

硫酸銅の毒性試験の概要

硫酸銅研究会

(平成5年5月20日受理)

薬剤の概要

硫酸銅の殺菌性についてはすでに19世紀に発見され、その農薬としての使用も一般化していた。現在、日本においても、果実類、野菜類、豆類の病害虫（たとえば、べと病・黒点病など）の駆除を目的に農薬として使用されている。今回の試験では硫酸銅 5 水塩〔 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ：純度99.8%〕を使用した。

1. 急性毒性試験

1) 硫酸銅のラットにおける急性経皮毒性試験

硫酸銅のラットにおける経度投与による急性毒性試験結果の概要を次表に示した。

投与量	:	2000mg/kg
LD ₅₀ 値	:	>2000mg/kg
死亡	なし	

症状としては、投与部位に発赤がみられ、その後痂皮を形成したものが、雄2、雌4例にみられた。
(実医研、1992年)

2. 刺激性試験

1) 眼一次刺激性試験

硫酸銅の0.1gを日本白色種ウサギ雄6匹の右眼に適用し、1、24、48および72時間、さらに以後毎日1回、21日まで角膜、虹彩および結膜の異常を観察した。その結果、適用後の洗眼の有無にかかわらず適用後1時間の観察より、角膜、虹彩および結膜に混濁、充血または浮腫が認められた。同変化は、その後も継続してみられ、6日目よりそれぞれの部位に壊死が認められ、21日まで継続して観察された。

2) 皮膚一次刺激性試験

日本白色種ウサギ雄6匹の背部皮膚4か所（健全皮膚および損傷皮膚各2か所）に硫酸銅の0.5gを4時間適用し、検体除去後1、24、48および72時間、さらに各動物の皮膚反応が消失するまで、毎日1回皮膚の刺激性変化を観察した。その結果、1時間目に1/6例、24時間から4日目に2/6例の損傷皮膚に、それぞれ軽微な紅斑がみられたが、正常皮膚に変化は認められなかった。
(実医研、1992年)

3. 薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

①マウスの一般症状観察

ICR系マウスに対し、生理食塩水に溶解した硫酸銅の120, 200, 320, 500および800mg/kgをそれぞれ強制経口投与し、投与直後ならびに投与後15, 30分, 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72および96時間にIrwinの多元観察法に従い、症状を観察した。

320mg/kg群より症状がみられ、500mg/kg群までは自発運動の低下、異常歩調、眼裂狭小および立毛が観察されたにすぎなかった。800mg/kg群では上記症状のほかに認知力、運動性、各種反射、呼吸数および筋緊張状態の低下、異常姿勢、運動失調および体温下降などおもに抑制性の症状が観察され、雄全例、雌3例が死亡した。

②脳波に対する作用

日本白色種ウサギ雄3匹に、生理食塩水に溶解した硫酸銅の1および10mg/kgを30分から1時間の間隔で累積的に静脈内投与し、皮質脳波および深部脳波を記録した。その結果、いずれの動物も10mg/kgを投与した後20分前後に死亡したが、皮質脳波および深部脳波に特記すべき変化は認められなかった。

③体温に対する作用

日本白色種ウサギ1群雄3匹に、生理食塩水に溶解した硫酸銅の125, 250および500mg/kgを強制経口投与し、投与後30分, 1, 2および3時間に直腸温を測定した。その結果、500mg/kg群では投与後3時間までに全例が死亡したが、いずれの投与群においても、体温に異常は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

日本白色種ウサギ1群雄3組(2匹/組)に、生理食塩水に溶解した硫酸銅の1および10mg/kgを静脈内投与し、呼吸、血圧、血流量、心拍数および心電図をポリグラフに誘導して、投与後1時間まで記録した。その結果、10mg/kg群では投与直後に呼吸振幅、心拍数および血流量が軽度に低下し、血圧が一過性に上昇した。その後、血圧は下降し、投与後30分前後には呼吸数、血圧、心拍数および血流量が低下して、いずれの動物も死亡した。1mg/kg群では特記すべき変化は認められなかった。

3) 自律神経系に対する作用

①瞳孔に対する作用

日本白色種ウサギ1群雄3匹に、生理食塩水に溶解した硫酸銅の125, 250および500mg/kgを強制経口投与し、投与後5, 15, 30分および1時間に瞳孔径を測定した。その結果、いずれの投与群においても瞳孔径に変化は認められなかった。

4) 消化器に対する作用

①腸管輸送能に対する作用

SD系ラット1群雄6匹に、生理食塩水に溶解した硫酸銅の120, 200, 320および500mg/kgを強制経口投与し、30分後に炭末とアラビアゴムの混合液を投与した。炭末投与後30分に開腹して幽門部から炭末先端までの長さを測定して、小腸全体の長さに対する比率を求め

た．その結果，200mg/kg以上の投与群では腸管の輸送能が有意に低下した．

5) 前脛骨筋収縮に対する作用

日本白色種ウサギ1群雄3匹の前脛骨筋を剥離してストレンケージにつなぎ，腓骨神経には双極電極を設置した．次に，刺激装置を用いて電気刺激を加え，反応が最大になった30分後に生理食塩水に溶解した硫酸銅の1および10mg/kgを静脈内投与した．誘導波形は投与後1時間まで記録した．その結果，いずれの投与群にも特記すべき変化は認められなかった．なお，10mg/kg群では投与後30分前後に，いずれの動物も死亡した．

6) 血液凝固に対する作用

日本白色種ウサギ1群雄3匹に，生理食塩水に溶解した硫酸銅の125，250および500mg/kgを強制経口投与し，投与後10，30分および1時間に，Lee-White変法により，血液凝固時間を測定した．その結果，いずれの投与群にも変化は認められなかった．

7) 泌尿器系に対する作用

①PSP排泄能に及ぼす影響

SD系ラット1群雄6匹に，生理食塩水に溶解した硫酸銅の200，320および500mg/kgを強制経口投与し，1時間後にPSP液を静脈内投与し，その15分後に採血してPSP濃度を求めた．その結果，200mg/kg以上の投与群ではPSP排泄能が有意に低下した．

②尿および電解質代謝に対する作用

SD系ラット1群雄6匹に，生理食塩水に溶解した硫酸銅の120，200，320および500mg/kgを強制経口投与し，ただちに生理食塩水40ml/kgを負荷した．負荷後4時間の蓄尿について，尿量，ナトリウム，カリウムおよびクロールを測定し，さらに試験紙による検査（潜血，ケトン体，糖，蛋白，pH，ウロビリノーゲン，ビリルビン，亜硝酸塩）を行なった．その結果，投与群では尿量が減少し，ナトリウム，カリウムおよびクロール濃度が有意に低下した．
(実医研，1992年)

要 約

硫酸銅の安全性評価のため，各種の毒性試験を実施した．急性経皮毒性（LD₅₀値）はラット雌雄ともに2000mg/kg以上であった．

強い腹一次刺激性が認められたが，皮膚一次刺激性は軽度であった．

薬理試験では，比較的高用量の投与により，中枢神経系一般に抑制作用を示し，消化管輸送能を抑制し，PSP排泄能，尿量および電解質排泄量を低下させた．さらに，呼吸循環器への影響では投与直後に血圧が上昇し，その後呼吸数，血圧，心拍数および血流量が軽度に低下した．
(実医研，1992年)

問合せ

硫酸銅研究会（事務局：日本鋳業協会企画調査部）

〒100 東京都千代田区内寺町1-3-6新日比谷ビル