

## ジギタリスのイヌ心臓に対する 直接作用および間接作用

千葉茂俊<sup>1)</sup> 全田 浩<sup>2)</sup> 小林三世治<sup>1)</sup>  
下鳥正博<sup>1)</sup> 多田昭博<sup>2)</sup> 北沢光幸<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部薬理学教室

2) 信州大学医学部附属病院薬剤部

### Direct and Indirect Actions of Digitalis in the Dog Heart

Shigetoshi CHIBA<sup>1)</sup>, Hiroshi ZENDA<sup>2)</sup>, Miyoharu KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Masahiro SHIMOTORI<sup>1)</sup>, Akihiro TADA<sup>2)</sup> and Mitsuyuki KITAZAWA<sup>2)</sup>

1) *Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine,*

2) *Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital*

Direct chronotropic and inotropic effects of digoxin and deslanoside were investigated in canine atria cross-perfused with heparinized arterial blood from donor dogs as well as in the donor dogs. When administered i. v. to the donor dog, both drugs (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) produced bradycardia followed by sinus arrhythmia and ventricular tachycardia with or without hypertension. In isolated atria a significant increase in developed tension was observed with or without slight sinus tachycardia. These effects continued over 150 min after the administration of each drug. Digoxin (200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i. v.) caused an immediate bradycardia followed by ventricular tachycardia, and then in 3 out of 5 donor dogs ventricular fibrillation occurred within 20 min after administration. In isolated atria, it caused a marked increase in developed tension, usually with sinus acceleration. Deslanoside (200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i. v.) caused almost the same response patterns as digoxin, but at this dosage it caused ventricular fibrillation in all 6 experiments. Drug concentrations in the donor's arterial blood decreased rapidly for 15-20 min and then further decreased slowly in all experiments.

It is concluded that digoxin and deslanoside have no significant direct accelerating action on the SA node in doses which produce marked increases in the contractile tension developed, and that only in extremely high doses do both cause direct sinus tachycardia. *Shinshu Med. J.*, 31: 20-27, 1983

(Received for publication August 25, 1982)

---

**Key words** : isolated dog atria, SA node, developed tension, digitalis

摘出イヌ心房筋, 洞房結節, 収縮張力, ジギタリス

---

## I はじめに

強心配糖体の心臓作用についての報告は非常に多い<sup>1)2)</sup>。その薬理作用としてはまず第1に心臓収縮力の増強が挙げられる。しかし治療量においてさえ心臓に対する副作用とみられる現象が数多く伴うことも特徴とされている。以前、我々は血液灌流摘出イヌ心房筋標本を使用して、ouabainを直接に摘出心房筋の洞結節動脈へ注入することにより変時および変力作用についての効果を調べた<sup>3)</sup>。その結果、ouabainは最初に収縮力の著明な増強がみられ、その効果が100%以上になっても洞調律の変化は小さく、やや上昇するにすぎない。Ouabainの注入を長く続けると収縮力は200%以上も増強されやがてやや減少を示すようになる。その時点で洞調律も急激に上昇をするようになり、突然に洞停止を惹起した。

今回も我々は摘出イヌ心房筋標本<sup>4)5)</sup>を使用した。強心配糖体を摘出心筋には直接投与せず供血犬の静脈内に投与した。したがって、供血犬の心電図から供血犬の心拍数におよぼす強心配糖体の影響および不整脈の発生や血圧変動を記録するとともに、供血犬の動脈血液で灌流されている摘出心房筋への薬物効果も同時に観察できた。すなわち、供血犬への心臓作用は薬物の直接心臓作用のみならず反射等を介する心臓外の要素を介する間接作用を総合したものと考えられる。他方、摘出心房筋の反応は供血犬とまったく同じ血中濃度の薬物が摘出筋へ到達して、その直接心臓作用が表れたものと考えられることができる。さらに、薬物の血中濃度は供血犬の動脈血を採血測定し、心臓作用との関連をみた。本実験の目的は強心配糖体の心臓への直接および間接作用およびその血中濃度との関係を明らかにすることにある。強心配糖としては臨床的に使用頻度の高いdigoxinとdeslanosideを使用した。

## II 方 法

摘出イヌ右心房筋は体重が8~15kgの雑種成犬から得た。Sodium pentobarbital (30 mg/kg) 麻酔後ただちに開胸し右心房筋を摘出し、右冠状動脈から先細のポリエチレンカニューレを挿入した。右心房筋へ分布する動脈枝以外はできるだけ丁寧に結紮した。心房壁に双極性電極を縫着してから摘出心房筋の右心室側の2カ所を金属棒に装着し、次にガラス性の血液槽に入れて固定してただちに供血犬の新鮮動脈血で灌流を行った。心房収縮力は心房筋の1部に直接網糸をか

け張力トランスデューサー (Grass FTO3B) に結んで等尺性張力として測定記録した。またエレクトログラムからタコメーター (日本光電 AT600G) を駆動させて心房拍動数を記録した。供血犬は sodium pentobarbital (30 mg/kg, i. v.) 麻酔して、人工呼吸下に管理した。血圧は頸動脈あるいは大腿動脈にカニューレを挿入して測定した。また心拍数は心電図からタコメーターを駆動させて測定記録した。ヘパリン (500 単位/kg) を静脈内へ投与後に頸動脈より動脈血を誘導し、ポンプ (Harvard 1210) を介して摘出心房筋の洞結節動脈へ送血した。回路の途中に Starling の空気抵抗を装置し抵抗を荷して灌流血圧を 100mmHg の定圧とした。血液凝固を防止する為に1時間ごとにヘパリン 200単位/kg を、また麻酔深度を一定に保つ為に 5 mg/kg の sodium pentobarbital を供血犬の静脈内に投与した。摘出心房筋の動脈から筋組織を経て標本外の血液槽に流出した血液は一旦静脈槽に還されてから、供血犬の外頸静脈を経て供血犬へ還された。標本についての詳細な記述はすでに他書に記してある<sup>4)5)</sup>。強心配糖体の投与は外頸静脈から行われた。血中濃度測定のための採血は頸動脈から行った。1回の採血には2~3 mlを要した。採血は薬物投与後 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 120および150分で行った。使用したジギタリス製剤は digoxin (中外製薬) および deslanoside (藤沢薬品) である。薬物の血中濃度測定は採血した血液を遠心分離し、得られた血清について Enzymun-Test® digoxin (Boehringer-Mannheim 社製) キットを用いて行った。Deslanoside の血中濃度測定の場合にも同キットを使用した。

## III 結 果

A Digoxin (100  $\mu$ g/kg, i. v.) の作用

Digoxin (100  $\mu$ g/kg) を供血犬へ1回静脈投与してその効果を経時的に投与後150分まで観察した。図1はその1例である。投与後数分で供血犬の心拍数に著しい変化が出現する。まず徐脈が出現し、その徐脈10~15分後に不規則な調律となる。心電図上では、最初に洞性徐脈が起き、続いて洞整不整脈となる。時にこの不整脈は実験終了時 (投与後150分) まで続くこともあるが、一般的には心室性頻脈の出現をみる。心電図上では P-P 間隔がきわめて不規則となり、QRS 間隔の延長とともに心室性調律の出現をみる。心室性不整脈の出現は早い時で投与後20分以内に観察された。

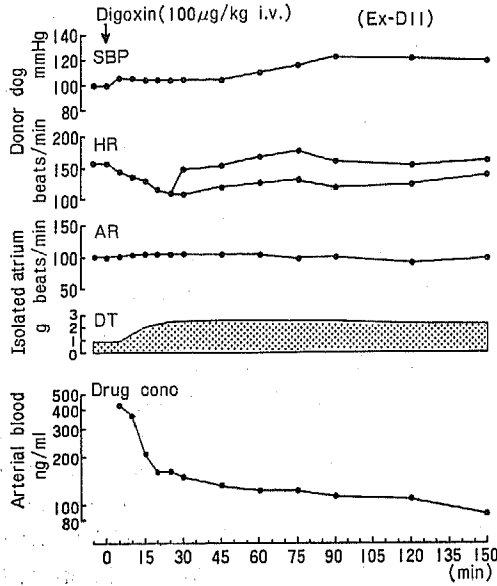


図1 Digoxin (100 $\mu$ g/kg) を供血犬へ静注した時の供血犬および摘出心房筋の反応と digoxin の血中濃度の経時的変化の1例。SBP = 体血圧(供血犬), HR = 心拍数(供血犬), AR = 心房拍数(摘出心房筋), DT = 収縮張力(摘出心房筋), および Drug conc = 薬物血中濃度。

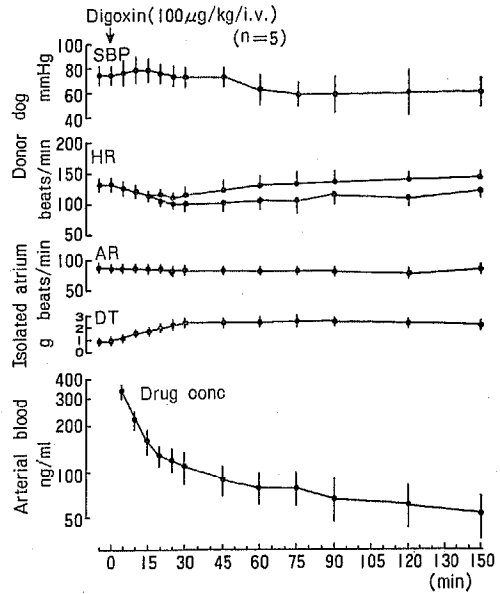


図2 Digoxin (100 $\mu$ g/kg) を供血犬へ静注した時の供血犬および摘出心房筋の反応と digoxin の血中濃度の経時的変化(5例)。各値は平均値±標準誤差である。

心室性調律が出現すると、心電図のR波で駆動しているタコメーターの表示では約10~50拍/分程度の心拍数変化が数秒毎に認められるようになる。また時に規則正しい一定した心室性頻脈に移行したりすることもある。したがって図の上では心拍数最高値と最低値を同時に表示している。血圧は投与後15分まで軽度の上昇をみるが有意とはいえない。一方、摘出心房筋の反応であるが、投与5分後から収縮張力の増加がみられる。供血犬より誘導された血液が灌流回路を経て心房筋へ達するまでに2~3分間要するので、この濃度の digoxin が心房筋へ到達後2~3分で収縮力の増強が起こるものと考えられる。収縮張力は20~30分以内にほぼ最大値を示し、増強率は100~150%に達する。60~90分後からはやや張力の減少をみるに至るが、150分後においてもコントロールに比較すれば平均100%以上の張力増加率を維持している。一方、摘出心房筋の拍動数は100拍/分前後とコントロール値のまま推移し150分後もコントロール値と同程度の拍動数を示した。摘出筋において洞性不整脈は全5例で出現していない。血中濃度の推移では投与後15~20分までが急激

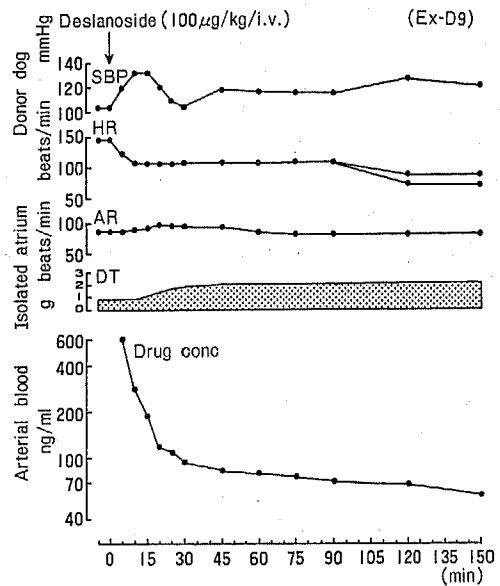


図3 Deslanoside (100 $\mu$ g/kg) を供血犬へ静注した時の供血犬および摘出心房筋の反応と deslanoside の血中濃度の経時的変化の1例。

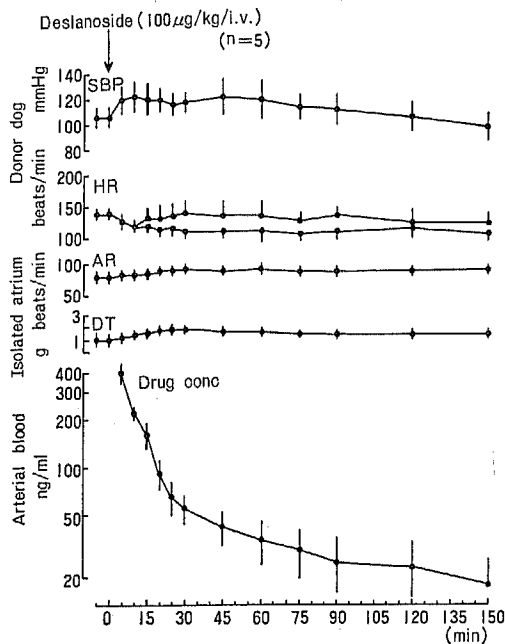


図4 Deslanoside (200 µg/kg) を供血犬へ静注した時の供血犬および摘出心房筋の反応と deslanoside の血中濃度の経時的変化 (5例)。各値は平均値±標準誤差である。

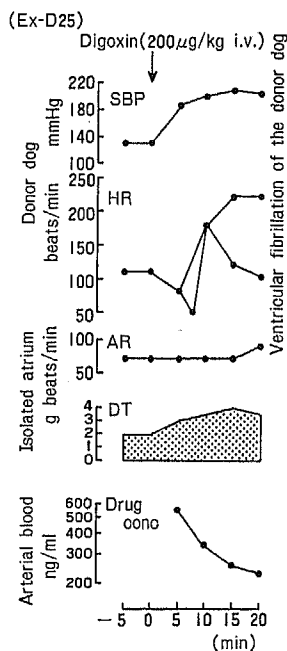


図5 Digoxin (200 µg/kg) を供血犬へ静脈注射した時の供血犬および摘出心房筋の反応とその血中濃度の経時的変化の1例。投与後20分を経てこの例の供血犬は心室細動に陥った。

な減少を示し、20分以後ではきわめて緩慢な減衰を示し、それぞれ $\alpha$ 、 $\beta$ 相を明瞭に示している。図2は5例についてまとめたものであるが同様の傾向を示している。ただ血圧変化が異なっているが、各例とも変動が大きく有意な変化とみることはできなかった。

**B Deslanoside (100 µg/kg, i. v.) の作用**

Deslanoside (100 µg/kg) の供血犬への静注も反応パターンとしては digoxin (100 µg/kg) のそれとほぼ同様なパターンを示した。図3には典型的な1例を示す。供血犬の血圧上昇が明らかであるほかに、摘出心房筋の収縮力増加率がやや小さいのと心房拍動数の軽度上昇等が digoxin との相違である。しかし全般的に同様な反応と考えることができる。5例についてまとめたものが図4に示されている。投与後ただちに血圧の上昇および徐脈がみられ、この血圧上昇は digoxin と異なって明瞭に見られた。徐脈は投与後直後から起り、不規則な PP 間隔が通例実験終了時まで見られた。一方摘出心房筋では心収縮力の増大が見られ、これは30分後に最大値に達した。最大増加率は5例の平均で約50%であり、digoxin (100 µg/kg) の場合よ

りも小さい。摘出心房筋の拍動数は投与後からやや増加の傾向を示したが、5例中2例では増加はみられなかった。血中濃度は投与後25分までは急激な減少( $\alpha$ 相)を示し、その後ゆるやかな減少相( $\beta$ 相)を示した。 $\beta$ 相は標本によってかなり大きいばらつきを示した。

**C Digoxin (200 µg/kg, i. v.) 作用**

Digoxin の 200 µg/kg を供血犬に静注すると、供血犬の血圧上昇および洞性徐脈が見られる。約5分後に血圧上昇最大になるが、最初の徐脈は PP 間隔が益々乱れてより重篤な洞性不整脈を示すようになり、5~15分後には心室性頻脈を伴うようになる。20分以後は5例中3例において心室性頻脈から心室細動に移行した。一方、摘出心房筋の方は投与後直後に軽度の心房拍動の減少の見られることもあるが有意とはいえず、その後心房拍動数はやや上昇することもあるが緩慢に経過した。心房収縮力は5分後から有意に増加する。心室細動に移行した1例の経過を図5に示している。この例では投与20分後に心室細動が出現した。5例中2例では心室細動に至らなかったが、その2例についての経過を図6に示す。この2例とも供血犬ではまず

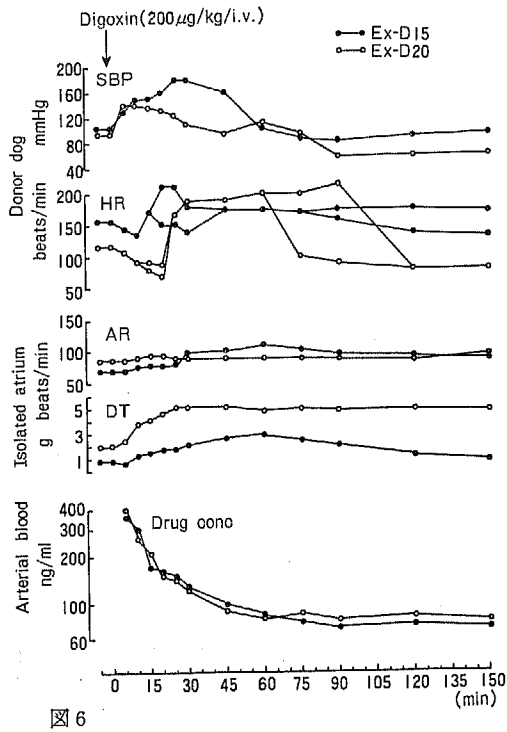


図 6

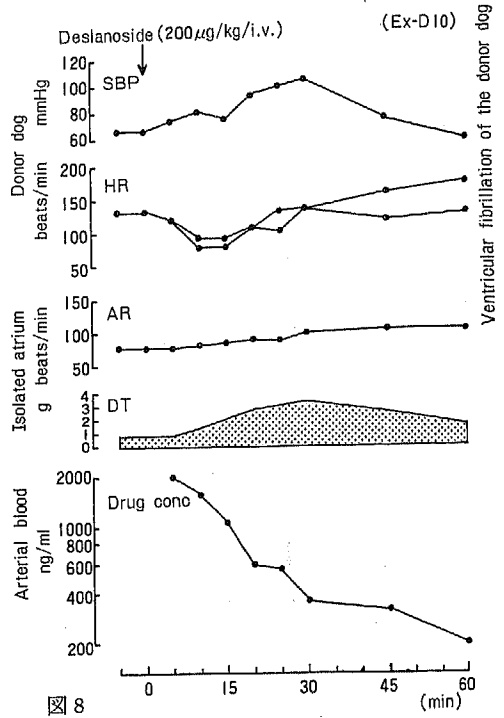


図 8

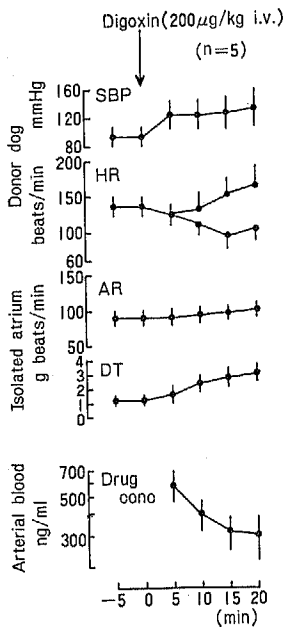


図 7

図 6 Digoxin (200 µg/kg) を供血犬へ静注した時の供血犬および摘出心房筋の反応とその血中濃度の経時変化を示す 2 例。この 2 例は投与後 150 分まで供血犬が心室細動を誘発していない例である。

図 7 Digoxin (200 µg/kg) を供血犬へ静注した時の供血犬および摘出心房筋の反応と digoxin の血中濃度の経時変化 (5 例)。各値は平均値 ± 標準誤差である。5 例のうち 3 例は digoxin 投与後 20 分を経た後から心室細動を発現した。

図 8 Deslanoside (200 µg/kg) を供血犬へ静注した時の供血犬および摘出心房筋の反応とその血中濃度の経時変化を示す 1 例。投与後 60 分を経た後供血犬は心室細動を発現している。

血圧上昇と洞性徐脈が起き、その徐脈は 15~20 分後には突然に心室性頻脈となる。60 分後に血圧は投与前のレベルに達し、その後下降に転ずる。心室性不整脈はその後も持続し心電図上幅の広い QRS 波は一層広くなり実験終了時 (投与後 150 分) まで持続した。1 例では 120 分後に徐脈を示しているが洞調律ではなく房室解離を誘発している心室性調律を示している。また摘出心房筋においては 2 例とも最大 150% の収縮力増加を示しているが心房拍動数は 1 例は軽度の上昇、ほか

## IV 考 察

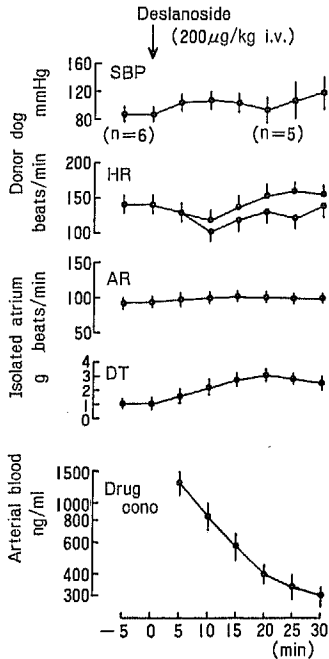


図9 Deslanoside (200 µg/kg) を供血犬へ静注した時の供血犬および摘出心房筋の反応と deslanoside の血中濃度の経時的変化 (6 例および 5 例)。各値は平均値±標準誤差である。投与後60分以内に 6 例が心室細動を起こした。

の 1 例では明らかな心房拍動数の増加を呈した。血中濃度は 2 例とも同程度の減衰値を示している。20 分後には β 相に移行している。また両方とも心室性細動を起こしたほかの 3 例に比較して低濃度を示した。実験 5 例全例について投与後 20 分までの経過を図 7 に示している。

#### D Deslanoside (200 µg/kg, i. v.) の作用

Deslanoside (200 µg/kg) の供血犬への投与により全例が心室細動で死亡した。全 6 例のうち、投与 20 分後に 1 例、30~60 分後で残り 5 例が心室細動を起こした。投与後 60 分で心室細動を起こした 1 例の経過を図 8 に示す。供血犬の血圧上昇、徐脈につづく洞性不整脈および心室性頻脈が見られ心室細動に移行した例である。一方摘出心房筋では収縮力の増強が 30 分後に最大に達しその後は減少している。心房拍動数はやや増加し、収縮力が減少し始めても増加し続けている。図 9 には 6 例をまとめて示したが、20 分以後は 5 例からの値を示した。

強心配糖体の調律におよぼす直接作用についての報告はあまり多くない。その理由は whole animal において正常歩調取りに対する強心配糖体の作用はほとんど間接作用のみが顕著に現れてしまうことと、量が多くなると正常歩調取り (洞結節調律) よりも心室性歩調取り活性に対する影響が強く出現してしまうからである<sup>1)2)</sup>。したがって、調律に対する強心配糖体の効果は自律神経系を介する徐脈作用 (副交感神経末端の興奮および交感神経緊張の減弱) および洞結節と心室性歩調取り活性の出現で修飾されてしまうのである<sup>7-10)</sup>。強心配糖体による徐脈および中毒量で現れる心室性調律の出現は臨床的に日常みられている。

今回の実験においては供血犬に digoxin と deslanoside を静注し、その供血犬の動脈血液で灌流されている摘出イヌ心房筋の調律に対する影響をみた。したがって whole animal の調律におよぼす強心配糖体の効果と摘出心房筋におよぼす効果を同時に観察できるのである。その結果によれば供血犬で洞性徐脈とそれに続く洞性不整脈、さらには心室性頻拍の出現をみるが、一方摘出心房筋においてほとんどの例で心房拍動数のわずかな亢進が見られるにすぎない。以前著者らは摘出イヌ心房筋標本の洞結節動脈に直接 ouabain を注入し、ほとんどの例において心房性頻脈を観察した<sup>3)</sup>。しかし、その場合 ouabain のきわめて大量が洞結節動脈内に投与された事になり、その量はもし whole animal に投与されればきわめて重篤な不整脈の発生を誘発する量をもはるかに凌駕するものと考えざるを得ない。これらの結果から、強心配糖体の洞結節に対する効果としては治療量 (すなわち心収縮力を十分増強する量) において直接作用をほとんど持たないと考えられる。また初期の中毒量 (供血犬に重篤な心室性不整脈が明瞭に出現する量) においても洞調律にはほとんど影響を与えないかわりに亢進が起こるにすぎない。きわめて大量の強心配糖体においてのみ明らかな洞調律の亢進がみられると云える。Ten Eick と Hoffman<sup>11)</sup> はイヌとネコにアドレナリン作動性 β 遮断薬とアトロピンを充分に前処置して、ジギタリスの非中毒量が洞結節の歩調取り活性に直接影響をおよぼさないことを示した。しかし、中毒量のジギタリスの直接効果については実験を行っていない。

James と Nadeau<sup>12)</sup> は麻酔犬を人工呼吸下に開胸し洞結節動脈にカニューレを挿入し、そこから洞結節

領域ヘジギタリス (digoxin, acetylstrophanthidin および lanatoside C) を投与してその効果をみた。彼等によるとまず投与後洞性徐脈のみが見られることが最も多く、ついで徐脈に続く頻脈の出現するものがみられ、また少数では頻脈しか示さないものがあつたと記している。James と Nadeau<sup>13)</sup> の方法では洞結節動脈の定圧灌流を行っていないので灌流圧の変化がただちに心拍変化として出現してしまう。洞結節は灌流圧の変化に応じてその歩調取り活性を変える性格があるからである<sup>14)15)</sup>。たとえば生理的食塩の注入でも洞性徐脈の出現をみるので、薬物の徐脈効果を観察するには定圧灌流標本でないといえないといえる。一方、James と Nadeau<sup>13)</sup> の方法を使って Geer<sup>16)</sup> らはやはり acetylstrophanthidine をイヌ洞結節動脈に持続注入した。彼等によると持続注入直後にはわずかな徐脈があり、その後心房性頻脈が起こり、ついで徐脈および心停止が起こると報告している。Hashimoto と Kubota<sup>17)</sup> も摘出イヌ心房筋を使って洞結節動脈へ ouabain を投与し、洞性頻脈が繰り返し起こることを観察した。彼等によれば、この頻脈相はアドレナリンβ-受容体遮断薬や reserpine の前処置で抑制されないで、ouabain の直接作用であると記している。以前、我々は摘出イヌ心房筋交叉灌流標本を用いて ouabain を洞結節動脈に持続投与して、少量では心房筋収縮力の顕著な増加にもかかわらず洞調律の有意な変化が起こらないことを示し、ついで持続注入を続けることによって洞性頻脈が起き、大量で逐に洞停止のくることを示した<sup>3)</sup>。それらの標本は摘出心房での結果であるので ouabain の洞結節へ対する直接作用と見ることができる。いづれにしても、これまでの報告は洞結節領域にジギタリスを適用してはいるが、その

量はきわめて大きく、臨床的な意味からすれば問題にならないであろう。そこで、今回の実験のように intact animal の循環動態を照合しつつ摘出心筋への影響を観察することがジギタリスの洞結節への直接作用を観察するためのより臨床的な意義を有することになろう。

今回用いた digoxin の 2 量 (100 μg/kg と 200 μg/kg, i. v.) および deslanoside の 2 量において、投与後の血中濃度の推移をみると、ほとんどすべての例で 15~20 分間に α 相の急激な血中濃度の減少が終わり β 相に移行した。心収縮力増加作用と血中濃度の関係を見ると、β 相への移行時と同時にやや遅れて心収縮力は最高値を示した。Digoxin 200 μg/kg 投与の例では 5 例中 3 例が 40 分以内に心室細動を誘発した。残り 2 例は心室性不整脈の頻繁な発現をみたが心室細動には至っていない。この 2 例とも投与後 20 分での血中濃度が 160 ng/ml とほかの 3 例 (いずれも 230 ng/ml 以上) に比べて小さかった。したがって、β 相への移行時の血中濃度の高低が心室細動発現と関係がありそうである。一方、deslanoside の 200 μg/kg 投与では 6 例全例が投与後 75 分以内に心室細動を起こした。投与後 20 分時、すなわち β 相へ移行する時期の血中濃度はいずれも 280 ng/ml を越えていた。

今回の実験ではジギタリスの洞結節への直接作用をみる目的で比較的大量を使用した。が、重篤な心室性不整脈を誘発するような大量を用いてもほとんど洞結節への直接作用のないことが確認された。

本研究は昭和 56 年度および 57 年度文部省科学研究費 (No. 5648346) の援助によるものであり深く感謝する。

## V 文 献

- 1) Moe, G.K. and Farah, A.E. : Digitalis and allied cardiac glycosides. In : Goodman, L.S. and Gilman, A. (eds.), The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed., pp. 677-708, Macmillan Co., New York, 1970
- 2) 千葉茂俊 : 強心配糖体の薬理. 信州医誌, 27 : 832-840, 1979
- 3) Chiba, S., Furukawa, Y. and Kobayashi, M. : Direct positive chronotropic and inotropic effects of ouabain in the isolated and blood-perfused canine atrium. Jpn Heart J, 19 : 877-885, 1978
- 4) Chiba, S., Kimura, T. and Hashimoto, K. : Muscarinic suppression of the nicotinic action of acetylcholine on the isolated, blood-perfused atrium of the dog. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 289 : 315-325, 1975
- 5) Chiba, S., Yabuuchi, Y. and Hashimoto, K. : Comparison of the effects of norepinephrine and acetylcholine between intraarterial and extravascular administration to the isolated, blood-perfused canine atrium. Jpn J Pharm acol, 25 : 433-439, 1975

- 6) 千葉茂俊：血液灌流心房筋標本。"心臓薬理実験法" 田辺恒義，平 則夫，安田寿一，菅野盛夫（編），pp. 23-27，丸善，東京，1981
- 7) Méndez, C., Aceves, J. and Méndez, R. : Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac glycosides. *J Pharmacol Exp Ther*, 131 : 191-198, 1961
- 8) Nadeau, R.A. and James, T.N. : Antagonistic effects on the sinus node of acetylstrophanthidin and adrenergic stimulation. *Circ Res*, 13 : 388-391, 1963
- 9) Chai, C.Y., Wang, H.H., Hoffman, B.F., and Wang, S.C. : Mechanisms of bradycardia induced by digitalis substances. *Am J Physiol*, 212 : 26-34, 1967
- 10) Gillis, R.A., Helke, C.J., Kellar, K.J. and Guest, J.A. : Autonomic nervous system actions of cardiac glycosides. *Biochem Pharmacol*, 27 : 849-856, 1978
- 11) Ten Eick, R.E. and Hoffman, B.F. : Chronotropic effect of cardiac glycosides in cats, dogs, and rabbits. *Circ Res*, 25 : 365-378, 1969
- 12) James, T.N. and Nadeau, R.A. : Chronotropic effect of digitalis studied by direct perfusion of the sinus node. *J Pharmacol Exp Ther*, 139 : 42-52, 1963
- 13) James, T.N. and Nadeau, R.A. : Direct perfusion of the sinus node : An experimental model for pharmacologic and electrophysiologic studies of the heart. *Henry Ford Hosp Med Bull*, 10 : 22-31, 1962
- 14) Hashimoto, K., Tanaka, S., Hirata, M. and Chiba, S. : Responses of the sino-atrial node to change in pressure in the sinus node artery. *Circ Res*, 21 : 297-304, 1967
- 15) James, T.N. and Nadeau, R.A. : Sinus bradycardia during injection directly into the sinus node artery. *Am J Physiol*, 204 : 9-15, 1963
- 16) Geer, M.R., Wagner, G.S., Waxman, M. and Wallace, A.G. : Chronotropic effect of acetylstrophanthidin infusion into the canine sinus node artery. *Am J Cardiol*, 39 : 684-689, 1977
- 17) Hashimoto, K. and Kubota, K. : Positive chronotropic effect of ouabain in the excised and blood-perfused canine SA node preparation of the dog. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 281 : 357-370, 1974

(57. 8. 25 受稿)