355. 小林忠之, 新谷 茂: 諸種薬物の家兎体温に及ぼす影響 (第1報)
正常家兎体温を下降させる注射液の発熱試験方法について*

Tadayuki Kobayashi and Shigeru Shintani: Effects of Various Medicines on Rabbit Temperature. I. The Pyrogen Test Method for Parenteral Solutions Lowering Normal Rabbit Temperature.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

当研究室では、数年来アメリカ薬局方によりブドウ糖その他の注射液の発熱試験を行つてきたが、今回日本薬局方にも発熱試験方法が規定せられた。然しカルシウム、グレラン、サリチル酸ナトリウム等の元來体温を下降させる薬物の中に発熱性物質が入っているか否かを試験する場合、局方規定の方法では体温が下降して判別が困難であるが、これらの注射液も悪感戦慄を起すことがあるので、著者等は正常家兎体温下降作用薬液の発熱試験方法について検討した。

Table I 発熱試験成績 (局方準拠)

ロゼノン・カルシウム注射液

投与量 cc/kg	発熱家兎数	体温動搖差 (°C)	平 均
5	0/3	-0.1, -0.3, -0.2	-0.2
10	0/3	-0.4, -0.8, -0.6	-0.6
P. 5	1/3	-0.4~0.3, 0.6, -0.1~0.5	
P. 10	1/3	0.5, 0.8, 0.4	

サルソ・グレラン注射液

投与量 cc/kg	発熱家兎数	体温動搖差 (°C)	平 均
5	0/3	-0.3, -0.5, -0.4	-0.4
10	0/3	-1.4, -1.1, -0.8	-1.1
P. 5	1/3	-0.4, 0.7, -0.4	
P. 10	0/3	-0.6, -0.5, -0.5	

P. は Pyrogen を混入したもの

Table I のように、局方準拠法では正常家兎の体温は投与量に比例して下降し、これに確実に 1.0° 以上発熱する量のムコール菌から得たパイロジェンを混合投与してもその発熱性は抑制され、局方準拠法では発熱不確定である。カルシウム剤の発熱試験ではカルシウムを対応量の芒硝或はソーダで沈澱させ、その上澄液について発熱試験を行うのが適當であるが、然しこの方法は一般的でない故、著者等は家兎を背位に固定する方法によつて発熱試験を行い好結果を得た。

家兎を背位に固定すれば、固定による体温の下降は一定時間を経過後は体温動搖差が少くなる。この場合腹部を電燈で保温すれば、その熱の強弱により体温は上昇するか或は固定による下降を示さない場合もあるが、保温熱の調節が困難なので保温しない方がよい。又家兎を背位に固定する場合、室温がおおよそ 30° を越える時は固定による体温の下降が認められないか或は僅微で、室温が 33° 以上になれば体温は上昇してくる。室温 15~25° で家兎を固定台に背位に固定すれば体温は下降してくるが、一定時間後安定する²⁾。1.5~2 時間後体温が略々一定した所で試験注射液を投与し、投与 3 時間以内に発熱してくるものと 3 時間以後に発熱してくるものがあるから投与 5 時間後迄 1 時間毎に体温を測定し体温上昇 0.6° 以上を発熱と見做す。

* 本報告は 1951 年 4 月日本薬学会近畿支部例会で発表。 ** Jyuso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 岡: 日本薬物学雑誌 38, 124 (1943).

2) 林, 來島: 日本薬物学雑誌 37, 117 (1943).

背位固定家兎にカルシウム, サリチル酸ナトリウム等を投與しても体温下降作用は現われない³⁾, 発熱性物質投與により体温は上昇してくる。これは家兎を背位に固定して筋肉運動の減弱等により体温が下降してくれば体温下降調節機の興奮性は減弱してくるが, 体温上昇作用は体温下降調節機に関係なく現われるのであろう。この背位固定法によればカルシウム剤のみならず, その他の家兎体温を下降させる注射液の発熱試験は容易となり, しかも局方準拠の方法によるよりも一層明確に発熱性が現われる。

実 験 の 部

背位固定家兎の固定2時間後と9時間後迄の体温動搖差は Table IV のように 0.6° 以内であり, ロヂノン・カルシウム及びサルソ・グレラン注射液の正常品の固定法による発熱試験成績は家兎体温の上昇下降 0.6° 以内であるが, 不良品と思われるものの固定法による発熱試験成績は 0.6 乃至 1.0° 以上に発熱する。又種々の家兎体温上昇物質をロヂノン・カルシウム注射液と混合して投與した場合, 例えば八田氏バイロジエン $100 \gamma/\text{kg}$ で正常家兎は3例中2例発熱するが, 固定家兎では3例とも発熱し, ロヂノン・カルシウム注射液と混合して投與すれば7例中7例とも発熱した。その他ムコール菌のバイロジエン, 脱色炭によるバイロジエン, 大腸菌バイロジエン, アドレナリンをロヂノン・カルシウム注射液中に入れて固定家兎に投與した場合にも 1.0° 以上の発熱を認めた。

ロヂノン・カルシウム注射液 A. 1310 についてアメリカ局方準拠法, 背位固定法, 皮下投與法, 沈澱法 (芒硝法, ソーダ法) の各種試験方法による成績は Table II のように固定法と皮下投與法で発熱を認め, 他の方法では陰性であつた。又 R. 98 (24) は Table III のように固定法, 皮下投與法, アメリカ局方準拠法の何れの方法でも発熱を認めた。サルソ・グレラン注射液 (273) は何れの方法でも発熱を認めなかつた。

以上の実験成績により固定法ではアメリカ局方準拠の方法よりも一層明確に発熱性が現われ, 皮下投與法でも発熱性は陽性に現われるが, 作用の出現が緩慢で往々24時間以後に発熱を示すものがある。即ち家兎体温を下降させる薬物の発熱試験では固定法, 皮下投與法, アメリカ局方準拠法中, 固定法が最も適当な試験方法である。次に Table IV のように背位固定家兎では固定2時間後と9時間後迄の体温動搖差は 0.6° 以内であるが, 倒立位固定家兎は固定2時間後の固定による体温の下降度が最も大きく7~9時間後に体温は上昇の傾向を示す。腹位及び立位固定家兎では固定による2時間後の動搖差は殆んどなく, 正常家兎体温を下降させる薬液により正常家兎と同様に体温は下降する。故に正常家兎体温を下降させる薬物の発熱試験を固定法によつて行う場合には背位に固定する方法が最も適当である。

本研究に当り終始指導御鞭撻を賜つた東大薬理戸木田菊次博士, 主任研究員二宮春忠博士に感謝の意を表すると共に資料を御提供下さつた諸氏に厚く御禮申し上げる。

武田薬品工業株式会社研究所

Table II ロヂノン・カルシウム注射液 A. 1310

試験方法	投與量 (cc/kg)	観察時間	発熱家兎数	体温動搖差 ($^{\circ}\text{C}$)
アメリカ局方準拠	10	5	0/3	-3.0, -1.6~0.1, -0.5~0.2
	5	3	0/3	-0.2, -0.4, -0.1~0.2
背位固定法	10	5	5/6	-0.1~0.9, 1.5, -0.8~0.7, -0.4~0.4, -0.4~0.8, -0.5~1.0
皮下投與法	10	5	2/3	0.8, -0.2~0.8, -0.3~0.4
沈澱法 (芒硝法)	10	3	0/3	-0.1~0.2, 0.3, 0.5
沈澱法 (ソーダ法)	10	3	0/3	0.3, 0.1, 0.5

Table IIIa ロヂノン・カルシウム注射液 R. 98 (24)

試験方法	発熱家兎数	5時間後迄の動搖差 ($^{\circ}\text{C}$)	備考 (何れも 10cc/kg 投與)
アメリカ局方準拠	2/3	-1.6~0.8, 0.9, -0.3	3時間以内では 1/3 24時間後 3/3(1.0, 1.3, 0.9)
背位固定法	3/3	-0.5~0.9, 0.6, -0.1~0.8	
皮下投與法	2/3	0.5, 0.8, -0.3~0.7	

Table IIIb サルソ・グレラン注射液 (273)

試験方法	発熱家兎数	5時間後迄の動搖差 ($^{\circ}\text{C}$)	備 考
アメリカ局方準拠	0/3	-0.5, -0.9, -0.7	3時間後迄

3) 阿部, 内山: 実験薬物学雑誌 13, 167, 309, 333 (1937).

背位固定法	0/3	-0.2~0.4, -0.2~0.1, -0.5~0.2
皮下投與法	0/3	-0.4~0.5, -0.9~0.2, -0.2~0.5

Table IV 家兎体温の固定体位による影響

固定体位	背 位 固 定					
体重 (kg) 及び性別	1.850 ♂	1.740 ♂	1.880 ♀	2.320 ♂	2.340 ♀	1.890 ♀
固定前体温 (°C)	39.0	39.0	39.6	39.3	39.2	39.5
体温差 { 固定2時間後	-1.6	-0.5	-0.9	-0.8	-0.5	-1.3
2~5時間後	-0.3	0.3	-0.3	-0.5	-0.3	-0.4
2~9時間後	-0.3~0.3	0.4	-0.3~0.3	-0.5	-0.4	-0.4

固定体位	倒立位固定			腹位固定		
体重 (kg) 及び性別	1.970 ♀	1.620 ♂	1.680 ♀	1.730 ♂	1.790 ♀	2.060 ♂
固定前体温 (°C)	39.1	38.9	39.1	38.9	39.0	39.2
体温差 { 固定2時間後	-1.3	-1.6	-0.9	-0.1	0.1	-0.4
2~5時間後	0.4	0.4	0.2	0.1	0.4	0.6
2~9時間後	0.7	0.7	0.5	-0.1~0.3	-0.1~0.5	0.7

固定体位	立 位 固 定		
体重 (kg) 及び性別	2.130 ♀	1.930 ♂	1.950 ♀
固定前体温 (°C)	39.3	39.5	38.9
体温差 { 固定2時間後	-0.1	0	0.2
2~5時間後	0.2	0.2	-0.4
2~9時間後	0.6	-0.2~0.2	

Summary

Pyrogen test of parenteral solutions that decreased the body temperature of normal rabbits was comparatively examined by the method described by the United States Pharmacopoeae and by the dorsal fixation, subcutaneous administration and calcium precipitation (sodium sulfate and carbonate) methods. Administration of calcium or sodium salicylate to rabbits fixed on its back, do not result in the decrease of their body temperature but administration of pyrogenous material results in temperature rise. It seems that the most suitable test method for pyrogens in parenteral solutions is by rabbits fixed on its back.

(Received June 4, 1951)