



表1 週間薬物摂取量平均 (マウス)

投与計算 量群		150mg /kg/day	50mg "	15mg "	5 mg "
11/15	♂	99.8	49.8	15.1	4.8
	♀	104.2	40.4	14.8	5.0
11/25	♂	157.0	49.6	14.5	5.0
	♀	161.1	49.1	14.3	5.2
12/2	♂	143.6	50.6	15.3	4.6
	♀	157.1	47.6	14.5	4.9
12/9	♂	147.7	45.8	14.9	5.2
	♀	146.7	45.4	14.7	4.8
12/16	♂	143.7	47.3	13.5	5.1
	♀	142.0	42.4	13.7	5.3
12/22	♂	163.9	46.8	13.3	5.0
	♀	157.4	46.1	12.9	5.2
12/29	♂	142.4	44.5	13.3	4.6
	♀	141.7	43.9	14.1	4.8
1/5	♂	154.2	47.8	13.6	5.0
	♀	154.1	45.7	14.2	5.1
1/12	♂	156.6	53.4	13.9	4.9
	♀	151.3	49.4	13.7	5.1
1/19	♂	141.6	49.1	14.0	4.9
	♀	131.8	54.4	13.3	5.2
1/26	♂	141.9	50.7	14.1	4.9
	♀	144.6	47.3	14.2	5.1
2/2	♂	136.8	44.9	16.1	4.9
	♀	136.4	45.3	14.4	5.0
平均	♂	143.4	48.3	14.3	4.8
	♀	144.0	46.4	14.0	5.0
総平均		143.7	47.4	14.1	4.9
投与計算 量に対する 割合	%	95.8	94.8	94.0	98

表2 週間薬物摂取量平均 (ラット)

投与計算 量群		300mg /kg/day	100mg "	30mg "	10mg "
11/15	♂	236.9	79.5	28.3	7.9
	♀	258.4	96.0	29.2	8.7
11/25	♂	260.3	73.5	29.6	8.6
	♀	243.5	94.2	28.9	9.6
12/2	♂	251.4	83.8	28.1	9.2
	♀	259.3	102.2	29.4	9.0
12/9	♂	255.0	85.8	30.9	9.3
	♀	293.9	115.4	30.4	10.4
12/16	♂	246.2	97.0	28.4	9.9
	♀	253.1	87.6	28.6	9.3
12/22	♂	243.5	99.2	29.7	10.5
	♀	232.6	82.9	27.5	9.2
12/29	♂	277.9	97.3	30.1	10.1
	♀	233.1	86.8	28.1	9.7
1/5	♂	239.5	102.1	30.0	10.2
	♀	245.3	90.6	27.1	9.8
1/12	♂	272.5	105.6	30.1	10.9
	♀	256.4	93.9	28.7	9.7
1/19	♂	260.4	104.0	31.8	10.4
	♀	256.9	88.0	27.2	9.0
1/26	♂	261.3	110.8	30.3	10.0
	♀	257.4	91.5	29.0	10.0
2/2	♂	253.0	100.3	29.2	10.2
	♀	251.9	91.1	28.5	9.1
平均	♂	254.8	94.9	29.7	9.7
	♀	253.5	93.4	28.6	9.4
総平均		254.2	94.2	29.1	9.4
投与計算 量に対する 割合	%	84.7	94.2	97.0	94.0

率が低くなっている。

マウスでは5mg, および15mg群では対照群に比べて差はない。しかし50mg, および150mg群では増加率が低く、150mg群では、オルトラン投与35~40日で急激に体重が減少し、以後若干回復するが、最終的には総体重で実験開始時より終了時が下回っている。

これらの関係を明瞭にするために実験開始時の各動物群の総体重と終了時の総体重との増加比をラットについて表3に、マウスについて表4にしめた。

ラット、マウスとも雄に比して雌の方が対照群も含

めて体重増加率は低い。

ラット雄では開始時に比べて終了時の体重が、対照群で3.93倍、10mgおよび30mg群ではそれぞれ3.09、3.01倍と対照と比べて有意差は認められない。対照群の3.93倍は高いようにみえるが、開始時の総体重を他の2者と比較すると、対照群は861gで、後の2者はそれぞれ1033gおよび1065gでかなり多い。そのため倍率が高くなっているものと考えられる。100mg以上の群では2.61および2.96倍と若干低い。

雌についてもほぼ同様のことがいえる。

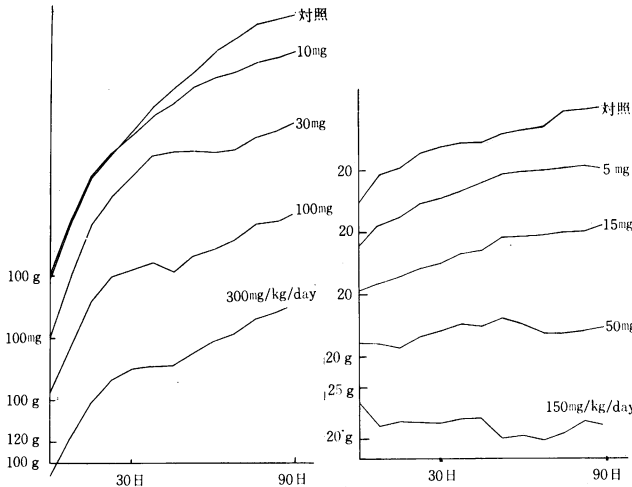


図1 ラット♂体重増加平均

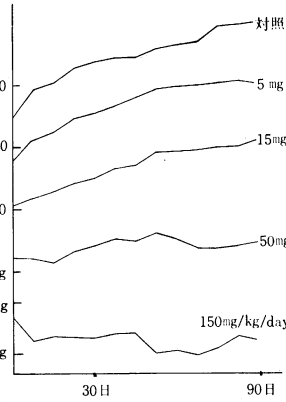


図3 マウス♂体重増加平均

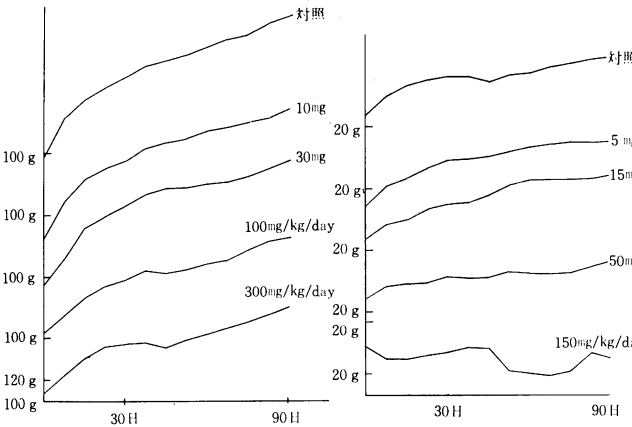


図2 ラット♀体重増加平均

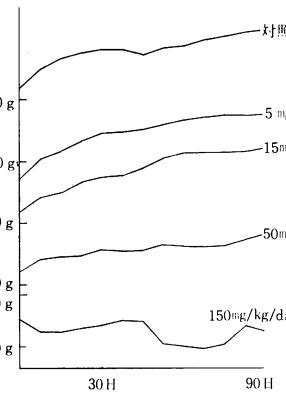


図4 マウス♀体重増加平均

マウスについてもラットと同様な傾向がみられ、雄では対照群の1.29倍に対して、5mgおよび15mg群では1.36および1.29倍と差がなく、50mg群では1.18倍と若干低下し、150mg群では0.96倍と逆に低くなっている。雌についても雄と同様な傾向がみられる。

3 臓器重量と体重比

組織病理に供した動物について肝、脾、腎重量の体重比を測定した。結果については省略するが、ラット、マウスとも対照群と比較して明瞭な相関は得られなかったが、ラット腎、マウス肝および腎では多量投与群がや、大きい値をしめした。しかし必ずしもオルトラン投与量と比例的な傾向はなく、小動物の個体差あるいは臓器の微少性と考えあわせると有意なものと考えすることは出来ない。

4 血液検査結果

飼育終了動物の半数について血液試験を行なった。結果をラットについては表5に、またマウスについて表6にしめた。

血液像についてはラット、マウスでも対照群とオルトラン投与群との間に有意な相関はない。リンパ球が

表3 ラット体重増加率

投与群	性別	開始時総体重(10匹)	終了時総体重	倍率*	対照群倍率との差
対照群	♂	861	3,385	3.93	
	♀	966	2,297	2.37	
10mg/kg/day	♂	1,033	3,194	3.09	-0.84
	♀	808	2,017	2.49	+0.12
30mg/kg/day	♂	1,065	3,197	3.01	-0.92
	♀	967	2,123	2.19	-0.18
100mg/kg/day	♂	1,074	2,807	2.61	-1.32
	♀	917	1,983	2.16	-0.12
300mg/kg/day	♂	849	2,524	2.97	-0.96
	♀	1,056	1,897	1.79	-0.57

\* 小数3位以下4捨5入

表4 マウス体重増加率

投与群	性別	開始時総体重(10)**	終了時総体重	倍率*	対照群倍率との差
対照群	♂	214.9	278.4	1.29	
	♀	174.4	262.1	1.50	
5mg/kg/day	♂	182.5	249.8	1.36	+0.07
	♀	128.4	247.4	1.36	-0.14
15mg/kg/day	♂	213.7	275.5	1.29	±0
	♀	182.9	264.2	1.44	-0.06
50mg/kg/day	♂	213.2	251.6	1.18	-0.11
	♀	212.9	229.7	1.08	-0.42
150mg/kg/day	♂	225.2	215.4	0.96	-0.33
	♀	236.8	202.9	0.86	-0.64

\* 小数3位以下4捨5入。

\*\* 総体重は一群10匹の総体重。

対照群も含めて「ひと」より異常に高いが、当研究所における同系正常ラットおよびマウスについての数値はいずれの場合もこの程度の値をしめすので特に異常であるとはいえない。

ラットのGOT、GPTあるいはAL-Pなども「ひと」と比較すると高い値をしめす。しかし、対照群に比較して有意差はない。GOTについては300mg群がや、低値をしめしているが、病理試験の結果からみると「ひと」の場合の逆の関係になり、それがどのような生理的意味をもつか不明である。

ラットの血清コリンエステラーゼでは対照群も含めて非常に低値であるが、オルトラン投与量と比例的な関係はない。マウスでは対照群に比較して50mg以上投与群ではわずかに低値をしめしている。

表5 血液検査結果(ラット)

投与群	性別	血液像 (%)					コリンエステラーゼ	GOT	GPT	ALP
		Eos	St	Seg	Ly	Mon				
300 mg /kg/day	♂		2	13	84	1	0.09	92.5	18	28.6
	"		1	10	87	2	0.12	87	11.5	22.5
	"	1	1	6	89	3	0.10	87.1	19	25.2
	"			12	82	5	0.16	92.5	13	37.1
	"		1	11	85	3	0.14	90.6	17.1	28.7
	♀	1		18	79	2	0.24	93.5	20.5	26.5
	"			20	78	2	0.33	92.5	19.5	25.8
	"	2		14	84		0.19	82.5	14	22.5
	"	4		6	87	3	0.31	114	18	23.5
"	2		11	85	2	0.27	96	17	23.5	
100 mg /kg/day	♂			30	70		0.19	110	27.5	38.9
	"	1	2	29	63	5	0.10	102	36	40.8
	"		1	21	72	6	0.12	171	28.5	25.6
	"	3		20	75	2	0.15	119	34.5	38.3
	"	1	1	23	73	2	0.12	106	36.3	30.4
	♀		4	14	74	8	0.28	220	60	25.3
	"			38	61	1	0.24	138.5	43.5	38.3
	"	2		23	73	2	0.29	155	32	29.9
	"	2		34	64	2	0.45	102	39	25.8
"			27	68	3	0.32	120	33	28.4	
30 mg /kg/day	♂	1	2	27	69	1	0.15	130.5	33	37.7
	"	2		20	74	4	0.16	110	51.5	38.6
	"			32	63	5	0.13	112	20	27.8
	"	1		34	64	1	0.19	108	40.5	25.2
	"		1	26	70	3	0.16	116	38	37.5
	♀	1	1	34	62	2	0.31	68.5	37.5	29.9
	"	1	1	21	70	7	0.24	112	33	28.1
	"	2		28	67	3	0.62	94.5	42	23
	"	1		31	65	3	0.29	116	32	23
"					3	0.22	103	36	25.5	
10 mg /kg/day	♂	1	1	24	70	4	0.13	138.5	36	25.3
	"	2		8	86	4	0.15	139	45.5	27.5
	"	3		31	65		0.09	107.5	36.5	35.5
	"	3		18	76	3	0.10	122	36	31.5
	"	2	1	23	72	2	0.12	124	37	27.4
	♀	3	1	20	76		0.31	124	39.5	36.5
	"	1	2	37	59	1	0.27	121	36.5	32.5
	"	3		15	82		0.28	137	36	27.4
	"	1	2	21	75	1	0.27	146	37	22.2
"	2		24	71	3	0.23	135	32.5	24.3	
対照群	♂	2		21	75	2	0.12	111.5	36	24.0
	"	1		16	81	2	0.12	154.5	41.5	22.7
	"	5	2	24	66	3	0.10	103	31.5	29.5
	"	1	2	30	66	1	0.14	136.5	42	27.9
	"	3		27	68	2	0.23	120	37.5	28.6
	♀	9	2	21	63	5	0.28	113	36	19.2
	"	8	1	27	61	3	0.23	107	27.5	39.2
	"		6	22	68	4	0.21	95	27.5	20.8
	"	4	1	28	66	1	0.27	116	27.5	26.5
"	2		25	72	1	0.18	125	30	27.7	

4 組織病理試験

4-1 マウス肺

本実験においてマウスの肺にみられた病的所見は、次の6つに大別することが出来る。

i) 主気管支壁のリンパ節腫張、およびリンパ球の

粘膜直下への浸潤像。

ii) 中小気管支壁のリンパ球浸潤、気管支上皮の増生像。

iii) 肺胞壁肥厚を主体とする肺炎。

iv) 肺胞内出血。

表6 血液検査結果 (マウス)

投与群	性別	血液像 (%)					コリンエステラーゼ	GOT	GPT	ALP
		Eos	St	Sog	Ly	Mon				
150 mg /kg/day	♂	7	1.5	25	60.5	6				
	"	3	1.5	11	80	4.5	1.15			
	"	1	2	22	72	3	0.83			
	"	3		18	72	7	0.96			
	"	2	1	28	65	4	1.24			
	♀	3	1	14	73	9	1.16			
	"		1	16.5	80	2.5			17.5	
	"	3.5	0.5	13	76	7	1.10			
	"	2	2	16	70	10	1.18		13	
	"	1		24	71	4				
50 mg /kg/day	♂	5.5	1.5	12	76	5			20.5	
	"		3	24	67	7	1.19		9.5	
	"	2	5	26	55	12	1.36			
	"		1	28	65	6	1.30			
	"	1		20	73	6			11.3	
	♀	2	1.5	2	94	2			11.8	
	"	1		20	76	3	1.23		11.3	
	"	3	1	14	74	8	1.06		15.0	
	"	2		23	70	5				
	"	2		22	72	4				
15 mg /kg/day	♂	2.5		23.5	69.5	4.5	1.07		8.2	
	"	4	0.5	8	79.5	8	1.24		10.7	
	"	4	1	10	78.5	6.5	1.26		8.7	
	"	7		17	69	7	1.33		9.3	
	"	2	3	18	72	5				
	♀	3.5		9.5	82.5	4.5	1.14			
	"	4	3	12	79	2	1.49		8.1	
	"	4	3	17	72	4	1.48		7.9	
	"	2	1	9	81	7	1.32			
	"	2		13	83	2	1.04			
5 mg /kg/day	♂	3	2	34	59	2	1.37			
	"	3	7	32	54	4	1.42		7.3	
	"	3	4	21	68	4	1.51		7.9	
	"	2.5	1.5	17.5	76	2.5	1.34			
	"	2		17	75	6	1.01			
	♀	2	1	9	78	8	1.31			
	"	1		11	84	3	1.49			
	"			16	84		1.26		11.0	
	"	2		15	79	4	1.38		8.7	
	"		2	24	69	5	1.21			
対照群	♂	1		26	88	5	1.29		7.6	
	"			7	92	1	1.32		6.7	
	"	2		12	83	3	1.21		8.6	
	"	7	1	12	77	3	1.24		5.6	
	"		3	24	71	2	1.46			
	♀		1	13	86		1.41		10.5	
	"	3	1.5	8.5	85	1.5	1.12			
	"		2	12	83	3	1.35			
	"	3		11	80	6	1.26		6.1	
	"	1	2	19	71	7	1.46			

v) 著明な好中球浸潤をともなう気管支肺炎。

vi) 動静脈外膜の水腫。

以上の各所見は単独に、あるいは合併してみられるが、Vの気管支肺炎の例はその他に著明な気管支壁のリンパ球浸潤と気管支上皮、肺胞上皮の増生、脱落像

を伴っており、おそらくウイルス性肺炎の経過中に二次的な細菌感染を合併したものと考えられる。これら肺の各病変の強さはオルトラン投与量に比例せず、対照群にも強くみられることから、冬期飼育中におこった感染症と考えられる。

4-2 マウス肝臓

肝臓にみられた病的所見は次の3つに大別出来る。

- i) 肝細胞の肥大, 肝細胞索配列のみだれ。
- ii) 肝細胞の大きさ, 大小不同, 形の不同, 核の大小不同, 核の変形。
- iii) 限局性リンパ球浸潤像

以上の所見のうち i, ii, はオルトラン投与量と所見の強さが比例しており, その細目については表7に示す。

4-3 マウス腎臓

腎臓にみられる病的所見は, 皮質内に散在する小嚢胞, あるいは尿細管の嚢状の拡張像と皮質の小血管周囲, あるいは乳頭部の腎盂粘膜直下にみられる限局性のリンパ球浸潤像である。これらの所見は本実験のほぼ全例にみとめられ, またその病変の強さは薬剤投与量に関係なく, 対照群にもみとめられる変化である。

4-4 マウス心臓

実験全例にまったく病的変化をみとめなかった。

4-5 マウス脾臓

数例に脾リンパ濾胞の増生による脾腫大をみとめるものがあるが, 肺の感染巣の強いリンパ球浸潤像と対照して考えるべきで, オルトラン投与による反応像とは考えがたい。

以上マウス実験群にみられる所見としては肝の病変をまずあげたい。肝臓にみられる変化は表7に示したごとくそのうちのいくつかは, 薬物投与量に比例する。しかも同一実験のラットの肝所見に比してその程度は強い。即ち肝細胞の肥大, 細胞索配列のみだれ, 細胞および核の大小不同性の増大など一連の所見がみられる。これが多くの中毒性薬剤にみられる肝の変性, 壊死に併なう単純な修復像であるか, あるいは本実験薬剤の肝障害がはじめから増殖性の如き変化を主体として来ているかは言及することが難しく, この点更に検討を要する。(追記参照)

他の臓器の病変として薬物投与によると考えられるものはなく, いづれも対照群にみられる変化である。

4-6 ラット肺

ラットの肺にみられた病的所見は次の4つである。

- i) 主気管支壁のリンパ節腫張, およびリンパ球の粘膜層内への浸潤像。
- ii) 中小気管支壁のリンパ球浸潤, 気管支上皮の増生像。
- iii) 肺胞壁肥厚を主体とする肺炎。
- iv) 静脈外膜の強い水腫とリンパ球浸潤。

以上の所見は単独にあるいは合併してみられるが, その病変の強さはオルトラン投与量とかわりなく, また対照群にも同様の病変をみとめるところから, おそらくマウス同様に感染症と考えられ, (i)(ii)(iii)の所見から一応ウイルス性感染症を考えることが出来る。

4-7 ラット肝臓

ラット肝の病変は軽微である。オルトラン大量投与群(300mg/kg/day)には肝小葉中心帯の肝細胞の粗糙化が目立つが, 肝細胞の肥大増生にともなう索配列の異常, 細胞分裂像など組織変化はみとめられない。

また小限局性のリンパ球浸潤巣を随所にもみとめるが, これは対照群にもみとめられるものであって, 薬剤投与による反応像とは考えられない。

4-8 ラット腎臓

300mg投与群にのみ腎尿細管上皮の腫張, 上皮内に硝子滴, および尿細管内にエオジン濃染し, または弱塩基性の色調をもつ均一な物質が貯溜している部分のみとめる。ただし, ネフローゼなどにみられる硝子滴変性と言うには軽微な変化である。また随所にリンパ球浸潤をみとめる。

4-9 ラット心臓

著変をみとめない。

4-10 ラット脾

数例に強いリンパ濾胞の増生による脾の腫大, また数例に脾洞内細胞内細胞の増加(リンパ球)による脾腫大をみとめるが, これらはオルトラン投与量の多小に比例せず, むしろ肺の感染症に対応しておこった反応性増生像と考えたい。

表7 マウス病理試験結果 肝臓における病的所見例数

病理所見	150mg /kg/day		50 mg		15 mg		5 mg		対 照 群	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1. 肝細胞索の配列異常	5%	5%	3%	1%	0	0	0	0	0	0
2. 中心帯細胞の細胞質粗糙	1%	0	1%	0	0	0	0	0	0	0
3. 肝細胞の大小不同が著明	5%	5%	3%	1%	0	0	0	0	0	0
4. 核の大小不同変形が著明	5%	5%	3%	3%	0	0	0	0	0	0
5. 肝細胞分裂像	1/5	1/5	0	0	0	0	0	0	0	0
6. 限局性リンパ球浸潤	0	5%	5%	5%	1%	3%				

## 4-11 ラット腸

ほぼ全例に腸壁のリンパ節の腫張をみとめている。組織学的にはこの腫張は単なるリンパ濾胞の腫張にとどまらず腸粘膜層内への強いリンパ球浸潤をみている。ただこの所見は対照群にも強くみとめられる変化である。

ラット群にみられる所見の要約としては前述のごとくオルトラン投与量 300mg群の肝の細胞質粗粒化、腎尿管上皮の硝子滴変性、および肺のウイルス性感染、全身各臓器にみられたリンパ節腫張とリンパ球浸潤像である。これら所見のうち肝のそれは薬物投与量の多い群にみとめられる所見であるが、この変化は種々の条件下でおこりうるものである。腎尿管の硝子滴変性像は薬物量に比例するかにみえるが、この硝子滴変性は種々の熱性疾患などであらわれるため、本実験の場合薬物投与と肺感染症の二次的障害とが重なりあった結果と考えられる。

## 結 語

オルトランのラットおよびマウスに対する90日間連続投与試験の結果を要約すると次の様に考えることが出来る。

ラットでは30mg/kg/day 以上の投与群で体重の増加が抑制され、マウスでは50mg/kg/day以上の群で抑制される。また明瞭ではないが、体重増加を抑制される動物群で臓器重量体重比は対照群に比して若干高い数値をしめしている。血液検査の結果ではマウスのオルトラン多量投与群でコリンエステラーゼ活性が対照に比べて若干低値を与える。

組織病理試験でマウスでは50mg/kg/day以上で投与量に比例して肝においては肝細胞の肥大、肝細胞索配列のみだれ、核の変形などがみられ、また腎では皮質内の小嚢胞あるいは尿管の拡張像がみられる。

ラットについてはマウスに比して軽微であるが 300 mg/kg/day投与群で肝小葉中心帯の肝細胞の粗粒化がみられ、また腎尿管上皮の腫張、上皮内の硝子滴などがみられる。

以上のことから本亜急性毒性試験の結果、機械的に毒性を判断すると一応最大安全量15mg/kg/day 最小確実中毒量は50mg/kg/day と考えることが出来る。

本実験について試料の呈供と研究費を御負担頂いた北興化学工業株式会社に謝意を表す。

(追記) マウスの肝における肝細胞の肥大、索配列のみだれなどの病変について本実験後新潟大学医学部公衆衛生学教室における、マウスの6ヶ月飼育による毒性試験の結果は、肝臓にみられる所見は、増殖性病変ではなく、細胞障害の再生現象として理解するのが妥当と

の結論が出されている。

## Studies on the Sub-acute Toxicity of a New Pesticide, O,S-dimethyl-N-acetyl phosphoramidothioate.

Syozo Nakaya, Masayoshi Ueda,  
Masaharu Kitayama  
Miyo Shibuya (Hokkaido Eisei Gakuin)

A new pesticide, O, S-dimethyl N-acetyl phosphoramidothioate (ORTHO12,420) was given orally for 90 days to Wister strain rats and DD strain mice in order to test its sub-acute toxicity. Four different daily doses of the pesticide were administered; 300, 100, 30, and 10 mg/kg/day on rats, and 150, 50, 15, and 5 mg/kg/day on mice.

From the results of the observation during feeding and the hematologic and histologic examinations carried out after the termination of the experiment, the sub toxicity of ORTHO 12,420 was summarized as the followings.

1) Pathologic findings possibly due to the pesticide were observed most markedly in the liver of mice. These findings were conspicuous in the 150 and 50mg/kg/day groups but were not observed in the 15mg/kg/day or below groups.

2) No significant difference was observed between animals of the treated and the control groups in the findings of the other organs such as the kidney, the heart, the spleen, the adrenal glands and the lungs.

3) Thus the sub-chronic toxicity of ORTHO 12,420 for rats and mice was concluded as follows: the maximum safe dose was 15mg/kg/day, some toxic effect were observed at a dose of 50mg/kg/day and definite toxicity was noticed at a dose of 150mg/kg/day.