

# 人体骨格筋の不随意性収縮疲労に対する acetylcholine 及び glucuronic acid の効果

(人体の筋・神経の興奮性の研究 第44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 (主任: 和合教授)

赤 羽 伸 弘

## Effects of Acetylcholine and Gulucuronic Acid on Involuntary Contraction Fatigue of Human Skeletal Muscle

(Stadies on the Excitabilities of Nerve and Muscle in Man, XLIV)

Nobuhiro Akahane

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

(Director: Prof. U. Wago)

### I 緒 言

1942年 del Pozo<sup>①</sup>は血行を保つた猫の m. gastrocnemius plantaris を, n. ischiadicus を通じて間接に刺激して疲労を起したとき, 毎秒30回以上の頻度の刺激では伝達疲労が起り, 20回以下では血行あるときは容易に起らないが, 長時間刺激すれば疲労が現われると言ひ, これは収縮疲労であると報告した。

高橋<sup>②</sup>は V/Vr 法により, 血行ある翼骨格筋を, 毎秒20回の頻度で間接に24分間持続刺激したとき発生する疲労は, 主として収縮疲労であると報告している。

更に和合<sup>③④</sup>は毎秒20回 (Du-Bois Reymond 型 inductorium) 及び毎秒3回 (Augospel) の刺激で, 又岸<sup>⑤</sup>は毎秒3回 (Augospel) の刺激で, 人体について, m. rectus femoris を筋直接に, 又神経を通じて間接に持続刺激したとき, 間接刺激では容易に疲労は起らないが, 直接刺激では10分間で既に疲労が起り, この疲労は acetylcholine, Ach の効かない収縮疲労であると報告している。

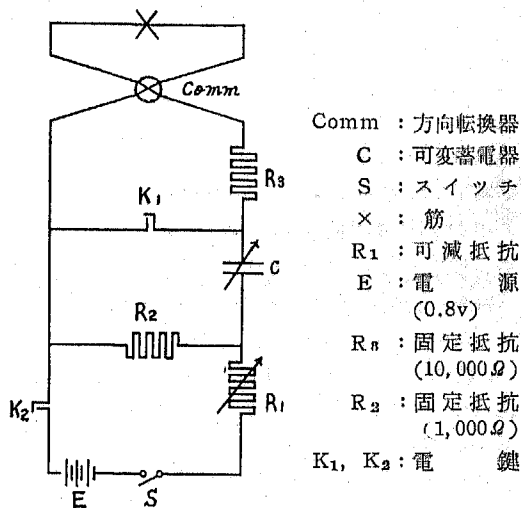
以上要するに, 低頻度の刺激を, 筋直接に且つ又比較的長時間加えたとき, 収縮疲労を起し得ることが明らかとなつた。

著者は収縮疲労を起す目的で, 頻度毎秒3回の刺激を m. rect. fem. に直接に加えて不随意性疲労を起し, 刺激持続時間を変えたとき, 和合の言う増加率, i. r. 及び回復時間恒数, Km<sup>⑥</sup>が如何に変化するかを, 0.75μF V/Vr 法によつて筋「直接」に測定した。更にこの疲労に対して, Ach 及び glucuronic acid, gl. acid が如何なる影響を及ぼすかを実験した。

### II 実験装置及び方法

1) 測定装置は蓄電板放電刺激装置で, その回路は第1図に示す通りである。

第1図 測定回路



第1図で, 「X」は被験者の m. rect. fem., Comm は方向転換器で, 一回の通電毎に, 直後必ず同一強度の電流を逆方向に流した。C は Condenser で 20μE と 0.75μF とを使い, R1, の可変抵抗器を種々に換えて, Condenser にかかる電圧を加減した。

2) 疲労を起す為の刺激には, 頻度毎秒3回の低周直角脈波刺激 (Augospel) を用いた。

疲労刺激を加えるのは被験下肢の m. rect. fem. の刺激点で、主として m. rect. fem. を不随意性に収縮させて疲労を起した。

刺激の強さは完全強縮を起す範囲で最小のものにした。この時の電流の強さは 1mA.~5mA. であつた。

3) 測定方法は被験者を寝台上に仰臥させて安静にさせ、その m. rect. fem. の刺激点を陰板として、蓄電板放電によつて直接刺激し、寝台外に出した下腿部の最小伸展運動を示標として、疲労のときの興奮性の変化を、和合の 0.75μF V/Vr 法によつて測定した。その間、身体他の部分には出来るだけ力の入らぬようにさせた。

4) 被験者は20才より28才までの健康男子で、体重は 50kg~60kg であつた。

5) Prostigmine は塩野義製薬株式会社製の Vago-stigmin, Ach は第一製薬株式会社製の Ovisot, gl. acid は中外製薬株式会社製の Guronsan を使用し、すべて皮下注射とした。

6) 刺激点の選び方、電極の位置、その他の実験条件、実験中の諸注意事項は和合の原法<sup>⑥⑦⑧</sup>通り行つた。

### Ⅲ 実験成績

#### A 毎秒3回刺激で、刺激持続時間を変えたときの疲労

##### 1) 7分間刺激による疲労

m. rect. fem. で直接に V/Vr の正常値を3回~4回繰り返して測定し、次いで m. rect. fem. を毎秒3回の頻度で7分間持続刺激して疲労を起し、刺激停止直後から再び V/Vr 値を測定した。

刺激停止直後、67%は V/Vr は正常値を示し疲労は起らなかつたが、33%は V/Vr は上昇して最大値に達し、時間の経過と共に下降して、やがて疲労前の値に戻つた。疲労の起つた例を挙げると第2図左端に示す通りである。

回復時間は V/Vr の i. r. と共に長くなり、i. r. の増加分に比例した。疲労の起つたものについての i. r. の平均値は 1.17 で、Km の平均値は 1.07 であつた (第1表)。

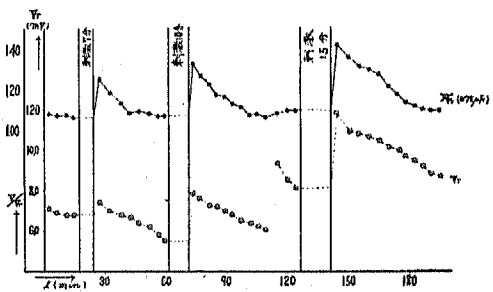
##### 2) 10分間刺激による疲労

全例に疲労が現われ、第2図中央に示す通り7分間刺激によつて起つた疲労と同様な曲線を得た。

此の時の i. r. 及び Km は、被験者 T. O. については第2表に、各被験者については第3表に示す通りであ

第2図 毎秒3回の直接刺激による疲労 (被験者 T. O. 20才)

1. 7分間、10分間及び15分間刺激



第1表 7分間刺激による疲労

被験者	実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	回復時間	Km
T. O	71	1.10	1.10	1.00	0分	分
T. O	80	1.08	1.10	1.02	0	
T. O	81	1.07	1.13	1.06	0	
T. O	88	1.07	1.25	1.17	18	1.03
T. O	91	1.09	1.30	1.19	20	1.05
T. S	72	1.07	1.09	1.02	0	
T. S	73	1.07	1.07	1.00	0	
K. M	180	1.07	1.23	1.15	17	1.13
K. M	185	1.09	1.10	1.01	0	

第2表 10分間刺激による疲労 (被験者 T. O. 20才)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	回復時間	Km
80	1.07	2.27	1.19	22分	1.16分
87	1.08	1.30	1.20	26	1.30
89	1.08	1.40	1.30	37	1.23
95	1.06	1.32	1.25	28	1.12
104	1.07	1.35	1.26	33	1.27
107	1.09	1.30	1.19	25	1.32
116	1.06	1.38	1.28	34	1.21
平均			1.24		1.23分

第3表 10分間刺激による疲労 (夫々の被験者の平均値)

被験者	例数	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	回復時間	Km
T. O.	7	1.07	1.33	1.24	29分	1.23分
T. S.	5	1.08	1.30	1.20	25	1.23
M. S.	5	1.08	1.36	1.26	30	1.18
K. M.	5	1.08	1.38	1.27	32	1.19

る。7分間刺激に較べていづれも大きい値を示した。すなわち被験者 T.O. では i. r. の平均値は 1.24, Km の平均値は 1.23分であつた。

3) 15分間刺激による疲労

この場合も前項実験と同様に全例において疲労が現われた(第2図右端)。

i. r. 及び Km は第4表及び第5表に示す通りで、各被験者とも10分間刺激に比して僅かながら大きい値を示し、被験者 T.O. の i. r. の平均値は 1.26, Km の平均値は 1.28分であつた。

第4表 15分間刺激による疲労 (被験者 T.O. 20才)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復時間	Km
71	1.10	1.42	1.29	38分	1.31分
176	1.08	1.32	1.22	26	1.18
176	1.09	1.36	1.25	32	1.28
187	1.07	1.30	1.22	30	1.36
187	1.08	1.40	1.30	38	1.26
平均			1.26		1.28

第5表 15分間刺激による疲労 (夫々の被験者の平均値)

被験者	例数	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復時間	Km
T.O.	5	1.08	1.36	1.26	33分	1.28分
T.S.	5	1.08	1.35	1.24	30	1.25
K.M.	5	1.08	1.38	1.28	34	1.22

4) 20分間刺激による疲労

10分間刺激及び15分間刺激の実験と同様に、全例において疲労が現われ、その i. r. は各被験者とも更に増大し、被験者 T.O. の平均値は 1.28分であつた。

Km は各被験者により大きくなるものもあり、反つて小さくなるものもあつた(第6表及び第7表)。被験者 T.O. の平均値は 1.21分であつた。一例を示すと第3図左端の通りである。

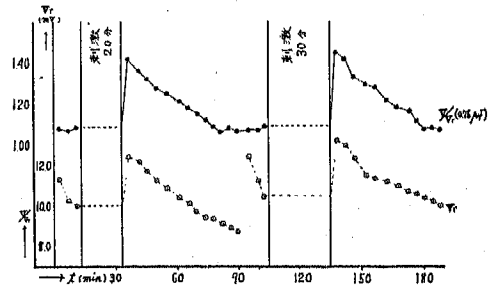
5) 30分間刺激による疲労

10分間刺激、15分間刺激及び20分間刺激と同様に、全例に疲労が見られ、その i. r. は各被験者とも最も大きい値を示し、第8表及び第9表に示す通り、被験者 T.O. の平均値は 1.33分であつた。

Km は各種刺激持続時間中最小で、被験者 T.O. で

第3図 毎秒3回の直接刺激による疲労 (被験者 K.M. 23才)

2. 20分間及び30分間刺激



第6表 20分間刺激による疲労 (被験者 T.O. 20才)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復時間	Km
186	1.08	1.38	1.28	36分	1.29分
190	1.08	1.42	1.32	34	1.06
191	1.09	1.38	1.27	34	1.26
243	1.09	1.36	1.25	31	1.24
244	1.10	1.40	1.28	34	1.21
平均			1.28		1.21

第7表 20分間刺激による疲労 (夫々の被験者の平均値)

被験者	例数	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復時間	Km
T.O.	5	1.09	1.38	1.28	34分	1.21分
T.S.	5	1.07	1.36	1.27	34	1.26
K.M.	5	1.08	1.40	1.30	36	1.20

第8表 30分間刺激による疲労 (被験者 T.O. 20才)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復時間	Km
200	1.07	1.33	1.29	31分	1.07分
217	1.07	1.46	1.36	36	1.00
224	1.09	1.48	1.36	33	0.92
226	1.08	1.46	1.35	30	0.86
230	1.09	1.40	1.28	27	0.96
平均			1.33		0.96

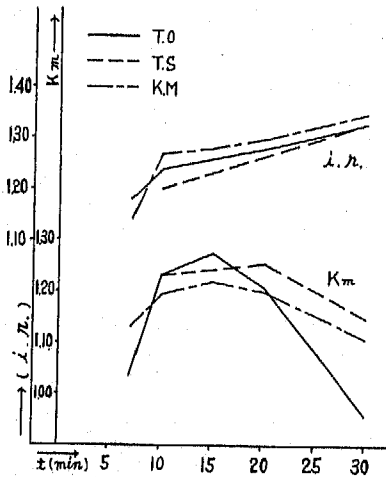
は 0.96分であつた。一例を示すと第3図右端の通りである。

以上の実験成績から、毎秒3回刺激の持続時間と i. r. 及び Km との関係を見ると、第4図及び第10表に示す通りで、i. r. は刺激持続時間に比例して増大し

第9表 30分間刺激による疲労  
(夫々の被験者の平均値)

被験者	例数	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復時間	Km
T.O.	5	1.09	1.44	1.33	31分	0.96分
T.S.	5	1.09	1.45	1.33	38	1.15
K.M.	5	1.09	1.48	1.35	39	1.11

第4図 刺激持続時間と増加率及び恢復時間恒数との関係



第10表 毎秒3回刺激の持続時間による  
i. r. 及び Km の相違

刺激持続時間	i. r. の平均			Km の平均		
	T.O.	T.S.	K.M.	T.O.	T.S.	K.M.
7分	1.18		1.15	1.04		1.13
10	1.24	1.20	1.27	1.23	1.23	1.19
15	1.26	1.24	1.28	1.28	1.25	1.22
20	1.28	1.27	1.30	1.21	1.26	1.20
30	1.33	1.33	1.35	0.96	1.15	1.11

た。Kmは10分間刺激と20分間刺激の間で最大であり、30分間刺激では反つて小さくなった。

B 毎秒3回、刺激持続時間10分間の直接刺激による疲労に対する、Ach及びgl. acidの効果

毎秒3回の直接刺激をm. rect. fem.に10分間加えてV/Vr値を測定したとき、第1図中央に示す様な疲労曲線を得た。そしてこれをAch、gl. acidの投与に対する対称実験とした。

1) Achの影響

疲労が終つてV/Vrが正常値に戻つた後、更に2回~3回測定を続け、次いでcholinesterase抑制剤であるprostigmine (Vagostigmin 0.5cc)を注射し、5分後にAch (Ovisot 0.033g)を注射して、直後再び疲労刺激を加えた。この時の刺激条件はすべて対称実験と同じであつた。

注射後の疲労曲線は対称例と殆ど同じ経過をとり正常値に戻つた(第5図)

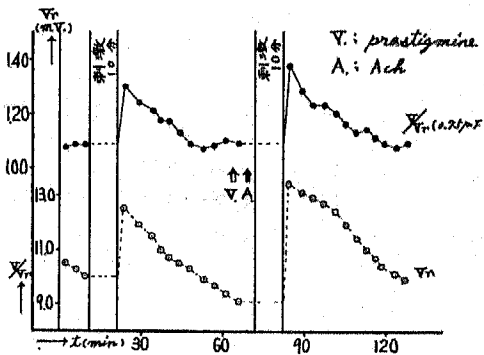
被験者T.O.については第11表に示すようにi. r.の平均値は1.20であり、Kmの平均値は1.27分であつた。夫々の被験者の平均値を非注射例に比較すると第12表のようである。

換言すれば、毎秒3回、刺激持続時間10分間の直接刺激で起きた疲労に対して、Achは全く無効であつた。

2) gl. acidの効果

対称実験後、gl. acid (Guronsan 200mg)を注射し、直後に再び疲労刺激を加え、疲労曲線に対する

第5図 Achの影響  
(被験者T.O.20才)



第11表 毎秒3回10分間刺激による疲労に対する  
Achの影響 (被験者T.O.20才)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復時間	Km
99	1.08	1.29	1.19	23分	1.21分
111	1.09	1.33	1.22	29	1.32
112	1.10	1.28	1.16	20	1.25
113	1.09	1.32	1.21	28	1.33
114	1.08	1.25	1.16	23	1.44
115	1.08	1.27	1.18	20	1.11
107	1.09	1.37	1.26	32	1.23
平均			1.20		1.27

第12表 毎秒3回 10分間刺激による疲労に対する Ach の影響 (夫々の被験者の非注射例との比較)

被験者	実験例数	i. r.		K m	
		非注射例	Ach注射	非注射例	Ach注射
T. O.	7	1.24	1.20	1.23分	1.27分
T. S.	5	1.20	1.20	1.23	1.26
M. S.	5	1.26	1.22	1.18	1.20
K. M.	5	1.27	1.25	1.19	1.20

gl. acid の効果を視た。一例を示すと第6図のようで、V/Vr 値は対称実験と同様刺激直後に上昇し、最大値は大部分刺激直後に、一部は第2回目の測定において表われた。

i. r. は非注射例に比して著しく減少し、Km も各被験者について小さくなり、非注射例の Km に比較すると、被験者 T. O. は30%、T. S. は24%、M. S. は19%、K. M. は35%の減少を見た (第13表、第14表)。

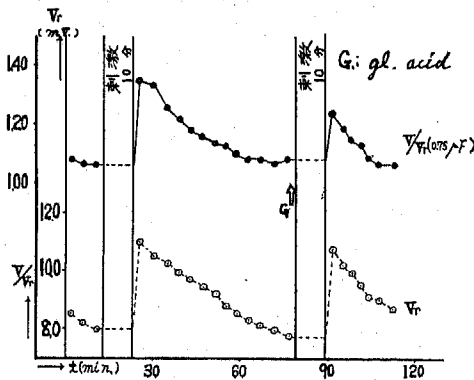
即ち gl. acid は或る程度、この種の疲労を抑制する作用があるものと思われる。

3) Ach 及び gl. acid 併用の効果

対称実験後、Vagostigmin 0.5cc を注射し、それより3分後に Guronsan 200mg、5分後に Ovisot 0.033 mg を注射して、直後に疲労を起した。このときの疲労曲線は、一例を示すと第7図のようで gl. acid 単独注射による疲労曲線と同様であった。

i. r., 恢復時間及び Km は第15表及び第16表に示すように、gl. acid 単独注射の場合と同様に非注射例に比して小さくなり、Km は非注射例に比し被験者 T. O., T. S., M. S., K. M. について夫々23%, 29%, 20%, 30%の減少を見た。

第6図 gl. acid の効果 (被験者 T. O. 20才)



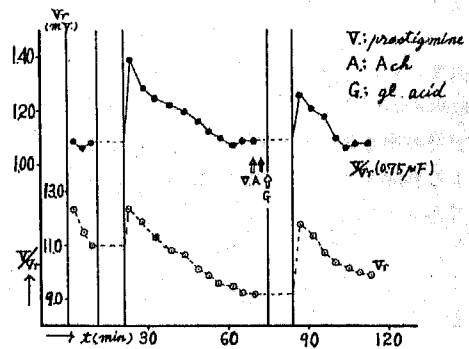
第13表 毎秒3回 10分間刺激による疲労に対する gl. acid 効果 (被験者 T. O. 20才)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復時間	Km
108	1.07	1.27	1.19	13	0.69
109	1.09	1.31	1.20	16	0.80
111	1.09	1.27	1.16	15.5	0.97
95	1.06	1.24	1.17	12	0.71
104	1.07	1.24	1.16	13.5	0.85
113	1.09	1.22	1.12	12.5	1.04
114	1.09	1.21	1.11	11.5	1.05
平均			1.16		0.87

第14表 毎秒3回 10分間刺激による疲労に対する gl. acid の効果 (夫々の被験者の非注射例との比較)

被験者	実験例数	i. r.		K m		減少率
		非注射例	gl. acid 注射	非注射例	gl. acid 注射	
T. O.	7	1.24	1.16	1.23分	0.87分	30%
T. S.	5	1.20	1.14	1.23	0.93	24
M. S.	5	1.26	1.16	1.18	0.96	19
K. M.	5	1.27	1.16	1.19	0.77	35

第7図 Ach 及び gl. acid 併用の効果 (被験者 K. M. 23才)



すなわち、この種の疲労に対して、Ach を gl. acid と併用しても、Ach は全く無効であり gl. acid のみの効果が表われた。

IV 考 按

1) 収縮疲労について

骨格筋を高頻度で間接に刺激したときは、neuromuscular junction における Ach の欠乏を来し伝達

第15表 毎秒3回 10分間刺激による疲労に対する  
Ach 及び gl. acid 併用の効果  
(被験者 T.O. 20才)

実験番号	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	i. r.	恢復 時間	Km
117	1.07	1.19	1.11	9.5分	0.86分
119	1.06	1.21	1.15	13	0.87
120	1.06	1.23	1.16	15	0.94
122	1.06	1.19	1.12	11	0.92
123	1.06	1.18	1.11	11	1.00
128	1.07	1.21	1.13	14	1.08
116	1.06	1.18	1.11	11	1.00
平均			1.13		0.95

第16表 毎秒3回 10分間刺激による疲労に対する  
Ach 及び gl. acid 併用の効果  
(夫々の被験者の非注射例との比較)

被験者	実験 例数	i. r.		K m		
		非注 射例	Ach + gl. acid 注 射	非注 射例	Ach + gl. acid 注 射	減少率
T. O.	7	1.24	1.13	1.23分	0.95分	23%
T. S.	5	1.20	1.12	1.23	0.88	29
M. S.	5	1.26	1.15	1.18	0.94	20
K. M.	5	1.27	1.14	1.19	0.83	30

疲労が起る<sup>⑧⑨⑩⑪⑫</sup>。

このとき、Ach 遊離が充分間に合う頻度すなわち低頻度の間接刺激では、neuromuscular junction で impulse の伝達が行われても、長時間刺激すれば筋線維自身の興奮性低下が起る。これは筋自身のエネルギー源の涸渇及び中間代謝産物の蓄積の結果起る収縮疲労である<sup>⑨⑩⑪</sup>。

和合<sup>⑧</sup>は人体骨格筋を低頻度で直接刺激したとき、今まで容易に起らないとされていた収縮疲労が起つたことを報告している。

本実験では、毎秒3回の刺激で m. rect. fem. を直接に刺激した。刺激持続時間を種々に変えて、疲労の程度を観察したところ、7分間刺激で33%に疲労曲線を得た。すなわち7分間刺激が疲労を起す最小有効時間と考えられる。

刺激持続時間10分間以上では、全例に疲労が現われ、V/Vr 値の増加すなわち疲労の度合は刺激持続時間の延長に従って増大した。

Km については、10分間刺激と20分間刺激の間では1.20分~1.30分で略一定であつたが、30分間刺激では刺激持続時間と逆に小さくなる傾向が観られた。これ

は次のことが考えられる。すなわち疲労には疲労過程と同時に、一方において恢復過程が起ることが豫想され、刺激持続時間が20分間以上になると恢復過程が著明となることが考えられる。

以上要するに、毎秒3回の直接刺激によつて起る疲労は、疲労を起す前に予め Ach を注射したときも、その影響を受けないことと、Km が不随意性伝達疲労の Km (約0.4分)<sup>⑧⑨</sup>の約3倍であることから考えて、主として収縮疲労であると見て差支えない。

## 2) gl. acid の効果

生体疲労の原因に就いては、古くから種々の説が言われているが、疲労素によると言う学説がある。然しその疲労素は過去において信じられていた乳酸ではなく各種物質の混合体であり、加うるに glycogen, phosphagen 等の力源物質の不足と、乳酸その他の中間代謝産物の蓄積とが疲労の眞の原因であると言う説が有力となつた。

そこで、この疲労物質を解毒すれば疲労は消えて元の興奮性に復するわけであり、この解毒に gl. acid が重要な働きを持つのではないかと考えより種々の実験が行われ、疲労恢復に対する効果認がめられている<sup>⑬⑭⑮⑯⑰</sup>。

最近和合及び倉田等<sup>⑮</sup>は、gl. acid を長期間連続内服させて各種の不随意性収縮疲労に対する効果を観たが、gl. acid が或る程度疲労を抑制する作用のあることを報告している。

又松原<sup>⑯</sup>は、人体で毎秒1回の頻度で Mosso の ergograph で重り905gを10分間反復引かせて起きた随意性収縮疲労に対して、gl. acid が有効であることを報告している。

本研究においても、毎秒3回の直接刺激による収縮疲労に対して、予め gl. acid を注射したとき、最大値、i. r. 及び恢復時間の著明な減少と、同時に Km が非注射例に比して19%~35%減少したことは、gl. acid がこの種の疲労を或る程度抑制したものである。

この程度の軽度の収縮疲労に対して、gl. acid が有効であることは、gl. acid の抱合解毒作用によつて体内の疲労物質が速に解毒される為と、新たに体外から必要力源物質を取り入れなくても、体内から補給される為であると考えられる。

## V 総 括

1) 人体の m. rect. fem. に毎秒3回の刺激を直接に加えて不随意性疲労を起し、その刺激持続時間を変

えたとき、疲労曲線が如何に変わるかを  $0.75 \mu F V/V_r$  法によつて筋「直接」に測定した。

2) 7分間刺激の場合、33%は  $V/V_r$  値は増加し、疲労曲線が得られた。従つて人体骨格筋における此の頻度による疲労発生のための最小刺激持続時間は7分附近であると思われる。

3) 刺激持続時間10分間以上では、常に疲労が現われ、i. r. は刺激持続時間に比例して増大した。

4)  $K_m$  は10分間刺激と20分間刺激の間で最大であり1.20分~1.30分であつた。30分間刺激では反つて小さくなり0.96分~1.15分になつた。

5) 10分間刺激で起きた疲労に対して、予め Ach を注射したときにも疲労曲線に変化は観られなかつた従つてこの種の疲労は収縮疲労が主である。

6) この疲労に対して、予め gl. acid (Guronsan 200mg) を注射したときは、i. r. の減少とともに  $K_m$  は非注射例に比較して19%~35%の減少を示した。すなわち gl. acid はこの種の収縮疲労に対して或る程度有効であつた。

附記 本論文の要旨は、昭和33年8月21日第4回中部地区生理学会に発表した。

## 文 献

- ①del Pozo, E. C. (1942) Amer. J. Physiol., 135, 764. ②高橋重丈 (1957) 日本生理誌 19, 4, 314. ③和合卯太郎 (1956) ibid. 18, 12, 965. ④和合卯太郎 近日日本生理誌発表の豫定 (第12報) ⑤岸 茂 (1959) 信州医学誌 8, 2, 288. ⑥和合卯太郎 (1953) 信州大学紀要 3, 106. ⑦和合卯太郎 (1952) ibid. 2, 17. ⑧和合卯太郎 (1954) ibid. 4, 122. ⑨Rosenblueth, A., and J. V. Luco (1939) J. Physiol., 126, 58. ⑩Rosenblueth, A., B. D. Lindsley and R. S. Morison (1936) Amer. J. Physiol., 115, 53. ⑪Rosenblueth, A., and Morison (1937) ibid. 119, 236. ⑫清水貞男 (1957) 日本生理誌 19, 5, 355. ⑬小原喜重郎・他 (1957) Report on Guronsan 221. ⑭阿部勝馬・田村俊吉 (1957) ibid 224. ⑮山崎 要・他 (1957) ibid 227. ⑯河合正計 (1957) ibid 239. ⑰高橋 垣・中岡 肇 (1957) ibid 225. ⑱和合卯太郎・倉田吉清・他 (1958) 信州医学誌 7, 600. ⑲松原幹彦 (1959) ibid 8, 738.