

【結 果】

250 mg/kg 投与群では交配前の投与期間中に全身状態の悪化を示す動物が多数認められたため、交配を中止し、剖検した。したがって、250 mg/kg 投与群においては、一般状態、交配前の体重および摂餌量以外のデータについては、他の投与群と条件が異なることから、参考データとして Table に示した。

1. 親動物 (P)

1-1. 雄動物

1) 一般状態 (Table 1)

投与第 13 あるいは 14 週で途中剖検した 250 mg/kg 投与群では、投与第 1 週から全例に投与直後の流涎が観察されたほか、投与第 3 週から軟便が 20 例、投与第 4 週から排便量減少が 5 例、投与第 9 週から消瘦が 6 例、投与第 8 週から活動性の低下が 4 例、投与第 7 週から触診による精巢の小型化が 3 例、投与第 13 週から体温低下が 3 例、投与第 3 週から下痢が 3 例に観察され、これらのうち、5 例が瀕死状態を呈したため、切迫屠殺した。さらに上記の変化のほか、脱毛、痂皮形成、被毛汚染が散見された。

50 mg/kg 投与群の全例に流涎が観察された。流涎は投与第 1 週（投与 3 日）から最終投与日（剖検前日）まで認められたが、いずれも投与直後の一過性の変化であった。その他、脱毛、痂皮形成、切歯の破損などが 2、10 および 50 mg/kg 投与群に散見された。

2) 体重 (Tables 2, 3; Fig. 1)

250 mg/kg 投与群において、実測値および増加量ともに投与 4 日以降剖検日（途中剖検日：投与 92 日）まで対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な低値が継続して認められた。

50 mg/kg 投与群では、実測値および増加量ともに対照群と比較して低値で推移したが、有意差は認められなかった。2 mg/kg 投与群では、投与開始日および投与第 4 日の実測値が対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な高値を示したが、増加量には有意差は認められなかった。10 mg/kg 投与群では、実測値および増加量ともに対照群と同様に推移した。

3) 摂餌量 (Table 4; Fig. 2)

250 mg/kg 投与群において、投与 1-2、18-19、32-33、36-37、39-40、53-54 日に対照群と比較

して有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) な低値を示した。

2 mg/kg 投与群では、投与 8-9、53-54、60-61、67-68、74-75、78-79 および 109-110 日に対照群と比較して有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) な高値を示した。10 および 50 mg/kg 投与群では、実測値および増加量ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

4) 器官重量 (Table 5; Fig. 3)

2 mg/kg 投与群では、心臓、副腎、精巣上体および甲状腺の絶対重量が対照群と比較して有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) な高値を示し、脳の相対重量が対照群と比較して有意 ($p<0.05$) な低値を示した。50 mg/kg 投与群では、腎臓の絶対重量が対照群と比較して有意 ($p<0.01$) な高値を示し、胸腺の絶対重量が有意 ($p<0.05$) な低値を示した。脳、肺、肝臓、腎臓、前立腺+精嚢、甲状腺、下垂体の相対重量が対照群と比較して有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) に高値を示し、胸腺の相対重量が有意 ($p<0.01$) な低値を示した。10 mg/kg 投与群では、いずれの器官の絶対重量および相対重量にも対照群との間に有意差は認められなかった。

5) 精子検査 (Table 6; Fig. 4)

いずれの投与群においても、運動精子率、前進精子率および精子数のいずれにも対照群と比較して有意差は認められなかった。

6) 血清中ホルモン濃度測定 (Table 7; Fig. 5)

2 mg/kg 投与群において、テストステロンの濃度が対照群と比較して有意 ($p<0.05$) な高値を示し、 T_3 および T_4 の濃度が有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) な低値を示した。しかし、これらは、NP の用量に依存した変化ではなかった。50 mg/kg 投与群では、TSH の濃度が対照群と比較して有意 ($p<0.01$) な高値を示した。10 mg/kg 投与群では、いずれの項目にも対照群との間に有意差は認められなかった。

7) 剖検所見 (Table 8)

(1) 定期解剖例 (Table 8-1: 対照群、2、10、50 mg/kg 投与群)

(腎臓)

腎盂拡張が対照群 1 匹、暗色化が 50 mg/kg 投与群 2 匹に観察された。

(肝臓)

横隔膜結節が 2 mg/kg 投与群 1 匹に観察された。

(胸腺)

小型化が対照群 4 匹、10 mg/kg 投与群 3 匹、50 mg/kg 投与群 5 匹に観察された。

(甲状腺)

腫大が 50 mg/kg 投与群 1 匹に観察された。

(胃)

前胃粘膜面に陥凹部および結節が対照群および 2 mg/kg 投与群各 1 匹に観察された。

(精巣および精巣上体)

精巣および精巣上体の小型化が対照群 1 匹、精巣上体に黄白色結節が 50 mg/kg 投与群 1 匹に観察された。

(前立腺)

水腫が対照群 1 匹に観察された。

(2) 途中解剖例 (Table 8-2: 250 mg/kg 投与群)

(腎臓)

表面粗造が 24 匹、腫大が 24 匹、淡色化が 19 匹、浮腫あるいは軟化が 3 匹、乳頭部白濁が 7 匹、皮質に嚢胞形成が 1 匹に観察された。

(肝臓)

暗色化が 4 匹、小葉不明瞭が 2 匹に観察された。

(脾臓)

小型化が 6 匹、腫大が 1 匹に観察された。

(胸腺)

小型化が 23 匹に観察された。

(副腎)

腫大が 7 匹、暗色化が 1 匹に観察された。

(上皮小体)

腫大が 2 匹に観察された。

(胃および消化管)

前胃粘膜面の淡色あるいは白色域が 9 匹に観察された。回腸および盲腸では、黒色内容物が 4

匹に観察された。

(精巣および精巣上体)

精巣小型化が 8 匹、精巣上体小型化が 7 匹に観察された。

(前立腺、精嚢および凝固線)

前立腺の小型化が 10 匹、精嚢および凝固線の小型化が 15 匹に観察された。

(膀胱)

膀胱内に褐色尿が 2 匹に観察された。

(骨髄)

淡色化が 3 匹に観察された。

(外表)

脱毛が 3 匹、被毛汚染が 1 匹に観察された。

8) 病理組織学的所見 (Tables 9-1, 9-2)

(1) 定期解剖例 (Table 9-1: 対照群、2、10、50 mg/kg 投与群)

(前立腺)

間質にリンパ球の浸潤が対照群 5 匹および 50 mg/kg 投与群 4 匹に観察された。

(精巣、精巣上体、精嚢、凝固腺、乳腺)

対照群および 50 mg/kg 投与群に異常は観察されなかった。

(肝臓)

小葉中心性の肝細胞肥大が 50 mg/kg 投与群 8 匹に認められ、その程度および頻度は対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な高値を示した。このため、2 および 10 mg/kg 投与群についても観察した結果、同様の変化は認められなかった。その他の所見として門脈周囲性の脂肪化が 2 mg/kg 投与群 3 匹に認められた。

(腎臓)

Eosinophilic body が 50 mg/kg 投与群 3 匹、対照群 7 匹に観察されたが、50 mg/kg 投与群の変化の程度は、対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) に軽減していた。このため、2 および 10 mg/kg 投与群についても観察した結果、10 mg/kg 投与群の 4 匹、2 mg/kg 投与群の 6 匹に eosinophilic body が認められ、10 mg/kg 投与群では、対照群と比較して程度が軽減する傾向が認められた。また、皮質に好塩基性尿細管がすべての投与群に観察されたが、対照群と各 NP 投与群との間に程度および頻度の差は認められなかった。その他の所見として、各投与群において、皮質あるいは髄

質に円柱が NP 各投与群に各 1 匹、鉍質沈着が 50 および 2 mg/kg 投与群各 1 匹に観察された。

(脾臓)

髓外造血および褐色色素沈着が全例に観察されたが、対照群と 50 mg/kg 投与群との間に程度および頻度の明らかな差は認められなかった。

(心臓)

心臓では心筋の変性/繊維化が対照群および 50 mg/kg 投与群各 3 匹に、限局性の出血が対照群 1 匹に認められたが、対照群と 50 mg/kg 投与群との間に程度および頻度の差は認められなかった。

(肺)

泡沫細胞の集簇が 50 mg/kg 投与群 10 匹、対照群 8 匹、動脈に鉍質沈着が 50 mg/kg 投与群および対照群各 4 匹に認められたが、対照群と 50 mg/kg 投与群との間に程度および頻度の差は認められなかった。

(その他の器官)

乳腺、下垂体、副腎、上皮小体、甲状腺、胸腺、膀胱および剖検時に異常が認められた胃に異常は観察されなかった。

(2) 途中解剖例 (Table 9-2: 250 mg/kg 投与群)

(精巣)

精細管の萎縮が 4 匹に観察され、このうち 2 匹は他の例と比較して変化は強度であった。この 2 匹の精細管に精子は存在せず、精母細胞と精子細胞に変性および細胞数の減少が観察された。さらに、この 2 匹の精細管には、多核巨細胞および生殖上皮層の空胞化が観察されたほか、ライディヒ細胞には弥漫性の萎縮が観察された。また、他の 5 匹には精母細胞の変性、4 例には多核巨細胞が認められた。

(精巣上体)

精細管に強度の萎縮が観察された 2 例の管腔内に精子は観察されず、細胞残屑のみが存在していた。

(前立腺、精囊、凝固腺)

全例あるいはほとんどの例に内容物の減少を伴う萎縮が観察され、このうち前立腺では 14 匹、精囊および凝固腺では 7 匹の上皮に細胞残屑を伴う空胞化が観察された。その他、前立腺では、間質にリンパ球浸潤が 6 匹に観察された。

(乳腺)

23 匹中 20 匹に萎縮が観察された。

(副腎)

全例に皮質細胞の肥大が観察された。

(肝臓)

全例に小葉中心性の肝細胞肥大が観察された。

(腎臓)

18 匹の近位尿細管および 19 匹の遠位尿細管に壊死が観察された。さらに、皮質、髓質および乳頭部には好塩基性尿細管が全例、皮質および髓質の遠位尿細管、髓質および乳頭部の集合管には拡張が全例に観察され、このうちほとんどの例の尿細管内には細胞残屑が観察された。また、1 匹を除いて、拡張した遠位尿細管および集合管の内腔や、皮質から髓質や乳頭部における尿細管上皮および間質に好中球の浸潤が観察されたほか、2 匹を除く例の髓質や乳頭部の間質に水腫が観察された。このうち水腫が観察された例の多く例には、腎盂に移行上皮の過形成が、乳頭部に間質の線維化や集合間の移行上皮化生が観察された。その他、多くの例の近位尿細管に空胞変性あるいは褐色色素の沈着が、皮質あるいは髓質に好酸性の円柱や鉍質沈着が観察された。

(膀胱)

観察を行った全例 (24 匹) に移行上皮の弥漫性の過形成が観察された。

(脾臓)

15 匹に萎縮が観察されたほか、全例に髓外造血および褐色色素の沈着が観察されたが、髓外造血像に対して色素沈着の程度の強い例が多数観察された。

(胸腺)

核濃縮あるいはリンパ球の減少を伴う萎縮が 15 匹に観察された。

(心臓)

心筋の変性／線維化が 5 匹に観察されたが、程度はいずれもごく軽度であった。その他、1 匹の左心室の乳頭筋に出血および好中球の浸潤を伴う限局性の壊死が 1 匹に観察された。

(肺)

泡沫細胞の集簇が 18 匹に観察されたが、いずれの例も軽度あるいはごく軽度であった。その他、切迫屠殺したうちの 3 匹にうっ血が観察されたほか、動脈の鉍質沈着 (4 匹) や骨化生 (1 匹) に観察された。

(下垂体、甲状腺および上皮小体)

異常は観察されなかった。

(胃および骨髄)

前胃粘膜に扁平上皮の過形成が9匹、4匹の骨髄に造血の低下(2匹)および脂肪組織の増加(2匹)が観察された。

1-2. 雌動物

1) 一般状態 (Table 10)

50 mg/kg 投与群の23匹に流涎が観察された。流涎は投与第1週(投与3日)から最終投与日(剖検前日)まで認められ、いずれも投与直後の一過性の変化であった。その他、脱毛、被毛汚染などが10および50 mg/kg 投与群の少数例に散見された。

また、投与第2あるいは3週で途中剖検した250 mg/kg 投与群では、全例に投与直後の流涎が観察されたほかに、投与第1週から軟便が11例、排便量減少が10例、削瘦が10例、半眼が6例、活動性の低下が12例、体温低下が4例に観察され、これらのうち、4例が死亡し、12例が瀕死状態を呈した。さらに、上記の変化のほかに脱毛、被毛汚染が散見された。

2) 体重

(1) 交配前 (Tables 11, 12; Fig. 6)

実測値では、250 mg/kg 投与群において投与開始以降、低値の傾向を示し、投与4、8、15日に対照群と比較して有意差($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$)が認められた。増加量では、投与4日以降、15日まで対照群と比較して有意($p < 0.01$)な低値が継続して認められた。50 mg/kg 以下の投与群では、実測値および増加量には対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) 妊娠期 (Tables 13, 14; Fig. 6)

実測値および増加量に対照群とNP各投与群との間に有意差は認められなかった。

(3) 哺育期 (Tables 15, 16; Fig. 6)

実測値には、いずれの時期も対照群とNP各投与群との間に有意差は認められなかった。増加量では、10 mg/kg 投与群において、分娩後0-4、0-7および0-14日に対照群と比較して有意($p < 0.05$)な低値を示した。2および50 mg/kg 投与群の増加量には対照群との間に有意差は認め

られなかった。

3) 摂餌量

(1) 交配前 (Table 17; Fig. 7)

250 mg/kg 投与群において、投与 1-2、4-5、8-9 日の摂餌量が対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な低値を示した。50 mg/kg 以下の投与群には、対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) 妊娠期 (Table 18; Fig. 7)

対照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

(3) 哺育期 (Table 19; Fig. 7; Appendices 19-1~19-4)

対照群と NP 各投与群との間に有意差は認められなかった。

4) 性周期および交配成績 (Tables 20, 21; Fig. 8)

性周期では、250 mg/kg 投与群において、全例 (25 匹) の性周期が変化した。同群では 25 匹中 23 匹が 4 日あるいは 5 日周期から単発情あるいは無発情となり、4 日周期が 5 日周期に変化した動物が 2 匹に認められた。対照群および 50 mg/kg 以下の投与群では、性周期が変化した動物は、それぞれ 1~2 匹に認められたのみであり、NP 投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

交配成績では、交尾率、受胎率および交尾までの日数およびその間の発情数に、対照群と 50 mg/kg 以下の投与群との間に有意差は認められなかった。

5) 分娩および哺育状態

2 mg/kg 投与群では 1 匹、50 mg/kg 投与群では 2 匹に産児を集めない、胎盤処理をしないなどの分娩状態不良を示す行動が認められ、これらの母動物の産児にはミルクスポットが認められず、体温低下、産児の散乱などの状態を呈し、生後 4 日までに全産児が死亡した。

10 mg/kg 投与群には分娩および哺育状態の異常は認められなかった。

6) 出産率、妊娠期間および着床数 (Table 26)

出産率はいずれの投与群も 100%であった。妊娠期間および着床数に関しても、対照群と NP 各

投与群との間に有意差は認められなかった。

7) 離乳時器官重量 (Table 22; Fig. 9)

2 mg/kg 投与群では、子宮の絶対重量および相対重量が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$) な高値を示したが、NP の用量に依存した変化ではなかった。50 mg/kg 投与群では、卵巣の絶対重量および相対重量が対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な低値を示した。10 mg/kg 投与群では、いずれの測定器官にも対照群との間に有意差は認められなかった。

8) 剖検所見 (Tables 23-1, 23-2)

(1) 定期解剖例 (Table 23-1: 対照群、2、10、50 mg/kg 投与群)

(子宮)

内腔に液貯留が対照群 1 匹に観察された。

(腎臓)

50 mg/kg 投与群では皮質の淡色化が 3 匹、軟化が 1 匹、淡色域が 1 匹、対照群では皮質にまだら域 1 匹、10 mg/kg 投与群では嚢胞形成が 1 匹に観察された。

(肝臓)

淡色化が 50 mg/kg 投与群 1 匹に観察された。

(胃)

胃底部粘膜面菲薄化が 10 および 50 mg/kg 投与群各 1 匹、胃底部粘膜面暗色域が 50 mg/kg 投与群 1 匹に観察された。

(副腎)

腫大が 10 mg/kg 投与群 1 匹、50 mg/kg 投与群 2 匹に観察された。

(胸腺)

萎縮が対照群 2 匹、10 mg/kg 投与群 4 匹、50 mg/kg 投与群 2 匹に観察された。

(2) 途中剖検例 (Table 23-2: 250 mg/kg 投与群)

(卵巣)

小型化が 2 匹に観察された。

(子宮)

内腔拡張が 3 匹、内腔に液貯留が 1 匹に観察された。

(腎臓)

表面粗造が 2 匹、腫大が 6 匹、淡色域が 2 匹、皮質の淡色/白濁域が 12 匹、軟化が 2 匹、髄質に白濁域が 2 匹に観察された。

(肝臓)

暗色化が 2 匹、淡色化が 1 匹、小葉不明瞭が 1 匹、うっ血が 4 匹に観察された。

(脾臓)

小型化が 13 匹、濾胞不明瞭が 4 匹に観察された。

(胸腺)

小型化が 16 匹に観察された。

(肺)

暗色化が 1 匹、暗色域が 3 匹、気腫が 2 匹に観察された。

(心臓)

血液貯留が 3 匹に観察された。

(膵臓)

淡色化が 4 匹に観察された。

(副腎)

腫大が 16 匹に観察された。

(下垂体)

腫大が 1 匹に観察された。

(胃)

腺胃粘膜面に白濁域 1 匹、腺胃粘膜面赤褐色および軟化が 3 匹、ガス充満が 3 匹、内容物減少が 4 匹に観察された。

(膀胱)

尿貯留が 1 匹に観察された。

(骨髄)

淡色化が 1 匹に観察された。

(皮膚)

脱毛が 6 匹、被毛汚染が 17 匹に観察された。

9) 病理組織所見 (Tables 24-1~3)

対照群 10 匹、50 mg/kg 投与群 10 匹について病理組織検査を実施した。肝臓については、50 mg/kg 投与群において異常が認められたため、2 および 10 mg/kg 投与群についても実施した。病理組織検査を実施した動物のうち、対照群 1 匹は交尾誤認、2 および 50 mg/kg 投与群各 1 匹は、全産児死亡の母動物であった。

(1) 定期解剖例 (分娩後 22 日解剖 ; Table 24-1: 対照群、2、10、50 mg/kg 投与群)

(卵巣および卵管)

胞状卵胞の減少が 50 mg/kg 投与群 1 匹に、閉鎖卵胞の増加が対照群 2 匹に観察されたが、変化の程度は軽度であった。卵管に異常は認められなかった。

(子宮)

異常は認められなかった。

(腔)

上皮に粘液細胞化が 50 mg/kg 投与群および対照群の各 7 匹、上皮に角化が 50 mg/kg 投与群 3 匹、対照群 4 匹に観察されたが、両群間に程度の差は認められなかった。その他、粘膜固有層に嚢胞が対照群 1 匹に観察された。

(乳腺)

対照群の 1 匹に限局性の萎縮が観察されたほかに、異常は認められなかった。

(肝臓)

小葉中心性の肝細胞肥大が 50 mg/kg 投与群 3 匹に観察された。このため、10 および 2 mg/kg 投与群についても観察を行ったが、同様の所見は認められなかった。

(腎臓)

皮質に好塩基性尿細管が 50 mg/kg 投与群 1 匹、対照群 3 匹に観察されたが、対照群と 50 mg/kg 投与群との間に程度の差は認められなかった。

(脾臓)

全例 (9 匹) に髄外造血および褐色色素の沈着が観察されたが、対照群と 50 mg/kg 投与群との間に程度の差は認められなかった。

(肺)

泡沫細胞の集簇が 50 mg/kg 投与群 6 匹、対照群 9 匹に観察されたが、対照群と 50 mg/kg 投与群の間に程度の差は認められなかった。その他、両群に限局性の出血、限局性の好中球の浸潤、動脈に鉍質沈着が、対照群に骨化生が観察された。

(胸腺)

萎縮が 50 mg/kg 投与群および対照群各 1 匹に観察された。

(膀胱、甲状腺、上皮小体、下垂体、副腎および心臓)

異常は認められなかった。

(2) 全産児死亡例 (50 mg/kg 投与群) および交尾誤認例 (対照群) (Table 24-2)

(子宮)

全産児死亡動物の子宮内膜に出血が観察された。

(膣)

全産児死亡動物および交尾誤認動物に上皮の粘液細胞化が認められた。

(肝臓)

全産児死亡動物の肝臓に門脈周囲性の脂肪化が観察された。

(腎臓)

全産児死亡動物には、皮質に好塩基性尿細管、近位尿細管の空胞変性、脂肪変性および皮質に円柱が、交尾誤認動物には、皮質に好塩基性尿細管、腎盂および乳頭部に鉍質沈着が観察された。

(脾臓)

全産児死亡動物および交尾誤認動物にも髓外造血および褐色色素の沈着が観察された。

(肺)

全産児死亡動物および交尾誤認動物にも泡沫細胞の集簇が観察された。

(胸腺)

全産児死亡動物にも萎縮が観察された。

(その他の器官)

異常は認められなかった。

(3) 途中剖検例 (Table 24-3: 250 mg/kg 投与群)

(卵巣および卵管)

黄体の減少や間質腺の増加が各 9 匹に、閉鎖卵胞の増加が 7 匹に観察されたほか、4 匹に胞状卵胞の減少が観察されたが、いずれの例も軽度あるいはごく軽度であった。卵管には異常は認められなかった。

(子宮)

全例の腔上皮細胞に過形成が観察され、このうち 16 匹は内膜の増加、1 匹は腔上皮に扁平上皮化生が観察された。その他、7 匹に内腔の拡張が観察された。

(膣)

11 匹の上皮に粘液細胞化が、17 匹の上皮に角化が観察され、このうち 7 匹は両方の状態を呈していた。

(副腎)

22 匹に皮質細胞の肥大が観察された。

(上皮小体)

異常は認められなかった。

(甲状腺)

1 匹に異所性の胸腺組織がみられた。

(肝臓)

全例に小葉中心性の肝細胞肥大が観察され、このうち 4 匹には肝細胞に分裂像も散見された。その他、小肉芽腫や門脈周囲性の脂肪化が観察された。

(脾臓)

19 匹に萎縮が観察された。また、褐色の色素沈着は全例に観察されたが、髄外造血は 18 匹に観察された。両者が観察された例では髄外造血像に対して色素沈着の程度は増強していた。

(胸腺)

観察した 23 匹のうち 17 匹に核濃縮あるいはリンパ球の減少を伴う萎縮が観察された。

(腎臓)

21 匹の近位尿細管および 19 匹の遠位尿細管に壊死が認められ、投与第 1 週に死亡あるいは瀕死状態に陥り切迫屠殺した動物のうちの 7 匹は、他の例に比較して近位尿細管の壊死が広範囲に及んでいた。また、全例に皮質の近位および遠位尿細管の細胞質に粗造化および空胞化が、ほとんどの例には皮質、髄質および乳頭部に好塩基性尿細管、髄質および乳頭部の集合管に分裂像が認められたほか、皮質および髄質の遠位尿細管は拡張し、髄質および乳頭部の集合管にも拡張が及んでいる例が多数観察された。さらに、多くの例の髄質あるいは乳頭部の尿細管上皮および間質に好中球が浸潤しており、このうち拡張した遠位尿細管および集合管の内腔や皮質の尿細管上皮および間質にも好中球の浸潤が観察される例が認められた。その他、腎盂に移行上皮の過形成も観察されたほか、多くの例に鉍質沈着が観察された。