

東 洋一 論文内容の要旨

主 論 文

Feeding effects on hypocalcemia induced by salicylic acid derivatives
in the rat.

サリチル酸誘導体による実験的低カルシウム血症に対する飼養効果に関する研究

東 洋 一、西 下 一 久、加 藤 有 三

(J. Oral Biosci., 49巻3号, 190—197, 2007)

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
(主任指導教員：筑 波 隆 幸 教授)

緒 言

アスピリンは非ステロイド性抗炎症薬として広く用いられている薬物であり、サリチル酸はサリチル酸誘導体のプロトタイプである。アスピリンの副作用の1つとして、実験動物に低カルシウム血症を起こすことが知られているが、その発現機序は今なお明確ではない。アスピリンは現代において臨床的に広く用いられている薬物であり、その安全性を強める為に新たな薬理学的情報を加えることは重要である。そこで、本研究ではアスピリン誘導性低カルシウム血症のモデルラットを用いて(1)加齢への影響、(2)低カルシウム血症からの回復に及ぼすカルシウム含有および非含有飼料の再摂取の影響について詳細に検討した。また断食群と自由摂食群を比較して、低カルシウム血症の発現に及ぼす空腹感の影響も検討した。

材料と方法

実験動物として雄性SD系ラット(5～8週令)を用い、12時間周期で室内点灯/消灯とした。実験により、ケージに各群2～5匹を飼育した。飼料は実験により標準固形飼料とその粉末飼料並びに特殊調整粉末飼料(0.5%カルシウム含有)と低カルシウム含有飼料(0.006%カルシウム含有)を用いた。飼料の摂取量を測定する実験では1匹ずつ代謝ケージで飼育した。経口投与実験群にはアスピリン400ないし200mg/kgを2%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液に懸濁し、対照群には2%CMC水溶液(実験群と同容量)のみを用いた。投与方法はゾンデによる胃内投与である。静脈内投与実験では、サリチル酸を1.11mol/kgとなるようにDL-リジン液(0.4ml/100g体重)に溶解して用いた。対照群にはDL-リジン溶液(実験群と同容量)のみを投与した。実験に応じて血漿中のカルシウム濃度とサリチル酸濃度の経時的測定のために無麻酔下に尻尾の先を切開して採血した。血漿カルシウムの測定は原子吸光分光光度計で行った。

結 果

1. 一晩絶食したラットにアスピリンを胃内投与すると、低カルシウム血症を発現する。
2. 低カルシウム血症は5～45週令の全群で発現した。
3. 絶食を続けると、低カルシウム血症は6時間後に最低値となり、12時間後まで維持された。
4. 低カルシウム血症は空腹および非空腹ラットの両群に発現した。
5. 絶食中の低カルシウム血症ラットに、正常飼料を再摂取させると、低カルシウム血症は解除された。
6. 絶食中の低カルシウム血症ラットに、低カルシウム含有飼料を再摂取させると、低カルシウム血症は、更に強化された。
7. 飼料の摂取により、血中からのサリチル酸の消失は促進されるが、カルシウムレベルの回復は、血中からのサリチル酸の消失が促進された結果である可能性は低い。
8. 今回の実験的低カルシウム血症から回復するためには、絶食中止後のエサに、カルシウムが含有されていることが最も重要であった。

考 察

血中カルシウムレベルは多くの因子によって制御されていると報告されてきた。例えば、腸管からのカルシウムの吸収、甲状腺・副甲状腺の機能、腎臓からのカルシウム排泄などであるが、アスピリン誘導性低カルシウム血症の発現とは無関係であると考えられている。また、アスピリンの薬理学的作用であるプロスタグランジンに対する生合成の抑制や副腎皮質からのコルチコステロイドホルモンの放出促進などとも無関係の作用であると考えられる。

成長期ラットにサリチル酸ナトリウムを投与すると、骨や歯の成長抑制効果があることを多くの研究が示してきた。この効果は、骨芽細胞や象牙芽細胞に対する抑制の結果であろうと推測されてきた。しかし、本研究ではアスピリン誘導性低カルシウム血症が、成長期から老齢に至る全てのラットに認められたことから、骨成長の抑制の結果生じたものではないと考えられる。さらに、培養実験系でサリチル酸ナトリウムが、破骨細胞の誘導を抑制し、それに伴う骨吸収を抑制すると報告されているが、この現象の発現に必要な時間（数日間）が低カルシウム血症の発現（投与直後）のそれとは全く異なっているので、作用機序とは考えにくい。

アスピリン誘導性低カルシウム血症は、飢餓状態でも発現するので、初期段階の低カルシウム血症は腸管からのカルシウム吸収が抑制されたからではなく、サリチル酸の骨表面に対するなんらかの直接作用の結果ではないかと思われる。

低カルシウム含有飼料摂取時にアスピリン誘導性低カルシウム血症が強化されるのは、摂食時に分泌された生理的濃度のカルシウム低下作用を持つホルモンの影響であろうと考えられた。この作用は、腸管からのカルシウム吸収がなければ発現してくるが、カルシウムの吸収があればマスクされた状態になるようである。本実験の結果はアスピリンを大量投与する場合には、胃腸障害の予防ばかりではなく、血漿カルシウム濃度の低下も予防する目的で、予めカルシウムを十分に含有した食事をしておく事の重要性を示唆するものであった。