

1-ブロモ-3-クロロプロパンのラットを用いた
吸入による 2 週間毒性試験報告書

試験番号：0379

本 文

本文目次

	頁
要約	1
I 試験材料	
I-1 被験物質の性状等	
I-1-1 名称等	2
I-1-2 構造式及び分子量	2
I-1-3 物理化学的性状等	2
I-2 被験物質の使用ロット等	2
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	
I-3-1 特性・同一性	3
I-3-2 安定性	3
I-4 試験動物	3
II 試験方法	
II-1 投与	
II-1-1 投与経路	4
II-1-2 被験物質の投与方法	4
II-1-3 投与期間	4
II-1-4 投与濃度	4
II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由	4
II-1-6 被験物質の発生方法と濃度調整	4
II-1-7 被験物質の濃度測定	5
II-2 動物管理	
II-2-1 各群の使用動物数	5
II-2-2 群分け及び個体識別方法	6
II-2-3 飼育条件	6

II-3	観察・検査項目及び方法	
II-3-1	動物の一般状態の観察	7
II-3-2	体重測定	7
II-3-3	摂餌量測定	7
II-3-4	血液学的検査	7
II-3-5	血液生化学的検査	8
II-3-6	病理学的検査	8
II-4	数値処理と統計方法	
II-4-1	数値の取り扱いと表示	8
II-4-2	母数の取り扱い	9
II-4-3	統計方法	9
III	試験成績	
III-1	生死状況	10
III-2	一般状態	10
III-3	体重	10
III-4	摂餌量	10
III-5	血液学的検査	10
III-6	血液生化学的検査	11
III-7	病理学的検査	
III-7-1	剖検	11
III-7-2	臓器重量	11
III-7-3	病理組織学的検査	12
IV	考察及びまとめ	13
V	文献	15

要約

1-ブロモ-3-クロロプロパンのがん原性を検索する目的で、ラットを用いた吸入による2年間(104週間)の試験を実施するにあたり、その予備試験である13週間試験の投与濃度を決定するために本試験(2週間試験)を実施した。

本試験は、F344/DuCrj(Fischer)ラットを投与群5群、対照群1群の計6群(各群雌雄各5匹)に分け、投与群の1-ブロモ-3-クロロプロパンの濃度は、800ppm、400ppm、200ppm、100ppm及び50ppmとした。投与期間は1日6時間、1週5日間の投与(全身暴露)で2週間とし、投与期間中、生死及び一般状態の観察、体重、摂餌量の測定を行い、投与期間終了後、動物を解剖し血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。また、投与期間中の死亡動物についても剖検観察及び病理組織学的検査を行った。

1-ブロモ-3-クロロプロパンの投与の結果、800ppm群は全例が投与期間中に死亡した。800ppm群の一般状態の観察では特記すべき所見はみられなかったが、体重は減少した。剖検観察では肺の赤色斑と副腎の赤色化がみられ、病理組織学的検査では鼻腔の嗅上皮の壊死と呼吸上皮の変性、気管の上皮の壊死、肺のうっ血、気管支上皮の壊死及び出血、腎臓の近位尿細管直部の壊死、副腎の皮質の壊死及び出血、肝臓の中心性の変性と壊死が認められた。

400ppm以下の群では死亡はみられなかった。一般状態の観察でも特記すべき所見はみられなかったが、400ppm群では体重増加に軽度な抑制がみられた。血液学的検査及び血液生化学的検査では、400ppm群、200ppm群及び100ppm群でいくつかの検査項目に変化がみられたが、それぞれの変化はいずれも軽度なものであった。剖検観察では特記すべき所見はみられなかったが、臓器重量では400ppm以下の全投与群で投与濃度に対応した肝臓の重量増加がみられ、400ppm群と200ppm群では腎臓の重量増加がみられた。病理組織学的検査では400ppm群で鼻腔の杯細胞の増生、腎臓の好酸体、精巣の多核巨細胞の出現、200ppm群と100ppm群で腎臓の好酸体がみられたが、その程度はいずれも軽度であった。50ppm群では変化は認められなかった。

以上の結果より、ラットを用いた13週間吸入試験の投与濃度は最高濃度を400ppmとし、以下200ppm、100ppm、50ppm、25ppm(公比2)とした。

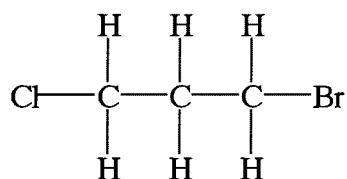
I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

I-1-1 名称等

名 称 : 1-ブロモ-3-クロロプロパン
 別 名 : 3-ブロモ-1-クロロプロパン、3-ブロモプロピル クロライド、
 ω -クロロブロモプロパン、トリメチレン クロロブロミド
 IUPAC 名 : 1-ブロモ-3-クロロプロパン (1-Bromo-3-Chloropropane)
 CAS No. : 109-70-6

I-1-2 構造式及び分子量 (文献 1)



$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$

分子量 : 157.44

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

性 状 : 無色透明の液体
 沸 点 : 143.3°C
 融 点 : -58.90°C
 比 重 : 1.5969 (20°C/4°C)
 溶 解 性 : 水に難溶 (2240mg/L、25°C)、メタノール、エーテルに可溶
 保存条件 : 室温で暗所に保管

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号 : CKR 4612
 製 造 元 : 和光純薬工業株式会社
 グ レ ー ド : 特級
 純 度 : 98%以上

I-3 被験物質の特性・同一性、安定性

I-3-1 特性・同一性

被験物質の同一性は、そのマススペクトルを質量分析装置（株式会社 日立製作所 M-80B）により測定し、また、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（株式会社 島津製作所 FTIR-8200PC）により測定し、それぞれの文献値と比較することにより確認した。

その結果、被験物質のマススペクトルは文献値（文献 2）と同じ分子イオン及びフラグメントピークを示し、また、赤外吸収スペクトルも文献値（文献 3）と同じ波長にピークが認められ、被験物質は 1-ブromo-3-クロロプロパンであることを確認した。

なお、それらの結果は、APPENDIX I1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質の安定性は、投与開始前及び投与終了後にそのガスクロマトグラムをガスクロマトグラフ（ヒューレットパッカード社 5890A）により測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

その結果、測定結果に差はみられず、投与期間中の被験物質は安定であることを確認した。

なお、それらの結果は、APPENDIX I2 に示した。

I-4 試験動物

動物は 1-ブromo-3-クロロプロパンのがん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせ、日本チャールス・リバー(株)（神奈川県厚木市下古沢 795）の F344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)の雌雄を使用した。なお、がん原性試験で使用する動物は、遺伝的に安定していること、腫瘍の自然発生率が低いこと、過去に多くのがん原性試験に用いたデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られていることからの理由から、F344/DuCrj(Fischer)ラットと決定している。

ラット雌雄各 37 匹を生後 4 週齢で導入し、各 1 週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めなかった動物から、それぞれ体重の中央値に近い雌雄各 30 匹（群構成時体重範囲、雄:103~119g、雌:89~98g）を選別し、試験に用いた。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。

II-1-2 被験物質の投与方法

投与は試験動物を収容した吸入チャンバー内に、設定濃度に調整した1-ブロモ-3-クロロプロパンを含む空気を送り込み、動物に全身暴露することにより行った。なお、対照群は新鮮空気による換気のみとした。

II-1-3 投与期間

投与期間は1日6時間、1週5回の暴露で2週間とした。

II-1-4 投与濃度

800ppm、400ppm、200ppm、100ppm及び50ppmの5段階（公比2）の投与濃度を設定した。

II-1-5 投与方法、投与期間及び投与濃度の設定理由

投与方法は労働環境における暴露経路に合わせ、全身暴露による経気道投与とした。

投与期間はがん原性試験の投与濃度決定試験（13週間試験）に使用する投与濃度を決定するため2週間とした。

投与濃度は文献を参考に決定した。文献によると1-ブロモ-3-クロロプロパンのラットのLC₅₀値は880.5 ppm（文献4）であった。これより、2週間試験におけるラットの致死濃度を確認することも考慮し、本試験の投与濃度は雌雄とも800ppm、400ppm、200ppm、100ppm及び50ppmの5段階（公比2）とした。

II-1-6 被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質の発生方法はFIGURE 1に示した。被験物質供給装置（柴田科学株式会社 特注）

の発生容器内の1-ブロモ-3-クロロプロパンを循環式恒温槽で加熱しながら、清浄空気のバブリングにより蒸発させた。この1-ブロモ-3-クロロプロパンの蒸気を清浄空気（搬送空気）と混合して循環式恒温槽で一定温度に冷却、再加熱し、一定濃度にした後、流量計を用いて一定量を吸入チャンバー上部のラインミキサーに供給した。

吸入チャンバー内の1-ブロモ-3-クロロプロパン濃度はガスクロマトグラフにより監視し、その濃度データを基に設定濃度になるように1-ブロモ-3-クロロプロパンの吸入チャンバーへの供給量を調節した。

II-1-7 被験物質の濃度測定

吸入チャンバー内の1-ブロモ-3-クロロプロパンの濃度は、自動サンプリング装置付のガスクロマトグラフ（株式会社島津製作所 GC-14B）により、暴露開始前から暴露終了後まで15分毎に測定した。

濃度測定結果を APPENDIX J1 に示した。各投与群の1-ブロモ-3-クロロプロパン濃度は、その平均値と設定濃度の差は0.6%以内、変動係数（標準偏差/平均値×100%）は1%以内であり、それぞれ設定濃度を満足するものであった。

II-2 動物管理

II-2-1 各群の使用動物数

投与群5群及び対照群1群の計6群を設け、各群雌雄各5匹の動物を用いた。

各群の使用動物数と動物番号

群番号	群名称	雄		雌	
		使用動物数（動物番号）		使用動物数（動物番号）	
0	対 照 群	5 匹 (1001~1005)		5 匹 (2001~2005)	
1	50ppm 群	5 匹 (1101~1105)		5 匹 (2101~2105)	
2	100ppm 群	5 匹 (1201~1205)		5 匹 (2201~2205)	
3	200ppm 群	5 匹 (1301~1305)		5 匹 (2301~2305)	
4	400ppm 群	5 匹 (1401~1405)		5 匹 (2401~2405)	
5	800ppm 群	5 匹 (1501~1505)		5 匹 (2501~2505)	

II-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に1匹ずつ割り当て、二回目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより、群間の体重の偏りを小さくする群分け方法(適正層別方式)により実施した。(文献5)

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間は色素塗布により、投与期間は耳パンチにより識別し、またケージにも個体識別番号を付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室にそれぞれ収容し、飼育室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他の試験及び異種動物と区別した。

II-2-3 飼育条件

動物は検疫室で1週間の検疫飼育を行った後、吸入チャンバー内に移動し馴化を開始した。馴化期間も1週間とし、投与開始日の前日に群構成を行った。投与期間中は吸入チャンバー内で飼育した。検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境条件及び使用した動物ケージを下表に示した。検疫室、吸入試験室の温度、湿度については測定値(平均値±標準偏差)を()内に記した。また、吸入チャンバー内環境の計測結果をAPPENDIX J2に示した。検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境はすべて設定条件の範囲内であった。

	検疫室 (606室)	吸入試験室 (604室)	吸入チャンバー内	
			馴化期間	投与期間
温度	23±2°C (23.1±0.1°C)	21±2°C (21.2±0.1°C)	20~24°C	
湿度	55±15% (49±1%)	55±15% (58±2%)	30~70%	
明暗サイクル	12時間点灯(8:00~20:00) / 12時間消灯(20:00~8:00)			
換気回数	15~17回/時		12±1回/時	
圧力	—	—	0~-15mmAq	
ケージへの動物の収容方法	単飼	—	単飼	単飼
ケージの材質・形状	ステンレス製 2連ケージ	—	ステンレス製 6連ケージ	ステンレス製 5連ケージ
ケージ寸法 1匹当り(mm)	W170 D294 H176	—	W125 D216 H176	W150 D216 H176

飼料は飼育全期間を通して、オリエンタル酵母工業(株)の CRF-1 固型飼料 (3Mrad- γ 線照射滅菌飼料) を固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、暴露中及び定期解剖日前日の夕方からは給餌しなかった。

飲料水は飼育全期間を通して、市水 (秦野市水道局供給) をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させた。ただし、暴露中は給水しなかった。

なお、試験に使用した飼料の栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)から分析データを入手し保管した。飼料中の夾雑物については(財)日本食品分析センター (東京都渋谷区元代々木町 52-1) の分析データを入手し、また、飲料水については(財)食品薬品安全センター秦野研究所 (神奈川県秦野市落合 729-5) に分析を委託し、それぞれ試験計画書に規定した許容基準と比較して異常のないことを確認した。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の一般状態の観察

動物の生死確認は暴露を行った日には暴露前と暴露後の 2 回、暴露を行わなかった土曜と日曜には午前中に 1 回行った。また、一般状態の詳細観察は投与期間の 2、4、7、10、14 日目の暴露開始前に行った。

II-3-2 体重測定

群構成日及び投与期間の 2、4、7、10、14 日目に、生存していた全動物の体重を測定した。

II-3-3 摂餌量測定

週 1 回、全動物について給餌量及び残餌量を測定し、その値から摂餌量を算出した。

II-3-4 血液学的検査

動物を定期解剖日前日夕方より絶食(18 時間以上)させ、定期解剖時に生存している採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管及びクエン酸ナトリウム入り採血管*に採血した血液を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX K1 に示した。

[検査項目] 赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、網赤血球比、プロトロンビン時間*、活性化部分トロンボプラスチン時間*、白血球数、白血球分類

II-3-5 血液生化学的検査

動物を定期解剖日前日夕方より絶食(18時間以上)させ、定期解剖時に生存している採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より、ヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX K1 に示した。

[検査項目] 総蛋白、アルブミン、A/G比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、GOT、GPT、LDH、ALP、 γ -GTP、CPK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

II-3-6 病理学的検査

1 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

2 臓器重量

定期解剖の全動物について下記に示した各臓器の湿重量(実重量)を測定した。また、各臓器の湿重量の定期解剖時の体重に対する百分率(臓器重量体重比)を算出した。

胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

3 病理組織学的検査

全動物について下記に示した器官、組織を10%中性リン酸緩衝ホルマリン液にて固定後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。

皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、骨髄(大腿骨)、リンパ節(腋窩、腹壁等)、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸(十二指腸を含む)、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨(大腿骨)、その他、肉眼的に変化のみられた器官、組織

II-4 数値処理と統計学的方法

II-4-1 数値の取り扱いと表示

各数値データは計測機器の精度に合わせて表示した。

チャンバー内被験物質濃度については ppm を単位として、小数点以下第 4 位まで計測し、小数点以下第 2 位を四捨五入し、小数点以下第 1 位までを表示した。

体重については g を単位とし、整数値の 1 の位まで計測し、表示した。

摂餌量については g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで計測し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を計測期間の日数で除し 1 日あたりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

臓器実重量については g を単位とし、小数点以下第 3 位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査については APPENDIX K2 に示した精度により表示した。A/G 比はアルブミン ÷ (総蛋白 - アルブミン) による計算で求め、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

なお、各数値データの平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

II-4-2 母数の取り扱い

体重及び摂餌量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測した。

血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量の測定は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし計測を行った。

剖検と病理組織学的検査は、全動物数を母数とした。

II-4-3 統計方法

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には、各群を通して測定値を順位化して Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には Dunnett 型の多重比較を行った。

なお、各検定は 5% の有意水準で両側検定を行い、最終結果を表示する場合には 5% 及び 1% の有意水準の表示を行った。

III 試験成績

III-1 生死状況

動物の生死状況を TABLE 1, 2 に示した。

800ppm 群では、雄が投与期間の 4 日目までに全例が死亡し (3 日目 4 例、4 日目 1 例)、雌は 3 日目に全例が死亡した。

400ppm 以下の群では、雌雄とも死亡はみられなかった。

III-2 一般状態

800ppm 群は投与期間の 3、4 日目に雌雄全例が死亡したが、2 日目の暴露前の詳細観察時及び暴露後の生死観察時にも、特記すべき所見はみられなかった。

400ppm 以下の群でも、投与期間を通じて雌雄とも特記すべき所見はみられなかった。

III-3 体重

体重の推移を TABLE 1, 2、FIGURE 2, 3、及び APPENDIX A1, A2 に示した。

800ppm 群の雌雄は死亡発見時まで体重が減少した。

400ppm 群では雌雄とも投与期間の 4 日目に平均体重が前値より低値となり、その後、体重は増加したものの、軽度ではあるが体重増加に抑制が認められた。

200ppm 以下の群では雌雄ともに、体重は順調に増加した。

III-4 摂餌量

摂餌量 (1 日 1 匹あたり) を TABLE 3, 4 及び APPENDIX B1, B2 に示した (800ppm 群は投与期間 4 日目までに全例死亡のためデータなし)。

400ppm 群の摂餌量は雌雄とも対照群に比べ若干低値であったが、大きな差はなかった。他の投与群も対照群と大きな差はみられなかった。

III-5 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX C1, C2 に示した。(800ppm 群は投与期間 4 日目までに全例死亡のためデータなし)。

対照群に比べ血小板の有意な増加が 400ppm 群の雄、200ppm 群の雌雄及び 100ppm 群の雌にみられた。また、有意差はみられないものの 400ppm 群の雌及び 100ppm 群の雄の値も

対照群に比べ高値であった。

その他、400ppm 群の雄で対照群に比べ MCH の有意な減少がみられたが、僅かな変化であり、他の赤血球系の検査項目に変化がみられず、被験物質との関連は不明であった。また、50ppm 群の雌で好酸球比の有意な減少がみられたが、僅かな変化で投与濃度に対応したものではなかった。

III-6 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX D1, D2 に示した。(800ppm 群は投与期間 4 日目までに全例死亡のためデータなし)。

400ppm 群では対照群に比べ雌雄で総蛋白、カルシウムの有意な増加、尿素窒素の有意な減少、雄でアルブミンの有意な増加、リン脂質の有意な減少、雌で GPT と ALP 活性の有意な低下がみられた。

200ppm 群では対照群に比べ雌雄でカルシウムの有意な増加、雄でリン脂質と尿素窒素の有意な減少、雌で ALP 活性の有意な低下がみられた。

100ppm 群では対照群に比べ雌で ALP 活性の有意な低下がみられた。

なお、クロールの増加が全投与群でみられたが、これはクロールの測定で使用した電極(イオン選択電極法)が被験物質由来の臭素イオンの影響を受け、投与群の測定値が高値になったものと思われる。(文献 6)

III-7 病理学的検査

III-7-1 剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX E1, E3 (投与期間中死亡)、APPENDIX E2, E4 (定期解剖) に示した。

投与期間中に死亡した 800ppm 群では雄で肺の赤色斑と副腎の赤色化がそれぞれ 2/5 例に認められた。雌では特徴的な所見を認めなかった。

400ppm 以下の群(定期解剖例)では雌雄とも対照群と比較して特徴的あるいは高い発生率を示した所見はみられなかった。

III-7-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX F1, F2(実重量)、APPENDIX G1, G2 (体重比) に示した。(800ppm 群は投与期間 4 日目までに全例死亡のためデータなし)。

対照群に比べ肝臓の実重量と体重比の有意な高値が 400ppm 群、200ppm 群、100ppm 群の雌雄及び 50ppm 群の雄でみられ、有意差はみられないものの 50ppm 群の雌の実重量と体重比も対照群よりも高値であり、雌雄とも 400ppm 以下の全投与群で肝臓の重量増加が認められた。また、腎臓の実重量の有意な高値が 400ppm 群の雌、200ppm 群の雄、体重比の有意な高値が 400ppm 群と 200ppm 群の雌雄にみられ、有意差はみられないものの 400ppm 群の雄、200ppm 群の雌の実重量も対照群よりも高値であり、雌雄とも 400ppm 群と 200ppm 群で腎臓の重量増加が認められた。さらに、400ppm 群の雌で胸腺の実重量と体重比の有意な低値がみられた。

その他、400ppm 群の雄の心臓及び雌の肺の体重比の有意な高値がみられたが、これらは 400ppm 群の解剖時体重の低値によるものと思われた。また、200ppm 群、雄の肺の実重量の有意な高値がみられたが、体重比では有意な変化はみられず、この変化は解剖時体重の差 (200ppm 群：139±7g、対照群：130±8g) によるものと思われた。

III-7-3 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を APPENDIX H1, H3 (投与期間中死亡)、APPENDIX H2, H4 (定期解剖) に示した。

投与期間中に死亡した 800ppm 群では、鼻腔の嗅上皮の壊死 (雄 5/5 例、雌 5/5 例) と呼吸上皮の変性 (雄 5/5 例、雌 5/5 例)、気管の上皮の壊死 (雄 4/5 例、雌 4/5 例)、肺のうっ血 (雄 5/5 例、雌 5/5 例)、気管支上皮の壊死 (雄 5/5 例、雌 4/5 例) 及び出血 (雄 1/5 例)、肝臓の中心性の変性 (雄 3/5 例) と壊死 (雄 2/5 例)、腎臓の近位尿細管直部の壊死 (雄 1/5 例、雌 5/5 例)、副腎の皮質の壊死 (雄 3/5 例、雌 3/5 例) と出血 (雄 1/5 例) がそれぞれみられた。

400ppm 以下の群 (定期解剖例) では、400ppm 群で鼻腔における杯細胞の増生 (雄 3/5 例、雌 2/5 例)、腎臓の好酸体 (雄 4/5 例)、精巢の多核巨細胞の出現 (雄 1/5 例) が認められた。しかし、その程度は各例とも軽度であった。

また、200ppm 群及び 100ppm 群で腎臓の好酸体 (それぞれ雄 2/5 例及び雄 1/5 例) が認められたが、その程度はやはり各例とも軽度であった。

IV 考察及びまとめ

1-ブロモ-3-クロロプロパンのがん原性を検索する目的で F344/DuCrj(Fischer)ラットを用いた吸入による2年間(104週間)の試験を実施するにあたり、その予備試験である13週間試験の前予備試験として本試験(2週間試験)を実施した。

本試験は、投与群5群、対照群1群の計6群(各群雌雄各5匹)を設け、1-ブロモ-3-クロロプロパンの投与濃度は、800ppm、400ppm、200ppm、100ppm及び50ppmとした。投与期間は1日6時間、1週5日間の投与(全身暴露)で2週間とし、投与期間中、生死及び一般状態の観察、体重、摂餌量の測定を行い、投与期間終了後、動物を解剖し血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。また、投与期間中の死亡動物についても剖検観察及び病理組織学的検査を行った。

1-ブロモ-3-クロロプロパンの投与の結果、800ppm群は雌雄とも全例が投与期間中に死亡した。死亡発見前の観察では特記すべき所見は認められなかったが、体重は減少した。調査した範囲では、1-ブロモ-3-クロロプロパンのラットを用いた吸入による実験のデータは少く、唯一、米国NIOSHの化学物質毒性データ総覧(文献4)によると、ラットのLC₅₀値(暴露時間不明)は5668mg/m³(880.5ppm)であった。本試験でも800ppm群は、投与回数2回で10例中9例が死亡しており、上記データから予想された範囲内の結果であった。

800ppm群の死亡動物の剖検観察では雄に肺の赤色斑と副腎の赤色化がみられた。病理組織学的検査では雌雄に鼻腔の嗅上皮の壊死と呼吸上皮の変性、気管の上皮の壊死、肺のうっ血と気管支上皮の壊死、腎臓の近位尿細管直部の壊死、副腎の皮質の壊死がみられた。また、雄に肺の気管支上皮の出血、肝臓の中心性の変性と壊死、副腎の皮質の出血が認められ、1-ブロモ-3-クロロプロパンの投与によって鼻腔から肺までの呼吸器、肝臓、腎臓及び副腎に障害が発生することが示された。なお、腎臓の変化は雄より雌の方が発生例数も多く程度も強かった。

400ppm以下の群では雌雄とも死亡はみられなかった。一般状態の観察では400ppm以下の群でも特記すべき所見は認められなかったが、400ppm群では体重増加に軽度な抑制がみられた。

血液学的検査では400ppm群、200ppm群、100ppm群の雌雄で血小板の増加がみられた。それぞれの変化は軽度で雌雄とも200ppm群の値がもっとも高く、投与濃度との明確な対応はみられないが、1-ブロモ-3-クロロプロパンの投与の影響を否定できなかった。また、他の凝固系の検査項目に変化がみられず、本試験結果からはその毒性学的意義は不明であった。

血液生化学的検査では、1-ブロモ-3-クロロプロパンの投与による影響と思われる変化として、総蛋白の増加(400ppm群の雌雄)、アルブミンの増加(400ppm群の雄)、リン脂質の減少(400ppm群と200ppm群の雄)、GPT活性の低下(400ppm群の雌)、ALP活性の低下

(400ppm 群、200ppm 群及び 100ppm 群の雌)、尿素窒素の減少 (400ppm 群の雌雄、200ppm 群の雄)、カルシウムの増加 (400ppm 群と 200ppm 群の雌雄) がそれぞれ認められた。しかし、これらの変化はいずれも軽度なものであり、特に GPT 活性、ALP 活性及び尿素窒素はいずれも低下性の変化であり、これらの毒性学的意義は少ないものと考えられた。

剖検観察では 400ppm 以下の群に特記すべき所見はみられなかったが、臓器重量では肝臓、腎臓及び胸腺に変化がみられた。すなわち、400ppm 以下の全投与群で雌雄とも投与濃度に対応した肝臓の重量増加が認められた。また、400ppm 群と 200ppm 群の雌雄で腎臓の重量増加が認められ、やはり、1-ブromo-3-クロロプロパンの投与による肝臓と腎臓への影響が示唆された。さらに、400ppm 群の雌で胸腺の重量低下がみられたが、これはストレスや体重増加の抑制に関連するものと思われた。

病理組織学的検査では 400ppm 群で雌雄に鼻腔の杯細胞の増生、雄に腎臓の好酸体、精巣の多核巨細胞の出現が認められたが、その程度はいずれも軽度であった。200ppm 群と 100ppm 群では雄に腎臓の好酸体がみられたが、発生例数は少なく程度も軽度であった。50ppm 群では雌雄とも 1-ブromo-3-クロロプロパンの投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

以上のように、本試験では 800ppm の投与では動物は死亡したが、400ppm 群では動物の死亡はみられず、体重増加の抑制及び血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、病理組織学的検査で変化がみられたが、いずれも軽度なもので重篤な変化はみられなかった。従って、ラットを用いた 13 週間吸入試験の投与濃度は最高濃度を 400ppm とし、以下 200ppm、100ppm、50ppm、25ppm (公比 2) と決定した。

V 文献

1. National Library of Medicine (1997)
Hazardous Substances Databank (HSDB), (インターネット検索)
NLM, Maryland, USA
2. Fred W. Mc Lafferty (1994)
Wiley Registry of Mass Spectral Data, 6th edition.
John Wiley and Sons Inc. (U.S.) ,Entry Number 41048
3. 和光純薬工業からの提供資料 (1998)
4. National Institute for Occupational Safety and Health (1997)
Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)
NIOSH, Ohio, USA
5. 阿部正信 (1986)
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式
の確立
薬理と治療, 14, pp. 7285-7302
6. 野上清信 (1993)
臨床化学実践マニュアル 日常検査における異常値への対応 1.電解質・無機成分
検査と技術 増刊号 (編集 大久保昭行他), Vol.21, no.5, pp.46-47