

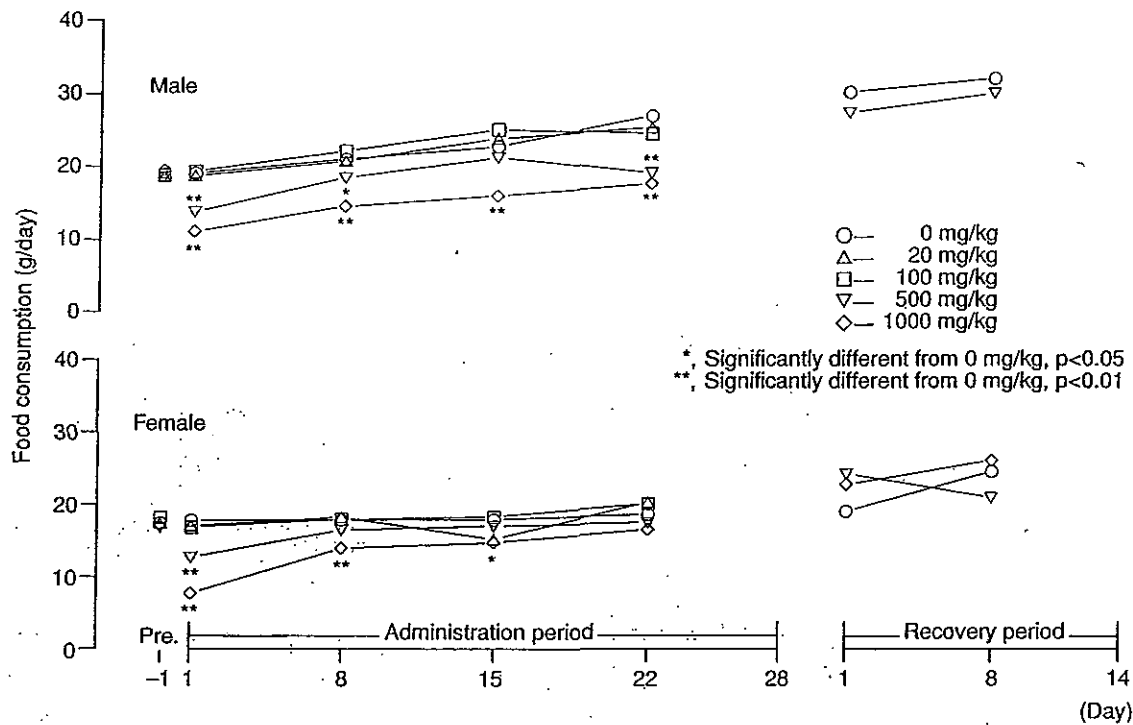


Fig. 2 Food consumption in 28-day repeat dose oral toxicity test of 4-ethylbiphenyl in rats

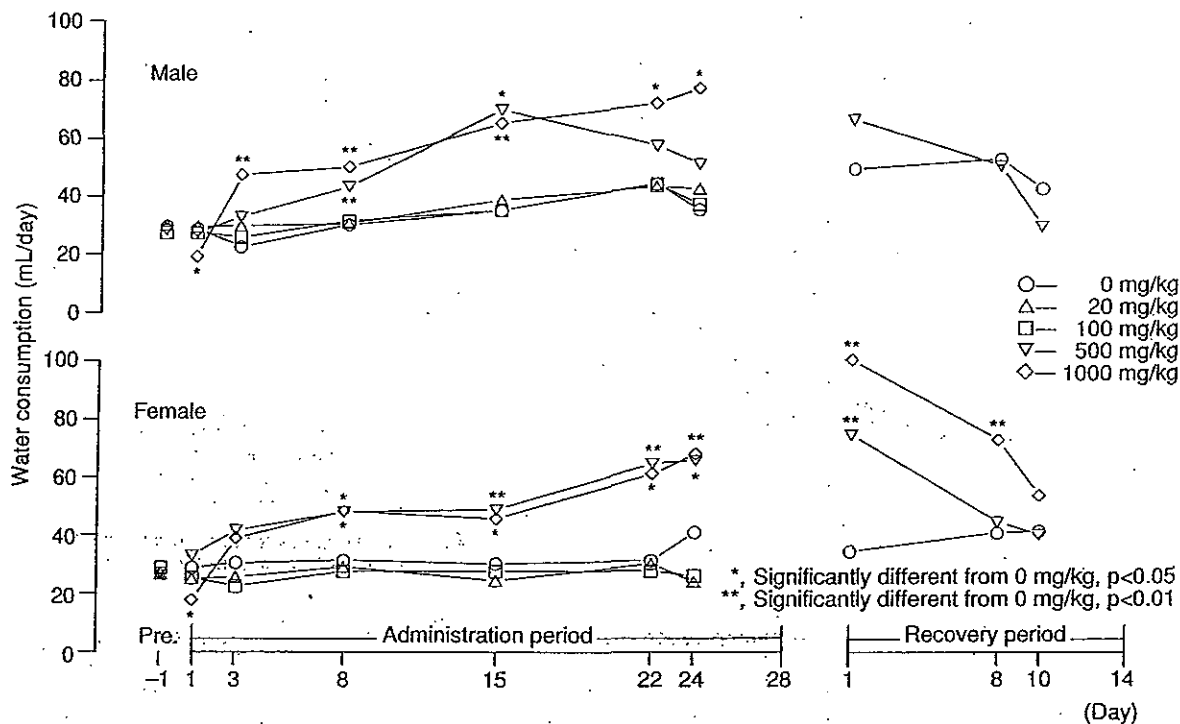


Fig. 3 Water consumption in 28-day repeat dose oral toxicity test of 4-ethylbiphenyl in rats

尿採取後、24時間尿を採取する前に死亡した。500 mg/kg 投与群の雌でも2例で沈渣中の結晶が+となった。その他、1000 mg/kg 投与群の雌雄各1例では、通常みられるリン酸アンモニウムマグネシウム結晶の他に、その形状から尿酸ナトリウム結晶と考えられるものも認められた。投与第4週の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄1

例、500 mg/kg 投与群の雄2例、雌1例および100 mg/kg 投与群の雄1例で尿蛋白が++となり、500 mg/kg 投与群の雄1例で沈渣中の結晶が+、雌1例で顆粒円柱が観察された。投与第1週の検査で認められた尿酸ナトリウム結晶と同様の結晶は、500 mg/kg 投与群の雌雄各1例および1000 mg/kg 投与群の雌1例でもみられた。回復第2

週検査では、500 mg/kg 投与群の雌1例で尿蛋白が++となった。その他、各検査項目とも、溶媒対照群と比較して被験物質投与群におけるその出現頻度および程度に差はみられなかった。

7. 血液学検査 (Table 2)

投与期間終了時屠殺例では、500 mg/kg 以上の投与群の雄で平均赤血球容積が有意に減少し、100 mg/kg 投与群の雄で平均赤血球血色素濃度が有意に増加したが、他の項目で関連する変化がみられなかったことから、毒性的に意義のある変化ではないと考えられた。また、20 mg/kg 投与群の雄で活性部分 тромбоプラスチン時間が有意に延長したが、用量依存的ではなく、他のパラメータとの関連もみられなかったため、被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。また、成績を示していないが、骨髓像検査では、1000 mg/kg 投与群の雄で骨髓芽球、好酸性後骨髓球、好酸球、総顆粒球、多染性赤芽球、赤芽球およびリンパ球比率の減少ないし増加が、雌で好酸球比率の増加がそれぞれ有意となった。しかし、その変動を項目間でみると関連がなく、骨髓機能が変化している可能性が示唆されなかったため、その他の群では検査を実施しなかった。

回復期間終了時屠殺例では、1000 mg/kg 投与群の雌で赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値が有意に減少し、500 mg/kg 投与群の雌でも血色素量が有意に減少した。また、500 mg/kg 投与群の雄では、平均赤血球容積が有意に減少し、プロトロンビン時間および活性部分 тромбоプラスチン時間が有意に短縮した。その他の検査項目では、いずれの時点の検査でも有意な変化は認められなかった。なお、これらの変化は、投与期間終了時の変化と関連するものではなかったため、投与を中止したことによる変化ではないと考えられた。

切迫屠殺例では、投与第5日に屠殺した1000 mg/kg 投与群の雌1例を除き、雌雄とも赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値が減少傾向を示し、網状赤血球比率が増加傾向を示した。白血球比率では、分葉核好中球比率が増加し、リンパ球比率が減少傾向を示した。一方、投与第5日に屠殺した1000 mg/kg 投与群の雌1例では、血色素量、血小板数およびヘマトクリット値が増加した。

8. 血液生化学検査 (Table 3)

投与期間終了時屠殺例では、500 mg/kg 以上の投与群の雄でA/G比が、雌雄でクレアチニン濃度が有意に上昇した。また、1000 mg/kg 投与群では、雌雄でγ-GTP活性、雄でGPT活性、雌でLDH活性が有意に上昇し、雌のGPT活性と雄のLDH活性も上昇する傾向にあり、さらに、雄でナトリウム濃度が、雌で無機リンおよびカルシウム濃度がそれぞれ有意に増加した。その他、20 mg/kg 以上の投与群の雄でブドウ糖濃度が有意に減少し、100 mg/kg 以上の投与群の雄で塩素濃度が有意に増加した。その他、雄で総コレステロール濃度に有意差がみられたものの用量依存的ではなく、被験物質投与に起

因した変化ではないと考えられた。なお、500 mg/kg 以上の投与群の血漿は、雌雄とも黄色調を呈しており、これは1000 mg/kg 投与群においてより強い傾向にあった。また、1000 mg/kg 投与群では、剖検時に麻酔した際、他の群と比較して麻酔の導入が悪かった。これらの変化のうち、ブドウ糖濃度減少の有意差については、この他の毒性変化は性差が明らかでないにもかかわらず、これは雄にのみ認められたこと、20 mg/kg 投与群では他の項目で関連すると考えられる変化が認められなかったこと、また、溶媒対照群のブドウ糖濃度が当研究所のバックグランドデータの値と比較して高いと考えられたことから、溶媒対照群の血糖値が高かったことに原因があると考えた。

回復期間終了時屠殺例では、1000 mg/kg 投与群の雌でトリグリセライド濃度、ナトリウム濃度およびγ-GTP活性が有意に増加し、総蛋白濃度が有意に減少した。また、500 mg/kg 投与群の雄でブドウ糖濃度が有意に減少し、無機リン濃度が有意に増加した。その他に有意な変化は認められなかったが、個体別にみて、1000 mg/kg 投与群の雌1例でLDH、GPTおよびGOT活性が高値を示した。

切迫屠殺例では、全体的に尿素窒素濃度が増加し、その他、A/G比、クレアチニン濃度、無機リン濃度、カリウム濃度、GPT活性およびγ-GTP活性が増加した個体ならびにカルシウム、ナトリウム、カリウムおよび塩素濃度が減少した個体が散見された。

9. 病理学検査

1) 器官重量 (Table 4)

投与期間終了時屠殺例では、500 mg/kg 以上の投与群において、雌雄の胸腺重量および雄の脾臓の絶対重量が有意に減少し、肝臓の絶対および相対重量が1000 mg/kg 投与群の雄の絶対重量を除き有意に増加した。同群では、腎臓の相対重量が有意に増加し、1000 mg/kg 投与群の雌では絶対重量も有意に増加した。また、精巣では、1000 mg/kg 投与群で絶対重量が有意に減少したが、500 mg/kg 以上の投与群で相対重量が有意に増加した。その他に1000 mg/kg 投与群の雄で副腎の相対重量が有意に増加した。これらのうち、肝臓の相対重量は、100 mg/kg 投与群の雌でも有意に増加した。その他、500 mg/kg 以上の投与群では、脳および心臓の絶対重量の有意な減少あるいは相対重量の有意な増加が散見されたが、これらの群では、剖検時体重が有意に低かったこと、これらの器官で重量の変化に関連する所見が全体としては認められなかったことから、被験物質投与が直接関係した変化ではないと考えられた。

回復期間終了時屠殺例では、500 mg/kg 以上の投与群の雌で肝臓の相対重量が増加し、500 mg/kg 投与群の雌雄および1000 mg/kg 投与群の雌で腎臓の相対重量が有意に増加した。その他、有意な変化が散見されたが、いずれも投与期間終了時に認められた変化とは関連がなかった。また、切迫屠殺例では、明らかな変化は認められなかった。

2) 剖検所見

投与期間終了時屠殺例の剖検において、500ないし1000 mg/kg投与群では、剖検、肝臓の暗色化および腫大、腎臓の淡色化、軟弱化、腫大および皮質や髓質の変色域、腎乳頭の黄色化、前胃粘膜の潰瘍や陥凹部および水腫あるいは潰瘍の修復像と考えられる小突起等の変化、副腎の腫大、腺胃粘膜の潰瘍、肥厚、菲薄化および淡色化が散見された。このうち肝臓の暗色化は、500 mg/kg以上の投与群の雌雄全例で認められ、100 mg/kg投与群の一部の例でもみられた。この他、雄では、1000 mg/kg投与群で精巢上体、前立腺および精囊の小型化が散見され、500 mg/kg投与群の1例でも前立腺の小型化がみられた。その他、被験物質投与群で腺胃粘膜の暗色点が見られた。これら以外に被験物質投与に関連すると思われる所見はなかった。なお、腺胃粘膜の暗色点は、20 mg/kg投与群でも雌1例で観察されたが、この程度の暗色点は投与の際のストレス等でも生じること、組織学的に変化がみられなかったことおよび発現例数が1例のみであったことから、被験物質の作用による変化ではないと判断した。

回復期間終了時屠殺例の剖検では、被験物質投与群の所見として、雌雄で肝臓の暗色化、腎臓の腫大、淡色化あるいは淡色領域、1000 mg/kg投与群の雌で前胃部と腹腔内臓器との癒着、500 mg/kg投与群の雌で腺胃粘膜の暗色点などがみられた。

死亡例および切迫屠殺例では、各群で、腎臓の淡色化、軟弱化および腫大、腎乳頭の淡色化あるいは黄色化、脾臓の小型化ないし淡色化、出血によると考えられる腸内容の暗色化、胸腺の小型化および混濁が散見された。また、1000 mg/kg投与群では、肝臓の暗色化、前胃粘膜の潰瘍あるいは修復像と考えられる陥凹部、白濁、肥厚、白斑、腺胃の陥凹部もみられた。その他、少数例で前胃の肝臓および脾臓等との癒着、肺の暗色化あるいは暗色領域、卵巣、前立腺および精囊の小型化等も認められた。

3) 病理組織学検査(Table 5)

①投与期間終了時屠殺例

肝臓では、500 mg/kg以上の投与群の雌雄で肝細胞が肥大し、その細胞質は好酸性で顆粒状を呈しており、その程度および発現頻度(陽性例数)が有意差を示した。また、クッパー細胞にヘモジデリン沈着がみられ、1000 mg/kg投与群の雌雄でその程度ないし発現頻度が有意に増加した。雄では限局性壊死が散見された。100 mg/kg投与群では、同様の肝細胞の変化が雌雄で散見され、雌1で限局性壊死が認められた。

腎臓では、500 mg/kg以上の投与群の雌雄で乳頭壊死がみられ、壊死部に鉍質沈着を伴う例もあった。また、髓質に好塩基性尿細管がみられ、1000 mg/kg投与群の雌でその程度および発現頻度とも有意に増加した。同群の雌雄では、皮質あるいは髓質の尿細管拡張および蛋白性尿円柱がみられ、このうち1000 mg/kg投与群の雌で皮質の尿細管拡張が、500 mg/kg投与群の雄で蛋白性尿

円柱が、それぞれその程度および発現頻度とも有意に増加した。この他、溶媒対照群を含む各群で皮質に好塩基性尿細管がみられたが、100 mg/kg以上の投与群の雌雄ではその程度が有意に増加した。その他、溶媒対照群および一部の被験物質投与群で皮髓境界部に鉍質沈着がみられ、その頻度は、500 mg/kg投与群の雄で有意に増加し、雌で有意に減少した。

前胃では、1000 mg/kg投与群の雄数例で粘膜のびらんが、500 mg/kg以上の投与群の雌雄で修復像と考えられる上皮の過形成が認められ、1000 mg/kg投与群の雄において上皮の過形成の頻度が有意差を示した。この他、100 mg/kg投与群の雌および500 mg/kg以上の投与群の雄で粘膜下織の水腫が、1000 mg/kg投与群の雄で粘膜下織の出血が散見された。

腺胃では、100 mg/kg以上の投与群の雌および1000 mg/kg投与群の雄でびらんないし潰瘍がみられ、1000 mg/kg投与群の雌ではびらの程度および発現頻度が有意に増加した。また、びらんや潰瘍に伴って粘膜下織の水腫または粘膜下織および漿膜の炎症が散見された。

脾臓では、溶媒対照群を含む各群でヘモジデリン沈着がみられたが、その程度は1000 mg/kg投与群の雌雄で有意に増加し、500 mg/kg投与群の雌雄でもやや増加した。この他、溶媒対照群を含む全例で髄外造血がみられたが、1000 mg/kg投与群の雄ではその程度が有意に減少した。

胸腺では、500 mg/kg以上の投与群の雌雄で萎縮がみられ、1000 mg/kg投与群の雌雄では、その程度および頻度とも有意に増加した。

その他、肉眼的病変部がみられた各器官では、肺の暗色領域での出血、好中球浸潤、肺泡マクロファージの増加および胸膜の線維化、前立腺および精囊の萎縮、皮膚脱毛部の被毛の変性等が認められた。この他、いくつかの器官・組織で変化がみられたが、被験物質投与によると思われる変化ではなかった。

②回復期間終了時屠殺例

肝臓では、被験物質投与群の雌雄で、クッパー細胞にヘモジデリン沈着があり、1000 mg/kg投与群の雌でその程度および頻度が有意に増加した。脾臓に壊死がみられた500 mg/kg投与群の雄1例ではクッパー細胞の肥大が認められた。また、被験物質投与群の雌では限局性の線維化または被膜の線維化が散見された。なお、いずれの群でも投与期間終了時屠殺例でみられたような肝細胞の肥大は認められなかった。

腎臓では、各被験物質投与群で乳頭壊死がみられ、1000 mg/kg投与群の雌では腎乳頭に鉍質沈着を伴っていた。また、溶媒対照群を含む各群で皮質に好塩基性尿細管がみられたが、被験物質投与群でその程度が有意に増加した。被験物質投与群の雌では、好塩基性尿細管が髓質にもみられ、1000 mg/kg投与群でその程度および発現頻度が有意差を示した。この他、蛋白性尿円柱が各被験物質投与群でみられたが、皮質の尿細管拡張は500 mg/kg投与群の雌1例でみられたのみであった。

前胃では、1000 mg/kg投与群の雌1例の漿膜に線維化

がみられた。

脾臓では、被験物質投与群の雌雄で、溶媒対照群と比較してヘモジデリン沈着の程度がやや強かったが、髄外造血の程度に差はなかった。その他、500 mg/kg投与群の雄1例では、脾臓に壊死がみられた。

投与期間終了時屠殺例でみられた上記所見の多くが、回復期間終了時屠殺例において程度および発現頻度が軽減ないし消失したが、いくつかの所見は回復傾向が認められなかった。その他、2例の脱毛部位のうち、1例で被毛の変性がみられたが、他の1例では異常が認められなかった。この他には、溶媒対照群の雄1例で胸腺に出血がみられたのみであった。

③ 死亡例および切迫屠殺例

肝臓では、全例の肝細胞が肥大し、細胞質は好酸性の顆粒状を呈していた。クッパー細胞には、ヘモジデリン沈着が認められた。また、腺胃に筋層の壊死と漿膜の炎症がみられた症例では被膜に炎症が認められた。

腎臓では、全例で腎乳頭の壊死がみられた。また、皮質および髄質には好塩基性尿細管がみられ、ほとんどの例で同時に尿細管上皮の壊死が認められたことから、これら好塩基性尿細管の多くは尿細管上皮の再生像であると考えられた。また、皮質および髄質での尿細管の拡張が散見され、変性物を含む顆粒状の尿円柱が認められる例もあった。

前胃では、1000 mg/kg投与群の雌雄で潰瘍が散見され、上皮の過形成や漿膜の炎症を伴っていた。

腺胃では、びらん、粘膜の鉍質沈着、漿膜の炎症および筋層の壊死が散見された。

脾臓では、1000 mg/kg投与群で雌2例を除く全例に萎縮がみられた。また、多くの例でヘモジデリン沈着が観察された。その他、前胃に潰瘍があり、脾臓との間に癒着がみられた例では、被膜に炎症が認められた。

胸腺では、全例にリンパ球の壊死がみられ、軽度であった1例を除き、主に皮質のリンパ球が広範囲に壊死していた。また、出血も数例でみられた。

死亡および切迫屠殺例では、肝臓を除き、多くの所見の程度が投与期間終了時屠殺例と比較して増加した。その他、心筋変性や精細管の多核巨細胞、肺の赤色ないし暗色領域の水腫、前立腺および精囊の萎縮、腸間膜リンパ節の萎縮等がみられたが、これらはいずれも死亡ないし瀕死状態につながると考えられる変化ではなかった。

考察

4-エチルピフェニルをコーンオイルに溶解して20, 100, 500および1000 mg/kgの用量で雌雄の Sprague-Dawley系ラットに28日にわたって強制経口投与し、その後14日間の回復期間を設けた。その結果、主として腎臓、肝臓および消化管に被験物質投与に起因したと考えられる毒性変化が生じ、500 mg/kg投与群の雄および1000 mg/kg投与群の雌雄で死亡および切迫屠殺例があった。

1000 mg/kg投与群で摂水量および尿量の増加、尿蛋

白陽性、混濁、潜血、沈渣中の結晶の増加および尿酸ナトリウム結晶析出等の尿性状の変化、血漿クレアチニン濃度の増加等が認められた。同群の腎臓は腫大し、淡色化、軟弱化、皮質および髄質の変色等が散見され、組織学的には、好塩基性尿細管の増加および尿細管の拡張、蛋白性尿円柱、腎乳頭壊死および鉍質沈着等も認められた。これらの変化の多くが500 mg/kg投与群でもみられ、好塩基性尿細管は100 mg/kg投与群の皮質でも認められた。死亡および切迫屠殺例では、組織学的に尿細管上皮の壊死、顆粒状尿円柱などもみられ、血漿中尿素窒素濃度の増加もあった。この死亡および切迫屠殺例で尿細管上皮の壊死がみられたことから、好塩基性尿細管の多くが再生尿細管であると考えられた。また、尿量の増加とそれに伴う血漿中電解質濃度の変化は、再吸収機能が未熟な再生尿細管が増加したことにより生じたと考えられ、尿細管の拡張は、この尿量増加に加え、腎乳頭損傷時にみられる尿のうっ滞が一因であると考えられた。これらのことから、反復投与による主な死因は急性腎不全であると考えられる。回復期間では、ほとんど再生されないりとされる腎乳頭の損傷には回復傾向がみられなかったが、尿量、摂水量および尿細管拡張には回復傾向がみられたことから、腎障害は、乳頭壊死を除き、投与中止により回復することが示唆された。ところで、4-イソプロピルピフェニルを投与することにより、本試験と同様の腎乳頭壊死を伴う腎毒性が生じることが知られており、この物質の主な代謝産物であるγ-メチル-4-フェニルマンデリン酸を250 mg/kgの用量で単回腹腔内投与することにより、腎臓に高濃度に蓄積されて同様の腎毒性を示すことが報告されている²⁾。このことおよび後述の肝臓に関する変化から、本試験で認められた腎毒性も代謝産物による可能性を考慮する必要がある。なお、1,1'-ピフェニルを0.5%の濃度で60日間反復混餌投与することでも本試験と同様の尿量の増加を伴う尿細管の拡張が報告されているが³⁾、この試験では、腎炎がみられるものの、本試験のような腎乳頭壊死はなく、また、溶解性が低い1,1'-ピフェニルの代謝産物が腎臓で濾過されることによる管腔内浸透圧に関わる変化であると考察されており、本試験の腎障害とは異なる変化であると考えられた。

1000 mg/kg投与群で、肝重量が増加し、肉眼的には暗色調および腫大が認められ、組織学的には肝細胞が肥大し、細胞質が好酸性で顆粒状を呈していた。これらの所見は、100および500 mg/kg投与群でもみられたが、いずれも投与中止により消失した。この好酸性顆粒は、色調および形状から、ライソゾームないしペルオキシゾームであると考えられる。さらに、1000 mg/kg投与群では、ペントバルビタールナトリウム麻酔の導入が悪く、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。その他、100 mg/kg投与群の雌および500 mg/kg以上の投与群の雄で限局性壊死が認められ、1000 mg/kg投与群では、γ-GTP活性、GPT活性およびLDH活性が増加した。これらの変化の多くが回復期間終了時屠殺剖検例では軽減ないし消失していたことから、肝臓が受けた影響は、投与中止により

軽減することが示唆された。なお、500 mg/kg以上の投与群では血漿が黄色を呈したが、ビリルビンによるものではないことは予備試験で確認されており、詳細は明らかでないが、血中に分布した被験物質またはその代謝物に由来する可能性がある。

消化管では、500 mg/kg以上の投与群において、前胃粘膜の潰瘍や陥凹部および水腫あるいは潰瘍の修復像と考えられる小突起などが散見され、粘膜上皮のびらんおよびその修復像と考えられる上皮の過形成が認められた。100 mg/kg以上の投与群では粘膜下組織の水腫および粘膜下組織の出血等も散見された。本試験では、100 mg/kg以上の投与群の多数例で投与に伴い一過性の流涎が観察され、500 mg/kg以上の投与群では、投与の際の保定のみでも観察される場合があったことから、被験物質が苦味ないし局所刺激性を有し、反復投与することにより反射的に流涎が生じた可能性が考えられた。さらに、前胃は刺激性物質に対する変化がよく発現する部位として知られており⁴⁾、今回の所見は局所刺激性を有する物質の投与による粘膜損傷を示唆するものであった。一方、本試験では、100 mg/kg以上の投与群の一部の例で腺胃のびらんないし潰瘍がみられ、びらんや潰瘍に伴って粘膜下組織の水腫または粘膜下組織および漿膜の炎症が散見された。腺胃粘膜は粘液細胞から分泌される粘液に保護されているため前胃と比べて刺激による損傷を受けにくいとされているが、被験物質がこの粘液層を通過し、粘膜に刺激を与えた可能性も考えられる。しかし、ストレスや化学物質の作用によっても腺胃粘膜傷害は生じるため、本試験結果からは、いずれの機序によるものであるのか判断できなかった。その他、一般状態で投与初期に黒色便が観察されたが、その多くが前胃および腺胃粘膜のびらんおよび潰瘍に伴う出血によるものであると考えられた。

1000 mg/kg投与群で投与初期に皮膚色蒼白が散見され、死亡および切迫屠殺例では、脾臓の小型化ないし淡色化および組織学的検査により萎縮が観察されて、さらに切迫屠殺例ではヘマトクリット値および血色素量が減少したことから、貧血が示唆された。一方、投与期間終了時屠殺例では、病理組織学的に500 mg/kg以上の投与群の雌雄で、クッパー細胞にヘモジデリンが沈着しており、脾臓でもヘモジデリン沈着が増加したため、貧血の原因には消化管出血だけではなく、溶血の関与が示唆された。しかし、肝臓および脾臓でみられたヘモジデリン沈着は顕著なものではなかったこと、予備試験で血漿中ビリルビン濃度の増加がみられなかったことから、溶血は軽度であったと考えられた。また、投与期間終了時屠殺例では貧血、骨髓毒性を示唆する所見はなかったこと、切迫屠殺例では貧血に伴い、網状赤血球比率が増加したことから、投与初期の貧血は速やかに回復したと考えられる。

胸腺では、死亡および切迫屠殺例でリンパ球壊死および壊死後の変化と推測される萎縮がみられ、血液中のリンパ球比率が減少した。投与期間終了時屠殺例でも500 mg/kg以上の投与群で胸腺萎縮が認められた。このよ

うな変化は、ストレスによる非特異的な変化として知られており、一因として、コルチゾルによるTリンパ球のアポトーシスの亢進などが考えられている⁵⁾。これらのことから、この胸腺の変化は投与期間初期の腎臓および消化管の障害による急激な状態の悪化に伴う二次的变化であることが示唆された。この他、500 mg/kg以上の投与群でみられた体重増加抑制、摂餌量の減少、腹臥位姿勢および呼吸深大等の一般状態の変化も同様の原因によるものと考えられ、剖検時の生殖器の萎縮も個体別にみて、胸腺に変化がみられた例とほぼ一致していることから、発育期のストレス負荷による二次的变化であると考えられた。

その他、500 mg/kg以上の投与群で散見された腹部周囲の脱毛は、他の群ではみられず、投与中止により回復傾向がみられたことから、被験物質投与に起因した変化である可能性が示唆されたが、その原因は明らかとはならなかった。

以上のことから4-エチルピフェニルの反復投与により、100 mg/kg以上の用量で、主として腎臓の尿細管および乳頭が損傷され、1000 mg/kgでは重篤な腎不全に至った個体は死亡することが明らかとなった。また、100 mg/kg以上の用量では、肝臓で酵素誘導をひきおこす可能性がある一方、1000 mg/kgの用量では、肝障害も示唆された。これらの腎臓および肝臓の変化は、腎乳頭の障害を除き、投与中止により回復する傾向が認められた。また、被験物質は刺激性を有することが示唆され、これに起因すると考えられる、前胃を中心とした消化管粘膜の損傷も100 mg/kg以上の用量で生じた。これらのことから、本試験条件下における4-エチルピフェニルの無影響量は雌雄とも20 mg/kg/dayであると考えられた。

文献

- 1) I. G. Sipes, C. A. McQueen, A. J. Gandolfi, "Comprehensive toxicology, Volume 7 Renal toxicology" Elsevier science Ltd., Oxford, 1997, pp. 289-291
- 2) G. C. Todd, D. G. Hoffman, N. R. Bernhard, G. F. Kiplinger, *Vet. Pathol.* 12(1), 69(1975)
- 3) N. B. Albert, M. A. Anthony, D. Floyd, and J. C. Albin Jr., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 3, 560(1961)
- 4) J. R. Glaister, 高橋道人監訳, "毒性病理学の基礎," ソフトサイエンス社, 東京, 1992, pp. 87
- 5) I. G. Sipes, C. A. McQueen, A. J. Gandolfi, "Comprehensive toxicology, Volume 5 Toxicology of the immune system" Elsevier science Ltd., Oxford, 1997, pp. 49

連絡先

試験責任者：大原直樹
試験担当者：森村智美，加藤博康，関 剛幸，
笠間菊子，吉村慎介
(財)食品薬品安全センター 秦野研究所
〒257-8523 神奈川県秦野市落合729-5
Tel 0463-82-4751 Fax 0463-82-9627

Correspondence

Authors: Naoki Ohara (Study Director)
Tomomi Morimura, Hiroyasu Katoh,
Takayuki Seki, Kikuko Kasama,
Shinsuke Yoshimura
Hatano Research Institute, Food and Drug Safety
Center
729-5 Ochiai, Hadano-shi, Kanagawa, 257-8523,
Japan
Tel +81-463-82-4751 Fax +81-463-82-9627

Table 1 Urinalysis in 28-day repeat dose oral toxicity test of 4-ethylbiphenyl in rats

Dose (mg/kg)		On day 3 of administration period				
		0	20	100	500	1000
Male						
Number of animals		5	5	5	5	5 ^{a)}
Volume (mL) ^{b)}		8.7 ± 3.6	12.9 ± 9.2	10.1 ± 5.7	16.3 ± 8.9	34.1 ± 10.4**
Specific gravity ^{b)}		1.055 ± 0.022	1.05 ± 0.013	1.047 ± 0.023	1.039 ± 0.011	1.032 ± 0.009
Color	light yellow	5	5	5	5	5
	yellow	0	0	0	0	0
Turbidity ^{c)}	+	0	0	0	0	1
Protein ^{d)}	±	1	4	0	0	0
	+	4	0	1	0	0
	++	0	0	0	0	2
Ketone ^{e)}	±	1	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0
Bilirubin ^{e)}	+	1	0	0	0	0
Occult blood ^{e)}	±	0	0	0	0	1
	+	0	0	0	0	1
Urobilinogen ^{e)}	±	4	5	5	4	5
	+	1	0	0	1	0
Sediment						
Crystal ^{f)}	±	4	5	5	1	3
	+	0	0	0	0	0
Cast ^{g)}	±	0	0	0	0	0
Epithelial cell ^{g)}	±	3	4	3	4	3
	+					
Female						
Number of animals		5	5	5	5	5
Volume (mL) ^{b)}		9.8 ± 3.1	7.1 ± 3.4	6.5 ± 2.5	18.7 ± 7.4	21.9 ± 14.5
Specific gravity ^{b)}		1.047 ± 0.012	1.05 ± 0.018	1.055 ± 0.023	1.032 ± 0.013	1.033 ± 0.011
Color	light yellow	5	5	5	5	5
	yellow	0	0	0	0	0
Turbidity ^{c)}	+	0	0	0	0	1
Protein ^{d)}	±	3	0	2	0	0
	+	0	1	0	0	1
	++	0	0	0	0	2
Ketone ^{e)}	±	3	1	0	0	0
Bilirubin ^{e)}	+	1	0	0	0	0
Occult blood ^{e)}	±	0	2	0	0	0
	+	0	0	0	0	0
Urobilinogen ^{e)}	±	5	4	5	5	4
	+	0	1	0	0	1
Sediment						
Crystal ^{f)}	±	3	4	5	2	0
	+	0	0	0	2	1
Cast ^{g)}	±	0	0	0	0	0
Epithelial cell ^{g)}	±	2	4	0	1	3
	+	0	0	0	0	0

a) Urinary volume was measured in 3 of 5 animals b) parameter, mean ± S.D. c) ±: trace, +: slight
d) ±: trace, +: 30 mg/kg, ++: 100 mg/kg e) ±: 0.1 EU/dL, +: 1.0 EU/dL f) ±: a few, +: abundant
g) ±: 1-9 per 3 visual fields **: significantly different from 0 mg/kg, p < 0.01

Table 1 (Continued)

Dose (mg/kg)		On day 24 of administration period					On day 10 of recovery period		
		0	20	100	500	1000	0	500	1000
Male									
Number of animals		5	5	5	5	5	5	5	0
Volume (mL) ^{a)}		20.2 ± 4.6	24.4 ± 6.7	21.5 ± 10.2	32.6 ± 8.6	54.0 ± 14.2**	27.4 ± 6.9	26.4 ± 10.5	
Specific gravity ^{b)}		1.031 ± 0.011	1.030 ± 0.013	1.034 ± 0.021	1.024 ± 0.010	1.015 ± 0.003	1.042 ± 0.010	1.037 ± 0.013	
Color	light yellow	5	5	4	3	4	5	4	
	yellow	0	0	1	2	1	0	0	
Turbidity ^{c)}	+	0	0	0	0	0	0	0	
Protein ^{d)}	±	2	1	0	0	0	0	0	
	+	3	3	4	3	1	5	4	
	++	0	0	1	2	1	0	0	
Ketone ^{e)}	±	2	2	1	2	0	2	1	
	+	0	0	1	0	0	1	0	
Bilirubin ^{f)}	+	0	0	1	1	0	0	0	
Occult blood ^{g)}	±	0	0	0	0	1	0	0	
	+	0	0	0	0	0	0	0	
Urobilinogen ^{h)}	±	5	5	4	3	5	5	5	
	+	0	0	1	2	0	0	0	
Sediment									
Crystal ⁱ⁾	±	5	5	5	4	3	5	3	
	+	0	0	0	1	0	0	0	
Cast ^{j)}	±	0	0	0	0	0	0	0	
	+	0	0	0	0	0	0	0	
Epithelial cell ^{k)}	±	0	0	3	2	2	0	0	
	+	0	0	0	0	0	0	0	
Female									
Number of animals		5	5	5	5	5	5	5	3
Volume (mL) ^{a)}		20.1 ± 4.0	10.7 ± 5.8	10.8 ± 5.4	39.8 ± 7.9**	43.4 ± 13.9**	22.4 ± 4.1	24.0 ± 7.2	34.8 ± 11.5
Specific gravity ^{b)}		1.027 ± 0.008	1.037 ± 0.014	1.045 ± 0.017	1.010 ± 0.003	1.012 ± 0.005	1.032 ± 0.005	1.034 ± 0.008	1.033 ± 0.005
Color	light yellow	5	4	2	4	5	5	5	3
	yellow	0	1	3	1	0	0	0	0
Turbidity ^{c)}	+	0	0	0	1	1	0	0	0
Protein ^{d)}	±	0	0	2	1	1	0	0	0
	+	0	1	3	1	2	0	0	0
	++	0	0	0	1	0	0	1	0
Ketone ^{e)}	±	0	1	4	2	0	0	0	0
Bilirubin ^{f)}	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Occult blood ^{g)}	±	0	0	0	1	1	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen ^{h)}	±	5	4	3	5	5	5	5	3
	+	0	1	2	0	0	0	0	0
Sediment									
Crystal ⁱ⁾	±	5	5	5	4	2	4	3	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Cast ^{j)}	±	0	0	0	1	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Epithelial cell ^{k)}	±	0	4	0	3	4	0	0	2
	+	0	0	0	0	0	0	1	0

a) Urinary volume was measured in 3 of 5 animals b) parameter, mean ± S.D. c) ±: trace, +: slight d) ±: trace, +: 30 mg/kg, ++: 100 mg/dL e) ±: 0.1 EU/dL, +: 1.0 EU/dL f) ±: a few, +: abundant g) ±: 1-9 per 3 visual fields **: significantly different from 0 mg/kg, p < 0.01

Table 2 Hematological examination in 28-day repeat dose oral toxicity test of 4-ethylbiphenyl in rats

Dose (mg/kg)	End of administration period					End of recovery period		
	0	20	100	500	1000	0	500	1000
Male								
Number of animals	5	5	5	5	5	5	4	0
RBC ($\times 10000/\text{mm}^3$)	685 $\pm$ 30	674 $\pm$ 49	658 $\pm$ 17	679 $\pm$ 26	712 $\pm$ 43	744 $\pm$ 30	744 $\pm$ 35	
Hemoglobin (g/dL)	14.8 $\pm$ 0.4	14.8 $\pm$ 1.1	14.3 $\pm$ 0.3	14.1 $\pm$ 0.5	14.6 $\pm$ 0.7	15.0 $\pm$ 0.2	14.7 $\pm$ 0.5	
Hematocrit (%)	44.2 $\pm$ 1.4	43.1 $\pm$ 3.3	40.9 $\pm$ 0.8	41.1 $\pm$ 0.9	42.7 $\pm$ 2.2	45.0 $\pm$ 1.5	43.1 $\pm$ 1.5	
MCV (μm^3)	64.6 $\pm$ 1.2	64.0 $\pm$ 2.6	62.1 $\pm$ 1.4	60.5 $\pm$ 1.3**	60.0 $\pm$ 2.2**	60.5 $\pm$ 1.2	57.9 $\pm$ 1.5*	
MCH (pg)	21.6 $\pm$ 0.6	21.9 $\pm$ 0.7	21.8 $\pm$ 0.5	20.8 $\pm$ 0.4	20.5 $\pm$ 0.7*	20.2 $\pm$ 0.6	19.8 $\pm$ 0.4	
MCHC (%)	33.4 $\pm$ 0.5	34.3 $\pm$ 0.4	35.0 $\pm$ 0.3**	34.4 $\pm$ 0.6	34.2 $\pm$ 0.8	33.4 $\pm$ 0.7	34.2 $\pm$ 0.2	
Reticulocyte (%)	4.8 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 1.2	4.3 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 0.9	3.8 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 1.5	
Platelet ($\times 10000/\text{mm}^3$)	111.8 $\pm$ 4.2	107.7 $\pm$ 12.1	103.0 $\pm$ 9.0	112.5 $\pm$ 8.9	108.9 $\pm$ 10.4	99.9 $\pm$ 12.7	104.5 $\pm$ 5.3	
PT (sec)	20.6 $\pm$ 7.5	26.3 $\pm$ 5.7	23.0 $\pm$ 4.3	18.5 $\pm$ 0.6	18.6 $\pm$ 0.6	25.0 $\pm$ 2.4	19.6 $\pm$ 0.7**	
APTT (sec)	22.0 $\pm$ 3.6	26.6 $\pm$ 2.3*	25.0 $\pm$ 2.0	22.2 $\pm$ 2.6	21.5 $\pm$ 2.0	25.2 $\pm$ 1.4	22.7 $\pm$ 0.6*	
WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	101 $\pm$ 43	94 $\pm$ 17	70 $\pm$ 14	81 $\pm$ 18	85 $\pm$ 30	111 $\pm$ 29	112 $\pm$ 38	
Differential leukocyte counts (%)								
Band neutrophil	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Segmented neutrophil	7 $\pm$ 4	6 $\pm$ 6	9 $\pm$ 5	15 $\pm$ 9	14 $\pm$ 8	7 $\pm$ 4	5 $\pm$ 5	
Eosinophil	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Basophil	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Monocyte	3 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	
Lymphocyte	90 $\pm$ 4	92 $\pm$ 6	89 $\pm$ 5	83 $\pm$ 10	83 $\pm$ 7	89 $\pm$ 6	93 $\pm$ 5	
Female								
Number of animals	5	5	5	5	3	5	5	3
RBC ($\times 10000/\text{mm}^3$)	664 $\pm$ 54	684 $\pm$ 12	669 $\pm$ 30	654 $\pm$ 23	683 $\pm$ 62	734 $\pm$ 39	706 $\pm$ 34	640 $\pm$ 43*
Hemoglobin (g/dL)	14.4 $\pm$ 1.0	14.5 $\pm$ 0.4	14.5 $\pm$ 0.5	13.7 $\pm$ 0.6	14.0 $\pm$ 1.2	15.1 $\pm$ 0.5	14.1 $\pm$ 0.7*	13.5 $\pm$ 0.4**
Hematocrit (%)	42.0 $\pm$ 3.0	41.7 $\pm$ 1.2	41.3 $\pm$ 1.1	39.8 $\pm$ 2.5	40.9 $\pm$ 2.4	43.6 $\pm$ 2.2	41.4 $\pm$ 2.2	38.8 $\pm$ 1.2*
MCV (μm^3)	63.3 $\pm$ 1.2	60.9 $\pm$ 1.5	61.8 $\pm$ 1.8	60.8 $\pm$ 2.3	60.0 $\pm$ 1.9	59.4 $\pm$ 1.0	58.7 $\pm$ 1.8	60.7 $\pm$ 2.3
MCH (pg)	21.7 $\pm$ 0.5	21.2 $\pm$ 0.5	21.7 $\pm$ 0.8	21.0 $\pm$ 0.6	20.6 $\pm$ 0.2	20.5 $\pm$ 0.4	20.0 $\pm$ 0.8	21.1 $\pm$ 1.0
MCHC (%)	34.4 $\pm$ 0.6	34.8 $\pm$ 0.5	35.1 $\pm$ 0.7	34.5 $\pm$ 1.0	34.3 $\pm$ 0.9	34.6 $\pm$ 0.6	34.0 $\pm$ 0.5	34.7 $\pm$ 0.9
Reticulocyte (%)	3.3 $\pm$ 1.5	2.6 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.6	3.5 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 1.3	4.0 $\pm$ 1.7	2.9 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 2.1
Platelet ($\times 10000/\text{mm}^3$)	102.7 $\pm$ 11.6	99.9 $\pm$ 3.9	94.9 $\pm$ 7.4	105.0 $\pm$ 21.6	111.2 $\pm$ 17.3	97.2 $\pm$ 2.6	96.2 $\pm$ 6.5	93.4 $\pm$ 4.4
PT (sec)	18.0 $\pm$ 0.9	18.0 $\pm$ 1.4	16.8 $\pm$ 0.8	18.6 $\pm$ 0.9	18.1 $\pm$ 0.2	16.8 $\pm$ 1.0	16.8 $\pm$ 1.1	16.5 $\pm$ 0.7
APTT (sec)	23.6 $\pm$ 2.2	23.4 $\pm$ 2.1	22.1 $\pm$ 2.2	24.5 $\pm$ 2.6	23.5 $\pm$ 0.6	23.3 $\pm$ 1.2	23.4 $\pm$ 3.4	20.0 $\pm$ 1.6
WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	52 $\pm$ 18	44 $\pm$ 7	52 $\pm$ 11	78 $\pm$ 44	70 $\pm$ 31	56 $\pm$ 20	47 $\pm$ 11	43 $\pm$ 11
Differential leukocyte counts (%)								
Band neutrophil	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Segmented neutrophil	17 $\pm$ 15	14 $\pm$ 9	11 $\pm$ 5	14 $\pm$ 14	16 $\pm$ 6	11 $\pm$ 10	8 $\pm$ 5	10 $\pm$ 5
Eosinophil	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
Basophil	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
Monocyte	3 $\pm$ 3	3 $\pm$ 2	1 $\pm$ 0	2 $\pm$ 2	4 $\pm$ 3	2 $\pm$ 3	3 $\pm$ 3	4 $\pm$ 3
Lymphocyte	80 $\pm$ 18	82 $\pm$ 10	88 $\pm$ 6	83 $\pm$ 17	80 $\pm$ 10	86 $\pm$ 10	89 $\pm$ 7	86 $\pm$ 7

Parameter, mean $\pm$ S.D., *: significantly different from 0 mg/kg, $p < 0.05$, **: significantly different from 0 mg/kg, $p < 0.01$