

人体骨格筋の不随意性混合疲労に対する acetylcholine 及び glucuronic acid の影響

(人体の筋・神経の興奮性の研究 第45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

Influences of Acetylcholine and Glucuronic Acid on Involuntary Mixed Fatigue of Human Skeletal Muscle

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

Nobuhiro Akahane

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

(Director: Prof. U Wago)

I 緒 言

疲労には、刺激伝導機構の失調に基づく伝達疲労と、筋収縮能力の消失又は減少による収縮疲労の二種がある①。

del Pozo②は猫に於ける実験で、毎秒30回以上の刺激による疲労は伝達疲労であり、20回以下のものは収縮疲労が起ると言い、更に刺激頻度がこの中間のものは両方が混入していることを観察している。

和合③④は、人体の筋・神経の興奮性に関する一連の研究の中で、不随意性の伝達疲労並に収縮疲労について実験し、各種の成績を発表している。就中、間接刺激で刺激頻度を毎秒20回と180回との二種にすると、後者では15秒～20秒間の刺激でも疲労が現われるが、前者では20分～25分間の刺激でも疲労が現われないことを報告している。刺激を筋直接に加えたときは、毎秒20回の刺激でも持続時間10分間で既に疲労が現われ、これは収縮疲労であることを報告している。

著者は、先に毎秒3回の直接刺激で、刺激持続時間10分以上では常に疲労が現われ、これは acetylcholine, Ach で抑制出来ぬ収縮疲労であることを報告した⑤。

そこで著者は、毎秒3回の刺激で起した収縮疲労に、毎秒180回の刺激によつて起る伝達疲労を重ねて起させたときに、前報の収縮疲労曲線が伝達疲労と混合して如何に変化し、更にこの場合 Ach 及び glucuronic acid, gl. acid が此の疲労曲線に如何なる影響を及ぼすかを実験したのでここに報告する。

II 実験装置及び方法

- 1) 測定装置及び測定方法は、前報と同様である。
- 2) 疲労を起す為の刺激は、前報と同様に m. rectus femoris の直接刺激であるが、毎秒3回の刺激の持続時間は10分間と定めた。毎秒180回の刺激には、電源が4voltのporter型inductoriumを用い、刺激の強さは毎秒3回の刺激と同程度で、大腿筋群の完全強縮が起る範囲で最小のものを用いた。此の時のinductoriumのcoil distanceは6cm～7cmであつた。刺激時間は40秒間に定めた。
- 3) 被験者は、20才～28才までの健康男子で、体重は50kg～60kgであつた。
- 4) prostigmineは塩野義製薬株式会社製の Vagostigmin, 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、投与方法は何れも皮下注射とした。

III 実験成績

A 混合疲労

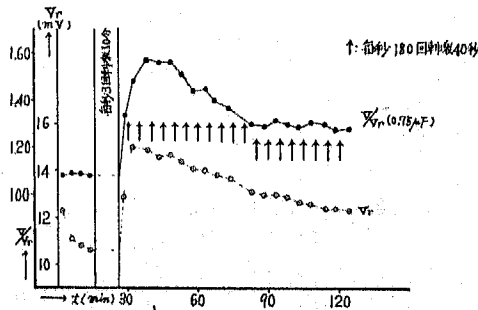
- 1) m. rect. fem. の刺激点で V/V_r の正常値を3回～4回測定し、次で毎秒3回の刺激で m. rect. fem. を直接に10分間刺激して収縮疲労を起し、その結果は前報に報告した収縮疲労曲線を得た。以後4分間隔で毎秒180回の直接刺激を40秒間宛14回～16回加えて混合疲労を起した。

此の時、毎秒3回刺激で上昇した V/V_r 値は、毎秒180回の刺激を加えることによつて、更に一層大きく

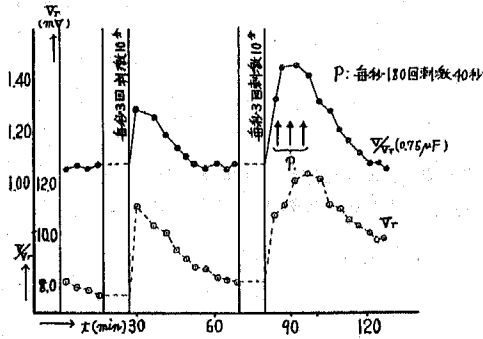
なつた。そして V/V_r の最大値は大部分 2 回目～3 回目の毎秒 180 回刺激後の測定において表われた。以後刺激を繰り返しても V/V_r 値は徐々に下降し、10 回目～12 回目の刺激後の測定に於ては正常値より大きい一定の値を継続した。この疲労曲線を追求した一例を示すと第 1 図の通りである。

2) 前実験で、毎秒 180 回の刺激を 3 回にして疲労の経過を観察したとき、疲労刺激が終ると V/V_r は急速に下降し正常値に戻つた。此の時の疲労曲線の一例を示すと第 2 図の様である。

第 1 図 混合疲労曲線 (1)
(被験者 T. O. 20才)



第 2 図 混合疲労曲線 (2)
(被験者 T. S. 26才)



増加率, $i. r.$ 及び回復時間恒数, K_m は第 1 表及び第 2 表に示す通りで, $i. r.$ は毎秒 3 回刺激による収縮疲労のみのときより一層大きい値を示し, 被験者 T. O. の平均値は 1.52 であつた。

K_m は毎秒 3 回刺激による収縮疲労のときより小さく, 被験者 T. O. の平均値は 0.83 分であつた。

すなわち混合疲労の K_m は, 毎秒 180 回の刺激によつて起る伝達疲労の K_m ④と, 毎秒 3 回の刺激によつて起る収縮疲労の K_m との中間の値であつた。

第 1 表 混合疲労の増加率及び回復時間恒数
(被験者 T. O. 20才)

実験番号	V/V_r 正常値	V/V_r 最大値	$i. r.$	回復時間	K_m
81	1.07	1.50	1.40	38 分	0.95 分
83	1.07	1.56	1.46	31	0.67
87	1.09	1.67	1.53	47	0.89
105	1.09	1.45	1.33	26	0.79
108	1.08	1.43	1.32	29	0.91
109	1.09	1.55	1.42	38	0.90
112	1.08	1.56	1.44	30	2.68
115	1.08	1.44	1.33	27	0.82
平均			1.40		0.83 分

第 2 表 混合疲労増加率及び回復時間恒数
(夫々の被験者に就いて)

被験者	実験例数	V/V_r 正常値	V/V_r 最大値	$i. r.$	回復時間	K_m
T. O.	8	1.08	1.52	1.40	33 分	0.83
T. S.	4	1.07	1.51	1.40	34	0.86
K. M.	4	1.09	1.53	1.40	34	0.88

B 混合疲労に対する Ach 及び $g_i. acid$ の影響

1) Ach の影響

Ach を注射する前に, 前実験と同様に先づ毎秒 3 回の刺激で $m. rect. fem.$ を直接に 10 分間刺激し, 次いで 4 分間隔で毎秒 180 回の直接刺激を 40 秒間 3 回宛加えて疲労曲線を求め, これを対称実験とした。疲労が終つて V/V_r が正常値に戻つた後, 更に 3 回～4 回測定を続け, 次いで対称実験と同じ条件で疲労を起した。この時毎秒 3 回の刺激を開始すると同時に $pro-stigmine$ ($Vagostigmin$ 0.5cc) を皮下注射し, 5 分後に Ach ($Ovisot$ 0.033g) を皮下注射して疲労曲線への影響を観た。一例を示すと第 3 図の通りである。

すなわち毎秒 3 回刺激直後の V/V_r 値は対称例と同様に上昇したが, 毎秒 180 回刺激後の V/V_r 値の増大は認められなかつた。

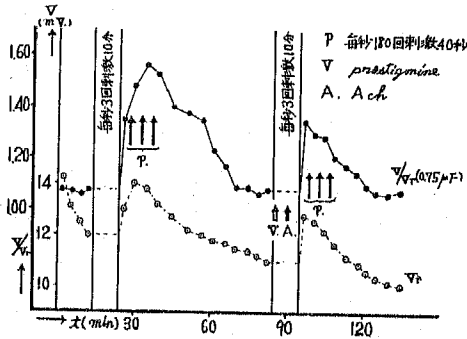
V/V_r の最大値は, 大部分毎秒 3 回の刺激直後の測定の際の V/V_r 値であつた。

換言すれば, 毎秒 180 回の刺激による疲労は Ach により完全に抑制され, 結局毎秒 3 回刺激による疲労曲線のみと思われるものが得られた。

$i. r.$ 及び K_m は第 3 表及び第 4 表に示してある様に, 各被験者の $i. r.$ は非注射例に比して著しく小さい

値であつたが、Kmは逆に大きくなり、毎秒3回刺激のKmに近い値を示した。

第3図 混合疲労に対するAchの影響
(被験者 T.O. 20才)



第3表 混合疲労に対する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
216	1.09	1.32	1.21	24分	1.14分
225	1.08	1.38	1.25	24	0.96
229	1.09	1.32	1.21	25	1.19
240	1.10	1.36	1.24	25	1.04
243	1.09	1.30	1.19	22	1.16
平均			1.22		1.09分

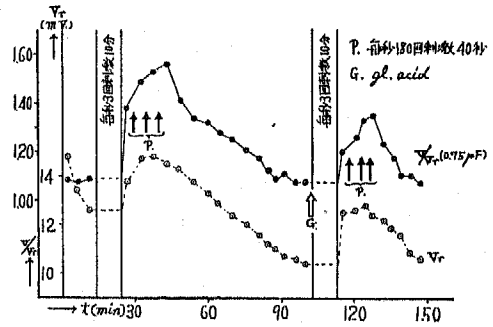
第4表 混合疲労に対するAchの影響
(夫々の被験者の非注射例との比較)

被験者	実験例数	i. r.		Km	
		非注射例	Ach 注射	非注射例	Ach 注射
T. O.	5	1.40	1.22	0.83分	1.09分
T. S.	4	1.40	1.21	0.86	1.17
K. M.	4	1.40	1.21	0.88	1.10

2) gl. acid の影響

対称実験を行った後、gl. acid (Guronsan 200mg) を皮下注射して、直後に対称実験と同じ条件で疲労を起し、gl. acid の疲労曲線に及ぼす影響を観た。疲労曲線の一例を示すと第4図の様で、V/Vrは対称例と同様に、毎秒3回の刺激停止直後に上昇し、更に毎秒180回の刺激で上昇して最大値に達した。V/Vrの最大値は対称例と同様、大部分2回目の毎秒180回の刺激後の測定に於て表われた。

第4図 混合疲労に対するgl. acidの効果
(被験者 K.M. 23才)



i. r. 及び Km は第5表及び第6表に示す通りで、各被験者とも著しく減少した。すなわち gl. acid の注射によつて毎秒3回の刺激によつて起る疲労は或る程度抑制され、Kmの値は毎秒180回の刺激によつて起る疲労のKmに近い値になつた。

第5表 混合疲労に対するgl. acid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
197	1.09	1.39	1.27	16分	0.59分
201	1.08	1.38	1.28	16	0.57
204	1.09	1.39	1.28	15	0.54
207	1.10	1.40	1.27	19	0.71
212	1.10	1.40	1.27	14	0.52
平均			1.27		0.58分

第6表 混合疲労に対する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.		Km	
		非注射例	gl. acid 注射	非注射例	gl. acid 注射
T. O.	5	1.40	1.27	0.83分	0.58分
T. S.	4	1.40	1.29	0.86	0.58
K. M.	4	1.40	1.29	0.88	0.50

3) Ach 及び gl. acid 併用の影響

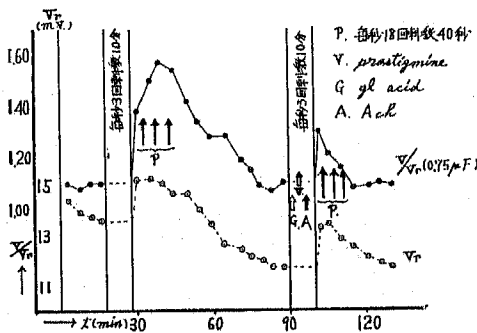
Ach 及び gl. acid を注射する前に前実験と同様に対称実験を行い、V/Vrが正常値に戻つてから更に3回~4回測定した後、対称実験と同じ条件で疲労刺激を加え、この疲労に対してAch及びgl. acidを皮下注射した。注射の時期は毎秒3回の刺激を開始すると

同時に gl. acid (Guronsan 200mg) を注射し、3分間隔で prostigmin (Vagostigmin 0.5cc) と Ach (Ovisot 0.033g) を追加した。

この時の疲労曲線の一例を示すと第5図の通りで、毎秒3回の刺激後に V/Vr 値が上昇したことは Ach 注射例及び gl. acid 注射例のときと同様であるが、毎秒180回刺激による V/Vr 値の上昇は、極く少数を除いては観られなかった。i. r. は著しく小さくなり、恢復時間は前二実験に比して最も短かかった。

Km は gl. acid 単独注射の時と有意の差は見られなかった(第7表及び第8表)。

第5図 混合疲労に対する Ach 及び gl. acid 併用の効果 (被験者 T.O. 20才)



第7表 混合疲労に対する 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
205	1.10	1.30	1.18	13分	0.72分
213	1.09	1.32	1.21	12	0.57
232	1.08	1.26	1.17	11	0.65
235	1.09	1.33	1.22	13	0.59
242	1.08	1.28	1.19	14	0.74
平均			1.19		0.65分

第8表 混合疲労に対する 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	Km			
		非注射例	Adh + gl. acid 注射	非注射例	Ach + gl. acid 注射
T. O.	5	1.40	1.19	0.83分	0.65分
T. S.	4	1.40	1.20	0.86	0.62
K. M.	4	1.40	1.26	0.88	0.51

この実験で注射順位を prostigmine, Ach, gl. acid の順に変えた場合も、前実験と同様で疲労曲線、i. r. 及び Km に大きな変化は観られなかった(第9表)。

第9表 混合疲労に対する 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
206	1.09	1.38	1.27	15分	0.56分
223	1.08	1.31	1.21	12	0.57
237	1.09	1.29	1.19	14	0.74
239	1.08	1.36	1.26	16	0.62
243	1.10	1.35	1.23	14	0.61
平均			1.23		0.62分

IV 考 按

1) 混合疲労に就いて

毎秒3回の筋直接刺激10分間で起きた収縮疲労に、更に毎秒180回の刺激を40秒間宛加えたとき、V/Vr 値は一層大きい値を示した。これは前述の収縮疲労の上に、neuromuscular junction に於ける Ach の欠乏を来す所謂伝達疲労①⑥⑦⑧⑨が重なったものである。

此の時、4分間隔で毎秒180回の刺激を繰り返した場合は、上昇すると思われる V/Vr 値が徐々に下降することは、先に毎秒3回の刺激10分間で起きた収縮疲労が徐々に恢復する為か、Rosenblueth①の所謂伝達疲労の5th stage に相当し、junction での Ach の生産がその分解に打勝つ為に、その筋の興奮性が漸次増加して来ることに依るか何れかであろう。恐らく両者が協同して現れる為と考えられる。

次に毎秒180回の刺激を3回加えたときの i. r. 及び Km を見ると、i. r. は毎秒180回刺激によつて起る疲労の i. r. 及び毎秒3回刺激によつて起る疲労の i. r. ⑥の何れよりも大きい値を示した。

Km は毎秒3回刺激による疲労の Km (1.20分~1.30分) より小さく、又毎秒180回刺激によつて起る疲労の Km (0.40分)④より大きい値で、略両者の中間の値 (0.83分~0.88分) であった。

すなわち此の種の混合疲労の Km の値は、伝達疲労と収縮疲労の夫々の Km の中間に介在した。このことは、高橋⑩が行った血行ある囊骨格筋における実験で、m. gastrocnemius の疲労には Kn (n. ischiadicus で測定) が2分附近の伝達疲労と、4分附近の収縮疲労があり、この両者の複合した疲労は Kn が2分~4

分の間にあると云う成績に良く一致した。

del Pozo^②は猫の *m. gastrocnemius plantaris* を間接刺激して疲労を起した実験で、毎秒20回の刺激と30回の刺激の間では、伝達疲労と収縮疲労が混合して起つて来ることを報告しているが、本実験で起きた疲労もそれに相当するものであると考えて妥当であろう。

2) Ach 及び gl. acid の影響

高橋^⑩は血行ある翼骨格筋を長時間にわたつて、間接刺激したときに起る伝達疲労と収縮疲労の両者の複合した K_n が3分附近の疲労に対して、Ach を与えたところ K_n は4分附近に増大し、これは主として収縮疲労であることを報告している。

本研究において、混合疲労に対して予め Ach を注射したとき、i. r. の減少と共に K_m が増大して収縮疲労の K_m に近い値になったことは、伝達疲労が抑制されたことを物語り、高橋の成績と一致した。この時、Ach の注射に依つて i. r. の減少した部分は伝達疲労に相当するものと考えて差支えない。

次に混合疲労に対して gl. acid を注射したとき、i. r. の減少と共に K_m は伝達疲労の K_m に近い値を示したことは、gl. acid が混合疲労に対して有効であることを示すが、これは主として収縮疲労を抑制したものと考えられる。

次に Ach と gl. acid を併用したときは、恢復時間並に i. r. は、三者の中最も小さかつたが、完全に疲労を防止することは出来なかつた。残つた疲労は主として収縮疲労であると看做される。此のことは、前報で報告した通り、gl. acid は収縮疲労に対して有効であるが、完全に之を防止することが出来ぬ為と考えられる。

V 総括

1) 人体の *m. rect. fem.* に毎秒3回と180回の二種の異つた刺激を直接に加えて、不随意性疲労を起し、0.75μF V/Vr 法に依つて疲労曲線を追求めた。

2) 毎秒3回の刺激を10分間加え、これに加うるに4分間隔で毎秒180回の刺激を40秒間宛加重したとき、V/Vr は更に増大し最大値に達した。以後毎秒180回刺激を繰り返しても V/Vr 値は徐々に下降し、10回目～12回目の刺激以後においては、正常値より大きな一定の値を継続した。

3) 毎秒180回の刺激を3回加えたときの混合疲労曲線から、次の様な結論を得た。

4) 混合疲労の i. r. は、加えられた二種の刺激によ

る疲労の i. r. の何れよりも大きい値であつた。

5) 混合疲労の K_m は、伝達疲労の K_m と収縮疲労の K_m の略中間であり、それらの値は伝達疲労は約0.40分、収縮疲労は約1.20分～1.30分、混合疲労は0.83分～0.88分である。

6) 混合疲労に対して、予め Ach を注射したときは伝達疲労は抑制され、 K_m は1.09分～1.17分となり収縮疲労の K_m に近づいた。

7) 予め gl. acid を注射したときは、 K_m は0.50分～0.58分となり伝達疲労の K_m に近づき、主として収縮疲労が抑制された。

8) Ach 及び gl. acid を併用して注射したときは、i. r. 及び恢復時間は夫々の単独注射に比べ最も小さい値を示したが、完全に疲労を抑制することは出来なかつた。この時の K_m は0.51分～0.62分で gl. acid 注射のときと変らなかつた。

附記 擱筆するにあたり、和合卯太郎教授より終始御懇切な御指導と御教示を賜りましたことについて、心から謝意を表します。又本研究について種々の御援助を頂いた下伊那赤十字病院、菅龍雄院長にも深く感謝する。

猶本論文の要旨は、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

- ①Rosenblueth, A., and J. V. Luco (1939) *J. physiol.*, 126, 58. ②del Pozo, E. C (1942) *Amer. J. Physiol.*, 135, 763. ③和合卯太郎 (1954) 信州大学紀要 4, 122. ④和合卯太郎 (1956) 日本生理誌 18, 12, 965. ⑤和合卯太郎 (1953) 信州大学紀要 3, 106. ⑥赤羽伸弘 本誌同時掲載 ⑦Rosenblueth, A., D. B. Lindsley and R. S. Morison (1936) *Amer. J. Physiol.*, 15, 53. ⑧Rosenblueth, A., R. S. Morison (1937) *Amer. J. Physiol.*, 119, 236. ⑨清水貞男 (1957) 日本生理誌 19, 5, 355. ⑩高橋重文 (1957) *ibid.* 19, 4, 764.