

を対象に、ラットの反復経皮投与毒性試験を実施した。本研究では、AAC を 0、10 及び 100 mg/kg の用量で SD 系ラットの雌雄動物の背部皮膚に毎日 6 時間、4 週間に亘り反復投与し、臨床症状、死亡率、眼検査、尿検査、血液・生化学検査、病理検査を含む諸検査を実施した。なお、100 mg/kg 投与群では、投与初期から適用部位の皮膚の状態が日々悪化し、投与 22 日の時点で科学的かつ倫理的観点から投与の継続は不可能と判断されたため、投与 4 週時に同群の動物全例を殺処分（途中切迫殺）し、可能な限り諸検査を実施した。

臨床症状及び死亡率では、前述の如く 100 mg/kg 投与群の雌雄において投与 3 日から適用部位皮膚の肥厚が認められ、その状態は日々悪化し、投与 2 週時以降には重度のびらん・潰瘍あるいは出血が観察されたため、投与 4 週時に全例切迫殺されるに至った。これらの適用部位における皮膚の病変は、AAC の有効成分であるジデシルジメチルアンモニウムクロリド (DDAC) ¹⁾、すなわち、四級アンモニウム系化合物（カチオン系界面活性剤）の刺激性 ²⁾⁵⁾ に起因する変化と考えられた。10 mg/kg 投与群では、雌雄とも投与 6 日以降に適用部位皮膚の肥厚が、加えて、投与 18 日以降では同部位に痂皮形成が観察されたが、途中死亡・切迫殺例はみられなかった。1 mg/kg 投与群では、雌雄とも被験物質投与に関連付けられる異常は認められなかった。

体重変化では、100 mg/kg 投与群の雄において摂餌量の減少を伴う軽度の体重増加抑制（対照群に比べ約 20%減）が認められたが、その他の投与群では特に異常はなかった。

眼検査及び尿検査では、いずれの用量群においても被験物質投与に関連付けられる異常は認められなかった。

血液学的検査では、100 mg/kg 投与群において雌雄とも軽度の貧血が認められ、それに伴い血小板及び網赤血球数が増加した。この貧血の原因としては、適用部位からの出血が考えられる。また、好中球や単球の増加は適用部位の糜爛・潰瘍に伴う炎症性反応と解釈された。なお、網赤血球、総白血球数及び単球の増加は、10 mg/kg 投与群の雌においても観察された。

血液生化学的検査では、100 mg/kg 投与群において雌雄ともアルブミン、総蛋白、総コレステロール、トリグリセライドが減少し、逆にグロブリン及び尿素窒素値が上昇した。同様の変化は、軽度ながら 10 mg/kg 投与群においても観察された。低蛋白・低コレステロール血症に関しては、おそらく適用部位の糜爛・潰瘍、出血などに伴う一般状態の悪化に起因するものと推察した。特に血中のアルブミンは急性炎症性疾患あるいは外傷などのストレスによって減少することが知られている ⁶⁾。また、アルブミンが減少する際には、代償的にグロブリンが増加することが知られている ⁷⁾。高用量群の雌雄にみられた尿素窒素値の上昇に関しては、後述する腎重量の増加と腎尿細管拡張症と一致し、腎障害を示唆する所見と考えられた。

剖検所見では、100 mg/kg 投与群において雌雄とも全例に適用部位皮膚の落屑、出血及び糜爛が観察された。また、10 mg/kg 投与群においてもほぼ全例に適用部位皮膚の出血が認められた。これらの変化は、貧血あるいは造血器系の反応と一致し、本剤投与の影響と考えられた。

臓器重量では、100 mg/kg 投与群において雌雄とも腎臓、脾臓、副腎及び脳の相対重量（比体重値）が増加し、加えて、雄では精巣の相対重量も増加した。10 mg/kg 投与群では、雌雄

とも脾臓及び副腎の相対重量が有意に増加あるいは増加傾向を示した。これらの重量変動の内、腎臓、脾臓、副腎重量の増加に関しては組織学的にそれぞれ対応所見（尿細管の拡張、造血亢進、副腎皮質細胞肥大）が認められ、本剤投与の影響が示唆された。副腎の重量増加（皮質細胞肥大）は、おそらく適用部位の悪化に伴うストレス反応と推察した。また、高用量群における雄の脳及び精巣の相対重量増加については、体重増加抑制に伴う二次的变化^{8,9)}と解釈した。

病理組織学的検査では、100 mg/kg 投与群において雌雄ともほぼ全例に適用部位皮膚の糜爛・潰瘍、骨髄の造血亢進及び胸腺の皮質リンパ球壊死（アポトーシス）が観察された。加えて、腎臓の近位尿細管拡張及び副腎の皮質細胞肥大が高頻度に認められた。その他、脾臓の髄外造血亢進、適用部位皮膚の表皮細胞過形成、腺胃の糜爛・潰瘍と十二指腸炎が散見された。また、10 mg/kg 投与群の雌雄においても、適用部位皮膚の糜爛・潰瘍が高頻度に観察され、同部位皮膚表皮細胞過形成が少数例に認められた。これらの変化の内、皮膚病変は四級アンモニウム化合物である本剤の刺激性に起因する変化であり、その他の病変は適用部位皮膚の状態悪化（糜爛・潰瘍、出血）に伴う二次的变化（摂餌量の減少と体重増加抑制に伴う変化、出血に対する造血反応あるいは皮膚傷害に対するストレス反応など）と推察した。ただし、腎臓の近位尿細管拡張については発現機序が不明であり、皮膚から吸収された AAC が腎毒性を示した可能性は否定できず、今後の検討課題である。

以上の様に、100 及び 10 mg/kg 投与群で

は適用部位に AAC の有効成分に起因すると考えられる糜爛・潰瘍、出血などの皮膚病変が惹起され、それに伴い種々の生体反応が観察された。一方、1 mg/kg 投与群では、いずれの検査項目においても被験物質投与に関連付けられる異常は認められなかった。

E. 結論

本実験条件下では、ラットに AAC を 100 及び 10 mg/kg の用量で反復経皮投与すると適用部位の皮膚に糜爛・潰瘍あるいは出血を誘発し、その状態から 10 mg/kg が最大耐量（MTD）であると判断された。また、無毒性量（NOAEL）は、雌雄とも 1 mg/kg であると判定された。

F. 引用文献

- 1) 日本工業規格：木材防腐剤に関する基準 JIS K 1570、2004.
- 2) BIBR Working Group: Benzalkonium chloride. Toxicity profile. The British Industrial Biological Research Association, 1989.
- 3) Cutler RA and Drobeck HP: Toxicology of cationic surfactants. In: Cationic Surfactants, Vol. 4 (Chapter 15), Jungermann E (ed.), Marcel Dekker, New York, 1970.
- 4) Grosselin RE, Smith RP, and Hodge HC: Clinical Toxicology of Commercial Products (5th ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1984.
- 5) Merianos JJ: Quaternary ammonium antimicrobial compounds (Chapter 13). In: Disinfection, Sterilisation, and Prevention (4th ed), Block S (ed.),

Lea & Febiger, USA, 1991.

- 6) 榎林郁之介：血清蛋白と蛋白電気泳動、異常値の出るメカニズム（第2版）、河合忠・玄番昭夫・屋形稔編、医学書院、東京、pp.89-94、1993年
- 7) 中村良一：血液の化学的性状（第5節）、家畜内科診断学、中村良一著、養賢堂、東京、pp.281-289、1967年
- 8) Feron VJ, deGroot AP, Spanjers MT, and Til HP: An Evaluation of the criterion "organ weight" under conditions of growth retardation. *Fd Cosmet Toxicol* 11: 85-94, 1973.
- 9) Oishi S, Oishi H, and Hiraga K: The effect of food restriction for 4 weeks on common toxicity parameters in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 47: 15-22, 1979.

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

