

目 次

報 文

ガスクロマトグラフィーによる高級アルコールの分析	伊東 宏・河合 聡	1
総合感冒剤の定量に関する研究 カフェインの新比色定量法	立沢政義	5
4-アミノアンチピリンによる 2,4,5-トリクロルフェノールおよびナンコールの定量	柴崎利雄・鈴木恵美子・山本美代子・富田文夫	10
麻薬のガスクロマトグラフィー	大野昌子	13
尿中麻薬の検出について (第4報)	大野昌子・朝比奈晴世	16
歯科用合金の変色の機構に関する研究 (第1報)		
歯科用合金の変色について	藤井正道・堀部 隆・菊地 寛	19
麻酔ラットの血圧下降に基づくヒスタミンの定量	長沢佳熊・福田秀男	26
ニワトリ血圧に基づくバソプレシン注射液中のオキシトシンの定量について	長沢佳熊・福田秀男	29
オキシトシンの定量におけるニワトリの再度の使用について	長沢佳熊・福田秀男	30
血圧剤の血圧作用と血流量との関係について (第1報)	長沢佳熊・福田秀男	32
解熱薬の効力検定法に関する研究	桑村 司・重松瑞穂・田中 悟	36

資 料

ガスクロマトグラフィーによるアレスリン油剤の定量	河合 聡・下谷美知子	41
総合感冒剤の定量に関する研究		
アセチルサリチル酸の比色定量	立沢政義・橋場茂子	43
総合感冒剤の定量に関する研究		
アセチルサリチル酸アルミニウムの比色定量	立沢政義・橋場茂子	45
殺虫剤ジプロムの定量法の検討	和田悠紀子・柴崎利雄	47
殺虫剤バイテックスの定量法の検討	鯉淵昌信・柴崎利雄	50
総合感冒剤配合薬品の赤外吸収スペクトル一覧表	立沢政義	53
国立衛生試験所標準品 (日本薬局方標準品) ジゴキシン標準品およびジギトキシン標準品について	長沢佳熊・川村次良・升田 貞・木島敬二・玉野美矢子	58
避妊薬中の酢酸フェニール水銀のポーログラフ定量法	佐藤 寿・島峯望彦	59
ガスクロマトグラフによるディルドリンおよびエンドリンの分析	佐藤 寿・島峯望彦	61
塩化ビニル樹脂製血液バック用フィルムの研究	藤井正道・佐藤 寿・島峯望彦	63
紙綿類の基準について (第2報)	伊東 宏・堀部 隆・篠崎 正	64
食品中残留農薬に関する研究 (第4報)		
植物生長調整剤の薄層クロマトグラフィー	細貝祐太郎・川城 巖	67
食品中天然色素の分析について (第1報)		
抽出分離法および吸収スペクトル	加藤三郎	68
玩具用色紙の着色料について	神蔵美枝子	71
国立衛生試験所標準品 (色素標準品) オイルオレンジSS標準品, ナフトールエローS標準品		
およびボンソー3R標準品について	藤井清次・神蔵美枝子・岡 信江	72
輸入食品中の ^{90}Sr および ^{137}Cs の定量 (第1報)	亀谷勝昭・池淵秀治	74
水溶性ポマードのセルロイド器具におよぼす影響について	南城 実・狩野静雄	76
毛髪に酸吸着および染色について	南城 実	78
過酸化水素脱色毛髪のコールドパーマによる強度変化について	南城 実・狩野静雄	79
環境衛生から見た頭髪中の鉛量について	外村正治・南城 実・狩野静雄	81
新固定法によるネコの体温測定	田中 悟・近岡昭典・堀内茂友	82

solution and Greenwood's artificial saliva, and then the degree of discoloration was measured on each sample. The results were shown in Table 1, 2 and 3.

In vivo test: The several dental alloys invested

with upper denture base resin were equipped in palate for a month and each sample was subjected to the discoloration test and the weight loss test. The results were shown in Table 4 and 5.

(昭和40年5月31日受付)

麻酔ラットの血圧下降に基づくヒスタミンの定量

長 沢 佳 熊・福 田 秀 男

ヒスタミンの血圧下降作用に基づく生物学的な定量法として、イヌやネコ¹⁾あるいはニワトリ²⁾などが使用されている。とくにネコはヒスタミンに対する感度が非常に高く、広くヒスタミンの定量にあるいはヒスタジン、抗生物質剤などに含有されるヒスタミン様物質の許容限界を測る公定法に採用されている。これらの動物よりもっと小さな動物が使用できるなら取り扱いも便利であるという考えから、長沢ら³⁾はさきにハトがこの目的に使用できることを報告した。われわれはさらにもっと手近なラットの血圧に対するヒスタミンの用量-反応関係を検討し、その結果、元来ヒスタミンに対して感受性が悪く、定量試験に必要な安定した血圧基線が得られがたい⁴⁾との理由からかえりみられなかったが、溶性フェノバルビタールで麻酔することにより0.2~1.6 μ gの用量間でヒスタミンの定量に十分利用できることを認めたのでここに報告する。

実験方法

体重200~300 gのラット(雑系)に溶性フェノバルビタール35 mg/100 gを皮下注射して麻酔する。麻酔は通例20~30分でかかり数時間以上持続した。背位に固定したのち、けい部の皮ふを切開して気管およびけい動脈を露出させ、気管には気管カニューレを

差込む。つぎに股静脈を露出し、これに注射用カニューレ⁵⁾を差し込んでここからヘパリン溶液(2,000 u/mg)0.15 ml/100 gを注射する。血圧は0.9%の塩化ナトリウム溶液を満たしたカニューレを用いてけい動脈圧を水銀マンオメーターでキモグラフィオン上に記録させる。必要に応じ人工呼吸機を使用した。

用量-反応の関係はつぎのようにして調べた。ヒスタミン(米国薬局方標準品)1.0 μ g~32.0 μ g/ml間の濃度比2の6溶液を作り、これらを無作為な順序でくり返し注射して得られた血圧下降を測り、統計学的に分析、検討した。

定量はつぎのように行なった。15~40 mmHg間の血圧下降を与えるに適したヒスタミンの濃度比1.5の2溶液を調製し、各溶液を2分してそれぞれ標準液および試料液に割当て、日局脳下垂体後葉注射液の定量法⁶⁾に準じて2-2用量検定を行なった。注射間隔は5分とした。

実験結果および考察

Fig. 1に示すようにほとんどの例で100~120 mmHgの比較的安定した血圧基線が得られ、血圧基線の変動を防止するための処理は必要ではなかった。

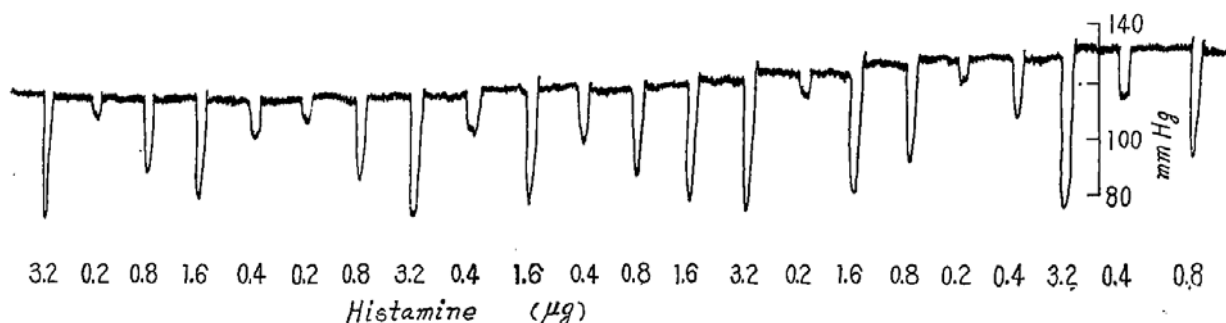


Fig. 1. The dose-response relation of histamine on the rat's blood pressure. Part of a record of blood pressure response from Ex. No. 6

ヒスタミンの静注は一過性の血圧下降を起こし 1~2 分で元にもどる。とくに実験中気管に多量の粘液が分泌されることがあった。ウレタン 175 mg/100 g の麻酔では気管の分泌物は少ないが, Fig. 2 および Table 1 に示すように, 一般に血圧が低く (78 ± 2.8 mmHg; フェノバルビタールラットは 114 ± 7.7 mmHg), ヒスタミンに対する感度が鈍くなる傾向があった。Fig. 2 は各ラットによって求めた各用量に対する血圧上昇値を示し, 各点は 3~6 回の観測の平均値である。

1) 用量-反応の関係: 溶性フェノバルビタール麻酔ラット 7 例, ウレタン麻酔ラット 3 例について得られたデータを Table 1 にまとめた。

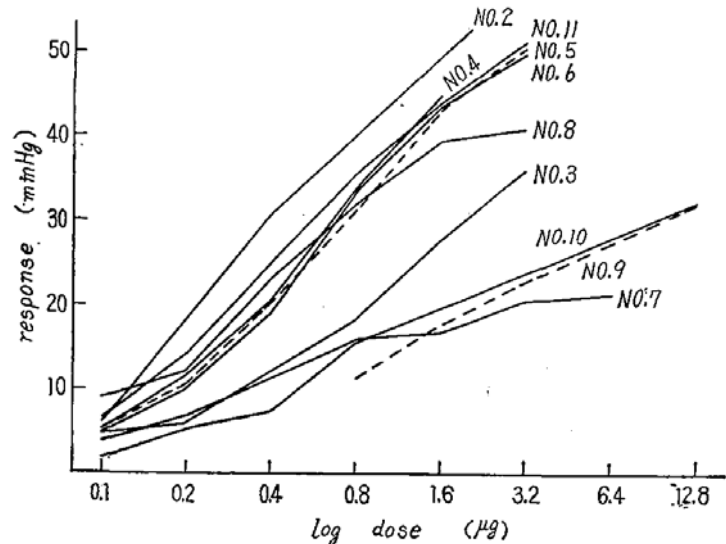


Fig. 2. The dose-response curves of histamine on rat's blood pressure. Each curve was gained from a rat

Table 1. Results of experiment on the dose-response relation of histamine on the rat's blood pressure

Ex. No.	animal wt. (sex)	anaesthetic	mean blood pressure (mmHg)	regression equation	range linearity found	
					dose (μg)	response (mmHg)
2	200 g (♂)	P	120	$Y = 45.3 + 39.1X$	0.1~0.8	6.2~41.5
3	230 g (♂)	P	120	$Y = 24.0 + 24.2X$	0.2~1.6	7.1~29.0
4	220 g (♂)	P	120	$Y = 36.6 + 37.6X$	0.2~1.6	10.3~44.3
5	220 g (♂)	P	110	$Y = 35.4 + 37.3X$	0.2~1.6	9.3~43.1
6	210 g (♂)	P	110	$Y = 35.8 + 37.3X$	0.2~1.6	9.4~43.1
7	270 g (♂)	U	75	$Y = 16.0 + 11.7X$	0.1~1.6	4.3~18.4
8	270 g (♂)	P	100	$Y = 34.2 + 30.3X$	0.2~1.6	13.2~40.4
9	300 g (♂)	U	80	$Y = 13.7 + 18.1X$	0.8~6.4	11.9~28.3
10	200 g (♀)	U	80	—*	—	—
11	200 g (♀)	P	120	$Y = 38.0 + 33.5X$	0.2~1.6	14.6~44.8

*insufficiency of the data

P.....sodium phenobarbital

U.....urethan

フェノバルビタールによる麻酔ラットでは通常ヒスタミン 0.2~1.6 μg の用量範囲で対数用量-反応に直

線的関係が認められた ($P=0.95$). これらのデータ (No. 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11) に分散の均一性が認められたのでデータを合し, 用量 0.2~1.6 μg 間につき 7 例の平均回帰方程式を求めた。

$$Y = 38.2 + 36.0X$$

この式から, 20 mmHg の血圧下降を起こすに必要なヒスタミン量を算出すると 0.313 μg になる。これは体重 kg 当たり 1.4 μg であり, 他の実験動物のそれらと比較してみると Table 2 のようになる。すなわち, ネコ, イ

Table 2. The mean weight of histamine required to depress the blood pressure by 20 mmHg

animal (mean bodyweight)		required weight of histamine (μg)	
		per body weight (kg)	per animal
cat	(3.4 kg)	<0.1 ¹⁾	<0.34
dog	(8.5 kg)	0.5 ¹⁾	4.25
fowl	(1.3 kg)	1.17 ²⁾	1.52
pigeon	(365 g)	6.38 ³⁾	2.33
rat	(225 g)	1.40	0.313

ヌ、ニワトリおよびハトのそれぞれ約1.4倍, 2.8倍, 1.2倍および0.22倍である。しかし、実際に定量時に必要となるヒスタミンの濃度または量を考えると、ラットはネコの場合とほとんど同量であり、したがって

ヒスタミン検出感度はネコとあまり変わらないといえる。

2) 定量試験: 2-2 用量検定の結果を Table 3 に示す。

Table 3. The results of 2-2 assays of histamine on the rat's blood pressure

Ex. No.	M	L	potency (%)		[antilog ($M \pm \frac{1}{2} L$)] $\times 100$	f*	$\lambda = s/b$
			actual	found			
1	0.0020	0.081	100.0	100.5	91.6~110.2	3	0.056
2	-0.0113	0.108	100.0	97.4	86.0~110.4	3	0.073

* number of the dose groups administered.

(P=0.95)

この2回の検定から精度指数 λ の平均値を求めると0.0645となり、別に当部で行なったネコによるヒスタミンの検定試験4例の平均 λ 値は0.0365で、これらと比較すると必ずしもネコ血圧法より本法がすぐれているとはいえない。

3) ヒスチジン中のヒスタミンの定量: ヒスチジン塩基 10 mg につきヒスチジン 0.1 μ g までは含有許容量⁷⁾であるが、フェノバルビタール麻酔ラットでは、ネコ血圧でほとんどヒスタミンの含有を認めなかったヒスチジン 5 mg で約 10 mmHg, 10 mg で約 20 mmHg の血圧下降が生じた。したがって、ヒスチジンそのもので血圧下降を起こすので、ラットはこの目的には現在使えない。

総括

溶性フェノバルビタール 35 mg/100 g による麻酔ラットを用いてヒスタミンに対する用量-反応曲線を検討し、用量 0.2~1.6 μ g 間に直線性を認めヒスタミンの定量に十分利用できることを確めた。ウレタン 175 mg/100 g による麻酔ラットは一般にフェノバルビタールによる麻酔ラットに比べ血圧が低く、したがって、ヒスタミンに対する感受性が低く、この定量には適さなかった。

本実験に際し、助力された旧部員中山豪一博士に厚く感謝します。

文献

- 1) L. W., Rowe, Brown, R. A.: *J. Am. Pharm.*

Assoc., 42, 257 (1953)

- 2) I. L., Natoff, M. F. Lockett: *J. Pharm. Pharmacol.*, 9, 464 (1957)

- 3) 長沢佳熊, 中山豪一, 芹沢 淳: 衛生試験, 76, 169 (1958)

- 4) 中山豪一, 芹沢 淳: 未発表

- 5) 中山豪一: 衛生試験, 74, 141 (1956)

- 6) 第7改正日本薬局方第1部, p. 461 (1961)

- 7) N. F., 10 ed., p. 278 (1955)

Summary

The Assay of Histamine by the Rat Blood Pressure. Kakuma NAGASAWA and Hideo FUKUDA

The relation between the responses of blood pressure and the doses of histamine were studied on the rat anaesthetized with 35 mg/100 g of sodium phenobarbital, and it was shown that the responses of lowering the blood pressure in mmHg were linearly related to the 1-log doses (from 0.2 to 1.6 μ g). The responses were able to be used satisfactorily for the assay of histamine.

175 mg/100 g of urethan was not so good as sodium phenobarbital as an anaesthetic in this assay, because the former has an inclination to decrease the rat's sensitivity against histamine.

(昭和40年5月31日受付)

ニワトリ血圧に基づくバソプレシン注射液中の オキシトシンの定量について

長 沢 佳 熊 ・ 福 田 秀 男

バソプレシン注射液 (以下 VI と略す) 中のオキシトシンの定量法として, モルモット子宮収縮法¹⁻³⁾が米局, 日局に採用されている。しかしこの方法は種々な不便があるために, オキシトシン注射液の定量法としてはすでに不採用になっていて, それに代わる定量法として精度の良いニワトリ血圧下降法³⁾が採用されているが, この方法は VI のようにオキシトシンに比べ, バソプレシン量が多いときには利用できない⁴⁾。そこでバソプレシンのみを分解することができればニワトリ法が利用できるはずである。Nielsen⁵⁾によれば, VI から防腐剤として添加されているクロルブタノール (0.5% w/v) を除き, pH を 8~9 とし VI 1 ml につきトリプシン 10 μ g を加えると, バソプレシンのみを分解することができるという。

著者らは, この方法を利用し, VI に直接トリプシンを作用させてバソプレシンのみを分解し, VI 中のオキシトシンの定量にニワトリ法を用いることができることを認めたのでここに報告する。

実 験 材 料

バソプレシン注射液: Pitressin (20u/ml), Parke, Davis 社 (pH 3.88)

オキシトシン注射液: Syntocinon (5u/ml), Sandoz 社 (pH 3.94)

脳下垂体後葉注射液: アトニン (10u/ml), 帝国臓器製薬 K. K. (pH 3.70)

タンニン酸バソプレシン油性懸濁注射液: Pitressin tannate (5 u/ml), Parke, Davis 社

結晶トリプシン: Trypure novo (22-25 Anson u/g), Novo 社

実験方法および結果

オキシトシンおよびバソプレシンの定量は日局の方法にしたがい, それぞれニワトリ血圧下降法³⁾および脳髄破壊白ネズミ血圧上昇法¹⁾を用いた。

1. Pitressin 1 ml につき 0.1, 0.3 および 0.5 mg/ml のトリプシン溶液各 1 ml を加え, 35~36° で放

置したところ, バソプレシン活性は Fig. 1 のように減少した。

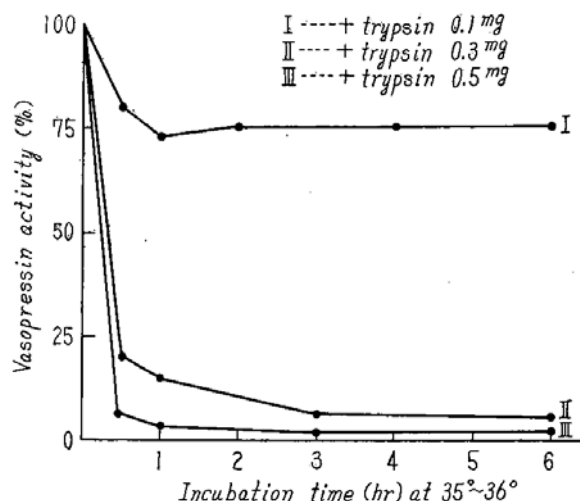


Fig. 1. Decrease in vasopressin activity by trypsin digestion at pH 3.5~4.0

2. Syntocinon およびアトニン各 1 ml につきトリプシン溶液 (0.5 mg/ml) を 1 ml ずつ加え 35~36° で 20 時間放置したところ, 両注射液のオキシトシン活性にはまったく変化なく, アトニンのバソプレシン活性のみ完全に消失していた。

3. Pitressin tannate 2 ml をエーテル 8 ml に溶解し, 3 ml の N/100 塩酸で 2 回抽出し, 煮沸して溶解しているエーテル分を除去してから全量を 10 ml としたバソプレシン塩酸抽出液 (pH 2.3) 2 ml に, 結晶トリプシン 0.5 mg を加え 22° で 6 時間放置したところ, バソプレシン活性はまったく分解されていなかった。

4. Pitressin tannate を 3. と同様に抽出し, エーテル分を除去してから 1% 炭酸水素ナトリウムで 10 ml としたバソプレシン溶液 (pH 4.1)* 2 ml に結晶トリプシン 0.5 mg を加え, 22° で 1 時間放置したのち N/100 塩酸 2 ml を加えて (pH 2.5), そのバソプレシン活性を調べたところ, 対照液の 6.6% に減少していた。またそのオキシトシン活性を調べたところ約 0.15 u/ml で, バソプレシン表示単位の 30% に相当し, この値はモルモット子宮法¹⁾で得た値とよく一致した。

* タンニン酸バソプレシンおよびタンニン酸の沈殿を生じ白濁した。

5. 0.5 mg/ml トリプシン溶液を 35~36° で 1 時間放置したものは 0.1 ml でニワトリおよびラット血圧になんら影響を示さなかった。

考 察

以上の結果から、VI 中の オキシトシン量は、VI に直接トリプシン 0.3 mg/ml 溶液 1 ml を加え、35~36° で 1 時間作用して バソプレシンのみを分解し、ニワトリ血圧下降法で定量することができる。また、タンニン酸バソプレシン油性懸濁注射液中のオキシトシン量は、N/100 塩酸抽出液を 1% 炭酸水素ナトリウム液で pH 4 以上とし、トリプシン結晶 0.5 mg を加え 35~36° で 1 時間放置したのちに pH 2.5 に下げれば、これもニワトリ血圧下降法で定量することができる。

本実験において酵素実験に協力された酵素室長山羽力博士に感謝致します。

文 献

- 1) 第7改正日本薬局方第1部, p. 470 (1961)
- 2) U. S. P. XVI, p. 793 (1960)
- 3) 第7改正日本薬局方, 第1部, p. 461 (1961)
- 4) C. W. Emmens: *Hormon Assay*, p. 126 (1950), Academic Press
- 5) A. T. Nielsen: *Dansk. Tids. Farm.*, 32, p. 1 (1958)

Summary

On the Determination of Oxytocin in the Vasopressin Injection Using the Chicken Blood Pressure Method. Kakuma NAGASAWA and Hideo FUKUDA.

The oxytocin in the Vasopressin Injection is quantitatively determined by the chicken blood pressure method after the vasopressin is digested by trypsin in the pH 3.5 to 4.0 medium.

(昭和40年5月31日受付)

オキシトシンの定量におけるニワトリの

再度の使用について

長 沢 佳 熊 ・ 福 田 秀 男

ニワトリの血圧下降によるオキシトシンの定量法において、同一動物を2回使うとき、血圧基線の変動、回帰係数および分散などにほとんど影響なく検定できることを確かめ、また検定精度を左右する因子がある程度動物に個有のものであることを確かめたのでここに報告する。

実 験 方 法

当所生物化学部において、過去約3年間に行なった脳下垂体後葉注射液またはオキシトシン注射液の国家検定定量試験¹⁾のうち、1羽のニワトリを約1カ月の間隔で2回使用したものに付き、つぎのことを調べ、第1回目と第2回目のデータを比較検討した。ただし第2回目に使用したニワトリは、第1回目の実験後ただちに使用した座骨動脈を結紮し、切開部を縫合して休養させたものである。また、前後2回の検定は同一検定者が行なったものである。

血圧基線の変動：検定中、休止期に最も高くなった血圧と最も低くなった血圧との差、すなわち変動幅で表わした。

平均血圧：血圧基線変動範囲の平均値で表わした。

オキシトシンに対する感度：日局脳下垂体後葉標準品 0.02 単位により生じた血圧下降値を mmHg で示した。

回帰係数²⁾： $b = \frac{\sum \{(T_2 - S_1) + (S_2 - T_1)\}}{8f}$, $s_b = \frac{\sqrt{V(b)}}{\sqrt{S^2/8f}}$

分散：検定で得られた S^2

精度指数： $\lambda = S/\{b/\log \sqrt{1.5}\}$

第3級波³⁻⁴⁾の有無：主観的に血圧基線の規則的な上下波を第3級波とした。

結果および考察

13例について調べ、表1にまとめた。すなわち、

1. 平均血圧は、同一動物でも第1回目と第2回目に異なり、その増減も前後に関係ないことがわかる。

2. 血圧基線の変動の程度は、各動物によって2回とも似た傾向を示しており、この変動が動物に個有のものであることがわかる。

3. オキシトシンに対する感受性は、No. 2, 3, 4を除き第2回目の方が高くなっていた。これは第1回

に注射されたオキシトシンの影響によってニワトリの感受性が高まるものと思われる。

4. 回帰係数は, 第1回目と第2回目におけるその差の検定では No. 4 (>2) を除き有意の差を認めなかった。(回帰係数の大小は動物に個有のものと思われる)。

5. 分散は, 各実験回ごとに変わり, これは一般に試験者による注射様式の誤差や, 動物の起こす血圧反

応の振れが影響するものと考えられるが, この一連の実験では, 第1回と第2回についての関係は見られなかった。したがって, 動物個有のものではないと考えられる。

6. 精度指数も, 2度目の方が悪いということはないかった。

7. 第3級波の有無は, No. 7 を除いてほとんど似た傾向を示した。

第1表 各ニワトリの前後2回のオキシトシン検定のデータの比較

動物 No.	指定日	体 重 (kg)	血 圧 (mmHg)		血圧基線の変 動 (mmHg)		オキシトシン0.02Uに よる血圧下降 (mmHg)		回 帰 係 数		分散	精度指数	第3 級波
			平均	差	範 囲	幅	平 均	差	$b \pm s_b$	差の 検定*			
1	37-10-22	2.3	125	0	130~124	6	14.0	+17.3	4.87 ± 0.674	1.29	7.30	0.049	有
	37-12-3	2.4	125		130~124	6	31.3		6.06 ± 0.648		6.76	0.038	有
2	37-11-5	1.9	118	-8	120~115	5	41.5	-10.2	5.19 ± 0.681	0.29	7.43	0.046	無
	37-12-5	2.1	110		114~108	6	31.3		4.94 ± 0.535		4.60	0.038	無
3	37-11-15	2.6	105	+20	112~102	10	38.5	-2.0	6.06 ± 1.128	0.10	20.40	0.066	有
	37-12-17	2.6	125		130~122	8	36.5		5.94 ± 0.527		4.43	0.031	有
4	38-3-29	2.1	134	-22	140~125	15	29.5	0	5.50 ± 0.469	2.12	3.50	0.030	少々有
	38-4-23	2.0	112		128~96	32	29.5		4.13 ± 0.445		3.17	0.038	有
5	38-3-19	1.7	116	+19	126~106	20	34.5	+12.0	4.56 ± 0.387	0.24	2.43	0.030	有
	38-3-27	1.6	135		165~120	45	46.5		4.69 ± 0.479		3.63	0.036	有
6	38-3-28	2.0	120	-20	132~112	20	22.5	+3.5	5.06 ± 0.441	0.11	3.10	0.031	無
	38-4-16	2.1	100		112~96	16	26.0		5.00 ± 0.290		1.33	0.020	無
7	38-4-1	2.1	118	0	120~115	5	18.5	+28.5	3.94 ± 0.391	0.32	2.45	0.035	無
	38-4-30	2.1	118		120~116	4	47.0		4.19 ± 0.617		6.10	0.052	有
8	38-5-9	2.5	138	-33	142~136	6	26.0	+4.5	5.18 ± 0.465	0.40	3.43	0.032	有
	38-7-9	2.3	105		108~101	7	30.5		4.94 ± 0.390		2.43	0.028	有
9	40-3-8	2.5	115	-6	122~107	15	24.8	+5.5	3.81 ± 0.390	0.32	2.43	0.036	無
	40-3-29	2.5	109		116~102	14	30.3		4.00 ± 0.456		3.33	0.040	少々有
10	40-3-12	2.4	94	+19	100~88	12	19.8	+19.2	3.75 ± 0.848	0.19	11.5	0.080	有
	40-3-30	2.4	113		119~107	12	39.0		3.56 ± 0.505		4.10	0.050	有
11	40-4-12	2.4	106	+1	110~102	8	33.5	+13.1	3.87 ± 0.337	0.33	1.83	0.031	少々有
	40-4-28	2.4	107		111~103	8	46.6		4.06 ± 0.460		3.40	0.040	有
12	40-4-13	2.6	107	-10	116~98	18	12.0	+10.0	4.69 ± 1.022	0.91	16.70	0.077	有
	40-5-13	2.7	97		102~92	10	22.0		3.63 ± 0.559		5.00	0.054	有
13	40-4-20	1.9	123	-16	128~116	12	30.0	+12.0	5.18 ± 0.820	0.41	10.77	0.056	有
	40-5-20	2.2	107		113~100	13	42.0		4.81 ± 0.389		2.43	0.029	有

$$* \frac{b_1 - b_2}{\sqrt{s_{b1}^2 + s_{b2}^2}}$$

以上の実験から, この定量法において麻酔ニワトリの血圧基線の変動, 回帰係数, 第3級波の有無は, 各

動物個有のものである傾向が強い。また精度指数は第1回と第2回とで差がないことから, 同一動物を再び

使ってもさしつかえないといえる。

文 献

- 1) 第7改正日本薬局方, 第1部, p. 461 (1961)
- 2) J. H. Burn, D. J. Finney, L. G. Goodwin: Biological Standardization, 2nd ed., OXFORD University Press
- 3) 福田邦三, 加藤 保: 日本生理誌, 8, 540 (1943)
- 4) 加藤 保: 日本生理誌, 10, 151 (1947)

Summary

On the Twice Use of Same Fowl for the

Oxytocin Assay. Kakuma NAGASAWA and Hideo FUKUDA

For the oxytocin assay, the fowl was used twice to know how different the assay data between the first and the second.

The results were as follows:

1) There were no differences between the two assay in the mean blood pressure, the regression coefficient, and the variance.

2) The sensibility of the fowl to oxytocin was higher in the second assay than in the first.

(昭和40年5月31日)

血圧剤の血圧作用と血流量との関係について (第1報)

ニケタミド, アドレナリン, ノルアドレナリン, セロトニン, ヒスタミン, アセチルコリン, バソプレシン, カリクレイン, シアン化カリウム, 亜硝酸ナトリウムおよびニトログリセリンについて

長 沢 佳 熊・福 田 秀 男

血圧剤いわゆる血圧を上昇または下降させる薬物の実験動物に対する血圧作用は, 動物種, 麻酔剤, 麻酔深度, 注射方法および速度などによってきわめて異なる結果を示す。中枢作用の影響を小さくした深麻酔動物において, その根本となる2因子は強心作用の強弱と血管の収縮などに基づく血流抵抗の増減とであると考えるよいであろう。著者らは, 11種の血圧剤の前記2因子に対する作用が, ウレタン麻酔ウサギのけい動脈血圧および血流量にいかに関与するかを知るためにつぎの実験を行なった。なお, 血流量の測定には, γ -放射体を用いる方法¹⁻²⁾, サーミスターを用いた温度測定に基づく方法³⁾, ファラデー電流に基づく電磁式方法³⁻⁴⁾などがあるが, 著者らは, 電磁式を用いた。

実 験 材 料

adrenaline: l-adrenaline (Merk)
noradrenaline: dl-noradrenaline (三共)
acetylcholine: 「オビソート」 (第一製薬)
histamine: histamine diphosphate (宝製薬)
serotonin: (第一化学)
vasopression: 「Pitressin」 (20 μ /ml) (Parke, Davis)
potassium cyanide: (和光純薬)

kallikrein: (Bayer)

nikethamide: 「コラミン注射液」 (武田薬品)

sodium nitrite: 分析用試薬 (武田薬品)

nitroglycerin: 「ニトログリセリン錠」 (日本化薬) からエタノールで抽出し, 水で2倍に希釈したもの。

実 験 方 法

実験動物: 体重3~4.5 kgの雄家ウサギに1 g/kgのウレタンを腹腔内注射して麻酔したもの。

血流量および血圧の測定装置: 日本光電工業株式会社製電磁流量計トランスジューサー (MF-2T), 圧力トランスジューサー (MP-4T) を多用途監視記録装置 (RM-150) に連結した。

操作: 前記麻酔ウサギを背位に固定して, けい動脈を露出し切断してその両端を0.9%生理食塩液で満たしたガラスカニューレと内径約4 mmのビニール管とで, 電磁流量計トランスジューサーに連絡し, このビニール管の途中から枝管で圧力トランスジューサーに連結し, 血流量および血圧を自動記録した。記録された血流量および血圧は, それぞれ既知の生理食塩液の標準流量および, マノメーター測定による血圧と比較し校正した。

実験結果

1. けい動脈血圧と血流量

前記麻酔ウサギ 16 例の平均血流量は 0.185 ± 0.083 (SD) ml/sec, 平均血圧は 86.4 ± 19.2 (SD) mmHg であった。

2. 各種薬物による血流量と血圧との関係

イ) *l*-adrenaline (adr.): $1 \sim 5 \mu\text{g/kg}$ で血圧は上昇し, 血流量は初め一時的な増加があり, 続いて急激に減少した (Fig. 1, A および B).

ロ) *dl*-noradrenaline (*dl*-norad.): $2 \sim 10 \mu\text{g/kg}$ で adr. と非常によく似た曲線を示した (Fig. 1 C およ

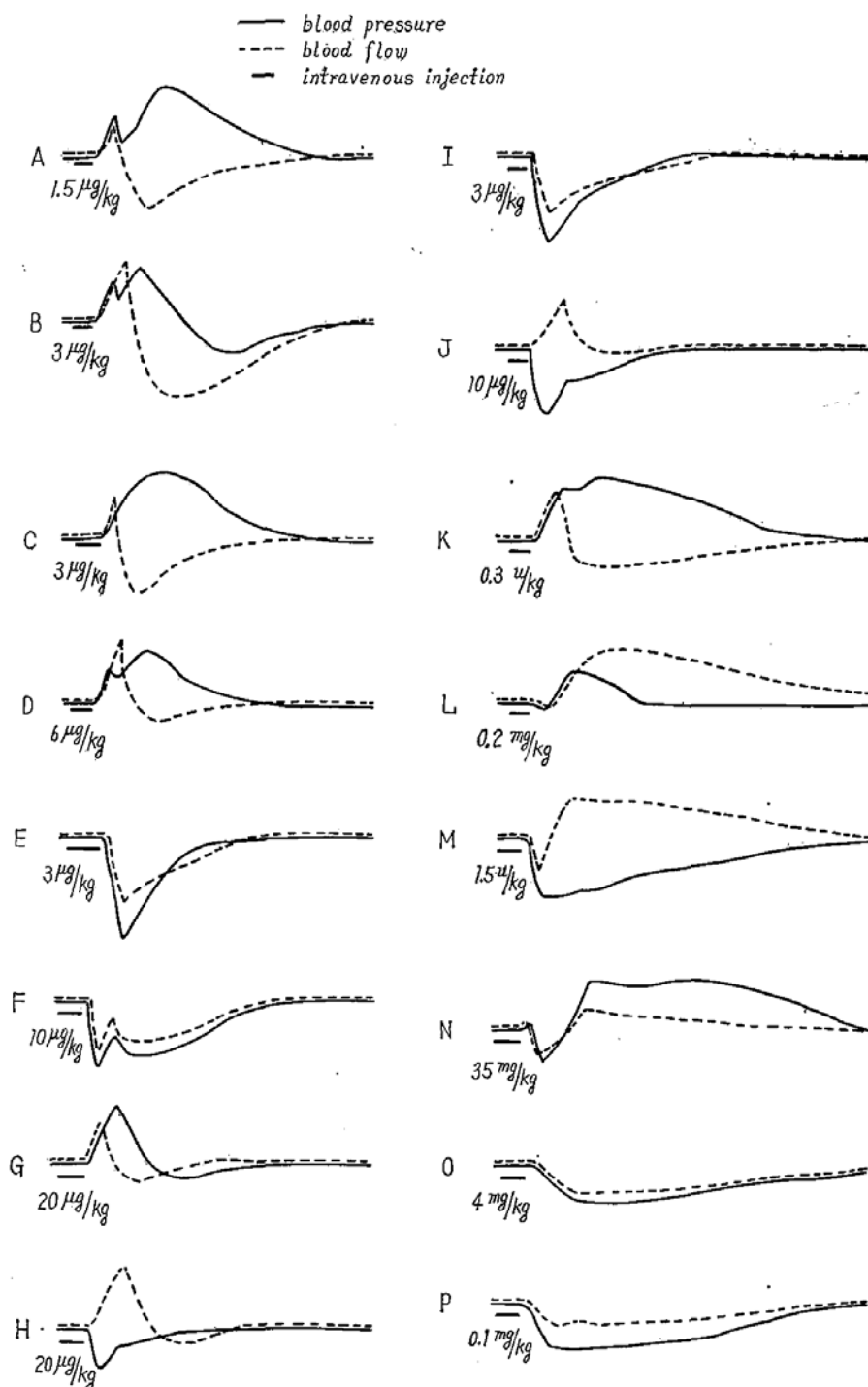


Fig. 1. Circulatory changes due to administration of various drugs

A, B: *l*-adrenaline

C, D: *dl*-noradrenaline

E: acetylcholine

F, G, H: histamine

I, J: serotonin

K: vasopressin

L: potassium cyanide

M: kallikrein

N: nikethamide

O: sodium nitrite

P: nitroglycerin

び D)。

ハ) acetylcholine (ach.) : 0.3~3 $\mu\text{g/kg}$ で血流量の減少と血圧の低下がまったく同期している (Fig. 1, E)。

ニ) histamine (hist.) : 3~20 $\mu\text{g/kg}$ で Fig. 1, F, G および H の3種が観察され、ウサギの hist. に対する血圧反応の不定性⁹⁾が血流量にも現われていた。

ホ) serotonin (5-HT) : 3~10 $\mu\text{g/kg}$ で、血圧はほとんど全例が下降し、血流量も減少したが (Fig. 1, I), 増加した例 (Fig. 1, J) もあった。

ヘ) vasopressin (vasop.) : 0.03~0.3 u/kg で、血圧は上昇して持続し、血流は前半血圧の上昇により増加するが、血圧の上昇が落着くにしがい減少し始め、注射前よりも少し低下して持続し、血圧の回復に同期して回復した (Fig. 1, K)。

ト) potassium cyanide : 0.1~0.3 mg/kg で呼吸高進を伴ない、血圧、血流量がともに増加するが、血圧は多くの場合1~3分で回復するに反して、血流量は5~10分持続する傾向があった (Fig. 1, L)。

チ) kallikrein : 0.5~2.0 u/kg で、初期の血圧下降に伴って血流も一時減少するが、血圧の下降が落着くにしがいい、末稍血管抵抗の減少のための増加が現われ、比較的長期にわたってこの増加が持続した。この持続は血圧下降の持続期間と一致していた (Fig. 1, M)。

リ) nikethamide : 30~40 mg/kg で、初期には血圧、血流量がともに減少し、続いてともに上昇して持続した (Fig. 1, N)。

ヌ) sodium nitrite および nitroglycerin : 前者は 1.5~5 mg/kg で Fig. 1, O, 後者は 0.1 mg/kg で Fig. 1, P のような曲線を示した。

考 察

血圧、血流量に対する以上の結果を各薬物について従来の知見と比較してみよう。

adr., dl-norad. については、強心作用、末稍血管収縮作用が知られており、ここに見られた曲線 A, B, C および D でもそれが現われている。すなわち、初期において強心作用のため血圧が上昇し、その影響で血流量も増加するが、続いて起こる末稍血管の収縮によって血流量が減少したと考えることができる。adr. および dl-norad. の B および D は、血圧上昇作用が等しいような用量を注射したもので、adr. による血圧は後半に低下するが、dl-norad. の場合にはそれが見られず、そのためか adr. による血流量は dl-norad. によるそれよりも常に大きく減少する傾向があったが、これについては、さらに種々な投与量の実験から結論を導きたいと考えている。

ach. については、心臓の収縮力を抑制し、拍動数を減少するとともに末稍血管の拡大を起こすことが知られており、これは麻酔動物における神経支配を考慮に入れて考えるのが当然ではあるものの、一応それが曲線 E に現われている。

5-HT については、一般にウレタン麻酔ウサギでは血圧を下降させる⁹⁾といわれており、本実験でもそれが確められた。I の曲線は ach. の E 曲線と非常によく似ていて、5-HT に副交感神経末端から ach. を遊離させる作用があるという報告⁶⁻⁹⁾もあり、よく一致しているが、J の例では、比較のため 5-HT の注射の前後に注射して得た ach. の血流、血圧曲線とは異なっている。hist. とともに 5-HT の循環系への作用機転の複雑さを示すものであろう。hist. では用量の大小により心拍の促進と抑制とが認められたが、従来の文献にもその両方および血管の拡大または収縮が記載されている。

Vasop. については、著者らのウレタン麻酔ウサギの実験¹²⁾では、腎動脈血流量の増大をみているが、これらについては近年多くの文献^{13,14)}があり、別に報告する予定であるので、ここでは論及しない。

potassium cyanide については、一般に末稍血管の拡大および血圧の上昇を起こす¹⁰⁻¹¹⁾といわれ、本実験では血圧の回復後もなお血流量の増加が持続することがめだった。

kallikrein については、強心作用および末稍血管の拡大作用が知られており、後者がよく曲線 M に現われている。一般に末稍血管抵抗が減少する場合には、曲線 M のように血圧および血流の曲線が互に対称となって現われると考えてよいであろう。

nikethamide は、心拍作用を促進するが、本実験では血圧の上昇とその持続が著明であり、血流量は末稍血管抵抗の増加のためか一時減少したが、注射前よりも増えて多少持続している。

sodium nitrite および nitroglycerin では、ともに小動脈、毛細血管および小静脈血管などを強く拡大するといわれる。したがって、血圧が低下することは考えられるが、当然増加すると思われる血流量がまったく増加せず、むしろ減少している。

総 括

血圧剤 11 種について、ウレタン麻酔ウサギに与えるけい動脈の血圧と血流との関係を調べ、大別するとつぎのようになった。

1) 血圧、血流ともに減少させたもの

acetylcholine (0.3~3 $\mu\text{g/kg}$), serotonin (3~10 $\mu\text{g/kg}$), sodium nitrite (1.5~5 mg/kg), nitrogly-

cerin (0.1 mg/kg)

- 2) 血圧, 血流ともに増加させたもの
niketamide (30~40 mg/kg), potassium cyanide
(0.1~0.3 mg/kg)
- 3) 血圧は上昇, 血流は一時増加後, 減少させたもの
l-adrenaline (1~5 µg/kg), *dl*-noradrenaline (2
~10 µg/kg), vasopressin (0.03~0.3 u/kg)
- 4) 血圧は下降, 血流は一時減少後, 増加させたもの
kallikrein (0.5~2.0 u/kg)
- 5) 血圧, 血流反応ともに不定であったもの
histamine (3~20 µg/kg)

文 献

- 1) K. L. Zierler : *Circ. Research.*, **16**, 309 (1965)
- 2) H. Goldman : *Endocrinology*, **72**, 588 (1963)
- 3) 田沢正敏 : 日本生理誌, **27**, 1 (1965)
- 4) G. R. Barer : *J. Physiol.*, **156**, 49 (1961)
- 5) 伊藤 宏, 堀口佳哉 : 日薬理, **59**, 42 § (1963)
- 6) 中村幸雄 : 日薬理, **61**, 69 (1965)
- 7) Rocha e Silva, et al. : *Brit. J. Pharmacol.*, **8**, 378 (1953)
- 8) P. A. Robertson : *J. Physiol.*, **121**, 54 (1953)
- 9) J. H. Gaddum, K. A. Hameed : *Brit. J. Pharmacol.*, **9**, 240 (1954)
- 10) J. Blake : *Edinb. Med. & Surg. J.*, **51**, 330 (1839)
- 11) M. Russek, et al. : *Am. J. Physiol.*, **204**, 309 (1963)
- 12) 長沢佳熊, 福田秀男 : 未発表
- 13) G. R. Barer : *J. Physiol.*, **156**, 49 (1961)
- 14) G. R. Barer : *J. Physiol.*, **169**, 62 (1963)

Summary

Relationship between the Blood Pressure and the Blood Flow Effects of Drugs which Change Blood Pressure. I. On the effects of Nikethamide, Adrenaline, Noradrenaline, Serotonin, Histamine, Acetylcholine Vasopressin, Kallikrein, Potassium cyanide, Sodium nitrite and nitroglycerin. Kakuma NAGASAWA and Hideo FUKUDA

Effects of 11 drugs on the blood pressure and the blood flow in the carotid artery of rabbits anaesthetized with urethan were investigated.

The results were obtained as follows :

- 1) Acetylcholine (0.3~3 µg/kg), serotonin (3~10 µg/kg), sodium nitrite (1.5~5 mg/kg) and nitroglycerin (0.1 mg/kg) showed a decrease in the blood pressure and the blood flow.
- 2) Niketamide (30~40 mg/kg) and potassium cyanide (0.1~0.3 mg/kg) showed an increase in the blood pressure and the blood flow.
- 3) *l*-Adrenalin (1~5 µg/kg) *dl*-noradrenalin (2~10 µg/kg) and vasopressin (0.03~0.3 u/kg) showed an increase in the blood pressure, and a decrease in the blood flow with an initial increase.
- 4) Kallikrein (0.5~2.0 u/kg) showed a decrease in the blood pressure, and an increase in the blood flow with an initial decrease.
- 5) Histamine (3~20 µg/kg) showed irregular reactions in the blood pressure and the blood flow.

(昭和40年5月31日受付)

Name	Solubility							$\times 10 \text{ CM}^{-1}$															
	CS ₂	CCl ₄	CHCl ₃	E	NM	DFM	ACT	DOX	180	170	160	150	140	130	120	110	100	90	80	70	60	50	40
Dimethylamino-isopropylaza-phenothiazine	x	x	o	x	x	x	x	x															
Solvent		Cell (mm)																					
Carbon disulfide (CS ₂)		0.1																					
Carbon tetrachloride (CCl ₄)		0.1																					
Ethyl ether (E)		0.1																					
Chloroform (CHCl ₃)		0.1																					
Nitromethane (NM)		0.1																					
Dimethylformamide (DMF)		0.1																					
Acetone (ACT)		0.1																					
Dioxane (DOX)		0.1																					

○: soluble, very soluble △: slightly soluble, very slightly soluble X: insoluble

国立衛生試験所標準品（日本薬局方標準品）ジゴキシン

標準品およびジギトキシン標準品について

長澤 佳熊・川村 次良・升田 貞

木島 敬二・玉野 美矢子

日本薬局方ジゴキシン，同散，同注射液の確認試験ならびに定量法および日本薬局方ジギトキシン，同錠，同注射液の定量法，同錠の純度試験に用いられる標準品として，国立衛生試験所標準品ジゴキシン標準品およびジギトキシン標準品を製造したので，それらの試験成績を報告する。

実験装置

日局 VII 融点測定装置，Rudolph 分光旋光計 200S-80 型，日立分光光度計 EPU-2A 型，日立自記分光光度計 ESP-2 型，日本分光赤外分光器 DS301 型

ジゴキシン標準品

この標準品は，原料の融点が文献値¹⁾ (約265°) より低い値 (約230°) を示したので，85% エタノールから再結晶したものである。なお，U.S.P. 標準品の測定値は約254° (分解) であった。

外 観 白色結晶性の粉末

融 点 約260° (分解)

旋光度 $[\alpha]_{D}^{25}$: +13.5° (減圧，105°，1時間乾燥後，0.5 g，ピリジン，5 ml，100 mm)

吸光度 $\log \epsilon$ (219 mμ): 4.18 (乾燥後，5 mg，エタノール，250 ml，10 mm) なお，U.S.P. 標準品の測定値は 4.19 であった。

薄層クロマトグラフ

吸着剤: Kieselgel G を厚さ 250 μ にひき，110° で3時間乾燥したのち使用した。

展開操作: エタノールに溶解した試料約 2 μg をスポットし，展開溶媒 [メチレンクロライド: メタノール: ホルムアミド (80:19:1)] を用いて 25° で約1時間展開した。

検出法: 検出試薬 [トリクロル酢酸: クロラミン T (15:1)] を噴霧し，110° で10分間加熱したのち，紫外線 (3650 Å) を照射するとき，U.S.P. 標準品を同様に操作して得た主スポットと同じ位置 (R_f : 0.68) に，紫青色のけい光を発する主スポットを認めた。なお，U.S.P. 標準品と同じ位

置 (R_f : 0.70) に，不純物と考られる極めて微量のけい光を発するスポットを認めた。

強熱残分 0.06%

赤外吸収スペクトル Fig. 1. (KBr 法)

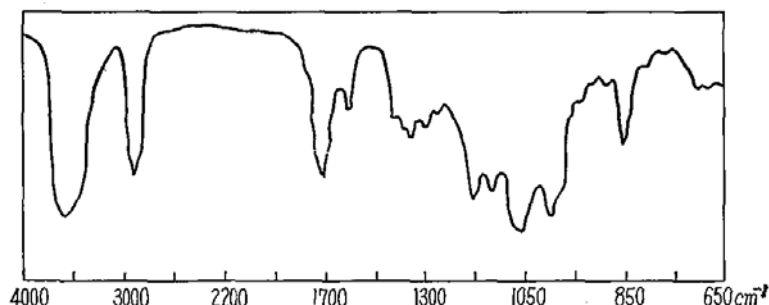


Fig. 1. J. P. Digoxin Standard

ジギトシン標準品

この標準品は，原料の融点が文献値²⁾ (約 236°) よりやや低い値 (約 233°) を示したので，ジゴキシン標準品と同様に，85% エタノールから再結晶したが，その値は変わらなかったため，原料を標準品として採用した。なお，U. S. P. 標準品の測定値は約 250° であった。

外 観 白色結晶性の粉末

融 点 約 233° (分解)

文 献

- 1) Pharmacopoea Internationalis, 1, p. 93 (1951);
U. S. P. Reference Standards, p. 5 (1951);
W. Karrer: Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoff, p. 905 (1958);

旋光度 $[\alpha]_{D}^{20}$: +17.5° (減圧, 100°, 2 時間乾燥後, 0.25 g, クロロホルム, 50 ml, 100 mm)

吸光度 $\log \epsilon$ (217 mμ): 4.19 (乾燥後, 5 mg, エタノール, 250 ml, 10 mm) なお, U. S. P.

標準品の測定値は 4.19 であった。

薄層クロマトグラフ

ジゴキシン標準品の薄層クロマトグラフイーと同様に操作するとき，U. S. P. 標準品の主スポットと同じ位置 (R_f : 0.75) に，紫青色のけい光を発するスポットを認めた。

強熱残分 0.02%

赤外吸収スペクトル Fig. 2. (KBr 法)

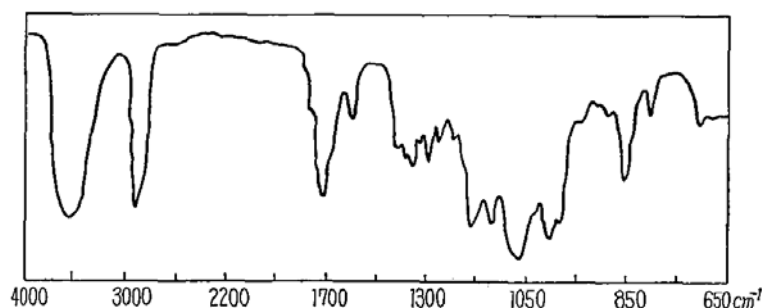


Fig. 2. J. P. Digitoxin Standard

S. Smith: *J. Chem. Soc.*, 508 (1930)

- 2) Pharmacopoea Internationalis, 2, p. 89 (1955);
W. Karrer: Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoff, p. 885 (1958)

(昭和 40 年 5 月 31 日受付)

避妊薬中の酢酸フェニール水銀の ポーラログラフ定量法

佐 藤 寿・島 峯 望 彦

酢酸フェニール水銀 (P. M. A.) は殺精子剤として避妊に，また殺菌剤として種子消毒に，いずれもその殺菌力のすぐれている点が認められ，現在相当広く用いられている。

酢酸フェニール水銀についてのポーラログラフの基礎研究は Page,¹⁾ Benesch,²⁾ Vojir,³⁾ 梶村・山本⁴⁾，

佐藤⁵⁾ らによりそれぞれ報告されているが，避妊薬中の酢酸フェニール水銀のポーラログラフ定量については見当たらない。避妊薬の現行基準では，酢酸フェニール水銀を含む製剤を硫酸・発煙硝酸により分解した水銀塩を最終的に硫シアン化アンモニウム液で滴定して定量している。この化学的定量法は正確であるが，有害