

の有意な減少が認められた。また 0.1 および 0.2% 群で HCT, MCV, MCH および PLT の有意な減少が認められ、WBC の有意な増加が 0.2% 群で認められた。雌では、0.1 および 0.2% 群で HGB, HCT, MCH および PLT の有意な減少が認められ、全ての投与群で MCV の有意な減少が認められた。また、WBC の有意な増加が 0.1 および 0.2% 群で認められた。白血球百分比については現在検索中である。

血清生化学的検査では、雄の全ての投与群で TP, Alb および TG の有意な減少が、CRN, AST および ALT の有意な増加が認められた。また T.Bil の有意な増加が 0.2% 群で、Cl の有意な増加が 0.1 および 0.2% 群で、K の有意な増加が全ての投与群で認められた。γ-GTP の有意な減少が 0.1% 群で認められたが、これは投与濃度に相関した変化ではなかった。雌では、全ての投与群で TP, A/G 比, Alb および TG の有意な減少が、AST, ALT および P の有意な増加が認められた。また BUN および CRN の有意な増加が 0.2% 群で、T.Bil, ALP, γ-GTP および K の有意な増加が 0.1% および 0.2% 群で、Cl の有意な増加が 0.1% 群で認められたが、これは投与濃度に相関した変化ではなかった。

5. 臓器重量

5-1. 慢性毒性試験

慢性毒性試験における臓器重量の結果を Table 5-1, 5-2 に示す。臓器実重量では、雌雄ともに全ての投与群で肺の重量が有意に増加し、0.1 および 0.2% 群で脾臓、肝臓の重量が有意に増加した。また雄では、腎臓の重量が 0.2% 群で有意に増加し、精巣の重量が 0.1 および 0.2% 群で、有意に減少した。

雌では心臓の重量が 0.05% 群で有意に減少した。臓器相対重量では、雌雄ともに 0.1 および 0.2% 群で、脾臓および肝臓の重量の有意な増加が認められた。その他、雄では肺の重量が 0.1 および 0.2% 群で、腎臓の重量が 0.2% 群で有意に増加した。また、脳の重量が 0.1% 群で有意に増加した。雌では肺の重量が 0.2% 群で有意に増加した。

5-2. 発がん性試験

発がん性試験における臓器重量の結果を Table 6-1, 6-2 に示す。臓器実重量では、雌雄ともに全ての投与群で肺、脾臓、肝臓および腎臓の重量が有意に増加した。また雄では、精巣の重量が 0.2% 群で有意に減少し、心臓の重量が有意に増加した。雌では心臓および副腎の重量が全ての投与群で有意に増加した。臓器相対重量では、雌雄ともにすべての投与群で、肺、脾臓、肝臓、副腎および腎臓の重量が有意に増加した。その他、雄の全ての投与群、雌の 0.2% 投与群で脳の重量の有意な増加が認められ、雄の 0.2% 投与群、雌の全ての投与群で心臓の重量の有意な増加が認められた。

6. 病理組織学的検査

慢性毒性試験における病理組織学的検査の結果より、肉芽腫の形成について Table 7 に、その他の病理所見について Table 8 に示す。肉芽腫の形成は、雌雄の全投与群に認められた。肝臓では投与群の動物全例で肉芽腫形成が認められ、ヒスチオサイトーシスも認められた。脾臓、腸間膜リンパ節では、雄のほぼ全例、雌の全例で肉芽腫形成が認められ、雌雄の膵リンパ節、消化管関連リンパ組織、肺門リンパ節、雌の気管支周囲リンパ組織、顎下リンパ節では高頻度

に認められた。雄の気管支周囲リンパ組織、顎下リンパ節、雌雄の消化管関連リンパ組織では、0.2%群で肉芽腫の形成が認められた。その他の病理所見として、塩基性変異肝細胞巢、腎臓の硝子滴、硝子円柱、脾臓の髓外造血、子宮の内膜間質ポリープ、下垂体のう胞様病変が比較的高頻度に認められた。

発がん性試験の病理組織学的検査は、今後実施する。

D. 考察

今回、F344 ラットを用いてオゾケライトの混餌投与による慢性毒性試験および発がん性試験を実施した。

慢性毒性試験の結果、試験期間中死亡動物は認められず、一般状態の異常も認められなかった。体重推移では、雄では0.1%以上の投与群で体重増加抑制がみられ、25週目に0.2%群で、45週目からは0.1および0.2%で有意な差が認められた。雌では、投与期間を通じて対照群と投与群の間に有意な差は認められず、同様な推移を示した。

摂餌量では、雌雄ともに対照群と投与群の間に明らかな差はなくほぼ同じ値であり、単位体重当りの被験物質摂取量も、用量相関性をもって増加した。また、対照群と投与群の摂取量に差がないことから、雄の0.1および0.2%群での体重抑制は被験物質投与に起因するものと考えられた。

血液学的検査では、赤血球系項目、血小板および白血球の値にそれぞれ変化がみられた。赤血球系項目では、雌雄ともにHGB、HCT、MCVおよびMCHで0.1および0.2%群で有意な減少が認められ、雄のHGBおよびMCHC、雌のMCVでは0.05%群から有意

な減少が認められたことから、雌雄ともに0.05%以上の投与群で軽度の貧血が起きていると考えられた。血小板では雌雄ともに0.1および0.2%群で有意な減少が、白血球では雄の0.2%、雌の0.1および0.2%群で有意な増加が認められた。なお、白血球については現在白血球百分比を検索中である。

血清生化学的検査では、雌雄ともに全ての投与群でASTおよびALTの有意な増加が認められ、全ての投与群において対照群の値より約2倍以上の高値を示した。これらは投与濃度に相関した変化ではなかったが、0.05%以上の投与群で明らかな肝障害が引き起こされていると考えられた。また、TP、AlbおよびTGの有意な減少が雌雄全ての投与群で認められた。雄の0.2%群ではT.Billの有意な増加が認められた。雌の0.1%および0.2%群ではT.Bill、ALPおよび γ -GTPの有意な増加が認められた。これらの変化、さらには前述の血小板数の減少および白血球の増加は、前述の肝障害を原因としたものである可能性も考えられた。その他、雄ではCRNの有意な増加が全ての投与群で認められ、雌ではBUNおよびCRNの有意な増加が0.2%投与群で認められたことから、腎毒性が引き起こされている可能性が示唆された。電解質系における種々の変化はこれに起因している可能性が考えられた。

臓器重量では、血液学および血清生化学的検査で有意な変化を示した項目の関連臓器として、肝臓、脾臓および腎臓の重量が変化した。肝臓および脾臓では雌雄ともに0.1および0.2%群で実重量・相対重量ともに有意に増加した。相対重量においては、雌雄ともに投与濃度に相関性が認められた。

また、腎臓では雄の 0.2%群で、実重量・相対重量ともに有意に増加した。その他の臓器では、雌雄ともに肺の実重量が全ての投与群で有意に増加し、相対重量では雄では 0.1 および 0.2%群で、雌では 0.1%群で有意に増加した。また、雄の脳の実重量と、雌の心臓の実重量の変化は、それぞれ投与濃度に相関性は認められず、被験物質投与に起因する変化ではないと考えられた。

病理組織学的検査では、血液学および血清生化学的検査で有意な変化を示し、臓器重量でも有意に増加した肝臓、脾臓において、全ての投与群で肉芽腫の形成が認められた。他にも、全身諸リンパ節で肉芽腫の形成が認められ、肺の臓器重量の有意な増加は、気管支周囲リンパ組織に肉芽腫が形成したことによると考えられた。オゾケライトは難分解性高分子化合物であることから、その大量投与により体内に吸収されたオゾケライトに対してヒスチオサイトーシスが惹起され、全身性の肉芽腫性炎に移行したのと考えられた。また、雄の 0.1%群、雌の 0.1 および 0.2%群で脾臓の髄外造血が少数例認められ、血液学的検査から示唆された貧血傾向と一致したが、その程度は弱いと考えられた。その他、各臓器で病変が認められたが、自然発生によると考えられた。腎臓においても、自然発生と考えられる病変のみであったため、血清生化学的検査および臓器重量から示唆された腎毒性は無いもしくは軽微であると考えられた。

発がん性試験の結果、試験期間中、全ての投与群において、消瘦、腹部膨満、貧血等の一般状態の異常が認められており、これらは投薬の影響であると考えられた。体

重推移では、慢性毒性試験と同じく、雄の 0.1%以上の投与群で体重増加抑制が認められ、雌においても 0.2%群では投与 65 週より、0.1%群では投与 75 週より有意な増加率の減少を認めた。対照群と投与群との摂餌量に明らかな差は認められなかったため、この体重抑制は、被験物質投与に起因するものと考えられた。

臓器重量において、慢性毒性試験と同じく、雌雄の全ての投与群の肺、脾臓、肝臓で重量の有意な増加が認められた。おそらくこれらの臓器内で肉芽腫性炎症が進行していると考えられた。その他に、雌雄の脳、心臓、副腎、腎臓の重量が有意な増加を示したが、病理組織学的検査と併せて、今後考察する。

E. 結論

オゾケライトを雌雄の F344 ラットに、0, 0.05, 0.1, 0.2%の用量で 52 週間混餌投与した結果、0.05%以上の雌雄で肉芽腫形成による肝臓、脾臓および全身諸リンパ節の障害が引き起こされる可能性が示された。これらの血液学的検査、血清生化学的検査および臓器重量の結果をふまえ、無毒性量 (NOAEL) は、0.05%未満であると考えられた。

また、発がん性試験に関しては、オゾケライトを雌雄の F344 ラットに、0, 0.1, 0.2%の用量で投与し、現在病理組織学的検査を実施中である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

鈴木裕太, 木島綾希, 田崎雅子, 井上知
紀, 岡村俊也, 石井雄二, 梅村隆志, 西川秋
佳: ラットにおけるオゾケライトの慢性反
復投与毒性試験. 第 25 回日本毒性病理学会
2009 年 1 月 28 日

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

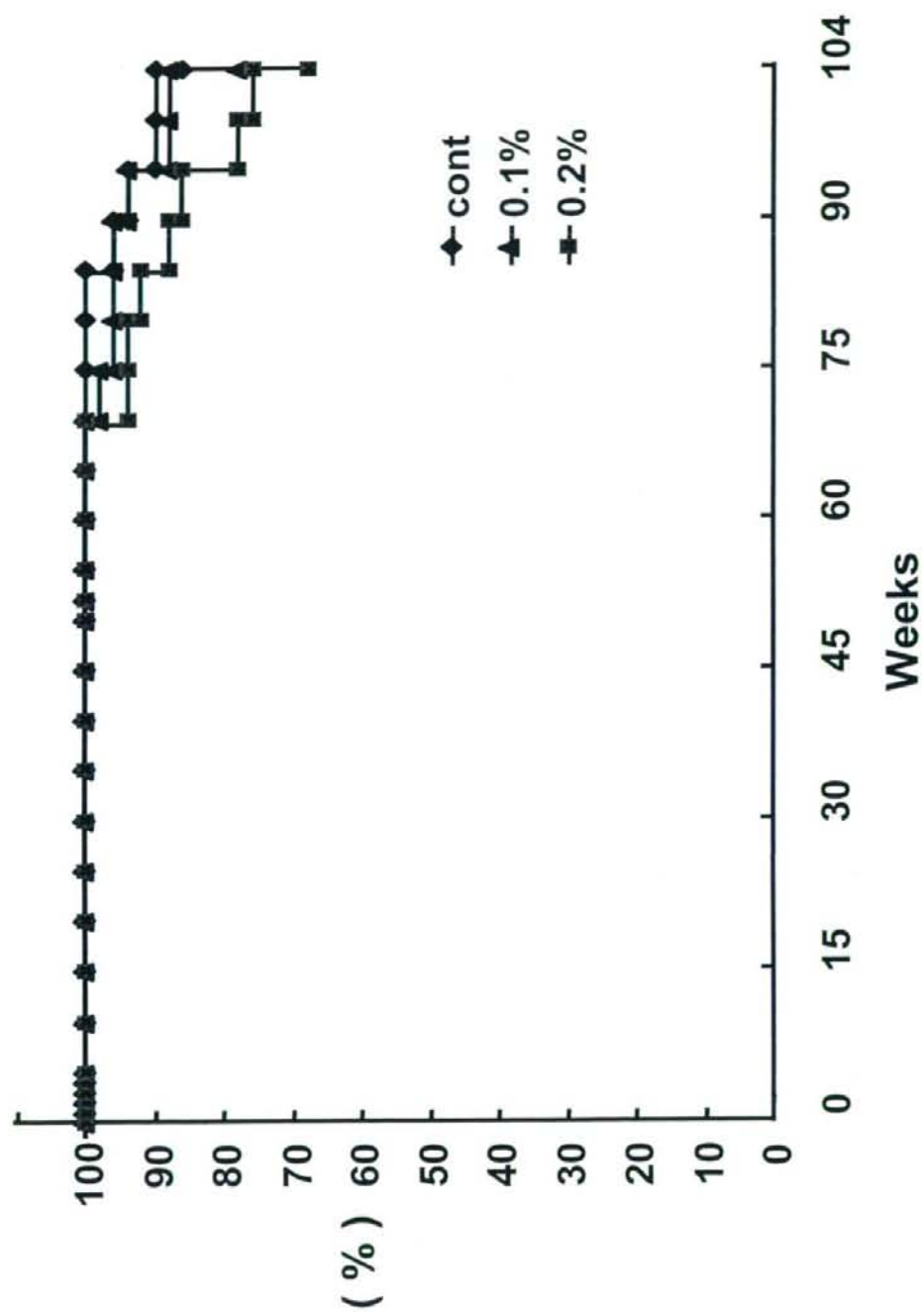


Fig.1-1 Survival rate for F344 rats treated with Ozokerite 104 weeks in the 2-year carcinogenic study (Male)

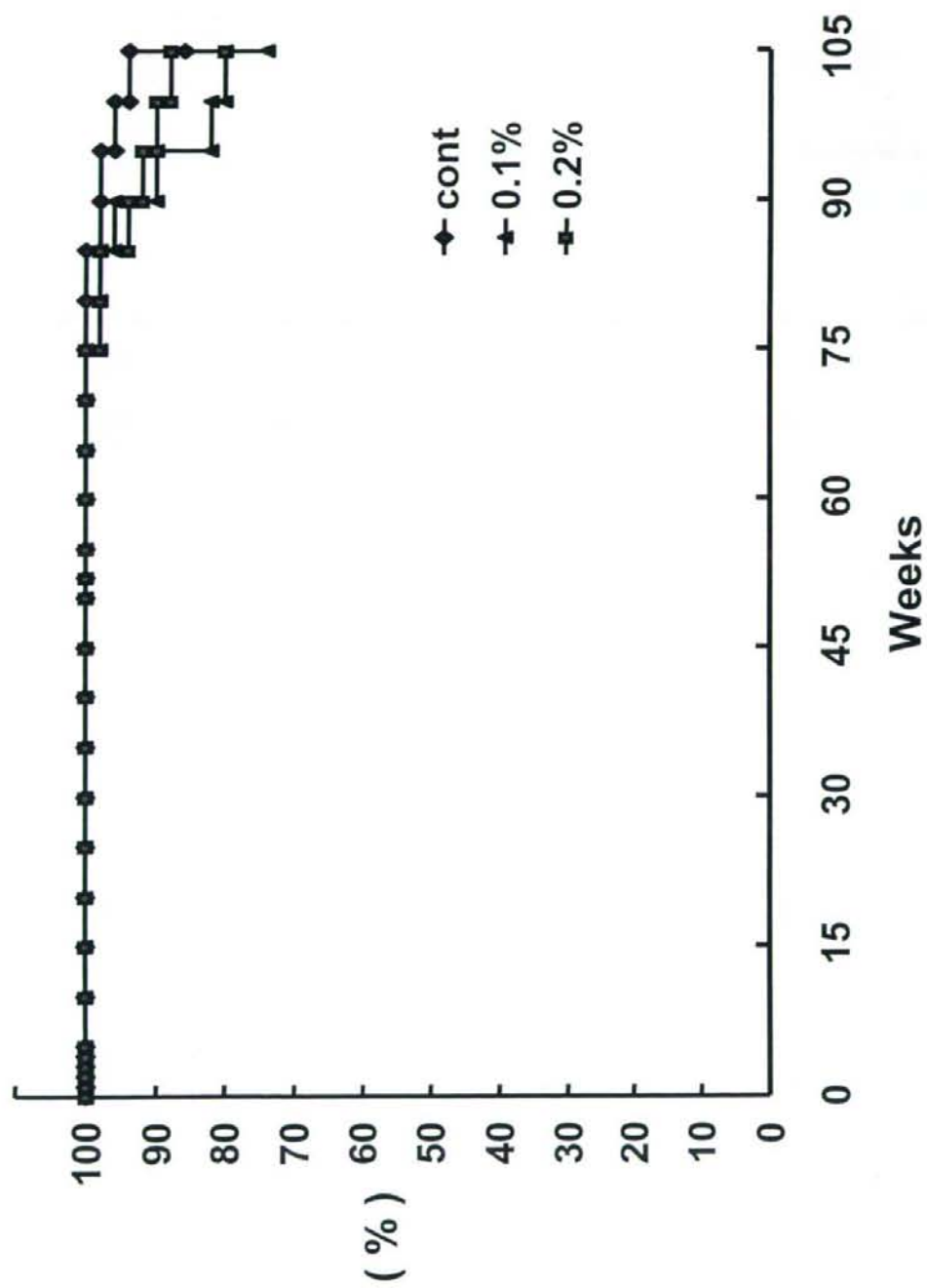


Fig.1-2 Survival rate for F344 rats treated with Ozokerite 104 weeks in the 2-year carcinogenic study (Female)

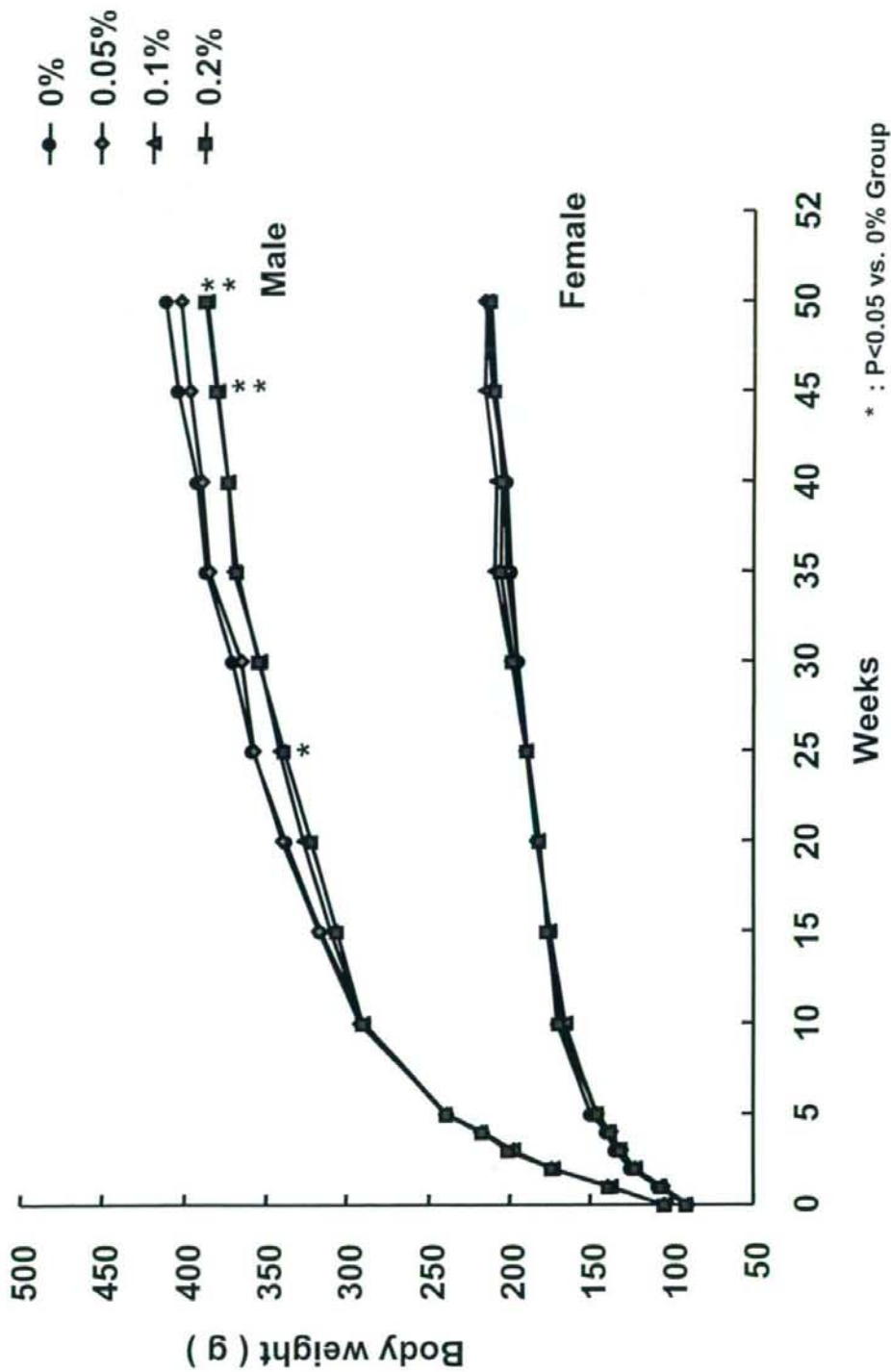


Fig.2 Growth curve for F344 rats treated with Ozokerite 52 weeks in the 1-year chronic study

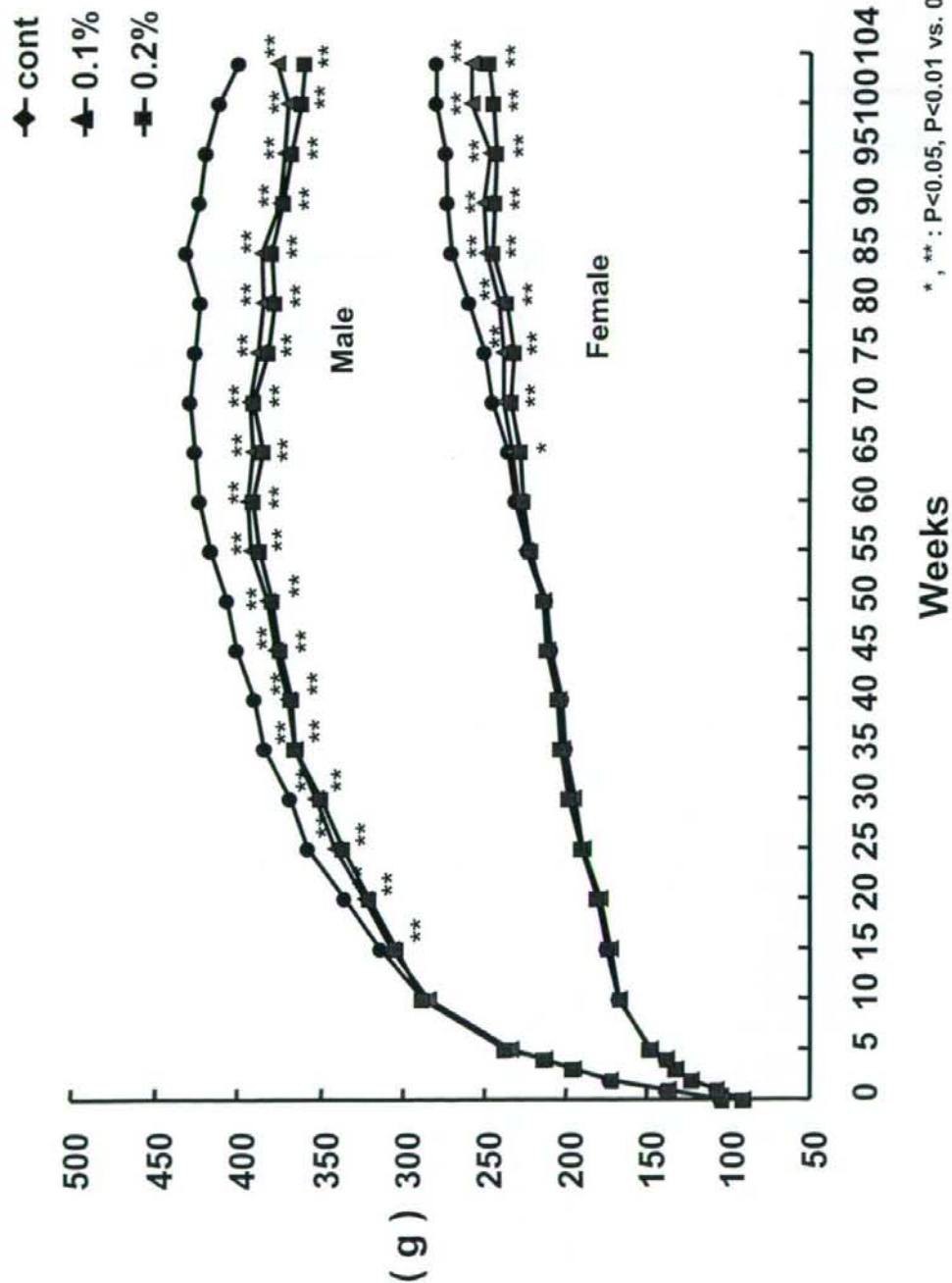


Fig.3 Growth curve for F344 rats treated with Ozokerite 104 weeks in the 2-year carcinogenic study

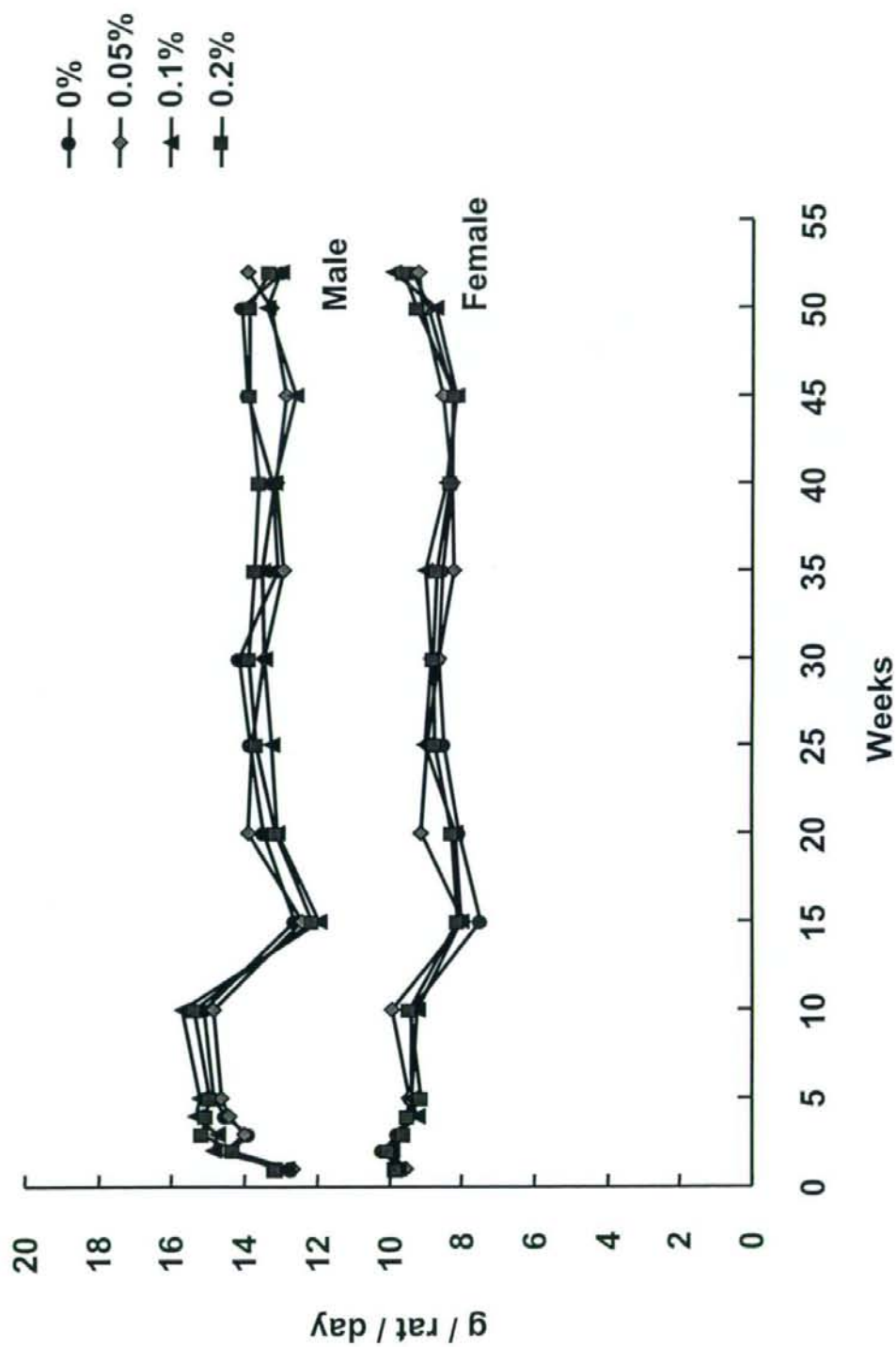


Fig.4 Food consumption for F344 rats treated with Ozokerite 52 weeks in the 1-year chronic study

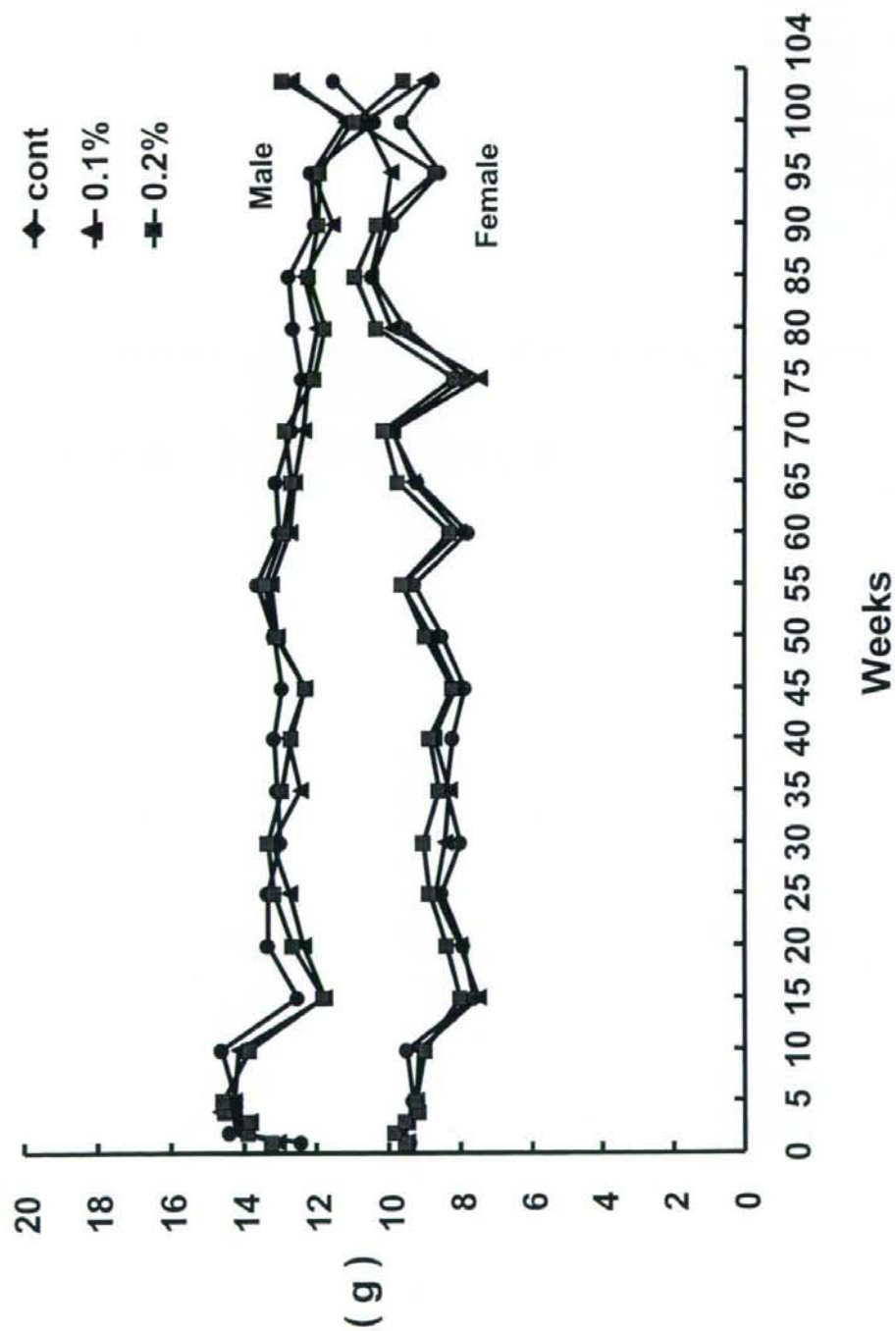


Fig.5 Food consumption for F344 rats treated with Ozokerite 104 weeks in the 2-year carcinogenic study

Table 1 Food consumption and intake of Ozokerite in F344 rats treated for 52 weeks

Group	Food consumption (g/rat/day)		Intake of Ozokerite			
	Male	Female	Daily (mg/kg bw/day)		Total (g/kg bw)	
			Male	Female	Male	Female
0%	13.8	8.9	—	—	—	—
0.05%	13.7	9.1	25.5	27.8	9.3	10.1
0.1%	13.8	9.0	50.3	54.9	18.4	20.0
0.2%	14.0	9.0	104.2	110.6	38.0	40.4

All values are group means.

Table 2 Food consumption and intake of Ozokerite in F344 rats treated for 104 weeks

Group	Food consumption (g/rat/day)		Intake of Ozokerite			
	Male	Female	Daily (mg/kg bw/day)		Total (g/kg bw)	
			Male	Female	Male	Female
0%	13.0	8.9	—	—	—	—
0.1%	12.8	9.1	42.8	47.8	31.2	34.9
0.2%	12.9	9.3	86.7	97.9	63.3	71.5

All values are group means.

Table 3-1 Hematological data for F344 rats treated with Ozokerite for 52 weeks (Male)

Sex	Male				
	Item / Dose	0%	0.05%	0.1%	0.2%
No. of animals	10	10	10	10	10
RBC ($10^4 / \mu\text{L}$)	967.1 \pm 58.3 a	941.4 \pm 111.0	974.9 \pm 42.5	967.9 \pm 21.0	
HGB (g/dL)	16.2 \pm 0.9	14.7 \pm 0.4 **	13.5 \pm 1.1 **	13.2 \pm 0.9 **	
HCT (%)	51.4 \pm 3	48.3 \pm 1.2	45.8 \pm 3.3 **	45.4 \pm 1.9 **	
MCV (fL)	53.2 \pm 0.5	49.9 \pm 1.2	47.0 \pm 2.3 **	46.9 \pm 1.9 **	
MCH (pg)	16.8 \pm 0.2	15.2 \pm 0.6	13.9 \pm 1.0 **	13.6 \pm 0.8 **	
MCHC (g/dL)	31.5 \pm 0.3	30.4 \pm 0.7 **	29.5 \pm 0.8 **	29.1 \pm 0.8 **	
PLT ($10^4 / \mu\text{L}$)	58.2 \pm 13.5	56.8 \pm 4.7	52.2 \pm 5.2 *b	47.0 \pm 10.3 **c	
WBC ($10^2 / \mu\text{L}$)	34.7 \pm 10.5	39.1 \pm 6.3	51.5 \pm 16.5	63.8 \pm 27.1 **	

a : Mean \pm S.D.

b : n = 8

c : n = 9

* **, P < 0.05, 0.01 vs. 0% group

Table 3-2 Hematological data for F344 rats treated with Ozokerite for 52 weeks (Female)

Sex	Female				
	Item / Dose	0%	0.05%	0.1%	0.2%
	No. of animals	10	10	10	10
	RBC ($10^4 / \mu\text{L}$)	930.6 \pm 62.3 a	938.3 \pm 47.2	859.3 \pm 101.7	855.0 \pm 79.7
	HGB (g/dL)	16.6 \pm 1.2	15.7 \pm 1.2	13.6 \pm 2.3 **	13.3 \pm 2.0 **
	HCT (%)	52.8 \pm 3.5	50.4 \pm 2.7	44.8 \pm 5.9 **	43.8 \pm 5.7 **
	MCV (fL)	56.8 \pm 0.3	53.7 \pm 1.0 *	52.1 \pm 1.4 **	51.1 \pm 4.1 **
	MCH (pg)	17.8 \pm 0.5	16.8 \pm 0.8	15.7 \pm 0.9 **	15.5 \pm 1.4 **
	MCHC (g/dL)	31.3 \pm 0.9	31.2 \pm 1.1	30.2 \pm 1.3	30.3 \pm 0.8
	PLT ($10^4 / \mu\text{L}$)	58.1 \pm 18.5	57.0 \pm 3.7	48.6 \pm 10.6 **	46.7 \pm 7.2 ** C
	WBC ($10^2 / \mu\text{L}$)	26.7 \pm 4.9	31.1 \pm 14.5	58.8 \pm 38.6 *	48.8 \pm 19.9 **

a : Mean \pm S.D.

b : n = 8

c : n = 9

* , ** : P < 0.05 , 0.01 vs. 0% group

Table 4-1 Serum biochemical data for F344 rats treated with Ozokerite for 52 weeks (Male)

Sex	Male				
	Item / Dose	0%	0.05%	0.1%	0.2%
	No. of animals	10	10	10	10
	TP (g/dL)	7.3 ± 0.2 a	6.9 ± 0.2 **	6.8 ± 0.3 **	6.7 ± 0.1 **
	A/G	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.1
	Alb (g/dL)	4.6 ± 0.1	4.3 ± 0.1 **	4.3 ± 0.1 **	4.3 ± 0.1 **
	T.Bil (mg/dL)	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.12 ± 0.06 **
	TG (mg/dL)	139 ± 49	69 ± 19 *	53 ± 10 **	54 ± 13 **
	T.Cho (mg/dL)	118 ± 9	118 ± 14	109 ± 11	111 ± 10
	BUN (mg/dL)	17.5 ± 1.4	18.8 ± 1.9	18.5 ± 1.5	18.0 ± 0.9
	CRN (mg/dL)	0.27 ± 0.02	0.30 ± 0.03 *	0.31 ± 0.02 *	0.30 ± 0.02 *
	AST (IU/L)	126 ± 27	301 ± 44 **	326 ± 78 **	351 ± 70 **
	ALT (IU/L)	81 ± 14	213 ± 40 **	171 ± 43 **	168 ± 43 **
	ALP (IU/L)	480 ± 55	460 ± 45	571 ± 137	653 ± 163
	γ - GTP (IU/L)	5 ± 2	2 ± 0	3 ± 1 *	5 ± 3
	Ca (mg/dL)	10.6 ± 0.2	10.5 ± 0.2	10.4 ± 0.2	10.4 ± 0.2
	P (mg/dL)	4.5 ± 0.6	4.5 ± 0.5	4.6 ± 0.7	4.7 ± 0.2
	Na (mEq/L)	145 ± 1	145 ± 1	145 ± 2	146 ± 1
	Cl (mEq/L)	103 ± 1	104 ± 1	105 ± 1 **	105 ± 1 **
	K (mEq/L)	4.6 ± 0.3	4.9 ± 0.2 **	5.0 ± 0.2 **	5.1 ± 0.2 **

a : Mean ± S.D.

*, **: P < 0.05, 0.01 vs. 0% group

Table 4-2 Serum biochemical data for F344 rats treated with Ozokerite for 52 weeks (Female)

Sex	Female				
	Item / Dose	0%	0.05%	0.1%	0.2%
	No. of animals	10	10	10	10
	TP (g/dL)	7.5 ± 0.3 ^a	7.0 ± 0.2 ^{**}	6.6 ± 0.4 ^{**}	6.6 ± 0.4 ^{**}
	A/G	2.2 ± 0.1	1.9 ± 0.1 ^{**}	1.8 ± 0.2 ^{**}	1.8 ± 0.2 ^{**}
	Alb (g/dL)	5.1 ± 0.2	4.5 ± 0.1 ^{**}	4.3 ± 0.3 ^{**}	4.3 ± 0.3 ^{**}
	T.Bil (mg/dL)	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.16 ± 0.13 [*]	0.10 ± 0.03 ^{**}
	TG (mg/dL)	88 ± 23	57 ± 18 ^{**}	62 ± 20 [*]	58 ± 19 ^{**}
	T.Cho (mg/dL)	126 ± 10	137 ± 13	138 ± 14	137 ± 15
	BUN (mg/dL)	15.6 ± 0.7	16.2 ± 1.5	16.6 ± 1.8	17.9 ± 1.6 ^{**}
	CRN (mg/dL)	0.27 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.02 [*]
	AST (IU/L)	84 ± 22	170 ± 60 [*]	330 ± 224 ^{**}	209 ± 100 ^{**}
	ALT (IU/L)	37 ± 5	72 ± 16 ^{**}	106 ± 41 ^{**}	77 ± 21 ^{**}
	ALP (IU/L)	180 ± 24	237 ± 104	467 ± 185 ^{**}	294 ± 58 ^{**}
	γ - GTP (IU/L)	2 ± 0	3 ± 1	6 ± 2 ^{**}	5 ± 2 ^{**}
	Ca (mg/dL)	10.5 ± 0.3	10.3 ± 0.3	10.3 ± 0.4	10.3 ± 0.2
	P (mg/dL)	3.9 ± 0.4	4.5 ± 0.5 [*]	4.9 ± 0.5 ^{**}	4.8 ± 0.5 ^{**}
	Na (mEQ/L)	145 ± 2	144 ± 1	143 ± 3	144 ± 1
	Cl (mEQ/L)	104 ± 2	105 ± 1	107 ± 3 ^{**}	106 ± 1
	K (mEQ/L)	4.3 ± 0.3	4.5 ± 0.2	5.0 ± 0.3 ^{**}	4.9 ± 0.3 ^{**}

a : Mean ± S.D.

* , ** : P < 0.05 , 0.01 vs. 0% group

Table 5-1 Organ weight of F344 rats treated with Ozokerite for 52 weeks (Male)

Item	Male			
	0%	0.05%	0.1%	0.2%
No. of animals	10	10	10	10
Body weight (g)	403.9 ± 22.5 a	394.1 ± 17.8	377.3 ± 21.7 *	377.3 ± 20.1 *
Absolute (g)				
Brain	2.05 ± 0.04	2.05 ± 0.05	2.22 ± 0.54	2.07 ± 0.04
Lungs	1.12 ± 0.07	1.30 ± 0.07 **	1.33 ± 0.11 **	1.37 ± 0.09 **
heart	1.06 ± 0.06	1.03 ± 0.05	1.02 ± 0.06	1.05 ± 0.06
Spleen	0.70 ± 0.05	1.09 ± 0.19	1.41 ± 0.27 **	1.76 ± 0.31 **
Liver	9.22 ± 0.80	10.35 ± 0.65	11.84 ± 1.64 **	13.28 ± 1.32 **
Adrenals	0.037 ± 0.004	0.036 ± 0.004	0.039 ± 0.004	0.037 ± 0.004
Kidneys	2.15 ± 0.14	2.21 ± 0.11	2.21 ± 0.15	2.35 ± 0.10 **
Gonads	3.39 ± 0.29	3.28 ± 0.21	3.16 ± 0.13*	2.87 ± 0.53 **
Relative (g%)				
Brain	0.51 ± 0.03	0.52 ± 0.02	0.59 ± 0.16 **	0.55 ± 0.03
Lungs	0.28 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.35 ± 0.03 **	0.36 ± 0.02 **
heart	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.02	0.28 ± 0.03
Spleen	0.17 ± 0.01	0.28 ± 0.04	0.38 ± 0.07 **	0.47 ± 0.10 **
Liver	2.28 ± 0.10	2.62 ± 0.12	3.15 ± 0.46 **	3.53 ± 0.38 **
Adrenals	0.009 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.010 ± 0.002	0.010 ± 0.001
Kidneys	0.53 ± 0.02	0.56 ± 0.04	0.59 ± 0.04	0.62 ± 0.05 **
Gonads	0.84 ± 0.07	0.83 ± 0.06	0.84 ± 0.06	0.76 ± 0.13

* , ** ; P < 0.05 , 0.01 vs.0% group

a : Mean ± S.D.

Table 5-2 Organ weight of F344 rats treated with Ozokerite for 52 weeks (Female)

Item	Female			
	0%	0.05%	0.1%	0.2%
No. of animals	10	10	10	10
Body weight (g)	210.2 ± 5.9	211.4 ± 19.6	215.8 ± 8.7	207.7 ± 10.2
Absolute (g)				
Brain	1.87 ± 0.03	1.87 ± 0.06	1.88 ± 0.04	1.84 ± 0.04
Lungs	0.77 ± 0.00	0.83 ± 0.05 *	0.89 ± 0.07 **	0.91 ± 0.05 **
heart	0.70 ± 0.03	0.63 ± 0.04 **	0.69 ± 0.05	0.68 ± 0.07
Spleen	0.45 ± 0.02	0.65 ± 0.10	1.06 ± 0.34 **	1.05 ± 0.34 **
Liver	4.53 ± 0.27	6.05 ± 1.25	10.06 ± 3.37 **	9.97 ± 3.37 **
Adrenals	0.042 ± 0.005	0.059 ± 0.059	0.042 ± 0.004	0.044 ± 0.004
Kidneys	1.37 ± 0.08	1.34 ± 0.10	1.44 ± 0.15	1.43 ± 0.13
Relative (g%)				
Brain	0.89 ± 0.03	0.89 ± 0.06	0.87 ± 0.04	0.89 ± 0.04
Lungs	0.37 ± 0.02	0.40 ± 0.05	0.41 ± 0.03	0.44 ± 0.03 *
heart	0.33 ± 0.02	0.30 ± 0.04	0.32 ± 0.02	0.33 ± 0.03
Spleen	0.22 ± 0.01	0.31 ± 0.10	0.49 ± 0.15 **	0.50 ± 0.16 **
Liver	2.16 ± 0.12	2.86 ± 1.25	4.66 ± 1.56 **	4.80 ± 1.57 **
Adrenals	0.020 ± 0.003	0.028 ± 0.059	0.019 ± 0.002	0.021 ± 0.002
Kidneys	0.65 ± 0.04	0.64 ± 0.10	0.67 ± 0.07	0.69 ± 0.06

a : Mean ± S.D.

* **, P < 0.05, 0.01 vs.0% group

Table 6-1 Organ weight of F344 rats treated with Ozokerite for 104 weeks (Male)

Item	Male		
	0%	0.1%	0.2%
No. of animals	42	39	34
Body weight (g)	399.2 ± 37.0 ^a	376.4 ± 50.3 **	358.1 ± 23.0 **
Absolute (g)			
Brain	2.10 ± 0.05	2.10 ± 0.06	2.09 ± 0.05
Lungs	1.27 ± 0.13	1.47 ± 0.19 **	1.55 ± 0.27 **
heart	1.07 ± 0.08	1.12 ± 0.15	1.15 ± 0.12 **
Spleen	1.13 ± 0.53	2.57 ± 2.10 **	3.53 ± 4.83 **
Liver	11.03 ± 1.36	16.98 ± 3.28 **	19.85 ± 5.43 **
Adrenals	0.052 ± 0.029	0.059 ± 0.034	0.061 ± 0.053
Kidneys	2.43 ± 0.15	2.55 ± 0.25 *	2.57 ± 0.48 **
Gonads	3.80 ± 1.57	3.14 ± 1.56	3.20 ± 3.39 *
Relative (g%)			
Brain	0.53 ± 0.05	0.56 ± 0.05 **	0.59 ± 0.04 **
Lungs	0.32 ± 0.04	0.39 ± 0.04 **	0.44 ± 0.08 **
heart	0.27 ± 0.02	0.30 ± 0.04	0.32 ± 0.04 **
Spleen	0.29 ± 0.14	0.71 ± 0.69 **	1.00 ± 1.41 **
Liver	2.76 ± 0.21	4.57 ± 1.09 **	5.55 ± 1.52 **
Adrenals	0.013 ± 0.007	0.016 ± 0.010 **	0.017 ± 0.014 **
Kidneys	0.61 ± 0.05	0.69 ± 0.11 **	0.74 ± 0.07 **
Gonads	0.96 ± 0.39	0.84 ± 0.42	0.91 ± 0.91

a : Mean ± S.D.

*, ** : P < 0.05, 0.01 vs. 0% group

Table 6-2 Organ weight of F344 rats treated with Ozokerite for 104 weeks (Female)

Item	Female		
	0%	0.1%	0.2%
No. of animals	42	35	35
Body weight (g)	278.0 ± 32.7 a	254.1 ± 26.0 **	245.3 ± 23.9 **
Absolute (g)			
Brain	1.92 ± 0.04	1.91 ± 0.05	1.91 ± 0.05
Lungs	0.94 ± 0.29	1.09 ± 0.19 **	1.10 ± 0.16 **
heart	0.76 ± 0.06	0.83 ± 0.13 *	0.86 ± 0.21 **
Spleen	0.76 ± 0.48	3.25 ± 6.08 **	2.56 ± 4.00 **
Liver	7.43 ± 1.86	13.98 ± 3.79 **	16.34 ± 5.12 **
Adrenals	0.073 ± 0.083	0.067 ± 0.012 **	0.070 ± 0.021 **
Kidneys	1.69 ± 0.14	1.84 ± 0.20 **	1.96 ± 0.47 **
Relative (g%)			
Brain	0.70 ± 0.10	0.76 ± 0.09	0.79 ± 0.09 **
Lungs	0.35 ± 0.14	0.44 ± 0.10 **	0.45 ± 0.08 **
heart	0.28 ± 0.04	0.33 ± 0.06 **	0.36 ± 0.10 **
Spleen	0.28 ± 0.20	1.29 ± 2.33 **	1.06 ± 1.65 **
Liver	2.67 ± 0.56	5.57 ± 1.71 **	6.73 ± 2.29 **
Adrenals	0.026 ± 0.028	0.027 ± 0.006 **	0.029 ± 0.010 **
Kidneys	0.61 ± 0.09	0.73 ± 0.12 **	0.81 ± 0.23 **

a : Mean ± S.D.

*, **: P < 0.05, 0.01 vs. 0% group