

家庭用の蚊取線香，電気蚊取等に広く使用されているピレスロイド系殺虫剤の
共力剤である2,3,3,3,2',3',3',3'-Octachlorodipropyl ether (S-421) の
ラットを用いた28日間反復強制経口投与毒性試験

松島裕子[#]，内田雄幸，斉藤 実，川崎 靖，伊佐間和郎，鹿庭正昭，井上 達，菅野 純

Twenty-Eight Day Repeated Dose Oral Toxicity Test of Synergist of a pyrethroid insecticide,
2,3,3,3,2',3',3',3'-Octachlorodipropyl ether (S-421) in Rats

Yuko Matsushima[#], Osayuki Uchida, Minoru Saitoh, Yasushi Kawasaki, Kazuo Isama, Masaaki Kaniwa, Tohru Inoue, Jun Kanno

2,3,3,3,2',3',3',3'-Octachlorodipropyl ether (Abbreviation ; S-421) is originally developed as synergist of a pyrethroid insecticide. In recent years, S-421 is used widely at home, for a mosquito-repellent incense, electric mosquito-repellent, an insect-killing spray, a vacuum cleaner paper pack, etc. as well.

On the other hand, S-421 has been detected in vacuum cleaner dust samples as well as human milk samples in Japan indicating that our living environment is already contaminated by this compound. Long term toxicity studies including a carcinogenesis study have been performed and NOEL of chronic toxicity has been settled. However, it is clear that S-421 is used in close proximity so that acute or subacute exposure at relatively higher dose levels than chronic NOEL values are easily assumed, such as use of a spray in an ill-ventilated room, etc.

This study, 28 day repeated oral dose toxicity study of S-421 was performed to monitor the outcome of acute and subacute exposure assuming possible exposure accidents mentioned above. The protocol is as follows; Groups of 10 rats of each sex(5 week- old), were treated with intragastric administration of S-421 with a dose of 0 (olive oil, control), 10, 40, 160 or 640mg/kg body weight. For recovery test, 14 day after the last treatment, the control and 640mg/kg groups were examined, respectively.

All animals of all groups in both sexes survived. In the 640mg/kg groups of the both sexes, all animals were set to drowsiness from about 5 hours after administration, however, they recovered by the next morning. In the hematology examination, Hb, MCH, MCHC, WBC values were significantly decreased and MCV value was significant increased in the 640mg/kg group of both sexes. In the serum biochemistry, items increased in the 640mg/kg groups of both sexes returned to normal level after 14 days recovery period. Absolute and relative liver weight increase seen in the 160mg/kg and above also returned to control level after recovery. Histopathologically, slight hepatocellular swelling was observed in the 160mg/kg groups and severe hepatocellular swelling with vacuolization and slight necrosis was seen in the 640mg/kg group.

In conclusion, the no-observed-effect levels (NOEL) of S-421 under these conditions was judged to be 40mg/kg/day.

Key Words: a twenty-eight-day repeated oral dose toxicity test, rat, S-421, pyrethroid, insecticides, hepatotoxicity

はじめに

家庭用品の中には，さまざまな化学物質をそのまま又は希釈・混合して製品化した製品があり，これらの製品を総称して「家庭用化学製品」と呼んでいる．これらの製品は，現在では，私たちの日常生活のいろいろな場面

で活用され，暮らしの中で欠くことのできないものとなっている．

一方，化学物質は，多かれ少なかれ人体に対して何らかの作用をもたらす側面を有しており，その利用法によっては思わぬ健康被害を引き起こすおそれがありうる．このため，国立衛研においては，「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）」に基づき，家庭用品の安全性を点検するために生物試験等を継続して行っており，ここ数年は，近年需要の伸びてきた防菌・防かび・殺虫剤等を主体として毒性試験を実施してきている．

[#]To whom correspondence should be addressed:

Yuko Matsushima; Division of Cellular & Molecular Toxicology,
National Institute of Health Sciences, Kamiyoga 1-18-1, Setagaya,
Tokyo 158-8501, Japan; Tel:03-3700-9672; Fax:03-3700-9647;
E-mail: matsushi@nihs.go.jp

今回検討した2, 3, 3, 3, 2', 3', 3', 3'-Octachlorodipropyl ether (以下S・421) は，ピレスロイド系殺虫剤の効果を増強する共力剤として主剤に対して2～10倍量添加され，近年家庭用の蚊取線香，電気蚊取，殺虫スプレー，衣料用防虫剤（樟脳），カーペット，電気掃除機用紙パック等に繁用されている．更に，塵性ダニ，白アリに対して忌避，防虫効果を有することから，住宅用白アリ駆除剤として繁用されている¹⁾．

S・421の汚染状況に関しては，調査母乳の半数以上から検出され^{2, 3)}，更に，一般家庭の屋内汚染調査として電気掃除機中の集塵袋内容物を分析した結果，全試料から0.01～3.9 ppmの範囲で検出され⁴⁾，一般家庭においても広範囲な屋内汚染が進行していることが判明し，更にS・421は長期間残留することが確認された¹⁾．このような状況から，S・421がヒトにどのような毒性作用があるのか注目されてきている．

S・421の毒性に関するこれまでの知見としては，遺伝子突然変異誘発性は直接法TA1535，代謝活性法TA100およびTA1535が陽性，染色体異常誘発性は直接法および代謝活性化法ともに陰性との報告⁵⁾がある．LD₅₀値は，ラット単回経口投与で雌雄共に2800 mg/kgであった．関田らのラットを用いた3ヶ月亜慢性毒性試験では，肝臓および腎臓の重量増加がみられ，病理組織学的検査で肝細胞の空胞化あるいは肥大が認められている⁶⁾．慢性毒性・がん原性試験では，投与に起因する腫瘍の発生はみられず，最大無作用量（NOEL）は120 ppmと報告されている⁷⁾．

今回我々は，家庭用品に使用される化学物質の評価研究の一環として，すでに得られている慢性暴露における毒性情報に加えて，S・421の製造過程，散布現場での事故，家庭内にあっては誤飲や殺虫剤の多量散布等で生ずる害作用を推定し，単回投与致死量あるいは比較的多量に持続的に摂取した場合に生ずる害作用およびその回復を検討し，安全量の目安を得ることをことを目的とし，単回投与及び28日間反復投与を実施した．

試験材料および方法

1. 被験物質^{1, 8)}

化学名； Ether, bis(2,3,3,3-tetrachloropropyl)

一般名； 2, 3, 3, 3, 2', 3', 3', 3'-Octachlorodipropyl ether , Bis(2, 3, 3, 3, -tetrachloropropyl)ether

商品名； S・421

分子式； C₆H₆Cl₈O

化学構造式； CCl₃・CHCl・CH₂・O・CH₂・CHCl・CCl₃

分子量； 377.74

CAS No.； 127・90・2

純度； 98.5 %（化学分析法）

溶解性； 水に難溶，油脂に良く溶ける

性状； わずかな特異臭を有する無色あるいは淡黄色透明の液体

入手先； 三共化成工業（株）

2. 予備試験・投与方法・試料調整および安定性

予備試験の投与用量は，LD₅₀値の半分の量から徐々に落とし，各群4匹に15日間反復強制経口投与をおこなった．その結果，体重の変化は，800 mg/kg以上の群で顕著な増加抑制がみられたが，600 mg/kg群は対照群と変わらなかったことから，本試験は，公比4で0（オリーブ油，対照群），10，40，160および640 mg/kg B.W.の5群を設定した．更に，0および640 mg/kg群には14日間休薬による回復群を設けた．

投与方法は，5 ml/kg体重の容量となるようS・421をオリーブ油に溶解し，テフロン経口ゾンデを用いて，1日1回，28日間強制経口投与した．

調製被験物質の安定性の検討は，640 mg/kg（12.8w/v %）試料溶液について，調製当日のものと薬用冷蔵庫内あるいは室温暗所に1週間保存したものをヘキサンで1000倍に希釈し，ガスクロマトグラフィーにて解析・定量した．その結果，どの条件下でも100 %であることが確認された．

3. 動物・群分け・飼育環境

4週齢の雌雄Wistarラット（日本エスエルシー・株）各73匹の動物を購入し，1週間の馴化飼育後，5週齢で試験を開始した．動物の群分けは，ノルム値法により群分けした．

試験は，温度24 ± 1℃，湿度55 ± 5 %，換気回数18回/時（オールフレッシュ），照明12時間（5時～17時）に設定されたバリア方式の動物室で実施した．動物は，アルミ製金網ケージで5匹ずつ集団飼育し，F・2固型飼料（船橋農場・株）および水道水を自由に摂取させた．

4. 検査項目

一般状態および死亡の有無は毎日観察し，体重は3日毎に測定した．尿検査は雄は投与25日目，雌は24日目の投与直後に尿検査用試験紙を用いて行った．

動物は，採血に先立って16時間絶食し，エーテル麻酔下にて血液学的検査と血清生化学検査用の動物は眼窩静脈より，血液凝固能検査用の動物は頸静脈より採血した．血液採取後，動物は，エーテル麻酔下で，頸動脈切断により放血致死させ，全臓器に対して剖検し，臓器を採取後重量を測定した．

血液学的検査はRBC，HB，PCV，MCV，MCH，MCHC，Plt，WBCについて多項目自動血球計数装置で，白血球百分比はEDTA中に血液を滴下し遠心塗抹装置を用いてスライドガラスに塗抹後，ライト染色を施し血液

細胞自動分析装置で、血液凝固能検査は、クエン酸ナトリウム液を入れた注射筒で採取した血液を遠心分離し、PTとAPTTを血液凝固能測定装置で、血清生化学検査は採取した血液を遠心分離し、血清をTable 1に示す項目について臨床生化学自動分析装置で測定した。

病理組織学的検査は、臓器を10%ホルマリン溶液で固定し、常法に従いパラフィン切片を作製し、H・E染色を行い、鏡検した。

5. 統計学的解析法

体重、飼料摂取量、尿検査、血液学的検査、血清生化学検査、血液凝固能検査および臓器重量の結果は、各群の分散比をBartlettの方法で検定し、等分散の場合は一元配置の分散分析を行い、不等分散の場合はKruskal-Wallisの方法により検定した。群間に有意差が認められた場合の多重比較は、例数が等しければDunnett型で、また例数が異なればScheffe型でそれぞれ対照群と各投与群間との有意差検定を行った。回復試験の体重、飼料摂取量、血液学的検査、血清生化学検査、血液凝固能検査および臓器重量の結果はt検定を行った。尿検査の結果は、Pitman検定を行なった。

結 果

一般状態と死亡の有無；雌雄全群とも試験終了時まで生存した。一般状態は、雌雄共に640 mg/kg群は、投与後約5時間から傾眠状態となったが、翌朝には回復した。

体重の変化；雄の640 mg/kg群は投与期間後半に有意な体重増加抑制がみられ、休薬により回復しなかった。雌の640 mg/kg群は投与期間中は対照群と変わなかったが、休薬期間中有意な増加抑制がみられた。

尿検査；雄160 mg/kg以上の群でケトン体が有意に増加し、雌は、640 mg/kg群で蛋白とケトン体が有意に増加したが、休薬により回復した。

血液学的検査；雌雄640 mg/kg群でHb、MCHおよびMCHCが有意に減少した。同群で白血球数の減少がみられたが休薬により回復した。

白血球百分比；雌の640 mg/kg群でリンパ球が有意に増加したが、休薬により回復した。

血液凝固能検査；雌雄共に全群において変化はみられなかった。

血清生化学検査(Table 1a, 1b)；雌雄共に、主に肝臓に関連する項目の上昇がみられたが、休薬によりほぼ回復した。

臓器重量(Table 2a, 2b)；雄は、160 mg/kg以上の群で肝臓および腎臓の重量が増加した。肝臓は休薬により回復したが、腎臓の相対重量は回復しなかった。雌は、160 mg/kg以上の群で肝臓および腎臓の重量が増加し、

休薬により回復しなかった。

病理学的所見(Table 3)；雌雄10および40 mg/kg群は、被験物質に起因する所見はみられなかった。雌雄共に160 mg/kg群で肝細胞の軽度肥大および小壊死巣、640 mg/kg群で肝細胞の肥大、細胞質空胞変性、肝細胞壊死および核の大小不同がみられたが、休薬により回復した。

考 察

肝臓重量が雌雄共に160 mg/kg以上の群で用量依存的に顕著に増加した。これらの動物の病理組織学的検査で局所性壊死、肝細胞の肥大、空胞変性等がみられた。同群の血清生化学検査では肝実質細胞障害のマーカーとして用いられる γ -GTおよびALT値に軽度な増加がみられ病理学的所見と血清生化学値がよく対応した。一方、これらの結果より、S-421を一生涯摂取し続けることによる肝機能障害の誘発が危惧されたが、ラットを用いた2年間の慢性毒性試験でそのような所見はみられなかったとの報告がある⁷⁾。

血清生化学検査で最も変動の大きかった項目は、脂質関係であり、TG値は対照群と同じであったが、TCho値は雌雄160 mg/kg以上の群で、PL値は雌雄640 mg/kg群で有意な増加がみられたことから、S-421投与により高脂質血症が誘発される可能性がある。

雌雄共に160 mg/kg以上の群で腎臓の絶対および相対重量が用量依存的に増加したが、これを反映する血清生化学、病理組織学的所見はみられなかった。

血液学的検査で赤血球数は、雌雄共に対照群と投与群で差はみられなかったが、Hb、MCH、MCHCの軽度減少、MCVの軽度上昇より大球性低色素性貧血の傾向がみられた。

雌雄640 mg/kg群で白血球数の有意な減少がみられたが、白血球百分比からは減少した細胞を特定できず白血球全体が減少したものと考えられるが原因は不明である。

今回実施した28日間反復経口投与毒性試験のNOELは、肝臓および腎臓の臓器重量が雌雄ともに160 mg/kg以上の群で増加し、病理組織学的検査では同群で肝細胞の軽度肥大および小壊死巣がみられたのに対して、40 mg/kg/day以下の群では体重、臓器重量、血液学的検査、血清生化学検査、病理組織学的所見等すべての検査項目に変化はみられなかった事より、本条件下におけるNOELは雌雄ともに40 mg/kg/dayと考えられた。

ピレスロイド系の共力剤の一つであるピペロニルブトキサイドは、ラットに肝癌を発生させることが報告⁹⁾されてる。一方、S-421は2年間の慢性毒性試験では、検体に起因する腫瘍の発生および重篤な器質変化はみられておらず⁷⁾、ピペロニルブトキサイドの代替えとして適切であると考えられる。

Table 1a Serum chemistry in male rats treated with S-421 for 28 days and 14 days recovery period

Group (mg/kg)	28 days dosing test					14 days recovery test				
	0	5	10	40	5	160	640	5	0	640
Effective No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TP g/dl	6.04±0.12	6.14±0.08	6.14±0.08	6.08±0.08	6.27±0.17	6.55±0.20**	6.43±0.03	6.50±0.13		
Alb g/dl	4.19±0.09	4.29±0.12	4.29±0.12	4.27±0.14	4.33±0.16	4.42±0.14	4.40±0.13	4.27±0.10		
A/G	2.28±0.07	2.32±0.18	2.32±0.18	2.38±0.23	2.24±0.14	2.08±0.12	2.17±0.22	1.93±0.13		
BUN mg/dl	9.7±0.5	9.9±0.4	9.9±0.4	9.8±0.9	10.2±0.8	10.1±0.4	12.4±0.7	13.8±1.4		
CRN mg/dl	0.27±0.02	0.25±0.02	0.25±0.02	0.22±0.02**	0.26±0.02	0.23±0.01*	0.23±0.02	0.22±0.02		
UA mg/dl	0.69±0.11	0.65±0.14	0.65±0.14	0.69±0.12	0.77±0.18	0.93±0.21	0.51±0.15	0.66±0.06		
Glc mg/dl	126±9	125±6	125±6	124±5	105±12**	85±12**	121±6	112±9		
PL mg/dl	106±8	116±5	116±5	118±5	118±7	197±23**	115±5	113±9		
TG mg/dl	83±11	135±25*	135±25*	118±28	76±19	60±32	158±27	60±12*		
TCho mg/dl	49±3	52±4	52±4	52±4	58±3*	117±15**	51±6	60±9		
TBil mg/dl	0.03±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.03±0.00	0.03±0.00	0.06±0.00	0.04±0.00	0.05±0.01		
ALP μU/ml	357±32	393±34	393±34	348±23	335±36	305±9*	247±8	259±26		
ALT μU/ml	41±10	35±5	35±5	39±10	35±6	61±13*	41±9	54±11		
Amy μU/ml	6964±264	7120±129	7120±129	7321±450	6421±370	6798±501	6661±299	5068±381**		
AsT μU/ml	66±4	63±4	63±4	64±2	67±6	69±6	68±4	71±5		
ChE μU/ml	171±16	167±20	167±20	155±8	178±11	216±21**	167±17	175±15		
γ-GT μU/ml	1.04±0.16	0.98±0.34	0.98±0.34	0.90±0.32	0.97±0.21	7.57±2.17	0.15±0.14	0.23±0.15		
LP0 nmol/ml	0.02±0.02	0.01±0.00	0.01±0.00	0.03±0.03	0.06±0.08	0.18±0.07**	0.00±0.00	0.00±0.00		
LAP μU/ml	46±2	45±2	45±2	44±2	46±2	59±5**	45±2	45±3		
LDH μU/ml	330±55	374±143	374±143	396±125	477±314	531±197	372±187	380±86		
Fe μg/dl	129±45	131±105	131±105	137±77	80±13	88±51	113±49	88±8		
Cu μg/dl	140±11	135±13	135±13	141±10	150±6	175±19**	123±9	137±9*		
Ca mg/dl	9.6±0.2	9.7±0.2	9.7±0.2	9.6±0.3	9.6±0.3	9.5±0.2	10.0±0.2	10.1±0.2		
Mg mg/dl	1.82±0.15	1.76±0.08	1.76±0.08	1.80±0.15	1.87±0.13	2.02±0.09	1.84±0.11	1.89±0.11		
P mg/dl	7.6±0.3	7.5±0.2	7.5±0.2	7.4±0.5	7.9±0.2	8.7±0.4**	7.1±0.2	7.7±0.3*		
Na mEq/l	136±1	136±0	136±0	137±1	137±1	136±0	137±1	136±1		
K mEq/l	4.6±0.4	4.5±0.3	4.5±0.3	4.4±0.2	4.6±0.4	4.4±0.4	4.4±0.2	4.4±0.3		
Cl mEq/l	101±1	101±1	101±1	102±1	101±1	103±1*	100±1	100±1		

Values represent mean ± S.D..

* and ** show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

Table 1b Serum chemistry in female rats treated with S-421 for 28 days and 14 days recovery period

Group (mg/kg)	28 days dosing test					14 days recovery test		
	0	5	10	40	160	640	0	640
Effective No.	5	5	5	5	5	5	5	5
TP	6.00±0.17	6.07±0.13	6.13±0.29	6.49±0.09**	6.92±0.16**	6.48±0.11	6.76±0.25	
Alb	4.31±0.11	4.33±0.10	4.43±0.33	4.54±0.05	4.84±0.06**	4.38±0.11	4.66±0.14**	
A/G	2.56±0.15	2.50±0.16	2.62±0.36	2.34±0.19	2.33±0.14	2.08±0.09	2.24±0.19	
BUN	11.4±1.1	10.4±0.9	11.1±1.4	9.8±0.5	9.1±1.6*	12.1±0.9	13.9±0.9*	
CRN	0.20±0.03	0.19±0.02	0.16±0.03	0.16±0.02	0.18±0.02	0.22±0.03	0.16±0.02*	
UA	0.51±0.19	0.55±0.22	0.48±0.20	0.68±0.19	0.83±0.11*	0.48±0.07	0.64±0.17	
Glc	111±11	108±16	104±6	104±11	83±8**	111±13	113±11	
PL	140±10	137±8	152±18	220±13	306±47**	176±26	205±14	
TG	39±30	35±21	35±20	60±52	39±13	49±25	87±21*	
TCho	80±11	79±3	89±11	143±8*	215±34**	99±16	126±8*	
TBil	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.00	0.04±0.01	0.07±0.01**	0.07±0.01	0.06±0.01	
ALP	264±43	242±34	221±26	204±33	221±16	161±20	158±24	
ALT	35±6	32±5	32±4	31±5	45±7*	34±4	32±5	
Amy	3505±768	3334±522	3258±740	4740±1431	5744±248*	3383±954	3557±605	
AsT	70±6	64±2	64±8	59±7	66±9	65±4	66±9	
ChE	1464±232	1557±173	1371±294	962±114**	397±54**	1893±71	966±36**	
γ-GT	0.21±0.40	0.02±0.03	0.02±0.01	0.37±0.36	24.66±8.32*	0.36±0.13	1.14±0.23**	
LP0	0.03±0.05	0.02±0.03	0.04±0.07	0.08±0.15	0.06±0.06	0.00±0.00	0.00±0.00	
LAP	49±3	47±3	46±3	49±5	53±2	46±3	45±5	
LDH	658±656	380±246	326±240	407±315	559±478	390±111	472±185	
Fe	183±8	187±24	237±78	116±31	48±19*	297±88	214±74	
Cu	189±9	195±7	203±15	215±26	177±17	207±13	214±23	
Ca	9.2±0.1	9.2±0.1	9.4±0.2	9.5±0.2*	9.5±0.1*	10.0±0.3	10.2±0.2	
Mg	1.96±0.11	1.93±0.04	1.92±0.11	2.01±0.09	2.13±0.07*	1.97±0.05	2.09±0.07*	
P	6.5±0.4	6.3±0.4	7.0±0.7	6.8±0.8	7.5±0.2*	5.8±0.6	6.7±0.3*	
Na	137±1	138±0	138±1	138±1	137±1	135±1	136±2	
K	4.5±0.4	4.3±0.4	4.2±0.5	4.4±0.2	4.4±0.3	3.9±0.2	4.1±0.3	
Cl	101±1	101±2	102±2	102±2	102±2	102±1	101±2	

Values represent mean ± S.D..

* and ** show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

Table 2a Absolute and relative organ weights in male rats treated with S-421 for 28 days and 14 days recovery period

Group(mg/kg)	28 days dosing test					14 days recovery test		
	0	10	40	160	640	0	5	640
Effective No.	5	5	5	5	5	5	5	5
Body weight g	215±16	222±13	228±7.0	220±7.0	191±15**	258±13	232±18*	
Absolute organ weight								
Brain g	1.79±0.07	1.81±0.05	1.77±0.06	1.74±0.04	1.71±0.03*	1.83±0.04	1.77±0.03*	
Heart g	0.64±0.06	0.66±0.05	0.66±0.02	0.64±0.02	0.57±0.07	0.73±0.04	0.68±0.05	
Lung g	0.80±0.11	0.85±0.11	0.78±0.04	0.78±0.06	0.70±0.06	0.97±0.20	0.82±0.12	
Liver g	6.40±0.50	6.92±0.47	7.79±0.42	8.85±0.11**	13.73±0.78**	7.61±0.88	7.25±0.59	
Kidney g	1.48±0.14	1.53±0.13	1.65±0.12	1.75±0.09**	1.86±0.14**	1.55±0.09	1.65±0.13	
Spleen g	0.43±0.03	0.45±0.05	0.45±0.02	0.42±0.05	0.35±0.04**	0.51±0.02	0.45±0.03**	
Testis g	2.54±0.13	2.51±0.19	2.53±0.11	2.48±0.15	2.42±0.08	2.64±0.23	2.55±0.11	
Pituitary mg	5.9±0.5	6.9±0.8	6.3±1.0	7.2±1.2	5.3±1.2	7.4±1.2	7.0±0.8	
Adrenal gl. mg	32.4±3.7	30.9±4.5	31.2±2.4	29.5±3.6	26.0±1.9	33.6±3.8	27.3±1.8**	
Salivary gl. g	0.38±0.04	0.40±0.02	0.38±0.03	0.37±0.02	0.29±0.03**	0.41±0.02	0.37±0.04*	
Thymus g	0.33±0.05	0.37±0.05	0.38±0.05	0.33±0.05	0.32±0.04	0.32±0.03	0.29±0.07	
Relative organ weight								
Brain (g/100g B.W.)	0.83±0.04	0.81±0.04	0.78±0.02	0.79±0.02	0.90±0.07*	0.71±0.03	0.77±0.05*	
Heart (g/100g B.W.)	0.30±0.01	0.30±0.01	0.29±0.01	0.29±0.01	0.30±0.02	0.28±0.01	0.29±0.02	
Lung (g/100g B.W.)	0.38±0.03	0.38±0.04	0.34±0.02	0.36±0.02	0.37±0.04	0.37±0.08	0.35±0.04	
Liver (g/100g B.W.)	2.98±0.04	3.12±0.13	3.41±0.10	4.02±0.12**	7.23±0.51**	2.94±0.20	3.12±0.11	
Kidney (g/100g B.W.)	0.69±0.03	0.69±0.02	0.72±0.04	0.79±0.02**	0.98±0.07**	0.60±0.02	0.71±0.02**	
Spleen (g/100g B.W.)	0.20±0.02	0.20±0.02	0.20±0.01	0.19±0.02	0.19±0.02	0.19±0.01	0.19±0.01	
Testis (g/100g B.W.)	1.19±0.08	1.13±0.08	1.11±0.06	1.12±0.06	1.27±0.08	1.02±0.09	1.10±0.04	
Pituitary (mg/100g B.W.)	2.8±0.3	3.1±0.4	2.8±0.4	3.3±0.6	2.8±0.6	2.9±0.5	3.0±0.5	
Adrenal gl.(mg/100g B.W.)	15.1±1.3	13.9±2.1	13.7±1.0	13.4±1.5	13.7±1.3	13.0±1.3	11.8±0.6*	
Salivary gl.(g/100g B.W.)	0.17±0.01	0.18±0.00	0.17±0.01	0.17±0.01	0.15±0.01*	0.16±0.01	0.16±0.02	
Thymus (g/100g B.W.)	0.15±0.02	0.16±0.02	0.17±0.02	0.15±0.02	0.17±0.02	0.13±0.01	0.13±0.02	

Values represent mean ±S.D.

* and ** show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

Table 2b Absolute and relative organ weights in female rats treated with S-421 for 28 days and 14 days recovery period

Group(mg/kg)	28 days dosing test					14 days recovery test				
	0	10	40	160	640	0	5	149±6	143±8	167±9
Effective No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Body weight g	148±9	154±8	148±7	149±6	143±8	167±9	149±8**			
Absolute organ weight										
Brain g	1.64±0.06	1.68±0.02	1.65±0.06	1.62±0.04	1.65±0.06	1.70±0.07	1.63±0.08			
Heart g	0.46±0.03	0.48±0.03	0.51±0.05	0.47±0.02	0.47±0.03	0.49±0.03	0.47±0.04			
Lung g	0.60±0.04	0.64±0.09	0.62±0.05	0.64±0.04	0.61±0.03	0.74±0.12	0.59±0.06*			
Liver g	4.16±0.49	4.22±0.28	4.55±0.32	6.61±0.39**	11.37±0.53**	4.62±0.88	5.49±0.37*			
Kidney g	0.99±0.02	1.08±0.07*	1.07±0.04	1.20±0.09**	1.41±0.03**	1.07±0.10	1.12±0.07			
Spleen g	0.32±0.03	0.34±0.03	0.34±0.05	0.35±0.04	0.29±0.03	0.35±0.04	0.35±0.03			
Ovary mg	41.6±6.2	48.2±5.7	45.3±5.0	50.2±3.4	49.2±5.5	49.2±6.4	44.7±2.7			
Pituitary mg	8.1±2.3	9.6±1.5	8.9±1.6	8.4±0.6	6.7±1.8	10.1±3.0	9.6±1.5			
Adrenal gl. mg	38.5±2.8	38.8±2.2	40.6±2.1	43.1±1.6*	36.1±4.5	41.8±2.3	32.8±4.2**			
Salivary gl. g	0.26±0.03	0.28±0.02	0.27±0.02	0.29±0.02	0.26±0.02	0.29±0.03	0.28±0.04			
Thymus g	0.30±0.03	0.27±0.06	0.28±0.04	0.32±0.02	0.29±0.01	0.28±0.05	0.26±0.04			
Relative organ weight										
Brain (g/100g B.W.)	1.11±0.05	1.10±0.05	1.12±0.03	1.09±0.04	1.16±0.08	1.02±0.02	1.10±0.06*			
Heart (g/100g B.W.)	0.31±0.02	0.31±0.00	0.35±0.05	0.32±0.02	0.33±0.01	0.30±0.01	0.32±0.01**			
Lung (g/100g B.W.)	0.41±0.03	0.42±0.04	0.42±0.04	0.43±0.03	0.43±0.02	0.44±0.07	0.40±0.04			
Liver (g/100g B.W.)	2.80±0.18	2.74±0.07	3.08±0.15	4.43±0.26*	7.99±0.51**	2.74±0.40	3.70±0.37**			
Kidney (g/100g B.W.)	0.67±0.03	0.70±0.02	0.72±0.01	0.81±0.08*	0.99±0.07**	0.64±0.03	0.75±0.03**			
Spleen (g/100g B.W.)	0.22±0.02	0.22±0.01	0.23±0.03	0.23±0.03	0.21±0.02	0.21±0.01	0.23±0.02*			
Ovary (mg/100g B.W.)	28.0±3.0	31.3±2.1	30.7±3.4	33.7±2.2*	34.5±3.8**	29.6±5.0	30.0±1.4			
Pituitary (mg/100g B.W.)	5.5±1.6	6.2±1.0	6.0±0.8	5.6±0.4	4.7±1.2	6.0±1.6	6.5±1.0			
Adrenal gl. (mg/100g B.W.)	26.1±3.3	25.3±1.9	27.5±0.8	29.0±2.0	25.3±2.3	25.0±1.0	22.2±3.6			
Salivary gl. (g/100g B.W.)	0.18±0.02	0.18±0.02	0.18±0.01	0.19±0.02	0.18±0.01	0.17±0.01	0.18±0.02			
Thymus (g/100g B.W.)	0.20±0.02	0.17±0.03	0.19±0.02	0.22±0.02	0.21±0.01	0.16±0.03	0.18±0.02			

Values represent mean ±S.D.

* and ** show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

Table 3 Summary for Histopathological Findings in Male and Female Rats
Treated with S-421 for 28 days and 14 days Recovery Period

Group (mg/kg)	Male							Female						
	28 days dosing test					recovery		28 days dosing test					recovery	
	0	10	40	160	640	0	640	0	10	40	160	640	0	640
Effective No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Liver														
degeneration	0	0	0	3	5	0	0	0	0	0	1	5	0	0
swelling	±	0	0	3	3	0	0	0	0	0	1	3	0	0
+	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0
vacuolization	±	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	2	0	0
+	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
microgranuloma	0	0	0	1	2	1	1	2	1	2	1	2	2	1
focal necrosis	±	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0
+	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Anisonucleosis	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0

±: slight, +: moderate.

しかし，近年S-421は，調査母乳の半数以上^{2,3)}，屋内汚染指標の電気掃除機中の全集塵から検出され⁴⁾，広範囲な屋内汚染が進行していることが判明し，更に，土壤中の半減期は，約200～800日と長く，分解しにくく蓄積性である¹⁾ことが確認された．更に，今回の試験の結果，比較的多量のS-421を継続的に摂取させた場合，肝臓の顕著な重量増加および軽度の局限性壊死および空胞変性がみられた．一方，ピレスロイド系殺虫剤は他の殺虫剤であるカーバメイト剤や有機リン剤と混合することにより相乗効果がみられ，この効果は，抵抗性解除ともいべき薬剤感受性の回復機構によるものである．しかし，この効果は，他方では動物に対しても種々の化学物質に対して毒性強化に転化する可能性が高い¹⁰⁾ことから，その意味では安全性に対して慎重に検討する必要がある．

文 献

- 1) S421 技術資料：三共化成工業株式会社
- 2) Miyazaki, T., Residues of the synergist S-421 in human milk collected from the Tokyo metropolitan area. *Bull Environ Contam Toxicol*, 29(5), 566-569 (1982)
- 3) Miyazaki, T., Kaneko, S., Horii, S., Yamagishi, T., Identification of the synergist bi (2,3,3,3,-tetrachloropropyl) ether in human milk, *Bull Environ Contam Toxicol*, 26(3), 420-423 (1981)
- 4) Uno, M., Onji, Y., Sasaki, M., Tanigawa, K., Residual Pyrethroid Insecticides in the Interior of a House, *EISEI KAGAKU*, 30(4): 207-210 (1984)
- 5) (財)食品農医薬品安全性評価センター報告，平成6年7月29日
- 6) Sekita, S., Kawasaki, Y., Matsumoto, S., Ochiai, T., Nakaji, Y., Kobayashi, K., Furuya, T., Kurokawa, Y., Tobe, M, Subacute Toxicity Study for Bis (2,3,3,3-tetrachloropropyl) ether, *Bulletin of National Institute of Hygienic Sciences*, 106, 33-38, (1988)
- 7) 関田清司，行政報告，昭和56年7月13日
- 8) 試験報告書，三共化成工業株式会社平塚工場，平成6年6月13日
- 9) Takahashi, O., Oishi, S., Fujitani, T., Tanaka, T., Yoneyama, M., Chronic toxicity studies of piperonyl butoxide in F344 rats: induction of hepatocellular carcinoma. *Fundam. Appl. Toxicol*, 22, 293-303 (1994)
- 10) Hirose, C., Current trends and Topics of the Insecticide Market, *Journa1 of Pesticides Science*, 2, 187-200 (1977)