J. Fd Hyg. Safety 12(4), 271 - 276(1997)

유기게르마늄(Ge-132)의 랫드와 마우스에 대한 급성경구독성

서경원† · 이경민 · 오미현 · 김효정
식품의약품안전본부 독성부

Acute toxicity of Organogermanium, Ge-132 in Rats and Mice

Kyung Won Seo†, Kyung Min Lee, Mi Hyune Oh and Hyo Jung Kim
Korea Food and Drug Administration, Department of Toxicology, 5 Nokbundong, Eunpyunggu, Seoul 122-020, Korea

ABSTRACT — The acute oral toxicity of organogermanium, Ge-132 was evaluated in rats and mice. The changes of body weight and clinical signs were observed for 14 days after the oral administration of Ge-132, from 0.31 g/kg up to 5 g/kg for SD rats and from 1.25 g/kg up to 5 g/kg for ICR mice. No death and toxic effects were observed for 14 days. The body weight of rats was significantly decreased 1 day after the administration in the maximum dosing group, but the decrease of body weight returned to control level 3 days after dosing. No significant changes in body weight were observed in mice. Autopsy revealed no abnormal gross findings related to Ge-132. Therefore, Ge-132 has no special toxic effects up to 5 g/kg, and LD_{50} values of Ge-132 are above 5 g/kg in rats and mice.

Key words □ Ge-132, Acute toxicity, Rats, Mice

Ge-132는 1967년 Asai Germanium Research Institute에서 무기물인 이산화게르마늄으로부터 합성된 유기염제제인 carboxyethylgermanium sesquioxide [$O_3(GeCH_2COOH)_2$]이다.[1,2] 1978년 Ge-132가 methylcholathrene에 의해 마우스에서 발생되는 종양을 방지하는 효과가 있다는 Kumano 등의 보고 이후,[2] Ge-132의 항종양 효과가 알려지게 되었으며[3,4] 이러한 항종양 효과는 interferone 또는 macrophage, T lymphocyte와 같은 숙주 방어 기전을 통한 것이라고 보고되었다.[5-7] 이외에도 Ge-132는 benzopyrene이나 radiation에 대한 항돌연변이 효과,[8,9] natural killer 세포의 활성화와 macrophages, T suppressor cell의 활성화를 포함하는 면역강화 작용과[10,11] virus 감염의 치료,[6] 관절염 치료 효과와 같은 항염증 작용,[12,13] 해열 · 진통 작용,[14-16] 중금속 해독 작용[17] 및 운동성 증가[18] 등의 다양한 약리 작용을 가지는 것으로 보고되고 있다.

합성원료인 무기게르마늄(GeO_2)은 장기 복용한 환자에서 빈혈, 신기능 장해, 신경병증, 근장애를 유발하는 것으로 알려져 있으며,[19,20] 랫드에서도 신기능 장해와 근장애를 일으키는 것으로 보고되었다.[22,23] 몇몇 다른 유기 게르마늄들 역시 독성을 나타내는 것으로 알려져 있는데, germanium-lactate-citrate는 복용 환자에서 신부전증과 간종(肝腫)과 같은 독성이 유발되었으며,[24,25] sanumgerman은 마우스에서 카테콜아민과 세로토닌 신경계의 활성을 억제한다고 보고되었다.

그러나 외국에서 합성된 Ge-132에 대한 독성시험 결과를 보면, 아급성 · 만성독성시험에서 특별한 영향을 나타내지 않았으며,[27-29] 랫드에 대한 생식독성시험과 최기형성시험에서도 특별한 영향을 나타내지 않았다.[30,31] 반면, 국내에서 합성된 Ge-132에 대한 독성시험은 아직까지 보고되지 않았다.

본 연구에서는 국내에서 합성된 Ge-132의 안전성 평가를 위하여, 랫드와 마우스에 Ge-132를 경구투여 후 임상 증상을 관찰하고 LD_{50}치를 구하여 급성경구독성을 평가하고자 하였다.

실험재료 및 방법

실험동물 및 사육환경

실험동물은 식품의약품안전본부 청정구역에서 생산된 SPF SD계 랫드와 ICR계 마우스이며, 온도 23±1°C, 습도 55±5%, 배기 10~18회/hr, 형광등 명암 12hr cycle, 조도 300~500 Lux의 사육환경에서 사육하였다. 사료는 신촌

† Author to whom correspondence should be addressed.

사료주식회사의 실험동물사료를 구입하여 실험동물에 자유로이 공급하였으며, 음수는 상수도수를 자유롭게 섭취시켰다.

투여용량의 설정

투여군은 랫드의 경우 암 · 수 모두 5.00 g/kg을 최고용량으로 하고 등비를 0.5로하여 2.50, 1.25. 0.63, 0.31 g/kg로, 마우스는 암 · 수 모두 5.00 g/kg을 최고용량으로 하고 등비를 0.5로하여 2.50, 1.25 g/kg로 정하고 대조군을 두었다. 간군당 투여 마리수는 랫드는 암 · 수 각 5 마리, 마우스는 암 · 수 각 7 마리로 정하였다. 시험물질을 투여하기 직전 실험 동물의 체중 범위는 랫드는 수컷 139~163 g, 암컷 118~132 g이었고, 마우스는 수컷 29~33 g, 암컷 21~26 g으로 연령은 6주령이었다.

시험물질의 조제 및 투여

시험물질인 Ge-132는 (주)단학바이오텍에서 합성한 bis-carboxyethylgermanium sesquioxide로서 순도는 98.4%이며, 이중 게르마늄의 함량은 43.4%이다. Ge-132를 투여 직전 0.5% CMC에 균질하게 현탁시켜, 투여하기전 12시간 절식후 투여 직전에 측정한 체중에 따라 시험 물질의 투여량을 산출하여 실험동물에 1회 경구 투여하였다. 투여액량은 랫드는 60 ml/kg, 마우스는 10 ml/kg로 하였으며, 대조군에는 0.5% CMC를 투여하였다.

관찰 및 검사항목

임상증상 관찰은 모든 실험동물에 대하여 투여당일은 투여후 6시간 동안 매 시간마다 관찰하였으며, 투여 다음날부터 14일까지는 1일 1회씩 동물의 일반상태의 변화, 중독증상의 발현 및 사망유무를 관찰하였다. 또한 시험에 사용된 모든 실험동물에 대하여 시험물질 투여일, 투여후 1일, 3일, 7일, 10일 및 13일째에 체중을 측정하였다. 시험 종료후 실험동물을 CO_2로 마취하고 설하동맥 및 복대동맥 절단방법으로 치사시킨 다음 외관 및 내부장기의 이상유무를 육안적으로 상세히 관찰하였다.

통계학적 분석

체중변화의 통계학적인 분석은 Bartlett's test를 분산검정을 실시하여 등분산일 경우 one way analysis of variance (ANOVA) 검정을 실시하였으며, ANOVA 검정에서 유의한 경우에는 Duncan법으로 대조군과 투여군간에 다중비교를 실시하였다.

결 과

LD_{50}치와 임상증상

Ge-132를 랫드와 마우스에 경구투여시 모든 투여 용량군에서 시험기간 동안 시험물질에 기인한 사망은 관찰되지 않았으며(Table 1), 시험물질에 의한 독성증상과 특이할 만한 임상증상도 나타나지 않았다(Table 2). 이상의 결과를 종합하여 보면, Ge-132를 랫드와 마우스에 1회 경구투여 하였을 때의 LD_{50}치는 암 · 수 모두에서 5.00 g/kg 이상으로 산출되었다.

체중변화 및 부검소견

체중 측정 결과, 랫드에서는 최고용량 투여군 암 · 수 모두에서 투여 1일째에 유의성 있는 체중감소가 관찰되었으며, 이러한 현상은 곧 회복되었다(Table 3). 반면, 마우스에

Table 1. Mortality and LD_{50} values in rats and mice treated orally with Ge-132[a]

Species	Dose (g/kg)	Days after treatment 0	1	2	⋯	12	13	14	Final Mortality	LD_{50} (g/kg)	Days after treatment 0	1	2	⋯	12	13	14	Final Mortality	LD_{50} (g/kg)
		Male									Female								
Rat	5.00	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5	
	2.50	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5	
	1.25	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5	>5.0	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5	>5.0
	0.63	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5	
	0.31	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5	
	0	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5		0/5	0/5	0/5	0/5	
Mouse	5.00	0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	0/7	
	2.50	0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	0/7	>5.0	0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	0/7	>5.0
	1.25	0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	0/7	
	0	0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7		0/7	0/7	0/7	0/7	

[a] Values are expressed as number of dead animals/total animals

Table 2. Clinical signs in rats and mice administered orally with Ge-132[a]

Species	Dose (g/kg)	Clinical signs	Hours					Days after treatment					Hours					Days after treatment				
			1	2	···	5	6	1	2	···	13	14	1	2	···	5	6	1	2	···	13	14
			Male										Female									
Rat	5.00	NAD[b]	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5
	2.50	NAD	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5
	1.25	NAD	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5
	0.63	NAD	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5
	0.31	NAD	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5
	0	NAD	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5	5/5	5/5	···	5/5	5/5
Mouse	5.00	NAD	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7
	2.50	NAD	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7
	1.25	NAD	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7
	0	NAD	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7	7/7	7/7	···	7/7	7/7

[a] Values are expressed as animal numbers.
[b] NAD: no abnormality detected.

Table 3. Body weights in rats treated orally with Ge-132[a]

Sex	Dose (g/kg)	Days after treatment					
		0	1	3	7	10	13
Male	5.00	155±8	166±9*	192±9	222±12	248±14	271±16
	2.50	156±2	173±4	195±1	225±4	253±6	277±6
	1.25	157±5	178±6	200±5	229±5	255±4	275±4
	0.63	153±6	175±6	196±4	226±6	250±7	270±10
	0.31	158±7	181±5	200±6	232±7	256±7	273±7
	0	159±4	177±5	198±6	224±7	246±12	269±12
Female	5.00	124±1	129±5*	146±5	168±9	180±10	185±6
	2.50	127±7	140±7	153±7	173±12	183±10	192±14
	1.25	124±6	139±3	149±3	168±7	177±6	186±8
	0.63	126±7	143±6	154±8	170±8	180±8	189±10
	0.31	130±6	144±6	158±9	172±8	185±10	196±9
	0	126±7	144±10	156±10	169±11	182±11	187±10

[a] Values are expressed as mean±S.D..
* Significantly different from the control at $p < 0.05$.

Table 4. Body weights in mice treated orally with Ge-132[a]

Sex	Dose (g/kg)	Days after treatment					
		0	1	3	7	10	13
Male	5.00	31.0±1.1	34.9±1.1	35.9±1.1	36.2±0.7	36.9±1.1	36.7±1.0
	2.50	30.5±1.0	33.1±1.2	33.9±1.6	34.6±1.0	35.2±1.0	34.8±0.9
	1.25	30.6±1.2	34.2±1.4	34.1±1.5	36.1±1.7	36.4±1.7	35.7±1.9
	0	30.8±0.7	34.3±1.9	35.0±1.9	35.8±1.5	36.1±1.7	36.1±1.8
Female	5.00	23.7±1.3	26.6±1.5	26.6±2.0	26.8±2.7	28.0±2.6	27.1±2.3
	2.50	23.5±1.3	25.8±1.5	26.0±1.6	26.4±1.8	26.4±1.5	25.3±1.9
	1.25	23.7±1.0	26.1±1.5	27.1±1.6	27.0±1.7	26.4±2.0	26.5±2.0
	0	23.9±1.2	26.2±1.4	26.4±1.1	26.6±1.3	26.3±1.3	25.9±1.4

[a] Values are expressed as mean±S.D..

서는 투여군과 대조군간의 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다(Table 4). 생존동물의 부검시 랫드와 마우스 모두에서 Ge-132에 기인한 내부장기의 육안적 이상소견은 관찰되지 않았다(Table 5).

Table 5. Gross findings of necropsy in rats and mice administered orally with Ge-132[a]

Species	Dose (g/kg)	Observation	Frequency	Observation	Frequency
		Male		Female	
Rat	5.00	N.G.L.[b]	5/5	N.G.L.	5/5
	2.50	N.G.L.	5/5	N.G.L.	5/5
	1.25	N.G.L.	5/5	N.G.L.	5/5
	0.63	N.G.L.	5/5	N.G.L.	5/5
	0.31	N.G.L.	5/5	N.G.L.	5/5
	0	N.G.L.	5/5	N.G.L.	5/5
Mouse	5.00	N.G.L.	7/7	N.G.L.	7/7
	2.50	N.G.L.	7/7	N.G.L.	7/7
	1.25	N.G.L.	7/7	N.G.L.	7/7
	0	N.G.L.	7/7	N.G.L.	7/7

[a] Values are expressed as animal numbers.
[b] N.G.L.: no gross lesion.

고 찰

유기염제제인 Ge-132(bis-carboxyethylgermanium sesquioxide)는 합성 이후 항종양효과, 항돌연변이효과, 면역강화, 항염증효과 등 다양한 약리작용을 가진 것으로 보고되어 왔다.[2-18] 유기게르마늄의 합성원료인 이산화게르마늄(GeO2)이나 다른 유기게르마늄들, 예를들면 germanium-lactate-citrate와 sanumgerman은 신장, 간장, 신경계 등에 부작용을 나타내는 것으로 보고되어 왔다.[19,20] 그러나 외국에서 합성된 Ge-132에 관한 독성시험결과를 살펴보면, JCL-Wistar 랫드에 0.556~5 g/kg의 용량을 3개월간 경구투여시 특이할 만한 독성증상을 나타내지 않았다. 단, 5 g/kg 투여군에서 설사, 연변, 체중감소, 사료섭취량 감소, 음수량 증가, 뇨량 증가와 같은 증상을 보였으나 이는 투여중단 한달 후 정상으로 회복되었으며, 최대무해용량은 1.667 g/kg/day인 것으로 보고되었다.[27-28] Beagle dog에 대한 만성독성시험에서도 125~500 mg/kg의 용량 투여시 독성증상은 없었다.[29] JCL-Wistar 랫드에 대한 생식독성 · 최기형성 시험에서도 0.25~1 g/kg의 용량을 투여시 특이할만한 독성을 나타나지 않았으며, 최대무해용량이 1 g/kg/day 이상인 것으로 보고되었다.[30,31]

국내에서 합성된 Ge-132의 안전성 평가를 위하여 랫드와 마우스에 대한 급성독성을 고찰한 본 시험에서는 투여가능한 최대투여량인 5 g/kg을 최고용량으로 설정하였다. Ge-132를 랫드와 마우스에 경구투여시 시험물질에 의한 사망이나 독성 증상은 발견되지 않았으며, 체중 측정시 랫드의 최고용량투여군(5 g/kg) 암 · 수 모두에서 투여 1일째에 유의성 있는 체중감소가 관찰되었으나, 이는 시험물질의 과량투여로 인한 일시적 사료 섭취량 감소에 기인한 것으로 사료되며, 이러한 현상은 곧 회복되었다. 반면, 마우스에서는 유의성 있는 체중 변화가 관찰되지 않았으며, 부검시 랫드와 마우스 모든 투여군에서 뚜렷한 육안적 이상소견은 발견되지 않았다. 이러한 결과를 종합하여보면, 시험물질인 Ge-132을 랫드와 마우스에 1회 경구투여에 의하여 5 g/kg의 용량까지는 특이할 만한 독성증상을 유발하지 않으며, LD_{50}치가 암 · 수 모두 5 g/kg 이상인 물질로 평가되었다.

국문요약

유기게르마늄인 Ge-132의 랫드와 마우스에 대한 급성경구독성을 고찰하였다. SD계 랫드에는 Ge-132를 최고 5 g/kg에서 0.31 g/kg 용량까지, ICR계 마우스에는 최고 5 g/kg에서 1.25 g/kg 용량까지 1회 경구투여한 후 14일간 체중변화와 임상증상을 관찰하였다. Ge-132를 랫드와 마우스에 경구투여시 시험물질에 의한 사망이나 독성증상은 발견되지 않았으며, 체중 측정시 랫드의 최고용량투여군 암 · 수 모두에서 투여 1일째에 유의성 있는 체중감소가 관찰되었으나 이는 시험물질의 과량투여로 인한 일시적 사료 섭취량 감소에 기인한 것으로 사료되며, 이러한 현상은 곧 회복되었다. 반면, 마우스에서는 유의성 있는 체중 변화가 관찰되지 않았으며, 부검시 랫드와 마우스 모든 투여군에서 뚜렷한 육안적 이상소견은 발견되지 않았다. 그러므로 시험물질인 Ge-132의 랫드와 마우스에 대한 급성경구독성시험 결과, Ge-132는 5 g/kg의 용량까지 특이할 만한 독성증상을 유발하지 않으며, LD_{50}치가 암 · 수 모두 5 g/kg 이상인 저독성물질로 평가되었다.

참고문헌

1. Oikawa, H. and Kakimoto, N.: Synthesis of carboxyethylgermanium sesquioxide compound. Procedings of the 21st annual meeting of Japan Chemical Society, p 1946.
2. Kumano, N., Nakai, Y., Ishikawa, T., Koinumaru, S., Suzuki, S. and Konno, K.: Effect of carboxyethylgermanium sesquioxide in the methylcholathrene-induced tumorigenesis. *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.*, **25**, 89-95 (1978).
3. Jang, J.J., Cho, K.J., Lee, Y.S. and Bae, J.H.: Modifying responses of allyl sulfide, indole-3-carbinol and germanium in a rat multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, **12**(4), 691-695 (1991).
4. Jao, S.W., Lee, W. and Ho, Y.S.: Effects of germanium on 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal cancer in rats. *Dis-Coln-Rectum*, **33**(2), 99-104 (1990).
5. Takahashi, I., Fukumoto, M., Inagaki, N., Ueda, I., Nishimura, M., Aoyama, So., Oda, Y., Ohmoto, E., Takaoka, K. and Lai, M.: Effects of interferone and its inducers on neutrophil chemiluminescence. *Gan to Kagaku Ryoho*, **11**(7), 1439-1443 (1984).
6. Aso, H., Suzuki, F., Ebina, T. and Ishida, N.: Antiviral activity of carboxyethylgermanium sesquioxide(Ge-132) in mice infected with influenza virus. *J. Biol. Respose Mod.*, **8**(2), 180-189 (1989).
7. Suzuki, F.: Antitumor activity of Ge-132, a new organogermanium compound, in mice is expressed through the functions of macrophages and T lymphocytes. *Gan-To-Kagaku-Ryoho*, **12**(7), 1445-1452 (1985).
8. Mochizuki, H. and Kada, T.: Antimutagenic effect of Ge-132 on γ-ray-induced mutation in Escherichia coli B/r WP2 trp-. *Int. J. Radiat. Biol.*, **42**(6), 653-659 (1982).
9. Lee, H.M., Chung, Y., Jung, K.W., Kim, J.W. and Kwon, S.K.: Antimutagenic effect of organic germanium(Ge-132) on the mutagenicity of benzo(α)pyrene. *Yakhak Hoeji*, **37**(1), 18-29 (1993).
10. Suzuki, F., Brutkiewicz, R.R. and Pollard, R.B.: Cooperation of lymphokine(s) and marcrophages in expression of antitumor activity of carboxyethylgermanium (Ge-132). *Antitumor Res.*, **62**(2), 177-182 (1986).
11. Aso, H., Suzuki, F., Yamaguchi, T., Hayashi, Y., Ebina, T. and Ishida, N.: Induction of interferone and activation of NK cells and macrophages in mice by oral administration of Ge-132, and organic germanium compound. *Microbiol. Immunol.*, **29**(1), 65-74 (1985).
12. DiMartino, M.J.: Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **236** (1), 103-110 (1986).
13. Sasaki, K., Ishikawa, M., Monma, K. and Takayanagi, G.: Effect of carboxyethylgermanium sesquioxide(Ge-132) on the acute inflammation and CCl4-induced hepatic damage in mice. *Pharmacometrics*, **27**(6), 1119-1131 (1984).
14. Komuro, T., Kaimoto, N., Katayama, T. and Hazato, T.: Inhibitory effects of GE-132 derivatives on enkephalin-degrading enzymes. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **8**, 379-386 (1986).
15. Harish, G.: Glutathione and glutathione-dependent enzymes of the rat liver after different doses of sanumgerman. In "1st Int. Conf. on germanium" Hanover, Oct. 1984 Lekin & Samochowiec, eds, Semmelweis-Verlag (1985).
16. Suzuki, Y. and Taguchi, K.: Pharmacological studies of carboxyethylgermanium sesquioxide(Ge-132). *Pharmacometrics*, **26**(5), 803-810 (1983).
17. Lee, H.M. and Chung, Y.: Effect of organic germanium on metallothionein induction in liver and kidney of cadmium and mercury intoxicated rats. *Yakhak Hoeji*, **35**(2), 99-110 (1991).
18. Ho, C.C., Cherm, Y.F. and Lin, M.T.: Effects of organogermanium compound 2-carboxyethylgermanium sesquioxide on cardiovascular function and motor activity in rats. *Pharmacology*, **41**(5), 286-291 (1990).
19. Obara, K., Saito, T., Sato, H., Yamakage, K., Watanabe, T., Kakizawa, M., Tsukamoto, T., Kobayashi, K., Hongo, M. and Yoshinaga, K.: Germanium poisoning; Clinical symptoms and renal damage caused by long-term intake of germanium. *Japanese Journal of Medicine*, **30**(1), 67-72 (1991).
20. Iijima, M., Mugishima, M., Takeuchi, M., Uchiyama, S., Kobayashi, I. and Maruyama, S.: A case of inorganic germanium poisoning with peripheral and cranial nephropathy, myopathy and autonomic dysfunction, 腦神經, **42**(9), 851-856 (1990).
21. Sanai, Y., Okuda, S. and Onoyama, K.: Germanium dioxide-induced nephropathy: a new type of renal disease. *Nephron*, **54**, 53-60 (1990).
22. Higuchi, I., Takahashi, K., Nakahara, K., Izumo, S., Nakagawa, M. and Osame, M.: Experimental germanium myopathy. *Acta-Neuropathol-(Berl)*, **82**(1), 55-59 (1991).
23. Sanai, T., Onoyama, K., Osato, S., Motomura, K., Oochi N., Oh, Y., Okuda, S., Takaichi, S. and Fujishima, M.: Dose dependency of germanium-dioxide-induced nephrotoxicity in rats. *Nephron*, **57**(3), 349-354 (1991).
24. Van der Spoel, J.I., Stricker, B.H., Schipper, M.E., de Breijin, W., de Smet, P.A. and Esseveld, M.R.: Toxic damage of kidney, liver and muscle attributed to the administration of germanium-lactate-citrate. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, **135**(25), 1134-1137 (1991).

25. Raisin, J., Hess, B., Blatter, M., Zimmermann, A., Descoeudres, C., Horber, F.F. and Jae ger, P.: Toxicity of an organic germanium compound; Deleterious consequences of a "Natural Remedy". *Schweiz-Med-Wocheuschr,* **122**(1-2), 11-13 (1992).
26. Kleinrok, Z., Lekim, D. and Jagiello-Wojtowicz, E.: Central action of sanumgerman administered orally in mice. *Acta Physiolodica Polonica,* **39**(4), 244-253 (1988).
27. Sugiya, Y., Sakamaki, S. and Satoh, H.: Reversibility study in rats after two months' oral administration of carboxyethylgermanium sesquioxide(Ge-132) in rats. *Pharmacometrics,* **31**(6), 1191-1200 (1986).
28. Sugiya, Y., Sakamaki, S., Sugita, T., Abo, Y. and Satoh, H.: Subacute oral toxicity of carboxyethylgermanium sesquioxide(Ge-132) in rats. *Pharmacometrics,* **31**(6), 1181-1190 (1986).
29. Nagata, T., Aramaki, Y., Enomoto, M., Isaka, H, and Otuka, J.: Chronic intravenously toxicity study with carboxyethylgermanium sesquioxide in beagle-dogs. *Pharmacometrics,* **16**, 671-682 (1978).
30. Sugiya, Y., Yoshida, K., Sakamaki, S., Eda, K. and Satoh, H.: Reproductive and teratogenic studies of carboxyethylgermanium sesquioxide(Ge-132) (2) Teratogenesis study in rats by intravenous administration. *Pharmacometrics,* **32**(1), 123-138 (1986).
31. Nagai, H., Hasegawa, K. and Shimpo, K.: Reproductive study of rats intraperitonealy treated with carboxyethylgermanium sesquioxide(Ge-132). *Pharmacometrics,* **20**(2), 271-280 (1980).