

市販家庭用消臭除菌剤に配合される4級アンモニウム化合物の
マウス新生仔および成獣における一般毒性指標に及ぼす影響

藤谷 知子, 大山 謙一, 小縣 昭夫, 中江 大

Effects of New Quaternary Ammonium Sanitizer in Newborn and Adult ICR Mice

Tomoko FUJITANI, Ken-ichi OHYAMA, Akio OGATA and Dai NAKAE

[研究年報 第 61 号 (2010) 正誤表 Errata]

東京健安研七年报 *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. Pub. Health*, **61**, 363-370, 2010

市販家庭用消臭除菌剤に配合される 4 級アンモニウム化合物の
マウス新生仔および成獣における一般毒性指標に及ぼす影響
Effects of New Quaternary Ammonium Sanitizer in Newborn and Adult ICR Mice

page 363 キーワード (Japanese keywords)

[誤 Error]

新生児

[正 Correct]

新生仔

市販家庭用消臭除菌剤に配合される4級アンモニウム化合物の マウス新生仔および成獣における一般毒性指標に及ぼす影響

藤谷 知子*, 大山 謙一*, 小縣 昭夫**, 中江 大**

市販家庭用消臭除菌剤に配合される4級アンモニウム系殺菌剤(通称QUAT), *N*-Alkyl (60% C14, 30% C16, 5% C12, 5% C18) dimethylbenzyl ammonium chloride と *N*-Alkyl (68% C12, 32% C14) dimethyl ethylbenzyl ammonium chloride の等量混合物, の安全性をマウス新生仔と成獣で検討した. 新生仔には, 0 (対照群), 1.25, 2.5 あるいは 5.0 mg/kg 体重を生後0日から, 成獣には, 0, 2.5, 5.0 あるいは 10.0 mg/kg 体重を13週齢から, 連続して21日間経口投与した. 投与期間中の体重と摂餌量を測定し, 投与終了後に解剖し, 主要臓器重量測定, 血球検査および血液生化学検査を行った.

新生仔においては, 雌雄の投与群で用量に相関性して有意な死亡率の増加が見られた. また, 雌雄の 5.0 mg/kg 群の肝臓の実重量および相対重量, 雄の 5.0 mg/kg 群の脾臓の実重量および相対重量と胸腺の実重量, 雌の 5.0 mg/kg 群の卵巣の実重量が, 対照群に比べて軽かった. 血液生化学検査では, 雌雄の 2.5 mg/kg 群と雄の 5.0 mg/kg 群の尿酸値が低下し, 雌雄の 2.5 mg/kg 群と 5.0 mg/kg 群の血糖値が上昇していた. 成獣においては, 雌の 10.0 mg/kg 群の脾臓重量の低下, 雄の 5.0 mg/kg 群と 10.0 mg/kg 群の平均血球容積の低下, 雄の 10.0 mg/kg 群の平均血球ヘモグロビン量の低下, および, 雌の 10.0 mg/kg 群のクレアチニン値の上昇が見られた. 本実験の結果, QUAT のマウス新生仔の肝臓への影響が, 成獣より敏感に認められた.

キーワード: 除菌剤, 4級アンモニウム化合物, QUAT, マウス, 新生児

はじめに

近年, アレルギー疾患の増加や清潔志向の高まりに対応して, ハウスダスト除去や除菌効果をうたった家電製品や家庭用品がさかんに開発・販売されている. そのような家庭用品の中に, 液剤を室内の布製品に直接噴霧する製品がある. 家庭用品の安全性に関して, 厚生労働省は, 「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」において, 家庭用品中の有害成分20物質の規制基準を設定し, また, 製造業者および輸入販売業者は, 自社製品の健康影響を把握し, 健康被害の防止に努めなければならないと定めている. しかし, 家庭用品の使用は消費者の良識に任されており, 使用実態が, 製造者の認識の範囲を越えた場合には, 製品に含まれる成分による健康被害が起きる可能性がある. 特に化学物質に対する感受性の高い新生児期における曝露については, 遅延毒性や発育障害を含め, 安全性の検討が入念になされるべきと考える.

「ハウスダスト除去」を目的とした一般家庭向け噴霧型製品のうち, 毒性に関する情報が得られない数点について安全性試験を実施したところ¹⁻³⁾, 除菌剤を含む表示のある製品A¹⁾およびB²⁾を連続経口投与されたマウス新生仔で, 死亡, 体重増加の抑制や臓器重量の低下などの影響が見られた. 今回, 製品Aに含まれる除菌成分の4級アンモニウム化合物(通称QUAT)を用いて, マウス新生仔および成獣での

一般生体影響試験を行い, 結果が得られたので報告する.

実験方法

1. 被検物質

使用したQUATは, 4.5%液, *N*-Alkyl (60% C14, 30% C16, 5% C12, 5% C18) dimethylbenzyl ammonium chloride 2.25%および *N*-Alkyl (68% C12, 32% C14) dimethyl ethylbenzyl ammonium chloride 2.25%含有, をエコア(株)(東京, 立川)から購入した. 製品の性状は粘性のない液体で, 振り混ぜると泡立ち, わずかに薬品臭がした. 製品の容器に記載されていた成分は上記のみで, 容器本体の表示では, 「50倍希釈して食器類や布製品の除菌に用いる」とあった.

製品はpH 11であったので, 塩酸で中和して, 投与に用いた.

2. 動物

ICRマウス(Crlj:CD1, 日本チャールスリバー)雌雄を5週齢で購入し, 1匹/ケージに収容し, 室温23±1°C, 相対湿度55±5%, 1日12時間照明の飼育室で, 水と餌(日本クレア製CE2)を自由に摂取させて飼育した. 10週齢で雌雄を2:1で夜間同居により交配した. 同一日に出生した新生仔はすべて集め, 出産した雌(母親)1匹に, 新生仔雄4匹と雌4匹を, 新生仔の体重が均一になるように配分し,

* 東京都健康安全研究センター環境保健部生体影響研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

** 東京都健康安全研究センター環境保健部

哺育させた (1 群の母親 8 匹, 新生仔雌雄各々 32 匹)。

交配に用いた雄と交配しなかった雌を成獣投与実験に用いた (1 群 5 匹)。

3. 投与実験と検査

新生仔の, 投与容量は, 対照群も投与群も一律に, 体重 1 kg 当り 5 mL (体重 1 g 当り 5 μ L) とした。予備実験において 10 mg/kg 体重以上の投与は新生仔の大多数が死亡したので, 最小影響量を求めるために, 投与量を 0 (対照群: 純水), 1.25, 2.5 あるいは 5.0 mg QUAT/kg 体重とした。検体は, 上記の投与量になるように純水で希釈した溶液を, 先端にシリコンゴムチューブを被せたマイクロシリンジを用いて, 生後 0 日から毎日, 連続して 21 日間, 新生仔に直接経口投与した。投与期間中, 毎日, 母親と新生仔の体重測定と一般症状観察, および, 新生仔の耳介分離, 毛生, 門歯萌出, 眼瞼開裂の観察を行った。また, 母親 1 匹, 新生仔雄 4 匹と新生仔雌 4 匹を飼育するケージ毎に, 餌の消費量を毎日測定した。最終投与日の翌日, 新生仔の約半分 (母親 4 匹が哺育した新生仔) を無作為に選び, エーテル麻酔下で下腿動脈から EDTA2K 処理管に採血し, 放血屠殺後, 解剖した。

成獣の投与容量は, 対照群も投与群も一律に, 体重 1 kg 当り 10 mL とした。投与量は, 予備実験で死亡が見られなかった 10 mg/kg 体重を最高用量とし, 最小影響量を求めるために, 0 (対照群: 純水), 2.5, 5.0 あるいは 10.0 mg QUAT/kg

体重とし, 上記の投与量になるように純水で希釈した溶液を, 胃ゾンデを用いて 21 日間連続して経口投与した。投与期間中, 毎日, 体重および餌の消費量の測定と一般症状観察を行い, 最終投与日の翌日, エーテル麻酔下で下腿動脈から EDTA2K 処理管に採血し, 放血屠殺後, 解剖した。

動物の飼育および実験はすべて, 当センター動物実験委員会の倫理指針に従って行った。

新生仔, 成獣とも, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 心臓, 肺, 胸腺, 副腎, 精巣あるいは卵巣を採取秤量した。血球計数機 (Sysmex KX-21NV) を用いて, 血液の白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), ヘモグロビン濃度 (Hb), ヘマトクリット値 (PCV) および血小板数 (Plt) を測定し, 平均血球容量 (MCV), 平均血球ヘモグロビン量 (MCH) および平均血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) を算出した。また, 血液塗抹標本を作製し, 血漿を分離して -20°C で保存した。

血液塗抹標本は, メイグリュンワルド/ギムザ染色後, 光学顕微鏡下で白血球百分率の算出と血球形態観察を行った。血漿は, 血清生化学自動分析装置 (東芝 TBA-120FR) で, L-aspartate 2-oxoglutarate aminotransferase (AST), L-alanine 2-oxoglutarate aminotransferase (ALT), γ -Glutamyl transpeptidase (GGT), 総コレステロール (TCHO), 高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C), 中性脂肪 (TG), 尿酸 (UA), 血糖 (GLU), 尿素窒素 (UN) およびクレアチニン (CRE) を測定した。

Table 1. Effects of QUAT on growing of male and female newborn ICR mice given orally on postnatal days 0 to 20

Dose (mg/kg body wt)	0. (control)	1.25	2.5	5.0
Males				
Initial body weight (g)	1.73 \pm 0.10 (32)	1.75 \pm 0.11 (28)	1.75 \pm 0.10 (32)	1.78 \pm 0.09 (32)
Final body weight (g)	14.99 \pm 1.46 (32)	15.20 \pm 2.19 (18)	16.20 \pm 2.08 (24)	14.40 \pm 2.10 (19)
Mortality (died/all) ¹⁾	0% (0/32)	36% (10/28)***	25% (8/32)**	41% (13/32)***
Mean days of ear detachment	3.81 \pm 0.54 (32)	3.90 \pm 0.64 (20)	3.92 \pm 0.50 (24)	3.95 \pm 0.38 (21)
fur appearance	6.56 \pm 0.62 (32)	6.63 \pm 0.60 (19)	6.58 \pm 0.50 (24)	6.79 \pm 0.42 (19)
incisor eruption	9.81 \pm 0.74 (32)	9.84 \pm 0.69 (19)	9.63 \pm 0.58 (24)	9.63 \pm 0.42 (19)
eye opening	13.50 \pm 0.62 (32)	13.39 \pm 0.70 (18)	13.29 \pm 0.46 (24)	13.44 \pm 0.51 (18)
Females				
Initial body weight (g)	1.71 \pm 0.09 (32)	1.72 \pm 0.09 (28)	1.70 \pm 0.09 (32)	1.72 \pm 0.09 (32)
Final body weight (g)	14.59 \pm 1.33 (28)	14.85 \pm 1.80 (23)	15.05 \pm 1.08 (20)	13.00 \pm 1.83 (21)**
Mortality (died/all) ¹⁾	10% (3/31) ²⁾	18% (8/28)	38% (12/32)**	34% (11/32)*
Mean days of ear detachment	3.93 \pm 0.53 (29)	3.88 \pm 1.60 (25)	3.95 \pm 0.22 (21)	3.78 \pm 0.42 (23)
fur appearance	6.52 \pm 0.57 (29)	6.64 \pm 0.49 (25)	6.57 \pm 0.51 (21)	6.83 \pm 0.49 (23)
incisor eruption	9.69 \pm 0.85 (29)	10.16 \pm 0.69 (25)	9.80 \pm 0.52 (20)	9.91 \pm 0.51 (23)
eye opening	13.62 \pm 0.62 (29)	13.43 \pm 0.66 (23)	13.50 \pm 0.51 (20)	13.64 \pm 0.66 (22)

Values are mean \pm SD for numbers of pups indicated in the bracket.

That marked with asterisk differ significantly (*, ** or ***: $p < 0.05$, 0.01 or 0.001) from that of control (0.0 mg/kg b.w.) group.

¹⁾: The mortality increased dose-dependently and significantly in male ($p < 0.001$) and female ($p < 0.05$) dosed groups compared with the control (0.0 mg/kg b.w.) group.

²⁾: One female pup in the control group accidentally died at the end of administration.

4. 統計学的処理

対照群 (0 mg/kg 体重投与群) と投与群の有意差の検定は, Scheffe の多重比較検定および Fisher's exact 検定あるいは χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 新生仔

投与開始 2 日後に, 1.25 mg/kg 投与群の母親 1 匹が, 摂

餌量および摂水量が激減し (原因不明), 親仔とも体重が顕著に低下したので, 試験から除外した。その他の母親の哺育状況は, 投与終了まで, 良好であった。投与開始後 6 日から 14 日まで, 5.0 mg/kg 投与群の母親の体重が, 散発的に (連続でなく), 対照群より有意に低かった。投与開始後 6 日および 18 日の 1.25 mg/kg 投与群の実摂餌量, 投与開始後 4, 6, 18, 20 および 21 日の 2.5 mg/kg 投与群の実摂餌量, および, 投与開始後 3 から 7, 9, 11, 17 から 21 日

Table 2. Effects of QUAT on organ weight of male and female newborn ICR mice given orally on postnatal days 0 to 20

Dose (mg/kg body wt)	0 (control)	1.25	2.5	5.0	
Males	n	16	13	15	12
Body weight (g)	15.11 ± 0.99	15.84 ± 1.75	15.31 ± 2.08	13.74 ± 1.30	
Liver (mg)	865.4 ± 105.5	871.0 ± 111.7	825.6 ± 144.9	679.3 ± 67.9**	
(mg/100 g body wt)	5717 ± 470	5493 ± 284	5362 ± 341	5062 ± 363***	
Kidney (mg)	217.5 ± 20.5	230.0 ± 30.2	219.5 ± 25.3	201.3 ± 17.1	
(mg/100 g body wt)	1439 ± 77	1451 ± 91	1441 ± 99	1472 ± 132	
Spleen (mg)	115.3 ± 17.0	116.7 ± 28.7	110.1 ± 30.2	80.8 ± 14.2**	
(mg/100 g body wt)	766 ± 122	731 ± 136	709 ± 144	595 ± 129*	
Thymus (mg)	84.0 ± 13.9	85.6 ± 9.0	75.8 ± 19.9	67.1 ± 11.6*	
(mg/100 g body wt)	559 ± 102	543 ± 57	491 ± 95	488 ± 72	
Heart (mg)	73.4 ± 6.7	77.3 ± 6.8	73.0 ± 8.9	66.3 ± 4.6	
(mg/100 g body wt)	486 ± 36	490 ± 33	478 ± 33	485 ± 38	
Lung (mg)	127.7 ± 9.8	136.8 ± 17.5	131.2 ± 13.3	124.2 ± 7.4	
(mg/100 g body wt)	847 ± 64	870 ± 138	865 ± 85	911 ± 99	
Adrenal glands (mg)	3.6 ± 0.7	3.6 ± 0.6	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.6	
(mg/100 g body wt)	23.7 ± 5.4	22.9 ± 3.4	23.0 ± 4.1	24.7 ± 4.4	
Testis (mg)	72.7 ± 9.3	72.4 ± 7.7	74.6 ± 12.9	67.4 ± 13.8	
(mg/100 g body wt)	483 ± 66	461 ± 59	487 ± 49	488 ± 84	
Females	n	13	13	15	13
Body weight (g)	14.55 ± 0.96	15.04 ± 1.68	14.81 ± 1.07	13.24 ± 1.58	
Liver (mg)	789.6 ± 66.3	771.0 ± 105.1	733.7 ± 82.0	638.1 ± 88.9***	
(mg/100 g body wt)	5427 ± 276	5128 ± 396	4945 ± 251**	4814 ± 277***	
Kidney (mg)	206.5 ± 20.3	222.8 ± 29.9	214.2 ± 19.6	197.3 ± 16.9	
(mg/100 g body wt)	1420 ± 103	1487 ± 174	1448 ± 107	1500 ± 130	
Spleen (mg)	111.2 ± 36.1	103.8 ± 23.2	98.6 ± 19.0	99.7 ± 28.0	
(mg/100 g body wt)	763 ± 242	687 ± 106	663 ± 103	751 ± 190	
Thymus (mg)	80.8 ± 9.2	81.3 ± 17.6	87.3 ± 12.2	68.2 ± 18.1	
(mg/100 g body wt)	555 ± 46	537 ± 79	589 ± 69	508 ± 96	
Heart (mg)	68.8 ± 5.7	71.9 ± 7.7	71.9 ± 5.4	65.3 ± 5.5	
(mg/100 g body wt)	474 ± 34	479 ± 30	486 ± 28	496 ± 42	
Lung (mg)	125.1 ± 10.2	132.2 ± 10.4	133.6 ± 7.7	123.8 ± 10.4	
(mg/100 g body wt)	860 ± 48	883 ± 55	904 ± 39	940 ± 61**	
Adrenal (mg)	4.1 ± 0.6	3.7 ± 0.7	4.4 ± 0.7	3.8 ± 0.8	
(mg/100 g body wt)	27.9 ± 4.5	24.4 ± 3.8	29.5 ± 4.7	29.4 ± 7.9	
Ovary (mg)	4.8 ± 1.0	3.8 ± 0.8	4.4 ± 1.1	3.5 ± 1.2*	
(mg/100 g body wt)	32.7 ± 6.7	25.6 ± 4.7	29.4 ± 7.2	25.9 ± 8.4	

Values are mean ± SD for numbers of pups presented in the top line.

That marked with asterisk differ significantly (*, ** or ***: $p < 0.05, 0.01$ or 0.001) from that of the control (0 mg/kg body wt.) group.

Table 3. Effects of QUAT on hematology and clinical chemistry in newborn ICR mice given orally on postnatal days 0 to 20

Dose(mg/kg body wt)	Males					Females				
	0 (control)	1.25	2.5	5.0	5.0	0 (control)	1.25	2.5	5.0	5.0
Hematology	n	16	15	12	13	13	13	14	13	13
WBC (x10 ⁷ /μL)		34.5 ± 6.9	39.3 ± 10.7	41.1 ± 11.3 (14)	44.0 ± 14.7	39.3 ± 10.5	37.7 ± 10.5	35.3 ± 10.5(13)	31.7 ± 11.0	
Lymphocyte (%)		57.9 ± 11.8 (15)	59.9 ± 11.4	61.3 ± 13.7 (14)	53.8 ± 9.3	60.1 ± 15.1 (9)	65.7 ± 8.3 (10)	65.4 ± 8.4 (13)	65.2 ± 9.7	
Neutrocyte (%)		30.1 ± 8.7 (15)	30.2 ± 8.8	31.4 ± 12.4 (14)	33.2 ± 5.2	31.2 ± 13.6 (9)	27.9 ± 7.0 (10)	28.5 ± 6.7 (13)	29.0 ± 8.3	
Monocyte (%)		4.8 ± 2.8 (15)	3.9 ± 1.9	2.8 ± 1.7 (14)	5.6 ± 2.6	5.1 ± 4.2 (9)	3.6 ± 2.6 (10)	3.3 ± 2.9 (13)	2.8 ± 1.4	
Eosinoocyte (%)		6.5 ± 3.6 (15)	5.2 ± 5.4	4.4 ± 2.0 (14)	6.6 ± 6.3	3.4 ± 2.5 (9)	2.7 ± 1.9 (10)	3.2 ± 2.2 (13)	3.0 ± 2.8	
Basoocyte (%)		0.7 ± 0.8 (15)	0.7 ± 1.1	0.1 ± 0.4 (14)	0.9 ± 1.2	0.1 ± 0.3 (9)	0.1 ± 0.3 (10)	0.0 ± 0.0 (13)	0.0 ± 0.0	
RBC (x10 ⁷ /μL)		665 ± 99	664 ± 113	683 ± 77 (14)	655 ± 71	672 ± 71	687 ± 82	649 ± 38	644 ± 71	
Hb (g/dL)		12.4 ± 1.6	12.6 ± 2.0	12.4 ± 1.2 (14)	12.0 ± 1.3	12.4 ± 2.0	12.5 ± 1.6	11.8 ± 0.4 (13)	11.7 ± 1.2	
PCV (%)		40.2 ± 6.1	39.7 ± 6.4	40.9 ± 4.7 (14)	38.8 ± 4.1	40.8 ± 4.7	40.7 ± 5.3	38.2 ± 1.7	38.0 ± 3.6	
MCV (fL)		60.5 ± 2.3	59.9 ± 1.5	59.7 ± 1.2	59.3 ± 2.1	60.7 ± 2.3	59.1 ± 1.4	58.7 ± 1.8 (15)	59.1 ± 2.2	
MCH (pg)		18.7 ± 0.8	19.1 ± 0.7	18.3 ± 1.1	18.3 ± 0.7	18.5 ± 1.7	18.2 ± 1.4	18.4 ± 0.8	18.2 ± 0.7	
MCHC (g/dL)		30.9 ± 1.0	31.8 ± 1.1	30.5 ± 1.7	30.9 ± 0.5	30.5 ± 2.5	30.9 ± 2.3	31.3 ± 1.4	30.8 ± 0.7	
Platelet (x10 ⁷ /μL)		63.3 ± 25.9 (15)	66.3 ± 31.0	64.7 ± 29.0 (14)	74.4 ± 33.3	75.1 ± 34.9	87.5 ± 36.3 (12)	73.5 ± 25.8	76.0 ± 26.6	
Clinical chemistry	n	16	13	12	12	13	13	15	12	
AST (IU/L)		151 ± 31	137 ± 21	140 ± 40	138 ± 36	140 ± 46	154 ± 31 (12)	144 ± 35	132 ± 28	
ALT (IU/L)		29.1 ± 4.8 (15)	28.1 ± 6.9	24.9 ± 4.4	23.9 ± 6.7	26.4 ± 8.2	25.3 ± 6.8 (12)	24.5 ± 5.7	25.3 ± 4.9	
GGT (IU/L)		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 (12)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 (13)	0.0 ± 0.0	
TCHO (mg/dL)		88.5 ± 10.5	94.7 ± 16.5	90.4 ± 10.5	98.3 ± 18.4	80.4 ± 8.0 (12)	83.2 ± 12.4	75.9 ± 10.9	85.2 ± 25.6 (13)	
HDL-C (mg/dL)		39.2 ± 4.4 (15)	42.6 ± 7.2 (12)	39.5 ± 4.8	40.5 ± 8.0	38.8 ± 5.3 (12)	35.0 ± 5.6 (12)	34.9 ± 9.4 (14)	36.0 ± 120.3 (11)	
TG (mg/dL)		79.8 ± 29.1	67.7 ± 26.5	67.5 ± 33.8	63.1 ± 26.8	55.1 ± 14.4 (12)	44.8 ± 10.4	48.1 ± 17.7	40.7 ± 13.1 (13)	
UA (mg/dL)		1.35 ± 0.51 (15)	1.08 ± 0.28	0.86 ± 0.29**	0.71 ± 0.35***	1.18 ± 0.40 (12)	1.28 ± 0.42 (12)	0.73 ± 0.27*	0.74 ± 0.46 (11)	
GLU (mg/dL)		41.1 ± 21.4 (15)	48.8 ± 27.5 (12)	83.5 ± 21.5***	91.3 ± 25.5***	33.4 ± 26.5 (12)	54.3 ± 23.1 (12)	90.2 ± 21.9***	113.5 ± 27.2 (11)***	
UN (mg/dL)		22.8 ± 3.3	21.4 ± 2.3	20.3 ± 3.0	32.7 ± 45.2	21.8 ± 3.0 (12)	30.5 ± 42.3	19.7 ± 2.3 (13)	17.8 ± 3.5	
CRE (mg/dL)		0.44 ± 0.05	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.05	0.63 ± 0.80	0.41 ± 0.05 (12)	0.59 ± 0.81	0.38 ± 0.04 (13)	0.34 ± 0.03	

Abbreviations: WBC=white blood cell count, RBC=red blood cell count, Hb= hemoglobin concentration, PCV=packed cell volume, MCV=mean corpuscular volume, MCH=mean corpuscular hemoglobin, MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration, AST= L-aspartate 2-oxoglutarate aminotransferase, ALT= L-alanine 2-oxoglutarate aminotransferase, GGT=γ-Glutamyl transpirtidase, TCHO=total cholesterol, HDL-C=High Density Lipoprotein cholesterol, TG=triglyceride, UA=uric acid, GLU=glucose, UN=urea nitrogen, CRE=creatinine.

Values are mean ± SD for numbers of pups presented in top line, unless otherwise indicated in the parentheses.

That marked with asterisk(s) differ significantly (*, ** or ***: p<0.05, 0.01 or 0.001) from that of the control (0.0 mg/kg b.w.) group.

Table 4. Effects of QUAT on organ weight in male and female adult ICR mice given orally 21 consecutive days.

	Males				Females			
	0 (control)	2.5	5.0	10.0	0 (control)	2.5	5.0	10.0
Dose(mg/kg body wt)								
n	5	5	5	5	5	5	5	5
Body weight (g)								
Initial	39.65 ± 2.00	39.78 ± 2.00	39.99 ± 3.64	40.12 ± 5.76	31.62 ± 2.49	31.75 ± 2.32	31.79 ± 3.53	31.76 ± 4.09
Final	40.49 ± 2.01	36.96 ± 3.59	35.59 ± 7.27	38.18 ± 5.98 (4) ¹⁾	30.56 ± 2.39	31.14 ± 2.89	27.26 ± 3.27	25.60 ± 2.03
Necropsy								
n	5	5	5	4	5	5	5	5
Liver (g)	2.084 ± 0.170	1.717 ± 0.290	1.485 ± 0.452	1.757 ± 0.321	1.506 ± 1.236	1.598 ± 1.222	1.182 ± 0.167	1.187 ± 0.171
(g/100 g body wt.)	5.143 ± 0.241	4.622 ± 0.398	4.128 ± 0.969	4.576 ± 0.488	4.913 ± 0.510	5.177 ± 0.975	4.339 ± 0.418	4.616 ± 0.306
Kidney (mg)	712.4 ± 143.3	525.9 ± 87.1	543.2 ± 78.9	621.5 ± 49.1	411.8 ± 26.2	448.6 ± 51.6	352.0 ± 55.6	342.9 ± 48.3
(mg/100 g body wt.)	1772 ± 412	1419 ± 147	1545 ± 159	1665 ± 309	1350 ± 59	1445 ± 161	1287 ± 80	1336 ± 119
Spleen (mg)	122.7 ± 15.2	77.6 ± 22.5	82.4 ± 30.5	85.1 ± 25.1	129.1 ± 34.4	122.1 ± 27.7	79.7 ± 14.1	70.4 ± 28.5*
(mg/100 g body wt.)	304 ± 43	209 ± 50	227 ± 71	225 ± 63	420 ± 86	391 ± 70	293 ± 42	271 ± 102
Thymus (mg)	28.3 ± 9.1	20.6 ± 9.6	18.5 ± 11.2	21.9 ± 8.1	38.5 ± 11.6	31.3 ± 10.4	26.7 ± 16.2	15.5 ± 10.3
(mg/100 g body wt.)	69.7 ± 20.9	55.0 ± 24.1	48.8 ± 26.1	56.4 ± 12.7	124.7 ± 30.9	99.7 ± 28.5	96.6 ± 54.5	59.4 ± 36.9
Lung (mg)	208.7 ± 31.6	280.2 ± 69.5	199.9 ± 14.5	190.5 ± 8.9	176.6 ± 13.4	182.9 ± 18.4	168.5 ± 15.4	166.6 ± 12.7
(mg/100 g body wt.)	517 ± 90	773 ± 234	579 ± 112	506 ± 73	580 ± 48	588 ± 45	626 ± 97	651 ± 29
Heart (mg)	172.6 ± 14.9	154.0 ± 18.9	145.6 ± 15.9	146.8 ± 10.6	126.8 ± 14.0	138.6 ± 13.5	110.2 ± 14.3	108.1 ± 15.4
(mg/100 g body wt.)	428 ± 50	416 ± 29	416 ± 44	389 ± 39	415 ± 33	446 ± 35	404 ± 18	421 ± 38
Adrenal (mg)	4.9 ± 0.8	5.2 ± 0.3	4.4 ± 0.8	4.9 ± 0.5	10.1 ± 1.9	8.9 ± 1.0	7.5 ± 1.7	8.2 ± 1.0
(mg/100 g body wt.)	12.2 ± 2.5	14.2 ± 2.3	12.9 ± 4.6	13.1 ± 1.8	33.4 ± 7.5	28.6 ± 1.6	27.8 ± 6.2	32.2 ± 4.9
Testis (mg)	259.6 ± 58.4	252.5 ± 24.8	251.8 ± 48.9	252.5 ± 19.5	—	—	—	—
(mg/100 g body wt.)	647 ± 167	689 ± 101	723 ± 162	670 ± 68	—	—	—	—
Ovary (mg)	—	—	—	—	17.9 ± 4.2	28.8 ± 13.6	11.7 ± 4.2	12.4 ± 4.4
(mg/100 g body wt.)	—	—	—	—	58 ± 10	91 ± 37	43 ± 14	48 ± 13

Values are mean ± SD for numbers of mice presented in upper line, unless otherwise indicated in the bracket.

¹⁾ : One male in the 10.0 mg/kg body wt. group was died during administration period.

That marked with asterisk differ significantly (*: p<0.05) from that of the control (0 mg/kg body wt.) group.

の 5.0 mg/kg 投与群の実摂餌量が、対照群より有意に低かった（以上、データは示していない）。Table 1 に、新生仔の生育状況を示した。投与開始後 1 から 4, 6, 14 日に投与群の雄新生仔に、投与開始後 1 から 5, 8, 11, 12, 14, 21 日に投与群の雌新生仔に、また、投与開始後 2 から 4 日に対照群の雌新生仔の死亡が見られた。投与終了日、対照群の雌新生仔 1 匹が事故で死亡し、統計から除外した。死亡率は、雌雄とも投与群全体で用量に相関して有意に高くなった。また、投与群別の対照群との比較では、雄新生仔の全ての投与群と雌新生仔の 2.5 mg/kg 投与群および 5.0 mg/kg 投与群で死亡率が有意に高かった。投与開始後 6, 8 から 17, 19 および 20 日の 2.5 mg/kg 投与群の雄新生仔の体重、および、投与開始後 11 から 17 日の 2.5 mg/kg 投与群の雌新生仔の体重が、対照群よりわずかだが有意に高く（データは示していない）、投与開始後 21 日の 5.0 mg/kg 投与群の雌新生仔の体重が、対照群より有意に低かった。耳介分離、毛生、門歯萌出および眼瞼開裂の時期は、雌雄のどの投与群においても、対照群と有意差はなかった。

Table 2 に、雌雄の新生仔の臓器重量を示した。雌雄の 5.0 mg/kg 投与群の肝臓実重量および相対（体重あたり）重量、雌 2.5 mg/kg 投与群の肝臓相対重量、雄 5.0 mg/kg 投与群の脾臓実重量および相対重量、雄 5.0 mg/kg 投与群の胸腺実重量および雌 5.0 mg/kg 投与群の卵巣実重量が、対照群に比べて有意に低かった。5.0 mg/kg 投与群の雌新生仔の肺相対重量が、対照群に比べて有意に高かった。

Table 3 に、雌雄の新生仔の血球検査と血液（血漿）生化学検査の結果を示した。全ての投与群の雌雄の新生仔で、血球検査、白血球百分率および血球形態観察において、対照群との有意差や異常は見られなかった。雄の 2.5 mg/kg 投与群と 5.0 mg/kg 投与群、および雌の 2.5 mg/kg 投与群で尿酸値が有意に低かった。また、雄雌の 2.5 mg/kg 投与群と 5.0 mg/kg 投与群で血糖値が有意に高かった。

2. 成獣

投与開始後 17 日目に雄の 10.0 mg/kg 投与群の 1 匹が死亡した（有意でない）。投与期間中、11 日目の雄の 10.0 mg/kg 投与群の体重と、20 日目の雌の 10.0 mg/kg 投与群の体重が、対照群より有意に低かった。雄の 5.0 mg/kg 投与群の 14 および 16 日目の実摂餌量、雄の 10.0 mg/kg 投与群の 5, 6, 8 および 9 日目の実摂餌量と 5 日目の相対摂餌量が、対照群に比べて有意に低かった（以上、データは示していない）。

Table 4 に、雌雄の臓器重量の結果を示した。雌の 10.0 mg/kg 投与群の脾臓実重量が、対照群より有意に低かった。

Table 5 に、雌雄の血球検査と血液（血漿）生化学検査の結果を示した。雄の 5.0 および 10.0 mg/kg 投与群の平均血球容積と 10.0 mg/kg 投与群の平均血球ヘモグロビン量が対

照群より有意に低かった。雌の 10.0 mg/kg 投与群のクレアチニン値が対照群より有意に高かった。

考 察

マウス新生仔への QUAT 1.25 mg/kg 体重以上の連続経口投与で、対照群と比べて有意な死亡率増加傾向が見られた。2.5 mg/kg 投与群の雌新生仔の体重が投与開始後 11 から 17 日に対照群より高かったのは、同腹の新生仔の死亡によって、授乳状況が良かったことによると考えられる。雄新生仔で同様の結果が見られなかったのは、QUAT の投与の影響で相殺されたと考えられる。生後 21 日目には、雌雄の高用量投与群において、AST や ALT 値に変化はなかったものの、肝臓重量の低下や、尿酸値の低下と血糖の上昇が見られ、萎縮性の肝機能障害が示唆された。また、雌新生仔の卵巣実重量の低下から、性成熟の遅れが示唆された。成獣への投与では、雄の 10.0 mg/kg 投与群で 5 匹中 1 例に死亡が見られ、雌雄の 5.0 あるいは 10.0 mg/kg 投与は、肝臓、脾臓や胸腺の重量低下、尿酸値低下などの傾向が見られ、新生仔と成獣における QUAT による影響の類似および感受性の相違が明らかになった。また、脾臓や胸腺の重量低下は、免疫系への影響も示唆しており、詳細は、山口らの報告⁴⁾を参照されたい。

本実験の結果、QUAT 連続投与の一般毒性の最大無作用量 (NOAEL) は、マウス新生仔においては 1.25 mg/kg 体重以下であったが、成獣においては 2.5 mg/kg 体重であった。今後、新生仔における最大無作用量についてのさらなる検討や病理組織学検査等の調査が必要と考えられる。また、QUAT は、布製品に噴霧する家庭用品に配合されることから、ヒトの生活環境における乳幼児および成人の摂取実態調査も必要で、その結果によっては、吸入による安全性の検討も必要と考えられる。

謝 辞

血液生化学検査にご協力いただいた、本センター精度管理室に深謝いたします。

文 献

- 1) 藤谷知子, 多田幸恵, 高橋 博, 他: 東京都健安研七年報, **57**, 389-392, 2006.
- 2) 藤谷知子, 小縣昭夫, 高橋 博, 他: 東京都健安研七年報, **58**, 313-317, 2007.
- 3) 藤谷知子, 小縣昭夫, 高橋 博, 他: 東京都健安研七年報, **58**, 319-323, 2007.
- 4) 山口敦美, 藤谷知子, 大橋則雄, 他: 東京都健安研七年報, **61**, 357-362, 2010

Table 5. Effects of QUAT on hematology and clinical chemistry in male and female adult ICR mice given orally 21 consecutive days

	Males				Females			
	0 (control)	2.5	5.0	10.0	0 (control)	2.5	5.0	10.0
n	5	5	5	4	5	5	5	5
Hematology								
WBC (x10 ² /μL)	40.6 ± 57.8	27.6 ± 17.8	28.8 ± 10.1	28.3 ± 8.3	48.2 ± 13.3	49.0 ± 12.4	39.4 ± 21.5	67.4 ± 40.0
RBC (x10 ⁴ /μL)	837 ± 13	934 ± 73	960 ± 124	875 ± 66	873 ± 28	827 ± 56	878 ± 106	938 ± 74
Hb (g/dL)	14.2 ± 0.2	15.4 ± 0.8	15.6 ± 2.0	13.7 ± 1.3	13.8 ± 0.3	14.3 ± 0.6	14.3 ± 1.2	14.6 ± 1.3
PCV (%)	45.3 ± 1.0	49.3 ± 3.0	49.2 ± 5.5	44.8 ± 4.6	47.3 ± 1.1	46.2 ± 2.6	47.5 ± 4.5	49.6 ± 4.1
MCV (fL)	54.1 ± 0.8	52.9 ± 1.7	51.3 ± 1.2*	51.2 ± 1.7*	54.2 ± 0.9	56.0 ± 0.8	54.3 ± 1.8	52.9 ± 0.9
MCH (pg)	17.0 ± 0.4	16.5 ± 0.5	16.3 ± 0.5	15.7 ± 0.4**	15.9 ± 0.3	17.3 ± 0.5	16.3 ± 0.6	15.5 ± 0.3
MCHC (g/dL)	31.4 ± 0.7	31.3 ± 0.8	31.8 ± 0.7	30.7 ± 0.8	29.3 ± 0.2	31.0 ± 0.5	30.1 ± 0.4	29.4 ± 0.6
Platelet (x10 ⁴ /μL)	93.6 ± 7.3	113.8 ± 17.5	99.2 ± 54.4	105.3 ± 46.8	77.2 ± 40.4	90.2 ± 10.0	112.5 ± 13.7	102.3 ± 29.0
Clinical chemistry								
AST (IU/L)	98 ± 14	187 ± 92	195 ± 113	105 ± 41	169 ± 63	145 ± 44	182 ± 107	237 ± 93(4)
ALT (IU/L)	28.6 ± 3.7	52.8 ± 30.6	89.8 ± 88.0	26.8 ± 8.0	29.0 ± 33.4	22.4 ± 5.1	73.8 ± 96.3	41.5 ± 11.4(4)
GGT (IU/L)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0(4)
TCHO (mg/dL)	122 ± 27	144 ± 27	126 ± 28	124 ± 28	97 ± 15	90 ± 22	92 ± 17	85 ± 16(4)
HDL-C (mg/dL)	67.4 ± 14.7	73.9 ± 18.3	68.0 ± 17.5	67.3 ± 17.5	44.6 ± 9.5	37.5 ± 10.5	42.5 ± 10.4	38.7 ± 7.2(4)
TG (mg/dL)	104.9 ± 31.7	77.8 ± 42.7	66.6 ± 34.8	88.0 ± 82.4	69.3 ± 30.7	98.3 ± 51.4	42.6 ± 32.8	61.1 ± 34.7(4)
UA (mg/dL)	1.68 ± 0.80	1.64 ± 0.40	1.50 ± 0.80	1.03 ± 0.33	2.42 ± 1.32	1.24 ± 0.81	1.24 ± 0.85	0.90 ± 0.57(4)
GLU (mg/dL)	91 ± 26	93 ± 19	115 ± 68	103 ± 28	71 ± 42	76 ± 37	118 ± 19	49 ± 34(4)
UN (mg/dL)	31.2 ± 3.5	23.5 ± 8.4	25.1 ± 11.3	27.7 ± 5.3	22.8 ± 3.3	19.6 ± 3.8	17.7 ± 5.0	30.6 ± 4.2(4)
CRE (mg/dL)	0.41 ± 0.04	0.36 ± 0.09	0.33 ± 0.05	0.37 ± 0.09	0.37 ± 0.03	0.37 ± 0.02	0.37 ± 0.02	0.46 ± 0.04(4)*

Abbreviations: WBC=white blood cell count, RBC=red blood cell count, Hb=hemoglobin concentration, PCV=packed cell volume, MCV=mean corpuscular volume, MCH=mean corpuscular hemoglobin, MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration, AST=L-aspartate 2-oxoglutarate aminotransferase, ALT=L-alanine 2-oxoglutarate aminotransferase, GGT=γ-Glutamyl transferase, TCHO=total cholesterol, HDL-C=High Density Lipoprotein cholesterol, TG=triglyceride, UA=uric acid, GLU=glucose, UN=urea nitrogen, CRE=creatinine.

Values are mean ± SD for numbers of mice presented in top line, unless otherwise indicated in bracket.

That marked with asterisk differ significantly (* or **: p<0.05 or 0.01) from that of the control (0 mg/kg body wt.) group.

Effects of New Quaternary Ammonium Sanitizer in Newborn and Adult ICR Mice

Tomoko FUJITANI*, Ken-ichi OHYAMA*, Akio OGATA* and Dai NAKAE*

Effects of a widely used new quaternary ammonium sanitizer (QUAT), consists of equal amount of *N*-Alkyl (60% C14, 30% C16, 5% C12, 5% C18) dimethylbenzyl ammonium chloride and *N*-Alkyl (68% C12, 32% C14) dimethyl ethylbenzyl ammonium chloride, were evaluated in newborn and adult ICR mice. Newborns were given 0 (control), 1.25, 2.5 or 5.0 mg/kg body wt. /day by gavage from postnatal days 0 to 20. Adults were given 0 (control), 2.5, 5.0 or 10.0 mg/kg body wt. /day by gavage for 21 consecutive days. Body weight and food consumption during administration period, and main organ weight, hematology and plasma clinical chemistry at the end of experiment were examined. In newborn mice, survival rates in treatment groups were significantly reduced and, in the 5.0 mg/kg group, absolute and relative liver weights of males and females, absolute and relative spleen weight, absolute thymus weight of males and absolute ovary weight of female were significantly lower than those of the control group, although final body weight of pups that underwent necrosis was not affected by the treatment. Plasma clinical chemistry in newborns showed reduced level of uric acid in the male and female 2.5 mg/kg groups and in the male 5.0 mg/kg group, and increased glucose concentration in the male and female 2.5 and 5.0 mg/kg groups. In adult mice, absolute spleen weight of the female 10.0 mg/kg group, mean corpuscular volume of the male 5.0 or 10.0 mg/kg groups and mean corpuscular hemoglobin level of the male 10.0 mg/kg group were significantly reduced, and the creatinine level of the female 10.0 mg/kg group was increased. These result indicate that high doses of QUAT effects on the liver in newborn mice and that the sensitivity to QUAT was different between newborn and adult mice.

Keywords: sanitizer, quaternary ammonium, QUAT, mouse, newborn

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan