無機錫経口投与ラットにおける胃酸分泌の低下

Decrease of Gastric Secretion in Rats Orally Administered with Stannous Chloride

静岡薬科大学産業衛生学教室

山 口 正 義・山 本 丈 夫

Masayoshi Yamaguchi and Takeo Yamamoto

Department of Environmental Health, Shizuoka College of Pharmacy, Shizuoka

The effect of tin on gastric secretion in rats was examined. The volume, acidity, and total acidity of gastric contents showed a remarkable reduction in rats administered orally with tin (3.0 mg/100 g body weight) during 3 days. Also, acidity and total acidity of gastric contents in rats that had fasted for 24 hours significantly decreased 6 hours after a single oral administration of tin (3.0 mg/100 g). An oral administration of tin to rats that had fasted for 24 hours diminished the acidity and total acidity of gastric contents with the three dose (1.5, 3.0 or 5.0 mg of Sn/100 g) of tin employed, while did not alter the volume. On the other hand, the volume, acidity, and total acidity of gastric contents in rats that had fasted for 24 hours significantly reduced 1 hour after a single intraperitoneal injection of tin (3.0 mg/100 g), while it had no effect after 6 hours of fasting. The present study indicates that tin inhibits gastric secretion of rats.

I. 結 言

一般に人間が生活環境から錫を体内摂取する機会は飲食物などからによるものであり、その大部分は缶詰製品に由来し、缶詰摂取による錫中毒の事例は古くから知られている。Luff ら¹⁾は 730 ppm の錫の高濃度を含有している缶詰桜桃の摂取後に発生した錫中毒の事例を 1890 年に報告しており、それによると 4 人の人間が激しい悪心、嘔吐、下痢および衰弱などの中毒症状を引き起こしている。このような缶詰食品に起因した錫中毒の社会的問題は最近でも多く見られ、そのほとんどが 250 ppm 以上の錫濃度の摂取で発生している。

食品缶詰類による錫中毒は主に缶成分の錫が溶解した無機錫塩によるものである。Benoy ら²⁾の実験によれば、みかん果汁 (錫含量: 540 ppm) をラットに自由に飲水させた時の組織中錫含量は消化管に多量に存在し、他の臓器のそれと比較して極めて特徴的であるが、腎臓は吸収した錫を最も安定的に保持しており、しかもクエン酸錫をマウスに皮下投与した場合には錫が腎臓に顕著に見い出されるのに対して、他の臓器には見い出されていない。この事実からも解るように体内吸収された錫が腎臓

に親和的に蓄積されるようである。このようなことから、体内蓄積した錫は腎臓に何等かの影響をおよぼしているものと推察され、著者らは、無機錫の毒性発現の機構を究明することを目的にして、最初に錫のカルシウム代謝におよぼす影響を検討した結果、塩化錫投与ラットの腎臓においてカルシウムが特異的に増加することを見い出し³⁾、さらに錫投与による腎臓カルシウム蓄積に起因して血清カルシウムの低下が惹起されること⁴⁾をすでに報告し、錫中毒時に腎障害を誘発する可能性を示唆してきている。

一方、錫含有飲食物の摂取により惹起する錫中毒の主な毒作用の現われとしては消化管障害であることが一般によく知られている。例えば、Kwantes⁵⁾によれば錫の高濃度 (250 ppm) を含有している飲食物の摂取により嘔吐、下痢を引き起こす。最近、Omori ら⁶⁾は、錫 (452 ppm) を含有したみかん果汁を摂取させた動物において、下痢はほとんどの動物で観察されなかったが、嘔吐は実験に供した動物の約 80% に発生していることを報告している。このように、錫摂取時の消化管障害の事例は多く見られるが、消化管の生理機能におよぼす錫の作用機作に関してはいまだ十分に解明されていない。そこで、著

者らは、動物実験的に無機錫の毒性発現の機構を明らかにする立場から、本研究において、塩化錫を経口投与したラットにおける胃酸分泌について検討した。

II. 実験方法

1. 実験動物

ウィスター系雄性ラット、体重約 120 g のものを実験に使用した。実験期間中、動物は $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の恒温室中で飼育し、固型餌料（オリエンタル酵母工業KK製、MF）と水（イオン交換樹脂を通した精製蒸留水）を自由に摂取させた。

2. 投与試料溶液の調製と投与方法

塩化第1錫 (SnCl_2) は 6.0 N 塩酸溶液 2 滴を加えた精製蒸留水で溶解し、錫金属として 3 mg/ml の溶液を調製した（この溶液の pH 値は 1.8 であった）。この錫溶液を 1 ml/100 g 体重の割合で動物に経口的に投与した。対照には錫溶液調製時に使用した塩酸溶液 (pH 1.8) を投与した。

3. 胃の摘出方法と胃液酸性度の測定

絶食した動物を軽いエーテル麻酔下で腹部切開し、胃幽門部を結紮後、切開部を連続縫合した。この時に動物の背中中央部に生理食塩水 5.0 ml を皮下注射後、動物は 3 時間そのままの状態に飼育し、再び腹部を切開し、食道部を結紮し胃を摘出した。摘出した胃の内容物を取り出し、3,000 rpm で 10 分間遠心分離後、胃液を回収してその液量および酸性度測定のための試料にした。胃液酸性度の測定は胃液 1 ml を 5 倍希釈し、フェノールフタレインを指示薬として 0.1 N 水酸化ナトリウムにより滴定した。

III. 実験結果

食餌を与えたラットに毎日午前 10 時に錫 (3.0 mg/100 g 体重) を経口投与し、午後 5 時に再び同様に投与した。動物はこの条件で 3 日間錫を連続投与され、最後の投与から 17 時間絶食させた後に胃幽門部を結紮し、その時の胃液量および酸性度を測定し Fig. 1 に示した。胃液量および胃液酸濃度は対照の場合と比較して錫投与により有意ではないがわずかに低下していたが、胃液酸性度は有意 ($p < 0.05$) に低下した。

本実験で与食ラットにおいて錫の連続経口投与により胃液酸性度が低下することが認められたので、次に 24 時間絶食した動物に錫 (3.0 mg/100 g) を 1 回経口投与し、錫投与後 1 時間目、6 時間目

Fig. 1 The change of gastric secretion in the rat fed orally administered with stannous chloride during three days

Each bar represents the mean value of 5 or 6 rats. The vertical lines give the SE.

および 15 時間目に腹部切開し、胃幽門部を結紮した動物の胃液酸性度を測定し、その結果を Fig. 2 に示した。胃液量、胃液酸濃度および胃液酸性度は、対照の場合も錫投与動物のいずれにおいても、投与後の時間の経過によりそれぞれ増加した。胃液量は有意な差はないが錫投与でわずかに増加していたが、胃液酸濃度は錫投与により著しく低下し、胃液酸性度も対照の場合と比較して減少していた。錫投与後 6 時間目に幽門部を結紮した場合において、胃液酸性度の有意 ($p < 0.05$) な低下が認められた。そこで、錫の経口投与後 6 時間目に幽門部を結紮した動物を用いて、その胃液酸性度におよぼす錫の投与量変化の影響を検討した。Fig. 3 に示したごとく、胃

Fig. 2 Effect of a single oral administration of stannous chloride on gastric secretion in rats fasted twenty four hours before

Each point represents the mean of 5 or 6 animals. Vertical lines represent the SE.

●—●: Sn (3.0 mg/100 g), ○—○: control

Fig. 3 Effect of a single oral administration of the increasing amounts of tin on gastric secretion in rats fasted twenty four hours before. Each point represents the mean of 5 or 6 animals. Vertical lines represent the SE.

液量は錫の投与量の増加に対して著しい変化は見られなかったが、胃液酸濃度および胃液酸性度は錫量の増加にともなって減少することが認められた。

以上に示したごとく、錫の経口投与により胃液酸性度の低下が観察されたことから、錫を腹腔内投与した場合における胃液酸性度の挙動を検討した。24時間絶食したラットに錫 (3.0 mg/100 g 体重) を1回腹腔内投与し、その後1時間目および6時間目にそれぞれ胃幽門部を結紮した動物の胃液酸性度を測定した (Table 1)。錫投与後1時間目に幽門部を結紮した場合の胃液量、胃液酸濃度および胃液酸性度は、対照の場合と比較して、著明 ($p < 0.01$) に低下したが、錫投与後6時間目に幽門部を結紮した動物においてはその差は認められなかった。

IV. 考 察

本研究において、塩化第1錫投与ラットの胃液酸性度が著しく低下することを認めた。胃液酸性度の低下は

錫の経口投与および腹腔内投与のいずれの場合においても認められた。錫の経口投与により、胃液量は変動を示さず胃液の酸濃度が減少したことから、錫投与後の胃液酸性度の低下は胃酸分泌の阻害により引き起こされたものと考えられる。

一般に、錫中毒の多くは、食品缶詰類からの飲食物を経口的摂取することにより発生しており、主に缶成分の錫が溶解した無機錫塩によるものである。体内摂取した錫の多くは消化管に蓄積されており²⁾、錫中毒時には嘔吐、下痢などの症状に象徴されるような消化管障害が惹起されるものと考えられているが、その機序については不明な点が多く残されている。本研究で認められた錫投与後の胃酸分泌低下は錫中毒時の消化管障害発現の一つの因子になっているであろう。

錫投与後の胃酸分泌低下は、経口投与の場合には錫投与後1時間目に胃幽門部を結紮した動物においては認められず、錫投与後6時間目の場合において観察されたことから、経口投与した錫が胃を直接的に刺激して胃酸分泌を低下させているものではないように思われる。一方、錫を腹腔内投与した場合には、錫投与後1時間目に幽門部を結紮したときに胃酸分泌の著明な低下を引き起こしているのに対して、錫投与後6時間目の場合には有意な変化を示さなかった。このように、錫の胃酸分泌抑制の作用発現の時間が、錫の経口投与と腹腔内投与の場合において、異なるものと考えられるが、錫の胃酸分泌抑制作用は、投与した錫が胃細胞内に蓄積し、胃酸分泌の機構になんらかの影響をおよぼした結果であると推察される。

著者らは、前報において²⁾、ラットに錫 (3.0 mg/100 g 体重) を1回腹腔内投与し、投与後72時間目に胃幽門部を結紮した場合には、著明な胃液酸性度の低下が認められ、その際に血清カルシウム量が有意に低下すること

Table 1 Effect of a Single Intraperitoneal Administration of Stannous Chloride on Volume, Acidity, and Total Acidity of Gastric Secretion in Rats

Treatment	Number of rats	Volume (ml/100 g) Mean±SE	Acidity (N) Mean±SE	Total acidity (μEq/liter/100 g) Mean±SE
After 1 hr* {Control ^b	6	4.82±1.24	0.076±0.005	366±82.6
{Tin (30 mg of Sn/Kg)	5	1.35±0.03 ^c	0.033±0.002 ^c	43±9.6 ^c
After 6 hr {Control	6	2.94±0.22	0.068±0.011	205±43.3
{Tin (30 mg of Sn/Kg)	5	2.56±0.38	0.068±0.013	186±44.7

a. Time pyloric ligation from the administration of stannous chloride.

b. Control rats received an ip injection of a control hydrochloric acid solution (pH 1.8) lacking tin.

c. Difference from control, $P < 0.01$ (Student's *t* test).

を示した。この錫投与後の胃酸分泌の低下は胃酸分泌を促進するテトラガストリンの投与で阻害されたことから、錫中毒時の胃酸分泌の低下は少なくとも部分的には錫投与後に誘起された血清カルシウム量の減少などに起因したガストリン分泌の低下に由来するものであろうと推論した。

一般に、動物の胃酸は壁細胞と呼ばれる胃底腺粘膜、腺頸部に多く分布する大型細胞でつくられ、分泌されることが知られている。この細胞に分泌促進刺激となるものは、胃に分布する副交感神経の興奮またはアセチルコリン、腺細胞の近くで合成放出されるヒスタミン、胃の幽門前庭部粘膜表面に分散する内分泌細胞(G-cell)でつくられ、血行を介して作用するガストリンおよびカルシウムイオンなどが知られている⁸⁾。逆に、分泌抑制刺激となるものは、腹部交感神経節からの神経刺激、十二指腸や小腸粘膜表面に散在する内分泌細胞群でつくられるセクレチンなどの胃酸分泌抑制ホルモンが想定されている⁸⁾。錫が上記の胃酸分泌調節過程のガストリン分泌以外の部分にも作用して胃酸分泌を低下させるか否かについては今後更に検討する必要がある。

V. 結 語

この研究において、ラットの胃酸分泌におよぼす塩化第1錫の影響を検討した。まず錫 (3 mg/100 g) を1日2回、3日間連続経口投与したところ、胃液量、胃液酸濃度および胃液酸性度はともに著しく減少することが認められた。また24時間前に絶食した動物への錫 (3.0 mg/100 g) の1回経口投与では、胃液酸性度は投与後6時間目において有意に低下し、この低下は錫の投与量 (1.5, 3.0 および 5.0 mg/100 g) に依存していた。さらに24時間前に絶食した動物に錫 (3.0 mg/100 g) を1回腹腔内投与した場合においても、胃液酸性度は投与後1時間目には極めて顕著に低下することが認められた。

これらの結果は、錫摂取時に胃酸分泌が阻害される可

能性を示唆している。

終りにあたり、この研究にご協力していただいた当研究室の佐藤秀司、長縄真弓の各氏に感謝します。

文 献

- 1) Luff, A. P. and Metcalfe, J. H.: Four cases of tin poisoning caused by tinned cherries, *Br. Med. J.*, **1**, 833 (1890).
- 2) Benoy, C. J., Hooper, P. A. and Schneider, R.: The toxicity of tin in canned fruit juices and solid foods, *Food Cosmet. Toxicol.*, **9**, 645-656 (1971).
- 3) Yamamoto, T., Yamaguchi, M. and Sato, H.: Accumulation of calcium in kidney and decrease of calcium in serum of rats treated with stannous chloride, *J. Toxicol. Environ. Health.*, **1**, 749-756 (1976).
- 4) 山口正義, 佐藤秀司, 山本文夫: 無機錫中毒ラットにおけるビタミン D₃ の血清カルシウム上昇作用の阻害について, *日衛誌*, **30**, 536-542 (1975).
- 5) Kwantes, W.: Report of the Royal Society of Health Conferences on Safety of Canned Foods, 1965. Royal Society of Health (London), p. 143 (1966).
- 6) Omori, Y., Takanaka, A., Tanaka, S., Ikeda, Y. and Furuya, T.: Experimental studies on toxicity of tin in canned orange juice, *J. Food Hyg. Soc.*, **14**, 69-74 (1973).
- 7) Yamaguchi, M., Naganawa, M. and Yamamoto, T.: Decreased gastric secretion in rats treated with stannous chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **36**, 199-200 (1976).
- 8) 大倉久直: 胃酸分泌と cyclic nucleotides, *代謝*, **12**, 1107-1114 (1975).

(受付 1976年4月2日)