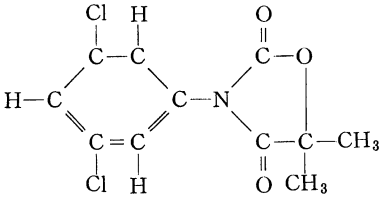
# 24　新農薬スクレックスの亜急性毒性の検討

北海道立衛生研究所　中谷省三　北山晴彦
上田正義　北山正治
斎藤守民　橋高　毅

北興化学工業によって新たに開発された豆類の菌核などに有効な農薬スクレックスのラットおよびマウスに対する90日間連続投与による亜急性毒性について検討を行なった。

スクレックスは融点168℃，白色無臭の結晶で，熱強酸，強アルカリに不安定であるが，弱酸，アルカリに安定，水に難溶であるが，メタノール（1％以上），クロロホルム（8％）などの有機溶媒にわずかに溶ける。化学名は 3-(3,5-Dichlorophenyl)-5,5-dimethyloxazolidine-dione-2,4 で構造式は次のようなものである。



## I　飼育試験方法

**1.　被検動物**

(1)ウイスター系ラット♂♀　体重95～115 g

(2)DD系マウス　♂♀　体重18～ 21 g

**2.　飼育試験期間**　3カ月（43年9月16日—12月16日）

**3.　スクレックス投与レベル**

公比は大体次の式による　$20\times3^x$ mg/kg/day

（対照群，20 mg/kg/day, 70 mg, 200 mg, 700 mg, 2,000 mg）

上田（東京歯科大学）らの報告[1]（東歯大，急性毒性試験報告書 No. 5607）によると，マウスによる急性毒性試験では 9,000 mg/kg で死亡せず，ラットでは 3,000 mg/kg で死亡せずとし，それ以上の大量を投与することは技術的に困難としている。

以上のことを考慮して上記の投与レベルを定めた。

**4.　1レベル動物数**　♂10，♀10

**5.　投与法**

スクレックスは水に難溶，懸濁液調製投与も困難であったので，チーズとの混合飼料を調製し経口投与する。チーズ量は対照群も含めて約 3 g/100g（体重）/day である。

## II　試験項目

**1.　飼育試験**

体重測定，体調観察，摂取飼料および水量の測定など。

**2.　組織病理試験**

対象臓器，すなわち肝，腎，脾，心，肺，副腎，胃，小腸について組織病理検査を行ない，肝，腎，脾，脳については重量を測定して体重比をだす。

**3.　血液に関する試験**

飼育動物につき，尾採血，または全採血により赤血球（Bürker-Türk 計算板法），白血球（赤血球に同じ），血色素（シアンメトヘモグロビン法），血液像（Giemsa 染色法），さらにラットについては AL-P (Kind-King 法) GOT, GPT, (Reitman-Frankel 法）などについて定量を行なった。

## III　実験および結果

**1.　飼育実験**

前述のごとく，ウイスター系ラットおよび DD系マウスの♂♀各10例を1レベルとし，対照群，20 mg/kg/day, 70 mg, 200 mg, 700 mg, および 2,000 mg 投与群の6レベルに対し，スクレックスをチーズ混合食として投与した。投与量は前にのべた上田らの結果と北興化学工業KKの予備試験の結果が 2,000 mg/kg/day の6日間投与で致死個体がなく，体重がわずかに対照と有意差があったことと，またゾンデ投与が困難であり，動物の嗜好の問題などから，最高を 2,000 mg/kg/day としおおよそ公比$20\times3^x$で5グレードをとった。

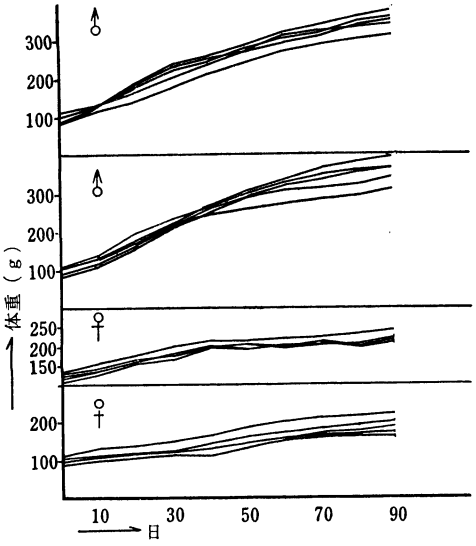
チーズ量は 3 g/100 g（体重）/day の割合で混合食を投与し，ほかに通常食としてオリエンタル酵母工業KKの固型飼料を与えた。2,000 mg/kg/day で0～5％のスクレックスの食べ残りがあったが，ほかのレベルでは全部投与できた。

1-1　体重測定その他の観察

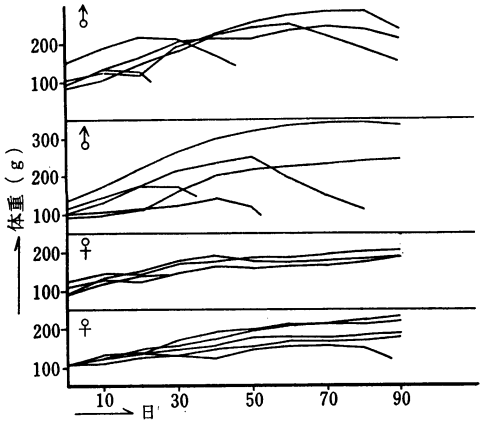
体重はラットでは各10日ごと，マウスでは7日ごとに記録し，死亡例そのほかの観察を行った。

図1にラット対照群の体重増加を，図2以下図6まで順にスクレックス投与量 2,000 mg/kg/day から 20 mg までの各グレードの体重増加を示す。

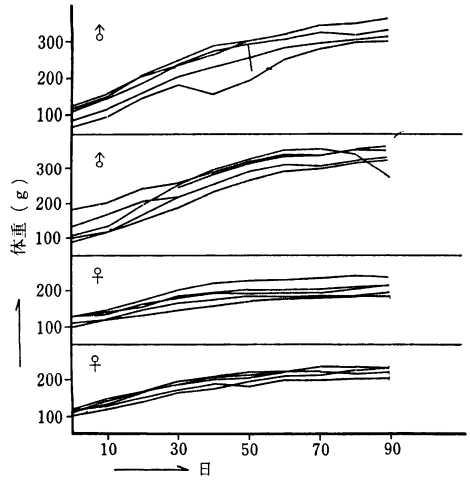
第1図　ラット対照群体重増加（個体）



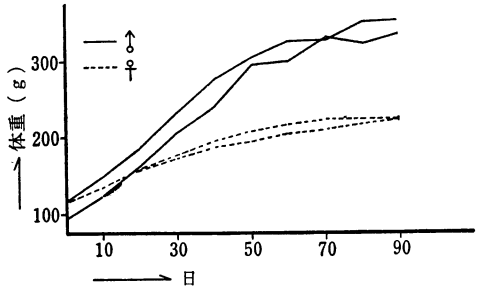

第2図　ラット（2,000 mg/kg/day）体重増加（個体）



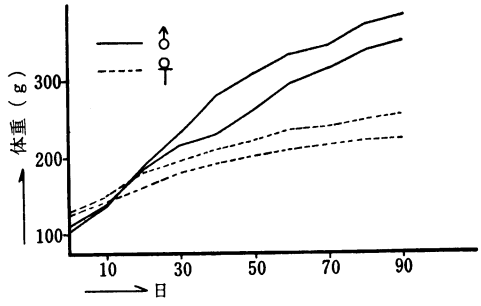

第3図　ラット（700 mg/kg/day）体重増加（個体）



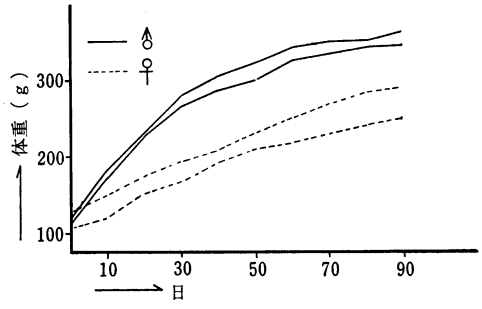

第4図　ラット（200 mg）体重増加（5例平均値）



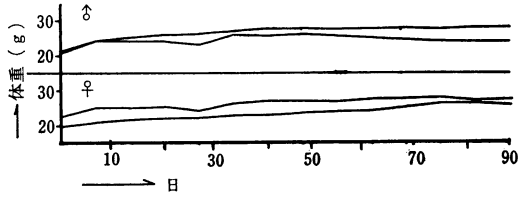

第5図　ラット（70 mg）体重増加（5例平均）



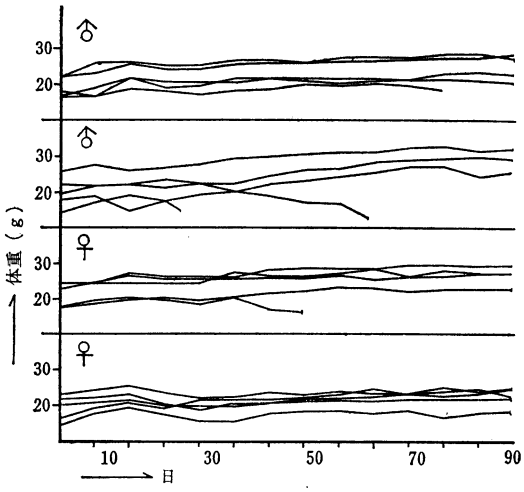

第6図　ラット（20mg/kg/day）体重増加（5例平均）



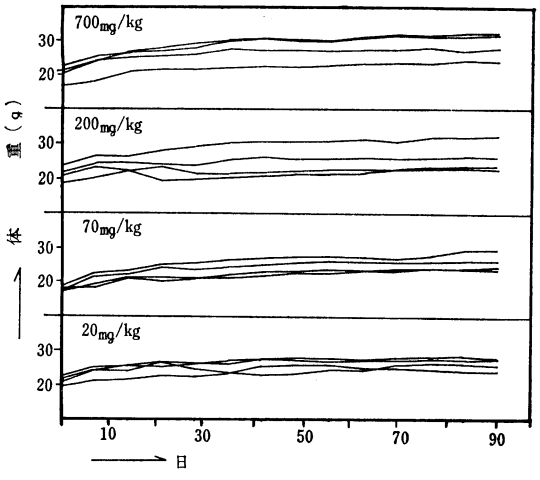

第7図　マウス対象群体重増加（5例平均）



第8図　マウス (2,000 mg/kg/day) 体重増加




第9図　マウス (700 mg～20 mg/kg) 体重増加
（5例平均）




また同様に，図7にマウス対照群の体重増加，図8に，2,000 mg，また図9に 700 mg 以下の各群の体重増加の平均値を示す。

対照群では，ラット，マウスとも正常に発育している。

次に表1に途中死亡例と，体調観察中顕著な変化として観察された被験動物の眼球白濁例を示す。死亡例は各レベルごとに死亡日時と合計数を示す。眼球白濁はスクレックス投与後50日位経ってから観察されだしたものであるが，ラットのみに観察され，マウスでは観察できなかった。以上の結果を各レベルごとに要約すると次のようになる。すなわち

1-1-a　2,000 mg/kg/day 投与群

ラット♂では1例を除いて体重増加は対照群と比較していちじるしく少なく，♀では斃死1例を除いては体重では対照と有意差はない。しかし全体で死亡例が6/20と多く，

第1表　途中死亡例と眼球白濁例

| 動物 | スクレックス投与レベル | 斃死例 (date 日/月) | 計 | 眼球白濁例 |
|---|---|---|---|---|
| | mg/kg/day | 7/10♂ 18/10♂ 3/11♂ 6/11♂ | | 白濁数/全数 |
| ラット | 2,000 | 5/12♂ 11/12♀ | 6 | 9/20 |
| | 700 | 14/11♂ | 1 | 5/20 |
| | 200 | 29/10♂ | 1 | 2/20 |
| | 70 | | 0 | 0 |
| | 20 | | 0 | 0 |
| | 0 | | 0 | 0 |
| マウス | 2,000 | 12/10♂ 10/11♀ 18/11♂ 3/12♂ | 4 | 0 |
| | 700 | | 0 | 0 |
| | 200 | 8/10♂ | 1 | 0 |
| | 70 | | 0 | 0 |
| | 20 | | 0 | 0 |
| | 0 | | 0 | 0 |

また眼球白濁例も9/20と多い。眼球白濁例9匹の中には死亡の6例が含まれる。後でのべるが組織病理の検討では♂♀間に特異な差異はないが，飼育試験の結果では♂の斃死例が多く，若干の差が認められる。

マウスでもこの群ではほぼラットと同様の傾向であるが死亡例4で，中♂3，♀1である。眼球白濁例はない。

1-1-b　700 mg 投与群

ラットで死亡の1例（♂）および飼育80日目位から急激に体重を減じた1例（♂）を除いてほかのものは体重増加では対照群と差は認められない。マウスでは死亡例がなく体重増加も対照群と同じ傾向である。眼球白濁例はラットで5/20，マウスでは0/20である。

1-1-c　200 mg 投与群

ラット，マウス♂♀とも体重増加傾向では異常なく，ラットに斃亡1，眼球白濁2/20である。マウスは死亡1で眼球は異常なく，ラット，マウスの斃死1は病理検索の項で述べるが，感染症によるものと考えられ，直接農薬との関連性は認められなかった。

1-1-d　70 mg 投与群

ラット，マウスとも対照群の体重と有意差なく斃死例，眼球そのほかの体調とも異常なかった。

1-1-e　20 mg 投与群

70 mg/kg/day 群と同じく対照群と特別の差異は認められなかった。

**2. 組織病理学的検索および所見**

スクレックスを90日間連続投与後，ラット，マウスとも各投与レベルごとに♂♀各2例づつ合計48例について肉眼的，組織学的検索を行なった。供試個体は 200 mg/kg/day 以上の眼球白濁のあるものはすべてその個体を用いた。

肉眼的観察はエーテル麻痺後，心臓採血を行ない，臓器の剖検，重量測定を実施した。

組織学的観察は臓器を10％ホルマリン液固定し，パラフィン包埋，薄切した後，H. E. 二重染染色で鏡検した。

ほかに途中死亡したものラット8例（組織学的検索は中6例），マウス4例についても同様肉眼的並びに組織学的観察を行なった。

2-1　臓器の肉眼的所見

2-1-a　ラット

肉眼的観察ではカタール性気管支肺炎，♂4，♀7（対象♂1, 20mg ♂1, ♀2, 200mg ♂1, ♀2, 700mg ♀2, 2,000mg ♂1, ♀1）あり，また前に述べたごとく眼球白濁が顕著な変化として挙げられるほかは，スクレックス大量投与群における肝および腎の腫大が目立った所見であった。肺炎は対照群にも見られ投与量による特異性はなく有意の変化とは認められない。眼球白濁例は飼育実験の項の表1に示してあるが，農薬投与量にほぼ比例して症例が増加していると考えられる。

**第2表　臓器体重比**

組織検索を行なった各レベル4例の平均値であり，数字はすべて臓器重量/体重×100である。

| 動物 | 投与レベル ＼ 臓器 | 肝 | 脾 | 腎（左右の和） | 脳 |
|---|---|---|---|---|---|
| | mg/kg/day | | | | |
| ラット | 0 | 3.57 | 0.19 | 0.79 | 0.69 |
| | 20 | 3.48 | 0.21 | 0.81 | 0.70 |
| | 70 | 3.93 | 0.21 | 0.89 | 0.61 |
| | 200 | 6.92 | 0.17 | 1.04 | 0.66 |
| | 700 | 7.54 | 0.20 | 1.08 | 0.70 |
| | 2,000 | 10.9 | 0.20 | 1.37 | 0.79 |
| マウス | 0 | 4.15 | 0.48 | 1.65 | 1.37 |
| | 20 | 4.42 | 0.45 | 1.33 | 1.38 |
| | 70 | 4.55 | 0.43 | 1.26 | 1.40 |
| | 200 | 4.61 | 0.44 | 1.13 | 1.31 |
| | 700 | 7.33 | 0.51 | 1.49 | 1.44 |
| | 2,000 | 9.21 | 0.48 | 1.53 | 1.25 |

肝および腎は200mg/kg/day 群より腫大が認められ投与量にしたがって漸次その程度が高くなっていた。肝および腎（左右の和）の体重比は表2に臓器重量/体重×100の数字で示してある。脾および脳には変化を認めなかった。

そのほかの所見としては脾濾胞腫大，心右心房拡張，うっ血などの所見が数例あったが，対照と比較して有意差はない。消化管，内分泌臓器には特に異常を認めなかった。

また途中斃死例6例ではカタール性肺炎♂4（7日/10月18/10，29/10，6/11 に斃死），小腸炎♂1（18/10），肝溷濁腫張♂1（18/10），などが認められた。

2-1-b　マウス

カタール性肺炎♂2，♀1（200mg ♂1, ♀1, 2,000mg ♂1）肝溷濁腫張♂4，♀4（対照♀2，700mg ♂2, 2,000mg ♂2, ♀2）が認められたほか特にいちじるしい変化は認められなかった。

表2からわかるごとく肝では700mg/kg 以上のものについては明かに腫大しているが腎ではラットのごとき変化は認められなかった。　またラットと同様，脾，脳の変化も認められなかった。

また途中斃死例では肺炎♂2，♀1（12/10♂，18/11♂15/10♀）が認められたほかに特に異常なかった。

2-2　臓器の組織学的所見

臓器の組織学的所見の一覧を表3に示す。各個体の所見中，異常なきもの，対照群と有意差なきものを除き，若干有意差と考えられるものを選び，各レベル4例（♂2，♀2）をまとめて表わしてある。数字は♂♀合せて4例中の症例である。

2-2-a　各投与レベルの所見

A　対象群

ラットで♂2例が肝のグリソン氏鞘，静脈洞の細胞浸潤，♀1例で肝細胞の脂肪化が認められた。また♂2例で気管支周辺リンパ球浸潤を主像とするカタール性気管支肺炎があった。そのほかの諸臓器では特に著明な病的変化は見られなかった。

マウスでは♂♀各1例の静脈洞細胞浸潤が見られ，♂2♀1例の肝細胞の脂肪化が認められた。被験動物群の肝細胞の脂肪化はチーズの過食によるものと考えられる。また脾の濾胞増生♂♀各1例，腎における間質細胞浸潤♂1♀2などが認められた。

対照群のこれらの病変はいずれも軽微なものであるが，環境を示す対照として一応記載し，スクレックス投与群との比較における参考とする。

B　2,000mg/kg/day 投与群

ラットでは全例，マウスで3/4の肝の中心類壊死，ラットで3/4，マウスで4/4の肝細胞の顆粒変性が見られ，脂肪化はチーズの過食によるものとしても，明かにこの群では肝細胞組織の変化が見られる。腎ではラットにうっ血（♂2，♀1），細尿管上皮変化（♀2）が見られるが，間質細胞浸潤では対照群でも3/4の症例があるので，スクレックスとの関連は明かでない。そのほかの組織所見では対照と比較して異常を認めない。

C　700mg/kg 投与群

肝では細胞顆粒変性が見られ，ラットで♂1，♀2，マウスで♂1例が認められる。また類壊死もラット♀2，マウスで♂1がみられ，この群でも肝細胞組織の変化が若干認められる。そのほかでは異常がない。

D　200mg/kg 投与群

ラットの肝で顆粒変性が♂1，♀1例あり，マウスではない。カタール性肺炎がラット，マウスとも若干見られるが，対照群と比較して異常とは認められない。

第 3 表　　臓器組織病理試験(主要組織変化例)

| 臓器 | 主要変化 ＼ 動物 / 投与レベル | ラット 対照 | ラット 20 mg | ラット 70 mg | ラット 200 mg | ラット 700 mg | ラット 2000 mg | マウス 対照 | マウス 20 mg | マウス 70 mg | マウス 200 mg | マウス 700 mg | マウス 2000 mg | 対照群と有意差なき組織所見 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 肝 | 肝細胞顆粒 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 充血，細胞索不整，R.E.S. 活性，静脈洞細胞浸潤，グ氏鞘細胞浸潤 |
| | 〃 脂肪化 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | |
| | 〃 類壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | |
| 脾 | 充血（鬱血） | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 細胞浸潤 |
| | ヘモジデローゼ | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 血管変化 |
| | 濾胞増生 | 0 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | |
| 腎 | 間質細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 | 1 | 3 | 充血，ボーマン氏腔浸出物　血管変化 |
| | 細尿管上皮変化 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 心 | 心筋顆粒変化 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 充血，間質細胞浸潤，消耗性色素 |
| 肺 | 肺胞壁肥厚 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 充血，水腫，気管支粘膜気管支内外細胞，肺胞 |
| 副腎 | 充血 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 実質細胞変化 |
| 胃 | 細胞浸潤，粘膜 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 充血，カタール |
| | 〃 下織 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| 小腸 | カタール | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 充血 |
| | 細胞浸潤 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | |

第 4 表　　飼育45日における血液像

| 血液像項目 ＼ 動物 / 投与レベル | ラット (♂) 対照 | 20mg /kg /day | 70 〃 | 200 〃 | 700 〃 | 2000 〃 | マウス (♂) 対照 | 20mg /kg /day | 70 〃 | 200 〃 | 700 〃 | 2000 〃 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eos | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 7 | 7 | 6 | 8.5 | 5 | 1.5 |
| Met | 0 | 0 | 3.5 | 5 | 5.5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| St | 2 | 2.5 | 2 | 5 | 2.5 | 3.5 | 1.5 | 1.5 | 1 | 1.5 | 3 | 4 |
| Seg | 14 | 16 | 11.5 | 26 | 17 | 17.5 | 19 | 14 | 15.5 | 18 | 12 | 11.5 |
| Ly | 77 | 75 | 74.5 | 60 | 66 | 63.5 | 67.5 | 72.5 | 71 | 65 | 77 | 74.5 |
| Mon | 5 | 5.5 | 7.5 | 4 | 7 | 9.5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 3 | 7.5 |
| 動物 | ラット (♀) | | | | | | マウス (♀) | | | | | |
| Eos | 2 | 2 | 0 | 2 | 11.5 | 1 | 5 | 4 | 5 | 4 | 1 | 2 |
| Met | 3 | 2.5 | 1.5 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2.5 | 0 | 0 | 0 |
| St | 4 | 3.5 | 0.5 | 3.5 | 2.5 | 3 | 4 | 4 | 1 | 4 | 1 | 3 |
| Seg | 8 | 8 | 11 | 16 | 19.5 | 11 | 9 | 11 | 15 | 9 | 16 | 19 |
| Ly | 76 | 78.5 | 80.5 | 70.5 | 61.5 | 72 | 75 | 73.5 | 69.5 | 80 | 75 | 66 |
| Mon | 7 | 6.5 | 6.5 | 6 | 4 | 10 | 5 | 6.5 | 7 | 3 | 7 | 10 |

第5表 血液検査結果

| 動物 | | ラット | | | | | | マウス | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目 ＼ 投与レベル | | 正常値平均(最小～最大) | 20mg/kg/day | 70mg/kg/day | 200mg/kg/day | 700mg/kg/day | 2,000mg/kg/day | 正常値平均(最小～最大) | 20mg/kg/day | 70mg/kg/day | 200mg/kg/day | 700mg/kg/day | 2,000mg/kg/day |
| 赤血球数 | | 808×104 (650～985) | 810 (700～960) | 860 (810～1010) | 925 (685～1100) | 797 (735～890) | 840 (825～975) | 778 (596～927) | 790 (620～980) | 860 (705～1050) | 900 (700～1050) | 762 (540～895) | 818 (730～930) |
| 白血球数 | | 4800 (2300～8800) | 4200 (3000～7600) | 3500 (1500～8200) | 6400 (4050～8400) | 7450 (3400～8300) | 8800 (6400～11400) | 4300 (2500～5000) | 4700 (3000～6100) | 4800 (2900～6600) | 3050 (2600～4100) | 3450 (2300～4900) | 3260 (1500～5300) |
| 血色素量 | | 19.1 (g/dl) (18.5～19.4) | 18.8 (16.7～19.4) | 17.6 (15.9～19.3) | 17.4 (16.6～18.2) | 17.7 (16.1～18.6) | 19.0 (15.1～23.7) | 19.5 (16.8～24.2) | 17.6 (14.5～19.1) | 16.7 (14.3～18.3) | 18.8 (17.6～19.8) | 18.5 (17.3～19.6) | 19.0 (18.0～19.8) |
| 血液像(%) | Eos | 2.25 (1～3.5) | 2.4 (0.5～4.5) | 4.5 (1～14) | 2.2 (1.5～3) | 1.7 (0.5～3.5) | 2.6 (1～5) | 0.75 (0～2) | 0.85 (0～3) | 1.2 (0～3) | 0.5 (0～2) | 1.1 (0～2.5) | 0.8 (0～3) |
| | Met | 1.6 (0.5～4.5) | 2.0 (0.5～4.5) | 0.5 (0～1) | 0.5 (0～1) | 0.37 (0～1) | 0 | 1.2 (0～5) | 1.1 (0～4) | 1.7 (0～4) | 1.0 (0～2) | 2.8 (2～4) | 2.2 (2～2.5) |
| | St | 2.2 (1～4) | 1.4 (1～3.5) | 1.3 (0～2.5) | 1.2 (0.5～3.5) | 1.0 (1～1) | 3.5 (1～10) | 3.7 (2～7) | 3.1 (0～6) | 3.6 (0～9) | 1.5 (0～3) | 3.5 (1～5) | 1.8 (0～3) |
| | Seg | 13.5 (6～23) | 13.4 (4～20) | 11.1 (8～16.5) | 13.2 (9.5～16) | 16.1 (12.5～18) | 22 (12～39) | 26.7 (15～38) | 24.6 (7～37) | 21.5 (10～33) | 24.2 (6～33) | 18.7 (5～27) | 18 (13.5～24) |
| | Ly | 75.1 (64～81) | 74.7 (67～83) | 76.5 (68～87) | 76.3 (73～82.5) | 73 (70～78.5) | 66.2 (38～80) | 66 (59～70) | 68 (55～78) | 68.2 (52～87) | 71.5 (64～82) | 71.1 (64～83.5) | 74.2 (72～78) |
| | Mon | 5.3 (3.5～8) | 5.5 (2.5～8) | 6.0 (3～8) | 6.2 (4～8) | 3.8 (1.5～6.5) | 6.5 (3～13) | 1.5 (0～3) | 2.1 (0～4) | 4.0 (2～6) | 2.2 (0～6) | 2.6 (1～4) | 3.0 (0～5.5) |
| AL-P | | 49.5 (14.7～79.5) | 37 (22.5～46) | 33 (27.5～40) | 28.6 (12.5～59) | 25.4 (14.8～36) | 38.6 (20.5～75) | | | | | | |
| GOT | | 384 (332～436) | 287 (158～420) | 454 (322～630) | 177 (128～210) | 228 (108～354) | 325 (205～495) | | | | | | |
| GPT | | 53 (36～77) | 47.6 (38～66) | 43.5 (40～47) | 33.8 (27～39) | 48.5 (33.5～58.5) | 53.7 (50～57) | | | | | | |

E　70 mg/kg 投与群

若干の各種の組織変化が見られるが，対照群との比較で有意差はない。

F　20 mg/kg 投与群

70 mg/kg 投与群と同様である。

2-2-b　死亡例に関する病理検索

A　ラット

♂6死亡例で観察を行なったが，5例 (2,000 mg-3, 700 mg-1, 200 mg-1) でカタール性肺炎が見られ，肝の R.E.S 活性の2例 (2,000 mg-2)，肝脂肪化2例 (2,000 mg-2) がある。ほかに脾の濾胞増生2例 (2,000 mg-2)，壊死1例 (2,000 mg)，心筋顆粒度性3例 (2,000 mg-2, 700 mg-1) などがみられた。

B　マウス

♂4例，♀1例について観察を行なった。肝における静脈洞，グリソン氏鞘の細胞浸潤，顆粒度性が全例に認められたほか，R.E.S 活性 (2,000 mg-2, 200 mg-1)，類壊死 (2,000 mg-1) などがみられた。

2-2-c　眼球白濁例の組織検索

眼球については視神経が付着するように眼球縦断切片を作製し鏡検した。その結果では視神経および涙腺などにはいちじるしき異常はない。しかし，網膜色素上皮の水腫性変性，扁平化および脱落があり，また神経細胞層の変性が認められた。さらに毛様体および虹彩に水腫性変性がありラットにおける眼球白濁は網膜症 (Retinopathie) と考えられる。

### 3.　病理検索結果の概要

ラット，マウスとも農薬の影響と認められるものは 200 mg/kg/day 以上の群の肝に認められる。投与量の増加に比例して肝腫大，組織変性，浸潤が強くなる。

また，R.E.S などの感染所見が見られるが，対照群にも肺炎感染があり，農薬との関連は確認できない。腎（腫大），心（顆粒変性）にも農薬との関連が考えられるが，いずれも軽微である。

ラットで 200 mg/kg 以上のものに眼球白濁がある。

性別による特異性はないが，途中斃死例では雄が多い。

2,000 mg/kg の群では各種の変化が顕著であるが，そのほかのグレードでは，投薬量による明確な差異はない。

### 4.　血液検査結果

飼育45日目にラット，マウス共各グレード♂♀各1例づつ尾採血により血液像のみについて試験を行なった。結果を表4に示す。

また飼育試験終了後，組織病理試験のための動物と同一個体，すなわちラット，マウスとも各グレードごとに♂2♀2計4，合計48例につき採血し，赤血球，白血球，血色素，血液像，さらに AL-P, GOT, GPT に関して検査を行なった。結果を表5に最低値，最高値とともに平均値として要約してある。

結果はバラツキが多く農薬投与量との有意な関連性を見出すことはできなかった。しかし対照群，スクレックス大量投与群とも数値に特別な差異はない。また飼育45日目における尾採血による血液像間にも有意差はなく，ラット，マウスの動物種，♂♀の間などにも相異は認められなかった。

### 5.　結　　果

以上の試験結果からスクレックスのラットおよびマウスに対する毒性については次のように考えることができる。すなわち

A）毒性が顕著に現われる部位は肝臓であり，また眼球白濁を生ずる。腎にも若干の影響を与えるものと考えられる。

B）そのほかの臓器に関しては余り影響が現われない。影響しても軽微な程度である。

C）途中死亡例が，ラット 8/120，マウス 5/120 例あるが，比較的飼育の早い時期に死亡した数例については農薬と直接関係のない感染症によるものと考えられる。

D）各投与量による検索と上記の判断から考えると，ラットおよびマウスに対するスクレックスの3カ月連続投与の場合で，被験動物になんらの影響を持たない量（最大安全量-M.N.L とする）は 70 mg/kg/day であり，200 mg ～700 mg/kg/day では若干の中毒を示す。（この量はある個体が中毒症を示す意味で，T.D 50, すなわち50%中毒量の意味ではない）また 2,000 mg/kg/day ではほぼ全例になんらかの症状があり，または死亡する場合もあると考えられる (LD 50 ではない)。

稿を終るにあたり，種々ご指導いただいた当所飯田広夫博士および本実験の機会を与えられた北興化学工業株式会社に感謝の意を表します。

また動物飼育にあたられた諸兄姉に感謝致します。

## 24　Studies on the Sub-chronic Toxicity of a New Pesticide, 3-(3,5-Dichlorophenyl)-5,5-dimethyl-oxazolidine-dione-2,4 (DDOD)

Syōzō Nakaya, Haruhiko Kitayama, Masayoshi Ueda, Masaharu Kitayama, Moritami Saito, Takeshi Kitsutaka
(Hokkaido Institute of Public Health)

A new pesticide, 3-(3,5-Dichlorophenyl)-5,5-dimethyl-oxazolidine-2,4 (DDOD), was given orally for 90 days to Wister-strain rats and DD-strain mice in order to test its chronic toxicity. Five different daily doses of the pesticide were administered : 2,000, 700, 200, 70 and 20 mg/kg/day.

From the results of the observation during feeding and the hematologic and histologic examinations ca-

rried out after the termination of the experiment, the sub-chronic toxicity of DDOD was summaried as the followings.

(1) Pathologic findings possibly due to the toxic effects of the pesticide were observed most markedly in the liver.

Cataract was noticed and some toxic effects were also observed in the kidney. These findings were conspicuous in the 2,000 mg/kg group, but were not observed in the 70 mg/kg or below groups.

(2) No significant difference was observed between animals of the treated and the control groups in the findings of the other organs such as the heart, the spleen, the adrenal glands and the lungs.

(3) Of 120 rats and 120 mice, 8 and 5 died during feeding, respectively. In the 2,000 mg/kg group, 10 out of 13 died.

Several animals died at the early stage of feeding, but these animals were found to have died with infections unrelated to DDOD.

(4) Thus the sub-chronic toxicity of DDOD for rats and mice was concluded as follows; the maximum safe dose was 70 mg/kg/day, some toxic effects were observed at a dose of 200 mg/kg/day, and definite toxicity was noticed at a dose of 2,000 mg/kg/day.