

硝酸塩あれこれ (2)

元 農業環境技術研究所

越 野 正 義

硝酸塩とメトヘモグロビン血症

このように硝酸塩は古くから薬、飲料、肉製品(水産製品)の添加物として使われており、とくに有害となることはなかった。しかし情勢が一変し、硝酸が毒物のように大衆が受け取るようになったのは、アメリカ・アイオワ州の医師コムリーが井戸水中の硝酸塩に起因するメトヘモグロビン血症を報告(1945)して以来である。彼は多量の硝酸塩を含有する井戸水を飲んだ乳児のチアノーゼについて2例を報告したのであるが、その際の井戸水の分析値は388および619mgNO₃/Lであった(NO₃-Nとして89および142 mg/Lに相当)。かれはさらに周辺での調査(伝聞なども含めて)に基づいて、「断定的な記述はできないものの、乳児に与える水はNO₃-Nとして10mg/L以下、最大としても20mg/L以下と勧告するのが望ましいように思われる。」と結論した。(なおコムリーの患者はメチレンブルーの注射で回復した。)

この報告の影響は大きく、アメリカ、西ヨーロッパ各国で調査が行われ、これまで原因不明のチアノーゼがメトヘモグロビン血症であることが広く知られるようになった。アメリカでは飲料水の基準として硝酸態窒素10mg/L以下と設定され、これはそのまま日本に輸入されて日本の水質基準になった。ヨーロッパでは硝酸イオン(NO₃)としての濃度で表示することが多いが、硝酸塩濃度の低い水源を確保するのが困難なことが多く、水質基準としてはやや高くし、NO₃-Nとして50と100mg/Lの間で議論された。

当然、このメトヘモグロビン血症については再現試験が注目されるが、3か月以内の乳児にしか発生しないという制約があり、人道的には乳児を直接的な対象とした実験は難しい。ところが実際にはそのような実験が行われていた。Cornblathら(1948)はNO₃-Nとして1000mg/Lという驚くべき高濃度の「人工井戸水」を小児科病棟の乳

本 号 の 内 容

§ 硝酸塩あれこれ (2)	1
元 農業環境技術研究所 越 野 正 義	
§ 肥効調節型肥料を用いたコムギ不耕起播種栽培	5
愛知県農業総合試験場 作物研究部 作物G 主任研究員 谷 俊 男	
§ 熔成磷肥覆土による水稻育苗箱全量基肥専用肥料 「苗箱まかせ」の磷酸成分の補給	9
宇都宮大学農学部付属農場 高 橋 行 継 (前 群馬県藤岡地区農業指導センター)	

児に与え、メトヘモグロビン水準（全ヘモグロビン中のメトヘモグロビンの比率）を測定した。この値が10%以上となれば、メトヘモグロビン血症が肉眼的に観察できる濃度とされているが、表2にみるように、日投与量が500~700mg/日であってもメトヘモグロビン水準は10%を越えることはなく、乳児には肉眼的な影響はなかった。後遺症も報告されていない。

表2. 乳幼児に多量に硝酸ナトリウムを経口投与した実験と後遺症の有無およびメトヘモグロビン(MH)水準の変化（リロンデル, 2002）

著者(年)	被験者		投与 間隔	投与量 NO ₃ mg	後遺症の有無とMH 水準の測定値
	数	年齢			
Cornblath and Hartman(1948)	4	11日~11月	2~18日以上	175~500/日	なし. 5.3%以下.
	4	2日~6か月	6~9日以上	350~700/日	なし. 7.5%以下.
	1	3か月	2日以上	600/日	なし. 4%以下.

さらに井戸水中硝酸塩濃度とそれを飲んだ乳児の血液中メトヘモグロビン水準には相関関係は見出せなかったという報告もあった（Donahoe, 1949）。

硝酸塩濃度とパラレルな関係がなく、投与試験による再現もできないことから、原因は硝酸塩ではないのではないかと疑問がもたれるようになり、結局は井戸水が微生物により汚染し硝酸が亜硝酸に変化していたことが直接の原因であると指摘されるようになった。コムリーも調査した井戸が衛生的に十分なものでなく、畜舎などの排水の影響があることを認めていた。その後アメリカでは井戸水の建設法、管理法が衛生的見地から厳密になり、それに伴ってメトヘモグロビン血症の発生は激減した。必ずしも硝酸態窒素濃度が下がったわけではないといわれている。1972年にアメリカ科学アカデミー（NRC）から出版された硝酸塩・亜硝酸塩についての安全性についての報告にも、メトヘモグロビン血症による死亡例はその後、アメリカにはないと書かれている。医師・公衆衛生関係者・住民が教育・指導によって発生原因を理解し、井戸も衛生的に改善された。メトヘモグロビン血症は例え発生しても致死的なものではなくメチレンブルー・アスコルビン酸などの注射で劇的に回復し、その後の影響もみられないことも明

らかになった。（メトヘモグロビン血症の症状について、父リロンデルは顔面がペンキをかけたように青くなり一見恐ろしいが、患者は意外に活発で元気にみえると記載している。）月齢3か月以内の乳児だけに発生することについても議論があり、誕生直後の乳児には胃酸の分泌がないといわれたが、父リロンデルは誕生後24時間以内に胃酸は分泌されてpHは低下することを明らかにし、

これが原因ではなく、むしろ胃腸炎などがあった場合を疑っているようである。

メトヘモグロビン血症は西ヨーロッパでも近年における発生はない。東ヨーロッパでもかつては多数の発生があったが現在では激減している。井戸の衛生的な

面が改善されたことが大きく、硝酸塩濃度は必ずしも低下したわけではなかった。

フランスではニンジンスープでも発生したことがある。ニンジン500gを水1Lで煮たスープを子供が下痢をしたときに飲ませるとよいと信じられているが、これによるとNO₃投与量は7~300mg/日（平均50mg/日）に達している。しかしこの量でも病院では病気は発生せず、発生するのは一部の家庭においてだった。父リロンデルは1971年に研究し、スープ調製後に室温で保存し微生物が増殖したために硝酸が亜硝酸に還元され、これがメトヘモグロビン血症の原因となっていたことを報告した。

発ガン性はなかった

亜硝酸がアミン類と反応して、発ガン性のあるニトロソアミンを生成するのではないかと指摘されてきた。インターネットでも河川の硝酸態窒素濃度と流域のガンに相関があるなどという情報が多数流された。しかしこれらは調査対象が厳密に選定されてないことが多く、対象となるグループを正しく選ぶとほとんどの場合、相関は否定された。詳しいことはリロンデル（2002）の本の付録5に集録されている。

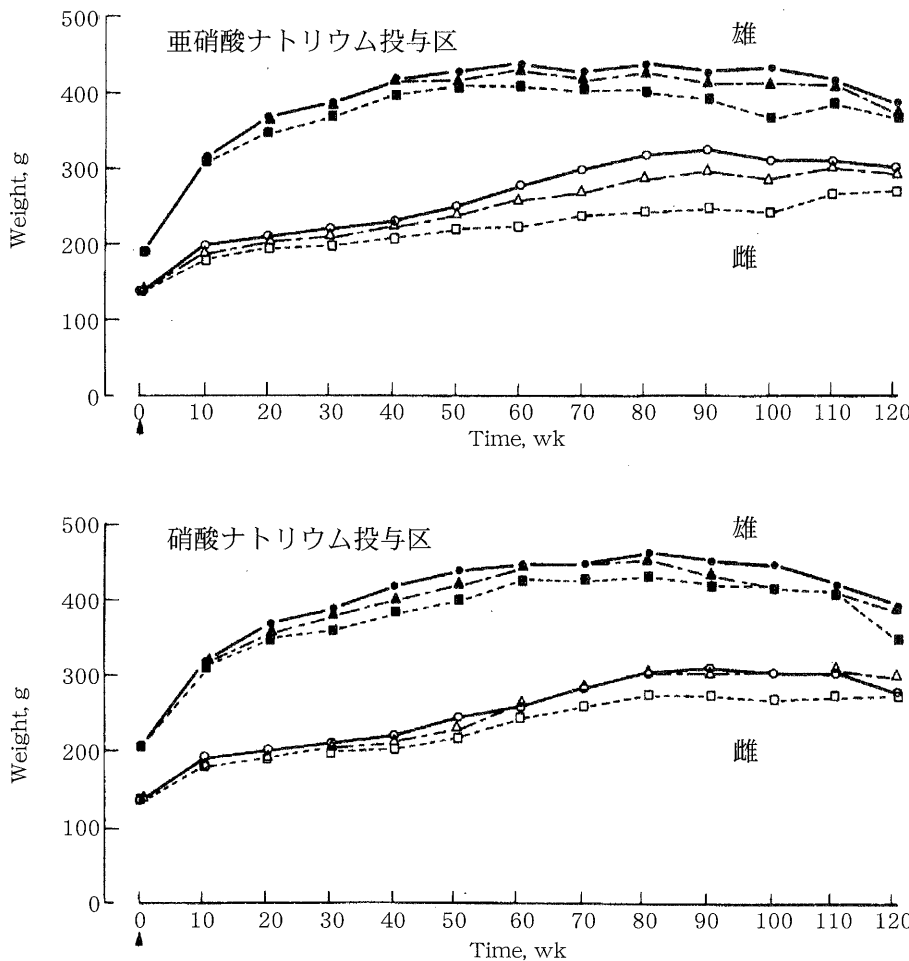
直接発ガン性を否定する実験は日本で行われていた。国立衛生試験所（Maekawa et al., 1982）

ではガンを発生しやすい系統のラット (F-344) 300頭を使い、雌雄別に飼料中に2.5および5%硝酸ナトリウムを加えて2年間飼育し、実験後すべてのラットを解剖して発ガン性について調べた。発ガン性(睾丸, 乳腺, 下垂体, 腎臓, 肝臓, 甲状腺, 子宮など)は認められず、むしろ造血器官における腫瘍(単核細胞白血病)の発生は硝酸塩の給与で有意に減少した。さらにかげらは亜硝酸ナトリウムを飲水に0.125および0.25%添加して与え、やはり2年間飼育し、解剖した。結論はま

ったく硝酸ナトリウムの場合と同じで発ガン性は認められず、むしろ単核細胞白血病の発生は抑制された。図1には試験期間におけるラットの成長曲線を示したが、期間中の累積死亡数をみても硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウムともに無添加区よりも死亡数が有意に少ないケースもあり、短期の毒性はまったく認められなかった。高濃度区のラットで体重増加が抑制されているが、これは毒性のせいというよりは、高濃度の塩のために食欲が低下したためでないかと推測されている。

図1. 亜硝酸ナトリウム(上図)および硝酸ナトリウムを投与したラットの成長曲線

A. Maekawa, T. Ogiu, H. Onodera, K. Furuta, C. Matsuoka, Y. Ohno, and S. Odashima (1982) による



亜硝酸ナトリウムは飲水に0, 0.125, 0.25%添加
 硝酸ナトリウムは飼料に0, 2.5, 5%添加
 無添加区(雄●, 雌○), 低濃度量区(雄▲, 雌△), 高濃度量区(雄■, 雌□)

WHO (1995) では硝酸・亜硝酸の毒性評価を行い、許容日摂取量 (ADI) をNO₃については0-3.7 mg/kg体重, NO₂については0-0.06 mg/kg体重, また無影響水準 (NOEL) をNO₃については500mg/kg (イヌ), NO₂については5.4mg/kg (ラット), または6.7mg/kg (ラット) としている。(なお硝酸, 亜硝酸とも発ガン性はないと結論されている。)ところが前川先生らの研究結果を用いて計算するとADI, NOELともWHOの数字の5倍でもよいことになる。ただなぜかWHOの専門家は前川先生らの結果に安全係数500を掛け、強引に現在の数字に合わせた。安全係数は通常は100なので差別的な扱いという非難もある。もっとも前川先生は昔の研究だし、また発ガン性を目的としており毒性評価が目的の研究でなかったからと苦笑いをしていた。(前川先生は佐々木研究所の理事長を勤められ、現在もご健在である。)

ところでWHOではこのADIやNOELの値は野菜に適用するのは不適切であるとも報告している。人間に対する硝酸塩の供給源としては野菜がもっとも多い(硝酸塩の供給源は野菜60~90%, 水2~25%)のに、野菜には適用しない硝酸塩の評価にはどのような意味があるのかとリロンデルらは批判している。

発ガン性についてはニトロソアミンが疑われている。しかし亜硝酸を投与しても動物でガンとならないことから、実際にはそれほどニトロソアミンができないか、動物体内で防御反応があるのだろうと考えられている。前川先生らの研究においても亜硝酸塩多量投与の場合、胃内容物中にN-ニトロソジメチルアミンは検出されていたが、ラットのガンはふえることはなかったのである(Maekawa et al., 1982)。

最近、厚生労働省では野菜・果物を食べると胃ガンの発生が減少するという疫学的調査結果を発表した(多目的コホート研究, epi.ncc.go.jp/jphc/outcome/08/yasai.html)。週に1~2日でも緑色・黄色・緑黄色以外の野菜、あるいは果物を食べる人には胃ガンの発生が少ないという。現在の市場で売られている野菜・果物で胃ガンは減り、増加することはまったくなかったのである。

一酸化窒素のニュースはよいニュース

1992年に有力な科学雑誌Scienceに”NO news is good news”という報告が載った(Culotta and Koshland, 1992)。便りのないのはよい便り(No news is good news)をもじってNO(一酸化窒素)のニュースはよいニュースだというのであり、このガスが細胞間の信号伝達分子、免疫機構の調節、血管平滑筋の弛緩、血小板の凝集の阻害、胃・口内の病原菌の抑制に効果があると報告した。これまで大気汚染物質とされていた一酸化窒素に有用な効果があることにスポットライトが当てられた。これは世界中に大きな驚きと感動を与え、「この年の分子」として賞賛された。元になった業績「内皮細胞における心筋緩和物質としての一酸化窒素の役割の発見」を挙げたアメリカ人Furchgott, IgnarroおよびMuradの3名には1998年ノーベル生理・医学賞が与えられた。一酸化窒素の病原菌抑制効果は広範囲の病原菌で試

験されるようになり、ピロリ菌の抑制にも効果があることが、兵庫医科大学の長田久美子先生ら(1998)が明らかにした。硝酸を摂取すると口内の微生物によって還元され亜硝酸となるが、この亜硝酸を嚥下すると酸性の胃液で一酸化窒素が発生する。ピロリ菌が抑制されれば胃潰瘍・胃ガンが減少することになる。硝酸を摂取すると胃ガン発生の抑制になることが医学的に証明されようとしているのである。

一酸化窒素の効果は狭心症などの対症療法に使われてきたニトロ剤(ニトログリセリンなど)の薬効発現機構を説明するものともなった。ニトログリセリンは衝撃により爆発し扱いにくい。(フランス映画「恐怖の報酬」にこのニトログリセリンが爆発する印象的なシーンがあった。)ニトログリセリンをケイ藻土に吸収させて安定なダイナマイトを作り巨利を得たのがアルフレッド・ノーベルであるが、彼は弟をニトログリセリンの爆発事故で亡くし、またダイナマイトが戦争目的で使われたことを悩んでおり、遺産でノーベル賞を創設した。かれは晩年狭心症で苦しんだが、医者がニトログリセリンを処方した際に恐ろしい爆薬の名称を処方箋に書くのを恐れ、三ニトログリセリンと書いているとノーベルは友人に笑っていたという。

一酸化窒素の信号伝達物質としての役割は動物に限られたものではない。植物でも病斑部の認識に一酸化窒素が働いているなどの報告が出始めている。これまでは微量でもありあまり測定されなかったガスであるが、今後研究が増加するものと考えられる。

参 考 文 献

- J. L' hirondel and J-L. L' hirondel (2002): Nitrate and Man: Toxic, Harmful or Beneficial? CAB International. 邦訳 硝酸塩は本当に危険かー崩れた有害仮説と真実. 訳者 越野正義. 農文協(2006).
- E. Culotta and D.E. Koshland, Jr. (1992): NO News is Good News. Science, 258, 1862-1865.
- A. Maekawa et al. (1982): Carcinogenicity Studies of Sodium Nitrite and Sodium Nitrate in F-344 Rats. Food Chem. Toxicol., 20, 25-33.