

千葉醫學會雜誌

第一卷 第一號

(大正十二年一月)

原 著

血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリンギフト」ノ 由來ニ就テ

Ueber die Giftigkeit der Blutgerinnungsfermente und die Ursprung des Fibringiftes.

千葉醫學專門學校附屬醫院第一外科

大 澤 忍 婦

【概要】 臓器毒、就中纖維素毒、或ハ脱纖維素血液毒ニ關スル問題ハ古來多數ノ學者ニヨリテ檢案セラレタル所ナレドモ、然モ其ノ毒性物質ノ本態及ビ中毒死因ハ今日未ダ全ク不明ノ境域ニアリ。是等毒性物質ガ血液凝固ト密接ナル關係ヲ有スル事ハ既ニ明カナル事ナレドモ、血液凝固ニ參與スル酵素ガ中毒作用ノ本態ヲナスモノナリトハ今日俄カニ斷定シ難ク、元ヨリ凝固酵素ノ中ノ如何ナル種類ノモノガ毒性ヲ發揮スルヤノ問題ニ至リテハ一層ノ疑問トシテ存ス。之余ガ敢テ此ノ實驗ヲ試ミタル所以ナリ。而シテ余ハ成熟家兎ヲ試驗材料トシ、初メ血液常成分ノ毒性ニ就キテ檢案ヲ試ミ、次ニ血液凝固ニ關係ヲ有スル酵素ニ就キテ實驗ヲ行ヒツツ、漸次纖維素毒ノ由來ヲ追究セリ。其ノ結果ハ左ノ如シ。

- (一) 血液有形成分ハ所謂纖維素毒ノ發生ト直接ノ關係ヲ有セズ。
- (二) 纖維素毒ノ毒性ヲ認メズ。且ツ纖維素毒ノ本態ヲ纖維素毒ニヨルモノナリトハ考ヘ難シ。
- (三) 「プロトロンビン」ノ毒性ヲ認メズ。
- (四) 「プロトロンビン」ノ發生時期ニ於ケル血液中ノ酵素樣物質ノ毒性ヲ認メズ。
- (五) 枸橼酸「ナトリウム」血液ハ吸着性ノ毒性物質ヲ含有ス。
- (イ) 此ノ毒性物質ニヨル中毒症狀及ビ病理組織所見ハ纖維素毒ニヨルモノト殆ンド區別シ得ザルモノナル事ヲ認ム。

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリンギフト」ノ由來ニ就テ

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ニ「フィブリノーゲン」ノ由來ニ就テ

- (ロ) 一定ノ方法ヲ以テセル非凝固血液ガ毒性ヲ有セザルハ主トシテ毒性物質ノ強度ノ稀釋ニヨルモノナリ。
- (ハ) 枸橼酸「ナトリウム」血液ノ有スル毒性ハ恐ラク「トロンボキナーゼ」ニヨルモノナルベシ。
- (ニ) 此ノ毒性物質ハ「クロールカルチウム」ニ依リテ解毒セラレ。
- (六) 纖維原素ハ纖維素ニ變化スルモ毒性物質ヲ形成セズ。然レドモ血漿ハ凝固ニヨリテ毒性物質ヲ生産ス。
- (七) 纖維素毒ノ發生時期ハ「プロトロンビン」ガ「トロンビン」ニ變化スル間ノ時期ニ相當ス。
- (八) 纖維素毒ハ其ノ發生及ビ毒性ノ保有共ニ「クロールカルチウム」ヲ要ス。而シテ「クロールカルチウム」ハ毒性物質ト一種ノ輕キ化學的結合ヲナシテ存在スルモノ、如シ。
- 之ヲ以テ見レバ毒性物質ハ恐ラク「プロトロンビン」ト「トロンビン」トノ中間物質ニ非ザルカ。(自抄)

緒言

目次

- 第一章 血液有形成分ノ毒性
- 第一節 赤血球及ビ赤血球崩壞產物ノ毒性
- 第二節 白血球及ビ白血球崩壞產物ノ毒性
- 第三節 纖維素ノ毒性ハ直接血液有形成分ニ關係スルモノナルカ
- 第二章 血液々性成分ノ毒性
- 第三章 纖維素ノ毒性
- 第一節 シュミット氏纖維素ノ毒性
- 第二節 市川氏纖維素ノ毒性
- 第一項 市川氏纖維素ノ動物體內及ビ動物體外血液ノ凝固性ニ及ボス影響
- 第二項 市川氏纖維素ノ毒性
- 第三節 ホーエル氏纖維素ノ毒性
- 第一項 水洗ニヨリテ無血色素性トナセル纖維素ノ毒性
- 第二項 ホーエル氏纖維素ノ毒性
- 第三項 纖維素毒ト「クロ、ホルム」
- 第四節 苛性曹達ヲ以テ活動性ヲ附與セルシュミット氏纖維素ノ毒性
- 第五節 纖維素越幾斯ノ毒性ト血液凝固力
- 第四章 「プロトロンビン」ハ毒性ヲ有スルカ
- 第一節 檢索方法及ビソノ毒性試驗
- 第一項 纖維素毒ト枸橼酸「ナトリウム」ノ解毒力
- 第二項 纖維素毒ニ對スル食鹽、枸橼酸「ナトリウム」、「ヒルデン」及ビ「ペプトン」ノ解毒力比較
- 第三項 再ビ「プロトロンビン」ノ毒性ニ就テ
- 第五章 純粹ナル纖維原素ニシュミット氏纖維素ヲ作用セシメテ得タル纖維素及ビソノ殘液ハ毒性ヲ有スルカ
- 第六章 枸橼酸「ナトリウム」血液ヨリ無毒性纖維素ニ吸着シ來ル物質ノ毒性
- 第一節 毒性試驗
- 第二節 加熱ト纖維素毒
- 第七章 凝固直前ノ血液中ヨリ纖維素ニ吸着シ來ル物質ノ毒性
- 第八章 纖維素毒ト「クロールカルチウム」
- 第一節 毒性物質ノ發現ト「クロールカルチウム」
- 第二節 纖維素ノ毒性ト「クロールカルチウム」ノ存在
- 第九章 概説及ビ結論
- 第一 概説
- 第二 結論

緒言

本論ノ始メニアタリ、血液毒並ビニ之ト可成密接ノ關係アリト論ゼラル、臟器毒ニ就キテノ一般歴史的回顧ヲ試ムルハ最モ必要ノ事ニシテ、又至當ノ事ナラムモ、既ニ今日マデ血液毒乃至臟器毒ニ關スル多數ノ先輩研究者ガ、ソノ緒論若シクハ結論ニ於テ、此ノ歴史の考察ヲ遂グラレタルノ故ヲ以テ、余ハ今更ニ此處ニ贅言シテ徒ニ繁雜ナラシメン事ヲ避ケ、唯血液毒特ニソノ中ノ脱纖維素血液毒、若シクハ纖維素毒ト、之ト密接ノ關係アル臟器毒ノ、一部研究者ニ於ケル現今ノ狀況トヲ述ベテ本研究ノ目的ヲ明カニシ以テ緒言ニ代ヘントス。

既ニ一定ノ人工的操作ヲ加ヘタル血液ノ有毒ナル事實ハ、Naunyn ガ始メテ實驗シ、Schiffer ニヨリテ確證セラレタル所ナリ。爾來血液毒ニ關スル研究業績ノ發表セラル、モノ少ナカラズ、特ニ近來纖維素越幾斯又ハ脱纖維素血液ノ毒性トシテ諸種ノ方面ヨリノ研究頗ル多ヲ加ヘタリ (Köhler, Jürgensen, Ederberg, Fuld, Morawitz, Dungen u. Hirschfeld, Mordovan 等)。最近又臟器毒ニ關スル研究ノ進歩ト共ニ之ト血液毒トノ關係又究メラレル所多ク (小津、市川、益田、田中及ビ松井)、二者ノ關係頗ル密接ナルモノアルヲ思ハシムルニ至レリ。例之、恩師田中博士ハ松井氏トノ共著「脱纖維素血液ノ毒性ニ就テ」ノ中ニ於テ、「此ノ毒性物質ハ諸種臟器越幾斯毒ト極メテ相類シ、余等ガ肺臟越幾斯ヲ作リテ之ト比較シタルニ其ノ差違ヲ認ムル事能ハズ云々」ト云ヒ、又「臟器毒ハ脱纖維素血液及ビ纖維素越幾斯ノ毒性物質ト殆ンド區別シ得ザルモノナル事ヲ認ム」ト云ヘリ。

此ノ如ク毒性ノ相類似セル纖維素毒及ビ臟器毒ニヨル死因ノ本態ニツキテハ、今日全ク不明ニシテ一定ノ定見ナシ。古ク機械的血管栓塞説 (Leichenstein)、又過敏症説 (Bauer u. Vertzoff) 等アリト雖モ顧ラレズ。現今比較的有力ナルハ血管擴張説 (Popielski etc) 及ビ血管凝固、血栓形成説ノ二ナルガ如シ。ソノ中血管擴張説ハ Popielski 等ノ唱道スルトコロナレハ、之ヲ本態ト認ムルモノハ必シモ多カラズ。後藤氏ハ Vasodilatin ヲ認メズ、「アルコール」破壊性ノ血管擴張性物質ヲ稱ヘ、石川氏ハ心衰弱ヲ血壓下降ノ主因トス。臟器毒及ビ血液毒ニ關スル文献ヲ通覽スルニ、血液凝

— 4 —

固血栓形成說ハソノ實驗的根據比較的廣キガ故ニ、近來ソノ說ノ肯定ヲ否ム學者アラハレタリト雖モ（田中及松井、小津、石川等）、尙相當多數ノ賛成者ヲ有スルガ如シ（Leob, Dold, Aronson, Ogata u. Dold, 吉村、市川、竹内）。

然レモソノ毒性ノ本態トシテ論ズルトコロハ多様ニシテ一定セズ。特ニ之ヲ血液ニツキテ見ルニ、或ハ血液凝固酵素ト關係ヲ有スト云ヒ（Schenk, Moldovan, Fuld Morawitz）、或ハ有セズト云フ（Dungen, Hirschfeld）。Landis 氏等ノ如キハ纖維酵素ニヨルモノトシテ酵素中毒症ナル名稱ヲ用ヒ、之ニ反シテ Boggs 及 J. Ederberg 等ハ「トロノキナ―ゼ」ニ依ルト云ヘリ。

市川氏ハ臟器毒ヨリ A 及 B 毒ヲ區別シ、脱纖維素血液及ビ纖維素越幾斯ノ毒性ノ本態ニツキテハ纖維酵素ニヨルモノトセルガ、田中及ビ松井氏、益田氏等ハ之ニ反對セル成績ヲ擧ゲタリ。

此ノ如ク纖維素毒或ハ脱纖維素血液毒ニ關スル問題ハ臟器毒ニ關スル問題ト共ニ、毒性物質ノ本態及ビソノ中毒死因ハ今日全ク不明ノ境域ニ在リ。此等毒性物質ガ血液凝固ト密接ナル關係ヲ有スル事ハ既ニ明カナル事ナレモ、血液凝固ニ參與スル酵素ガ毒性ノ本態ヲナスモノナリトハ今日俄カニ斷定シ難ク、モトヨリ凝固酵素ノ中ノ如何ナル種類ノモノガ毒性ヲ發揮スルヤノ問題ハ尙一層疑問トシテ存ス。此ニ於テ余ハ田中康昌博士指導ノ下ニ、血液凝固酵素ノ毒性ニツキテヤ、實驗ヲ試ミ聊カ得タルトコロアリ。此處ニ報告シテ先輩諸學者ノ示教ヲ仰ガムト欲ス。

此ノ實驗ハ大正十年七月ヨリ九月ニ渡テ行ヘルモノニシテ、其ノ一小部分ハ都合上十月及ビ十二月ニ施行セリ。

余ハ最初ニ血液常成分ノ毒性ニツキテ檢索ヲ試ミ、次ニ血液凝固ニ關係ヲ有スル酵素ニ就キテ實驗ヲ行ヒツ、漸次纖維素毒ノ由來ヲ追求セリ。

操作ハ可及的無菌的ナラム事ヲ期シ、被檢動物トシテハ常ニ成熟家兎ヲ選ビ、可檢體ノ注射ハ其ノ耳靜脈ヨリセリ。

血液凝固ニ就キテハ古來多數ノ說アリテ今日モ尙其ノ真相ヲ究メ得ズ。近來 Zloty, Retger 等ノ說アリテ纖維酵素ヲ血液凝固ノ原因ト認メズ、却テ其ノ終產物ナリトシ、血液凝固ヲ多數膠質ノ相互沈澱作用ニ歸セリ。氏等ノ說ハ可

成リ眞理ニ近カランモ尙未ダ一般ノ認ムル所トナラズ。余モ亦此處ニ便宜上氏等ニ從ハズ、Morawitz 等ノ云フ所ニ據リテ血液凝固ヲ酵素ノ作用トシテ説明シ、纖維酵素ヲ凝固ノ原因ト認メテ研索ニ從ヘリ。即チ常血液中ニ存在スル「トロンボージェン」ハ血小板白血球又ハ組織液等ノ中ニ存スル「トロンボキナーゼ」ニヨリテ「プロトロンビン」トナリ、「プロトロンビン」ハ血液内既存ノ「カルチウム—イオン」ニ依リテ「トロンビン」即チ纖維酵素トナル。此ニ於テ纖維酵素ハ纖維原素ニ作用シテ纖維素ヲ化成ストノ説ニ據レリ。而シテ便宜上「トロンボージェン」ヨリ「トロンビン」ヲ生ズルマデノ變化ヲ第一段トシテ之ヲ血液凝固ノ第一期トシ、既成ノ「トロンビン」ガ纖維原素ニ作用シテ纖維素ヲ生ズルニ至ルマデヲ第二期ト假稱セリ。（此ノ研究ハ大正拾年十月拾九日猪鼻集談會第四十回例會ニ於テ發表シタルモノニシテ後ヤ、増補セルモノナリ）。

第一章 血液有形成分ノ毒性

第一節 赤血球及ビ赤血球崩壞物質ノ毒性

古ク Naunyn, Schiffer 等ニヨルニ脫纖維素血液ノ凍凝溶解ヲ繰リカヘセルモノハ猛毒アリ。中毒死因ハ血液凝固ニヨルト云フ。此ノ問題ニ關シ Hegyes ハ Naunyn 等ニ反對スレモ Ploesz und Gyorgyai 等ハ贊成セリ。Wooldrige ハ Naunyn 等ノ所謂血液毒ハ「ヘモグロビン」ニ依ラズ、「ストローマ」ニヨルト云フ。Gottlieb u. Lefmann ハ脫纖維素血液ガ血壓ヲ下降セシムルハ Popielski 氏ノワソデラチン「ヲ有スルニ由ルモノニシテ「ワソデラチン」ハ血液有形成分特ニ赤血球内ニアリト云フ。Studzinski 亦「ワソデラチン」ハ赤血球ヨリ出デ「ヘモグロビン」トハ無關係ニ「ストローマ」ヨリ析出スト云フ。Ogata u. Dold ハ赤血球浸出液ハ有毒ナラザルモ浸出液製作時ノ殘渣ハ有毒ニ作用ス。病解上細胞ノ崩壞物ヲ中心トセル血栓ヲ肺動脈ニ見ルト云ヘリ。又阿部氏ハ溶血セシメタル赤血球ハ血管收縮作用アリト云ヒ纖維素毒ニ關シテハ小津氏ハ血清ト共ニ血球磨碎乳劑ハ纖維素毒ニ關係少ナキモノナリト見ルベシト云ヘリ。Masuda 氏亦「ストローマ」ハ有毒ナラムモ纖維素毒ノ本態ガ「ストローマ」ニ依ルトハ考ヘラレズト云ヒ、田中、松井

兩氏亦纖維素毒ガ赤血球ソノモノニヨルモノニ非ルヲ云ヘリ。

余ハ枸橼酸「ナトリウム」ヲ以テ凝固ヲ防止セル家兎血液ヲ直チニ遠心沈澱シテ血液々性成分ヲ去リ、生理的食鹽水ヲ以テ三回洗ヘル赤血球ニ、先ニ此ノ赤血球ガ有シタル血漿ト同量ノ蒸餾水ヲ加ヘテ溶血セシメ、之ヲ直チニ注射材料トセリ。此ノ血球溶液ハ、ソノ中ニ先ノ血液ト同量ノ赤血球成分ヲ含有スベキ筈ナリ。

又脫纖維素血液ヨリ直チニ同様ノ血球溶液ヲ得テ注射材料トセリ。ソレ等ノ結果ハ第一表ニ見ルガ如シ。家兎第百六十號ハ死後直チニ剖見スルニ、内臓血管ヤ、高度ニ充血シ、肺臓ハ貧血性ニシテ肉眼的ニ血栓形成ヲ見ズ。肺動脈幹ニ少許ノ凝血ヲ見ルノ他尙搏動セル心臓内ニハ血塊ヲ見ズ。心筋異常ナシ、顯微鏡的ニハ肺血管内ニ血球崩壞物質ノ充盈シテ處々ニ血栓、血小板血栓ヲ見、中毒性候及ビ剖見所見、組織検査共ニ所謂纖維素毒ニヨル中毒死ト頗ル相類セリ。

之ヲ要スルニ溶解セル赤血球ハ無毒ナラズ、然レモソノ毒性ハ、之ヲ纖維素毒ノ毒性ト比較スルニ、單ニソノ致死ノ量的關係ノミヨリ之ヲ見ルモ、纖維素毒ガ直接赤血球ヨリ由來スルモノナリトハ考ヘ難シ。

第二節 白血球及白血球崩壞物質ノ毒素

白血球ノ毒性ニ關シテ緒方及 Dole ハ白血球浸出液ハ有毒ナラザルモ、浸出液製作時ノ殘渣ハ、之ヲ赤血球殘渣ト混合シテ注入スル時毒性アリト云ヒ、田中、松井兩氏ハ白血球乳劑ノ毒性ヲ認メザリキ。

余ハ家兎ノ腹腔内ニ中性「ブイオン」溶液八十㊦ヲ注入シ、二十四時間後腹腔ヲ開キ百㊦ノ生理的食鹽水ヲ以テ二回ニ腹腔ヲ流ヒ、液ヲ集メ遠心沈澱シテ白血球ヲ集メ、蒸餾水ヲ加ヘツ、乳鉢内ニ研磨シ、再ビ該液ヲ遠心沈澱シテ上清ヲ得、之ヲ直チニ注射材料トセリ。(第二表參照)

之ヲ要スルニ白血球崩壞物質ニハ著明ナル毒性ヲ認メズ。

第三節 纖維素毒ハ直接血液有形成分ニ關係ヲ有スルモノナルカ。

第一表

家兔 番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 轉	備 考
第 一 試 驗						
158	1900	♀	脫纖維血液赤血球溶液	5.0c.c.	—	
159	1950	♂	„	10.0c.c.	—	
160	1760	♀	„	20.0c.c.	+1 ¹ / ₂	
161	1570	♂	„	20.0c.c.	—	
第 二 試 驗						
182	1850	♀	非凝固血液赤血球溶液	10.0c.c.	—	

既ニ赤血球及ビ白血球、或ハ其ノ崩壞物質ハ共ニ纖維素毒ノ本態ヲナスモノナリトハ考ヘラレズ。然ラバヨク血漿ノミニテモ之ガ凝固ヲ起ス時ハ毒性物質ノ發現ヲ許スモノナルカ。之ヲ試ミンガタメニ次ノ方法ヲ取レリ。即チ○・四乃至○・六%ノ割合ニ枸橼酸「ナトリウム」ヲ含有スル凝固防止血液ヲ取り直チニ遠心沈澱シテ血球ヲ去リ、得タル

血漿ニ「カロールカルチウム」溶液ノ適量ヲ加ヘ、硝子棒ニテ攪拌シツ、凝固ヲ起サシメ、得タル纖維素及ビ凝塊ニツキテソノ毒性ヲ試ミタルニ、ソノ結果ハ第二表ノ如シ。

即チ纖維素ノ毒性ハ直接血液有形成分ニ關係ヲ有セズ、細胞ヲ有セザル血漿モ凝固ニヨリテヨク毒性物質ヲ生産スルヲ得ベシ。(纖維素越幾斯ノ製法ハ田中、松井兩氏ノ方法ニ從ヒタリ。)

第二章 血液々性成分ノ毒性

既ニ纖維素毒ハ血液有形成分トハ無關係ニ凝固ニヨリ液性成分中ニ生ズルヲ知レリ。而シテ生活セル血管内ニ存スル非凝固血液ノ無毒ナル事ハ元ヨリ疑ナキトコロナルヲ以テ、若シ疑フベクンバ纖維素毒ガ凝固後折出セル血清ニ由來スルヤ否ヤニアリ。異種動物血清ノ毒性ニ關シテハ Loeb ニヨリテ犬及ビ牛血清ニ就キ詳細ナル研究ヲ遂ゲラレタリ。氏ハ犬血清ハ試驗動物ニ對シ溶血の凝固促進的ニ作用シテ動物ヲ斃死セシメ、牛血清ハ凝集作用アル血清トシテ強力ニ作用シ、前者ガ「ヒルヂン」ニヨリテ解毒セラル、ニ反シ後者ハ「ヒルヂン」ニヨリテ解毒セラル、コトナシト云ヘリ。草間氏亦血清ニツキテ同種動物ノ血清

第二表

家兎 番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
218	1720	♀	白血球溶液	1.0cc.	—	
219	1650	♀	”	4.0cc.	—	
199	1590	♂	脱纖維直後ニ分離セル血清	20.0cc.	—	
200	1770	♂	”	20.0cc.	—	
第一試驗 (纖維素毒ノ發生ト血漿)						
143	1607	♀	血漿ヲ凝固シ導キテ得タル纖維素越幾斯	1.0cc.	+12 ^h	
144	2170	♀	”	2.0cc.	+3 ^h	
145	2270	♂	凝固セル血漿ヲ破碎シテ得タル液	5.0cc.	+18 ^h	
第二試驗						
176	1850	♀	血漿ヨリ得タル纖維素越幾斯	1.5cc.	+20 ^h	
177	2150	♂	”	4.0cc.	+3 ^h	

ハ之ヲ斃死セシムル程ノ毒性ヲ有セズ、異種動物血清ノ靜脈内注射ハ該動物ヲ死ニ至ラシム。剖檢上肺動脈ハ極度ニ擴張シ、毛細管内ニ血栓形成ヲ見ルト云ヘリ。淋巴液ニツキテハ吉田氏ソノ全ク無毒ナル事ヲ報告セリ。而シテ纖維素毒ノ研究ニ於テ小津氏ハ血清ガ纖維素毒ト直接ノ關係アリトハ認メ難シト云ヒ、田中、松井兩氏ハ新鮮ナル脱纖維素血液ヨリ分離セル同種血清ノ無毒ナルヲ認メタリ。余モ亦新ニ家兎ノ脱纖維素血液ヲ作り速カニ電氣遠心沈澱器ニ裝置シ急速ニ分離セル血清ニ就キ先人ノ成績ニ替スベキ結果ヲ得タリ。(第二表參照)即チ血清モ纖維素毒ト直接ノ關係アリトハ考ヘラレズ。

第三章 纖維素毒ノ毒性

臟器毒ノ研究ニ於テ、既ニ Loeb ハ異種動物血清ニヨル死因ヲ肺血管ノ纖維素血栓、又ハ赤血球塊ノ栓塞ニ歸セリ。又 Dold ハ血液凝固酵素ニヨル血栓形成ヲ死因ト認メ、爾來多數ノ研究者ハ何レモ肺血管ノ血栓形成ヲ死因トシテ臟器毒ノ本態ト血液凝固トノ關係ヲ認メタリ。纖維素毒或ハ脱纖維血液毒ニアリテモ Schenk, Mordovan, Fold, Moravitz, Landois 等ハ凝固酵素トノ關係ヲ認メ、Landois 等ハ纖維素ニヨルモノトシ酵素中毒症ト云ヘリ。サレドモ亦 Dungen u. Hirschfeld 等ハ脱纖維素血液ノ毒

第三表

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリノゲン」ノ由來ニ就テ

家兎 番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
第 一 試 驗 (家兎纖維酵素。凝固促進力 60% Z.T. 25.0°C)						
16	2050	♀	家兎纖維酵素溶液	1.0c.c.	—	
17	2200	♀	”	2.0c.c.	—	
18	2950	♂	”	2.5c.c.	—	
第 二 試 驗 (凝固促進力 3% Z.T. 20.0°C)						
169	2070	♀	家兎纖維酵素溶液	2.0c.c.	—	
170	2120	♂	”	5.0c.c.	—	
171	2000	♀	”	10.0c.c.	—	
第 三、第 四 試 驗 (犬纖維酵素溶液。凝固促進力 10% Z.T. 31.5°C)						
5	1970	♀	犬纖維酵素溶液	3.0c.c.	—	
6	2700	♂	”	1.0c.c.	—	
7	1960	♀	”	3.0c.c.	—	
8	2120	♂	”	4.0c.c.	—	
第 五 試 驗 (豚纖維酵素。凝固促進力 5% Z.T. 27.0°C)						
15	2410	♂	豚血纖維酵素溶液	4.0c.c.	—	

性ヲ凝固酵素ニ依テ起ルモノニアラズトシ、Bogges, Ederberg 等モ纖維酵ノ毒性ヲ認メズ、却テ「トロンボキナーゼ」ノ毒性ヲ認メタリ。纖維素毒ニ就キハ小津氏ハ血栓形成説ヲ取り、市川氏ハ纖維酵素ノ毒性ヲ主張シ、Masuda 田中及ビ松井氏等ハ反對ニ纖維酸酵素ノ毒性ヲ否定セリ。

此ニ於テ余ハ各種ノ方法ヲ以テ纖維酵素ヲ分離シ其毒性ヲ檢索セリ。

第一節 シュミット氏

纖維酵素ノ毒性

Morawitz ノ記載セル Schmidt ノ

方法ニ從ヒ脫纖維素血液ヨリ纖維酵素ヲ分離シ、纖維原素溶液ニ對シノ凝固促進力ヲ檢定セル後ニ毒性ヲ試ミタルニ、ソノ結果ハ第三表及ビ第一圖ニ見ルガ如シ。

即チシュミット氏纖維酵素ハ有毒ナラズ。又同時ニ呼吸及ビ血壓ニ特殊ノ變化ヲ與ヘズ。

第二節 市川氏纖維

酵素ノ毒性

市川氏ハ臟器越幾斯ノ毒性就中氏

ノ所謂膠樣性毒素、即チA毒ノ研究ニ於テ纖維素毒ニ就キ報告サル、トコロアリ。氏ハ實驗材料ニ供スル纖維素除去血液中ノ膠樣物質(主トシテ纖維酵素)ヲ得ルタメニ次ノ如キ方法ヲ採ラレタリ。即チ「家兔頸動脈ヨリ」「カニウレ」ノ媒介ニヨリテ流出セシメタル多量ノ新鮮ナル血液ヨリ直チニ纖維素除去血液(或ハ血清)ヲ採リ、之ニ約十五倍量ノ無水酒精ヲ加ヘ、纖維酵素ヲ他ノ蛋白ト共ニ沈澱セシム。次ニソノ沈澱ヲ集メ、之ニ水ヲ加ヘテソノ中ノ他ノ水溶性物質ト共ニ該酵素ノ水溶液ヲ作り、ソノ濾液ニ硫酸「マグネシウム」ノ適量ヲ加ヘテソノ中ニ存スル「グロブリン」ノ沈澱シ來ルモノヲ除キ、更ニ水ニテ稀釋セル後、之ニ苛性曹達液ヲ加ヘテ、ソノ中ニ存スル該酵素ヲ水酸化「マグネシウム」其他ト共ニ沈澱セシム。而シテ水酸化「マグネシウム」ハ水ニ不溶性ノモノナレバ、此ノ沈澱ヲ集メ、之ニ五十厘内外ノ水ヲ加ヘテヨク攪拌セル後、濾紙ヲ以テ濾過スル時ハ該酵素ハソノ濾液中ニ來ル、更ニ、之ニ二十五倍量ノ無水酒精ヲ加ヘテ該酵素ヲ再ビ沈澱セシメ、濾過紙ヲ以テ濾過シテソノ沈澱ヲ集メタリ。ト。而シテ氏ハカクシテ得タル膠樣物質ヲ五倍ノ生理的食鹽水ニ溶解シテ用ヒタルニ、ソノ二壱ハ完全ニ生熟家兔ヲ斃スニ足り、且ツソノ毒性ノ本態ハソノ膠樣物質中ニ主トシテ含有セラル、纖維酵素ニヨルモノナリト論セラレタリ。依テ、余ハ之ガ追試ヲ試ミ、次ノ如キ結果ヲ得タリ。

第一項 市川氏纖維酵素ノ動物體內及ビ動物體外血液ノ凝固性ニ及ボス影響。

前記ノ如クシテ作レル市川氏纖維酵素ノ動物體外血液ニ對スル作用ヲ見ガタメニ、家兔ヨリ新ニ分離セル纖維素溶液ニ關スル凝固力ヲ測定セルニ、市川氏纖維酵素ハ全ク凝固力ヲ有セズ、且ツ之ヲ三十分間三十七度ノ孵卵器中ニテ十分ノ一規定「ナトロン」ヲ以テ處置セルモ、活動性ヲ獲得セザルヲ知レリ。

又該膠樣液ガ家兔體內血液ノ凝固性ニ與フル變化トシテハ、氏ニヨルニ、ソノ致死量以下ヲ家兔耳翼靜脈内ニ注入セル場合ニハ、該家兔血液ノ凝固性ハ其ノ注射ノ直後ニ於テ著シク増進スレドモ、是ヨリ急速ニ減退シ、或ル極點ニ達セル後再ビ次第二増進シ來リ、數時間ノ後ニ於テ平常ニ復スト云フ。依テ余ハ氏ノ分離方法ニ從テ作レル膠樣物質

溶液ヲ家兎耳翼靜脈ヨリ注入シ、ソノ血液ノ凝固性ニ與フル變化ノ曲線ヲ家兎外頸動脈ヨリ出ル血液ニツキ Wright
ノ方法ニ從テ測定セルニ第二圖ノ如キ結果ヲ得タリ、即チ該膠樣物質溶液注入後血液ノ凝固性ハ三十秒ニシテ急速ニ
上昇スルモ亦直チニ下降ス。サレドモ其ノ下降ハ常値ヲ超ヘズ。ヤガテソノ後十乃至十五六分ハ凝固性漸次増進シ次
デ靜カニ下降シテ舊値ニ復ス。

第二項 市川氏纖維酵素ノ毒性。

次ニ該液ノ家兎ニ對スル毒性試験ヲ試ミタルニ、ソノ結果ハ第四表及ビ第三圖ニ見ルガ如シ。即チ市川氏纖維酵素
ハ氏ノ云フガ如キ強キ毒性ヲ示サズ。呼吸ニ變化ヲ與ヘズ、血壓ハヤ、下降セシムルガ如キモ直チニ恢復ス。

第三節 ホーエル氏纖維酵素ノ毒性

既ニ前節ニ於テ見ルガ如ク血液々性成分ヨリ分離セル纖維酵素ニ毒性ヲ認メラレズ。然ラバ次ニ纖維素毒ト直接關
係アル纖維素ヨリ分離セル纖維酵素ノ毒性如何。

纖維素ヨリ纖維酵素ヲ分離スル一方法トシテハ Howell 氏ノ法ヲ推奨セリ。即チ纖維素ヲ水洗シテ血色素ヲ失ハシ
メ、細カク裂キテ後振盪裝置又ハ氷室ニテ水浸シ然ル後ニ得タル輕白濁ノ液ヲ「クロ、フォルム」ヲ以テ數回處置シ、
蛋白質ヲ除去シテ透明ナル液ヲ得、之ヲ纖維酵素溶液トセリ。余亦氏ノ方法ニ倣ヒ、脫纖維素ニヨリテ得タル纖維素
ヲ直チニ中等度ノ強サノ流水ヲ以テ數時間洗ヒ、無血色素性トナセルモノ、水分ヲ濾紙ヲ以テ吸收除去シ、ソノ纖維
素ヲ析出スルニ要シタル血液量ト同量ノ生理的食鹽水ヲ加ヘ、纖維素ヲ細切シテ六時間氷室ニテ浸出シ、乳鉢内ニテ
細挫シテ後濾過シ、濾液ヲ得テ之ヲ「クロ、フォルム」ニテ處置シ、蛋白質ヲ去リテ使用セリ。然レドモ小津氏ニヨルニ
氏ハ動物ノ血液中ヨリ分離スル纖維素ヲ試験材料トスルヲ以テ此ノ纖維素ヲ純粹ニ取り出シ得ズトシ、水洗ヲ避ケテ
他ノ血液成分トノ關係ハ別ニ對照ヲ作りシ實驗セラレタリ。纖維素ノ毒性物質ガ血液有形成分ト無關係ニ生成セラル
、事實ハ先ノ實例ノ結果ノ示ス所ナレドモ、水洗ヲ試ミテ之ト纖維素毒トノ關係ヲ云々スル爲ニハ知ラザルベカラザ

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ニ「フィブリノゲン」ノ由來ニ就テ

一一

ル事ナリ。即チ纖維素ヲ流水中ニ洗滌シテ其ノ有スル血色素ヲ失フト同時ニ亦毒性ヲモ消失スルトセバ Howell 氏纖維酵素モ亦纖維素毒ト無關係ナルコト Schmidt 氏纖維酵素ト同様ナラン。

第一項 水流ニヨリテ無血色素性トナセル纖維素ノ毒性。

纖維素毒ガ頗ル水ニ溶解シ易キ事ノ一實驗トシテ、益田氏ハ纖維素ヲ血液ヨリ分離シテ後直チニ水洗シ、然ル後ニ越幾斯ヲ作り其ノ越幾斯ニ就キテ毒力試験ヲ試ミラレタル結果、水洗ハ纖維素ノ毒性ヲ低下セシムト述べラレタリ。サレド氏ハ水洗シテ纖維素ヲ全ク無血色素性トサレタルニハアラズ、單ニ水洗ガ血色素ヲ帶ビザルヲ度トセラレタルガ如シ。

余ハ血液ヨリ分離セル纖維素ヲ中等度ノ強サノ水流ニテ洗フニ、全ク血液素ヲ失フ迄ニ約二乃至三時間ヲ要セリ。此ノモノヨリ作レル越幾斯ノ毒素ハ次表ノ如シ。又此レガ家兎體外血液ニ與フル凝固促進力ハ第五表ニ見ルガ如シ。

之ヲ要スルニ纖維素ノ水洗ハソノ毒性ヲヤ、低下セシム。サレド纖維素ヲソノ血色素ヲ失フマデ水洗スルスルモ尙毒性物質ヲ保有ス。

第二項 ホーエル氏纖維酵素ノ毒性

既述ノ方法ニヨリテ作レルホーエル氏纖維酵素ノ毒性試験ヲ行ハム爲メ、先ヅ、之ガ家兎纖維原素溶液ニ對スル凝固能力ヲ測定スルニ、第六表ノ如シ。即チ明カニ纖維酵素ノ能力ヲ有ス。然ルニソノ毒性ハ第七表ニ見ルガ如ク、ソノ二十廻モ尙生熟家兎ヲ斃スニ足ラズ。又此ノ際血壓

第四表

家兔番號	體重	性	注射物質	注射量	轉歸	備考
第一試驗（纖維素越幾斯。水洗三時間）						
162	2100	♂	無血色素性纖維素越幾斯	2.0cc.	-	呼吸困難 10分後恢復
163	1900	♀	„	5.0cc.	+8'	
第二試驗（纖維素越幾斯。水洗二時間半）						
103	2100	♀	„	1.6cc.	+5'	
209	1650	♂	„	0.8cc.	+1'30''	
210	1490	♀	„	0.4cc.	+3'	

第五表

家兔血液	纖維素越幾斯	0.85% NaCl.	Z. T.	凝固時間
3gtt	0.5c.c.	—	18.0°C	30''
3gtt	—	0.5c.c.	18.0°C	25'

無血色素性纖維素越幾斯ノ凝固促進力

第六表

H氏纖維酵素	0.85% NaCl.	纖維原素溶液	Z. T.	凝固時間
3gtt	—	0.5c.c.	17.0°C	5'
—	3gtt	0.5c.c.	17.0°C	—

「ホ」氏纖維酵素ノ凝固促進力

第七表

家兔番號	體重	性	注射物質	注射量	轉歸	備考
151	1250	♀	(ホーエル氏纖維酵素溶液)	5.0c.c.	—	
152	1575	♂	”	8.0c.c.	—	
153	1880	♂	”	10.0c.c.	—	
154	2070	♀	”	20.0c.c.	—	
156	2080	♂	”	20.0c.c.	—	

ホーエル氏纖維酵素ノ毒性

モ下降セズ。呼吸困難モ起サズ。
(第四圖參照) 田中博士、松井氏ノ說
ニ一致ス。

第三項 纖維素毒ト

「クロロフォルム」

前項ニ於テ無血色素性纖維素ノ尙
強キ毒性ヲ有スルモノナル事ヲ知
レリ。然ルニホーエル氏纖維酵素ハ
前述ノ如ク全ク毒性ヲ有セズ。之ホ
ーエル氏纖維酵素溶液ノ所謂纖維素
越幾斯ニ比シテ稀薄ナルタメカ、或
ハ「クロロ、フォルム」ガ此ノ毒性ヲ防
止シ、又ハ毒性物質ヲ破壊スルニヨ
ルナルベシ。

今新シク得タル無血色素性纖維素

ヲ以テ通常ノ纖維素越幾斯ヲ作ルガ如クシ、五倍ノ生理的食鹽水ヲ以テ處置シ、遠心沈澱シテ上清ヲ得、濾過シテ二
分シ、一ヲ對照トシテ保存シ、他ヲ三回「クロ、フォルム」ヲ以テ處置シ、得タル無色溶液ノ家兔血液ニ對スル凝固促
進力ヲ見ルニ、室温攝氏十五度ニ於テ對照ガ三十五分ヲ要シタルニ、二十五乃至三十秒ニシテ凝固セリ。次デ、此ノ
液ト、單ニ數回濾過ヲ繰リカヘセル前ノ對照トノ毒力ヲ比較スルニ、ソノ結果ハ次表ニ見ルガ如シ。(第九表) 即チ

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ニ「フィブリノーゲン」ノ由來ニ就テ

一四

「クロ、フォルム」ヲ以テ處置セル纖維素越幾斯、換言スレバ、ホーエル氏纖維酵素ハ毒性ヲ有セズ。
然レドモ亦「クロ、フォルム」ヲ以テ纖維素越幾斯ヲ處置セル時、分離セラレタル蛋白質物質ト共ニ纖維素毒ガ附着
或ハ吸着シ去リタルヤ否ヤハ明カナラズ。此ニ於テ、今得タル「クロ、フォルム」蛋白質ヲ減壓蒸發セシメ、得タル殘
渣ニ原液ノ二分ノ一量ノ生理的食鹽水ヲ加ヘ、乳鉢内ニ研磨シ遠
心沈澱シテ上清ヲ濾別シ、二頭ノ家兎ニソノ三廻ツ、ヲ注入セル
モ中毒症候ヲ呈セザリキ。即チ纖維素毒ハ「クロ、フォルム」ニヨ
リテ破壞セラル。

第四節 「ナトロン」ヲ以テ活動性ヲ附
與セルシュミット氏纖維酵素ノ毒性

纖維酵素ニニアリ。一ハ「カルク」ニ依テ活動性ヲ附與セラレ、
他ハ「アルカリ」又ハ酸ニヨリテ能動性トナサル。即チ前者ハ「プ
ロトロンビン」ヨリ轉化シ來ルモノニシテ、後者ハ「メタトロン
ビン」ヨリ來ルモノナリ。前者ハ暫ラク置キ、後者ノ毒性如何。

法ノ如クシテ得タルシュミット氏纖維酵素ニ、同量ノ十分ノ一規
定「ナトロン」ヲ加ヘ、三十七度ニ三十分放置シ後十分ノ一規定硫
酸ヲ以テ中和シ（「ラクムス」ニ對シテ）、ソノマ、注射材料トセ
リ。此場合纖維酵素ハ先ノ三倍ニ稀釋セラレタリ。此ノモノガ有
スル凝固促進力ハ第十表ニ見ルガ如ク、ソノ毒性ハ第十一表及ビ
第五圖ニ見ルガ如シ。

第八表

家兎血液	ホーエル纖維酵素	0.85% NaCl.	Z. T.	凝固時間
3gtt	0.5cc.	—	15.0°C	25''
3gtt	—	0.5cc.	15.0°C	35'

第九表

家兎番號	體重	性	注射物質	注射量	轉歸	備考
213	1700	♀	對照	1.0cc.	+60''	
214	1705	♀	ホーエル氏纖維酵素溶液	1.0cc.	—	
215	1680	♀	”	2.0cc.	—	
216	1920	♀	クロロフォルム沈澱物エキ	3.0cc.	—	
218	2000	♀	”	3.0cc.	—	

第十表

家兎纖維原酵素	シュミット氏纖維酵素	Z. T.	活動性	凝固時間
1.0c.c.	0.5c.c.	20°C	附與	5'
1.6c.c.	0.5c.c.	20°C	無	30'

第十一表

家兎 番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
178	2200	♀	能動性シュミット纖維 酵素液	3.0c.c.	—	
179	850	♀	”	6.0c.c.	—	
180	2350	♀	”	12.0c.c.	—	
181	2150	♂	”	15.0c.c.	—	

即チ「メタクロンビン」ヨリ「アルカリ」ニヨツテ能動性ヲ附與セラレタル纖維酵素ハ毒性ヲ有セズ。家兎ノ呼吸及ビ血壓ニ變化ヲ與ヘズ。益田氏ノ説ニ替ス。此ノ結果ニヨリテ之ヲ見レバ、纖維酵素ノ作用能力ニ從テ纖維素ノ毒性ニ變化ヲ來スニアラズヤトノ疑問ハ解決セラレタリト考フルヲ得ベシ。

第五節 纖維素越幾斯ノ毒性ト血液凝固力

若シモ纖維素毒ニシテ一部學者ノ唱フルガ如ク其ノ血液凝固促進力ヲ毒性ノ本態トナスモノナランカ、毒力ノ強サハ纖維素越幾斯ノ血液凝固ニ及ボス能力ノ如何ニ從テ變化セザルベカラズ。此ノ事ハ先ニ二三ノ方法ヲ以テ分離セル纖維酵素ニ關スル毒性ノ實驗ガ陰性ノ成績ヲ擧ゲ得タルト前節ニ於ケル實驗ノ結果トニヨリテ既ニ明カナレドモ、尙纖維素越幾斯ソノモノニ就キテ實驗ヲ行フノ必要ナシトセズ。

今新ニ作レル家兎纖維素越幾斯ノ豚血纖維原素ニ對スル凝固力ノ十二時間内ニ於ケル時間的變化ヲ測定スルニ次表ノ如シ。(第十二表參照、二回ノ實驗ノ中一例ヲ示ス)。即チ纖維素越幾斯ノ凝固力ハ製作後六時間以内ハ餘リ著シキ變化ヲ示サズ、十二時間後尙僅少ノ凝固力ヲ有ス。又纖維素越幾斯ヲ家兎體外血液ニ依リテ測定スルニソノ凝固時間ハ、致死量〇・四㏍ナル纖維素越幾斯ハ食鹽水ヲ對照トセルモノガ二十分ヲ要シタルニ反シ二十五秒ニシテ凝固セリ。(室溫二十八度)。此ノモノガ二十四時間後ニ於ケル凝固力ハ室溫二十五度ニシテ對照ガ十五分ニテ凝固シタルニ係ラズ六十秒ニテ凝固セリ。此ノ如キ著明ノ凝

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリノゲン」ノ由來ニ就テ

一六

第十二表

時 間	纖維原素液	纖維素越幾斯	凝 固 時 間
直 後	0.5cc.	3gtt	65''
1時間	0.5	"	60''
2	0.5	"	70''
3	0.5	"	65''
4	0.5	"	80''
5	0.5	"	—
6	0.5	"	180''
12	0.5	"	—

新シキ家兎纖維原素液 = 對シテハ 15' 舊キ豚血纖維原素液 = 對シテハ 20'

第十三表

食 鹽 水	纖維素越幾斯	血 液	凝 固 時 間	室 温
直 後				
—	0.5cc.	3gtt	25''	28.0°C
0.5cc.	—	"	20'	"
二十四時間後				
—	0.5cc.	3gtt	60''	25.0°C
0.5cc.	—	"	10'	"

第十四表

家 兎 番 號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
直 後						
204	1950	♀	纖維素越幾斯	0.4cc.	+ 2'	
二十四時間後						
212	1880	♀	"	4.0cc.	—	

固カラ有シテシカモノノ毒性ハ製作時致死量ノ十倍、即チ四・〇瓵ヲ用ユルモ家兎ニ何等ノ影響ヲ與ヘズ。(第十三、十四表)

血液凝固時ノ測定ニハ市川氏ノ方法ヲヤ、變更シ、小試験管内ニ〇・五瓵ツツノ纖維素越幾スヲ取り、之ニ家兎耳靜

脈(可及的耳縁ニ近ク存スル靜脈ヲ選ビ、該部ノ毛ヲ去リテ怒張セシメ、刀尖ヲ用ヒテ皮膚ヨリ靜脈ヲ傷ケ、湧出スル血液ガ一分間約六十滴位ノ早サニテ滴下スルニ至ラシム)ヨリ滴下スル血液ヲ三滴ヅツ管壁ニ觸レヌヤウニ滴下セシメ、一定時ノ後試験管ヲ内容ノ動搖セザルヤウ靜カニ且ツ僅カニ傾ケテ凝血ノ有無ヲ見、凝固時間ヲ測定セリ。此ノ如キ測定法ハ正確ナル値ヲ得難ケレドモ熟練ト數回ノ復試ニヨリテ稍正確ナル値ヲ得ベク、又此ノ如キ目的ニヨリテ二者ノ比較ヲ試ムル上ニハ大ナル誤謬ヲ生ズル事ナカルベシ。

カクテ田中博士等モ、ソノ研究ニ於テ「凝固促進作用アル物質必シモ毒性アルモノニアラズ。殊ニ纖維素越幾斯ニ就キテハ凝固促進性ニ作用スル物質トハ全然別個ノ物ナルガ如キ觀ヲ呈ス」ト論ゼラレタリ。余モ亦此等ノ結果ニヨリテ恐ラク血液凝固作用ト死因ノ本態ヲナス物トノ間ニハ直接ノ關係ナカルベキヲ信ゼント欲ス。

第四章 「プロトロンビン」ハ毒性ヲ有スルカ

纖維酵素ノ無毒ナル事ハ前述ノ如シ。然ラバ次ニ常血中ニ存在セズ、若シクハ僅微ニ存在シ凝固時血液中ニ現ハレテ血液凝固ニ參與スル酵素トシテハ吾人ハ纖維酵素ノ他ニ其ノ前階級ナル「プロトロンビン」ヲ考ヘザルベカラズ。即チ「プロトロンビン」ハ毒性ヲ有スルヤ否ヤ、又之ガ毒性ヲ有ストスレバ纖維素毒トノ關係如何。

第一節 研索方法及ビソノ毒性試験

「プロトロンビン」ハ血液中ニ於テ「トロンボゲン」ヨリ「トロンボキナーゼ」ニヨリテ化成セラル、モノニシテ、「トロンボキナーゼ」ハ總テノ臟器組織中ニ含有セラル、モ、就中胸腺、及ビ淋巴腺ニ多シト云フ。今體內臟器中ニ於テ纖維酵素ノ發生ヲ完全ニ防止スルタメニ、體內血液ノ總量ヲ體重ノ約十三分ノ一ト假定シ、之ニ對シテ〇・一%ノ割合ニ計算セル枸橼酸「ナトリウム」溶液ヲ家兎耳靜脈ヨリ注入セル後、直チニ「パラフィン」ヲ塗レル「カニウレ」ヲ介シテ、血液ヲ豫メ枸橼酸「ナトリウム」〇・一%ノ割合ニ入レタル「コルベン」ニ採取セリ。次デ、該家兎ノ脾臟及ビ腹部淋巴腺ヲ速カニ切り取り、直チニ、豫メ適宜量ノ枸橼酸「ナトリウム」溶液ヲ盛レル「シャーレ」ニ移シ、該液中ニテ小

片トナシ、次ニ組織片ヲソノ五倍量ノ生理的食鹽水ヲ加ヘツ、乳鉢内ニ研磨シ、臟器粥ヲ作り、遠心沈澱器ニ裝置シテ上清ヲ得、之ヲ再ビ濾過ス。斯クシテ得タル液内ニハ多量ノ「トロロンボキナーゼ」ヲ含有スベシ。今此ノ臟器浸出液ノ毒性ヲ見ルニ、ソノ一握ハ成熟家兎ヲ斃スニ足ラズ。(第十五表)

家兎	體重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
25	2450	♀	淋巴腺脾臟越幾斯	0.5cc.	—	—
26	1700	♀	”	1.0cc.	—	—

淋巴腺脾臟越幾斯注射

試管番號	枸橼酸血液	臟器越幾斯加枸橼酸血液	カルク	室 溫	凝固時間
1	—	0.5cc.	2g tt	25 0°C	25'
2	—	0.5cc.	—	”	—
3	0.5cc.	—	2g tt	”	5'
4	0.5cc.	—	—	”	—

「プロトロンビン」含有血液ノ凝固力

次ニ此ノ臟器浸出液ヲ先ノ枸橼酸「ナトリウム」血液ニ一〇%ノ割合ニ加ヘ、振盪シテ、十分間三十七度ノ孵卵器内ニ置ケリ。今此ノモノニ「カルチウム」鹽液ヲ加ヘテ凝固ヲ起サシメ、對照ト比較スルニ「プロトロンビン」ヲ多量ニ含有スルヲ知ル。(第十六表)

此ノ「プロトロンビン」含有血液ヲ家兎耳靜脈ヨリ注入スルニ、ソノ一〇〇握モ全ク毒性ヲ示サズ。(第十七表) 即チ毒性ヲ有セズ。

次ニ該「プロトロンビン」含有血液ニ適當量ノ「カルチウム」鹽ヲ加ヘテ凝固ニ導キ、纖維素ヲ除去シテ後ノ血液ヲ見ルニ、亦其ノ一〇〇握モ毒性ヲ示サズ。然レモ此クシテ得タル纖維素ヲ輕ク水洗シ、法ノ如クシテ作レル纖維素越幾斯ハ明カニ家兎ヲシテ定型的中毒症候ノ下ニ斃死セシム。(第十八表)

以上ノ實驗ニ依レバ「プロトロンビン」ハ有毒ナラズ、且纖維素毒トハ無關係ナルガ如キモ尙此處ニ一ツノ疑問ナキ能ハズ。

第一項 纖維素毒ト枸橼酸「ナトリウム」ノ解毒力。

田中博士、松井氏及益田氏等ニ依ルニ生理的食鹽水ハ纖維素毒ノ毒力ヲ減弱セシメ強壓食鹽水ハ更ニ著シク其ノ毒力ヲ減退セシムト。余ハ前項ニ於テ枸橼酸鹽ノ混加ガ頗ル解毒的ニ作用スルモノナル事ヲ知レリ。然ラバ是等食鹽

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリンゲフト」ノ由來ニ就テ

第十七章

家兎 番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
27	2000	♀	プロトロンビン含有血液	4.0c.c.	—	
28	1900	♂	„	8.0c.c.	—	
29	1750	♂	„	10.0c.c.	—	

「プロトロンビン」含有血液ノ毒性

第十八表

家兎 番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
30	1560	♀	臟器越幾斯加脱纖維血液	3.0c.c.	—	
31	1450	♀	„	5.0c.c.	—	
32	1500	♂	„	10.0c.c.	—	
33	1850	♀	纖維素越幾斯	1.0c.c.	+2'	
34	1350	♀	纖維素越幾斯加10%拘鹽1c.c.	2c.c.	—	15後恢復
35	1300	♂	„ 加 „ 2c.c.	3c.c.	—	
36	2000	♀	纖維素越幾斯	1.0c.c.	+70''	

臟器越幾斯加脱纖維血液及ビ纖維素ノ毒性

既ニ血液凝固ヲ防止スル物質、例ヘバ磷酸鹽、枸橼酸「ナトリウム」、「ヒルデン」、「ペプトン」等ヲ以テ前處置セル動物ガ纖維素毒乃至他ノ臟器毒ニ對シテ抵抗ヲ増加スル事ハ多數ノ研究者ニ依テ知ラレタル事ナリ。(Dold, Dold u. Ogata, Arons-on, Izar. u. Patan Schenk, Ichikawa, 市川、吉村、後藤、田中、松井、益田等)(但シ市川、田中、松井氏等ハ「ペプトン」ノ解毒力ヲ認メズ)然ラバ今枸橼酸「ナトリウム」溶液ヲ纖維素越幾斯ニ混入スル時ソノ毒性ノ變化如何。

之ヲ知ランガタメニ致死量又ハ致死量以上ノ纖維素越幾斯ニ枸橼酸「ナトリウム」溶液ヲ注射器内ニ於テ混和シ直チニ之ヲ注射材料トセリ、然ルニ之ガ全ク毒性ヲ示サザル事第十八表ニ見ルガ如シ

第二項 纖維素毒ニ對スル食鹽

枸橼酸「ナトリウム」、「ヒルデ

原 著 血液凝固酵素ノ毒性並ニ「フィブリンギトフト」ノ由來ニ就テ

二〇

及ビ枸橼酸鹽ノ種々ナル濃度ニ於ケル解毒力ノ相違如何。併セテ余ハ一般ニ血液凝固ヲ防止又ハ遲延セシムト稱セラ
ル、「ヒルデン」及ビ「ペプトン」ノ混加ガ纖維素ノ毒性ニ如何ナル影響ヲ與フルモノナルカヲ知ラントセリ。注射方
法ハ總テ豫メ一定量ノ纖維素越幾斯ヲ注射器ニ吸ヒ取り、次ニ所要ノ溶液ヲ目的ノ量丈ケ吸引シ之ヲ混和シテ直チニ
注射用トセリ。又「ヒルデン」ハ當時販賣品ヲ得

第二十表 諸種鹽類溶液ノ纖維素毒ニ對スル解毒力

家 番 號	體 重	性	注 射 物 質							轉 歸	備 考
			纖維素 越幾斯	食鹽 0.85%	枸橼 0.4%	食鹽 10%	枸橼 10%	ヒル デ ン	ペプ ト ン		
37	2260	♀	1.0c.c.	—	—	—	—	—	—	+2'	20'後 恢復
38	2210	♀	1.0	1.0	—	—	—	—	—	+2'	
39	2290	♂	1.0	—	—	1.0	—	—	—	+3 ¹ / ₂ '	
40	2910	♀	1.0	—	—	1.0	—	—	—	—	
41	2910	♀	1.0	—	—	—	1.0	—	—	—	
204	1950	♂	0.4	—	—	—	—	—	—	+2'	
205	1030	♀	1.0	—	1.0	—	—	—	—	+6'	
206	2050	♀	0.5	—	0.5	—	—	—	—	—	
207	2150	♂	0.5	0.5	—	—	—	—	—	+2'	
237	2250	♀	0.4	0.4	—	—	—	—	—	+1 ¹ / ₂ '	
238	1800	♀	0.4	—	—	—	—	0.4	—	—	
239	2150	♂	0.4	—	—	—	—	0.4	—	—	
251	2050	♀	0.4	0.4	—	—	—	—	—	+3'	
252	1970	♀	0.4	—	—	—	—	—	0.4	+2'	
253	2070	♂	0.4	—	—	—	—	—	0.4	+3.5'	

難カリシヲ以テ五十頭ノ蛭ヲ以テ一〇〇〇ノ越幾
斯ヲ作りテ使用セリ。カクシテ試ミタル藥品及
ビ其ノ種類ハ生理的食鹽水、一〇・〇%食鹽水、
〇・二%枸橼酸「ナトリウム」溶液、同一〇・〇%
溶液、「ヒルデン」、「ペプトン」溶液ノ六種ナ
リ。其ノ結果ハ第二十表ニ見ルガ如シ。即チ生
理的食鹽水ハ全ク解毒的ニ作用セズ。強壓食鹽
水ノ稍抵抗ヲ増加セシムルニ反シテ、一〇%ノ
枸橼酸鹽ハ完全ニ解毒力ヲ有シ、稀薄枸橼酸鹽
液モ亦強キ解毒力ヲ有ス。例セバ致死量〇・四
ナル纖維素越幾斯〇・五ニ〇・二%枸橼酸鹽液
同量ヲ加ヘタルモノ、換言スレバ〇・一%ノ割合
ニ枸橼酸鹽ヲ含有スル一〇〇ノ纖維素越幾斯
ハ毒性物質ノ濃度同一ナル生理的食鹽水纖維素
越幾斯ノ一〇〇ニ全ク毒性ヲ低下セザルニ反

シテ、完全ニ家兎ヲ中毒症狀ヨリ救フ事ヲ得ベシ。

「ペプトン」ハ毒性ニ對シ影響ヲ有セザレドモ、「ヒルヂン」ガ完全ニ解毒力ヲ有スル事ハ先人ノ得タル成績ニ一致ス。(第二十表)

第三項 再ビ「プロトロンビン」ノ毒性ニ就テ

枸橼酸「ナトリウム」ノ纖維素越幾斯ニ對スル解毒力ハ前述ノ如ク異常ニ強キヲ以テ、纖維素毒ニシテ若シ凝固前ノ血液中ニ既ニ現ハル、モノナランカ、先ノ如キ檢索法ニヨル時ハ假令非凝固血液ガ毒性ヲ有ストスルモ、枸橼酸鹽ノ作用ニ抑壓セラレテソノ毒性ノアラハレザルヤ必セリ。故ニ吾人ハ該液ノ毒性ノ有無ヲ知り、併セテ纖維素毒トノ關係ヲ明カニセンガタメニハ、該液中ヨリ枸橼酸鹽ノ作用ヲ除去セザルベカラズ。即チ前項ノ如クシテ作レル「プロトロンビン」ヲ多量ニ含有スル血漿ヲ分離シ、「アルコール」ヲ以テ蛋白質ヲ除去シ、得タル酵素樣物質ヲ含有スル液ヲ更ニ「アルコール」ヲ以テ處置シ、枸橼酸鹽ト共ニ沈澱セル酵素樣物質ヲ「グリセリン」ヲ以テ抽出シ、「グリセリン」中ヨリ該酵素樣物質ヲ更ニ「アルコール」ニテ分離ス。斯クシテ得タル酵素樣物質ヲ生理的食鹽水ニ溶解シ酵素溶液トセリ。

然レドモ斯クシテ得タル酵素溶液ハ勿論「プロトロンビン」トシテノ作用ヲ有セズ。從テ「プロトロンビン」ノ毒性ヲ研究センガタメニ此ノ酵素溶液ヲ使用スルハ面白カラザレドモ、而モ血液凝固ナル現象ノ此ノ時期ニ於テ血液中ニ發現スル酵素樣物質ノ毒性ノ有無ヲ知ランガタメニ、此ノ溶液ヲ用ユトセバ或ハ不可ナカルベシ。

又余ハ酵素樣物質ニ對スル「アルコール」ノ害ヲ少ナクセンガタメニ枸橼酸鹽ト共ニ沈澱セル酵素樣物質ノ水溶液ヲ作り、之ヲ二十四時間多量ノ生理的食鹽水ヲ以テ透析シ枸橼酸鹽ヲ去リタルモノニ就キテ毒力試驗ヲ試ミタリ。然レドモンノ結果ハ前者ハ其五廻モ毒性ヲ示サズ、後者ハソノ四廻モ亦家兎ニ何等ノ症候ヲモ惹起セシメズ。是ニ依テ見ルニ脱纖維素血液ノ有スル毒性物質ハ恐ラク血液凝固ノ此ノ時期ニ於テ發生スルモノニハアラザルベシ(表略)。

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ニ「フィブリノゲン」ノ由來ニ就テ

二二

第五章 純粹ナル纖維原素ニシユミット氏纖維酵素ヲ作用セシメテ

得タル纖維素及ビソノ殘液ハ毒性ヲ有スルカ

脱纖維素血液毒又ハ纖維素毒ガ血液凝固ナル現象ト密接ナル關係ヲ有スルモノナル事ハ既ニ周知ノ事實ニシテ疑フ

第二十二表 (第五章參照)

家兎	番號	體重	性	注射物質	注射量	轉歸	備考
第一回試驗							
49	1570	♀		脱纖維素液	5.0cc.	—	
50	1750	♀		”	10.0	—	
51	1600	♀		”	10.0	—	
第二回試驗							
56	2170	♂		”	5.0	—	
57	2410	♂		”	10.0	—	
第三回試驗							
62	2300	♀		”	10.0	—	
63	1870	♂		”	15.0	—	
64	1830	♂		”	17.0	—	

第二十二表 纖維素越幾斯ノ毒性

家兎	番號	體重	性	注射物質	注射量	轉歸	備考
第一回試驗							
52	1600	♂		純纖維素越幾斯	1.5cc.	—	
第二回試驗							
58	2170	♂		純纖維素越幾斯	1.0	—	
59	1950	♂		”	1.5	—	
第三回試驗							
65	2220	♂		純纖維素越幾斯	2.0	—	
66	1900	♀		”	3.0	—	
67	1950	♀		”	4.5	—	

家兔	番號	體重	性	注射物質	注射量	轉歸	備考
第一回試驗							
19	2500	♀	脫纖維素溶液	4.0cc.	—		
第二回試驗							
20	2000	♀	”	6.0	—		
21	2200	♂	粗製(一回鹽析)纖維素 越幾斯	0.2	—		
第三回試驗							
22	2180	♀	”	0.6	—		
23	2060	♀	”	1.0	—		
24	1750	♂	”	1.5	+4.5/		

第二十三表

(第五章參照)粗製纖維素越幾斯ノ毒性

液ヲ三重ノ「ガーゼ」ニテ濾過シテ直チニ注射用トシ、纖維素ハ型ノ如ク越幾斯ヲ作リテ注射材料トセリ。

然ルニ其ノ成績ハ第二十一表及ビ第二十二表ニ見ルガ如ク纖維素及ビ脫纖維素液ハ共ニ全ク家兔ニ對シテ毒性ヲ示サズ。サレド今試ミニ纖維原素ヲ精製セズ、僅ニ一回血漿ヨリ鹽析セルモノヲ直チニ適當量ノ蒸餾水ニ溶解シ、之ニ

者ナキ處ナルガ、以上ニ於ケル實驗ノ結果ノ示ストコロニ依レバ血液有形成分ハ元ヨリ、ソレ等ノ崩壞產物亦此ノ毒性物質トハ殆ンド全ク無關係ニシテ、血液ノ通常ニ有スル液性成分及ビ種々ノ方法ヲ以テ作レル凝固酵素モ亦中毒ノ本態ヲナスモノナリトハ考ヘラレズ。

既ニ纖維酵素ニモ毒性ヲ認メズトスレバ次ニ吾人ハ纖維素ノ發生ト毒性物質ノ出現トノ間ノ關係ヲ考ヘザルヲ得ズ。即チ毒性物質ハ纖維原素ガ既成ノ纖維酵素ニヨリテ纖維素ニ變化スル化學的機轉ノ間ニ於テ發生スルモノナルニハ非ルカ。

若シ然リトスレバ純粹ナル纖維原素ニ既成ノ纖維酵素ヲ作用セシメテ誘起シ得タル凝固現象ハ當然毒性物質ノ發現ヲ伴フベク、從テカクシテ得タル纖維素及脫纖維素液モ亦毒性物質ヲ有スベキ筈ナリ。依テ余ハ枸橼酸「ナトリウム」血液ヨリ血漿ヲ分離シ、Nolf, Hammarsten ノ方法ニヨリテ比較的純粹ニ纖維原素ヲ分離シ、之ニ新ニ作レル Schmidt 氏纖維酵素ヲ作用セシメツツ攪拌シ、纖維素ノ充分析出スルニ及ンデ殘

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ニ「フィブリノゲン」ノ由來ニ就テ

二四

Schmidt 氏纖維酵素ヲ加ヘテ同様ニ纖維素ヲ析出セシメタルモノニツキテ行ヘル實驗ノ結果ハ第二十三表ニ見ルガ如シ。即チ殘液ハソノ六廻モ尙毒性ヲ示サザレドモ、纖維素越幾斯ハ之ヲ體重一七五〇瓦ナル家兔ニ一・五廻注入スルニ、定型的ナル症候ノ許ニ四分三十秒ニシテ死セリ。

第二十四表 (第六章參照)

家兔番號	體重	性	注射物質	注射量	歸歸	備考
第一回試驗						
82	1450	♂	„	2.0cc.	—	定型的
83	1900	♂	„	5.0	+ 14'	
第二回試驗						
85	1810	♂		2.0	—	
86	1750	♀		4.0	—	
第三回試驗						
95	2210	♂		2.8	—	痙攣ナシ 心内凝血 ナシ。心 筋胸膜面 小出血斑 アリ
96	1980	♀		4.0	+ 40'	
第四回試驗						
107	1800	♂		2.0	—	
108	1700	♀		5.0	+ 2.5'	
第五、第六、試驗表略						
第七試驗						
122	1760	♂		5.0	+ 15h	
第八回試驗						
130	1680	♂	水洗シテ血液ヲ除キテ 後作レル纖維素越幾斯	6.0	—	
131	1670	♀	水洗セズ血液ヲ含メル 纖維素越幾斯	6.0	—	

是ニ依テ見ルニ纖維素毒ハ純粹ナル纖維原素ガ酵素ニ依テ纖維素トナル化學的機轉ノ間ニ發生スルモノニハアラズ。恐ラクカ、ル化學變化ノ行ハルル時期ニ於テ他ノ液性成分中ニ發生スル或ル不明ナル物質ガ、同時ニ析出セル纖維素ニ吸着シ來リテ

毒性ヲ現ハスモノナリト考フルヲ至當トスルガ如シ。

第六章 枸橼酸「ナトリウム」血液ヨリ無毒性纖維素ニ

吸著? シ來ル物質ノ毒性

先ノ實驗ニ於テ纖維素毒ガ纖維原素、纖維酵素ニ關係ナク他ノ血液々性成分中ニ發生スルモノナル事ヲ知レリ。

既ニ何等操作ヲ加ヘザル凝固前ノ血液ノ毒性ヲ有セザル事ハ多數ノ血液毒研究者ノ稱フルトコロナリ。田中博士松井氏等モ毒性物質ハ血液凝固ニ伴ヒテ現ハルト云ヒ、益田氏ハ枸橼酸「ナリウム」血液ハ毒性ヲ有セズト云フ。サレド余ハ既ニ第四章ニ於テ述ベタルガ如ク枸橼酸「ナトリウム」ノ毒性ニ對スル解毒力ノ異常ニ強キヲ知レリ。依リテ此處ニ起ル疑問ハ

(一) 非凝固血液ハ常ニ全ク毒性ヲ有セザルカ。

(二) 枸橼酸「ナトリウム」血液モ毒性物質ヲ含有シ而モソノ毒性ガ枸橼酸「ナトリウム」ノタメニ防止セラル、モノナルニハ非ルカ。或ハ益田氏等ノ疑ヘルガ如ク

(三) 常血中ニアリテハ毒性物質ノ過度ノ稀釋ニヨリテ濃度一定ニ達セズ、爲ニ毒性ヲ發揮スル能ハザルカ。
ノ三點ニアリ。

此ニ於テハ余ハ凝固防止血液ヨリ枸橼酸「ナトリウム」ノ作用ヲ除去シ且ツ毒性物質ノ濃縮ヲ計ランガタメニ毒性物質ノ吸着性ヲ利用セリ。

毒性物質ノ吸着力強キ事ハ最近脫纖維素血液毒若クハ纖維素毒研究者ノ何レモ唱フル處ニシテ、市川氏ハ脫纖維素血液ヨリ牛血纖維素ヲ用ヒテソノ毒性物質ヲ分離セリ。余ハ二三ノ植物性及ビ動物性纖維ヲ以テ一二酵素ニ對スル吸着力ノ比較ヲ試ミタルガ、種々ノ點ニ於テ血液纖維素ノ最モ適當ナルヲ認メ之ヲ用ヒテ分離ヲ行ヘリ。

原著

血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フリンギット」ノ由來ニ就テ

二六

家兎	番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
243		1650	♀	非凝固血液(5-26°C)	10.0cc.	—	
244		1850	♂	”	5.0cc.	—	
245		1550	♂	一度氷結セル非凝固血液(5.0°C)	15.0cc.	—	
246		1750	♀	”	10.0cc.	—	

寒冷ニヨル非凝固血液ノ毒性

此ノ目的ニ向テ使用セラル、纖維素ハ、市川氏ハ陳舊ナル牛血纖維素ノ永ク純「アルコール」中ニ保存セラレタルモノヲ、使用ニアタリ多量ノ水ヲ以テ洗ヒ更ニ可及的纖維細ニ細切セルモノヲ賞用シ、纖維細ナラザル時ハ吸着充分ナラズ、毒性ハ多クノ場合頗ル微弱ナリト附記セラレタリ。

余ハ多クハ豚、山羊等ノ纖維素ヲ充分水洗シテ「グリセリン」中ニ約一ヶ月以上保存セルモノヲ用キタリ。然レドモ後半ノ試験ニ於テハ纖維素ノ不足ノタメ新ニ家兎又ハ山羊ヨリ分離セルモノヲ同様ノ處置ヲ行ヒテ使用ニ供セリ。纖維素ハ硝子球ヲ以テ血液中ヨリ靜ニ分離シ、充分水洗セル眞綿狀ノモノヲ「グリセリン」中ニ貯ヘタルヲ最良トシ、之ヲ使用スルニアタリ多量ノ蒸餾水ヲ以テ洗滌シテ細裂シ、後攝氏五十五度乃至七十度ノ水浴上ニテ三十分間加温シ、然ル後ニ生理的食鹽水ニ入レテ冷却セルモノヲ用ユ。纖維素ノ分離ニアタリ、硝子棒ニテ激シク分離セルモノ、「アルコール」中ニ貯藏セルモノ、或ハ七十度以上ノ温度ヲ與ヘタルモノハ多クノ場合吸着充分ナラズシテ成績陰性ニ終ルガ如シ。

サテ此ノ如ク準備セル纖維素ノ一定量ヲトリテ枸橼酸「ナトリウム」血液中ニ加ヘ、硝子棒ヲ以テ室温中ニ三十分間靜カニ攪拌シテ吸着ヲ充分ナラシメ、然ル後纖維素ヲ血中ヨリ出シ輕ク水洗シテ濾紙ニテ水分ヲ去リ、五倍量ノ生理的食鹽水ヲ加ヘテ越幾スヲ作レリ。カクテ此ノモノ、毒性ヲ見ルニ次ノ如シ(第二十四表)

第二十五表

即チ前後八回ニ亘ル試験ノ結果ハ成績何レモ一定セズ。死スルモノアリ、又全ク症候ヲ呈セザルモノアリ。斃死スルモノハ用量二壱以上ヲ要シ、又一頭ノ慢性經過ヲトレルモノ、他何レモ數分内ニ定型的中毒死ノ症候ヲ示ス。サレ

第二十六表

家兎 番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
201	1720	♀		5.0cc.	—	
202	2200	♀		3.0cc.	—	

毒 素 纖 維 素 加 熱

ドモ剖檢ノ結果ハ纖維素毒ニ依ルモノヨリハ一般ニ血液凝固性遲延スルモノ、如ク、又肉眼的ニハ心臟及ビ肺動脈内ニ凝血血栓形成ヲ見ザルモノ多シ。組織的ニハ全ク纖維素毒ニヨルモノト相違スルトコロナシ。而シテ又幸ヒニ中毒死ヲ免レタルモノモ其ノ後ノ經過ヲ注視スルニ、多クハ下痢ト食慾不振トヲ起シ、該表ニ於テ

毒性陰性ト記シタルモノ、中二頭ハ數日ノ後死シ、他ハ恢復セリ。又本試驗ニ於テ使用セル家兎ニテ陰性成績ヲトレルモノ、中、雌ニシテ妊娠セルモノ、二三ハ二十四時間内ニ流産セリ。

是等ノ諸點ヲ見ルニ本章ニ於テ使用セル纖維素幾幾斯ハ有毒ナリト認ムルヲ至當トナスベク、毒性ノ一致セザルハ種々ノ外的條件ニ依ルナラムモ特ニ使用セル纖維素ノ吸着力ニヨル事大ナルベシ。又本實驗ノ示ス毒性ハ一度纖維素ヲ枸橼酸鹽血液ニ浸シタル後水洗スト雖モ尙少量ノ血液ノ混入ハ免レ難キヲ以テ此ノ少量ノ血液ガ其ノ後ノ操作中ニ凝固スルノ機會ナキヲ保シ難キヲ以テ、カクテ析出シタル纖維素ニ歸因スルモノニアラザルヤトノ疑問ナキ能ハズ。之ニ對シテハ第八回ノ試驗ノ示スガ如ク、一部分ノ纖維素ニ附着シ來ル血液ヲ吸ヒ取ル事モ又水洗スル事モセズニ其ノ實驗ヲ試ミタルニ、別ニ毒性ノ増加シタルガ如キ痕跡ヲ見ズ。即チ纖維素ニ含マレ來ル血液ニ歸因スルモノニアラザル事ハ明カナリ。

サレドモ其ノ毒性物質ノ本態ニ關シテハ、後章ニ述ブルガ如キ理由ニヨリテ纖維素毒ノ本態ト一致スルモノナリトハ考ヘラレズ。恐ラクハ「トロンボキナーゼ」ニヨルモノナラン。

此ノ如クシテ吾人ハ先ノ第一疑問ニ對シ非凝固血液モ吸着性ノ毒性物質ヲ有スルモノナル事ヲ知レリ。然ラバ次ニ第二及第三ノ疑問ヲ解決セザルベカラズ。此ニ於テ余ハ枸橼酸「ナトリウム」ノ作用ヲ有セザル非凝固血液ヲ得ンガタメニ、寒冷ヲ利用セリ。即チ約一米ノ硝子

原著

血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリノーゲン」ノ由來ニ就テ

管ヲ取り、一端ヲ直角ニ屈曲セシメテ、ソノ尖端ヲ嘴管ノ如クシテ、頸動脈ヘノ挿入ニ便シ、カクテ其ノ硝子管ノ内面ニ全部「バラフィン」ヲ塗り、次テ硝子管ノ周圍ヲ綿帶又ハ綿紗ニテ包ミ、豫メ食鹽ヲ混加セル氷水中ニ浸シテ冷却ヲ計レリ。他ニ尙一ケノ「ベッヘル」ヲ用意シ、「ベッヘル」ノ周圍モ亦食鹽加水片ヲ以テ包ミタリ。然ル後ニ家兎ノ頸動脈ヲ出シ、先ニ作レル長キ嘴管ヲ挿入シ、进出スル血液ヲシテ冷却セル細管ヲ通ジテ「ベッヘル」ニ注ガシム。然ル時ハ血液ハ凝固スル事ナシ。直チニ之ヲ硝子棒ヲ以テ充分ニ攪拌シ、豫メ「ベッヘル」内ニ挿入セル寒暖計ガ五度乃至二度ヲ示セル時、之モ同様ニ豫メ食鹽加水片中ニ貯ヘタル注射器内ニ吸引シ、ソノ稍多量ヲ直チニ二頭ノ家兎ニ注入セリ。又カクテ一度氷結セルモノヲ室温ニ放置シツ、攪拌シ、溫度ノ漸次上昇シテ寒暖計ガ五度ヲ示スニ至レル時、同様ニシテソノ多量ヲ注入セルニ、其ノ何レモ家兎ニ對シテ全ク無害ナリキ。之ニ依テ見レバ特殊ノ方法ヲ加ヘザル體外非凝固血液ノ無害ナルハ、血液凝固防止藥ノ作用或ハ加ハル事アラムモ、尙ソノ強度ニ稀釋セラル、ニ起因セズンバアルベカラズ。唯コノ吸着性毒物が果シテ枸橼酸鹽ニヨリテ解毒セラル、ヤ否ヤニツキテハ、其ノ一定強度ノ毒性物質ヲ分離シ難キ關係上積極的證明ヲ行フ能ハザルヲ遺憾トス。(第二十五表)

第二節 熱ニヨル蛋白凝固ト纖維素毒

一般ニ纖維素越幾斯ノ毒性ハ非耐熱性ニシテ、又時間的經過ニ從ヒテ毒力減弱スト考ヘラル。又纖維素モ採取直後ノモノハ最モ毒力激烈ニシテ爾後漸次毒力ヲ減退スト云フ(小津)。又 Masuda 氏ハ纖維素毒ニ市川氏ノ所謂 B 毒ヲモ有スル事ヲ實見セルヲ以テ、今余ノ分離ニ用ヒタル纖維素ハ恐ラク家兎ニ對シテ無害ナラムモ尙絕對的ノ根據ヲ有セズ之ヲ又臟器毒ニ就キテ見ルニ、毒性物質ガ加熱ニ抵抗セザルハ蛋白ノ凝固ガ毒性物質ヲ吸着沈澱セシムルニ依ルト云ヒ、臟器採取後直チニ煮沸シ、後臟器ヲ細挫シテ作レル越幾斯ノ明カニ有毒ナルヲ認ムル人アリ。又近藤氏ハ扁桃腺ノ毒性ニ關シ、該毒性物質ハ五十八度ニ二十五分加熱スル事ニヨリテ最モ強キ毒性ヲ發揮スト云ヘリ。故ニ余ノ吸着ニ用ヒタル纖維素ノ全然無毒ナル事ヲ證明センガため、使用セル纖維素ノ一部ヲ割キテ對照試驗ヲ行ヒタル他ニ尙

採取直後ノ纖維素ヲ五十度乃至七十度ノ重湯煎上ニ致シテ三十分間處置シ、然ル後ニ作レル越幾斯ニツキテ毒性ヲ試ミタリ。(第二十六表)即チ吸着分離ノ目的ニテ使用セル纖維素ハ全く無毒ナリ。

第七章 凝固直前ノ血液ヨリ纖維素ニ吸着シ來ル物質ノ毒性

第二十七表 凝固直前ノ血液中ヨリ纖維素ニ吸着シ來ル物質ノ毒性

原著 血液凝固酵素ノ毒性血ニ「フィブリノゲン」ト由來ニ就テ

二九

家兔	番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
第 一 試 驗 “カルク”注加後五分ニシテ分離ス							
73	1960	♀			5.0cc	+1.5'	
第 二 試 驗 “カルク”注加後五分ニシテ凝固セズ、ソノマヽ分離ス							
75	1720	♀			4.0	+8 "	
76	1700	♀			2.0	+110''	
第 三 試 驗 五分後凝固							
78	1800	♂			2.0	—	
79	1400	♀			5.0	+100''	
第 四 回 五分後凝固							
90	1850	♀			2.0	+3'	三十分後 恢復
91	1960	♂			1.0	+2.5'	
92	1860	♀			0.5	—	
93	1910	♂			0.3	—	
第 五 回 四分後凝固							
100	2030	♀			1.0	+3.5'	
101	2300	♂			0.5	—	
第 六 回 表 略							
第 七 回 表 略							
第 八 回							
124	1710	♀			0.3	—	
125	1900	♂			0.5	+4'	
126	1830	♀			1.0	+1.5'	
第 九 回 過量ノ“カルク”ヲ加ヘテ凝固ヲ防止セルモノ							
132	2220	♀			3.0	—	
133	1600	♀			1.0	—	

所謂纖維素毒ナルモノハ今日尙血液凝固ナル一化學反應ノ結果現ハル、モノナリトセラレ、血液凝固ノ何レノ時期ニ於テ發生スルモノナルカニ就キテハ全然吾人ガ未知ノ問題ニ屬ス。唯該毒性物質ガ凝固ノ第一期即チ「トロンビン」ノ發生以前ニ於テ血液中ニ生ゼザル事ハ、第六章迄ノ實驗ノ結果ノ示ストコロナリ。然ラバ纖維素毒ハ果シテ凝固ナル一化學變化ノ終產物トシテ血中ニアラハル、モノナルカ。若シクハ血液凝固ノ第二期ノ初メニ於テ既ニ發生スルモノナルニハアラザルカ。此ノ疑問ニ對シ余ハ次ノ如キ解決法ヲ採レリ。

即チ前章ノ如ク「ベツヘル」ニ〇・四乃至〇・六%ノ割合ニ枸橼酸「ナトリウム」ヲ含メル血液ノ三、四十壱ヲトリ、之ニ前章ニ用ヒタルト同様ノ纖維素ヲ浸シ、靜カニ攪拌シツ、室温ニ三十分間放置ス。然ル後ニ「クロールカルチウム」溶液ノ適當量ヲ加ヘ、更ニ注意シテ靜カニ血液ヲ攪拌シツ、凝固ノ起ルヲ待ツ。而シテ凝固ノ直前ニ於テ速カニ約十倍量ノ生理的食鹽水ヲ加ヘ、迅速ニ三重ノ綿紗ニテ濾過シテ纖維素ヲ捕集シ、此ノ纖維素ヲ更ニ一度輕ク水洗セル後越幾斯ヲ作リテソノ毒性ヲ檢ス。多量ノ食鹽水ヲ注加スルハ、既ニ急速ニ凝固ニ入ラントスル血液ヲ稀釋ニヨリテ一時化學變化ノ進行ヲ阻碍シ、其ノ間ニ次ノ操作ヲ行ヒ、吸着ノ目的ニテ加ヘタル纖維素ヲ取り出サンガタメナリ。食鹽水ヲ注加スルノ時期ハ凝固ノ直前ニシテ、注視シツ、靜カニ硝子棒ヲ以テ攪拌スル時ハ血液面ハ凝固ニ近ヅクニ從ヒテ表面張力ニ變化ヲ來スガ如キヲ以テ、此ノ瞬間ヲ適當ナル時期トス。時期ノ判定ヲ誤ルカ、或ハ爾後ノ操作敏活ヲ缺ク時ハ、多クノ場合血液ハ既ニ凝固ニ入リテ、加ヘタル食鹽水ハ充分ニ血液ト混ゼズ、若シクハ血液ハ綿紗ヲ速カニ通過セズ。新ニ析出セル纖維素ハ先ニ加ヘタル纖維素ニ混入シ纏絡シテ、新舊ノ纖維素ヲ分離スルニ由ナク、失敗ニ終ルベシ。最後ノ水洗ハ纖維素中ニ含マレテ來ル血液ノ凝固シテ新ニ纖維素ノ析出スルヲ防止スルタメナリ。

此ノ如クシテ行ヘル實驗ノ成績ハ第二十七表ノ示スガ如ク、何レモ著明ノ毒性ヲ示ス。而シテソノ中毒症狀及ビ剖檢所見、組織所見ハ所謂纖維素毒ノ中毒所見ト毫モ異ナル所ナシ。即チ纖維素毒ハ血液凝固ノ直前、第二期ノ始メニ於テ發生スルモノ、如シ。從テ又必シモ毒性物質ノ發現ニ血液ノ凝固ヲ伴フモノニ非ズ。例セバ前表ニ於テ第一、第

三、第四等ハ何レモ「カルチウム」鹽ノ添加後、四乃至五分ニシテ凝固ノ徵候ヲ示シタルヲ以テ前述ノ如ク處置シタレドモ、第二回試験ニ於テハ「カルチウム」鹽ノ注加ヤ、過ギタルタメニ、五分ヲ過グルモ凝固セズ。從ツテ其儘濾過シテ纖維素越幾斯ヲ作リタルニ、表記ノ如キ毒性ヲ示セリ。而シテ濾過後ノ血液ハ、之ト同量ノ水ヲ加フルニ及ビテ始メテ速カニ凝固セリ。然レドモ餘リニ過量ノ「カルチウム」鹽ハ却テ毒性ノ生産ヲ防止スルモノ、如ク、第九回ノ試験ニ於テ之ヲ試ムルタメ、約五十喱ノ血液ニ一〇%溶液五喱ヲ加ヘタルニ毒性物質ノ發現ヲ見ズ。勿論凝固モ起ラザリキ。即チ毒性物質ノ發現ニハ一定量ノ「クロールカルチウム」ハ重大ナル意義ヲ有スルモノ、如シ。

第八章 纖維素毒ト「クロールカルチウム」

第一節 毒性物質ノ發現ト「クロールカルチウム」

既ニ纖維素毒ハ「クロールカルチウム」ニ據リテ纖維原素ガ纖維素ニ變化スル時期ノ直前ニ於テ血中ニ生ズル事ヲ知レリ。而シテ血液凝固ノ化學的機轉ニ參與スル「クロールカルチウム」ノ作用ハ、酵素說ニ從ヘバ「プロトロンビン」ヨリ「トロンビン」ヲ生ゼシムルニアルガ如シ。又余ハ既述ノ如クシテ既成ノ「トロンビン」ノ毒性ヲ認ムル事能ハズ。然ラバ今ヤ吾人ハ纖維素毒ノ本態ヲ、發生機ノ元素ノ化學作用特ニ激烈ナルガ如ク、「プロトロンビン」ヨリ「クロールカルチウム」ニ據テ成生セラレタル直後ノ「トロンビン」ニヨルモノナルニハアラザルカ、ト考フルノ他道ナキガ如シ。即チ枸橼酸「ナトリウム」血液中ヨリ纖維素ニ吸着シ來ル物質ニ、「クロールカルチウム」ヲ作用セシムル時ハ強烈ナル毒性物質ヲ得ベキカ。

今枸橼酸「ナトリウム」血液ヨリ纖維素ニ吸着シ來ル物質ヲ越幾ストシ、其ノ十喱ニ一〇%「クロールカルチウム」溶液三滴ノ割合ニ加ヘタルモノヲ室溫(當二十八—三十度)ニ五分間放置シ、然ル後ニ使用セリ。ソノ成績ハ第二十八表ノ如シ。之ニ據テ見ルニ、結果ハ全ク豫想ニ反シテ、大體ニ於テ却テ第六章ニ見タルモノヨリモ毒性ノ減少ヲ示セリ。本來第六、第七及ビ本章ニ於ケル此ノ試験ハ三者對照シ比較シツ、行ヒタルモノニシテ、即チ同時ニ一頭乃至二

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリノゲン」ノ由來ニ就テ

家兔 番號	體 重	性	注 射 物 質	注 射 量	轉 歸	備 考
第 一 回 試 驗						
80	1600	♂		2.0	—	
81	1900	♂		5.0	—	
第 二 回 試 驗						
87	1800	♀		2.0	+25'	
88	1820	♀		1.0	—	
89	1610	♀		1.5	—	
第 三 回 試 驗						
97	1630	♀		1.0	—	
98	1900	♀		2.0	—	
99	2210	♀		3.0	—	
第 四 回 試 驗						
105	1600	♀		5.0	—	
106	1900	♂		2.0	—	
第 五 回 試 驗						
111	1050	♀		5.0	—	
112	1520	♀		2.0	—	
第 六、七、八 回 試 驗 表 略						

第二十八表 毒性物質ノ發現ト「クロールカルチウム」(第八章第一節)

「カルチウム」ニヨリテ有毒性トナルト同時ニ吸着性トナルヲ知レリ。モトヨリ余ノ涉獵セル範圍ニ於テハ「プロトロンビン」ノ吸着力ニツキ記載シアルモノヲ知ラズ。若シ「プロトロンビン」ニシテ吸着性ヲ有ストスレバ此ノ實驗ノ結果ハ「プロトロンビン」ヨリ「トロンビン」ニ變化シツ、アル物質ノ毒性ヲ否定スルニ足り、後述ノ如ク纖維素毒ト無關

三二
頭ノ家兔ヨリ得タル血液ノ三分ノ一ヲ第七章ノ實驗ニ用ヒ殘リ三分ノ二ヨリ得タル纖維素越幾斯ヲ二分シテ第六章及ビ本章實驗ニ用ヒタルモノナリ。

此ニ於テ吾人ハ枸橼酸「ナトリウム」血液ヨリ纖維素ニ吸着シ來ル物質ガ「カルチウム」ニ依テ毒性ヲ獲得スルニアラズ血管外ノ血液中ニ於テ或ル不明ノ物質ガ

第二十九表

家兔 番號	體 重	性	注 射 物 質	轉 歸
226	2050	♂	0.4cc 纖維凝斯	+ 1.5'
227	2030	♀	0.5cc 纖=枸橼酸鹽 0.1% 0.5cc フ加ヘ直チ =注射ス	+ 2'
228	2850	♀	0.5cc 纖=枸橼鹽 0.5cc フ加ヘ一分後注射ス	—
229	2010	♀	0.4cc 纖=枸橼鹽 0.4 フ加ヘ一分後鹽化石灰液 0.4 フ加ヘ直チ=注射ス	—
230	2150	♂	0.4cc 纖= 0.85% 食鹽水 0.8cc フ加ヘ注射ス	+ 3'
231	2100	♀	0.5cc 纖=食鹽水 1.0cc フ加ヘテ注射ス	+ 2.5'
232	2300	♀	0.4 cc 纖=枸橼鹽 0.4cc 加ヘ一分後鹽化石灰液 0.4cc フ加ヘ一分後注射	—
234	2270	♀	0.4 枸橼鹽=0.4cc 鹽化石灰液 フ加ヘ一分後 0.4 cc 纖=加ヘ一分後注射	+ 2'
234	1500	♂	0.4cc 纖=枸橼鹽 0.4cc 加ヘ一分後鹽化石灰 0.4 cc フ加ヘ直チ=注射ス	20' 後灰復

纖維素毒ト「クロールワルチウム」(第八章第二節)

係ナル事ヲ説明スルニ頗ル好都合ナルベシ。唯此ノ實驗ニ於テ「カルチウム」ヲ加ヘタル後吸着性物質ノ毒力低下ハ後ニ論ズルガ如ク、非凝固血液ノ有スル毒性ト纖維素毒トノ本態ノ相違ヲ證スルニ有力ナリ。

第二節 纖維ノ毒性ト「クロールカルチウム」ノ存在

纖維素毒ト「クロールカルチウム」トノ關係ニ就キテ研索ヲ試ミタル人ハ余ノ知レル範圍ニ於テハ今日マデ見當ラズ。臟器毒ニ關シテハ「Zar u. Patane」ハ「クロールカルチウム」及ビ「磷酸」ナトリウム」溶液ノ臟器毒性物質ニ對スル中和作用ニツキ幾多ノ實驗ヲ重ネ、Dold ハ臟器毒素ト肺臟血管栓トノ關係ニ論及セリ。近藤氏亦臟器毒ト血液凝固トノ關係密ナリトシ、血液凝固ニ作用スルガ如キ試藥ト毒性トノ關係ヲ研索シ、「クロールカルチウム」ニ就キテハ、該液ノ中等量及少量ハ扁桃腺毒性物質ヲ中和スルモ、大量ハ却テ之ヲ強盛ナラシムル事ヲ述ベタリ。

既ニ第四章ニ於テ余ハ纖維素毒ニ對スル枸橼酸鹽ノ解毒作用ノ強盛ナルヲ經驗セリ。枸橼酸鹽ガ一般臟器毒ニ對スル解毒力ハ既ニ多數ノ人士ニヨリテ認メラレタル所ニシテ、之ガ解毒力ノ根源ハ血液中ノ「カルチウム」ヲ減殺シテ血液凝固ヲ防止スルニアリト論ゼラル。纖維素毒ニ於テ亦同様ナリ。而シテ是等ハ臟器毒又ハ纖維素毒ノ中毒死因ヲ血液凝固血栓形成說トナス學者ニ取リテ其ノ有力ナル根據ノ一部ヲナスモノ、如ク察セラル。サレドモ試ミニ再ビ第二十表ニ現レタル實驗

ノ結果ヲ看ルニ、一・〇〇ㇾノ〇・二%枸橼酸「ナトリウム」ハ致死量以上ノ纖維素毒ヲシテ全然無毒ナラシムルヲ見ル。實驗ニヨルニ枸橼酸「ナトリウム」ヲ以テ一定量ノ體外血液ノ凝固ヲ完全ニ防止スルタメニハ該鹽ノ〇・一六乃至〇・一七%以上ナルヲ要ス。果シテ然ラバ〇・二%枸橼酸「ナトリウム」溶液一ㇾガ凝固ヲ防止シ得ベキ血量ハ知ルベキノミ。此ニ於テ余ハ枸橼酸鹽ノ解毒力ノ本態ニ付キテ疑問ヲ抱クベク強ヒラレタリ。依テ先ノ實驗ヲ複試スルニ、豫メ致死量以上ノ纖維素越幾スヲ盛レル注射器内ニ同量ノ〇・四%枸橼酸「ナトリウム」溶液ヲ吸引シ、直チニ家兎耳靜脈ニ注入セルモノハ、ヤガテ中毒症候ヲアラハシテ斃死スルモ、枸橼酸鹽溶液吸引後ノ者ヲ充分ニ混和シテ一分時ヲ經過セルモノハ既ニ全ク中毒症候ヲ呈セズ。第二十表ニ於テ枸橼酸鹽液ヲ加ヘタル纖維素越幾スノ二ㇾガ中毒死ヲ致シタルハ二者ノ混合ヨリ注射マデノ時間的經過ノ不足ニ歸因スルモノナリシ事ヲ推察シ得ベシ。又致死量以上ノ纖維素越幾スニ同様ニ枸橼酸鹽液ヲ加ヘ、一分時以上ヲ經過セル後ニ、更ニ〇・四%「クロールカルチウム」溶液ノ同量ヲ加ヘテ直後ニ注入セルモノハ、家兎ヲ中毒死ヨリ救フ事ヲ得ベキモ、「クロールカルチウム」溶液ヲ加ヘテ同様一分時以上ヲ經過セシムルモノニアリテハ、定型のナル中毒症狀ノ下ニ斃死スルヲ免カレズ。又ソノ少數ハ重篤ナル中毒病狀ノ下ニ辛ジテ生命ヲ保持シ、ヤガテ恢復スルヲ見ル。此ノ際對照トシテ生理的食鹽水ヲ用ヒ、纖維素越幾スノ絶對量ヲシテ同一ナラシメタリ。

之ヲ要スルニ纖維素毒ニ對スル枸橼酸「ナトリウム」ノ解毒作用ハ、一部ハ先人ノ言ノ如ク血液凝固ノ防止ニ據ル事勿論ナランモ、ソレヨリモ寧ロ纖維素越幾ス中ノ「カルチウム—イオン」ノ消滅ガ主因ヲナスモノ、如シ。即チ纖維素越幾スハ「カルチウム—イオン」ノ存在ニ據テソノ毒性ヲ發揮シ、ソノ消失ニヨツテ毒性消滅スルモノナラント考ヘラル(第二十九表)。

第九章 概説及結論

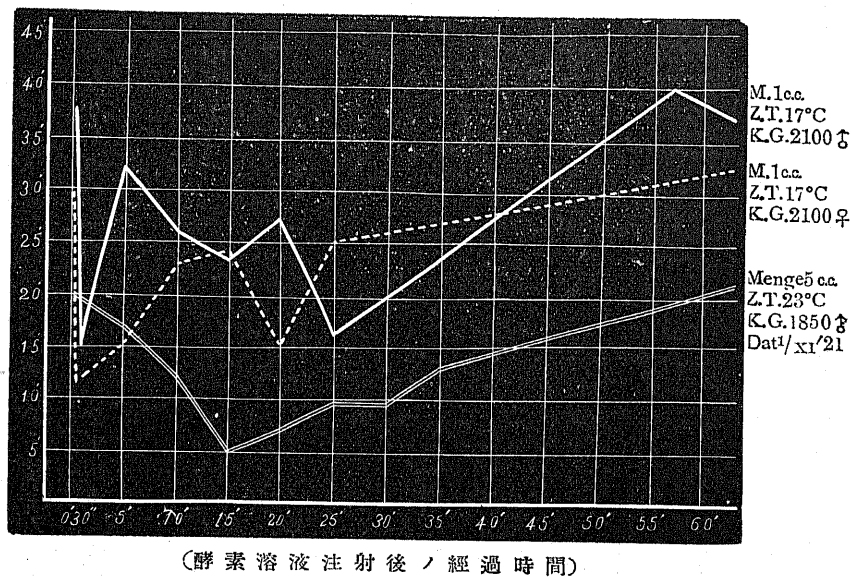
第一概論

第二圖

原著

血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリンギフト」ノ由來ニ就テ

(凝固時間)



市川氏纖維酵素溶液ノ家兎體內血液ノ凝固性ニ及ボス影響

既ニ血液凝固ニ關スル精密ナル化學的變化ノ階程ノ尙充分闡明セラレザル今日、勢ヒ以上ノ如キ實驗ヲ更ニ正確ニ進メ且ツ嚴密ニ論ズル事能ハザルハ頗ル遺憾トスルコトコレナレドモ、此處ニ上述ノ研索ノ結果ヲ概括スレバ左ノ如シ。纖維素ガ著シク強キ毒性ヲ有シ、且ツ其ノ毒性物質ハ一ツノ膠質ニシテ、酵素様物質ナル事ハ、何人モ疑ヒナキトコレナレドモ、此ノ毒性物質ガ血液有形成分ニ直接由來スルモノナリトハ頗ル考ヘ難キ所アリ。血漿ヲシテ凝固セシムル時析出セル纖維素ガ依然毒性ヲ有スル點ヨリシテ、毒性物質ガ血液々性成分ヨリ發生スルモノナル事ヲ認ムルハ正當ナルベク、從テ凝固ニ際シテ始メテ血液中ニ出現スル纖維酵素ノ毒性如何ヲ先ヅ疑フハ蓋シ當然ノ事ナラン。

サレド、種々ノ方法ニ依テ作レル纖維酵素ニ毒性ナク、又血液凝固促進作用ト毒性作用トガ相並行セザルヨリ見レバ、余ハ纖維酵素ノ毒性ヲ認ムル事能ハズ。從テ之ヲ以テ纖維素毒ノ本態ナリトスル說ニ賛スル能ハザルナリ。

唯ニ纖維酵素ノミナラズ、血液凝固ノ參與スル酵素類ニ毒性アリト考フル學者古來少ナカラズ。就中纖維酵素ニ次デソノ毒性ヲ考ヘラル、モノハ「トロンボキナーゼ」ナリ。余ハ枸橼酸「ナトリウム」血液中ニ一種吸着性ノ物質含有セラル、ヲ認メタリ。恐ラクハ「トロンボキナーゼ」ニヨルモノナランカ。此物ハ「カルチウム」イオン「ヲ含有セザル血液中ヨリ分離セ

ラレ、且ツ少量ノ「カルチウム」鹽ニヨリテ解毒セラル、ノ點等ヨリシテ所謂纖維素毒トハ全然ソノ性質ヲ異ニスルモノナリ。體外ニ取出セル非凝固血液ガ毒性ヲ示サザルハ、凝固防止藥ノ作用或ハ關與スルナラムモ、寧ロ毒性物質ノ強度ノ稀釋ニヨルモノナルニハアラザルカ。寒冷ヲ用ヒテ凝固ヲ防止セル血液ノ毒性ヲ發揮セザル點ハ余ヲシテ斯クノ如キ想像ヲ抱カシムルモノナリ。

田中博士等ハ『余等ハ纖維酵素ノ前階級ノモノカ或ハソノ變成物質ニシテ甚ダ變易性ノ物質ガ血液凝固ニ際シ血液中心ニアラハレテ之ガ毒性ヲ發現スルモノナラント想像スルモノナリ』ト論ゼラレタリ。纖維酵素ノ前階級ナル「プロトロンビン」ノ毒性ニ就キテハ余ハ其ノ毒性ヲ否定スルヲ至當トスベク、且ツ纖維素毒ノ決シテ此ノモノニ依ルニ非ルヲ説明スルガ如キ結果ヲ得タリ。何トナレバ「プロトロンビン」ヲ含有スベキ非凝固血液特ニ臟器浸出液加枸橼酸「ナトリウム」血液ノ毒性ヲ示サズ、且ツハ纖維素毒ガ「カルチウム」ト離ルベカラザル關係ヲ有スルニ反シテ「プロトロンビン」ハ「カルチウム」ト全然無關係ニ血液中ニ發現シ且ツ存在シ得レバナリ。枸橼酸「ナトリウム」血液ノ有スル吸着性毒性物質ガ「プロトロンビン」ニ依ラズ、或ハ寧ロ「キナーゼ」ト共存スル「プロトロンビン」ニ依ルモノニ非ザルナキヤノ疑問ハ當然何人モ抱ク所ナラン。之ニ關スル余ノ研究ハ今日尙充分ナラザレドモ、「プロトロンビン」ヲ多量ニ含有スベキ臟器浸出液加枸橼酸鹽血液ノ特別ナル毒性ヲ示サザルト、「プロトロンビン」ノ吸着力ノ恐ラクハ頗ル僅少ナルベキ事トハ、「プロトロンビン」ノ毒性ヲ否定シ併セテ之ガ纖維素ノ毒性ト無關ナルコトヲ主張スルニ足ルベキモノナラン。即チ枸橼酸「ナトリウム」血液中ヨリ分離セル吸着性物質ト、臟器浸出液加枸橼酸鹽血液ヨリ分離セル吸着性物質トガ、正常家兎ノ體外血液ニ對スル凝固促進作用ヲ石灰鹽ヲ添加シテ測定スルニ、殆ンド二者ノ相違ヲ見ズ。換言スレバ「プロトロンビン」ヲ多量ニ含有スル血液中ヨリ吸着分離セル物質モ、「プロトロンビン」ノ含有度多量ナラザル血液中ヨリ分離セル吸着性物質モ、正常家兎體外血液ニ對スル凝固促進作用ハ殆ンド大差ナキガ如クニ觀察セラレタリ。從テ余ハ枸橼酸「ナトリウム」血液ヨリ分離セル毒性物質ハ「プロトロンビン」ニヨラズ恐ラクハ「キナーゼ」ナラ

ント思考スルノ一根據ヲ得タル理ナリ。然レドモ余ハ尙純粹ニ「キナーゼ」ヲ分離シ得タルニアラズ、從テ此ノ毒性物質ノ本體ニ關シテ何等積極的ノ實驗ヲ重ネ得タルニ非ザルヲ以テ尙斷言ヲ憚ル所アル所以ナリ。

又「トロンボゲン」ヨリ「プロトロンビン」ノ生成サル、時期及ビ「プロトロンビン」ノ血液中ニ存在スル時期ニ於ケル血液中ノ酵素様物質ニ毒性ヲ保有スル事ナキハ、前述ノ實驗ノ結果ガ示ス如シ。

既ニ純粹ナル纖維原素ハ之ガ纖維素ニ變化スルモ毒性物質ヲ形成セズ。此レ纖維素毒ガ纖維原素及ビ之ヨリ由來セル物質ニ依テ生成サル、モノニ非ザル事ヲ證明スルモノナリ。從テ此ノ事實ハ纖維素毒ノ發生ガ必シモ血液凝固ナル現象ノ完了ヲ必要トセザル事ヲ暗示スルモノニシテ、果然余ハ凝固直前即チ血液凝固ノ第一期ノ終リヨリ第三期ヘノ移行ノ間ニ於テ血液中ニ強烈ナル吸着性毒物ノ發生ヲ認メタルナリ。而シテ此ノ毒性物質ノ發生時期ハ丁度「プロトロンビン」ガ「トロンビン」ニ變化スル時期ニ相當ス。而シテ之ハ「トロンビン」ガ纖維原素ニ作用スル時期ノ以前ニアル事明カナリ。然ラバ即チ毒性物質ハ「プロトロンビン」ト「トロンビン」トノ中間ニ發生セル變易性酵素様物質ナリヤ。此ノ疑問ニ對シテ余ハ直チニ然リト答フルコト能ハズ。如何トナラバ石灰鹽ニヨリテ「プロトロンビン」ハ「トロンビン」ニ變化ス。而シテ、ソノ中間性物質ガ若シソレノミニテ自身毒性ヲ有ストスレバ、此ノモノガ石灰ノ消失ニヨツテ直チニ毒性ヲ失ヒ、或ハ石灰ノ添加ニヨツテ直チニ毒性ヲ獲得スルノ點ハ、頗ル奇異ナラズトセズ。寧ロ此ノ際「プロトロンビン」ト「トロンビン」トノ中間物質ガ、石灰鹽トノ共存ニ於テ、二者ガ或ル不明ノ、然レドモ輕キ化學的結合ヲ保有シツ、毒性作用ヲ發揮スト考フルヲ至當トスベキガ如シ。或ハ全ク纖維酵素又ハ纖維素ト系統ヲ別ニセル或ル不明ノ物質ニシテ石灰鹽ト密接ノ關係アル物質ノ此ノ時期ニ於ケル發生ヲ想像スベキナリ。余ハ毒性物質ガ血液凝固ト密接ノ關係ヲ有シ、又一種ノ酵素様物質ナルノ點、ソレガ石灰鹽ニ對スル態度等ヨリシテ、前者ノ如ク思考スルヲ恐ラク眞ニ近キモノナラントスルモノナリ。

結 論

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリンゲフト」ノ由來ニ就テ

原著 血液凝固酵素ノ毒性並ビニ「フィブリノゲン」ノ由來ニ就テ

三八

- (一) 血液有形成分ハ所謂纖維素毒ノ發生ト直接ノ關係ヲ有セズ。
- (二) 纖維酵素ノ毒性ヲ認メズ。且ツ纖維素毒ノ本態ヲ纖維酵素ニヨルモノナリトハ考ヘ難シ。
- (三) 「プロトロンビン」ノ毒性ヲ認メズ。
- (四) 「プロトロンビン」ノ發生時期ニ於ケル血液中ノ酵素様物質ノ毒性ヲ認メズ。
- (五) 枸橼酸「ナトリウム」血液ハ吸着性ノ毒性物質ヲ含有ス。
- (イ) 此ノ毒性物質ニヨル中毒症狀及ビ病理組織所見ハ纖維素毒ニヨルモノト殆ンド區別シ得ザルモノナルコトヲ認ム。
- (ロ) 一定ノ方法ヲ以テセル非凝固血液ガ毒性ヲ有セザルハ主トシテ毒性物質ノ強度ノ稀釋ニヨルモノナリ。
- (ハ) 枸橼酸「ナトリウム」血液ノ有スル毒性ハ恐ラク「トロンボキナーゼ」ニヨルモノナルベシ。
- (ニ) 此ノ毒性物質ハ少量ノ「クロールカルチウム」ニ依リテ解毒セラル。
- (六) 纖維原素ハ纖維素ニ變化スルモ毒性物質ヲ形成セズ。然レドモ血漿ハ凝固ニヨリテ毒性物質ヲ生産ス。
- (七) 纖維素毒ハ血液凝固ノ第一期ノ終リ、即チ第二期以前ニ血液中ニ發生ス。即チ發生時期トシテハ「プロトロンビン」ガ「トロンビン」ニ變化スル時期ニ相當ス。而シテコノ毒性物質ハ恐ラク「プロトロンビン」ト「トロンビン」トノ中間物ナラント想像スルモノナレバ尙之ヲ斷言スルニヤ、躊躇スルトコロアリ。
- (八) 纖維素毒ハソノ發生及ビソノ毒性ノ保有共ニ「クロールカルチウム」ヲ要ス。而シテ毒性物質トハ一種ノ化學的結合ヲナシテ存在スルモノ、如シ。

(完)

本稿ヲ終ルニ臨ミ御懇篤ナル御指導ト嚴密ナル校閲ヲ給ハリシ恩師田中博士ニ謹ミテ感謝ノ意ヲ表ス。本校生理學教授酒井博士ハ研究上必要ナル諸裝置ヲ貸與セラレ且ツ種々指導セラレタリ。記シテ感謝ノ意ヲ表ス。

附圖說明

第一圖 シュミット氏纖維酵素溶液ノ注射ニヨル家兎血壓呼吸波線。家兎 性♀、體重二六五〇瓦、注射量一瓩。

第二圖 市川氏纖維酵素溶液ノ注射ニヨル家兎血壓波線。家兎、性♀、體重二一〇〇瓦、注射量五・〇瓩。

第四圖 ホーエル氏纖維酵素溶液ノ注射ニヨル家兎血壓波線。家兎、性♀、體重一九九〇瓦、注射量五・〇瓩。

第五圖 十分ノ一規定「ナトロロン」ヲ以テ三十分間處置シテ能動性トナセルシュミット氏纖維酵素溶液ノ注射ニヨル家兎血壓波線。家兎、性♀、體重一九六〇瓦、注射量一〇・〇瓩。

第六圖 (A) 纖維素纖維斯致死量ノ二倍量(一・〇瓩)注射セル時ノ家兎ノ血壓呼吸波線。家兎、性♀、體重一八六〇瓦、轉歸、死。
(B) 凝固直前ノ血液ヨリ分離セル毒性物質ノ注射ニヨル家兎ノ血壓呼吸波線。家兎、性♀、體重一六五〇瓦、注射量一〇瓩、轉歸、死。

Bibliography.

- 1) 阿部 勝馬 東北醫學雜誌 第四卷 S. 19.
- 2) Adolf Binger, u. Eduard Strauss, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96. S. 416.
- 3) Aronson, Berl. klin. Woch. No. 6. S. 253. 1912.
- 4) Hauser u. Werthoff, Deutsch. med. Woch. No. 19. S. 334. 1912.
- 5) Hoops, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. S. 539. 1904.
- 6) Czupalski, Pflügers Arch. Bd. 121. S. 395. 1907.
- 7) Doid, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 10. S. 53. 1911.
- 8) Doid u. Ogata, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 13. S. 667.
- 9) Doid u. Ogata, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 14. S. 138. 1912.
- 10) Doid u. Kodama, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 18. S. 682. 1913.
- 11) Duingern u. Hirschfeld, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 4. S. 257. 1910.
- 12) Ederberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 12. S. 283. 1912.
- 13) Freund, H., Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 105. S. 45. 1912.
- 14) Fuld, Centrabl. f. Physiol. Bl. 17. S. 529. 1903.
- 15) 後 藤 道雄 京都醫學雜誌 第十三卷 第一號
- 16) 同 人 京都醫學雜誌 第十三卷 第三號
- 17) 同 人 京都醫學雜誌 第十四卷 第六號
- 18) Gottlieb u. Lefmann, Med. Klin. No. 15. S. 414. 1907.
- 19) Gutmann, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 19. S. 367. 1913.
- 20) Howell, In Alderhalden, Handb. d. bioch. Arbeitsmethoden. VI. S. 266.
- 21) Ichikawa, S., Zeitschr. f. Immunit. Bd. 18. S. 163. 1913.
- 22) 市川 鴻一 東北醫學雜誌 第三卷 S. 1.
- 23) 同 人 東北醫學雜誌 第三卷 S. 441.
- 24) 同 人 東北醫學雜誌 第四卷 S. 322.
- 25) 石川 哲郎 東北醫學雜誌 第四卷 S. 147.
- 26) 同 人 東北醫學雜誌 第四卷 S. 419.
- 27) Isar u. Patau, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 14. S. 443. 1912.

- 28) Jürgensen, Ziemsens Handb. d. allg. Therapie. I. S.240. 1883.
- 29) Kusaana, Zieglers Beitr. Bd. 55. S. 439. 1913.
- 30) 草間 滋 日本病理學會雜誌 第三卷
- 31) 近藤 物二 日本微生物學雜誌 大正九年九月 S. 463.
- 32) Landois, Mitrech. med. Woch. No. 50. S. 869. 1891.
- 33) Landois, Eulenbergers Real-Enzyklopädie d. gesamm. Heilk. Bd. 24. S. 430. 3. Aufl. 1910.
- 34) Leichtenstein, Arch. f. Gynäkol. Bd. 13. S. 189. 1912.
- 35) Leo Loeb, Stricker Lucius Tuttle, Virchows Arch. Bd. 201. S. 189. 1912.
- 36) Masuda, T., 京都帝國大學醫學部紀要 第三卷 第四號 S.457
- 37) Modrakowski, Pflügers Arch. Bd. 133. S. 291. 1910.
- 38) Modrakowski, Pflügers Arch. Bd. 124. S. 601. 1908.
- 39) Morawitz, Ergebnisse d. Physiol. IV. S. 377. 1905.
- 40) Morawitz, (von Krehl) M. med. Woch. No. 16. S. 767. 1907.
- 41) Mosso, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 25. S. 111.
- 42) Nagamuch, A., 京都帝國大學醫學部紀要 第三卷 第四號 S.695.
- 43) Nannyn, Arch. f. exper. path. u. Pharm. Bd.1. S. 1. 1873.
- 44) Nolf, Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 10. S. 275. 1913.
- 45) Nolf u. Hammarsten, In Abderhalden, Handb. d. bioch. Arbeitsmethoden. VI.
- 46) 小畑 惟清 東北醫學雜誌 第三十卷 第二十二號
- 47) 緒方 鷺雄 日本病理學會雜誌 第四卷
- 48) 小津 孟 京都醫學雜誌 第十五卷 第五號
- 49) Popielski, Pflügers Arch. Bd. 128. S. 191. 1909.
- 50) Popielski u. Panek, Pflügers Arch. Bd. 28. S. 222. 1909.
- 51) P. Ploesz u. A. Gyüregyi, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 2. 1874.
- 52) Rettger, Amer. Journ. of Physiol. 24. 406. 1909.
- 53) Schenk, Münch. med. Woch. No.17. S. 903. 1910.
- 54) Schenk, Zeitschr. f. Immunit. Bd. 22. S. 229. 1914.
- 55) Schiller, Centrabl. f. med. Wissenschaft. No. 10. 1872.
- 56) Schmidt, A., In Abderhalden, Handb. d. bioch. Arbeitsmethoden. VI. S. 273.
- 57) Schmitz, Berl. klin. Woch. No.30. S.1393. u. 31. S. 1407. 1910.
- 58) Sindinski, J., Centrabl. f. Physiol. Bd.23. S.735. 1910.
- 59) 竹内 節 東京醫學雜誌 第三十一卷 第十三號
- 60) 田中 康昌、松井 基一 千葉醫學專門學校雜誌 No. 126.
- 61) Wooldridge, Arch. f. Anat. u. Physiol. Abt. H.5. 1885.
- 62) Wright, In Abderhalden, Handb. d. bioch. Arbeitsmethoden. Bd. 51. S. 233.
- 63) 吉村 良雄 日本微生物學雜誌 第二卷
- 64) 吉田 得一 京都帝國大學醫學部生理學教室論文集 2.

圖 三 第

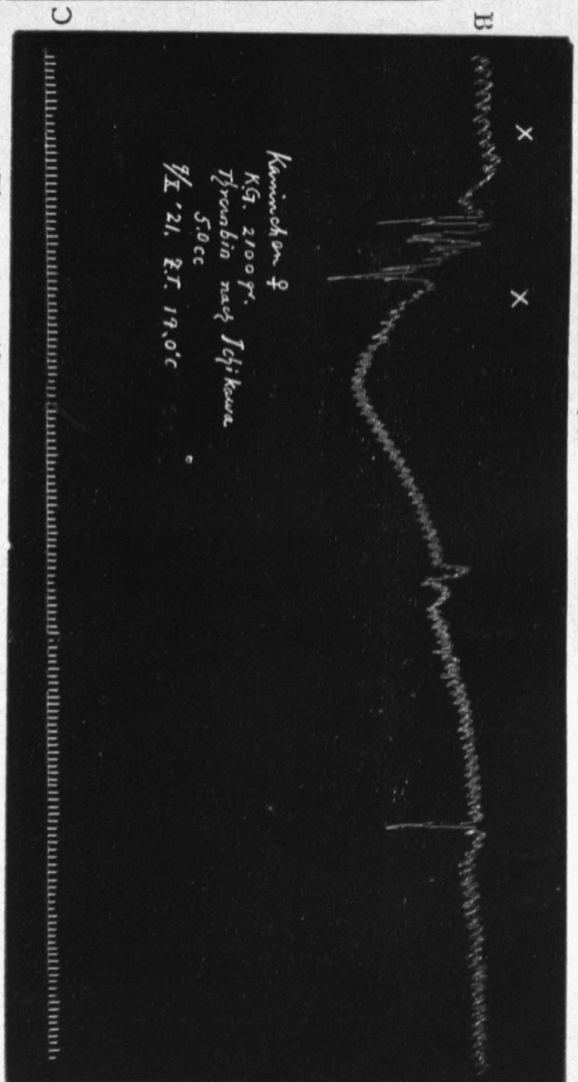


圖 四 第

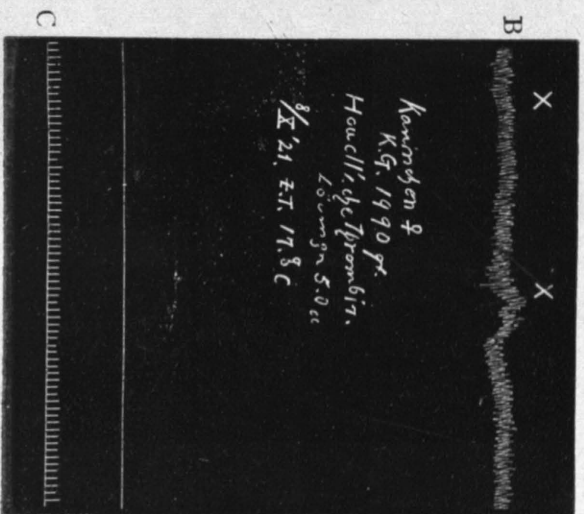


圖 五 第

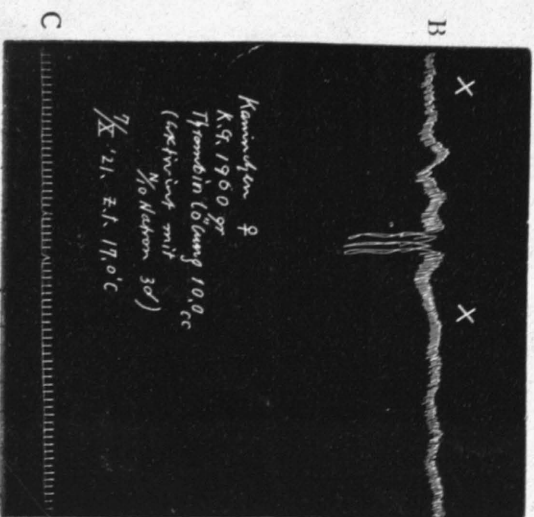
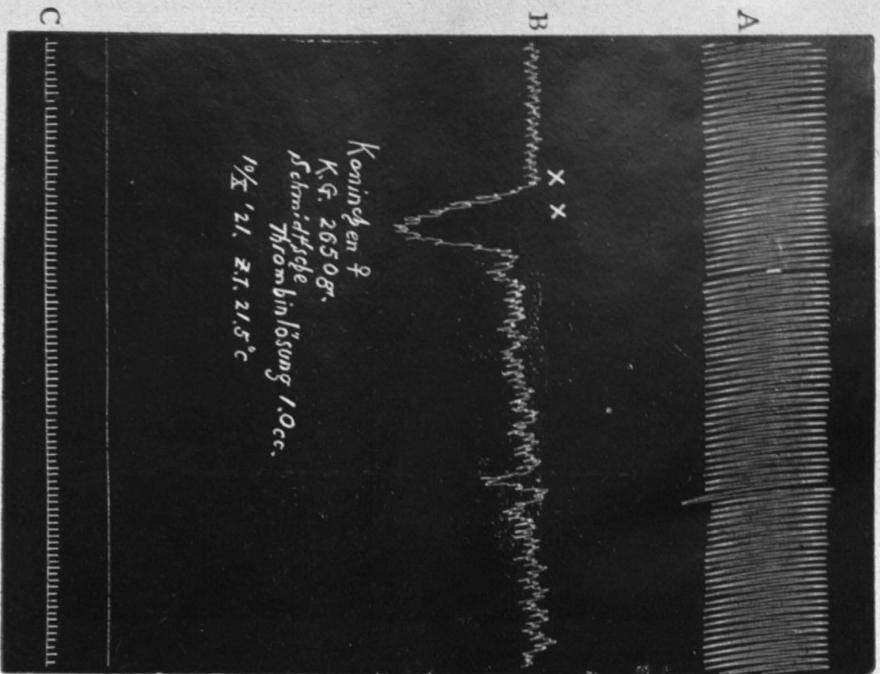
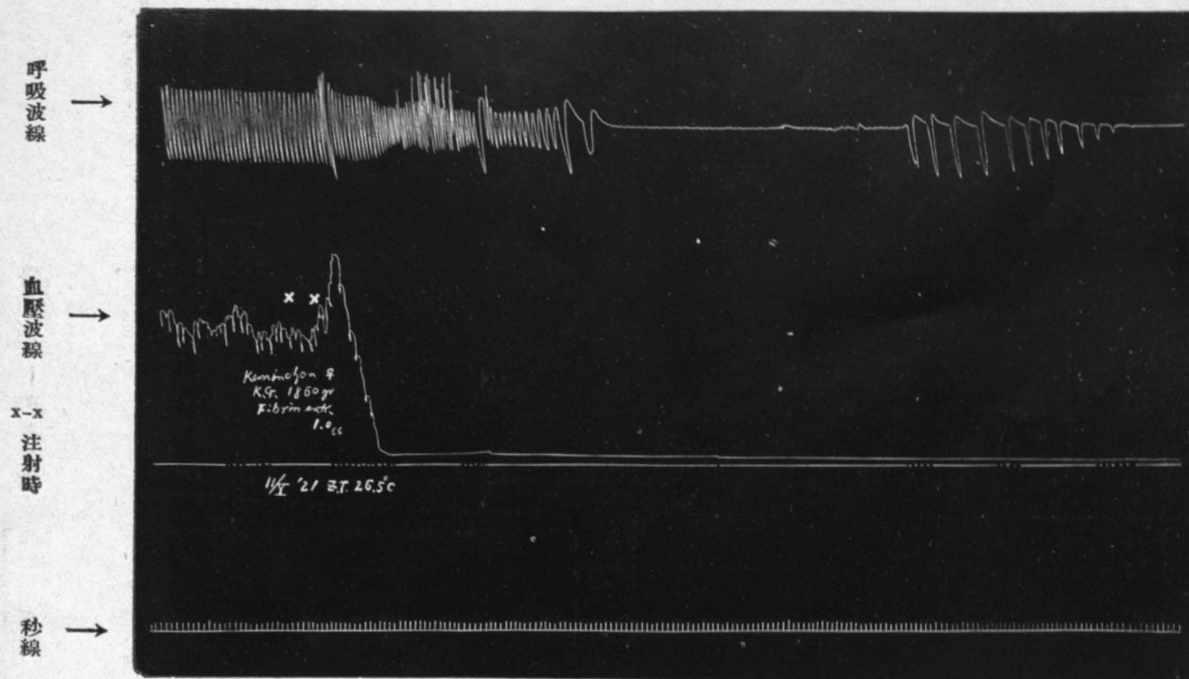


圖 一 第



A.....呼吸波線
B.....血壓波線
C.....秒射時
X—X.....注

(A) 圖 六 第



(B) 圖 六 第

