

疲労に及ぼす insulin 投与の影響

(人体の筋・神経の興奮性の研究 第50報)

昭和34年9月30日 受付

信州大学医学部第一生理学教室(主任:和合卯太郎教授)

前 島 忠 夫

Influence of Insulin on Human Skeletal Muscle

(Studies on the Excitabilities of Nerve and Muscle in Man, L)

Tadao Maeshima

1st Institute of Physiology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. U. Wago)

緒 言

生体の筋興奮性の低下による疲労の現象は、生体にエネルギー源として保持されている糖質の代謝如何によつて影響をうけるものである。私^①は前報において、一定量の glucose 投与が、人体骨格筋の疲労現象を抑制することを認めた。

生体における糖質代謝は種々の内分泌ホルモン等によつて、統御かつ調節されている。insulin および adrenalin は、相反した意味をもつ代表的なホルモンである。

Insuline の糖質代謝に関する生理作用については、これまで非常に多くの研究がなされている。現在 insulin の生理作用としてあげられているのは、つぎの各作用が主なものである。(i) 血糖の低下 (ii) 肝及筋における glycogen の貯蔵に対する影響 (iii) ketosis の抑制 (iv) 種々の組織における糖燃焼の促進 (v) 組織の無機磷酸のエステル化による adenosine triphosphate (ATP) の生成 (vi) R. Q. の増大 (vii) 蛋白および脂肪異化作用の促進。

そしてこれら諸作用の作用機序としては、つぎのような説、すなわち (i) insulin は glucose に対する細胞膜の透過性を高めることによつて、細胞外液相に存在する glucose の細胞内侵入を容易にして、その結果、glucose が細胞内に存在する。代謝に関する諸酵素の作用をうけ易くさせる。(Levineら^②, Wickら^③, そのほか), (ii) glucose 代謝の第一段階である glucose-6-phosphat の生成は、hexokinase によつて媒介されるが、insulin はこの hexokinase を活性化して、glucose から glycogen への合成を促進する (Priceら^④, Colowickら^⑤, そのほか), (iii) insulin は逆に糖燃焼の結果生じた低血糖に応じて、glycogen から glucose への解糖を促進する (Reid^⑥, grandallら^⑦ そのほか), (iv) insulin は酸化的磷酸

化の効率を高める。(Kaplanら^⑧, Sacksら^⑨ そのほか), (v) insulin は TCA サイクルに直接関係する酸化反応を促進する (Krebsら^⑩, Stadieら^⑪ そのほか) などがあげられている。

しかしこれらの諸作用は、ある実験条件のものでは確かに認められるが、ほかの条件のもとでは、諸家の意見はかならずしも一致していない。たとへば、動物の種族差によつて結果がことなることがあり、糖尿病の有無によつてもことなることがある。そのほか種々の実験条件が結果を左右する。さらにその作用機序については、現在なお一貫した説はなく、確実な証明もない。それゆえ、insulin の投与にさいして、以上の事実を総合して確実に認められる効果は、糖代謝を促進し、糖利用を高める反応がおきることである。

いづれにせよ、このように生体に糖配分の変化がおこり、かつこれにともなつて生じる種々の低血糖症状の結果として、生体の骨格筋興奮性が、いかなる影響をうけるであろうか、私は前報につづいて、健康な被験者の安静状態および作業時において、insulin の投与を行い、そのさい生じる筋の興奮性の変化を、和合^⑫の0.1 μ F V/Vr 法によつて測定した。

実験方法

前報と同じく、被験者には20才前後の健康な青年をえらんだ。測定に使用した筋は、M. rectus femoris で、insulin 投与のみの場合、作業のみの場合、および両者をともに行つた場合における、M. rect. fem の興奮性の変化を、この筋について直接測定した。

測定方法は前報と同じく、和合の0.1 μ F V/Vr 法によつて行い、測定装置もすべて前報と同様である。

疲労をおこす方法:

被験者を寝台の上に仰臥させ、被験筋側の下腿部(主として左側)を寝台より側方に伸展させ、脛骨部の末

端に5.05 kg の錘をかけて、50 秒間これを与えさせて、M. rect. fem. を含む下腿部伸屈筋群の疲労をおこさせた。このとき、大腿部は寝台上に支えさせて、股関節部の疲労を防ぎ、かつ被験下肢以外の部位の緊張はできるだけさげさせた。(被験側の下肢に負荷を与える場合を「負荷」ということにする)。

なお insulin の投与のみで、負荷を与えない場合、測定は負荷のみの場合と同様の位置で行った。

使用した insulin はイソジリン (シミズ製薬) であつて、その0.1 単位 1 kg を被験者の肘静脈内に注射した。

被験者のおのおのについて、あらかじめ insulin の感性試験を行つた結果、感性にとくに異常は認められなかつた。ただし1 被験者について、ただ一回のみであるが、その日の身体条件によつて、insulin 投与により明らかな低血糖症状があらわれたので、そのさい実験を中止した。

測定の順序は各実験成績の項でのべる。

実験成績

1. Insulin 単独投与による実験測定の順序：

実験方法の項でのべたように、被験者を寝台上に仰臥させた位置で、M. rect. fem. における V/Vr の正常値をくりかえし測定し、のちその位置で、insulin を静脈内に注射し、注射後ただちに(注射を開始してから1~2分後) V/Vr 値の測定を開始し、insulin 投

与による影響を観察した。

1 回の V/Vr 値の決定に要した時間は約2分、決定後つぎの測定を行うまで、約3分の休息期間をおいた。すなわち、第1回の測定をはじめから5分ごとに測定を行い、V/Vr が正常値に戻るまで測定を継続した(約60分)

実験結果：第1, 2表および第1図参照)

Insulin 投与によつて V/Vr 値はすべて軽度の増加を示した。すなわち、個々の実験例によつて、多少の差違はあるが、insulin 投与直後の測定値は、直後から正常値より増加が認められ、のち漸次増加率は大きくなり、大多数の例において、測定開始後20~30分で最大値を示し、のち漸次増加率は小さくなり、約60分で正常値に近く回復した。

各被験者の V/Vr 値の平均最大増加率は、第2表に示すようにそれぞれ 1.17, 1.14, 1.15 であつて、ほぼ一致した数値を示している。

Insulin 投与直後の第1回測定値の増加率が小さく、最大値を示すに至るまでに、前記のように20~30分の時間を要し、さらに正常値まで回復するのに30分前後の時間を要するため、その経過を曲線で示すと、第1図のように「山」形を画くことになる。また回復時間が約60分前後であるため、平均回復時間恒数 Km は各被験者につき、それぞれ 3.7, 4.2 および 4.1 となつて、通常の作業にさいして示される Km の値より比較的大きくなつている。すなわち回復は比較的長時

第1表 Insulin 静注による V/Vr 値の変化 (subject: K. A. 17j. ♂)

| 実験番号 | 正常値の平均 | 投与直後の値 | 5分値 | 10分値 | 15分値 | 20分値 | 25分値 | 30分値 | 35分値 | 40分値 | 60分値 | 最大値 | 最大増加率 | 回復時間(分) | Km |
|------|--------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|---------|-----|
| 1 | 1.15 | 1.18 | 1.23 | 1.27 | 1.30 | 1.31 | 1.25 | 1.23 | 1.21 | 1.19 | 1.14 | 1.31 | 1.14 | 45 | 3.2 |
| 2 | 1.08 | 1.09 | 1.12 | 1.15 | 1.18 | 1.20 | 1.21 | 1.17 | - | 1.16 | 1.08 | 1.21 | 1.12 | 60 | 5.0 |
| 3 | 1.11 | 1.15 | 1.15 | 1.16 | 1.21 | 1.31 | 1.27 | 1.31 | 1.25 | 1.21 | 1.12 | 1.31 | 1.18 | 65 | 3.6 |
| 4 | 1.13 | 1.16 | 1.19 | 1.24 | 1.33 | 1.30 | 1.27 | 1.27 | 1.27 | 1.15 | 1.11 | 1.33 | 1.18 | 55 | 3.1 |
| 5 | 1.16 | 1.20 | 1.24 | 1.28 | 1.30 | 1.33 | 1.35 | 1.32 | 1.29 | 1.23 | 1.16 | 1.35 | 1.16 | 60 | 3.8 |
| 6 | 1.15 | 1.18 | 1.21 | 1.26 | 1.29 | 1.29 | 1.31 | 1.35 | 1.32 | 1.27 | 1.18 | 1.35 | 1.18 | 65 | 3.6 |
| 7 | 1.14 | 1.19 | 1.23 | 1.25 | 1.30 | 1.34 | 1.34 | 1.37 | 1.33 | 1.28 | 1.20 | 1.37 | 1.20 | 70 | 3.5 |
| 平均 | 1.13 | 1.16 | 1.20 | 1.23 | 1.27 | 1.30 | 1.29 | 1.29 | 1.28 | 1.21 | 1.14 | 1.32 | 1.17 | 60 | 3.7 |

Km : 回復時間恒数

第2表 Insulin 静注による V/Vr 値の変化 (各被験者の平均値)

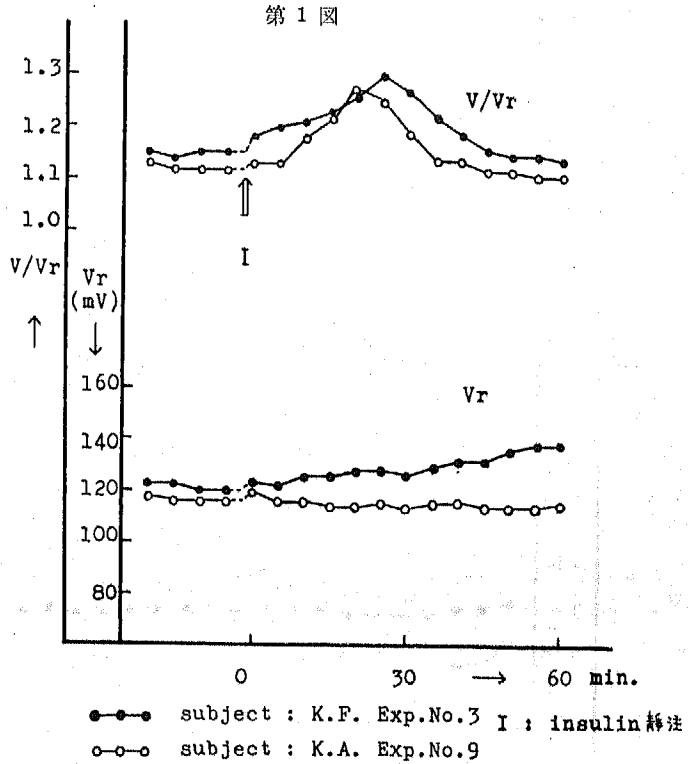
| Subject | 正常値 | 投与直後の値 | 5分値 | 10分値 | 15分値 | 20分値 | 25分値 | 30分値 | 35分値 | 40分値 | 60分値 | 最大値 | 最大増加率 | 回復時間(分) | Km |
|-------------|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|---------|-----|
| K. A. 17j ♂ | 1.13 | 1.16 | 1.20 | 1.23 | 1.27 | 1.30 | 1.29 | 1.29 | 1.28 | 1.21 | 1.14 | 1.32 | 1.17 | 60 | 3.7 |
| H. K. 25j ♂ | 1.14 | 1.18 | 1.18 | 1.22 | 1.26 | 1.26 | 1.28 | 1.24 | 1.20 | 1.18 | 1.13 | 1.30 | 1.14 | 55 | 4.2 |
| K. F. 17j ♂ | 1.13 | 1.17 | 1.19 | 1.21 | 1.23 | 1.26 | 1.27 | 1.31 | 1.24 | 1.21 | 1.15 | 1.30 | 1.15 | 59 | 4.1 |

間を要した。

なお1被験者の実験において、被験者がはじめて insulin 投与をうけた場合と、それよりのち2回, 3回...と投与された場合の V/Vr の最大値が示される時間をみると、投与回数が増えるほど、最大値の示される時間がおそくなった。すなわち insulin 耐性の問題が考えられるので、この被験者についての実験は中止した。

2. 「負荷」後の疲労と insulin 投与および「負荷」による疲労との実験測定順序：

「負荷」を実験方法でのべたように行い、「負荷」による V/Vr 値の変化が正常値に戻つたのも、insulin を静注し、のちただちに「負荷」を行つた。その直後第1回の測定を開始し (insulin 静注開始後1~2分)、つぎに実験1と同様に、5分ごとに第2回, 第3回...と測定を行い、正常値に回復するまで測定を継続した。

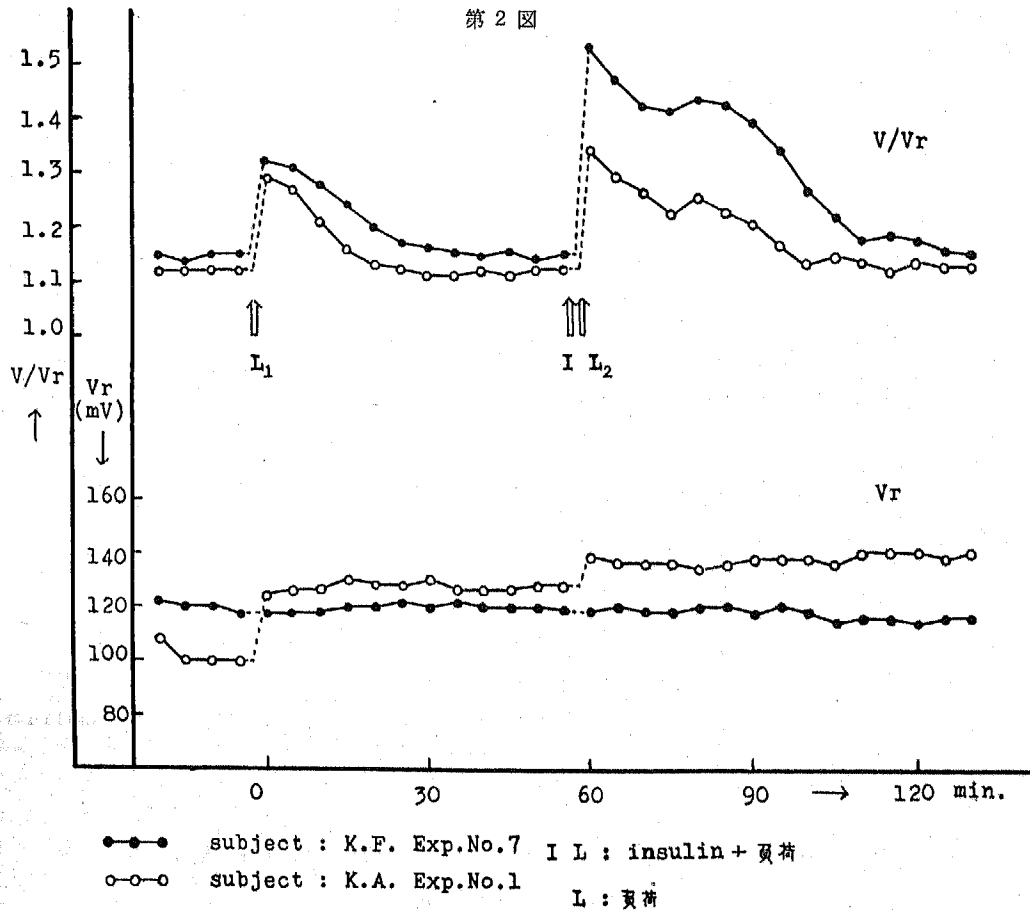


第3表 「負荷」後 insulin 静注 + 「負荷」による V/Vr 値の変化 (subject: K. A. 17j. ♂)

| 実験 番号 | 「負荷」 | | | | Km | Insulin 静注 + 「負荷」 | | | | | | | | | | | | | | | Km |
|----------|-------------|-------------|------------------|------------------|-----|-------------------|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------------------------|-----------------------|------------------|-----|
| | 正 常 値 | 最 大 値 | 最 大 増 率 | 回 復 時 分 | | 正 常 値 | 静 注 後 の 平 均 値 | 5 分 値 | 10 分 値 | 15 分 値 | 20 分 値 | 25 分 値 | 30 分 値 | 35 分 値 | 40 分 値 | 60 分 値 | 最 大 値 | 20分 値 の 増 加 率 | 最 大 増 加 率 | 回 復 時 分 | |
| 1 | 1.12 | 1.29 | 1.15 | 30 | 2.0 | 1.12 | 1.34 | 1.29 | 1.26 | 1.22 | 1.25 | 1.22 | 1.20 | 1.16 | 1.13 | 1.13 | 1.34 | 1.12 | 1.20 | 55 | 2.8 |
| 2 | 1.14 | 1.26 | 1.11 | 15 | 1.4 | 1.14 | 1.38 | 1.37 | 1.31 | 1.30 | 1.27 | 1.20 | 1.20 | 1.17 | 1.13 | 1.12 | 1.38 | 1.11 | 1.21 | 40 | 1.9 |
| 3 | 1.10 | 1.27 | 1.16 | 25 | 1.6 | 1.10 | 1.35 | 1.23 | 1.23 | 1.19 | 1.22 | 1.23 | 1.20 | 1.11 | 1.10 | 1.09 | 1.35 | 1.10 | 1.23 | 40 | 1.7 |
| 4 | 1.16 | 1.52 | 1.31 | 45 | 1.5 | 1.16 | 1.60 | 1.53 | 1.47 | 1.41 | 1.38 | 1.36 | 1.38 | 1.30 | 1.26 | 1.18 | 1.60 | 1.19 | 1.38 | 65 | 1.7 |
| 5 | 1.17 | 1.41 | 1.26 | 30 | 1.2 | 1.17 | 1.57 | 1.59 | 1.58 | 1.58 | 1.57 | 1.58 | 1.49 | 1.42 | 1.37 | 1.17 | 1.59 | 1.34 | 1.36 | 60 | 1.7 |
| 6 | 1.16 | 1.50 | 1.29 | 45 | 1.6 | 1.16 | 1.59 | 1.52 | 1.44 | 1.39 | 1.46 | 1.42 | 1.33 | 1.35 | 1.22 | 1.16 | 1.59 | 1.26 | 1.37 | 55 | 1.5 |
| 7 | 1.15 | 1.45 | 1.25 | 40 | 1.6 | 1.15 | 1.55 | 1.50 | 1.43 | 1.45 | 1.49 | 1.46 | 1.42 | 1.35 | 1.28 | 1.22 | 1.55 | 1.30 | 1.34 | 70 | 2.1 |
| 平均 | 1.14 | 1.39 | 1.22 | 33 | 1.6 | 1.14 | 1.48 | 1.43 | 1.39 | 1.36 | 1.37 | 1.35 | 1.33 | 1.27 | 1.21 | 1.15 | 1.49 | 1.20 | 1.30 | 55 | 1.9 |

第4表 「負荷」後 insulin 静注 + 「負荷」による V/Vr 値の変化 (各被験者の平均値)

| subject | 「負荷」 | | | | Km | Insulin 静注 + 「負荷」 | | | | | | | | | | | | | | | Km |
|----------------|-------------|-------------|------------------|------------------|-----|-------------------|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------------------------|-----------------------|------------------|-----|
| | 正 常 値 | 最 大 値 | 最 大 増 率 | 回 復 時 分 | | 正 常 値 | 静 注 後 の 平 均 値 | 5 分 値 | 10 分 値 | 15 分 値 | 20 分 値 | 25 分 値 | 30 分 値 | 35 分 値 | 40 分 値 | 60 分 値 | 最 大 値 | 20分 値 の 増 加 率 | 最 大 増 加 率 | 回 復 時 分 | |
| K. A. 17j ♂ | 1.14 | 1.39 | 1.22 | 33 | 1.6 | 1.14 | 1.48 | 1.43 | 1.39 | 1.36 | 1.37 | 1.35 | 1.33 | 1.27 | 1.21 | 1.15 | 1.49 | 1.20 | 1.30 | 55 | 1.9 |
| H. K. 26j ♂ | 1.14 | 1.38 | 1.21 | 27 | 1.5 | 1.14 | 1.47 | 1.42 | 1.38 | 1.39 | 1.40 | 1.37 | 1.34 | 1.29 | 1.24 | 1.15 | 1.47 | 1.22 | 1.29 | 53 | 1.9 |
| K. F. 17j ♂ | 1.14 | 1.36 | 1.19 | 34 | 1.7 | 1.14 | 1.43 | 1.39 | 1.34 | 1.32 | 1.34 | 1.32 | 1.30 | 1.28 | 1.24 | 1.16 | 1.43 | 1.17 | 1.26 | 60 | 2.5 |



実験結果：(第3, 4表および第2図参照)

対照の「負荷」のみの場合の V/Vr 値をみると、和合および私が行った「負荷」の実験の結果と同じく、 V/Vr 値は増加し、しかもその最大値は第1回(ときには第2回)の測定においてえられ、のち急速に減少して、正常値に回復した。各被験者の平均最大増加率は、それぞれ1.22, 1.21および1.19で、平均回復時間は33分, 27分および34分を示し、したがって Km は1.6, 1.5および1.7となった。

これに対し、「負荷」による V/Vr 値の変化が正常値に回復した対照実験後、insulin と「負荷」とを併せ行つた結果をみると、 V/Vr 値の増加は対照よりもさらに大きくなり、回復時間もさらに延長を示した。すなわち各被験者の平均最大増加率は1.30, 1.29および1.26であり、平均回復時間は55分, 53分および60分で、 Km は1.9, 1.9および2.5と対照より大きくなった。 V/Vr の最大値はほとんど第1回の測定でえられるが、そののちの減少は徐々にあつて、約30分までの V/Vr 値は正常値より明らかに大きい値を示

している。そして測定開始後10分から30分までの V/Vr 値は大差がない。測定開始後20分の V/Vr 値の平均増加率は、各被験者につきそれぞれ1.20, 1.22および1.17であつて、最大増加率よりは小さいが、この値は実験1の insulin 単独投与における最大増加率よりも大きくなつてゐる。

また回復時間は前述のように、「負荷」のみの場合よりも延長しているが、実験1の insulin 単独投与の場合とは大きな差が認められなかつた。

3. Insulin および「負荷」を行い、25分経過後更に「負荷」を行つた実験。

測定の順序：

実験2と同様に、「負荷」のみを行つて、 V/Vr 値の変化が正常値に戻つたとき、insulin 投与および「負荷」を行い、 V/Vr 値の増加が正常値にもどらない時間、すなわち25分後にふたたび「負荷」のみを行つて V/Vr 値の変化が正常値に回復するまで観察した。

実験結果：(第5, 6表 および第3図参照)

第5表 「負荷」後 insulin 静注 + 「負荷」を行い、25分経過後「負荷」を行つた場合のV/Vr値の変化 (subject: K. A. 17j. ♂)

| 実番 験号 | 「負荷」 | | | | Km | Insulin + 「負荷」 | | | | | 「負荷」 | | | | | | | | Km | | | |
|----------|-----------------------|-------------|------------------|-------------------------|-----|-----------------------|---------------------------------|--------------|-------------|------------------|----------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------|-------------|------------------|-------------------------|
| | 正 常 平 均 値 | 最 大 値 | 最 加 率 増 | 回 復 時 間 (分) | | 正 常 平 均 値 | 静 注 後 の 平 均 値 | 20 分 値 | 最 大 値 | 最 加 率 増 | 負 荷 後 の 直 値 | 5 分 値 | 10 分 値 | 15 分 値 | 20 分 値 | 25 分 値 | 30 分 値 | 35 分 値 | | 最 大 値 | 最 加 率 増 | 回 復 時 間 (分) |
| 1 | 1.13 | 1.37 | 1.21 | 30 | 1.4 | 1.13 | 1.56 | 1.37 | 1.56 | 1.38 | 1.58 | 1.52 | 1.45 | 1.36 | 1.25 | 1.18 | 1.13 | 1.14 | 1.58 | 1.40 | 40 | 1.0 |
| 2 | 1.14 | 1.30 | 1.14 | 25 | 1.8 | 1.14 | 1.32 | 1.29 | 1.34 | 1.18 | 1.44 | 1.40 | 1.36 | 1.33 | 1.28 | 1.22 | 1.18 | 1.14 | 1.44 | 1.26 | 25 | 1.0 |
| 3 | 1.15 | 1.45 | 1.26 | 35 | 1.3 | 1.15 | 1.46 | 1.38 | 1.46 | 1.27 | 1.49 | 1.43 | 1.37 | 1.30 | 1.23 | 1.19 | 1.15 | 1.15 | 1.49 | 1.30 | 30 | 1.0 |
| 4 | 1.14 | 1.36 | 1.20 | 30 | 1.5 | 1.14 | 1.45 | 1.50 | 1.50 | 1.32 | 1.55 | 1.53 | 1.50 | 1.44 | 1.35 | 1.28 | 1.22 | 1.17 | 1.55 | 1.36 | 40 | 1.1 |
| 5 | 1.13 | 1.39 | 1.23 | 35 | 1.5 | 1.13 | 1.46 | 1.29 | 1.46 | 1.29 | 1.43 | 1.39 | 1.32 | 1.26 | 1.21 | 1.15 | 1.12 | 1.13 | 1.43 | 1.27 | 30 | 1.1 |
| 6 | 1.16 | 1.45 | 1.25 | 35 | 1.4 | 1.16 | 1.43 | 1.42 | 1.45 | 1.25 | 1.47 | 1.44 | 1.42 | 1.36 | 1.30 | 1.25 | 1.19 | 1.16 | 1.47 | 1.27 | 35 | 1.3 |
| 7 | 1.14 | 1.39 | 1.22 | 32 | 1.5 | 1.14 | 1.45 | 1.38 | 1.46 | 1.28 | 1.49 | 1.45 | 1.40 | 1.34 | 1.27 | 1.30 | 1.21 | 1.15 | 1.49 | 1.31 | 33 | 1.3 |

第6表 「負荷」後 insulin 静注 + 「負荷」を行い、25分経過後「負荷」を行つた場合の V/Vr 値の変化 (各被験者の平均値)

| Subjects | 「負荷」 | | | | Km | Insulin + 「負荷」 | | | | | 「負荷」 | | | | | | | | Km | | | |
|--------------|-----------------------|-------------|------------------|-------------------------|-----|-----------------------|---------------------------------|--------------|-------------|------------------|----------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------|-------------|------------------|-------------------------|
| | 正 常 平 均 値 | 最 大 値 | 最 加 率 増 | 回 復 時 間 (分) | | 正 常 平 均 値 | 静 注 後 の 平 均 値 | 20 分 値 | 最 大 値 | 最 加 率 増 | 負 荷 後 の 直 値 | 5 分 値 | 10 分 値 | 15 分 値 | 20 分 値 | 25 分 値 | 30 分 値 | 35 分 値 | | 最 大 値 | 最 加 率 増 | 回 復 時 間 (分) |
| K. A. 17j. ♂ | 1.14 | 1.39 | 1.22 | 32 | 1.5 | 1.14 | 1.45 | 1.38 | 1.46 | 1.28 | 1.49 | 1.45 | 1.40 | 1.34 | 1.27 | 1.30 | 1.21 | 1.15 | 1.49 | 1.31 | 33 | 1.3 |
| H. K. 26j. ♂ | 1.13 | 1.39 | 1.23 | 28 | 1.3 | 1.13 | 1.45 | 1.36 | 1.46 | 1.29 | 1.48 | 1.41 | 1.33 | 1.25 | 1.26 | 1.20 | 1.16 | 1.14 | 1.48 | 1.31 | 33 | 1.3 |
| K. F. 17j. ♂ | 1.14 | 1.34 | 1.18 | 30 | 1.8 | 1.14 | 1.40 | 1.35 | 1.41 | 1.25 | 1.47 | 1.44 | 1.38 | 1.32 | 1.25 | 1.19 | 1.15 | 1.14 | 1.48 | 1.30 | 35 | 1.4 |

最初に「負荷」のみを行つたときの V/Vr 値も、このうち insulin 投与と「負荷」とを併せ行つて測定した20分までの V/Vr 値も、すべて実験2とほとんど同様であつた。このうち測定を中止して、25分後更に「負荷」のみを行つた結果は、著明な V/Vr 値の増大をきたした。このときの平均最大増加率は、各被験者につきそれぞれ1.31、1.31および1.30であつて、この値は本実験最初の「負荷」のみの値よりももちろん大きく、つぎに insulin 投与と「負荷」とを併せ行つたときの値（すなわち各被験者につきそれぞれ1.28、1.29 および1.25 よりも、さらに若干大きくなつてゐる。

3度目の「負荷」による V/Vr の最大値は、やはりほとんど第1回の測定でえられ、のち比較的すみやかに回復した。このときの平均回復時間は各被験者につきそれぞれ33分、33分および35分であつて、最初の「負荷」のみの平均回復時間（すなわち各被験者につきそれぞれ32分、28分および30分）よりわずかに延長している。

4. Insulin 投与および「負荷」の後「負荷」のみによる実験測定の順序：

実験2と逆の順序で、insulin 投与と同時に「負荷」

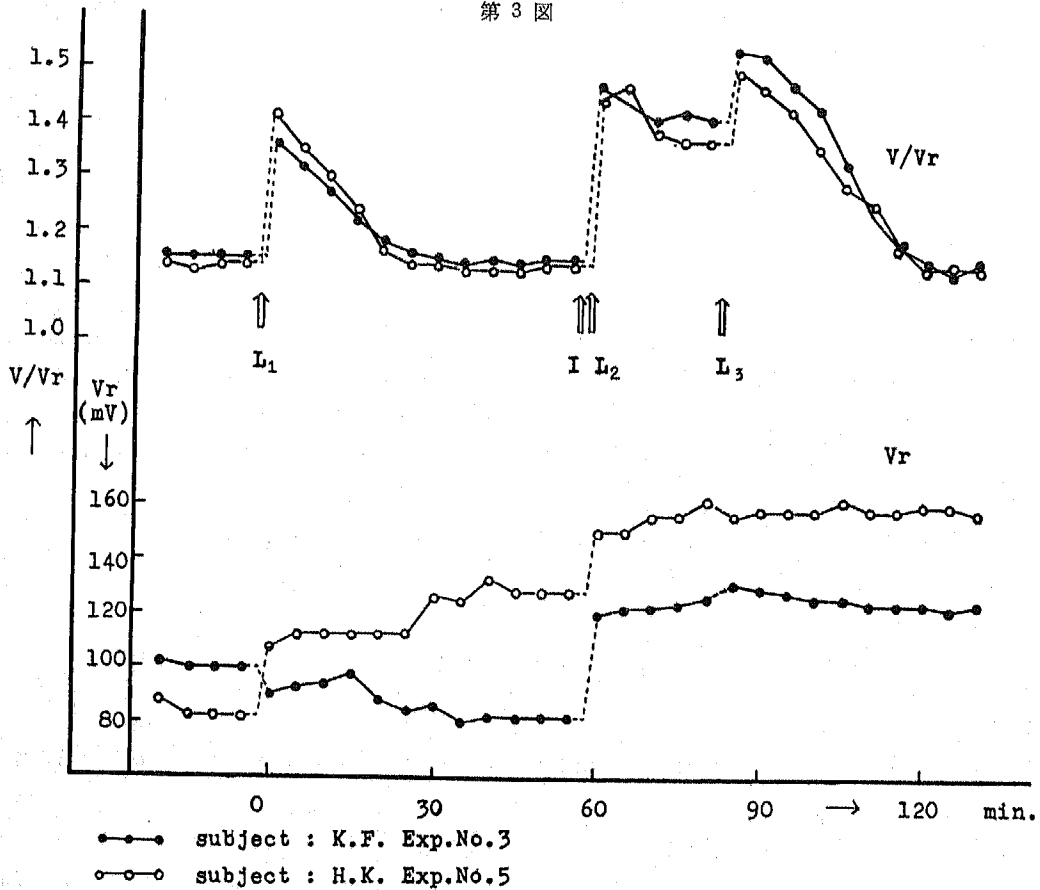
を行つて、V/Vr 値の変化が正常値に回復したのち、負荷のみを行つた。2度目の「負荷」を行つた時間は、最初の実験開始から60～90分後であつた。

実験結果：(第7, 8表及び第4図参照)

Insulin 投与と「負荷」とを最初に併せ行つたときの V/Vr 値の平均最大増加率は、各被験者につきそれぞれ1.26、1.24 および1.32で、実験2における insulin 投与および「負荷」を併せ行つた場合の値と大きな差は認められなかつた。また V/Vr の最大値は主に第1回測定で得られるが、そのうち約30分までの減少は徐々に、測定開始後10分から約30分までの V/Vr 値に大きな差のないことなど、いずれも実験2の insulin 投与および「負荷」を併せ行つた場合の結果と同様であつた。このことは回復時間についても同じであつた。

また insulin および「負荷」を併せ行つて、V/Vr 値が正常値に回復したのち「負荷」のみを行つたときの V/Vr 値の増加率や回復時間は、実験2の最初に「負荷」のみを行つた結果とほとんど同様であつた。すなわち、実験2と順序を逆にした場合でも、「負荷」単独に行つた場合の値、および insulin 投与と「負荷」とを併せ行つた場合の値を個々に比較した場合、両

第3図



第7表 Insulin 静注 + 「負荷」後「負荷」単独による V/Vr 値の変化 *(subject:K. A. 17j. 3)

| 実験 番号 | Insulin 静注 + 「負荷」 | | | | | | | | | | | | | | 「負荷」 | | | | | |
|----------|-------------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------------|-----------------|------|----------------|-------------|------------------|-----------------|-----|
| | 正の 常平均 値 | 糖質負荷 後の 値 | 5 分 値 | 10 分 値 | 15 分 値 | 20 分 値 | 25 分 値 | 30 分 値 | 35 分 値 | 40 分 値 | 60 分 値 | 最 大 値 | 最 増 大 率 | 回復 時間 (分) | Km | 正の 常平均 値 | 最 大 値 | 最 増 大 率 | 回復 時間 (分) | Km |
| 1 | 1.13 | 1.40 | 1.35 | 1.31 | 1.30 | 1.30 | 1.28 | 1.29 | 1.28 | 1.25 | 1.12 | 1.40 | 1.24 | 55 | 2.3 | 1.13 | 1.34 | 1.19 | 30 | 1.6 |
| 2 | 1.12 | 1.33 | 1.31 | 1.30 | 1.28 | 1.27 | 1.27 | 1.21 | 1.18 | 1.18 | 1.12 | 1.33 | 1.19 | 65 | 3.4 | 1.12 | 1.21 | 1.08 | 15 | 1.9 |
| 3 | 1.15 | 1.45 | 1.41 | 1.38 | 1.41 | 1.43 | 1.43 | 1.44 | 1.40 | 1.36 | 1.17 | 1.45 | 1.26 | 65 | 2.5 | 1.15 | 1.40 | 1.22 | 40 | 1.8 |
| 4 | 1.13 | 1.46 | 1.44 | 1.37 | 1.34 | 1.35 | 1.32 | 1.30 | 1.28 | 1.23 | 1.13 | 1.46 | 1.29 | 50 | 1.7 | 1.13 | 1.40 | 1.24 | 45 | 1.9 |
| 5 | 1.14 | 1.46 | 1.46 | 1.43 | 1.41 | 1.42 | 1.42 | 1.41 | 1.37 | 1.33 | 1.14 | 1.46 | 1.28 | 60 | 2.1 | 1.14 | 1.38 | 1.21 | 25 | 1.2 |
| 6 | 1.12 | 1.45 | 1.42 | 1.39 | 1.40 | 1.41 | 1.46 | 1.40 | 1.38 | 1.35 | 1.18 | 1.48 | 1.32 | 65 | 2.0 | 1.12 | 1.42 | 1.27 | 45 | 1.7 |
| 7 | 1.14 | 1.42 | 1.37 | 1.36 | 1.38 | 1.45 | 1.41 | 1.36 | 1.34 | 1.28 | 1.13 | 1.45 | 1.27 | 55 | 2.0 | 1.14 | 1.37 | 1.20 | 25 | 1.3 |
| 平均 | 1.13 | 1.42 | 1.39 | 1.36 | 1.36 | 1.38 | 1.37 | 1.34 | 1.32 | 1.28 | 1.14 | 1.43 | 1.26 | 59 | 2.3 | 1.13 | 1.36 | 1.20 | 32 | 1.6 |

※ 第3表と逆の順序で行った実験である。

者の変化は認められなかった。

考 察

1. 実験1において、私は正常の被験者の安静状態において insulin を投与して、V/Vr 値の軽度の増加

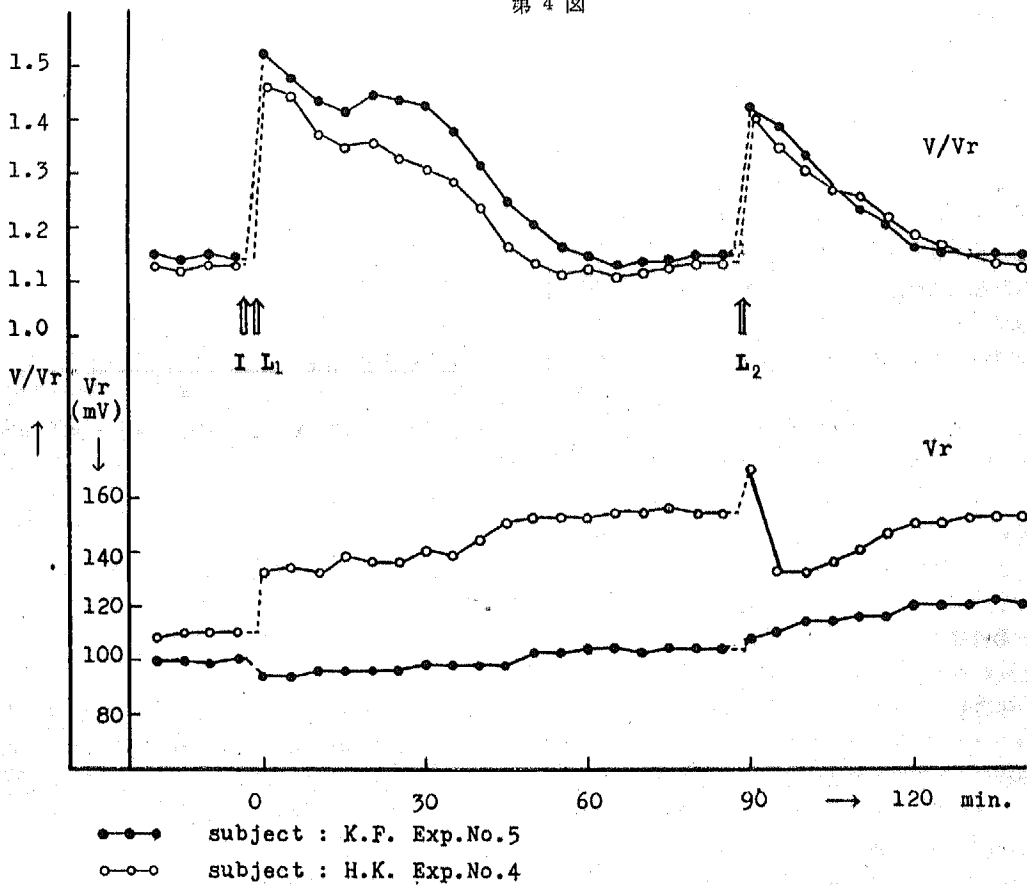
がおこることを認めた。insulin 投与がなにもゆえ V/Vr 値の増加をもたらすかの確実な説明は難かしい。しかしここに二つの理由が考えられる。

一つは糖質代謝に対する影響である。筋興奮性さらには疲労という現象に対して、糖質代謝が関与するこ

第 8 表 Insulin 静注 + 「負荷」後「負荷」単独による V/Vr 値の変化 (各被験者の平均値)

| subject | Insulin 静注 + 「負荷」 | | | | | | | | | | | | 「負荷」 | | | | | | | |
|-------------|-------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------------|-----|------|------|------|------------|-----|
| | 正常値 | 静注後 1分 | 5分 | 10分 | 15分 | 20分 | 25分 | 30分 | 35分 | 40分 | 60分 | 最大値 | 最大増 | 回復時 (分) | Km | 正常値 | 最大値 | 最大増 | 回復時 (分) | Km |
| K.A. 17 j ♂ | 1.13 | 1.42 | 1.39 | 1.36 | 1.36 | 1.38 | 1.37 | 1.34 | 1.32 | 1.28 | 1.14 | 1.43 | 1.26 | 59 | 2.3 | 1.13 | 1.36 | 1.20 | 23 | 1.6 |
| H.K. 26 j ♂ | 1.14 | 1.40 | 1.36 | 1.33 | 1.34 | 1.33 | 1.32 | 1.31 | 1.27 | 1.23 | 1.15 | 1.41 | 1.24 | 55 | 2.3 | 1.14 | 1.28 | 1.18 | 28 | 1.5 |
| K.F. 17 j ♂ | 1.14 | 1.50 | 1.45 | 1.42 | 1.41 | 1.41 | 1.39 | 1.34 | 1.31 | 1.27 | 1.16 | 1.50 | 1.32 | 64 | 2.0 | 1.14 | 1.40 | 1.24 | 34 | 1.5 |

第 4 図



とは、すでに前報でのべた。すなわち、私は一定量の glucose 投与が V/Vr 値を減少させることを認め、おそらくこれは glucose 投与が高エネルギー物質である ATP の生成に關聯して、エネルギー源として役立つため、筋興奮性の上昇、さらには疲労をおこす刺激の閾値の低下であろうと推論した。

Insulin の糖代謝に關聯する種々の作用については緒言で論述した。

Insulin 投与によつて、糖尿病動物でも、正常動物でも、明らかにみられる共通作用は、血糖の減少であ

る。そこで insulin 作用によつて、血中から消失した glucose の運命が問題になる。

われわれが生命を維持し、活動を継続してゆく上において、常にエネルギーの消費が行われ、そのため外部からエネルギー源の供給を必要とする。これらエネルギー源は主として食物中の含水炭素、蛋白質および脂肪からえられる。このうち含水炭素はエネルギー代謝の見地からみて、もつとも重要な栄養素である。含水炭素は腸から glucose となつて吸収され、正常状態においては、主に血中の glucose が組織の要求に

応じてエネルギー源として役立つ。しかし Bouckaert^④らによると、餓餓状態においては、血中の glucose は減少し、これのみでは組織の要求に應ぜられず、肝の glycogen や蛋白質および脂肪の転化によつて補われる。つぎに過剰の glucose が投与されたときは、glycogen として肝および筋に貯えられ、あるいは脂肪に転化して貯えられる。

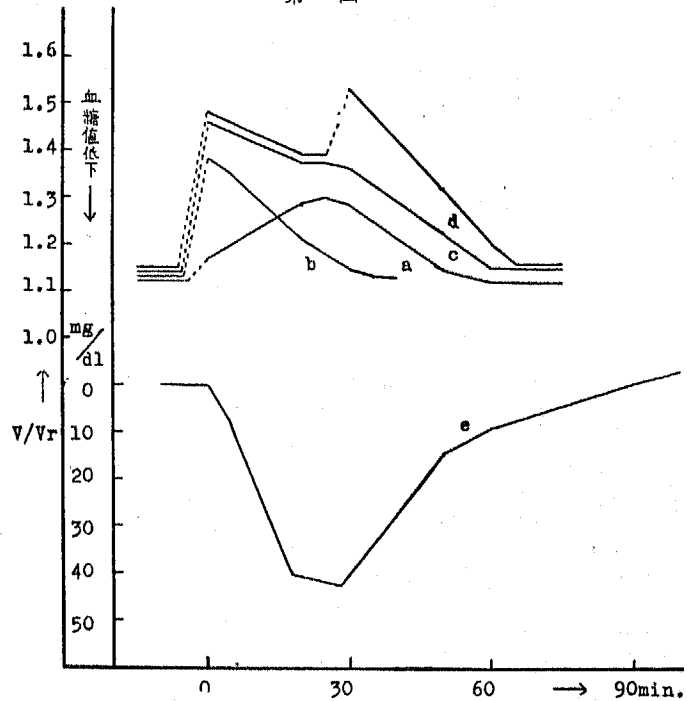
Insulin は緒言で述べたように、組織における糖燃焼を高める。また基礎代謝を亢進し、R.Q. を高める。すなわち、筋そのほかの組織におけるカロリー需要が高まり、これに応じて、ATP などの磷酸代謝に関聯して、糖利用が促進され、そのため血糖減少に影響すると思われる。福喜多^④はウサギに insulin を投与したさい、血糖の減少と血中焦性ブドウ酸の増加をみていること、および及川^④はヒトの insulin shock 時において、血糖の減少と血中焦性ブドウ酸および乳酸の増加を認めている。これらの報告は糖代謝の促進によつて、エネルギー源である glucose の消費をうらづけている。

これらのことからみれば、運動や

作業を行つた場合と同じく、insulin 投与によつて、エネルギー源の消費をきたし、前報の glucose 単独投与による結果とは反対に、一種の閾値である V/Vr 値の若干の上昇をきたしたと推察される。Bouckaert らの Insulin に関する綜説によれば、insulin 自体には glycogen 解糖作用はないといわれているが、もしこのさい、血糖減少を補うため、glycogen 解糖がおきたとしても、Insulin の効果のある間は結果として同じであろう。

これに対し、insulin 単独でなく、一定量以上の glucose を insulin とともに与えた場合は、組織のカロリー要求は投与された glucose によつて充され、血糖値は維持され、さらに過剰の glucose は glycogen として肝に貯蓄されることになるであろう。鳥飼^④はウサギに insulin および glucose を投与したさい、血糖値の上昇は glucose 単独投与におけるような著明な増加を示すことはないが、血中焦性

第5図



Insulin 静注および負荷による V/Vr 値変動の schematic curve

a : Insulin 静注

b : 負荷

c : Insulin 静注+負荷

d : Insulin 静注+負荷を行い、25分後負荷

e : 同量の insulin 静注による血糖曲線 血糖は正常値を零とし
以下減少した mg 数

ブドウ酸および乳酸の著明な増加を認めた。また佐藤^④は正常人に insulin と glucose を投与して、血糖の若干の増加と、血中焦性ブドウ酸および乳酸の増加をみている。このように insulin に加えて glucose を投与したさいは、insulin 作用による糖燃焼に対して、糖の補給が充分にみだされているため、エネルギー生成はよりよく行われ、おそらく V/Vr 値の増加をきたすようなことはなく、私の前報における実験から考えても、むしろ V/Vr 値の減少をきたすのではないかと思はれる。つぎに insulin 投与による V/Vr 値の増加の理由として、他の一つの因子が考えられる。

それはいわゆる低血糖症状に由来するものである。低血糖症状としては、多くの報告によつて、つぎのような症状があげられている。

(i) 中枢神経症状として：不安感、「いらいら」した感じ、興奮、倦怠感、脱力感、「怒り易い」感じ、Negativism および精神錯乱など。

(ii) 自律神経症状として：発汗，顔面蒼白，顔面紅潮，唾液分泌過多および頻脈など。

(iii) 延髄脳橋症状として：「どもり」そのほかの言語障害，複視，および眼球振盪症など。

(iv) 脳皮質脊髄症状として：Tremor，一過性麻痺，Babinski 反応陽性，失語症，失協調症および痙攣など。

(v) 消化管系症状として：飢餓，胃の飢餓感による収縮，ときには胃の Atony および嘔吐など。

(vi) 循環系症状として：期外収縮，頻脈および軽度の血圧上昇など。

以上の症候群はもちろん insulin の投与量や個人の insulin 感受性の差などによつてことなる。私が実験に使用した投与量では，上述の症候が明らかにみられたわけではなく，まして insulin 昏睡に陥るようなことは全くなかつた。しかし表面に明らかにあらわれなくても多少の精神的影響は当然ありえたと思はれる（被験者の 1 例において，冷汗そのほかの症状がみられ，その日は実験を中止したこともある）。

これらの症候群は主として，中枢神経系に由来するもので，主として中枢における glucose 欠乏から，中枢の酸素利用の減少によるとされている¹⁴。安食¹⁵らは動物に insulin 昏睡をおこさせたさいの，脳の各部位の組織呼吸を測定し，大脳皮質，小脳および間脳などにおいて，組織呼吸の減少を認め，とくに大脳皮質における減少は著明であつたと報告している。このように中枢に酸素利用の減少がおきれば，これは中枢の疲労に関係してくると思はれる。松原¹⁶は「息こらえ」を被験者に行わせたさい，V/Vr 値の増加を認めているが，このさい呼吸筋の過度の緊張に加えて，中枢の酸素欠乏や中枢性努力による疲労も V/Vr 値に多少関与したであろう。

また上述の低血糖症状について考えると，私が本実験で使用した insulin 量では，もちろん明らかな各種の症状，とくに重篤な中枢神経症状がみられたことはないが，明らかに認定しえないまでも，あるていどの症状がおきていたことは考えられる。そしてこれらの症状は中枢の疲労と無関係ではありえない。和合¹⁷は軽度の中枢性疲労，すなわち被験者に暗算をさせたさい，V/Vr 値の増加を認めている。これらのことからすれば，本実験における insulin 投与にさいしての V/Vr 値の増加に対しては，低血糖症状にもとづく中枢性疲労も影響してよいであろう。

つぎに insulin 投与による V/Vr 値の変動を時間的に追つてみよう。

実験成績で述べたように，insulin 投与直後の測定

値では V/Vr 値の増加は明らかでなく，のち上昇して，測定開始後 20～30 分に最大増加率を示し，30 分以後は減少して，約 60 分前後で正常値に回復している。

V/Vr 値の増加が低血糖に係るであろうことは前述した。それゆえ，V/Vr 値の時間的経過による変動を知るためには，insulin 投与による血糖値の時間的変化をみる必要がある。insulin 製剤としては，現在各種の持続効果をもつ製剤がつくられているが，私が本実験で使用した insulin は regular insulin に属するものである。regular insulin は各種 insulin 製剤のうちで，効果の発現時間は早い，持続時間もつとも短い。ことに静脈注射にさいしては効果時間が短い。

前沢¹⁸は私が本実験に使用したと同じ insulin 製剤の同一量を同じ静脈内投与方法によつて，健康者に投与して，血糖値の変化を時間的に観察している（第 5 図下段参照，健康者 11 人の insulin 投与による血糖値の平均曲線）。前沢はこの実験で，血糖の最低値はいずれの被験者においても，insulin 投与後 15～30 分に示され，また 45～115 分の間に正常値に回復することをみている。阿部¹⁹らは insulin 静注後の糖消却過程をしらべるため，insulin 低血糖の各時期に glucose を併用して（insulin と同時投与，insulin 投与後 15 分，30 分，45 分および 60 分に glucose 投与），insulin 投与後 15～30 分において，糖消却がもつとも著明であると報告している。

上述した私の insulin 投与による V/Vr 値の時間的変動に関する成績は，すべてこれらの報告の血糖値の変動と一致して，血糖値の低い時間において V/Vr 値の増加が大きく，血糖値の低下が著明でないときには V/Vr 値の増加も小さい。また血糖値が正常値に回復する時間には，V/Vr 値の増加も正常値に近くもどつている。

以上の結果からみれば，V/Vr 値は insulin 投与によつて，糖代謝の促進による糖消費，およびこれにともなつた低血糖症状に由来する筋疲労ならびに中枢性疲労の結果，増加をきたしたものと推察される。

前報の glucose 投与による結果，および今回の insulin 投与による結果からみて，V/Vr 法が糖代謝の微妙な変化を，このように明らかに示すことは，V/Vr 法の疲労測定に関する価値を示すばかりでなく，物質代謝に関する生理学的ならびに生化学的現象の追求に役割を演ずることを示すものである。

2. つぎに私は「負荷」を行つて，V/Vr 値が正常に回復したとき，insulin 投与と「負荷」とを同時に行つた。

「負荷」のみを行つたときの V/Vr 値の変化は、前報と全く同じ条件で行つたため、前報と同様の結果をえた。

しかし insulin 投与と同時に「負荷」を行つた結果は、対照の「負荷」単独の結果、あるいは実験1の insulin 投与単独の実験とくらべ、明らかな変化を示した。

すなわち V/Vr 値は両者とくらべ、明瞭な増加を来した。insulin 投与時に運動や作業を行つた場合、あるいはこの反対に運動時や作業時に insulin 投与を行つた場合に、安静時に insulin 投与を行つたときより著明な低血糖がおこり、しばしば危険な低血糖症状をおこすことはよく知られている²⁾。運動や作業を行えば、糖の燃焼が高まつて消費され、疲労が生じる。そして糖投与は疲労の回復に役立つ、このことについては、前報で「負荷」を行つたときの V/Vr 値の変化からも明らかに認められた。このように運動や作業を行つて、糖消費をきたしたときに insulin を投与すれば、さらに糖消費は倍加し、疲労の度が増加することは当然考えられる。それゆえ「負荷」単独の場合や、insulin 投与単独の場合の V/Vr 値の増加率よりも、両者をもに行つた場合の V/Vr 値の増加率が大きくなることは理解できる。

つぎに「負荷」単独、insulin 投与単独、および両者を併せおこなつた場合の V/Vr 値の時間的経過を比較してみよう(第5図上段参照)。

「負荷」単独の場合、 V/Vr の最大値は、主として測定開始直後にえられ、それよりのちは漸次減少し、約30分前後で正常値に回復する。insulin 投与の場合、 V/Vr 値は測定開始後漸次増加を示し、主として20分及25分において最大値がえられる。これに対し insulin 投与直後「負荷」を行つた場合、 V/Vr の最大値は測定開始直後にえられることが多く、この点「負荷」単独の場合と似ている。しかし第1回の測定以後値、 V/Vr の減少は「負荷」単独の場合ほど著明でなく、測定開始後30分までの増加率は、insulin 単独投与時の増加率より大きい。また回復時間についてみると、insulin 投与と同時に「負荷」を行つた場合の値は「負荷」のみの場合よりは、明らかに長い。insulin 単独投与の場合とほぼ同じである。

このような結果についてさらに検討すると、両者をもに行つた場合、 V/Vr 値に対する影響は、主として測定開始直後から30分までの間にみられている。この時間内において、「負荷」による効果と、insulin 投与による効果とはともに強められて、それぞれ単独の場合より強度の疲労を示している。しかし insulin

の効果が最も著しくあらわれる20～30分の V/Vr の測定値とくらべて、測定開始直後の値に、より強い増加の影響がみられることは、つぎのように考えられる。すなわち、20～30分においては、「負荷」単独による疲労はほとんど回復され、そのさい疲労の主な原因と考えられる一時的 Ach の不足は補われていると思われ、また糖消費もあつていど回復されていると思はれる。一方20～30分においては、insulin 投与による著しい糖消費効果がみられるが、これに影響する「負荷」は、いま述べたようにそれほど大きく関与しないと思はれ、そのため20～30分の V/Vr 値の増加率は、測定開始の初期ほど増大を示さなかつたのであろう。測定開始初期においては、「負荷」単独によつて、Ach の欠乏と糖消費が考えられ、さらに同時に insulin を投与した場合は、糖消費効果の増強という因子が、20～30分におけるより強く影響すると思はれ、そのため V/Vr 値の増加率をさらに高めることになるのであろう。

なお回復時間については、「負荷」単独の場合の回復時間は30分前後であるが、1) insulin 投与単独と2) insulin 投与と同時に「負荷」を与えた場合との2種類の実験における回復時間はほぼひとしい。これは、「負荷」による糖消費が一定範囲内である限り、糖消費の量にあるていどの差があつても、insulin 効果が減弱するとともに、生体の糖補給機構がそれに対応して活動し、そのために回復時間に差を示さなかつたのであろう。

3. つぎに私は実験3において、すなわち、insulin 投与と同時に「負荷」を行い、 V/Vr 値測定開始後25分において、ふたたび「負荷」のみを行つた。

この実験における V/Vr 値の変化は、最後の「負荷」を行うまでは、実験2と同様な結果を示した。最後の「負荷」を行つた結果は、測定開始初期の V/Vr 値は、insulin 投与と同時に「負荷」を行つた場合より、さらに著しい V/Vr 値の増加を認めた。

このように著明な増加を示した理由はつぎのように考えられる。最後の「負荷」を行つたときは、前に insulin および「負荷」を行つてから25分後であつて、insulin の血糖降下作用の最大のときであり、また若干前の「負荷」による影響も残つている。このようなきにさらに「負荷」を行つたのであるから、insulin の最大効果と合致して、より著明な疲労現象を呈したものであろう。しかし insulin 効果は20～30分で最大で、それよりのちは減少して、さらに約30分後に回復することはさきに述べたごとくであり、また「負荷」による変化も30分前後で回復するものであ

るため、「負荷」直後の V/V_r 値の増加がきわめて大きいかかわらず、それよりのちの V/V_r 値は急速に減少を示し、30分前後で正常値に回復している。この場合の回復時間が「負荷」単独の場合の回復時間とほぼひとしいことは、さきに述べたように、生体の糖補給機構が insulin 効果の減弱に対応して活動したためであろう。

4. つぎに実験2と逆の順序、すなわち、insulin 投与と「負荷」とを同時に行つて、 V/V_r 値が正常値に回復したとき、「負荷」のみを行つた結果、実験2における「負荷」のみの場合の V/V_r 値の変化、あるいは insulin および「負荷」を併せ行つた場合の V/V_r 値の変化をそれぞれ比較して、差異は認められなかった。

すなわち、それぞれを逆の順序で行つたさい、どちらをさきに行つても、 V/V_r 値が正常値に回復したときは認めるべき疲労現象は残されておらず、したがつてそののち「負荷」あるいは insulin および「負荷」を併せ行つても、その値に影響しないのであろう。

結 論

健康な被験者の安静状態において insulin を投与し、あるいは「負荷」とともに insulin を投与して、そのさい生じた筋疲労を、和合の $0.1\mu F$ V/V_r 法によつて測定した。

1. Insulin (0.1 単位/kg) 単独静注にさいして、 V/V_r 値の軽度の増加がみられた。この V/V_r 値の増加の経過は、同量の insulin 静注による血糖値の変化と一致した。

V/V_r 値の増加は insulin 投与直後では著明でなく、20~30分後の測定で最大を示し、約60分前後に正常値に回復した。

Insulin 投与による V/V_r 値の増加の理由として、糖代謝の促進による糖消費の結果、およびこれともなう低血糖症状の結果、筋に疲労を生じたことがあげられる。

2. 「負荷」を行つて、 V/V_r 値の変化が正常値に回復したとき、insulin と同時に「負荷」を行つたさい、後者における V/V_r 値の増加率は、前者におけるより大であつた。このさい V/V_r の最大値は測定開始直後に示されることが多いが、そののち30分まで強い減少は示されず、20~30分の V/V_r 値はこれと同時間の insulin 単独投与の測定値よりやや大であつた。

すなわち、insulin 投与と「負荷」とを併せ行つたときは、それぞれを単独に行つた場合より、明らかに

疲労を増強すると思われる。

3. 「負荷」を行つたのち insulin と「負荷」とを同時に行い、更にこの経過の途中で、insulin の最大効果が示される時期すなわち測定開始後25分にふたたび「負荷」を行つた結果、 V/V_r 値の増加率は insulin 投与と「負荷」とを同時に行つたときより、さらに著明な増大を示した。しかしこの増加は測定開始の初期においてのみ明らかで、のち急速に減少し、回復時間に有意の変化は認められなかった。この初期の著明な V/V_r 値の増加は、insulin の最大効果の示される時間と、「負荷」による最大効果の示される時間が合致したためと思われる。

4. Insulin と「負荷」とを同時に行つて、 V/V_r 値の変化が正常値に回復したとき、「負荷」のみを行つた結果は、前記2の「負荷」ののち insulin 投与と「負荷」と同時に行つたときの値と同様であつた。すなわち、それぞれの順序を逆にしても、さきの疲労が残つて、のちに影響することはなかつた。

5. V/V_r 法によると、個人の insulin 感受性の差あるいは insulin 耐性などが、あるていど測定できる可能性があると思われる。

撰筆するに当り、本研究に終始変らない御指導と御校閲とを賜つた和合教授、並に多大の御助言を頂いた信大薬理学教室大島居助教授に、深甚なる謝意を表します。

参 考 文 献

- ①前島忠夫：信州医誌 8, 1838 (1959) ②Levine, R., Goldstein, M., & Huddestum, B. : J. Biol. Chem. 179, 985 (1949) ③Wick, A. N., & Drury, D. R. : Am. J. Physiol. 166, 421 (1951) ④Price, W., Cori, C. F. & Colowick, S. P. : J. Biol. Chem. 160, 633 (1945) ⑤Colowick, S. P., Cori, G., & Stein, M. : J. Biol. Chem. 168, 583 (1947) ⑥Reid, C. : J. Physiol. 87, 121 (1936) ⑦Crandall, L. A., & Cherry, I. S. : Am. J. Physiol. 125, 658 (1939) ⑧Kaplan, N. O. & Greenberg, D. W. : Am. J. Physiol. 140, 598 (1944); J. Biol. Chem. 156, 511 (1944) ⑨Sacks, J. : Am. J. Physiol. 132, 93 (1953) ⑩Krebs, H. A. & Eggleston, P. : Biochem. J. 32, 913 (1938) ⑪Stadie, W. C. : Physiol. Rev. 34, 52 (1954) ⑫和合卯太郎：日生理誌 3, 225 (1938) ⑬Bouckaert, J. P. & Duve, CHR. : Physiol. 27, 39 (1947) ⑭福喜多功夫：日内分泌誌 25, 18 (1949) ⑮及川新：精神神経誌 57, 258 (1955) ⑯島蘭順雄：生体の科学

42, 82 (1949) ⑭佐藤喜代子:日新医学 39, 295 (1952) ⑮Goodman, L. S & Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics 1620 (1955) ⑯安食高道, 後藤文雄, 村松文雄, 青木竜夫, 越智弘, および浜屋昌一:精神神経誌 59, 327 (1957) ⑰松

原幹彦:信州医誌 8, 743 (1959) ⑱和合卯太郎:信大紀要 4, 129 (1954) ⑲前沢秀憲:日本内科学会雑誌 46, 368 (1957) ⑳阿部正和, 林寄人, 金子寛, および谷村元:慈恵医誌 69, 442 (1954) ㉑栗秋要:薬の原理とその応用 598 (1954)