

# Prednisolone の血液凝固因子におよぼす影響に関する研究

昭和39年1月24日 受付

信州大学医学部松岡内科教室

(主任: 松岡松三教授)

牛 丸 俊 夫

## Effect of Prednisolone on Blood Coagulation Factors

Toshio Ushimaru

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. M. Matsuoka)

### I 緒 言

近時副腎皮質ホルモン、特にその合成誘導体が種々臨床応用され、再生不良性貧血、白血病、顆粒球減少症、紫斑病など血液疾患をはじめ肝疾患、膠原病、ネフローゼ症候群など他の疾患にて広く用いられ、その有効性が認められている。すでに副腎皮質ホルモンの造血器及び血液に及ぼす影響に関しては、赤血球或は白血球の増加、好酸球及びリンパ球の減少等が知られており、血液疾患のうちでも出血性疾患に於ける副腎皮質ホルモン投与による出血性素因の改善についても幾多の報告があるが、その原因を血液凝固因子との関係に求めた報告もみられる。

副腎皮質ホルモン剤或は ACTH が広く使用されるに伴い、時折血栓塞栓症を合併することが屢々報告され、以来これら薬剤の血液凝固におよぼす影響に関して多数の報告が発表せられているが、その本態については、古くは Cosgriff<sup>①</sup>、Chwalla<sup>②</sup>により Hyperadrenalism が問題として提起され、血液凝固と副腎皮質機能に関連して血液凝固因子と血中 17-Hydrocorticosteroid 値を検討し、血液凝固能亢進には副腎皮質機能亢進が、重要な役割を演ずるとの報告もある。また血栓塞栓症を合併した症例の血清コレステロールの上昇或は  $\beta$ -Lipoprotein の高値を示すものが認められ、脂質代謝異常の存在する血管障害のある例で、特に合併症の危険性が強調され、時としては抗凝血薬の併用の必要があるといはれる。

著者は副腎皮質ホルモンの合成誘導体として、今日最も広く使用されている Prednisolone を用いて、血液凝固因子におよぼす影響を研究した。すなわち、

1. 各種疾患々者に Prednisolone を投与し、その

前後に於ける血液凝固因子を測定し、注射用 Prednisolone を静脈内注射して、注射前後比較的短時間における凝固因子の変動を追究した。

2. 家兎を用いてヒトと同様の実験を行った。

3. 家兎を用いて Prednisolone と抗凝血薬 Indion を併用して、抗凝血薬の凝固能低下におよぼす Prednisolone の影響を検討した。

4. ラットを用いて副腎を摘除して副腎除去による凝固因子の変化を観察し、かゝる副腎皮質の影響を除外した場合に、Prednisolone の投与が血液凝固因子に如何なる影響をおよぼすかを追究検討した。

以上の成績を報告する。

### II 実験 1 (臨床実験)

#### 1. 対象および方法

対象としては当松岡内科入院患者で Prednisolone の投与を行ったものの内、輸血、止血剤の投与を施行しない症例について、Prednisolone の経口的投与前後の凝固因子の変動と、Prednisolone の静脈内注射による一回投与前後の変化とについて、下記の如き凝固因子の測定を行った。

- (1) 全血凝固時間: Lee-White 法<sup>③</sup>
- (2) 血小板数: Rees-Ecker 直接法<sup>④</sup>
- (3) 血漿プロトロンビン量: 松岡一段法<sup>⑤</sup>に時によつて Owren 法<sup>⑥</sup>を併用した。
- (4) 第Ⅴ因活性: Wolf 法の教室の荻原による変法によつた<sup>⑦</sup>。
- (5) 第Ⅶ因子活性: Koller の法<sup>⑧</sup>
- (6) トロンボプラスチン(以下トプと略す)形成試験: Biggs-Douglas 法<sup>⑨</sup>によつたが、多少の改変<sup>⑩</sup>を加えて行った。

(7) フィブリノーゲン量: Tyrosine 法<sup>⑩</sup>

## 2. 実験成績

## A. Prednisolone による治療前後の凝

## 固因子の変動

対象例の内訳は白血病3例, 肝炎5例, 肝硬変症2例, リューマチ様関節炎2例, 湿性肋膜炎, 再生不良性貧血, ネフローゼ症候群各1例, 計15例で, 投与開始前, 投与開始後5~7日, 投与中止後5~7日に於ける各凝固因子を正常健康人を対照として測定した。

投与量は1日20~30mgで, 投与期間は7日~23日に亘るもののみを対象とした。

## (1) 全血凝固時間

表1に示す如く, 投与前に比して投与中短縮8例, 延長5例, 不変2例, 中止後の値を投与前に比較すると短縮7例, 延長8例である。投与中軽度短縮の傾向にあるが, 何れも有意の変動とは考えられない。

## (2) 血漿プロトロンビン量

松岡一段法によるプロトロンビン値を表2に, 平均値の変動を図1に示した。投与前に比べて投与中増加したもの12例, 殆んど不変1例, 減少2例で大多数例に増加がみられた。平均値についてみると, 投与前78.2%, 投与中は91.5%, と増加し, 中止後も87.5%と投与前より高値を示し, 明らかに増加の傾向を示した。

Owren 法による変動を表3に, 平均値を図1に示した。15例中12例が増加, 軽度低下3例で, 増加する例の半数は著しい活性度の上昇を示した。平均値は投

表1 Prednisolone 投与前後の全血凝固時間 (分)

症 例	投 与 前	投 与 中	中 止 後
1 T. T.	12.00	11.30	7.00
2 S. K.	15.00	16.00	9.30
3 F. A.	14.00	11.00	12.30
4 N. H.	12.30	12.30	15.00
5 T. T.	15.00	8.30	11.00
6 U. T.	14.00	7.30	13.00
7 Y. S.	17.00	12.30	11.30
8 Y. H.	12.00	9.30	7.30
9 K. N.	9.00	8.30	16.00
10 S. M.	12.00	12.00	16.00
11 O. S.	8.30	10.00	11.00
12 K. D.	16.00	17.00	20.00
13 F. M.	12.30	15.00	14.00
14 M. K.	10.00	12.00	12.30
15 D. K.	13.00	9.00	7.30

表2 Prednisolone 投与前後の  
プロトロンビン量  
松岡一段法 (%)

症 例	投 与 前	投 与 中	投与中止後
1 T. T.	82	90	85
2 S. K.	76	105	78
3 F. A.	68	94	75
4 N. H.	111	128	118
5 T. T.	100	120	110
6 U. T.	80	100	96
7 Y. S.	90	80	118
8 Y. H.	86	100	62
9 K. N.	55	76	98
10 S. M.	42	43	52
11 O. S.	86	90	100
12 K. D.	50	74	72
13 F. M.	90	80	64
14 M. K.	80	111	80
15 D. K.	70	80	102
平均 値	78.2	91.5	87.5

表3 Prednisolone 投与前後の  
プロトロンビン量  
Owren 法 (%)

症 例	投 与 前	投 与 中	投与中止後
1	95	106	120
2	38	87	88
3	82	110	75
4	98	86	82
5	70	110	96
6	124	140	130
7	103	140	132
8	50	102	61
9	30	46	64
10	61	65	64
11	78	92	78
12	105	76	63
13	100	89	81
14	83	112	100
15	108	114	130
平均 値	81.7	98.2	91.1

与前81.7%が投与中98.2%と増加し, 投与中止後も91.1%となほ投与前より高値を示し, 一段法と同様増加の傾向にある。

## (3) 第Ⅴ因子

Prednisolone 投与前後の第Ⅴ因子活性度を表4に

図 1 Prednisolone 投与による凝固因子(平均値)の変動

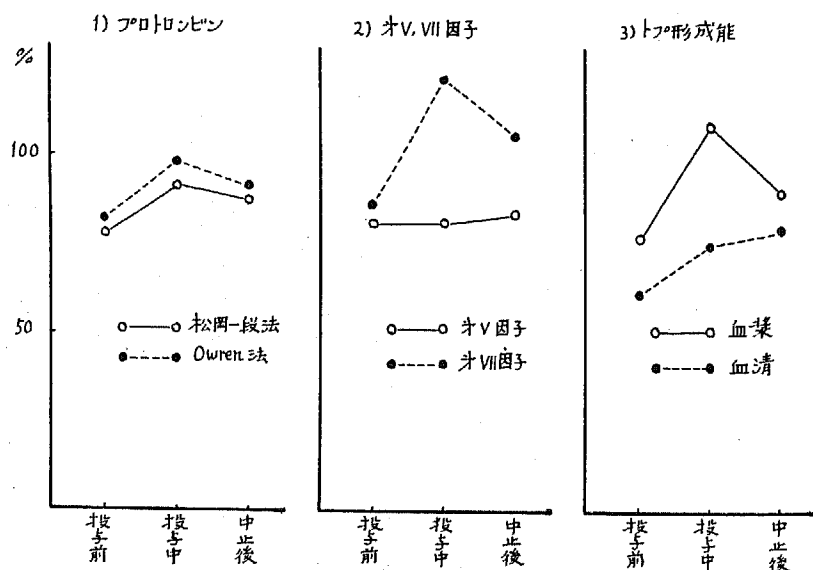


表 4 Prednisolone 投与前後の第Ⅴ因子 (%)

症 例	投 与 前	投 与 中	投与中止後
1	100	98	106
2	98	105	80
3	87	62	72
4	80	100	96
5	94	80	88
6	73	85	105
7	115	89	125
8	115	130	116
9	40	71	92
10	33	50	63
11	58	80	47
12	100	60	44
13	94	41	52
14	58	100	85
15	74	73	98
平 均 値	81.2	81.6	84.7

示す。投与中の値を投与前に比較すると、15例中増加するもの8例、減少5例、殆んど変動しないもの2例である。図1のグラフに平均値の変化を図示したが投与前後を通じて増減がみられない。

#### (4) 第Ⅶ因子

第Ⅶ因子活性度の変動を表5に、その平均値の変化を図1に示した。投与中の値を投与前に比べると、15例中12例が著しい増加、不変または軽度に減少3例で

ある。投与中止後の値を投与前と比較すると増加の傾向を維持するもの12例、不変ないしやや低下を示すもの2例であつた。投与前の平均値は86.7%, 投与中は121.2%と著しく上昇し、投与中止後も105.5%となほ高値を示す。投与中および投与中止後の増加率は投与前に比して約40%, 22%となり、Prednisolone 投与により第Ⅶ因子活性の著明な増加が認められた。

表 5 Prednisolone 投与前後の第Ⅶ因子 (%)

症 例	投 与 前	投 与 中	投与中止後
1	135	145	180
2	110	175	132
3	41	120	96
4	130	120	115
5	56	100	70
6	99	132	185
7	125	155	132
8	100	95	106
9	82	84	88
10	27	59	35
11	77	72	49
12	72	135	76
13	96	108	82
14	73	165	103
15	75	155	135
平 均 値	86.7	121.2	105.5

## (5) トプ形成能

トプ形成試験の結果は最高活性度として、表6に、その平均値の変動を図1のグラフに示した。血漿トプ形成能についてみると、投与中は全例投与前より増加し、投与中止後の値が投与前より高値にあるもの11例、軽度減少3例、不変1例である。平均値では投与前77.2%、投与中109%と上昇し、中止後も90%と高値を示した。投与前を100とすると投与中は141、投与中止後は117となり、Prednisolone 投与による血漿因子の増加が著しい。

血清トプ最高活性度では、15例中投与中増加するもの12例、軽度減少2例、不変1例で大多数例が増加する。投与中止後の値を投与前に比較すると13例はなほ高値を維持し、2例が軽度の低下を示した。平均値では投与前61.2%が投与中75.2%と増加し、中止後も80.5%と増加の傾向が明らかである。しかし血漿トプ活性の上昇は投与中著しく、中止後次第に低下するのに血清因子では投与中軽度に増加し、中止後も尚上昇して投与前より高値を示し、両者の増加傾向には異なった変動が認められた。

表6 Prednisolone 投与前後のトプ形成能 (%)

症例	投 与 前		投 与 中		投与中止後	
	血漿	血清	血漿	血清	血漿	血清
1	88	78	96	88	110	110
2	70	80	115	102	105	100
3	64	58	170	58	64	61
4	64	68	88	60	72	94
5	82	66	130	83	80	94
6	78	66	86	108	72	98
7	66	72	94	84	100	85
8	92	94	112	105	98	102
9	60	31	100	32	80	30
10	68	24	150	33	73	27
11	74	28	88	64	100	98
12	109	84	115	78	106	120
13	63	44	86	46	76	49
14	105	44	120	88	110	70
15	68	82	93	98	102	96
平均値	77.2	61.2	109.0	75.2	90.0	80.5

## (6) フィブリノーゲン量

Prednisolone 投与前後の変化を表7に示した如く、投与前に比較して投与中減少10例、増加5例であり、投与中止後の値を投与前に比べると減少11例、増

加4例となり、投与中は勿論中止後も減少するものが多い。平均値についてみると、投与前355.6mg/dl、投与中は313.8mg/dl、中止後では292.5mg/dlとなり、軽度乍ら減少する傾向が認められた。

表7 Prednisolone 投与前後のフィブリノーゲン量 (mg/dl)

症 例	投 与 前	投 与 中	中 止 後
1	233.8	363.8	337.1
2	337.0	214.0	214.0
3	604.6	449.4	283.6
4	321.0	251.5	266.5
5	535.0	481.5	356.8
6	299.6	278.2	342.4
7	422.1	262.2	337.1
8	379.8	428.0	353.1
9	214.0	192.6	272.9
10	251.5	187.3	192.6
11	347.8	272.9	192.6
12	412.0	416.4	310.3
13	342.4	366.5	331.7
14	288.9	333.4	305.0
15	331.3	214.0	251.5
平均 値	355.6	313.8	292.5

## B. Prednisolone 40mg 静注による血液

## 凝固因子の変動

対象とした症例は白血病1例、肝炎2例、ネフローゼ症候群1例、湿性肋膜炎1例の計5例で、Prednisolone 40mgを40%ブドウ糖40ccに溶解して静脈内注射し、注射前、注射後1時間、3時間、6時間、12時間、24時間と経過を追って採血し、凝固因子の測定を行った。対照は正常健康人に40%ブドウ糖40ccを静注して実験群と同様の経過に従って測定を行った。なほ凝固時間と血小板数を除く他の因子では、対照も含めて各症例共注射前の値を100%として注射後の値を測定した。又当実験ではクエン酸ソーダを用いて採血した血漿を用い、トプ形成試験では水酸化アルミニウム吸着の血漿を用いた。

## (1) 全血凝固時間

表8に全血凝固時間の変動を示した。同量のブドウ糖のみ静注した対照では殆んど変化を示さないが、Prednisolone 静注群では注射前に比較して1時間後に短縮するものはなく、4例延長、不変1例、3時間後には全例延長し、6時間後には延長4例短縮1例、12時間後では延長3例短縮1例不変1例となり、24時

間後においては延長3例短縮2例である。何れも注射後一過性であるが、凝固時間の延長を認めた。症例3はネフローゼ症候群の例で著明な延長を示した。算術平均値では注射後3時間でわずかに延長するが著しい変化はみられない。

表8 Prednisolone 40mg 静注による凝固時間の変動

症 例		注 射 後 経 過 時 間 (時)					
		注射前	1	2	3	12	24
処 置 群	1	10.30	14.30	15.30	16.30	12.30	12.30
	2	19.00	19.00	23.30	21.00	15.30	17.00
	3	16.00	15.30	21.00	27.00	26.00	26.00
	4	14.00	16.00	13.30	13.00	14.00	13.00
	5	10.30	14.30	12.30	13.00	11.30	12.00
平均 値		14.00	16.00	17.00	16.00	16.00	16.00
対 照 (健康人)		9.30	10.00	10.00	9.30	9.30	10.00

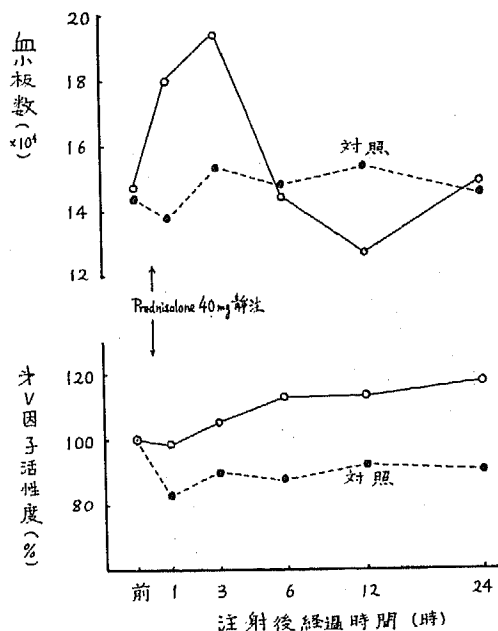
## (2) 血小板数

血小板数の増減を表9に、その平均値を図2に夫々示した。対照健康人では注射の前後を通じて軽微な変動を示すのみであるが、Prednisolone 注射群では全例注射1時間後より増加し、6時間後には最高値を示す。12時間後には注射前にもどるものと注射前より減少を示す例とがみられ、24時間後はほぼ注射前にもどる。平均値についてみると、注射前14万7千、1時間後には18万と増加し、3時間後は更に増加して19万4千となり、6時間後には14万4千とほぼ注射前にもどり、12時間後では12万7千と軽度乍ら減少し、24時間後には14万9千となり注射前値に復する。最も増加する3時間後の値は注射前に比べると21~87%の増加

表9 Prednisolone 40mg 静注による血小板数の変動

症 例		注 射 後 経 過 時 間 (時)					
		注射前	1	3	6	12	24
処 置 群	1	$\times 10^4$ 17.8	$\times 10^4$ 22.4	$\times 10^4$ 23.6	$\times 10^4$ 17.2	$\times 10^4$ 14.8	$\times 10^4$ 16.8
	2	11.3	12.0	15.2	11.2	10.4	11.4
	3	7.8	10.8	14.6	8.4	10.0	11.6
	4	13.6	17.2	21.6	17.6	14.0	15.4
	5	22.8	27.6	21.8	17.6	14.4	19.6
平均 値		14.7	18.0	19.4	14.4	12.7	14.9
対 照 (健康人)		14.6	13.8	15.4	14.8	15.4	14.8

図2 Prednisolone 40mg 静注による血小板、第Ⅴ因子(平均値)の変動



であり、平均値でも32%の増加となり Prednisolone 40mg 静注によりごく短時間後に一時的乍ら血小板数の著明に増加することを示した。

## (3) 血漿プロトロンビン量

松岡一段法によって測定した値を表10に示した。5例中1例を除いてプロトロンビン活性度の上昇を示し、6~24時間後に最高となる。増加の傾向は明らかであるが、最高値を示す迄の時間は症例により差が認

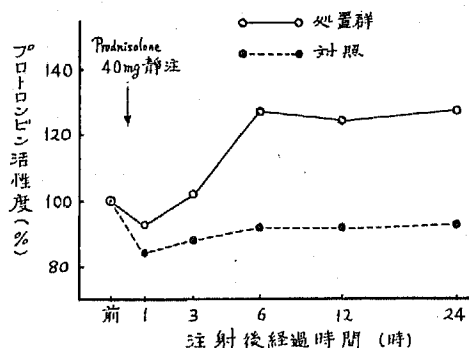
表10 Prednisolone 40mg 静注によるプロトロンビンの変動 松岡一段法 (%)

症 例		注 射 後 経 過 時 間 (時)					
		注射前	1	3	6	12	24
処 置 群	1	100	76	85	116	142	165
	2	100	102	110	106	100	105
	3	100	115	120	165	150	145
	4	100	86	98	143	118	112
	5	100	84	98	108	117	106
平均 値		100	93	102	128	125	128
対 照		100	84	88	92	92	93

められる。1例は全経過を通じて対照と同じく殆んど変動を示さなかった。対照および処置群の平均値を図

3のグラフに示すと、1時間後は93%で対照同様一過性に減少を示すが、3時間後には102%と注射前にもどり、6時間後には128%と上昇し、以後24時間後にもほぼ同じ活性度を維持しており、血漿プロトロンビンの増加は明らかである。

図3 Prednisolone 40mg 静注によるプロトロンビン(平均値)の変動



#### (4) 第Ⅴ因子

Prednisolone 静注による第Ⅴ因子活性の変化を表11に、平均値を図2のグラフに示した。5例中3例は注射後徐々に増加して、12~24時間後には122~148%となり活性度の上昇を来すが、他の2例では対照と同様の傾向を示して変化はみられなかった。平均値では注射後徐々に軽度の上昇傾向を示し、6時間後に113%、24時間後には117%となり、対照の90%前後の値よりは高値を示す。しかし第Ⅴ因子の変化はプロトロンビンに於けるより軽度であつた。

表11 Prednisolone 40mg 静注による第Ⅴ因子の変動 (%)

症 例		注射後経過時間 (時)					
		注射前	1	3	6	12	24
処	1	100	82	81	94	86	103
	2	100	102	107	120	122	122
置	3	100	116	130	137	145	148
	4	100	112	118	120	128	130
群	5	100	85	88	96	84	80
平均 値		100	99	105	113	113	117
対 照		100	88	90	88	92	90

#### (5) 第Ⅶ因子

表12および図4にみられる如く Prednisolone 静注による第Ⅶ因子活性の増加は著しい。5例中3例は

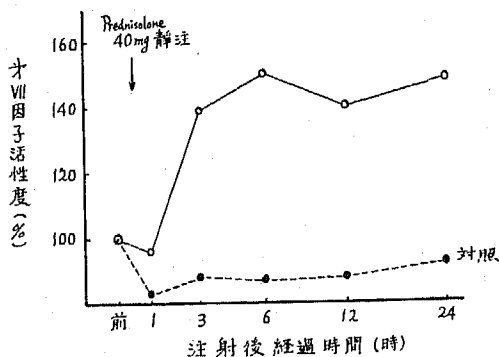
1時間後から増加し始め、2例は1時間後やゝ低下するが、その後全例明らかに増加して最高活性を示すところでは145~180%である。最も増加するまでの経過時間については、6時間後に早くも最高を記録してその後低下するもの2例、24時間後まで上昇を続けるもの3例であつて、かかる傾向はプロトロンビンの場合と同様症例によつて異なる。

平均値の変動は注射後1時間で105%と殆んど不変、3時間では139%と上昇し、6~24時間では140~150%と高値を示し、第Ⅶ因子の著明な増加が認められた。

表12 Prednisolone 40mg 静注による第Ⅶ因子の変動 (%)

症 例		注射後経過時間 (時)					
		注射前	1	3	6	12	24
処	1	100	82	99	138	140	150
	2	100	70	140	126	120	140
置	3	100	125	125	168	173	180
	4	100	120	122	180	132	130
群	5	100	105	210	145	135	140
平均 値		100	96	139	151	140	148
対 照		100	83	88	87	88	92

図4 Prednisolone 40mg 静注による第Ⅶ因子(平均値)の変動



#### (6) トプ形成能

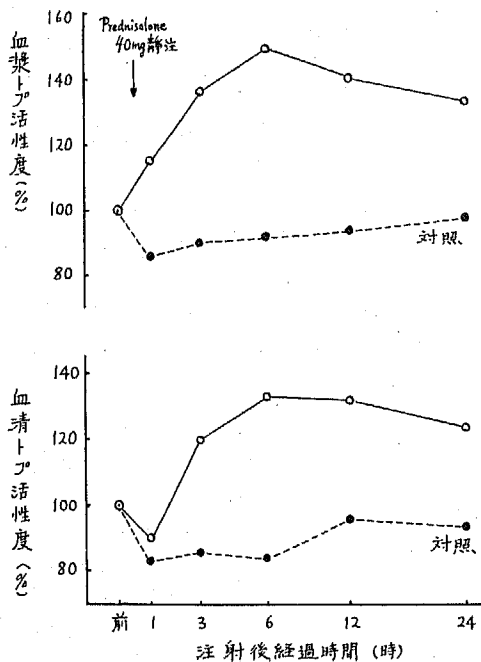
トプ形成試験の最高活性度の変動を表13に、その平均値を図5に示した。血漿因子では1時間後殆んど不変2例、他の3例は増加し、3時間後では1例を除いて更に活性度の上昇を示し、6~24時間後の値は全例注射前より増加した。又全例3~12時間後に最高を示し、その後は次第に低下するものと、なほ高値を示す

表13 Prednisolone 40mg 静注によるトプ形成能  
血漿因子 (%)

症 例		注 射 後 経 過 時 間 (時)					
		注射前	1	3	6	12	24
処	1	100	88	142	128	134	98
	2	100	90	94	145	162	132
置	3	100	148	148	210	140	130
	4	100	118	175	142	145	175
群	5	100	130	122	118	118	130
平均 値		100	115	136	149	140	133
対 照		100	86	90	92	94	98

血清因子 (%)

症 例		注 射 後 経 過 時 間 (時)					
		注射前	1	3	6	12	24
処	1	100	88	136	124	120	122
	2	100	76	102	122	128	104
置	3	100	64	88	170	173	125
	4	100	124	150	124	122	133
群	5	100	96	125	125	115	125
平均 値		100	90	120	133	132	124
対 照		100	83	86	84	96	94

図 5 Prednisolone 40mg 静注による  
トプ形成能 (平均値) の変動

ものとがあり、症例によつて時間的経過における変動に差がみられた。平均値についてみると、注射後次第に増加し、6時間後に149%に達した後やや低下するが、24時間後も133%と依然注射前より増加しており、血漿因子の増加は明らかである。

血清因子は血漿の場合とほぼ同様であるが、注射後1時間では1例を除く他の4例は対照と同じく低下を示し、3時間では2例は注射前と大差なく、3例は急激に増加する。6～24時間後には何れも注射前より高値を示した。血漿因子と同じく3時間後に最高となり、その後低下してゆくものと6～12時間後に最高を示すものがある。平均値では1時間後対照と大差なく、3時間後120%、6時間後133%で、24時間後も124%と注射前より増加している。血漿と血清とを比較すると血漿因子の上昇が著しかった。

#### (7) フィブリノーゲン量

表14に示す如く、対照共何れも正常範囲内にある。3～6時間後の値は注射前よりわずかに増加する。平均値は注射前279mg/dl、6時間後で314mg/dlを示したが正常範囲内<sup>⑩</sup>の変動であり、有意の変化とは認められない。

表14 Prednisolone 40mg 静注によるフィブリ  
ノーゲン量の変動 (mg/dl)

症 例		注 射 後 経 過 時 間 (時)					
		注射前	1	3	6	12	24
処	1	286	294	318	312	318	303
	2	303	303	339	337	279	303
置	3	269	256	264	336	226	280
	4	273	282	372	360	272	282
群	5	262	291	272	219	214	230
平均 値		279	285	313	314	262	280
対 照		223	214	218	215	214	209

### III 実験 2 (動物実験)

#### 1. 対象および方法

(1) 家兎: 体重2.2～2.5kgの雄の家兎を用いて、数種の実験を行つた。すなわち、Prednisolone 1日5mgを2週間経口的に投与して、その前後における血液凝固因子の変動を追究した。また同じく家兎を用いてPrednisolone 20mgを1回静注し、注射前の値を対照として24時間後迄経過を追つて各凝固因子を測定した。さらに同じく家兎を使用してPrednisoloneを投与し、中途よりこれに抗凝血薬 Indion を併用し、

Prednisolone を投与しない Indion 単独投与の対照群と各凝固因子の変化を比較した。

(2) ラット: Wistar 系のラットで体重 200~250 gr のものを使用し, A, B, C, D の四群に分け, A 群は正常ラット, B 群は開腹のみ施行し, C 群は副腎を摘除し, D 群には副腎摘除後 Prednisolone を注射した。開腹時および副腎摘除時にはエーテル麻酔を実施し, これらの処置後および翌日の 2 日間 A, B, C の各群にはリンゲル液 2cc を皮下注射し, D 群には Prednisolone 20mg を 2cc のリンゲル液に溶解して注射し, 48 時間後に各群共心臓穿刺により採血して各凝固因子の測定を行った。

(3) 凝固因子の測定法: 実験 1 とは同様の方法によつたが, 多少の改変を加えて実施した。すなわち家兎の全血凝固時間はパラフィン処理注射器にて採血し, シリコン処理試験管を用いた。血漿プロトロンビンは家兎, ラット共生理食塩水にて 5 倍に稀釈して測定し, 又家兎の第 V 因子は血漿を生理食塩水にて 50 倍に稀釈して, トプ形成試験では血漿 10 倍, 血清 20 倍稀釈して実施した。

なほ家兎およびラット共対照として数匹を用いて採血し, 血漿血清共分離後夫々ブールして, これを 100% とする方法によつた。

## 2. 実験成績

### A. Prednisolone 経口投与による凝固因子の変動 (家兎)

家兎 5 匹に Prednisolone 1 日 5 mg を 2 週間連続投与し, 投与開始前, 投与開始後 3 日, 7 日, 14 日, および投与中止後 7 日目に夫々採血して, 正常家兎を対照として各凝固因子を測定した。

#### (1) 全血凝固時間

図 6 に示す如く, 投与開始後 3 日, 7 日で軽度延長するが, 14 日後には投与前にもどる。

#### (2) 血小板数

図 6 のグラフに血小板数の変動を示し, 表 15 にその

平均値を示した。平均値についてみると投与前 39 万 2 千が Prednisolone 投与により次第に増加し, 14 日後には 46 万 8 千となり, 投与中止後 7 日でも 45 万 2 千と増加している。投与前に対する投与中の最も増加している 14 日後の値は約 20% の増加であつた。

#### (3) 血漿プロトロンビン量

松岡一段法による血漿プロトロンビンは図 6 に, 表 15 にその変動を示した。Prednisolone 投与開始後 14 日の値が軽度増加を示したが, その変化は軽微である。

#### (4) 第 V 因子

図 6, 表 15 に示すごとく有意の変動を示さない。

図 6 Prednisolone (5mg/day) 投与による凝固因子の変動 (1) 家兎

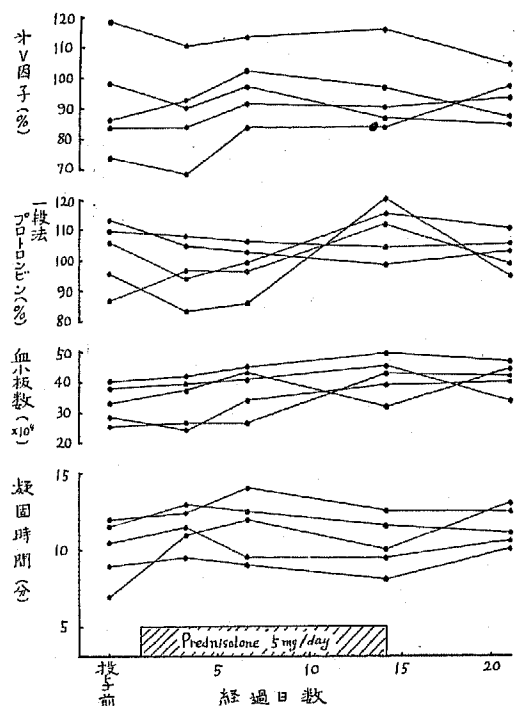


表 15 Prednisolone (5mg/day) 投与による凝固因子 (平均値) の変動

	経 過 日 数				
	投 与 前	3 日	7 日	14 日	中 止 後
血 小 板 ( $\times 10^4$ )	39.2	41.3	45.3	46.8	45.2
一段法プロトロンビン (%)	102	95	98	110	101
第 V 因 子 (%)	92	83	97	95	91
第 VII 因 子 (%)	92	91	97	95	98
血漿トプ活性度 (%)	113	110	114	113	121
血清トプ活性度 (%)	112	113	123	121	113



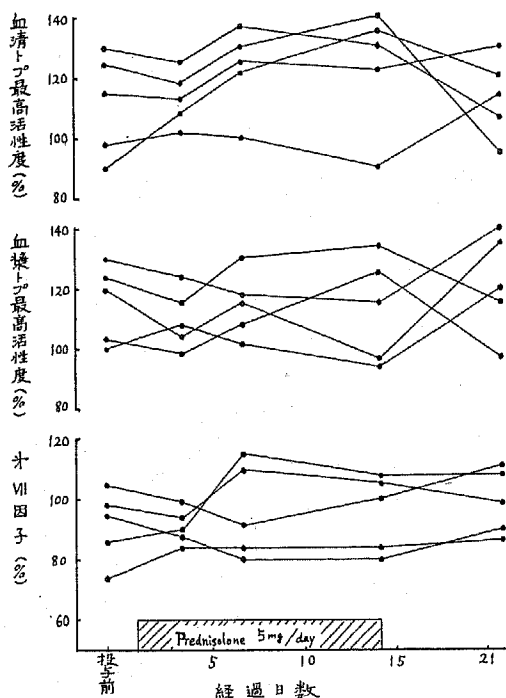
## (5) 第Ⅶ因子

図7にその変動を、表15に平均値を示した。第Ⅶ因子同様 Prednisolone 投与による影響はみられない。

## (6) トプ形成能

血漿および血清トプ最高活性度の変動を図7のグラフに、その平均値の変化を表15に示した。血漿因子では投与中殆んど一定の傾向を示す変化はみられず、平均値で投与中止後軽度の増加を示すのみであつた。血清因子では1例を除いて投与開始後7日、14日で増加の傾向がみられる。しかし血漿血清共著しい増減はみられなかつた。

図7 Prednisolone (5mg/day) 投与による凝固因子の変動 (2) 家兎



なほ1日10mgにて同様の実験を試みたが結果は5mgの場合と大差なく、家兎は全例生存したが、著しい体重の減少を示した。

### B. Prednisolone 20mg 静注による凝固因子の変動 (家兎)

A群5匹、B群3匹の二群の家兎を用いて実施した。A群には Prednisolone 20mg を2ccの滅菌生理食塩水に溶解して耳静脈に注射し、B群は対照として滅菌生理食塩水のみ2cc 静注し、共に注射後1時間、3時間、6時間、12時間、24時間と経過を追つて耳静脈より採血して、凝固時間、血小板数を除く他の因子

については両群共各々注射前の値をもつて100%とし、以後の増減を検討した。なほ当実験では血漿はクエン酸ソーダによつて分離し、トプ形成試験における血漿は水酸化アルミニウム吸着を行つて実施した。

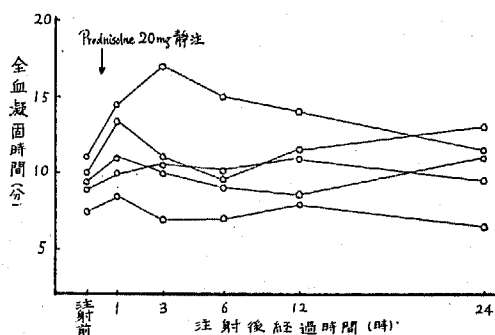
## (1) 全血凝固時間

両群家兎の凝固時間を表16に、A群の変動は図8に示した。対照のB群は何れも殆んど変動をみないが、A群では全例軽度乍ら一過性の延長を示し、その後は注射前の値にもどる。

表16 Prednisolone 20mg 静注による凝固時間の変動 (分) 家兎

		注射前	1時間後	3時間後	6時間後	12時間後	24時間後
A群	1	7.30	8.30	7.00	7.00	8.00	6.30
	2	11.00	14.30	17.00	15.00	14.00	11.30
	3	10.00	13.30	11.00	9.00	11.30	13.00
	4	9.30	11.00	10.00	9.00	8.30	11.00
	5	9.00	10.00	11.00	10.00	11.00	9.30
B群	1	12.00	11.00	11.30	11.30	9.00	12.00
	2	15.00	14.00	14.30	16.00	17.00	16.00
	3	14.00	14.30	14.00	14.00	15.30	13.30

図8 Prednisolone 20mg 静注による凝固時間の変動 (家兎)

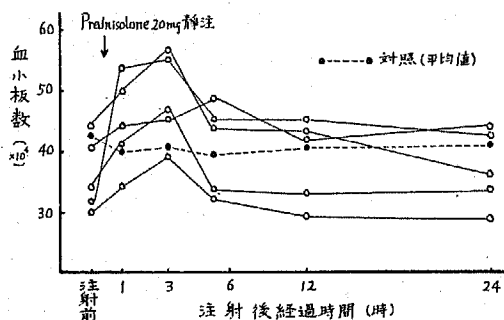


## (2) 血小板数

血小板数の変動は表17と図9に示す如くで、対照のB群は殆んど変動はみられないが、A群では全例注射後1時間、3時間で著明に増加し、次第に減少して24時間後には注射前にもどる。平均値では注射前34万、3時間後に46万7千と最高を示し、24時間後は35万5千とはゞ注射前値にもどる。3時間後の平均値は注射前の平均値の38%増加となつて、静注により血小板数は短時間後に急激に増加する事を示した。

表17 Prednisolone 20mg 静注による  
血小板数の変動 ( $\times 10^4$ ) 家兎

		注射前	1時間後	3時間後	6時間後	12時間後	24時間後
A群	1	32.0	54.0	55.6	45.5	45.6	43.2
	2	30.4	34.6	39.2	32.2	29.4	29.2
	3	32.4	41.2	47.2	33.2	33.6	33.9
	4	30.6	34.0	35.6	38.8	32.3	34.2
	5	44.6	50.2	55.8	44.2	43.0	36.8
平均値		34.0	42.8	46.7	38.8	36.8	35.5
B群	1	43.2	35.2	35.6	34.3	46.8	44.3
	2	45.6	42.2	47.0	42.8	46.4	38.6
	3	47.0	47.5	42.4	41.6	39.2	45.6
平均値		45.3	41.6	41.7	39.6	44.1	42.8

図9 Prednisolone 20mg 静注による  
血小板の変動 (家兎)

## (3) 血漿プロトロンビン量

両群家兎の松岡一段法によるプロトロンビンは表18の如く、注射後1～3時間は対照のB群と同じ傾向にあるが、その後次第に増加して、24時間後にも依然増加の傾向を示した。図10にその平均値の変動を示したが、B群の100%以下の値に対して、3時間後102%と注射前と等しく、後は徐々に増加してゆき、24時間後には126%を示して明らかに増加する。

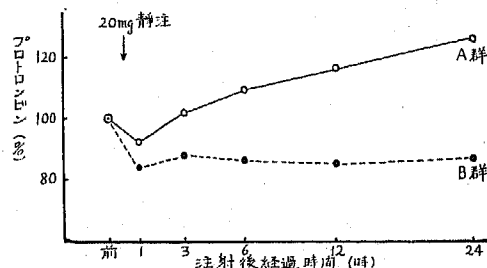
Owren 法によつて測定した結果を表19に、平均値の変化を図11のグラフに示すと、松岡一段法とは同じ傾向で増加し、24時間後の平均値はB群の90%に対して121%と増加が認められる。

## (4) 第Ⅴ因子

表20の如く、注射後対照と同じ傾向を示し、24時間後に注射前にもどる。平均値の変動は図12にみられるように、B群と同様の变化であり、24時間後のB群85%に対してA群101%とやや高値を示すが、注射前よ

表18 Prednisolone 20mg 静注による  
プロトロンビンの変動 (家兎)  
松岡一段法 (%)

		注射後経過時間					
		注射前	1時間後	3時間後	6時間後	12時間後	24時間後
A群	1	100	84	95	98	109	112
	2	100	88	102	110	116	135
	3	100	94	106	112	113	118
	4	100	94	98	108	118	122
	5	100	98	107	116	123	145
平均値		100	92	102	109	116	126
B群	1	100	88	98	90	94	92
	2	100	73	74	77	73	78
	3	100	92	93	92	88	90
平均値		100	84	88	86	85	87

図10 Prednisolone 20mg 静注による  
プロトロンビン (平均値) の変動  
松岡一段法 (%)表19 Prednisolone 20mg 静注によるプロトロン  
ビン (%) Owren 法 家兎

		注射前	1時間後	3時間後	6時間後	12時間後	24時間後
A群	1	100	98	96	95	106	115
	2	100	90	94	98	118	145
	3	100	92	90	105	108	122
	4	100	100	94	100	106	125
	5	100	96	106	108	128	100
平均値		100	95	98	101	113	121
B群	1	100	84	86	88	84	90
	2	100	88	83	86	78	86
	3	100	91	88	85	86	94
平均値		100	88	86	86	83	90

図11 Prednisolone 20mg静注時のプロトロンビン (Owren 法) 平均値の変動

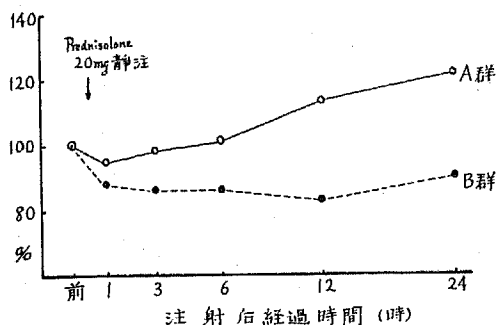
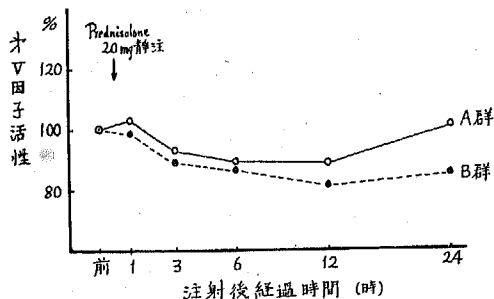


表20 Prednisolone 20mg静注による第Ⅴ因子 (家兎) %

		注射前	1時間後	3時間後	6時間後	12時間後	24時間後
A群	1	100	112	82	78	80	95
	2	100	105	85	88	82	93
	3	100	100	118	110	86	118
	4	100	102	88	80	92	103
	5	100	98	90	90	100	104
平均値		100	103	93	89	88	101
B群	1	100	110	108	96	84	104
	2	100	96	74	74	78	76
	3	100	90	84	92	80	84
平均値		100	99	89	87	81	85

図12 Prednisolone 静注による第Ⅴ因子 (平均値) の変動



り増加する傾向はみられない。

#### (5) 第Ⅶ因子

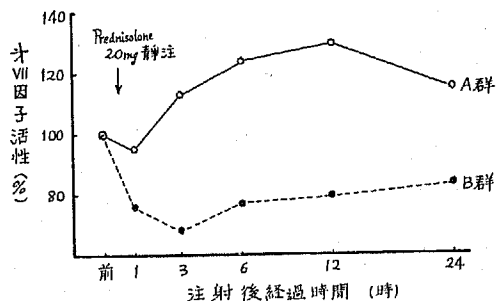
表21および図13に示す如く、第Ⅶ因子は著明に増加する。特に注射後6~12時間後の活性度は高値を示し、平均値でみると6時間後B群77%に対して124%、

12時間後ではB群79%に対して129%と増加し、24時間後もB群は83%を示すのにA群は115%となほ増加の傾向が続く。個々の例によつて最も高値を示すまでの経過時間に差がみられるが、概してプロトロンビンよりも早い時期に第Ⅶ因子活性の上昇することを示した。

表21 Prednisolone 20mg静注による第Ⅶ因子の変動 (家兎) %

		注射前	1時間後	3時間後	6時間後	12時間後	24時間後
A群	1	100	88	96	117	120	106
	2	100	86	135	130	107	102
	3	100	102	105	110	148	112
	4	100	90	98	104	134	116
	5	100	110	130	160	138	140
平均値		100	95	113	124	129	115
B群	1	100	76	64	86	94	90
	2	100	70	60	65	68	75
	3	100	82	78	80	76	86
平均値		100	76	68	77	79	83

図13 Prednisolone 20mg静注による第Ⅶ因子 (平均値) の変動



#### (6) トプ形成能

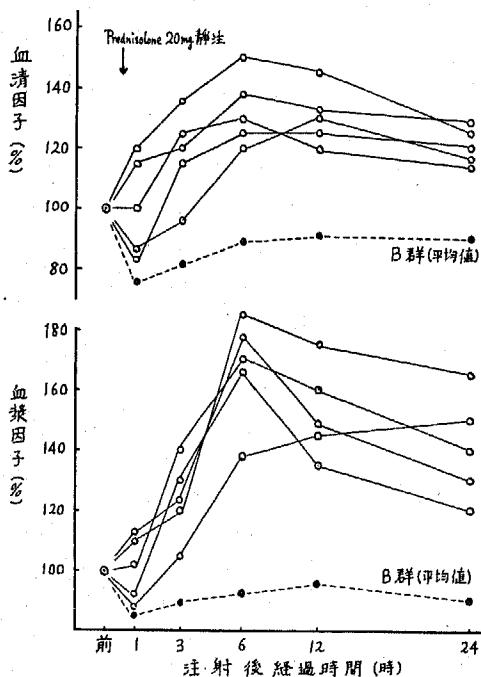
トプ最高活性度の変化を表22、図14に示した。血漿因子では1時間後に一部の例で対照の如く低下を認めしたが、3時間後にはA群全例注射前より増加し、6時間後に最高となり次第に下降するが、24時間後にもなほ高値を示した。平均値では6時間後に167%で最高を示し、24時間後にも139%である。

血清因子では血漿の場合と殆んど同様の経過をたどり、注射後次第に活性度は上昇し、6時間後に最も高値を示し、後やゝ低下する。平均値についてみると6時間後138%で最高となり24時間後も128%を示し

表 22 Prednisolone 20mg 静注による最高トプ活性度の変動 (%) 家兎

		注 射 後 経 過 時 間 (時)											
		注 射 前		1 時間後		3 時間後		5 時間後		12 時間後		24 時間後	
		血漿	血清	血漿	血清	血漿	血清	血漿	血清	血漿	血清	血漿	血清
A 群	1	100	100	88	83	105	115	138	125	145	125	150	125
	2	100	100	110	120	120	136	185	150	175	145	165	120
	3	100	100	114	86	122	94	178	125	148	130	120	117
	4	100	100	92	100	130	125	166	130	135	120	120	116
	5	100	100	102	115	140	120	170	138	160	132	140	128
平均 値		100	100	101	100	103	118	167	134	152	130	139	121
B 群	1	100	100	82	88	74	70	74	74	76	80	84	86
	2	100	100	80	84	108	87	112	82	108	81	90	82
	3	100	100	86	82	92	85	90	80	102	78	92	84
平均 値		100	100	83	85	91	81	92	79	95	80	89	84

図14 Prednisolone 20mg 静注によるトプ形成能 (家兎)



た。血漿、血清共増加の傾向は第Ⅳ因子の変化と平行し、静注後比較的短時間後に急激なトプ形成能の上昇をきたす。特に血漿因子の増加が著明であつた。

#### (7) ファイブリノーゲン量

両群家兎の注射前後の変化は表23に示す如く、注射後1～6時間では両群共注射前より減少し、12時間後

には注射前にもどり、24時間後にはやゝ増加を示すが対照のB群と同じ傾向にあり、Prednisolone 注射による影響は全くみられない。

表23 Prednisolone 20mg 静注によるフィブリノーゲンの変動 (mg/dl) 家兎

		注 射 後 経 過 時 間 (時)					
		注 射 前	1 時間後	3 時間後	6 時間後	12 時間後	24 時間後
A 群	1	334	273	323	262	302	401
	2	208	190	208	198	224	368
	3	241	223	292	220	241	377
	4	232	193	175	215	262	307
	5	269	327	262	230	266	410
平均 値		257	241	252	225	259	385
B 群	1	194	185	183	176	193	245
	2	345	238	327	327	384	426
	3	316	262	250	304	274	396
平均 値		285	228	253	269	284	356

#### C. 副腎摘除ラットにおける Prednisolone の血液凝固因子に及ぼす影響

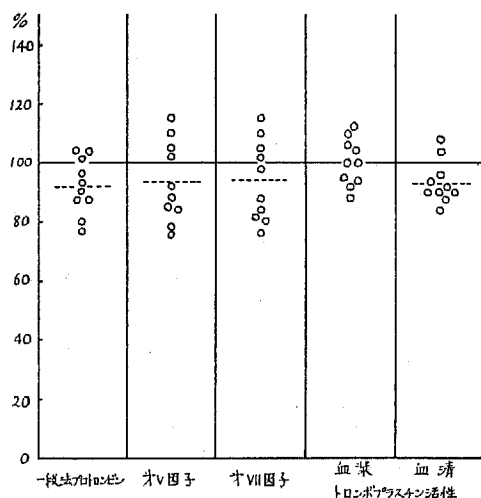
副腎摘除ラットに Prednisolone を注射して副腎皮質の影響を除外して凝固因子の変動を追究した。ラットには開腹手術、エーテル麻酔を施した為、これらの影響を考慮して予備的実験として、正常のA群を対照として開腹を行ったB群の凝固因子を測定し、又開腹

を行つたB群を対照として副腎摘除を行つたC群の各凝固因子を測定して、副腎摘除によつて凝固因子が如何なる変化を示すかを検討した。ついで副腎摘除ラットにPrednisoloneを注射したD群についてC群を対照として凝固因子を測定し、Prednisoloneの影響を観察した。各群ラット共途中で死亡したもの、或は採血時各検査に必要な血液量の得られなかつたものは除外した。

#### (1) 開腹によるラットの凝固因子の変動

A群を対照としてB群の凝固因子を測定し、開腹およびエーテル麻酔の影響を検討したが、B群には10匹を使用し、その変化を図15に示した。

図15 開腹によるラットの凝固因子の変動



松岡一段法によるプロトロンビンは78~104%の値を示し、平均値は92.4%でA群と大差ない。

第V因子は76~115%の間にあり、平均値は93.5%である。第VII因子では76~115%を示し、平均値は94%で共にプロトロンビン同様A群と変らない。

トブ形成試験を行うと、血漿因子は88~112%で、平均値は100.1%を示し、血清因子では84~108%で平均93.6%であつた。

総じて図15にみられる如く、特に開腹およびエーテル麻酔の影響は認められなかつた。

#### (2) ラットに於ける副腎摘除の血液凝固因子におよぼす影響

副腎摘除により凝固因子が如何なる変化を示すかを検討した。すなわちC群ラット15匹の内48時間後に採血し得た12匹についてB群を対照として凝固因子の測定を行つた。その結果を表24と図16に示した。

血漿プロトロンビン量：松岡一段法により測定し

た。全般に低下の傾向が著明で最も低下したものは27%、減少の軽度なものでも64%を示し、平均値は44%で副腎摘除によるプロトロンビンの減少が認められた。

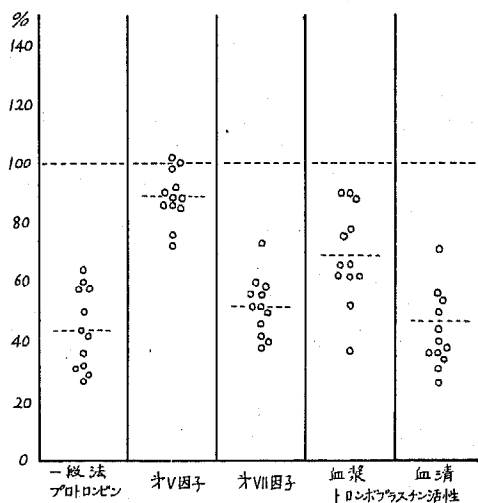
第V因子：図16に示す如く72~102%の間にあつて、12例中5例は90~102%で対照と大差なく、他の7例についても2例を除き著しい低下を示さず、平均値では89%となり、第V因子活性の低下は軽度である。

第VII因子：プロトロンビンと同じく低下の傾向が著

表24 副腎摘除ラットの凝固因子の変動

	一段法 プロトロンビン 法	第 V 因 子	第 VII 因 子	血漿 ト ブ 活 性	血清 ト ブ 活 性	フィ ブリ ノー ゲン
	%	%	%	%	%	(mg/dl)
1	44	98	56	66	56	370
2	60	102	58	37	36	458
3	58	86	52	62	26	380
4	27	72	42	62	31	433
5	32	76	38	78	34	482
6	29	88	50	90	71	364
7	31	85	73	90	36	364
8	64	86	60	88	40	410
9	58	100	52	66	44	385
10	36	88	40	52	50	370
11	50	90	46	76	54	466
12	42	92	56	62	38	412
平均値	44	89	52	69	47	408

図16 副腎摘除ラットの凝固因子



しい。73%と軽度の低下を示す1例を除き、他は38~60%の値を示した。平均値は52%で副腎摘除により第Ⅶ因子活性は著明に低下した。

トプ形成試験：血漿血清因子共対照より低値を示し最高活性度の低下を認めるが、血漿因子では10~20%の減少3例、20~40%の減少を示すもの7例で、他の2例は40%以上の減少で、平均値は69%となり血漿因子の減少は明らかであった。又血清因子では71%を示した1例を除けば26~56%であり、平均値は47%となり血漿因子よりも著しく減少し、測定した各凝固因子ではプロトロンビンと共に最も減少の傾向がみられた。

フィブリノーゲン量：後述するが全般に増加し、平均値は408mg/dlで、A、B群より高値を示した。

### (3) Prednisolone 注射による副腎摘除

#### ラットの凝固因子の変動

副腎摘除を行ったC群を対照として、副腎摘除後Prednisoloneを注射したD群の内、採血し得た17匹のラットについて同様の実験を行った。その結果を表25、図17に示した。

血漿プロトロンビン量：全例対照より高値を示し、

図17 副腎摘除ラットの凝固因子  
Prednisolone 投与群

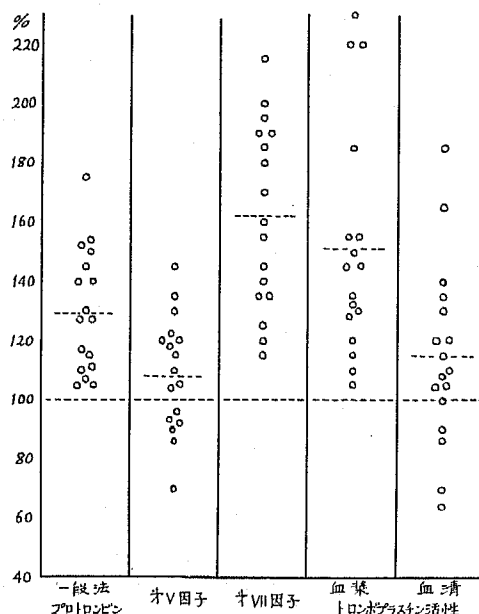


表25 副腎摘除ラットの凝固因子の変動

#### Prednisolone 投与群

	一般法 プロトロン ビン 法	第 Ⅴ 因 子	第 Ⅶ 因 子	血漿 ト プ 活 性	血 清 ト プ 活 性	フィ ブ リ ノー ゲ ン (mg/dl)
	%	%	%	%	%	
1	127	94	145	155	130	546
2	117	110	155	120	120	444
3	130	90	170	145	135	406
4	115	122	215	132	108	454
5	107	120	185	155	105	390
6	152	135	190	115	110	391
7	110	118	200	185	120	513
8	140	104	180	150	185	530
9	150	86	195	230	165	506
10	175	120	120	105	86	512
11	145	145	135	220	64	444
12	153	70	190	128	105	444
13	140	130	160	200	70	417
14	105	92	140	135	100	418
15	117	105	125	130	115	526
16	111	115	115	145	140	420
17	105	96	135	110	90	486
平均値	129	108	162	151	115	462

1例は175%と甚だしい高値となり、他の16例も105~153%の活性度を示した。平均値は129%となり、対照と比較して約30%の増加である。

第Ⅴ因子：17例中対照より高値を示すもの11例、低値を示すもの6例で、軽度の増加傾向が認められる。17例の平均活性度は108%と増加しているが、その動きは軽微である。

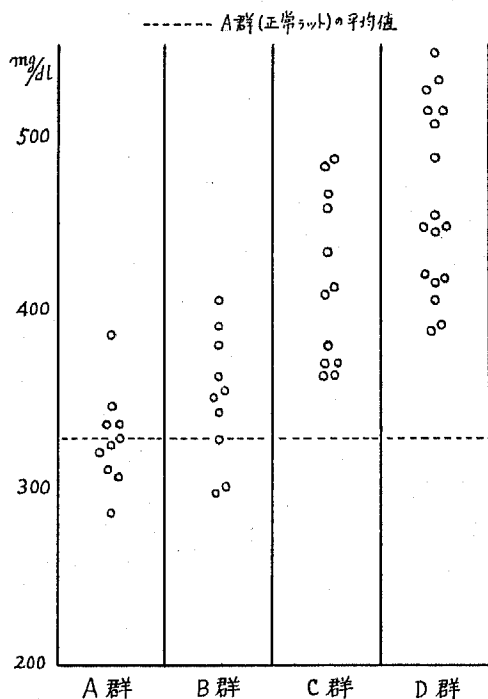
第Ⅶ因子：表25、図17に示した如く多数例で顕著な増加が認められ、17例中10例は150%以上の値を示した。平均値は162%となりこの実験で測定した各因子中でその増加が特に目立つた。

トプ形成能：血漿因子、血清因子共増加の傾向にあるが、血漿因子は全例対照より高値を示すのに反して、血清因子では対照と比較して不変或は低値を示すものも認められ、概して血漿トプ形成能の上昇が著しい。血漿因子は17例中4例は185~230%と甚だしい増加を示すが、他の13例は105~155%の範囲にある。平均値を求めると151%となり明らかに増加する事示した。血清トプ最高活性度では90~110%の範囲にあつて対照と大差ないもの6例、90%以下で軽度乍ら低下するもの3例、110%以上で増加の傾向にあると考えられるもの8例で、活性度の上昇を来すものが多かった。平均値は115%で血漿の場合に比べてその増加は軽度であった。

### (4) 各群ラットのフィブリノーゲン量

本実験に使用したA, B, C, Dの各群ラットのフィブリノーゲン量を図18に示した。正常ラットのA群平均値は329mg/dℓである。腹開を施したB群ではやや増加し、更に開腹して副腎摘除を加えたC群では増量し、手術的侵襲とはほぼ平行する如くである。しかし同じ副腎摘除のC, D群を比較すると、C群平均416mg/dℓにたいして、Prednisoloneを注射したD群は462mg/dℓと高値を示し、副腎摘除動物にPrednisoloneを注射するとフィブリノーゲンの増加が認められた。

図18 各群ラットのフィブリノーゲン量



#### D. 家兎における Indion の抗凝血作用 におよぼす Prednisolone の影響

Prednisolone 投与中の家兎に抗凝血薬 Indion を投与して凝固能低下におよぼす Prednisolone の影響を、Indion 単独投与群との二群についてプロトロンビン、第Ⅶ因子、トプ形成能を測定し比較検討した。家兎はA群5匹、B群7匹を用い、両群の凝固因子を測定した後、B群には2日目よりPrednisolone 1日10mgを15日間毎日経口投与し、5日目より両群にIndion 150mgを1日、翌日より100mgを5日間、50mgを3日間と9日間にわたって漸減し乍ら投与して、7日、9日、14日、20日後に上記各因子を測定した。各測定時共正常家兎を対照として用いたが、両群家兎の内、A群は全例実験終了まで生存したが、Prednisolone

と Indion を併用した群では10日後1匹、13日後2匹、15日後1匹と4例が死亡し、以後の各因子の測定が出来なかつた。剖検にて2例に胃腸出血を認めたが、他の2例では肉眼的出血部位は認められなかつた。

#### (1) 血漿プロトロンビン量

両群家兎の松岡一段法によるプロトロンビン値を表26に、平均値の変動を図19に示した。7日後においてはA群は30~43%, 平均36%であるが、B群では38~73%, 平均値53%で併用群のプロトロンビン低下が軽度である。9日後A群は14~44%, 平均25%に対して、B群は12~54%, 平均35%とA群より高値を示すが、A群より低値を示すものも認められる。14日後A群は27~36%, 平均値32%, B群は生存4例となり42~82%, 平均値59%で明らかにB群が高値を示した。20日後においてはA群72~102%, 平均値93%となり、B群では3例生存し、97~120%, 平均値107%で両群とも正常にもどつた。

表26 Prednisolone, Indione 併用による  
プロトロンビン (家兎)  
松岡一段法 (%)

		経過日数				
		1日	7日	9日	14日	20日
A群	1	93	43	22	27	84
	2	98	31	28	36	72
	3	123	36	44	33	100
	4	84	42	16	29	106
	5	122	30	14	34	105
平均値		104	36	25	32	93
B群	1	106	73	47	56	106
	2	102	53	37	—	—
	3	104	48	54	—	—
	4	100	40	30	—	—
	5	120	60	31	82	97
	6	94	38	12	42	—
	7	113	56	35	57	120
平均値		106	53	35	59	107

#### (2) 第Ⅶ因子

表27に第Ⅶ因子の変動を図19にその平均値を示した。初回測定では両群とも正常値を示すが、7日後A群は14~27%, 平均値19%, B群では16~43%, 平均値27%となり、A群の低下が著しい。9日後にはA群11~40%, 平均値26%, B群は20~80%で、平均値51

%とA群より高値を示し、Prednisolone 投与で低下し難いことを示した。14日後にはA群19~37%, 平均値24%, B群は29~75%, 平均値50%で、依然B群が高値を示し、20日後A群は43~85%, 平均値は64%でなほ正常家兎より低い値を示すが、B群では生存した3例は110~145%と対照より軽度の増加が認められ、Prednisolone は Indione による第Ⅶ因子の低下を阻止するかの如き結果を得た。

表27 Prednisolone, Indione 併用による第Ⅶ因子の変動 (%) 家兎

		経過日数				
		1日	7日	9日	14日	20日
A群	1	98	27	28	23	47
	2	103	15	11	20	43
	3	104	19	19	22	70
	4	102	14	30	19	85
	5	85	18	40	37	74
平均値		98	19	26	24	64
B群	1	110	43	60	29	110
	2	74	24	57	—	—
	3	84	17	54	—	—
	4	115	16	36	—	—
	5	98	36	52	52	145
	6	125	31	20	42	—
	7	90	24	80	75	125
平均値		98	27	51	50	127

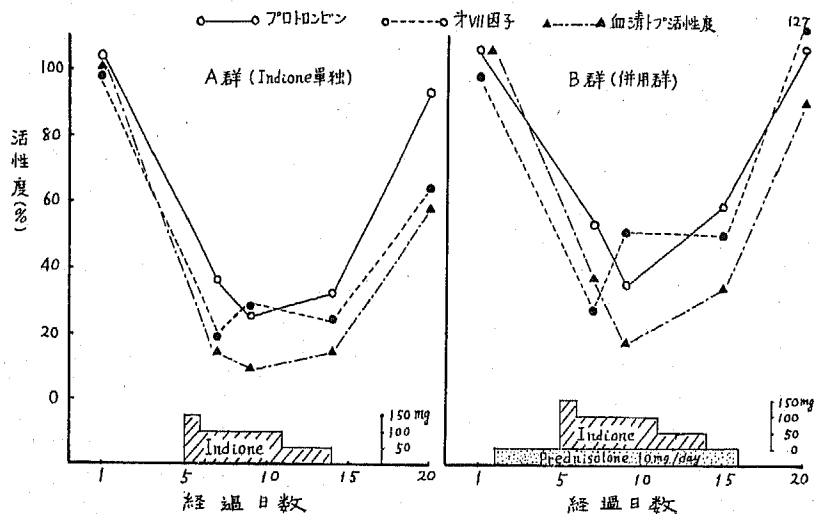
### (3) 血清トプ形成能

両群家兎の血清トプ最高活性度を表28に、平均値の変動を図19に示した。7日後A群は13~16%の範囲にあり、平均値15%と低下するが、B群は17~64%の値を示して、平均値37%と、明らかにB群が高値を示す。9日後A群は6~11%, 平均値9%と極度に低下し、B群は11~28%で平均値17%と同様にして併用群が高値を示す。14日後もA群は10~18%で平均値14%

表28 Prednisolone, Indione 併用による血清トプ活性度の変動 (家兎) %

		経過日数				
		1日	7日	9日	14日	20日
A群	1	100	16	10	12	36
	2	96	14	6	13	44
	3	113	16	9	18	30
	4	88	16	7	17	88
	5	117	13	11	10	90
平均値		103	15	9	14	58
B群	1	98	64	28	42	80
	2	125	62	18	—	—
	3	96	43	21	—	—
	4	116	30	11	—	—
	5	106	17	16	33	96
	6	110	20	11	35	—
	7	92	18	17	26	95
平均値		100	37	17	34	90

図19 Prednisolone, Indione 併用によるプロトロンビン, 第Ⅶ因子および血清トプ活性度の変化 (平均値) 家兎





であるが、B群は26~42%、平均値34%で依然高値を示し、使用薬剤投与中止後の20日の結果も、A群30~90%、平均値58%を示すに反してB群では80~96%、平均値90%で正常値にもどる。この結果 Prednisolone は Indion の血清トプ形成能低下を妨げ、又 Indion 中止後の正常化を促進するものと思われる。

この実験結果を総括すると、家兎における Prednisolone, Indion 併用によるプロトロンビン、第Ⅶ因子、血清トプ形成能の変化は明らかにB群で低下が軽度となり、抗凝血薬による血液凝固能低下を Prednisolone は阻止し、拮抗的に作用すると考えられる。

#### IV 総括ならびに考案

ACTH 或は Cortisone など脳下垂体副腎系ホルモンが临床上に用いられ、広くその卓効性が認められている。その反面種々なる副作用ないし合併症の報告も多い。特に血液凝固能と関連したものとしては、ACTH 或は Cortisone を使用中血栓塞栓症の発生した例を初めて報告したのは Cosgriff, Diefenbach および Vogt<sup>①</sup>であるが、彼らは凝固時間の短縮を確認し、Smith 氏<sup>②</sup>も同様の合併症を報じ、以来かゝる例が相次いで報告され<sup>③④⑤⑥⑦</sup>、又 Laudahn<sup>⑧</sup>は血液凝固因子の増加と Antithrombin II および III の上昇を観察し、血液凝固能亢進をその原因として指摘した。しかし Günther 氏<sup>⑨</sup>はこれら凝固因子の上昇は常に生ずるとは限らないといふ、Cosgriff<sup>①</sup>は血栓或は塞栓症の恐れある血液凝固能の変化を Hyperadrenalism のためとし、Chwalla<sup>②</sup>は肺塞栓症の剖検より病理解剖学的に Hyperadrenalism がかゝる合併症の頻度を高めることを指摘した。その後凝血学の進歩および副腎皮質ホルモン、特に Cortisone 類似的作用をもつ合成誘導体の出現により、これら薬剤の使用による凝血学的研究も種々見受けられ、本邦においても村上氏<sup>⑩</sup>、日高氏<sup>⑪⑫</sup>らの報告がある。

著者は合成副腎皮質ホルモン剤、Prednisolone を用いて血液凝固因子におよぼす影響を種々な方法によって研究したが、その実験結果を総括すると、全血凝固時間は Prednisolone 治療例の如く、軽度短縮の傾向もあるが、大量静脈注射直後では一過性の延長を示す場合もみられた。血小板数は明らかに増加するが、家兎に投与した場合の如く軽度増加又は殆んど不変のものもみられた。プロトロンビンは何れの投与方法によっても増加しており、静脈注射後の経過でも数時間後より増加の傾向を示した。第Ⅴ因子については何れの場合も著変なく、軽度増加をみたのは静注による場合のみであるが、第Ⅶ因子では経口投与は勿論、静注によ

つては短時間後にも著明な増加が認められた。動物実験でも同様であつた。トプ形成試験ではいずれの実験に於ても活性度の増大をきたし、特に血漿において著明であつた。フィブリノーゲン量では Prednisolone 治療例の如く減少することもあり、静注後の短時間の経過又は家兎に投与した場合の如く殆んど不変のこともあり、更に又副腎摘除ラットに注射すると増加の傾向を示した。

家兎を使用した Prednisolone と Indion との併用実験ではプロトロンビン、第Ⅶ因子、血清トプ形成能共 Prednisolone の前処置によつて抗凝血薬の作用は軽減され、Indion 中止後の回復も速かである。このことは Prednisolone が血液凝固能亢進に果す作用機序の一端を示したものと考えられる。

又ラットの副腎を摘除して、その凝固因子を検討すると、プロトロンビン、第Ⅶ因子、トプ形成能の著しい低下を認め、特にトプ形成試験で血清因子の減少が目立つた。これに反し第Ⅴ因子では他の因子の如く著しい変化はみられなかつた。ついで副腎摘除ラットに Prednisolone を注射すると、プロトロンビン、第Ⅶ因子、血漿トプ形成能の著明な上昇と血清トプ活性は軽度増加をきたしたが、第Ⅴ因子は殆んど変化を示さなかつた。

全血凝固時間については Cosgriff<sup>②</sup>, Smith<sup>③</sup>, Fischer<sup>④</sup> 或は Dreyfuss 氏<sup>⑤</sup>が大多数例に短縮を認めているが、各例一樣の変化でないことも報告している。著者の成績は Prednisolone 治療例で軽度の短縮を認めるが、何れも正常範囲内の変動であり、正常家兎への経口投与では投与中軽度乍ら延長の傾向がみられた。更に又ヒトおよび家兎に静注すると、1~3時間後に一過性ではあるが明らかに延長を示した。Smith<sup>③</sup>の Cortisone 使用例でも投与開始後間もなく凝固時間の延長する例もあり、彼は又 ACTH 20mg 筋注後4時間で循環血液中のヘパリンないしヘパリン様物質が増加し、これと平行して凝固時間の延長を認めている<sup>⑥</sup>。従つて他の諸因子の増加傾向とは必ずしも矛盾しないと考えられる。

副腎皮質ホルモン使用による血小板数の変化については、数多くの報告に接するが、増加するとしてももあり、影響されない或は又減少すると云うものもあり、対象とした症例も異なる。Jacobson<sup>⑦</sup>, Stefanini<sup>⑧</sup>, Nabarro<sup>⑨</sup>, Harrington<sup>⑩</sup>らをはじめ本邦では浅井氏<sup>⑪</sup>、小宮氏<sup>⑫</sup>、日高氏<sup>⑬</sup>らが紫斑病および白血病に用いて血小板数の増加を報告しているが、Lauridsen<sup>⑭</sup>は正常人に Cortisone を投与して一過性の血小板減少を認めている。Cosgriff<sup>②</sup>, Smith<sup>③</sup>,

Eisenmenger<sup>33</sup>, Finch<sup>35</sup>, Fischer<sup>34</sup>, および服部<sup>36</sup>らは肝疾患, リューマチ等の疾病に使用して血小板数は副腎皮質ホルモンに影響されぬとしている。著者が家兎に Prednisolone を2週間連続投与した場合の成績では, 徐々に増加して, 投与中止後1週間経ても投与前より高値を示し, 同じ家兎で20mg 1回静注によると1~3時間後に全例明らかに増加した。又各種疾患患者に40mg 静注した成績では, 1~3時間後著明に増加するが, その後減少して12時間後には注射前より減少を示したことは興味あることである。

次に血漿プロトロンビンに関しては Cosgriff<sup>23</sup>, Tseveren<sup>37</sup>, 服部<sup>36</sup>らによれば副腎皮質ホルモン投与により変化せず, Fischer<sup>34</sup>は一定の傾向を認めていない。又 Günther<sup>19</sup>ら, 村上<sup>20</sup>らは Cortisone 或は Prednisone を使用して増加することを報告している。しかし De Nicola<sup>38</sup>, 日高<sup>21</sup>は長期投与中プロトロンビン時間で一旦延長した後短縮する傾向を報告している。著者の成績では Prednisolone 治療例では投与中活性の増大をみ, 投与中止後もなほ多くの例で増加を保っており, Prednisolone 40mg 1回静注後でも増加の傾向を認めた。正常家兎に投与すると殆んど変化はみられないが, 家兎に静注すると注射6時間後より次第に増加することを示した。

副腎皮質ホルモンによる第Ⅴ因子の変化に関しては, De Nicola<sup>38</sup>, Günther u. Kiefer<sup>19</sup>, 更に又湯田<sup>40</sup>, 日高<sup>21</sup>の報告では活性の増大を認めているが, 何れもその変化は軽微であり, 著者の成績でも軽度の増加の認められたのは Prednisolone 静注を行った症例である。動物実験では殆んど変化はみられない。村上<sup>20</sup>も著しい増減を認めていない。

De Nicola<sup>38</sup>は Cortisone および ACTH 投与により第Ⅳ因子の増加は屢々みられる所見であるとしている。Laudahn<sup>18</sup>, Günther<sup>19</sup>ら<sup>19</sup>が Cortisone で, 日高<sup>21</sup>が家兎に Prednisolone を注射して著明な活性増大を報告した如く, 著者の成績でもプロトロンビン同様著しい増加を示し, 特に Prednisolone の静注による結果はヒトおよび家兎共顕著な増加を示し, 諸家の報告と一致する。

トプ形成能におよぼす副腎皮質ホルモン投与による影響については, 著者は Prednisolone 治療例においても, 又各種疾患患者に静注した場合にもトプ形成能の上昇を認めた。動物実験に於いては, 家兎経口投与では軽度の活性度の上昇を, 家兎静注では著明に増加する結果を得た。日高<sup>21</sup>は家兎に Prednisolone を注射してトプ形成能の増大を認め, 又白血病に用いて低下せるトプ形成能の正常化を報告しており, 著者の成

績もこれに一致する。なほ血漿因子と血清因子を比較すると, 血漿因子の増加が目立つた傾向であり, 日高<sup>21</sup>は Prednisolone 注射時の PTC および AHG 活性を検討し, 前者の増加が僅少なのに反して後者の著しい活性増大をきたすことを認めていることとも相通づる点であり, 副腎皮質ホルモンの作用機序の多様性を示すものと考えられる。

フィブリノーゲンについては従来 Eisenmenger<sup>34</sup>, Cosgriff<sup>19</sup>, Tseveren<sup>37</sup> u. Karol<sup>39</sup>らによれば副腎皮質ホルモンにより変化を受けないとしているが, Fletcher<sup>41</sup>, 日高<sup>21</sup>らは白血病に使用して減少を認めている。著者の成績では Prednisolone 治療例で減少の傾向を認めるが, 注射によつては動物実験でも副腎摘除動物の場合(後述)を除き, 有意の変化は認められなかつた。

次に副腎皮質ホルモンと抗凝血薬を併用するとき, 抗凝血薬による凝固能低下におよぼす副腎皮質ホルモンの影響に関する著者の成績は, プロトロンビン, 第Ⅶ因子, 血清トプ形成能の何れも Prednisolone 投与群では低下が軽度であり, 抗凝血薬投与中止後の回復も速かであつた。Chatterjea<sup>42</sup>は Cortisone 投与中抗凝血薬 Tromexan を増量しなければならなかつたことを報告しており, Cosgriff<sup>19</sup>も同様の事実を認め, その原因を endogen のヘパリンの減少によるとした。他方 Deutsch<sup>14</sup>は Cortisone 治療中抗凝血薬 Marcumar の量を減づる必要があつたとして, 併用による出血傾向の増強を報告している。著者の結果は追究した凝固因子の変動から Prednisolone は Indion に拮抗的に作用する事を示したが, 実験中 Indion 単独投与例は全例実験終了まで生存し得たのに, 併用群では約半数が中途で死亡し, 剖検にて肉眼的出血を認めた例もあり, 併用群にのみ出血死を認めた事は注目に値し, Deutsch<sup>14</sup>の云う出血傾向の助長も時として存在することを示すものと云える。この点に関して Perlick<sup>43</sup>は副腎皮質ホルモンによる Begleitsubstanz による biphasisch な作用であるといひ, Cauwenberge u. Jaques<sup>44</sup>は動物実験で Dicumarol と ACTH の併用により重篤且つ動揺し易い出血が起るが, Cortisone, DOCA の投与に Dicumarol を併用しても出血しないと報告している。いづれにしても著者の成績も含めて, これら薬剤の併用療法では時として思わぬ出血をみる危険性を示唆するものと云える。

先にも述べた如く, 副腎皮質ホルモン投与時の合併症として血栓塞栓症が問題とされ, かゝる合併症の生ずる血液凝固能の亢進の原因として, 副腎の果す役割

が論議されている。著者はラットの副腎を摘除して凝固因子を検討したが、副腎剥出により第Ⅴ因子を除き、プロトロンビン、第Ⅶ因子、トプ形成能の低下を認めた。ついで副腎摘除ラットに Prednisolone を注射して追究すると、副腎摘除によつて低下する各因子の明らかな活性上昇を示し、第Ⅴ因子では変動はみられなかつた。トプ形成能では血漿因子は副腎摘除により軽度低下するが、血清因子は著しい低下をみとめた。又副腎摘除後 Prednisolone を注射すると血漿因子は著明に増加するが血清因子の上昇は軽度にとどまる。従来この種の報告では Mogenson ら<sup>④</sup>は副腎摘除ラットに Dicumarol を投与し、副腎剥出がプロトロンビンの減少およびラットの生存率の低下をきたし、Cortisone 投与でこれが阻止されることを認めている。Cauwenberge<sup>⑤</sup>もほぼ同様の結果を報告している。Kramar<sup>⑥</sup>、Eichholz<sup>⑦</sup>はラットで副腎摘除により毛細血管抵抗の減弱を、これに Cortisone の投与を行つて毛細血管抵抗の増強する事を認めている。日高<sup>⑧</sup>も白血病に用いて血管抵抗の増強を報告している。しかしかくの如き副腎摘除動物での第Ⅴ因子、第Ⅶ因子、トプ形成能についての報告例はいまだみない。又フィブリノーゲンは著者の成績では副腎摘除後 Prednisolone 注射によつて増加している。Selye<sup>⑨</sup>は副腎摘除動物でフィブリノーゲンの増加を観察し、副腎皮質ホルモンがフィブリノーゲン代謝に関係深いことを指摘している。

以上著者は Prednisolone の血液凝固因子におよぼす影響を種々の方法によつて検討し、Prednisolone は血小板を含めて血液凝固因子活性の増大をきたすことを明らかにした。しかし各因子については、投与方法により或は投与量により、更に又投与時の各因子が正常か否かによつて、その変化を異にしており、副腎皮質機能との関係も深く、その作用機序の複雑性をみとめた。

## V 結 論

著者は Prednisolone の血液凝固因子におよぼす影響について、種々の方法で研究し、次の如き結果を得た。

(1) 各種疾患々者15例に投与し、その前後における凝固因子を測定すると、全血凝固時間は一定の傾向を示さず、プロトロンビンは松岡一段法、Owren 法共投与中特に増加を示し、中止後もなほ増加の傾向にある。第Ⅴ因子には著しい変化はなく、第Ⅶ因子は著明に増加し、中止後にも増加を認めた。トプ形成試験ではトプ形成能の上昇を示すが、特に血漿で著しい増

加を示すものが認められた。フィブリノーゲンは軽度乍ら減少を示した。

(2) 5名の患者に40mgを静脈注射して、注射後24時間まで凝固因子を追究すると、全血凝固時間は注射後軽度乍ら一過性の延長を示す他は殆んど変化なく、血小板数は注射後1～3時間で著明な増加を示し、12時間後には注射前より減少して24時間で元にもどる。

プロトロンビンは注射6時間後に明らかに増加し、24時間後にもほぼ同じ値を維持する。第Ⅴ因子は有意の変動は認められず、第Ⅶ因子は注射後3時間で急激な増加を示し、6時間後最高を示し、24時間後にもなほ著しい増加の傾向にある。トプ形成試験は血漿血清共注射後次第に増加し、6時間後に最高を示して後やゝ低下するが、24時間後も依然注射前より増加しており、特に血漿因子の増加が顕著であつた。フィブリノーゲン量には明らかな変化はみられなかつた。

(3) 家兎に5mgを2週間投与して、その前後の凝固因子を追究すると、血小板数で投与開始後徐々に増加し、14日後に最高となり、中止後もなほ投与前より増加しているのが認められたが、他の因子については一定の傾向を思わせる変化は示さなかつた。

(4) 家兎に20mgを1回静注して24時間まで経過を追つて凝固因子を追究すると、全血凝固時間は著しい変動を示さず、血小板数、プロトロンビン量、第Ⅶ因子、トプ形成試験で最高活性度が夫々増加したが、第Ⅴ因子、フィブリノーゲン量には殆んど変化はみられなかつた。この結果はヒトに40mg静注の時とはと同様で、トプ形成能も血漿でその上昇が特に著しかつた。

(5) 副腎摘除ラットにおける Prednisolone 注射による凝固因子の変動を検討したが、予備の実験に於けるエーテル麻醉下での開腹の影響は、凝固因子の変化としては何ら認められないし、又副腎摘除によつてはプロトロンビン、第Ⅶ因子、トプ形成能の著しい低下と、第Ⅴ因子の軽度の低下を認めた。

副腎を摘除したラットに Prednisolone を注射するとプロトロンビンは明らかに増加し、第Ⅶ因子および血漿トプ活性度の著しい増加を認めたが、血清トプ形成能は軽度の増加であり、第Ⅴ因子については有意の変動はみられなかつた。

予備実験を含めて各群ラットのフィブリノーゲン量を比較すると正常ラットより、開腹、副腎摘除と手術的侵襲に平行して増加するが、副腎摘除を行つたラットでは Prednisolone 注射群でやゝ高値を示すものが多数認められた。

(6) Prednisolone 投与中の家兎に抗凝血薬を投与するとプロトロンビン、第Ⅶ因子、血清トプ形成能

の低下は軽度となり、又プロトロンビン、第Ⅶ因子では、抗凝血漿中止後の回復も速かであり、Prednisolone は抗凝血漿に拮抗的作用を示したが、併用群中には実験途中で死亡するものが約半数に達したのに、抗凝血漿単独投与群では死亡例はみられなかつた。

本論文の要旨は第24、および25回日本血液学会総会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った恩師松岡松三教授に深甚の謝意を表し、御助言を忝うした当内科小野儀太郎講師、古田精市博士をはじめ教室員各位に深謝する。

### 文 献

- ①Cosgriff, S. W. et al., : J. Amer. Med. Asoci. 147, 924, 1951
- ②Chwalla, R., : I Internat. Tagung, Thrombose-Embolie S. 475, Benno Schwabe & Co., Basel 1954
- ③Lee, R. I. and White, P. P., : Amer. J. Med. Sci. 145, 1913.
- ④Rees, H. M. & Ecker, E. E., : J. A. M. A. 80, 621, 1923
- ⑤松岡松三：質疑応答集 一般診断治療篇 診断 256頁 中外医学社
- ⑥Owren, P. A., : Scand. J. Clin. & Lab. Invest 1, 81, 1941
- ⑦萩原洋三：信州医誌 6, 252, 1957
- ⑧Koller, F. et al., : Acta Haemat. 3, 1, 1951
- ⑨Douglas, A. S. and Biggs, R., : J. Clin. Path. 6, 23, 1953
- ⑩松岡松三：内分泌と代謝 1, 148, 1958
- ⑪松岡松三・他：臨床検査 2, 61, 1958
- ⑫Cosgriff, S. W. et al., : Amer. J. Med. 9, 752, 1950
- ⑬Smith, R. W. et al., : Science. 112, 295, 1950
- ⑭Gross, R. et al., : Klin. Wschr. 34, 1117, 1956
- ⑮Russek, H. I. et al., : Amer. Heart. J. 47, 653, 1954
- ⑯Adlersberg, D. et al., : J. Amer. Med. Asoci. 159, 1731, 1955
- ⑰Siegenthaler, W. et al., : Throm. et Diath. Haem. 3, 625, 1959
- ⑱Laudahn, G., : Ärztl. Wschr. 10, 48, 1105, 1955
- ⑲Günther, D. G. et al., : Med. Klinik. Berl. 51, 1633, 1956
- ⑳村上元孝・他：日本臨床 16, 157, 1958
- ㉑日高元治：名古屋医誌 83, 53, 1960
- ㉒日高元治：名古屋医誌 83, 73, 1960
- ㉓Cosgriff, S. W. et al., : Amer. J. Med. 9, 752, 1950
- ㉔Fischer, F. et al., : Acta. Med. Scand. 149, 179, 1954
- ㉕Dreyfuss, F. et al., : J. Lab. Clin. Med. 51, 530, 1958.
- ㉖Smith, R. W. et al., : Kongr. zbl. inn. Med. 134, 81, 1952
- ㉗Jacobson, B. M. et al., : New Engl. J. Med. 246, 249, 1952
- ㉘Stefanini, M. et al., : New Engl. J. Med. 254, 313, 1956
- ㉙Nabarro, J. D. N. et al., : Lancet 2, 993, 1955
- ㉚Harrington, J. W. et al., : Metabolism. 7, 543, 1958
- ㉛浅井紀一・他：日内分泌総会 1955
- ㉜小宮悦三：診断と治療 45, 1, 1957
- ㉝Lauridsen, J. et al., : Proc. Soci. Exp. Biol. Med., 79, 709, 1952
- ㉞Eisenmenger, W. J. et al., : Amer. J. Med., 13, 27, 1952
- ㉟Finch, S. C. et al., : Blood, 6, 1034, 1951
- ㊱服部龍夫：外科 21, 226, 1959
- ㊲Tseverenis, H. et al., : Rev. Haemat., 8, 263, 1953
- ㊳De Nicola, P., : G. Clin. Med. 35, 7, 1954
- ㊴De Nicola, P., : Schweiz. Med. Wschr. 84, 835, 1954
- ㊵湯田好一・他：日内会誌 47, 512, 1958
- ㊶Fletcher, A. A., : J. Clin. Invest. 31, 561, 1952
- ㊷Chatterjea, J. B., : Brit. Med. J. 4891, 790, 1954
- ㊸Cosgriff, S. W. et al., : Kongr. zbl. inn. Med. 134, 82, 1952
- ㊹Deutsch, E., : Klin. Med. 9, 49, 1954
- ㊺Perlick, E. et al., : Zschr. inn. Med. 9, 181, 1954.
- ㊻Cauwenberge, H. van. et al., : The Canad. Med. Asoci. J. 179, 536, 1958
- ㊼Mogenson, G. J. et al., : Canad. J. Biochem. and Physiol. 36, 5, 1958
- ㊽Kramer, J. et al., : Endocrinology, 52, 453, 1953
- ㊾Eichholz, F. et al., : Arch. Int. de Pharm. et Therape. 86, 407, 1951.
- ㊿Selye, H. et al., : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73, 611, 1950