

6. 考察および結論

スギを原料とする木酢液のラットにおける 90 日間反復経口投与の毒性変化を検索し、無毒性量 (NOAEL) を求めた。各用量群雌雄 10 匹ずつの Wistar Hannover 系 SPF ラット (BrlHan:WIST@Jcl[GALAS]) を用いて、本被験物質を 0, 100, 300 および 1000 mg/kg/日の用量で 90 日間 (13 週間) にわたって毎日連続強制経口投与した。試験期間中、全ての動物について死亡の有無を確認し、一般状態の観察、摂餌量の測定および体重測定を実施した。投与 11 週時に機能検査を、投与 13 週時に眼科学的検査および尿検査を実施し、13 週投与終了後に血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定、剖検および病理組織学的検査を行った。

1000 mg/kg 用量群雄動物では、血液学的検査にて白血球数の有意な増加および白血球ディファレンシャルカウント項目の好中球数と大型非染色球数の増加が認められた。また、臓器重量測定では雄の副腎相対重量値が有意に減少した。通常、白血球数および好中球数の増加は炎症性変化に伴った変化であると考えられるが、病理組織学的所見においてこれに対応するような炎症性変化や骨髄等における造血亢進は認められなかった。重量の減少がみられた副腎においても病理組織学的異常は認められなかった。また、副腎相対重量値の減少は白血球数および好中球数の増加に関連した変化とは考えられなかった。いずれの変化も最高用量群にみられた統計学的に有意な変化であるので、被験物質投与による毒性変化であると考えられた。一方、血液生化学的検査にて雄動物でアルブミン/グロブリン比が減少した。しかし、同群のアルブミン値およびグロブリン値には何ら変化が認められなかったため、本所見は偶発的な変化であると判断された。

本被験物質の「スギを原料とする木酢液」中の主要な毒性物質の化学分析 (林野庁特用林産対策室より得られたデータ) において、ホルムアルデヒドの含有量が 1300 ppm であった。この含有量に基づき、当該試験における本被験物質中のホルムアルデヒド濃度を算定すると、本被験物質の 1000 mg/kg の用量はホルムアルデヒドの 1.3 mg/kg の用量に相当する。そこで、ホルムアルデヒドのラットを用いた反復経口投与毒性試験における毒性情報を挙げてみる。Wistar 系の雌雄ラットを用いた 5, 25 および 125 mg/kg 用量の 4 週間飲水経口投与毒性試験²⁾において、125 mg/kg 投与群では病理組織学的検査で雌雄に前胃部の角化亢進が、血液生化学的検査で雄に総蛋白とアルブミンの減少が、臓器重量で雌に腎臓重量の増加が認められた。SD 系の雌雄ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験³⁾においては、100 および 150 mg/kg 投与群にて体重の増加抑制はみられたものの、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量検査および病理組織学的検査の各検査において毒性学的異常は認められなかった。また、Wistar 系の雌雄ラットを用いた飲水経路の 2 年間慢性経口投与毒性試験⁴⁾において、雄の 82 mg/kg および雌の 109 mg/kg 投与群では、病理組織学的検査にて雌雄ともに 52, 78 および 104 週間投与終了後の各時期に前胃部の乳頭状上皮過形成と腺胃部の慢性萎縮性胃炎の発生頻度が増加し、最終解剖の 104 週間投与終了後に前胃部の角化亢進および腺胃部の潰瘍形成と腺上皮過形成の発生頻度が増加

した事が報告されている。これらの4週間および2年間飲水経口投与毒性試験の報告は、ホルムアルデヒドをラットに反復経口投与した場合、胃に上皮過形成や胃炎などの炎症性変化を誘起させることを示している。本試験では病理組織学的検査で胃などの各臓器に炎症性変化は認められなかったものの、1000 mg/kg 投与群の雄で認められた白血球数と好中球数の増加はホルムアルデヒドを含有する本被験物質の投与に起因する変化であると考えられた。加えて、ホルムアルデヒドの反復経口投与毒性試験の報告から、白血球数と好中球数の増加は病理組織学的検査では検出できない程度の炎症性変化に随伴した変化である可能性が示唆された。

1000 mg/kg 用量群の雌動物には被験物質投与に関連付けられる変化は観察されなかった。

100 mg/kg 用量群では、雄動物で腎臓相対重量に有意な増加が認められたものの、用量相関性のある変化ではなかった。

また、対照群の雄に死亡例（動物番号 301）がみられ、本個体では一般状態の観察で鼻部の形成異常と閉鎖、口腔の閉鎖と創傷と腫脹、不正咬合、眼周囲部の赤色物付着および自発運動の低下が観察され、剖検所見で顔面骨折および口腔の創傷が、病理組織学的検査で鼻骨骨折および上顎切歯の異形成が認められた。本個体にみられた各所見はケージ内での顔面骨折に至る強度の顔面損傷による変化であった。

当該試験実施条件下でのスギを原料とする木酢液の Wistar Hannover 系 SPF ラット (Br1Han:WIST@Jcl[GALAS]) における無毒性量 (NOAEL) は雄では 300 mg/kg/日、雌では 1000 mg/kg/日と結論した。

7. 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画書に従わなかつたこと

当該試験において試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態は発生しなかつた。

試験期間中に動物飼育室内の湿度の実測値が試験計画書の設定値から逸脱した。すなわち、動物飼育室の洗浄時にもなう逸脱が1回(2004年9月21日)、そして空調機保守点検時の一時停止による逸脱が1回(2004年11月6日)認められた。これらの逸脱は3%以内の極わずかな、そして10分間以内の短時間のものであり、その後の動物の状態にも異常は見られなかつたことから、試験成績に影響を与えるものではなかつたと判断した。

8. 参考文献

- 1) Gad S.C. and Weil C.S.: Statistics for Toxicologists. In: Principles and Methods of Toxicology (3rd edition), edited by Hayes, A.W., pp. 221-274, Raven Press, N.Y., 1994.
- 2) Til H.P, Woutersen R.A., Feron V.J., and Clary J.J.: Evaluation of the Oral Toxicity of Acetaldehyde and Formaldehyde in a 4-Week Drinking-Water Study in Rats. Food and Chemical Toxicology 26, 447-452, 1988.
- 3) Johannsen F.R, Levinskas G.J. and Tegeris, A.S.: Effects of Formaldehyde in the Rat and Dog Following Oral Exposure. Toxicology Letters 30, 1-6, 1986.
- 4) Til H.P, Woutersen R.A., Feron V.J., Hollanders V.H.M., and Falke H.E.: Two-Year Drinking-Water Study of Formaldehyde in Rats. Food and Chemical Toxicology 27, 77-87, 1989.