

Wistar 系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸 6 カ月間経口投与による慢性毒性について

東京医科大学 生理学教室

高橋 日出彦 戸塚 和男
宮下 武美 宮本 甲生

利胆作用, 消化促進作用等が注目されている Ursodeoxychol 酸 (以下 UDCA と省略) の Wistar 系雄ラットに対する 6 カ月間経口投与による慢性毒性について検討したので報告する。

実験材料および方法

実験動物

国立遺伝研究所に由来する Wistar 系雄ラット (体重 130~160g) を各群 20 匹 6 群 120 匹で実験を開始し, 投与 3 カ月後に各群 5 例について各種検査, 臓器重量, 病理組織学的検索に供した。残りの各群 15 匹について 6 カ月間投与の慢性毒性を検討した。飼料はオリエンタル固形飼料 NMF を, 水は水道水を用い, 飼料も水も自由に摂取させた。動物舎は室温は $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 湿度は $65 \pm 5\%$ に空気調節した。

薬物投与方法と用量

検体 UDCA は水に不溶なため, 1% CMC 液に懸濁して用いた。投与方法は胃ゾンデによる強制的経口投与方法を用いた。

用量の決定は亜急性毒性試験の結果, 物理的に懸濁, 投与可能な最大量である 4g/kg 投与で死亡例の出現もなく, 体重増加も対照に比し余り変化なかったので今回の実験も 4g/kg を最高用量とし, 亜急性の場合と同じ 2g/kg,

1g/kg および 0.5g/kg の 4 用量を投与することにした。4 用量のほかに 1% CMC 液投与の対照群と無処置の自然飼育群を設けた。

投与量は 4g/kg 群は 4ml/200g b.w., 2g/kg 群は 2ml/200g b.w., 1g/kg 群は 1ml/200g b.w., 0.5g/kg 群は 0.5ml/200g b.w. になるように UDCA を CMC 液に懸濁した。

投薬期間

1 日 1 回, 1 週 6 日, 26 週間。

観察事項

(1) 投与後の症状の有無, (2) 日常行動の変化, (3) 死亡の有無, 死亡例については剖検所見の記録。

測定事項

(1) 体重増加 1 週 1 回測定, (2) 摂食量, 飲水量 1 週 2 日間測定, 群ごとに 1 日体重 100g あたりの摂取量を求めた。(3) 血液検査 各群 5 例について投与前および投与 25 週後に尾静脈より採血し, 赤血球数, 白血球数, 血色素量 (シアンメトヘモグロビン法), ヘマトクリット値 (毛細管, 3,000 回転, 30 分間), 各型白血球分布 (塗抹標本, ギムザ染色) を測定した。(4) 尿検査 投与 25 週後に各群 5 例について, 20 時間採尿ケージで採尿し, 尿量, pH (東亜 pH メーター) およびウロビリリン (Schlesinger 法) を測定, 新鮮尿について蛋白