〔衛 生 化 学〕
EISEI KAGAKU
28 (4) 171-183 (1982)

硝酸塩および亜硝酸塩の生体内運命

石綿 肇, 谷村 顕雄

国立衛生試験所

Metabolic Fate of Nitrate and Nitrite

HAJIMU ISHIWATA and AKIO TANIMURA

National Institute of Hygienic Sciences, 1-18-1,
Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158, Japan

Ingestion, absorption, metabolism and excretion of nitrate and nitrite in humans and experimental animals are described on the viewpoint that carcinogenic *N*-nitroso compounds are formed by the reaction of nitrite with amines or ureides. Although nitrate is an inactive substance on animals and most of that administered is excreted in the urine, nitrite which is derived from nitrate *in vivo* by microorganisms in the digestive tracts has highly pharmacological and biochemical activities. The latest problems on the possibility of the nitrification in the body and the nitrate balance are also reviewed.

It seems that nitrate highly affects the human health because the substance is easily reduced to nitrite in the body.

Keywords—nitrate ; nitrite ; absorption ; metabolism ; excretion ; ingestion ; nitrate balance ; human ; experimental animal ; *N*-nitroso compound

ま え が き

硝酸塩のヒトや動物に対する主な作用はその Na^+ や K^+ に起因する利尿作用が知られているにすぎず, その他の直接的な作用についてはほとんど知られていない。しかしながら, 植物や微生物にとっては重要な窒素源であり, 生体にとって大きな関わり合いをもっている。一方, 亜硝酸塩は反応性に富み, 薬理的, 生化学的作用も強く, ヒトや動物に対して種々の作用を有する物質である。衛生化学的にみた場合, 亜硝酸塩の作用の第1は直接的作用であるメトヘモグロビンの生成であり, 乳幼児では生命の危険にさらされる場合すらある。第2は間接的作用である *N*-ニトロソ化合物の生成であろう。発がんスペクトルが広く, かつ, 強いがん原性物質である *N*-ニトロソ化合物は, 亜硝酸塩と種々のアミンやウレイド化合物などとの反応により *in vivo* および *in vitro* において容易に生成されるため, 近年, 大きな問題としてとりあげられてきた。

本稿では, 硝酸塩, 亜硝酸塩が *N*-ニトロソ化合物の

前駆物質であるという観点から, 両者の摂取量, ヒトおよび動物における代謝および運命について述べる。

1. ヒトに対する供給源

大気中の窒素ガスは空中放電, 工業的固定, 生物固定, 燃焼などにより固定される。固定された窒素は, 有機窒素化合物 $\longleftrightarrow$ アンモニア $\longleftrightarrow$ 亜硝酸 $\longleftrightarrow$ 硝酸と, 硝化作用あるいは硝酸還元作用をくりかえして生物系と深い関わりをもち, 脱窒素作用により再び大気中に還元される。

これらの窒素化合物のうち, 硝酸塩は植物体内に高濃度に蓄積されており, 我々は主として野菜を通じて硝酸塩を摂取している。硝酸塩, 亜硝酸塩は食品添加物としても用いられており, 食肉加工品などを通じても摂取される。硝酸塩, 亜硝酸塩の日常的摂取量が問題となるようになったのは1970年代に入ってからである。特に, 硝酸塩がヒト体内で亜硝酸塩となり *N*-ニトロソ化合物の生体内生成が重要視されるようになってから注目されるようになった。

a) 野菜 新鮮な野菜の亜硝酸塩濃度は低く、1 ppm 以下である場合が多い。¹⁻⁴⁾ これに対し、硝酸塩濃度は数 10 ppm から 5000 ppm を越すものまで知られている¹⁻⁵⁾ (Table I).

一般にハクサイ、ホーレン草、コマツナなどの葉菜類、ダイコンやゴボウなどの根菜類では2000—3000ppmの硝酸塩が含まれている。しかし、葉菜や根菜でもキャベツやニンジンなどは100—500 ppm とやや低く、イモ類、果菜類、ネギ類ではさらに低い。このように野菜の種類によって硝酸塩濃度はある程度の傾向があるが、個々の報告例^{1, 3-5)} をみると測定値に大きな開きがある。これは同じ種類の野菜でも部位、⁶⁻⁸⁾ 産地、⁷⁾ 成長段階、⁸⁾ 貯蔵、^{6, 7)} 施肥⁹⁾ 等の差などに起因していると考えられ

TABLE I. Nitrite and Nitrate in Vegetables⁴⁾

Vegetable	Nitrite (ppm)	Nitrate (ppm)
Chinese cabbage	0.50	1817
Spinach	0.45	2171
"Kyo-na"	0.76	4605
"Komatsu-na"	0.59	3650
Celery	0.51	2851
"Karashi-na"	0.50	1478
Cabbage	0.64	559
Potato	0.31	83
Sweet potato	0.34	78
Radish	—	1923
Carrot	0.35	216
Burdock	—	1846
Egg plant	0.55	428
Cucumber	—	163
Tomato	0.25	20
Green onion	0.16	568
Onion	0.27	9

る。これらの野菜は調理することにより硝酸塩の一部は除かれる⁶⁾ が、漬物に加工した場合には10—100ppmの亜硝酸塩が生成する事もある。^{2, 4, 10)}

b) 魚介および食肉加工品 生鮮な魚や肉には硝酸塩、亜硝酸塩は共にほとんど含まれていない⁴⁾ が、加工品では発色剤として、それらが使用されている場合がある。¹¹⁾ 魚介、食肉加工品中の硝酸塩、亜硝酸塩を Table II に示す。

c) その他の食品 海草には比較的高濃度に存在する(亜硝酸塩 2.4 ppm, 硝酸塩 1033 ppm, 乾物⁴⁾) が、穀類、果実、豆類、油脂等では硝酸塩、亜硝酸塩共に低い。¹⁸⁾

d) 飲料水 飲料水中の硝酸塩、亜硝酸塩は地域によりかなり異なる。我国では水道法¹⁹⁾ により、水道水中の含有量は硝酸性窒素および亜硝酸性窒素の総和は10 mg/l 以下とされている。中南米をはじめとする一部の国々では飲料水中の硝酸塩と胃、肝がん等の発生率との関係でいくつかの疫学調査が行なわれている。²⁰⁻²⁴⁾

2. 摂取量

Table III に各国における硝酸塩、亜硝酸塩の摂取量を示す。ここに示した値は飲食物に由来するものであり、唾液中の亜硝酸塩は加算されていない。日本人の硝酸塩の摂取量は200—400 mg であり、欧米(50—150 mg) に比べかなり高い。供給源の量的比較に関しては White^{5, 25)} がアメリカ人について報告している。Table IV に日本人における硝酸塩、亜硝酸塩の供給源の比較を示す。

3. 唾液

ヒトの唾液中には硝酸塩、亜硝酸塩が存在する³⁶⁾ が、その濃度は食事との間に密接な関係がある。³⁷⁻⁴⁰⁾ すなわち、摂取した食品中の硝酸塩が消化管で吸収され、⁴¹⁾ 唾液腺を通して唾液中に分泌される。⁴²⁾ 口腔内に分泌され

TABLE II. Nitrite and Nitrate in Processed Foods

Food	n	Nitrite (ppm)	Nitrate (ppm)	Reference
Meat products	129	12.7	145	4)
	13	17.5	192	12)
	25	12.2	145	12)
	62	1—71	34—1840	13)
	84	14.2	56	14)
	347	21.3		15)
Fish sausage	122	0.9		16)
Fish ham	51	5.6		16)
Salted cod roe	33	1.0		17)
Cheese	64	0.5	11	4)

n : number of samples

TABLE III. Daily Intake of Nitrite and Nitrate

Country	Method	Data	Nitrite (mg)	Nitrate (mg)	Reference
UK control town	Calculation	1973	—	63	20)
Worksop	Calculation	1973	—	140	20)
The Netherlands	Analysis	1976	5.1±4.4	131±114	26)
Czechoslovakia	Calculation	—	—	142.1	27)
Switzerland	Calculation	1977	—	91.1	28)
Yugoslavia	—	1972—1974	0.76	131.6	29)
	—	1977—1978	4.28	113.5	29)
FRG	Analysis	—	3.3	75	30)
	Calculation	1971	1.7	49	30)
USA	Calculation	—	2.6	99.8	25)
Japan	Calculation	1976	—	408±197	31)
	Calculation	1977	—	251±119	31)
	Analysis	1977	—	276±135	31)
	Analysis	1977	0.4±0.5	218±264	32)
	Calculation	1974	0.6	286	33)
	Calculation	1976	1.3±0.7	245±186	33)
	Calculation	1972—1974	1.2	314	33)
Acceptable daily intake			8 mg/60 kg b. w.	219 mg/60 kg b. w.	34)

TABLE IV. Dietary Sources of Nitrite and Nitrate³⁵⁾

Source	Nitrite		Nitrate	
	mg	%	mg	%
Cereals and potatoes	0.33	1.9	18.7	6.0
Vegetables	0.33	1.9	281.3	89.9
Fruits	0.05	0.3	2.8	0.9
Meat and meat products	0.40	2.2	4.0	1.3
Milk and milk products	0.01	0.0	0.2	0.1
Beverages	0.06	0.3	0.8	0.2
Others	0.03	0.2	5.2	1.6
Saliva	16.5	93.2	(68.9) ^{a)}	
Total	17.71	100	313.0	100

a) Not included on total

た硝酸塩はそこで硝酸塩還元菌により還元されて亜硝酸塩となる.^{36,43)} 唾液腺開口部より採取した唾液中には亜硝酸塩は存在しない.⁴²⁾

Fig. 1 に市販の白菜漬 100 g (硝酸塩 152 mg, 亜硝酸塩 0.2 mg 含有) を摂取したときの唾液中の硝酸塩, 亜硝酸塩への影響を示す。

唾液は *N*-ニトロソ化合物の前駆物質である亜硝酸塩の最大の供給源であるため, 近年, 唾液中の硝酸塩, 亜硝酸塩に関する報告が多い。日本人の唾液中の硝酸塩, 亜硝酸塩の濃度は各々, およそ 20—100 ppm および 3—

15 ppm 程度である.^{37,43-45)} 1976 年, 「硝酸塩, 亜硝酸塩に関する調査研究班」は 368 名について調査を行ない, 唾液中の硝酸塩は 73 ppm, 亜硝酸塩は 16.5 ppm と報告している.⁴⁶⁾ 唾液量を成人 1 日当たり 1 l⁴⁷⁾ とすると, 16.5±20.8 mg の亜硝酸塩が毎日連続的に胃内に送り込まれている事になる。この値は WHO による成人 1 人当りの 1 日摂取許容量³⁴⁾の約 2 倍に当る。口腔内での硝酸塩から亜硝酸塩への還元に関して, 前述の口内細菌の他に, Sasaki ら⁴⁸⁾ は舌背部組織の硝酸還元酵素の存在を示唆している。

口腔内で亜硝酸塩とアミン類とから *N*-ニトロソ化合物が生成するか否かは不明である⁴⁹⁾が, 唾液をアミンと共に *in vitro* でインキュベートすることにより *N*-ニトロソ化合物が生成することは知られている。⁴⁹⁻⁵¹⁾

4. 胃

食物および唾液中の硝酸塩, 亜硝酸塩は次いで胃内に送り込まれる。胃内は強い酸性であるため, 通常ほぼ無菌的であるといわれている⁵²⁾が, 乳幼児⁵³⁾や各種胃疾患^{52,54,55)}では細菌の増殖が認められ, 摂取した硝酸塩の還元がおこる.^{53,56,57)} 特に乳幼児の場合, 硝酸塩含量の高い飲料水やホウレン草を含むベビー・フードなどの摂取によりメトヘモグロビン症を呈することがある。これに関しては Phillips⁵³⁾の総説に詳細に記載されている。

N-ニトロソ化反応の至適 pH は, 酸性側にあるため

Fig. 1. Effect of Salted Chinese Cabbage Intake on Nitrate and Nitrite in Human Saliva⁸⁸⁾

●, Nitrite; ○, Nitrate; ↑, Low-nitrate diet; ↑↑, Low-nitrate diet with 100 g of salted Chinese cabbage.

TABLE V. Nitrite and Nitrate in Gastric Juice (or Gastric Contents)

Item	n	Nitrite (ppm)	Nitrate (ppm)	Reference
Normal	55	14.5±31.8	32.1±24.5	23)
Biopsies, experienced	18	2.4±3.0	27.6±16.6	
Normal	18	0.08±0.02	—	58)
Ulcer	12	0.36±0.02	—	
Cancer	6	1.78±0.68	—	
Hypochlorhydria	12	1.18±0.17	—	
Gastrointestinal disease	17	0.23±0.05	—	59)
(smoker)	12	0.20±0.07	—	
(non-smoker)	5	0.24±0.07	—	
Normal	12	0.9±1.4	43.4±42.0	60)
Ulcer	18	1.8±3.4	60.8±47.8	
Cancer	8	0.3±0.3	45.6±43.4	
Gastritis	4	1.6±2.9	63.3±49.5	
Control	3	0	8.1±6.0	24)
Residents in the high incident area of gastric cancer	6	2.1±3.2	23.0±18.2	
Normal	26	0.26±0.10	—	61)
Ulcer (proximal-gastral vagotomy)	12	0.39±0.15	—	
(Billroth I)	10	1.55±1.02	—	
(Billroth II)	22	26.65±9.05	—	
Gastrointestinal disease				
(Colombia)	18	2.3±2.3	27.9±16.7	125)
(Boston)	24	0.28±0.28	11.8±15.5	

n: number of samples

人体において、胃内はこの反応に最も適当な部位と考えられる。従って、胃内の亜硝酸塩、硝酸塩濃度は *N*-ニトロ化合物の *in vivo* 生成に関する重要な因子である。Table V にヒト胃液中の硝酸塩、亜硝酸塩濃度を

示したが、通常は胃液を採取する場合に前日より絶食しており、また、胃液分泌促進剤を用いる場合もある。さらには唾液や食物残渣による汚染もあり、正常に食事を摂取している時の胃内容物中のそれらの濃度とは別に考

えなければならないであろう。

Sander ら⁶²⁾ はヒト胃内に 硝酸ナトリウムとジフェニルアミンを投与し、一定時間毎に胃内容物を取り出して亜硝酸塩と *N*-ニトロソジフェニルアミンの生成を確認している。動物を用いた *N*-ニトロソ化合物の生体内生成実験も大部分は胃で行なっている。

胃における亜硝酸塩の吸収は非常に速くであり、ヒトでは内服後 5—20 分で血圧降下が認められる。⁶³⁾ また、マウス、⁶⁴⁾ ラット、⁶⁵⁾ モルモット⁴¹⁾ においても吸収は速くである。硝酸塩に関する報告は少ないが、ヒト、⁶⁶⁾ ラット、⁶⁶⁾ モルモット⁴¹⁾ では胃からの吸収はないようであり、また、硝酸塩の胃液への分泌もないようである。⁶⁶⁾ 一方、ウシやヒツジなど反すう動物では反すう胃において、常在微生物叢により硝酸塩の還元が行なわれている⁶⁷⁾ため、高硝酸塩含有飼料の投与によりメトヘモグロビン症をおこす。^{68, 69)}

5. 腸

硝酸塩、亜硝酸塩は共に小腸上部においてよく吸収される。⁴¹⁾ 硝酸塩 5000 ppm を含む飼料で ラットを 1 週間飼育したのちの消化管内の硝酸塩、亜硝酸塩の分布を Table VI に示す。⁷⁰⁾

吸収された亜硝酸塩はオキシヘモグロビンをメトヘモグロビンとし、また、硝酸塩の大部分は尿中に排泄される。吸収された硝酸塩の一部は下部消化管、すなわち、小腸下部、盲腸、大腸内に再び分泌され、速かに亜硝酸塩に還元される。^{70, 71)} また、内容物が消化管を通り大腸に達するまでには腸内細菌により硝酸塩、亜硝酸塩以外の窒素化合物に変化することが十分に考えられる。⁷²⁾ 無菌ラットに硝酸塩を経口投与した場合には、胃や小腸はもちろん盲腸や大腸内にも硝酸塩が検出される^{71, 73)}が、これは経口的に摂取された硝酸塩が吸収されきらずに消化管内を通過して下部まで到達したものか、一度吸収

されたものが再び分泌されたものかは不明である。犬では主要臓器中の硝酸塩濃度はほぼ均一である。⁷⁴⁾

消化管下部は重要な細菌叢をなしており、硝酸塩の還元と共にアミン類の生成が行なわれている。⁷⁵⁻⁷⁷⁾ 従って消化管下部における *N*-ニトロソ化合物の生成の可能性が大いにあり、今後の重要な課題の一つである。

1978 年、Tannenbaum ら⁷⁸⁾ はヒトおよび動物の消化管内において硝酸塩が生成されることを報告し、センセーショナルな問題としてとりあげられた。これについては 9. 硝酸塩平衡の項で述べる。

6. 血液

吸収された亜硝酸塩は赤血球のオキシヘモグロビンをメトヘモグロビンとし、 Fe^{2+} は Fe^{3+} となる。このとき亜硝酸塩自身も酸化されて硝酸塩となる。⁷⁹⁾ このときの反応式は次のように説明されている。⁸⁰⁾

ヒトでは経口的に摂取された硝酸塩は 2 時間後に血中最高濃度を示し、以後すみやかに減衰する。減衰曲線は静脈内投与の場合でもほぼ同じである。⁸¹⁾ 通常の血中硝酸塩濃度は 0—6.4 ppm ($n=117$)、⁸²⁾ 1.8 ppm ($n=1$)⁸³⁾ 等が報告されている。亜硝酸塩濃度については報告例はさらに少ない。硝酸塩を摂取した場合でも 1 ppm をこすことはないようである。⁴²⁾ イヌ、ヒツジ、ポニーでも血中硝酸塩は速かに減少する。⁸⁴⁾ マウスおよびウサギによる実験では、血中硝酸塩、亜硝酸塩はヘマトクリット値に従って分布している⁷⁹⁾ことから、血液成分によるそれらの濃度差はないと考えられる。

7. 尿

摂取された硝酸塩の大部分は、速かに尿中に排泄される。^{32, 81, 85)} 従って、尿中硝酸塩濃度は硝酸塩の摂取量に大きく左右される。尿中濃度は 74.4 ± 42.5 ppm (日

TABLE VI. Distribution of Nitrite and Nitrate in the Contents of the Rat Digestive Tract and Serum

		Stomach	Small intestine ^{a)}				Cecum	Large intestine	Serum
			1	2	3	4			
Basal diet ^{b)}	Nitrite	0.1±0.1	ND ^{d)}	ND	ND	ND	ND	ND	0.8±0.1
	Nitrate	4±2	4±2	2±1	1±1	ND ^{e)}	ND	ND	ND
Nitrate added diet ^{c)}	Nitrite	6.6±8.2	4.4±1.1	1.6±1.0	4.6±2.8	0.8±1.2	ND	ND	1.0±0.3
	Nitrate	1232±208	ND	3±3	3±3	1±3	ND	3±1	72±7

Results are shown as ppm, mean ± S. D.

a) The small intestine was cut into four equal lengths, and numbered from the upper to the lower part.

b) The basal diet contained 0.1 ppm of nitrite and 15 ppm of nitrate.

c) Five grams of nitrate (sodium salt) were added to 1 kg of the basal diet.

d) Less than 0.1 ppm

e) Less than 1 ppm

Fig. 2. Effect of Sodium Nitrate Intake on Nitrate Excretion in Human Urine³²⁾

↑, Low-nitrate diet; ↓, Low-nitrate diet with 200 mg of sodium nitrate

The excretion of nitrate during sleeping time was shown as 2 h equivalent.

本),³²⁾ 47.6±17.3 ppm (アメリカ),⁸⁶⁾ 62 ppm (イギリス)⁸⁵⁾ などが報告されており, また, 高硝酸塩含有飲料水地区の住民の尿中硝酸塩は低濃度地区のそれよりも高いことも報告されている.^{22, 24, 85)} Fig. 2 に硝酸ナトリウム 200 mg (前述の白菜漬 100 g に相当) を摂取したときのヒトにおける硝酸塩の尿中排泄を示す.

正常尿では亜硝酸塩は存在しないが, 尿路感染時には硝酸塩が膀胱内で細菌により還元されて, 尿中に亜硝酸塩の出現をみる.⁸⁷⁾ 尿中にはジメチルアミン^{75, 88, 89)}をはじめ多くのアミン類が存在^{75, 76, 90)}し, このため尿路感染症患者的尿中には, しばしば *N*-ニトロソ化合物が認められる.^{87, 91, 92)} また, 正常尿でも体内で生成された *N*-ニトロソプロリン⁹³⁾をはじめ, 飲食物に由来する微量の *N*-ニトロソ化合物が検出される場合がある.⁹⁴⁾

ラットおよびハムスターでは, 膀胱内に投与した *N*-ニトロソジメチルアミンおよび *N*-ニトロソピペリジンが血中に吸収されることが確認されており,⁹⁵⁾ ヒトの場合でも尿路感染時に生成された尿中 *N*-ニトロソ化合物を無視することはできない.

8. ふん便

ふん便中の硝酸塩, 亜硝酸塩の有無については, 硝酸塩や *N*-ニトロソ化合物の生体内生成との関係からみて興味深い. 著者ら³²⁾のヒトふん便を用いた実験例 ($n = 6$) では硝酸塩, 亜硝酸塩共に認められなかった. Tannenbaum ら⁷⁸⁾は 0—30 ppm の硝酸塩, 2—20 ppm の亜硝酸塩の存在を報告したが, その後, その報告の共著者の一人である Bruce ら⁹⁶⁾は再び同じ実験を行ない硝酸塩, 亜硝酸塩共に 1 ppm 以下であったと報告している. Kurzer ら⁹⁷⁾は硝酸塩のふん便中排泄量を 354 mg/人/日としているが, 硝酸塩の定量時にふんを乾燥低温

灰化しており, 測定法としては多少の疑問が残る.

一方, 前述のように, 血中硝酸塩は大腸内に分泌される^{70, 71)}ため, ふん便中に少量の硝酸塩や亜硝酸塩が存在する可能性は十分にある.⁸¹⁾

9. 硝酸塩平衡と生体内生成の可能性

硝酸塩の摂取量と排泄量のバランスは, 硝酸塩の生体内生成の有無に関して斯界の注目を集めている.

1978 年, Tannenbaum ら⁷⁸⁾がヒトにおいて尿中への硝酸塩の排泄が摂取量の 10—20 倍高い事を報告して以来, 大きな問題としてとりあげられるに至った. 彼らはタンパク質の摂取量を制限したが尿中への硝酸塩排泄量に変化がないことから, ヒト体内における硝酸塩の生成には catabolism は無関係であるとした. さらにふん便および回腸内容物の分析を行ない, 前者には硝酸塩が 8.9 ± 10.2 ppm, 亜硝酸塩が 9.7 ± 7.1 ppm ($n = 8$) 含まれているのに対し, 後者では硝酸塩は検出されず, 亜硝酸塩が 42.7 ± 22.9 ppm ($n = 6$) 存在する事から, 尿中への硝酸塩の過剰排泄は消化管内微生物による有機窒素化合物からの heterotrophic nitrification によるものであるとした. これに対し, 1979 年 Witter ら⁶⁶⁾が反論を展開し, $^{13}\text{NO}_3^-$ をヒトおよびラットに経口あるいは静脈投与し,

① ^{13}N が比較的長時間体内に残留していることから, 過剰排泄ではなく, 実験開始前に摂取した硝酸塩が実験期間中に排泄されるのではないか. ②経口投与では ^{13}N は十二指腸ですべては吸収されず一部は小腸まで達する. ③血中 ^{13}N が小腸及び大腸内に分泌される, 等の結果を得, 腸内硝酸塩は生成されたものではなく, 上部消化管よりの移行あるいは血中硝酸塩の分泌に由来するものであるとした.

これが原因となり Tannenbaum と Witter らとの間での大論争が Science 誌上で展開された。⁹⁸⁾ すなわち、Tannenbaum は、

①硝酸塩のバランス試験は連続 80 日間 24 時間尿について行なった。②経口摂取した硝酸塩の生物学的半減期は 8 時間であり、48 時間あればほとんど排泄される。③¹⁵N は半減期が 10 分と短すぎて、この種の実験には不向きであり、かつ、¹⁵N と硝酸塩との区別が判然としない。④回腸内容物からアンモニウム塩またはアミノ酸より亜硝酸塩を生成する細菌を分離した、として Witter らに反論した。また、Witter らは、①硝酸塩の過剰排泄の報告例がない (1916 年 Mitchell ら⁹⁹⁾ によりヒトおよびラットで硝酸塩の過剰排泄が報告されている：著者注)。②他の報告では硝酸塩を摂取した場合でも回腸内容物¹⁰⁰⁾ やふん便⁸²⁾ 中に硝酸塩、亜硝酸塩を検出していない。③硝化作用には酸素が必要であるが、腸内細菌の存在する部位は嫌氣的である。④硝化細菌の培養条件は *in vivo* と同じとは考えられない。⑤過剰排泄分の硝酸塩が細菌により生成されたとすると大過剰の腸内細菌を必要とする。大気中の窒素酸化物を考慮する必要はないか。⑥無菌ラットでは、硝酸塩の還元が起こらないが、通常のラットでは起こる。これが腸内亜硝酸塩の由来である。従って、腸内亜硝酸塩は、硝化作用の産物ではな

く、硝酸塩の還元によって生成されたものである。以上の理由を挙げて Tannenbaum 一派に反論した。そして両派は、各々の論拠である詳細な実験結果を報告した。^{71, 73, 101, 102)}

1980 年に入るとこの議論はさらに発展し、Witter らは通常および無菌ラットの両者において硝酸塩の過剰排泄を認め、¹⁰³⁾ Tannenbaum らは腸内細菌による硝化作用説を翻し、¹⁰⁴⁾ さらにこの問題の発端となった Tannenbaum らの報告⁷³⁾ の共著者の一人 Bruce とその一派は、この報告⁷³⁾ を否定し、ヒトのふん便および回腸内容物中の硝酸塩、亜硝酸塩はいずれも 1 ppm 以下であったと訂正し、腸内は硝化的状態ではなく、脱硝酸的状态であると報告⁹⁶⁾ するに至った。

この論争以前より、あるいはこれに端を発して硝酸塩の摂取量と排泄量のバランスについてはいくつかの報告が出されている。Table VII (動物) および Table VIII (ヒト) にそれらの結果をまとめた。引用した文献のうち、Mitchell らの報告⁹⁹⁾ は 1916 年のものである。また Kurzer らの報告⁹⁷⁾ は定量法に疑問の余地がある。

これらの報告について一般にいえることは、硝酸塩の高排泄率は少摂取量のときにみられ、摂取量が多くなるにつれて排泄率が低下することである。しかし、硝酸塩の動物体内での生成については今後の研究をまたなけれ

TABLE VII. Urinary Excretion Rate of Nitrate in Experimental Animals

Animal	n	Ingestion (mg)	Excretion (mg)	Excretion rate (%)	Reference
Rabbit	4	6.0	1.4—1.7	23—28	105)
Goat	4	28.7	8.1—13.8	28—48	105)
Dog	16	—	—	27—92	106)
	2	748	371	50	74)
	2	0	0	—	74)
Pig	10	28.4—105.7	7.0—32.0	23.0±14.0	99)
	4	742.9	14.0—51.1	4.1±2.1	99)
Guinea-pig	1	37.2	—	ca. 57	85)
Rat	4	7.4	—	42—90	107)
	6	72.9	—	30.2±3.5	72)
	6	—	—	32.6±7.8	72)
	12	0.05—0.11	0.04—1.17	620±714	99)
	6	40.81—153.45	23.79—53.28	51.2±14.6	99)
Rat (GF)	6	0.03±0.00	0.03±0.08	980	104)
(CV)	6	0.03±0.00	0.31±0.04	1020	104)
(GF)	6	0.93±0.06	0.86±0.12	93	104)
(CV)	6	0.93±0.06	0.80±0.06	86	104)
(GF)	3	0	0.22	—	103)
(CV)	3	0	0.06	—	103)

GF ; germ-free, CV ; conventional, n ; number of experiments

TABLE VIII. Urinary Excretion Rate of Nitrate in Human

Experimental condition	n	Ingestion (mg)	Excretion (mg)	Excretion rate (%)	Reference
Normal diet	9	218±238	98±66	65±32	32)
Low-nitrate diet with nitrate	6	79—238	52—189	51—105	32)
Low-nitrate diet with high nitrate water	5	131—305	—	Less than 50	86)
Normal diet	20	295±135	291±130	104±34	31)
Nitrate free diet with vegetables	9	125—407	24—117	19—36	27)
Normal diet with nitrate (oral or iv.)	22	5425—8137	—	75	81)
Protein free diet	6	4.17±0.69	78.4±27.3	1975±842	78)
Protein free diet with 0.8 g egg protein/kg bw.	6	7.80±1.51	73.1±27.6	968±396	78)
Soy diet	84	Less than 10	40—80	400—800	101)
Low-nitrate diet	9	12.0±2.7	68.6±13.7	601±181	99)
Nitrate free diet with nitrate	6	25—170	—	65—70	108)
Mixed food	5	333.6	289±56	87	97)
Low-nitrate diet	23	7.5—11.1	31.5—36.8	438	97)

n: number of experiments

ば結論が得られない。すなわち、Witter らがラットにおいて硝酸塩の過剰排泄を認めた¹⁰³⁾ とはいえ、彼らが Tannenbaum に 投げかけた 疑問のいくつか⁹⁸⁾ は未解決のままである。

10. その他

a) 乳 祐川ら^{109, 110)} はヒト母乳について測定を行っており、亜硝酸塩は 0.6—1.3 ppm のものもあるが大部分は 0.3 ppm 以下、硝酸塩は大部分が 4.4—22 ppm であり、初乳で高く、常乳に移行するに従って減少する傾向にあると報告している。また、牛乳では硝酸塩は 0.9 ppm 以下のものが 96 % (n=352) をしめ、最高でも 3.8 ppm である。

b) 汗 汗に関しては報告例が少なく、不明の点が多い。著者らの行なった実験³²⁾ では、わずか 2 例ではあるが、5.8 および 9.2 ppm であった。このとき同時に採取した尿中硝酸塩は、それぞれ 112 ppm および 100 ppm であり、尿中硝酸塩濃度に対する汗中のその比は 5.2 および 9.2 % であった。この実験では汗中に亜硝酸塩は検出されなかった。

c) 肝ホモジネートによる酸化・還元 ラット肝ホモジネートを用いた実験では aldehyde oxidase と共役して硝酸塩の還元¹¹¹⁾ が、また、D-amino acid oxidase または xanthine oxidase と catalase との共役により亜硝酸塩の酸化¹¹²⁾ が認められている。これらの代謝系については *in vivo* での亜硝酸塩の供給源となりうるかどうか不明であるが、硝酸塩バランスをみるうえで、さらには硝酸塩の動物組織による生成あるいは代謝の可能性を示唆するものとして、今後注目されるものと思われる。

る。

d) 発がん試験と疫学調査 Newberne¹¹³⁾ は、ラットを用い、0.025—0.2 % の濃度で亜硝酸塩（以下、いずれもナトリウム塩）を含む飼料または飲料水を与え、lymphoma の発生を報告したが、FDA は彼の 50000 に及ぶ標本スライドの再評価を行ない“証拠不十分”とした。¹¹⁴⁾ Inai ら¹¹⁵⁾ はマウスに対して最高 0.5 % の亜硝酸塩を含む飲料水を与えても対照群との間に差異を認めていない。Maekawa ら¹¹⁶⁾ はラットに最高 5 % の硝酸塩を含む飼料、または 0.25 % の亜硝酸塩を含む飲料水を 2 年間与えたが、腫瘍の発生率は両者共に対照群との間に有意差を認めていない。杉山ら¹¹⁷⁾ はマウスに最高 5 % の硝酸塩を含む飼料を与えたが、対照群との間に有意差を認めていない。また、Aoyagi ら¹¹⁸⁾ は最高 0.16 % の亜硝酸塩を飼料に添加してラットに与え、肝腫瘍の発生をみているが、同時に亜硝酸塩を添加した飼料中に 1—4 ppm の N-ニトロソジメチルアミンと 0.04—0.1 ppm の N-ニトロソピロリジンが生成されていたことを確認しており、これが腫瘍発生の主因であろうとしている。一方、Mirvish ら¹¹⁹⁾ はラットに 0.3 % の亜硝酸塩を含む飲料水を与え、前胃に squamous papilloma を認めている。

ヒトに関する疫学調査は主として胃がんとの関係が報告されている。^{20—24)} このうち、Hill らの報告²⁰⁾ については反論が出されている。¹²⁰⁾ この他にも Haenszel ら、¹²¹⁾ Zaldívar ら、¹²²⁾ Correa ら、¹²³⁾ Juhász ら¹²⁴⁾ によって硝酸塩の高摂取による胃がんの多発が示唆されている。いったい硝酸塩は発がん物質なのであろうか？ あるいは

Fig. 3. Metabolic Pathways of Nitrate, Nitrite, Dimethylamine and *N*-Nitrosodimethylamine

NO₃⁻, Nitrate; NO₂⁻, Nitrite; DMA, Dimethylamine; NDMA, *N*-Nitrosodimethylamine; B, Bacteria; Hb, Hemoglobin; MHb, Methemoglobin; TMA, Trimethylamine.

Although the normal stomach and bladder are aseptis, reduction of nitrate is observed by the infection. The dotted lines are in dispute.

体内で還元されて、さらに *N*-ニトロソ化合物にまで変化し、それが発がん作用を示しているのであろうか？ それとも人体にとっては、やはり単なる通過物質にすぎないのであろうか？ 今後の研究の成果が待たれる。

あ と が き

硝酸塩はヒトや動物にとっては、あまりに不活性な物質であり、生体に利用される事もなく尿中に排泄されると思われてきたが、研究が進むにつれて、生体内での挙動や、口腔内からはじまる常在細菌との関り合いも徐々に明らかにされてきた。

本稿ではその間の研究の流れをまとめ、生体の部位

別に硝酸塩、亜硝酸塩の代謝を記載した。要約すれば Fig. 3 の通りである。

N-ニトロソ化合物のもう一方の前駆物質であるアミン類やウレイド化合物については、亜硝酸塩や硝酸塩の分析法に匹敵する方法がなく、かつ種類も多いことから研究も思うように進んでいないが、今後はこれらの化合物についても力を注ぐ必要がある。 *N*-ニトロソ化合物については生体内生成、発がん試験、代謝等ばう大な資料が報告されているが、本論には直接関係がないので主な総説と成書を文献末に一括して記載しておく。

引 用 文 献

- 1) L. Kamm, G.G. McKeown, D.M. Smith, *J. Assoc. Offic. Agric. Chem.*, **48**, 892 (1965).
- 2) 原田基夫, 中村洋子, 谷村顕雄, 食衛誌, **13**, 36 (1972).
- 3) J. Siciliano, S. Krulick, E.G. Heisler, J.H. Schwartz, J.W. White Jr., *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 461 (1975).
- 4) 原田基夫, 変異原と毒性, **11**, 47 (1980).

- 5) J.W. White Jr., *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 886 (1975).
- 6) 畑 明美, 緒方邦安, 栄養と食糧, **22**, 644 (1969).
- 7) 畑 明美, 緒方邦安, 栄養と食糧, **24**, 346 (1971).
- 8) 畑 明美, 緒方邦安, 栄養と食糧, **24**, 485 (1971).
- 9) 宮崎正則, 国里進三, 美谷誠一, 食工誌, **18**, 16 (1971).
- 10) 柳原紀子, 菰田 快, 米山 平, 山田正一, 食衛誌, **4**, 343 (1963).
- 11) “第4版食品添加物公定書,” 厚生省, 1978, p. 553.
- 12) 森 一雄, 山本泰男, 赤羽義章, 藪 未知, 日水誌, **38**, 1373 (1972).
- 13) 井上良則, 広島大学医学雑誌, **20**, 341 (1972).
- 14) 和田 裕, 渡辺重信, 中岡正吉, 川名清子, 齊藤芳久, 中村昌道, 神奈川県衛生研究所報告, **22**, 104 (1972).
- 15) 日本食肉加工協会, 試験成績書, **11**, 28 (1975).
- 16) 日本魚肉ソーセージ協会, 昭和54年度市販品調査結果報告書, 1980, p. 3.
- 17) 原田基夫, 食品衛生研究, **21**, 1203 (1971).
- 18) 石館守三編, “生活環境と発がん,” 朝倉書店, 東京, 1979, p. 48.
- 19) “水道法に基づく水質基準に関する省令,” 厚生省, 第56号, 1978年8月31日.
- 20) M.J. Hill, G. Hawksworth, G. Tattersall, *Br. J. Cancer*, **28**, 562 (1973).
- 21) L. Juhasz, M.J. Hill, G. Nagy, *IARC Scientific Publications*, **31**, 619 (1980).
- 22) C. Cuello, P. Correa, W. Haenszel, G. Gordillo, C. Brown, M. Archer, S. Tannenbaum, *J. Natl. Cancer Inst.*, **57**, 1015 (1976).
- 23) S.R. Tannenbaum, D. Moran, W. Rand, C. Cuello, P. Correa, *J. Natl. Cancer Inst.*, **62**, 9 (1979).
- 24) G. Hawksworth, M.J. Hill, G. Gordillo, C. Cuello, *IARC Scientific Publications*, **9**, 229 (1974).
- 25) W. White Jr., *J. Agric. Food Chem.*, **24**, 202 (1976).
- 26) R.W. Stephany, P.L. Schuller, *IARC Scientific Publications*, **19**, 443 (1978).
- 27) B. Turek, D. Hlavsova, J. Tucer, J. Waldman, J. Cerna, *IARC Scientific Publications*, **31**, 625 (1980).
- 28) E. Tremp, *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.*, **17**, 182 (1980).
- 29) V.M. Adamovic, M. Hus, *Hrana Ishrana*, **20**, 35 (1979).
- 30) F. Selenka, D. Brand-Grimm, *Zentralbl. Bakteriол., Parasitenkd., Infektionskr. Hyg. Abt. I, Orig., Reihe B*, **162**, 449 (1976). [*Chem. Abstr.* **86**, 3748 m (1977)].
- 31) 丸山節子, 清水重徳, 村松紘一, 食衛誌, **20**, 276 (1979).
- 32) H. Ishiwata, H. Mizushiro, A. Tanimura, T. Murata, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **19**, 318 (1978).
- 33) 原田基夫, 学位論文 (1977).
- 34) “*Wld. Health Org. Techn. Rep. Ser.*” No. 539, WHO, Lyon, 1974, p. 17.
- 35) 文献33)の一部を抜粋して整理しなおしたもの.
- 36) S.R. Tannenbaum, A.J. Sinskey, M. Weisman, W. Bishop, *J. Natl. Cancer Inst.*, **53**, 79 (1974).
- 37) M. Harada, H. Ishiwata, Y. Nakamura, A. Tanimura, M. Ishidate, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **16**, 11 (1975).
- 38) H. Ishiwata, P. Boriboon, Y. Nakamura, M. Harada, A. Tanimura, M. Ishidate, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **16**, 19 (1975).
- 39) B. Spiegelhalder, G. Eisenbrand, R. Preussmann, *Food Cosmet. Toxicol.*, **14**, 545 (1976).
- 40) S.R. Tannenbaum, M. Weisman, D. Fett, *Food Cosmet. Toxicol.*, **14**, 549 (1976).
- 41) H. Ishiwata, H. Mizushiro, A. Tanimura, A. Takahashi, Y. Omori, T. Murata, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **18**, 524 (1977).
- 42) H. Ishiwata, A. Tanimura, M. Ishidate, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **16**, 89 (1975).
- 43) H. Ishiwata, P. Boriboon, M. Harada, A. Tanimura, M. Ishidate, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **16**, 93 (1975).
- 44) 丸山節子, 村松紘一, 清水重徳, 牧 幸男, 食衛誌, **17**, 19 (1976).
- 45) T. Sasaki, K. Matano, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **21**, 123 (1980).
- 46) 硝酸塩, 亜硝酸塩に関する調査研究班, 日本食品衛生学会第32回学術講演会要旨集, 1976, p. 9.
- 47) 荒井三千雄, 奥田清ほか, “人体成分のサンプリング, 分泌液・滲出液,” 講談社サイエンティフィク, 講談社, 東京, 1972, pp. 1-25.
- 48) T. Sasaki, K. Matano, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **20**, 363 (1979).
- 49) H. Ishiwata, A. Tanimura, M. Ishidate, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **16**, 234 (1975).

- 50) S.R. Tannenbaum, M.C. Archer, J.S. Wishnok, W.W. Bishop, *J. Natl. Cancer Inst.*, **60**, 251 (1978).
- 51) J.S. Wishnok, S.R. Tannenbaum, *Anal. Chem.*, **49**, 715A (1977).
- 52) 金井 泉, 金井正光編著, “臨床検査法提要,” 金原出版, 東京, 1968, P. XI-24.
- 53) W.E.J. Phillips, *Food Cosmet. Toxicol.*, **9**, 219 (1971).
- 54) 押尾舜一, 慶応医学, **37**, 2635 (1960).
- 55) 杉山 尚, 小笠原 達, 小針俊一, 遊佐彦雄, 東北医誌, **52**, 355 (1955).
- 56) W.A.B. Campbell, *Br. Med. J.*, **2**, 371 (1952).
- 57) G. Walton, *Am. J. Public Health*, **41**, 986 (1951).
- 58) W.S.J. Ruddell, M.J. Hill, L.M. Blendis, C.L. Walters, *Lancet*, November 13, 1037 (1976).
- 59) W.S.J. Ruddell, L.M. Blendis, C.L. Walters, *Gut*, **18**, 73 (1977).
- 60) 石綿 肇, 谷村顕雄, 小黑八七郎, 未発表.
- 61) P. Schlag, R. Böckler, H. Ulrich, M. Peter, P. Merkle, Ch. Herfarth, *Lancet*, April 5, 727 (1980).
- 62) J. Sander, F. Seif, *Arzneim.-Forsch.*, **19**, 1091 (1969).
- 63) 島本暉朗, 山本 巖, 森田雅夫, 高木博司, “薬理学,” 医学書院, 東京, 1964, p. 540.
- 64) M.A. Friedman, E.J. Greene, S.S. Epstein, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1492 (1972).
- 65) S.S. Mirvish, K. Patil, P. Ghadirian, V.R.C. Kommineni, *J. Natl. Cancer Inst.*, **54**, 869 (1975).
- 66) J.P. Witter, S.J. Gatley, E. Balish, *Science*, **204**, 411 (1979).
- 67) 宮崎 昭, 日畜会報, **48**, 53 (1977).
- 68) L.C. Wang, J. Garcia-Rivera, R.H. Burris, *Biochem. J.*, **81**, 237 (1961).
- 69) 宮崎 昭, 横沢郁夫, 日畜会報, **39**, 20 (1968).
- 70) H. Ishiwata, H. Mizushiro, A. Sakai, A. Tanimura, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **22**, 520 (1981).
- 71) J.P. Witter, E. Balish, S.J. Gatley, *Appl. Environ. Microbiol.*, **38**, 870 (1979).
- 72) C.V. Wang, R.G. Cassens, W.G. Hoekstra, *J. Food Sci.*, **46**, 745 (1981).
- 73) J.P. Witter, E. Balish, *Appl. Environm. Microbiol.*, **38**, 861 (1979).
- 74) M. Whelan, *Biochem. J.*, **29**, 782 (1935).
- 75) A.M. Asatoor, M.L. Simenhoff, *Biochem. Biophys. Acta*, **111**, 384 (1965).
- 76) A.M. Asatoor, M.J. Chamberlain, B.T. Emmerson, J.R. Johnson, A.J. Levi, M.D. Milne, *Clin. Sci.*, **33**, 111 (1967).
- 77) K.A. Jonson, *Med. Lab. Sci.*, **34**, 131 (1977).
- 78) S.R. Tannenbaum, D. Fett, V.R. Young, P.D. Land, W.R. Bruce, *Science*, **200**, 1487 (1978).
- 79) N.J. Parks, K.A. Krohn, C.A. Mathis, J.H. Chasko, K.R. Geiger, M.E. Gregor, N.F. Peek, *Science*, **212**, 58 (1981).
- 80) H. Kosaka, K. Imaizumi, K. Imai, I. Tyuma, *Biochem. Biophys. Acta*, **581**, 184 (1979).
- 81) G. Ellen, P.L. Schuller, E. Bruijns, P.G.A.M. Froeling, H. Baadenhuijsen, *IARC Scientific Publications*, **41** (1982), (ページ未定).
- 82) R. Răutu, V. Lupea, Gh. Negut, *Nahrung*, **18**, 13 (1974).
- 83) J.W. Tesch, W.R. Rehg, R.E. Sievers, *J. Chromatogr.*, **126**, 743 (1976).
- 84) N.R. Schneider, R.A. Yeary, *Am. J. Vet. Res.*, **36**, 941 (1975).
- 85) M.J. Hill, G. Hawksworth, *IARC Scientific Publications*, **3**, 116 (1972).
- 86) J.L. Radomski, C. Palmili, W.L. Hearn, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 63 (1978).
- 87) R.M. Hick, T.A. Gough, C.L. Walters, *IARC Scientific Publications*, **19**, 465 (1978).
- 88) M.L. Simenhoff, A.M. Asatoor, M.D. Milne, J.F. Zilva, *Clin. Sci.*, **25**, 65 (1963).
- 89) H. Ishiwata, H. Mizushiro, A. Tanimura, T. Murata, *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **19**, 91 (1978).
- 90) T.L. Perry, W.A. Schroeder, *J. Chromatogr.*, **12**, 358 (1963).
- 91) J.B. Brooks, W.B. Cherry, L. Thacker, C.C. Alley, *J. Infec. Dis.*, **126**, 143 (1972).
- 92) J. Sander, G. Walz, *IARC Scientific Publications*, **14**, 291 (1975).
- 93) H. Ohshima, H. Bartsch, *Cancer Res.*, **41**, 3658 (1981).
- 94) B. Spiegelhalter, G. Eisenbrand, R. Preussmann, *IARC Scientific Publications*, **41** (1982) (ページ未定).
- 95) G. Hawksworth, M.J. Hill, *Br. J. Cancer*, **29**, 353 (1974).
- 96) R.L. Saul, S.H. Kabir, Z. Cohen, W.R. Bruce, M.C. Archer, *Cancer Res.*, **41**, 2280 (1981).
- 97) M.S. Kurzer, D.H. Calloway, *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1305 (1981).
- 98) S.R. Tannenbaum, J.P. Witter, S.J. Gatley, E. Balish, *Science*, **205**, 1333 (1979).
- 99) H.H. Mitchell, H.A. Shonle, H.S. Grindley, *J. Biol. Chem.*, **24**, 461 (1916).

- 100) M.J. Hill, G. Hawksworth, *IARC Scientific Publications*, **9**, 220 (1974).
 - 101) S.R. Tannenbaum, V.R. Young, L. Green, K.R. Luzuriage, *IARC Scientific Publications*, **31**, 281 (1980).
 - 102) R.F. Gomez, S.R. Tannenbaum, J. Savaca, D. Ralt, N. Rockowitz, *Cancer*, **45**, 1066 (1980).
 - 103) J.P. Witter, S.J. Galley, E. Balish, *Science*, **213**, 450 (1980).
 - 104) L.C. Green, S.R. Tannenbaum, P. Goldman, *Science*, **212**, 58 (1981).
 - 105) 亀岡暄一, 森本 宏, 農業技術研究所報告, **7(G)**, 147 (1953).
 - 106) I. Green, E.P. Hiatt, *Am. J. Physiol.*, **176**, 463 (1954).
 - 107) G.M. Hawksworth, M.J. Hill, *Br. J. Cancer*, **25**, 520 (1971).
 - 108) B. Bartholomew, C. Caygill, R. Darbar, M.J. Hill, *Proc. Nutr. Soc.*, **38**, 124A (1976).
 - 109) 祐川金次郎, 松本多計治, 栄養と食糧, **28**, 389 (1975).
 - 110) 祐川金次郎, 有賀秀子, 西村勝美, 龍富美男, 林 友子, 栄養と食糧, **31**, 215 (1978).
 - 111) 赤堀四郎(編), “酵素研究法” III, 朝倉書店, 東京, 1975, p. 510.
 - 112) L.A. Heppel, V.T. Porterfield, *J. Biol. Chem.*, **178**, 549 (1948).
 - 113) P.M. Newberne, *Science*, **204**, 1079 (1979).
 - 114) D. Dickson, *Nature*, **286**, 835 (1980).
 - 115) K. Inai, Y. Aoki, S. Tokuoka, *Gann*, **70**, 203 (1979).
 - 116) A. Maekawa, I. Ogiu, H. Onodera, K. Furuta, C. Matsuoka, Y. Ohno, S. Odashima, *Food Chem. Toxicol.*, **20**, 25 (1982).
 - 117) 杉山一武, 田中卓二, 森 秀樹, 岐阜医紀, **27**, 1 (1979).
 - 118) M. Aoyagi, N. Matsukura, E. Uchida, T. Kawachi, T. Sugimura, S. Takayama, M. Matsui, *J. Natl. Cancer Inst.*, **65**, 411 (1980).
 - 119) S.S. Mirvish, O. Bulay, R.G. Runge, K. Patil, *J. Natl. Cancer Inst.*, **64**, 1435 (1980).
 - 120) J.M. Davies, *Br. J. Cancer*, **41**, 438 (1980).
 - 121) W. Haenszel, M. Kurihara, M. Segi, R.K.C. Lee, *J. Natl. Cancer Inst.*, **49**, 969 (1972).
 - 122) R. Zaldívar, H. Robison, *Z. Krebsforsch.*, **80**, 289 (1973).
 - 123) P. Correa, W. Haenszel, C. Cuello, S. Tannenbaum, M. Archer, *Lancet*, July 12, 58 (1975).
 - 124) L. Juhasz, M.J. Hill, G. Nagy, *IARC Scientific Publications*, **31**, 619 (1980).
 - 125) S.R. Tannenbaum, D. Moran, K.R. Falchuk, P. Correa, C. Cuello, *Cancer Lett.*, **14**, 131 (1981).
- N*-ニトロソ化合物に関する主な文献 (一部は必要に応じて本文中で引用してある).
- 総説, 最近特集が組まれたもの.
- R-1) 変異原と毒性, 第11集, フジ・テクノシステム, 東京, pp. 28—71 (1980).
- R-2) 変異原と毒性, 第12集 p. 91 (1980).
- R-3) 変異原と毒性, **4**, (2), 98 (1981).
- R-4) 変異原と毒性, **4**, (3), 110 (1981).
- R-5) 変異原と毒性, **4**, (4), 112 (1981).
- R-6) *Oncology*, **37**, (4), “Risk assessment of *N*-nitroso compounds for human health, pp. 193—306 (1980).
- シリーズおよび単行本
- S-1) P. Bogovski, R. Preussmann, E.A. Walker, eds., “*N*-Nitroso Compounds—Analysis and Formation,” International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 3), Lyon, 1972.
- S-2) P. Bogovski, E.A. Walker, eds., “*N*-Nitroso Compounds in the Environment,” International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 9), Lyon, 1974.
- S-3) E.A. Walker, P. Bogovski, L. Griciute, eds., “Environmental *N*-Nitroso Compounds—Analysis and Formation,” International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 14), Lyon, 1976.
- S-4) E.A. Walker, M. Castegnaro, L. Griciute, R.E. Lyle, eds., “Environmental Aspects of *N*-Nitroso Compounds,” International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 19), Lyon, 1978.
- S-5) E.A. Walker, L. Griciute, M. Castegnaro, M. Börzsönyi, eds., “*N*-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence,” International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 31), Lyon, 1980.
- S-6) H. Bartsch, I.K. O'Neill, M. Castegnaro, M. Okada, eds., “*N*-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects,” International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 41), Lyon, 1982.

-
- S-7) H. Eagan, R. Preussmann, M. Castegnaro, E.A. Walker, A.E. Wasserman, eds., "Environmental Carcinogens Selected Methods of Analysis," Vol. 1—Analysis of Volatil Nitrosamines in Foods, International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications No. 18), Lyon, 1978.
- S-8) IARC ed., "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man," Vol. 1, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1972.
- S-9) IARC ed., "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans—Some *N*-Nitroso Compounds" Vol. 17, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1978.
- S-10) FAO/WHO ed., "Evaluation of the Toxicity of a Number of Antimicrobials and Antioxidants," Wld. Health Org. Techn. Rep. Ser., No. 228, WHO, Geneva, 1962.
- S-11) UNEP/WHO ed., "Nitrates, Nitrites and *N*-Nitroso Compounds," Environmental Health Criteria No. 5, WHO, Geneva, 1978.
- S-12) 石館守三編, 生活環境と発がん——大気・水・食品, 朝倉書店, 東京, 1979.
- S-13) 早津彦哉編, 生体と有害・発がん物質, 講談社, 東京, 1982.