

# サリチル酸及びその塩類 (CAS no. 54-21-7 他)

## 文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
-	-	-	-	-	-	-	○

○：既存知見から示唆された作用

-：既存知見から示唆されなかった作用

\*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

サリチル酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、ヒトへの投与試験の報告において、インスリンクリアランス低下作用、グルカゴン分泌抑制作用、副腎髄質への作用、視床下部—下垂体—副腎軸への作用を示すことが示唆された。

### (1) ヒトへの投与試験

● Xiao ら(2009)によって、カナダにて、サリチル酸(Stella Pharmaceutical Canada、Na 塩) 4.5g/day(日毎3等分割)を1週間経口投与した過体重(BMI25 以上)又は肥満(BMI30 以上)男性6名(平均年齢48.7±3.2歳、BMI以外の項目は健常な白人、II型糖尿病及びグルコース不耐性の家系を除外)への影響(投与後更に生理食塩水の経静脈投与48時間)が検討されている。その結果として、Hyperglycemic clamp (グルコース経静脈投与による高血糖症化)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリンクリアランス速度の低値、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中インスリン分泌速度、血漿中C-ペプチド濃度には影響は認められなかった。

また、Euglycemic Hyperinsulinemic clamp (インスリン経静脈投与による高インスリン血症化)処置後、プラセボ投与時との比較において、インスリン感受性指数、インスリン分泌指数、血漿中インスリンクリアランス速度の低値、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中グルコース増加速度には影響は認められなかった。

なお、絶食(グルコース投与もインスリン投与も行わない)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中C-ペプチド濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度には影響は認められなかった。

また、サリチル酸(Stella Pharmaceutical Canada、Na 塩) 4.5g/day(日毎3等分割)を1週間経口投与した過体重(BMI25 以上)又は肥満(BMI30 以上)男性6名(平均年齢48.7±3.2歳、BMI以外の項目は健常な白人、II型糖尿病及びグルコース不耐性の家系を除外)への影響(投与後更に脂肪乳剤及びヘパリン含有食塩水の経静脈投与による血漿中遊離脂肪酸濃度上昇処置48時間)が検討されている。その結果として、Hyperglycemic clamp (グルコース経静脈投与による高血糖症化)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中インスリンクリアランス速度、血漿中インスリン分泌速度、血漿中C-ペプチド濃度には影響は認められなかった。

また、Euglycemic Hyperinsulinemic clamp (インスリン経静脈投与による高インスリン血症化)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリンクリアランス速度の低値、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中グルコース増加速度、インスリン感受性

指数、インスリン分泌指数には影響は認められなかった。

また、絶食(グルコース投与もインスリン投与も行わない)処置後、プラセボ投与時との比較において、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度、血漿中C-ペプチド濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリンクリアランス低下作用

- Giugliano ら(1985)によって、イタリアにて、サリチル酸(Na 塩) 40mg/min を 120 分間経静脈投与したインスリン依存性糖尿病患者(IDDM: insulin-dependent diabetes)12名(男女各6名、平均年齢  $28 \pm 2$  歳)への影響(投与開始後から 60 分間インスリン 0.15mU/kg/min 経静脈投与、更に投与 60 分後から 60 分間インスリン 1 mU/kg/min 経静脈投与)が検討されている。

その結果として、発症歴 45 日以内の IDDM 患者(男性 2 名、女性 3 名)では、非投与(生理食塩水を 120 分間経静脈投与)時との比較において、血漿中グルカゴン濃度(インスリン投与 0-120 分間曲線下面積(AUC))、血漿中グルカゴン濃度(極大値)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(最低値)、血漿中グルコース濃度(減少速度)、血漿中グルコース濃度(回復速度)には影響は認められなかった。

また、発症歴 1～5 年間の IDDM 患者(男性 4 名、女性 3 名)では、非投与(生理食塩水を 120 分間経静脈投与)時との比較において、血漿中グルカゴン濃度(インスリン投与 0～120 分間 AUC)、血漿中グルカゴン濃度(極大値)、血漿中グルコース濃度(回復速度)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(最低値)、血漿中グルコース濃度(減少速度)には影響は認められなかった。

また、サリチル酸(Na 塩) 40mg/min を 120 分間経静脈投与した健常者 10 名(男女各 5 名、平均年齢  $27 \pm 2$  歳)への影響(投与 60 分後から 60 分間インスリン 1 mU/kg/min 経静脈投与)が検討されている。その結果として、非投与(生理食塩水を 120 分間経静脈投与)時との比較において、血漿中グルカゴン濃度(インスリン投与 0～120 分間 AUC)、血漿中グルカゴン濃度(極大値)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(最低値)、血漿中グルコース濃度(減少速度)、血漿中グルコース濃度(回復速度)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：グルカゴン分泌抑制作用

- Metz ら(1980)によって、米国にて、サリチル酸(Na 塩) 40mg/min を 120 分間経静脈投与した健常男性 8 名(平均年齢  $34 \pm 7$  歳、理想体重率  $108 \pm 11\%$ )への影響(投与開始 90 分後にインスリン 0.05 U/kg を同時経静脈投与)が検討されている。その結果として、非投与(生理食塩水を 120 分間経静脈投与)時との比較において、血漿中エピネフリン濃度(最高値)、血漿中エピネフリン濃度(インスリン投与 0～45 分間曲線下面積(AUC))、血漿中ノルエピネフリン濃度(インスリン投与 0～45 分間 AUC)、血漿中グルカゴン濃度(インスリン投与 0～60 分間 AUC)、血漿中遊離脂肪酸濃度(インスリン投与 0～120 分間 AUC)の高値が認められた。なお、血漿中グルコース濃度(最低値)、血漿中グルコース濃度低下速度、血漿中グルコース濃度回復速度、心拍数(最高値)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：副腎髄質への作用

- Halter と Metz (1982)によって、米国にて、サリチル酸(Na 塩) 40mg/min を 120 分間経静脈投与した健常男性 6 名(平均年齢  $31 \pm 5$  歳、理想体重率  $109 \pm 12\%$ )への影響(投与開始 90 分後にインスリン 0.05 U/kg を同時経静脈投与)が検討されている。その結果として、非投与(生理食塩水を 120 分間経静脈投与)時との比較において、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度(インスリン投与後 30、35、40、45 分後)、血漿中コルチゾール濃度(インスリン投与後 30、60 分後)の高値が

認められた。なお、血漿中グルコース濃度、血漿中グルコース濃度(最低値)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

## 参考文献

- Davis DP, Daston GP, Odio MR, York RG, and Kraus AL (1996) Maternal reproductive effects of oral salicylic acid in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*, 84 (3), 135-141.
- Philipps AF, Matty PJ, Porte PJ, and Raye JR (1984) Inhibition of glucose-induced insulin secretion by indomethacin and sodium salicylate in the fetal lamb. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 148 (4), 481-487.
- Miller JD, Ganguli S, and Sperling MA (1985) Indomethacin and salicylate modulate effect of insulin on glucose kinetics in dogs. *American Journal of Physiology*, 248 (6 Pt 1), E648-655.
- Chopra IJ, Solomon DH, Chua Teco G, and Nguyen AH (1980) Inhibition of hepatic outer ring monodeiodination of thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine by sodium salicylate. *Endocrinology*, 106 (6), 1728-1734.
- Metz S, Fujimoto W, and Robertson RP (1982) Modulation of insulin secretion by cyclic AMP and prostaglandin E: the effects of theophylline, sodium salicylate and tolbutamide. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 31 (10), 1014-1022.
- Xiao C, Giacca A, and Lewis GF (2009) The effect of high-dose sodium salicylate on chronically elevated plasma nonesterified fatty acid-induced insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in overweight and obese nondiabetic men. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 297 (5), E1205-1211.
- Giugliano D, Giannetti G, Di Pinto P, Cerciello T, Ceriello A, and D'Onofrio F (1985) Normalization by sodium salicylate of the impaired counterregulatory glucagon response to hypoglycemia in insulin-dependent diabetes. A possible role for endogenous prostaglandins. *Diabetes*, 34 (6), 521-525.
- Brass EP, Halter JB, Ensink JW, and Robertson RP (1984) Effect of sodium salicylate on hormonal responses to hypoglycaemia in type II diabetics. *Clinical Endocrinology*, 21 (6), 649-655.
- Metz S, Halter J, and Robertson RP (1980) Sodium salicylate potentiates neurohumoral responses to insulin-induced hypoglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51 (1), 93-100.
- Halter JB and Metz SA (1982) Sodium salicylate augments the plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to insulin hypoglycemia in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 54 (1), 127-120.