Effect of a New Benzodiazepine Derivative on Cerebral Palsied Children

by

Hakushi MURAKAMI, M. D. Masao TOMI, M. D. Reiko FUJIWARA, R. P. T.
Tomoko ISHIKAWA, P. T. Sadao ARAI, O. T. R. Kayoko SANEYASU, S. T.

from

Ootemae Seishi Gakuen

Abstract

A new derivative of benzodiazepine (7-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1-, H-1, 4-benzodiazepine : S-804) was administered orally to 38 cerebral palsied children under the full rehabilitation program. Twenty-one cases of tension athetosis, five cases of athetosis and twelve cases of spastics were included in this series. The maintenance dosages of the drug were from 1 to 21 mg. per day with the average of 7.5 mg.. The administration of the drug was continued from 2 to 28 weeks. The effects of the drug were evaluated clinically by orthopedic surgeons and examined objectively using the standardized procedures by physical therapists, occupational therapist and speech therapist.

Clinically, muscle spasmus and spasticity were markedly suppressed, extensor thrusts decreased in severity and, in some cases, even relaxation established. Psychological and emotional states were improved with the minimum side effect. There were appreciable improvements in the motor performances of the patients. The results were rated as excellent in nine children, good in twenty-five and poor in four. Particularly, the excellent results were obtained on the children with tension athetosis or severe spastics.

The evaluation by the therapists proved that not only the physical performances and the emotional attitudes of the children were favorably improved, but also there was a slight progress in each skilled performances during this short span of drug administration.

脳性麻痺児に対する S 804

(7-chloro-2, 3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1-H-1, 4-benzodiazepine)

の使用経験

村 上 白 士* 富 雅 男 藤 原 嶺 江
石 川 知 子 新 井 貞 雄 真 安 加代子

はじめに

脳性麻痺児に対する総合的な治療の一環として、薬剤を用いて患児の筋緊張の亢進や不随意運動の出現を制御し、精神的不安と興奮を除去して、各種の訓練に対する適応性を向上させることは、治療効果の増進にきわめて有効であるとの考えのもとに、各種の筋弛緩剤や Traquilizer, Minor Tranquilizer などが使用されてきた。近年、異常な筋緊張の亢進および精神的な不安と興奮と同時に抑制的に働く Benzodiazepine 系薬剤が広く使用され、特に Diazepam の有効性は高く評価されている。しかし、筋弛緩作用と精神鎮静作用の相関的強さや副作用の問題などによって、すべての症例に十分な作用効果を期待することは困難であり、特に随意運動能や平衡機能に影響の少ない、より適切な薬剤の出現が強く望まれている。

Benzodiazepine 系の新誘導体 S 804 (RO 5-4556, Roche), (7-chloro-2, 3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1-H-1, 4-benzodiazepine) は, chlor-diazepoxide, diazepam に次いで開発された新

しい Minor Tranquilizer であり、薬理学的には闘争マウスやサルの馴化、ラットの条件反射の抑制、筋弛緩、抗痙攣などの作用を有し、特に条件反射の抑制については従来の Benzodiazepine 系薬剤とは多少異なった作用のプロフィールをもつといわれる。さらに精神神経科領域において、精神的不安や緊張の除去に広く用いられ、その有効性が確認せられている。同時に、筋の痙直性に対しても効果が報告されている。

表 1 投与症例および持続投与量

	患者数	平均持続投与量
緊張型アテトーシス	21	7.6 mg
アテトーシス	5	5.2
痙直型	12	7.2

今回、われわれは、この薬剤のもつ筋弛緩作用、特異的な不安緊張除去作用、自律神経安定化作用に注目し、主として病的筋緊張や不随意運動を主徴とする脳性麻痺児 47 名に投与し、2 週間以上投与を続けた 38 名の患児について臨床効果を検討した。

投与症例および投与方法

当整肢学園において訓練を受けている脳性麻痺児のうち、外来患児 39 名、入園患児 7 名、計 46 名に S 804 を経口投与した。外来患児中の 8 名は、両親とくに母親の投薬に対する理解と協力が乏しく、効果の判定に適さなかった。したがって、2 週間以上確実に薬剤を服用し、臨床的に各種機能の評価を行ないえた外来患児 31 名、入園

* 大阪府立 大手前整肢学園

患児7名、計38名を対象として効果を判定し検討した。

対象児は2歳から20歳に及び、平均8.6歳、男子20名、女子18名、病型別では緊張型アテトーシス21名、アテトーシス5名、痙直型12名であった(表1)。なお、失調型および弛緩性麻痺に対しては投与を行なわなかった。また、38名中16名はS804の投与に先だってDiazepamの投与を受けていた。

投与量は、通常、1日量3—6mgより開始し、症状の変化、副作用発現の有無を観察しつつ、1週間ごとに増減、至適量を求め、持続投与した。至適維持量は2mgより21mgに及び、平均1日7.5mgであった。至適維持量と年齢・性別・体重との間には、なんらの関連性も見いださなかったが、病型別では緊張性アテトーシス2—21mg、平均7.6mg、アテトーシス4—6mg、平均5.2mg、痙直型1—15mg、平均7.2mgと病型によって多少の差を認めた(表1)。

投与期間は2—28週に及び、平均17.6週であり、大多数の患児はなお投薬を持続している。

効果の評価方法

S804の投与前および投与開始後1—2週ごとに整形外科医・理学療法士・作業療法士および言語療法士が、それぞれの立場より独立して評価を行なった。

S804の投与と併行して、各種の治療および訓練が持続されており、薬剤の効果を分離して正確に知ることは、きわめて困難であり、また客観的に薬剤の効果を判定することもむずかしい。したがって、患児の全身機能に対する検者の主観的評価と客観的基準による評価および患児の自覚的評価を総合して検討し、さらに38名中13名にはPlaceboを投与し、各療法士・患児・母親の3者によるdouble blind testを行なった。

整形外科医は投与前・後の患児の身体状況、筋緊張、不随意運動、関節可動域、総合的動作の遂行能力、精神情緒状態の経時的变化を観察し、また問診により患児のADL面の変化についての両親の評価および患児自身の自覚的な評価を記録した。

理学療法士は、身体機能および四肢制御能の変化を客観的に追求するために、頭位の保持および姿勢の保持能力、さらに移動能力を時間的に観察し記録した。頭位の保持能力は、患児にあぐら坐位または背臥位をとらせて一点を注視させ、同一頭位の保持が可能な時間を測定した。痙直型の2例に対しては、神経筋疎通法(P.N.F.)を行なって頭位を矯正し、矯正位の保持可能な時間を測定した。姿勢の保持能力は身体機能の発達段階に応じて、四つ違い位・坐位・膝立ち位・立位を選び、このうち患児がとりうる最高段階の肢位の保持可能な時間を測定した。移動能力は、患児が可能な移動動作で10mを移動するために必要な時間を測定した。補装具・松葉杖・車椅子・歩行車などは必要に応じて使用させた。これらの検査は、時間的要素の観察を患児に意識させて3回ずつ行ない、比較検討した。

作業療法士は、上肢機能の全般にわたって客観的に評価を行なうために、下記7項目の内患児の状態に応じて2—7項目を選択し、検査を行なった。同一項目について3回ずつくりかえして検査し、最高成績を所見として記録し比較検討した。

1. Reach
1分間に行ないうるupwardおよびforward reachの回数。
2. 肘関節屈伸能の検査
1分間に行ないうる肘屈伸運動の回数。
3. Grasp および Release の検査
長さ5cm直径5cmまたは長さ12cm直径3cmの円柱状のつまみ木を1分間に握り、離す回数。
4. 把握時間の測定
上記円柱状つまみ木を把握し続けられる時間。
5. ビーズ通し Beads Threading
1分間に通したビーズの個数
6. ペグを用いた巧緻動作の検査
(1) 小箱に盤上のペグを30秒間に入れうる個数(Pegs in Cup)。
(2) 30秒間に箱内のペグを盤上の孔に差しこめる個数(Pegs in Board)。
7. 書字テスト
患児の状態に応じて5×5mmおよび10×10mmあるいは20×20mmおよび40×40mmのマスキに字を書かせ、上肢の不随意運動の制御能を客観的に比較した。

ただし、項目1,2については、関節の可動域を問題としなかった。

表 2 筋緊張の異常(38 例)

	改善	不変	増悪
緊張性アテトーシス	18	2	1
アテトーシス	3	2	0
痙直型	10	2	0

表 4 動作能力(38 例)

	改善	不変	増悪
緊張性アテトーシス	13	6	2
アテトーシス	4	1	0
痙直型	8	4	0

言語療法士は発語器管機能および呼吸発声機能にみられる変化をできるだけ客観的に評価するために下記の検査を行なった。

発語器管機能検査として

1. ガムの咀嚼機能検査

ガムを丸める能力およびガムをかみながら声を出す能力の観察

2. ストローで水を吸引する能力の検査

3. よだれの状態の記録

4. 口唇機能の検査

5 秒間に 'パ' を発声できる回数

5. 舌機能の検査

5 秒間に 'タ' を発声できる回数

6. 軟口蓋および咽頭機能の検査

a. 5 秒間に 'カ' を発声できる回数

b. マッチの灯を吹き消す能力

呼吸発声機能検査として

1. 呼気の機能検査

a. ストローでコップの水を吹く持続時間の測定

b. ストローでコップの水を一定のリズムに従って吹く能力

2. 母音の発声持続時間の測定

3. 一息で発声できる音節数の測定

4. “ジャックとマメの木”の朗読、歌唱、自由会話などを録音して発声状態を比較

投 与 成 績

整形外科的検査

S 804 の投与により筋緊張の異常な亢進はほとんど全例に改善され (表 2), 安静時あるいは動作時に発現した後弓反張や強い Extensor Thrusts が著明に抑制されて弛緩位の保持が容易となった。また、強い筋の収縮によって引き起こされていた疼痛は完全に消失した。改善の度合は投与前に筋緊張の強かったものほど著明であった。不変および増悪例は脱力感あるいは眠気の出現により

表 3 不随意運動(38 例)

	改善	不変	増悪
緊張性アテトーシス	13	8	0
アテトーシス	2	3	0

表 5 精神情緒面(38 例)

	改善	不変	増悪
緊張性アテトーシス	10	8	3
アテトーシス	2	3	0
痙直型	4	8	0

投与量を増加できなかったものである。

不随意運動は 26 例中 15 例に軽減が認められたが、完全に消失したものはなかった (表 3)。しかし、投与前著明に認められた dystonic movements は著しく改善された。

筋緊張や不随意運動の改善に伴って関節の自・他動的可動域や動作能力の向上が 36 例中 25 例に認められた (表 4)。Extensor Thrusts の消失に伴う四つ這い位や坐位の確立、筋緊張により固定されていた関節の運動能の向上、あるいは手指の巧緻運動の自・他覚的改善などがみられた。しかし、増悪の 2 例では筋緊張および意欲の低下によって粗大動作機能はかえって後退した。

投与前に精神的不安や緊張が強く、驚愕反射が著明に出現した者、あるいは動作の開始時に非常な努力を要した者には、全例に改善が認められ、驚愕反射は全く消失した (表 5)。特に、動作開始時の精神的努力や情緒的興奮の改善は著しく、動作の導入がスムーズになり、また、発声が非常に円滑になったものが多い。不変例は投与前より良好な状態にあったものがほとんどであり、増悪の 3 例は眠気と意欲の低下を示したものである。

S 804 に対する両親の評価は 38 例中 28 例について調査した。表 6 にみられるように、‘筋緊張がとれ取り扱いやすく、訓練しやすい’ ‘動作が自然になり向上した’ ‘ことばがはっきりした’ などの表現が多い。表 7 に示すごとく大多数の者が投与は有効であると感じている。しかし、アテトーシスの 3 例については増悪したと評価されている。

患児の S 804 服用に対する自覚的評価は、38 例中 22 例で問診することができた。17 例では自覚

表 6 母親の表現 (28 例)

	緊張性アテ トーシス	アテト ーシス	痙直型
取り扱いやすく訓練しやすい	9	0	5
軟らかくなり落ち着いた	9	1	3
動作が自然になり向上した	7	2	3
ことばがはっきりしスムーズ になった	4	0	2
睡眠が良好になった	5	0	1
首がグラグラする	3	1	0
よだれがひどくなった	2	1	0
動作能力が低下した	4	1	1

表 9 効果の判定基準

著効：筋緊張、姿勢、言語などの一般的臨床所
見の改善および自覚的、他覚的に動作能
力の著明な向上が認められたもの。
有効：一般的臨床所見の改善と他覚的に動作能
力の向上が認められたもの。
無効：変化が認められなかったもの。
増悪：症状の悪化が認められたもの。

的に著明な改善を認め、動作がスムーズになり容
易になったと表現した者が多い (表 8)。

上記の各所見を表 9 に示す基準に基づいて著効
・有効・無効・増悪の 4 段階に分け、各患児に対
する効果を総合評価した。表 10 に示すごとく、
著効 9 例、有効 25 例で 38 例中 34 例、約 90% に
投与効果が認められた。有効例は患児の年齢・性
別、S 804 の投与量に関係なく分布し、著効例は
緊張性アテトーシスおよび痙直性の強いものに認
められた (表 11)。

S 804 の投与に先だって Diazepam を投与して
いた 16 例のうち、これが有効であった 8 例では
S 804 の投与により、特に変化が認められず良好
な状態が持続した。また、睡気あるいは嗜眠性の
発現により Diazepam の増量が不可能であり、
筋緊張の亢進や Extensor Thrusts が残存して
いた 8 例では、S 804 を投与することによって改
善を示した。S 804 の投与量は Diazepam の投与
量の 1.5—3.0 倍であった (表 11)。

Placebo を投与した 13 例については、投与時
全例に一般的臨床所見の増悪、自・他覚的動作能
力の低下が認められ、本薬剤の効果が心理的影響
のみでないことを示した。しかし、各療法師の客
観的評価の結果では一定の傾向を示さないものが
あった。

表 7 母親の評価 (28 例)

	有効	無効	増悪
緊張性アテトーシス	14	1	1
アテトーシス	2	0	3
痙直型	9	1	0

表 8 患児の自覚的評価 (22 例)

	有効	不変	増悪
緊張性アテトーシス	10	4	0
アテトーシス	2	0	0
痙直型	5	1	0

表 10 総合的効果判定

	著効	有効	無効	増悪
緊張性アテトーシス	6	13	2	0
アテトーシス	0	4	1	0
痙直型	3	8	1	0

理学療法士による評価

緊張性アテトーシス 4 例、アテトーシス 4 例、
痙直型 2 例、計 10 例について検査を行なった。
客観的評価では表 12 に示すごとく、頭位の保持
および姿勢の保持能力では約半数が改善を示した
が、移動能力では不変、あるいはかえって増悪し
たものが多い。さらに、検査の結果が一定せず、
不明と判定せざるをえないものが多いことにも注
意を要する。

客観的にみられた効果に訓練のしやすさや患児
の協調性などの理学療法士の主観的評価を加えて
総合判定すると表 13 のごとく有効例がほとんど
である。

作業療法士による評価

緊張性アテトーシス 8 例、アテトーシス 3 例、
痙直型 4 例、計 15 例について検査を行なった。
客観的検査の結果は表 14 に示すように、Reach、
Grasp、Release の基本的上肢動作および比較的
簡単な巧緻動作では過半数に改善が認められた
が、その他の項目では不変例も多い。緊張性アテ
トーシスに改善例が多く認められた。客観的検査
および作業療法士の主観的評価を総合判定すれば
表 15 のごとくである。

言語療法士による評価

脳性麻痺に特徴的な言語障害を伴う緊張性アテ
トーシス 4 例、アテトーシス 2 例、痙直型 1 例、
計 7 例について検査を行なった。表 16 にみられ

表 11 S 804 投与一覧表

症 例	年 齢	性 別	持 続 投 与 量	投 与 期 間	臨 床 総 合 効 果	摘 要*
a) 緊張性アテトーシス						
1 T. K.	13	♂	3 mg/日	11 週	有 効	
2 M. Y.	9	♂	4	10	著 効	
3 T. I.	11	♂	2	10	有 効	
4 Y. M.	6	♀	5	7	有 効	
5 T. F.	4	♀	3	4	無 効	
6 M. Y.	4	♀	3	16	有 効	
7 K. K.	20	♂	6	7	有 効	
8 Y. Y.	13	♀	7	22	有 効	
9 K. Y.	14	♀	12	28	著 効	Diazepam 3 mg
10 Y. T.	9	♀	7	27	著 効	
11 M. U.	5	♂	6	20	有 効	Diazepam 4 mg
12 H. T.	6	♂	8	28	著 効	Diazepam 5 mg
13 S. H.	13	♂	6	22	有 効	Diazepam 5 mg
14 Y. Y.	15	♂	21	25	有 効	Diazepam 12 mg
15 Y. F.	8	♀	6	22	著 効	Diazepam 6 mg
16 Y. S.	7	♂	21	21	有 効	Diazepam 6 mg
17 M. I.	5	♂	5	8	無 効	
18 M. I.	9	♂	3	13	有 効	
19 Y. Y.	6	♂	12	17	著 効	
20 Y. A.	12	♀	6	22	有 効	Diazepam 8 mg
21 R. H.	9	♀	8	22	有 効	Diazepam 6 mg
b) アテトーシス						
1 A. T.	5	♀	4 mg/日	18 週	有 効	
2 T. H.	10	♂	6	20	有 効	Diazepam 5 mg
3 H. K.	8	♀	6	22	有 効	Diazepam 2 mg
4 Y. S.	14	♂	6	20	有 効	Diazepam 4 mg
5 M. M.	8	♂	4	18	無 効	Diazepam 2 mg
c) 痙 直 型						
1 T. Y.	10	♂	4 mg/日	11 週	著 効	
2 K. T.	4	♂	6	20	著 効	
3 N. Y.	3	♂	1	10	無 効	
4 K. K.	4	♀	1	2	有 効	
5 M. U.	2	♀	6	22	有 効	Diazepam 3 mg
6 Y. M.	6	♀	15	27	有 効	
7 M. H.	8	♂	9	23	著 効	
8 Y. N.	10	♀	6	11	有 効	
9 U. S.	16	♀	10	22	有 効	Diazepam 10 mg
10 I. K.	13	♂	14	18	有 効	Diazepam 7 mg
11 S. H.	6	♂	18	25	有 効	
12 M. H.	5	♀	3	13	有 効	

* S 804 投与前に Diazepam を投与した症例および Diazepam の持続投与量を示す。

るように客観的基準による評価では‘ガムをかみながら声を出す能力’と‘ストローでコップの水を吹く能力’には改善が認められたが、その他の項目では変化が認められないか、あるいは増悪したものが多い。特に緊張性アテトーシスでこの傾向が顕著である。しかし、発声状態を録音によって比較すると発声のなめらかさとリスナビリティの向上が緊張性アテトーシスのほとんど全例に

認められた(表17)。また、全病型を通じて大多数の症例で発声開始時の精神的努力と発声持続の際の上肢および頸部の筋緊張が著しく軽減された。

副 作 用

睡気と意欲の低下が4例に認められたが、投与量の減少により改善され、投薬の中断を要するほ

表 12 理学療法士による評価

	改善	不変	増悪	不明
頭位の保持	4	0	2	1
姿勢の保持	4	2	0	4
移動能力	2	4	3	1

表 13 理学療法士の総合判定

	著効	有効	不明	増悪
緊張性アテトーシス	1	3	0	0
アテトーシス	0	3	1	0
痙直型	0	1	1	0

表 14 作業療法士による評価

	緊張性 アテトーシス				アテトーシス				痙直型			
	効果あり	不変	増悪	不明	効果あり	不変	増悪	不明	効果あり	不変	増悪	不明
Reach	1				1		1		1			
肘の屈曲・伸展	3	2						1		1	1	
Grasp 及び Release	4	1	1		1			1	2			
把握時間	2		1	1				1		1		1
ビーズ通し		2				2				3		
ベグを小箱へ	5		1		2					3		
ベグを盤上へ	3	2	1			2			1	2		
書字テスト	1				1							

表 15 作業療法士の総合判定

	著効	有効	無効	不明
緊張性アテトーシス	5	1	2	0
アテトーシス	0	0	2	1
痙直型	1	1	1	1

どのものはなかった。

考 察

S 804 の投与によって、臨床的には筋緊張の異常な亢進、Extensor Thrusts や後弓反張の出現が著明に抑制され、筋痙直による疼痛は完全に消失して、弛緩位の保持が容易となった。同時に、患児の精神・感情的不安や興奮が軽減され、自覚的にも他覚的にも動作がスムーズかつ容易となり、過半数の症例で動作能力の向上が認められた。これは S 804 のもつ強力な筋弛緩作用と精神的不安緊張除去作用の相乗的効果によるものと考えられる。臨床的総合判定では 38 例中著効 9 例、有効 25 例、無効 4 例で 90% に効果が認められ、

特に緊張性アテトーシスおよび痙直性の強度のものに顕著であった。

一方、理学療法および作業療法で行なった客観的基準による検査結果では、改善例、不変例および増悪例が混在して認められ、結果が一定せず不明と判定された者も多い。筋緊張の異常な亢進や精神的緊張の影響を受けやすい頭位や姿勢の保持などの比較的簡単な基本的動作では改善を示した者が多いが、いくつかの動作の協調的な組み合わせとして行なわれる移動能力や上肢巧緻運動などの複雑な動作には向上が認められない者、あるいは運動のパターンの変化により、かえって増悪を認めたものが半数近くを占めている。

また言語面でも、他覚的評価や録音による検査では緊張性アテトーシスの全例に発声のなめらかさと明瞭度およびリスナビリティーの向上が認められたにもかかわらず、客観的には呼吸持続時間を除いて不変あるいは増悪と判定された項目が多い。

これは脳性麻痺のもつ症状あるいは障害の原因が多面的であり、複雑に機能的に組み合わせられたもので、個々の機能の改善が全身機能の改善につながらないことによるのは当然であるが、同時に脳性麻痺に対する S 804 の作用効果の限界を示すものであると考えられる。

しかし、亢進した筋緊張や不随意運動の抑制をはかり、看護や介助をより容易にし、動作時に認められる精神的感情的不安や興奮を除去して、身体の弛緩位を確立し、随意的コントロールの向上をはかることが種々の脳性麻痺治療手技の原則をなしていると考えれば、S 804 のもつ筋弛緩作用、精神的不安興奮除去作用は脳性麻痺児に対して著明な効果を示すといえることができる。この薬

剤が Diazepam に比べて眠気の発現や精神鎮静作用が少なく、十分な筋の弛緩が得られるまで増量して投与を続けうることは、脳性麻痺の薬物治療上ひとつの大きな意味をもつものと考えられる。

S804の投与によってもたらされた状態が各療法部門での訓練の効果の促進や向上に及ぼす影響については、さらに長期にわたる評価を行ない検討することが必要である。

結 語

Benzodiazepine 系の新誘導体 S804 を緊張性アテトーシス、アテトーシスおよび痙直型の脳性麻痺児 38 名に投与し、異常筋緊張および Extensor Thrusts の出現の抑制、精神情緒的不安興奮の除去に著明な効果を認めた。著効 9 例、有効 25 例、無効 4 例で 90% に効果が認められた。特に緊張性アテトーシスおよび痙直性の強い者に有効であり、動作能力の向

表 16 言語療法士による評価

病 型	緊張性アテトーシス			アテトーシス			痙 直 型		
	改善	不変	増悪	改善	不変	増悪	改善	不変	増悪
ガムを丸める		2	2	1		1	1		
かみながら声を出す	3		1	2					1
ストローで吸う		4			2				1
よだれ		1	3		1	1			1
口唇機能 (pa)	2		2		1	1	1		
舌機能 (ta)	2		2		1	1	1		
軟口蓋機能 (ka)	1	3			2		1		
マッスを吹き消す	2	2			2				1
ストローで吹く	3		1	2			1		
リズムに従い吹く		3	1		2				1
母音発声持続時間	1		3	1		1	1		
一息で言える音節数	1	3		1		1	1		

表 17 録音による発声状態の比較

	改善	不変	増悪
緊張性アテトーシス	3	1	0
アテトーシス	0	2	0
痙直型	0	1	0

上が認められた。

稿を終わるにあたり、ご校閲をいただいた伊藤鉄夫園長（京大教授）および S804 を提供していただいた塩野義製薬株式会社に深甚の謝意をささげます。

お知らせ

編集委員会よりお知らせ

リハビリテーション医学は毎年 1, 4, 7, 10 月にその年に相応する巻の 1, 2, 3, 4 号を発行して参りました。その中で、第 4 号はその年に行なわれた '日本リハビリテーション医学会' の一般講演抄録号とし、次年の演題お申し込みの参考となるようにしております。今年は、学会が 8 月 22, 23 日の両日札幌で行なわれます。会期が例年と比べて 2, 3 か月遅れますので、抄録整理の都合も考え、第 7 巻第 4 号の発行日を 1 か月くり下げ、昭和 45 年 11 月中旬あたします。悪しからず御了承くださいますようお願いいたします。