

# プロトロンビンおよび不安定因子に関する研究

## IV. プロトロンビンおよび不安定因子の消費におよぼす諸種薬剤の影響

昭和33年3月8日 受付

信州大学医学部松岡内科教室 (指導: 松岡三三教授)

萩原 洋三

### 緒言

既に松岡教授<sup>①</sup>に依つて報告されたように、プロトロンビンの消費試験は血液凝固の過程を客観的に知る一つの方法であると共に、プロトロンビンおよび不安定因子の消費の亢進は凝固能の亢進を、消費の低下は凝固能の低下を意味するものと考えられている。

輸血, Vitamin K, Clauden, AC-17 は出血性素因を有する疾患に使用することにより、その効果を期待することが出来る事が知られている。又、近時種々の抗生物質の使用が増加するにつれて、Sartori<sup>②</sup>はPanicillin, Streptomycinが凝固を促進し、その使用が血栓症の発生に関係があるといっている。最近本

邦に於ても血栓症が増加の傾向にあり、之等に對し種々の抗凝固剤の治療が行われるようになり相当の効果が認められている<sup>③④</sup>。

著者は前報<sup>⑤</sup>に於て、健康者並に各種疾患のプロ

図1の1

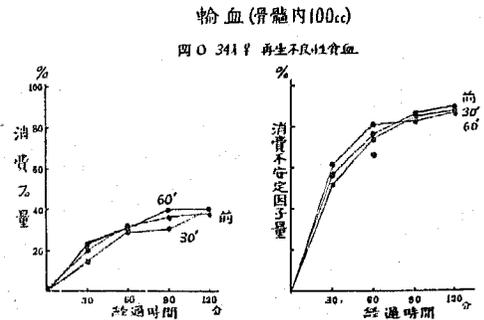


図1の2

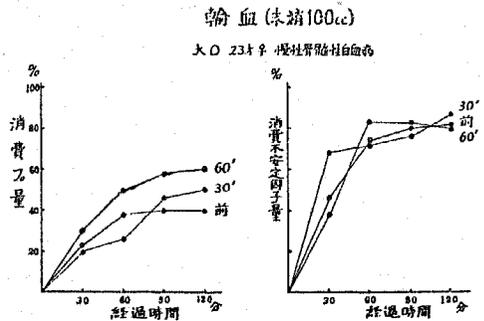


図1の3

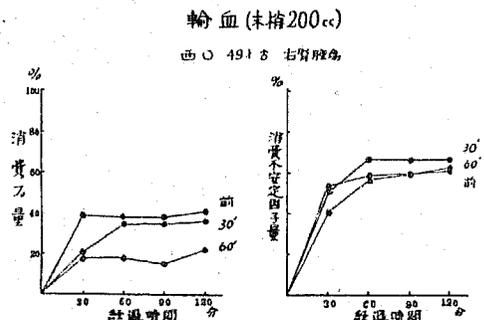


表1 輸血の影響

症 例	輸 血		経過時間による消費量			
			採血後30分	60分	90分	120分
1. 岡○36♀ 再生不良性貧血 骨髓輸血 100c.c.	前	プ %	20	32	36	38
		L.f. %	57	76	87	90
	后30分	プ %	15	29	30	40
		L.f. %	52	74	85	88
	后60分	プ %	23	31	40	40
		L.f. %	61	81	83	87
2. 大○23♀ 慢性骨髓性白血病 末梢輸血 100c.c.	前	プ %	23	38	40	40
		L.f. %	46	74	80	82
	后30分	プ %	20	26	46	50
		L.f. %	68	72	76	87
	后60分	プ %	30	50	58	60
		L.f. %	38	83	83	80
3. 西○49♂ 右腎腫瘍 末梢輸血 200c.c.	前	プ %	39	38	38	41
		L.f. %	53	59	60	62
	后30分	プ %	21	35	35	36
		L.f. %	51	67	67	67
	后60分	プ %	18	18	15	22
		L.f. %	41	57	60	63

(註) プはプロトロンビン量, L.f.は不安定因子量の略, 以下同じ。

トロンビンおよび不安定因子の消費について報告したが、今回は輸血, Vitamin K, Clauden, AC-17 (Adrenochrom) 等の止血作用, Penicillin, Streptomycin 等の抗生物質使用と血栓々塞症発生との関係, 抗凝固剤 Phenylindandione の作用機序を解明する目的で、これらの薬剤のプロトロンビンおよび不安定因子の消費に及ぼす影響について検討したので報告する。

実験方法並に実験材料

プロトロンビンおよび不安定因子の消費試験は前

表 2 Vitamin K の影響 (カチーフ 50mg)

症 例	注 射		経過時間による消費量			
			採血後 30分	60分	90分	120分
1. 塩〇36♂ 急性肝炎	前	プ %	19	28	29	41
		L.f. %	49	65	73	79
	后30分	プ %	22	35	45	47
		L.f. %	54	63	77	77
	后60分	プ %	38	54	61	62
		L.f. %	44	61	80	81
	后8時	プ %	63	76	77	78
		L.f. %	74	81	86	90
2. 林 23♂ 胆 石 症	前	プ %	62	69	71	73
		L.f. %	79	87	87	88
	后30分	プ %	65	69	68	69
		L.f. %	74	87	89	89
	后60分	プ %	70	81	82	82
		L.f. %	85	91	95	95
	后8時	プ %	79	87	89	89
		L.f. %	87	95	100	100
3. 長〇48♂ 肝 癌	前	プ %	18	27	32	37
		L.f. %	67	82	87	94
	后30分	プ %	20	22	28	33
		L.f. %	63	77	86	87
	后60分	プ %	30	33	41	39
		L.f. %	60	83	87	93
	后8時	プ %	17	36	38	44
		L.f. %	72	79	84	93
4. 田〇38♀ 紫 斑 病	前	プ %	51	60	72	76
		L.f. %	4	23	39	47
	后30分	プ %	44	61	70	78
		L.f. %	13	24	39	45
	后60分	プ %	41	55	64	73
		L.f. %	15	26	36	48
	后8時	プ %	50	61	70	74
		L.f. %	26	32	41	49

図 2 の 1

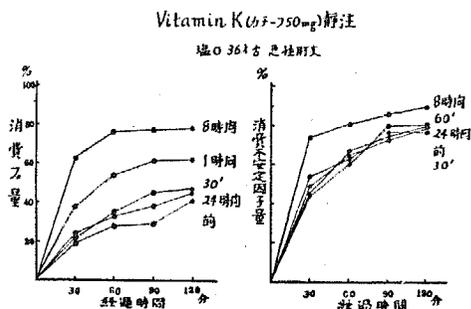


図 2 の 2

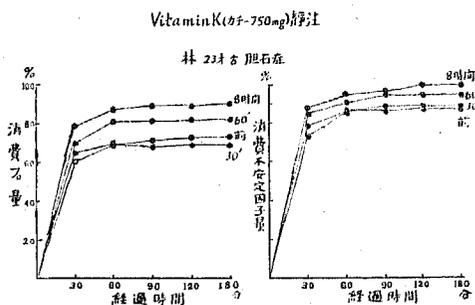


図 2 の 3

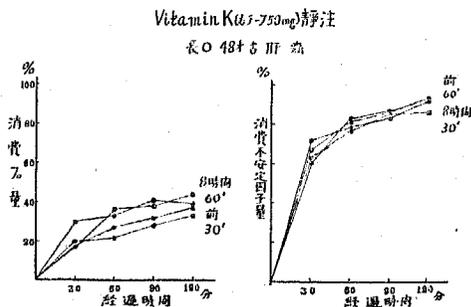
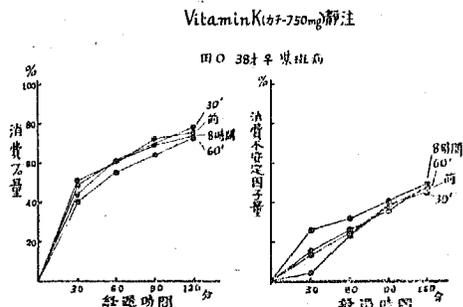


図 2 の 4



報<sup>⑥</sup>の方法に従つて実施して消費量(%)を求めた。

実験材料は輸血, Vitamin K, AC-17 (Adrenochrom), Clauden, Penicillin, Streptomycin および Phenylindandione を使用した患者について, その処置前後の消費状況を比較検討した。

実験成績

(1) 輸血の影響

再生不良性貧血, 慢性骨髄性白血病および右腎臓腫瘍で低色素性貧血を伴った患者各1例の計3例に輸血を実施し, 輸血前, 輸血後30分, 60分の血液についてプロトロンビンおよび不安定因子の消費量を経時的に測定した。その成績は表1および図1に示した如く, 慢性白血病の1例においてプロトロンビン消費は亢進し, 右腎臓腫瘍では200c.c.の末梢輸血では却つて消費不良を示し, 再生不良性貧血の骨髄内輸血では変化を認めなかつた。不安定因子の消費では殆んど影響を見なかつた。

(2) Vitamin Kの影響

急性肝炎, 肝癌, 胆石症および紫斑病各1例の計4例にカチーフ50mg 静注し, 30分, 1時間, 8時間および24時間後の消費を, 使用前と比較した成績は表2および図2に示した。

急性肝炎および胆石症では8時間後にプロトロンビン

表3 AC-17の影響

症 例	注 射		経過時間による消費量			
			採血後 30分	60分	90分	120分
丸O 28♀ Schönlein-Henoch氏 紫斑病 AC-17 毎日 10mg 注	前	プ %	23	27	41	45
		L.f. %	41	55	60	64
	后 3日	プ %	61	76	77	77
		L.f. %	48	84	82	92
	后 6日	プ %	65	68	71	72
		L.f. %	50	86	91	92

図3

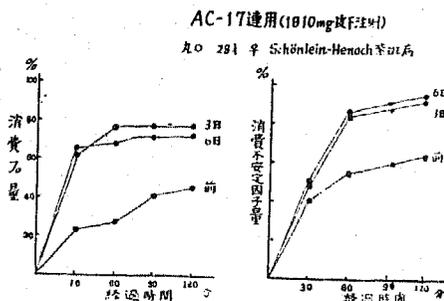


表4 Claudenの影響

症 例	注 射		経過時間による消費量			
			採血後 30分	60分	90分	120分
1. 片O 16♀ 血小板減少性 紫斑病 Clauden 20c.c. 静脈内注射	前	プ %	31	47	52	52
		L.f. %	39	57	60	60
	后 30分	プ %	48	71	76	77
		L.f. %	49	73	78	82
	后 60分	プ %	53	63	68	73
		L.f. %	57	71	78	77
后 120分	プ %	59	69	72	73	
	L.f. %	46	67	74	74	
2. 佐O 35♂ 健康者 Clauden 20c.c. 筋肉内注射	前	プ %	25	72	79	80
		L.f. %	28	82	92	92
	后 30分	プ %	36	84	85	86
		L.f. %	60	81	93	93
	后 60分	プ %	62	77	84	86
		L.f. %	55	70	92	93

図4の1

Clauden 20cc 筋注

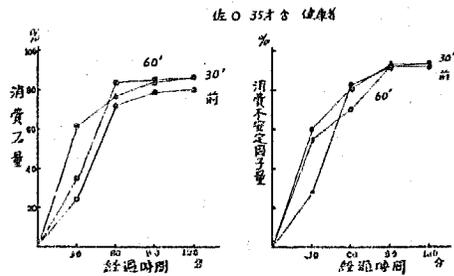
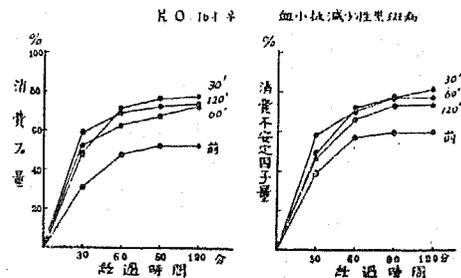


図4の2

Clauden 20cc 静注



ンおよび不安定因子の消費は亢進し, 肝癌では若干のプロトロンビン消費の亢進を示したが, 不安定因子には影響を認めなかつた。紫斑病では Vitamin K は全く影響を示さなかつた。

(3) AC-17 (Adrenochrom) の影響

Schönlein-Henoch 氏紫斑病の1例に AC-17 を10 mg 宛毎日皮下注射し, 3, 6 日目に症状の改善と共に消費の促進を認めた。その成績は第3表及び図3の如くである。

(4) Clauden の影響

Clauden<sup>⑦</sup> は肺臓より抽出した組織トロンボプラスチン様物質で独逸で作られた製剤であるが, その20 c. c. を血小板減少性紫斑病および健康者に注射し, 注射後30分, 60分および120分の消費試験の成績は表4および図4に示した。両例共プロトロンビンの消費は亢進し, 殊に紫斑病例では著明な改善を認め, 不安定因子もこれと平行した。

(5) 抗生物質の影響

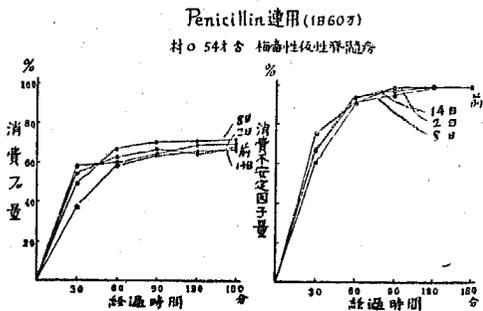
Penicillin, Streptomycin の運用によつて消費が促進する傾向を表5, 6および図5, 6に示した。すなわち

表5の1 Penicillin の影響

村○ 54歳 梅毒性仮性脊髄癆 (毎日 60万筋注)

		経過時間による消費量				
		採血后 30分	60分	90分	120分	180分
前	プ %	38	59	64	66	67
	L.f. %	67	94	98	100	100
2 日	プ %	58	60	64	69	70
	L.f. %	61	91	99	100	100
8 日	プ %	49	67	70	71	72
	L.f. %	75	92	95	100	100
14 日	プ %	54	63	67	65	67
	L.f. %	68	94	99	100	100
25 日	プ %	47	57	65	68	72
	L.f. %	67	89	95	100	100
30 日	プ %	45	63	95	69	69
	L.f. %	61	89	100	100	100

図5の1



Penicillin は梅毒性仮性脊髄癆に毎日60万単位, 気管支肺炎に240万単位を運用, Streptomycin は肺結核2例, 結核性腹膜炎及び肋膜炎各1例に毎日0.5g運用し, すべて運用によつて消費が若干ではあるが促進される傾向を認めた。

(6) Phenylindandione の影響

抗凝固剤 Phenylindandione を心筋梗塞症, 冠不全, 脳血栓症および静脈血栓症各1例の計4例に授与し, 松岡1段法によるプロトロンビン時間の延長した時に消費試験を行い, これを使用前と比較した成績は表7および図7に示した。各例共 Phenylindandione 使用後はプロトロンビンおよび不安定因子の消費は著明に低下した。

総括並に考按

出血傾向を有する患者に輸血, Vitamin K, Clauden および AC-17 (Adrenochrom) の有効な事が認められ, その作用機序についても種々研究されている。著者は血液凝固を知る客観的な方法の一つである<sup>①</sup>プロトロンビンおよび不安定因子の消費試験によつて, そ

表5の2 山○ 20歳 気管支肺炎 (毎日 240万筋注)

		経過時間による消費量			
		採血后 30分	60分	90分	120分
前	プ %	61	78	81	82
	L.f. %	32	70	90	95
2 日	プ %	57	81	85	84
	L.f. %	48	60	95	100
7 日	プ %	65	73	84	86
	L.f. %	56	70	89	89
14 日	プ %	54	68	75	78
	L.f. %	42	71	88	100
21 日	プ %	67	88	88	90
	L.f. %	32	71	92	97

図5の2

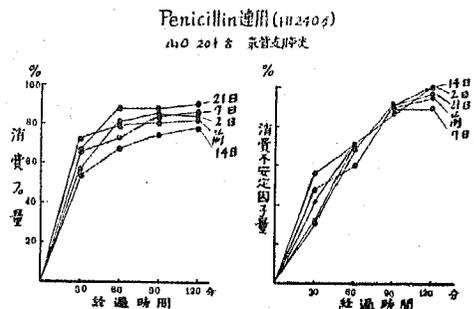
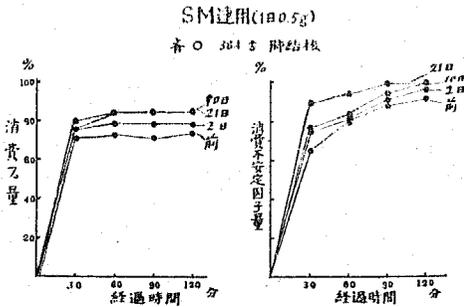


表6の1 Streptomycin の影響  
 齊○ 38♂ 肺結核  
 (毎日 0.5g 筋注)

		経過時間による消費量			
		採血后 30分	60分	90分	120分
前	ブ %	7	73	71	74
	L.f. %	65	80	88	92
2 日	ブ %	76	79	79	79
	L.f. %	75	81	92	97
5 日	ブ %	76	76	76	84
	L.f. %	80	79	95	100
10 日	ブ %	75	85	85	85
	L.f. %	76	84	95	100
14 日	ブ %	82	84	84	86
	L.f. %	85	92	95	100
21 日	ブ %	80	84	85	85
	L.f. %	90	95	100	100
28 日	ブ %	85	88	88	88
	L.f. %	85	92	100	100

図6の1



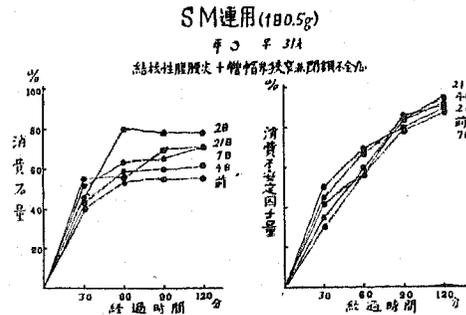
の作用機序を知る目的で輸血3例, Vitamin K 4例, Clauden 2例および AC-17 1例の患者について検索した。輸血は各種の凝固因子の補給の目的で, 貧血ある患者を対照として行い, 慢性骨髄性白血病患者の1例ではプロトロンビンの消費は相当に充進したが, 右腎腫瘍の低色素性貧血の例では却つて不良となつた。改善された1例は減少している凝固因子の補給によつて消費の充進を見た事が想像されるが, 輸血によつて却つて消費不良を認めた事は興味ある事で, 最近輸血が大量に, 又反覆される事による副作用が目されて来た事と考え合せ今後の研究により解明される可き点と考える。

Vitamin K の作用機序については既に多くの報告を見, 松岡教授等<sup>④</sup>によれば Vitamin K の使用は肝疾患時プロトロンビンおよび安定因子の増加を見るもの

表6の2 平○ 31♀ 結核性腹膜炎兼僧帽  
 弁膜症  
 (毎日 0.5g 筋注)

		経過時間による消費量			
		採血后 30分	60分	90分	120分
前	ブ %	40	53	55	55
	L.f. %	30	56	78	88
2 日	ブ %	46	80	78	78
	L.f. %	42	56	86	91
4 日	ブ %	43	59	60	61
	L.f. %	35	60	84	92
7 日	ブ %	52	60	65	70
	L.f. %	50	69	80	90
21 日	ブ %	55	56	69	70
	L.f. %	45	67	84	95

図6の2



が多く, その作用は5~10時間で最高である事が報告されている。著者は胆石症, 肝癌および急性肝炎の肝疾患3例ならびに紫斑病1例に Vitamin K としてカチーフ 50mg を静注し, 注射後30分, 60分および8時間に消費試験を行い, 肝疾患では消費の著明な充進を認めたが, 紫斑病では変化を認めなかつた。すなわち紫斑病の消費不良は Vitamin K の不足によるものではないので, その授与で消費の充進を見ないのは当然と考えられるが, 肝疾患に Vitamin K を授与すれば, 種々の凝固因子の増加を来し消費の充進を見るものと考えられる。

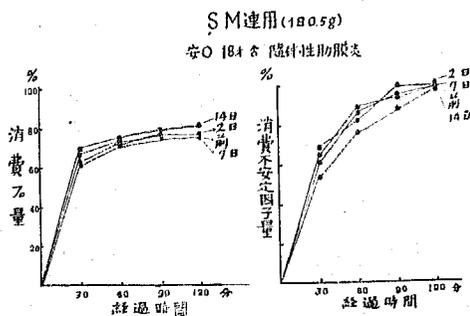
AC-17(Adrenochrom)は血管透過性修正ないしは血管抵抗性増強の目的で, 血管異常を有する場合の止血剤として使用される<sup>⑤</sup>が, 著者の実験では Schönlein-Henoch 氏紫斑病に毎日 10mg, 皮下注射し 3日および 6日目の消費は使用前に比し著明な充進を認めた。

Clauden は肺組織より抽出した組織トロンボプラスチン製剤でトロンボプラスチン補給がその作用である

表6の3 安O 18♂ 随伴性肋膜炎(左)  
(毎日 0.5g 筋注)

		経過時間による消費量			
		採血后 30分	60分	90分	120分
前	プ %	67	74	75	75
	L.f. %	61	87	96	100
2 日	プ %	64	73	77	76
	L.f. %	69	83	100	100
7 日	プ %	62	71	75	75
	L.f. %	66	89	95	100
14 日	プ %	70	74	79	81
	L.f. %	54	77	89	100
21 日	プ %	63	69	74	73
	L.f. %	62	81	88	98

図6の3



が⑦, 血小板減少性紫斑病および健康者に使用して消費の促進を見た。之は Clauden の作用から当然予想される事である。Clauden の作用は30分で最高となり, 120分でも僅かに低下するだけで, その作用は未だ持続していた。

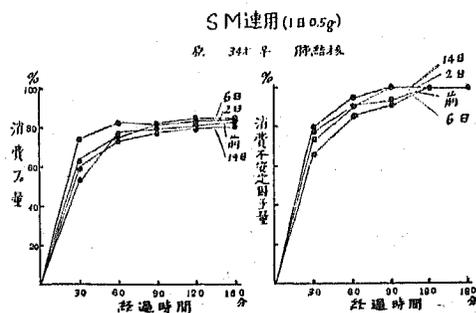
最近本邦でも外国と同様に血栓々塞症の増加が目目され, その原因の一端として抗生物質の使用の増加が関係していると言われている。②③事実, 抗生物質の使用によりプロトロンビン時間, 凝固時間の短縮を来たす事が報告されている。④著者はPenicillinおよびStreptomycinの運用によりプロトロンビンおよび不安定因子の消費の変化を追求し, 若干ながら消費の促進する傾向のある事を認めた。

血栓々塞症に対しては, 各種の抗凝固剤が使用されてその効果が認められ, Phenylindandioneの凝血学的研究は教室で既に発表した<sup>④</sup>, 著者はその使用によつて消費に如何なる影響を及ぼすかを検索した。Dicumarolによる消費について M. Stefanini et al<sup>⑤</sup>はプロトロンビンは特に悪くないが, 不安定因子の

表6の4 原 34♀ 肺結核  
(毎日 0.5g 筋注)

		経過時間による消費量				
		採血后 30分	60分	90分	120分	180分
前	プ %	53	77	79	80	82
	L.f. %	78	91	94	100	100
2 日	プ %	74	82	81	82	82
	L.f. %	66	89	100	100	100
4 日	プ %	71	78	79	79	79
	L.f. %	58	93	95	100	100
6 日	プ %	63	76	82	84	84
	L.f. %	65	86	91	100	100
10 日	プ %	44	62	69	77	80
	L.f. %	66	90	93	100	100
14 日	プ %	59	73	77	79	80
	L.f. %	80	95	100	100	100
18 日	プ %	63	70	82	81	81
	L.f. %	59	100	95	100	100
25 日	プ %	59	69	78	81	82
	L.f. %	73	91	95	100	100
30 日	プ %	59	80	79	79	78
	L.f. %	85	90	100	100	100

図6の4



消費の不良を認める事を報告し, A. S. Douglas<sup>⑩</sup>は Phenylindandione により不安定因子の消費が全く見られないと言っている。著者の成績では4例に Phenylindandione を授与し, プロトロンビン値が32~26%に減少した時に, プロトロンビンおよび不安定因子共に著明に消費の不良を認めた。不安定因子の消費に関しては Stefanini および Douglas の成績と一致したが, プロトロンビンに関しては反対の結果を得た。

結論

各種治療に際しプロトロンビンおよび不安定因子の消費試験を実施し, その治療前後を比較し次の結論を得た。

表7 Phenylindandione の影響

症 例			経過時間による消費量				
			30分	60分	90分	120分	180分
1. 石○ 63♀ 静脉血栓症 總量200mg	前	ブ %	68	69	73	76	79
		L.f. %	47	87	95	100	100
	後	ブ %	28	34	38	44	41
		L.f. %	8	24	32	35	41
2. 水○ 55♂ 脳血栓症 總量350mg	前	ブ %	47	59	67	68	68
		L.f. %	73	92	93	100	100
	後	ブ %	17	23	30	33	33
		L.f. %	19	32	52	55	57
3. 酒○ 59♂ 冠不全 總量250mg	前	ブ %	20	67	70	83	84
		L.f. %	61	78	92	100	100
	後	ブ %	23	25	42	46	46
		L.f. %	7	40	53	60	60
4. 宮○ 71♂ 心筋梗塞 總量200mg	前	ブ %	40	59	60	60	62
		L.f. %	86	93	94	96	98
	後	ブ %	22	44	53	56	56
		L.f. %	10	34	47	47	44

1) 輸血により3例中1例にプロトロンビンの消費の改善を見たが、1例には却つて悪化を見た不安定因子の消費は3例共著明な変化を示さなかつた。

2) Vitamin K を使用した4例中、肝炎、胆石症の2例ではプロトロンビンおよび不安定因子の消費は著明に改善され、肝痛ではプロトロンビンは軽度の改善を示したが、紫斑病例では変化がなかつた。

3) AC-17 (Adrenochrom) は Schönlein-Henoch 氏紫斑病の1例でプロトロンビンおよび不安定因子の消費の著明な改善を示した。

4) Clauden は血小板減少性紫斑病例で消費の改善を見、又健康者例でも促進の傾向を示した。

5) Penicillin および Streptomycin の連用によつてプロトロンビンおよび不安定因子の消費は若干促進する。

6) 抗凝固剤 Phenylindandione 投与でプロトロンビン時間の延長した時は消費は極めて不良となる。

稿を終るに当り御指導と御校閲を頂いた恩師松岡松三教授に深甚の謝意を捧げます。

尚本論文の要旨は昭和32年6月30日、第20回内科学会信越地方会で発表した。

文 献

- ①松岡松三：日血会誌，19：495，昭31。
- ②C. Sartori：Internal Conference on Thrombosis and Embolism, p. 567, Basel, 1954。
- ③松岡松三：綜合医学，13：

図7の1

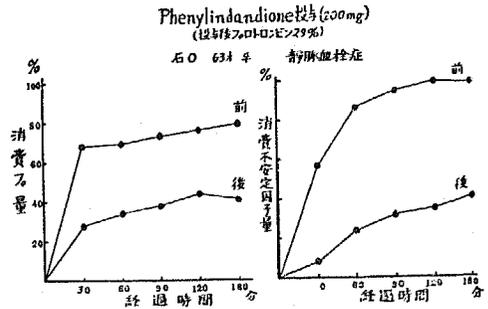


図7の2

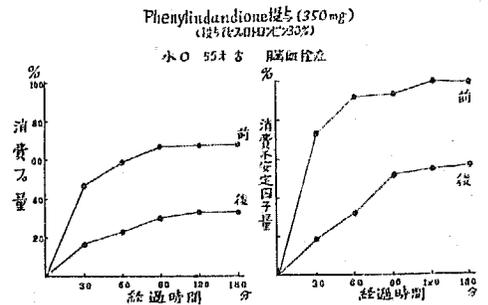


図7の3

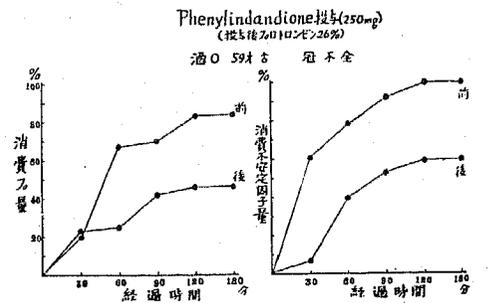
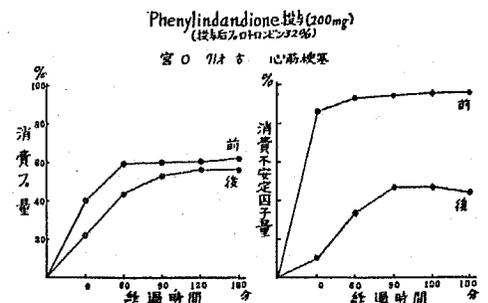


図7の4



1129, 昭31. ④松岡松三・他: 日内会誌, 46: 592, 昭32. ⑤荻原洋三: 日血会誌投稿中. ⑥松岡松三・他: 日消誌, 54: 208, 昭32. ⑦E. Lgger: *Arzneimittelforschung*, Heft 11: 657, 1954. ⑧吉成意之: 診療, 10: 463, 昭32. ⑨M. Stefanini & W. H. Crosby: *Proc. Soc. for Exp. Biol. & Med.*, 74: 370, 1950. ⑩A. S. Douglas: *Brit. J. Hemat.*, 2: 153, 1956.

## Studies on Prothrombin and Labile Factor

### IV. The Influence of Various Drugs on the Consumption of Prothrombin and Labile Factor

Yōzō Ogiwara

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. M. Matsuoka)

According to the principle of prothrombin consumption test by Quick the author investigated the consumption of prothrombin and labile factor in various patients treated with various drugs. The results obtained were as follows:

1) In 3 cases treated with blood transfusion the prothrombin consumption was increased in one case of chronic myelogenous leukemia, but decre-

ased in one case of right renal tumor. The consumption of labile factor revealed no changes in all cases.

2) In 4 cases treated with Vitamin K (Kativ 50mg) the consumption of prothrombin and labile factor were remarkably increased in one case of acute hepatitis and in one case of cholelithiasis, whereas it showed a slight decrease in one case of liver cancer and no changes in one case of purpura.

3) In one case of Schönlein-Henoch's purpura treated with AC-17 (Adrenochrom) a remarkable increase in the consumption of prothrombin and labile factor was detected.

4) The consumption of prothrombin and labile factor showed a tendency to increase not only in thrombocytopenic purpura but also in normal subjects after the injection of Clauden.

5) The consumption of prothrombin and labile factor was slightly accelerated in all cases of long-term application of Penicillin and Streptomycin.

6) In 4 cases of hypoprothrombinemia induced by the treatment with Phenylindandione the consumption of prothrombin and labile factor was remarkably decreased.

## 長野県川上村々民の生体計測

昭和33年3月11日受付

信州大学医学部第二解剖学教室 (主任: 鈴木誠 教授)

鈴木 誠

栗 岩 純

西 嶋 典 夫

森 本 岩 太 郎

### I 緒 言

我々は長野県民の身体形質を明らかにする目的をもつて、県下各地域に於て人類学的研究を行つてゐるが、本報告も又その一部をなすものである。

本調査に長野県南佐久郡川上村に於て、昭和30年8月29~31日にわたり実施したものであり、本県東部地方群の資料となるものである。

尙、この調査は日本人の生体計測に関する資料の集積を目的として数年間に亘り行なわれた、文部省科学研究の生体計測班に協力して実施したものである。

我々は既に県下各地域に於て、同様な生体計測を行

なつて来たが、未だ資料が充分と云えないので、各地方群との比較等の詳細な考察に就いては後日を期し、今回はたゞ本村々民の計測成績の概要を報告するにとゞめる。

調査に当り、川上村役場、同村青年団、同婦人会の方々の献身的な御協力をいたゞき、また由井佳直氏には始終格別の御尽力を賜つた。深く感謝の意を表する。

### II 調査材料及び研究方法

本村は長野県南佐久郡の最南東に位置し、集落の中央を千曲川が東西に流れ、これに沿つて東西14軒、南北1軒の狭長な所謂谷平野があり、こゝが本村民の居