

邦産「シキミ」ノ有効成分「イリチン」ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

醫學博士 高 橋 規 浩

止血藥ヲ大別シテ3種トナスコトヲ得可シ。即チ(1)血液ヲ凝結セシムルモノ、(2)血管ヲ收縮セシムルモノ及ビ(3)血液凝固性ヲ増進セシムルモノ是ナリ。此内臨牀上最も重要ナルハ第3ノモノニシテ、從來應用セラレタルモノ其種類甚ダ多シ。然レドモ此種止血藥ハ、血液凝固要素ヲ生體組織ヨリ誘出スルモノ、例之「グラチン」、「アラビアゴム」、牛乳、食鹽、葡萄糖及ビ乳糖等、竝ニ生理的ニ血液中ニ含有セラルル凝固要素、例之「カルチウム」、血清、血液自己及ビ臟器越幾斯等ノ輸入ノ兩者ニ他ナラズ。前者ノ概ネ確實ナル效果ヲ收ムルコト能ハザルハ諸家ノ等シク經驗セル所ナリ。之ニ反シテ後者ノ應用ハ極メテ合理的ニシテ其效果顯著ナルモノアリト雖モ、之亦一定ノ缺陷ナキ能ハズ。何トナレバ「カルチウム」ヲ注射スルモ必要量以上ハ長ク血液内ニ止マラズ。從ツテ假令「カルチウム」缺乏セル生體ニ對シテモ其作用ハ一過性タルヲ免レズ。從ツテ其止血の效果モ著明ナラザルガ如シ。血清ノ止血劑トシテ有效ナルハ一般ニ認メラルル事實ナレドモ、其新鮮ナルヲ要スルト、屢々不快ナル副作用ヲ伴フコトハ大ナル缺點ナリト謂ハザル可カラズ。又血液輸入ノ理想的止血法タルハ既ニ夙クヨリ認メラレタル所ナレドモ、之ハ一定ノ設備ト熟練トヲ要シ、加之同型血液供給者ヲ準備セザル可カラザルトハ實地上一般ノ應用ヲ見ルコト能ハザル理由ニシテ頗ル遺憾トセララル所ナリ。茲ニ於テカ軌近血液凝固作用ノ理論ニ立脚セル諸種臟器製劑、例之「クラウデン」(Clenden)、「コアグレン」(Coagulen)及ビ「フィブロニン」(Fibronin)等創製セラレ稍々實地應用上ノ聲價ヲ維持シツアルカノ觀アリ。

由來血液凝固作用ニ關スル學說ハ種々アリト雖モ、現今主トシテ行ハルル Morawitz¹⁾ノ理論ニ從ヘバ、血液ガ血管外ニ出ヅルヤ血小板及ビ白血球ハ崩壞シテ「トロンボキナーゼ」ヲ生ジ、之ガ「カルチウム」鹽ノ存在ニ於テ「トロンボゲーン」ヲ能動化シテ「トロンビン」トナシ、「トロンビン」ハ膠樣狀態ニアル「フィブリノゲン」ヲ「フィブリン」ニ變ジテ血液凝固ヲ現出スルモノナリト謂フ。而シテ臟器浸出液ガ血液凝固促進作用ヲ有スルハ古クヨリ知ラレタル事實ナルガ、其物質ニ就テハ學者ニヨリ說ヲ異ニシ、或ハ「トロンボキナーゼ」ナリト云ヒ、或ハ「リボイード」ナリト唱フ。サレド其「キナーゼ」樣ニ作用スル點ニ就テハ諸家ノ等シク證認セル所ナリ。斯ル臟器浸出液ハ試験管内ニ於テ血液凝固時ヲ著明ニ短縮スルニ拘ハラズ、之ヲ生體ニ注射スル時ハ其初期ニ於テ一過性ニ凝固ヲ促進シ、Wooldridge²⁾ノ所謂陽性期(Positive Phase)ヲ發現スレドモ暫時ニシテ凝固性ハ却ツテ抑制セラレ所謂陰性期(Negative Phase)ニ移行ス

ルモノナルハ多數實驗ノ證明スル所ナリ。從ツテ臓器浸出液ノ生體內血液凝固ニ作用スル物質ト試験管内血液凝固ニ作用スル夫レトハ自ラ同一物ニ非ザル可シト認メラル。

前述「クラウデン」(肺臓製劑)及ビ「コアグレン」(血小板製劑)等ハ其製法及ビ生化學的性状等ヲ明カニセズト雖モ、之ガ血液凝固ニ及ボス作用ニ就テハ生體內竝ニ試験管内實驗ニ於テ種々ノ方面ヨリ嚴正ナル批評ヲ加フルノ必要アリト信ゼラル。

止血劑ノ現狀斯クノ如クナルヲ以テ、化學的構造竝ニ其作用本態ノ究明セラレ、生體ニ應用スルモ何等副作用ナク、且所謂陽性期顯著ニシテ陰性期皆無ニ、加之實地應用ノ極メテ簡便ナル理想的製劑ヲ創製センコトハ蓋シ醫療界ニ於ケル目下ノ急務ナリト謂ツ可シ。

此時ニ當リ、余ハ廣島縣及ビ島根縣ノ山間地方ニ於テ、民間止血藥トシテ「シキミ」ノ木皮部ノ外傷出血ニ應用セラルルヲ知りタルヲ以テ、果シテ本植物ガ止血作用ヲ有スル成分ヲ含有スルヤ否ヤ、之ガ化學的竝ニ藥物學的研究ヲ企テントセリ。

「シキミ」(莽草, *Illicium anisatum*, L.) ハ一名「ハナノキ」又ハ「カウシバ」ト曰ヒ、木蘭科ニ屬スル亞喬木ナリ。汎ク本邦ノ山林ニ自生シ、佛前ニ供シ、且其果實ノ有毒ナルヲ以テ一般ニ知ラル。本植物ノ化學竝ニ藥物學的文獻ヲ涉獵スルニ：

本草綱目中本植物ヲ有毒植物ニ算入シ、其浸出液ヲ外用スレバ諸種皮膚疾患、粘膜炎症及ビ頸腺結核等ニ應用シテ藥效アルヲ説ケリ。之ガ化學的研究ヲ行ヒタルハ J. F. Eykman³⁾ ヲ以テ嚆矢トナスガ如シ。同氏ハ 1881—1888 年ニ亙リテ「シキミ」ノ葉部ヨリ揮發油 (*Sternanisöl*) 竝ニ Anethol, Safrol (Shikimol), Eugenol 及ビ Terpen (Shikimin) ヲ抽出シ、又果實ヨリ一種ノ有毒物 Shikimin 竝ニ Shikiminsäure, Protokatechusäure 及ビ Shikimipikrin ヲ抽出セリ。其他 Schimmel⁴⁾ 及ビ Tardy⁵⁾ ハ果實ヨリ脂肪油、揮發油, Sofrol, Cineol, Terpen, Sesquiterpen 及ビ Engenol 等ヲ抽出セリ。Geerts⁶⁾ ハ「シキミ」ノ果實ヨリ取レル脂肪油ノ中毒患者竝ニ之ヲ與ヘタル犬ニ於テ其症狀ヲ觀察シ、「シキミ」ノ果實ヨリ取レル脂肪油及ビ種子ノ中毒症狀ハ頑固ナル嘔吐及ビ中樞神經系統ノ刺激症狀ニシテ其有毒物質ハ恐ラク脂肪油又ハ遊離脂肪酸ナル可シト謂ヘリ。Eykman⁷⁾ ハ「シキミ」ノ葉ヨリ抽出セル揮發油ニ就テ家兎ニ於テ實驗シ、先ヅ呼吸及ビ脈搏促進シ次デ呼吸減少シ、體溫下降シ、流涎著シク、視力障礙ヲ發シ、遂ニ麻痺ヲ現シ、カカル症狀ハ漸次恢復スルモ毒物大量ナルトキハ全身痙攣ヲ發シ、次デ四肢ノ麻痺ヲ來シ、虚脱ニ陥リテ死スルヲ認メタリ。又種子ヨリ抽出セル脂肪油ニ就テ犬ニ於テ實驗シタルニ、先ヅ不安狀態ヲ呈シ、時ニ吠ヘ、屢々後肢ニテ胸部及ビ胃部ヲ搔クノ狀ヲナシ、流涎ニ次デ嘔吐ヲ發シ、發作性痙攣ヲ現シ、時ニ排便排尿アリ四肢ノ拘攣ニ次デ麻痺ヲ起シ、遂ニ虚脱ニ陥リテ死スルヲ觀タリ。

又 Eykman ハ種子核 (Samenkerne) ヲリ石油「エーテル」ニテ抽出セル脂肪油ハ犬ニ對シテ毒力ナキモ、脱脂セル種子ノ粉末ハ前述症狀ヲ呈スルヲ以テ、其毒性物質ハ Geerts 等ノ唱フルガ如ク脂肪油又ハ脂肪酸ニ非ズシテ、脂肪ニ機械的ニ混和セル固有ノ毒物ナル可シト反駁セリ。

Eykman ノ果實ヨリ抽出セル Shikimin ハ $C_{15}H_{10}O_5$ ナル化學式ヲ有スル針狀結晶ニシテ 175°ノ熔融點ヲ有シ、冷水ニ難溶、熱湯、「アルコール」、「エーテル」、「クロロフォルム」及ビ水醋酸ニ易溶性、石油、「エーテル」ニ不溶解性ナリ。同氏ハ之ヲ犬ニ於テ檢シタルニ前述種子ヨリ抽出セル脂肪油ト全然同様ノ症狀ヲ呈

シ、嘔吐痙攣ニ次デ麻痺ヲ發シ、虚脱ニ陥リテ死スルヲ認メタリ。

最近 1926 年 K. K. Chen⁸⁾ ハ本植物ノ種子及ビ果皮ヨリ有毒成分ノ分離ヲ試ミタルモ結晶性ニ得ラレズ、原料ヲ「アルコール」「クロロフォルム」混液ニテ浸出シ、其蒸發殘留物ヲ水ニ溶解シ、鉛法ニテ無毒成分ヲ除去シテ舍利別狀物質ヲ得タリ。本物質ハ蛙及ビ犬ニ於テ「ピクロトキシン」様ノ痙攣作用ヲ呈シ、之ハ延髓ニ於ケル痙攣中樞ノ興奮ニ由ルヲ認メタリ。尙ホ同氏ハ果皮中ヨリ精油ヲ抽出シタルガ、之ハ前記動物ニ對シテ單ニ麻痺作用ヲ呈スルヲ報ゼリ。刈米及ビ松島⁹⁾ 兩氏モ亦本植物果實ヨリ越幾斯狀痙攣毒ヲ得タリト謂フ。

尙ホ本植物ト一見類似セルモノニ芸香科ニ屬スル灌木「ミヤマシキミ」(茵芋, *Skimmia Japonica* Thunb) アリ。之モ亦有毒植物ニシテ Eykman¹⁰⁾ ハ其葉部ヨリ 3 種ノ揮發油、木部及ビ木皮部ヨリ無毒性「グリコシッド」Skimmin 及ビ其分解物タル Skimmetin ヲ抽出セリ。又故本田博士¹¹⁾ ハ本植物ノ各部分ヨリ Skiminin ナル有毒「アルカロイド」ヲ抽出セリ。サレド本植物ハ「シキミ」トハ勿論別種ノモノナリ。

余ハ「シキミ」ノ木皮部ヨリ後述ノ方法ニ依リテ一種ノ越幾斯狀物質ヲ得タリ。本物質ハ「アルカロイド」及ビ「グリコシッド」反應ヲ呈セズ。約 1.7—1.8% ノ比ニ冷水ニ溶解ス。カル水溶液ノ一定濃度ノモノニ就テ諸種動物ニ對スル一般作用竝ニ血液凝固ニ及ボス影響ヲ檢索シタルニ、毒力微弱ニ、凝固促進作用顯著ニシテ、「カルチウム」及ビ「ゲラチン」ニ勝ルハ勿論「クラウデン」及ビ「コアグレン」ヲモ凌駕シ、加之血壓ニ對シテ殆ド影響ナク止血藥トシテ實地應用上理想ニ近キモノナルヲ認メタルガ故ニ茲ニ之ガ實驗報告ヲナサントス。以下本物質ヲ「イリチン」(Illicin) ト記載スルコトセリ。(尙ホ余ハ本物質ニ就テ更ニ化學的攻究ヲ遂ゲ、血液凝固促進作用ノ本態ヲ闡明ニシ且諸他藥物學的研究ヲモ追加報告センコトヲ期ス)。

製法及ビ化學的性狀

製法 本植物ノ木皮部ヲ採リ空氣中ニテ約 10 日間乾燥シ、之ヲ挫碎シテ水ヲ加ヘ重湯煎上ニテ浸出スルコト約 3 時間、其浸出液ヲ去リ、更ニ新ニ水ヲ加ヘテ浸出スルコト前同様ニス。斯クノ如クスルコト 3 回、前後ノ浸出液ヲ集メ、鉛法ニ依リテ無毒成分ヲ除去セリ。即チ浸出液ニ鉛糖ヲ加ヘテ生ジタル沈澱物ヲ濾去シ、濾液ニ更ニ鉛醋ヲ加ヘテ生ジタル沈澱物ヲ濾去シ、濾液中ノ過剩ノ鉛分ハ硫化水素ヲ通ジテ沈降セシメ、之ヲ濾過シテ得タル醋酸々性ヲ呈セル濾液ニ沈降炭酸石灰ヲ加ヘテ醋酸ノ交換分解ヲ行ハシメテ之ヲ中和セリ。之ヲ濾別シテ得タル濾液ヲ重湯煎上ニテ蒸發シ、適當ノ稠度ニ濃縮シ、之ニ抽出液トシテ「クロロフォルム」ヲ加ヘ、強く振盪スルコト 10 分ニシテ其「クロロフォルム」ヲ去リ、新ニ「クロロフォルム」ヲ加ヘテ振盪ス。本法ヲ反覆スルコト 3 回、茲ニ得タル「クロロフォルム」ヲ集メ、蒸餾スル時ハ暗紅色粘稠ノ質物ヲ得。之ヲ少量ノ「クロロフォルム」ニ溶解シテ不純物ヲ去リ、重湯煎上ニテ「クロロフォルム」ヲ蒸散セシメ、更ニ之ヲ「エーテル」ニ溶解シテ濾過シ、「エーテル」ヲ蒸散セシムル時ハ美麗ナル帶褐紅色ノ越幾斯狀物質ヲ得。

別法トシテ原料ヲ94%「アルコール」ニ室温ニ於テ浸漬スルコト5日ノ後浸出液ヲ去リ、更ニ新ニ「アルコール」ヲ以テ浸出スルコト同前、斯クノ如ク「アルコール」ヲ更フルコト3回、前後ノ浸出液ヲ集メ大部分ヲ餾去シ、其殘物ヲ重湯煎上ニテ蒸發スル時ハ褐色粘稠ナル越幾斯ヲ得。之ニ水ヲ加ヘテ重湯煎上ニ溫メ溶解セル水溶液ニ就テ前述鉛法ニ於ケルト同様ニ處置シ、「クロロフォルム」ニテ抽出スル時ハ上述同様ノ物質ヲ得。

收得量ハ前法ニ於テ、乾燥木皮1kgヨリ3.5g, 3kgヨリ11.5g, 15kgヨリ60gヲ得タリ。平均1kgヨリ3.77gニシテ木皮部ノ本物質含有量ハ0.38%ナリキ。

木皮部ノ他葉部ヨリモ亦同上方法ニ據リテ同一物質ヲ得タレドモ其收得量ハ木皮部ニ遙ニ及バザリキ。

性状 上述越幾斯狀物質ハ「クロロフォルム」及ビ「エーテル」ニハ勿論、「アルコール」、「メチルアルコール」、水醋酸及ビ醋酸「エーテル」ニ易溶性ナリ。石油「エーテル」ニ不溶解性ニシテ冷水ニ難溶解性ナリ。熱湯ニハ約2%ノ比ニ溶解ス。之ヲ冷却スレバ稍々濁濁スレドモ數日間放置スレバ器底ニ沈澱物ヲ生ジ、上澄液ハ黃色ニシテ僅ニ濁濁ス。遠心沈澱器ニ依ル時ハ殆ド透明ノ液ヲ得。之ニ含有セル本物質ハ約1.7—1.8%ナリ。カカル水溶液ハ「アルカロイド」反應及ビ「グリコシッド」反應ヲ呈セズ。

動物ニ對スル一般作用

上述越幾斯狀物質ノ飽和水溶液ニ食鹽ヲ生理的食鹽水ノ比ニ加ヘテ「マウス」ニ注射スルトキハ、體重10g當リ約0.7ccニテ斃死スルヲ常トス。以下總ベテ實驗ニ供シタル藥液ハ「マウス」體重10g當リ1ccヲ致死量トナス程度ニ稀釋シ之ニ生理的濃度ニ食鹽ヲ附加セシモノヲ用ヒタリ。從ツテ溶液1ccハ本物質約0.012gヲ含有セリ。

「マウス」ニ於ケル實驗

0.2cc(對體重10g)以下ヲ皮下注射スルモ認ム可キ症狀ヲ呈セズ。0.3—0.4ccニテハ運動稍々不活潑ニ、呼吸淺表頻數トナリ數十分ニテ正常ニ復ス。0.6—0.7ccニテハ不安狀態ヲ呈シ、呼吸頻數、四肢及ビ鼻部ニ輕度ノ「チアノーゼ」ヲ現ス。音響及ビ接觸ニヨリ反射興奮性ノ亢進セルヲ觀ル。20—30分ニテ輕度ノ痙攣發作ヲ呈スルモ横臥スルニ至ラズ。數時間ニテ殆ド正常狀態ニ復ス。0.9—1ccニテハ初メ不安狀態ヲ呈シ漸次呼吸緩慢トナリ、四肢及ビ鼻部著明ニ「チアノーゼ」ヲ呈シ、10—20分ニテ強直性痙攣ヲ發シ横臥位ヲ取り、反射興奮性亢進シ、痙攣發作頻發シテ數時間ニ互リ、0.9ccニテハ十數時間ニテ正常ニ恢復スルモノアルモ、1ccニテハ數時間乃至十數時間ニテ麻痺ニ移行シ遂ニ斃死スルヲ普通トセリ。

猫ニ於ケル實驗

「イリチン」15cc(對體重1kg)以下ヲ皮下注射スルモ認ム可キ症狀ヲ示サズ。20ccニテハ

稍々不安ノ狀ヲ呈シ、流涎アリ、僅ニ反射興奮性亢進シ、時ニ全身ニ輕度ノ痙攣發作ヲ呈シ、嘔吐スルコトアリ、數時間ニテ多クハ輕快シ、10時間前後ニテ正常ニ復スルヲ普通トス。25ccニテハ注射後同前ノ症狀ヲ呈シ、1時間前後ヨリ強直性痙攣ヲ發シ、殆ド毎常嘔吐ヲ起シ、排便ヲ伴フモノアリ。痙攣發作ハ10—20分ノ間歇テ以テ反覆シ、此際横臥位ヲ取り四肢ヲ伸展シ恰モ「テタニー」狀ヲ呈シ、3時間前後ヨリ瞳孔散大シ、音響及ビ接觸ニ對スル反應ヲ失ヒ、遂ニ麻痺ニ移行シ虚脱ニ陥リテ斃死ス。呼吸停止後胸部ヲ剖檢スルニ心臟ハ猶ホ暫時搏動セルヲ通例トセリ。

家兎ニ於ケル實驗

「イリチン」50cc(對體重1kg)ヲ皮下注射スルニ殆ド認ム可キ症狀ヲ示サズ。70ccニテハ稍々不安ノ狀ヲ呈シ、20分前後ヨリ反射興奮性亢進シ、1時間前後ヨリ歩行困難トナリ、次デ不能トナリ腹臥位ヲ取ル。甚ダ輕度ノ痙攣發作ヲ呈スルモ數時間ニテ輕快シ、5—10時間ニテ正常ニ復スルヲ常トセリ。

60cc(可及的注射量ヲ減少センガタメ「マウス」體重10g當リ0.7ccヲ致死量トスル溶液ヲ42ccヲ使用セリ)ヲ極メテ徐々ニ靜脉内ニ注射シタルニ痙攣發作ヲ頻發シ、漸次麻痺ニ陥リ、2時間後ニ先ヅ呼吸停止シ、次デ心臟停止シテ遂ニ斃死セリ。

血液凝固性ニ及ボス影響

本物質ノ血液凝固性ニ及ボス影響ノ觀察ニ際シテハ、生體及ビ試験管内兩種ノ實驗ヲ施行セリ。

生體試験ハ一群ノ家兎ニ就テ Himman 及ビ Sladen¹²⁾ 兩氏ノ載物硝子法ヲ選ビ、藥物ヲ靜脉注射、皮下注射竝ニ經口的ニ投與シ、藥物投與前後ノ血液凝固時間ヲ比較測定シ、更ニ實驗成績ノ確實ヲ期センガ爲、他ノ一群ノ家兎ニ就テ Morawitz 及ビ Bierich¹³⁾ 兩氏ノ方法ニ則リ、前法同様藥物ノ血液凝固性ニ及ボス影響ヲ檢索セリ。更ニ又一定ノ血液凝固抑制藥ニヨリテ凝固時間ヲ延長セシメタルモノニ對スル本物質ノ影響ヲモ觀察セリ。

試験管内試験ハ枸橼酸血液ニ藥物ノ一定量ヲ加ヘ、之ニ「クロールカルチウム」ヲ添加シテ起ル凝固時間ヲ測定シ、此際生理的食鹽水ヲ以テ毎常對照試験ニ供シタリ。此他本試験ニ於テモ亦成績ノ確實ヲ期センガ爲枸橼酸血液ニ換フルニ正常血液ヲ以テシ、Morawitz 及ビ Bierichノ方法ニ則リ凝固時間ヲ測定シ、生理的食鹽水ヲ加ヘタル對照ト比較觀察セリ。

實驗ハ總ベテ本物質ノ他「クロールカルチウム」(メルク社製乾燥)、「ゲラチン」(日本藥局方ニヨル10%滅菌溶液)、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ヲ對照トシテ實驗ニ供スルコトトシ、試験管内試験ニ際シテハ肺臟浸出液ヲモ對照實驗ニ供シタリ。

I. 生體實驗

A. 正常血液凝固性ニ及ボス影響

(1) 靜脉内注射

a. Himman u. Sladen ノ方法

本實驗ニ於ケル採血ハ常ニ家兎耳靜脉ニ於テシ、之ヲ穿刺シテ流出スル血液ヲ、充分清淨トナシ「パラフィン」ヲ塗レル纖細ナル「ビペット」ニ吸取シ、載物硝子上ニ所要大ノ點滴3—5滴ヲ作り、以テ夫等ノ凝固時間ヲ觀測セリ。

血液凝固時間ハ往々著シキ動搖ヲ示スコトアルヲ以テ豫メ3回、30分ノ間歇ヲ以テ正常血液ノ夫レヲ測定シ、次デ種々ノ分量ノ藥物ヲ反對側耳靜脉ニ注射シ、注射後15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間及ビ5時間ノ7回ニ於テ其凝固時間ヲ測定セリ。

尙ホ動物ニ於ケル出血ハ當該個體ノ血液凝固性ヲ催進スルモノナルハ多數實驗ノ説明スル所ナルガ、本實驗ニ於ケルガ如キ時間ノ關係ニ於テ、所要量ノ血液ヲ採取スルモ其凝固時間ニ及ボス影響ハ殆ド之ヲ認メザルコトヲ豫メ確メタリ。

今「イリチン」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響ノ實驗成績ヲ一括シテ表示スレバ第1表ノ如シ。

第 1 表

「イリチン」(約1.2%)ノ家兎靜脉内注射ノ血液凝固性ニ及ボス影響

(Himman 及ビ Sladen 法ニ據ル)

家兎 體重(g) 及ビ性	室溫(°C)	正常血液凝固時間(3回測定ノ平均數、秒位四捨五入)	「イリチン」注射量(對體重 1 kg)	「イリチン」注射後一定時間ニ於ケル血液凝固時間							最短凝固時間ノ正常ノ夫レニ對スル百分比
				15分	30分	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	
1750 ♂	16°—17°	9'	0.15 cc	9'	8'	9'	9'	10'	9'	9'	88.9
2150 ♀	◇	◇	◇	10'	10'	10'	10'	10'	11'	11'	100.0
2050 ♂	17°—18°	11'	◇	11'	12'	11'	11'	11'	12'	11'	100.0
1850 ♀	◇	10'	◇	10'	9'	10'	10'	11'	10'	10'	90.0
1900 ♀	16°—17°	10'	0.3 cc	7'	8'	9'	10'	10'	9'	10'	70.0
1950 ♀	◇	8'	◇	7'	7'	8'	8'	8'	9'	8'	87.5
1850 ♂	17°—18°	9'	◇	6'	7'	7'	8'	9'	8'	8'	66.7
2050 ♀	◇	10'	◇	7'	7'	8'	9'	10'	9'	10'	70.0
1900 ♀	25°—28°	7'	0.5 cc	5'	4'	4'	5'	6'	6'	7'	73.6
2050 ♂	27°—29°	8'	◇	6'	5'	5'	6'	5'	6'	7'	62.5
1850 ♀	25°—28°	7'	◇	5'	4'	4'	5'	6'	5'	6'	57.1
1700 ♀	◇	7'	◇	6'	5'	5'	6'	7'	6'	7'	71.4
2100 ♀	26°—28°	6'	1.0 cc	5'	3'	3'	4'	4'	5'	5'	50.0
2050 ♂	25°—28°	7'	◇	6'	5'	6'	6'	7'	6'	7'	71.4
1800 ♂	25°—27°	7'	◇	4'	3'	4'	4'	5'	6'	7'	42.9
1900 ♀	◇	8'	◇	6'	5'	6'	6'	7'	7'	7'	62.5
2200 ♀	24°—27°	6'	2.0 cc	6'	4'	3'	4'	5'	4'	5'	50.0
1950 ♀	23°—26°	11'	◇	9'	4'	5'	6'	6'	5'	7'	36.4
1900 ♂	24°—26°	8'	◇	6'	5'	4'	3'	4'	5'	6'	37.5
1800 ♀	◇	7'	◇	4'	4'	5'	4'	5'	6'	7'	57.1
2050 ♀	23°—26°	8'	3.0 cc	7'	4'	3'	4'	6'	6'	7'	37.5
1750 ♀	25°—27°	7'	◇	4'	3'	3'	4'	5'	4'	6'	42.9
1950 ♀	24°—28°	9'	◇	6'	3'	3'	4'	5'	7'	7'	83.3
2200 ♀	◇	8'	◇	4'	3'	5'	4'	6'	7'	7'	37.5

本成績ニ據レバ、家兎體重 1 kg 當リ「イリチン」0.15 cc ニテハ其作用確實ナラズ。0.3 cc ニテハ凝固促進作用明カニシテ夫レ以上増量スルニ從ツテ其作用顯著ナリ。「イリチン」ノ該作用ハ概シテ注射後 30 分乃至 2 時間ニ於テ最も著明ニシテ 3 乃至 5 時間或ハ夫レ以上持續スルヲ觀ル。

「クロールカルチウム」、「ゲラチン」、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ血液凝固性ニ及ボス影響ヲ實驗シテ得タル成績ヲ總括シテ表示スレバ第 2 表ノ如シ。

第 2 表

「クロールカルチウム」(静脈内), 「ゲラチン」(皮下), 「クラウデン」(静脈内)
及ビ「コアグレン」(静脈内)ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響
(Himman 及ビ Sladen 法ニ據ル)

家 兎 體重(g) 及ビ性	室温 (C)	正常血液凝 固時間(3同 測定ノ平均 秒、秒位四 捨五入)	藥物種類注 射量(對體 重 1 kg) 及 ビ注射部位	藥物注射後一定時間ニ於ケル血液凝固時間							最短凝固時 間ノ正常ノ 夫レニ對ス ル百分化
				15分	30分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	
1700 ♂	17°—18°	9'	「クロールカルチウム」 (静脈内注射) 0.05 g	10'	9'	9'	8'	9'	9'	8'	88.9
1650 ♀	〃	10'		9'	9'	9'	10'	10'	10'	9'	90.0
1800 ♀	〃	9'		8'	7'	8'	9'	9'	8'	9'	77.8
2150 ♀	18°—19°	8'		8'	7'	7'	8'	8'	8'	7'	87.5
1900 ♀	〃	10'		8'	8'	8'	9'	10'	9'	10'	80.0
2200 ♀	17°—18°	8'	〃 0.1 g	7'	7'	8'	8'	9'	8'	8'	87.5
1850 ♂	〃	9'		9'	8'	8'	9'	9'	8'	9'	88.9
1700 ♀	17°—19°	8'		7'	7'	8'	9'	8'	8'	8'	87.5
2000 ♀	〃	9'		8'	8'	8'	9'	9'	9'	10'	88.9
1950 ♀	〃	12'		10'	9'	11'	12'	12'	11'	12'	75.0
1900 ♂	18°—19°	8'	〃 0.2 g	7'	7'	7'	8'	8'	9'	8'	82.5
2050 ♀	〃	12'		11'	10'	10'	12'	12'	13'	12'	83.3
1750 ♂	20°—21°	8'	「ゲラチン」溶液 (皮下注射) 5 cc	8'	7'	8'	7'	8'	9'	8'	87.5
2200 ♀	〃	7'		7'	8'	7'	7'	8'	7'	7'	100.0
1850 ♀	〃	7'	〃 10 cc	7'	6'	7'	7'	7'	8'	7'	85.7
1800 ♂	19°—20°	10'		10'	10'	10'	10'	11'	10'	11'	100.0
1800 ♀	18°—20°	8'		6'	7'	8'	8'	8'	8'	7'	75.0
1900 ♂	19°—20°	10'		10'	10'	9'	9'	10'	10'	9'	90.0
1850 ♀	〃	10'		10'	8'	8'	9'	10'	10'	10'	80.0
1800 ♂	18°—19°	8'	〃 20 cc	9'	8'	7'	6'	7'	8'	9'	75.0
1950 ♀	19°—20°	8'		9'	8'	5'	7'	8'	9'	8'	62.5
1700 ♂	18°—19°	10'		10'	10'	9'	10'	11'	10'	10'	90.0
1850 ♀	〃	10'		10'	9'	9'	10'	11'	10'	10'	90.0
2050 ♀	〃	8'		8'	7'	6'	8'	8'	8'	8'	75.0

			「クラウデン」 (静脈内注射)								
				0.3 cc							
2100	♀	16°—17°	10'	10'	10'	11'	10'	10'	10'	9'	100.0
1850	♂	◇	9'	◇	8'	9'	9'	10'	9'	9'	88.9
1950	◇	17°—18°	12'	◇	11'	11'	12'	12'	11'	11'	91.7
2050	♀	◇	11'	◇	10'	10'	11'	11'	10'	11'	90.9
2100	◇	25°—28°	8'	◇ 0.5 cc	7'	6'	7'	8'	7'	8'	75.0
1950	◇	27°—29°	6'	◇	5'	4'	5'	5'	6'	5'	66.7
1800	◇	25°—28°	7'	◇	7'	6'	7'	8'	7'	6'	85.7
1900	♂	◇	8'	◇	7'	6'	6'	7'	8'	7'	75.0
1900	◇	26°—28°	8'	◇ 1 cc	7'	7'	5'	7'	6'	8'	62.5
1850	♀	25°—28°	10'	◇	9'	6'	7'	6'	8'	9'	60.0
1800	◇	25°—27°	8'	◇	7'	6'	5'	5'	6'	8'	62.5
2200	◇	◇	7'	◇	6'	5'	5'	6'	7'	8'	71.4
1900	◇	24°—27°	8'	◇ 2 cc	5'	4'	6'	7'	6'	7'	50.0
2250	◇	23°—26°	9'	◇	6'	4'	5'	4'	6'	7'	44.4
1800	♂	24°—26°	8'	◇	8'	6'	5'	6'	5'	7'	62.5
1750	♀	◇	9'	◇	7'	7'	8'	7'	9'	8'	77.8
1800	◇	23°—26°	8'	◇ 3 cc	5'	4'	4'	5'	4'	5'	50.0
2350	◇	25°—27°	8'	◇	5'	5'	6'	7'	7'	8'	62.5
1750	♂	24°—28°	9'	◇	6'	4'	4'	5'	6'	7'	44.4
1950	♀	◇	8'	◇	6'	5'	6'	7'	7'	8'	62.5
			「コアグレン」 (静脈内注射)								
				0.5 cc							
2150	♀	25°—28°	8'	◇ 0.5 cc	9'	7'	7'	8'	7'	9'	87.5
2000	♂	27°—29°	8'	◇	7'	6'	7'	8'	7'	8'	75.0
1750	♀	25°—28°	6'	◇	7'	6'	7'	7'	6'	6'	100.0
1900	◇	◇	7'	◇	7'	6'	7'	7'	7'	8'	85.7
1750	♂	26°—28°	7'	◇ 1 cc	10'	9'	8'	6'	7'	6'	85.7
2300	♀	25°—28°	10'	◇	11'	8'	9'	8'	7'	7'	70.0
2050	◇	25°—27°	8'	◇	8'	7'	5'	5'	6'	8'	62.5
1760	◇	◇	7'	◇	5'	6'	6'	7'	6'	7'	85.7
1700	◇	24°—27°	8'	◇ 2 cc	7'	6'	9'	8'	8'	9'	75.0
2000	♂	23°—26°	8'	◇	7'	6'	4'	5'	6'	7'	50.0
1850	◇	21°—26°	7'	◇	8'	7'	5'	6'	6'	7'	71.4
2050	♀	◇	9'	◇	9'	8'	6'	7'	8'	9'	66.7
1800	◇	23°—26°	7'	◇ 3 cc	6'	5'	5'	7'	6'	7'	71.4
1950	◇	25°—27°	9'	◇	5'	6'	5'	5'	7'	6'	55.6
2150	♂	24°—28°	9'	◇	10'	6'	5'	7'	8'	7'	55.6
2100	♀	◇	8'	◇	7'	4'	5'	5'	6'	8'	50.0

本表ニ示スガ如ク、「クロールカルチウム」ハ 0.05 g ニテ初メテ僅ニ凝固促進作用ヲ呈スレドモ、0.03 g 以下ニテハ殆ド無作用ナルヲ認メタリ。増量スレバ其作用モ亦増強スレドモ其程度甚ダ顯著ナラズ。0.2 g ハ已ニ危険量ニシテ急劇ニ注入スル時ハ常ニ心臓停止ヲ來スガ如キ大量ナレドモ、其凝固促進作用ハ僅ニ正常ノ 83.7% ナルヲ示スニ過ギズ。

「カルチウム」ノ該作用ハ一般ニ注射後 30 分乃至 1 時間ニ於テ最モ著明ニシテ、2 時間以後ニ

ハ已ニ全ク消失スルヲ普通トセリ。

「ゲラチン」溶液 5cc (對體重 1 kg) ヲ皮下注射スルニ其凝固催進作用ハ確實ナラズ。10cc ニテハ其作用明カナレドモ、正常凝固時間ノ 80% ヲ示スニ過ギズ。20cc ノ如キ大量ニテモ該作用ハ僅ニ正常ノ 79.4% ヲ示スノミ。由之觀ルニ「ゲラチン」ノ血液凝固催進作用ハ顯著ナリト謂フコト能ハズ。其作用ハ一般ニ注射後 30 分乃至 1 時間ニ於テ最も著明ニシテ、3 時間以後正常ニ復スルヲ普通トセリ。

「クラウデン」0.3cc (對體重 1 kg) ニテハ凝固催進作用確實ナラズ。0.5cc ニテ初メテ其作用ヲ現シ、増量スルニ從ツテ作用益々著明トナル。

「コアグレン」0.5cc (對體重 1 kg) ニテハ其作用確實ナリト謂ヒ難キモ、1cc ニテハ明カニ凝固催進作用ヲ呈シ、増量スルニ從ツテ該作用モ亦増強ス。

兩者ハ共ニ一般ニ注射後 30 分乃至 2 時間ニ於テ其作用最も著明ニシテ、多クハ 4 時間以後作用消失ス。「クラウデン」ハ注射後 15 分ニ於テ屢々所謂陰性期ヲ現シ、凝固時間ハ反ツテ正常ノ夫レヨリ延長スルコトアルハ注目ニ値スル事實ナリト謂フ可シ。

上述實驗成績ヲ觀ルニ、「イリチン」、「カルチウム」、「ゲラチン」、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ハ何レモ血液凝固性催進作用ヲ呈ス。然レドモ其作用強度ニ至リテハ大差アリ。「カルチウム」及ビ「ゲラチン」ノ作用ハ甚ダ微弱ニシテ且比較的短時間ニ消失ス。之ニ反シテ「イリチン」ノ該作用ハ最も顯著ニシテ且持續長シ、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ作用強度ハ之ニ亞グ。後 3 者ノ作用強度ヲ最少有效量ヲ標準トシテ比較スレバ大略「イリチン」10 ニ「クラウデン」5 ニ「コアグレン」3 ナリト謂フコトヲ得ベシ。

b. Morawitz 及ビ Bierich ノ方法

本實驗ハ Morawitz 及ビ Bierich ノ方法ニ則リ、濕室中ニ 5cc ノ血液ヲ容ルルニ足ル秤量瓶ヲ固定シ、室溫ニ於テ其凝固時間ヲ測定セリ。(血液凝固時間ガ溫度ノ影響ヲ被ルコト甚大ナルハ多數實驗ノ教ユル所ナリ。本實驗ニ於テハ室溫ノ差異ハ 4 度ヲ越エタルコトナク、加之本物質ト他種藥物トノ作用ヲ每常比較觀察シタルヲ以テ濕室ノ定溫裝置ヲ省略スルコトトセリ)。採血ハ常ニ家兔頸動脈ニ於テシ、5cc ヲ採取セリ。此際該動脈内ニ鬱滯セル血液ヲ除外センガ爲メ毎回約 1cc ヲ豫メ放棄セリ。凝固完了時ヲ定ムルニ當リテハ容器ヲ水平位迄傾斜シテ長軸ニ沿フテ徐々ニ回轉スルモ血液ノ流出セザルニ至ルヲ以テ標準トセリ。斯クノ如クスル時ハ血液凝塊ノ性状即チ緊張度及ビ強靱度ヲモ同時ニ觀察ニ加フルヲ得ルノ便利アレバナリ。從ツテ凝固完了時間ハ原法ニ於ケルヨリモ長キヲ常トセリ。

先述セシガ如ク、血液凝固時間ハ個體ニヨリテ著明ナル動搖ヲ呈シ、本法ニヨリテ測定シタ

ル成績ニ依レバ、最モ長キハ37分、最モ短キハ24分ヲ示セリ。新クノ如ク動物ニヨリテ凝固時間ニ著明ナル差異アルヲ以テ藥物注射前ニ於ケル當該動物正常血液ノ凝固時間ヲ豫メ測定スルノ必要アルヲ認メタルガ、家兎ニ於テ約6ccノ如キ比較的大量ノ採血ヲ行フ時ハ失血ニ由ル凝固促進作用ヲ顧慮セザル可カラズ。加之、數回ニ於ケル約6ccノ採血ハ、採血自己ノ凝固性ニ及ボス影響相當顯著ナルハ想像ニ難カラズ。且又先人ノ實驗ニ據レバ靜脉内ニ一定量ノ生理的食鹽水ヲ注射スル時ハ血液凝固性ヲ促進スト云フ。故ニ余ハ一群ノ家兎ニ於テ、豫備試験トシテ先ヅ正常血液ノ凝固時間ヲ測定シ、次デ生理的食鹽水5cc(對體重1kg)ヲ靜脉内ニ注射シ、其後一定時間ノ間歇ヲ以テ數回凝固時間ヲ測定シタルガ、第3表ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

第 3 表

Morawitz 及 ビ Bierich 法ニ於ケル採血並ニ生理的食鹽水

靜脉内注射ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響

家 兎 體重(g) 及ビ性	室温(°C)	第 1 回 (正常血液) 凝固時間	生理的食 鹽水靜脉 注射(對 體重1kg)	第 2 回 (食鹽水注 射後30分) 凝固時間	第 3 回 (ϕ 1 時 間 30 分) 凝固時間	第 4 回 (ϕ 3 時間) 凝固時間	第 5 回 (ϕ 5 時間) 凝固時間	第 2 回以後最 短凝固時間ノ 正常ノ夫レニ 對スル百分比
1800 ♂	21°—24°	28'	5 cc	24'	25'	23'	23'	82.1
2400 ♀	21°—23°	37'	"	31'	34'	27'	29'	73.0
2050 ♂	21°—24°	33'	"	24'	26'	29'	25'	72.7
1950 ♂	20°—23°	36'	"	30'	28'	30'	28'	77.8

上記成績ニ據レバ、體重1800—2400gノ家兎ヨリ約6ccノ血液ヲ採取シ、次デ生理的食鹽水5cc(對體重1kg)ヲ注射スル時ハ、30分後ニ於テハ稍々著明ニ血液凝固時間短縮スレドモ、1時間30分後、3時間後及ビ5時間後ト順次約6ccヲ採血スルトキハ、正常血液ニ比スレバ素ヨリ其凝固時間短縮スレドモ第3回ノモノハ第2回ノモノヨリモ多クハ反ツテ延長シ、第4回、第5回ノモノハ第2回ノモノニ比シテ著シキ變化ナキヲ認メタリ。而シテ第1回採血ニ次デ食鹽水注射後ノ最短凝固時間ノ正常血液凝固時間ニ對スル百分比ハ平均76.4ナルヲ觀ル。

今一群ノ家兎ニ於テ上述ノ方法ニ據リ、先ヅ正常血液凝固時間ヲ測定シ、次デ「イリチン」並ニ比較觀察ノ目的ニ比較的凝固促進作用強力ナル「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ種々ノ分量ヲ耳靜脉ニ注射シ、注射後30分、1時間30分、3時間及ビ5時間ノ4回ニ互リテ其凝固時間ヲ測定セリ。其實驗成績ハ次表ニ示セルガ如シ。

第 4 表

「イリチン」、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ家兎血液凝固促進作用

(Morawitz 及ビ Bierich 法ニ據ル)

家 兎 體重(g) 及ビ性	室 溫 (C)	正常血液 凝固時間	藥物種類及 ビ 注 射 量 (對體重 1 kg)	藥物注射後一定時間ニ於ケル凝固時間				最短凝固時 間ノ正常ノ 夫レニ對ス ル百分比
				30 分	1時間30分	3 時間	5 時間	
2100 ♀	21°—23°	32'	「イリチン」 1 cc	14'	20'	19'	26'	43.8
1850 ♂	21°—22°	32'	◇	18'	21'	24'	27'	56.3
1750 ♀	20°—23°	24'	◇	15'	12'	16'	17'	50.0
1850 ◇	21°—24°	30'	◇	22'	16'	19'	18'	53.0
2100 ◇	20°—23°	36'	◇ 3 cc	25'	14'	24'	27'	38.9
1950 ◇	21°—24°	30'	◇	12'	10'	18'	20'	33.3
2000 ♂	20°—22°	34'	◇	28'	14'	17'	16'	41.2
2000 ♀	21°—23°	24'	◇ 5 cc	15'	10'	7'	18'	29.2
1750 ◇	22°—24°	27'	◇	16'	12'	8'	14'	29.5
1900 ♀	21°—23°	36'	「クラウデン」 1 cc	32'	21'	27'	30'	58.3
1700 ♂	21°—22°	26'	◇	18'	22'	20'	21'	69.2
2050 ♀	20°—23°	33'	◇	30'	31'	28'	27'	81.8
2100 ◇	31°—24°	28'	◇	17'	25'	19'	24'	60.7
2150 ◇	20°—23°	34'	◇ 3 cc	31'	14'	21'	18'	41.2
2000 ♂	21°—24°	30'	◇	27'	19'	22'	18'	63.3
1850 ♀	20°—22°	27'	◇	26'	18'	19'	18'	66.7
1950 ◇	21°—23°	26'	◇ 5 cc	28'	12'	29'	24'	46.4
1900 ◇	22°—24°	36'	◇	28'	19'	22'	27'	52.8
2400 ♀	21°—23°	28'	「コアグレン」 1 cc	18'	22'	21'	24'	64.3
2150 ◇	21°—22°	34'	◇	31'	27'	31'	30'	79.4
2100 ◇	20°—23°	37'	◇	29'	19'	31'	32'	51.4
1800 ◇	21°—24°	32'	◇	31'	28'	26'	28'	81.3
1950 ♂	20°—23°	27'	◇ 3 cc	15'	20'	19'	25'	55.6
1900 ♀	21°—24°	35'	◇	33'	24'	26'	28'	68.6
2050 ◇	20°—22°	37'	◇	31'	18'	20'	29'	48.6
2000 ◇	21°—23°	25'	◇ 5 cc	28'	12'	26'	22'	48.0
1850 ♂	22°—24°	37'	◇	31'	21'	26'	28'	56.8

上記成績ヲ按ズルニ、「イリチン」ハ本實驗方法ニ據リ、體重 1 kg 當リ 1 cc ニテ已ニ著明ニ凝固促進作用ヲ現シ、増量スルニ從ツテ其作用益々顯著トナリ、5 cc ヲ用フル時ハ凝固時間ハ正常ノ 29.4% トナルヲ觀ル。「クラウデン」及ビ「コアグレン」モ亦同様凝固促進作用アレドモ其程度ハ遙ニ「イリチン」ニ劣ル。且又「イリチン」ノ作用持續ハ他兩者ニ比シ、ヨリ長時間ナルハ前述 Himman 及ビ Sladen 法ニ於ケルト同様ナルヲ認メタリ。

本成績ヲ豫備試験ノ夫レト比較觀察スルニ、其力3者ノ最下位ニアル「コアグレン」ノ最少量1ccヲ與ヘタル凝固催進作用強度ニテモ豫備試験ノ夫レヨリ10.5%ノ優越ヲ示スヲ以テ、本成績ハ藥物ノ凝固催進作用ヲ窺フニ充分ナリト謂フコトヲ得可シ。

(2) 皮 下 注 射

本物質竝ニ「クラウデン」及ビ「コアグレン」ハ靜脈注射ニ於テ血液凝固性ヲ亢進スルハ上述實驗成績ニヨリテ明カナリ。然ラバ之等ヲ皮下ニ與フル場合ニハ果シテ如何ナル結果ヲ得ベキカ。余ハ一群ノ家兎ニ於テ、Himman 及ビSladen 法ニ據リテ之ヲ實驗シ次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 5 表

「イリチン」竝ニ「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ皮下注射ノ家兎
血液凝固性ニ及ボス影響 (Himman 及ビSladen 法ニ據ル)

家 兎 體重(g) 及ビ性	室 溫 (℃)	正常血液凝固 時間(3回測定 平均數、秒位 四捨五入)	藥物種類及 ビ 注 射 量 (對體重 1 kg)	藥物注射後一定時間ニ於ケル血液凝固時間						最短凝固時 間ノ正常ノ 夫レニ對ス ル百分比	
				15分	30分	1時間	2時間	3時間	5時間		
1750 ♀	25°—27°	7'	「イリチン」 3 cc	6'	3'	5'	6'	5'	6'	42.9	平均 54.8
2100 ♂	26°—28°	6'	〃	6'	4'	4'	5'	4'	5'	66.7	
1700 ♀	〃	6'	〃 5 cc	5'	3'	3'	4'	3'	4'	50.0	43.8
1950 ♀	25°—27°	8'	〃	5'	3'	4'	5'	4'	5'	37.5	
2050 ♀	25°—27°	6'	「クラウデン」 3 cc	5'	3'	4'	5'	6'	6'	50.0	60.7
1850 ♀	26°—28°	7'	〃	7'	5'	6'	7'	6'	7'	71.4	
1850 ♀	〃	7'	〃 5 cc	6'	4'	4'	6'	5'	6'	57.1	53.6
1800 ♀	25°—27°	8'	〃	6'	4'	5'	4'	5'	6'	50.0	
2000 ♀	25°—27°	7'	「コアグレン」 3 cc	6'	4'	5'	6'	6'	7'	57.1	66.1
1900 ♀	26°—28°	8'	〃	8'	6'	6'	7'	6'	7'	75.0	
1900 ♂	〃	8'	〃 5 cc	6'	4'	4'	4'	5'	6'	50.0	53.6
2050 ♀	25°—27°	7'	〃	6'	4'	5'	4'	5'	6'	57.1	

上掲成績ヲ觀ルニ、「イリチン」竝ニ「クラウデン」及ビ「コアグレン」ハ皮下注射ニ於テモ亦血液凝固催進作用ヲ呈ス。其作用強度ハ靜脈内注射ニ於ケル場合ヨリモ一般ニ稍々劣ル。然レドモ皮下注射ニアリテハ靜脈内ノ夫レト異リ「コアグレン」ノ陰性期ヲ現スヲ認メタルコトナシ。3者ノ作用強度ヲ比較スルニ「イリチン」ハ最も強力ニシテ他ノ兩者ハ其力殆ド伯仲ス。其作用持續ヲ觀ルニ皮下注射ニ於テモ亦「イリチン」最も長シ。

(3) 經 口 的 投 與

「イリチン」ヲ經口的ニ投與シ、同上ノ方法ニ據リテ家兎血液凝固性ニ及ボス影響ヲ觀察シタルニ次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 6 表

「イリチン」ノ經口の投與ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響
(Himman 及ビ Sladen 法ニ據ル)

家 兎 體重(g) 及ビ性	室溫 (C°)	正常血液凝固 時間(3回測定 ノ平均數、秒 位四捨五入)	投與藥物 量 (對體 重 1 kg)	藥物投與後一定時間ニ於ケル血液凝固時間								最短凝固時 間ノ正常ノ 夫レニ對ス ル百分比
				30分	1時間	1時間 30分	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	
2050 ♂	26°—27°	7'	0.5 cc	7'	6'	6'	5'	6'	6'	7'	6'	71.4
1700 ♀	25°—27°	6'	〃	6'	5'	5'	5'	6'	5'	6'	6'	83.3
2100 ♀	26°—28°	8'	〃	7'	6'	6'	6'	7'	7'	8'	8'	75.0
2200 ♀	27°—29°	6'	〃	6'	6'	5'	5'	5'	6'	7'	6'	83.3
2750 ♂	26°—27°	7'	1 cc	6'	6'	5'	4'	4'	5'	6'	7'	57.1
2100 ♀	25°—27°	6'	〃	6'	5'	4'	4'	4'	5'	6'	6'	66.7
1900 ♀	26°—28°	7'	〃	6'	5'	4'	4'	4'	5'	6'	6'	57.1
1750 ♂	27°—29°	7'	〃	6'	5'	5'	5'	6'	7'	6'	7'	71.4
1800 ♀	26°—27°	6'	3 cc	6'	5'	5'	4'	5'	6'	6'	6'	66.7
3050 ♀	25°—27°	7'	〃	6'	5'	4'	4'	5'	6'	5'	7'	57.1
2200 ♀	26°—28°	8'	〃	8'	7'	6'	5'	5'	5'	6'	7'	62.5
1950 ♂	27°—29°	6'	〃	5'	4'	4'	3'	4'	4'	4'	5'	50.0
1900 ♀	26°—27°	7'	5 cc	7'	6'	4'	3'	4'	5'	6'	7'	42.9
1850 ♂	25°—27°	7'	〃	6'	5'	4'	4'	4'	5'	5'	6'	57.1
2050 ♀	26°—28°	6'	〃	6'	5'	4'	3'	3'	4'	4'	6'	50.0
2300 ♂	27°—29°	6'	〃	5'	5'	4'	4'	4'	5'	5'	5'	66.7

即チ「イリチン」ハ之ヲ經口のニ與ヘタル場合ニモ亦血液凝固促進作用ヲ呈ス。家兎體重 1 kg 當リ 0.5 cc ニテ其作用確實ニ現レ、増量スルニ從ツテ作用益々顯著ナリ。而シテ最強作用ノ現ルルハ藥物投與後 1 時間 30 分乃至 3 時間ノ間ニアリ、作用持續ハ 3—6 時間又ハ夫レ以上ナルヲ觀レ。

經口の投與ニアリテハ靜脈及ビ皮下注射ニ於ケルヨリモ同一量ニ於テハ其作用稍々劣ル。

B. 「ヒルデイン」及ビ「ピロカルピン」ノ

血液凝固抑制作用ニ對スル影響

前述實驗ニ依リ、「イリチン」ハ正常動物ニ對シテ著明ニ血液凝固性ヲ増進シ、「クラウデン」及ビ「コアグレン」モ亦其作用稍々顯著ナルヲ知レリ。然ラバ之等物質ハ一定ノ毒物ニヨリテ血液凝固性ヲ減退セシメタル動物ニ對シテ如何ナル影響ヲ及ボスカ。以下之ガ實驗成績ヲ概述セントス。

血液凝固抑制藥トシテ周知ナルハ「ヒルデイン」ナリ。「ヒルデイン」ハ「トロンビン」ヲ中和シテ凝固機轉ヲ阻礙スルモノナリト稱セラル。

又 Zung 及ビ La Barre¹⁴⁾ニ從ヘバ、「ヒヨリン」及ビ其誘導體モ亦血液凝固ヲ抑制シ、之ハ「トロンビン」生成ヲ阻止スルニ起因スト謂ヘリ。最近吾教室ノ田中氏¹⁵⁾ハ「ピロカルピン」モ亦血液凝固抑制作用ヲ有シ、「アンチトロンビン」及ビ「フィブリノゲーン」ヲ増加シ、「トロンビン」ヲ減少セシムルヲ證明セリ。仍リテ余ハ「ヒルデイン」及ビ「ピロカルピン」ニ由リテ血液ノ凝固性ヲ低下セシメ、之ニ對スル止血劑ノ效果ヲ檢出セントセリ。

先ヅ家兎ノ體重 1 kgニ對シ 0.003 gノ「ヒルデイン」ヲ靜脈ニ注射シ、其血液凝固抑制作用ヲ觀タルニ、注射後 15 分ニ於テ抑制作用最モ著明ニシテ（但シ夫レ以前ニ於ケル凝固時間ヲ測定セザリシ爲不明ナリ）、其後漸次凝固時間短縮シ 3 時間ニテ全ク正常ニ復シ、最長凝固時間ハ正常ノ夫レニ比シ平均 59% 延長ヲ示セリ。又「ピロカルピン」ヲ體重 1 kgニ對シ 0.01 gヲ靜脈ニ注射スル時ハ注射後 1—2 時間ニ於テ最モ顯著ニ凝固抑制作用現レ、3 時間ニシテ殆ド正常ニ復スルヲ認メタリ。而シテ最長凝固時間ハ正常ノ夫レニ比シ平均 37.4%ノ延長ヲ示セリ。

第 7 表

「ヒルデイン」及ビ「ピロカルピン」ノ家兎

血液凝固性ニ及ボス影響

家 兎 體重(g) 及ビ性	室温 (°C)	正常血液凝固 時間(3回 測定平均數 秒位四拾五 入)	藥物種類及 ビ注射量 (對體重 1 kg)	藥物注射後一定時間ニ於ケル血液凝固時間							最長凝固 時間ノ正 常ノ夫レ ニ對スル 百分比
				15分	30分	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	
2250 ♀	17°—18°	7'	「ヒルデイン」 0.003 g	10'	9'	9'	8'	7'	7'	7'	142.9
2050 ♂	〃	9'	〃	14'	13'	13'	11'	9'	8'	9'	155.6
2200 ♀	〃	8'	〃	14'	13'	12'	10'	8'	8'	8'	175.0
1850 ♂	18°—19°	8'	〃	13'	13'	11'	9'	8'	7'	7'	162.5
平均 159.0											
2000 ♀	17°—18°	10'	鹽酸「ピロ カルピン」 0.01 g	10'	12'	13'	11'	10'	9'	9'	130.0
1950 ♂	〃	7'	〃	9'	10'	11'	11'	9'	8'	8'	157.1
1900 ♂	〃	8'	〃	9'	9'	10'	9'	8'	8'	7'	125.0
137.4											

今一群ノ家兎ニ對シ體重 1 kg 當リ「ヒルデイン」0.003 gヲ靜脈ニ與ヘ、5 分後「イリチン」,
「クラウデン」又ハ「コアグレン」3ccヲ注射シ、一定時間ノ間歇ヲ以テ Hinman 及ビ Sladen
法ニ據リテ血液凝固時間ヲ測定シタルニ第 8 表ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

第 8 表

「ヒルデイン」及ビ「ピロカルピン」ノ血液凝固性減退作用ニ
對スル「イリチン」、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ影響

家 兎 體 重(g) 及ビ性	室 溫 (°C)	正 常 血 液 凝 固 時 間 (3回測定 平均數, 秒位四捨 五入)	凝 固 抑 制 藥 ノ 種 類 及 ビ 注 射 量 (對 體 重 1kg)	凝 固 催 進 藥 ノ 種 類 及 ビ 注 射 量 (對 體 重 1kg)	凝 固 催 進 藥 注 射 後 一 定 時 間 ニ 於 ケ ル 血 液 凝 固 時 間						最 長 凝 固 時 間 ノ 正 常 ニ 對 ス ル 百 分 比	最 短 凝 固 時 間 ノ 正 常 ニ 對 ス ル 百 分 比		
					15 分	30 分	1 時 間	2 時 間	3 時 間	4 時 間			5 時 間	
1900 ♀	18°—19°	8'	「ヒルデイン」 0.003 g	「イリチン」 3 cc	9'	8'	7'	6'	8'	8'	7'	112.5	平均 113.4	平均 79.6
2100 ♂	〃	7'	〃	〃	8'	8'	6'	7'	8'	7'	7'	114.3		
2150 ♂	〃	8'	〃	〃	9'	7'	6'	7'	7'	8'	8'	112.5		
2250 ♂	17°—18°	9'	〃	〃	11'	11'	7'	8'	8'	8'	9'	122.2		
2050 ♂	〃	10'	〃	〃	12'	10'	8'	8'	9'	10'	9'	120.		
1800 ♀	18°—19°	8'	〃	〃	9'	8'	7'	6'	6'	8'	8'	112.5		
1950 ♂	〃	9'	〃	〃	9'	9'	8'	8'	9'	8'	9'	100.		
1850 ♂	18°—19°	8'	「ヒルデイン」 0.003 g	「クラウデン」 3 cc	12'	12'	10'	9'	8'	8'	8'	150.	127.1	87.8
1700 ♀	〃	9'	〃	〃	11'	12'	8'	7'	9'	8'	9'	133.3		
1900 ♂	17°—18°	7'	〃	〃	7'	7'	6'	8'	7'	7'	7'	100.		
2100 ♂	〃	8'	〃	〃	9'	10'	7'	8'	9'	8'	8'	125.		
2050 ♀	17°—18°	8'	「ヒルデイン」 0.003 g	「コアグレン」 3 cc	9'	10'	10'	9'	7'	8'	8'	125.	128.3	93.8
1750 ♂	〃	9'	〃	〃	9'	12'	9'	10'	9'	9'	8'	133.3		
2300 ♀	〃	10'	〃	〃	13'	12'	12'	10'	9'	10'	10'	130.		
1900 ♂	18°—19°	8'	〃	〃	10'	10'	9'	7'	9'	8'	8'	125.		
1950 ♀	18°—20°	7'	「ピロカルピン」 0.01 g	「イリチン」 3 cc	7'	7'	8'	7'	6'	7'	7'	114.3	103.6	75.6
2000 ♂	〃	8'	〃	〃	8'	8'	6'	5'	7'	7'	8'	100.		
2300 ♀	〃	8'	〃	〃	7'	7'	7'	7'	8'	8'	7'	100.		
1850 ♂	17°—18°	〃	〃	〃	8'	7'	6'	6'	7'	8'	9'	100.		

即チ「イリチン」ヲ作用セシムル時ハ「ヒルデイン」ニ由ル凝固時間ノ延長著シク抑制セラレ、注射後 15 分乃至 30 分ニ於テハ凝固時間尙ホ多クハ正常ヨリ僅ニ長キヲ觀レドモ、1 時間乃至 2 時間ニ於テハ正常ヨリ却テ短縮シ、3 時間以後漸次正常ニ復スルヲ常トセリ。

「クラウデン」及ビ「コアグレン」ニアリテモ殆ド「イリチン」ト同様ノ影響ヲ及ボスヲ認メタレドモ、之等ノ凝固促進作用ノ強度ハ前者ヨリ稍々劣ル。

「ヒルデイン」ニ更フルニ鹽酸「ピロカルピン」0.01 g ヲ以テシ前記同様ノ實驗ヲ行ヒタルニ、第 8 表ニ示セルガ如ク、「イリチン」ハ「ピロカルピン」ノ凝固抑制作用ヲ殆ド完全ニ抑壓シ、凝固時間ハ殆ド正常ヨリ延長スルコトナキヲ觀タリ。

今一群ノ家兎ニ於テ豫メ「イリチン」ヲ與ヘ、45 分後ニ「ヒルデイン」ヲ注射シ、「イリチン」ノ凝固促進作用最モ顯著ナル時期ト「ヒルデイン」ノ凝固抑制作用最モ著明ナル時期トヲ可及的相

合致セシメタルニ、第9表ニ示セルガ如ク「ヒルデイン」ハ凝固時間ヲ殆ド正常ヨリ延長セシムルコトナク、最短凝固時間ハ平均正常ノ夫レノ88.1%ナルヲ實驗セリ。

第 9 表

「ヒルデイン」ノ血液凝固性減退作用ニ對スル「イリチン」ノ影響

(「イリチン」ヲ45分先ニ與ヘタル場合)

家 兎 體重(g) 及ビ性	室温(℃)	正常血液 凝固時間 (3回測定 平均數、 秒位四捨 五入)	「イリチン」 注射量(對 體重 1 kg)	「イリチン」 注射45分後 「ヒルデイ ン」注射(對 體重 1 kg)	「ヒルデイン」注射後一定 時間ニ於ケル血液凝固時間							最長凝固 時間ノ正 常ノ夫レ ニ對スル 百分比	最短凝固 時間ノ正 常ノ夫レ ニ對スル 百分比
					15 分	30 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間		
1950 ♂	16°—17°	11'	3 cc	0.003 g	11'	10'	10'	10'	11'	10'	11'	100	91
2200 ♀	◇	10'	◇	◇	11'	10'	8'	9'	10'	10'	10'	110	80
2100 ◇	◇	12'	◇	◇	12'	11'	11'	12'	12'	11'	12'	100	91.7
1700 ♂	17°—18°	9'	◇	◇	8'	8'	8'	9'	9'	9'	8'	100	88.9
1950 ◇	◇	10'	◇	◇	10'	9'	10'	11'	10'	10'	10'	110	90

上記成績ヲ觀ルニ、「イリチン」竝ニ「クラウデン」及ビ「コアグレン」ハ「ヒルデイン」及ビ「ピロカルピン」ノ血液凝固延長作用ヲ抑壓シ、該作用ハ「イリチン」ニ於テ最モ顯著ナリ。加之「イリチン」注射後「ヒルデイン」ノ一定量ヲ與フルモ殆ド凝固抑制作用ヲ發揮スルコト能ハザルヲ認メタリ。

上述生體實驗ニ於ケル成績ヲ按ズルニ「イリチン」(1.2% 溶液)ハ家兎ニ對シテ靜脈及ビ皮下注射竝ニ經口の投與ニ際シ血液凝固促進作用ヲ呈シ、分量ヲ増加スルニ從ツテ其作用益々顯著トナル。該作用強度ハ「カルチウム」、「ゲラチン」、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ヨリモ大ニシテ、且其作用持續モ亦他者ヲ凌駕ス。

「イリチン」ハ「ヒルデイン」及ビ「ピロカルピン」ノ血液凝固抑制作用ヲモ抑壓シ、其力「クラウデン」及ビ「コアグレン」ヨリ強大ナリ。

「イリチン」、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ニ就テ觀察スルニ、一般ニ靜脈注射ニアリテハ皮下注射ニ於ケルヨリモ凝固促進作用強力ナリ。然レドモ「コアグレン」ニアリテハ後者ノ場合ニ於テ陰性期ヲ呈スルモノヲ認メザリシハ有利ナル點ナリト謂フ可シ。

II. 試 験 管 内 實 驗

「イリチン」竝ニ上述諸物質ガ生體實驗ニ於テ血液凝固促進作用ヲ呈スルハ前記實驗成績ノ證明セシガ如シ。余ハ更ニ進ンデ本物質ハ試験管内血液ノ凝固性ニ對シテ如何ナル影響ヲ及ボスカヲ檢索セントセリ。尙ホ本物質ノ他其作用比較的強力ナル「クラウデン」及ビ「コアグレン」ヲ比較試驗ニ供スルコトトセリ。

先ヅ枸橼酸血液ヲ作リテ其凝固ヲ抑制シ、之ニ上述藥物ヲ作用セシメ、次デ「クロールカルチウム」液ヲ加ヘ、依テ起ル凝固時間ヲ測定シ、常ニ生理的食鹽水ヲ加ヘタル對照ト比較觀察セリ。他方又先述 Morawitz 及ビ Bierich 法ニ則リ、枸橼酸ヲ加ヘザル正常血液ニ上記物質ヲ作用セシメテ其凝固時間ヲ測定シ、生理的食鹽水ヲ以テセル對照ト比較觀察シ、兩途ヨリ之等物質ノ試験管内血液凝固ニ及ボス作用ヲ檢索シ以テ實驗成績ノ確實ヲ期セリ。

A. 枸橼酸血液ニ由ル試験管内實驗

家兎頸動脈ヨリ採取セル血液 9 部ニ對シ 4% 枸橼酸曹達液 1 部ヲ添加シタル枸橼酸血液 2 cc ヲ試験管ニ取り、「イリチン」、「クラウデン」又ハ「コアグレン」各 0.2 cc ヲ混和シ、次デ之ニ 5%, 「クロールカルチウム」0.1 cc ヲ注加シテ起ル凝固時間ヲ測定シ、各實驗共ニ常ニ上記物質ニ更フルニ生理的食鹽水 0.2 cc ヲ以テセル對照ト比較觀察シテ次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 10 表

試験管内血液凝固性ニ及ボス「イリチン」、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ影響

家 兎 體重(g) 及ビ性	室温(℃)	藥物 0.2cc ヲ附加セル枸橼酸血液 2cc ニ「クロールカルチウム」液ヲ加ヘテ起ル凝固時間			
		對照(生理的食鹽水)	「イリチン」	「クラウデン」	「コアグレン」
2350 ♀	21°	3' 20"	3' 10"	3' 20"	3' 20"
1800 ♂	♂	3' 30"	3' 30"	3' 30"	3' 30"
2050 ♀	22°	3' 30"	3' 40"	3' 30"	3' 30"
2100 ♀	♂	4' 30"	4' 20"	4' 30"	4' 40"
1950 ♀	21°	2' 50"	2' 10"	2' 50"	2' 50"
1700 ♂	22°	3' 10"	3' 10"	3' 10"	3' 10"
2150 ♀	♂	3' 20"	3' 20"	3' 20"	3' 20"
1900 ♀	21°	2' 50"	2' 50"	3' 0"	2' 40"
1850 ♀	22°	3' 40"	3' 30"	3' 40"	3' 50"
1900 ♀	♂	3' 10"	3' 10"	3' 10"	3' 10"

上記成績ニ據レバ、「イリチン」ノ血液凝固時間ニ及ボス影響ハ生體實驗ニ於ケルト異リ著明ナラズ、凝固時間ハ對照ニ比シテ僅ニ短縮セルモノアリ、全ク同様ナルモノアリ、又 1 例ニ於テハ對照ヨリモ却ツテ長キモノアリ。「クラウデン」ニテハ 1 例ニ於テ對照ヨリモ却ツテ長キモノアリ、其他ハ總ベテ對照ト同様ナリ。「コアグレン」ニテハ大多數ハ對照ト同様ナレドモ、少數ハ或ハ對照ヨリモ延長シ、或ハ短縮シ、其成績一定セズ。

要之 3 物質共ニ試験管内實驗ニ於テハ血液凝固機轉ニ對シ、著シキ作用ナク、食鹽水ヲ以テセル對照ト大差ナキヲ認メタリ。

臓器浸出液ノ試験管内血液凝固促進作用顯著ナルハ周知ノ事實ナルガ、上述實驗ニテ肺臓浸出液ヨリ製セリト云フ「クラウデン」ガ殆ド全ク無効ナリシヲ以テ、余ハ新鮮ニ家兎肺臓浸出液ヲ作り、上記 3 物質トノ比較觀察ニ供シタリ。浸出液ハ脱血死セシメタル家兎ヨリ新鮮ナル肺臓ヲ採リ、附着セル血液ヲ水洗シ、秤量後金剛砂ヲ加ヘテ碎磨シ、之ニ 3 倍量ノ生理的食鹽水ヲ加ヘテ振盪シ、室温ニ 30 分放置シタル後布片ニテ濾シ、次デ遠心器ニヨリテ其上澄液ヲ取レルモノナリ。

新ル浸出液ヲ用ヒ、上述方法ニヨリテ血液凝固ニ及ボス影響ヲ検査シタルニ、次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 1 1 表

試験管内血液凝固性ニ及ボス肺臓浸出液ノ影響ト「イリチン」、
「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ夫レトノ比較

家 兎 體重(g) 及ビ性	室 溫 (C)	藥物附 加量 (cc)	藥物ヲ附加セル枸橼酸血液 2cc ニ「クロール カルチウム」液ヲ加ヘテ起ル凝固時間				
			對照(生理的 食鹽水)	肺 臓 浸 出 液	「イ リ チ ン」	「クラウデン」	「コアグレン」
2200 ♀	21°	0.2	2' 50"	40"	2' 50"	2' 50"	2' 50"
2050 ♂	◇	◇	3' 10"	45"	3' 0"	3' 10"	3' 20"
1900 ♀	◇	0.5	2' 40"	30"	2' 20"	2' 50"	2' 40"
2150 ◇	22°	◇	2' 30"	30"	2' 30"	2' 30"	2' 40"

上掲成績ヲ觀ルニ、肺臓浸出液ノ試験管内血液凝固促進作用ノ驚ク可ク顯著ナルハ、先人ノ觀シ所ト一致ス。「クラウデン」ニ此作用ノ缺如セルハ注目ニ値スベシ。

B. Morawitz 及ビ Bierich 法ニ則ル試験管内實驗

上記實驗ニ據リ、「イリチン」並ニ「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ枸橼酸血液ニ對スル凝固促進作用ハ殆ド之ヲ認ムルコト能ハザルヲ知レリ。然ラバ試験管内ニ於ケル正常血液ニ之等物質ヲ作用セシムルトキハ其凝固性ニ及ボス影響果シテ如何。

是ガ實驗ノ目的ニ、既述セシガ如キ方法ニテ家兎頸動脈ヨリ各 5cc ノ血液ヲ濕室中ニ裝備セル 2 箇ノ秤量瓶ニ取り、一ニ「イリチン」、「クラウデン」又ハ「コアグレン」0.5cc ヲ加ヘ、他ノ一ニ生理的食鹽水 0.5cc ヲ加ヘテ對照トシ、其凝固時間ヲ比較測定セリ。其實驗成績ヲ表示スレバ次ノ如シ。

第 1 2 表

Morawitz 及ビ Bierich 法ニ則ル試験管内血液凝固性ニ及
ボス「イリチン」、「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ影響

家兎體重(g)及ビ性	室 溫 (C)	藥 物 種 類	血 液 凝 固 時 間	
			對照(生理的食鹽水)	藥 物
1900 ♀	22°	「イリチン」	17'	13'
2300 ◇	◇	◇	18'	15'
2050 ♂	21°	◇	14'	13'
2200 ♀	22°	「クラウデン」	14'	14'
1750 ◇	◇	◇	17'	15'
1800 ◇	21°	◇	15'	16'
1900 ◇	22°	「コアグレン」	17'	15'
1950 ♂	◇	◇	16'	17'
1900 ♀	21°	◇	15'	15'

上記成績ニ據レバ、正常血液ニ對シテモ亦「イリチン」ノ試験管内ニ於ケル凝固促進作用ハ微弱ニシテ、食鹽水ヲ以テセル對照ニ比シテ僅ニ凝固時間ヲ短縮スルニ過ギズ。「クラウデン」及ビ「コアグレン」ニ至リテハ對照ト全ク異ルコトナキカ、或ハ僅ニ短縮セルモノアリ、或ハ却ツテ延長セルモノアリテ成績一致セズ。要之對照ニ比シテ凝固促進作用ヲ有スト認ムルコト能ハズ。

上述試験管内實驗ニ於テ、「イリチン」竝ニ「クラウデン」及ビ「コアグレン」ノ血液凝固促進作用ハ特異ノモノニ非ズシテ、食鹽水ヲ以テセル對照ニ比シ、「イリチン」ハ僅ニ強ク凝固時間ヲ短縮スルカノ觀ヲ呈スレドモ、他ノ兩者ニ至リテハ殆ド同等ト謂ハザル可カラズ。之等物質ノ作用ヲ新鮮ナル肺臟浸出液ノ強大ナル夫レト比較スル時ハ到底同日ノ比ニ非ザルヲ認メタリ。

血 壓 ニ 及 ボ ス 影 響

家兎ヲ背臥位ニ固定シ、麻醉ヲ施スコトナク頸動脈ヲ露出シテ「カニウレ」ヲ挿入シ、之ヲ水銀「マノメーター」ニ連結シ、血壓ノ高低ヲ煤紙上ニ描畫セシメタリ。藥物ハ常ニ耳靜脈ニ注射セリ。

多數ノ實驗成績ヲ總括的ニ記述センニ、家兎體重 1 kg 當リ「イリチン」1 cc ヲ注射スルモ、血壓ニ對シテ何等ノ變化ヲモ呈スルコトナシ。2 cc ニテハ血壓僅ニ下降スルノ傾向ヲ示セドモ、直チニ正常ニ恢復ス。5—10 cc ニテハ 10—15 mm ノ下降ヲ現シ 3—5 分ニテ正常ニ復スルヲ常トセリ。

即チ「イリチン」ハ家兎ニ於テ著明ニ血液凝固性ヲ促進スル分量(對體重 1 kg 2 cc)ニ於テ、血壓ニ對シテハ殆ド影響ナク、大量ニテハ一過性ノ輕度ノ下降ヲ招來スルヲ觀ル。之ハ止血ノ目的ニ對シテ特ニ有利ナル點ニシテ、本物質ハ腦出血等ニ對シテモ亦適應症トナスコトヲ得ベシ。

總 括

1. 本邦産「シキミ」ノ木皮部ヲ水煎又ハ「アルコール」ニテ浸出し、鉛法ニヨリテ無毒成分ヲ除去シ、「クロロフォルム」ヲ以テ有效成分ヲ抽出シテ帶褐紅色美麗ナル越幾斯狀物質ヲ得タリ。本物質ハ「クロロフォルム」、「エーテル」、「アルコール」、「メチールアルコール」、醋酸「エーテル」及ビ氷醋酸ニ易溶性ニシテ石油「エーテル」ニ不溶性ナリ。熱湯ニ約 2% ノ比ニ溶解シ、之ヲ放置シテ冷却スレバ器底ニ沈渣ヲ生ジ、上澄液ハ帶赤黃色ヲ呈ス。カカル水溶液中ニ本物質 1.7—1.8% ヲ含有ス。本物質ハ「アルカロイド」及ビ「グリコシッド」反應ヲ呈セズ。

2. 飽和水溶液ニ生理的濃度ノ食鹽ヲ加ヘ、更ニ約 30% ノ食鹽水ヲ加ヘテ稀釋シ本物質約 1.2% ノ液ニ就テ檢セシニ「マウス」體重 10 g 當リ本物質約 0.0024 g 以下ニテハ何等ノ症狀ヲモ呈セズ。約 0.0072 g 以上ニテハ發作性痙攣ヲ發シ、約 0.012 g ニテハ痙攣ニ次デ麻痺ヲ來シテ斃死ス。猫及ビ家兎ニ於テモ亦大量ヲ與フレバ痙攣ヲ發シ、後麻痺ヲ起シ遂ニ呼吸麻痺ニテ斃

死ス。其致死量ハ猫ニテハ體重 1 kg ニ就キ約 0.3 g ニシテ家兎ニテハ 0.84 g 以上ナリ。

3. 家兎生體實驗ニ於テ本物質ハ血液凝固ヲ促進ス。該作用ハ靜脈注射、皮下注射並ニ經口の投與ノ何レニ於テモ發現スレドモ、同一分量ニテハ靜脈及ビ皮下注射ニテハ經口の投與ニ於ケルヨリモ強力ニ現レ、靜脈注射ニテハ皮下注射ニ於ケルヨリモ勝ル。

4. 本物質ノ血液凝固促進作用ハ強度ニ於テ「カルチウム」、「ゲラチン」、「クラウデン」、及ビ「コアグレン」ノ夫レヲ凌駕シ、持續時間ニ於テモ亦他者ヨリモ長シ。

5. 本物質ハ「ヒルディン」及ビ「ピロカルピン」ノ血液凝固抑制作用ヲ抑壓シ、其力「クラウデン」及ビ「コアグレン」ヨリモ強シ。

6. 試験管内實驗ニ於ケル本物質ノ血液凝固促進作用ハ微弱ニシテ生理的食鹽水ヲ以テセル對照ニ比シテ僅ニ凝固時間ヲ短縮スルノミ。「クラウデン」及ビ「コアグレン」ハ同上對照ニ比シテ全然凝固時間ヲ短縮スルヲ認メズ。

7. 本物質ヲ家兎靜脈内ニ注射スレバ、著明ニ血液凝固促進作用ヲ呈スル分量(家兎體重 1 kg 當リ 0.024 g) ニテ血壓ニ及ボス影響ハ殆ド之ヲ認メズ。0.06—0.12 g ノ如キ大量ニテハ一過性ニ僅ニ其下降ヲ來シ數分ニテ正常ニ復ス。

結 論

以上ノ實驗成績ニ據レバ、本物質ハ生體ニ全ク無害ノ分量ニテ其血液凝固性ヲ著シク亢進セシムル作用ヲ有シ、其力ハ從來ノ藥物ヨリモ強大ニシテ而モ作用持續長シ。尙ホ中毒量ハ著シク大ナルガ故ニ使用量ヲ増大スルコトヲ得バク、從ツテ著明ナル效果ヲ期待スルコトヲ得ベシ。又本物質ハ毒物ニヨル血液凝固性減退ニ對シテモ有效ナリ。本作用ハ生體內ニ於テ起ルモノニシテ、或臟器ニ特種ノ刺激ヲ與ヘテ、凝固要素ノ產生ヲ促進スルモノノ如シ。(3. 5. 4. 受稿)

文 獻

- 1) Morawitz, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol u. Path. Bd. 4, S. 133. u. Bd. 5, S. 381, 1904.
- 2) Wooldridge, Deutsch. von M. V. Frey, Leipzig 1801.
- 3) Eykman, Zit. nach C. Wehmer. Die Pflanzenstoffe. S. 214, 1911.
- 4) Schimmel, Zit. nach C. Wehmer. Die Pflanzenstoffe. S. 214, 1911.
- 5) Tardy, Ebenda.
- 6) Geerts, Jahresbericht d. Pharmacie. Bd. 16—17, S. 899, 1881—2.
- 7) Eykman, Ebenda S. 900.
- 8) Chen K. K., J. Am. Ph. Assoc. 15, 861, 1921.
- 9) 刈米 及 松島, 藥學雜誌, 第 539 號, 75 頁, 昭和二年.
- 10) Eykman, Abhandlungen des Tokyo Daigaku No. 10, Tokyo 1883.
- 11) 本田, 京都醫學會雜誌, 第 1 卷, 第 2 號, 31 頁, 明治 37 年.
- 12) Himman u. Sladen, Johns Hopkins Hosp. Bull. Vol. 18, 1907. Ref im Abdelhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden, Bd. V. S. 235, Berlin, 1911.
- 13) Morawitz u. Bierich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 56, S. 115, 1907.
- 14) Zunz u. La Barre, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, Nr. 2, S. 121—124. Nr. 9, S. 655—657, 1924. Zit. nach Bericht. über d. Ges. Physiol. u. exper. Pharm. Bd. 27, S. 359, Bd. 28, S. 98, 1924.
- 15) 田中, 岡山醫學會雜誌, 第 40 年, 第 6 號, 昭和 3 年 6 月.

*Kurze Inhaltsangabe.***Über die hämostatische Wirkung des „Illicin“, eines wirksamen Bestandteiles der japanischen Pflanze „Illicium anisatum“.**

Von

Dr. Norihiro Takahashi.

*Aus dem pharmakologischen Institut Okayama, Japan.**(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).*

Eingegangen am 4. Mai, 1928.

Aus der Rinde sowie den Blättern der japanischen Pflanze „Illicium anisatum“, welche in einer Gegend Japans seit langem als Volksmittel zur Blutstillung verwendet wird, wurde eine schöne bräunlichrote Substanz von der Konsistenz eines dicken Extraktes gewonnen. Sie ist in Chloroform, Äther, Alkohol, Methylalkohol, Essigäther und Eisessig leicht löslich, in Petroleumäther nicht. In Wasser löst sie sich in gesättigtem Zustand etwa in 1.7—1.8 %. Sie zeigt keine Alkaloid- oder Glykosidreaktion. Verfasser nannte diese Substanz „Illicin“.

In dieser Experiment wurde das Illicin als eine Lösung, deren 1 ccm für 10 g Maus die minimale letae Dosis ist, benutzt. Die Lösung enthielt etwa 1.2 % von Illicin in physiologischer Kochsalzlösung.

Das Illicin ruft an Mäusen, Katzen und Kaninchen in grossen Dosen Krämpfe hervor und führt zuletzt unter Lähmungserscheinungen zum Ende. Die Dosis letalis beträgt bei subkutaner Injektion für die Maus 1 ccm (ca. 0.012 g) pro 10 g, für die Katze 25 ccm (ca. 0.3 g) pro kg und für das Kaninchen über 70 ccm der genannten Lösung (0.84 g) pro kg Körpergewicht. Auf den Blutdruck des Kaninchens wirkt es in kleineren Dosen fast gar nicht, in grösseren, wie 5—10 ccm (ca. 0.06—0.12 g) leicht und vorübergehend erniedrigend.

Wenn das Illicin dem Kaninchen intravenös, subkutan oder per os dargereicht wird, so steigert es die Gerinnbarkeit des Blutes beträchtlich. Bei intravenöser Injektion ist die Wirkung schon bei 0.5 ccm (ca. 0.006 g) deutlich, bei 3—5 ccm (ca. 0.036—0.06 g) wird die Gerinnungszeit bis zu 1/3 der normalen Zeit oder noch weiter verkürzt und die Wirkung hält über 5 Stunden an.

Die Wirkung der anderen Hämostatica, wie Calcium, Gelatin, ist unter gleichen Bedingungen verglichen, viel schwächer, und von kürzerer Daure als die des Illicin. Clauden und Koagulen sind ebenfalls entscheiden unterlegen.

Das Illicin ist auch imstande, die herabgesetzte Gerinnbarkeit des Blutes, die durch Injektion bestimmter Mengen von Hirudin oder Pilocarpin hervorgerufen ist, wieder normal herzustellen oder noch weiter zu fördern. In diesem Antagonismus übertrifft es Clauden und Coagulen beträchtlich.

Das Illicin wirkt, dem Blut in vitro zugesetzt, nicht besonders gerinnungsfördernd, wenigstens nicht viel stärker als physiologische Kochsalzlösung, aber etwas besser als Clauden oder Coagulen. Aus dieser Tatsache scheint uns hervorzugehen, dass das Illicin eine Spezifische Reaktion in gewissen Organen des Organismus erregt und infolgedessen die Blutgerinnung begünstigen kann.

