

人体骨格筋の疲労に対する Adrenaline, Nor-adrenaline, Glucuronic acid の影響

第1編 収縮疲労（人体の筋神経の興奮性の研究 第42報）

昭和34年8月31日 受付

信州大学医学部第一生理学教室（指導：和合卯太郎教授）

渥 美 英 雄

Influences of Adrenaline, Nor-adrenaline and Glucuronic acid on Human Fatigue

Part 1. Contractile Fatigue (Studies on the Excitability of Nerve and Muscle in Man XLII)

Hideo Atumi

Ist Institute of Physiology, medical, College, Shinshu University
(Director : Prof. U. Wago)

I 緒 言

疲労の本態については未だ明らかにされていないが、最近本質的に全く異なつた2種の疲労がある事が報告されている。即ち、Rosenblueth 及び Lucy^①は、猫の実験で、疲労には運動神経線維末端から遊離する acetylcholine (Ach) の減少乃至欠乏による伝達疲労と、Ach と関係のない筋自体の物理的・化学的变化によつて起つた収縮能の減退による収縮疲労とがある事を報告している。

一方 Cannon は、身体には交感神経節後線維に対して能動的に働く物質である adrenaline (Adr.) が、常時極めて少量であるが分泌されており、何らかの stress が加わり、交感神経系統に刺激が加わると、Adr が大量分泌され動物が危険に対して防禦し、或は攻撃するに有利な状態に準備すると云う所謂 emergency theory を唱えている。この事について Wada, Seo, Abe^{②③}は、軽度疲労では Adr. の分泌は安静時と同じ値であつたが、更に高度の疲労では、Adr. の分泌が増加すると云つており、又寒冷刺激の際にも、厳しい寒さのときは Adr. の分泌が増量すると発表している。

又他方、疲労の本態については、作業の際生じる新陳代謝産物の自家中毒によると云う自家中毒説があつて、この中毒物質を解毒すれば疲労は軽減される事が考えられている。

これらの事から Adr., 及び Adr. と密接な関係を有する nor-adrenaline (Nor-adr.), 抱合解毒作用を有

する glucuronic acid (gl. acid) の3種の薬物が、疲労に対して有効に働らくであろう事が考えられるが、その作用を更に詳しく解明する事は、疲労の本態を明らかにする点で意義があると考えられる。

著者はこの目的を満足せしめ得ると思われる V/Vr 法（和合^④）によつて、収縮疲労を起す為に人体骨格筋に毎秒3回の頻度の刺激を加え、このときの疲労を測定し、更に上述の様に疲労に有効に作用すると思われる Adr., Nor-adr., 及び gl. acid の影響を研究した。

II 実験装置及び方法

1) 測定装置及び測定方法

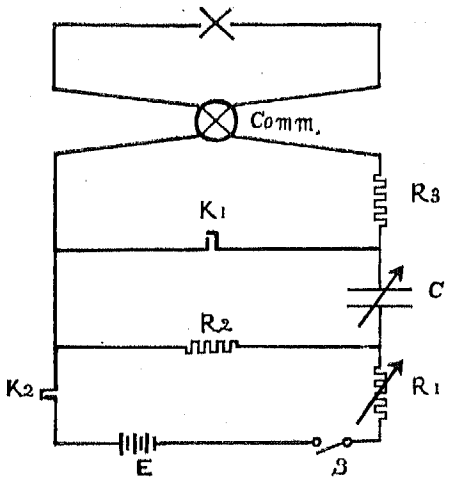
測定装置は蓄電池放電刺激電流を用い、その回路は第1図に示した。

東式 Pendulum の両接触子を K₁, K₂ の順に閉じ、直ちに K₁, K₂ の順に開き人体に放電電流を通じた。方法は和合の 0.75μ FV/Vr 法によつて疲労を測定した。電源は 2 Volt 蓄電池から 0.8 Volt を取つて使用した。電極の固定、刺激点の選び方、その他の実験条件は、すべて和合の原法^⑤の通りである。

2) 疲労を起す方法

平和電子研究所製作の Augospel の低周直角脈波を用いて、不随意性疲労を起した。不閃電極を腰部に、刺激電極を測定側或は非測定側の m. rectus femoris の刺激点に置き、刺激電極が陰極となる様経皮通電した。刺激頻度は毎秒3回であり、刺激時間は10分間

第1図 V/Vr 法の測定回路



- × 筋 R₁ 可減抵抗
- Comm. 方向転換器 S スイッチ
- R₃ 固定抵抗 (10,000Ω) E 電源 (0.8V)
- C 可変蓄電器 K₁ 電鍵
- R₂ 固定抵抗 (1,000Ω) K₂ 電鍵

とした。電流は1~3mAを用いた。このときは苦痛を与えず、しかも筋の収縮を見得る程度であつた。

3) 使用した薬品名・量・方法・時期

Adr. は第一製薬製の Bosmin (0.1%含有) を用いツベルクリン反応用注射器により 0.3cc を皮下注射した。注射の時期は疲労刺激終了直後又は疲労刺激直前に行つた。

Nor-adr. は三共製薬製の Nor-adrenalin (0.1%溶液) を使用し、0.3cc を皮下注射した。注射の時期は疲労刺激終了直後に行なつた。

gl. acid は中外製薬製の guronsan 200 mg を皮下注射した。注射は疲労刺激直前に guronsan を、疲労刺激終了直後に Bosmin 0.3cc を注射した。

4) 被験者

被験者は満20才から41才迄の健康な男子を選んだ。研究を始める前2時間は飲食を禁じた。これは食餌による V/Vr 値の変動を防ぐ為である(和合^⑧)。被験者の姿勢は、寝台上に仰臥せしめ、膝関節の屈側面に固定装置をおき、測定側の下肢を寝台に沿つて懸垂せしめ中間肢位とした。

III 実験成績

V/Vr 値は±1~2%の誤差があるので、4%以内

の変動はこれを不変として取扱ひ、5%以上変動したとき V/Vr 値は増減したと見做した。先ず正常値を引続き3回測定し、その後毎秒3回頻度の疲労刺激を10分間加え、刺激終了直後から測定を始めた。1回の測定が終れば2分間の休憩を置き、更に測定を続け3回の正常値が得られる迄測定した。V/Vr 値が最も増大したときを V/Vr 値の最大値とし、最大値を正常値で割つたものを増加率 (increased ratio-i. r.) という。正常値に戻る迄の時間を恢復時間 (recovery time-r. t.) とした。これにより恢復時間恒数 (recovery time constant-K)
$$K = \frac{r. t.}{(i. r. - 1.00) \times 100}$$
 (和合^⑦) を求めた。筋直接測定の場合の恒数を Km とし神経を介しての間接測定の場合の恒数を Kn とした。

1) 非注射時に於ける毎秒3回刺激の疲労

A) 測定側疲労

疲労刺激直後 V/Vr 値は最高を示し、暫時下降しなだらかな傾斜を描きつゝ正常値に戻つた(第3, 4, 5, 図前半)。

i. r. は 1.10~1.20 の場合が大部分を示し、20分前後で大体正常値に戻つた(第1表1)。

第1表 測定側疲労 - 非注射時 - (毎秒3回) 1) 同一被験者 (T.O.)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復時間	Km	Kn
				分	分	分
74	1.09	1.30	1.19	23	1.21	
78	1.09	1.31	1.20	27	1.35	
84	1.08	1.19	1.10	13	1.30	
88	1.07	1.19	1.11	15	1.36	
209	1.10	1.29	1.17	23	1.35	
平均	1.09	1.26	1.15	20	1.31	
102	1.08	1.37	1.27	34		1.26
106	1.08	1.30	1.20	24		1.20
112	1.08	1.30	1.20	26		1.30
平均	1.08	1.32	1.22	26		1.25

Km=Kn

2) 各被験者

被験者	例数	Km	例数	Kn	Kn/Km
		分		分	%
T.O.	5	1.31	3	1.25	- 5
T.S.	5	1.26	4	1.20	- 5
M.S.	5	1.30	4	1.31	+ 1
T.I.	3	1.28	3	1.25	- 2
H.S.	3	1.16	3	1.19	+ 3

Km=Kn

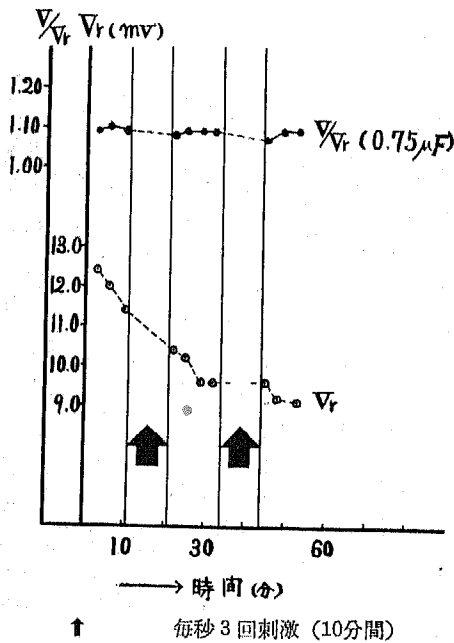
Km と Kn の関係を5人の被験者について見ると、Km と Kn は略等しい値を示した(第1表2)。この事を和合^④は、不随意性即ち一種の受動性運動による疲労の特長の一つと云っている。

Vr の変化については、刺激後上昇するケースが多かったが、その後不規則な経過を辿り、一定の値を示さなかつた。

B) 非測定側疲労

左側の m. rectus femoris を刺激して、右側の m. rect. fem. で測定したとき、V/Vr 正常値は3人の被験者において全例とも増加しなかつた。この事は毎秒3回の非測定側刺激では疲労が全く起らない事を意味する(第2図)。

第2図 非測定側疲労 (毎秒3回) 被験者 T. O.



Vr の変化は、刺激後上昇する場合、下降する場合等全く不規則な変動を示した。

2) Adr. 注射による影響

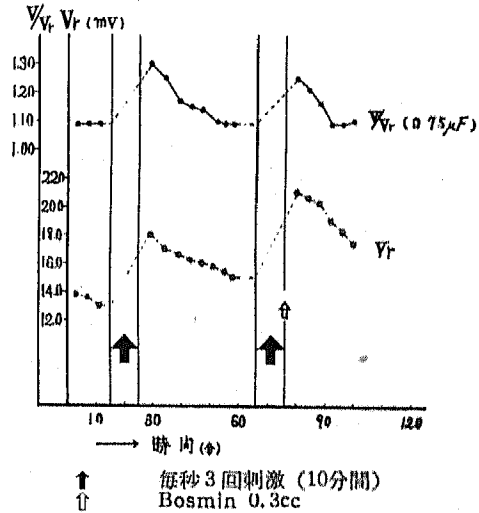
A) 疲労刺激終了直後注射

このときの疲労曲線は、非注射例と同様に刺激直後 V/Vr 値は最高を示し、非注射例と較べ稍急速な傾斜を描いて正常値に戻つた(第3図)。

i. r. は 1.10-1.20 の場合が多く、非注射例と較べると略等しい値であり、r. t. は短くなつている。従つ

て Km, Kn は非注射例に較べ小さな値を示した。即 Adr. はこの種の疲労に対して恢復過程を速めるものと思われる(第2表1)。

第3図 Adr. の影響 (測定側疲労) 被験者 T. O.



第2表 Adr. の影響 - 疲労刺激終了直後注射 - 1) 同一被験者 (T. O.)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復時間	Km	Kn
75	1.09	1.25	1.15	13分	0.87	
79	1.09	1.32	1.21	19	0.91	
85	1.08	1.14	1.05	5	1.00	
89	1.07	1.16	1.08	6	0.75	
208	1.10	1.34	1.22	19	0.86	
平均	1.09	1.24	1.14	12	0.88	
103	1.10	1.30	1.18	16		0.89
107	1.08	1.32	1.22	20		0.91
113	1.08	1.25	1.16	16		1.00
平均	1.09	1.29	1.19	17		0.93

Km=Kn

2) 各被験者

被験者	例数	Km 減少率	例数	Kn 減少率
T. O.	5	0.88 分 %	3	0.93 分 %
T. S.	5	0.91 -28	4	0.98 -18
T. I.	5	0.92 -28	3	0.87 -30
H. S.	5	0.86 -26	3	0.86 -28

Km=Kn

註) Kを非注射時の Km (Kn), K'を注射時の Km (Kn) とすれば減少率(%) = $\frac{K-K'}{K} \times 100$

各被験者についての Km, Kn の平均値は0.90分前後であり、非注射例との減少率は Km では、26~33%、Kn では18~30%の減少を見た。又 Adr. 注射例でも Km と Kn は略等しい値を示した (第2表2)。

B) 疲労刺激直前注射

このときの疲労は、i. r. は1.20 前後で非注射例と大体等しい値であった。r. t. については、非注射例より稍短かくなっており、Km は稍減少している。然しこの減少分は、前項の刺激直後注射例より少なかった (第3表1)。

第3表 Adr. の影響 - 疲労刺激直前注射 -
1) 同一被験者 (T. O.)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	回復時間	Km
233	1.08	1.30	1.20	21	1.05
247	1.08	1.30	1.20	22	1.10
257	1.10	1.33	1.21	20	0.95
平均	1.09	1.31	1.20	21	1.03

2) 各被験者

被験者	例数	Km	減少率
T. O.	3	1.03 ^分	-21 [%]
T. S.	3	1.00	-21
M. S.	5	1.10	-15

各被験者の Km の平均値は1.00~1.10分であり、非注射例に較べ15~21%の減少を見た (第3表2)。Adr. を疲労刺激前に注射しても回復過程を減少させるが、その効果は刺激終了直後注射したときより少なかった。

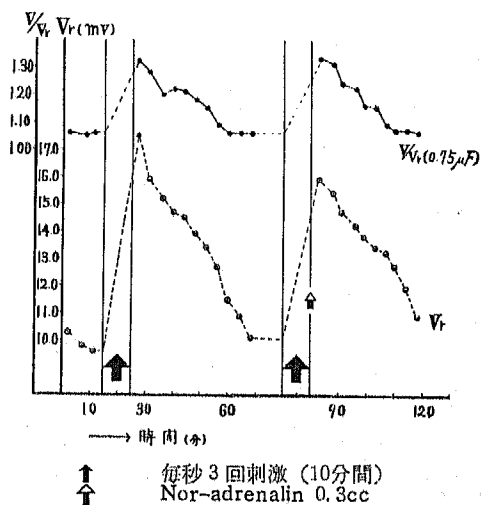
3) Nor-adr. 注射による影響

疲労刺激直後 Nor-adr. を注射したときの疲労曲線は、非注射例及び Adr. 注射例と同様、刺激直後 V/Vr 値は最高を示した。正常値に戻る迄の傾斜については、両者の中間の曲線が得られた (第4図)。

i. r. は非注射例に較べ有意の変化は見られなかったが、r. t. は稍減少し、従つて Km は減少の傾向を示した (第4表1)。

各被験者の Km の平均値は1.10分前後であり、非注射例と較べれば減少率は11~17%であった (第4表2)。Nor-adr. は、Adr. と同様に回復過程を速める傾向を有すると思われるが、その作用は Adr. より弱い。

第4図 Nor-adr. の影響 (測定側疲労)
被験者 T. O.



第4表 Nor Adr. の影響
- 疲労刺激終了直後注射 -
1) 同一被験者 (T. O.)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	回復時間	Km
267	1.06	1.33	1.25	28	1.12
269	1.07	1.31	1.22	25	1.13
272	1.07	1.30	1.21	21	1.00
337	1.07	1.33	1.24	27	1.12
342	1.09	1.35	1.24	26	1.08
平均	1.07	1.32	1.23	25	1.09

2) 各被験者

被験者	例数	Km	減少率
T. O.	5	1.09 ^分	-17 [%]
T. S.	5	1.12	-11
M. S.	5	1.09	-16

4) Gl. acid と Adr. との併用による影響

疲労刺激直前に guronsan の注射を行い、10分間の疲労刺激直後に Bosmin の注射を行つて、V/Vr 法で疲労を測定した。

疲労曲線は、このときも上述の実験と同様に、刺激直後 V/Vr 値は最高となり、その高さも同様であったが、最も急な傾斜を描いて正常に戻つた (第5図)。

i. r. は前述の2種の薬品使用のときと同様、非注射例と較べ殆んど等しい値であった。然し r. t. については他の何れよりも小さく、回復過程に最も顕著に

第5表 Gl. acidとAdrとの併用の影響
疲労刺激直前Gl. acid, 疲労刺激終了直後Adr.注射

1) 同一被験者 (M. S.)

実験番号	V/Vr		増加率	恢復時間	Km	Kn
	正常値	最大値				
235	1.08	1.35	1.25	17	0.68	分
237	1.09	1.30	1.19	14	0.74	
239	1.10	1.28	1.16	9	0.56	
241	1.11	1.30	1.17	11	0.65	
243	1.10	1.33	1.21	15	0.72	
平均	1.10	1.31	1.20	13	0.67	
246	1.09	1.24	1.14	10		0.72
250	1.10	1.32	1.20	14		0.70
256	1.10	1.28	1.16	12		0.75
平均	1.10	1.28	1.17	12		0.72

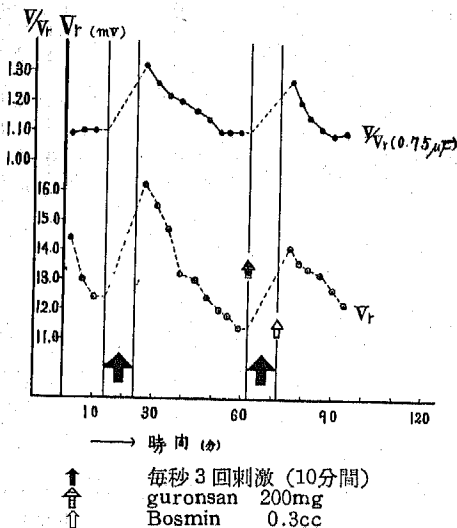
Km=Kn

2) 各被験者

被験者	例数	Km		減少率	例数	Kn		減少率
		分	%			分	%	
M. S.	5	0.67	-48	3	0.72	-45		
T. O.	5	0.72	-44	3	0.70	-44		
T. S.	5	0.75	-40	3	0.76	-37		

Km=Kn

第5図 gl. acidとAdrとの併用の影響
(測定側疲労) 被験者M. S.



作用した。従つて Km Kn は明らかに減少を示した(第5表1)。

各被験者の Km, Kn の平均値は, 0.70分前後であ

り, 非注射例との減少率は, Km では40~48%, Kn では37~45%と減少した(第5表2)。

IV 考 按

1) 収縮疲労について

del Pozo^④は, 猫の実験に於いて, 毎秒30回以上の頻度の刺激によつて起る疲労は, Achの欠乏による伝達疲労であり, 毎秒20回以下の頻度の刺激によつて起る疲労は, Achの欠乏によらない筋自身の収縮能の減退による収縮疲労であると発表し, Rosenbluth等の主張を確認している。

伝達疲労及び収縮疲労について, 和合^⑤の最近の発表によると, 毎秒20回刺激では, 被験側の直接刺激によるものを除き, 測定側の間接刺激, 非測定側の直接, 間接刺激の何れの場合でも, 25分以内の刺激では疲労が全く現われず, これに反し測定側の10分以上の直接刺激では疲労が起り, この疲労は Achで抑制されない事から収縮疲労であると云っている。岸^⑥, 赤羽^⑦も, 本研究と同じ毎秒3回の刺激を直接測定側の筋に10分間加え, このときの疲労が Achで抑制し得ない事を見ている。

以上の事から, 本研究で行つた毎秒3回の刺激は, 収縮疲労であると云つて差支えない。又非測定側の10分間刺激で疲労が起らなかつた事は, 上述の和合の実験と一致し, 収縮疲労であり, humoralの影響の未だ現われない事を裏付けている。

2) 収縮疲労に対する Adr. の影響

Campos, Cannon^⑧等は, 犬を走行盤上で走らせ疲労困ぱいの状態に陥入らせ, 走行をやめたとき Adr. を注射すると再び走り出したが, 予め注射しても或は走行中時々注射しても, 走行能力を増さない事を見ている。その他 Baetjer^⑨は自律神経刺激, Cannon, Nice^⑩等は Adr. の注射により何れも疲労が出現したとき, 有効に作用し, 疲労前又は疲労刺激中に操作しても不定の結果であつた事を報告している。

Adr. に対する疲労の研究は, 今日迄高度の疲労についてのみであつて, 軽度疲労には殆んどその報告がない。本実験は軽度な収縮疲労について Adr. の影響を検べた。

Adr. を疲労刺激直前及び刺激終了直後に注射したとき, V/Vrの増加率は非注射例と較べて殆んど変化を見なかつた。この事は Adr. の有無によつての筋の興奮性の変化が, 非注射時と全く同一であつた事を意味する。恢復時間については, 非注射例に比し減少を来たし, 従つて Km, Kn は小さな値となり, Adr.

は筋の収縮能力の減退をより早く正常に復帰させるに役立っている。即ち恢復過程を速める作用を有している。

疲労刺激終了直後注射した場合に、大多数の例で Km, Kn が 30% 前後減少しているが、刺激直前に注射したときは 20% 前後減少している。この事は刺激終了後疲労が現われたときに注射した場合が最も有効であり、予め注射して置いても効果が少ない事が考えられる。

3) 収縮疲労に対する Nor-adr. の影響

Nor-adr. 注射によつても、増加率は非注射例と較べ殆んど変化が無かつた事は Adr. と同様であり、筋の興奮性の変化に全く影響がなかつた。増加率に対する恢復時間との関係は、非注射例と較べ減少の傾向を示した。即ち Nor-adr. も Adr. と同様に恢復過程を速める。然し Km を Adr. の場合と較べると、Adr. の注射の場合、刺激終了直後の注射では約 30%、刺激前の注射では約 20% の減少を示しているのに対し、Nor-adr. の場合は約 15% の減少を示している。即ち Nor-adr. は Adr. より効果が少ない様である。

Adr. と Nor-adr. の生物学的薬理学的関係について考えれば、Nor-adr. は化学的にはアミンが N-methyl 基を欠いている点で Adr. と異なっている。Bacq[®]の報告によると、Cannon, Rosenblueth[®]の云う Sympathin I が l-adrenaline であり、Sympathin E が nor-adrenaline であると云つており、両者は密接な関係を有している。

Adr. の疲労恢復の作用機転について考えれば、現今骨格筋収縮疲労の本態が明らかにされていない状態であるので、糖代謝作用(グリコーゲン分解促進)、循環系に及ぼす作用(筋血流量増加、代謝産物除去)、或は筋直接作用(筋力増大)等 Adr. の多くの作用の中の単一作用と考えるよりは、総合的作用による考えた方がより妥当であろう。Nor-adr. は Adr. と多くの類似的作用を持つているが、これらの作用は大いの場合 Adr. が勝つていと云われている。この事から上記の疲労実験にみられた様に Adr. が Nor-adr. より疲労の恢復作用が効果的であつた事はうなづける。

4) 収縮疲労に対する gl. acid と Adr. 併用の影響

和合[®]及び岸[®]は、正常時肝臓に含まれていて抱合解毒剤と云われている gl. acid を注射して、収縮疲労及び伝達疲労に対する影響を検べ、収縮疲労には可成り有効であり、伝達疲労には殆んど無効であつたと報告している。

著者は予め gl. acid を注射し、更に収縮疲労に有効な Adr. を注射した。V/Vr の増加率は、非注射例と較べ増減は殆んどなかつたが、恢復時間は著しく短縮し、Km, Kn は非注射例に比し約 45% の減少を示した。この値は、Adr. 単独注射、Nor-adr. 単独注射の場合と較べ、最も顕著な効果であつた。Adr. と gl. acid の協同作用によつて、疲労をより早く恢復させたものと考えられる。

V 結 論

1) 著者は、測定側及び非測定側の m. rectus femoris に毎秒 3 回の刺激を 10 分間加え、0.75 μ FV/Vr 法によりこのときの疲労を測定し、更にこれらの疲労に対する Adr., Nor-adr. 及び gl. acid の影響について研究した。

2) 毎秒 3 回の測定側刺激では、V/Vr の増加率は 1.10~1.20 であり、Km, Kn は 1.20~1.40 分の事が大多数を示した。このときの疲労は収縮疲労である。

3) Km と Kn は殆んど等しい値を示した。この事は不随意性即ち一種の受動性運動による疲労の一つの特長である。

4) 毎秒 3 回の非測定側刺激では疲労は全く起らなかつた。

5) Adr. の影響については、疲労刺激終了直後に注射したとき、Km は 26~33%、Kn は 18~30% の減少率を示し、疲労刺激直前注射した場合は、Km は 15~21% の減少を示し、恢復過程を速める事が出来た。この事は疲労刺激終了直後注射した方が、予め注射して置くより効果が大きい事が考えられる。

V/Vr の増加率は、非注射例と較べ何れの場合でも殆んど変動は無かつた。

6) Nor-adr. の影響については、疲労刺激終了直後注射した場合、V/Vr の増加率は非注射例と較べ有意の変動は見られなかつた。

Km は、非注射例と比較し 11~17% の減少を示し、Adr. 同様恢復過程に作用し恢復を速めた。然しその作用は Adr. より弱かつた。

7) 予め gl. acid を注射し、疲労刺激終了直後 Adr. を注射した場合、V/Vr の増加率は、非注射例と較べ有意の変化は無かつた。然し Km は 40~48%、Kn は 37~45% の減少を示し、Adr. 単独使用の場合より更に一層恢復を速めた。

8) Adr. その他は疲労発生過程には無関係であり、恢復過程に有効であつた。

9) 何れの実験においても、Vr の変動は不規則であり一定の値が得られなかつた。

文 献

- ①Rosenblueth, A. & J. V. Luco *Amer. J. Physiol.*, 126, 58, 1939 ②Wada, M., Seo, M. & Abe, K. *Tohoku J. Exper. Med.*, 26, 381, 1935 ③Wada, M., Seo, M. & Abe, K. *Tohoku J. Exper. Med.*, 27, 65, 1936 ④和合卯太郎 信大紀要, 2, 65, 1952 ⑤和合卯太郎 日本生理誌, 18, 969, 1956 ⑥和合卯太郎 信大紀要, 2, 67, 1952 ⑦和合卯太郎 信大紀要, 3, 112, 1953 ⑧和合卯太郎 信大紀要, 3, 114, 1953 ⑨del Pozo, E. C. *Amer. J. Physiol.* 135, 763, 1942 ⑩和合卯太郎 日本生理誌, 18, 973, 1956 ⑪岸茂信州医誌, 8, 292, 1959 ⑫赤羽伸弘 近日本誌へ発表予定 ⑬Campos, F. A. de M. & Cannon W. B. *Amer. J. Physiol.*, 87, 680, 1928 ⑭Baetjer, A. M. *Amer. J. Physiol.*, 93, 41, 1930 ⑮Cannon, W. B. & Nice, L. B. *Amer. J. Physiol.*, 32, 44, 1913 ⑯Bacq, Z. M. *Ann. Physiol.*, 10, 467, 1934 ⑰Cannon, W. B. & A. Rosenblueth *Amer. J. Physiol.*, 104, 557, 1933 ⑱和合卯太郎 近日中日本生理誌へ発表予定