

に対する二次的变化と推察した。

臓器重量では、300 mg/kg 投与群において肺、肝臓、腎臓および副腎の重量が増加傾向を示し、逆に、脾臓および胸腺の重量が減少した。100 mg/kg 投与群では、肝臓、腎臓および脾臓の相対重量が有意に増加し、絶対重量も増加傾向を示した。また、脳の絶対重量の有意な減少と相対重量の減少傾向が認められた。これらの変化のうち、肝重量の増加はヒ素の作用により、腎重量増加についてはクロムの毒性作用<sup>9)</sup>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も考えられた。100mg/kgの脾臓の重量増加に関しては、前述の貧血あるいは適用部位のびらん・潰瘍に対する反応所見（髄外造血亢進）と推察した。

病理組織学的検査では、検査を実施した100 mg/kg 投与群において適用部位皮膚のびらん・潰瘍および炎症、骨髄の造血亢進、脾臓の髄外造血亢進および褐色色素沈着が高頻度に認められた。加えて、腎臓の近位尿細管拡張、胸腺のリンパ球壊死、リンパ節の形質細胞増生が散見された。脾臓・骨髄の変化は貧血あるいは適用部位のびらん・潰瘍に対する造血反応であり、リンパ節の形質細胞増生は慢性炎症反応のひとつと考えられる。また、腎臓の尿細管拡張は腎重量増加に関連した変化であり、胸腺のリンパ球壊死はストレスに起因する変化と推察した。ただし、脳および肝臓には前述の重量変動を含む諸変化に対応する組織学的変化は認められなかった。

以上の様に、本試験で認められた種々の変化は、平成16年度に実施した反復経皮毒性

試験（適用時間：24時間/日）の結果と比較し、程度的には軽減される傾向にあったが、質的にはほぼ一致し、適用時間の差（6時間 vs 24時間）に比べ毒性発現の違いは比較的小さいことが確認された。

## E. 結論

本実験条件下では、CCAをラットに反復経皮投与した場合、皮下水腫、貧血、肝・腎障害を誘発し、100 mg/kg 前後が最大耐量であると結論された。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。これらの結果は、平成16年度の実験結果と質的にはほぼ一致した。

## 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.
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### 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

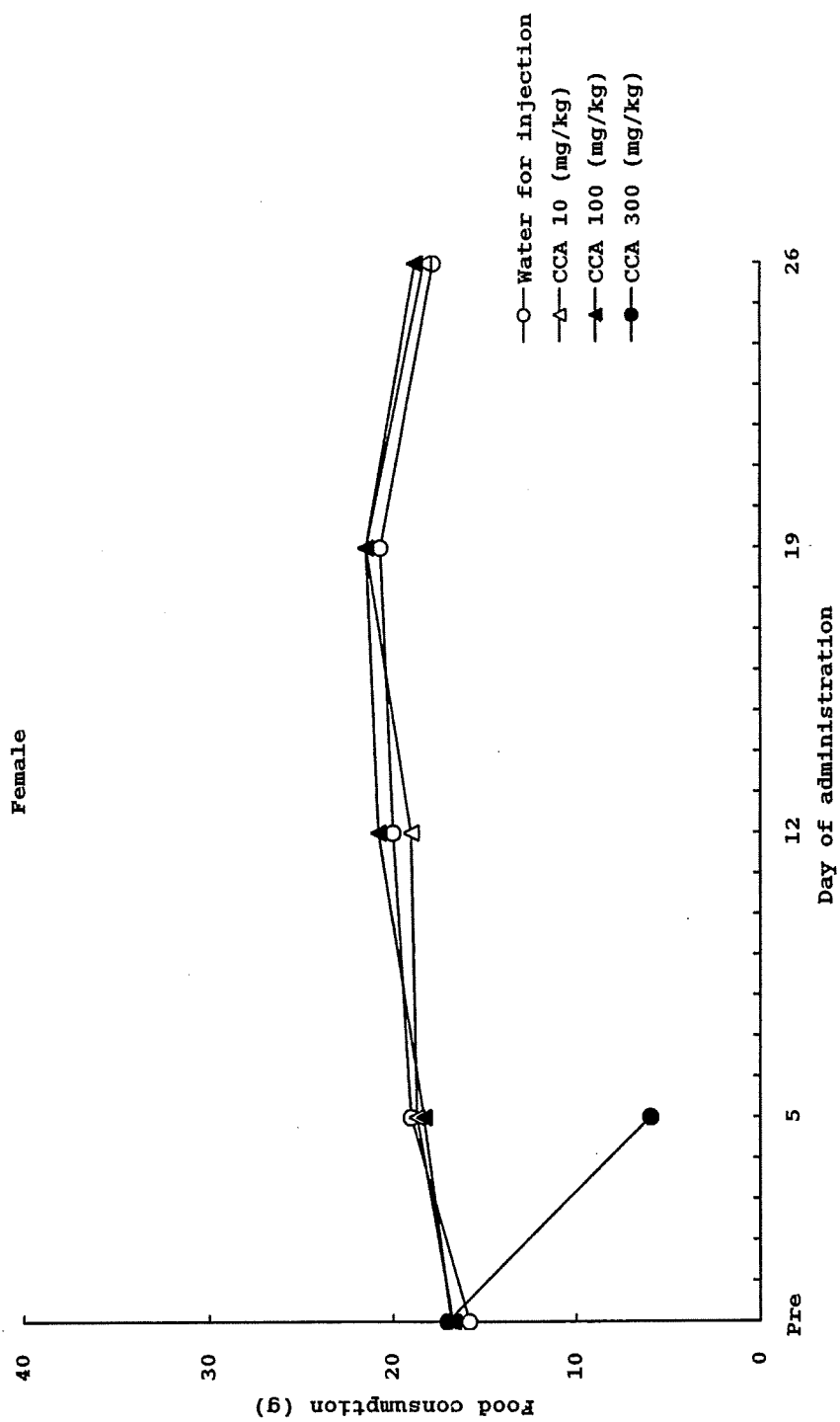


Figure 1 Changes of food consumption in rats

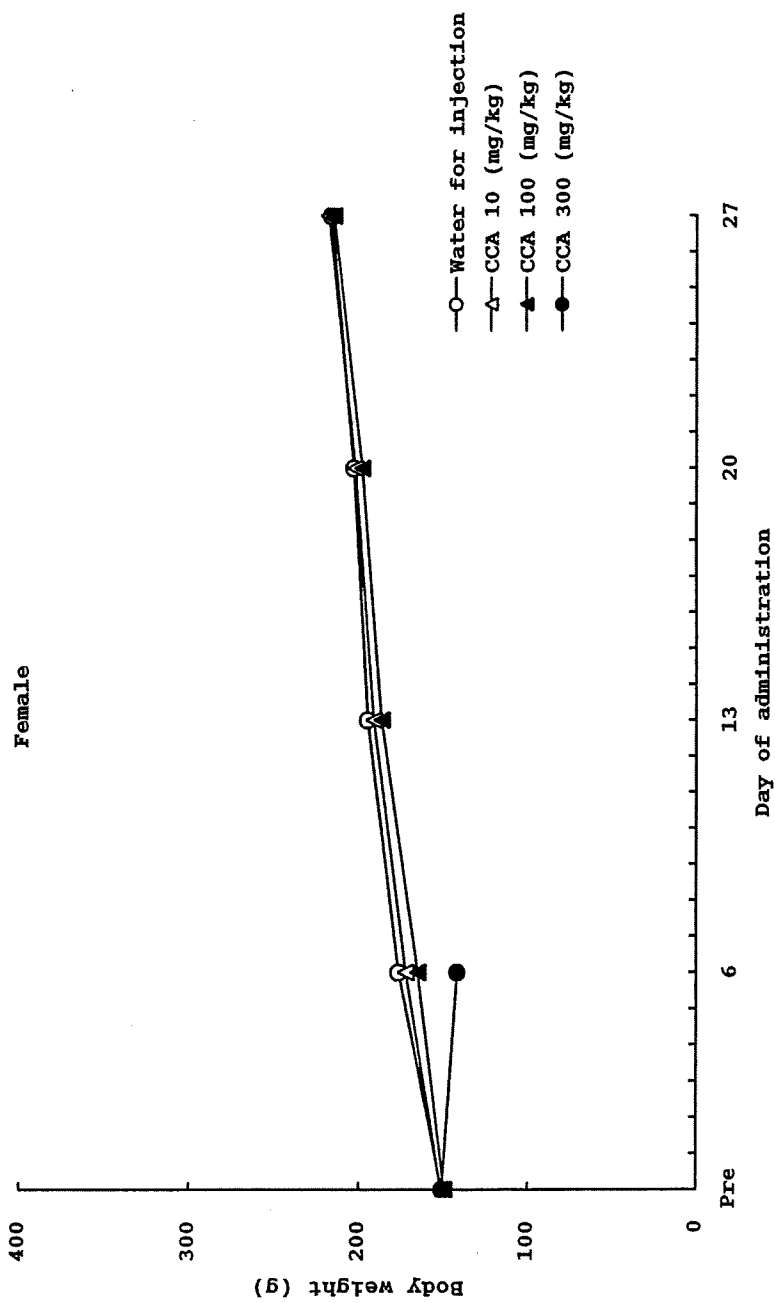


Figure 2 Changes of body weight in rats

Table 1 Interim deaths in rats

Group	Dose	Female	
Water for injection		0/6	0%
CCA	10 mg/kg	0/6	0%
CCA	100 mg/kg	0/6	0%
CCA	300 mg/kg	6/6	100%

Clinical Sign

Grade

- 0 : No abnormal signs
- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- + : Non-graded clinical signs

Table 2-1 Clinical signs in female rats

Group	Dose (mg/kg)	Grade	Water for injection			CCA			CCA					
			0	1	2 3 +	0	1	2 3 +	0	1	2 3 +			
Day	Item													
0	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
5	Decrease in spontaneous activity		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	4
	Decrease in stool volume		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	2
	Death		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	4
6	Death		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	1
7	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	1
8	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	1
9	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	1
10	Abnormal gait		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	1
11	Decrease in spontaneous activity		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0
	Paralysis of hindleg		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	1
	Hypothermia		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	1
	Bleaching skin or pale skin		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	1
	Lacrimation		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	1
12	Death		6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	1
13	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
14	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
15	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
16	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
17	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
18	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
19	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	No abnormal signs		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Numerals represent the number of animals.

Table 2-2 Clinical signs in female rats

Group	Water for injection			CCA			CCA								
Dose (mg/kg)	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+	0	1	2	3	+
Day	Grade														
Item															
21	No abnormal signs														
22	No abnormal signs														
23	No abnormal signs														
24	No abnormal signs														
25	No abnormal signs														
26	No abnormal signs														
27	No abnormal signs														
28	No abnormal signs														

Numerals represent the number of animals.



Table 2-3 Clinical signs in female rats (Administration site)

Group	Number of animals	Item	Day of administration (Before administration)																												
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Water for injection	6		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CCA (10 mg/kg)	6	Crust	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	
CCA (100 mg/kg)	6	Crust	0	0	0	0	0	0	4	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
CCA (300 mg/kg)	6	Crust	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

Numerals represent the number of animals.

Table 3 Food consumption ( g/day ) in female rats

Group	Water for injection	CCA		
		10	100	300
Day Pre				
	15.8± 3.7( 6)	16.7± 2.5( 6)	16.8± 1.7( 6)	17.0± 2.2( 6)
5	19.0± 0.6( 6)	18.7± 1.9( 6)	18.3± 1.5( 6)	6.0 ( 2)*
12	20.0± 0.6( 6)	19.0± 2.0( 6)	20.8± 2.5( 6)	
19	20.7± 2.7( 6)	21.5± 1.9( 6)	21.5± 2.3( 6)	
26	17.8± 2.1( 6)	18.3± 2.1( 6)	18.8± 2.1( 6)	

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).  
 \* P<0.05 : Significantly different from Water for injection.

Table 4-1 Body weight ( g ) in female rats

Group	Water for injection	CCA		CCA
		10	100	
Day Pre				
	151.2± 6.1 ( 6 )	151.7± 6.5 ( 6 )	149.7± 6.8 ( 6 )	151.0± 5.2 ( 6 )
6	176.7± 3.6 ( 6 )	172.5± 8.0 ( 6 )	165.5± 10.8 ( 6 )	142.0 ( 1 )
13	194.8± 6.2 ( 6 )	191.3± 9.5 ( 6 )	186.7± 12.8 ( 6 )	
20	203.3± 10.2 ( 6 )	202.5± 8.4 ( 6 )	198.2± 15.9 ( 6 )	
27	216.8± 12.4 ( 6 )	218.0± 9.7 ( 6 )	215.2± 18.4 ( 6 )	

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).  
 Not significantly different from Water for injection.

Table 4-2 Body weight gain ( g ) in female rats

Study No. : SBL94-84

Group	Water for injection	CCA	CCA	CCA
Dose(mg/kg)		10	100	300
Day				
6	25.5± 5.5( 6)	20.8± 5.7( 6)	15.8± 6.2( 6)*	-4.0 ( 1)
13	18.2± 5.6( 6)	18.8± 3.9( 6)	21.2± 4.3( 6)	
20	8.5± 4.3( 6)	11.2± 3.2( 6)	11.5± 6.7( 6)	
27	13.5± 4.8( 6)	15.5± 3.3( 6)	17.0± 4.4( 6)	

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).  
 \* P<0.05 : Significantly different from Water for injection.

Gross ophthalmological & slit-lamp examination

Grade

- 0 : No abnormal changes
- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- P : Non-graded change
- U : Unexamined

Table 5-1 Gross ophthalmological & slit-lamp examination in female rats

Group		Water for injection	CCA	CCA	CCA
Dose (mg/kg)	Grade				
Pre	No abnormal changes	6	6	6	6
4w	No abnormal changes	6		6	6

Numerals represent the number of animals.

Funduscopy examination

Grade

- 0 : No abnormal changes
- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- P : Non-graded change
- U : Unexamined

Table 5-2. Funduscopic examination in female rats

Group	Water for injection	CCA	CCA	CCA
Dose (mg/kg)		10	100	300
Item	Grade			
Pre	No abnormal changes	6	6	6
4w	No abnormal changes	6	6	6

Numerals represent the number of animals.



Standard Urinalysis

Color 0 : Normal color  
 1 : Abnormal color

Protein 0 : -  
 1 : +  
 2 : +  
 3 : ++  
 4 : +++

Glucose 0 : -  
 1 : +  
 2 : +  
 3 : ++  
 4 : +++

(mg/dL) 30  
 100  
 300<=

(g/dL) 0.1  
 0.25  
 0.5  
 1<=

Ketone body 0 : -  
 1 : +  
 2 : +  
 3 : ++  
 4 : +++

Bilirubin 0 : -  
 1 : +  
 2 : ++  
 3 : +++

(mg/dL) 5  
 15  
 40  
 80

Occult blood 0 : -  
 1 : +  
 2 : +  
 3 : ++  
 4 : +++

Urobilinogen 0 : +  
 1 : +  
 2 : ++  
 3 : +++  
 4 : ++++

(Ehrlich unit/dL) 0.1  
 1  
 2  
 4  
 8<=

Table 6-1 Urinalysis in female rats

Group	Dose (mg/kg)	Water for injection	CCA	CCA	CCA
		Grade			
Color	4w	0	6	6	6
		1			
pH	4w	5			
		5.5			
		6			
		6.5		2	
		7	1		
		7.5	1		
		8	2	1	1
		8.5	1	2	1
		9	1	1	1

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from Water for injection.

Table 6-2 Urinalysis in female rats

Group	Dose (mg/kg)	Grade	Water for injection	CCA	CCA	CCA
Protein	4w	0	4	.3	4	300
		1	1	1	100	
		2	1	2		
		3				
		4				
Glucose	4w	0	6	6	6	
		1				
		2				
		3				
		4				

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from Water for injection.

Table 6-3 Urinalysis in female rats

Group	Dose (mg/kg)	Water for injection	CCA		
			Grade	10	100
Ketone body	4w	6	0	6	6
			1		
			2		
			3		
			4		
Bilirubin	4w	6	0	6	6
			1		
			2		
			3		

Numerals represent the number of animals.  
 Not significantly different from Water for injection.