

ラットにおける Taselin の慢性毒性試験

誌名	日本獣医学雑誌 = The Japanese journal of veterinary science
ISSN	00215295
著者名	杉山,一武 佐神,文郎 千葉,胤孝
発行元	日本獣医学会
巻/号	36巻6号
掲載ページ	p. 525-538
発行年月	1974年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



Chronic Toxicity Test of Taselin in Rats

Kazutake SUGIYAMA, Fumio SAGAMI and Tanetaka CHIBA

Biological Research Laboratory, Eisai Co., Ltd.,
Kawashima-cho, Hashima-gun, Gifu 483

(Received for publication April 5, 1974)

Abstract. A chronic toxicity test was performed on rats with taselin by oral administration for 13 weeks. The tested doses were 100, 500 and 2500 mg per kg of body weight.

1. No abnormal clinical signs were manifested by any animal, except those given a dose of 2500 mg/kg which showed activity in behavior. Two of the female rats given 500 mg/kg died during the experimental period due to errors in the procedure of administration.

2. Hematological examination showed a significant decrease of leukocyte count in all the rats of both sexes given 2500 mg/kg.

3. When various organs weighed at autopsy, the spleen showed an increase in absolute weight and relative weight in the rats of both sexes given 2500 mg/kg.

4. Hist-morphologically, a slight atrophy in the epithelial cells of renal glomeruli was found at the 2500 mg/kg dose under optical microscopic examination as well as hemosiderine deposits in the spleen, but no particular finding was made under electron microscopic examination.

ラットにおける Taselin の慢性毒性試験

杉山一武・佐神文郎・千葉胤孝

エーザイ株式会社生物研究所

抗生物質を飼料添加剤として投与した場合に、動物の成長促進がみられることは周知のことであり、すでに食肉動物の飼育の面で実用化されている。しかし、使用された抗生物質が、食肉に移行・残留し、薬剤耐性菌の出現率を高め、人体に影響をおよぼすとして、多くの問題が提起されている。

抗生物質の成長促進の概念的機序が、通常動物をより無菌動物に近づけるということにあるとすれば、腸管内における尿素の分解、およびそれにとまらうアンモニアの発生を、ともに抑制することができればよいわけである。

動物の成長促進に関して、Visek [7] や豊川 [6] は、腸内細菌叢のウレアーゼ活性の低下が、成長促進の一因として関与すると述べた。長谷ら [2] は、短鎖脂肪酸の hydroxamic acid のうち、caprylohydroxamic

acid がウレアーゼにのみ特異的に阻害作用を有することを発見した。この化合物については、種々の動物実験がなされ、成長促進効果を有することが確認された [1, 5]。

今回、われわれは caprylohydroxamic acid を主剤として、それを 10% 含有する成長促進剤の Taselin (以下、TAS と略す) につき、ラットを用いて、経口投与による 13 週間の慢性毒性試験を行なった。

実験材料および方法

1. 使用動物

日本ラット株式会社由来の Wistar 系ラットを当生物研究所にて繁殖飼育し、約 8 週齢 (体重雄 240~280 g, 雌 170~200 g) で健康なものを選び、実験に供した。動物は雄雌各 10 匹を一群として、ラット用

Fig. 1. Changes in body weight and food intake in male rats administered orally with Taselin for 13 weeks

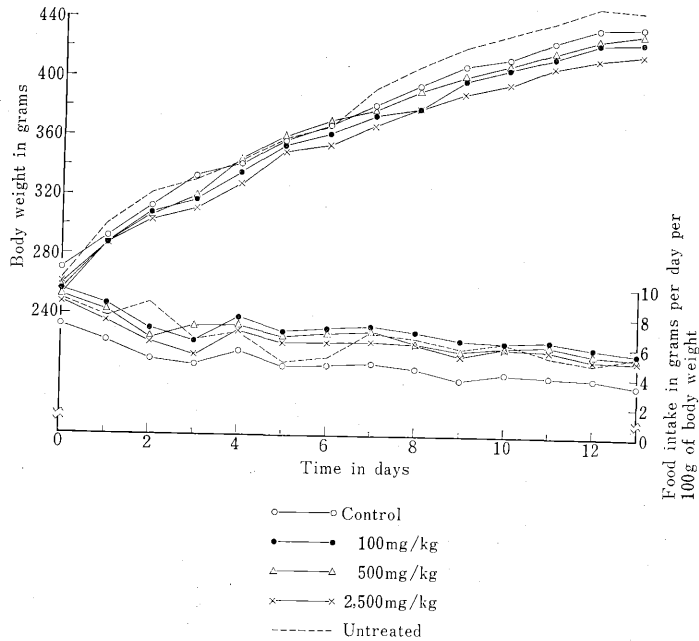
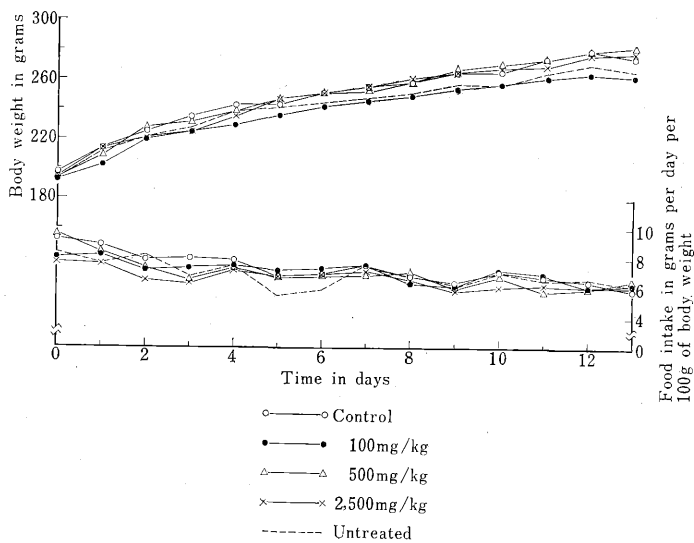


Fig. 2. Changes in body weight and food intake in female rats administered orally with Taselin for 13 weeks



金網ケージに收容し、空調完備（温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ ）の飼育室にて飼育した。飼料は日本クレア株式会社製固型飼料 CA-1 を用い、飲料水は水道水を給水瓶にいれて、自由に摂取させた。

2. 検体調製方法、投与量および投与方法

TAS は caprylohydroxamic acid 10%、乳糖 90% の合剤である。主剤の caprylohydroxamic acid は、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CONHOH}$ の構造を有し、白色または褐

Table 1. Hematological findings in rats administered orally with Taseлин for 13 weeks

Dose	No. of animals	Erythrocyte count ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Leukocyte count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hematocrit (%)	Hemoglobin (g/dl)	Differential leukocyte count (%)				
						Eosinophils	Stab	Neutrophils Segment	Lymphocytes	Monocytes
Control	10	902 \pm 25	65.7 \pm 4.2	47 \pm 0.2	15.6 \pm 0.3	1.8 \pm 0.2	1.9 \pm 0.4	15.9 \pm 2.3	79.2 \pm 2.7	1.1 \pm 0.1
100mg/kg	10	922 \pm 35	67.8 \pm 6.3	47 \pm 1.2	16.2 \pm 0.4	1.8 \pm 0.2	2.7 \pm 0.6	18.1 \pm 2.1	76.6 \pm 2.5	1.1 \pm 0.2
500mg/kg	10	831 \pm 21 Δ	68.4 \pm 4.4	46 \pm 0.9	14.7 \pm 0.4	1.4 \pm 0.2	2.2 \pm 0.3	16.0 \pm 2.2	79.6 \pm 2.5	1.1 \pm 0.2
2500mg/kg	10	622 \pm 26 $\Delta\Delta$	98.3 \pm 4.5**	41 \pm 0.6 $\Delta\Delta$	14.0 \pm 0.6 Δ	1.2 \pm 0.2 Δ	4.6 \pm 0.5**	18.2 \pm 2.0	75.1 \pm 2.5	1.0 \pm 0.1
Untreated	10	936 \pm 31	60.0 \pm 5.1	46 \pm 1.0	15.7 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2 $\Delta\Delta$	3.9 \pm 0.6	14.8 \pm 2.3	79.8 \pm 2.5	0.7 \pm 0.1 Δ
Control	10	845 \pm 29	53.0 \pm 4.1	46 \pm 0.3	15.3 \pm 0.1	1.2 \pm 0.2	2.7 \pm 0.5	13.2 \pm 1.5	82.5 \pm 1.9	0.4 \pm 0.1
100mg/kg	10	780 \pm 15	60.1 \pm 4.8	44 \pm 0.6 $\Delta\Delta$	14.8 \pm 0.2 Δ	1.0 \pm 0.2	3.2 \pm 0.5	13.1 \pm 1.6	81.8 \pm 1.9	1.0 \pm 0.2*
500mg/kg	8	774 \pm 23	61.4 \pm 2.1	44 \pm 0.7 Δ	14.5 \pm 0.4	0.9 \pm 0.2	1.9 \pm 0.6	12.8 \pm 2.5	83.7 \pm 3.1	0.4 \pm 0.1
2500mg/kg	10	529 \pm 16 $\Delta\Delta$	67.1 \pm 2.6**	40 \pm 0.4---	13.3 \pm 0.2 $\Delta\Delta\Delta$	0.6 \pm 0.2 Δ	2.1 \pm 0.4	16.7 \pm 1.7	79.6 \pm 2.0	0.6 \pm 0.2
Untreated	10	817 \pm 17	54.6 \pm 5.4	44 \pm 0.5	14.8 \pm 0.3	1.1 \pm 0.2	1.8 \pm 0.3	14.9 \pm 2.8	81.7 \pm 3.1	0.6 \pm 0.1

Remarks.

Mean \pm standard error are indicated.

*, **, Significant increase at* 0.05 > P > 0.01 and** 0.1 > P as compared with control.

Δ , $\Delta\Delta$: Significant decrease at Δ 0.05 > P > 0.01 and $\Delta\Delta$ 0.01 > R as compared with control.

Table 2. Histological findings in rats administered orally with Taselin for 13 weeks

	Dose	No. of animals	P-ALP (KA-U/dl)	P-GOT (K-U/ml)	P-GOT (K-U/ml)	P-Protein (g/dl)	P-Albumin (g/dl)	P-Globulin (g/dl)	P-A/G (ratio)
Male	Control	10	9.9±0.7	46±8	133±13	5.8±0.2	2.1±0.1	3.7±0.2	0.59±0.06
	100mg/kg	10	10.8±0.8	50±13	120±15	5.8±0.1	1.9±0.1	3.9±0.2	0.51±0.05
	500mg/kg	10	10.8±0.8	42±9	128±20	5.8±0.1	1.9±0.1	3.9±0.1	0.51±0.04
	2500mg/kg	10	11.6±1.0	26±3△	110±22	5.8±0.1	2.2±0.1	3.6±0.1	0.63±0.07
	Untreated	10	10.9±0.8	31±3	100±5△	5.6±0.1	2.0±0.1	3.7±0.2	0.56±0.05
Female	Control	10	5.6±0.6	24±2	87±9	6.6±0.1	2.6±0.1	4.0±0.1	0.66±0.06
	100mg/kg	10	5.5±0.5	25±1	85±7	6.3±0.1△	2.7±0.1	3.7±0.1△	0.77±0.06
	500mg/kg	8	5.4±0.7	26±3	93±6	6.7±0.1	3.0±0.1*	3.7±0.1△	0.82±0.05*
	2500mg/kg	10	5.7±0.7	24±4	107±18	6.5±0.1	2.6±0.1	3.9±0.2	0.69±0.07
	Untreated	10	5.8±0.8	22±2	81±4	6.4±0.1	2.6±0.2	3.8±0.1	0.70±0.09

Remarks.

Mean ± standard error are represented.

*: Significant increase at $0.05 > P > 0.01$ as compared with control.

△: Significant decrease at $0.05 > P > 0.01$ as compared with control.

Table 3. Hematological findings in rats administered orally with Taselin for 13 weeks

	Dose	No. of animals	P-Cholesterol (mg/dl)	P-Glucose (mg/dl)	Urea-nitrogen (mg/dl)	P-Na ⁺ (mEq/l)	P-K ⁺ (mEq/l)	P-Ca ⁺⁺ (mg/dl)
Male	Control	10	48±2	125±6	19.2±0.5	145±1'	4.5±0.1	9.1±0.1
	100mg/kg	10	51±3	129±6	21.6±1.7	145±1	4.4±0.1	9.1±0.2
	500mg/kg	10	51±3	127±6	20.6±1.0	145±1	4.5±0.1	9.1±0.2
	2500mg/kg	10	46±2	106±5△	19.7±0.8	146±1	4.2±0.1△	9.0±0.1
	Untreated	10	48±2	114±6	21.0±0.6*	145±1	4.5±0.1	8.9±0.2
Female	Control	10	82±7	128±6	22.8±1.9	145±1	3.8±0.1	10.4±0.2
	100mg/kg	10	71±4	123±7	23.6±1.1	145±1	3.8±0.1	9.8±0.2△
	500mg/kg	8	72±5	121±6	20.9±1.2	145±1	4.0±0.2	10.2±0.1
	2500mg/kg	10	70±4	114±5	23.3±1.1	144±1	3.9±0.1	10.0±0.2
	Untreated	10	73±6	132±4	22.4±1.6	145±1	3.9±0.1	9.9±0.2

Remarks.

Mean ± standard error are represented.

*: Significant increase at $0.05 > P > 0.01$ as compared with control.

△: Significant decrease at $0.05 > P > 0.01$ as compared with control.

色の水に難溶の粉末である。検体は、5% アラビアゴム液に懸濁して使用した。

投与量は、投与できる最高量の 2500 mg/kg (A 群) のほか 500 mg/kg (B 群) および 100 mg/kg (C 群) とした。なお 5% アラビアゴム液のみ投与の対照群と無処置群とを設けた。

投与液量は、ラット体重 100 g 当り 0.5 ml とし、この中に各用量が含まれるように調製した。ラット用胃ゾンデを用い、一日一回、強制経口投与を行なった。

3. 調査項目およびその方法

a. 一般状態の観察および体重測定: 毎日、一定時刻に体重を測定し、一般行動および症状の観察を行なった。なお、飼料摂取量は週一回測定した。

b. 血液、尿および生化学的検査: 下記の項目に関して、投与開始 13 週後に検査を実施した。

(1) 血液検査: 赤血球数, 白血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量および白血球百分比。

(2) 尿検査: ビリルビン, ケトン体, 糖, 蛋白質, 潜血, pH [ラプスティック試験紙, イクトテスト (Ames 社)].

(3) 生化学的検査: アルカリホスファターゼ,

Table 4. Urine findings in rats administered orally with Taseлин for 13 weeks

Dose	No. of animals	Urine volume (ml)	Specific gravity	NaCl (%)	pH	Protein	Sugar	Ketone	Occult blood	Bilirubin
Control	10	8.2±1.8	1.056±0.06	0.61±0.05	8 1 1	1 6 2 1	10	10	10	10
100mg/kg	10	6.8±0.6	1.056±0.05	0.63±0.05	8 1 1	7 1 2	10	10	10	10
500mg/kg	10	7.9±1.7	1.058±0.07	0.62±0.05	8 2	3 5 2	10	10	10	10
2500mg/kg	10	11.8±3.0	1.046±0.06	0.56±0.06	7 2 1	4 5 1	10	10	10	10
Untreated	10	6.5±1.2	1.063±0.07	0.58±0.06	1 0	1 4 3 2	10	10	10	10
Control	10	6.4±0.9	1.052±0.05	0.63±0.04	9 1	1 2 5 2	10	10	10	10
100mg/kg	10	6.4±1.5	1.050±0.05	0.65±0.05	9 1	2 2 5 1	10	10	10	10
500mg/kg	8	9.8±1.5	1.036±0.06	0.46±0.05△	8	3 4 1	8	8	8	8
2500mg/kg	10	10.8±2.6	1.044±0.05	0.53±0.04	9 1	1 7 2	10	10	10	10
Untreated	10	5.4±0.5	1.053±0.04	0.67±0.04	1 0	3 7	10	10	10	10

Remarks.

△: Significant decrease of 0.05 > P > 0.01 as compared with control.

Table 5. Organ weight in rats administered orally with Teselin for 13 weeks (i)

	Dose mg/kg	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Male	Control	10	421±7	1.89±0.01 (0.45±0.01)	1.30±0.03 (0.31±0.01)	1.27±0.03 (0.30±0.01)	9.86±0.31 (2.34±0.05)	2.65±0.83 (0.64±0.03)
	100	10	403±8	1.89±0.02 (0.47±0.01)	1.51±0.19 (0.38±0.05)	1.23±0.04 (0.31±0.01)	9.51±0.30 (2.36±0.05)	2.62±0.08 (0.65±0.02)
	500	10	415±10	1.94±0.02* (0.47±0.01)	1.40±0.05 (0.34±0.01)*	1.28±0.03 (0.31±0.01)	10.05±0.33 (2.42±0.04)	2.68±0.07 (0.64±0.02)
	2500	10	401±10	1.80±0.05 (0.45±0.02)	1.28±0.03 (0.32±0.01)	1.24±0.04 (0.31±0.01)	10.18±0.32 (2.54±0.05)*	2.55±0.07 (0.64±0.02)
	Untreated	10	431±13	1.95±0.04 (0.64±0.01)	1.41±0.05 (0.33±0.01)	1.35±0.06 (0.31±0.01)	9.71±0.31 (2.26±0.03)	2.80±0.07 (0.65±0.02)
Female	Control	10	263±11	1.74±0.02 (0.67±0.03)	1.09±0.07 (0.42±0.03)	0.83±0.03 (0.32±0.00)	7.40±0.28 (2.82±0.04)	1.71±0.05 (0.66±0.03)
	100	10	248±8	1.76±0.03 (0.72±0.02)	1.07±0.05 (0.43±0.01)	0.83±0.02 (0.34±0.01)	6.82±0.24 (2.75±0.07)	1.69±0.09 (0.68±0.02)
	500	8	267±8	1.77±0.04 (0.67±0.02)	1.04±0.04 (0.39±0.01)	0.89±0.03 (0.34±0.01)	6.82±0.18 (2.56±0.06) ΔΔ	1.72±0.05 (0.65±0.02)
	2500	10	260±8	1.71±0.02 (0.67±0.02)	1.16±0.04 (0.45±0.01)	0.86±0.03 (0.33±0.005)	7.43±0.24 (2.86±0.03)	1.75±0.03 (0.68±0.01)
	Untreated	10	251±7	1.74±0.03 (0.70±0.02)	1.04±0.03 (0.42±0.01)	0.83±0.03 (0.33±0.01)	6.72±0.17 (2.69±0.05)	1.70±0.06 (0.68±0.02)

Remarks.

Mean ± standard error are represented.

(): Relative organ weight (per 100 g of body weight).

*: Significant increase at $0.05 > P > 0.01$ as compared with control.

ΔΔ: Significant decrease at $0.01 > P$ as compared with control.

GPT, GOT, 蛋白質, アルブミン, グロブリン, A/G 比, コレステロール, 糖, 尿素窒素および Ca^{++} は, Technicon 社製 A-II 型 Autoanalyser を使用して測定した。Na⁺, K⁺ は日立製 205 型蛍光光度計を使用した。

c. 病理解剖および組織学的検査: 投与終了後24時間尿を採取した後, Nembutal-Na 深麻酔下で採血し, 放血致死させた。諸臓器の肉眼的観察および重量測定を行なった。

組織学的検査には心, 肝, 腎, 脾, 膵, 肺, 副腎, 甲状腺, 下垂体, 胸腺, 胃, 十二指腸, 生殖腺, リンパ節, 気管, 食道, 下行大動脈, 骨髄および脳を用いた。10% 中性ホルマリンおよびカルノア液に固定し, ヘマトキシリン・エオジン染色, PAS 染色, 必要に応じ Sudan III 染色を行なった。

さらに剖検時採取した各群雌雄 1 匹ずつの肝, 腎および膀胱の一部を, 1% オスミウム酸液に固定し, 酢酸ウラニルおよび鉛液にて二重染色をし, 日立HV-12 型電子顕微鏡にて観察した。

実験成績

1. 一般状態および体重

TAS 投与後の一般状態には, 特記するような変化は認められなかった。A 群では, 投与開始後 3 週間目になると, 無処置群を除く他群よりは, いくらか腹部の膨満が触知され, 行動はやや緩慢となった。体重は Figs. 1, 2 に示すように, 投与量に関係なく増加がみられたが, 実験終了時においても, 対照群との間に有意差は認められなかった。

飼料摂取量には, 投与期間中変化が認められなかった。なお途中で死亡したのは B 群の雌 2 匹のみであった。

2. 血液検査成績

赤血球数は, 対照群に比べて, A 群の雌雄と B 群の雄で, 有意の減少が認められた。白血球数は, 雌雄ともに A 群の雌・雄に有意の増加が見られた。ヘマトクリット値およびヘモグロビン量では A 群の雌・雄において, 赤血球数の減少に対応して, 有意の減少を示した。その他, B および C 群の雌のヘマトクリ

Table 6. Organ weight in rats administered orally with Taselin for 13 weeks (ii)

	Dose mg/kg	No. of animals	Spleen (mg)	Pituitary body (mg)	Thyroids (mg)	Thymus (mg)	Adrenals (mg)	Testis (g)
Male	Control	10	747±44 (179±11)	11.1±0.2 (2.6±0.1)	17.5±1.2 (4.1±0.2)	304±16 (72±3)	47.2±2.6 (11.3±0.6)	3.01±0.08 (0.72±0.02)
	100	10	749±32 (186±8)	10.2±0.2△△ (2.5±0.1)	17.3±1.1 (4.3±0.3)	274±31 (67±6)	43.6±2.1 (10.9±0.6)	3.05±0.14 (0.76±0.04)
	500	10	911±87 (218±17)	10.4±0.2△ (2.5±0.1)	18.6±1.1 (4.5±0.3)	278±31 (67±7)	41.8±2.0 (10.1±0.4)	3.19±0.08 (0.77±0.02)
	2500	10	2495±225** (616±46)	10.4±0.5 (2.6±0.1)	17.0±0.5 (4.3±0.2)	290±27 (73±7)	38.7±1.7△ (9.7±0.3)△	3.05±0.10 (0.77±0.03)
	Untreated	10	762±49 (117±9)	11.1±0.4 (2.6±0.1)	16.7±0.7 (3.9±0.2)	294±25 (69±7)	41.2±1.9 (9.9±0.4)△	3.01±0.15 (0.70±0.03)
Female	Control	10	548±28 (210±12)	13.4±0.6 (5.1±0.2)	15.6±1.4 (5.9±0.5)	274±16 (105±9)	65.1±1.7 (25.0±0.9)	
	100	10	679±45* (275±19)**	12.6±0.5 (5.0±0.2)	15.0±1.1 (6.1±0.6)	252±21 (102±9)	58.5±2.7 (23.7±1.0)	
	500	8	690±58* (258±20)	12.7±0.7 (4.8±0.2)	15.1±1.3 (5.6±0.4)	287±28 (108±10)	58.9±3.7 (22.2±1.5)	
	2500	10	1598±99** (614±32)	12.8±0.7 (4.9±0.2)	14.3±0.7 (5.5±0.2)	268±20 (103±9)	65.7±2.5 (25.3±0.8)	
	Untreated	10	563±26 (225±10)	11.9±0.4 (4.8±0.1)	14.0±0.7 (5.6±0.4)	231±22 (91±7)	61.1±2.4 (24.4±0.8)	

Remarks.

Mean ± standard error are represented.

(): Relative organ weight(per 100 g of body weight).

*, **: Significant increase at* 0.05>P>0.01 and** 0.01>P as compared with control.

△, △△: Significant decrease at△ 0.05>P>0.01 and△△ 0.01>P as compared with control.

ット値, ならびに C 群のヘモグロビン量に有意の減少が見られた。

一方, 白血球百分比では, A 群のと無処置群に, 好酸球の減少と桿状核好中球の有意の増加が, また無処置群にのみ, 単球の減少が見られた。

3. 血漿の生化学的検査

各種酵素関係では, A 群で GPT が, また無処置群で GOT が, いずれも減少した。それ以外に変動は認められなかった。蛋白質含量は C 群の雌で減少を, アルブミンは B 群の雌で増加を, グロブリンは B および C 群の雌で減少を示した。A/G 比は B 群の雌で有意に増加した。コレステロールはいずれの群でも変化がなかった。糖は A 群の雄で減少を, 尿素窒素は無処置群の雌で増加を示した。

電解質のうち, K⁺ は A 群の雄で, Ca⁺⁺ は C 群の雌で減少を示した。それ以外のものには変化が認められなかった。

4. 尿検査

尿量と尿比重においては, とくに変化はみられない。尿の pH は, いずれの群でも, 性別にかかわら

ず, 6 を示す個体がほとんどすべてであった。糖, ケトン体, 潜血反応およびビリルビンは, いずれの群においても陰性であった。

5. 剖検所見

肝には瘀血が起こり, 肝小葉が不明瞭となったもの, また腎には混濁腫張と表面顆粒状を呈するものが, 投与量に関係なく散見された。脾では雌雄ともに A 群で, 他群より表面全体にわたり黒色でやや腫大しているように見えた。胸腔および腹腔のその他の臓器には, いずれの群でも, とくに異常は認められなかった。

6. 臓器重量

雄について各臓器の絶対重量を見ると, 脳は B 群で, 脾は A 群で増加を示した。また下垂体は B および C 群で, 副腎は A 群でのみ, 有意の減少を示した。体重比では, 肺で B 群に, 肝および脾で A 群に増加が, 副腎で A 群および無処置群に減少が見られた。絶対重量と体重比のいずれもが増加したのは A 群の脾であり, 減少したのは, A 群の副腎であった。

一方、雌は雄よりも、絶対重量の変化が少ない。脾では、A, B, C の三群で、投与量に比例して有意に増加した。体重比では、肝が B 群で、脾が A および C 群で増加を示した。従って絶対重量、体重比ともに増加を示したものは、A および C 群の脾であった。

7. 組織学的所見

検体の投与量増加に伴った主変化として、肝においては A 群で、肝細胞が軽度の萎縮傾向を示し、原形質の構造に鮮明さを欠く例が見られた (Fig. 3)。腎では A 群の一部で、糸球体の係蹄上皮細胞が萎縮しているもの (Fig. 4)、また尿細管上皮細胞に黄褐色の色素顆粒を含むものがあつた (Fig. 5)。

一方、脾では A 群で、沱胞の形態が不鮮明で、胚中心も明らかでないものや、黄褐色の色素を含む組織球性の細胞が静脈洞に散在するもの (Fig. 6) が見られた。なお血量はいくらも多く、鉄反応陽性は顕著であつた。肺や骨髓その他の臓器については、とくに異常と思われる所見はなかつた。

以上は光学顕微鏡による所見である。電子顕微鏡による所見において、肝では各群ともに、核は円形または楕円形で、核質内に微細な染色質顆粒が散在するものが認められた。細胞質内には、層状配列をなす粗面小胞体のみられた。滑面小胞体の増減はみられず、正常な形態を示した (Fig. 7)。対照群にも、投与群にも、その他に異常と思われる微細構造は認められなかつた。腎と膀胱においては、各群ともに微細構造の変化は認められなかつた (Fig. 8)。

考 察

今回行われたラットでの慢性毒性試験において、投与用量は 2500, 500 および 100 mg/kg (それぞれ A, B, C 群と呼ぶ) である。このうち 2500 mg/kg は、技術的・物理的に強制経口投与し得る最高量であつた。いずれの用量においても、体重変化、飼料摂取量を始めとする一般状態においては、対照群との間に差が見られなかつた。途中死亡した B 群の雌 2 匹では、投与直後に鼻腔より検体が漏出して、喘鳴が見られ、その翌朝とも食いの形で死亡が発見されたものである。

これらの例で、死亡前日までの一般状態および体重には変化がなかつたことから、死因は投与の誤りによるものであり、薬物投与によるものではない。

血液学的所見では、雌・雄ともに A 群で白血球数の増加と赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロ

ビン量の有意の減少が示された。これは病理解剖時に測定した脾の重量の増加と相待って、造血機能への影響があつたことを示唆するものである。

血液の生化学的所見および尿検査所見では、本検体により起こされたと考えられる病的所見は得られなかつた。病理組織学的には、最高量投与の A 群において、腎の糸球体の係蹄上皮細胞の軽度の萎縮と、脾に色素の沈着を認めた以外に、他の臓器にはとくに異常が見られなかつた。これは伊藤ら [3] がマウスを用いて 6 カ月間、発癌性および慢性毒性について行った試験の成績によく似ている。また電顕像においても、肝、腎および膀胱に異常は認められなかつた。

TAS の主剤は caprylohydroxamic acid である。その母体の hydroxylamine については、塩素酸カリ、アセトアニリド、ニトロベンゼンなどと同様に、大量投与すれば、メトヘモグロビン血症を起こすことが知られている。すなわち Yamamoto ら [8] は、hydroxylamine およびその誘導体をマウスに長期間投与した場合に、赤血球数の減少、白血球数の増加と脾の肥大が起こることを報告している。また北川ら [4] は、decanohydroxamic acid をラットに 3 カ月間連続投与した場合、赤血球数の減少と白血球数の増加の傾向があることを認めている。これは今回の実験における所見と一致するものである。このように caprylohydroxamic acid を含めて、hydroxylamine またはその誘導体の大量投与で、造血機能になんらかの影響が出現することは否めない。

結 論

ラットを用いて、Tasclin の経口投与による 13 週間の慢性毒性試験を行った。投与量は、連日投与し得る最大量 2500 mg/kg のほか、500 および 100 mg/kg とし、対照群および無処置群を設けた。

1. 動物の一般状態については、2500 mg/kg 群に行動の緩慢が見られた。それ以外には体重変化、飼料摂取量など、いずれの群においても異常はみられなかつた。途中死亡した 500 mg/kg 群の雌 2 匹は、投与の誤りが死因であつた。

2. 血液学的検査においては、性別にかかわらず、2500 mg/kg 群で赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量が有意の減少を示し、白血球数は増加を示した。

3. 剖検時に各臓器の重量を測定したところ、雌・雄とも 2500 mg/kg 群で、脾の絶対重量および体重

比の増加が認められた。

4. 組織形態学的には、光顕的検索において、2500 mg/kg 群の腎で糸球体の係蹄上皮細胞の軽度の萎縮を、脾で血色素の沈着を認めた。電顕的検索においては、特記すべき所見が得られなかった。

文 献

- [1] Dang, H. C., and Visek, W. J. (1960). Effect of urease infection on body weights of growing rats and chicks. *Pros. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, **105**, 164-167.
- [2] Hase, J., Kobayashi, K., and Uehara, K. (1962). Specific inhibition of urease by hydroxamic acid. *Biochem. Biophys. Acta.*, **65**, 380-383.
- [3] 伊藤洋平・木村邦夫・佐久間文江 (1972). 第74回日本獣医学会講演 (昭和47年8月).
- [4] 北川晴雄・吉田祥一・阿部美津・福田芳郎 (1965). Decanohydroxamic acid の薬理学的研究. IV. 経口亜急性毒性について. *薬学雑誌*, **85**, 1012-1016.
- [5] Kornegay, E. T., Miller, E. R., Ullrey, D. E., and Hoffer, J. A. (1964). Effect of urease immunization of growing pigs upon performance and blood and intestinal ureolysis. *Anim. Sci.*, **23**, 688-693.
- [6] 豊川裕之 (1972). 消化管における抗菌性動因と urease 免疫. *医学のあゆみ*, **60**, 341-346.
- [7] Visek, W. J. (1969). In *Proceedings of the Symposium on the Use of Drugs in Animal Feeds*. National Academy of Science, Washington, D.C., 135-142.
- [8] Yamamoto, R. S., Weisberger, E. K., and Korgis, J. (1967). Chronic administration of hydroxylamine and derivatives in mice. *Pros. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, **124**, 1217-1220.

Explanation of Figures

All the photomicrographs were taken from sections stained with hematoxylin and eosin for light-microscopy, and uranyl acetate and lead acetate for electron-microscopy. The magnification is $\times 280$ for Figs. 3-6, and $\times 10,000$ for Figs. 7 and 8.

Fig. 3. Slightly atrophic hepatic cells in a male rat of the group treated with 2500 mg/kg.

Fig. 4. Slightly atrophic glomerulus in the kidney of a female rat of the group treated with 2500 mg/kg.

Fig. 5. Yellowish brown pigment in the epithelium

of uriniferous tubules in a male rat of the group treated with 2500 mg/kg.

Fig. 6. Slightly atrophic white pulp and yellowish brown pigment in the spleen of a female rat of the group treated with 2500 mg/kg.

Fig. 7. No pathological changes can be seen in the fine structure of the liver of a rat of the group treated with 2500 mg/kg.

Fig. 8. No pathological changes can be seen in the fine structure of the kidney of a rat of the group treated with 2500 mg/kg.

