

## アドホックレポート：翻訳と解説

秋庭 賢司

### Ad-Hoc report Benefits and Risks : PHS1991

Review of Fluoride: Benefits and risks, report of the subcommittee on fluoride of the committee to coordinate environmental health and related programs Public Health Service, Department of Health and Human Services, Public Health Service. February 1991. (米国政府刊行物：厚労省に相当する機関による公的な報告書である)

\*1 アドホックレポートの解説は「あぶない！『フッ素による虫歯予防』Q&A」(高橋編著, 労働教育センター1995, 日本フッ素研究会) に詳しい。

\*2 訳語：Fluoride は特別な場合を除きフッ素、fluorine はフッ素イオンとした。

\*3 [ ] 内の説明及び注) は訳者による (2018.9/8)。

### Abstract : 概要

1 ページ足らずの巻頭言に当たる文章であり、フッ素と発がんの関係を否定している。飲料水フッ素化の効果認めフッ素化の継続を勧奨している、と同時に過剰なフッ素暴露を防ぐために様々なフッ素摂取源から至適なフッ素量を決定すること、遺伝子、生殖機能への影響や骨折との関係についてさらなる研究が望まれるとしている。

政策に関する科学的報告書でその内容を否定する巻頭言はよく見られる常套手段である。

Bassin 女史による「フッ素は骨肉腫を発症」の論文を掲載した Cancer cause and control 誌 (ハーバード大学疫学部門発行) の前文で、指導教授のダグラス教授が骨肉腫は出ない、とする質の高い論文を用意している (数年後に1頁足らずの報告をただけ)、との宣言など。

また、東京電力原発事故裁判での東京大学名誉教授島崎邦彦氏の証言「長期評価に沿って防災対策をしていれば 18,000 余りの命が救われただけでなく、原発事故も起きなかつ

たと思います」で、報告書の前言に内閣府が「評価は誤差を含んでおり、利用に当たっては留意」との一文を入れたことで対策がとられなかった、としている。—YAHOO! ニュース

### はじめに (p.1)

1940 年代に虫歯予防の目的でフッ化物(フッ素化合物：fluoride) は地域の水道水に添加された。1950 年代以後フッ化物は歯磨き剤、歯科用製品そしてサプリメントに使用されてきた。1976 年、米国議会はフッ化物とがんとの関係についての研究を要求した。

[参照 <http://fluoridealert.org/studies/cancer03/>]

Dr. James O. Mason (Assistant Secretary for Health) は、飲料水にフッ化ナトリウム (以後 NaF) を加えて飼育された動物の予備実験の結果を受けて、フッ化物の利益と害に関する評価を求めた。その研究は PHS (Public Health Service: 厚労省) 傘下の NTP (National Toxicology Program : 全米毒性プログラム) により実施された (1980) 研究と実験計画であり、オスラットに少数の悪性腫瘍 (骨肉腫:

osteosarcoma) が見いだされた。NTP 研究ではオスラットに “equivocal” レベル (後述) の発がん性が見いだされたと結論づけた (DHHS, NTP 報告書の発刊は 1990)。

Equivocal は NTP 研究の発がん実験結果で採用する 5 段階評価<sup>1</sup>のひとつで、NTP の標準定義によると、その発がん性の証拠は、化学物質の量に応じて僅かに新生物が増加する、と解釈される研究に論証される。この研究を評価した NTP の独立した審査委員会は、”equivocal evidence” という、“化学物質の量に応じて僅かに新生物が増加する (DHHS1990)、という研究結果に対して**不確かな所見 (uncertain finding)**” という [本来なかった] 範疇の発がん性定義の用語を付加するよう要求した。

[ 参照 <http://fluoridealert.org/content/marcus-interview/>: (一部抜粋) 1995 年 3 月 10 日のラジオインタビューで EPA 上級科学アドバイザーの Dr. William Marcus 氏は、この不当な病理診断について以下のように述べている。「まず、実験を請け負ったバテレ研究所の骨肉腫の報告を見て、私は困惑しました。私はラジウムを使用した、犬と猿での骨肉腫の発生実験に 25 年かかっており、たった 2 年間の NaF 投与によるラット実験で骨肉腫が発症したことに戸惑いました。2 番目に、極めて希に見る肝臓でのがん (hepatocholangiocarcinoma) の発生です。これは獣医学の専門医による病理診断です。また顎やそのほかの組織にもがんが発生していました。私は、通常ヒトが摂取しているフッ素量より少なく、また短期間でがんが発症していることを心配しました。同僚の病理診断専門獣医師にスライドを見てもらいましたが、間違いないと言うことでした。私たちは NTP 報告書が出る前の会議 (1990 年 4 月) に参加しました。NTP の報告では最終段階で、全てのがんの段階が引き下げられていました。担当者の上司の指示でそうなった、とのことでした。」Marcus 氏

は 1992 年 3 月、メディアにこの情報を漏らしたと言うかどで EPA を解雇 (内部告発への報復) されている。しかし 2 年後に裁判で勝利し原状に復帰している。その間の窮状は以下に詳しい:

<http://fluoridealert.org/articles/ntp12/>

なお、NTP 研究では、メスラットと両性のマウスでは NaF による発がん性の証拠を見いだせなかった。

幅のある動物実験での最大耐性量がヒトでの潜在的危険量 (hazard) とされる。動物実験で潜在的危険量を認識することは、ヒトでの危険量を評価する最初の段階のひとつであり、必ずしもそれがヒトでの危険量であることを意味しない。ヒトへのリスクを決定するにはさらなる段階が採用される。ヒトでの疫学研究はヒトへの危険があるか否かを決定する手助けとなる。ヒトでの疫学研究は、動物実験の結果と量反応関係やヒトでのリスクを特徴づける為の暴露形式などの情報と相まって評価される。このヒトでのリスクを特徴づける—ヒトの健康に有害らしい—はリスクアセスメントと言われる。

この報告はフッ化物の利益と害を定性的に査定している。この報告では NaF の NTP 研究による所見と出版された研究でヒトと動物の生物医学に関する利益と害の両方を検討した。

Dr. Mason はフッ素と発がんに関する可能性を完全に確かめるべく PHS を指導した。

FDA (食品医薬品局) は、方法論的に許容でき長期の動物実験である P&G 株式会社 [虫歯予防のフッ素製品を販売] がスポンサーとなった立派な研究を指導した。NCI (国立がん研究所) は、1976 年に発行されフッ素化とヒトのがん死亡率は無関係だった、という前回の研究を発展更新させた疫学研究を実施した。

### 粘膜と腸からの吸収 (p.3)

<sup>1</sup> Clear evidence, Some evidence, Equivocal evidence,

No evidence, Inadequate study

動物やヒトでの多くの研究は、摂取されたフッ化物が急速かつ容易に胃腸管系から吸収されるのを明らかにしている[従来、フッ素イオンは口腔から胃に達するまでに吸収され、胃で発生する HF は僅か、と考えられていた]。ヒトでの可溶性フッ素塩の吸収は、胃腸管内腔からのフッ化物の消滅と摂取後の血漿中最高フッ素濃度を測定することで評価されてきた (McClure *et al.*, 1945; Carson *et al.*, 1960a; Ekstrand *et al.*, 1977, 1980, 1983; Spencer *et al.*, 1981; Whitford and Pashley, 1984)。これらの研究結果はフッ素の吸収は急速かつ広汎であり、摂取後 30-60 分後に血漿中のフッ素濃度は最高に達し、その吸収の中は投与の形態と方法にもよるが 90-ほぼ 100% の範囲にある。

現在受け入れられているフッ素の吸収に関する理論は、解離しない分子形態の無機フッ素化合物であるフッ化水素酸 (以後 HF) が、明確な輸送活動機構を経ずに胃腸管系に沿って急速な受動拡散により吸収されるというものである (Singer and Ophaug, 1982; Barbakow, 1983; Whitford and Pashley, 1984)。

数多くの *in vitro* (試験管内) 及び *in situ* (組織内) の動物実験は、解離しない分子形態の HF が多くの細胞膜と上皮を通り抜けることを明らかにしてきた。(Barbakow, 1983; Whitford and Pashley, 1984)。解離したフッ素イオン (fluorine) の膜透過係数は、HF の透過係数の  $10^6$  倍 [成田の試算では 290 万倍]、HF は胃壁を 0.005 秒で通過するのに比べフッ素イオンは 4 時間かかる (Fluoride, Vol 50, N04 p. 475-77) 少ないので殆どそのような通過ができないことが明らかにされている (Gutknecht and Walter 1981)。説明ではイオン化して負の電気を帯びていることと水和 (hydrated) <sup>2</sup> の半径が大きい事による (Whitford and Williams, 1986)。これらの所見

は胃腸管系の pH が、HF の  $pK_a^3$  である 3.45 以下に維持されている場合にフッ化物の吸収が拡大する、という *in vivo* (生体) での動物実験により支持されてきた。この  $pK_a$  では 50% がイオン化しておらず HF として吸収できる。

イオン化していない部分は、pH が上がり [弱い酸性] イオン化したフッ素が優性になると顕著に減少する (Whitford and Pashley, 1984)。

可溶性のイオン化するフッ化物は溶液中でフッ素イオンを放出して解離し、胃腸管系の酸性環境下で HF を生成する。その全部が直ちに胃腸管系で最も酸性度の強い胃で吸収される。前述したように、この受容されている理論は、多くの動物やヒトの研究で実証されてきた。そのうえこの吸収は純粋に受動拡散過程と考えられるので、それに影響を与える得る唯一の要素は透過膜の pH か HF の濃度傾斜である (Whitford *et al.*, 1979; Ekstrand *et al.*, 1980)。

透過膜の pH 傾斜の変化がフッ素の吸収に影響を与えることが示されてきた。加えてフッ素濃度、フッ素塩の溶解性、そしてフッ化物摂取時の胃の内容物など、フッ素の胃腸管吸収をもたらす透過膜の HF の濃度傾斜に影響を与える全ての要素が示されてきた (Barbakow, 1983)。いくつかの研究は、フッ素の胃腸管からの吸収について、矛盾する多くの金属イオンの効果に関する報告をしている (Spencer *et al.*, 1980, 1981); アルミニウムは一貫してフッ化物複合体 (fluoride complexes) を作ることを証明されており、胃腸管からの吸収を劇的に減らす (Spencer and Len-der, 1979; Spencer *et al.*, 1980, 1981; Elsair, 1980)。

フッ素塩の口腔粘膜吸収は前述したメカニズムによって制御されていると考えられる; イオン化していないリン酸フッ素ナトリ

酸は放出しにくいので弱酸。解離のし易さを表す数が酸解離定数でそれぞれの酸に固有の定数である。pH と  $pK_a$  の関係はヘンダーソン-パッセルバル式で表される。

<sup>2</sup> 水和: イオン性化合物が水に溶解する時に起こっている現象で、静電気力や水素結合などによって結びつき周囲を取り囲むこと (半径は大きくなる) で水に拡散する現象。

<sup>3</sup> 酸の強さは水溶液中の解離のし易さで決まる。塩酸は水素イオンを放出しやすいので強酸、酢

ウムの歯磨き剤 (MFP) は、リン酸とフッ素が共有結合をしている。MFP は胃粘膜から分泌されるフォスファターゼによって直ちに加水分解される (Ericsson,1983;Whitford *et al.*,1983)。一度加水分解<sup>4</sup>されるとフッ素イオンは酸性環境の胃に放出され、もとのMFP分子とは無関係となり受動拡散により HF として吸収される。

口腔粘膜を介して吸収されるフッ化物は血漿中のフッ素濃度には寄与しない。唾液の分泌と嚥下の結果として口腔内フッ素の収支は、口腔内に残留したフッ素が飲み込まれる事になる。そして口腔内のほぼ中性の環境下ではフッ化物はイオン化する。酸性のフッ化物製品 (例えば酸性のゲル状フッ化物) が接触する部分では、粘膜から直接吸収する可能性が増すが、飲み込んだフッ化物に比べ顕著ではない。

### フッ素の分布 (p.5)

研究者たちは、血漿から細胞間隙に分布する軟組織のフッ素は HF の受動的拡散によるものと確信している (Whitford *et al.*, 1977, 1978,1979; Armstrong and Singer,1980; and Eisenberg and Marquis,1981)。フッ素は硬組織と親和性があること、そしてイオン化したフッ素 (fluorine) は比較的急速に腎臓から排泄されることにより、系統的に吸収された無機フッ化物 (HF) の約 1%が軟組織の仕切られた部分に分布している (フッ素の排泄の項目で言及) (Navia *et al.*,1988)。軟組織と結びついたフッ素がもしあればほんの僅かなので血漿か細胞構成物かどちらかに発生する。細胞組織濃度は血漿中フッ素濃度の継続的な変動を反映しており、組織中フッ素濃度はそ

れに対応する血漿濃度より一般的にかなり低い。フッ素の分布が血漿と軟組織間で“安定状態”に達している事が知られているのでこれは驚くには当たらない (Whitford *et al.*, 1979)。

この軟組織と血漿中フッ素濃度の中の例外は、骨、腎臓、脂肪と脳に見られる (Whitford *et al.*,1979)。腎臓のフッ素濃度はこれらの血漿中フッ素濃度より極めて高いことが明らかにされている、恐らく尿細管内で極度にフッ化物が濃縮されているせいだろう (Whitford and Taves,1973 ; Whitford *et al.* 1979)。腎臓の組織で見られる高濃度フッ素とは反対に、脳や脂肪のフッ素のレベルが、組織/血漿中濃度<sup>5</sup>が 0.2 を超えることは希である。

恐らく脂肪組織に水分が少ないこと、フッ素が血液脳関門を透過<sup>6</sup>しにくいせいであろう (Whitford *et al.*,1979;Whitford,1990)。

### フッ素の排泄 (p.6)

2-3 の研究で、汗、唾液、母乳、消化液などその他の体液<sup>7</sup>からもフッ素が排泄されることが明らかにされている (Van Rensbur, 1979; Exstrand *et al.*,1984a,1984b)。

これら全ての経路からの排泄は通常は腎臓からの排泄収支より少ない、しかし汗からの排泄はフッ化物排泄量全体の 15-25%に及び、過剰な場合は 50%にもなる (Zipkin,1972)。

研究者たちは、母乳と唾液 [約 60%] のフッ素濃度が血漿中濃度より低い事を見いだしている (vans Rensburg,1979;Exstrand *et al.*, 1984a,1984b)。体液によるフッ化物の排泄は、それに関連する積極的なメカニズムが見いだされないのでこれらの体液からの排泄は受動拡散過程であると研究者たちは確信し

<sup>4</sup> 水が作用して起こる分解反応。

<sup>5</sup> 組織 (分子) /血漿中濃度 (分母)  
組織中フッ化物濃度の血漿中濃度に対する割合 (T/P) が 1 以上でないとフッ化物は組織に蓄積しない。

<sup>6</sup> 血液脳関門の通過 [Mullenix の実験で HF として脳関門を通過することが判明]  
Whitford の実験は注射であり胃腸管系を経由

(内服) していない。Mullenix による胃を経由したラットの内服実験 (1995) では、実験群の脳の T/P は 20,対照群は 3 であった。(NRC レポート 2006,p91,Whitford は Mullenix の計算違いであるとコメントしている: 1996)。

<sup>7</sup> ヒトの水分摂取は (体重当たり 43.6 ml/Kg) 1 日 2.4 L:飲料水 1 L,食事 1.1 L,代謝水 0.3 L (栄養素がエネルギーになるときに発生する水)。

ている。概して、汗、唾液、母乳、消化液からの排泄以外の別ルートの排泄では、比較的顕著な役割はないと考えられている。

1日排泄量約 2.4 L:尿 1.5L (平均)、汗 0.5-1.0 L (最大 3L)、皮膚及び呼吸 0.3 L、糞便 0.1L、分泌量(内部吸収):唾液 1.5L(平均)、胃酸 1.5-2L(平均)。その他:母乳など。

高い血漿中フッ素濃度は唾液のフッ素濃度も上昇させ、飲み込みにより更に胃内部で HF を発生させ全身を巡る、という悪循環(唾液、胃、動脈濃縮ルート)を高橋が提唱、2000。

唾液はフッ素(毒物)の排泄ルートであり、水俣病(有機水銀中毒)でも唾液腺に有機水銀が集中している。

ちなみに唾液の作用は、1. 歯の再石灰化を促す、2. 消化酵素で食べ物を消化、3. 抗菌作用である<sup>8</sup>。

### 作用のメカニズム (p.7)

フッ化物 (fluoride compounds) は環境中や体の構成成分として自然に存在するが、フッ素イオン (fluorine) やいかなるフッ素化合物もヒトでの恒常性や成長に必須とする結論的な証拠はない (McIvor *et al.*, 1985)。フッ素への暴露程度とメカニズムに応じて、フッ化物は利益と害作用を発症することを研究者たちは見いだしてきた。

### 予防と治療のメカニズム

フッ化物は最初、国内の多くの地域で虫歯の罹患と飲料水中のフッ素濃度の記録が反比例の関係にあるという抗虫歯作用物質として研究された (Dean, 1938; Whitford のレビ

ューによる:1983)。最初科学者たちは、フッ素の抗虫歯作用はエナメル質に直接作用した結果できるアパタイト結晶が安定性を増し、酸に溶けにくくなる、と信じた (Eanes and Reddi, 1979; Posner, 1978; Whitford, 1983)。研究者たちは抗虫歯作用とエナメルに取り込まれた特定のフッ化物の量との間に矛盾のない関係を示すことができなかった。萌出前のただ唯一のフッ素との共同作用理論[フルオロアパタイトの形成]や虫歯予防の主要な理論は大幅に割り引いて考えなければならない (Whitford, 1983)。最近の知見では、フッ素の抗虫歯作用は、エナメル表面そのものよりもむしろ歯垢中の浸潤液や唾液中のフッ素濃度に関連していること、それらの体液中のフッ素は (エナメル表面を継続的に浸している) 細菌の代謝を抑制し、同時に細菌の産出した酸によるエナメル質の脱灰を再石灰化<sup>9</sup>させる割合を増やす事が示されている (Beltran and Burt, 1988)。これらの所見はフッ素の抗虫歯作用のいくつかのメカニズムの理解を我々に供給してくれるけれども、正確なメカニズムの理解はまだ解っていない (Whitford, 1983)。

### p. 8

フッ素は、広範な酵素とその作用過程を抑制そして促進することが解っている (例えば コリンエステラーゼ、アデニールサイクラゼ、解糖系酵素など)。これらの酵素作用過程は協調因子である多種類の金属イオンに依存している。科学者たちはフッ化リン金属複合体 (fluoride-phosphate-metal-complexes) の形成がこれらの協調因子を阻害し関連する

<sup>8</sup> <http://www.euglena.jp/midorijiru/column/beauty-health/water/>  
<https://tabi-labo.com/276632/drinkwaterintake>  
[https://style.nikkei.com/article/DGXNASFK15046\\_V10C14A5000000](https://style.nikkei.com/article/DGXNASFK15046_V10C14A5000000)

<sup>9</sup> 再石灰化に必要な唾液中のフッ素濃度は 0.05 ppm (血漿中の正常フッ素濃度である 0.02 ppm の約 2.5 倍) <http://www.butler.jp/protect/washby-fusso/> とされており、225 ppm でフッ素洗口をした場合の 2 時間後の唾液中フッ素濃度に相

当する。その血漿中フッ素濃度は推定で 0.08 ppm となり、5mg フッ素を内服した (成人) 場合の 2 時間後の血漿中フッ素濃度に相当する。それに対応する歯垢中のフッ素濃度は 25 ppm に相当し、実験では 200 ppm 以内の歯垢中フッ素濃度で解糖系酵素が阻害され細菌による酸の産生は止まり、アルカリ性に傾き再石灰化を起こす [歯垢のない人は無用である]。(高橋論文, フッ素研究, 19 号, 2000, pp.2-16)

酵素の作用に影響すると信じている。

### 訳者結論

- 無機水銀は細菌の働きで有機水銀へ：**無機 Hg**→**有機 Hg**

- フッ化ナトリウムは胃酸でフッ化水素酸へ：**NaF** (本籍) →**HF** (現住所)
- 成田氏提唱仮題：虫歯にフッ素、主役は毒物 (HF は最後のジグゾーワンピース) を展開していきたい。