

## Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の急性および亜急性毒性試験

本多一裕・丸山大徹・御手洗宏子・中村孝子・太田栄子・手島吉彰

慶応義塾大学医学部薬理学教室

2 水素葉酸還元酵素として知られる trimethoprim (以下 TMP)<sup>1)</sup> はサルファ剤と配合される時、サルファ剤の抗菌力を *in vitro* および *in vivo* において増強させることが知られている<sup>2,3)</sup>。

Sulfamethoxazole (以下 SMX) と TMP が 5:1 の比率で配合された製剤は、英、西独、スイスをはじめ広く臨床的に各種細菌感染症の治療に用いられ、その成績が最近、文献上数多くみられる<sup>4~8)</sup>。

本論文は、SMX および TMP 各単独、および SMX と TMP の 5:1 配合物 (以下 ST (5:1)) の急性および亜急性毒性の実験成績について報告する。

## 方 法

## 急性毒性

## 1) 実験動物および方法

マウスは日本クレアより購入した体重 14~18g の dd 系の雄雌を用い、ラットは日本ラット KK より購入した体重 100g 前後の WISTAR 系の雄雌を、それぞれ 1 群 10 匹ずつ使用した。

実験はすべて、温度 22±2°C、相対湿度 55±5% の動物室で行なつた。

薬剤投与は、マウス、ラット共、腹腔内、皮下および経口により、投与後 7 日間観察後、致死数から LITCHFIELD-WILCOXON 法によつて LD<sub>50</sub> 値を算出した。

## 2) 試料調製

SMX および ST (5:1) は、5%アラビアゴム溶液に懸濁して用いた。TMP は 0.5% CMC 溶液に懸濁した。SMX および ST (5:1) を CMC に懸濁したところ、固まるか、クリーム状となり、ゾンデを通しての投与がきわめて困難になつたので、この両者はアラビアゴム懸濁液とした。

## 亜急性毒性

## 1) 実験動物および飼料

日本ラット KK より購入した体重 120g 前後の WISTAR 系雄雌ラットを使用し、10 匹ずつを 1 群とした。

飼料は日本クレア製 CA-1 固型飼料と水道水を自由に与えた。

## 2) 投与方法および投与量

SMX および ST (5:1) は 5%アラビアゴム液に懸濁し、TMP は 0.5% CMC に懸濁して胃ゾンデにより 30 日間連日、直接胃内に投与した。

投与量はラットにおける LD<sub>50</sub> 値を参考にして以下のとおり決定した。

SMX は 150 mg/kg, 500 mg/kg, 1500 mg/kg および 2250 mg/kg の 4 群と、対照群 (5%アラビアゴム液投与) の計 5 群で行なつた。

TMP は最初、30 mg/kg, 100 mg/kg および 300 mg/kg と、対照群 (0.5% CMC 液投与) の 4 群で行なつたが、300 mg/kg 投与群で死亡例が認められなかつたので、さらに 450 mg/kg および 600 mg/kg 投与群を追加した。前の対照群を (a)、後の対照群を (b) とした。

ST (5:1) は 180 mg/kg, 360 mg/kg, 600 mg/kg, 1800 mg/kg および 2700 mg/kg の 5 群と、対照群 (5%アラビアゴム液投与) の計 6 群で行なつた。

## 3) 検査項目

全動物につき、体重、飼料摂取量、一般症状を観察し、屠殺時に血液検査、臨床化学検査、尿検査、臓器重量および病理組織学的検索を行なつた。

## 成 績

## 急性毒性

SMX, TMP および ST (5:1) の経口、腹腔内および皮下投与における LD<sub>50</sub> 値を表 1 に示した。

## 1) SMX

## a) マウス

経口および腹腔内投与を受けたマウスは投与数 10 分後鎮静状態となり、四肢を伸ばして腹ばいの体位をとつた。大量投与した動物では 30~40 分で呼吸困難となり、痙攣後死亡した。皮下投与を受けたマウスの症状は対照群とほとんど変わらなかつた。経口投与を受けたマウスの剖検では特に異常を見出さなかつたが、腹腔内投与の死亡例では肺充血が一部に見られた。皮下投与を受けたマウスの剖検では、薬物がほとんど吸収されずに皮下に残つていた。

表1 LD<sub>50</sub> (mg/kg)

| マウス       |                     |                     | ラット       |                      |                      |
|-----------|---------------------|---------------------|-----------|----------------------|----------------------|
| SMX       |                     |                     | SMX       |                      |                      |
|           | 雄                   | 雌                   |           | 雄                    | 雌                    |
| 経口投与      | 3900<br>(3223—4719) | 3471<br>(2650—4540) | 経口投与      | 8640<br>(7024—10627) | 8400<br>(6829—10332) |
| 腹腔内投与     | 2300<br>(1980—2660) | 2450<br>(2060—2920) | 腹腔内投与     | 2790<br>(2405—3236)  | 2690<br>(2319—3120)  |
| 皮下投与      | >5000               | >5000               | 皮下投与      | >5000                | >5000                |
| TMP       |                     |                     | TMP       |                      |                      |
|           | 雄                   | 雌                   |           | 雄                    | 雌                    |
| 経口投与      | 5200<br>(4200—6400) | 5400<br>(4500—6500) | 経口投与      | 1670<br>(1390—2005)  | 1670<br>(1360—2060)  |
| 腹腔内投与     | 1870<br>(1520—2480) | 2200<br>(1500—3220) | 腹腔内投与     | 1530<br>(1300—1805)  | 1460<br>(1227—1737)  |
| 皮下投与      | >5000               | >5000               | 皮下投与      | >5000                | >5000                |
| ST (5:1)* |                     |                     | ST (5:1)* |                      |                      |
|           | 雄                   | 雌                   |           | 雄                    | 雌                    |
| 経口投与      | 7200<br>(5950—8700) | 6400<br>(5420—7550) | 経口投与      | 7300<br>(6600—8074)  | 7200<br>(6025—8604)  |
| 腹腔内投与     | 2010<br>(1890—2140) | 2197<br>(2000—2420) | 腹腔内投与     | 2450<br>(2130—2818)  | 1840<br>(1414—2392)  |
| 皮下投与      | >3000               | >3000               | 皮下投与      | >3000                | >3000                |

\* ST (5:1) は SMX 5 対 TMP 1 の混合物

**b) ラット**

経口、腹腔内および皮下投与を受けたラットの一般症状は、発症群ではマウスとはほぼ同様の変化が観察された。剖検では、皮下投与群に薬物がほとんど吸収されずに局所に残存していたほか、特記すべき異常をみなかった。

**2) TMP****a) マウス**

大量群では経口投与を受けたマウスは24時間以内に、腹腔内投与では35分位で死亡した。皮下投与群は対照動物と変わらない症状を呈したが、雄マウスは投与後1日目、雌マウスは6日目に体重減少の後、死亡した。剖検では、経口および腹腔内投与の死亡例に肺充血が認められたが、生存例には特別な異常を認めなかった。皮下投与群では皮下に薬物の残存を認めた以外、異常をみなかった。

**b) ラット**

皮下投与群を除いて、経口および腹腔内投与群では鎮静状態となり、大量群では経口投与群が24時間以内に、腹腔内投与群が約半時間で死亡した。なお鎮静状態のまま死亡にいたらなかった動物には、体重減少が認められ

た。剖検では、経口および腹腔内投与動物に肺充血を、皮下投与動物には局所における薬物の残存を認めた以外、特別な異常所見をみなかった。

**3) ST (5:1)****a) マウス**

経口および腹腔内経路による ST (5:1) の投与後、マウスは鎮静状態となり、大量群では振顫あるいは痙攣がみられ、呼吸困難をきたし、4時間以内に死亡した。死亡例には、剖検で肺充血が認められたほかは異常をみなかった。皮下投与では、症状は対照群と特に相異なく、投与部位局所の薬物貯留以外、剖検でも異常をみなかった。

**b) ラット**

経口および腹腔内投与後鎮静化し、前後肢を伸ばして腹ばい状となる動物が多かった。投与後、死亡にいたる時間は、経口投与群では24時間前後、腹腔内投与動物では約3時間で、前者では死亡直前に痙攣を観察した。皮下投与を受けた動物の症状は対照動物と特に変わらなかった。剖検では死亡例に肺充血をみたほか、生存例の剖検所見には異常を認めなかった。

## 亜急性毒性

## 1) 体重増加

図1および2に SMX, TMP, ST (5:1) の体重増加曲線を示した。

雄ラットでは ST (5:1) 2700 mg/kg 投与群が3週間までに全動物が死亡し、同じく 1800 mg/kg 投与群は対照群より体重増加曲線の低下がみられた (図1)。

雌ラットでは SMX および ST (5:1) の大量投与群における体重増加曲線が対照群のそれにくらべ、明らかに低下の傾向を示している (図2)。

## 2) 飼料摂取量

雌雄動物とも, SMX および ST (5:1) の大量投与群に摂取量がやや減少する傾向がみられた。

## 3) 一般症状

生存動物には実験中、特記すべき変化を認めなかつたが、致死動物では鎮静状態後衰弱し、死亡した。

## 4) 血液検査

各群における、頸動脈より採血した血液の検査結果は表2~4に示すとおりである。

SMX 投与群では大量投与の2群に赤血球数、血色素

量およびヘマトクリット値の軽度の減少傾向がみられ、一方, TMP では白血球数が雄動物で、対照群に比し、軽微減少の傾向を示した。ST (5:1) 投与群では最高用量群に血色素およびヘマトクリット値の軽度の減少がみられたのみであつた。

## 5) 臨床化学検査

SMX, TMP および ST (5:1) 投与群において、血清蛋白, A/G 比, GOT, GPT, アルカリホスファターゼ, コレステロール, 血糖値には有意な異常を認めなかつた。

## 6) 尿検査

尿検査では, pH, 蛋白, 糖および潜血の検査を行なつたが、いずれにも有意と考えられる異常をみなかつた。

## 7) 剖検成績

## a) 臓器重量

臓器重量は実重量および体重 100 g 当り重量を算出して表5~7に示した。

SMX 投与群 (表5) の甲状腺の実重量および体重比重量に増加の傾向が目立つたほか、肝重量の増加および胸腺と腎重量の低下がみられた。その他の臓器には用量

図1 平均体重の変化 (雄)

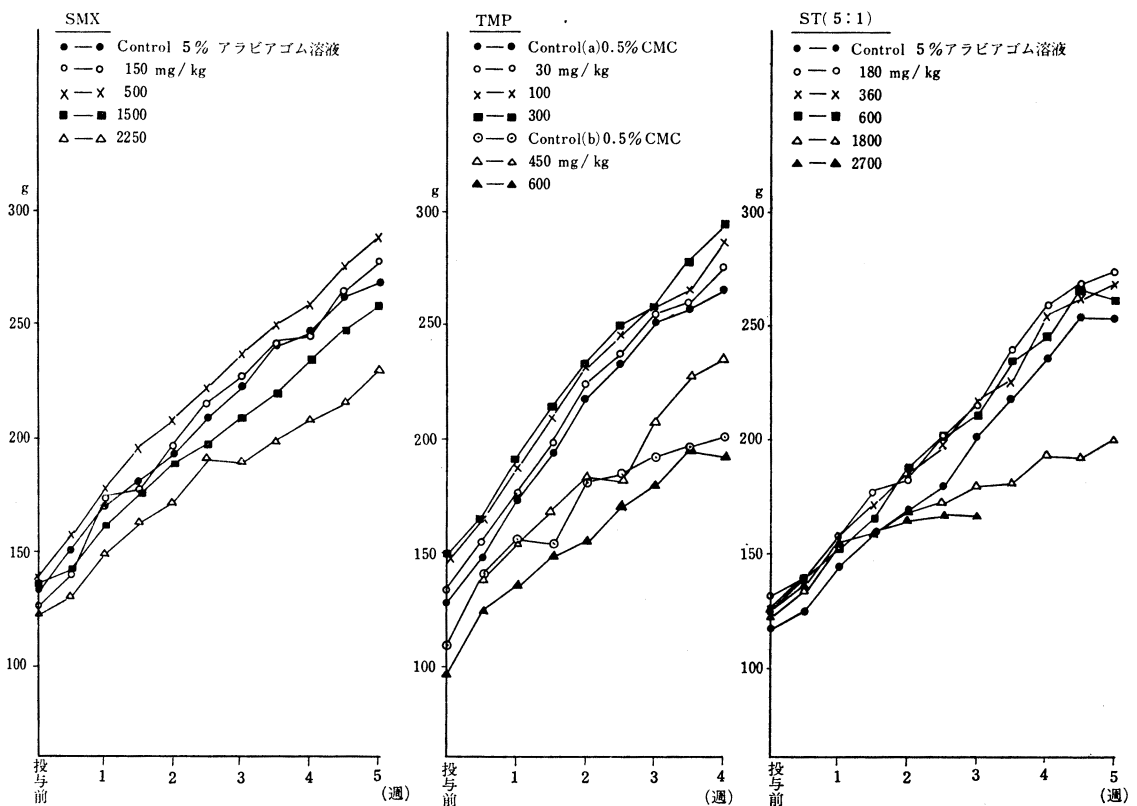


図2 平均体重の変化(雌)

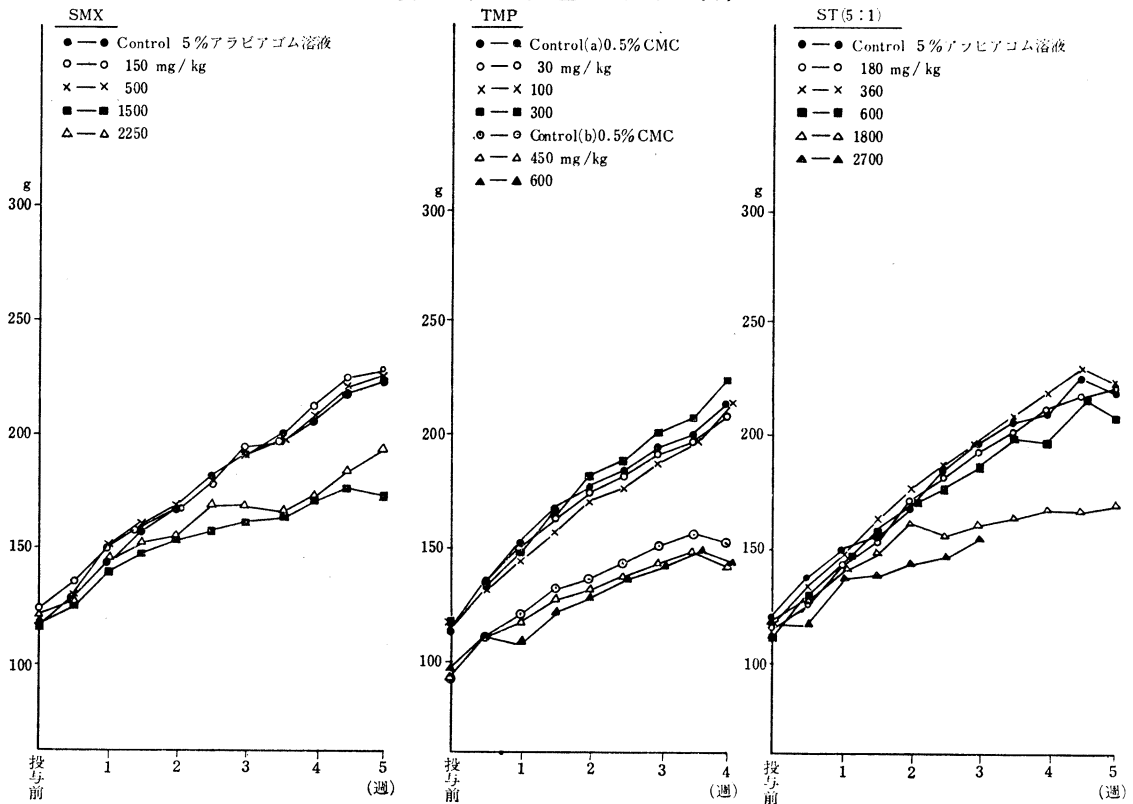


表2 血液学的検査 SMX

| 性 | 投与量        | 赤血球                                 |                      |                      | 白血球                                 |                            |     |      |     |                             |
|---|------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----|------|-----|-----------------------------|
|   |            | 数 $\times 10^4$<br>/mm <sup>3</sup> | ヘモグロビン<br>(g/dl)     | ヘマトクリット<br>(%)       | 数 $\times 10^2$<br>/mm <sup>3</sup> | 百分率                        |     |      |     |                             |
|   |            |                                     |                      |                      |                                     | 好中球                        | 好酸球 | 好塩基球 | 単球  | リンパ球                        |
| 雄 | 対照群        | 747<br>$\pm 75.5$                   | 15.5<br>$\pm 1.02$   | 47.9<br>$\pm 5.33$   | 139<br>$\pm 35.3$                   | 11~16<br>(14.0 $\pm$ 2.44) | 0~1 | 0    | 1~2 | 83~87<br>(84.8 $\pm$ 2.08)  |
|   | 150 mg/kg  | 701<br>$\pm 107.6$                  | 14.8<br>$\pm 1.34$   | 43.9*<br>$\pm 3.00$  | 114<br>$\pm 31.9$                   | 5~33<br>(13.3 $\pm$ 13.27) | 0~1 | 0    | 1~2 | 65~92<br>(84.5 $\pm$ 13.02) |
|   | 500 mg/kg  | 708<br>$\pm 108.4$                  | 14.6*<br>$\pm 0.53$  | 43.3*<br>$\pm 3.16$  | 128<br>$\pm 21.7$                   | 6~10<br>(7.8 $\pm$ 1.73)   | 0~2 | 0    | 1~3 | 89~92<br>(90.5 $\pm$ 1.29)  |
|   | 1500 mg/kg | 720<br>$\pm 68.8$                   | 14.2**<br>$\pm 0.75$ | 45.4<br>$\pm 4.03$   | 95*<br>$\pm 38.7$                   | 6~11<br>(8.5 $\pm$ 2.08)   | 0~1 | 0    | 0~1 | 89~93<br>(91.0 $\pm$ 1.82)  |
|   | 2250 mg/kg | 647*<br>$\pm 22.1$                  | 13.6*<br>$\pm 1.03$  | 41.25*<br>$\pm 1.26$ | 107<br>$\pm 38.9$                   | 10~18<br>(12.8 $\pm$ 3.78) | 0~1 | 0    | 0~1 | 81~90<br>(86.3 $\pm$ 4.12)  |
| 雌 | 対照群        | 744<br>$\pm 71.4$                   | 15.8<br>$\pm 0.80$   | 46.4<br>$\pm 5.61$   | 107<br>$\pm 42.3$                   | 8~18<br>(14.0 $\pm$ 4.54)  | 0~1 | 0    | 0~3 | 81~89<br>(84.3 $\pm$ 3.60)  |
|   | 150 mg/kg  | 818<br>$\pm 139.9$                  | 15.6<br>$\pm 0.76$   | 42.4<br>$\pm 5.17$   | 115<br>$\pm 28.2$                   | 6~15<br>(12.3 $\pm$ 4.28)  | 0~1 | 0    | 0~3 | 82~90<br>(85.0 $\pm$ 3.46)  |
|   | 500 mg/kg  | 765<br>$\pm 97.8$                   | 14.9*<br>$\pm 0.81$  | 42.2<br>$\pm 4.16$   | 93<br>$\pm 34.7$                    | 6~9<br>(7.3 $\pm$ 1.29)    | 0~1 | 0    | 0~1 | 90~94<br>(92.5 $\pm$ 1.77)  |
|   | 1500 mg/kg | 714<br>$\pm 53.0$                   | 13.5**<br>$\pm 0.80$ | 42.3<br>$\pm 5.04$   | 114<br>$\pm 30.3$                   | 5~7<br>(6.0 $\pm$ 0.81)    | 0~1 | 0    | 0~4 | 90~94<br>(92.0 $\pm$ 1.82)  |
|   | 2250 mg/kg | 630**<br>$\pm 42.1$                 | 13.6**<br>$\pm 0.76$ | 41.2<br>$\pm 5.19$   | 102<br>$\pm 28.7$                   | 7~19<br>(12.8 $\pm$ 9.32)  | 1   | 0    | 0~4 | 79~89<br>(83.8 $\pm$ 4.12)  |

\* P&lt;0.05

\*\* P&lt;0.01

平均 $\pm$ S.D.

表3 血液学的検査 TMP

| 性 | 投 与 量     | 赤 血 球                               |                  |                | 白 血 球                               |                       |     |   |                               |
|---|-----------|-------------------------------------|------------------|----------------|-------------------------------------|-----------------------|-----|---|-------------------------------|
|   |           | 数 $\times 10^4$<br>/mm <sup>3</sup> | ヘモグロビン<br>(g/dl) | ヘマトクリット<br>(%) | 数 $\times 10^3$<br>/mm <sup>3</sup> | 百 分 率                 |     |   |                               |
| 雄 | 対 照 群 (a) | 703<br>±143.3                       | 14.5<br>±1.41    | 46.3<br>±3.71  | 92<br>±23.4                         | 10~25<br>(16.8±6.24)  | 0~2 | 0 | 1~3<br>(73~85)<br>(80.7±5.44) |
|   | 30 mg/kg  | 592<br>±120.7                       | 15.0<br>±1.03    | 46.2<br>±3.68  | 70*<br>±19.5                        | 13~17<br>(16.0±2.00)  | 0~1 | 0 | 82~87<br>(83.8±2.23)          |
|   | 100 mg/kg | 570<br>±60.0                        | 14.4<br>±0.93    | 45.5<br>±3.34  | 109<br>±38.5                        | 12~22<br>(15.3±4.58)  | 0~1 | 0 | 78~88<br>(84.0±4.32)          |
|   | 300 mg/kg | 756<br>±137.0                       | 15.2<br>±1.34    | 46.0<br>±4.06  | 65*<br>±28.1                        | 10~19<br>(17.8±5.80)  | 0~1 | 0 | 75~90<br>(81.8±6.24)          |
|   | 対 照 群 (b) | 846<br>±148.6                       | 16.2<br>±1.79    | 41.9<br>±3.80  | 112<br>±66.4                        | 25~46<br>(35.0±11.57) | 0~2 | 0 | 53~74<br>(63.8±11.29)         |
|   | 450 mg/kg | 660<br>±108.0                       | 15.1<br>±1.14    | 42.0<br>±1.91  | 77<br>±34.5                         | 9~14<br>(10.8±2.38)   | 0~3 | 0 | 84~91<br>(88.5±3.10)          |
|   | 600 mg/kg | 777<br>±149.0                       | 15.4<br>±1.91    | 45.0<br>±4.17  | 57*<br>±17.1                        | 9~22<br>(18.5±6.35)   | 0   | 0 | 76~91<br>(80.8±6.90)          |
|   | 対 照 群 (a) | 751<br>±113.1                       | 14.6<br>±1.57    | 45.0<br>±4.78  | 79<br>±32.0                         | 12~39<br>(24.0±12.30) | 0~2 | 0 | 61~88<br>(75.3±12.10)         |
| 雌 | 30 mg/kg  | 686<br>±64.8                        | 14.8<br>±0.86    | 43.4<br>±3.84  | 94<br>±26.4                         | 13~18<br>(15.3±2.20)  | 1~3 | 0 | 82~86<br>(83.5±1.70)          |
|   | 100 mg/kg | 732<br>±90.6                        | 15.2<br>±0.93    | 43.6<br>±3.43  | 91<br>±31.9                         | 9~11<br>(9.8±1.00)    | 0~2 | 0 | 89~91<br>(89.8±1.00)          |
|   | 300 mg/kg | 652*<br>±85.1                       | 15.1<br>±1.02    | 44.5<br>±1.65  | 107<br>±53.6                        | 6~30<br>(18.0±10.95)  | 0~1 | 0 | 68~94<br>(81.2±11.70)         |
|   | 対 照 群 (b) | 845<br>±81.9                        | 15.4<br>±1.28    | 43.5<br>±3.81  | 65<br>±41.8                         | 8~24<br>(17.5±7.50)   | 0~3 | 0 | 71~92<br>(79.5±8.96)          |
|   | 450 mg/kg | 796<br>±83.9                        | 15.0<br>±1.29    | 44.1<br>±3.21  | 69<br>±30.8                         | 13~35<br>(24.0±9.50)  | 0~3 | 0 | 65~82<br>(73.3±7.68)          |
|   | 600 mg/kg | 765<br>±47.9                        | 15.1<br>±1.08    | 44.7<br>±3.35  | 88<br>±19.5                         | 5~20<br>(12.3±6.13)   | 0~1 | 0 | 80~95<br>(87.5±6.13)          |

\* P&lt;0.05

平均±S.D.

表4 血液学的検査 ST (5:1)

| 性 | 投 与 量      | 赤 血 球                               |                  |                 | 白 血 球                               |                     |     |   |                      |
|---|------------|-------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------|-----|---|----------------------|
|   |            | 数 $\times 10^4$<br>/mm <sup>3</sup> | ヘモグロビン<br>(g/dl) | ヘマトクリット<br>(%)  | 数 $\times 10^3$<br>/mm <sup>3</sup> | 百 分 率               |     |   |                      |
| 雄 | 対 照 群      | 799<br>±93.9                        | 14.9<br>±1.00    | 44.7<br>±4.80   | 109<br>±32.5                        | 7~23<br>(13.0±7.34) | 0~1 | 0 | 77~92<br>(85.8±7.09) |
|   | 180 mg/kg  | 837<br>±62.1                        | 14.6<br>±1.31    | 43.4<br>±4.53   | 102<br>±33.7                        | 7~18<br>(12.5±4.93) | 0~1 | 0 | 79~90<br>(90.8±6.19) |
|   | 360 mg/kg  | 883<br>±193.0                       | 15.2<br>±0.84    | 45.3<br>±4.35   | 108<br>±31.1                        | 6~20<br>(11.5±6.02) | 0~3 | 0 | 80~94<br>(86.8±6.88) |
|   | 600 mg/kg  | 757<br>±58.8                        | 15.2<br>±0.88    | 44.7<br>±3.20   | 87<br>±27.5                         | 4~9<br>(7.0±2.16)   | 0   | 0 | 88~96<br>(91.8±3.31) |
|   | 1800 mg/kg | 734<br>±68.4                        | 13.1**<br>±1.11  | 38.1**<br>±2.30 | 95<br>±16.0                         | 5~25<br>(11.8±9.45) | 0   | 0 | 75~95<br>(87.8±9.00) |
|   | 対 照 群      | 795<br>±106.6                       | 16.3<br>±0.75    | 47.4<br>±3.41   | 97<br>±26.2                         | 5~20<br>(12.0±6.78) | 0~2 | 0 | 78~94<br>(86.8±7.18) |
| 雌 | 180 mg/kg  | 753<br>±30.0                        | 15.7<br>±0.37    | 44.9<br>±2.34   | 93<br>±20.1                         | 9~14<br>(11.0±2.16) | 0~2 | 0 | 85~91<br>(87.5±2.64) |
|   | 360 mg/kg  | 854<br>±86.3                        | 16.5<br>±0.88    | 45.7<br>±2.58   | 88<br>±37.9                         | 3~17<br>(10.8±6.02) | 0~1 | 0 | 78~97<br>(87.8±8.14) |
|   | 600 mg/kg  | 797<br>±91.3                        | 16.4<br>±0.84    | 46.5<br>±2.51   | 85<br>±15.1                         | 3~16<br>(6.5±3.10)  | 0   | 0 | 84~97<br>(91.8±5.56) |
|   | 1800 mg/kg | 721<br>±82.9                        | 13.8**<br>±0.53  | 38.4**<br>±2.50 | 89<br>±14.1                         | 5~25<br>(11.8±9.45) | 0~1 | 0 | 75~95<br>(87.5±9.00) |

\*\* P&lt;0.01

平均±S.D.

表5 臓器重量 (SMX)

( ) 内 体重 100g 当り重量

| 投 与 量             | Control<br>5%アラビアゴム<br>溶液                                  | 150<br>mg/kg/day                                             | 500<br>mg/kg/day                                               | 1500<br>mg/kg/day                                                   | 2250<br>mg/kg/day                                              |
|-------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 例 数 ♂<br>♀        | 9<br>10                                                    | 10<br>9                                                      | 10<br>10                                                       | 10<br>8                                                             | 4<br>6                                                         |
| 体 重 (g) ♂<br>♀    | 268.67±47.47<br>222.60±9.57                                | 278.10±44.83<br>221.78±13.64                                 | 289.40±24.70<br>225.40±19.31                                   | 258.50±22.56<br>172.75±23.06**                                      | 230.00±25.82<br>194.17±14.63**                                 |
| 脳 (g) ♂<br>♀      | 1.65±0.08<br>(0.63±0.12)<br>1.66±0.13<br>(0.75±0.06)       | 1.79±0.09**<br>(0.66±0.12)<br>1.62±0.22<br>(0.73±0.11)       | 1.62±0.10<br>(0.56±0.05)<br>1.57±0.08<br>(0.70±0.07)           | 1.66±0.11<br>(0.64±0.08)<br>1.56±0.07<br>(0.92±0.13)**              | 1.75±0.13<br>(0.78±0.07)*<br>1.61±0.20<br>(0.83±0.05)*         |
| 心 (g) ♂<br>♀      | 1.08±0.18<br>(0.41±0.11)<br>0.84±0.12<br>(0.37±0.05)       | 1.12±0.10<br>(0.42±0.10)<br>0.97±0.15*<br>(0.44±0.05)**      | 1.08±0.14<br>(0.37±0.05)<br>0.88±0.14<br>(0.39±0.05)           | 0.94±0.12<br>(0.36±0.03)<br>0.68±0.10**<br>(0.40±0.06)              | 0.79±0.06**<br>(0.36±0.03)<br>0.77±0.08<br>(0.40±0.03)         |
| 肺 (g) ♂<br>♀      | 1.55±0.34<br>(0.61±0.42)<br>1.12±0.22<br>(0.55±0.08)       | 1.73±0.84<br>(0.70±0.61)<br>1.54±0.75<br>(0.69±0.31)         | 1.24±0.12*<br>(0.43±0.07)<br>1.20±0.15<br>(0.53±0.09)          | 1.58±0.35<br>(0.61±0.10)<br>1.94±1.62<br>(1.20±1.17)                | 1.60±0.33<br>(0.70±0.14)<br>1.42±0.27*<br>(0.74±0.20)*         |
| 胸 腺 (g) ♂<br>♀    | 0.71±0.23<br>(0.26±0.08)<br>0.56±0.12<br>(0.25±0.05)       | 0.81±0.25<br>(0.30±0.09)<br>0.60±0.20<br>(0.28±0.10)         | 0.72±0.16<br>(0.26±0.06)<br>0.54±0.10<br>(0.24±0.03)           | 0.48±0.12*<br>(0.18±0.03)**<br>0.35±0.14**<br>(0.20±0.06)           | 0.40±0.17<br>(0.17±0.07)<br>0.35±0.15**<br>(0.18±0.08)*        |
| 肝 (g) ♂<br>♀      | 10.41±1.73<br>(3.91±0.42)<br>9.86±1.33<br>(4.43±0.53)      | 11.07±0.19<br>(4.05±0.47)<br>9.48±0.80<br>(4.28±2.9)         | 11.07±0.19<br>(3.81±0.24)<br>9.61±1.88<br>(4.25±0.61)          | 13.42±1.38**<br>(5.24±0.76)**<br>9.66±1.57<br>(5.60±0.69)**         | 13.80±1.98**<br>(6.00±0.45)**<br>12.73±2.34**<br>(6.46±1.06)** |
| 腎 (g) ♂<br>♀      | 2.13±0.39<br>(0.80±0.11)<br>1.76±0.15<br>(0.79±0.06)       | 2.22±0.24<br>(0.81±0.10)<br>1.74±0.12<br>(0.79±0.05)         | 1.87±0.22<br>(0.64±0.07)**<br>1.61±0.27<br>(0.71±0.08)*        | 1.68±0.32*<br>(0.65±0.10)**<br>1.37±0.13**<br>(0.81±0.16)           | 1.88±0.38<br>(0.81±0.08)<br>1.45±0.21**<br>(0.75±0.07)         |
| 脾 (g) ♂<br>♀      | 0.65±0.15<br>(0.24±0.03)<br>0.55±0.12<br>(0.24±0.05)       | 0.88±0.34<br>(0.29±0.09)<br>0.7±0.17*<br>(0.31±0.06)*        | 0.72±0.09<br>(0.25±0.04)<br>0.57±0.05<br>(0.25±0.20)           | 0.70±0.13<br>(0.27±0.06)<br>0.60±0.18<br>(0.36±0.15)*               | 0.58±0.05<br>(0.25±0.03)<br>0.63±0.17<br>(0.32±0.08)*          |
| 精 囊 (g) ♂<br>♀    | 0.80±0.40<br>(0.39±0.27)                                   | 0.53±0.13<br>(0.19±0.04)                                     | 0.56±0.27<br>(0.19±0.09)                                       | 0.63±0.25<br>(0.15±0.07)                                            |                                                                |
| 子 宮 (g) ♂<br>♀    | 0.39±0.17<br>(0.17±0.07)                                   | 0.46±0.21<br>(0.21±0.09)                                     | 0.33±0.12<br>(0.15±0.05)                                       | 0.35±0.14<br>(0.20±0.06)                                            | 0.36±0.15<br>(0.18±0.07)                                       |
| 下 垂 体 (mg) ♂<br>♀ | 8.56±1.29<br>(3.23±0.66)<br>10.20±1.93<br>(4.59±0.87)      | 9.40±2.12<br>(3.47±0.98)<br>10.72±2.68<br>(4.82±1.12)        | 8.00±1.10<br>(2.72±0.37)<br>10.33±2.55<br>(4.65±1.19)          | 9.50±1.35<br>(3.35±1.23)<br>8.60±1.93<br>(5.00±1.04)                | 12.33±4.93<br>(5.53±3.00)<br>9.17±0.75<br>(4.76±0.70)          |
| 甲 状 腺 (mg) ♂<br>♀ | 21.86±11.38<br>(8.32±4.73)<br>12.13±3.09<br>(5.42±1.48)    | 29.60±8.98<br>(11.85±5.66)<br>26.83±13.55**<br>(12.25±6.60)* | 34.05±7.56*<br>(11.79±2.50)<br>40.40±17.17**<br>(18.10±8.50)** | 76.10±44.96**<br>(29.88±18.87)*<br>67.57±42.63**<br>(40.90±28.19)** | 33.33±12.70<br>(31.00±28.16)<br>58.83±7.36**<br>(30.46±4.53)** |
| 副 腎 (mg) ♂<br>♀   | 59.00±11.38<br>(22.85±8.40)<br>68.70±17.95<br>(30.96±8.38) | 59.75±11.95<br>(22.35±7.27)<br>69.22±12.93<br>(31.22±5.53)   | 67.44±26.35<br>(23.41±9.02)<br>69.40±27.49<br>(30.65±11.07)    | 53.80±9.87<br>(20.86±3.62)<br>60.69±7.50<br>(35.81±7.64)            | 57.00±2.65<br>(24.83±4.61)<br>53.00±8.17<br>(27.25±3.21)       |
| 睪 丸 (g) ♂<br>♀    | 2.29±0.14<br>(0.88±0.14)                                   | 2.19±0.46<br>(0.79±0.10)                                     | 2.13±0.40<br>(0.73±0.12)*                                      | 2.01±0.32*<br>(0.78±0.11)                                           | 1.96±0.46<br>(0.85±0.14)                                       |
| 卵 巢 (mg) ♂<br>♀   | 83.67±20.49<br>(37.60±9.66)                                | 78.44±17.02<br>(35.67±8.71)                                  | 71.78±9.71<br>(31.94±4.12)                                     | 62.13±14.60*<br>(35.75±6.06)                                        | 67.17±13.41<br>(37.02±5.60)                                    |

\* p&lt;0.05    \*\* p&lt;0.01

平均±S.D.

表6 臓器重量 (TMP) ( ) 内 体重100g 当り重量

| 投 与 量      | Control (a)<br>0.5% CMC 溶液                                | 30                                                     | 100                                                         | 300                                                         | Control (b)<br>0.5% CMC                              | 450                                                           | 600                                                     |
|------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| mg/kg/day  | mg/kg/day                                                 | mg/kg/day                                              | mg/kg/day                                                   | mg/kg/day                                                   | mg/kg/day                                            | mg/kg/day                                                     | mg/kg/day                                               |
| 例 数        | 10<br>10                                                  | 10<br>10                                               | 10<br>9                                                     | 10<br>10                                                    | 8<br>10                                              | 7<br>10                                                       | 8<br>7                                                  |
| 体 重<br>(g) | 266.20±52.66<br>213.45±17.91                              | 275.50±22.54<br>208.00±13.10                           | 287.70±24.44<br>215.11±9.43                                 | 294.65±25.50<br>222.20±12.92                                | 201.25±17.82<br>152.30±5.44                          | 237.43±24.89**<br>141.60±11.80*                               | 192.75±32.26<br>143.00±4.97**                           |
| 脳<br>(g)   | ♂ 1.81±0.31<br>(0.70±0.13)<br>♀ 1.69±0.09<br>(0.80±0.07)  | 1.91±0.11<br>(0.70±0.03)<br>1.77±0.11<br>(0.85±0.04)*  | 1.79±0.07<br>(0.63±0.05)<br>1.80±0.11*<br>(0.84±0.06)       | 1.82±0.12<br>(0.62±0.06)<br>1.74±0.05<br>(0.78±0.06)        | 1.66±0.12<br>(0.83±0.09)<br>1.46±0.08<br>(0.96±0.04) | 1.79±0.16<br>(0.76±0.07)<br>1.52±0.08<br>(1.08±0.11)**        | 1.56±0.07<br>(0.83±0.17)<br>1.46±0.10<br>(1.02±0.05)*   |
| 心<br>(g)   | ♂ 0.97±0.13<br>(0.37±0.08)<br>♀ 0.82±0.11<br>(0.38±0.03)  | 1.00±0.09<br>(0.37±0.04)<br>0.91±0.29<br>(0.44±0.15)   | 0.99±0.14<br>(0.34±0.05)<br>0.84±0.22<br>(0.39±0.10)        | 1.00±0.08<br>(0.34±0.01)<br>0.81±0.07<br>(0.36±0.03)        | 0.90±0.09<br>(0.45±0.05)<br>0.64±0.10<br>(0.42±0.06) | 0.96±0.19<br>(0.40±0.07)<br>0.60±0.08<br>(0.43±0.04)          | 0.85±0.16<br>(0.44±0.08)<br>0.69±0.12<br>(0.48±0.08)    |
| 肺<br>(g)   | ♂ 1.65±0.53<br>(0.65±0.28)<br>♀ 1.24±0.07<br>(0.59±0.04)  | 1.59±0.49<br>(0.57±0.17)<br>1.26±0.20<br>(0.61±0.08)   | 1.35±0.13<br>(0.47±0.05)<br>1.40±0.21*<br>(0.65±0.10)       | 1.44±0.17<br>(0.48±0.03)<br>1.33±0.43<br>(0.60±0.17)        | 1.64±0.58<br>(0.84±0.36)<br>1.01±0.19<br>(0.66±0.13) | 1.41±0.09<br>(0.60±0.06)<br>0.96±0.20<br>(0.67±0.11)          | 1.43±0.43<br>(0.78±0.36)<br>0.99±0.22<br>(0.69±0.14)    |
| 胸 腺<br>(g) | ♂ 0.59±0.18<br>(0.23±0.07)<br>♀ 0.55±0.17<br>(0.26±0.06)  | 0.50±0.13<br>(0.18±0.04)<br>0.57±0.11<br>(0.27±0.04)   | 0.50±0.13<br>(0.18±0.04)<br>0.57±0.07<br>(0.27±0.04)        | 0.50±0.09<br>(0.17±0.04)*<br>0.50±0.08<br>(0.23±0.04)       | 0.59±0.19<br>(0.29±0.10)<br>0.35±0.08<br>(0.23±0.05) | 0.69±0.38<br>(0.23±0.06)<br>0.30±0.07<br>(0.21±0.04)          | 0.35±0.11**<br>(0.18±0.04)*<br>0.40±0.13<br>(0.28±0.09) |
| 肝<br>(g)   | ♂ 10.24±2.47<br>(3.90±0.81)<br>♀ 8.97±1.22<br>(4.25±0.53) | 12.10±1.41*<br>(4.43±0.24)<br>9.48±2.24<br>(4.54±0.93) | 12.12±1.32*<br>(4.21±0.21)<br>11.03±0.95**<br>(5.12±0.29)** | 12.82±1.39*<br>(4.35±0.22)<br>11.24±1.46**<br>(5.07±0.67)** | 7.48±0.96<br>(3.74±0.64)<br>5.67±0.94<br>(3.71±0.58) | 11.43±1.81**<br>(4.82±0.59)**<br>6.92±0.92**<br>(4.90±0.70)** | 7.45±1.42<br>(3.89±0.54)<br>6.36±0.87<br>(4.45±0.62)*   |

\* &lt; 0.05

\*\* &lt; 0.01

平均 ± S.D.

|                         |   |                             |                               |                              |                             |                              |                             |                                |
|-------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 腎<br>(g)                | ♂ | 2.24±0.37<br>(0.87±0.17)    | 2.35±0.24<br>(0.86±0.06)      | 2.35±0.24<br>(0.82±0.06)     | 2.59±0.26*<br>(0.88±0.03)   | 1.78±0.19<br>(0.89±0.12)     | 2.26±0.19**<br>(0.96±0.08)  | 1.78±0.28<br>(0.93±0.10)       |
|                         | ♀ | 1.84±0.25<br>(0.84±0.05)    | 1.68±0.19<br>(0.81±0.06)      | 1.86±0.10<br>(0.86±0.04)     | 2.00±0.16<br>(0.90±0.09)    | 1.09±0.20<br>(0.71±0.13)     | 1.23±0.13<br>(0.87±0.07)**  | 1.21±0.16<br>(0.85±0.10)*      |
| 脾<br>(g)                | ♂ | 0.76±0.14<br>(0.28±0.04)    | 0.67±0.12<br>(0.25±0.03)*     | 0.57±0.12**<br>(0.20±0.03)** | 0.67±0.12<br>(0.23±0.03)**  | 0.63±0.10<br>(0.31±0.05)     | 0.61±0.16<br>(0.26±0.05)    | 0.46±0.18*<br>(0.24±0.09)      |
|                         | ♀ | 0.65±0.13<br>(0.30±0.05)    | 0.55±0.07<br>(0.27±0.03)*     | 0.60±0.07<br>(0.28±0.04)     | 0.54±0.08*<br>(0.24±0.03)** | 0.36±0.08<br>(0.24±0.05)     | 0.40±0.33<br>(0.28±0.21)    | 0.34±0.11<br>(0.24±0.07)       |
| 精囊 <sup>1)</sup><br>(g) | ♂ |                             | 1.20 (0.39)                   |                              |                             |                              |                             | 0.60 (0.25)                    |
| 子宮<br>(g)               | ♀ | 0.36±0.11<br>(0.17±0.05)    | 0.39±0.07<br>(0.19±0.04)      | 0.42±0.13<br>(0.20±0.06)     | 0.41±0.13<br>(0.19±0.06)    | 0.37±0.19<br>(0.24±0.11)     | 0.25±0.14<br>(0.18±0.11)    | 0.20±0.10*<br>(0.14±0.07)      |
|                         | ♀ | 7.89±1.36<br>(2.95±0.42)    | 9.33±1.50*<br>(3.43±0.75)     | 9.56±1.94<br>(3.97±1.90)     | 9.44±0.88*<br>(3.24±0.50)   | 7.75±1.04<br>(3.88±0.63)     | 9.00±0.82*<br>(3.81±0.37)   | 7.50±1.41<br>(3.95±0.78)       |
| 下垂体<br>(mg)             | ♂ | 9.00±1.31<br>(4.32±0.68)    | 9.33±1.87<br>(4.50±0.83)      | 10.38±1.60<br>(4.81±0.77)    | 9.89±1.62<br>(4.61±0.76)    | 7.50±1.00<br>(4.90±0.65)     | 7.13±0.99<br>(5.15±1.02)    | 7.33±1.21<br>(4.88±0.67)       |
|                         | ♀ |                             |                               |                              |                             |                              |                             |                                |
| 甲状腺<br>(mg)             | ♂ | 26.56±7.09<br>(9.77±2.83)   | 24.80±5.31<br>(9.15±2.19)     | 28.60±7.14<br>(9.96±2.44)    | 23.00±5.27<br>(7.93±2.2)    | 34.00±28.24<br>(18.05±16.65) | 25.86±5.76*<br>(10.94±2.35) | 28.88±10.72<br>(14.75±4.59)    |
|                         | ♀ | 21.80±6.16<br>(10.18±2.87)  | 25.20±4.76<br>(13.10±4.25)    | 27.11±3.41*<br>(12.61±1.53)* | 22.90±5.32<br>(10.34±2.50)  | 21.90±4.31<br>(14.42±3.04)   | 21.78±3.23<br>(15.61±2.65)  | 20.60±3.36<br>(12.66±3.00)     |
| 副腎<br>(mg)              | ♂ | 40.50±6.65<br>(15.61±3.28)  | 33.60±3.92*<br>(12.31±1.15)** | 37.50±6.82<br>(13.22±3.02)   | 40.90±5.93<br>(13.91±1.84)  | 54.50±14.53<br>(26.97±7.44)  | 50.57±7.04<br>(21.52±3.68)  | 48.00±9.43<br>(25.48±6.15)     |
|                         | ♀ | 53.3±9.32<br>(25.01±4.24)   | 46.30±11.70<br>(22.43±6.17)   | 45.67±14.06<br>(23.85±4.00)  | 58.40±10.09<br>(26.29±4.26) | 38.70±11.96<br>(25.38±7.69)  | 42.60±12.55<br>(30.06±8.48) | 54.70±13.28*<br>(37.04±10.94)* |
| 睾丸<br>(g)               | ♂ | 2.49±0.14<br>(0.97±0.24)    | 2.41±0.14<br>(0.89±0.06)      | 2.43±0.15<br>(0.85±0.08)     | 2.41±0.06<br>(0.82±0.08)    | 1.93±0.14<br>(0.96±0.12)     | 1.99±0.30<br>(0.84±0.09)    | 1.84±0.18<br>(0.97±0.14)       |
|                         | ♀ | 78.00±14.80<br>(36.65±6.83) | 67.80±11.37<br>(35.52±4.53)   | 73.11±7.64<br>(34.01±3.48)   | 20.20±10.26<br>(31.69±4.92) | 60.22±15.07<br>(39.38±4.23)  | 56.70±12.10<br>(40.34±9.36) | 66.70±10.47<br>(46.66±6.56)    |

平均±S.D.

1) 例数少ないため検定せず

\*\* p&lt;0.01

\* p&lt;0.05



表7 臓器重量 [ST (5:1)]

( ) 内 体重 100g 当り重量

| 投 与 量                    |   | Control<br>5%アラビアゴム<br>溶液    | 180<br>mg/kg/day               | 360<br>mg/kg/day                | 600<br>mg/kg/day                | 1800<br>mg/kg/dgy                |
|--------------------------|---|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 例 数                      | ♂ | 9                            | 10                             | 10                              | 9                               | 9                                |
|                          | ♀ | 10                           | 7                              | 10                              | 10                              | 10                               |
| 体 重<br>(g)               | ♂ | 253.67±17.64                 | 273.40±14.37*                  | 258.50±26.99                    | 261.89±26.99                    | 202.44±18.40**                   |
|                          | ♀ | 219.60±23.75                 | 220.00±21.66                   | 223.30±21.66                    | 208.40±12.75                    | 169.40±19.41**                   |
| 脳<br>(g)                 | ♂ | 1.68±0.1<br>(0.67±0.06)      | 1.78±0.13<br>(0.65±0.06)       | 1.75±0.14<br>(0.69±0.12)        | 1.73±0.10<br>(0.67±0.08)        | 1.56±0.10*<br>(0.75±0.08)*       |
|                          | ♀ | 1.63±0.16<br>(0.75±0.06)     | 1.61±0.08<br>(0.74±0.08)       | 1.63±0.08<br>(0.74±0.08)        | 1.68±0.09<br>(0.81±0.06)*       | 1.42±0.13**<br>(0.84±0.07)**     |
| 心<br>(g)                 | ♂ | 1.09±0.16<br>(0.43±0.06)     | 1.28±0.18*<br>(0.47±0.07)      | 1.05±0.23<br>(0.41±0.05)        | 1.04±0.18<br>(0.40±0.08)        | 0.81±0.16**<br>(0.40±0.07)       |
|                          | ♀ | 0.86±0.15<br>(0.39±0.05)     | 0.90±0.08<br>(0.41±0.02)       | 0.86±0.13<br>(0.39±0.07)        | 0.75±0.10<br>(0.36±0.04)        | 0.67±0.13**<br>(0.39±0.06)       |
| 肺<br>(g)                 | ♂ | 1.51±0.26<br>(0.60±0.08)     | 1.39±0.91<br>(0.51±0.06)*      | 1.84±1.31<br>(0.83±0.92)        | 1.17±0.14**<br>(0.44±0.06)**    | 1.21±0.43<br>(0.61±0.23)         |
|                          | ♀ | 1.09±0.22<br>(0.50±0.11)     | 1.23±0.40<br>(0.56±0.17)       | 1.15±0.17<br>(0.52±0.09)        | 1.15±0.24<br>(0.55±0.11)        | 1.11±0.31<br>(0.65±0.15)*        |
| 胸 腺<br>(g)               | ♂ | 0.60±0.11<br>(0.23±0.06)     | 0.76±0.20*<br>(0.28±0.07)      | 0.60±0.17<br>(0.23±0.05)        | 0.71±0.26<br>(0.28±0.10)        | 0.32±0.13**<br>(0.16±0.06)*      |
|                          | ♀ | 0.49±0.11<br>(0.22±0.04)     | 0.50±0.13<br>(0.23±0.05)       | 0.62±0.19<br>(0.28±0.10)        | 0.59±0.11<br>(0.28±0.06)*       | 0.30±0.11**<br>(0.18±0.07)       |
| 肝<br>(g)                 | ♂ | 8.89±1.52<br>(3.50±0.51)     | 9.35±6.75<br>(3.43±0.20)       | 8.86±1.68<br>(3.42±0.30)        | 9.46±1.09<br>(3.63±0.47)        | 11.87±1.81**<br>(5.86±0.72)**    |
|                          | ♀ | 7.44±1.44<br>(3.42±0.60)     | 7.86±1.37<br>(3.51±0.34)       | 8.68±1.43<br>(3.88±0.41)        | 7.42±0.64<br>(3.56±0.26)        | 9.71±1.38**<br>(5.73±0.38)**     |
| 腎<br>(g)                 | ♂ | 2.26±0.26<br>(0.89±0.08)     | 2.11±0.28<br>(0.77±0.73)**     | 2.01±0.25*<br>(0.78±0.05)**     | 1.80±0.42*<br>(0.70±0.18)**     | 1.61±0.14**<br>(0.80±0.07)**     |
|                          | ♀ | 1.69±0.29<br>(0.77±0.06)     | 1.65±0.20<br>(0.75±0.09)       | 1.68±0.12<br>(0.76±0.08)        | 1.51±0.18<br>(0.72±0.07)        | 1.33±0.13**<br>(0.81±0.08)       |
| 脾<br>(g)                 | ♂ | 0.56±0.09<br>(0.22±0.03)     | 0.73±0.08**<br>(0.27±0.03)**   | 0.57±0.11<br>(0.22±0.05)        | 0.71±0.11**<br>(0.28±0.06)*     | 0.54±0.11<br>(0.27±0.04)*        |
|                          | ♀ | 0.65±0.19<br>(0.29±0.06)     | 0.59±0.07<br>(0.27±0.04)       | 0.56±0.15<br>(0.25±0.07)        | 0.54±0.14<br>(0.26±0.06)        | 0.41±0.13**<br>(0.24±0.04)*      |
| 精 囊 <sup>1)</sup><br>(g) | ♂ | 0.60(0.23)                   | 0.52±0.44<br>(0.19±0.15)       | 0.73±0.15<br>(0.27±0.06)        | 0.20 (0.08)                     | 0.43±0.21<br>(0.21±0.09)         |
| 子 宮<br>(g)               | ♀ | 0.33±0.14<br>(0.15±0.05)     | 0.46±0.18<br>(0.22±0.07)       | 0.41±0.10<br>(0.19±0.05)        | 0.26±0.10<br>(0.13±0.04)        | 0.33±0.18<br>(0.17±0.08)         |
| 下 垂 体<br>(mg)            | ♂ | 9.00±2.51<br>(3.56±0.80)     | 9.00±1.41<br>(3.27±0.46)       | 8.50±1.90<br>(3.26±0.47)        | 9.17±1.17<br>(3.49±0.47)        | 9.33±0.87<br>(4.65±0.63)**       |
|                          | ♀ | 9.90±1.97<br>(4.58±1.28)     | 10.50±1.29<br>(4.62±0.47)      | 11.44±2.65<br>(5.02±0.89)       | 8.80±1.23<br>(4.23±0.56)        | 9.50±1.22<br>(5.69±0.85)         |
| 甲 状 腺<br>(mg)            | ♂ | 15.78±3.38<br>(6.21±1.27)    | 17.90±5.28<br>(6.57±1.93)      | 30.90±10.45**<br>(11.83±3.29)** | 39.00±14.27**<br>(14.70±4.26)** | 60.00±21.81**<br>(29.57±9.76)**  |
|                          | ♀ | 16.00±6.82<br>(7.41±3.23)    | 22.43±12.18<br>(9.96±4.33)     | 30.90±8.58**<br>(14.06±4.23)**  | 45.60±12.22**<br>(21.73±5.17)** | 67.56±46.05**<br>(39.41±24.33)** |
| 副 腎<br>(mg)              | ♂ | 49.00±3.38<br>(19.24±2.65)   | 54.89±12.94<br>(20.15±4.81)    | 55.70±9.27<br>(21.86±4.07)      | 75.33±19.46**<br>(28.80±7.19)** | 59.78±13.28<br>(29.91±7.98)**    |
|                          | ♀ | 73.50±17.35<br>(33.33±5.96)  | 54.29±10.52*<br>(24.77±4.49)** | 70.90±9.34<br>(32.15±6.30)      | 58.00±9.59*<br>(27.82±4.12)*    | 47.80±10.00**<br>(28.45±6.42)    |
| 睾 丸<br>(g)               | ♂ | 2.28±0.25<br>(0.90±0.08)     | 2.05±0.57<br>(0.76±0.22)       | 2.08±0.68<br>(0.80±0.22)        | 2.09±0.41<br>(0.80±0.18)        | 1.94±0.27*<br>(0.95±0.09)        |
| 卵 巢<br>(mg)              | ♀ | 84.00±29.11<br>(38.31±12.45) | 82.10±13.18<br>(38.75±4.18)    | 96.60±27.29<br>(42.95±9.43)     | 76.80±10.73<br>(36.81±4.08)     | 52.11±16.82*<br>(30.49±8.06)     |

\* p&lt;0.05    \*\* p&lt;0.01

1) 例数少ないため検定せず

平均± S.D.

に依存する有意な変化はみられなかった。

TMP 投与群 (表6) では肝、腎が実重量および体重比重量が増加傾向、脾重量が減少傾向にあつたほか、下垂体、甲状腺、副腎、睪丸、精囊等には有意な重量変化を認めなかった。

ST (5:1) (表7) では 360 mg/kg 以上の用量群に甲状腺重量の増加、大量投与群に胸腺および腎重量の低下および肝重量の増加を認めたが、その他の臓器では各投与群に有意な変化を認めなかった。

#### b) 病理組織学的検索

##### SMX

甲状腺：腫大した甲状腺は、被膜により周囲組織と明確に境されている。腺上皮は円柱状化し、核は円一卵円形で、細胞質は好塩基性、コロイド分泌はほとんど認めなかった (写真1)。以上はびまん性実質性甲状腺腫の所見と一致し、その変化は SMX の用量に依存していた。

下垂体：一部核濃縮を含む好酸性細胞の減少を大量投与群にみた (写真2)。

心：大量投与群の一例に心筋炎を観察した。他に、異常をみなかつた。

肝：細胞構築は正常に保たれ、著変を認めなかった。

写真1

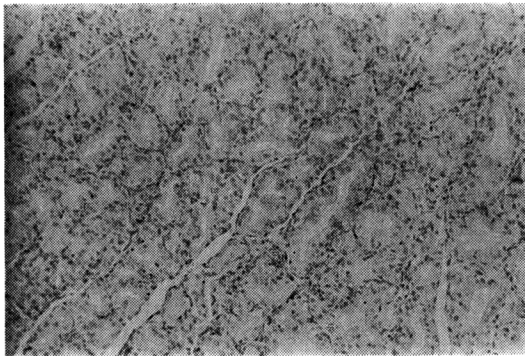
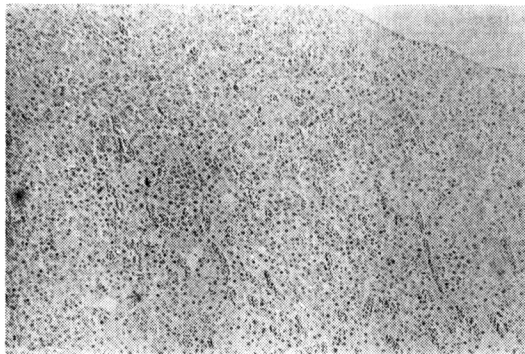


写真2



腎：とくに糸球体、尿細管には異常をみなかつた。

このほか、脳、胸腺、肺、胃、腸、脾、副腎、睪丸、卵巣および骨髄には特記すべき異常を認めず、各組織学的所見に性差はなかった。

##### TMP

肺：肺胞壁の肥厚化傾向を対照群および薬剤投与群の一部に認めたが、肺炎を伴った例は少数であつた。

腎：大量投与群の1例に限局性の間質炎を認めたが、糸球体、尿細管に特記すべき異常をみなかつた。

その他、脳、下垂体、胸腺、心、胃、腸、肝、脾、副腎、睪丸、卵巣、骨髄に、対照群との間に特に異常所見を認めず、雌雄動物間には性差をみなかつた。

##### ST (5:1)

甲状腺：薄い被膜に包まれた甲状腺は腫大著しいが、腺周囲組織との境界は明確であつた (写真3)。腺上皮はさい子形一円柱状で、核は円一卵円形、細胞質は好塩基性である。コロイドの分泌はほとんど認められなかった (写真4)。上記変化は概して、SMX 単独投与動物に認められた所見と定性的にも定量的にも一致していた。

下垂体：好酸性細胞の減少がみられたほかは特記すべき異常を認めなかった (写真5)。

写真3

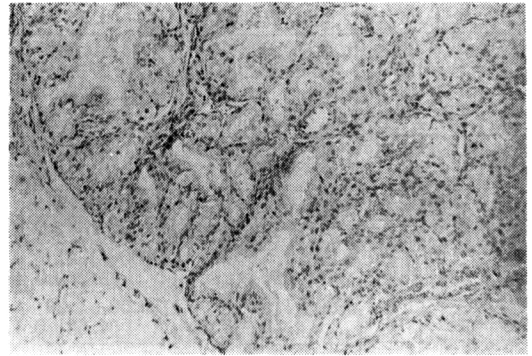
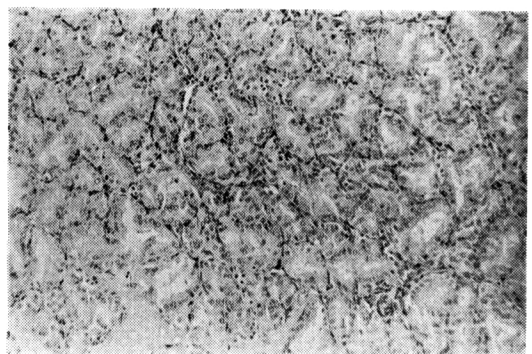


写真4



腎：少量投与群の数例に皮髄界に石灰化のみられたものがあつた。また、薬剤投与群の少数例に間質炎(写真6)をみたほか、糸球体、尿細管に著変を認めなかつた。

以上のほか、脳、胸腺、肺、心、胃、腸、肝、脾、脾、副腎、睪丸、卵巣、骨髓には、特に異常所見をみず、雄雌動物間にも所見の差をみなかつた。

写真5

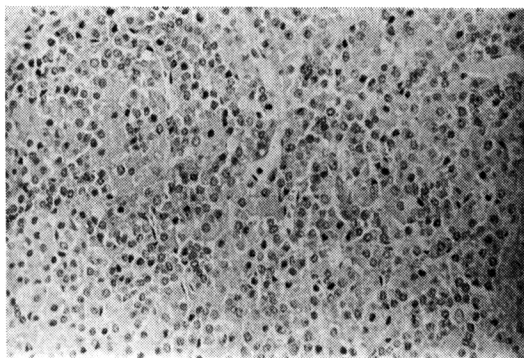
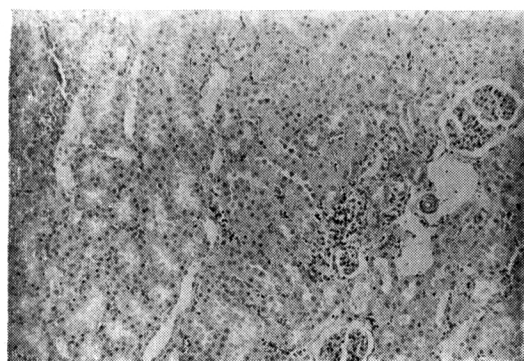


写真6



## 考 察

TMP およびサルファ剤と配合した場合の TMP の動物毒性試験成績に関しては、すでに海外の報告<sup>2), 9)</sup>がある。BUSHBY<sup>2)</sup>の報告によれば、マウスにおける TMP の経口急性毒性は比較的低く、サルファ剤と併用投与しても急性毒性表現に影響はないという。慢性毒性試験成績では、サルを含む数種の動物で、TMP は 100 mg/kg/day 以上投与される時、骨髓の造血機能抑制作用が認められている。TMP は葉酸代謝に対して阻害的に働く<sup>1)</sup>ので、長期大量投与による造血機能に与える影響は、本来の薬理学的作用と考えるべきであろう。しかし、TMP の臨床用量は上述の動物に適用した用量より明らかに少ないので、TMP の血液学的副作用には留意すべきとはいえ、実際に化学療法剤としてこれを用いる場合、臨床的には大きな問題ではないと考えられる。

HITCHINGS<sup>1)</sup>によれば、ラット肝臓および大腸菌内に存在する二水素葉酸還元酵素と TMP との親和力には約  $10^4$  の相違があり、哺乳類の有する酵素は細菌の有する酵素よりはるかに感受性が低いという。

本報における SMX, TMP および ST (5:1) の急性毒性試験成績から、ラットの経口投与では TMP は SMX にくらべ、LD<sub>50</sub> が約 1/5 で、両者配合物の成績から、両者は毒性を増強しないことが推察される。一方、マウスにおける成績では、経口 LD<sub>50</sub> は SMX のほうが TMP より低い値を得たが、配合物の毒性では、ラットにおいて認めたのと同様の傾向がうかがわれ、以上は両者の配合による毒性の増強を否定するものと解せられた。

UDALL<sup>9)</sup>の成績によると、TMP および ST の配合物長期投与によりラットの骨髓機能抑制が認められた。われわれがここで報告した所見からは、ST 配合物 30 日間連日投与により、赤血球系造血機能の指標における有意な変化をみたが、同様の所見は SMX および TMP のそれぞれ単独投与においても認められた。

TMP 単独ではなお、白血球数減少作用もあることが認められた。以上の実験からは、臨床化学的検索および尿分析所見に有意な異常をみなかつたが、これらネガティブデータの解釈は、慢性毒性試験の成績も含めて慎重にすべきであろう。

病理組織学的検査では、SMX による甲状腺に対する影響が目立つたが、これは従来からサルファ剤一般に報ぜられているとおりである。なお、TMP 投与群の骨髓組織所見では、特記すべき異常をみず、ST 配合剤の組織像では、概して SMX 単独投与群に認めた影響が主な所見であると考えられた。

## 文 献

- 1) HITCHINGS, G. H. : Species differences among dihydrofolate reductases as a basis for chemotherapy. Postgrad. Med. J., Suppl. 45 : 7~10, 1969
- 2) BUSHBY, S. R. M. *et al.* : Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. Brit. J. Pharm. & Chem. 33 : 72, 1968
- 3) BÖHNI, E. : Vergleichende bakteriologische Untersuchungen mit der Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazole *in vitro* und *in vivo*. Chemother., Suppl. 14 : 1~21, 1969
- 4) GRUENEGER, R. N. *et al.* : Trimethoprim in the treatment of urinary infections in hospital. Brit. Med. J. 1 : 545, 1969

- 5) HUGHES, D.T.D. *et al.* : Trimethoprim and sulphamethoxazole in the treatment of chronic chest infections. *Chemother.* 14 : 151, 1969
- 6) BRODIE, J. *et al.* : Effect of trimethoprim-sulphamethoxazole on typhoid and salmonella carriers. *Brit. Med. J.* 3 (5718) : 318, 1970
- 7) ARYA, O.P. *et al.* : Treatment of gonorrhoea with trimethoprim-sulphamethoxazole in Uganda. *Brit. J. Vener. Dis.* 46 : 214, 1970
- 8) CRAVEN, J.L. *et al.* : Trimethoprim-sulphamethoxazole in acute osteomyelitis due to penicillin-resistant staphylococci in Uganda. *Brit. Med. J.* 3 : 201, 1970
- 9) UDALL, V. : Toxicology of sulphonamide-trimethoprim combinations. *Postgrad. Med. J., Suppl.* 45 : 42, 1969

### TOXICOLOGICAL STUDIES OF SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM, ALONE AND IN 5 : 1 COMBINATION, IN RATS AND MICE : ACUTE AND SUBACUTE TOXICITIES

KAZUHIRO HONDA, DAITETSU MARUYAMA, HIROKO MITARAI,  
TAKAKO NAKAMURA, EIKO OTA and YOSHIKI TEJIMA

Department of Pharmacology, School of Medicine, Keio University

1) Assessment of acute toxicity of SMX and TMP in WISTAR strain rats and dd-strain mice revealed the following LD<sub>50</sub> :

| Rats       |       |        | Mice       |       |        |
|------------|-------|--------|------------|-------|--------|
|            | male  | female |            | male  | female |
| SMX        |       |        | SMX        |       |        |
| p. o.      | 8640  | 8400   | p. o.      | 3900  | 3471   |
| i. p.      | 2790  | 2690   | i. p.      | 2300  | 2450   |
| s. c.      | >5000 | >5000  | s. c.      | 5000  | 5000   |
| TMP        |       |        | TMP        |       |        |
| p. o.      | 1670  | 1670   | p. o.      | 5200  | 5400   |
| i. p.      | 1530  | 1460   | i. p.      | 1870  | 2200   |
| s. c.      | 5000  | 5000   | s. c.      | 5000  | 5000   |
| ST (5 : 1) |       |        | ST (5 : 1) |       |        |
| p. o.      | 7300  | 7200   | p. o.      | 7200  | 6400   |
| i. p.      | 2450  | 1840   | i. p.      | 2010  | 2197   |
| s. c.      | >3000 | >3000  | s. c.      | >3000 | >3000  |

No potentiation of acute toxicity was apparent from the combination of the 2 drugs. There was neither difference in the expression of acute toxicity between male and female animals.

2) The study of subacute toxicity of SMX and TMP in rats revealed that all compounds, alone and in combination, were tolerated in relatively high doses. Results of peripheral blood examinations indicated that SMX, TMP and their combination gave inhibitory actions on the hematopoietic system in higher doses.

The histopathological abnormalities were largely confined to dose-dependent enlargement of the thyroid gland in animals given SMX. The morphological pictures in groups given SMX-TMP combination appeared to be also dominated by SMX. Histopathological examinations of animals given TMP and SMX-TMP combination did not reveal significant changes in other tissues including brain, heart, thymus, lung, stomach, intestines, liver, pancreas, spleen, adrenal, kidney, male and female reproductive organs and bone marrow. There was no evidence of the potentiation of subacute toxicities by the combination of SMX and TMP.