

26 札幌におけるウサギの正常体温について 発熱性物質の検出に関する研究 第2報

On the normal Temperature of Rabbit in Sapporo

Studies on the Detection of Pyrogen Ⅱ

北海道立衛生研究所	(所長)	中村	豊)
技師	岩本	多喜	男
技師	斎藤	守	民
技師	本間	正一	
技師	多賀	光	彦

発熱性物質（以下バイロジエン）の研究に関連して、現在日本薬局方に規定されているバイロジエンテストにおけるウサギの正常体温については、浦口¹⁾、森²⁾らの報告がなされている。

すなわち本邦のウサギの正常体温は $39.40^{\circ}\text{C} \pm 0.29^{\circ}\text{C}$ であり、局方規定の $38.9 \sim 39.8^{\circ}\text{C}$ のウサギを使用することは正しいとの見解である。更に気温と体温との関係は一定の相関性を示すこと、時間的に体温の変動があることを報告している。そして応用的には、ウサギ体温の最も安定する気温である $21^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ないし $21^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ の環境で測定するのが望ましいと結論している。

さてわれわれは、昭和 29 年の 7 月以来バイロジエンテストを実施して現在まで 3 年を経過している。その間ウサギの体温を測定した回数は、前日測定と試験前測定を合せて約 4,600 回、注射後測定は約 1,800 回、合計 6,400 回に達し、使用したウサギは延べ 600 匹以上になっている。

そこでこれらの測定によつて得られた成績の一部を統計に附し、札幌におけるウサギの正常体温、気温と体温の関係、測定時間と体温の関係について検討したので、得たる成績をここに報告する。

実験方法

使用したウサギは北海道内で飼育する白色の普通のイエウサギで、外観上健康と認められる体重 $1.5 \sim 2.0\text{ kg}$ 前後のものをもちいた。

飼育室は、冬期はスチーム暖房により $15 \sim 29^{\circ}\text{C}$ に調節し、他の時期もほぼこの気温に保つた。

給餌は、試験当日のみは試験が完了するまでは与えず、試験前日は通常午前と午後の 2 回与えた。

新しく購入したウサギは、使用前 1 週間は飼育室で一定条件で飼育し、数回体温測定を行つて、局方規定の $38.9 \sim 39.8^{\circ}\text{C}$ の範囲にあるものをえらんで使用した。

検温の際は固定箱に入れず、検温者のひざの上で抱き、なるべく自然のままの状態で尾を上げ、「く」字型の動物用体温計を直腸内に約 6 cm 挿入して測定した。

前日測定は 4 回で、試験前日の午前 2 回、午後 2 回 2 時間毎にはかり、当日測定は試験前に 3 回で、ほぼ 9 時～12 時に 1 時間毎にはかつた。

本報ではこの測定のうち、A. 前日測定（給餌）1,160 回、B. 当日の試験前測定 945 回の結果を統計したものについて述べる。

統計方法は次の通りである。

I 気温による体温の変化

測定室（飼育室と同じ）の気温を $15 \sim 17^{\circ}\text{C}$, $17 \sim 19^{\circ}\text{C}$, $19 \sim 21^{\circ}\text{C}$, $21 \sim 23^{\circ}\text{C}$, $23 \sim 25^{\circ}\text{C}$, $25 \sim 27^{\circ}\text{C}$, $27 \sim 29^{\circ}$

C の 7 段階に分け、それぞれの気温におけるウサギの体温を集計し、平均値及び標準偏差をだし、更にこの体温分布が正規分布を示すか否かを検定した。また、それぞれの場合における体温平均値の間に有意の差があるか否かについて検定した。この推計学的取扱いは成績³⁾によつた。

II 時間による体温の変化

体温測定時間は、前日測定の場合は第1回9~11時、第2回11~13時、第3回13~15時、第4回15~17時の4回に分け、それぞれの時間における体温を集計して処理した。処理方法はIの場合と同様である。当日測定の分は、第1回9~10時、第2回10~11時、第3回11~12時の3回に分け同様に処理した。

實 驗 結 果

I 気温による体温の変化

A 前日測定（給飼の場合）

この場合の測定 1,154 回の集計結果は第 1 表及び第 1 図に示す通りである。

第1表 前日測定における気温と体温の関係

気温 (°C)	例数	平均 体温 (°C)	標準 偏差 (°C)	体温の分布	平均値の差の検定
15~17	29	39.069	0.200	$\mu \pm \sigma : 72.4\%$, $\mu \pm 2\sigma : 93.1\%$	
17~19	111	39.174	0.203	$\mu \pm \sigma : 80.1\%$, $\mu \pm 2\sigma : 93.7\%$	
19~21	263	39.127	0.255	$\mu \pm \sigma : 74.5\%$, $\mu \pm 2\sigma : 94.2\%$	
21~23	292	39.073	0.298	$\mu \pm \sigma : 70.5\%$, $\mu \pm 2\sigma : 94.8\%$	
23~25	214	39.182	0.291	$\mu \pm \sigma : 69.6\%$, $\mu \pm 2\sigma : 92.9\%$	
25~27	162	39.225	0.284	$\mu \pm \sigma : 75.9\%$, $\mu \pm 2\sigma : 92.5\%$	
27~29	83	39.269	0.240	$\mu \pm \sigma : 73.5\%$, $\mu \pm 2\sigma : 93.9\%$	

検定値の差の検定欄で、○は記した数字の % 以下の危険率で有意、×は有意性のないことを示す。

B 試験前測定の場合

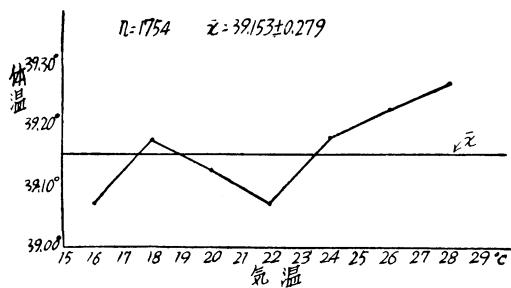
この場合の測定 945 回の集計結果は第 2 表及び第 2 図に示す通りである。

第2表 試験前測定における気温と体温の関係

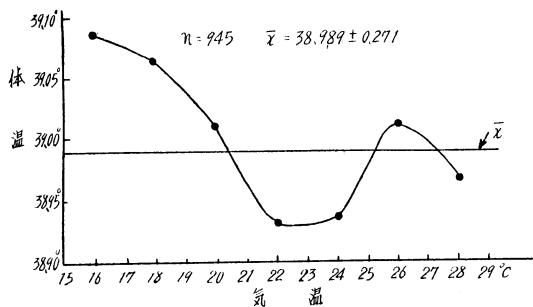
氣温 (°C)	例数	平均体温 (°C)	標準偏差 (°C)	体温の分布
15~17	24	39.087	0.201	$\mu \pm \sigma : 66.6\%$, $\mu \pm 2\sigma : 91.7\%$
17~19	167	39.065	0.283	$\mu \pm \sigma : 73.6\%$, $\mu \pm 2\sigma : 97.0\%$
19~21	234	39.012	0.241	$\mu \pm \sigma : 70.5\%$, $\mu \pm 2\sigma : 93.6\%$
21~23	217	38.932	0.284	$\mu \pm \sigma : 67.2\%$, $\mu \pm 2\sigma : 98.1\%$
23~25	173	38.936	0.275	$\mu \pm \sigma : 75.7\%$, $\mu \pm 2\sigma : 94.2\%$
25~27	94	39.011	0.263	$\mu \pm \sigma : 68.0\%$, $\mu \pm 2\sigma : 94.6\%$
27~29	36	38.967	0.219	$\mu \pm \sigma : 75.0\%$, $\mu \pm 2\sigma : 91.6\%$

以上の結果からみると、まず前日測定（給餌）の場合は、各気温におけるウサギ体温の分布はほぼ正規分布を示している。しかして平均体温は、 $15\sim19^{\circ}\text{C}$ までは気温の上昇につれて体温も上昇するが、 $19\sim23^{\circ}\text{C}$ では体温はわずかながら下降し、更に 23°C 以上になると上昇する傾向がみられる。

第1図 気温と体温の関係（前日測定）



第2図 気温と体温の関係（試験前測定）



更に、冬期間はスチーム暖房によつて通常は午前中は気温が低く、午後に高くなる傾向があるので、前日測定の場合 23°C 以上になると体温がこれに伴つて上昇し、また給飼せぬ場合はカロリーの不足から体温の下降する程度が大きいことも考えられるであろう。

II 時間による体温の変化

A 前日測定の場合

測定時間の相違によるウサギ体温の変化を4回の測定数1,160回から集計すると、第3表及び第3図に示す通りである。

第3表 測定時間と体温の関係（前日測定）

測定時間	例 数	平均体温 (°C)	標準偏差 (°C)	体温の分布	平均値の差の検査
9 ~ 11	290	39.213	0.277	$\mu \pm \sigma : 71.7\%$, $\mu \pm 2\sigma : 92.0\%$	○ ○ × × ○
11 ~ 13	290	39.076	0.283	$\mu \pm \sigma : 72.0\%$, $\mu \pm 2\sigma : 92.7\%$	
13 ~ 15	290	39.072	0.255	$\mu \pm \sigma : 73.1\%$, $\mu \pm 2\sigma : 92.7\%$	
15 ~ 19	290	39.248	0.256	$\mu \pm \sigma : 78.2\%$, $\mu \pm 2\sigma : 93.8\%$	
平 均	1,160	39.152	0.279	$\mu \pm \sigma : 75.9\%$, $\mu \pm 2\sigma : 94.5\%$	

註 平均値の差の検定欄で、○は0.1%以下の危険率で有意、×は有意性のないことを示す。

これによつてみると、午前中は体温が下降し、午後になつて13~15時が最低となり、更にその後は上昇することが認められる。

B 試験前測定の場合

次に試験前測定（給飼せず）の場合は、体温の分布はほぼ正規分布を示すことは前日測定の場合と同様であるが、平均体温はやや異なり、15~23°Cの間は気温の上昇につれて下降し、25°C以上になると一たん上昇するが、更に27°C以上では下降するという結果を示した。

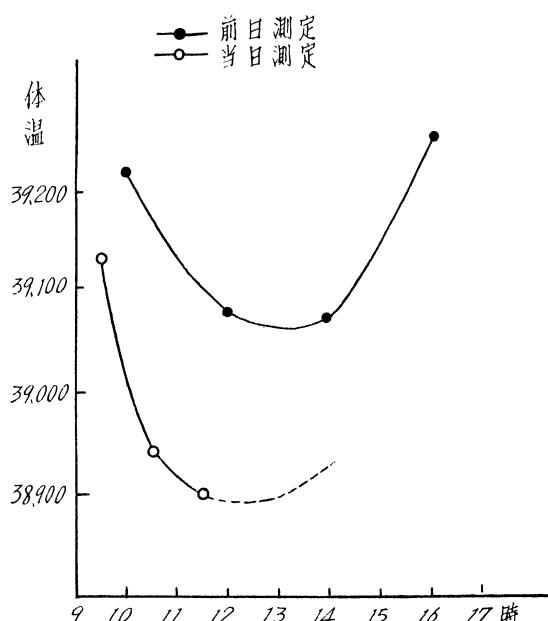
また前日測定の場合は、平均体温はすべて39°C以上を示しているのに反し、試験前測定では39°C以下を示すものがあり、それぞれの総平均値も前日測定の方が0.164°C高い。この原因としては、前日測定の場合は給飼をしていることが考えられる。すなわち午前、午後の2回の給飼により、体温の上昇をきたすためではあるまい。しかしながらいずれの場合も21~23°Cにおいて体温が下降する現象は興味あるものと思われる。

この場合はすべて午前中の測定で、3回行つた計945回の集計をすると、第4表及び第3図に示す通りである。

第4表 測定時間と体温の関係（当日測定）

測定時間	例 数	平均体温 (°C)	標準偏差 (°C)	体 温 の 分 布	平均 値 の 差 の 檢定
9 ~ 10	315	39.127	0.239	$\mu \pm \sigma : 71.4\%$, $\mu \pm 2\sigma : 96.5\%$	$\left. \begin{matrix} \textcircled{O} \\ 0.1 \\ \textcircled{O} \\ 0.1 \end{matrix} \right\} \times$
10 ~ 11	315	38.940	0.251	$\mu \pm \sigma : 67.6\%$, $\mu \pm 2\sigma : 94.3\%$	
11 ~ 12	315	38.899	0.263	$\mu \pm \sigma : 68.2\%$, $\mu \pm 2\sigma : 95.5\%$	
平 均	945	38.989	0.271	$\mu \pm \sigma : 66.7\%$, $\mu \pm 2\sigma : 95.4\%$	

第3図 測定時間と体温の関係



われる。すなわち測定の時期（季節、1日中の何時か）、気温、給飼の有無、測定時のウサギの体位などが関係してくる。従つてここでこれらの報告値について論することはできないが、参考の為に第4図にこれを示した。

このうち Richet の 39.55°C は 233 例、小林の 39.26°C は 450 例、Seibert の 39.05°C は 40 例の平均値であり、森、浦口の 39.40°C は最も多く、705 例で 4,935 個の体温の平均値である。

われわれの場合は、給飼した場合としない場合に大別し、更に気温と測定時間の変化に伴う体温の変化をみているであるが、平常体温といえは、健康な動物の平常の状態、つまり給飼している状態についてしらべるべきであるから、平均値は $39.152 \pm 0.279^{\circ}\text{C}$ となるのである。この場合のウサギの数は 290 であり、測定回数は 1,160 回である。

次に局方規定の 38.9~39.8°C の体温と、われわれの測定した体温とのずれをしらべてみると、前日測定では 1,160 回のうち 137 回がこの範囲からはずれている。当日測定では 945 回のうち 262 回が範囲外となっている。

以上の結果からみると、A、Bいずれの場合でも午前中は体温が下降することが認められ、午後はBの場合も当然上昇することが予測されるのである。

また A, B の場合のそれぞれの午前中の資料 (A 580, B 945) を処理して平均値をだし、A の 39.144 と B の 38.989 の差の有意性を検定すると、0.1% 以下の危険率で明らかに有意である。このことは給飼せぬ場合の体温の低下を示すものと考える。

考 察

ウサギの平常体温については多数の報告があり、それぞれの間にかなりの相違がみられるが、これは測定上の条件が異なるためと思

第4図 ウサギの平常体温に関する諸家の報告

報 告 者	直 腸 温	平均 値	37	38	39	40	41°C
Pembrey ⁴⁾	37.00~40.80	38.7					
White ⁵⁾	37.30~39.90	—					
Riche ⁶⁾	38.30~40.80	39.55					
Davidson et al ⁷⁾	38.50~40.00	—					
Winternitz et al ⁸⁾	36.60~38.90	—					
Moore ⁹⁾	39.40~39.90	39.68					
Seihert et al ¹⁰⁾	—	39.05					
小 林 ¹¹⁾	39.26±0.21	—			●		
森, 浦 口 ¹⁾	38.00~40.90	39.40					
田 払 ¹²⁾	—	37.85					
著 者	38.00~40.10	39.152					
局 方 規 定	38.90~39.80	—					

これは明らかに後者の方が局方規定の範囲をはずれる機会が多いことを示すもので、これらのことはについて第5表に示した。

第5表 局方規定と平常体温の関係(測定時間)

測 定 時 間	例 数	規 定 の 範 囲 外 の 例 数	同 左 の %	測 定 時 間	例 数	規 定 の 範 囲 外 の 例 数	同 左 の %
前 日 (給飼)				当日(給飼せず)			
9~11時	290	21	7.2	9~10時	315	37	11.7
11~13時	290	52	17.9	10~11時	315	102	32.4
13~15時	290	45	16.0	11~12時	315	123	39.1
15~17時	290	19	6.5	計	945	262	27.1
計	1,160	137	11.8	総 計	2,105	409	19.4

第5表からみると、測定時間との関係においては、11~13時の測定の時に局方規定からはずれることが多いことがわかる。この時間は前に述べた如く一般に体温の降下する時であり、事実上体温が38.9°C以下の場合が殆んど大部分をしめ、39.8°C以上を示すのは、前日測定では12回(局方規定をはずれた数の0.87%), 当日測定では4回(0.15%)にすぎないのである。

このことを気温との関係についてしらべてみると、第6表に示すようになる(前日測定のみ)。

第6表 局方規定と平常体温の関係(気温)

気 温	例 数	局方規定 の範 囲 外 の 数	同 左 の %	気 温	例 数	局方規定 の範 囲 外 の 数	同 左 の %
15 ~ 17	29	3	10.3	23 ~ 25	214	21	9.8
17 ~ 19	111	2	1.8	25 ~ 27	162	14	8.6
19 ~ 21	263	30	11.4	27 ~ 29	83	2	2.4
21 ~ 23	292	59	20.2				

第5表からみると、気温が21~23°Cの場合が規定をはずれる率が最も多い。このことは前に述べた如く21~23°Cの気温の場合に体温が最も低下することから考えると、やはり体温の低くなつ

た時に規定の範囲をはずれるということが認められるのである。事実上この場合に体温が 39.8°C より高いものは 6 回で、規定をはずれた例数の 4.5% にすぎない。

そこで局方の規定にはずれた場合は、このウサギはバイロジエンテストに使用してよいかどうかという問題がある。勿論使用せぬ方がよいのであるが、実際に試験前測定では 27% の率でこの規定をはずることがあるのである。つまり 3 回の測定で 1 回はこうしたことが起り得る。しかしながら局方では測定時間については何等ふれていないが、实际上にテストを行うのは日中であり、午前中に 3 回測定してから、この規定に合致するウサギのみを使って行えばよいことになる。

われわれの行つた成績では、気温は 15~29°C という比較的よい環境での統計であるから、これと森、浦口らの成績とを比較することはできないが、彼等は気温と体温との関係を 4~31°C という広い範囲でしらべ、 $21 \pm 3^\circ\text{C}$ の範囲が最も体温の安定した気温としている。そしてこの範囲で局方規定をはずれる率は 7.6% であり、高すぎが 4.9%，低すぎが 2.6% であるという。

これと比較するとわれわれの場合は低すぎが甚だしく多く、また事実平均体温も彼等のそれと比較すると 0.248°C 低くなっている。これは東京と札幌という地域的な差によるものかどうかはわからないが、更にその原因を追及してみたいと考えている。

そこで実際的な問題として、こうした局方規定の体温範囲をはずれたウサギを使用することの可否を、われわれの統計値から論じてみよう。

前述した様に、 $38.9 \sim 39.8^\circ\text{C}$ の範囲からはずれるウサギが 27% もあるということは、札幌においては 38.9°C 以下を示すウサギが相当数あつて、 39.8°C 以上のものは殆んどないことから、局方規定の範囲はむしろ低い方にすべきではなかろうかという考え方をもたしめるのである。実験を行うに当つては、こうした 38.9°C 以下のものを使用しても別にこれといつた誤りを起していないと考えられるのである。従つて今仮に、札幌のウサギの体温分布の度数から算出して、総平均体温である 39.152°C に標準偏差の 0.279 の 2 倍をプラス、マイナスしたもの（これは総体の 94.5% をしめる）、すなわち $38.59 \sim 39.71^\circ\text{C}$ という範囲を局方規定と比較してみよう。すると下限においては局方よりも 0.31°C 、上限においては 0.09°C それぞれ低い値となり、札幌におけるウサギの正常体温に近似した値を示すことになる。具体的には更に簡単のために $38.6 \sim 39.7^\circ\text{C}$ としてもよいと考える。このデータは、春夏秋冬を通じた測定結果から算出したものであるから正しいと考えている。しかしこのことについては更に検討したいと思う。

結 論

われわれは昭和 29 年 7 月以来、バイロジエンテストを実施して、その間にウサギの平常体温を約 4,600 回測定した、このうち昭和 30 年 9 月までの約 1 年 2 ヶ月の間に測定した約 2,000 回の測定値を統計し、札幌におけるウサギの正常体温の分布についてしらべた。

- 1 気温によるウサギ体温の変化をしらべ、給飼の場合は、 $15 \sim 19^\circ\text{C}$ では上昇するが、 $19 \sim 23^\circ\text{C}$ では下降して、 $23 \sim 29^\circ\text{C}$ では再び上昇することを認めた。
- 2 給飼せぬ場合は、 $15 \sim 23^\circ\text{C}$ で下降し、 $23 \sim 27^\circ\text{C}$ で上昇するが、 $27 \sim 29^\circ\text{C}$ で再び下降する。
- 3 測定時間と体温の関係は、9 ~ 13 時には下降し、15 ~ 17 時には上昇することを認めた。

4 前日測定（給飼）の場合の平均体温は、290 匹のウサギで 1,160 回の測定によつて、39.152 ± 0.279°C であることを知つた。

5 このことから、札幌におけるウサギの体温分布は 38.6~39.7°C であり、この範囲のウサギを使用してバイロジエンテストを行うことは差支えないと考える。

文 献

- 1) 浦口、森： 日薬理誌 50, 307 (1954)
- 2) 森： 同誌 50, 321 (1954)
- 3) “推計学の化学及び生物学への応用” (南江堂) (I), (II) (1955)
- 4) Pembrey : “Shaefer's The Textbook of Physiology”
- 5) White : J. Physiol. 11, 1 (1890)
- 6) Richet : “Dictionnaire de Physiologie” 3, 88 (1898)
- 7) Davidson et al : Arch. Hygiene XXI, 16 (1905)
- 8) Winternitz et al : J. exper. Med. 12, 7 (1910)
- 9) Moore : Am. J. Physiol. 30, 430 (1912)
- 10) Seibert et al : ibid 67, 83 (1923)
- 11) 小林： 日薬理誌 47, 75 (1951)
- 12) 田坂： 東京医学誌 46, 1617 (1932)