

## 7. 器官重量(Table 5, 6)

600 mg/kg群において、雄副腎の相対重量ならびに雌副腎の絶対および相対重量は有意に増加した。なお、同群の雄において、体重増加の抑制に伴い、肝臓の絶対重量の有意な減少および脳相対重量の有意な増加が認められたが、肝臓の相対重量あるいは脳の絶対重量には、対照群と比べて差は認められなかった。回復群においては、各器官の重量に、有意な変化は認められなかった。

## 8. 病理組織学所見(Table 7, 8)

被験物質の投与に起因する変化が、胃、副腎および骨髄に認められた。胃では、600 mg/kg群の生存した雄6匹と雌4匹の全例において、前胃部粘膜に筋層から漿膜に達する深い潰瘍が形成され、粘膜下織には炎症性変化が、また周辺部粘膜には重層扁平上皮の過形成および角化亢進による肥厚が認められた。腺胃部粘膜には、雌雄各1匹にびらんが認められたのみで、前胃部の変化に比べて軽度であった。副腎では、600 mg/kg群において、皮質特に束状帯細胞の空胞化が雌雄各1匹、肥大が雌の2匹に認められた。骨髄では、600 mg/kg群において、顆粒球系造血細胞の軽度な増加が雄の4匹と雌の2匹に認められた。

600 mg/kgでみられた雄1匹と雌4匹の死亡動物においては、投与期間終了後屠殺動物で認められた変化に加えて、諸器官にうっ血性あるいは萎縮性的変化が認められた。さらに、胃の腺胃部粘膜にも壊死、びらん、潰瘍が認められた。雌では十二指腸粘膜上皮の空胞化、盲腸粘膜の充血、腎臓遠位尿管の拡張、副腎皮質細胞の変

性・壊死などの変化を示す例がみられた。回復群においては、投与期間終了後屠殺動物に認められた変化は回復あるいは回復傾向を示し、胃では多くの例で粘膜欠損は認められず、粘膜下織における線維化および粘膜の軽度肥厚のみが認められた。副腎および骨髄では、異常は認められなかった。

## 考察および結論

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンのラットへの反復経口投与において、認められた主な毒性変化は、胃粘膜の障害であった。

10, 40および150 mg/kg群では、被験物質の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

600 mg/kg群においては、流涎、自発運動低下、立毛、腹部膨満などの症状が雌雄に、摂餌量の減少および体重増加の抑制が雄に認められ、各12匹中雄の1匹および雌の4匹は死亡した。生存および死亡動物に共通して、高度の胃障害が認められた。

すなわち、胃の前胃部には剖検で潰瘍の形成および壁の肥厚が認められ、壁の肥厚は病理組織学的には潰瘍の形成に伴う粘膜下織の炎症反応ならびに胃障害に対する反応性増殖と解せられる重層扁平上皮の過形成や角化亢進によるものであった。さらに、死亡動物の胃には、前胃部に加えて腺胃部にも粘膜の壊死、びらん、潰瘍が認められ、胃障害が主な死亡原因であることが確認された。

600 mg/kg群の雌雄あるいはそのいずれかに認められた軽度な貧血所見、好中球の増加および骨髄における顆粒

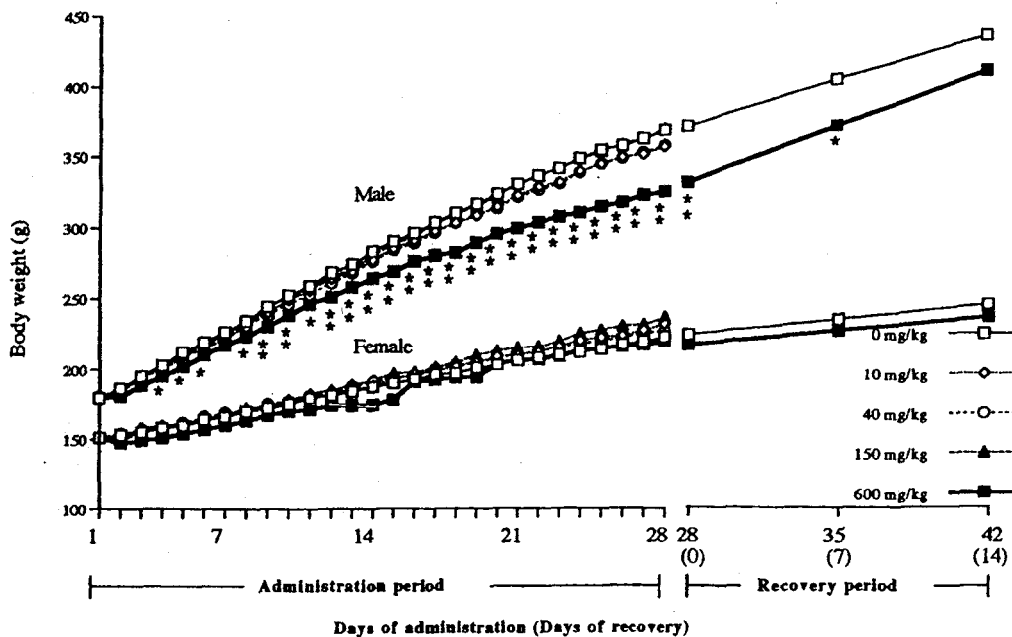


Fig.1 Body weight changes in rats treated with 1,3(aminomethyl)benzene in the 28-day repeat dose oral toxicity test  
Significantly different from control group(\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)

Table 1 Hematology in male rats after the oral administration of 1,3-bis(aminomethyl)benzene for 28 days and a recovery period for 14 days

Dose level(mg/kg)	After administration period					After recovery period	
	0	15	40	150	600	0	600
No. of animals	6	6	6	6	6	6	5
Erythrocyte( $10^6/mm^3$ )	767 ± 38	765 ± 39	764 ± 31	748 ± 50	712 ± 36	807 ± 26	777 ± 20
Hematocrit(%)	43.1 ± 1.5	43.7 ± 1.6	42.9 ± 1.3	41.8 ± 1.5	40.1 ± 1.9*	43.6 ± 1.1	42.3 ± 1.3
Hemoglobin(g/dl)	15.1 ± 0.7	15.2 ± 0.7	15.2 ± 0.5	14.6 ± 0.5	14.1 ± 0.7*	15.4 ± 0.7	14.6 ± 0.5
MCV(fl)	56 ± 1	58 ± 2	56 ± 1	56 ± 2	57 ± 1	54 ± 1	54 ± 2
MCH(pg)	19.6 ± 0.3	19.9 ± 0.7	19.9 ± 0.4	19.6 ± 0.8	19.8 ± 0.5	19.1 ± 0.5	18.8 ± 0.8
MCHC(%)	35.0 ± 0.7	34.8 ± 0.6	35.4 ± 0.8	35.0 ± 0.3	35.1 ± 0.7	35.3 ± 0.7	34.6 ± 0.3
Reticulocyte(%)	39 ± 8	40 ± 4	39 ± 4	53 ± 10**	42 ± 5	32 ± 8	38 ± 8
Leukocyte( $10^3/mm^3$ )	66 ± 9	74 ± 17	67 ± 20	58 ± 23	61 ± 24	77 ± 20	70 ± 16
Differential count(%)							
Lymphocyte	87.0 ± 3.8	86.5 ± 4.5	86.3 ± 2.4	84.8 ± 4.7	73.3 ± 9.0*	88.3 ± 4.1	89.2 ± 4.9
Neutrophil band	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0
segmented	11.7 ± 3.2	11.7 ± 3.7	12.5 ± 2.9	13.7 ± 4.0	25.3 ± 8.9*	9.3 ± 2.8	10.0 ± 5.3
Eosinophil	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.4	1.2 ± 1.2	0.2 ± 0.4
Basophil	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
Monocyte	1.3 ± 1.2	1.7 ± 1.2	0.7 ± 0.8	1.0 ± 1.3	1.2 ± 0.8	1.0 ± 1.1	0.6 ± 0.5
Platelet( $10^4/mm^3$ )	147 ± 9	149 ± 21	134 ± 12	144 ± 13	160 ± 18	142 ± 11	154 ± 22
PT(sec)	13.4 ± 0.2	13.7 ± 0.2	13.6 ± 0.3	13.3 ± 0.3	14.0 ± 0.3**	12.5 ± 0.2	12.7 ± 0.5
APTT(sec)	18.4 ± 1.2	18.7 ± 0.9	17.9 ± 1.0	18.6 ± 1.4	16.8 ± 0.6*	18.1 ± 1.8	18.3 ± 1.5

Values are expressed as Mean ± S.D.  
Significantly different from control group (\*:p<0.05; \*\*:p<0.01)

Table 2 Hematology in female rats after the oral administration of 1,3-bis(aminomethyl)benzene for 28 days and a recovery period for 14 days

Dose level(mg/kg)	After administration period					After recovery period	
	0	15	40	150	600	0	600
No. of animals	6	6	6	6	4	6	4
Erythrocyte( $10^6/mm^3$ )	738 ± 34	751 ± 16	756 ± 40	728 ± 33	723 ± 19	784 ± 19	801 ± 56
Hematocrit(%)	41.4 ± 1.2	41.4 ± 0.9	42.1 ± 1.1	40.6 ± 1.4	39.6 ± 1.3	42.4 ± 1.0	43.8 ± 2.4
Hemoglobin(g/dl)	14.8 ± 0.6	14.8 ± 0.6	15.2 ± 0.5	14.5 ± 0.7	14.2 ± 0.4	15.3 ± 0.5	15.7 ± 0.9
MCV(fl)	56 ± 2	55 ± 0	56 ± 2	56 ± 1	55 ± 2	54 ± 1	55 ± 1
MCH(pg)	20.0 ± 0.6	19.8 ± 0.6	20.1 ± 0.4	19.9 ± 0.3	19.6 ± 0.6	19.5 ± 0.4	19.7 ± 0.5
MCHC(%)	35.6 ± 0.5	35.9 ± 0.8	36.0 ± 0.4	35.6 ± 0.5	35.8 ± 0.3	36.0 ± 0.3	35.9 ± 0.3
Reticulocyte(%)	25 ± 8	30 ± 8	25 ± 3	25 ± 8	27 ± 6	30 ± 5	27 ± 5
Leukocyte( $10^3/mm^3$ )	45 ± 15	41 ± 12	48 ± 15	40 ± 10	69 ± 33	52 ± 7	54 ± 19
Differential count(%)							
Lymphocyte	86.5 ± 5.5	90.3 ± 5.4	90.8 ± 4.0	86.8 ± 5.1	67.8 ± 17.3	92.0 ± 2.2	90.0 ± 2.9
Neutrophil band	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
segmented	11.0 ± 5.0	7.7 ± 3.8	8.0 ± 4.3	11.3 ± 5.2	30.3 ± 18.0	6.8 ± 1.7	8.5 ± 4.1
Eosinophil	1.2 ± 1.0	0.8 ± 0.8	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.5	0.5 ± 1.0	0.8 ± 0.8	0.8 ± 0.5
Basophil	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
Monocyte	1.0 ± 0.6	1.2 ± 1.3	0.7 ± 0.8	1.3 ± 2.0	1.5 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.8 ± 1.5
Platelet( $10^4/mm^3$ )	144 ± 20	145 ± 10	136 ± 9	137 ± 14	163 ± 19	137 ± 12	140 ± 40
PT(sec)	13.1 ± 0.4	12.8 ± 0.3	13.2 ± 0.2	13.5 ± 0.3	13.2 ± 1.1	13.1 ± 0.4	13.3 ± 0.4
APTT(sec)	16.7 ± 1.1	15.8 ± 0.8	15.9 ± 1.1	16.0 ± 0.9	17.1 ± 1.2	16.9 ± 0.9	16.0 ± 0.6

Values are expressed as Mean ± S.D.

Table 3 Blood chemistry in male rats after the oral administration of 1,3-bis(aminomethyl)benzene for 28 days and a recovery period for 14 days

Dose level(mg/kg)	After administration period					After recovery period	
	0	15	40	150	600	0	600
No. of animals	6	6	6	6	6	6	5
GOT(IU/l)	62 ± 13	65 ± 6	62 ± 6	57 ± 5	67 ± 13	61 ± 5	60 ± 7
GPT(IU/l)	29 ± 6	33 ± 8	32 ± 4	28 ± 3	29 ± 8	35 ± 3	32 ± 4
γ-GTP(IU/l)	0.14 ± 0.14	0.35 ± 0.18	0.45 ± 0.52	0.51 ± 0.65	0.42 ± 0.53	0.46 ± 0.34	0.19 ± 0.11
ALP(IU/l)	339 ± 75	372 ± 56	412 ± 65	402 ± 94	297 ± 83	311 ± 63	349 ± 39
T.protein(g/dl)	6.06 ± 0.10	6.11 ± 0.18	5.98 ± 0.12	6.00 ± 0.24	5.74 ± 0.16**	6.36 ± 0.19	6.30 ± 0.05
Albumin(g/dl)	2.95 ± 0.10	2.91 ± 0.17	2.99 ± 0.17	3.00 ± 0.20	2.90 ± 0.14	3.02 ± 0.13	3.10 ± 0.07
A/G ratio	0.95 ± 0.07	0.91 ± 0.11	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.07	1.03 ± 0.12	0.91 ± 0.03	0.97 ± 0.04*
T.cholesterol(mg/dl)	92 ± 24	75 ± 8	68 ± 10	82 ± 16	79 ± 14	80 ± 4	98 ± 7**
Triglyceride(mg/dl)	90 ± 30	67 ± 24	103 ± 59	98 ± 41	64 ± 19	99 ± 19	75 ± 22
Glucose(mg/dl)	143 ± 6	137 ± 20	146 ± 16	149 ± 13	132 ± 21	166 ± 14	157 ± 13
T.bilirubin(mg/dl)	0.35 ± 0.02	0.34 ± 0.06	0.35 ± 0.06	0.36 ± 0.04	0.35 ± 0.05	0.40 ± 0.05	0.41 ± 0.03
Urea nitrogen(mg/dl)	14.0 ± 2.0	14.6 ± 1.4	14.2 ± 1.3	17.3 ± 1.4**	13.9 ± 1.1	18.3 ± 1.8	18.3 ± 1.8
Creatinine(mg/dl)	0.53 ± 0.05	0.55 ± 0.04	0.53 ± 0.06	0.56 ± 0.06	0.54 ± 0.06	0.59 ± 0.07	0.60 ± 0.03
Ca(mg/dl)	10.3 ± 0.4	10.3 ± 0.5	10.2 ± 0.3	10.2 ± 0.3	10.4 ± 0.4	10.0 ± 0.2	10.0 ± 0.3
I. phosphorus(mg/dl)	7.6 ± 0.5	7.7 ± 0.7	7.5 ± 0.5	7.9 ± 0.5	8.5 ± 0.5*	7.4 ± 0.5	7.8 ± 0.4
Na(mEq/l)	140 ± 1	141 ± 1	140 ± 1	141 ± 1	140 ± 1	141 ± 1	140 ± 1
K(mEq/l)	4.54 ± 0.22	4.48 ± 0.12	4.40 ± 0.24	4.31 ± 0.14	4.25 ± 0.16	4.56 ± 0.31	4.71 ± 0.25
Cl(mEq/l)	102 ± 1	103 ± 1	102 ± 2	102 ± 1	103 ± 1	103 ± 1	101 ± 1**

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from control group (\*:p&lt;0.05; \*\*:p&lt;0.01)

Table 4 Blood chemistry in female rats after the oral administration of 1,3-bis(aminomethyl)benzene for 28 days and a recovery period for 14 days

Dose level(mg/kg)	After administration period					After recovery period	
	0	15	40	150	600	0	600
No. of animals	6	6	6	6	4	6	4
GOT(IU/l)	63 ± 3	61 ± 7	61 ± 7	66 ± 2	67 ± 4	59 ± 7	56 ± 4
GPT(IU/l)	30 ± 4	26 ± 5	28 ± 5	28 ± 7	34 ± 8	29 ± 6	29 ± 2
γ-GTP(IU/l)	0.35 ± 0.27	0.31 ± 0.29	0.43 ± 0.34	0.55 ± 0.16	0.31 ± 0.23	0.44 ± 0.37	0.44 ± 0.30
ALP(IU/l)	223 ± 48	278 ± 74	233 ± 78	216 ± 46	231 ± 36	192 ± 29	181 ± 17
T.protein(g/dl)	6.27 ± 0.25	6.44 ± 0.23	6.26 ± 0.26	6.25 ± 0.36	5.73 ± 0.14	6.66 ± 1.29	6.32 ± 0.08
Albumin(g/dl)	3.34 ± 0.16	3.49 ± 0.29	3.29 ± 0.21	3.35 ± 0.26	2.90 ± 0.17	3.46 ± 0.07	3.30 ± 0.13*
A/G ratio	1.14 ± 0.05	1.19 ± 0.15	1.11 ± 0.08	1.16 ± 0.13	1.03 ± 0.09	1.08 ± 0.06	1.10 ± 0.08
T.cholesterol(mg/dl)	86 ± 20	87 ± 6	83 ± 7	71 ± 8	70 ± 15	84 ± 9	77 ± 12
Triglyceride(mg/dl)	30 ± 14	45 ± 17	40 ± 21	36 ± 7	77 ± 20**	54 ± 22	65 ± 19
Glucose(mg/dl)	126 ± 9	134 ± 10	128 ± 21	118 ± 14	103 ± 10	127 ± 11	128 ± 11
T.bilirubin(mg/dl)	0.30 ± 0.04	0.30 ± 0.01	0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.25 ± 0.01	0.39 ± 0.05	0.40 ± 0.05
Urea nitrogen(mg/dl)	19.8 ± 3.2	16.9 ± 1.8	19.4 ± 3.3	19.6 ± 2.1	16.2 ± 1.8	20.0 ± 1.6	20.9 ± 1.3
Creatinine(mg/dl)	0.59 ± 0.09	0.54 ± 0.04	0.57 ± 0.05	0.58 ± 0.03	0.52 ± 0.05	0.61 ± 0.04	0.61 ± 0.04
Ca(mg/dl)	10.2 ± 0.3	10.2 ± 0.3	10.1 ± 0.3	10.1 ± 0.2	10.1 ± 0.1	10.2 ± 0.3	10.0 ± 0.3
I. phosphorus(mg/dl)	7.2 ± 0.6	6.5 ± 0.7	6.7 ± 0.8	6.4 ± 0.6	7.8 ± 0.5	6.2 ± 0.6	5.9 ± 0.6
Na(mEq/l)	140 ± 1	140 ± 1	140 ± 0	140 ± 1	139 ± 1	140 ± 1	139 ± 1
K(mEq/l)	4.31 ± 0.14	4.34 ± 0.21	4.36 ± 0.25	4.27 ± 0.10	4.32 ± 0.15	4.57 ± 0.20	4.78 ± 0.07
Cl(mEq/l)	104 ± 1	104 ± 1	104 ± 1	104 ± 1	104 ± 2	103 ± 1	104 ± 1

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from control group (\*:p&lt;0.05; \*\*:p&lt;0.01)

Table 5 Absolute and relative organ weights in male rats after the oral administration of 1,3-bis(aminomethyl)benzene for 28 days and a recovery period for 14 days

Dose level(mg/kg)	After administration period					After recovery period	
	0	15	40	150	600	0	600
No. of animals	6	6	6	6	6	6	5
Body weight(g)	335 ± 17	328 ± 14	326 ± 13	335 ± 22	285 ± 15**	400 ± 22	377 ± 27
Absolute weight							
Brain(g)	1.98 ± 0.09	1.95 ± 0.06	1.92 ± 0.07	1.91 ± 0.08	1.93 ± 0.07	2.01 ± 0.10	1.94 ± 0.06
Liver(g)	10.00 ± 0.54	9.54 ± 0.86	9.92 ± 0.86	10.03 ± 0.47	8.33 ± 0.44**	11.63 ± 0.99	11.31 ± 0.91
Kidneys(g)	2.53 ± 0.26	2.51 ± 0.10	2.54 ± 0.11	2.49 ± 0.08	2.30 ± 0.24	2.79 ± 0.29	2.61 ± 0.28
Adrenals(mg)	60.7 ± 10.6	52.2 ± 9.9	59.1 ± 10.0	62.0 ± 6.2	67.6 ± 9.6	56.9 ± 9.9	60.6 ± 11.8
Testes(g)	2.99 ± 0.21	2.98 ± 0.16	2.81 ± 0.44	3.06 ± 0.23	2.91 ± 0.20	3.15 ± 0.12	3.29 ± 0.26
Relative weight							
Brain(g%)	0.59 ± 0.03	0.60 ± 0.03	0.59 ± 0.03	0.57 ± 0.04	0.68 ± 0.03**	0.50 ± 0.03	0.52 ± 0.03
Liver(g%)	2.99 ± 0.09	2.91 ± 0.18	3.05 ± 0.20	3.00 ± 0.15	2.92 ± 0.12	2.91 ± 0.11	3.00 ± 0.11
Kidneys(g%)	0.76 ± 0.06	0.77 ± 0.02	0.78 ± 0.04	0.75 ± 0.06	0.80 ± 0.04	0.70 ± 0.06	0.69 ± 0.04
Adrenals(mg%)	18.19 ± 3.52	15.86 ± 2.40	18.23 ± 3.44	18.53 ± 2.01	23.85 ± 4.12*	14.27 ± 2.72	16.09 ± 2.90
Testes(g%)	0.89 ± 0.08	0.91 ± 0.03	0.86 ± 0.14	0.91 ± 0.05	1.02 ± 0.08	0.79 ± 0.06	0.88 ± 0.08

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from control group (\*:p&lt;0.05, \*\*:p&lt;0.01)

Table 6 Absolute and relative organ weights in female rats after the oral administration of 1,3-bis(aminomethyl)benzene for 28 days and a recovery period for 14 days

Dose level(mg/kg)	After administration period					After recovery period	
	0	15	40	150	600	0	600
No. of animals	6	6	6	6	4	6	4
Body weight(g)	204 ± 14	209 ± 18	207 ± 20	212 ± 16	198 ± 17	226 ± 15	215 ± 8
Absolute weight							
Brain(g)	1.83 ± 0.05	1.83 ± 0.05	1.81 ± 0.07	1.82 ± 0.06	1.76 ± 0.05	1.85 ± 0.04	1.82 ± 0.03
Liver(g)	5.88 ± 0.59	6.08 ± 0.60	5.79 ± 0.79	6.00 ± 0.57	6.08 ± 0.16	6.13 ± 0.51	5.92 ± 0.53
Kidneys(g)	1.63 ± 0.10	1.67 ± 0.14	1.69 ± 0.26	1.63 ± 0.06	1.72 ± 0.26	1.65 ± 0.17	1.60 ± 0.07
Adrenals(mg)	61.3 ± 7.0	62.6 ± 6.5	68.9 ± 9.4	70.2 ± 12.1	81.0 ± 15.0*	66.7 ± 10.9	64.3 ± 6.8
Ovaries(mg)	81.5 ± 12.5	77.9 ± 14.7	87.8 ± 12.1	85.6 ± 11.0	88.7 ± 21.5	82.2 ± 15.3	69.9 ± 8.1
Relative weight							
Brain(g%)	0.90 ± 0.06	0.88 ± 0.07	0.88 ± 0.09	0.86 ± 0.04	0.89 ± 0.09	0.82 ± 0.05	0.85 ± 0.02
Liver(g%)	2.88 ± 0.13	2.91 ± 0.18	2.80 ± 0.13	2.82 ± 0.08	3.09 ± 0.20	2.71 ± 0.07	2.75 ± 0.20
Kidneys(g%)	0.80 ± 0.08	0.80 ± 0.04	0.81 ± 0.05	0.77 ± 0.05	0.87 ± 0.11	0.73 ± 0.04	0.75 ± 0.02
Adrenals(mg%)	30.13 ± 3.39	30.05 ± 2.95	33.40 ± 3.65	33.16 ± 5.68	41.02 ± 7.62**	29.54 ± 4.93	29.93 ± 3.08
Ovaries(mg%)	40.0 ± 5.3	37.1 ± 5.1	42.4 ± 3.3	40.3 ± 4.1	45.2 ± 12.8	36.4 ± 7.1	32.6 ± 4.4

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from control group (\*:p&lt;0.05, \*\*:p&lt;0.01)

Table 7 Incidence of histopathological findings in male rats after the oral administration of 1,3-bis(aminomethyl)benzene for 28 days and a recovery period for 14 days

Organ : Findings	Dose level (mg/kg) No. of animals	After administration period					After recovery period	
		0	10	40	150	600	0	600
Heart : Myocardial fibrosis		+ 2	-	-	-	- 1(0)	-	-
Lung : Congestion and edema		+ -	-	-	-	- (1)	-	-
Liver : Congestion		+ 0	-	-	-	0(1)	-	-
Stomach :								
Mucosal necrosis in non-glandular portion		+ 0	0	0	0	0(1)	0	0
Ulceration in non-glandular portion		+++++ 0	0	0	0	6(0)	0	2
Acanthosis with hyperkeratosis in non-glandular portion		+ 0	0	0	0	0(0)	0	1
		++ 0	0	0	0	6(0)	0	4
Submucosal inflammation in non-glandular portion		++ 0	0	0	0	6(0)	0	0
Submucosal fibrosis in non-glandular portion		+++ 0	0	0	0	0(0)	0	5
Erosion/ulceration in glandular portion		+++ 0	0	0	0	1(1)	0	0
Submucosal inflammation in glandular portion		++ 0	0	0	0	0(1)	0	0
Spleen : Atrophy		+ 0	-	-	-	0(1)	-	-
Kidney :								
Congestion		+ 0	-	-	-	0(1)	-	-
Focal tubular basophilic change		+ 2	-	-	-	3(0)	-	-
Focal tubular dilatation with hyaline casts		+ 2	-	-	-	0(0)	-	-
Eosinophilic bodies in proximal tubule		+ 1	-	-	-	0(0)	-	-
Adrenal :								
Congestion		+ 0	0	0	0	0(1)	0	0
Cortical cell vacuolization		+ 0	0	0	0	1(0)	0	0
Bone marrow : Increased granulopiasis		+ 0	0	0	0	4(0)	0	0

+ : Slight ; ++ : Moderate ; +++ : Marked ; - : Not examined

\* : Animal supposed to be killed after a recovery period was found dead during the administration period

No abnormalities detected in the thymus and intestine from animals of control and 600 mg/kg groups.

Table 8 Incidence of histopathological findings in male rats after the oral administration of 1,3-bis(aminomethyl)benzene for 28 days and a recovery period for 14 days

Organ : Findings	Dose level (mg/kg) No. of animals	After administration period					After recovery period	
		0	10	40	150	600	0	600
Thymus : Atrophy		+++ 0	0	0	0	0(4)*	-	-
Liver : Congestion		+ 0	-	-	-	0(4)	-	-
Hepatocellular fatty change		+ 1	-	-	-	1(0)	-	-
Hepatocellular atrophy		+ 0	-	-	-	0(1)	-	-
Stomach :								
Ulceration in non-glandular portion		+++++ 0	0	0	0	4(3)	0	0
Acanthosis with hyperkeratosis in non-glandular portion		+ 0	0	0	0	0(1)	0	3
		++ 0	0	0	0	4(2)	0	1
Submucosal inflammation in non-glandular portion		+++ 0	0	0	0	4(3)	0	0
Submucosal fibrosis in non-glandular portion		+++ 0	0	0	0	0(0)	0	3
Mucosal necrosis in non-glandular and glandular portions		+++ 0	0	0	0	0(1)	0	0
Erosion in glandular portion		+++++ 0	0	0	0	1(3)	0	0
Intestine :								
Epithelial vacuolization of duodenal mucosa		+ 0	-	-	-	0(1)	-	-
Hyperemia of cecal mucosa		+ 0	-	-	-	0(1)	-	-
Spleen : Atrophy		+++ 0	-	-	-	0(4)	-	-
Kidney :								
Congestion		+ 0	-	-	-	0(3)	-	-
Focal tubular basophilic change		+ 3	-	-	-	2(0)	-	-
Distal tubular dilatation		+ 0	-	-	-	0(2)	-	-
Adrenal :								
Congestion		+ 0	0	0	0	0(2)	0	0
Cortical cell degeneration and necrosis		++ 0	0	0	0	0(1)	0	0
Cortical cell vacuolization		+ 0	0	0	0	1(0)	0	0
Hypertrophy of zone fasciculata		+ 0	0	0	0	2(1)	0	0
Bone marrow : Increased granulopiasis		+ 0	0	0	0	2(2)	0	0

+ : Slight ; ++ : Moderate ; +++ : Marked ; - : Not examined

\* : Two animals supposed to be killed after the administration period and two after a recovery period were found dead or killed in extremis during the administration

No abnormalities detected in the heart from animals of control and 600 mg/kg groups.

球系造血細胞の増加傾向、血清総タンパクの減少についても、胃障害に伴う炎症や出血と関連した所見と考えられる。さらに、プロトロンビン時間の延長および活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮についても、血液凝固系に対して一定方向への影響でないものの、肝臓には異常が認められなかったことから、胃における出血や炎症と何らかな関連性を有するものと推察される。

また、一般状態の観察で腹部膨満がみられたが、これと対応する所見として、生存動物では内容物増量による盲腸の拡張が、死亡動物ではガス貯留による胃および腸の拡張が認められた。さらに、死亡動物では十二指腸粘膜に上皮の空胞化および盲腸粘膜に充血を示す例も認められ、消化管全般にわたる影響がうかがわれた。

600 mg/kg群の副腎重量は増加し、病理組織学的には皮質の主に束状帯において細胞の空胞化および肥大が認められた。これはおそらく、胃障害に伴うストレスの影響を反映した変化と推察される。

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンは、眼や皮膚に対し強い刺激性を有する<sup>2)</sup>。したがって、経口投与における消化管、特に胃に対する障害は、本物質の局所刺激性によるものと考えられる。

なお、死亡動物に認められた各器官のうっ血および萎縮性変化については、生存動物には認められていないことから、1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンの直接的な影響を示唆する所見ではないと判断される。

以上の投与期間終了後屠殺動物で認められた変化は、回復期間終了後屠殺動物では回復ないし回復傾向を示し、変化の可逆性が確認された。回復期間終了後屠殺動物の雌で、投与期間終了後屠殺動物では明らかでなかった血清アルブミンの減少が認められたが、これは胃障害の影響が時間的ズレを以て現れたものと推察された。

以上の変化に加えて、600 mg/kg群では、投与期間終了後屠殺動物で尿タンパクおよび血清無機リンの増加が雄に、トリグリセライドの増加が雌に、回復期間終了後屠殺動物で総コレステロールの増加および塩素の減少が雄に認められた。しかし、腎臓や肝臓には病理学的変化は認められず、また、いずれの変化も軽度なものであった。

以上の結果から、1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンのラットへの28日間反復経口投与において発現した主な毒性変化は胃粘膜の障害であった。無影響量は150 mg/kg/dayと推定された。

## 文献

- 1) O.H. Cincinnot, "Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices," 5th ed., American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc., 1986.
- 2) J. Marhold, "Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky," Prague, Avicenum, 1986.

## 連絡先

試験責任者：伊藤義彦  
 試験担当者：山本謙，赤木博，潘陳真真，  
 杉本忠美，小沼敦子  
 (財)畜産生物科学安全研究所  
 〒229 神奈川県相模原市橋本台3-7-11  
 Tel 0427-62-2775 Fax 0427-62-7979

## Correspondence

Authors : Yoshihiko Ito (Study director)  
 Yuzuru Yamamoto, Hiroshi Akagi,  
 Shinshin Hanchin, Tadami Sugimoto,  
 Atuko Konuma  
 Research Institute for Animal Science in Biochemistry  
 and Toxicology  
 Kanagawa, 229, Japan  
 Tel +81-427-62-2775 Fax +81-427-62-7979

# 1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンのラットを用いる経口投与簡易生殖毒性試験

## Preliminary Reproduction Toxicity Screening Test of 1,3-Bis(aminomethyl)benzene by Oral Administration in Rats

### 要約

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンの50, 150および450 mg/kgをSD系(Crj:CD(SD))のラットの交配前2週間および交配期間の2週間を通じて経口投与し、さらに雄では交配期間終了後20日間、雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育3日まで連続投与し、親動物の反復投与毒性および生殖能ならびに児動物の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

#### 1. 反復投与毒性

150 mg/kg群の雄1例および450 mg/kg群の雄3例、雌1例が死亡した。被験物質投与による症状として、150 mg/kg群の雄および450 mg/kg群の雌雄で流涎、鼻音、不整呼吸、腹部膨満および鼻分泌物が認められた。体重および摂餌量では、450 mg/kg群の雌雄で体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。

病理学検査では、被験物質投与の直接作用によると考えられる胃の前胃潰瘍、角化亢進を伴った扁平上皮増生等、胃に対する諸変化が450 mg/kg群の雌雄に認められた。なお、雌雄とも生殖器官系に被験物質投与に起因すると考えられる所見は観察されなかった。

#### 2. 生殖発生毒性

交尾能、受胎能および性周期に被験物質投与の影響は認められなかった。また、分娩状態にも異常は観察されなかった。新生児の外表検査には、異常は認められず、体重にも群間差は認められなかった。死亡児および哺育4日の剖検では、被験物質投与によると考えられる異常所見は観察されなかった。

以上の結果から、本試験条件下における1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンの親動物に対する無影響量(NOEL)は雄では50 mg/kg/day、雌では150 mg/kg/dayと判断された。生殖能および次世代児に対する影響はともに450 mg/kg/day投与によっても認められず、無影響量は450 mg/kg/dayと判断された。

### 方法

#### 1. 被験物質

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼン[三菱瓦斯化学(株)製造(東京)、純度99.8 wt%, Lot No. 81001]は無色の液体であり、使用時まで直射日光を避け、冷暗所に保管した。本ロットは、投与期間中安定であったことを確認した。

被験物質は、局方精製水(共栄製薬(株)製造)に溶解し、5, 15および45 mg/mLの濃度になるよう各群の投与液を調製した。調製後は、使用時まで遮光・室温条件下で保管した。投与液中の被験物質は、1および60 mg/mLの濃度の場合、調製後室温保存で8日間安定であることを確認した。

投与液の濃度および均一性の分析は、調製開始時に調製した各群のバッチから無作為にサンプルを抽出し実施した。その結果、表示濃度に対する誤差が-0.8から+6.9%の範囲であり、基準範囲内(±10%以内)であった。したがって、使用した投与液にはほぼ所定量の1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンが含有されていたことが確認された。

#### 2. 使用動物および飼育条件

試験には、日本チャールス・リバー(株)(神奈川)から購入した生後8週齢のSprague-Dawley[Crj:CD(SD), SPF]系雌雄ラットを使用した。購入した動物は7日間検疫・馴化飼育した後、一般状態に異常が認められなかったものを10週齢で群分けして試験に用いた。群分け時の体重は、雄で354~399 g、雌で216~247 gの範囲であった。

動物は、温度 $24 \pm 2$  °C、湿度 $55 \pm 10$  %、換気回数15回/時間、照度150~300 lux、照明時間12時間(午前7時点灯、午後7時消灯)に設定されたバリアシステムの飼育室でアルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージに1匹ずつ収容し飼育した。妊娠18日以降の母動物は哺育4日までアルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージに哺育トレイおよび巣作り材料(CareFRESH™, Absorption corporation 製造)を入れて飼育した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)製造のNMF固型飼料(放射線滅菌飼料)を使用し、飼育期間中自由に摂取させた。飲水は、水道水を自由に摂取させた。

#### 3. 群分け

動物は投与開始日の体重をもとに層別化し、無作為抽出法により1群当たり12匹を振り分けた。

#### 4. 投与量、群構成、投与期間および投与方法

先に実施した「1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンのラットを用いる28日間の反復投与毒性試験」<sup>1)</sup>では600 mg/kg群で流涎、自発運動量の低下、立毛、腹部膨満などの投与後症状が雌雄に、摂餌量の減少および体重の増加抑制が雄に認められ、12例中雄で1例、雌で4例が

死亡している。また、同群で胃の前胃部粘膜に潰瘍および角化亢進を伴う上皮の過形成、骨髄に顆粒球形造血細胞の増加、副腎に皮質細胞の肥大・空胞化および盲腸の拡張が雌雄に認められた。これらの結果をもとに、28日間の反復投与毒性試験と同用量、すなわち0, 10, 40, 150および600 mg/kgで実施した予備試験「1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンのラットを用いる経口投与簡易生殖毒性試験-2週間投与予備試験」では、600 mg/kg群の雄で6例中2例、雌で1例が死亡し、投与後症状として雌雄に流涎等が認められた。他に同群の雄で体重増加抑制、雌雄で副腎重量の高値が認められた。

従って、本試験においては600 mg/kg/dayでは雌雄に死亡動物が認められたこと、加えて投与期間が予備試験の3倍以上に延長されることを考慮して高用量を450 mg/kg/dayに設定し、以下公比3で除し、150および50 mg/kg/dayとした。

投与量は、体重100 g当り1 mLとし、交配前および交配期間中の雌雄では、個体別に測定した最新体重に基づいて算出を行った。また、妊娠期間および哺育期間中の雌は、妊娠0, 7, 14, 21および哺育0日に測定した個体別体重に基づいて算出を行った。胃ゾンデを用いて毎日1回(7日/週)強制経口投与した。対照群には局方精製水のみを同様に投与した。

雄の投与期間は、交配前14日間と交配期間14日間および交配期間終了後20日間の連続48日間とした。雌の投与期間は、交配前14日間と交配期間中(最長5日間)ならびに交尾成立雌の妊娠期間を通じて分娩後の哺育3日まで(41~45日間)とした。なお、交尾成立後分娩しなかった雌は妊娠25日の解剖前日までの40日間とした。

## 5. 観察および検査

### 1) 一般状態

雌雄とも、全例について試験期間中毎日観察した。

### 2) 体重

雄では、投与1(投与開始日)、8, 15, 22, 29, 36, 43および49日(剖検日)に測定し、投与1から43日までの体重増加量を算出した。雌では、投与1(投与開始日)、8および15日に測定し、投与1から15日までの体重増加量を算出した。交尾成立後の雌は、妊娠0, 7, 14および21日に、分娩した雌は哺育0および4日に測定し、それぞれ妊娠0から21日および哺育0から4日までの体重増加量を算出した。

### 3) 摂餌量

雄では、投与1(投与開始日)、8, 15, 22, 29, 36, 43および48日(剖検前日)に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの間の摂餌量を求め平均1日摂餌量を算出するとともに投与1から15日および投与22から48日までの累積摂餌量を算出した。雌では、投与1(投与開始日)、8および15日に、交尾しなかった雌はそれ以降の投与29, 36, 43および48日(剖検前日)に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め平均

1日摂餌量を算出するとともに投与1から15日までの累積摂餌量を算出した。また、交尾成立の雌は妊娠0, 7, 14および21日に、分娩した雌は哺育0および4日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの間の摂餌量を求め平均1日摂餌量を算出するとともにそれぞれ妊娠0から21日および哺育0から4日までの累積摂餌量を算出した。なお、交配期間中の摂餌量は測定しなかった。

### 4) 交配

交配前14日間の性周期観察を行った雌を同群内の雄のケージに入れ1対1で最長5日間毎晩同居させた。翌朝、陰垢中の精子確認をもって交尾が成立したとし、その日を妊娠0日とした。性周期観察は交尾成立日まで行い、発情期から次の発情期までの間の日数を性周期日数として平均性周期を算出した。また、性周期観察期間中の異常性周期(4または5日以外の性周期)発現率[(異常性周期を示す雌動物数/観察雌動物数)×100]を算出した。交配結果から、各群について交尾率[(交尾動物数/同居動物数)×100]を算出した。

### 5) 自然分娩時および新生児の観察

妊娠動物は全例を自然分娩させた。分娩の確認は午前9時から10時に行い、この時間帯に分娩が完了していることを確認した個体および分娩を開始した個体については分娩完了まで待って、その日を哺育0日とした。午前10時を過ぎて分娩が完了した個体については、翌日を哺育0日とした。分娩を確認した全例について妊娠期間(哺育0日の年月日から妊娠0日の年月日を減じた日数)、受胎率[(受胎動物数/交尾動物数)×100]、出産率[(生児出産雌数/妊娠雌数)×100]、着床率[(着床痕数/妊娠黄体数)×100]、分娩率[(総出産児数/着床痕数)×100]、出生率[(出生児数/総出産児数)×100]を算出した。妊娠25日の午前9時までに分娩のみられない動物は病理解剖した。母動物は哺育4日に病理解剖した。

新生児は哺育0日に出生児数(生存児+死亡児)を調べ、性別を判定するとともに外表異常の有無を調べた。また、哺育0および4日に雌雄個体別の体重を測定し、1腹の雌雄別平均体重を算出した。

哺育4日の児重量を測定後に新生児全例をエーテル麻酔により安楽死させ、主要器官の肉眼観察を行った。なお、哺育期間中の死亡児についてはブアン氏液に固定し、主要器官の肉眼観察を行った。また、新生児の4日の生存率[(哺育4日生児数/出生児数)×100]を求めた。

### 6) 病理学検査

#### a) 剖検および器官重量

##### ① 死亡動物

死亡動物は発見後直ちに解剖した。主要器官の肉眼的観察を行った後、胸腺、胃、副腎、卵巣、子宮および陰を10 vol%中性緩衝ホルマリン液に、精巣および精巣上体はブアン氏液に1日固定した後、10 vol%中性緩衝ホルマリン液に固定した。また、一部の動物で変化が認められた器官・組織として鼻腔、肺、肝臓、脾臓、小腸、



大腸および精囊を10 vol%中性緩衝ホルマリン液に固定した。

## ② 雄動物

48日間投与した翌日、エーテル麻酔下で放血安楽死させた。主要器官の肉眼的観察を行った後、胸腺、副腎、精巢および精巢上体重量を測定し器官重量・体重比(相対重量)を算出した。また、全動物の胸腺、胃、副腎、精囊、前立腺および一部の動物で肉眼所見の変化が認められた器官・組織として肺、腎臓および皮膚を10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。なお、精巢および精巢上体はブアン氏液で1日固定した後、10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

## ③ 自然分娩した雌

哺育4日にエーテル麻酔下で放血安楽死させた。主要器官の肉眼的観察を行った後、胸腺および副腎重量を測定し、相対重量を算出した。卵巣、子宮、膈および肉眼所見で変化が認められた器官・組織として肺、脾臓、肝臓、腎臓および皮膚を10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。また、剖検時に黄体数および着床痕数を調べた。

## ④ 自然分娩の認められない雌

妊娠25日に、エーテル麻酔下で放血安楽死させた。器官・組織の肉眼的観察を行った後、胸腺、胃、副腎、卵巣、子宮および膈を10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

## b) 病理組織学検査

### ① 死亡動物

150 mg/kg群の雄1例、450 mg/kg群の雄3例および雌1例の胸腺、胃、副腎、卵巣、子宮、膈、精巢および精巢上体について実施した。加えて、異常病変部組織が認められた動物の脾臓、鼻腔、小腸、大腸、精囊、肝臓および肺についても実施した。

### ② 妊娠を成立させた雄

対照群および450 mg/kg群のそれぞれ12および9例で胸腺、胃、副腎、精巢および精巢上体について実施した。胸腺、胃および副腎については、被験物質投与の影響が疑われたため50および150 mg/kg群の全例(12および11例)でも実施した。

加えて、異常病変部組織が認められた動物の腎臓、肺および皮膚についても実施した。

### ③ 自然分娩した雌

対照群および450 mg/kg群の各11例で胸腺、胃、副腎および卵巣について実施した。胸腺、胃および副腎については、被験物質投与の影響が疑われたため50および150 mg/kg群の全例(各12例)についても実施した。加えて、異常病変部組織が認められた動物の肝臓、肺、腎臓、皮膚および脾臓についても実施した。

### ④ 妊娠を成立させなかった雄

450 mg/kg群の1例で胸腺、胃、副腎、精巢、精巢上体、精囊および前立腺について実施した。

## 6. 統計解析

体重、摂餌量、黄体数、着床痕数、出産児数、死産児

数、性比、平均性周期、妊娠期間、着床率、分娩率、出生率、外表異常発現率、新生児の4日の生存率、器官重量および相対重量については多重比較検定<sup>2,4)</sup>を行った。

出産率、交尾率および受胎率については $\chi^2$ 検定<sup>5,6)</sup>を用いた。異常性周期発現率および病理学検査の所見の発生率については、Fisherの直接確率検定法<sup>6)</sup>を用いて検定した。なお、哺育期間中の新生児に関する成績は1母体当りの平均を1標本とした。有意水準は5および1%の両側検定で実施した。

## 結果

### 1. 反復投与毒性

#### 1) 死亡および一般状態

死亡例が、雄では150 mg/kg群で投与38日に1例、450 mg/kg群で投与31、38および39日に各1例、雌では450 mg/kg群で妊娠2日に1例認められた。

被験物質投与後の主な一般状態の変化として、流涎が雌雄の150および450 mg/kg群で用量に依存して認められた。すなわち、雄の150 mg/kg群で観察された流涎は、投与5~6週には少数例、投与7週には約半数例で、投与直後から発現し投与後30分には消失する一過性の変化であった。雄の450 mg/kg群では投与1週に約半数例、投与2週以降にはほぼ全例で認められ、投与1週では投与直後から発現し投与後30分には消失したものの、投与回数が増すとともに流涎の消失までの時間は延長し、投与期間後半には投与後90~180分でも継続して認められていた。雌の150 mg/kg群では妊娠2日に1例のみに認められ、同群の雄と同様に一過性の変化であった。雌の450 mg/kg群では交配前、交配期間および妊娠前期には複数例、妊娠中期から後期へと移行するにつれて発現匹数は少数例に減少し、分娩後の哺育期間では1例のみに認められた。なお、雌の450 mg/kg群で観察された流涎は、妊娠期間では投与直後から発現し投与後60分でも継続している動物が少数例で認められた。一方、他の期間では、いずれの動物も投与直後から発現し投与後30分には消失する一過性の変化であった。

さらに、被験物質投与に関連した変化と考えられる所見として、鼻音、不整呼吸、腹部膨満および鼻分泌物が150および450 mg/kg群の雌雄で観察された。また、主に死亡動物で眼瞼下垂、削瘦、腹臥位、被毛の汚れ、蒼白、立毛および体温低下が観察された。これらは全身状態の悪化に起因した変化と考えられ、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

その他、自然発生性と考えられる所見として眼分泌物が対照群の雄で1例、脱毛が150 mg/kg群の雌および450 mg/kg群の雌雄でそれぞれ1例に認められた。

#### 2) 体重(Fig. 1, 2)

雄では、450 mg/kg群で投与8日以降すべての測定日が対照群に比べ有意な低値を示し、投与期間中の体重増加量も有意な低値を示した。

雌では、450 mg/kg群で妊娠14および21日の体重が

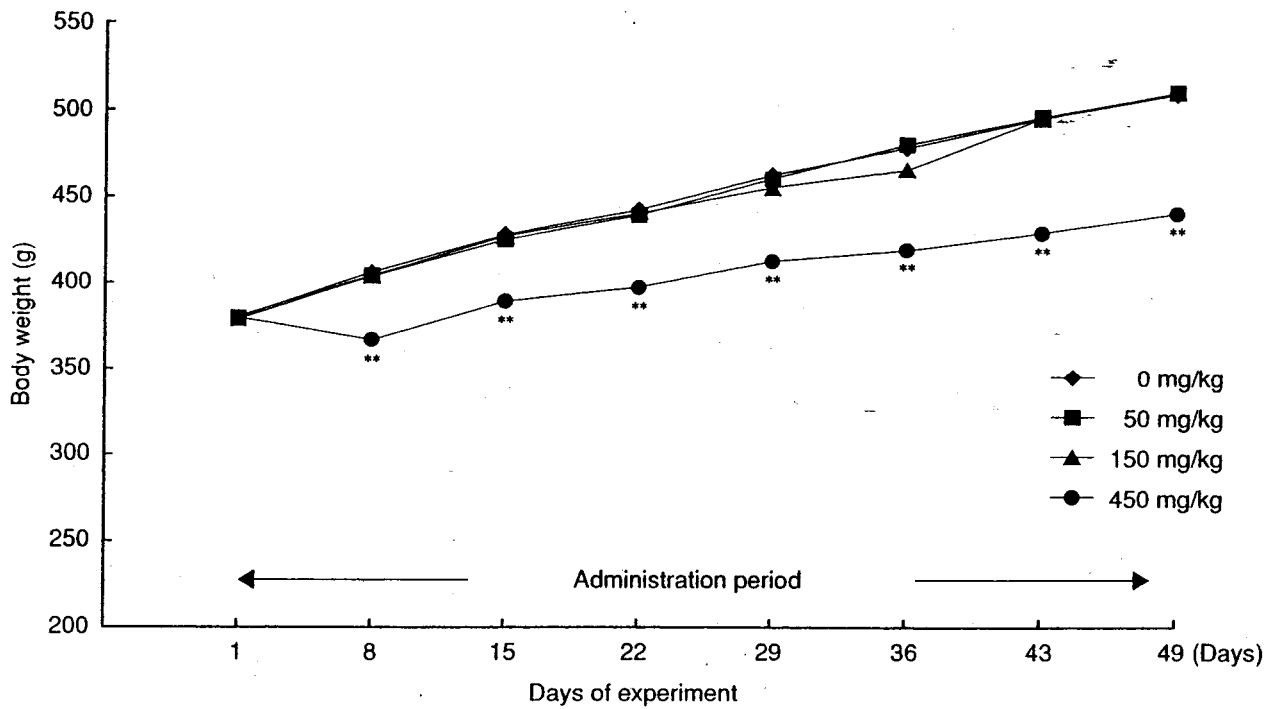


Fig. 1 Body weight change of male rats treated orally with 1,3-bis(aminomethyl)benzene in the preliminary reproduction toxicity screening test  
Significant difference from control group; \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.01$

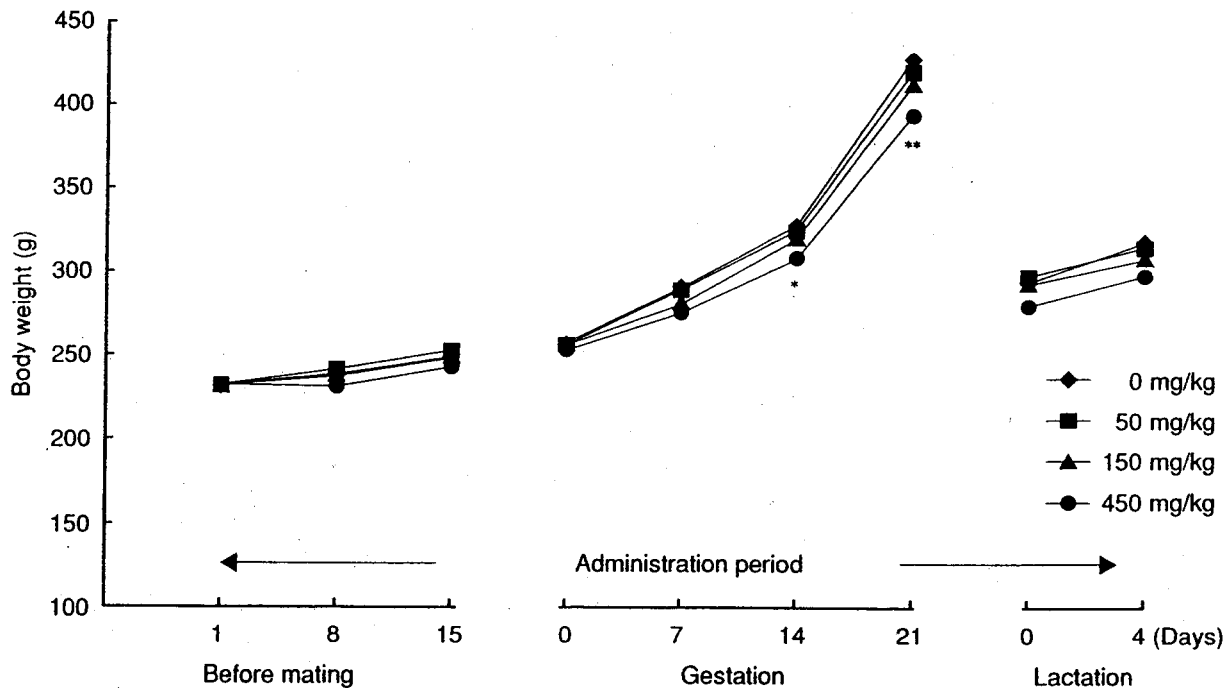


Fig. 2 Body weight change of female rats treated orally with 1,3-bis(aminomethyl)benzene in the preliminary reproduction toxicity screening test  
Significant difference from control group; \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.01$

対照群に比べ有意な低値を示し、妊娠期間中の体重増加量も有意な低値を示した。

3) 摂餌量 (Fig. 3, 4)

雄では、450 mg/kg 群で投与1から8日、29から36日および43から48日の平均1日摂餌量が対照群に比べ有

意な低値を示し、投与1から15日の累積摂餌量も有意な低値を示した。

雌では、450 mg/kg 群で交配前の投与1から8日の平均1日摂餌量が対照群に比べ有意な低値を示し、投与1から15日の累積摂餌量も有意な低値を示した。

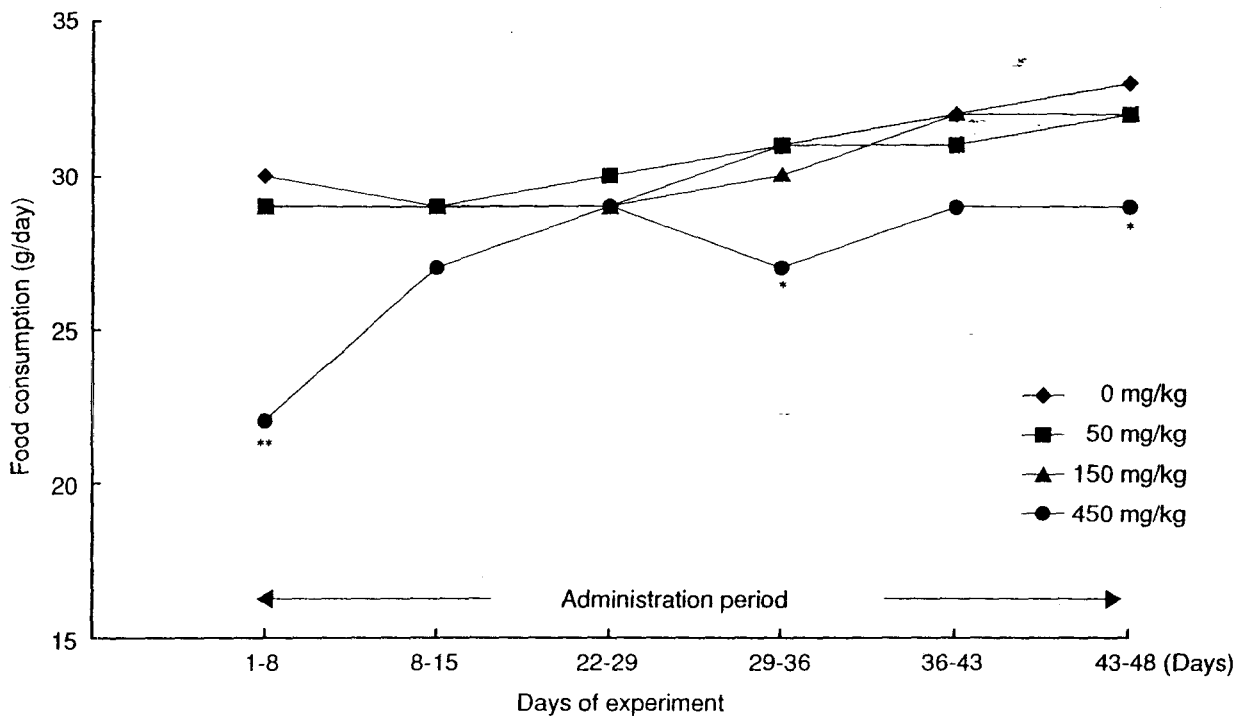


Fig. 3 Food consumption of male rats treated orally with 1,3-bis (aminomethyl) benzene in the preliminary reproduction toxicity screening test  
Significant difference from control group; \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.01$

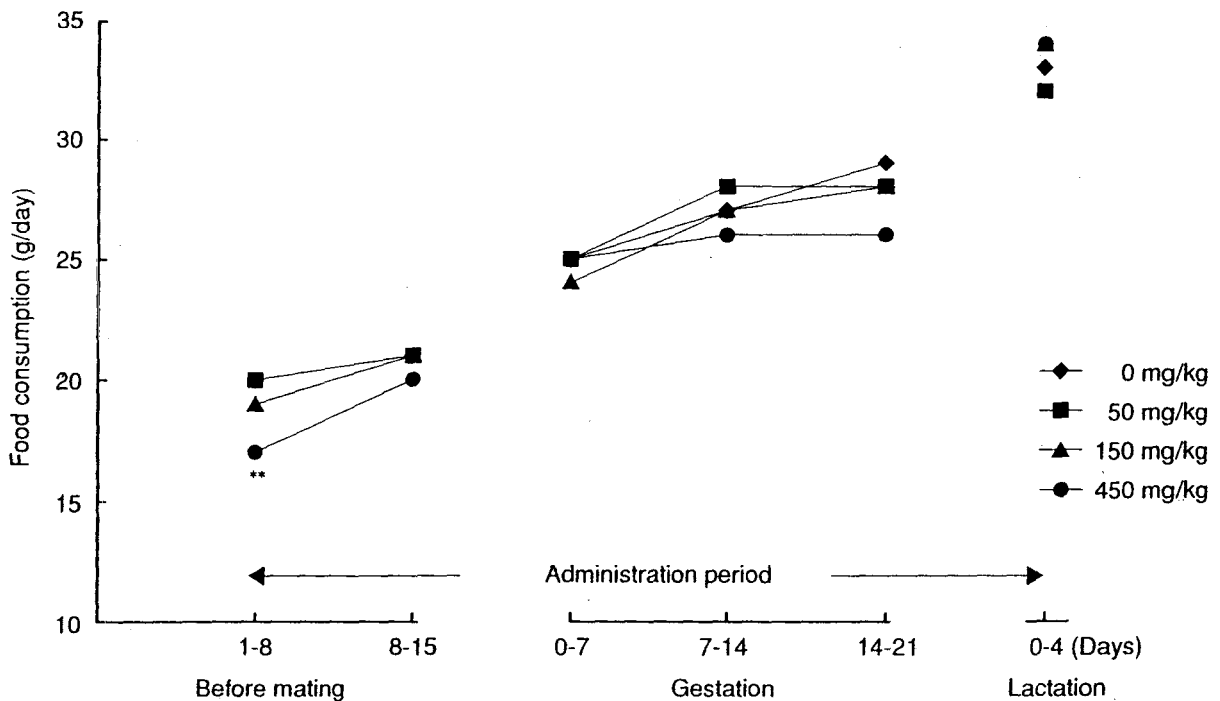


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with 1,3-bis (aminomethyl) benzene in the preliminary reproduction toxicity screening test  
Significant difference from control group; \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.01$

4) 器官重量 (Table 1)

雄では、対照群に比べ450 mg/kg群で胸腺の実重量が有意な低値、副腎の実重量および相対重量、精巣の相対重量が有意な高値を示した。また、同群で統計学的な有意差は認められていないが、胸腺の相対重量が低値を示

した。

雌では、対照群に比べ450 mg/kg群で胸腺の実重量が有意な低値、副腎の相対重量が有意な高値を示した。また、同群で統計学的な有意差は認められていないが、胸腺の相対重量が低値、副腎の実重量が高値を示した。