ニハ各々分派ヲナスニ  
至ツタ。Bordet<sup>56)</sup>(1912)ハ血小板ヨリ供給サレ  
ル組織因子ヲ Cytozyme ト言ヒ、Kinaseニ非ズ、  
lipoid(lecithin)compoundニシテ、Caノ存在  
ノ下ニ Serozyme ト化學的ニ結合シテ Thrombin  
ヲ形成スト唱ヘ、而モ Serozymeハ Schmidtノ

Prothrombin, Morawitzノ Thrombogenニ相  
當スルモノデナク、循環血中ニテハ或ル保護物質  
ト結合シテ非働型ニ存シ之ヲ proserozyme ト稱  
ヘ、出血後外界異物トノ接觸、Caノ存在等ノ條件  
ニヨツテ生成サルルモノトシタ。更ニ進ンデ W.  
H. Howell<sup>57)</sup>(1918)ハ其ノ保護乃至抑制物質ト  
ハ Heparinニシテ、正常血漿中ニ存在シ、Anti-  
prothrombin トシテ作用ストノ目標ノ下ニ新説  
ヲ立テタ。即チ循環血中 Prothrombinハ之ト結  
合シ、Prothrombin-antiprothrombin(heparin)  
Complex トシテ保護サレテヲリ、出血ニ際シ血  
小板又ハ組織細胞ヨリ供給サルル組織因子即チ  
thromboplastin(其ノ有效成分ヲ Cephalinトス)  
ガ Antiprothrombinト結合シ、以テ遊離サレタ  
ル Prothrombinガ Caニヨツテ Thrombinニ賦  
活形成サレルモノト唱ヘタ。Fuchs<sup>58)</sup>(1929, 1933)  
モ組織因子ヲ Cephalin compoundトシテ認メ  
テキルガ、Bordetノ説ヲ繼承シテ之ヲ Cytozyme  
或ハ Cytozymephosphatidト稱シ又 Prothrom-  
binヲ Proserozymeト稱シ循環血中ニ於テハ  
Prothrombin-antiprothrombin complexナル  
保護型ヲナストシ、組織因子ノ作用ヲ2重ニ考ヘ  
先ヅ Antiprothrombinヲ中和シ、依ツテ遊離シ  
タ Prothrombinト組織因子トガ Caノ存在ニ於  
テ直接ニ結合シテ thrombinヲ形成スル點全ク Bo-  
rdetニ準ズ。尙 Fuchs<sup>59)</sup> & M. v. Falkenhausen,  
Falkenhausen及ビ其ノ共同研究者ハ Prothrom-  
binハ補體ノ中節ト同一物デアルト唱ヘ、川又<sup>60)</sup>  
ハコレニ賛シテキル。

一方異端ノ説トシテ Wooldridge<sup>61)</sup>(1883—87)  
ヲ祖トシ、Mills<sup>62)</sup>(1921)ニヨツテ復活補修セラ  
レタルアリ、即チ組織細胞ニ依リ供給サレル因子  
ヲ tissue fibrinogen (cephalin protein com-  
pound)トナシ、之ガ血液中之 blood-fibrinogen  
ト直接反應シテ Fibrinヲ形成ストナレ又 Stuber  
& Lang<sup>63)</sup>(1930)ハ血液凝固機轉ヲ解糖作用ヲ以  
テ説明セルモ、何レモ反證コソアレ之ニ賛スル者

アラザルモノノ如シ。又膠質化學上ヨリ Nolf<sup>64)</sup> (1906)ハ血漿中ニ3種ノ「コロイド物質」存在シ夫等ガ結合シテ Fibrinヲ形成スト言ヒ、Hekma<sup>65)</sup> (1916)ハ實驗的ニ Fibrinogen-Sol, Fibrin-Gel 間ノ變化ヲ可逆的ナリトシタガ、Barkan<sup>66)</sup> (1923)ノ反證スル所トナツタ。之等ノ諸説ニ於テハ、Thrombinハ全ク其ノ意義ヲ喪失シテケルガ、中間説トモ見ラルベキモノニ Pickering<sup>67)</sup> (1928)アリテ、Prothrombinハ血中ニ於テ Fibrinogen 並ニ、ヨリ安定ナル他ノ血漿蛋白質ト結合シテ colloidal complexトナツテ保護サレテケルガ、外界異物トノ接觸又ハ組織因子 (protein cephalin compound)ノ作用ニヨツテ絛上ノ如キ colloidal complexガ解離ヲ起シ、遊離サレタ prothrombinガ Caノ存在ニ於テ Thrombinニ賦活サレルト言フ。更ニ Fischer<sup>68)</sup> (1934)ノ新説アリ、即チ Prothrombinハ酸性側 (pH 5.3)ニ等電點ヲ有スル Globulin様ノ蛋白質デアリ、組織因子ハ cephalin及ビ cerebrosideノ lipid complexニシテ、Morawitzニ依ヒ Thrombokinaseト稱セラル。而シテコノ兩者ガ Caト共ニ結合シテ Calcium lipid protein compoundヲ形成シ、コレ即チ Thrombinニシテコノ Thrombinガ Fibrinogenト化學的ニ結合シテ Fibrinヲ形成スト言フ。又古クヨリ Thrombinハ酵素ナリヤ否ヤニ就キテ諸家ノ檢討スル所アリ、絛上ノ如クニシテ一方酵素トシテノ意義ノミナラズ其ノ存在スラ認メザルガ如キ説ヲナス者サハアルモ、他面ハ Hammarsten<sup>69)</sup>ハ hydrolytic enzymeトシテ作用スト言ヒ、近年 Mellamby<sup>70)</sup> (1933)モコレヲ支持シ、Waldschmidt-Leitz<sup>71)</sup>等 (1929)ハ Trypsinニ關聯シテ、J. Kühnau & V. Morgenstern<sup>46)</sup> (1934)ハ Glutathionトノ反應ニ對比シテ、何レモ之ヲ Proteolytisches Fermentトシテ認メ、又 K. Klinke<sup>72)</sup> (1931)ハ Thrombinノ Fibrinogenニ及ボス影響ヲ直接 Tyndall現象ノ觀察ヨリシテ Thrombinハ酵素ナリトノ結論ニ達セリト主

張シテケル。

扱テ血液凝固ハ古ク Bizzozero, Hayemノ報告以來血液ノ外面接觸ニ因ル血小板崩壊ヲ以テ發足スルコト今日一般ノ信ズル所デアリ、其ノ崩壊ニヨツテ lipid materialヲ供給スルノ外、Morawitz, Schittenheim u. Bodong, Bayne-Jones, Howell及ビ Fuchs等ニ依レバ血小板ハ多量ノ Prothrombinヲ含有シ、又實ニ血漿 Prothrombinノ源泉デアル。一面ニ於テ Hirudin, Heparin及ビ 蔞酸鹽其ノ他ノ中性鹽ノ如キ血液凝固阻止物質ハ又血小板ノ崩壊ヲ擁護セル事實ガアル。而シテ血液以外ノ組織ヨリ Prothrombinヲ得タリト唱フル者 (Fuchs, Fischer) ナキニ非ザルモ、血漿自體並ニ血小板ニ Prothrombinノ源泉ヲオクノガ尤モラシキ考察デアル (W. H. Howell<sup>67)</sup>)ト言ハル。遑莫 Prothrombinヨリ Thrombin形成ヘノ機轉ニ關シテ洵ニ多種多様ノ學説ガ唱ヘラレシ所以モ亦茲ニ存スルナランカ、乃チ Prothrombinハ凝固要素中方ニ其ノ Initiativeヲ執ルモノニシテ最も重要視サルベク、其ノ量ノ乃至質ノ態度ガ各種條件ノ相異ニヨツテ容易ク影響サレルノデハ、ナイカト考ヘラレルノデアル。

### 第3章 實驗材料

1) 實驗動物トシテハ、V.C.ノ體內合成不能ト言ハルル海狸ヲ用ヒ、雄性ノ幼弱ニシテ其ノ體重 250—360gノモノヲ選ンダ。之ヲ2群ニ分チテ小舎ニ入レ數日間普通食飼養ノ下ニ環境ニ馴致セシメ其ノ健康ナルヲ確メタル後、第1群ニハ後述ノ V.C. 缺乏食ト水トヲ給與シ、對照トナセル第2群ニハ豆腐粕及ビ1頭ニ就キ 15g—20gノ「キヤベツ」トヲ與ヘタ。

2) V.C. 缺乏食ハ當教室先輩小西<sup>73)</sup>ノ處方實驗以來、藤野<sup>74)</sup>、宮島<sup>75)</sup>及ビ益澤<sup>76)</sup>等ニ依ツテ應用サレタルモノニシテ、Schermann<sup>7)</sup>氏法ニ準據シ、燕麥ノ代リニ小麥、牛酪ノ代リニ肝油ヲ用ヒタル處方即チ、小麥粉 68% (内約 1/3 熟ヲ加フ)、

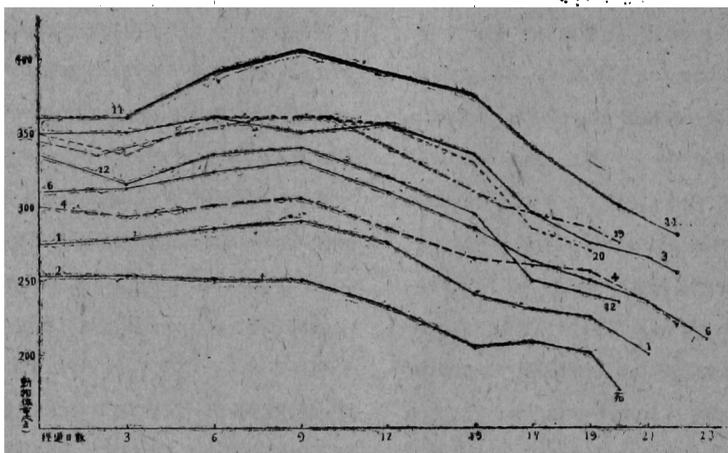
脱脂乳粉30%, 食鹽1%, 肝油1%ニシテ, 脱脂乳粉トシテ青木製「デリゴール」ヲ120°Cニ2時間加熱シテ用ヒタ。

3) 本實驗ハ2月下旬ヨリ5月上旬ニ互ツテ行ヒシモノニシテ, ハ海獺ハ寒冷ニ對シ抵抗弱キヲ以テ特ニ注意シタ。動物小舎ハ南面ノ日當リ良キ場所ニオキテ夜ハ扉ヲ閉ヂ, 舎内ハ常ニ清潔乾燥

ヲ保ツタ。相當注意シテ飼養セシニモ拘ラズ, 第1週ニ於テ第1群中3匹斃死シ, 第2號ハ20日目ニ死亡シタ。

4) 臨牀的觀察: 第1群ヘ何レモ12日目頃ヨリモ毛髮ノ光澤減ジ且脱毛シ易クナリ, 概食量ノ減退及ビ運動不活潑ト共ニ體重ノ減少ヲ來シタ(第1圖及ビ第1表參照)。次テ第3週ニ入ルト共

第 1 圖 第1群(V.C. 缺乏飼育)海獺ノ體重變化



第 1 表

動物番號	制限食飼育		體重 (g)		増減率 %
	時 期	日數	始	終	
G. 2	3/Ⅲ-23/Ⅲ	20	253	175(斃)	-31.2
G. 1	3/Ⅲ-24/Ⅲ	21	275	200	-27.3
G. 3	3/Ⅲ-25/Ⅲ	22	350	255	-27.1
G. 4	3/Ⅲ-25/Ⅲ	22	300	220	-29.0
G. 6	3/Ⅲ-26/Ⅲ	23	310	210	-30.6
G. 20	15/Ⅲ-4/Ⅳ	19	350	270	-22.9
G. 12	15/Ⅲ-5/Ⅳ	20	335	235	-29.9
G. 11	15/Ⅲ-7/Ⅳ	22	360	280	-22.2
G. 19	22/Ⅲ-12/Ⅳ	20	345	275	-21.7

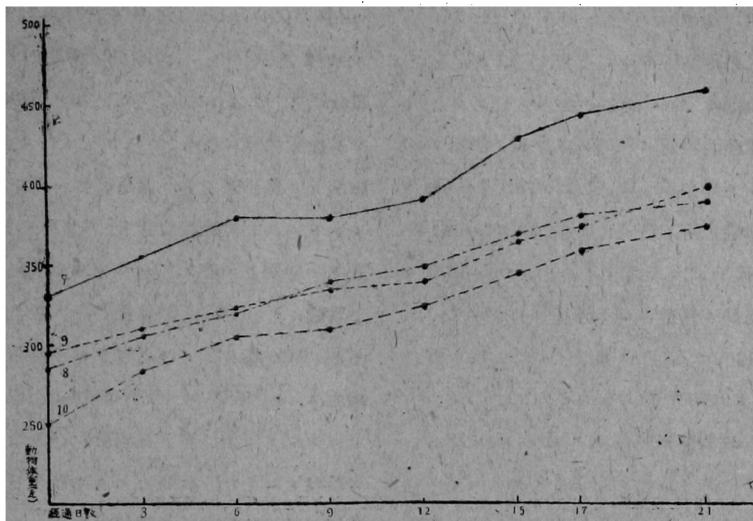
ニ, G. 3, G. 6, G. 19ニ於テ(特ニ顔面ノ毛色白キモノ) 眼瞼皮下ニ溢血斑ヲ認メ, 17日目頃ヨリ漸次G. 4, 1, 2, 12, 20ト相前後シテ血便ヲ排スルニ至ツタ。一般ニ齒齦出血ハ局所ニ於テ内眼的ニ認メルコトハ困難デアツタガ, 其ノ頃食餌ノ残りニ微量ノ血液附着セシニ依リ推知スルヲ得

タ。之等ノ症狀増進ト共ニ何レモ歩行踉蹌シ或ハ床上ニ横臥シ驚逸セザルニ至ツタ。斯クシテ體重減少其ノ他ノ症狀比較的顯著ニ出現セシモノヨリ實驗ニ供シタ。而シテ實驗材料トセル動物ノ飼育期間及ビ體重ノ變化ハ第1表ノ如クデアル。第2群ハ活潑ニ發育シ2週間後ヨリ對照實驗ニ供シ, 内4匹ハ發育ノ對照トシテ殘シタ(第2表及ビ第2圖參照)。

第 2 表

動物番號	普通食飼育		體重 (g)		増減率 %
	時 期	日數	始	終	
G. 7	3/Ⅲ-24/Ⅲ	21	330	460	+39.4
G. 8	" - "	"	285	390	+38.2
G. 9	" - "	"	295	400	+35.6
G. 10	" - "	"	250	375	+50.0
平 均					+40.8

第 2 圖 第 2 群(「キヤベツ」添加普通食飼育)海豚ノ體重變化



5) 實驗動物剖檢所見： 實驗材料トシテノ血液採取後直チニ出血死ニ致ラシメテ剖檢シタルニ第 1 群ニ於ケル著明ナル所見次ノ如シ。即チ胸腹部皮下及ヒ軟部組織ニ於ケル散在性出血斑、前後肢共關節部殊ニ膝關節部ニ於ケル出血及ヒ腫脹、該骨端部ノ疎鬆化、肋軟骨念珠樣腫脹 (G. 3, 1, 11, 12 及ビ 19 特ニ顯著)、内臟殊ニ腸間膜血管一般ニ擴張シ、腸腔膜下、殊ニ迴盲部ノ夫レニ於ケル出血斑 (G. 1, 3, 12 及ビ 11 殊ニ高度)、肺臟所々ニ赤褐色ノ出血斑、肋膜面ニ散在性ノ出血斑等程度ノ差ハアルモ實驗動物全般ニ認メラレタ。但シ對照動物タル第 2 群ニ於テハ何レニモ出血其ノ他異常所見ヲ認メナカッタ。

#### 第 4 章 實驗方法

##### 1) 血液凝固時間測定法

凝固測定器ハ我が教室常用ノモノニテ Bärker<sup>77)</sup>ノ装置ニ則リ改良製作セルモノニシテ、先輩山本<sup>78)</sup>、岡村<sup>79)</sup>、河合<sup>80)</sup>及ビ那須<sup>81)</sup>等諸氏ノ使用セルモノニシタル。器内ノ時計硝子ハ兼メ「アルコール」ヲ以テ清拭シタル後、血液有形成分ノ崩壞ヲ防止セシメ「流動パラフィン」ヲ塗布ス。測定ニ際シテハ先ツ本器内ニ温湯、水或ハ氷

片ヲ金屬板ニ接スルマデ入レ、充分攪拌シ、先ニ準備セル時計血ヲ金屬板上ニ載セ蓋ヲナシテ暫時放置ス。而シテ採血ハ良ク洗滌乾燥シタル後「流動パラフィン」ヲ以テ潤シタル注射器ヲ、豫メ切開露出セル頸靜脈ニ一息ニ刺入シ、血液ヲ逆流ト共ニ徐クニ吸引採取シ、直チニ針ヲ除キテ其ノ 0.1 cc フ囊ニ用意セル恒温恒濕水槽内ノ時計血ノ上ニ氣泡ヲ生ゼシメザル様靜カニ注グ。而シテ乾燥位ニ濕度ノ影響ヲ防グ爲速カニ「流動パラフィン」ヲ以テ包埋シ直チニ覆蓋スル。コノ間ノ處置ハ採血ヨリ 20 秒以内ニ完了ス。次ニ凝固ノ判定ニハ 30 秒毎ニ細小ナル注射針ヲ血滴ノ周縁部ヨリ移動セシメ其ノ中心部ニ於テ極キ上グ。而シテ其ノ尖端ニ Fibrin 絲ノ附着シ來ル瞬間ヲ以テ I-Phase ト定メ、凝固開始トナシ、續イテ檢スル間ニ全凝塊ヲ容易ク硝子面ヨリ剝離シ得ル時ヲ以テ II-Phase 即チ凝固終了トスルノデアル。

##### 2) Prothrombin 測定法

前述ノ如ク血液凝固ニ關スル學說ハ諸家ノ研究ニ依ツテ近年益々複雑多岐ヲ極メ、Prothrombin モ種々ノ方法ニヨリ製出サレテキルガ、諸家ニヨヅテ其ノ反應ニ差異ヲ見ルハ畢竟夾雜物ニ基因スルモノノ如ク、之ガ純粹ナル形ニ於テ得ラレタル

事ナク、其ノ化學的性質ノ決定的證明ヲ有セザル  
 フテ結局Prothrombinハ今日一般ニThrombin  
 形成ノ能力ニ於テ知り得ルニ過ギズ、隨テ其ノ定  
 量法モ Biologische Methodeニ類ルノ外ナク、  
 即チ濃カニ血漿凝固時間ノ速速ヲ以テ其ノ濃度ヲ  
 窺ヒ知ルニ止ルノデアル。W. H. Howell<sup>62)</sup>ハ Ca  
 ノ量ヲ變復シタル血漿ノ凝固時間ヲ以テProthrombin  
 量トシタ。其ノ後 A. J. Quick<sup>63)</sup>等ハProthrombin  
 ノ全量ヲ迅速完全ニ轉換スルヲ確實ニセンガ爲、  
 臓器浸出液ヲ加ヘテ該法ヲ改善シタ、其ノ他  
 Smith<sup>64)</sup> etc, Eagle<sup>65)</sup>等ノ方法モアルガ、就中  
 Quick氏法ガ一般ノ應用ニ最良ノモノナラント  
 A. M. Snell<sup>66)</sup>ノ言ヘル如ク、今日多クノ人々ニ  
 採用サレテキル A. J. Quick<sup>67)</sup>ノ方法ニ準據シテ  
 余ハ實驗ヲ行ツタ。

本法ノ原理： 既述ノ如ク血液凝固ニ關スル學  
 說ニ洵ニ區々ナルモ、之ヲ大別シテ組織因子ト  
 Prothrombinトノ反應ヲ Morawitz<sup>55)</sup>等ノ如ク  
 直接的トナスモノ又 Howell<sup>67)</sup>等ノ如ク間接的ト  
 ナスモノトノ2トセラル。而シテ夫等ノ何レガ正  
 シイニシテモ、Thromboplastin(組織因子)ガ凝  
 固時間ヲ加速スルコト大ナルハ事實デアリ、凝固  
 時間ガThrombin濃度ニ比例スルコトモ亦明確  
 デアルカラ、ThromboplastinハThrombin形  
 成程度ヲ増強スルモノデアル。實驗上蓆酸鹽血漿  
 ト過剰量ノThromboplastinトヲ混ジ、之ニ至適  
 量ノCaヲ加ヘルト恒常ナル一Thromboplastin  
 ノ増量スルモ短縮スルコトナキ最小ナル一凝固時  
 間ガ得ラレ、斯カル條件ノ下ニ於テハThrombin  
 形成ガ何レノ學說ニ依ルカニ關係ナク、Prothrom-  
 bin(血漿因子)ノミガ唯一變動性ニシテThrom-  
 boplastin及ビCaニ關聯セズ、其ノ凝固時間ガ  
 一ニ懸ツテProthrombin濃度如何ニアルト言フ  
 ノガ本法ノ根據デアル。

扱テ上述ノ原理ニ基キ、豫メ正常動物ノ血漿ヲ生  
 理の食鹽水ヲ以テ遞減的ニ稀釋シ、Prothrombin  
 ノ種々ナル濃度ニ相當シタル血漿凝固時間ヲ測定

シ一方被檢動物ノ血漿凝固時間ヲ檢シ、夫レヨリ  
 「血漿プロトロンピン」ガ正常ノ幾何%ニ相當ス  
 ルカヲ計測スルノガ本法ノ要旨デアル。又 R.  
 Kark<sup>68)</sup>, W. Harold<sup>69)</sup>等ノ如ク被檢動物ニ就キ  
 テモ血漿稀釋ニ依ル「プロトロンピン」濃度ト凝固  
 時間トノ關係ヲ求メ、對照動物ノ夫レトヲ比較ス  
 ルコトニヨツテ被檢血漿中「プロトロンピン」ノ消  
 長ヲ一層明カニ窺ヒ知ルコトガ出來ルノデアル。

實施： 0.1 M 蓆酸曹達溶液ヲ採取セントスル  
 血液ノ1/9量容レタ注射器ヲ以テ心臟穿刺ニ依リ  
 採血ス。コノ際嚴重ニThrombin形成ヲ避ケナケ  
 レバナラスカラ、豫メ該藥液及ビ注射器ヲ氷室ニ  
 テ冷却サセオキ、採血ハ可及的敏速ニシ、血液ト  
 蓆酸溶液トノ混和モ迅速綿密ナランコトニ極メテ  
 慎重ヲ期シタ。而シテ採血後直チニ遠心分離シタ  
 ル血漿0.1 ccヲ小試験管(口径1.2 cm, 長さ10 cm)  
 ニ取り、Thromboplastin Emulsion 0.1 ccヲ混  
 和シ、同様ノ小試験管ニ0.025 M Ca-Cl<sub>2</sub>溶液少量  
 ヲ容レ、兩者ヲ38°C—40°Cノ温水槽ニ浸漬シ、3  
 分後後者ノ0.1 ccヲ前者ニ加フルヤ否ヤ再ビ該温  
 水槽中ニ浸シ、其ノ刹那ヨリ凝塊形成マデニ要ス  
 ル時刻ヲStop watchヲ以テ計測シタ。

Thromboplastinトシテハ臓器浸出液ノ外 J.  
 Mellanby<sup>60)</sup>, H. W. Fullerton<sup>69)</sup>等ノ如ク Russel  
 viper(davaia)毒液ヲ用フル變法ヲ推奨スルモノ  
 アリ。依ツテ臺灣産蛇ノ毒液中ニモ血液凝固促進  
 作用ヲ有スルモノナキヤト想ヒ、偶々教室同僚下  
 司氏ノ臺灣ヨリ入手セル蛇毒ニ就キ、其ノ血液凝  
 固ニ及ボス影響ヲ檢シタ所強力ナル凝固抑制作用  
 ノミヲ認メタルヲ以テ、矢張り A. J. Quickノ原  
 法ニ倣ヒ、健常海蟒ノ「臍水浸ニキス」ヲ用フルコ  
 トトシタ。

抑々Thromboplastinノ有效成分ハ第2章ニ  
 於テ抄記セシ如ク W. H. Howell<sup>67)</sup>, Mc Lean<sup>67)</sup>  
 等ニコレバ cephalinト同一物ナリト唱ヘラレタ  
 ガ、Fischer<sup>61)</sup>ハ其ノ製品ノ純粹ナル程凝固促進  
 作用ノ少キコトヲ主張シ、Thromboplastinトシテ

ノ有效成分ハ cephalin 及ビ cerebroside ノ lipid complex ナラントシ、Pickering モ亦之ヲ cephalin protein compound ナリト言ヒ、加藤<sup>92)</sup>、黒澤<sup>93)</sup> モ等シク之ヲ確認セリト言フ。本 Prothrombin 測定法ノ創案者 A. J. Quick<sup>87)</sup> 固ヨリ同様ノ見解ヲ有シ、Thromboplastin ハ cephalin ヲ主要成分トスル複合體ナルベク、「腦水浸エキス」ハ純ナル cephalin ヲリモ其ノ作用強シト言ヘルニ由ル。其ノ製法次ノ如シ。乃チ健康海猿ノ新鮮ナル腦ヨリ軟腦膜ヲ剝離シテ可及的血液及ビ血管ヲ除キ、之ヲ洗滌シ秤量シ、乳鉢ニテ綿密ニ磨碎シツツ、10%「エキス」ニナルヤウ 0.85% 食鹽水ヲ加ヘテ浸出ス。而シテ組織及ビ血液中ノ Thrombin 及ビ Prothrombin ノ痕跡ダニモ非働性ニセンガ爲、之ヲ 60°C = 15 分間加熱シ、固形分ヲ遠心分離シテ得タル乳白色懸濁液 (Opalescent emulsion) ヲ其ノ儘使用ニ供ス。效力ニ於テ動物ノ個性ニヨル差異ヲ見ズ、氷室ニ保存シテ使用シ、1 週間毎ニ新製シ其ノ間效力ニ變動ヲ見ナカッタ。

第5章 實驗成績

第1項 血液凝固時間

敘上ノ如キ實驗方法ニ依リ、正常並ニ壞血病海猿ノ血液凝固時間ヲ測定シタルニ、夫々第3表並ニ第4表ノ如キ成績ヲ得タ。

第3表 正常海猿血液凝固時間

實驗月日	動物番號	體重 (g)	室溫 (°C)	水槽溫 (°C)	凝固開始	凝固終了
18/Ⅲ	G. 18	295	14	20	4'30"	12'30"
			15	"	4'30"	11'
			16	"	4'30"	12'
			"	"	4'	11'30"
19/Ⅲ	G. 17	445	13	20	4'	13'30"
			"	"	4'30"	12'
			14	"	4'30"	12'30"
			"	"	4'	11'30"
3/Ⅴ	G. 10	460	18	20	4'	12'
			"	"	3'30"	11'
			20	"	4'	11'30"
			"	"	4'	10'30"
平均					4'05"	11'50"

第4表 壞血病海猿血液凝固時間

實驗月日	動物番號	體重 (g)	室溫 (°C)	水槽溫 (°C)	凝固開始	凝固終了
24/Ⅲ	G. 1	230	13	20	6'	17'
			14	"	5'30"	14'30"
			"	"	5'30"	18'
			平均値		5'40"	15'50"
25/Ⅲ	G. 3	255	7.5	20	7'	18'30"
			"	"	6'30"	17'
			平均値		6'45"	17'45"
			25/Ⅲ	G. 4	220	9
"	"	7'				17'30"
"	"	6'30"				16'
平均値		6'40"				17'10"
26/Ⅲ	G. 6	210	8	20	6'30"	18'30"
			9.5	"	6'	16'30"
			"	"	6'	17'
			平均値		6'10"	17'10"
4/Ⅴ	G. 20	270	17	20	7'	19'
			"	"	6'	18'
			"	"	6'30"	17'30"
			平均値		6'30"	18'10"
5/Ⅴ	G. 12	235	20	20	6'30"	15'30"
			"	"	6'30"	15'
			"	"	6'	16'30"
			平均値		6'20"	15'40"
7/Ⅴ	G. 11	280	18	20	6'30"	18'
			"	"	7'	17'30"
			"	"	6'30"	16'30"
			平均値		6'40"	17'20"
12/Ⅴ	G. 19	275	21	20	6'30"	15'
			"	"	6'	14'30"
			"	"	6'	16'
			平均値		6'10"	15'30"
平均					6'22"	16'49"

之ニ由ルニ、正常海猿ノ血液凝固時間ハ平均第1期 4'05"、第2期 11'50"ニシテ、壞血病海猿ノ夫レハ平均第1期 6'22"、第2期 16'49"ニシテ、後者ハ第1期ニ於テ前者ノ 56%、第2期ニ於テ其

ノ42%ノ遅延率ヲ示シテキル。要スルニ壞血病海猿ノ血液凝固時間ハ正常ニ比シ可成リノ遅延ガ觀ラレタ。

第2項 「血漿プロトロンビン」量

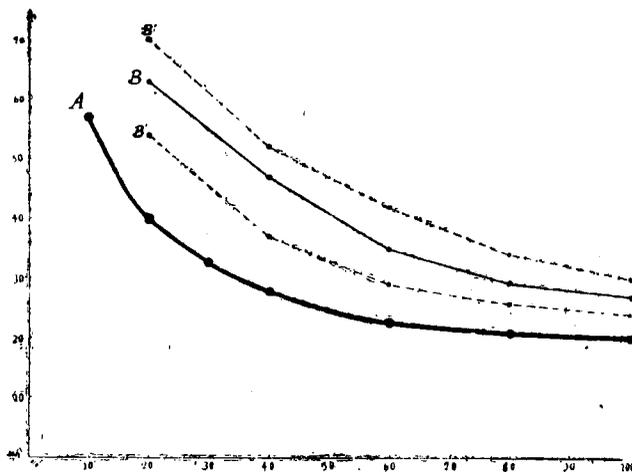
鏡上ノ如キ方法ニ依ツテ、先ヅ第2群正常海猿ノ「血漿プロトロンビン」凝固時間(以下「プロト」時ト略記ス)ヲ測定シタルニ、18—21 sek.、平均20 sek.ニシテ、其ノ稀釋ニ依ル各濃度ニ於ケル凝固時間ハ第5表ニ示スガ如シ。即チ其ノ平均値ハ100%ニ於テ20 sek.、80%ニ於テ21 sek.、60%ニ於テ23 sek.、40%ニ於テ28 sek.、30%ニ於テ33 sek.、20%ニ於テ40 sek.、10%ニ於テ57 sekニシテ、コレヲ圖示スルト第3圖Aノ曲線デアル。

同様ニシテ第1群壞血病海猿ノ「プロト」時ヲ血漿稀釋度ニ應ジ夫々測定シタルニ、第6表ニ示

第5表 正常海猿「血漿プロトロンビン」凝固時間(秒)

實驗 月日	動物 番號	回 數	「血漿プロトロンビン」濃度(%)						
			100	80	60	40	30	20	10
18/Ⅲ	G. 18	1	19	20	22	27		38	
		2	21	21	24	26		33	
		3	21	23	25	29		44	
		4	19	21	23	30		39	
19/Ⅲ	G. 17	1	21	22	23	33	40	47	60
		2	20	22	24	30	35	43	54
		3	20	21	23	26	31	40	52
		4	19	20	23	34	38	45	57
		5	20	20	22	25	33	42	55
3/Ⅳ	G. 10	1	19	20	23	26	31	34	57
		2	18	19	21	25	28	37	60
		3	20	21	22	28	30	40	58
		4	18	18	20	27	32	43	62
平均			20	21	23	28	33	40	57

第3圖



ス通りデアル。即チ各例ノ平均値ハ100%ニ於テ24—30 sek.、80%ニ於テ26—34 sek.、60%ニ於テ29—42 sek.、40%ニ於テ36—52 sek.、20%ニ於テ54—70 sek.ニシテ、其ノ總平均ハ100%ニ於テ27 sek.、80%ニ於テ29 sek.、60%ニ於テ35 sek.、40%ニ於テ47 sek.、20%ニ於テ63 sek.

ニシテ其ノ關係曲線ヲ示セバ第2圖Bノ如シ。尙ホ各例ヲ圖示スルノ煩雜ヲ避ケ上記最小及最大値ヲ示シタノガ夫々B'及ビB''デアル。茲ニ於テ圖上AB兩曲線ヲ比較スルトキ、BハAニ比シテ「プロト」時ノ延長明カニシテ、「血漿プロトロンビン」濃度ノ低下セルコトヲ示スモノデアル。

第6表 壞血病海猿「血漿プロトロンビン」凝固時間(秒)

實驗 月日	動物 番號	回 數	血漿濃度(%)				
			100	80	60	40	20
24/Ⅲ	G. 1	1	28	35	41	48	67
		2	29	36	43	50	72
		3	28	32	38	43	58
		4	26	29	35	46	65
		平均	28	33	39	48	66
25/Ⅲ	G. 3	1	27				
		2	26				
		3	29				
		4	27				
		5	28				
平均	27						
25/Ⅲ	G. 4	1	26	29	31	40	57
		2	24	26	29	38	55
		3	24	27	32	43	64
		4	25	26	35	48	75
		平均	25	27	32	42	61
26/Ⅲ	G. 6	1	24	25	28	34	52
		2	23	24	27	38	55
		3	25	28	32	41	60
		4	24	27	30	33	48
		平均	24	26	29	37	54
4/Ⅴ	G. 20	1	29	32	40	45	60
		2	32	38	47	55	75
		3	28	30	38	47	65
		4	30	35	42	58	80
		平均	30	34	42	52	70
5/Ⅴ	G. 12	1	31	35	40	54	78
		2	27	30	34	45	56
		3	28	31	36	48	64
		4	30	34	37	50	73
		平均	29	33	37	49	68
7/Ⅴ	G. 11	1	26	30	37	43	60
		2	28	33	40	48	63
		3	25	27	30	38	54
		4	26	28	34	50	74
		平均	27	30	35	45	63

實驗 月日	動物 番號	回 數	血漿濃度(%)				
			100	80	60	40	20
12/Ⅴ	G. 19	1	24	25	28	31	47
		2	25	28	34	40	64
		3	23	25	29	38	58
		4	24	27	30	36	55
		平均	24	26	30	36	56
總平均			27	29	35	47	63

次ニ壞血病海猿ノ「プロト」時(100%ニ於ケル)ヲ夫々各例ニ就キ、曲線A即チ正常海猿ノ「血漿プロトロンビン」濃度ト其ノ凝固時間トノ關係ヲ表示セル曲線ノ上ニ追求スルトキ、正常海猿「血漿プロトロンビン」ノ濃度ニ相當スル各々ノ近似値ガ得ラレ、第7表ニ示ス如クデアル。即チ壞血病海猿ノ「血漿プロトロンビン」ハ正常ノ約34—52%ニマデ平均44%ニマデ減少セルヲ知リ得ラル。

第7表

動物 番號	「血漿プロトロン ビン」凝固時間 (秒)	「プロトロンビン」 濃度 (%)
G. 1	28	40
G. 3	27	44
G. 4	25	49
G. 6	24	52
G. 20	30	34
G. 12	29	37
G. 11	27	44
G. 19	24	52
平均	27	44

第6章. 總括及ビ考按

以上ノ成績ヲ總括スルニ次ノ如クデアル。幼弱ナル雄性海猿ヲ Schermann 氏基礎食ノ變法我ガ教室小西ノ處方ニ據ル V.C. 缺乏食餌ヲ以テ飼養スルニ、臨牀上竝ニ剖檢上定型ノ壞血病ノ所見ヲ呈シ、該食餌飼養後19日目—23日目ニ採血シ其ノ血液凝固時間ヲ檢スルニ、豆腐粕及ビ「キャベツ」ヲ以テ飼養セル對照動物ノ夫レニ比シ、凝固

第1期=於テ56%, 第2期=於テ42%延長シ,  
又第5表及ビ第6表ノ示ス如ク「プロト」時モ比較  
的延長シ, 「血漿プロトロンビン」濃度ハ正常ノ約  
44%=減少セルモノト判定セラル。尙ホ第2圖曲  
線A, Bノ示ス如ク, 血漿稀釋=ヨル各濃度=於  
ケル「プロト」時ハ兩者ノ間=相當顯著ナル差ヲ見  
出シ得ルノデアル。

ウテ壞血病=於ケル血液凝固時間=關シテ W.  
Tobler<sup>94</sup>), V. Salle u. M. Rosenberg<sup>95</sup>), G. C.  
Schattuck<sup>96</sup>)及ビ原<sup>97</sup>)ハ著變ナシト言ヒ, 北川<sup>98</sup>)  
ハ其ノ多クガ正常ナルモ一部ノ症例=於テハ頗  
ル延長スト言ヒ, T. Sato u. K. Nambu<sup>99</sup>), R.  
Bierich<sup>100</sup>), H. Brandt<sup>101</sup>), R. Korbsch<sup>102</sup>), B.  
Schagan<sup>103</sup>), W. M. Nowodworski<sup>104</sup>), C. giaco-  
mo<sup>105</sup>)及ビ E. E. Bauke<sup>106</sup>)等ハ例外ナク延長  
セリト報ジテキル。斯様=臨牀上ノ所見ハ諸家ノ  
報告一致セザルモノノ如キモ, 實驗的海獺壞血病  
=於テハ C. Giacomo<sup>105</sup>), S. Ohata<sup>107</sup>), A. K.  
Presnell<sup>120</sup>), C. J. Hanut<sup>127</sup>)等共=其ノ血液凝固  
時間ノ遲延アリト言ヒ, 最近小野<sup>108</sup>)ノ觀察モ亦其  
ノ延長ヲ認メテキル。余ノ成績モ紋上ノ如ク之等  
ノ報告ト一致スルモノデアル。乃チ實驗的海獺壞  
血病=於テ血液凝固性ノ低下ヲ認メラレノデア  
ルガ, 之ヲ以テ直チ=壞血病乃至 C Hypovita-  
minosis =於ケル出血性素質ノ全般ニ於テ明シ得ベ  
シト即斷スルコト能ハズ, V.C. 缺乏ノ状態ニ於テ  
止血效果=關スル先人ノ業績ノ一部ガ示シキ  
=更ニ血管殊=毛細管壁ノ抵抗減弱即チ毛細管壁  
透過性ノ亢進テフ事モ出血性素質ノ場合問題=サ  
ルベキデアラウガ, 之=關シテハ別ニ更メテ追求  
スルコトトシ, 此處=ハ血液凝固性ノ低下=就キ  
其ノ基因スル所ヲ檢討セントシ, 曩=第1章=於  
テ既述セシガ如キ着眼ヲ以テ, 「血漿プロトロンビ  
ン」量ノ消長ヲ追求シタル所, 紋上ノ如キ結果ヲ  
得タノデアル。繼ツテ文獻ヲ按ズルニ, 出血性素  
質ノ患者或ハ動物= V.C. ヲ注射シ, 血液凝固促  
進作用ヲ呈スル結果ヲ得, Thrombin 量ノ増加ト

關係アリト言ヘル者(Cotti u. Larriza<sup>25</sup>), 寺澤<sup>30</sup>)  
及ビ小林<sup>31</sup>)アルモ, 實驗的壞血病=於テ Throm-  
bin 乃至 Prothrombin ノ消長ヲ云々セルモノア  
リヤ余ノ寡聞ナル未ダ之=接セズ。一方近年 Dam  
& Schonheyder<sup>109</sup>)並= Alquist & Stockstat<sup>110</sup>)等  
=ヨツテ Vitamin K.(V. K.)ノ發見アリ, 爾來幾  
多ノ人々ノ研究=ヨリ V.K.ノ缺乏或ハ Phthiocol,  
Synkavit 等(種々ナル Naphthochinon 誘導體)  
V. K. 作用アル合成劑ノ補給ト「血漿プロトロン  
ビン」ノ消長トガ密接ナル關係=アリトノ報告ガ  
續出シ, 特=實驗的並=臨牀的肝臟機能障礙時=  
於ケル兩者ノ關係ガ論議サレテキルガ, 余ノ管見  
乍ラ最近ノ文獻=ヨレバ, 其ノ評價ヲ綜覽スル=  
寧ろ混沌タル状態デアアルガ, 就中諸家ノ成績略ボ  
一致セルハ鬱積性黃疸ノ場合=於ケル「低プロト  
ロンビン血症」(以下「低プロト血」ト略記ス)ガ  
V. K. 投與=ヨツテ恢復シ得ルト言フコトデア  
(G. H. Scanlon etc.<sup>111</sup>), C. F. W. Illingworth<sup>112</sup>)  
K. M. Brinkhous etc.<sup>113</sup>), S. P. Lucia<sup>114</sup>)等)。之  
等ノ場合 Prothrombin 測定法ノ多クハ余ガ本篇  
=於テ應用セルト同ジキ A. Quick<sup>87</sup>)ノ方法ヲ踏  
襲シテキル。而シテ其ノ一部ナル S. P. Lucia &  
P. M. Aggeler<sup>114</sup>)ノ言ヲ藉リテ「現在=於  
ケル吾人ノ間接的方法ガ實際= Prothrombin 量  
ヲ測定シテキルノナラバ」余ノ以上ノ如キ成績ハ  
V. C. 缺乏海獺=於テ血液凝固時間ハ延長シ, 且斯  
カル凝固性ノ低下ハ「低プロト血」=基因スト結論  
スルコトガ出來ルノデアル。A. J. Quick<sup>87</sup>)C)ハ  
實驗的 V. K. 缺乏ノ雛=於テ正常ノ 10% ヨリモ  
少イ程ノ「低プロト血」ヲ認メタト言フ。併シ余ノ  
場合ハ正常ノ 52—34% 平均 44% =シテ, 夫レ程  
極端ナル減少デハナカッタ。既=第4章=於テ述  
ベシ如ク, 吾人ハ今日 Prothrombin ノ直接計量  
的測定法ヲ識ラズ, A. J. Quick<sup>87</sup>)氏法ノ如キ間接  
法=依ルノ外ナク, 詰リ該法ハ Thromboplastin  
ガ凝固時間ヲ大イニ促進セシメ, 又凝固時間ガ  
Thrombin 濃度=比例スル事=立脚シテ, Throm-

bin 形成程度ノ強弱ガ凝固時間ニ及ボス影響ヨリ判断シテ Prothrombin 濃度ヲ窺ヒ知ラントヘルノデアル。然リ而シテ Prothrombin ヨリ Thrombin 形成ノ機轉ニ關シテハ、第2章ニ於テ略記セシ如ク其ノ學說洵ニ多岐ニシテ吾人ハ之ガ歸趨ニ迷ハシメラレル程デアル。即チ Morawitz<sup>56)</sup> 以來 Wöhlich<sup>59)</sup>ニ至ル諸説ニ於テハ Thromboplastin ト Prothrombin トハ直接反應ストナスニ反シ、Howell<sup>57)</sup>, Fuchs<sup>58)</sup>ニ於テハ、Thromboplastin ハ Prothrombin ヲ其ノ保護型ヨリ遊離ステフ中間作業ヲ介在スル間接反應ヲ以テシ、更ニ Fischer<sup>58)</sup>ニ至ツテハ直接反應ナルモ大イニ其ノ趣ヲ異ニシ、一概ニ Thrombin 形成程度ヲ測定スト謂フモ同日ノ論ニ非ズ。故ニ該 Prothrombin 測定法ハマコト Thrombin 形成程度ノ強弱ヲ測定シテキルニハ相違ナキモ、其ノ結果ヲ以テ直チニ Prothrombin 量ヲ云々スルニ至ツテハ一抔ノ疑惑ナキ能ハザル次第デアル。或ハ單ニアル一定量 Prothrombin 賦活機能如何ヲ其ノ結果ノ上ニ觀察シテキルニ過ギナイノカモ知レナイ(夫レデモ意義ハアルノデアルガ)。而シテ V.C. ト Prothrombin トノ間ニ關係アリトスルモ、V.C. ガ Prothrombin 生成ニ直接或ハ間接ニ干與スルモノナリヤ、又 Prothrombin 賦活機轉ニ對シ V.C. ノ存否乃至多寡ガ影響ヲ及ボスモノナリヤ未ダ審カナラザル所デアル。

嘗テ J. Kühn<sup>46)</sup>ガ V.C. ハ Glutathion 同様ニ Thrombin 形成ヲ促進スル意味ニ於テ Prothrombin = 作用スト言ヘルハ茲ニ一顧ヲ拂フベキ價値アリト言ハナケレバナラナイ。

次ニ余ハ興味ヲ以テ以下ノ文獻ヲ引用セントス。即チ R. Kark 等<sup>88)</sup>(1939)ハ鬱積性黃疸ノ場合ニ於ケル程極端ナル減少ヲ呈シテハキナカツタガ、「低プロト血」ヲ有スル4例ノ壞血病ニ對シ、膽汁鹽ヲ共用スルコトナク V.K. ヲ投與シテ Prothrombin 量ノ恢復ヲ齎シタガ、夫等ノ患者ハ V.K. 缺乏デナク血漿中 l-Askorbin 酸ガ全ク

檢出サレナカツタト言フコトデアル。又鬱積性黃疸ノ場合血液凝固障礙ヲ見ルハ周知ノ事實ニシテ、實驗的臍血症ニ際シ血液凝固障礙アルハ血中 Fibrinogen 量ノ減少ニ因ルト言フ者アレドモ、寧ロ Thrombin 形成ノ遲延ニ歸スベシト唱フル者アリ(E. Wöhlich<sup>59)</sup>)。總輸膽管結紮實驗ニ於テ、精谷<sup>115)</sup>ハ Thrombin ノ著明ナル減少アリト報ジ、小林<sup>31)</sup>、平田<sup>116)</sup>ハカカル肝臟機能障礙ニ際シ、各臟器體液ノ V.C. 含有量ハ健常ニ比シ減少セリト言フ。夙ニ A. Böger 及ビ H. Schroeder<sup>31)</sup>ハ黃疸患者ノ出血ニ對シ V.C. ガ有效ナルベシト示唆シ、村上<sup>117)</sup>ハ臍血症出血性素因ニ對シテスラ V.C. ガ充分止血效果ヲ收メタリト述ブ。由來肝臟ハ V.C. ヲ多量ニ含有シ、又其ノ貯藏所ナリト言ハル(Mills<sup>118)</sup>, Harris & Ray<sup>119)</sup>)。一方 Prthrombin ハ古クヨリ肝臟内ニ於テ生成セラルト言ハレ(Nolf<sup>120)</sup>, Gratia<sup>121)</sup>)。前述ノ如ク近來 V.K. 研究者ノ多クハ鬱積性黃疸其ノ他ノ肝臟疾患ニ於テ、「低プロト血」アリト言ヒ、殊ニ S. P. Lucia 等<sup>114)</sup>ハ肝臟ニ於ケル Prothrombin 生成ヲ假定シ、該定量ヲ以テ肝臟機能検査ニ資セントサヘセリ。茲上ノ如キ文獻ヲ綜覽スルニ、V.C. 一肝臟—Prothrombin 間ニ一聯ノ關係アルベシト臆測セシメラル。夫レハ他山ノ石トシテ參考ニ資スルニ止ムルモ、就中 R. Kark 等<sup>88)</sup>ガ壞血病患者ニ於テ「低プロト血」ヲ觀タル事實ハ余ガ實驗的壞血病海獺ニ於テ觀察セル成績ヲ裏書スルモノデアル。

併シ作ラ、H. Dam & F. Schonheyder<sup>122)</sup>ハ海獺、犬、白鼠ニ於テハ V.K. 缺乏症ヲ起サシメ得ナカツタトハ言ヘ、V.K. 缺乏ニヨル「低プロト血」ニ關スル報告ガ喧傳セラレツツアル今日、余ノ得タル成績ニシテ V.K. 缺乏ニ基因スルニ非ズヤトノ疑念ナキ能ヘズ。依ツテ余ハ更ニ海獺ニ、先ツ今日一般ニ V.C. 有效物質トセララル l-Askorbin 酸ヲ投與シテ其ノ「血漿プロトロンピン」ノ消長ヲ追求シ、本問題ノ確證ヲ得ントシタ。コノ成績ハ

次編=於テ述ベントヘ。

### 第7章 結論

- 1) 實驗の壞血病海猿ノ血液凝固時間ハ正常=比シ延長セリ。
- 2) スカル血液凝固性ノ低下ハ「血漿プロトロンビン」減少=基因スルモノノ如シ。

### 文 獻

1) *Holst, A. u. Frölich, T.*, Z. f. Hygiene 76, 1, 1912., Ebenda. 75, 334, 1912. 2) *Frölich, T.*, Ebenda., 72, 155, 1912. 3) *v. Fürst*, Ebenda. 72, 121, 1912. 4) *Funk, J.* Physiol., 43, 395, 1911. 5) *Drummond, J. C.*, Bioch. J. 14, 660, 1920. 6) *Mc. Collum, E. V. Simmonds, u. Pitz*, J. of Biol. Chem., 29, 341, 1917. 7) *Schermann, J.* Amer. Chem. Soc., 44, 165, 1922. 8) *Szent-Györgi, A.*, Bioch. J. 22, 1387, 1928. 9) *Tüllmann, J. u. Hisch, P.*, Biochem. Z. 250, 312, 1932. 10) *King, C. G. & Waugh, W. A.*, J. Biol. Chem. 97, 325, 1932., Science, 75, Nr. 1944. 11) *Szent-Györgi, A. & Svirbely, J. L.*, Biochem. J. 26, 865, 1932. 12) *Reichstein, T. etc.*, Helvet chim. Acta, 16, 1019, 1932. 13) *Hawarth, W. W.*, J. Soc. Chem. Ind., 52, 482, 1933. 14) *Reichstein, T. & Grüssner, A.*, Helv. chim. Act., 17, 311, 1934. 15) *Micheel 5 Kraft*, Naturwiss., 22, 205, 1934. 16) *Maruyama, S.*, Sci. pap. Insi. Physi. Chem. Res., 27, 59, 1935. 17) *Llops, F.*, Haemophilie u. ihse Behandlung, Leipzig, Joh. Ambr. Bártn. 1929. 18) *Pittaluga y Elosequi*, Arch. Med, Chir. a exper., 1927. 19) *Marcantoni, Congr. Med. Inst. Pharm.* 41, 1927. 20) *Niekau*, Klin. Wschr. 591, 1928. 21) *Böger, A. & Schröder, H.*, Klin. Wschr. 13, 842, 1934., Münch. Med. Wschr. 81, 1935, 1934. 22) *Stepp, W. & Schröder H.*, Klin. Wschr., 14, 147, 1935. 23) *Lunedei e Giannoni*, Riv. clin. Med., 319, 1935. (zit. nach (25)). 24) *Cotti, L., & Larizza, P.*, Klin. Wschr. 15, 227, 1936. 25) *Cotti, L.*, Boll. Soc. ital. Biol. sper. 697, 1935. 26) *Lambien et Van Hecke*, C. r. Soc. biol., 120, 536, 1935.

摺筆スル=際シ、終始御懇篤ナル御指導ト御校閱ノ勞ヲ賜ハリタル恩師生沼教授=謹ンテ満腔ノ謝意ヲ表ス。尙實驗上有益ナル御助言ヲ辱ウシタル林助教授並=小坂講師=鳴謝ス。

27) *Hanut, C. J.*, Ebenda, 121, 1338, 1936., Ebenda, 121, 1341, 1936. 28) *Ohata, S.*, J. Biochem. 16, 207, 1932. 29) *Pressnell, A. K.*, J. Nutr., 8, 69, 1934. (zit. nach Physiol. Review, 16, 251, 1936. 30) 赤澤, 武田, 溝口, 産科婦人科紀要, 第20巻, 第10號, 1857頁, 昭和12年. 31) 小林, 大阪醫學會雜誌, 第38巻, 1485頁及ビ1873頁, 昭和14年. 32) 矢笠, 山田, 巫, 臨牀血液學, 病理學雜誌, 第5巻, 847頁, 昭和11年. 33) 青山, 岡醫雜, 第51年, 1500頁, 昭和14年. 34) *Böger, A. u. Martin, W.*, Münch. med. Wschr. 82, 899, 1935. 35) *Randoin e Micheaux*, C. r. Soc. Biol., 192, 1276, 1931. 36) *Schneider, E. & Widmann, E.*, Klin. Wschr. 14, 1454, 1935. 37) *Armentano, Bensath, Hámori, u. Koranyi*, Z. exper. Med. 96, 321, (zit. nach (25)), 38) *Karrer-Zehender*, Helvet Chim. Acta, 16, 701, 1933. 39) *Euler, H. v.*, Naturwiss. 21, 236, 1933. 40) *Reichstein, T. & Oppenheimer, R.*, Helv. Chim. Act., 16, 988, 1933. 41) *Purr, A.*, Biochem. J., 27, 1703, 1933. 42) *Bersin, Th.*, Hoppe-Seyler Z., 222, 177, 1933. 43) *Maschmann, e. u. Helmert, E.*, Hoppe-Seyler Z., 224, 56, 1933. 44) *Jusatz, H. J.*, Klin. Wschr. 13, 727, 1934. 45) *Török, G. & Neufeld, L.*, Klin. Wschr., 13, 1934. 46) *Kühnau, J.*, u. *Morgenstern, V.*, Hoppe-Seyler. Z., 227, 145, 1934. 47) *Hippocrates*, zit. nach (55). 48) *Aristoteles*, zit nach Morawitz, P. (55). 49) *Galen*, zit nach (55)- 50) *Johannes Müller*, zit. nach (55). 51) *Schmitt, A.*, Arch. f. Anat. u. Physiol., 545, 1861, 1872. 52) *Hammarsten, O.*, Pflüger, s Arch., 19, 563, 1880. 53) *Arthus, M. u. Pagès, C.*, zit. nach Howell (57). 54)

- Fuld, E. u. Spiro, K.*, zit. nach Howell (57).  
 55) *Morawitz, P.*, *Erg. Physiol.* 4, 307, 1905.  
 56) *Bordet*, zit. nach Howell (57). 57) *Howell, W. H.*, *Amer. J. Physiol.* 47, 328, 1918., *Physiol. Review*, 15, 433, 1935. 58) *Fuchs*, zit. nach Howell (57). 59) *Fuchs, etc.*, zit. nach Wöhlich, E. (*Erg. Physiol.*, 23, 443, 1929). 60) 川又, 北海道醫學雜誌, 第11年, 第10號, 昭和8年. 61) *Wooldge*, zit. nach (57). 62) *Mills, C. A.*, *Amer. J. Physiol.*, 57, 395, 1921. 63) *Stuber, B. u. Lang, K.*, zit. nach *Abderhalden, Handlexikon XIV*, 160, 1933. 64) *Nolf*, zit. nach (57). 65) *Hekma.*, zit. nach *Fonio, A.*, *Handb. der normal. u. pathol. Physiol.*, VI/I, 308, 1928. 66) *Barkan*, zit. nach (65). 67) *Pickering*, zit. nach (57). 68) *Fischer*, zit. nach (57). 69) *Hammarsten*, zit. nach (57). 70) *Mellanby, J.* *Proc. Roy. Soc.*, 113, 93, 1933. 71) *Waldschmidt-Leitz*, *Z. physiol. Chem.*, 183, 39, 1929. 72) *Klinke, K.*, *Klin. Wschr.* 10, 869, 1931. 73) 小西, 岡醫雜, 第48年, 1395頁, 昭和11年. 74) 藤野, 岡醫雜, 第50年, 1051頁, 昭和13年. 75) 宮島, 岡醫雜, 第51年, 1121頁, 昭和14年. 76) 益澤, 岡醫雜, 第52年, 1343頁, 昭和15年. 77) *Birker, Pflüger's Arch.*, 149, 1912. 78) 山本, 岡醫雜, 第42年, 477頁, 昭和5年. 79) 岡村, 岡醫雜, 第48年, 1585頁, 昭和11年. 80) 河合, 岡醫雜, 第50年, 1609頁, 昭和13年. 81) 那須, 岡醫雜, 第52年, 2783頁, 昭和15年. 82) *Howell, W. H.*, *Arch. int. Med.*, 13, 76, 1914. 83) *Quick, A. J. Stanley-Brown, M. u. Bancroft, F. W.*, *Amer. J. Med. Sci.* 190, 501, 1935. 84) *Warner, E. D., Brinkhaus, K. M. u. Smith, H. P.*, *Amer. J.* 114, 667, 1935-36. 85) *Eagle, J.* *Gen. Physiol.*, 18, 531, 1935. 86) *Snell, A. M.*, *J. Amer. Med. Assoc.* 112, 1457, 1939. 87) *Quick, A. J.*, *J. Biol. Chem.*, 109, 73, 1935., *Amer. J. Physiol.*, 114, 282, 1935-36., *Ebenda*, 118, 260, 1937., *Ebenda*, 132, 239, 1941. 88) *Kark, R., Longer, L. u. Lornell, M. D.*, *Lancet*, 2, 1162, 1939. 89) *Fullerton, H. W., Aberd, M. D.*, *Lancet*, 2, No. VII, 1940. 90) *Mellanby, J. u. Leathes, J. B.*, *J. Physiol.* 96, 38, 1939. 91) *Fischer*, *Bioch. Z.* 269, 115, 1934. 92) 加藤, 熊本醫學會雜誌, 第13卷, 第9號, 1737頁, 昭和12年. 93) 黒澤, *J. of Biochem.* 28, 297, 昭和13年. 94) *Tobler, W.*, 13, 63, 1918. 95) *Salle, V. u. Rosenberg, M.*, *Erg. inn. Med.*, 19, 70, 1921. 96) *Schattuck G. C.*, *J. Amer. Med. Assoc.*, 90, 1861, 1928. 97) 原, 實驗醫報, 第22年, 1669頁, 昭和11年. 98) 北川, 兒科雜誌, 432, 708, 昭和11年. 99) *Sato, T. u. Nambu, K.*, *Virchow's Arch.*, 194, 151, 1908. 100) *Bierich, R.*, *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 130, 151, 1919. 101) *Brandt, H.*, *Arch. Kinderheilk.*, 67, 395, 1919. 102) *Korbsch, R.*, *Dtsch. Med. Wschr.*, 45, 185, 1919. 103) *Schagan, B.*, *Jb. Kinderheilk.*, 54, 225, 1924. 104) *Nowadowski, W. M.*, *Z. exper. Med.*, 58, 424, 1928. 105) *Giacomo, Carbanaris*, *Clin. pediatri.*, 10, 98, 1928. 106) *Bauk, E. E.*, *Münch. med. Wschr.*, 81, 1241, 1934. 107) *Ohata S.*, *J. Biochem.* 16, 207, 1932. 108) 小野, 千葉醫學會雜誌, 第18卷, 1077頁, 昭和15年. 109) *Dam, H. & Schonheyder, F.*, *Nature*, 135, 652, 1935. 110) *Almquist, H. J., 5 Stocksted, E. L. R.*, *J. Biol. Chem.* 115, 105, 1935. 111) *Scanlon, G. H. & Brinkhaus, K. H.*, *J. Amer. Med. Assoc.*, 112, 1898, 1939. 112) *Illingworth, C. F. W.*, *Lancet*, 60, 1031, 1939. 113) *Brinkhaus, K. M. & Smith H. P.*, *Amer. J. Med. Sci.*, 196, 50, 1938. 114) *Lucica, S. P. & Aggder P. M.*, *Amer. J. Med. Sci.*, 201, 326, 1941. 115) 糟谷, 岡醫雜, 第42年, 1912頁, 昭和5年. 116) 平田, 兒科雜誌, 第43卷, 第2號. 117) 村上, 日本外科醫函, 第16卷, 631頁, 昭和14年及第17卷, 684頁, 昭和15年, 實驗醫報, 第26年, 676頁, 昭和15年. 118) *Mills*, *Biochem. J.*, 26, 704, 1932. 119) *Harris & Roy.*, *Biochem. J.*, 26, 2067, 1932. 120) *Dam, H., Schonheyder, F. & Lewis, L.*, *Biochem. J.*, 31, 22, 1937.

*Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.  
(Vorstand: Prof. Dr. S. Oinuma)*

**Experimentelle Studien über die Korrelation zwischen Vitamin C  
und Prothrombin in Blutplasma.**

(I. Mitteilung.)

**Über die Veränderung des Prothrombins in der Blutplasma  
bei skorbutischen Meerschweinchen.**

Von

Nobutada Tamao.

*Eingegangen am 15. Juli 1942.*

Verfasser mass die Gerinnbarkeit und den Prothrombingehalt des Blutes bei den künstlich erzeugten skorbutischen Meerschweinchen, und kam zu folgenden Schlüssen.

- 1) Die Gerinnungszeit des Blutes verlängert bei den skorbutischen Meerschweinchen.
- 2) Dies beruht auf die Verminderung des Prothrombingehaltes im Blut bei den skorbutischen Meerschweinchen. (Autoreferat)

6.

612.015.3

**本邦産食用茸浸出液ニ就テノ  
「アセチールコリン」合成問題**

岡山醫科大學生理學教室(主任生沼教授)

副 手 赤 枝 裕

[昭和17年9月8日受稿]

**第1章 緒 言**

叢=余ハ各種食用茸浸出液中ノ「アセチールコリン」(以下A-chト略記ス)存否問題ニ就テ検討シ「かうたけ」中ニハK「イオン」ノ外ニA-ch様物質ヲ含ミ松茸、椎茸、くろかは、しめぢ、はら

たけ、あむたけ等ノ浸出液ニシテ蛙直腹筋ヲ短縮セシメ之ガA-ch様作用ヲ呈スルハ其ノ中ニ多量ノKヲ含ムニ依ルモノナルコトヲ提唱セシガ更ニ余ハ「かうたけ」中ニハA-ch様物質ヲ含有スル點ニ鑑ミ之ガ「アセト醋酸」ト結合シテ起ルA-ch