ポリエチレンテレフタレート樹脂の 安全性に関する研究 (第1報)

ラットでの経口投与による急性および亜急性 (3 か月) 毒性試験

(昭和 53 年 4 月 5 日受理)

大 高 忠 彦* 三 好 幸 二*
古 米 陽 子* 仲 吉 洋*

Safety Evaluation of Polyethylene Terephthalate Resins (I)

Studies on the Acute and Subacute (3 Months) Toxicities
by the Oral Administration in Rats

Tadahiko OTAKA, Koji MIYOSHI, Yoko KOMAI
and Hiroshi NAKAYOSHI

(Nomura Research Institute: 1600 Kajiwara, Kamakura, Kanagawa)

Acute and subacute (3 months) toxicities of chloroform extracts of polyethylene terephthalate (PET) resins catalyzed by titanium or germanium were studied in rats by the oral administration. The following results were obtained.

1) By the single oral administration, the PET-extracts did not show any toxic signs during 7 days even at the largest dose of technical permittance, 10 g/kg.

2) By the oral administration (PET-Ti: 5, 30, 180 and 400 mg/kg/day, PET-Ge: 5, 30 and 180 mg/kg/day) for 3 months, no remarkable changes were observed in general behavior, body weight, food intake, serum biochemical and hematological findings, urinalysis and organ weights.

It is concluded that chloroform extracts from PET resins do not have any toxic effect on rats under the experimental conditions.

(Received April 5, 1978)

緒 言

ポリエチレンテレフタレート (PET) 樹脂は従来から、繊維、フィルムなどとして幅広く使用されてきた。最近、欧米では炭酸飲料用容器として、また国内でも食品用などの容器包装および器具の分野で用途が開発され、今後ますますこの方面での利用が拡大していく方向にある。

PET 樹脂は、その組成 および加工上の見地から食品衛生上安全性の高いものと考えられ、既に米国の FDA は PET の飲料用容器としての使用を認可している。しかしながら、最近における食品衛生に対する社会的関心の高まりを背景として、PET 樹脂を原料とする製品に

ついてもよりいっそう厳しくその食品衛生上の安全性を検討し、確認する必要性が指摘されてきた。

既に PET 樹脂そのものを飼料と混合し、ラットに与えた毒性試験がある¹⁾が、本研究ではボトル用 PET 樹脂のクロロホルム抽出物についてラットを用い、強制経口投与による急性および3か月間の亜急性毒性試験を行い、若干の知見を得たので報告する。

実験材料および方法

1. 試料

異なった製法により製造した2種類の PET 樹脂 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[\text{OOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOCH}_2\text{CH}_2]_n-\text{OH}$ を使用した。すなわちテレフタル酸とエチレングリコールからチタン化合物を重合触媒とし、直接重合したもの

* 野村総合研究所: 鎌倉市梶原 1600

(PET-Ti) と、ジメチルテレフタレートとエチレングリコールからゲルマニウム化合物を重合触媒とし、エステル交換させ縮重合させたもの (PET-Ge) である。

抽出方法としては、食品または食品疑似溶媒によるのが最も好ましいが、抽出量が極めて少ないため、本実験ではクロロホルム抽出という過酷な抽出方法を用いた。

PET 樹脂のペレットからのクロロホルム抽出率は約 1.1% であり、その組成は低分子量体が大部分であるが、その他にモノマーとして原 PET 樹脂基準でジメチルテレフタレート、エチレングリコールおよびテレフタル酸が 0.3~2.2 ppm, 4~13 ppm および 4~14 ppm それぞれ存在し、また触媒金属のチタンおよびゲルマニウムがクロロホルム抽出物基準で 2.2 および 14.4 ppm 認められる。

クロロホルム抽出物は白色無臭の粉末で水にはほとんど不溶である。試験に当たっては乳鉢でよく粉碎した検体の必要量を 0.4% CMC 溶液に懸濁させ使用した。

2. 使用動物

急性毒性試験では 5 週令 (体重雄 105~123 g, 雌 85~102 g) の Sprague-Dawley 系ラット (静岡県実験動物農業協同組合より購入) を 1 晩絶食させ、1 群雌雄各 10 匹として試験に供した。亜急性毒性試験では 5 週令 (体重雄 124~138 g, 雌 105~120 g) の同系ラット 1 群雌雄各 10 匹を使用した。

動物は室温 $24 \pm 1^\circ$, 湿度 $55 \pm 5\%$, 1 日 12 時間照明の飼育室で、金網ケージに 2 匹ずつ入れて飼育した。なお予備飼育を 1 週間行った後本試験に供した。飼料 (オリエンタル酵母 (株) 製 MF) および水 (水道水) は自由に摂取させた。

3. 投与方法、投与量および投与期間

1) 急性毒性

投与可能な最大量 10 g/kg, すなわち 20% 懸濁液を体重 100 g 当たり 5 ml の割合で金属製胃ゾンデを用い 1 回強制経口投与した。対照群として 0.4% CMC 溶液を投与した。

2) 亜急性毒性

投与量は PET-Ge について 5, 30, 180 mg/kg/day の

3 用量, PET-Ti についてはさらに 400 mg/kg/day を加え 4 用量とし、1 日 1 回金属製胃ゾンデにより検体の懸濁液を 90 日間連続経口投与した。別に対照群として 0.4% CMC 溶液を同様に経口投与した。投与量は全群とも体重 100 g 当たり 0.5 ml とした。

投与量の決定は次のような基準に基づき行った。

(1) 将来, PET が炭酸飲料類の容器に使用された場合でも、最低投与量がヒト推定摂取量に対し 100 倍以上であること。

(2) 米国 FDA の定める食品疑似溶媒での長期溶出試験では最大溶出量は 5 ppm 以下だったが、PET 容器から食品への低分子量体の溶出量を最高の場合でも 10 ppm とする。

(3) 液体食品を PET 容器から日本人が摂取する量を推定すると 1 人当たり

イ) 現在および極く近い将来を含めて平均 70 ml/day

ロ) 将来, 炭酸飲料などを含めて平均 200 ml/day

ハ) 食品単品 (しょう油の場合) の平均摂取量を 30 ml/day

(4) 人の平均体重を 50 kg とみなす。

以上の仮定と、本実験で設定した用量とを比べ、安全率を計算すると Table 1 のとおりとなり、最低投与水準でも 125 倍の率となる。

4. 観察方法

1) 急性毒性

投与直後から 6 時間継続観察し、その後 7 日間にわたって、動物の生死の状況、一般症状ならびに体重変動の観察を行い、投与 7 日目に解剖し主要臓器について肉眼的観察を行った。

2) 亜急性毒性

検体投与期間中は、毎日一般症状を観察し体重および摂餌量は週 1 回測定した。

血液学検査は、検体投与終了時に眼窩静脈叢より採血し、赤血球数 (RBC) および白血球数 (WBC) (東亜マイクロセルカウンター), ヘマトクリット値 (Ht) (毛細管遠心法), 血色素量 (Hb) (シアノメトヘモグロビン法) および型別白血球百分率 (Wright—Giemsa 染色法) を測

Table 1. Presumable Safety Factors in Each Dose Level Used in the Experiment

Dose (mg/kg/day)	Concentration (%) ^{a)}	Factor ^{b)} in the case of soy sauce	Factor ^{b)} for the present	Factor ^{b)} for the future (including soft drinks)
0	0	—	—	—
5	0.1	833	357	125
30	0.6	5,000	2,140	750
180	3.6	30,000	12,860	4,500
400	8.0	66,667	28,571	10,000

^{a)} Volume administered was 0.5 ml/100 g.

^{b)} Dose used/The presumed intake (mg/kg/day) in a man

定した。

血清生化学検査は下記の項目について、検体投与終了翌日の剖検時に24時間絶食させたラットの大腿動脈よりエーテル麻酔下で採血し、室温に1時間放置後、遠心分離 (3000 rpm, 15 min) して得られた血清を用いた。トランスアミナーゼ (GOT と GPT, Reitman—Frankel 変法), アルカリフォスファターゼ (ALP, Kind—King 変法), 乳酸脱水素酵素 (LDH, ピルビン酸ヒドラジン発色法), 総タンパク (ビウレット法), アルブミン (BCG 法), 総コレステロール (Lieberman—Burchard 法), 尿素窒素 (Urea-N, ウレアーゼ・インドフェノール法), ナトリウムイオン, カリウムイオン (炎光分析法) および塩素イオン (比色法) を測定した。

尿検査は、投与終了時に腹部圧迫により強制排尿させ、尿検査用試験紙 (日本エムス (株) 製 Labstix) を使用して、pH, タンパク, 糖, ケトン体および潜血を測定した。

24時間絶食させたラットの大腿動脈よりエーテル麻酔下で放血致死させた後解剖し、諸臓器の肉眼的観察を行い、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、脾、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、子宮および卵巣について湿重量を測定した。上記諸臓器ならびに眼球、胃、脾、十二指腸、回腸、直腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精囊、皮膚および骨髄についてホルマリン固定後、ヘマト

キシリン—エオジン染色 (骨髄は Giemsa 染色) を施し、病理組織学的検索を行った。

5. 検定方法

平均値の差の有意差検定に当たっては、95%信頼度で等分散の場合 Student の方法²⁾, 不等分散の場合 Aspine—Welch の方法³⁾ により行った。

実験結果

1. 急性毒性

投与可能な最大量である 10 g/kg の PET-Ti 投与群で雌雄とも投与翌日から実験期間中わずかな体重増加抑制がみられたが、PET-Ti および PET-Ge 投与群とも死亡例はなく、外観、便の状態、挙動ならびに肉眼的剖検所見に異常はみられなかった。

2. 亜急性毒性

1) 一般症状

投与期間中、全投与群において死亡例はなく、また自発運動およびその他の一般症状にも異常を認めなかった。

2) 体重および摂餌量

Fig. 1 に示すように、雄の PET-Ti 30 および 180 mg/kg 群で投与4週頃から対照群に比し、やや増加傾向がみられた。一方、PET-Ge 投与群でわずかな体重増加抑制傾向がみられたが、投与終了まで順調な体重増加を示した。

Fig. 1. Average body weight change in rats administered PET-Ti (A) or PET-Ge (B) orally for 90 days

Fig. 2. Average food intake change in rats administered PET-Ti (A) or PET-Ge (B) orally for 90 days

Fig. 2 に示すように、雄の PET-Ti 180 mg/kg 群に摂餌量の増加傾向がみられた。その他の群には摂餌量に顕著な変動はみられなかった。

3) 血液検査

Table 2 に示すように、対照群に比し有意の差として、PET-Ti 投与群の雄の 30 および 180 mg/kg 群のヘモグロビン値の減少、5 および 180 mg/kg 群の単球の減少、400 mg/kg 群の好酸性球の増加、雌の 30 および 400 mg/kg 群の赤血球数の増加、5 および 30 mg/kg 群のヘマトクリット値の減少、400 mg/kg 群の単球の減少、PET-Ge 投与群の雄の 30 および 180 mg/kg 群の赤血球数の増加、5 mg/kg 群の好中球の減少、30 および 180 mg/kg 群の単球の減少、雌の 180 mg/kg 群の赤血球数の増加、投与各群のヘマトクリット値の減少がそれぞれ認められた。

以上の変化には投与量との相関は認められなかった。

4) 血清生化学検査

Table 3 に示すように、対照群と比し有意の差として、PET-Ti 投与群の雄の 5 mg/kg 群の LDH 活性の減少、180 mg/kg 群のアルブミン値の減少、投与各群の塩素イオン値の増加、雌の 5 および 30 mg/kg 群の総タンパク量の増加、5 mg/kg 群の総コレステロール値の増加、30 および 400 mg/kg 群の血糖値の増加、400 mg/kg 群のナトリウムイオン値の増加および A/G 比の減少、30 mg/kg 群の尿素窒素値の減少、180 および 400 mg/kg 群の塩素イオン値の減少、PET-Ge 投与群の雄の 180 mg/kg 群の血糖値の減少、30 および 180 mg/kg

群のナトリウムイオン値の増加、投与各群の塩素イオン値の増加、雌の 30 および 180 mg/kg 群の A/G 比および塩素イオン値の減少、総コレステロール値の増加、投与各群のナトリウムイオン値および総タンパク量の増加、180 mg/kg 群のカリウムイオン値および LDH 活性の減少ならびに増加がそれぞれ認められた。これらのうち投与量と相関した変動傾向を示したのは PET-Ge 投与群の雄の血糖値、雌のナトリウムイオンおよび塩素イオン値であった。

5) 尿検査

pH, タンパク, 糖, ケトン体ならびに潜血のいずれの検査結果にも対照群と比し特筆すべき変動はみられなかった。

6) 剖検および臓器重量

(1) 剖検所見

対照群ならびに検体投与各群とも内景および外景に特筆すべき異常はみられなかった。

(2) 臓器重量

Table 4-1~2 に示すように、PET-Ti 投与群で湿重量、相対重量がともに対照群に比し有意の変動を認めた臓器は、雄では下垂体、雌では胸腺、脾であった。すなわち雄の投与各群で下垂体に増加がみられたが、投与量との相関は認められなかった。雌では 400 mg/kg 群の胸腺および 5 mg/kg 群の脾にそれぞれ減少がみられた。また湿重量で有意の変動として、雄の 400 mg/kg 群の副腎に減少がみられ、相対重量では 180 mg/kg 群の前立腺、雌の 30 mg/kg 群の肺、5 mg/kg 群の副腎、さ

Table 2. Hematological Findings in Rats Administered PET-Ti or PET-Ge Orally for 90 Days

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	Ht (%)	Hb (g/dl)	Differentiation of leucocyte (%)			
							Lympho.	Neut.	Mono.	Eosi.
Male	Control	—	814 ± 94	98 ± 18	47.3 ± 1.4	16.9 ± 0.5	87.4 ± 3.3	10.6 ± 2.8	1.4 ± 1.0	0.7 ± 0.5
	PET-Ti	5	821 ± 104	86 ± 12	47.5 ± 1.7	16.6 ± 0.7	87.9 ± 3.8	10.4 ± 3.5	0.7 ± 0.3 ^{a)}	1.1 ± 0.8
		30	775 ± 44	91 ± 16	46.3 ± 1.3	16.4 ± 0.5 ^{a)}	87.6 ± 2.5	10.7 ± 2.5	0.9 ± 0.6	0.9 ± 0.5
	PET-Ge	180	766 ± 64	89 ± 17	46.3 ± 1.3	16.3 ± 0.6 ^{a)}	89.5 ± 4.2	9.1 ± 3.9	0.7 ± 0.2 ^{a)}	0.8 ± 0.3
		400	792 ± 99	94 ± 19	47.6 ± 0.8	17.3 ± 0.8	86.2 ± 4.8	11.9 ± 4.5	0.8 ± 0.4	1.2 ± 0.8 ^{a)}
		5	797 ± 111	91 ± 15	47.1 ± 1.6	17.1 ± 0.7	89.4 ± 2.1	8.7 ± 2.1 ^{a)}	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.7
		30	935 ± 127 ^{a)}	89 ± 16	47.2 ± 1.4	17.2 ± 0.4	87.0 ± 4.0	11.5 ± 3.9	0.7 ± 0.3 ^{a)}	0.9 ± 0.5
		180	878 ± 55 ^{a)}	93 ± 18	48.1 ± 2.1	16.9 ± 0.6	87.2 ± 3.5	11.3 ± 3.5	0.7 ± 0.2 ^{a)}	1.0 ± 0.4
Female	Control	—	740 ± 46	79 ± 20	45.2 ± 1.1	16.0 ± 0.7	87.0 ± 4.4	11.0 ± 4.1	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.6
	PET-Ti	5	752 ± 35	80 ± 18	43.7 ± 1.2 ^{b)}	16.0 ± 0.5	89.1 ± 3.7	9.5 ± 3.8	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.3
		30	794 ± 22 ^{b)}	88 ± 11	43.7 ± 1.5 ^{b)}	16.1 ± 0.8	89.5 ± 2.7	8.5 ± 2.2	1.1 ± 0.7	1.0 ± 0.6
	PET-Ge	180	780 ± 73	87 ± 16	44.0 ± 2.4	16.2 ± 1.1	87.0 ± 3.7	11.6 ± 3.4	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.3
		400	798 ± 45 ^{b)}	87 ± 12	44.4 ± 1.8	16.2 ± 0.8	87.9 ± 4.3	10.7 ± 3.9	0.6 ± 0.2 ^{a)}	0.9 ± 0.5
		5	747 ± 40	79 ± 17	42.0 ± 2.4 ^{b)}	15.6 ± 0.9	88.4 ± 5.7	10.0 ± 5.7	0.8 ± 0.5	0.9 ± 0.5
		30	767 ± 48	74 ± 12	42.9 ± 1.2 ^{b)}	15.8 ± 0.7	88.0 ± 3.2	10.2 ± 2.8	0.8 ± 0.5	1.1 ± 0.6
		180	822 ± 32 ^{b)}	76 ± 13	44.1 ± 1.6 ^{a)}	16.3 ± 0.6	86.5 ± 3.4	11.6 ± 3.5	0.8 ± 0.5	1.2 ± 0.7

The values were expressed as mean ± S.D; ten animals per group.

^{a)} $p < 0.05$, ^{b)} $p < 0.01$, Significant difference from control

Table 3. Serum Biochemical Findings in Rats Administered PET-Ti or PET-Ge Orally for 90 Days

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	GOT (KU)	GPT (KU)	ALP (KAU)	LDH (OWU)	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	Total cholesterol (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
Male	Control	—	117.4±29.1	34.3±14.6	9.0±1.9	177±48	6.5±0.4	4.9±0.2	1.51±0.23	49±14	155±13	14.0±1.3	137±2	5.3±0.5	104±1
	PET-Ti	5	107.5±17.2	30.6±7.0	10.6±2.6	143±34 ^{a)}	6.7±0.2	5.0±0.2	1.52±0.18	54±10	145±17	14.8±1.9	136±2	5.3±0.3	105±2 ^{a)}
		30	111.8±20.5	34.2±12.4	8.7±1.6	165±29	6.6±0.2	5.0±0.2	1.60±0.30	50±9	146±14	13.5±0.9	137±1	5.3±0.3	105±2 ^{b)}
		180	106.9±14.2	30.2±11.5	10.7±3.6	148±44	6.6±0.3	4.7±0.1 ^{a)}	1.38±0.19	47±6	146±16	14.0±1.7	138±2	5.4±0.4	107±2 ^{b)}
	PET-Ge	400	113.0±19.2	30.3±9.1	9.3±1.4	161±45	6.5±0.2	5.0±0.2	1.58±0.20	53±16	159±16	14.9±1.2	138±2	5.4±0.7	105±1 ^{b)}
		5	115.5±32.8	28.7±4.3	10.3±3.1	153±57	6.6±0.3	5.0±0.2	1.56±0.29	51±18	146±13	13.5±1.2	138±2	5.4±0.3	105±1 ^{b)}
		30	108.6±16.9	36.8±13.8	10.0±2.2	167±30	6.5±0.3	5.0±0.3	1.60±0.23	52±11	148±25	13.2±1.2	139±1 ^{b)}	5.1±0.4	107±2 ^{b)}
		180	116.5±24.7	36.9±14.1	9.0±1.2	147±63	6.5±0.1	4.9±0.2	1.49±0.17	48±8	127±9 ^{b)}	13.7±2.1	140±1 ^{b)}	5.1±0.3	107±1 ^{b)}
Female	Control	—	102.5±24.7	27.8±3.1	6.3±1.7	155±40	6.6±0.2	4.9±0.2	1.47±0.18	60±12	133±23	14.3±1.8	137±2	5.2±0.3	108±2
	PET-Ti	5	96.8±7.4	30.1±6.3	5.2±1.6	186±59	6.9±0.2 ^{a)}	5.0±0.1	1.37±0.16	72±13 ^{a)}	148±16	14.5±2.1	138±2	5.3±0.6	107±1
		30	91.4±9.8	26.5±3.0	6.0±2.7	164±40	6.9±0.4 ^{a)}	4.9±0.1	1.35±0.25	65±11	156±16 ^{a)}	12.4±1.4 ^{b)}	137±2	5.3±0.4	106±2
		180	102.8±18.5	30.9±12.3	5.5±1.0	196±69	6.6±0.2	5.0±0.2	1.55±0.21	67±10	142±14	14.1±2.2	137±1	5.3±0.4	104±2 ^{a)}
	PET-Ge	400	95.5±13.0	29.3±4.8	6.0±1.1	177±71	6.9±0.3	4.9±0.2	1.33±0.17 ^{b)}	67±16	149±16 ^{a)}	15.1±1.4	140±3 ^{b)}	5.3±0.4	105±1 ^{b)}
		5	96.4±17.8	27.3±4.5	5.7±1.4	175±66	6.9±0.3 ^{b)}	4.9±0.2	1.35±0.24	68±18	150±23	14.8±2.2	140±3 ^{b)}	5.0±0.4	107±2
		30	88.8±18.8	26.3±5.1	7.3±2.7	148±71	7.0±0.4 ^{a)}	4.9±0.2	1.27±0.17 ^{a)}	71±15 ^{a)}	148±16	14.4±2.1	141±2 ^{b)}	5.3±0.1	106±2 ^{a)}
		180	105.0±10.3	30.5±7.8	6.6±1.5	198±37 ^{a)}	6.9±0.3 ^{a)}	4.9±0.1	1.32±0.16 ^{a)}	69±11 ^{a)}	139±18	15.0±2.3	142±2 ^{b)}	4.8±0.5 ^{a)}	106±2 ^{a)}

The values were expressed as mean±S.D; ten animals per group.

a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, Significant difference from control

Table 4-1. Organ Weights in Male Rats Administered PET-Ti or PET-Ge Orally for 90 Days

Com- pound	Dose (mg/kg)	Final B.W. (g)	Brain (g)	Pitui- tary (mg)	Thyroid (mg)	Thymus (mg)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Kidneys (g)	Ad- renals (mg)	Testes (g)	Epi- didymis (g)	Pros- tate (mg)	Car- cass (g)
Absolute	Control	—	499±54	9.4±1.7	21.0±8.1	290±78	1.62±0.27	1.30±0.14	12.65±1.57	783±152	2.96±0.28	65.5±10.4	3.28±0.32	1.31±0.12	723±220	373±46
	PET-Ti	5	493±51	11.8±1.5 ^{b)}	19.0±6.7	279±71	1.64±0.23	1.28±0.12	12.83±2.92	831±112	2.97±0.31	59.3±12.0	3.31±0.14	1.27±0.06	734±277	373±33
		30	513±33	12.5±3.0 ^{b)}	21.6±7.7	306±56	1.64±0.14	1.39±0.13	13.12±1.84	830±82	3.09±0.32	61.0±11.9	3.48±0.34	1.40±0.15	724±178	386±24
		180	519±54	11.8±2.7 ^{a)}	23.2±6.6	310±64	1.64±0.19	1.42±0.17	12.86±1.75	854±200	3.10±0.26	64.7±10.7	3.42±0.19	1.31±0.11	604±110	390±39
		400	491±52	10.7±1.4 ^{a)}	20.8±8.4	284±52	1.78±0.48	1.30±0.15	12.34±1.91	754±156	2.87±0.31	56.8±7.4 ^{a)}	3.25±0.22	1.32±0.14	626±141	376±54
	PET-Ge	5	492±38	10.9±2.0 ^{a)}	19.6±4.8	303±88	1.53±0.16	1.31±0.14	12.12±1.58	733±156	2.94±0.30	60.7±9.8	3.31±0.26	1.27±0.11	627±104	369±31
Relative		30	487±52	11.1±1.9 ^{a)}	21.6±5.9	278±58	1.63±0.21	1.34±0.24	12.07±2.11	806±72	3.00±0.41	63.1±10.2	3.26±0.32	1.31±0.07	563±128 ^{a)}	366±40
		180	491±56	11.7±2.7 ^{a)}	23.0±4.9	272±72	1.63±0.28	1.30±0.19	11.63±1.70	768±140	3.03±0.40	59.7±8.0	3.46±0.23	1.40±0.12	640±110	369±43
	Control	—		1.90±0.39 ^{b)}	4.24±1.61	57.8±13.8	0.325±0.040	0.261±0.013	2.53±0.16	158±26	0.595±0.046	13.3±2.8	0.662±0.081	0.265±0.029	144±38	74.7±2.0
	PET-Ti	5		2.41±0.35 ^{b)}	3.91±1.50	56.5±13.4	0.332±0.034	0.261±0.024	2.59±0.46	168±13	0.602±0.041	12.0±2.1	0.678±0.076	0.260±0.032	149±54	75.9±4.5
		30		2.46±0.70 ^{a)}	4.24±1.62	59.8±12.3	0.321±0.025	0.270±0.018	2.55±0.21	162±16	0.601±0.042	11.8±2.0	0.678±0.057	0.272±0.022	142±38	75.1±1.8
		180		2.29±0.52 ^{a)}	4.45±1.07	59.6±10.9	0.318±0.034	0.275±0.033	2.48±0.18	163±27	0.600±0.047	12.5±1.9	0.665±0.085	0.252±0.016	117±20	75.2±1.4
PET-Ge		400		2.19±0.28 ^{a)}	4.25±1.61	57.9±8.9	0.361±0.077	0.264±0.018	2.50±0.17	153±22	0.586±0.054	11.6±1.6	0.666±0.055	0.270±0.025	128±25	76.6±6.8
		5		2.21±0.37 ^{a)}	3.97±0.82	61.4±16.6	0.312±0.024	0.267±0.026	2.46±0.16	148±27	0.598±0.048	12.4±2.3	0.674±0.053	0.260±0.023	127±18	75.0±2.1
		30		2.29±0.38 ^{a)}	4.51±1.47	57.2±11.0	0.336±0.037	0.275±0.030	2.47±0.19	167±17	0.618±0.056	13.0±1.7	0.675±0.088	0.272±0.031	118±32	75.4±4.6
		180		2.38±0.51 ^{a)}	4.74±1.18	55.0±11.2	0.332±0.050	0.265±0.022	2.37±0.21 ^{a)}	156±14	0.618±0.038	12.3±1.9	0.709±0.062	0.287±0.033	131±24	75.2±2.2

The values were expressed as mean±S.D.; ten animals per group.

^{a)} $p < 0.05$, ^{b)} $p < 0.01$, Significant difference from control

Table 4-2. Organ Weights in Female Rats Administered PET-Ti or PET-Ge Orally for 90 Days

Compound	Dose (mg/kg)	Final B.W. (g)	Brain (g)	Pituitary (mg)	Thyroid (mg)	Thymus (mg)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	Ovaries (mg)	Uterus (mg)	Carcass (g)
Absolute	Control	291±35	1.86±0.12	14.6±3.5	18.0±5.3	266±40	1.22±0.15	0.82±0.09	6.81±1.09	522±63	1.70±0.19	73.7±13.8	104.2±30.7	452±95	219±25
	PET-Ti	289±21	1.82±0.07	13.5±3.0	21.6±7.5	249±47	1.22±0.12	0.86±0.09	7.22±0.92	448±52 ^{b)}	1.71±0.17	66.2±6.1	91.1±27.5	470±118	214±13
	30	303±31	1.80±0.12	15.8±2.3	16.0±3.0	263±49	1.17±0.08	0.87±0.10	7.13±1.10	492±48	1.80±0.12	75.8±9.2	100.7±18.3	510±128	228±31
	180	303±18	1.86±0.11	13.3±3.5	16.4±5.1	275±51	1.28±0.16	0.87±0.06	7.13±1.05	543±38	1.90±0.36	73.0±6.8	88.6±15.8	487±102	224±11
	400	299±24	1.91±0.11	15.2±3.7	18.0±3.0	225±43 ^{a)}	1.42±0.36	0.86±0.08	7.25±0.83	491±61	1.78±0.18	71.4±10.8	98.1±17.4	447±67	221±15
	PET-Ge	289±28	1.87±0.09	14.6±2.3	14.8±3.7	236±59	1.19±0.08	0.83±0.08	6.97±1.05	528±57	1.74±0.10	74.8±14.9	95.0±20.1	481±104	217±25
Relative	30	290±24	1.89±0.08	14.0±3.7	15.2±3.8	237±37	1.20±0.18	0.87±0.09	6.92±0.37	498±41	1.78±0.12	71.2±10.6	95.9±9.7	478±94	213±19
	180	282±31	1.92±0.14	13.6±3.5	16.0±4.5	264±58	1.23±0.11	0.79±0.07	6.46±0.35	508±75	1.62±0.19	72.4±10.4	96.9±15.1	481±111	209±22
	Control		0.644±0.069	4.99±1.01	6.33±2.14	92.1±16.4	0.419±0.025	0.281±0.020	2.33±0.20	181±25	0.587±0.045	25.3±3.1	35.9±10.5	157±38	75.1±1.4
	PET-Ti	5	0.633±0.066	4.68±0.97	7.50±2.53	86.4±14.6	0.424±0.037	0.299±0.025	2.51±0.41	155±15 ^{b)}	0.593±0.037	23.0±2.4 ^{a)}	31.4±8.3	163±41	74.4±2.0
	30	0.597±0.058	5.26±0.89	5.33±1.15	5.33±1.15	87.7±19.0	0.389±0.030	0.288±0.030	2.35±0.24	164±20	0.596±0.036	25.4±4.7	33.9±8.4	172±54	75.2±3.4
	180	0.615±0.048	4.40±1.18	5.38±1.47	5.38±1.47	90.3±11.9	0.425±0.056	0.289±0.022	2.36±0.33	180±13	0.628±0.117	24.2±2.6	29.2±4.7 ^{a)}	162±41	74.1±2.8
PET-Ge	400	0.642±0.058	5.12±1.41	6.05±1.10	5.14±1.28	75.4±14.1	0.481±0.148	0.288±0.017	2.42±0.16	164±17	0.596±0.055	23.9±3.4	33.0±6.6	150±24	74.1±3.4
	5	0.652±0.055	5.06±0.74	5.14±1.28	5.14±1.28	80.9±15.0	0.413±0.024	0.286±0.022	2.41±0.21	183±15	0.604±0.032	26.0±4.9	32.9±5.9	168±39	75.0±2.4
	30	0.655±0.039	4.90±1.44	5.32±1.53	5.32±1.53	81.4±8.8	0.418±0.074	0.301±0.033	2.40±0.14	173±20	0.614±0.040	24.8±4.3	33.3±4.4	167±41	73.7±1.6 ^{a)}
	180	0.688±0.062	4.89±1.40	5.66±1.44	5.66±1.44	92.9±11.5	0.443±0.067	0.280±0.013	2.31±0.13	180±20	0.579±0.060	25.9±4.0	34.5±4.9	170±32	74.1±1.5

The values were expressed as mean±S.D; ten animals per group.

^{a)} $p < 0.05$, ^{b)} $p < 0.01$, Significant difference from control

Table 5-1. Histological Findings in Male Rats Administered PET-Ti or PET-Ge Orally for 90 Days

Organ	Findings	Control			PET-Ti				PET-Ge												
					5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg	400 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg										
		-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+								
Lung	Cell infiltration	8	1	1	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0
	Crystalline substance	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	1	2	0	10	0	0	0
Liver	Cell infiltration in the Glisson's capsule	8	2	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0	10	0	0	0
	Focal necrosis	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Kidney	Renal cast	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
	Cell infiltration into the interstice	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Adrenal	Dilatation of distal renal tubules	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
	Atrophy of the zona fasciculata	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
Pancreas	Hemosiderin deposition	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	0	2	0	10	0	0	0
Prostate	Atrophy of granular epithelium	8	2	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0	6	1	3	0	8	0	2	0
	Cell infiltration into the interstice	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

Degree of histopathological changes: (—) on lesion, (±) slight, (+) moderate and (‡) marked

Table 5-2. Histological Findings in Female Rats Administered PET-Ti or PET-Ge Orally for 90 Days

Organ	Findings	Control			PET-Ti						PET-Ge					
					5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg	400 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	180 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg
		-	±	+	+	±	+	±	-	±	+	-	±	+	-	±
Lung	Cell infiltration	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	7	1	2
	Crystalline substance	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	0	2
Liver	Cell infiltration in the Glisson's capsule	7	3	0	0	8	2	0	0	6	4	0	0	9	1	0
	Focal necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0
Kidney	Renal cast	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0
	Cell infiltration into the interstice	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0
	Dilatation of distal renal tubules	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0
	Amyloid deposition in the renal tubules	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0
	Amyloid deposition in the glomeruli	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	1	10	0	0
	Calcium deposition	7	3	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	8	2	0

Degree of histopathological changes: (—) no lesion, (±) slight, (+) moderate and (±) marked

らに 180 mg/kg 群の卵巣にそれぞれ減少がみられた。また雌の 5 mg/kg 群の心に増加がみられた。

PET-Ge 投与群で湿重量、相対重量がともに対照群に比し有意の変動を認めた臓器は雄の下垂体で、投与量と相関した増加がみられた。また湿重量において 30 mg/kg 群の前立腺に減少がみられ、相対重量では、雄の 30 mg/kg 群の脳に増加がみられた。また雄の 180 mg/kg 群の肝および雌の 30 mg/kg 群のカルカスに減少がみられた。

7) 病理組織学的所見

Table 5-1~2 に病理組織学的所見を示した。

肺: 末端細気管支および肺胞内に結晶状物質が PET-Ti 投与群の 180 mg/kg 群の雌雄 1 例、400 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例、PET-Ge 投与群の 30 mg/kg 群の雌 2 例、180 mg/kg 群の雄 2 例および雌 1 例にみられた。この結晶状物質の周囲にはマクロファージ様細胞の浸潤が顕著であり、小円型細胞の浸潤もみられた。マクロファージ様細胞浸潤が対照群の雄 2 例および雌 1 例、PET-Ti 投与群の 5 mg/kg 群の雌 1 例、180 mg/kg 群の雌雄各 1 例、400 mg/kg 群の雌雄各 3 例、PET-Ge 投与群の 30 および 180 mg/kg 群の雄各 1 例、5 および 180 mg/kg 群の雌各 1 例、30 mg/kg 群の雌 3 例にみられた。

肝: 非常に軽度なグリソン氏鞘周囲の小円型細胞浸潤が対照群の雄 2 例および雌 3 例、PET-Ti 投与群の 5 mg/kg 群の雌 2 例、30 mg/kg 群の雄 2 例および雌 4 例、180 mg/kg 群の雄 3 例および雌 4 例、400 mg/kg 群の雄 1 例および雌 3 例、PET-Ge 投与群の 5 および 30 mg/kg 群の雌各 1 例、180 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例にみられた。限局性の小壊死巣が対照群の雄 1 例および PET-Ti 投与群の 400 mg/kg 群の雌 1 例にみられた。

腎: 尿管中に硝子円柱が対照群の雄 1 例、PET-Ti 投与群の 180 および 400 mg/kg 群の雌各 1 例にみられた。間質部分への小円型細胞浸潤が対照群の雌 1 例、PET-Ti 投与群の 30 mg/kg 群の雄 1 例、180 mg/kg 群の雌 1 例、400 mg/kg 群の雌 2 例、PET-Ge 投与群の 180 mg/kg 群の雄 1 例にみられた。遠位尿管の軽度の腫脹が対照群の雄 1 例、PET-Ti 投与群の 30 および 400 mg/kg 群の雌各 1 例、180 mg/kg 群の雌 3 例、PET-Ge 投与群の 30 mg/kg 群の雌 1 例、180 mg/kg 群の雄 1 例および雌 2 例にみられた。特に PET-Ti 投与群の 180 mg/kg 群の雌 1 例は尿管および糸球体のアミロイド沈着を伴っていた。また雌では、髄質外帯の遠位尿管に石灰沈着が対照群を含む各群に 1~3 例散見された。

副腎: 皮質束状部分の萎縮が PET-Ti 投与群の 400 mg/kg 群および PET-Ge 投与群の 180 mg/kg 群の雄各 1 例にみられた。

脾: ランゲルハンス氏島周囲の結合組織にヘモジリン色素の沈着が PET-Ti 投与群の 400 mg/kg 群の雄

2 例にみられた。

前立腺: 腺上皮細胞の萎縮が対照群に 2 例、PET-Ti 投与群の 30 mg/kg 群に 2 例、180 および 400 mg/kg 群に各 4 例、PET-Ge 投与群の 5 および 30 mg/kg 群に各 2 例、180 mg/kg 群に 3 例みられた。また間質の軽度な細胞浸潤が PET-Ti 投与群の 30 mg/kg 群および PET-Ge 投与群の 180 mg/kg 群に各 1 例ずつみられた。

その他の臓器: 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心、脾、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、眼球、胃、十二指腸、回腸、直腸、腸間膜リンパ節、精囊、皮膚および骨髄には異常はみられなかった。

考 察

PET 樹脂のクロロホルム抽出物についてラットを用い、経口投与による急性および亜急性毒性試験を行った。

急性毒性試験において、PET-Ti および PET-Ge いずれも投与可能な最大量、10 g/kg で死亡例はなく、さらに一般症状および肉眼的所見に異常はみられず、急激に毒性を発揮するものはいずれの抽出物中にも存在しないことが示唆された。

3 か月の亜急性毒性試験で、試験期間中、一般症状、体重変動および摂餌量に検体による顕著な変化はみられなかった。

血液検査では、PET-Ti 投与群の雄の 30 および 180 mg/kg 群にヘモグロビン量、5 および 180 mg/kg 群に単球のそれぞれ減少、400 mg/kg 群に好酸性球の増加、雌の 30 および 400 mg/kg 群に赤血球数の増加、5 および 30 mg/kg 群にヘマトクリット値、400 mg/kg 群に単球のそれぞれ減少がみられ、また PET-Ge 投与群の雄の 30 および 180 mg/kg 群に赤血球数の増加、単球の減少、5 mg/kg 群に好中球の減少、雌の 180 mg/kg 群に赤血球数の増加、投与全群にヘマトクリット値の減少がそれぞれみられた。しかし、いずれの変化も正常値範囲内の変動であり、顕著な用量相関性はなく、さらに生理的に相互に関連性の深い赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の変動はみられず、上記の変化は検体投与によるものではなく、むしろ偶発的なものと考えられる。

血清生化学検査では、PET-Ti 投与群の雄の 5 mg/kg 群に LDH 活性、180 mg/kg 群にアルブミン値のそれぞれ減少、投与全群に塩素イオン値の増加、雌の 5 および 30 mg/kg 群に総タンパク、5 mg/kg 群に総コレステロール、30 および 400 mg/kg 群に血糖値、400 mg/kg 群にナトリウムイオン値のそれぞれ増加、400 mg/kg 群に A/G 比、30 mg/kg 群に尿素窒素、180 および 400 mg/kg 群に塩素イオン値のそれぞれ減少がみられ、また PET-Ge 投与群の雄の 180 mg/kg 群に血糖値の減少、30 および 180 mg/kg 群にナトリウムイオン値、投与全群に塩素イオン値の増加、雌の 180 mg/kg 群に

LDH 活性, 投与全群に総タンパクおよびナトリウムイオン値, 30 および 180 mg/kg 群に総コレステロールのそれぞれ増加, 30 および 180 mg/kg 群に A/G 比, 180 mg/kg 群にカリウムイオン値, 30 および 180 mg/kg 群に塩素イオン値の減少がみられた。以上の変化のうち, PET-Ge 投与群の雌雄に用量に相関したナトリウムイオンおよび塩素イオン値の変動がみられた。しかし, 雌雄でナトリウムイオン値は増加するにもかかわらず, 塩素イオン値は雄で増加, 雌で減少と相反する傾向を示し, さらに病理組織学的検査でも副腎の無機質コルチコイド分泌に関与する球状帯に異常はみられず, これらの変化は非特異的なものであると思われる。その他の変化はいずれも正常値範囲内の変動であり, しかも顕著な用量相関性を示さず, 検体によるものではないと推察される。

臓器重量では, PET-Ti 投与群の雄の全群に下垂体の絶対および相対重量の増加, 400 mg/kg 群に副腎の絶対重量の減少, 180 mg/kg 群に前立腺の相対重量の減少, 雌の 400 mg/kg 群に胸腺, 5 mg/kg 群に脾の絶対および相対重量のそれぞれ減少, 30 mg/kg 群に肺, 5 mg/kg 群に副腎, 180 mg/kg 群に卵巣の相対重量のそれぞれ減少, 5 mg/kg 群に心の相対重量の増加がみられ, また PET-Ge 投与群の雄の全群に下垂体の絶対および相対重量の増加, 30 mg/kg 群に前立腺の絶対重量の減少および脳の相対重量の増加, 180 mg/kg 群に肝の相対重量の減少, 雌の 30 mg/kg 群にカルカスの相対重量の減少がそれぞれみられた。これらの臓器のうち, 下垂体には病理組織学的検査で異常所見はみられず, 下垂体重量の増加は本研究で用いた対照群の値が低かったために生じたと思われる。副腎に皮質束状帯の萎縮, また前立腺の腺上皮細胞萎縮がみられたが, 前立腺の腺上皮細胞萎縮は対照群にもみられ, これらの臓器重量の減少と相関性があるかどうかは断定し難い。脳, 心および卵巣には病理組織学的検査で異常を認めなかった。

病理組織学的検査で PET-Ti 投与群の 400 mg/kg 群の雄にランゲルハンス氏島周囲の結合組織にヘモジデリン様色素の沈着がみられたが, 血糖値には異常はみられず, インシュリン分泌などに影響のない軽度の変化であると考えられる。

ラットを用いた実験でエチレングリコールが腎にカルシウム沈着を生じさせるという報告がある⁹⁾。本実験でみられた腎へのカルシウム沈着は対照群を含む雌にのみみられることから, 検体投与による変化とは考えられない。

少数例の高投与群の肺にみられた結晶状物質がどのような物質でどこから由来したかは明らかではない。しかし, 物質が末端細気管支および肺胞内に存在することから, 投与された検体が逆流し肺に侵入貯留した可能性が考えられる。一部の動物の腎に尿管腫脹などの病理変化がみられたが, 尿検査には異常はなく, 軽度の変化と思われる。その他の病理変化が, 肺, 肝などにみられたが, いずれも用量相関性はなく検体投与による変化とは考えられない。

以上の結果より, PET 樹脂のクロロホルム抽出物は, 本実験条件下でラットに対し, 特異的な毒作用を示さないことが明らかとなった。

要 約

チタンあるいはゲルマニウム化合物を重合触媒として用い生成した PET 樹脂のクロロホルム抽出物について, ラットを用い経口投与による急性および亜急性 (3 か月) 毒性試験を行い, 次のような結果を得た。

1. 急性毒性試験において, 投与可能な最大量, 10 g/kg でも死亡例なく, さらに一般症状ならびに肉眼的剖検所見にも異常はみられなかった。
2. 亜急性毒性試験において, チタン系化合物の 5, 30, 180 および 400, ゲルマニウム系化合物の 5, 30 および 180 mg/kg 投与により, 一般症状, 体重変動, 摂餌量, 血清生化学検査, 血液検査, 尿検査および臓器重量には検体によると思われる変化はみられなかった。

以上のように, PET 樹脂のクロロホルム抽出物は, 本実験条件下でラットに対し特異的な毒作用を示さなかった。

謝 辞

本研究は, 東洋紡績(株)ならびに熱可塑性ポリエステル樹脂衛生研究会の多大なる御協力, 御支援により遂行した。また病理組織学的検索に当たり, 御指導, 御助言を賜った奈良県立医科大学, 螺良義彦教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) Sherman, H.: Haskell Laboratory Report No. 17-73, Medical Research Project No. 1609 (1973).
- 2) 佐久間 昭: “生物検定法” p. 19 (1964) 東京大学出版会。
- 3) 佐久間 昭: 同上, p. 88 (1964) 東京大学出版会。
- 4) Blood, F.R.: *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **3**, 229 (1965).