ラッテの高次神経機能に対するトルエンの影響

第1報 ラッテの条件行動に対するトルエン暴露の影響

前 田 勝 義*

EFFECTS OF TOLUENE ON HIGHER NERVOUS FUNCTIONS OF RATS

1. EFFECTS OF TOLUENE EXPOSURE ON CONDITIONED BEHAVIOR OF RATS

Katsuyoshi MAEDA†

The conditioned behavior adopted in this study is complicated by combining a conditioned behavior to avoid electric shock with that to choose the place for avoidance. In order to standardize conditions of learning, a programer for conditioned and unconditioned stimuli was used and rat's behaviors in response to those stimuli were automatically recorded.

Before the onset of exposure, the rats had learned the conditioned behavior 61 times once a day. The 16 rats which had made good results in the learning were selected and divided equally into two groups. Exposure group was exposed to 2,000 p. p. m. of toluene for 8 hours per day during 52 days, and the control group was not exposed to toluene.

For 28 days after the onset of exposure, learning process was the same as before and total learning times were 17 (reinforcement process). From 41 st day to 52 nd day after the onset of exposure, ex-

tingtion was daily undertaken (extinction process), and for the same term water consumptions of the two groups were measured.

As a result of exposure, the following facts were made clear.

(1) In the process of reinforcement, any significant difference was not noticed between the results of the two groups.

(2) In the process of extinction, the result of the exposure group was significantly wronger than the control group. ($P < 0.01$)

(3) In general observations : (a) The water consumption of the exposure group increased by 22% in comparison with the control group. (b) For a while after daily exposure begun, excitability of the exposure group increased and this tendency was remarkable at first and second exposures. (c) In the weight of the rats, any significant difference was not noticed between the two groups.

I 緒 言

産業現場で使用される各種有機溶剤のうちで、ベンゼンは安価で、しかも溶解力が大きく応用範囲のひろい、すぐれた溶剤である。しかし毒性が強いためトルエンが代りに用いられる傾向にある。

従来、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素はコールタール軽油の分留により、ベンゼン：トルエン：キシレン=6：3：1の比率で得られてきた。しかし、最近の石油化学工業の急速な発展にともない、これらは、低級炭化水素の多い石油留分の芳香族化により、大量に製造されるようになり、その比率は、ベンゼ

ン：トルエン：キシレン=1：2：3と石炭系の場合と逆になっている¹⁾。したがって、溶剤としてのトルエンの使用量は、経済性もからみ、今後大きく増加するものと考えられる。

しかし、トルエンの生体作用に関する研究は主として、血液、造血器への影響に限られているため、このような使用量の増加にともなう慢性的影響の拡大については予知し得ない面がある。したがって、トルエンの生体作用を多面的に明らかにすることは、きわめて重要と考えられる。

本実験は著者の研究室における、この目的にしたがった一連の研究の中で、高次神経機能に対するトルエンの影響を、条件づけの手法を用いて明らかにするために行なわれた。

有機溶剤の高次神経機能におよぼす影響に関しては、トリクロロエチレン^{2,3,4,5)}を中心として実験的解明の努

* 名古屋大学医学部衛生学教室 (主任: 井上 俊教授)
昭和45年9月29日受付

† From the Department of Hygiene (Director: Prof. T. Inoue),
Nagoya University School of Medicine.
Received for publication, Sept. 29, 1970.

力がなされている。しかし、トルエンに関しては、主として自覚症状に基づいた推測^{6,7,8)}が行なわれているが、条件づけの手法による動物実験では、Bättig, Grandjean 等の報告⁹⁾においても、明らかにされていない。

比較的解明が進んでいるトリクロロエチレンに関して、Horváth⁵⁾は自己の実験結果と Grandjean 等の実験結果について方法論的考察を行なっているが、条件づけの手法を利用した実験的研究においては、方法論の差異は実験結果を評価する上で、重要な要素となっている。そこで、本論文では、今後の検討の素材を提供する意味で、実験方法についてやや詳しく述べた。

II 実験方法

1. 条件行動装置

本実験で用いた手法は、逃避条件づけに、逃避場所選択の要素を加え学習内容を複雑化したものである。条件づけに使用した装置は Fig. 1 に示すように学習箱、プログラマー、記録計、刺激装置の4部分より構成されている。

条件刺激としては、100V, 12.5W の電球光と小型コンプレッサーによる微小気流およびそれとともなる微小音の複合刺激を用いた。無条件刺激としては、2 Hz, 1 mA, 持続0.2秒の矩形波電流による電撃刺激を使用した。条件刺激および無条件刺激は、ともに一度提示した後は、装置から動物をとり出すまで提示し続けた。

〔学 習 箱〕

Fig. 1に示した形状の高さ30cmの箱を作製した。Fig. のRの部分の床、および r_1, r_2, r_3, r_4 の部分の床(Rの床より4cm高い)には、それぞれ独立した回路の床電極を張りめぐらせた。 r_1, r_2, r_3, r_4 は同一の形状でその外側の壁には、条件刺激源をとりつけ、いずれからも条件刺激を提示できるようにした。

今、かりに r_1 を逃避室とした場合、条件刺激は r_1 のみに提示されることになり r_2, r_3, r_4 は偽逃避室である。条件刺激提示前は r_1 および r_2, r_3, r_4 の床電極には無条件刺激と同一の刺激電位がかけられており、Rの床電極には刺激電位はかけられていない。(この状態の下では、もしRにいるラットが r_1, r_2, r_3, r_4 のいずれかへ足を踏み入れた場合には電撃を受ける。)やがて、 r_1 に条件刺激が提示され、それとほとんど同時に、 r_1 の床の刺激電位は切られる。条件刺激が提示されて一定時間を経て、Rの床電極に無条件刺激としての刺激電位が加えられる。もし、ラットが完全に電撃をさけて行動しようとする場合には、学習箱に入れられてから条件刺激の提示され

Fig. 1 Outline of the apparatus for conditioned behavior.

In this instance, r_1 is the room for avoidance. S_1 is connected to floor electrodes of r_2, r_3 , and r_4 , and always switched on. S_2 is connected to that of R and S_3 is to r_1 . S_2 is a line for unconditioned stimulus and S_4 is for conditioned stimulus. S_2, S_3 and S_4 are switched on or off at the time prearranged by the programmer, and the times are put on the record through T_1 . Behaviors of a rat to $r_1 \sim r_4$ are put on the record through T_2 .

Fig. 2 Means of recording rat's behaviors to $r_1 \sim r_4$.

Each behavior is distinguished from others by the height of voltage put on the record.

るまでの間は、Rに待機しており、 r_1 に条件刺激が提示されたならば、すみやかに、無条件刺激が加えられる前に r_1 に逃避せねばならない。なお r_2, r_3, r_4 のいずれを逃避室とした場合も、操作は r_1 を逃避室とした場合に準ずる。

さて、ラットの $r_1, \sim r_4$ に対する行動を自動的に記録するために、それぞれの床は Fig. 2のごとく、「てこの原

理」でラッテが床に足をかける、または床に乗った場合には、マイクロスイッチが入り、足を離せば切れるよう工夫し、記録計に接続した。

なお、この学習箱は外来の音刺激をさけるため防音箱の中におさめて使用した。

〔プログラマー〕

このプログラマーはラッテを学習箱のRへ入れて後、(i)条件刺激の提示をはじめる時間、(ii)逃避室の刺激電位を切る時間、(iii)無条件刺激の提示をはじめる時間を任意に設定できるタイムスイッチの作用を持っている。しかも、上記の三つの時間が順次到来して、スイッチが作動すると同時に、それぞれに個有のパターンの信号を記録計に送る。

したがって、条件刺激および無条件刺激とラッテの $r_1 \sim r_4$ に対する行動との時間的關係は自動的に記録されることになる。

〔記録計〕

東亜電波工業製の万能記録計EPR-2T型を使用した。

〔刺激装置〕

無条件刺激としての電撃刺激の大きさは、どのラッテに対しても一定であることが望ましいが、そのためには刺激として加えられる電流量を一定とする必要があるといわれている¹⁰⁾。本実験では日本光電製MSE-20型の刺激装置につぎの改良を加えて使用した。すなわち、刺激電位を高め、装置の出力端子と床電極との間に直列に抵抗を挿入し、個々のラッテで足底の皮膚電気抵抗などが異なっても、刺激として加えられる電流量には差が生じないように努めた。

この刺激装置の端子は上記の抵抗を経て、偽逃避室の床電極へは直接つなぎ、逃避室およびRの床電極へはプログラマーを介して接続した。

2. 実験動物および飼育条件

生後約10週の体重100g前後のドンリュウ均一系雄ラッテ51匹を選び、室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の動物室内で飼育しつつ、ふるい分けテストおよびトルエン暴露前学習に供した。

飼料はオリエンタル固形飼料MFを飽食せしめ、水は水道水を市販の給水瓶にて自由に与えた。摂食、摂水条件は全実験期間を通じて同一であった。

3. ふるい分けテスト

学習に先立ち、上記51匹のラッテに対し、2種のふるい分けテストを行なった。

第1次のテストでは、ラッテを1匹ずつ直径20cm、高

さ30cmの不透明ポリエチレン製円筒の中へ入れ、糞尿の排泄状態、行動の観察を行なった。テストは1日1回で5日間に4回行ない、テスト時間は1回目、2回目は10分間、3回目は5分間、4回目は3分間であった。その結果、詮索行動が異常に活発または不活発なもの、テスト回数を重ねても糞尿の排泄量が減少しないものなど合計16匹を除去した。

第2次のテストは、第1次のテストで選ばれた35匹について行なった。これは、学習箱に対するラッテの反応のパターンを明らかにするために行なった。ラッテを1匹ずつ、学習箱のRへ入れて遊ばせ、 $r_1 \sim r_4$ に対する詮索行動のパターンを記録計に記録した。(条件刺激およびすべての刺激電位は終始加えなかった。)テストは1日1回とし、1～2日間隔で3回行ない、テスト時間はすべて3分間であった。

その結果、学習箱内での詮索行動のパターンは、つぎのように分類され、同一ラッテについてみると、3回のテストを通じて、ほぼ同一のパターンを示した。

- (a) $r_1 \sim r_4$ に入りこんで、たんねんに詮索するもの、
- (b) $r_1 \sim r_4$ の床に前肢を軽く触れる程度に詮索するもの、
- (c) Rの部分のみ詮索し、 $r_1 \sim r_4$ に対しては、ほとんど詮索しないもの。

第2次テストの結果(c)の型に属する4匹を除去し、残る31匹をトルエン暴露前学習に用いた。

4. 学習の方法

防音箱の扉を開けて、学習箱のRの中央にラッテを逃避室へ頭部を向けて置き、すみやかに扉を閉じ、プログラマーのスタートスイッチを入れる。条件刺激、無条件刺激が提示されて、ラッテが逃避室へ逃避したら、すみやかにラッテを学習箱からとり出し、1回の学習は終る。

スタートスイッチを入れてから、条件刺激が提示されるまでの時間は40秒とし、条件刺激が提示されると同時に逃避室の床電極の刺激電位は切られる。条件刺激と無条件刺激との間隔は、26回目の学習までは2秒とし、それ以後は5秒とした。逃避室は7回目の学習までは r_1 のみを使用し、それ以後は $r_2, r_3, r_4, r_1 \dots$ の順に毎回変更した。以上の2点の学習条件の変更は、学習の初期においては容易に学習しやすい条件を設定し、次第に条件を複雑化してゆくために行なったものである。

学習は1日1回とし、午前8時30分～10時の間に行なった。

5. 学習の経過

暴露実験に入る前の71日間に66回の学習を行なわせた。途中で、学習成績不良のラットは除去し、66回目の学習まで残ったものは22匹であった。

1) 1回～7回目までは逃避室として r_1 のみを使用した。4～5回の学習で成績の良いラットは無条件刺激を受けながらも偽逃避室への試行錯誤を繰返しつつ、 r_1 へ逃避するようになった。6～7回目の学習では、これらの成績の良いものは条件刺激提示前に r_1 に入り、 r_1 の床電極の電撃が止むのを待つようになった。これは r_1 のみを逃避室としたために、 r_1 に臭気等が附着し、それが条件刺激の作用を持ったためと考えられる。

2) そこで8回目からは逃避室を毎回変更し学習条件を複雑化した。その結果偽逃避室へ誤って逃避するものが増加したが14～15回目には、偽逃避室へ試行錯誤を繰返しつつ逃避室へ逃避するようになった。

3) 27回目から、条件刺激と無条件刺激の間隔を2秒から5秒に延長したところ、偽逃避室への試行錯誤は減少し学習成績は安定した。以後、強化学習として66回まで学習を続けた。

6. 学習成績の評価法

条件刺激提示前はRに待機し、条件刺激提示後に、偽逃避室への試行錯誤を行わず正確に逃避室へ逃避した場合に着目した。そのうち、無条件刺激提示前に逃避した場合を「完全条件行動」と名づけ、無条件刺激提示後に逃避した場合を「不完全条件行動」と名づけた。学習成績の良否の判断は、前者の行動が成立した場合を2点後者の行動が成立した場合を1点とし、学習回数あたりの平均得点を計算して行なった。

学習成績の安定した27～66回目について平均得点を計算し、22匹のうち学習成績の良いもの16匹を選び、学習成績の差ができるだけ小さくなるように、1群8匹ずつの2群に分け、対照群および暴露群として暴露実験に供した。

7. 暴露方法および暴露実験期間中の飼育方法

動物用ガスチエンバー¹¹⁾2基を使用し、対照群はコントロールチエンバーへ入れて飼育し、暴露群はトルエン2,000 p.p.m. 暴露チエンバーへ入れて飼育しつつ1日8時間(午後3時→11時)の暴露を連続52日間行なった。

暴露期間中のチエンバーの清掃および飼料、水の補給は毎日午前10時30分～12時の間に行なった。

チエンバー内トルエン濃度の測定は理研ガス検定器21型により行なったが、暴露期間中の実際暴露濃度(平均値±標準偏差)は、2,000±155 p.p.m.であった。

チエンバー内温度は、両チエンバーとも、25±1°Cの

範囲内であった。温度は両チエンバーともほぼ同一であったが、天候条件等に左右されて45～60%の間を変動した。

8. 暴露期間中の実験スケジュール

影響開始から終了までの52日間の実験スケジュールは順次つぎのとおりであった。

8日間：強化学習(67～75回目)

4日間：学習休止

4日間：強化学習(76～79回目)

8日間：学習休止

4日間：強化学習(80～83回目)

12日間：学習休止

12日間：消去操作(84～95回目)

消去操作においては無条件刺激を提示しないこと以外は強化学習と条件は同一であった。また強化学習、消去操作の施行時刻は午前8時30分～10時の間であった。

なお、75回目の強化学習はトルエン暴露の学習に対する直接的影響の有無を検討するために、例外的に暴露終了後30～90分の間に行なった。また、4, 8, 12日間の学習休止日の挿入は、学習成績に対する学習休止の影響を検討するために行なった。

Ⅲ 実験結果

1. 学習成績に対する学習休止の影響

Fig. 3の(f), (g), (h)に示すごとく、75～85回目(この間には4, 8, 12日間の学習休止日が挿入されている)の累積得点数の勾配はほとんど一定であり、かつ暴露群と対照群との間にも大きな差は認められない。したがって学習休止は暴露群、対照群の学習成績に影響をおよぼさなかったと判断される。

2. 学習成績に対するトルエン暴露の直接的影響

暴露直後の学習は75回目のみであったが、暴露群、対照群ともに完全条件行動成立：2匹、不完全条件行動成立：2匹ずつであり、得点数は各6点で学習成績に差は生じなかった。

3. 暴露開始前と暴露期間中の強化学習時の学習成績の比較

27～66回目と67～83回目について個々のラットの平均得点を計算し、前者に対する後者の比を求めたところFig. 4の(A)を得た。暴露群と対照群の間には有意差は認められなかった。

4. 消去操作による学習成績の低下

Fig. 3の(h)に明らかなように、84回目の試行以後の消去操作過程において、累積得点数の勾配の鈍化傾向は、

Fig. 3 Cumulative marks in the learning.
Marks of a whole group are cumulated every 8~12 times of the learning, and graphed in (a)~(h).
Full lines : control group.
Broken lines : exposure group.

Fig. 4 Changes of results in the learning by exposure and extinction.

(A): The ratio [mean marks in 67th~83rd times of the learning] / [those in 27th~66th]

(B): The ratio [those in 84th~95th] / [those in 67th~83rd]
C: control group ; E: exposure group.

暴露群では88回目を境界に現われているのに対し、対照群ではやや遅れ、91回目を境界に現われている。

暴露実験開始以後の強化学習過程である67~83回目の平均得点に対する、84~95回目(消去操作過程)の平均得点の比を、各ラットについて求めたところ Fig. 4 の

(B)を得た。対照群には学習成績低下の著しいもの1匹、暴露群には学習成績向上の著しいもの1匹が出たが、Smirnovの棄却検定法により、前者は $P < 0.05$ 後者は $P < 0.01$ の危険率で、それぞれ異常値として除外できた。対照群、暴露群各7匹についてF検定を行なったところ $P < 0.01$ の危険率で有意差が認められた。

5. 行動観察および飲水消費量

毎日の暴露において、暴露がはじまると暴露群はしばらくの間、立ちあがり、歩きまわりなどの行動を示す

Fig. 5 Mean volume of water drunk by rats in a day.

Full line : control group.
Broken line : exposure group.

が、暴露第1日、第2日目ではとくに顕著であり、以後漸減した。その他の面での行動には対照群、暴露群ともに変化を認めなかった。

暴露第41～52日にかけて、ラットの飲水消費量を測定したところ Fig. 5の結果を得た。この期間の1匹あたりの1日平均飲水量は対照群では41.5cc、暴露群では50.7ccであり、暴露群は対照群に比して22%増であった。原因としては(i)実際に飲水量が暴露群で増加した、(ii)暴露群のラットの活動性の増大により給水瓶からこぼれる水の量が多くなった。(iii)暴露群のラットの水の飲み方に変化がおこり飲水時にこぼれる水の量が多くなった、の三つが考えられるが、観察の結果(ii)、(iii)は除外された。

6. 体重の増加傾向

暴露開始時、ラットは生後約21週であったが、その時の体重平均値は対照群 278 g、暴露群 269 gであり、その後の体重の増加傾向には差は認められなかった。前記、飲水消費量測定中の暴露第44日目の平均体重は対照群 299 g、暴露群 295 gであった。

IV 考 察

1. 実験方法についての考察

本実験では、プログラマーを使用して学習条件の一定化をはかり、さらに学習箱内におけるラットの行動を自動記録することにより、実験者の手技の乱れ等が学習成績に影響しないよう努めた。このような方法は Horváth⁵⁾ も採用しているが、条件づけや行動科学的手法を用いて高次神経機能への毒物の作用を解明するにあたっては、神経系は外界条件に対しきわめて敏感な反応を示すだけに重要と思われる。

一般に防御条件づけは、一たん成立するときわめて強固であり、消去も起りがたいといわれている¹²⁾。本実験では無条件刺激は弱くし、条件刺激は弱い複合刺激を使用し、しかも学習内容を複雑化して、あまり強固な条件行動が成立しないよう、また消去がすみやかに起るよう意図した。これは学習により新たに獲得された高次神経活動が非常に強固である場合には、トルエン暴露によってその活動が乱されない可能性があるためである。

暴露実験開始前の27～66回目の試行では40回の強化学習が行なわれているので、対照群と暴露群を合計した16匹のラットは延べ640回の強化学習をしたことになる。そのうち不完全条件行動は322回、完全条件行動は133回成立している。残りの185回は誤謬行動(条件刺激提示前に $r_1 \sim r_4$ のいずれかへ逃避した場合、または条件刺激提示後に偽逃避室へ逃避した場合)であった。

この結果から判断して、本実験における条件行動はあまり強固ではないと考えられる。

一方、学習成績に対する学習休止の影響は認められないので、この条件行動は安定していると考えられる。

林¹³⁾ は条件反射(conditioned reflex)と条件づけ(conditioning)を区別して、前者は「一つの反射または1群の連鎖反射、または1群の積分反射で、生理学的に確定し得るものを土台としたもの」を意味し、後者は「個体としての運動、個体としての反応を土台として、条件を結合せしめたもの」を意味するとしている。本実験では、電撃刺激からの逃避行動および逃避室の選択反応を条件刺激により条件づけたという意味において、条件行動と呼んだが、これは「条件づけ」の1種である。この条件行動は、きわめて複雑な反射の組立てから構成されたものと考えられるが、条件反射と同じく、高次神経機能の現われのひとつである。

本実験では暴露濃度(2,000 p.p.m.) がやや高いので、即断は許されないが、今後有機溶剤の高次神経機能によぼす影響を検討するに際しては、この条件行動の手法は有効な方法のひとつとなると思われる。

2. 実験結果についての考察

トルエンの高次神経機能に対する作用は、高濃度暴露の場合には、麻酔作用¹⁴⁾として現われる。しかし、低濃度暴露の場合については人体実験、または現場労働者についての調査結果から、主として自覚症状にもとづいてのみその影響が検討されている。

Von Oettingen⁷⁾ 等は、200 p.p.m. トルエンの8時間暴露は、わずかな共同運動、反応時間の障害を引き起すと報告している。また Wilson⁸⁾ は、1日7～8時間、トルエン 200～500 p.p.m. 暴露を受けている労働者は、頭痛、嘔気、口腔内の不快な味、食欲不振、倦怠感、共同運動および反応時間の障害、1時的記憶喪失を訴えるが、身体所見、検査所見は異常が認められないとし、200 p.p.m. 以上の濃度では中枢神経系の中毒によると思われる症状が出現する可能性を指摘している。

本実験では、こうした高次神経機能に対するトルエンの影響の存在を、動物実験的に、条件行動の手法を用いて明らかにすることにあつた。実験結果からみて、強化学習の過程ではトルエン暴露の影響は現われず、暴露開始後41日目以後におこなわれた消去操作過程(84～95回目の試行)においてトルエン暴露の影響を明らかにし得た。消去操作の試行は毎日の暴露終了後9時間30分～11時間を経てから行なわれているので、得られた実験結果はトルエンの直接的な高次神経機能に対する作用による

ものではなく、(i)慢性的な作用によるか、または(ii)毎日の暴露にともなう急性的な作用が暴露後少なくとも約10時間に残っていたことによるものと考えられる。後者において、暴露にともなう急性作用がもし16時間以後残っておれば、急性作用が回復することなくつぎの暴露を受けることになるので、その影響は蓄積化され慢性的な作用につながってゆくと考えられよう。

さて、暴露第1～2日目の暴露開始後において認められた、顕著な活動性の上昇はトルエンの刺激作用および麻酔作用による興奮性の高まり¹⁴⁾によるものと考えられる。暴露を重ねるにしたがい、この活動性の上昇の程度は漸減して行なったが、これはいわゆる「適応」の現象とも考えられるが、その反面、生体の側に何んらかの神経機能の面での歪みが生じていることを推測させる。この点を踏えて実験結果を考察した場合、トルエン2,000p.p.m. 1日8時間暴露はラットの高次神経機能に慢性的影響を与えようと考えられる。

暴露第41～52日目にかけてのラットの飲水量は、暴露群の方が対照群に比して22%増加していた。チエンバー内の環境条件はトルエン暴露以外には大きな差はなく、ラットの体重にも大きな差がないので、これはトルエン暴露の結果によると思われる。その機序は不明であるが、興味ある知見であり、今後トルエンに対する生体反応の1指標として追求してゆく価値があろう。

V 結 論

ドンリユー均一系雄ラットを用いてトルエン2,000p.p.m., 1日8時間, 52日間連続暴露実験を行ない、条件行動に対する影響を中心に観察し、つぎの知見を得た。

1) 暴露第41～52日目の間に条件行動の消去操作を実施したところ、対照群に比して暴露群では有意に消去が強く現われた。

2) 暴露第1～2日目においては、暴露開始にともないラットの活動性の上昇が顕著に認められたが、暴露を重ねるにしたがいこの傾向は漸減した。

3) 暴露第41～52日目の間において飲水消費量を測定したところ、暴露群では対照群に比して22%消費量が高かった。

なお本実験で採用した条件行動の手法は今後、有機溶剤の高次神経機能に対する影響を検討するに際して有効な方法のひとつとなると思われる。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲いただいた井上 俊教授に、またご助言、ご協力いただいた鈴木秀吉先生に深く感謝します。

なお本論文の要旨は第41回日本産業医学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 松田種光・他：溶剤ハンドブック, 160, 産業図書株式会社, 東京, 1963.
- 2) Grandjean, E.: Trichloroethylene Effects on Animal Behavior, Arch. Environ. Health, 1: 106—108, 1960.
- 3) Bättig, K., Grandjean, E.: Chronic Effects of Trichloroethylene on Rat Behavior, Arch. Environ. Health, 7: 694—699, 1963.
- 4) Goldberg, M. E., Johnson, H. E., et al: Effect of Repeated Inhalation of Vapors of Industrial Solvents on Animal Behavior, 1 Evaluation of Nine Solvent Vapors on Pole-Climb Performance in Rats, Am. Indust. Hyg. Ass. J., 25: 369—375, 1964.
- 5) Horvath, M.: Threshold Effects of Toxic Substances on Some Functions of the Central Nervous System, Proceedings of the International Symposium on Maximum Allowable Concentration of Toxic Substances in Industry (held in Prague, Czechoslovakia, April 1959), 171—174, Butterworths, London, 1961.
- 6) Browning, E.: Toxicity of Industrial Organic Solvents, 53, Her Majesty's Stationery Office, London, 1953.
- 7) Von Oettingen, W. F., et al: The Toxicity and Potential Dangers of Toluene, J. Am. Med. Assoc., 118: 579—584, 1943.
- 8) Wilson, R. H.: Toluene Poisoning, J. Am. Med. Assoc., 123: 1106—1108, 1943.
- 9) Bättig, K., Grandjean, E.: Industrial Solvents and Avoidance Conditioning in Rats, Arch. Environ. Health, 9: 745—749, 1964.
- 10) 竹内照宗, 西沢悟: 異常行動の諸問題, II 実験的異常行動に関する装置, 刺激特性について, 心理学研究, 33: 37—38, 1962.
- 11) 前田勝義: 動物用有機溶剤ガス暴露装置, 産業医学, 10: 427—432, 1968.
- 12) 本川弘一: 大脳生理学, 378, 中山書店, 東京, 1964.
- 13) 林 謙: 条件反射(第3版), 82, 岩波書店, 東京, 1963.
- 14) Browning, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents, 70, Elsevier Publishing Company, London, 1965.