

カーバメイト化合物の毒性に関する研究

II. m-[[(Dimethylamino) methylene] amino] phenylmethylcarbamate の亜慢性毒性

宮尾 陟・石黒 茂
河野 猪三郎・安田 宜紘

Studies on the Toxicity of Carbamate Compounds

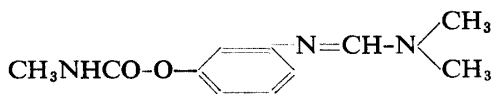
II. Sub-chronic Toxicity of m-[[(Dimethylamino) methylene] amino] phenylmethylcarbamate

Noboru MIYAO, Shigeru ISHIGURO
(Laboratory of Veterinary Pharmacology)
Isaburo KONO and Nobuhiro YASUDA
(Laboratory of Veterinary Pathology)

前報³⁾において置換 phenyl-N-methylcarbamate の置換基が 3-methyl-5-isopropyl である carbamate の亜慢性毒性について報告したが、今回はメタの位置に [[(dimethylamino) methylene] amino] がついた m-置換 phenyl よりなる methylcarbamate の亜慢性毒性の結果について報告する。

材料ならびに方法

1) 供試薬物 今回使用した m-[[(dimethylamino) methylene] amino] phenylmethylcarbamate は分子式 $C_{11}H_{15}N_3O_2$ で、次のような構造のものである。



このものは水にとけにくく、安定性もきわめて悪いが、この塩酸塩 (formetanate と称されている) は水にとけ易く、安定性も強くなる。本試験には formetanate を使用した。経口急性毒性は LD_{50} で、ラットの場合、原体は 24 (19~22) mg/kg 、塩酸塩 20 (19~22) mg/kg 、マウスの場合 18 (15~21) mg/kg とされているものである (4) 参照。

2) 供試動物 Wistar 系ラット、6 週令、投与開始時の体重 ♀ 116~169 g、♂ 139~231 g。投与開始前 1 週間予備飼育した。

3) 飼育条件 1 ケージ (ポリプロピレン製、日本クレア K. K.) 当たり 5 匹収容し、飼料 (日本クレア CE-2) および水は自由に与えた。飼育時の室温 24~30°C。

4) 薬物濃度と供試動物数 本薬物の LD_{50} は上記のごとくされているが、一応経口急性 LD_{50} を求めた結果は、ラットで 27.5 (18.2~41.5) mg/kg 、マウスで 5.6 (4.3~7.2) mg/kg であったので、薬物濃度は次のように定めた。

- I 群 ♂10, ♀10 20 mg/kg 投与
- II 群 ♂10, ♀10 10 mg/kg 投与
- III 群 ♂10, ♀10 5 mg/kg 投与
- IV 群 ♂10, ♀10 対照

5) 薬物の投与方法 formetanate を蒸留水で溶解し、ラットの体重 100 g 当たり 0.2 ml の割合とせるようにしたものを、金属製胃ゾンデ針を用いて、3 カ月間連日胃中に投与した。なお対照には薬液のかわりに蒸留水を連日胃内に注入した。

6) 剖検 前報³⁾と同様に処置した。

7) 血液検査ならびに血漿分析 前報³⁾と同様である。

実験結果ならびに考察

1) 投与開始後の一般状況と死亡状況

I 群では投与 7~8 分後より、II 群では投与 12~15 分後より、小さざみに全身を振せんさせ、自発運動が抑制されて、この状態が 20~40 分間持続した後回復し、この現象は 3 カ月間必ずみられた。III 群ではこのような症状は認められなかった。投与開始 4 週後より、I、II 群の中には、眼縁に出血を認めるものも時にあったが、持続したものではなく、2、3 日後には正常に回復していた。

経時的にみた死亡状況は Table 1 のようで、前報³⁾

Table 1. Weekly cumulative numbers of rats died in the course of the test period

Group	Sex	Weeks after the first administration												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
I	♂	2	3	3	3	4	4	5	5	5	5	5	5	5
	♀	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
II	♂	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
	♀	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
III	♂	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3
	♀	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
IV	♂	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

の場合とちがって、やや♂が感受性が高いような感じを与えている。有機リン剤の場合は性別によって相当差のあるものがあり、たとえば diazinon, EPN, parathion, potasan などの例では、♀の方が感受性が高く、♀に testosterone propionate を投与すると、♂と同様に抵抗性が高まり、逆に去勢すると♂の感受性が増加するといわれている¹⁾。しかし Carbamate 化合物については文献例も少なく、このような事実があるかどうかは不明であり、感受性の差異についての検討もしていないので、♂の方が高いとは断言できない。

2) 体重増加率におよぼす影響

Fig. 1 に毎週 1 回測定した体重の平均値と、投与開始時の体重平均値との割合を示した。対照に比べて投与群の方が、一般に増加率が高く、♂と♀とでは♂の方が増加率が高かった。ただ投与群の間では投与量の低い方が増加率がよい傾向を示している。結論的に前報³⁾の 3-methyl-5-isopropylphenyl のものに比べて、LD₅₀ は大きいにもかかわらず、体重の増加には全く影響を与えていないと考えられる。また♂の方が増加率の高いことは、♂の方が感受性が高いと必ずしもいえないことの、1つのうらづけといえよう。

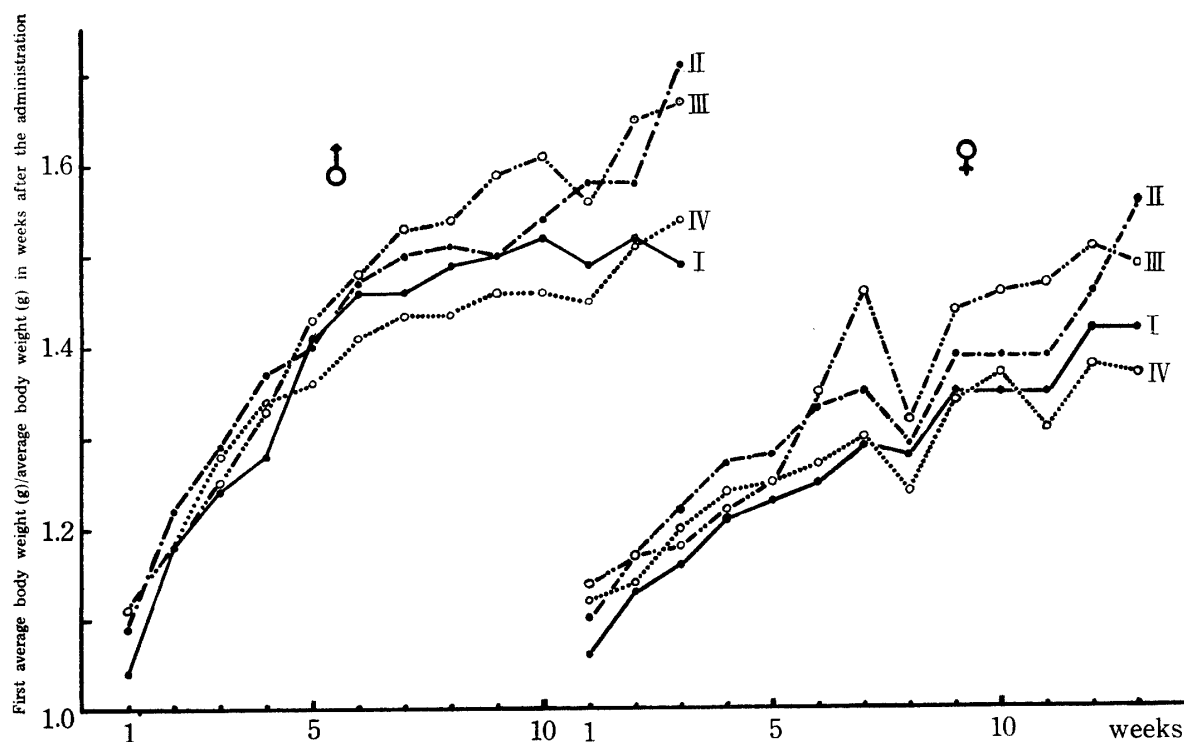


Fig. 1. The rate of body weight increase in each week during the test period.

Table 2. Some blood values in rats sacrificed 3 months after the daily administration of formetanate*

Group	Sex	Number of samples	Erythrocyte count (10 ⁶)	Leukocyte count (10 ³)	Hemoglobin concentration (%)	Hematocrit value (%)
I	♂	5	8.71±1.38	10.2±1.9	78±11	41.3±5.0
	♀	8	7.72±0.44	9.8±3.2	71±9	41.0±2.3
II	♂	7	8.82±0.95	12.0±4.4	79±14	39.5±3.7
	♀	8	8.27±0.69	11.9±5.4	73±8	40.3±1.4
III	♂	7	8.92±0.85	11.2±3.6	79±10	40.0±3.6
	♀	9	8.87±1.12	12.8±2.6	79±12	40.4±2.1
IV	♂	8	7.98±0.63	10.0±4.0	76±17	43.2±4.4
	♀	10	8.15±0.71	10.9±3.2	70±9	39.6±2.0

* Values given are for mean and standard deviation

3) 血液検査結果

Table 2 は赤・白血球数, 血色素量, ヘマトクリット値の結果である。対照 (IV群) と比べて, とくに変化はないようである。

白血球細胞型別百分率 (Table 3) は前報³⁾ に記したと同じ理由で, 全例について示した。好中球の増数を示しているものの中, 病理検索をしたものについて病変を調べてみると, I群♂の No. 35 は気管支周囲炎, カタル性肺炎, ♀の No. 22 は間質性腎炎, II群♂の No. 31, 33 は気管支周囲炎, 腎の硝子滴変性, No. 35 は気管支周囲炎, 肝変性, ♀の No. 11 は気管支周囲炎, No. 15 は腎の充血, 出血, IV群♀の No. 22, 24 は気管支周囲炎が, 病変強度+~++でみられるものであった。これらの薬物との関係については, 病理組織学的検索のところで考察する。

4) 血漿分析結果と脳コリンエステラーゼ

結果は Table 4 のとおりである。GOT, GPT, 尿素-N, タンパクは, とくに対照と比べて変化しないようであり, 後述の病理検索例では, 肝, 腎にある程度の病変を示しているが, これらの生化学的所見に変化を与えるほどではないものと思われる。血糖値については, 前報³⁾ では投与群で明らかに高い値を示したが, 今回は対照よりやや高い値を示すものが多いけれども, 明らかに高いとはいえない結果を示した。前報³⁾ にも記したように, この理由は不明である。血漿のコリンエステラーゼ (ChE) は pseudo ChE, 脳のそれは true ChE と考えられるが, どちらも対照と比べて, やや低い値を示していた。しかしはっきり差があるとはいえない程度である。有機リン剤の場合, pseudo ChE は true ChE に比べて, およそ5倍も感度が低いといわれている²⁾ が, 今回の場合その

傾向は認められなかった。なお 4pH の著しく低い値については, 前報³⁾ に記したとおりである。

5) 臓器重量

Table 5 に殺時の臓器重量を, 殺時の体重との比率で示した。重量比が投与群で増加しているとみられるものは, ♂で甲状腺, 副腎, 精巣であり, 逆に減少しているものは, ♂で肝, 脾, ♀で肺, 卵巣などである。その他は, はっきりした傾向は認められなかった。今回は前報³⁾ とちがって, 卵発育不良といった所見は認められていないが, やはり卵巣の減少傾向は薬物の影響かもしれない。また精巣では間質水腫などの病理所見が得られており, この増加傾向も同様と考えられる。その他の臓器の減少, 増加傾向は♂, ♀に共通してみられるものはなく, とくに薬物が影響しているとは考えられない。

6) 病理組織学的所見

今回は Table 1 にみるとおり, I群7匹, II群5匹, III群4匹, IV群1匹の途中死亡例をだしているが, 試験期間が夏期であったため, 自家融解が著明であり, 1例を除いてはほとんど判定できなかった。僅かに肺の病変, たとえば肺充血, 化膿性肺炎が認められる程度であった。したがって死因は, やはり肺の病変と思われるが, これは対照の1例にもみられるので, 経口投与の際の刺激あるいは誤嚥によるものであろう。死体の発見が速くて比較的よく検索できたII群♂の1例の病変は, 腎の硝子滴変性 (発現強度+), 充血+, 副腎の充血+, 精巣の間質水腫+, 肺の血管壁水腫+, 白血球浸潤+, 気管支周囲炎+, 心の出血+, 甲状腺のコロイド消失+, 濾胞上皮カタル+, 出血+などであり, 殺処分例の病変と共通した所見をみせている。

Table 3. Differential leukocyte count in percentage in rats sacrificed 3 months after the daily administration of formetanate

Group	Sex	No.	Basophil	Eosinophil	Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte
I	♂	34	0	2.5	14.1	82.4	1.0
		35	0	4.9	22.4	70.7	2.0
		41	0	1.0	14.5	84.5	0
		44	0	1.0	4.4	94.6	0
		45	0	0.5	16.8	81.7	1.0
	♀	11	0	1.5	3.5	93.6	1.4
		13	0	0	7.0	93.0	0
		15	0	0.7	3.0	96.0	0.3
		21	0	2.0	5.0	93.0	0
		22	0	0.9	22.7	76.4	0
		23	0	1.5	6.9	91.6	0
		24	0	5.1	17.1	77.8	0
		25	0	0.5	6.5	93.0	0
		II	♂	31	0	1.7	32.1
32	0			1.7	15.8	78.8	3.7
33	0			3.3	38.9	56.9	0.9
34	0			1.9	25.0	72.6	0.5
35	0			5.3	34.6	59.6	0.5
41	0			0.5	10.6	88.5	0.5
45	0			0.5	12.7	85.3	1.5
♀	11		0	0	23.7	76.3	0
	12		0	1.5	4.0	93.0	1.5
	14		0	0	14.8	84.2	1.0
	15		0	1.5	26.0	72.5	0
	21		0	0	8.4	90.1	1.5
	22		0	1.0	5.5	93.5	0
	23		0	3.4	4.2	91.4	1.0
III	♂	31	0	0.5	13.4	86.1	0
		32	0	5.5	5.0	89.5	0
		33	0	1.0	10.9	88.1	0
		34	0	1.0	4.4	93.1	1.5
		41	0	0	12.0	88.0	0
		44	0	0	16.7	83.3	0
		45	0	0	21.0	79.0	0
	♀	11	0	2.0	5.0	91.0	2.0
		12	0	0.5	4.4	95.1	0
		13	0	0	8.9	90.1	1.0
		14	0	1.0	14.5	84.5	0
		15	0	2.5	8.0	89.5	0
		21	0	2.0	6.5	89.0	2.5
		23	0	4.5	10.0	84.5	1.0
IV	♂	24	0	0.9	10.0	89.1	0
		25	0	0	13.9	85.3	0.8
		31	0	10.5	8.0	81.5	1.0
		32	0	2.0	9.0	89.0	0
		33	0	2.3	9.5	87.8	0.4
		34	0	1.4	3.8	94.3	0.5
		35	0	5.5	13.7	80.8	0
	♀	41	0	1.5	13.8	84.7	0
		43	0	1.5	22.0	76.0	0
		44	0	0	13.1	86.9	0
		45	0	4.5	15.9	79.4	0.2
		11	0	2.5	13.4	84.1	0
		12	0	3.0	8.5	86.5	2.0
		13	0	3.4	14.3	80.0	0
♀	14	0	1.0	19.0	80.0	0	
	15	0	2.5	17.5	80.0	0	
	21	0	1.0	12.8	86.2	0	
	22	0	0	22.4	76.6	1.0	
	23	0	1.0	24.6	74.4	0	
	24	0	0	29.9	70.1	0	
	25	0	0	8.0	92.0	0	

Table 4. Some plasma analyses and brain cholinesterase activity in rats sacrificed 3 months after the daily administration of formetanate*

Group	Sex	Number of samples	Plasma						Brain
			GOT**	GPT**	Urea nitrogen (mg/dl)	Glucose~ (mg/dl)	Protein (%)	Cholinesterase (ΔpH)	Cholinesterase~~ (mg/g)
I	♂	5	31.9 ±11.7	12.5 ± 4.2	17.5 ± 2.8	150 ± 19	6.1 ±0.6	0.03 ±0.01	26.7 ± 1.5
	♀	8	29.1 ± 6.4	10.6 ± 4.2	19.2 ± 6.2	163 ± 33	6.9 ±0.3	0.05 ±0.02	24.3 ± 3.5
II	♂	7	29.0 ± 5.9	9.2 ± 3.7	17.1 ± 5.0	191 ± 50	6.6 ±0.8	0.03 ±0.01	22.2 ± 1.8
	♀	8	27.9 ± 7.3	8.9 ± 2.6	20.3 ± 5.7	165 ± 40	6.9 ±0.5	0.07 ±0.03	23.7 ± 2.9
III	♂	7	22.1 ± 8.5	8.4 ± 2.6	16.0 ± 3.9	178 ± 56	7.3 ±0.3	0.04 ±0.02	26.0 ± 2.8
	♀	9	29.6 ± 7.8	9.1 ± 4.1	16.5 ± 3.9	176 ± 58	6.7 ±1.0	0.05 ±0.03	26.9 ± 6.1
IV	♂	9	31.1 ± 6.2	8.9 ± 2.2	18.5 ± 3.6	158 ± 24	6.6 ±1.0	0.07 ±0.02	31.3 ± 6.9
	♀	10	28.6 ± 5.6	11.4 ± 4.4	21.7 ± 5.0	154 ± 40	6.7 ±0.9	0.11 ±0.07	28.7 ± 4.6

* Values given are for mean and standard deviation. ** REITMAN-FRANKEL unit.
 ~ Analyzed with whole blood.
 ~~ Quantity of acetylcholine hydrolyzed at 37°C for 1 hour per gram of brain.

Table 5. The weights of various organs of rats sacrificed 3 months after the daily administration of formetanate

Sex	Group	Number of samples	Body weight when killed (g)	Brain*	Heart	Lung	Liver	Spleen	Kidney	Thyroid gland	Thymus	Adrenal	Testis or Ovary
♂	I	5	264 ± 45	0.649 ±0.108	0.356 ±0.057	0.699 ±0.320	2.790 ±0.274	0.207 ±0.051	0.651 ±0.198	0.007 ±0.001	0.256 ±0.086	0.027 ±0.007	0.770 ±0.222
	II	7	299 ± 31	0.572 ±0.073	0.318 ±0.009	0.570 ±0.181	3.106 ±0.332	0.303 ±0.055	0.614 ±0.047	0.008 ±0.001	0.258 ±0.041	0.025 ±0.007	0.750 ±0.114
	III	7	296 ± 20	0.595 ±0.058	0.307 ±0.030	0.635 ±0.122	3.076 ±0.361	0.315 ±0.078	0.660 ±0.124	0.006 ±0.003	0.284 ±0.070	0.025 ±0.010	0.708 ±0.107
	IV	9	295 ± 41	0.573 ±0.094	0.336 ±0.051	0.688 ±0.169	3.357 ±0.385	0.317 ±0.099	0.637 ±0.073	0.006 ±0.003	0.253 ±0.058	0.018 ±0.006	0.710 ±0.149
♀	I	8	199 ± 10	0.762 ±0.074	0.387 ±0.033	0.489 ±0.070	3.527 ±0.412	0.211 ±0.041	0.679 ±0.091	0.005 ±0.001	0.232 ±0.062	0.028 ±0.008	0.034 ±0.016
	II	8	211 ± 14	0.799 ±0.057	0.389 ±0.018	0.547 ±0.051	3.559 ±0.360	0.224 ±0.026	0.663 ±0.064	0.010 ±0.002	0.270 ±0.079	0.024 ±0.007	0.039 ±0.016
	III	9	219 ± 26	0.777 ±0.079	0.349 ±0.024	0.549 ±0.048	3.151 ±0.257	0.209 ±0.036	0.638 ±0.052	0.008 ±0.001	0.309 ±0.062	0.026 ±0.009	0.038 ±0.018
	IV	10	202 ± 19	0.850 ±0.111	0.370 ±0.036	0.591 ±0.079	3.389 ±0.320	0.219 ±0.022	0.659 ±0.066	0.010 ±0.003	0.228 ±0.055	0.028 ±0.009	0.037 ±0.014

* The weight of organ is expressed as a ratio (%) of organ weight (g) to body weight (g) when killed. Values given are for mean and standard deviation.

Table 6. Histopathological changes in rats sacrificed after the daily administration of formetanate

Group	Number of animals examined	Tissue examined	Findings	Incidence	Average grade
I	7 (♂2, ♀5)	Liver	Nodule of inflammatory cells	3	±~+
			Dissociation	1	+
		Kidney	Interstitial nephritis	3	+~#
			Hyperemia	1	+
		Spleen	Congestion	2	+~#
		Adrenal	Hyperemia and hemorrhage	2	+
		Lung	Peribronchitis	6	+~#
			Desquamation of epithelium	1	#
		Heart	Emphysema	1	+
			Cataral pneumonia	1	#
			Necrosis	1	+
		Thyroid gland	Hemorrhage	1	+
			Production of connective tissue	1	+
		Disappearance of colloid	2	+	
II	8 (♂3, ♀5)	Liver	Nodule of inflammatory cells	1	+
			Degeneration	3	+
		Kidney	Dissociation	2	+
			Hyaline droplets degeneration	4	±~#
		Spleen	Hyperemia	5	+~#
			Hemorrhage	1	#
			Interstitial nephritis	1	+
		Adrenal	Congestion	2	±~+
			Hyperemia	4	+~#
		Testis	Interstitial edema	3	±~#
			Purulent pneumonia	1	#
		Lung	Catarrhal pneumonia	1	±
			Peribronchitis	5	+~#
			Perivascuola cell infiltration	4	+
			Desquamation of epithelium	1	+
			Hemorrhage	1	+
		Heart	Hyperemia	1	+
			Hemorrhage	1	±
		Thyroid gland	Desquamation of epithelium	1	+
Disappearance of colloid	1		±		
III	7 (♂3, ♀4)	Liver	Hepatitis	3	+
			Degeneration	2	±~+
			Swelling of Kupffer cells	1	+
		Kidney	Dissociation	1	+
			Hyperemia	2	+
		Spleen	Congestion	1	+
		Adrenal	Hyperemia	2	+
		Lung	Peribronchitis	5	±~+
			Pneumonia	1	+
		Heart	Necrosis	1	+
			Hyperemia and hemorrhage	6	+
		Thyroid gland	Desquamation of epithelium	1	#
		Thymus	Hyperemia	2	+
IV	6 (♂1, ♀5)	Liver	Nodule of inflametory cells	1	+
			Hepatitis	1	+
		Kidney	Hyperemia	1	#
			Interstitial nephritis	1	#
		Spleen	Congestion	1	±
		Adrenal	Hyperemia	2	+
		Lung	Peribronchitis	2	+
			Coagulation necrosis	1	+
		Heart	Pneumonia	1	+
			Henorrhage	1	+
			Henorrhage of heart muscle	1	+
Thyroid gland	Desquamation of epithelium	1	+		

投与期間生存し、殺処分したラットの病変は Table 6 のとおりである。まず対照のⅣ群にみられる病変では、肝炎は薬物を投与していないので、薬物の影響とは無関係であり、一種の感染症と思われる。腎、副腎の充血は瀕死期のものであり、気管支周囲炎は経口投与の際の一種の刺激によるリンパ組織の反応であろう。次にⅠ群の病変では、肝炎 3 例、腎炎 3 例、気管支周囲炎 6 例がみられるが、これは対照にもみられるので、薬物の作用とは考えられない。肺炎は感染症の病変、脾、副腎の充血、ウツ血は瀕死期のものであり、軽度ではあるが、心筋のエ死は一種の中毒かとも思われるが断定はできない。甲状腺の病変についても同様であり、薬物の影響とも思われるが、対照にも 1 例であるが認められるので、何ともいえない、Ⅱ群の病変についても大体同様であり、一応中毒病変と思われるものは、肝変性 (3 例)、腎の障子滴変性 (4 例) である。Ⅲ群についても肝変性 (2 例) は中毒病変と考えられるが、その他のものはやはり瀕死期の病変であろう。総括的にみて肝変性、腎変性は中毒病変、精巣および甲状腺の病変、心筋のエ死は、中毒病変とも思われるが断定はできず、その他の病変は感染症や瀕死期の病変であって、中毒病変ではないということになる。なお中毒病変とみられる肝、腎の変性はⅠ群よりむしろⅡ、Ⅲ群の方が多傾向を示していることは興味あるところである。

formetanate は前述のように、LD₅₀ がラットで 20 (著者らの結果では 27.5) mg/kg、マウスで 18 (著者らの結果では 5.6) mg/kg であり、前報³⁾ に記した他の phenyl-N-methylcarbamate、および前報³⁾ で試験した 3-methyl-5-isopropyl のものに比べて、毒性は相当大きいことになる。しかし最高濃度のⅠ群をはじめとして、血漿ならびに脳の ChE 活性にやや低下が認められる他、体重増加率をはじめとする諸種の所見に、とくに薬物の影響と思われる変状が見出せなかったことは、生体内運命など不明な点はあるにしても、carbamate 化合物の残留毒性の低いことなどからみて、人畜に対する危険性は少ないものと思われる。

死亡状況その他の所見からみて、formetanate のラットに対する毒性として、20 mg/kg は確実中量、10 mg/kg は中間量、5 mg/kg は最大安全量とはいえないが、安全量に近い量と考えられる。

要 約

m-[(dimethylamino) methylene] amino] phenylmethylcarbamate の 20, 10, 5 mg/kg を、ラットに 3 カ月間連日投与して、その毒性を対照と比較検討した。

1. 10 mg/kg 以上投与の群では、投与後 10 分前後から全身の振せん、自発運動の抑制などがみられ、20~40 分位継続の後回復した。

2. 各群 20 匹 (♂ 10, ♀ 10) のうちⅠ群では♂ 5, ♀ 2, Ⅱ群♂ 3, ♀ 2, Ⅲ群♂ 3, ♀ 1, 対照♂ 1, ♀ 0 匹が途中死亡した。

3. 投与後の成長抑制は認められなかった。

4. 赤・白血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球細胞型別百分率にも、とくに変化は認められなかった。

5. 血漿 GOT, GPT, 尿素-N, タンパクは対照に比べて変化はなかったが、血漿および脳の ChE 活性は対照より、やや低い傾向を示した。

6. 殺後の臓器重量では、対照に比べて増加 (♂ の甲状腺、副腎、精巣)、あるいは減少 (♂ の肝、脾、♀ の肺、卵巣) するものが認められた。

7. 比較的多くみられた病変は、肝変性、肝炎、腎炎、腎変性、気管支周囲炎であるが、このうち中毒病変と考えられるのは肝、腎の変性である。その他薬物と関係するかもしれない病変として精巣の間質水腫、甲状腺のコロイド消失、心筋のエ死などが認められた。

本試験の遂行に当たり、薬物の提供をうけた塩野義製薬 K.K., ならびに本試験に協力された大学院学生堀添宏、有馬弘孝、末川守の諸君、専攻学生豊重光和、町園清和、久保田竹次、清水初子、関屋幸男、竹下修史、載崎章の諸君に深く感謝する次第である。

文 献

- 1) CLARKE, E. G. C. and CLARKE, M. L.: *GARNER's Veterinary Toxicology*, 245, BAILLIÈRE TINDALL & CASSELL (London) (1967)
- 2) CLARKE, E. G. C. and CLARKE, M. L.: *Ibid.*, 256 (1967)
- 3) 宮尾陟・石黒茂・河野猪三郎・安田宜祐: 鹿大農学術報告. **22**, 19-33 (1972)

Résumé

80 Rats were divided into 4 groups and the oral administration of *m*-[[*(dimethylamino)*-methylene]amino]phenylmethylcarbamate was made daily throughout the test period of 3 months. Levels of the drug were 20 *mg/kg* in group I, 10 *mg/kg* in group II, 5 *mg/kg* in group III, and 0 *mg/kg* in group IV, respectively.

1. In rats in group I and II, the tremor of whole body and the suppression of spontaneous movement, though recovered after about 20 to 40 minutes, were observed about 10 minutes after the administration.

2. To date have died 5 males and 2 females in group I, 3 males and 2 females in group II, 3 males and 1 female in group III, and 1 male alone in group IV.

3. No growth-suppression was observed during the test periods.

4. Almost no change was observed in erythrocyte and leukocyte counts, hemoglobin concentration, hematocrit value, and differential leukocyte count in the administered animals.

5. Although between control and administered animals the levels of plasma GOT, GPT, urea nitrogen, and protein hardly changed, the plasma and brain cholinesterase activities were ascertained to be slightly more decreased in administered ones than in control ones.

6. As to the organ weights, in administered animals were observed lighter organs (male thyroid gland, adrenal, and testis) or heavier organs (male liver and spleen, and female lung and ovary) than in control ones.

7. In animals died in the course of or sacrificed after 3 months, histopathologic changes observed comparatively frequently were hepatitis, liver degeneration, nephritis, kidney degeneration, peribronchitis. Of these changes, liver- and kidney-degeneration are considered to be the changes occasioned by the effect of the drug; interstitial edema of testis, disappearance of colloid in thyroid gland, and heart muscle necrosis etc. being doubtful changes.

Explanation of Plate

- Fig. 1. Liver degeneration in the rat in group II.
- Fig. 2. Liver central fatty degeneration in the same rat (High magnification)
- Fig. 3. Nodules of inflammatory cells in the liver of the rat in group II.
- Fig. 4. Heart muscle necrosis in the rat in group I.
- Fig. 5. Hyaline droplets degeneration in the kidney of the rat in group II.
- Fig. 6. Ditto. High magnification.

