

4級アンモニウム化合物QUATの経口投与によるマウス胎仔および母体への影響

藤谷 知子, 大山 謙一, 小縣 昭夫

Effects of Quaternary Ammonium Sanitizer on Mice Fetus and Dam

Tomoko FUJITANI, Ken-ichi OHYAMA and Akio OGATA

4級アンモニウム化合物 QUAT の経口投与によるマウス胎仔および母体への影響

藤谷 知子^a, 大山 謙一^a, 小 縣 昭 夫^b

家庭用消臭除菌剤に配合されている4級アンモニウム系除菌剤 (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 の等量混合物のマウス胎仔および妊娠母体におよぼす影響を調べた。妊娠9日目の母体に、0(対照群), 50, 100あるいは150 mg/kg体重のQUATを単回経口投与した。150 mg/kg投与群8匹中の母体1匹が投与後5日目(妊娠14日)に死亡したが、その他の母体の妊娠期間中の母体の体重および摂餌量は対照群と比べて変化なかった。また、生存胎仔数, 早期死胚数, 後期死胚数やそれぞれの頻度, 生存胎仔の母体あたりの総重量および平均重量には変化がなかった。しかし, 総生存胎仔平均重量は, 100 mg/kg群雌と150 mg/kg群雄で有意に低下していた。150 mg/kg群の胎仔に, 眼瞼開裂と多指が1例ずつ観察されたが, その発生頻度は, 対照群と比べて有意ではなかった。母体の主要臓器重量や血球検査結果に, 投与の影響は見られなかった。

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

はじめに

近年のアレルギー疾患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持つ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, 液体噴霧剤を室内の布製品に直接噴霧する型の製品がある。「ハウスダスト除去」に効果があるとされる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⁾ または製品 B²⁾ を投与されたマウス新生仔で, 投与期間中の死亡や体重増加の抑制と生後21日の臓器重量低下などが見られた。また, 製品 A に含まれる除菌成分である, 4級アンモニウム化合物: *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 (通称QUAT, 以後QUATと略す) のマウス新生仔と成獣における一般毒性を調べたところ, 成獣よりも新生仔で感受性が高かった⁴⁾。そこで, QUATのマウス胎仔および妊娠母体に対する影響を検討したので, 報告する。

実験方法

1. 被検物質

QUAT は市販の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) 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

食器や布製品の除菌に用いるとあった。製品原液はpH 11であったので, 塩酸でpH 7に中和して用いた。

2. 動物

ICRマウス (Crj: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23-25°C, 相対湿度50-60%, 照明12時間/日の飼育室で, 水と飼料 (CE2, 日本クレア) を自由に摂取させた。10週齢で, 雌雄1:1で夜間のみ同居させ, 翌朝, 陰栓の認められた雌を交配した雌とし, この日を妊娠0日とした。動物の扱いは, 当センター動物実験倫理規定に従った。

3. 投与実験と検査

妊娠期間中, 毎日, 体重および餌消費量の測定と一般症状観察を行った。QUAT の投与量は, 0 (対照群: 純水), 50, 100 あるいは 150 mg/10mL/kg 体重とし, 妊娠 9 日に単回経口投与した。妊娠 18 日に, エーテル麻酔下で下腿動脈から EDTA2K 採血した後, 子宮を採取し, 着床痕, 死胚 (早期・後期), および胎仔の位置を観察し, 生存胎仔と胎盤を秤量した。また, 母体の肝臓, 腎臓, 脾臓, 胸腺, 副腎, 卵巣を秤量した。胎仔は, 雌雄を判別し, 外表および内臓の異常を観察した。

血球計数機 (Sysmex KX-21NV) を用いて, 血液の白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値および血小板数を測定し, 平均血球容量, 平均血球ヘモグロビン量および平均血球ヘモグロビン濃度を算出した。血液塗沫標本は, 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。

^a 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

^b 東京都健康安全研究センター環境保健部

4. 統計学的処理

対照群 (0 mL/kg 体重投与群) と投与群間の差は、Scheffe の多重比較検定および χ^2 検定を用いて分析した。

結 果

投与日 (妊娠 9 日) までの母体の状況は良好であった。投与後 5 日に、150 mg/kg 投与群の母体 1 匹が死亡した (有意でない)。投与から解剖までの母体体重は、対照群と全ての投与群との間に有意な差はなかった。

妊娠母体と胎子に関する結果を Table 1 に示した。母体あたりの総着床数は、対照群と全ての投与群との間に有意な差はなかった。また、母体あたりの、前期死胚数、後期死胚数、生存胎子数、およびそれらの総着床数に対する割合 (%) は、対照群と全ての投与群との間に有意な差はなかった。さらに、母体あたりの、平均生存胎子重量 (雄および雌) も、対照群と全ての投与群との間に有意な差はなかった。しかし、群あたりの総生存胎子の平均重量は、100 mg/kg 投与群と 150 mg/kg 投与群で減少する傾向があり、150 mg/kg 投与群の雄と 100 mg/kg 投与群の雌で、対照群より有意に低かった。150 mg/kg 投与群の胎子に、眼

瞼開裂と多指が 1 例ずつ見られたが、これらの外表奇形の頻度は、対照群と比べて有意差はなかった。対照群、投与群ともに、内臓の異常は見られなかった。

母体の臓器重量、相対臓器重量と血球検査の結果を Table 2 に示した。対照群と全ての投与群との間に有意な差はなかった。

考 察

除菌剤 QUAT の妊娠 9 日目投与は、投与量 50 mg/kg 体重で、胎子の成長に影響を示さなかった。これを最大無作用量 (NOAEL) とし、ヒトでの安全性を推定するために安全係数 1,000 (発ガン性についてのデータがない場合) あるいは 100 で除すると⁵⁾、50 μ g/kg 体重あるいは 500 μ g/kg 体重となる。1 回の経口摂取量がこの程度であれば、今回調査した指標 (胎子重量、外表および内臓の形態) については、影響がないと考えられる。一方、母体の体重・臓器重量・血液検査については、投与量 150 mg/kg 体重まで影響がみられず、母体より胎子の方が鋭敏に QUAT の影響を受けることが示唆された。

Table 1. Effects of QUAT on reproductive parameters of dam or fetus of ICR mice given orally on day 9 of gestation.

Dose (mg/kg b.w.)	0 (control)	50	100	150
Number of dam dosed	10	10	10	10
Number of dam died	0	0	0	1 [#]
Number of dam gestated	9	8	10	7
Number of dam with live fetus	9	8	10	7
Implantation /dam	15.0 \pm 1.7	14.9 \pm 1.6	14.3 \pm 2.5	14.4 \pm 1.0
Early death of fetus /dam	0.67 \pm 1.00	1.13 \pm 1.25	1.10 \pm 1.29	1.29 \pm 0.95
(% of implantation)	4.35 \pm 6.08	6.88 \pm 7.02	7.00 \pm 7.19	8.93 \pm 6.74
Dam with early fetal death	4	6	6	6
Late death of fetus /dam	0.67 \pm 1.00	0.13 \pm 0.35	0.50 \pm 0.71	0.14 \pm 0.38
(% of implantation)	4.26 \pm 6.05	0.96 \pm 2.72	3.59 \pm 5.03	0.95 \pm 2.52
Dam with late fetal death	4	1	4	1
Live fetus /dam	13.7 \pm 2.1	13.4 \pm 1.4	12.7 \pm 1.9	13.0 \pm 1.4
(% of implantation)	91.4 \pm 11.1	90.2 \pm 7.8	89.4 \pm 10.4	90.1 \pm 7.8
Mean weight of live fetus in dam				
Males (g)	1.474 \pm 0.115	1.462 \pm 0.047	1.430 \pm 0.063	1.398 \pm 0.037
Females (g)	1.441 \pm 0.100	1.405 \pm 0.044	1.374 \pm 0.064	1.378 \pm 0.072
Total mean weight of live fetuses in dose group				
Males (g)	1.462 \pm 0.141 (52)	1.465 \pm 0.083 (56)	1.422 \pm 0.095 (61)	1.395 \pm 0.089 (51)*
Females (g)	1.436 \pm 0.109 (71)	1.398 \pm 0.138 (51)	1.380 \pm 0.107 (66)*	1.372 \pm 0.106 (40)
External malformation				
Number of dam with malformed fetus	0	0	0	2 ^S
Malformed fetus/fetus examined	0/123	0/107	0/127	2/91

Values are numbers observed or mean \pm SD in each group.

[#]: One female in the 150 mg/kg b.w. group died at 5 days after dosing.

*: $p < 0.05$ by Scheffe's multiple comparison.

^S: one open eyelid and one hyperphalangia were observed.

Table 2. Effects of QUAT on dam of ICR mice given orally on day 9 of gestation.

Dose (mg/kg b.w.)		0 (control)	50	100	150
N		9	8	10	8
Body weight (g)	initial (day 9 of gestation)	35.0 ± 1.9	34.8 ± 2.3	34.7 ± 1.3	35.5 ± 2.3
	final (day 18 of gestation)	64.5 ± 4.7	63.0 ± 5.3	61.0 ± 4.0	62.3 ± 3.8 (7) [#]
Organ weight					
Liver	(g)	2.971 ± 0.358	2.787 ± 0.336	2.797 ± 0.236	2.787 ± 0.276 (7)
	(g/100gb.w.)	4.598 ± 0.327	4.496 ± 0.242	4.588 ± 0.324	4.606 ± 0.134 (7)
Kidneys	(mg)	465 ± 18	476 ± 50	478 ± 54	474 ± 33 (7)
	(mg/100gb.w.)	724 ± 53	763 ± 50	785 ± 80	767 ± 39 (7)
Spleen	(mg)	150 ± 25	142 ± 28	138 ± 22	145 ± 27 (7)
	(mg/100gb.w.)	232 ± 40	227 ± 36	225 ± 30	235 ± 35 (7)
Thymus	(mg)	26.4 ± 3.7	28.0 ± 9.2	25.6 ± 5.5	27.9 ± 4.9 (7)
	(mg/100gb.w.)	41.2 ± 6.8	42.0 ± 12.7	42.0 ± 8.4	45.7 ± 9.3 (7)
Ovaries	(mg)	20.9 ± 5.1	18.9 ± 5.2	20.8 ± 3.8	19.6 ± 3.9 (7)
	(mg/100gb.w.)	32.7 ± 8.9	29.7 ± 8.4	34.0 ± 5.5	32.8 ± 4.7 (7)
Hematology					
WBC	(x10 ² /μL)	19.3 ± 6.0	26.6 ± 13.1 (7)	21.8 ± 6.9	22.3 ± 8.9 (7)
Lymphocyte	(%)	66.2 ± 7.9	57.4 ± 6.5	62.3 ± 10.5	56.9 ± 8.5 (7)
Neutrocyte	(%)	26.4 ± 6.4	34.7 ± 6.5	31.4 ± 8.6	34.0 ± 9.7 (7)
Eosinocyte	(%)	1.8 ± 1.3	3.0 ± 2.8	2.2 ± 2.3	3.7 ± 2.8 (7)
Monocyte	(%)	5.1 ± 3.1	4.7 ± 1.4	4.1 ± 2.4	5.3 ± 2.7 (7)
Basocyte	(%)	0.4 ± 0.7	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4 (7)
RBC	(x10 ⁴ /μL)	714 ± 53	746 ± 28 (7)	748 ± 30	752 ± 48 (7)
Hb	(g/dL)	12.6 ± 1.0	12.9 ± 0.3 (7)	12.9 ± 0.7	13.2 ± 0.7 (7)
PCV	(%)	39.3 ± 2.4	41.1 ± 1.6 (7)	41.2 ± 1.8	41.8 ± 2.3 (7)
MCV	(fL)	55.1 ± 1.7	55.1 ± 0.8 (7)	55.0 ± 1.5	55.7 ± 2.3 (7)
MCH	(pg)	17.7 ± 1.0	17.3 ± 0.5 (7)	17.3 ± 0.8	17.5 ± 0.9 (7)
MCHC	(g/dL)	32.2 ± 1.1	31.4 ± 0.8 (7)	31.4 ± 0.9	31.5 ± 0.9 (7)
Platelet	(x10 ⁴ /μL)	118.2 ± 17.0	126.2 ± 11.2 (7)	124.0 ± 16.4	124.0 ± 21.6 (7)

Abbreviations: WBC=white blood cell count, RBC=red blood cell count, Hb=concentration of hemoglobin, PCV=packed cell volume, MCV=mean corpuscular volume, MCH=mean corpuscular hemoglobin, MCHC=mean corpuscular hemoglobin concentration

[#]: One dam in the 150mg/kg group died 5 days after dosing.

Values are mean ± SD for numbers of dam in each group, unless otherwise indicated in the brackets.

文 献

- 1) 藤谷知子, 多田幸恵, 高橋 博, 他: 東京都健安研七研究年報, **57**, 389-392, 2006.
- 2) 藤谷知子, 小縣昭夫, 高橋 博, 他: 東京都健安研七研究年報, **58**, 317-321, 2007.

- 3) 藤谷知子, 小縣昭夫, 高橋 博, 他: 東京都健安研七研究年報, **58**, 323-327, 2007.
- 4) 藤谷知子, 大山謙一, 小縣昭夫, 他: 東京都健安研七研究年報, **61**, 363-370, 2010.
- 5) 食品安全委員会「食品の安全性に関する用語集」

Effects of Quaternary Ammonium Sanitizer on Mice Fetus and Dam

Tomoko FUJITANI^a, Ken-ichi OHYAMA^a and Akio OGATA^a

Effects of a widely used quaternary ammonium sanitizer (QUAT), consisting of equal amounts 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 fetuses and dams of ICR mice. Dams were given oral doses of 0 (control), 50, 100 or 150 mg QUAT/kg bodyweight (b.w.) on day 9 of gestation. There were no differences between control and dosed groups in number of implantations, fetal deaths (early and late), number of live fetuses, or mean weight of male or female fetuses/dam. But, mean total fetus weights in the group treated with 100 or 150 mg/kg b.w. were reduced in a dose-dependent manner. The decreases in total fetus weights in male fetuses in the 150 mg/kg group and in female fetuses in the 100 mg/kg group were significant. One open-eyelid and 1 hyperpharangeal fetus were observed in the 150 mg/kg group, but the incidences of these malformations were not significant when compared with controls. There were no differences between the control and dosed groups in maternal body weight, organ weight, and hematology.

Keywords: sanitizer, QUAT, mouse, fetus, dam

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