

追加関連論文
(サッカリンカルシウム)
その 3

1. Tisdell MO, Nees PO, Harris DL and Derse PH: Long-term feeding of saccharin in rats. In Inglett GE (ed.), Symposium: sweeteners, AVI publishing company, inc., Westport, Ct. 1974; pp.145-58

離乳 SD ラット (F₀) に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム (純度不詳) (0, 0.05, 0.5, 5%; 0, 25, 250, 2,500 mg/kg 体重/日) を混餌投与 (飼料: Purina Lab Chow) し、その後交配し、雌については妊娠及び哺育期間中も投与を継続し、得られた児動物 (F₁) (各群雌雄各 20 匹) には離乳後最長 100 週間 F₀ と同様の投与を行い、F₁ における腫瘍発生等を観察する試験が実施されている。その結果、体重については、F₁ の 5% 投与群で投与 9 週に F₀ と同様の増加抑制がみられたが、投与 13 週までには他の群と同様になったとされている。剖検においては、F₁ の 0.05% 以上の投与群の雄で腎炎/腎症の発生率の高値が認められたとされている。病理組織学的検査においては、非腫瘍性病変として、5% 投与群の雄で糸球体萎縮の発生率の増加が認められている。腫瘍性病変としては、甲状腺腺腫が F₁ 雌の 0.05% 投与群で 1 匹、0.5% 投与群で 1 匹、5% 投与群で 2 匹に、子宮扁平上皮癌が F₁ 雌の 0.05% 投与群で 1 匹、0.5% 投与群で 2 匹、5% 投与群で 2 匹にみられたとしている。膀胱移行上皮癌は F₁ 雄の 5% 投与群 7 匹のみに認められ、さらに F₁ 雄の 0.5% 投与群 1 匹に、多数の核分裂を伴うことから前がん病変と考えられる膀胱移行上皮過形成が認められたとされている。なお、膀胱の寄生虫の有無については報告されていない。そのほか、生存率、一般状態、摂餌量及び血液学的検査において被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。

2. Nakanishi K, Hagiwara A, Shibata M, Imaida K, Tatematsu M and Ito N: Dose response of saccharin in induction of urinary bladder hyperplasia in Fischer 344 rats pretreated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosoamine. JNCI 1980; 65(5): 1005-10

10 週齢の F344 ラット (各群雄 30 匹、雌 31~32 匹) にサッカリンナトリウム (純度 99.5% 超、OTSA 約 7 ppm 含有) (0, 0.04, 0.2, 1, 5%; 0, 20, 100, 500, 2,500 mg/kg 体重/日相当) を 32 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、膀胱移行上皮に単純過形成、乳頭状/結節状過形成及び乳頭腫は認められなかったとされている。

3. Nakanishi K, Hirose M, Ogiso T, Hasegawa R, Arai M and Ito N: Effects of sodium saccharin and caffeine on the urinary bladder of rats treated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosoamine. Gann 1980;

12週齢の Wistar ラット（対照群雄 18 匹、投与群雄 32 匹）にサッカリンナトリウム（純度 99.5%超、OTSA 約 7 ppm 含有）（0、5%）を 32 週間混餌投与する試験 I 及び 8 週齢の Wistar ラット（対照群 18 匹、投与群 24 匹）に同じ被験物質（0、5%）を 40 週間混餌投与する試験 II が実施されている。その結果、対照群に過形成の発生は認められなかったが、試験 I 及び II の 5%投与群でそれぞれ単純過形成が 10/26 匹及び 11/21 匹に、乳頭状過形成・乳頭腫が 5/26 匹及び 9/21 匹に認められたとされている。以上の F344 ラットを用いた試験結果と Wistar ラットを用いた試験結果との違いについて、Nakanishi らは感受性における系統差の存在を指摘している。

4. Torres de Mercau G, Riviera de Martínez Villa N, Vitalone H, Mercau G, Gamundi S, Martínez Riera N et al.: Efecto de la sacarina de sodio en el intestine grueso del raton [Sodium saccharin effect on the mice large intestine]. Acta Gastroenterol Latinoam 1997; 27(2): 63-5

4 か月齢の C3H マウス（各群雌雄各 5 匹）にサッカリンナトリウム（0、0.1%）を 180 日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、対照群と比較して、投与群の結腸吸収上皮細胞の微絨毛の長さ、直径その他形状の変化が認められたとされている。

5. Simon D, Yen S and Cole P: Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. JNCI 1975; 54: 587-91

1965～1971 年に米国のマサチューセッツ州（ボストンを除く。）及びロードアイランド州の都市部の病院 10 施設において病理組織学的検査で下部尿路移行上皮癌と診断された白人女性症例 135 例（当初対象とした 216 例のうち、死亡していた 40 例については除外され、41 例については回答が得られなかったとされている。）並びに当該症例 1 例につき 3 例の割合で同じ病院から尿路疾患のない者を選定して年齢、居住地域及び症例の診断時期で個人マッチングを行った病院対照 390 例（当初対象とした者のうち 110 例は死亡しており、148 例については回答が得られなかったとしている。）を基に、質問票の郵送による病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、コーヒー・紅茶飲用時におけるサッカリン類の摂取に係るオッズ比はほぼ 1.0 であったとされている。

6. Howe GR, Burch JD, Miller AB, Cook GM, Esteve J, Morrison B et al.: Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. JNCI 1980; 64(4): 701-13

1974 年 4 月～1976 年 6 月にカナダのブリティッシュコロンビア州、ニ

ユーファンランド州及びノバスコシア州において新たに膀胱癌と診断され登録された症例 821 例のうち 632 例（男性 480 例及び女性 152 例）並びに当該症例と年齢及び性別で個人マッチングを行った同数の同一居住地域対照を基に、面接法による一般人口ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、何らかの人工甘味料の摂取に係るオッズ比は、男性で 1.6（95%CI 下限値=1.1）、女性で 0.6（有意差なし）であったとされている。男性について、更に交絡因子の調整のため、教育レベル、職業暴露、尿路感染既往歴、喫煙及びインスタントコーヒー摂取で個人マッチングを行ったところ、オッズ比は 1.5~1.8 になったとされている。男性でサッカリン類摂取に係るオッズ比を算出したところ、年間摂取量 2,500 錠未満の者（該当症例 42 例）で 1.5（95%CI 下限値=1.0）、年間摂取量 2,500 錠超の者（該当症例 16 例）で 2.1（95%CI 下限値=0.9）であり、摂取期間 3 年以下の者（該当症例 30 例）で 1.4（95%CI 下限値=0.9）、摂取期間 3 年超の者（該当症例 28 例）で 2.0（95%CI 下限値=1.2）であったとされている。さらに年間摂取量が 2,500 錠超で、かつ、摂取期間 3 年超のオッズ比は 5.3 であったとされている。

7. Cartwright RA, Adib R, Glashan R and Gray BK: The epidemiology of bladder cancer in West Yorkshire, A preliminary report on non-occupational aetiologies. *Carcinogenesis* 1981; 2(4): 343-7

1970 年代の英国ウェスト・ヨークシャーにおける新規診断症例 219 例（男性 161 例及び女性 58 例）並びに有病症例 622 例（男性 470 例及び女性 152 例）と、各症例と年齢及び性別で個人マッチングを行った病院対照を基に、病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、診断又は調査の 5 年以上前にサッカリン類を 1 年間以上摂取した経験のある非喫煙者（禁煙期間 5 年以上の者を含む。）に係るオッズ比は男性で 2.2（95%CI=1.3~3.8）、女性で 1.6（95%CI=0.8~3.2）であったとされている。

8. Najem GR, Louria DB, Seebode JJ, Thind IS, Prusakowski JM, Ambrose RB et al.: Life time occupation, smoking cahheine, saccharine, hair dyes and bladder carcinogenesis. *Int J Epidemiol* 1982; 11(3): 212-7

1978 年に米国ニュージャージー州北部の泌尿器科クリニック 4 施設及び病院 2 施設に入院した白人の症例 75 例（男性 65 例及び女性 10 例）並びに当該症例と年齢、性別、出生地及び居住地域で個人マッチングを行った病院対照 142 例（男性 123 例及び女性 19 例）を基に、病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、症例中 12 例及び対照中 19 例にサッカリン類（錠剤）摂取履歴があり、平均一日摂取量は症例で 3.6 錠、対照で 2.5 錠、平均摂取期間は症例で 6.4 年、対照で 6.3 年であり、サッカリン類の摂取履歴に係るオッズ比は 1.3（95%CI=0.6~2.8）であ

ったとされている。

9. Møller-Jensen O, Knudsen JB, Sørensen BL and Clemmesen J:
Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in
Copenhagen. *Int J Cancer* 1983; 32: 577-82

1979年5月～1981年4月にデンマークのコペンハーゲン市、フレゼレクスベア市及びコペンハーゲン郡の病院12施設において新たに膀胱癌としてがん登録された患者（うち99%が組織学的に膀胱癌と確認されている。）のうち約2/3の症例388例（男性290例及び女性98例）及び当該症例と同一自治体に居住する年齢及び性別がほぼ同様の対照787例（男性592例及び女性195例）（無作為に抽出された者のうち調査への参加に同意した75%の者）を基に、一般人口ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、コーヒー、茶等の食品からの人工甘味料の摂取に係る年齢で調整したオッズ比は、男性で0.7（95%CI=0.5～1.0）、女性で1.1（95%CI=0.6～1.9）であり、卓上用人工甘味料の摂取又はコーヒー・茶からの人工甘味料の摂取に限定してもそれらのオッズ比はほぼ同様であったとされている。摂取量で層化を行っても、男性では全階層ともにオッズ比が1.0を下回り、女性では摂取量に関連した傾向が見いだされなかったとされている。人工甘味料の摂取期間が15年超の者に限定しても、そのオッズ比は男性で0.5（95%CI=0.2～1.0）、女性で0.8（95%CI=0.3～2.5）であったとされている。膀胱癌のステージ又は組織学的グレード及び性別で層化を行っても一貫性のある関係は見いだされなかったとされている。喫煙歴のない男性の人口甘味料摂取に係るオッズ比は1.9（95%CI=0.5～7.8、該当摂取症例4例）であるが、一日喫煙本数が増加するとオッズ比は減少し、一日喫煙本数25本以上の男性の同オッズ比は0.2（95%CI=0.1～0.5）になったとされている。喫煙歴のある女性については、例数が少なく、一貫性のある値が得られなかったとされている。サッカリン類のみを甘味料として摂取したとする者（人工甘味料摂取者の70%）のオッズ比は男性で0.7、女性で1.0であり、サイクラミン酸塩のみを甘味料として摂取したとする者と、オッズ比に差はなかったとされている。

10. Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R and Howe GR:
Dietary factors and the incidence of cancer of the urinary bladder. *Am J Epidemiol* 1988; 127(6): 1179-91

サッカリン類が禁止された1978年以降の1979～1982年に新たに膀胱癌（膀胱移行上皮癌以外の悪性膀胱腫瘍を含む。）と診断されたカナダのアルバータ州及びオンタリオ州に居住する症例1,251例のうち835例並びに当該症例と年齢及び性別で個人マッチングを行った同一居住地域対照1,483例のうち792例を基に、面接法による症例対照研究が実施されている。なお、症例の32%及び対照の9%については、既に死亡しているか疾

患のため面接ができなかったとされている。その結果、糖尿病の履歴又は罹患に係るオッズ比は 1.6 (95%CI=1.1~2.4、該当履歴・罹患者数 131 例) であり、甘味料の摂取有無を変数に加えても値は不変であったとされている。卓上用甘味料の常用、サッカリン類摂取、サイクラミン酸塩摂取、低カロリー食品摂取及び食事制限用飲料摂取について階層化してオッズ比を算出したところ、唯一、女性の低カロリー食品の生涯摂取に係るオッズ比のみが 1.5 (95%CI=1.0~2.3) と 95%CI が 1.0 未満を除外したとされている。なお、男性の低カロリー食品の生涯摂取に係るオッズ比は 1.0 (95%CI=0.8~1.2) であったとされている。サッカリン類の摂取に係るオッズ比には摂取量との一貫した関連はみられなかったとされている。

- 1 1. Chew AL and Maibach HI: 1,2-Benzisothiazoline-3-one (Proxel®): irritant or allergen? A clinical study and literature review. Contact Dermatitis 1997; 36: 131-6

BIT (0.002、0.01%含有水溶性ジプロピレングリコール、0.1%含有ワセリン) を、皮膚疾患のない健常なヒト 56 例 (18 歳超) の上腕又は背中に 2 日間貼付し、3 日目又は 4 日目に判定を行い、陽性者には 3 日間再貼付し、3 日目又は 4 日目に判定を行うパッチテストが実施されている。その結果、0.01%以下の貼付で皮膚刺激性及びアレルギー反応を呈した者は認められなかったとされている。0.1%の貼付で初回に陽性とされた 10/56 例について再貼付を行ったところ、うち 9 例は陰性とされた。残る 1 例の陽性反応については、黄斑であったことから、アレルギー反応ではなく皮膚刺激性によるものであると推定されている。Chew & Maibach は、BIT は 0.1%の濃度で皮膚刺激性を有すること、本試験条件下において BIT は感作を誘発しないことを結論している。また、Chew & Maibach は、別途 BIT についての職業暴露に係る症例報告及びパッチテストに関する文献 15 報についてレビューを実施している。その結果、用量設定、対照群の設定、貼付期間及び観察時期、再試験の未実施といった不備があること等から、BIT が皮膚刺激性を引き起こす最少用量及び BIT の感作性の有無について結論が出されていない。

- 1 2. Population profile of the United States: 1995. In U.S. Bureau of the Census (ed.), Current Population Reports, Special Studies Series P23-189, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1995; pp.A-56-7.

1987 年 (中間) の米国居住者人口 242 百万人。