

重度の場合には肝での超低比重リポ蛋白の産生も亢進するため高トリグリセライド血症を招来することが知られている⁸⁾。また、腎機能が障害されると糸球体濾過率が低下するため血中のリン値が増加し、電解質のバランスに影響を及ぼすことが知られている。

剖検所見では、80 mg/kg 投与群の計画殺動物において十二指腸の腔拡張および盲腸の膨満が雌雄とも全例に認められた。また、試験途中で死亡した雄 1 例では、水溶性の消化管内容物が観察された。40 mg/kg 投与群では、雌雄とも全例に十二指腸の腔拡張および盲腸の膨満が観察された。これらの変化は、いずれも被験物質投与の影響を反映する所見であり、CCA の構成成分であるクロム、銅およびヒ素の毒作用^{5,7)}に起因するものと考えられ、CCA の消化器系への影響が示唆された。

臓器重量では、80 mg/kg 投与群では、雄において胸腺、前立腺および精囊・凝固腺の重量が減少し、肺、肝臓および腎臓の重量が増加した。一方、雌では脳、下垂体および胸腺の重量が減少し、肝臓および腎臓の重量がともに増加した。40 mg/kg 投与群では、雄において胸腺重量の減少と肺重量の増加が認められ、雌では脳、下垂体および胸腺の重量減少ならびに肝臓と腎臓の重量増加が認められた。8 mg/kg 投与群では、雌において胸腺の重量が減少したが、雄では有意な変化は認められなかった。これらの変化のうち、肝重量の増加はおそらくヒ素の作用により、腎重量増加についてはクロムの毒性作用⁶⁾に起因するものと推測した。一方、脳重量および胸腺重量の減少については CCA の神経・免疫系への影響を反映する所見と考えられた。その他の臓器重量変動に関しては体重増加

抑制に伴う二次的変化かあるいは炎症性変化を反映する所見と推察した。

病理組織学的検査では、80 mg/kg 投与群において雌雄とも前胃粘膜角化亢進、十二指腸粘膜上皮過形成、空・回腸粘膜上皮過形成、直腸粘膜杯細胞肥大、腎臓近位尿管上皮褐色色素沈着および腸管膜リンパ節洞内血液滞留が高頻度に観察された。また、雌では全例にびまん性肝細胞肥大が認められた。これらの組織学的変化は、概ね前述の剖検所見あるいは臓器重量変動と一致し、CCA 投与に起因する変化と考えられた。

肝臓の酸化ストレスの測定では、80 mg/kg 投与群の雌において DNA への酸化ストレスの産物である 8-ヒドロキシグアノシン (8-OHdG) の増加が認められ、CCA の酸化ストレス産生能が示唆された。ただし、確実な結論を得るためには今後の幅広い研究成果が待たれる。

一方、肝臓におけるメタロチオネイン (金属結合蛋白) の遺伝子解析では、80 mg/kg 投与群において雌雄とも同遺伝子発現量 (mRNA 量) が低下した。しかし、同変化の毒性学的意味は不明である。

E. 結論

本実験条件下では、CCA をラットに反復経口投与した場合、血液、肝臓、腎臓および消化管に対し毒性を発現するものと結論された。また、CCA は神経・免疫系にも影響を及ぼす可能性が示唆された。

F. 引用文献

- 1) Penha J, Catilu V, and Tolaymat T: Generation, use, disposal, and management options for CCA-treated wood. Florida Center for Solid and

Hazardous Waste Management, Florida, USA, Report #98-1, pp. 1-54, 1998.

- 2) Odiott O and Roberts SM: Preliminary evaluation of the non-dietary hazard and exposure to children from contact with chromated copper arsenate (CCA)-treated wood playground structures and CCA-contaminated soil. FIFRA Scientific Advisory Panel (SAP), SAP Report #2001-12, pp. 1-63, 2001.
- 3) Aviado D, Dang W, Elkassabany N, Jakob W, Jensen J, Montague K, Mostaghimi S, Quick B, Shamin N, and Vaughan: Children's exposure to CCA-treated wood playground equipment and CCA-contaminated soil. In: FIFRA Scientific Advisory Panel Background Document, US EPA, pp.1-54, 2001.
- 4) McMahon TF and Chen J: Hazard identification and toxicology endpoint selection for inorganic arsenic and inorganic chromium. In: FIFRA Scientific Advisory Panel Background Document, US EPA, pp. 1-36, 2001.
- 5) Gwaltney-Brant SM: Heavy metals. In: Handbook of Toxicologic Pathology (Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, eds.), Academic Press, San Diego, pp. 701-733, 2002.
- 6) Goyer RA and Clarkson TW: Toxic effects of metals. In: Casarett & Doull's Toxicology (Klaassen CD, ed.), McGraw-Hill, New York, pp. 811-867, 2001.
- 7) Hostynek JJ, Hinz RS, Lorence CR,

Price M, and Guy RH: Metals and the skin. Critical Reviews in Toxicology, 23(2): 171-235, 1993.

- 8) 河合忠: 血液化学検査、異常値の出るメカニズム (河合忠・玄番昭夫・尾形稔編)、医学書院、東京、pp.79-133、1993.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1 Mortality - Cumulative death rates in male rats

Dose (mg/kg/day)	Week			
	1	2	3	4
0	0 ^a /10 ^b	0/10	0/10	0/10
8	0/10	0/10	0/10	0/10
40	0/10	0/10	0/10	0/10
80	1/10	1/10	1/10	1/10

^a: Cumulative number of animals found dead or killed *in extremis* during the treatment period.

^b: Effective number of animals at each week.

Table 2 Mortality - Cumulative death rates in female rats

Dose (mg/kg/day)	Week			
	1	2	3	4
0	0 ^a /10 ^b	0/10	0/10	0/10
8	0/10	0/10	0/10	0/10
40	0/10	0/10	0/10	0/10
80	0/10	0/10	0/10	0/10

^a: Cumulative number of animals found dead or killed *in extremis* during the treatment period.

^b: Effective number of animals at each week.

Table 3 General clinical observation - Incidence of signs in male rats

Clinical signs	Dose (mg/kg/day)	0	8	40	80
	Number of animals examined	10	10	10	10
No abnormalities detected		10	9	10	2
Consciousness/Nervous system:					
Sedation		0	0	0	5 *
Skin:					
Scab		0	1	0	0
Fur:					
Loss of fur		0	0	0	1
Abdominal region: Soiled fur		0	0	0	1
Mouth:					
Salivation		0	0	0	3

Significantly different from control: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 4 General clinical observation - Incidence of signs in female rats

Clinical signs	Dose (mg/kg/day)	0	8	40	80
	Number of animals examined	10	10	10	10
No abnormalities detected		7	9	4	3
Consciousness/Nervous system:					
Sedation		0	0	1	4 *
Skin:					
Scab		3	0	0	0
Fur:					
Loss of fur		0	1	1	3
Perioral region: Soiled fur		0	0	1	1
Abdominal and external genital region: Wetted/Soi		0	0	6 **	5 *
Mouth:					
Salivation		0	0	3	2

Significantly different from control: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 5 Body weight - Group mean values in male rats

Dose (mg/kg/day)		Week					(g)
		0 ^a	1	2	3	4	
0	Mean	177	220	257	284	302	
	S.D.	6	9	16	18	20	
	N	10	10	10	10	10	
8	Mean	177	221	259	286	304	
	S.D.	5	11	16	18	19	
	N	10	10	10	10	10	
40	Mean	178	214	250	270	280 *	
	S.D.	6	11	11	15	15	
	N	10	10	10	10	10	
80	Mean	177	198 **	233 **	256 **	265 **	
	S.D.	6	14	13	14	17	
	N	10	9	9	9	9	

^a: Week before initiation of treatment.

S.D.: Standard deviation.

N: Number of animals examined.

Significantly different from control: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 6 Body weight - Group mean values in female rats

Dose (mg/kg/day)		Week					(g)
		0 ^a	1	2	3	4	
0	Mean	137	154	174	188	198	
	S.D.	6	7	9	8	8	
	N	10	10	10	10	10	
8	Mean	137	156	177	192	201	
	S.D.	5	7	7	8	9	
	N	10	10	10	10	10	
40	Mean	137	156	180	193	203	
	S.D.	5	8	8	8	11	
	N	10	10	10	10	10	
80	Mean	137	148	171	189	199	
	S.D.	5	11	8	6	7	
	N	10	10	10	10	10	

^a: Week before initiation of treatment.

S.D.: Standard deviation.

N: Number of animals examined.

Table 7 Food consumption - Group mean values in male rats
(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)		Week				Average
		1	2	3	4	
0	Mean	16.9	19.5	19.1	19.5	18.8
	S.D.	1.1	1.4	1.4	1.1	
	N	5	5	5	5	
8	Mean	16.6	19.1	19.6	19.0	18.6
	S.D.	1.6	2.0	2.4	1.8	
	N	5	5	5	5	
40	Mean	12.3 **	16.8	18.8	16.3 *	16.1
	S.D.	1.0	1.3	1.4	1.4	
	N	5	5	5	5	
80	Mean	9.3 **	14.4 **	16.7	17.6	14.5
	S.D.	2.5	1.8	1.2	1.7	
	N	5	5	5	5	

S.D.: Standard deviation.

N: Number of cage.

Significantly different from control: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 8 Food consumption - Group mean values in female rats
(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)		Week				Average
		1	2	3	4	
0	Mean	14.0	14.5	14.8	14.9	14.6
	S.D.	0.7	0.6	0.9	0.6	
	N	5	5	5	5	
8	Mean	13.3	14.5	14.7	14.1	14.2
	S.D.	0.9	0.8	1.0	0.6	
	N	5	5	5	5	
40	Mean	11.1 **	13.4	14.1	14.2	13.2
	S.D.	0.7	0.8	0.8	0.9	
	N	5	5	5	5	
80	Mean	8.4 **	11.9 **	13.4	13.3	11.8
	S.D.	0.7	1.4	1.2	2.2	
	N	5	5	5	5	

S.D.: Standard deviation.

N: Number of cage.

Significantly different from control: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 9 Food efficiency - Group mean values in male rats

Dose (mg/kg/day)	Week				(%)
	1	2	3	4	Average
0	36.3	27.1	20.2	13.2	24.2
8	37.9	28.4	19.7	13.5	24.9
40	41.8	30.6	15.2	8.8	24.1
80	32.3	34.7	19.7	7.3	23.5

Food efficiency = (mean body weight gain from previous week/mean food consumption x 7) x 100

Table 10 Food efficiency - Group mean values in female rats

Dose (mg/kg/day)	Week				(%)
	1	2	3	4	Average
0	17.3	19.7	13.5	9.6	15.0
8	20.4	20.7	14.6	9.1	16.2
40	24.5	25.6	13.2	10.1	18.4
80	18.7	27.6	19.2	10.7	19.1

Food efficiency = (mean body weight gain from previous week/mean food consumption x 7) x 100

Ophthalmology - Incidence of findings in male rats

Table 11

Site & Lesion	Dose (mg/kg/day)				80			
	0	4	0 ^a	4	0 ^a	4	0 ^a	4
Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10
No abnormalities detected	10	10	10	10	10	10	10	8
Cornea: Opacity	0	0	0	0	0	0	0	1

^a: Week before initiation of treatment.

Table 12 Ophthalmology - Incidence of findings in female rats

Site & Lesion	Dose (mg/kg/day)				Number of animals examined
	0 ^a	4	0 ^a	8	
No abnormalities detected	10	10	10	9	10
Iris: Decrease in pupillary reaction to mydriatic	0	0	0	1	0
	10	10	10	10	10
	0 ^a	4	0 ^a	4	0 ^a
	10	10	10	10	10
	0 ^a	4	0 ^a	4	0 ^a
	10	10	10	10	10
	0 ^a	4	0 ^a	4	0 ^a
	10	10	10	10	10

^a: Week before initiation of treatment.

Key to Tables 13 and 14
Standard key to urinalysis data

Grades for glucose, bilirubin, ketones, occult blood, protein:

-	Negative
±	Trace
+	Slight
++	Moderate
+++	Severe
++++	Extreme

Urinary sediments:

Abnormal crystals Crystals of cholesterol, tyrosine, leucine, cystine or test substance, etc.

-	Nil
+	A few in some fields
++	A few in any field
+++	Many in any field

Appearance:

C	Colorless
PY	Pale yellow
Y	Yellow
YB	Yellow brown
B	Brown

Table 13 - 1
Urinalysis - Summary data in male rats
At 4 weeks of treatment

Dose (mg/kg/day)	Number of animals examined	Specific gravity Mean \pm S.D.	Glucose			Bilirubin			Ketones					
			-	\pm	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	
0	10	1.033 \pm 0.011	10					8	2			1	2	7
8	10	1.045 \pm 0.017	10					2	5	3	*	1	7	2
40	10	1.029 \pm 0.010	10					4	4	2		4	4	6
80	9	1.018 \pm 0.012 *	9					7	1	1		6	1	2 *

Occult blood	pH	Protein			Urobilinogen (Ehrlich unit/dL)								
		-	\pm	+	++	+++	++++	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	
10	5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5												
		4	6		4	6		6	4				
10	1 3 6			2	8		3	7					
10	8 2	1	7	2			4	5	1				
9	2 7	3	2	4	**		8	1					

S.D.: Standard deviation.

Significantly different from control: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 13 - 2
Urinalysis - Summary data in male rats
At 4 weeks of treatment

Dose (mg/kg/day)	Number of animals examined	Urinary sediments												Urine volume (mL/day) Mean \pm S.D.															
		Red blood cells			White blood cells			Epithelial cells			Casts					Abnormal crystals			Appearance										
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	C	PY	Y	YB	B			
0	10	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	10							13.4 \pm 3.1
8	10	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	10							10.0 \pm 1.6 *
40	10	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	10							13.9 \pm 3.9
80	9	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	9							23.0 \pm 13.7

S.D.: Standard deviation.

Significantly different from control: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

Table 14 - 1
Urinalysis - Summary data in female rats
At 4 weeks of treatment

Dose (mg/kg/day)	Number of animals examined	Specific gravity Mean \pm S.D.	Glucose			Bilirubin			Ketones					
			-	\pm	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	
0	10	1.038 \pm 0.019	10					7	3			4	4	2
8	10	1.018 \pm 0.009 *	10					10				8	2	
40	10	1.023 \pm 0.007	10					6	4			6	4	
80	10	1.016 \pm 0.009 **	10					9	1			9	1	

Occult blood	pH	Protein			Urobilinogen (Ehrlich unit/dL)							
		-	\pm	+	++	+++	++++	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0
10	1 2 4 3	3	1	6				4	6			
10	7 3	9	1	**				8	2			
10	9 1	9	1	**				6	4			
10	4 6	10	**					9	1			

S.D.: Standard deviation.

Significantly different from control: *, $p <= 0.05$; **, $p <= 0.01$.

Table 14 - 2
Urinalysis - Summary data in female rats
At 4 weeks of treatment

Dose (mg/kg/day)	Number of animals examined	Urinary sediments												Urine volume (mL/day)							
		Red blood cells			White blood cells			Epithelial cells			Appearance			Mean ± S.D.							
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	C	PY	Y	YB	B			
0	10	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++		1	9			10.4 ± 5.9		
8	10	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++			10			12.5 ± 2.8		
40	10	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++		2	8			16.4 ± 8.8		
80	10	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++		4	6			25.1 ± 15.2 **		
		Urinary sediments																			
		Casts			Abnormal crystals			Appearance			Urine volume (mL/day)										
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	C	PY	Y	YB	B							
10		-	+	++	+++	-	+	++	+++												
10		-	+	++	+++	-	+	++	+++												
10		-	+	++	+++	-	+	++	+++												
10		-	+	++	+++	-	+	++	+++												

S.D.: Standard deviation.

Significantly different from control: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Key to Tables 15 and 16
Standard key to hematology data

Hematology:

Ht	Hematocrit
Hb	Hemoglobin concentration
RBC	Erythrocyte count
MCV	Mean corpuscular volume
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
PLT	Platelet count
Retics	Reticulocyte count
PT	Prothrombin time
APTT	Activated partial thromboplastin time
WBC	Total leukocyte count
<u>Differential leukocyte count</u>	
L	Lymphocyte
N	Neutrophil
M	Monocyte
E	Eosinophil
B	Basophil
LUC	Large unstained cell

Bone marrow cytology

Proe	Proerythroblast
Erb	Erythroblast
Blas	Myeloblast
Prom	Promyelocyte
Myel	Myelocyte
Meta	Metamyelocyte
Neut	Neutrophil
Eosi	Eosinophil
Baso	Basophil
M/E ratio	Myeloid/Erythroid ratio
Lym	Lymphocyte
Mono	Monocyte
Plas	Plasma cell
Mega	Megakaryocyte
Mast	Mast cell
Reti	Reticulum cell
Macro	Macrophage
Mito	Mitotic cell
Unc	Unclassified cell