慢性トルエン中毒の実験的研究

第2報 トルエン暴露ラットの末梢神経筋機能の電気生理学的変化について

松本 忠雄*

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE CHRONIC TOLUENE POISONING

2. Electrophysiological changes of peripheral neuromuscular function
in the rats exposed to toluene.

Tadao MATSUMOTO†

In recent years peripheral nervous disorders have been noticed in the intoxication caused by n-hexane, or styrene. The author have assumed that the peripheral neuromuscular system must also be damaged in toluene intoxication. And the following experiments were made in order to investigate the electrophysiological changes of neuromuscular function of rats exposed to toluene vapor for a long term,

The animals used were male rats of Donryu strain. The animals divided into three different exposure groups were exposed to the respective concentrations of pure toluene vapor 8 hours a day, 6 days a week uniformly, but, for 8, 16 or 41 weeks in 2000 ppm group, and for 49 weeks in 100 ppm and 200 ppm groups (Tables 1, 2).

Electric threshold values of neuromuscular excitation were measured after exposure for 8, 16 and 41 weeks in 2000 ppm group and its control, and after exposure for 49 weeks in 100 ppm, 200 ppm groups and their control. And strength-duration curves and ratios of the threshold of the extensor muscle to that of the flexor were obtained. Maximal conduc-

tion velocities (motor nerve) were measured by the modification of Kaeser and Lambert's method in 100 ppm, 200 ppm and the control groups.

The strength-duration curve did not show any notable change in all the groups (Figs. 3—6). But the ratio of the threshold stimuli increased in 2000 ppm group after exposure for 41 weeks ($p < 0.05$). This may be due to the influence of toluene on the nervous system (Figs. 7, 8).

The maximal conduction velocity decreased more in 200 ppm group than in 100 ppm and the control groups (Fig. 9). Latency from the application of stimuli at the upper point of femur to the appearance of twitch of the sole muscle was much longer in 200 ppm group than in the other groups ($p < 0.05$). There was no noticeable difference in three groups on latency in the same sense from the knee point to the sole muscle as well as the upper point of ankle to the sole muscle (Fig. 10). So, the peripheral nervous disorders may not be dominant in the distal region.

はじめに

前報で述べたように、近年有機溶剤としてのトルエンは、わが国で最も多く使用されているが、トルエンの神経系への影響については、まだあまり明らかにされていない。

von Oettingen ら^{1,2)}によれば、トルエンの急性的生

体反応として、50 ppm においてもすでに眠気と頭痛をおこすとされていることから、中枢神経系へのトルエンの影響の検討は毒性を評価する上で重要であると考えられる。そのことに注目して、前田はトルエン暴露ラットの高次神経機能を条件行動³⁾と麻酔致死率⁴⁾から検討した。

他方、近年ノルマル・ヘキサン中毒^{5,6,7)}やスチレン中毒⁸⁾において障害が、末梢神経に現われることが明らかになるにおよんで、著者は、血液系をあまり障害しないとされているトルエン^{9,10)}の場合に、その影響が末梢神経筋機能に現われることはないかと考えた。

トルエンの末梢神経機能への影響に関係する文献は比

*名古屋大学医学部衛生学教室 (主任: 井上 俊教授)
昭和46年5月27日受付

†Department of Hygiene (Chief: Prof. T. Inoue), Nagoya University School of Medicine.

Received for publication, May 27, 1971.

Table 1 Concentration and duration in the experiments with high concentration toluene vapour.

	Number of rats at the beginning	Duration of experiments	Concentration of toluene vapour	
			By gas-chromatograph	By Riken gas detector
Control group	8	(weeks) 8	m. $\pm$ S.D. (ppm)	m. $\pm$ S.D. (ppm)
	8	16	—	—
	8	41	—	—
2000 ppm group	8	8	2790 $\pm$ 75	1910 $\pm$ 50
	8	16	2560 $\pm$ 320	1970 $\pm$ 170
	8	41	2530 $\pm$ 315	1935 $\pm$ 170

Table 2 Concentration and duration in the experiments with low concentration toluene vapour.

	Number of rats at the beginning	Duration of experiments	Concentration of toluene vapour	
			By gas-chromatograph	By Riken gas detector
Control group	16	(weeks) 49	m. $\pm$ S.D. (ppm)	m. $\pm$ S.D. (ppm)
100 ppm group	16	49	112 $\pm$ 14	99 $\pm$ 22
200 ppm group	16	49	223 $\pm$ 48	191 $\pm$ 12

較的少なく、近年ソビエトにおいて若干進められているようである。すなわち Kulinskaya¹¹⁾ は、1 mg/l (243 ppm) のトルエンを、家兔に慢性暴露したところ、血中アセチルコリンの濃度とアセチルコリンエステラーゼの活性が著しく低下したことを報告し、また、Gusev¹²⁾ は低濃度トルエンを白ネズミに暴露したところ、血中コリン・エステラーゼの活性低下およびクロナキシー比の変化がおこったことを報告している。これらの変化はいずれも、末梢神経系の機能変化であると断定はできないまでも、その反映である可能性もある。

著者は、高濃度トルエンを長期にわたって気中暴露したラットと、許容濃度近くの低濃度のトルエンをきわめて長期にわたって気中暴露したラットの末梢神経筋機能の変化を、強さ、時間曲線と最大伝達速度（運動神経）により検討した。

実験期日は、1968年2月26日から1969年2月2日までである。

実験方法

動物の飼育と暴露の方法については、第1報の場合と同様であるので要点のみについて記し、電気生理学的検査の方法について詳述する。

A 動物の飼育と暴露

1) 高濃度暴露

a) 実験動物

実験動物には暴露開始時生後約9週の Donryu 均一系雄性ラットを、対照群、暴露群各々24匹ずつ用いた。

b) 暴露方法

飼育は名大衛生学教室で開発されたガスチェンバー¹³⁾ 内で行ない、暴露群には、目標濃度 2000 ppm のトルエンを1日8時間（午後3時～11時）、週6日間（日曜日の暴露は休み）の方式で、暴露群の各3分の1の匹数に対して各々8、16、41週間暴露した。その時の濃度は Table 1 に示した。

2) 低濃度暴露

a) 実験動物

実験動物には暴露開始時生後約8週の Donryu 均一系雄性ラットを、対照群、100 ppm 群、200 ppm 群、各々16匹ずつ用いた。

b) 暴露方法

飼育はガスチェンバー内で行ない、暴露群には、それぞれの目標濃度のトルエンを1日8時間、週6日間の方式で49週間暴露した。その時の濃度は Table 2 に示した。

Fig. 1 Method of measuring the threshold stimulus of neuromuscle.

Table 3 Number of rats examined in the experiment.

Duration of exposure (weeks)	Group	Number of rats
8	Control	8
	2000 ppm	6
16	Control	8
	2000 ppm	8
41	Control	6
	2000 ppm	5
49	Control	8
	100 ppm	9
	200 ppm	13

Fig. 2 Method of measuring maximal conduction velocity by the modification of Kaeser & Lambert's method.

B 電気生理学的検査の方法

高濃度暴露実験では、つぎに示す方法で、8、16、41週暴露の各群とその対照群について強さ・時間曲線を作成した。

低濃度暴露実験では、49週暴露の100 ppm群、200 ppm群と対照群について、強さ・時間曲線を作成し、それにひきつづいて、運動神経の伝達速度を測定した。

この実験において、筋電図学的検査に用いた機器は、日本光電製生体観察用増巾器（周波特性 DC11.0~12.5 KC (-3 dB)), オシロスコープ（入力インピーダンス、

2M Ω , 4.7 pF) 生体用矩形波発生刺激装置、アイソレーター、自家製の刺激針および誘導針、ボルトメーター、記録35mmフィルム用カメラおよびスライドプロジェクターであった。

トルエンは麻酔作用が強く、麻酔剤を使用すれば、麻酔剤の影響とトルエンによる影響を混同する可能性がある。麻酔剤を用いず、また生理的に近い状態での検討をすべく、動物への負担や傷害をできる限り少なくすることを考慮して、動物に自家製の服を着せて、固定台に固定したうえ、数十分以内の短時間に電気生理学的検査

Fig. 3 Strength-duration curves in extensor muscle in the experiments with high concentration toluene vapour.

Fig. 4 Strength-duration curves in flexor muscle in the experiments with high concentration toluene vapour.

を終えるようにした。

本実験の強さ・時間曲線作成のための神経筋刺激閾値の測定に先だって、手法の検討のために、体重100~200gの岐阜雑系ラット♂28匹、♀20匹、Donryu 均一系ラット♂8匹、計56匹を用いた。その結果、皮膚の上から電極を入れて神経・筋を刺激する方法は、適正な場所に電極がさし込まれるならば、安定した測定値が得られることがわかった。

また伝達速度の手技検討には、100~200gの岐阜雑系ラット♂31匹と Donryu 均一系ラット♂48匹の計79匹

を使用した。その結果、刺激場所の選定と刺激の大きさを正しく設定すれば、安定した値が得られることがわかった。つぎに、神経筋刺激閾値の測定方法と伝達速度の測定方法について、やや詳細に記す。

1) 神経筋刺激閾値の測定法

神経筋刺激閾値の測定部位は、高濃度暴露においても、低濃度暴露においても、ラットの右脚の大腿部であり、測定は伸筋群、屈筋群について行なった。

動物を支持器に軟的に固定して、異常な筋緊張が起っていないことを確かめてから、測定しはじめた。測定方

Fig. 5 Strength-duration curves in extensor muscle in the experiment with low concentration toluene vapour after 49 weeks' exposure.

Fig. 6 Strength-duration curves in flexor muscle in the experiment with low concentration toluene vapour after 49 weeks' exposure.

法の模式図は Fig. 1 に示した。

刺激電極には、長さ30mm、直径 0.4mm のステンレス製縫針を2本用いて、コーティングによる絶縁はしない、自家製の針電極を作成して使用した。また誘導電極には刺激電極と同じ方法で作成したものを使用した。測定にあたっては、日本光電製 Electronic Stim. MSE—3で発生した刺激を Isolator MSE—JM を通して刺激電極に送った。そのさい電極の位置と方向の安定のために十分注意した。針電極でひろった誘導電流を増巾器で増巾して、オシロスコープに送り、そこに現われた興奮

波の始まりを肉眼で観察した。興奮波が現われると、その時の刺激電圧を Sanwa electronic instrument Co., Ltd. 製のボルトメーターで測定した。アースは肛門からとった。

なお、刺激時間の設定は、5.0, 1.0, 0.1, 0.05, 0.03, 0.01msec の7種類であり、その順序で行なった。同じ刺激時間での測定は、伸筋と屈筋を交互にして3回ずつ行ない、中間値をその刺激時間での閾値とした。

2) 最大伝達速度の測定法

低濃度暴露実験における最大伝達速度(運動神経)の

Fig. 7 Ratio of threshold stimulus of extensor muscle to that of flexor muscle in the experiments with high concentration of toluene vapour. Marks * mean significant differences at the 5% level.

Fig. 8 Ratio of threshold stimulus of extensor muscle to that of flexor muscle in the experiments with low concentration toluene vapour.

Fig. 9 Maximal conduction velocity in the experiments with low concentration toluene vapour.

測定法は、神経筋刺激閾値の測定が終わってから、ひきつづいてそのままの軟的固定の状態で、Kaeser¹⁴⁾の方法に準じて行なった。測定法の概略は Fig. 2 に示した。

刺激電極には、神経筋刺激閾値の場合と同じものを用い、誘導電極には長さ41mm、直径0.2mmのステンレス製の針灸針を2本用いた。針灸針を用いることにより、ラットからの誘導を行なうにあたって、傷害を少なくできるだけでなく、出血も少なく、電極間のショートを防ぐことが可能となった。測定にあたっては、大腿の上部、膝部、下腿の下部の三つの部位に対して、0.2 msec, 1~2 volt (Supra maximal), 1/2 cycle/sec. の刺激を与えて、足底部の第Ⅱ、Ⅲ骨間筋より興奮電流を誘導針

で誘導し、増巾器を通してオシロスコープに現われた波形を確かめてから、写真撮影した。そして、刺激部位から誘導部位までの距離を、毎回ディバイダーとものさしで測定した。右脚での測定の後、左脚でも測定した。撮影したフィルムは現像後、スライドプロジェクターで拡大して神経刺激から足底筋興奮までの潜時を測定した。測定された距離と潜時から計算により最大伝達速度を求めた。

実験結果

Fig. 10 Latency from nerve stimulation to muscle excitation.

検査を行なった動物の数はTable 3にまとめて示した。

A 動物の一般的状态

電気生理学的検査を行なった動物の体重を検討してみると、2000 ppm 群の16週暴露の場合と、100 ppm 群の49週暴露の場合は、それぞれの対照群に比べて、平均30~40 gの体重低下がみられるが、その他はあまり変化がみられない。動物の行動や形態にもはっきりした変化は認めなかった。

B 強さ・時間曲線

2000 ppm 群の強さ・時間曲線については、伸筋の場合を Fig. 3 に、屈筋の場合を Fig. 4 に示した。この場合、8週、16週、41週暴露のいずれの時点においても、対照群と暴露群の間に有意差はみられなかった（危険率5%）。

49週暴露した、100 ppm 群と 200 ppm 群の強さ・時間曲線については、伸筋の場合を Fig. 5 に、屈筋の場合を Fig. 6 に示した。この場合においても、100 ppm 群、200 ppm 群、と対照群の間に有意差はみられなかった（危険率5%）。

C 伸筋閾値と屈筋閾値の比

誤差が比較的小さいと思われる、0.01, 0.03, 0.05, 0.1 msec. の刺激条件の場合の各動物における伸筋閾値と屈筋閾値の比をとり、2000 ppm 群の場合を Fig. 7 に、100 ppm 群、200 ppm 群の場合を Fig. 8 に示した。

2000 ppm 群の場合、暴露8週および16週においては、

暴露群と対照群の間に有意差が見られなかったが、暴露41週では、暴露群における値が有意に高かった（危険率5%）。

暴露49週の 100 ppm 群、200 ppm 群と対照群の比の値の間に有意差はみられなかった（危険率5%）。

D 最大伝達速度

最大伝達速度は、大腿上部から下腿下部までの間で検討し、Fig. 9 に示した。この場合各群の1匹において、とびはなれて大きな値を示したので、それらに対して Smirnov の棄却検定（危険率5%）を行なった結果、測定誤差によるとみなされたので、これらの値を除外し、対照群7匹、100 ppm 群8匹、200 ppm 群12匹について図示した。最大伝達速度は、100 ppm 群では対照群とほぼ同様の値であったが、200 ppm 群では、両脚ともに対照群と比べて低下した（危険率5%で、左脚においては差有意、右脚においては差有意ならず）。

各群の右脚と左脚の伝達速度の値を比べると、有意差はないが（危険率5%）どの群においても右脚よりも左脚の方がやや値が大きいことがわかった。この左右差が何に起因するかについて若干の検討を行なったところ、左右の脚の刺激部位から誘導部位までの距離には差は見られなかったが、潜時では右脚よりも左脚の方が少々長かった。実験にさいしては、右脚のみは強さ・時間曲線を測定した後ひきついて伝達速度を測定したので、神経の興奮性が右脚では低下したのか、また右脚と左脚の測定時間では、左脚の方が10~20分遅れるので、時間

の差による興奮性の変化によるものなのか、いくつかの因子の複合によるものなのか、現時点ではまだ断定できない。

E 潜 時

上に記したように、200 ppm 群においては両脚とも対照群に比べて最大伝達速度が低下したが、大腿から足底部までのどの部位で潜時が大きくなっているかについて検討し、Fig. 10 に示した。大腿部の上部から足底筋までの潜時は、200 ppm 群において他の群よりも大（危険率5%で有意）であり、膝部から足底筋またはくるぶしの上部から足底筋までの潜時では、群間に差はみられなかった（危険率5%）。

考 察

ヒトの神経筋刺激閾値より作成する、強さ・時間曲線は、第二次大戦後直角電流を刺激用に使うようになってから再認識され、その後座骨神経や顔面神経の麻痺、脊髄前角炎、多発性神経炎および末梢神経筋肉の系統疾患の臨床診断¹⁵⁾のために、日常的に使われてきた。また労働衛生の分野においては強さ・時間曲線と類似の検査であるクロナキシーについて、種々の研究が行われてきた。たとえば、土屋¹⁶⁾らは鉛作業5年以上のものではクロナキシー値が大きくなることを報告しており、水野¹⁷⁾は皮下注射により家兔にベンゾールおよび二硫化炭素をそれぞれ連続的に投与した時、クロナキシー値が延長することを報告している。宮垣⁶⁾はノルマルヘキサンを長期間気中暴露したマウスの強さ・時間曲線を検討した結果、伸筋と屈筋の閾値が上昇し、間接法で求めたクロナキシー比に逆転が起ることを報告している。しかし強さ・時間曲線を動物に適用した報告は少ない。今回の実験では、いずれの暴露群においても伸筋と屈筋の閾値の上昇はみられなかったが、2000 ppm、41週暴露においては伸筋閾値と屈筋閾値の比に変化がみられた。その比の変化は、2000 ppm 群の8週および16週暴露においても、100 ppm、200 ppm の低濃度長期間暴露においても見られず、2000 ppm 暴露41週目にはじめて現われた、中枢または末梢神経系の興奮性の変化であると考えられる。しかしながら、Gusev¹²⁾に、よると4.0 ppmのトルエンを白ネズミに85日間、毎日24時間暴露をしたところ、クロナキシー比の変化が起ったということなので、完全な連続暴露の場合にはきわめて低濃度であっても、神経系への影響が現われるのかも知れない。

運動神経の最大伝達速度は、200 ppm 群において低下がみられたが、100 ppm 群では変化が見られなかったこ

とから、100 ppm と 200 ppm のトルエン1年暴露による運動神経への影響には、障害の程度に差があるように考えられる。今までに伝達速度の低下は、Guillain-Barréの症候群¹⁸⁾、多発性神経炎、小児麻痺等の場合とならんで、“圧迫性神経症”¹⁹⁾、タリウム中毒¹⁴⁾、アクリルアミド中毒^{20,21)}、ノルマルヘキサン中毒²²⁾等の場合にも起ることが報告されているが、今回の実験でトルエン中毒においても起ることが明らかとなった。

最大伝達速度の低下のみられた200 ppm 群では、大腿から足底にいたる比較的太い神経線維に病変が起ったものと考えられる。大腿からの刺激では潜時の延長がみられたが、下腿からの刺激ではそれがみられず、末端優位性の神経障害ではないと考えられる。

Fabré⁹⁾らは犬に純トルエンを慢性吸入暴露したところ、運動失調が起りつづいて後肢の麻痺となり、成長によっても回復しなかったと報告しているが、今回の神経障害の所見はこの報告を支持するものである。また竹内²³⁾らは、トルエンを主成分とした有機溶剤を使用する職場に発生した、頑固なしびれ・いたみを中心とする症例を報告しているが、著者の知見によればトルエン中毒の場合にも運動神経障害は起りうる。ACGIHの許容濃度とされた200 ppm トルエンでも約1年間の暴露で、末梢神経障害をひき起すことは注目すべき事実と考える。

総括及び結論

(1) Donryu 均一系雄性ラットを高濃度トルエン、(2000 ppm)、低濃度トルエン(100 ppm, 200 ppm)蒸気、長期間暴露したときの神経筋系の変化を追及した。

(2) 2000 ppm 群は暴露開始8週、16週、41週後、100 ppm、200 ppm 群は暴露開始49週後に、神経筋刺激閾値の測定を行ない、強さ・時間曲線およびその伸筋・屈筋閾値の比について検討した。

(3) トルエン 100 ppm、200 ppm への長期暴露の場合には、暴露49週において神経刺激閾値の測定が終了のち、ひきつづいて運動神経の伝達速度を測定し、伝達速度およびその時の潜時について検討した。

(4) 高濃度および低濃度のすべての暴露群における強さ、強さ・時間曲線には、とくに変化は見られなかった。2000 ppm 暴露41週目のみにおいては、暴露群の伸筋閾値と屈筋閾値の比が高かった。これは、トルエンの神経系への作用によると考えられる。

(5) 最大伝達速度は、100 ppm 群では対照群とほぼ同様の値であったが、200 ppm 群では対照群に比べて低下がみられた（危険率5%で左脚においては差有意、右

脚においては有意差なし). 200 ppm 群において, 大腿の上部から足底筋までの潜時は他の群よりも大きかった(危険率5%で有意)が, 膝部から足底筋またはくるぶしの上部から足底筋までの潜時では, 群間に差はみられなかった(危険率5%). これよりみて, トルエン中毒による末梢神経障害は末端優位性ではないように思われる.

稿を終えるにあたり, ご校閲下さった恩師井上 俊教授ならびにご助言下さった山田信也先生, 鈴木秀吉先生, 名古屋大学医学部第1生理学教室の山本宗平先生に厚く感謝いたします. また, チェンバー管理をはじめとして, 実験の全経過にわたって援助された, 衛生学教室の諸兄に謝意を表します.

文 献

- 1) American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Documentation of Threshold Limit Values, 190—191, 1966.
- 2) Gerarde, H. W.: Toxicological studies on hydrocarbons, Arch. Ind. Hlth. 19: 403—418, 1959.
- 3) 前田勝義: ラットの高次神経機能に対するトルエンの影響 第I報 ラットの条件行動に対するトルエン暴露の影響, 産業医学, 12: 517—523, 1970.
- 4) 前田勝義: ラットの高次神経機能に対するトルエンの影響 第II報 トルエン慢性暴露ラットの高濃度トルエン吸入麻酔に対する感受性の変化について, 産業医学, 13: 11—16, 1971.
- 5) 山田信也: n-ヘキサン取扱者に発生した多発性神経炎の原因の追究とその症例について, 産業医学, 9: 651—659, 1967.
- 6) 宮垣仁実: ノルマルヘキサンの末梢神経毒性に関する電気生理学的研究, 産業医学, 9: 660—671, 1967.
- 7) 栗田英男: 白鼠の n-Hexane 暴露の実験的研究, 産業医学, 9: 672—677, 1967.
- 8) 松下敏夫他: 慢性スチロール中毒と思われる神経障害, 災害医学, 11: 173—179, 1968.
- 9) Browning, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents, 66—76. Elsevier, Publ. Co., Amsterdam, 1965.
- 10) Takeuchi, Y.: Experimental studies on the toluene poisoning—chiefly on the findings of peripheral blood and adrenal gland—, Ind. Hlth. (Kawasaki), 7: 31—45, 1969.
- 11) Кулинская, И. Л.: Влияние хронического действия малых концентраций толуола на систему ацетилхолина в крови кроликов, Гиг. Санит. 32: 109—111, 1967.
- 12) Гусев, И. С.: Сравнительная оценка действия малых концентраций Бензола, толуола и ксилола, Гиг. Санит. 32: 3—6, 1967.
- 13) 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.
- 14) Kaeser, H. E.: Funktions-prüfungen peripherer Nerven bei experimentellen Polyneuritiden und bei der Wallerschen Degeneration, Deut. Zschr. Nervenheilkunde 183: 268—304, 1962.
- 15) 飯田光男: 筋電図・運動神経・誘発電位・伝導速度・強さ一期間曲線, 臨床神経学, 5: 401—405, 1965.
- 16) 土屋健三郎, 水野正斎: 鉛吸収と筋疲労とによるクロナキシーの変化について, 労働科学, 31: 113—120, 1965.
- 17) 水野正斎: 二硫化炭素, ベンゾール, 水銀および鉛による中毒家兎の筋クロナキシーの変化に就いて, 労働科学, 31: 59—72, 1955.
- 18) 藤森聞一: 運動神経の伝導速度の測定, 筋電図入門 (三木威勇, 時実利彦編) 177—179. 南山堂, 東京, 1965.
- 19) Fullerton, P. M. and Gilliatt, R. W.: Pressure neuropathy in the hindfoot of the guinea pig, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30: 18—25, 1967.
- 20) Fullerton, P. M. and Barnes, J. M.: Peripheral neuropathy in rats produced by acryl-amide, Brit. J. Ind. Med. 23: 210—227, 1966.
- 21) Leswing, Richard: Physiologic and pathologic changes in acrylamide neuropathy, Arch. Environ. Hlth. 18: 22—29, 1969.
- 22) Iida, M., Yamamura, Y., and Sobue I.: Electromyographic findings and conduction velocity on n-hexan polyneuropathy, Electromyography. 9: 247—261, 1969.
- 23) 竹内康浩, 西崎恒男, 高城 晋: トルエンを主とした有機溶剤使用者にみられた間脳症候群の2例, 昭和45年度日本産業医学会東海地方会講演要旨集, 15—21, 1970.