

サリチル酸中毒に関する研究 (第 I 報)

サリチル酸長期投与ラットの臨床的観察

桑野 安子・高木 瞳・水野 真弓
高木 勇*・山田 敬喜*

昭和48年11月15日受理

Studies on Salicylic Acid Intoxication (Part I)

Clinical Observation of Rats administered
with Salicylic Acid for a long term

Yasuko Kuwano, Hitomi Takagi, Mayumi Mizuno
Isamu Takagi, Keiki Yamada

In this thesis we treat with the clinical effects of chronic toxicity in Wistar rats by 98-week oral administration experiments with salicylic acid.

The results were as follows:

- (1) Inhibition of increase of body weight was observed in administered groups, especially in 0.1% level of salicylic acid.
- (2) A high incidence of tumors in lung, skin and lymphatic vessel was found in administered groups.
- (3) Effects of salicylic acid on the count of erythrocyte and leucocyte, and concentration of hemoglobin were not observed.

結 言

サリチル酸は、発酵防止および種々の微生物の発育抑制作用があるので、わが国では明治14~15年ころより、酒の火落ち、濁りなどの防止の目的で使われてきた。昭和23年に食品添加物に指定され、清酒、合成酒、果実酒に0.25g/l以下、酢に0.06g/l以下の使用基準が設けられた。

しかし、1962年にFAO/WHOの食品添加物専門委員会が、サリチル酸を食品添加物として使うことは不適當であるとの結論をだして以来、サリチル酸の安全性に強い疑問がもたれるようになった¹⁾。

昭和45年に、酒造業界はサリチル酸の添加を自粛すると発表した。つづいて昭和46年3月、厚生省は食品衛生施行規則及び食品添加物等の規格基準の一部改正についての施行通達をだし、サリチル酸の使用を清酒のみに制限し、さらに、貯蔵中の清酒および通常のガラスビンに入れて販売される清酒への使用を原則的に禁止した。

サリチル酸については、現在のところ安全性を確認する詳細な研究がないので、再点検が要請されている。サリチル酸を添加物として使用する場合には、とくにその慢性毒性、催奇形性、代謝障害お

* 名古屋保健衛生大学衛生学部

よび発癌性などについての検討が必須である。

サリチル酸は防腐剤のほかに、解熱剤、鎮痛剤、皮膚疾患の止痒剤などの医薬品として広く使用されている³⁾。一般に、サリチル酸の毒性は低く評価されてきたが、成人では10~30gで死亡するし、また、リウマチ熱のサリチル酸療法により高頻度にサリチル酸中毒が発生することが報告されている⁴⁾⁵⁾。

サリチル酸の薬理作用としては、①皮膚および粘膜を刺激し、上皮細胞を破壊する、②中枢神経系への作用（解熱および鎮痛作用、換気増加、中枢神経麻痺）、③酸-塩基障害、④血管運動神経中枢麻痺、⑤胃腸障害、⑥肝および腎への脂肪浸潤などがあげられる³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

また、近年注目されてきたサリチル酸の催奇形性については、Goldman⁸⁾、Eriksson⁹⁾、Koshakjiら¹⁰⁾、宮本¹¹⁾が、妊娠中のラットにサリチル酸を与え、種々の奇形児や胎児損傷および胎児全身水症などを発現させている。妊娠中にサリチル酸塩の毒性が強まる¹²⁾ことも報告されている。

また、サリチル酸の酵素阻害作用⁴⁾¹³⁾も報告されており、慢性中毒では代謝障害が起きる可能性も考えられる。

サリチル酸の吸収と排泄の機構についてはかなりよく知られている^{4,6,14,15,17,18)}。胃および小腸上部よりすみやかに吸収され、体液、体組織に移行し、胎盤も通過する。体内での分布は、腎皮質、肝臓、心臓および肺に多く、脳に少ない。サリチル酸の排泄は腎で行なわれ、体液のpH変化と密接にかかわっている。

以上のようにサリチル酸の急性中毒についての研究は諸外国で数多くなされているが、慢性毒性についての報告はきわめて少なく、わが国では小島ら¹⁹⁾と迎²⁰⁾の実験があるのみである。

小島ら¹⁹⁾は清酒に添加したサリチル酸の経口投与実験により、成長阻害と死亡率の増加を認めているが、血液所見、病理組織についての詳細が報告されていない。

迎²⁰⁾の慢性毒性実験は、サリチル酸をラットに皮下注射したものであるが、肝臓および腎に軽度の障害を、生殖器にかなりの障害を認めている。

著者らの実験は、サリチル酸の経口投与による慢性毒性を検討する目的で行なった。実験は1970年8月末より1972年7月までの1年10ヶ月にわたって行なった。投与期間中の成長状態、一般症状、血液および尿検査などの臨床的観察と病理組織学的観察を行なった。

本報では臨床的観察を中心に報告する。

実験材料および実験方法

1) 実験動物

生後1カ月、体重100g前後のWistar系雄ラットを20匹購入し、予備飼育したのち実験に用いた。ラットは対照群（C群）と投与群（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ群）の4群に分け、各群5匹とした。なお、Ⅲ群に雌が一匹（Ⅲ-5）混入していた。

2) 飼育条件

飼料は、16週までゼネラル固型飼料（日和産業K.K製）を与えたが、9週ころよりラットの脱毛が著しくなり、他に原因が考えられなかったため、飼料を変更した。したがって、17週以降は固型飼料

CE-2(日本クレア社製)を与えた。

飲料水は、対照群については水道水を自由に摂取させた。投与群については、水道水に日本薬局法サリチル酸を0.025, 0.1 および0.2%添加したものを実験飲料水として投与し、自由に摂取させた。

サリチル酸濃度の低い方から順にⅠ群, Ⅱ群, Ⅲ群とした。Ⅲ群の飲料水については、冬期にまれにサリチル酸の析出がみられた。

ラットは5匹連用個別式の金属製ケージに収容し、温度 $22^{\circ}\text{C} \pm 12^{\circ}\text{C}$ 、湿度平均67%の飼育室で飼育した。冬は電熱器で暖房し、夏は通風をよくして、室温の管理につとめた。

3) 観察項目および検査方法

体重は16週までは毎日、それ以降は週に2回測定し、あわせて一般症状を観察した。

飼料摂取量は定期的に測定し、水摂取量は32週まで毎日測定した。

血液検査は投与期間中ほぼ16週毎に行なった。ラットの尾静脈より採血し、赤血球数および白血球数は視算法により、血色素量はSahli法により求めた。白血球百分率は、Giemsa染色を施して求めた。

血漿タンパクの分画は53週にセルローズアセテート電気泳動法によって行ない、デンストメトリーにより定量し、A/G比を求めた。

血漿GOTおよびGPTはReitman-Frankel法により測定した。

尿検査は、6~7時間尿を採取し、pH, タンパク, 糖, ケトン体, 潜血反応はラブスティックス(日本エームスK.K製)により、ウロビリノーゲンはウロビリティックス(日本エームスK.K製)により検査した。なお、採尿にあたっては、尿への異物の混入を防ぐため、飼料および飲料水の給与を止めた。

実 験 成 績

1) 一般症状観察所見

投与期間中の一般症状については、第1表に示した。投与群には運動量の減少、反応減弱、おびえ、嗜眠、憂うつなどの中毒症状がみられた。

脱毛は9週ころより全群に認められたが、とくに下アゴ, 首, 背の部分に多くみられた。毛は束になって抜け、ⅡおよびⅢ群では脱毛部よりの出血が認められた。飼料を変更した18週以降、脱毛は少なくなった。

また、金属製ケージによる長期間の飼育のため、後肢足底にタコができ、なかには化膿し、出血をつづけるものがみられた。

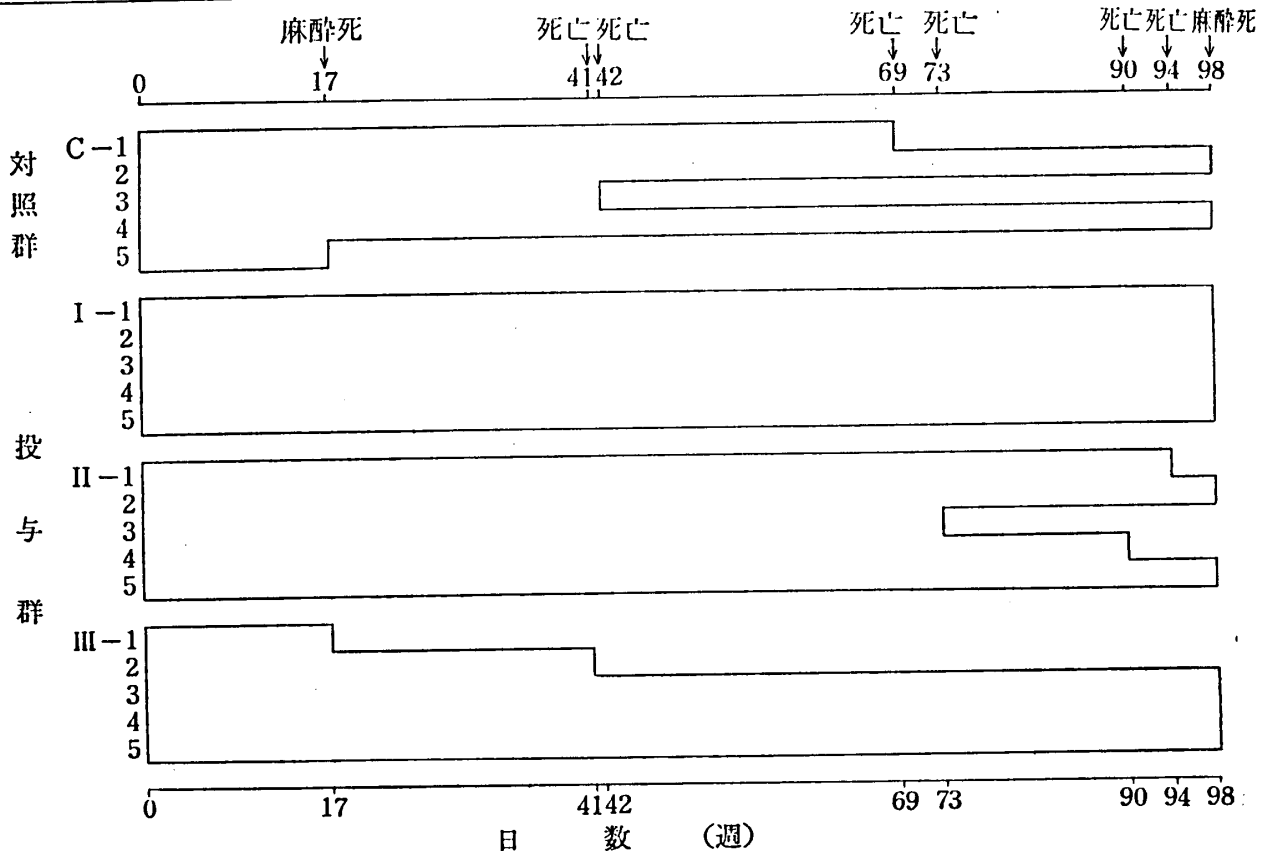
27週に、各群ともにクシャミ, 鼻汁などの症状がみられたので、オーレオマイシンを0.2%飲料水に溶解して、約10日間与えた。その結果、上記の症状は消失した。

第1図にサリチル酸投与期間中の生存曲線を示した。実験動物20匹のうち17週と98週での死亡例はいずれも剖検のために麻酔死させたものである。途中で死亡した6例の死因は、C-1は後肢足底の炎症、Ⅲ-2は肺炎によるものである。残り4例はいずれも腫瘍によるものであり、剖検および病理組織所見よりC-3は、膀胱膿腫、Ⅱ-1は肺膿瘍と左後肢下腿部の良性粘液腫(写真1, 2), Ⅱ-

第 1 表

一 般 症 状 観 察

		外 見 所		
		性質および運動	異常発現部位	
対 照 群	C-1		足タコ(8), 化膿, 貧血(4), 尾化膿	
	2			
	3			
	4			
	5	攻撃的	眼瞼浮腫(4), 足タコ出血(7), 貧血(7), 化膿(1)	
投 与 群	I-1		鼻出血(8), 眼瞼出血(3), 足タコ出血(7), 腹部出血(7)	
		2	尾出血(7), 足タコ化膿(4), 前頸部, 背部脱毛および出血	
		3	不活発	鼻出血(8), 耳介腫瘍出血(5)
		4		足タコ出血(7), 貧血, 化膿(4)
		5	不活発, 嗜眠	鼻出血(4), 全身浮腫
	II-1		不活発, 逃避的	立毛, 下腿部腫瘍出血(4), 浮腫, 体重増加(4)
		2	不活発, 反応減弱	鼻出血(3)
		3	不活発,	耳介出血(6), 足底出血(3)
		4	不活発,	眼瞼出血(2), 鼻出血(5), 足タコ出血(7), 頸部腫隆(8)
		5	神経質(警戒的)	顔面, 頭部脱毛および出血(4)
III-1		元気なし	脱毛, 前頸部脱毛(4)	
	2			
	3			
	4	うずくまる, 逃避的	鼻出血(8), 多尿, 足タコ化膿, 前頸部, 顔面脱毛出血	
	5	神経質	耳, 手足貧血(5)	



第 1 図 ラットの生存曲線

見	()内は異常発現の週
感 染 症 状	剖 検 所 見
	膀胱膿腫
体重減(69), 食欲不振(69) 体重減(48) 体重減(54)	耳介内側腫瘍, 肺気腫 悪性リンパ腫瘍, 肺気腫
体重減(66), うずくまる(65) 体重減(67), 呼吸困難(69) 顔面浮腫(68), 食欲不振, 体重減(68)	後肢下腿部良性粘液腫および肺膿瘍 左肺下葉部腫瘍 リンパ管腫および頸部腫瘍
呼吸困難, 体重減(41), けいれん 食欲不振, 体重減(41) 発育不良	右頸下部膿瘍 肺蓄膿出血 右肺下葉部腫瘍 肝に寄生虫, 膀胱内に結晶充満

3は肺腫瘍, II-4は頸部腫瘍と皮膚のリンパ管腫であることが確認された。

また, 17週に麻酔死したIII-1にも右頸下部に膿瘍が認められた。

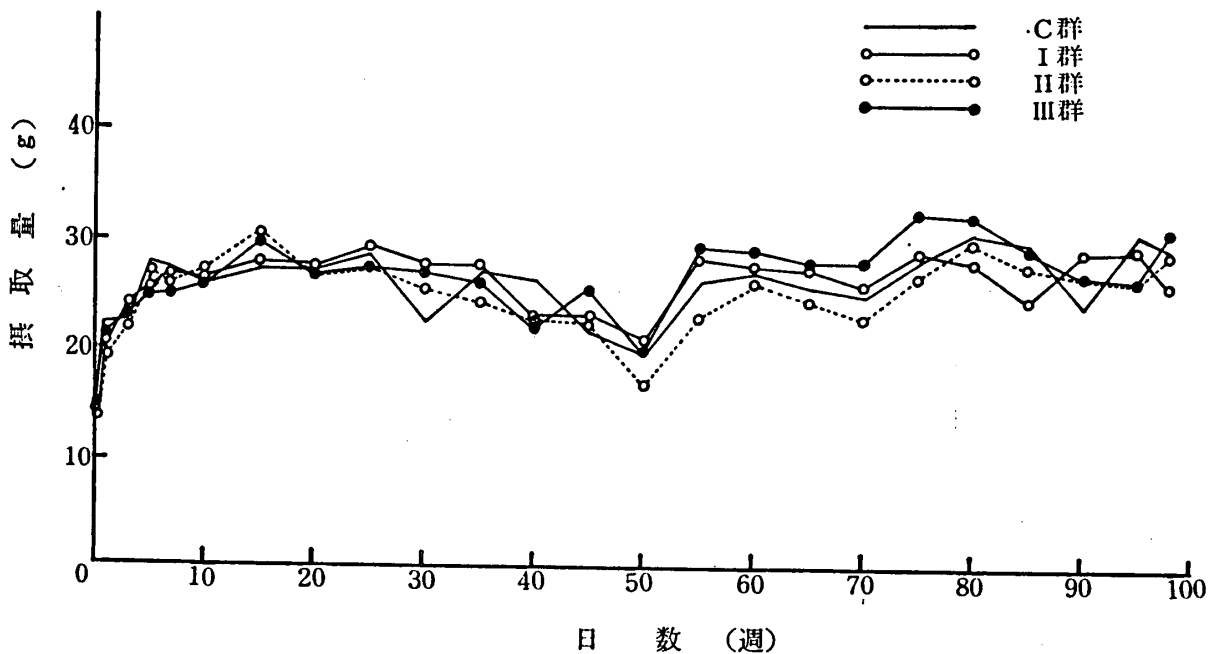
なお, 98週生存例の中にも肺腫瘍(III-3), 肺の悪性リンパ腫瘍(I-5), 右耳介内側腫瘍(I-3)が認められた。

実験動物20例中8例に腫瘍が認められたことは注目に値する。

本実験のサリチル酸濃度範囲では, 生存日数への影響はほとんど認められず, 各群とも長期の投与に耐えた。とくにI群では全例, 98週生存した。

2) 飼料および水摂取量

各群1匹1日当りの平均飼料ならびに水の摂取量を第2図および第3図に示した。

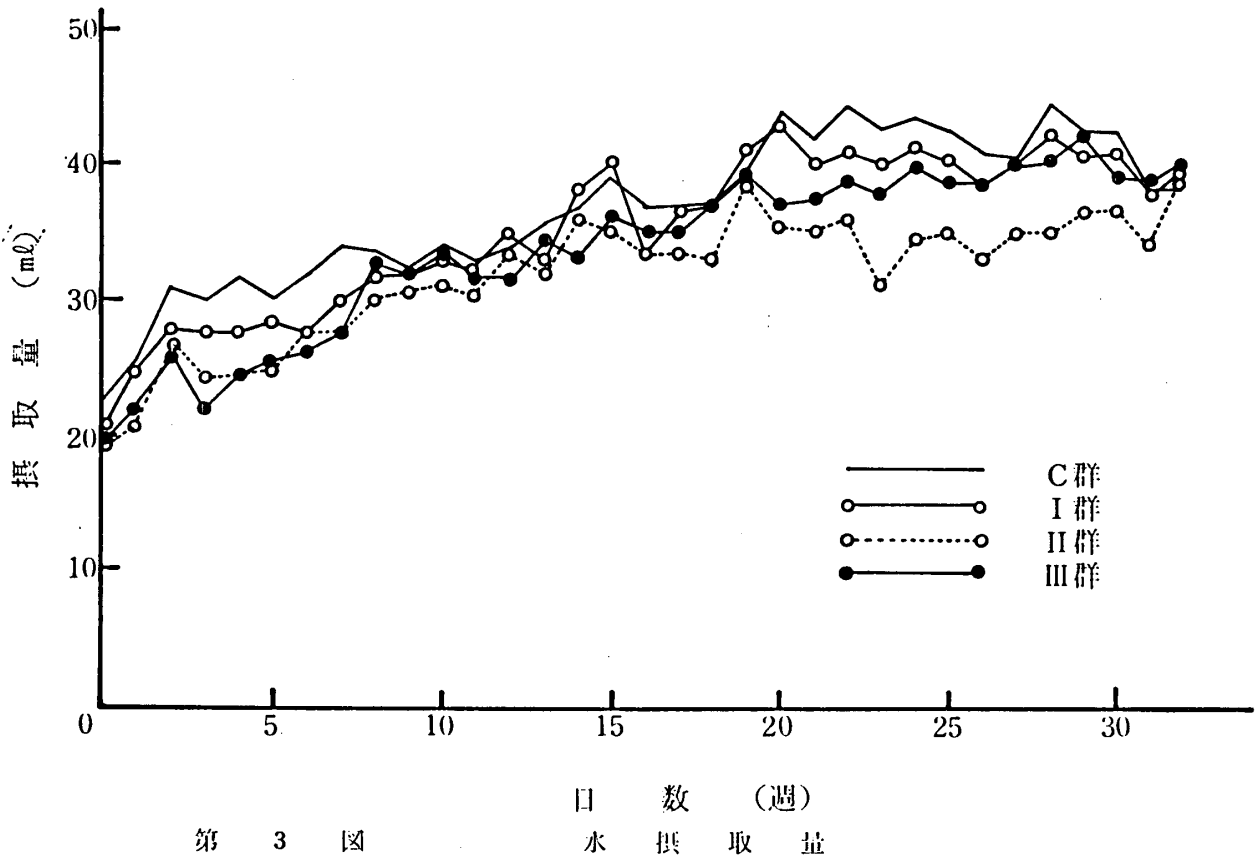


第 2 図

飼料摂取量



写真説明：0.1% サリチル酸投与群（Ⅱ-1）の後肢下腿部良性粘液腫



飼料摂取量は、50週までは対照群と投与群の間に差は認められないが、50週以降、Ⅱ群の摂取量が減少し、Ⅲ群の摂取量は増加した。

水の摂取量は対照群に比べて投与群の摂取量がやや少なくなっている。成長するにつれて水の摂取量も増加しているが、20週ごろよりほぼ一定となった。平均1日当りの水摂取量は、C群 38.5ml, I群 40.5ml, II群 35.3ml, III群 39.6mlである。

水摂取量より投与群のサリチル酸摂取量を算出し、第2表に示した。

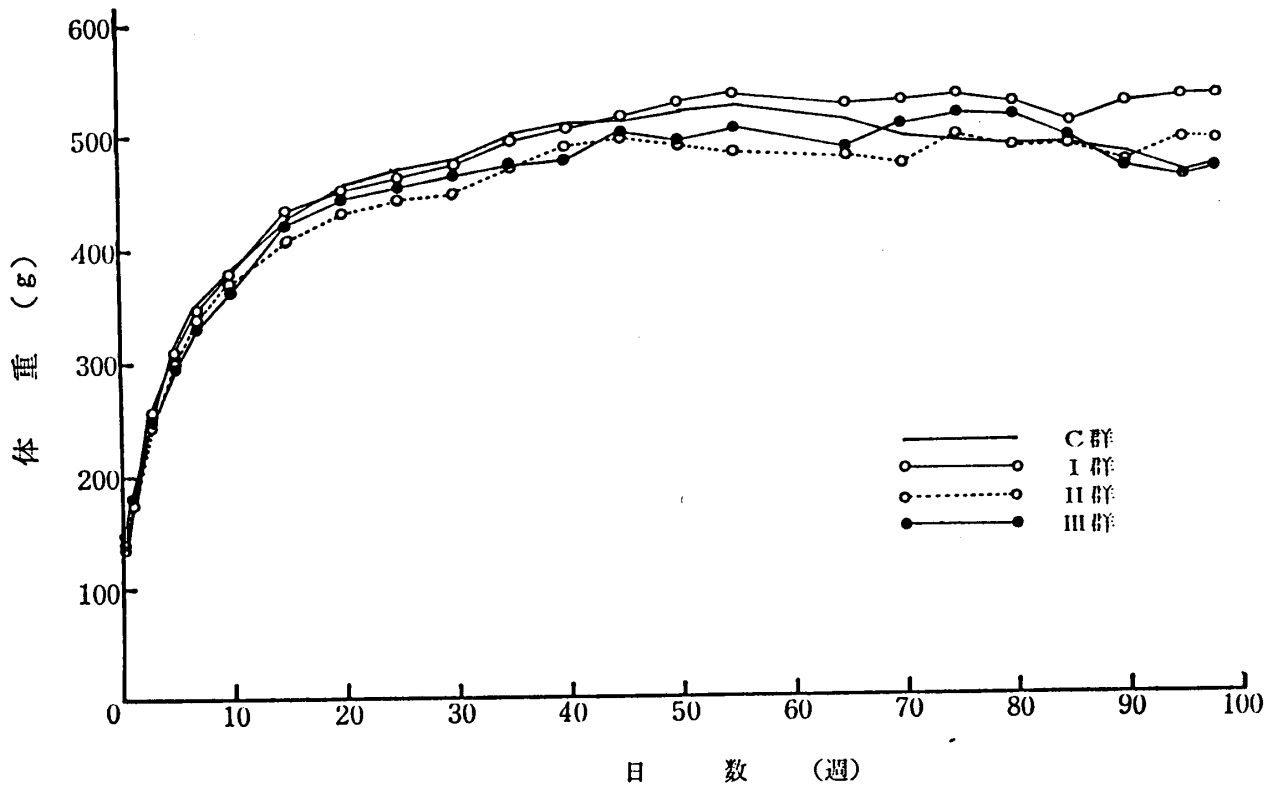
第 2 表 サ リ チ ル 酸 摂 取 量

		生存日数 週	生 存 期 間 中 の 水 総 摂 取 量 l	生 存 期 間 中 の サ リ チ ル 酸 総 摂 取 量 g	平 均 1 日 当 り サ リ チ ル 酸 摂 取 量 (5週以降) g/kg/日
投 与 群	I-1	98	28.44	7.11	0.020
	2	98	28.44	7.11	0.021
	3	98	28.44	7.11	0.022
	4	98	28.44	7.11	0.022
	5	98	28.44	7.11	0.022
投 与 群	Ⅱ-1	94	22.84	22.84	0.083
	2	98	24.97	24.97	0.077
	3	73	17.54	17.54	0.086
	4	90	21.51	21.51	0.067
	5	98	24.97	24.97	0.086
投 与 群	Ⅲ-1	17	3.09	6.18	0.174
	2	41	10.34	20.54	0.186
	3	98	27.67	54.86	0.172
	4	98	27.67	54.86	0.162

3) 体 重

投与期間中の各群の平均体重の変化は、第4図に示すとおりである。5週目までは各群とも直線的に体重が増加したが、以後、ⅡおよびⅢ群の体重は対照群よりも減少しはじめ、日数の経過とともにその差が大きくなった。

Ⅰ群にはサリチル酸の影響は認められず、体重増加は対照群よりもよい成績を示した。体重増加の抑制が認められたⅡ群では、個体差が著しかった。



第 4 図 体重の推移

4) 血液検査所見

投与期間中の血球数および血色素量の変化を第3表に示した。後肢足底タコより出血をつづけたC-1, C-4, I-4, III-4については、赤血球ならびに血色素量の著明な減少がみられ貧血を認めた。また白血球の増加も認められた。C-3, II-1, II-3, III-2にみられる白血球の著明な増加は、腫瘍または肺炎に起因するものと思われる。

以上の特殊な例を除いたものについて検討してみると、赤血球については、31週までは対照群と投与群の間に差がみられたが40週以降では、ほとんど差は認められなかった。また、血色素量および白血球数については、対照群と投与群の間に顕著な差は認められなかった。

白血球百分率においては、第4表に示すように好中球とリンパ球に変化が認められた。投与後16週に、I, II, III群に好中球の減少がみられ、投与量の多いIII群ではとくに著明であった。さらに、69週と95週の所見によると、好中球の経時的変化には個体差があるが、IIおよびIII群は全般に減少の傾

第3表 血球数および血色素量

週		赤血球数 $\times 10^4/mm^3$						白血球数 $\times 10^3/mm^3$						血色素量 %			
		16	31	40	53	68	96	16	31	40	53	68	96	40	68	96	
対 照 群	C-1	588	650	585	480	412		119	81	152	161	184		40	40		
	2	512	880	880	832	425	669	88	95	120	131	153	111	92	90	95	
	3	654	677	720				108		239							
	4	618	700	525	771	755	378	105	87	185	108	137	127	72	80	37	
	5	732						116									
投 与 群	I-1	1	721	667	865	795	685	800	164	84	124	150	139	124	101	90	90
		2	739	605	535	673	620	816	168	102	112	79	113	94	106	82	92
		3	709	600	895	792	600	707	88	113	108	74	157	145	100	84	100
		4	643	685	825	775	625	419	107	104	253	143	163	235	95	84	36
		5	723	665	765	750	630	955	127	106	136	82	126	106	95	82	94
	II-1	1	689	565	915	655	636		150	82	116	110	208		95	94	
		2	620	610	865	777	793	585	120	91	126	136	150	84	94	88	95
		3	744	565	890	685	705		101	102	132	110	250		93	92	
		4	617	560	665	632	769		54	127	148	110	143		98	94	
		5	739	605	815	703	631	519	82	107	159	100	158	241	95	88	106
	III-1	1	698	600					76								
		2	728	615	965				140	97	327						
		3	709	665	835	755	784	791	138	123	132	168	169	100	96	83	101
		4	669	615	785	800	816	390	105		114	124	151	186	95	84	50
		5	729		730	565	721	959	99		125	100	117	127	95	77	85

向がみられた。I群では著しい変化は認められなかった。

好中球の変化とは対照的に、IIおよびIII群ではリンパ球のわずかな増加が認められた。

第4表 白血球百分率

(%)

週		好塩基球			好酸球			好中球			リンパ球			単球			
		16	69	95	16	69	95	16	69	95	16	69	95	16	69	95	
対 照 群	C-1	3.8	0		4.0	0		44.0	53.0		48.0	45.0		0.3	2.0		
	2	2.8	0	0	1.5	3.0	3.0	27.6	11.0	10.0	67.3	85.0	61.0	1.0	1.0	0	
	3	0.5			4.3			21.8			72.3			1.5			
	4	0	0	0	8.0	7.0	1.0	33.6	17.0	33.0	57.3	75.0	63.0	1.3	1.0	3.0	
	5	1.0			5.5			24.8			68.5			0.3			
投 与 群	I-1	1	0.7	0	0	5.0	5.0	7.0	23.0	23.0	21.0	70.3	70.3	70.0	1.0	1.0	2.0
		2	1.0	0	0	7.0	5.0	1.0	42.7	33.0	30.0	47.7	59.0	67.0	1.7	3.0	2.0
		3	2.3	0	0	3.8	1.0	1.0	18.6	28.0	45.0	75.0	67.0	54.0	0	4.0	0
		4	2.0	0	0	5.0	1.0	2.0	15.6	24.0	24.0	75.8	72.0	73.0	1.8	3.0	1.0
		5	2.3	0	0	3.0	7.0	2.0	20.0	23.0	20.0	74.0	70.0	77.0	0.7	0	1.0
	II-1	1	0.3	0		5.0	3.0		26.0	12.0		67.3	82.0		1.3	3.0	
		2	2.3	0	0	4.5	0	3.0	20.6	13.0	15.0	71.5	87.0	81.0	1.3	0	1.0
		3	0.3	0		9.8	6.0		18.8	24.0		70.5	68.0		0.8	2.0	
		4	0.5	0		2.8	4.0		12.1	33.0		84.3	60.0		0.5	3.0	
		5	0.5	0	0	1.5	1.0	0	30.6	29.0	12.0	67.3	68.0	87.0	0.5	2.0	1.0
	III-1	1	1.0			3.7			15.0			79.7			0.7		
		2	1.5			4.3			23.5			69.8			1.0		
		3	0.8	0	0	5.3	0	5.0	21.6	16.0	9.0	70.8	83.0	83.0	1.8	1.0	3.0
		4	1.0	0	0	5.5	4.0	1.0	16.8	27.0	12.0	76.3	67.0	82.0	0.3	2.0	5.0
		5	0.7	0	0	2.3	5.0	2.0	12.3	24.0	16.0	83.3	70.0	81.0	1.3	1.0	1.0

投与後53週に、セルローズアセテート電気泳動法により血清タンパクの分画を行ない、A/G比を求めたが、第5表に示すとおり、投与群には著明な変化は認められなかった。

また、98週生存例について血漿GOT、GPTを測定したが、顕著な変化は認められなかった。

第5表 血清タンパク分画およびA/G比

(53週)

		アルブミン %	α_1 -グロブリン %	α_2 -グロブリン %	β -グロブリン %	γ -グロブリン %	A/G 比
対 照 群	C-1	41.7	15.6	6.3	28.5	7.9	0.72
	2	43.5	14.5	12.8	21.0	8.2	0.77
	4	49.4	11.4	8.9	22.6	7.7	0.99
投 与 群	I-1	50.0	12.9	11.7	19.1	6.3	1.00
		43.7	16.7	11.5	17.7	10.4	0.78
		48.6	12.7	12.7	17.9	8.1	0.95
		44.5	13.5	13.5	17.6	10.9	0.80
		45.1	12.8	12.8	18.8	10.5	0.82
	II-1	43.5	14.8	17.2	18.4	7.5	0.77
		47.6	18.2	9.9	16.2	8.1	0.91
		45.9	13.8	11.4	20.4	8.5	0.85
		45.7	16.0	9.4	21.7	7.2	0.84
		42.9	16.8	11.0	21.6	7.7	0.75
III-3	47.0	15.5	8.1	22.3	7.2	0.89	
	43.7	17.7	9.0	21.8	7.8	0.78	
	54.5	10.9	7.1	18.4	9.1	1.20	

5) 尿検査所見

尿検査の成績は第6表に示すとおり、投与群では、サリチル酸の投与期間が長くなるにつれ、タンパク尿が多く検出された。

潜血反応が陽性であるもののほとんどは、後肢足底のタコからの出血によるものであるが、C-3については膀胱の腫瘍によるもので、解剖の結果、膀胱の外表に膿瘍、膀胱内に血腫が認められた。

第6表 尿 検 査

		pH					タンパク質					グ ル コ		
週		28	36	60	84	97	28	36	60	84	97	28	36	60
対 照 群	C-1	6.5	6.5	6.5	6.5	9.0	±	±	+	±	±	±	-	-
	2	6.0	6.0	6.0	6.5	9.0	±	+	+	3+	3+	-	-	-
	3	6.0	7.0				+	2+				-	-	-
	4	5.5	6.0	6.0	6.0	8.0	±	-	±	+	2+	-	-	-
	5													
投 与 群	I-1	6.0	6.5	6.0	6.0	9.0	±	-	+	3+~	3+	-	-	-
		6.0	6.5	6.0	6.0	9.0	±	±	±	4+	2+	-	-	-
		6.0	6.0	6.0	6.0	9.0	±	+	3+	±	3+	-	-	-
		7.5	6.0	5.5	6.0	9.0	±	+	3+	3+	3+	-	-	-
		6.6	6.0	6.0	6.0	9.0	±	±	3+	2+	4+	-	-	-
	II-1	6.0	6.0	6.0	6.0	9.0	2+	+	3+	3+	3+	-	-	-
		6.0	6.5	6.0	6.0	9.0	+	-	+	3+	3+	-	-	-
		6.0	6.5	6.0			+	-	±			-	-	-
		7.5	6.5	6.0	6.5	9.0	3+	2+	3+	3+		-	-	-
		6.6	6.0	6.0	6.5	9.0	+	+	+	+	2+	-	-	-
	III-3	6.0	6.0				+	±				-	-	-
		6.0	6.0	6.0	6.0	9.0	+	±	+	+	3+	-	-	-
		6.0	6.0	6.0	6.0	9.0	2+	3+	3+	2+	3+	-	-	-
		6.0	6.0	8.0	6.0	8.5	+	2+	±	2+	3+	-	-	-

III-4については著しい多尿が認められ、尿中に遊離サリチル酸が検出されたが、その排泄量はIII群の他の動物に比べ著しく多かった。

解剖したところ、膀胱内に白色の結晶が充満していた。定性試験²¹⁾の結果、結晶の成分はリン酸塩と推定された。

考 按

著者らの実験で投与したサリチル酸の濃度は、厚生省で許可されている使用基準を基にしたものである。すなわち、使用基準量 (0.025%) を I 群に、その 4 倍量 (0.1%) を II 群に、8 倍量 (0.2%) を III 群にそれぞれ投与し、慢性毒性を検討したものである。

水の摂取量より、1 日、体重 1 kg 当りのサリチル酸摂取量を算出してみると、第 2 表に示したとおり 5 週以降ほぼ一定となり、I 群では、平均 0.021g、II 群では 0.080g、III 群では 0.178g であった。

サリチル酸の経口投与による半数致死量 (LD₅₀) は、ラットで 1.5~2.0g/kg、ウサギで、1.1~1.6g/kg であるが²²⁾、佐原²³⁾はこの数値を基にしてヒトにおける慢性毒性の最大安全投与量を 0.1g/kg/日と仮定している。

これと著者らの実験の投与量を比較してみると、I 群は最大安全投与量の約 1/5、II 群は 4/5、III 群は 1.8 倍を投与したことになる。

この濃度範囲では、長期間投与しても生存日数への影響はほとんどみられず、サリチル酸による中毒死は認められなかった。

しかし、外見所見では、明らかに中枢神経系の障害と思われる、嗜眠、憂うつ、おじけ、運動量の減少、反応減弱などの症状が認められた。

しかし、急性中毒に特長的な、過度呼吸、食欲不振、嘔吐、けいれんなどは認められなかった。

所 見

ス		ケ ト ン 体					潜 血 反 応					ウロビリ ノーゲン
84	97	28	36	60	84	97	28	36	60	84	97	28
-	-	-	-	-	-	-	-	少量	-	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	少量	少量	-	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	少量	少量	小~中	-	中等量	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	少量	-	-	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	少量	少量	-	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	少量	-	-	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	小~中	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	-	少量	-	少量	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	少量	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	大量	大量	0.1~1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	少量	-	-	0.1~1

迎²⁰⁾の実験では、サリチル酸投与量が著者らの実験より少ないにもかかわらず、生存日数がはるかに短く、24-50週で死亡しているが、これはサリチル酸の投与方法の違いによるものと思われる。

Delphantら²⁴⁾は、マウスでサリチル酸ナトリウムの経口投与と皮下投与の毒性の比較を行ない、皮下投与による致死量は0.9g/kg、経口投与では1.1g/kgという結果を得ており、皮下投与の方が毒性が強いことを示している。

小島¹⁹⁾および迎²⁰⁾は、サリチル酸の長期投与実験で腫瘍の発生を認めていないが、著者らの実験では投与群に高率の腫瘍発生を認めた。外見から観察される腫瘍は、いずれも40週以降に発生している。

全例生存し、臨床的検査においてもサリチル酸の影響がほとんど認められなかったI群にも、腫瘍が発生したこと、また、腫瘍の発生部位が、肺とリンパ管、頸部、後肢下腿部、耳介内側といった皮下組織および表皮であることなどからサリチル酸の薬理作用と何らかの関連があることが推測された。

サリチル酸をくり返し皮膚に塗布すると組織細胞が腫張し、軟化して表皮がはがれるという報告⁴⁾もあり、サリチル酸が皮膚を刺激することは、よく知られている。

しかし、著者らの実験は経口投与であるからこの作用が直接現われるとは考えられないが、吸収されたサリチル酸が皮下に蓄積される場合には、同様の現象が起こることも考えられる。

また、本実験では肺の疾患が多く発生したが、剖検の結果から、対照群も含めほとんど全例に気管支炎あるいは肺炎の跡が認められたので、必ずしもサリチル酸の影響とは考えられない。

しかし、肺気腫などの肺疾患のあるものにサリチル酸を投与した場合には、呼吸性アシドーシスをもたらし、中毒症状を呈せしめる可能性も十分に考えられる。

血液所見では、白血球百分率において、IIおよびIII群に好中球のわずかの減少と、リンパ球の増加を認めたが、迎²⁰⁾はこれとは逆の結果を得ている。しかしI群ではほとんど変化が認められなかった。白血球百分率は生理条件によって大幅な変動を示すので、これらの変化がサリチル酸の影響によるものかどうか判断が困難である。

血清タンパク分画、A/G比、GOT、GPTなどの肝機能検査の結果には、著明な変化は認められなかった。

第2報で述べるように、肝実質の組織には変化が認められているが、肝機能にはサリチル酸の影響は認められなかった。

また、尿検査で、投与群に強度のタンパク尿が認められたことからサリチル酸による腎障害の可能性が推測された。

なお、III-4にのみ検出された膀胱内の結晶は、リン酸塩と推定された。なぜこのような結晶が析出したのかその原因はよくわからないが、リン酸石はアルカリ性尿にできやすいとされている²²⁾こと、また尿中に多量のサリチル酸の排泄がみられることから尿のアルカリ化が推測された。

以上のように、著者らの実験では佐原²³⁾の最大安全量よりも低濃度のサリチル酸を投与した群においても腫瘍の発生を認めた。

科学技術庁資源調査会の資料²⁵⁾によると、清酒の1人1日当り摂取量は平均53mlであり、サリチル酸の摂取量は0.009gと報告されている。しかし、清酒は嗜好性の強い食品であるから、その性質上、特定の人には長期間大量に摂取されるものである。1日に2合の酒を飲むと0.09gのサリチル酸を摂取することになる。

佐原²³⁾によれば体重 50kg の成人の最大安全量は 5g/日であるから、この場合の安全率は $5/0.09=55$ となる。安全性が確保されるには少なくとも安全率は 100 以上でなければならない²⁶⁾。したがって、晩酌の習慣のある者では、その安全性は確保されないことになる。

われわれの実験の結果は、サリチル酸が慢性毒性という点から警戒を要する添加物であることを示唆している。

総 括

サリチル酸を Wistar 系ラットに 98 週経口投与して慢性毒性の臨床的観察を行なった結果、次のような成績を得た。

- ① 投与群には、運動量の減少、反応減弱、憂うつなどの中毒症状がみられたが、各群とも長期の投与に耐えた。とくに、0.025% 投与群では全例 98 週生存した。
- ② サリチル酸投与群には、肺、皮膚、リンパ管に高率に腫瘍の発生が認められた。
- ③ 0.025% サリチル酸投与群は順調に成長をつづけたが、0.1 および 0.2% 投与群では、飼料および水摂取量が対照群に比べやや少なく、体重の増加が抑制される傾向がみられた。とくに 0.1% 投与群に顕著であった。
- ④ 血液所見では、赤血球および白血球数、血色素量には、サリチル酸投与の影響は認められなかった。

白血球百分率では、0.1 および 0.2% 投与群に好中球の減少とリンパ球の増加の傾向がわずかに認められた。

- ⑤ 血清タンパク分画、A/G 比、血漿 GOT、GPT などの血液生化学的検査では投与群に著明な変化は認められなかった。
- ⑥ 尿検査所見では、投与群にタンパク尿が認められ、腎障害が推測された。

Ⅲ 群の 1 例に多尿が認められ、剖検の結果、膀胱内に結晶が検出された。定性試験の結果、結晶の成分はリン酸塩と推定された。

文 献

- 1) 坂口謹一郎：日本醸造協会雑誌，65，130 (1970)
- 2) 柳沢文徳：食品衛生の考え方—添加物の安全性，NHKブック，日本放送協会，昭44. 2.
- 3) 原 三郎：薬理学入門，193，昭32.
- 4) Goodman, L. S. and Gilman, A.: The Pharmacological basis of therapeutics. 3rd ed. Macmillan Co., New York. (1966)
- 5) John B. Hill, M. D., Ph. D.: N. Engl. J. Med., 288, 1110 (1973)
- 6) William E. Segar, M. D.: Pediatrics, 44, 440 (1969)
- 7) A. T. Proudfoot, S. S. Brown: British Medical Journal, 2, 547. (1969)
- 8) Goldman, A. S. and Takovac, W. C.: Arch. Environ. Health, 8, 648 (1964)
- 9) Eriksson, M.: Acta pharmac. tox.: 29, 256 (1971)
- 10) Koshakji Richard P., Schulert Arthur R.: Biochem. Pharmacol. 22, 407 (1973)
- 11) 宮本 武：大阪市立大学医学雑誌，21，123 (1972)
- 12) Nezadalova E., Elis J., Raskova H.: J. Pharm. Pharmac., 25. 80 (1973)
- 13) Grisolici S., Santos Ildeu: Nature, 219, 1252 (1968)

- 14) Suk Han Wan, Sidney Riegelman: J. Pharm. Sci., 61, 1284 (1972)
- 15) Gerhard Levy: J. Pharm. Sci., 54, 959 (1965)
- 16) A. B. Gutman, T. F. Yü, Jonas H. Sirota: J. Clin. Invest., 34, 711 (1955)
- 17) 稲垣成男: 日医大誌, 19, 49 (1952)
- 18) 中村達之助: 日医大誌, 20, 75 (1952)
- 19) 小島 靖, 蟹沢成好, 相磯和嘉: 日本公衆衛生雑誌, 16, 174 (1969)
- 20) 迎 菊郎: 福岡医学雑誌, 50, 319 (1959)
- 21) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要, 金原出版 (1970)
- 22) 厚生省: 食品添加物公定書, 金原出版, 東京
- 23) 佐原幸雄: 食品工業, 13, 45 (1970)
- 24) J. Delphaut, M. Lange: Compt. Rend. Soc. Biol., 153, 1402 (1959)
- 25) 科学技術庁資源調査会: 食品添加物の現状と問題点, 106, (1969)
- 26) 池田良雄: 食衛誌, 2, 23 (1961)

[筆者 桑野・本学講師 高木・本学助手 水野・元本学助手]