

Wistar 系ラットに対する Ursodeoxychol 酸 経口投与による亜急性毒性について

東京医科大学 生理学教室

高橋 日出彦 戸塚 和男 宮下 武美
薄井 啓子 宮本 甲生

天然胆汁酸を化学的に合成した Ursodeoxychol 酸 (以下 UDCA と略称) は利胆作用, 消化促進作用等を有する物質である。

今回 UDCA の Wistar 系雌雄ラットに対する経口投与による亜急性毒性試験を行ったのでその成績を報告する。

実験材料および方法

実験動物

動物は国立遺伝研究所に由来する Wistar 系雌雄ラット (体重は雄 160~220 g, 雌 150~200 g) を使用した。すなわち I 群雌雄各 10 例と他にプロムサルフェレンクリアランス試験用に雌雄各 3 例ずつを用いた。飼料はオリエンタル固形飼料 NMF を用い, 飼料も水も自由に摂取させた。動物舎の室温は $21 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 $65 \pm 5\%$ 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% carboxymethyl cellulose (CMC) 液に懸濁して使用した。投与方法は胃ゾンデによる強制経口投与であった。

用量の決定は急性毒性試験¹⁾の成績を参考に物理的に懸濁および投与可能な最大量である 4 g/kg を雌雄各 5 例のラットに 2 週間投与した range finding test の結果, 死亡例の出現は

認められずごく軽度の体重増加の停滞がみられるのみであった。よって最大投与量を 4 g/kg とし以下公比 2 で減ずる, 2 g/kg, 1 g/kg, 0.5 g/kg の 4 用量を投与することにした。4 用量の他に 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 4 g/kg は 4 ml/200 g b.w., 2 g/kg は 2 ml/200 g b.w., 1 g/kg は 1 ml/200 g b.w., 0.5 g/kg は 0.5 ml/200 g b.w. になるように UDCA を CMC 液に懸濁した。

投与期間

1 日 1 回, 週 6 日, 5 週間。

観察事項

(1) 投与後の症状の有無, (2) 亜急性投与に伴う鎮静, 虚脱, 発汗, 下痢などの出現の有無, (3) 日常行動の変化, (4) 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 2 回測定, 雌雄別群ごとに平均値を求めた。(2) 摂食量; 飲水量, 1 週 2 回測定, 雌雄別群ごとに 1 日体重 100 g 当りの摂取量を求めた。(3) 血液検査; 各群雌雄各 3 例について投与前および投与 4 週後に尾静脈より採血し, 赤血球数, 白血球数, 血小板数 (Kristenson の変法, 直接法), 血色素量 (シアンメトヘモグロビン法), ヘマトリット値 (毛