

眠剤の人体骨格筋の興奮性に及ぼす影響

第2報：眠剤服用中の不随意性疲労及び acetylcholine の影響

(人体の筋・神経の興奮性の研究 第29報)

昭和34年3月13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)

(下伊那郡鼎町下伊那赤十字病院)

和田 穆

Effects of Hypnotics on the Excitability of Skeletal Muscle in Man

II: Involuntary Fatigue in Taking Hypnotics and the Effects of Acetylcholine

(Studies on the Excitability of Nerve and Muscle in Man, XXIX)

Wada Atsushi

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

(Director: Prof. U. Wago)

筋、神経系の疲労には本質的に異つた2種のもの、即ち伝達疲労と収縮疲労とがあることが明にされている。収縮疲労は筋自体の収縮能力の減少であるが、伝達疲労は neuro-muscular junction に働く acetylcholine, Ach が欠乏し、その結果 impulse は遮断され、筋線維には収縮能力があるにも拘らず、収縮出来なくなつた状態である。(Dale, Feldburg & Vogt 1936, Rosenblueth & Morison 1937, Del Pozo 1942)

和合^{①②}は1953年に伝達疲労の場合には、予め Ach の少量を与えることにより、当然起る筈の疲労を完全に抑制出来ることを報告している。

更に和合^③は疲労を起す方法を、随意努力による場合と随意努力と無関係の場合とに分けて、前者を随意性疲労、后者を不随意性疲労と呼び、両者の間に種々の相違のあることを報告している。

著者は前報で眠剤服用時の V/Vr 変化曲線の全経過について報告した。本篇ではこの変化曲線が plateau を示す時期に、不随意性疲労をおこして、如何なる影響を来すかを観察し、直接測定及び間接測定で、その時の回復時間恒数を求め、眠剤を服用しない場合のそれと比較した。

最後に、予め Ach を与えた上で全様の実験を行い、この際 Km, Kn が如何に変化するかを検討したので続いて報告する。

[I] 測定装置及び方法

測定装置は前報と全様に蓄電板放電刺激装置を用いた。

被験者、眠剤の種類及び量も前報と全様である。

不随意性疲労を起す方法は和合と全様に、被験側下肢の大腿神経の刺激点に、Porter 型 Inductorium によつて、断続的刺激(毎秒180回)を加えた。この場合の刺激時間は40秒、電源の電圧は4voltであつた。

使用した Ach は第一製薬の Ovisot で、0.1g の粉末を 2c.c. の蒸留水に溶解使用した。prostigmine は塩野義製薬の Vagostigmin で 1c.c. 中 0.5mg 含有のものを使用した。

[II] 実験成績及び考察

1) 先ず対照実験として、眠剤を服用せずに各被験者に不随意性疲労をおこして、回復時間恒数を直接 (Km), 及び間接 (Kn) によつて求めた。その結果は第1表に示すようで、 $Km=0.38$ $Kn=0.37$ で $Km=Kn$ となり和合の成績とよく一致した。

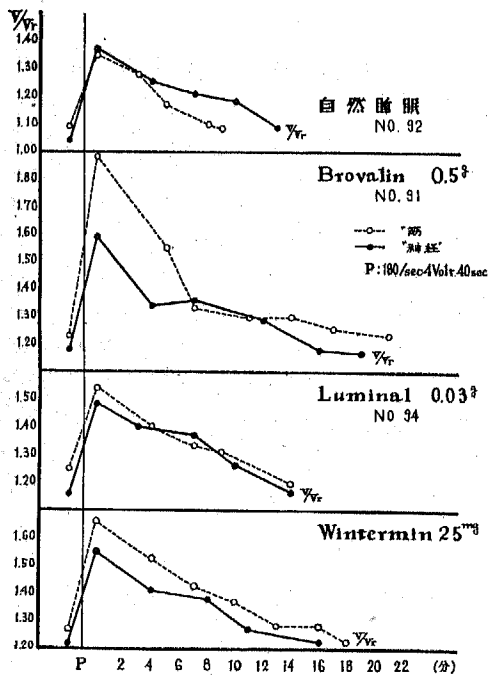
2) 次に第1報で述べたように、眠剤投与後 V/Vr 曲線が Plateau になる時期があるが、この時期、即ち V/Vr 値の変化が最も小さい時期に、不随意性疲労をおこした。その時の変化曲線を図示したのが第1図、第2図である。

この疲労曲線は全体的に云えば、対照実験と analogous であるが回復時間の延長する傾向がみられる。

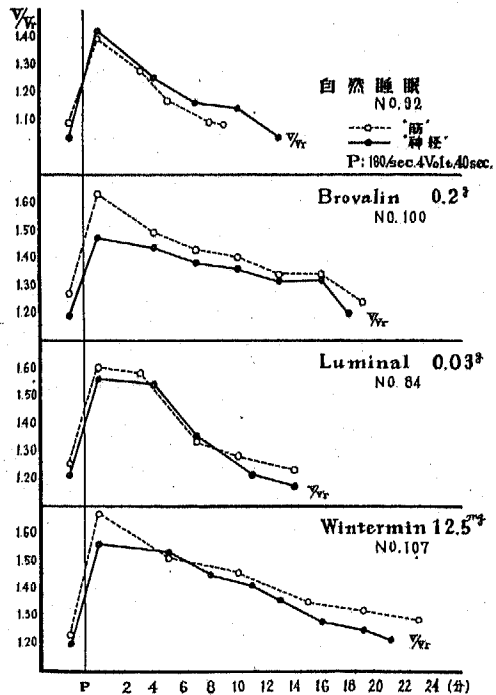
第1表 不随意性疲労の Km, Kn

被験者	実験番号	直接測定					間接測定				
		V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復時間 (分)	Km	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復時間 (分)	Kn
Y. A.	88	1.09	1.60	1.47	17.0	0.36	1.04	1.52	1.46	16.0	0.35
	92	1.09	1.35	1.24	8.0	0.33	1.04	1.39	1.32	13.5	0.35
	98	1.08	1.35	1.25	8.5	0.34	1.05	1.40	1.33	11.5	0.35
K. O.	87	1.08	1.53	1.43	14.0	0.33	1.04	1.49	1.43	15.0	0.34
	97	1.10	1.34	1.23	9.5	0.41	1.05	1.36	1.30	11.5	0.38
	99	1.08	1.33	1.23	8.5	0.37	1.04	1.27	1.21	8.5	0.40
T. O.	111	1.09	1.28	1.18	8.0	0.45	1.05	1.31	1.26	12.5	0.48
	112	1.09	1.26	1.16	6.5	0.41	1.04	1.35	1.26	11.5	0.40
	113	1.09	1.47	1.35	15.0	0.43	1.04	1.37	1.32	11.5	0.36
平均値		Km=0.38分					Kn=0.37分				

第1図 眠剤服用中の不随意疲労曲線 (I)



第2図 眠剤服用中の不随意疲労曲線 (II)



各測定値及び算出した恢復時間恒数を表で示せば第2～第7表である。

即ち何れの場合でも、個々の例の間には差が認められるが、同一実験時では Km=Kn が成立する。

之は和合の云う不随意性疲労の特性の一つであり、眠剤服用中であつてもこの特性は変化しない。

しかし平均値は Km=Kn=0.60 分となり、眠剤を服用しない時の平均値 Km=Kn=0.38 分と比較して、明に大きな値を示している。

之は眠剤によつて中枢の機能が低下している上に、不随意性疲労によつて、neuro-muscular junction に於ての Ach の分泌を抑制させる為、その効果が相乗

第 2 表

不随意性疲労の Km, Kn
(Brovalin 0.5g)

被験者	実験番号	直接測定					間接測定				
		V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Km	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Kn
Y. A.	66	1.27	1.94	1.56	31.0	0.55	1.23	1.45	1.18	22.0	1.22
	71	1.19	1.54	1.29	26.0	0.90	1.16	1.67	1.44	26.0	0.59
K. O.	105	1.21	1.72	1.42	25.0	0.59	1.20	1.74	1.45	29.0	0.64
	91	1.24	1.89	1.52	20.0	0.34	1.18	1.59	1.35	17.5	0.50
T. O.	96	1.19	1.64	1.38	24.5	0.65	1.28	1.75	1.37	23.5	0.64
	103	1.20	1.58	1.31	21.5	0.69	1.25	1.61	1.29	18.5	0.64
平均値		Km=0.62分					Kn=0.71分				

第 3 表

不随意性疲労の Km, Kn
(Luminal 0.03g)

被験者	実験番号	直接測定					間接測定				
		V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Km	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Kn
Y. A.	68	1.17	1.45	1.24	14.0	0.59	1.14	1.46	1.28	14.0	0.50
	81	1.21	1.57	1.30	13.0	0.43	1.16	1.58	1.36	19.0	0.53
K. O.	74	1.21	1.41	1.17	14.0	0.83	1.16	1.54	1.33	14.0	0.42
	80	1.26	1.54	1.22	13.0	0.59	1.21	1.57	1.30	14.0	0.47
T. O.	101	1.24	1.60	1.29	20.5	0.70	1.22	1.63	1.34	23.0	0.68
	106	1.28	1.81	1.41	29.5	0.72	1.21	1.62	1.34	25.0	0.74
平均値		Km=0.64分					Kn=0.56分				

第 4 表

不随意性疲労の Km, Kn
(Wintermin 25mg)

被験者	実験番号	直接測定					間接測定				
		V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Km	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Kn
Y. A.	72	1.22	1.54	1.28	19.0	0.68	1.15	1.53	1.33	19.0	0.58
	77	1.21	1.52	1.26	16.0	0.62	1.19	1.51	1.25	14.0	0.56
K. O.	76	1.21	1.59	1.31	13.0	0.42	1.18	1.44	1.22	9.0	0.41
	85	1.27	1.67	1.33	15.5	0.47	1.19	1.55	1.30	15.5	0.52
T. O.	90	1.23	1.55	1.17	14.5	0.85	1.22	1.55	1.17	15.5	0.91
	104	1.26	1.72	1.37	27.0	0.73	1.22	1.50	1.23	16.5	0.72
平均値		Km=0.63分					Kn=0.62分				

的に大きくなって現われたものと考えらる。

3) 作用機序の異なる3種の眠剤の間には大きな差がなく、常用量と半量の時とは何れも曲線は analogous であった。

4) 眠剤常用量服用后 V/Vr 曲線が plateau に達した時期に, prostigmine, Ach を注射し, 後に 2) と全様の不随意性疲労をおこした。(第3図)

即ちおこる筈の疲労は完全に抑制されて了つた。

第5表

不随意性疲労の Km, Kn
(Brovalin 0.2g)

被験者	実験番号	直接測定					間接測定				
		V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Km	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Kn
Y. A.	79	1.21	1.52	1.26	18.0	0.69	1.17	1.50	1.28	15.0	0.54
	83	1.21	1.80	1.49	21.0	0.43	1.17	1.61	1.38	16.5	0.43
K. O.	67	1.22	1.37	1.12	12.0	1.00	1.16	1.32	1.14	12.0	0.86
	78	1.24	1.77	1.43	24.0	0.56	1.19	1.86	1.56	31.5	0.56
T. O.	93	1.22	1.85	1.52	34.5	0.66	1.20	1.72	1.43	23.5	0.55
	100	1.27	1.63	1.28	18.5	0.66	1.19	1.48	1.25	18.5	0.72
平均値		Km=0.67分					Kn=0.61分				

第6表

不随意性疲労の Km, Kn
(Luminal 0.015g)

被験者	実験番号	直接測定					間接測定				
		V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Km	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Kn
Y. A.	70	1.22	1.63	1.33	14.0	0.42	1.16	1.62	1.42	20.0	0.50
	75	1.19	1.58	1.33	15.0	0.46	1.15	1.54	1.34	16.0	0.47
K. O.	67	1.27	1.35	1.06	4.0	0.67	1.20	1.69	1.41	25.0	0.61
	82	1.18	1.60	1.35	17.0	0.49	1.15	1.55	1.35	18.0	0.51
T. O.	84	1.24	1.60	1.29	13.5	0.47	1.17	1.56	1.32	13.5	0.42
	105	1.25	1.62	1.30	17.5	0.58	1.21	1.51	1.25	13.5	0.54
平均値		Km=0.52分					Kn=0.51分				

第7表

不随意性疲労の Km, Kn
(Wintermin 12.5mg)

被験者	実験番号	直接測定					間接測定				
		V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Km	V/Vr 正常値	V/Vr 最大値	増加率	恢復 時間 (分)	Kn
Y. A.	86	1.19	1.63	1.37	21.5	0.58	1.16	1.52	1.31	12.5	0.40
	95	1.22	1.62	1.33	17.5	0.53	1.19	1.51	1.27	17.0	0.63
K. O.	73	1.22	1.59	1.30	24.0	0.80	1.17	1.62	1.39	22.0	0.57
	89	1.24	1.62	1.31	17.0	0.55	1.17	1.60	1.37	17.0	0.46
T. O.	102	1.27	1.55	1.22	15.5	0.70	1.20	1.70	1.42	26.5	0.63
	107	1.24	1.67	1.40	25.5	0.64	1.20	1.56	1.30	20.5	0.68
平均値		Km=0.63分					Kn=0.56分				

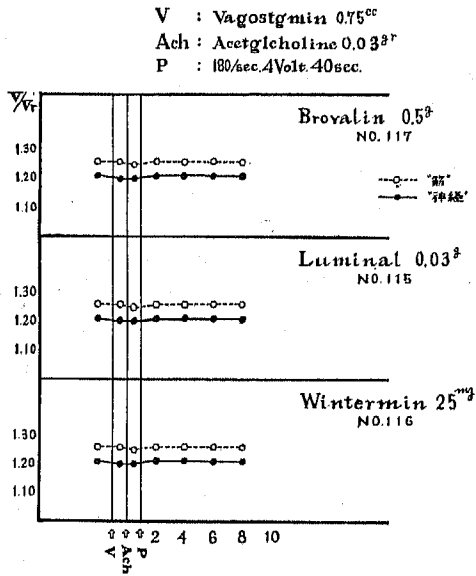
之も和合の成績とよく一致しており、Km, Kn は対照実験に比較して大きかったが、矢張り伝達疲労 transmission fatigue であると云える。即ち本実験の3種の眠剤は何れも neuro-muscular junction に於て

の Ach の分泌機序を阻害しないことは明である。

〔Ⅲ〕 結 語

- 1) 眠剤服用后 V/Vr 曲線が plateau の時期に、人

第3図 眠剤服用中 Vagos, Ach 注射後の
断続刺激による V/Vr 曲線



体の N. femoralis に毎秒180回の断続刺激を加えて、即ち間接刺激による不随意性筋疲労をおこして、V/Vr 値の変化、恢復時間恒数、Ach の効果について研究した。

2) 疲労曲線は、全体的には眠剤を服用しない対照実験と analogous であった。そして不随意性疲労の特性である $K_m=K_n$ の成立することを確めた。

3) しかし対照実験に比較すると K_m, K_n 共により大きな値を得た。

4) Ach の少量を予め注射することにより、この疲労は抑制出来た。従つて本研究の疲労も伝達疲労であると云える。

5) 以上の実験では、作用機序の異なる3種の眠剤の間に顕著な相違は認められなかつた。

附記。本論文の要旨は第35回日本生理学会にて発表した。

撰筆するに当り、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた、和合卯太郎教授に衷心からの感謝を捧げる。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。

文 献

①和合卯太郎 (1953) 人体の筋神経の興奮性の研究 (第5報) 信大紀要 3, 105. ②和合卯太郎 (1953) 人体の筋神経の興奮性の研究 (第6報) 信大紀要 3, 119. ③和合卯太郎 (1954) 人体の筋神経の興奮性の研究 (第8報) 信大紀要 4, 121. ④和合卯太郎 (1956) 人体の筋神経の興奮性の研究 (第11報) 日本生理誌 18, 12.