

2002年1月31日

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木 利廣 殿

う歯予防を目的とした
水道水へのフッ素添加の有効性と危険性に関する
文献的調査研究報告書

E B M ビジランス研究所

所長 濱 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1, 502
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

医薬品・治療研究会

(T I P 「正しい治療と薬の情報」)

代表 別府 宏圀

〒185-0013 東京都国分寺市西恋ヶ窪1-43-8-404
TEL 042-325-6983 FAX 042-325-5148

目 次	頁
【 A . 調査研究方法】	5
〔 A - 1 〕 文献調査方法	5
〔 1 〕 systematic review の検索	
〔 2 〕 個々の論文の検索	
〔 A - 2 〕 フッ素の生体に対する基本的な性質および動物での毒性試験について	6
〔 A - 3 〕 systematic review で取り上げられた論文の証拠力評価方法に関する検討	
〔 A - 4 〕 フッ素の基本的な性質と有効性 (efficacy) 、危険性の評価について	6
〔 A - 5 〕 主要な文献検索結果	7
〔 1 〕 systematic review の検索結果	
〔 2 〕 個々のオリジナル文献	
〔 3 〕 systematic review が存在しない場合	
【 B . 調査結果】	13
【 1 】 フッ素の生体に対する基本的な性質および動物での毒性試験について	
〔 1 〕 フッ素の生体に対する基本的な性質について	12
〔 2 〕 フッ素の急性毒性 (毒性試験より)	15
〔 3 〕 フッ素の生体内酵素系への影響	16
〔 4 〕 フッ素の摂取量と血中濃度、骨への蓄積、排泄	17
〔 5 〕 NTP 報告以前のフッ素の反復毒性 (亜急性～慢性毒性) の特徴	19
〔 6 〕 NTP 報告毒性試験のフッ素用量	19
慢性毒性の検索を人の上限～2倍でしか実施していない	
〔 1 〕 14 日間の毒性試験 (長期試験のための予備試験)	
〔 2 〕 6 カ月毒性試験のフッ素投与量と吸収量の推定	
〔 7 〕 NTP 報告毒性試験の結果	23
〔 1 〕 マウス 6 カ月毒性試験	
〔 2 〕 ラット 6 カ月毒性試験	
〔 3 〕 マウスとラットの所見が異なる理由	
〔 8 〕 2 年間の慢性毒性試験における、血中濃度、吸収量、発癌以外の所見について	26
〔 1 〕 一般的な変化	
〔 2 〕 生存 (総死亡) への影響	
〔 9 〕 フッ素の遺伝子への影響	27
【 2 】 う歯発生に対するフッ素化の予防効果	27
〔 1 〕 NHS-CRD 報告の検討項目	28
〔 2 〕 NHS-CRD 報告の研究手法	28
〔 3 〕 NHS-CRD 報告のう歯予防効果に関する検討結果	29
〔 4 〕 小児のう歯と親の社会階層、時代の変化	31
【 3 】 斑状歯	34
〔 1 〕 NHS-CRD 報告のまとめ	34

〔 2 〕 日本における状況の考察	34
〔 3 〕 う歯防止効果と斑状歯の害との関連	36
【 4 】 骨折および骨の発達異常	36
【 5 】 発癌性について	38
〔 1 〕 発癌性に関する動物実験	38
(1) NTP 報告 (National Toxicology Program 1990)	
(2) Ad Hoc 報告 3) による解釈 (報告書 Appendix-D)	
(3) Procter and Gamble 社の発癌実験	
(4) 牛にフッ素を投与した毒性試験	
(5) 総合的に見て	
〔 2 〕 フッ素と癌発生に関する疫学調査	42
(1) Ad Hoc 報告中の Hoover 報告 (1990) 以前の研究および、レビュー報告	
(2) Ad Hoc 報告 (1991 年) 中の Hoover ら (NCI) による報告 (1990)	
1) Hoover 報告 (1991 年) の方法	
2) Hoover 報告の結果	
1. 骨肉腫および全骨関節癌について	
2. 口腔・咽頭癌について	
3. 腎癌腎盂癌	
4. 大腸直腸癌	
5. 非ホジキン悪性リンパ腫	
6. 肺および気管支癌	
7. 全部位の癌	
(3) Cohn (1992 年) の報告	
【 3 】 NHS-CRD 報告の「癌」に関するまとめと、その問題点	58
(1) NHS-CRD 報告 2) の「癌」に関するまとめ	
(2) NHS-CRD の問題点	
1) Hoover 報告の取り扱いについて	
1. まず非曝露地域と曝露地域で罹患率 (死亡率) の差の有無を検討すべき	
2. トレンド分析でもいくつかの部位で有意である	
3. 用量 - 反応関係を検討する際の「用量」には、曝露量を用いるべきである	
4. 疫学調査中、最大規模で最も精度の高い調査と考えられる	
5. 口腔咽頭癌や骨肉腫など動物実験との整合性のある癌との関連を考察して いない	
2) その他	
1. 骨肉腫の疫学調査における関連の方向性に関して	
2. Cohn (1992) 報告の評価に関して	
〔 4 〕 日本における疫学的調査	61
〔 5 〕 フッ素と発癌との因果関係についての総合的検討	62
(1) 医学的 (疫学的) 因果関係の一般的な証明の条件	
(2) フッ素と発癌に関する因果関係について	
1) 時間的な関連性	

2) 関連の一致性	
3) 関連の強固性	
4) 関連の一貫性	
〔 6 〕 フッ素と発癌との関連についてのまとめ	63
【 6 〕 遺伝毒性、染色体異常、ダウン症、その他奇形、出生異常等	64
〔 1 〕 遺伝毒性、染色体異常	64
〔 2 〕 ダウン症	64
(1) NHS-CRD 報告のまとめ	
(2) NHS-CRD 報告の問題点(特に評価対象とした論文の証拠力の評価方法に関して)	
1) 有効性評価よりも害作用の評価のエビデンスレベルを高くとるべきではない	
2) Rapaport 論文と Erickson 論文のエビデンスレベルの点数	
3) Rapaport 論文と Erickson 論文の交絡因子の扱いについて	
4) Rapaport 論文と Erickson 論文の用量 - 反応関係について	
5) 総合的にみた Rapaport 論文と Erickson 論文の証拠力評価について	
(3) Rapaport 論文と Erickson 論文の内容的評価について	
1) Rapaport 報告(1963 年) についての検討	
2) Erickson 報告の検討	
3) Erickson 報告の問題点	
【 7 〕 総死亡、その他死亡率への影響	72
〔 1 〕 NHS-CRD のまとめと疫学調査	72
〔 2 〕 動物実験の結果	72
〔 3 〕 他の性質をも考慮して検討すると	73
〔 4 〕 総合的にみて	73
【 8 〕 結論	73
【 C. まとめ】	74
〔 1 〕 う歯の世界的な減少傾向について	
〔 2 〕 フッ素添加による、う歯減少効果	
〔 3 〕 う歯と社会階層の関連	
〔 4 〕 歯フッ素症(斑状歯)とフッ素	
〔 5 〕 フッ素化の骨への影響	
〔 6 〕 変異原性および染色体異常について	
〔 7 〕 フッ素化と発癌性について	
〔 8 〕 ダウン症とフッ素化	
〔 9 〕 死亡率への影響	
〔 10 〕 結論	
【 D. 添付文献】	76

薬害オンブズパーソン会議から研究委託を受けた「う歯予防を目的とした水道水へのフッ素添加の有効性と危険性に関する文献的調査研究」に関して、報告をいたします。

この目的を達成するためには、最も系統的な研究がなされている「う歯予防を目的とした水道水へのフッ素添加の有効性と安全性（危険性ないしは害）」を中心に、世界中でこれまでに実施されたフッ素の有効性と害に関する調査研究文献を、できる限り広く収集し、その調査研究方法のエビデンスのレベルを評価したうえで、それらのデータを分析し、日本の自然の状態で摂取するフッ素の量と、水道水や他の手段によりフッ素を添加した場合に摂取する合計のフッ素量から予測される効果と危険性のバランスを検討する必要があると考えた。

【 A . 研究方法】

〔 A - 1 〕 文献調査方法

〔 1 〕 systematic review の検索

まず、この目的に合致する systematic review (overview) を、以下の情報源から収集した。ウェブサイトやコクランライブラリーの検索用語は

"drinking water fluoridation and (systematic review or overview)"などである。

（ 1 ）コクランライブラリー 2001 年 issue 3

（ 2 ）イギリスの政府機関

1. NHS Centre for Review and Dissemination (NHS-CRD)
2. National Institute for Clinical Excellence (NICE)

（ 3 ）アメリカ政府機関

- （ FDA および、CDC のウェブサイトおよび、政府機関の報告書）
1. Food and Drug Administration (FDA)
 2. Center for Disease Control (CDC)
 3. Department of Health and Human Services (DHHS)

（ 4 ）WHO

1. World Health Organization: "Fluorides and Human Health" 1970
2. "Fluorides and Oral Health" Report of a WHO Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use, WHO Technical Report Series 846, 1994

（ 5 ）Pubmed

（ 6 ）その他の一般検索サイト（代表として"Yahoo" を"Fluoridation"で検索した）

(7) 日本の科学者(グループ)による体系的レビュー

〔2〕個々の論文の検索

次に、上記の systematic review (overview) がある場合、そのレビュー対象となった論文の中に、水道水フッ素化の有用性を強く主張し、推進している人あるいはグループが、その主張の重要な根拠としている論文や、水道水フッ素化の危険性を強く主張し、フッ素化に反対する人あるいはグループがその主張の重要な根拠としている論文が含まれているかどうかを調査し、それらが含まれている場合には、それらについて特定し、特に詳細に評価検討した。

〔3〕systematic review が存在しない場合

上記〔1〕で示した systematic review が存在しない場合には、独自に文献収集を行うこととした。

〔A - 2〕フッ素の生体に対する基本的な性質および動物での毒性試験について

フッ素の有効性と危険性の評価のためには、フッ素の生体に対する基本的な性質から説明が可能かどうか、あるいは、動物を用いた実験においても、人で指摘されている現象が再現されるかどうか重要である。したがって、この点についても、検索が必要であるが、世界中でこの問題に関しては、大きな議論が起きており、安全性を主張する人もしくはグループと、危険性を指摘する人もしくはグループの双方から、ほぼ必要な文献が出そろっていると考えられる。

したがって、有効性や安全性(危険性)について報告された論文の考察(discussion)等において引用されている動物試験論文や、有効性や安全性(危険性)をそれぞれ主張する論文で引用されている動物実験論文をできるかぎり参照して、検討を加えた。

〔A - 3〕systematic review で取り上げられた論文の証拠力評価方法に関する検討

有効性と危険性に関して、NHS Centre for Review and Dissemination (CRD) によって実施された systematic review があった。この研究では、検討のために収集した調査研究論文に対して、それぞれの論文の「証拠」としての強さ(以下「証拠力」と表現する)を評価している。評価方法は、調査方法に関して、8～9項目にわたって点数化し、合計点数で、全体としての証拠力を評価する方法であった。

この方法は、おおむね妥当ではあると考えられたが、フッ素の生体に対する基本的な性質から考慮して、問題点もありうるため、この点について考察を加えることにした。

〔A - 4〕フッ素の基本的な性質と有効性(efficacy)、危険性の評価について

フッ素の性質に関して、これまでに言及されている点は、以下のように分類される。

- 〔 1 〕 基本的な性質と急性毒性
- 〔 2 〕 う歯防止効果
- 〔 3 〕 斑状歯 (dental fluorosis)
- 〔 4 〕 骨への影響：骨粗鬆症防止、骨折増加
- 〔 5 〕 発癌性、特に未成年期男性の骨肉腫
- 〔 6 〕 ダウン症とその他奇形、出生等（遺伝毒性、染色体異常などを含む）
- 〔 7 〕 総死亡率
- 〔 8 〕 その他

水道水へのフッ素の添加の有益性に関しては、〔 2 〕 う歯防止効果、〔 3 〕 骨粗鬆症防止効果〔註〕、および〔 8 〕 その他としてアルツハイマー減少に対する効果の可能性があげられている。

その他に関しては、いずれも、危険性について指摘されていることである。

その有効性に関する程度がどの程度であるのか。社会階層や年齢との関連についても出来る限り検討して、その影響について評価が必要である。

これらの点について、それぞれの論文の証拠力のレベル、systematic review でなされた論文の証拠力の評価の再評価などを実施することによって、有効性と危険性のバランスについて考察する。

註：骨粗鬆症減少と骨折増加は一見矛盾する現象だが、骨が硬くなると逆に脆くなり骨折が増加する。【 4 〕 骨への影響：骨粗鬆症防止、骨折増加の章参照。

〔 A - 5 〕 主要な文献検索結果

〔 1 〕 systematic review の検索結果

各情報源から目的に合致する systematic review (overview) を検索した結果を以下に記述する。

検索したキーワードは、コクランライブラリーは、"FLUORIDATION", 他は、それぞれ "drinking water" and "fluoridation" and ("systematic review" or "overview") である。

(1) コクランライブラリー 2001 年 issue 3

コクランライブラリー 2001 年 issue 3 を "FLUORIDATION" で検索した結果、以下のよ
うな systematic review の結果やプロトコールが検索できた。

- 1) コクラン共同計画による systematic review (完成版のできているもの)
閉経後の骨粗鬆症治療のためのフッ素 "Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis" と題して 2000 年 8 月に実施された systematic review の結果が報告されていた(添付文献 1)。

2) コクラン共同計画による systematic review のプロトコール段階のもの
様々なフッ素製剤によるう歯の予防効果に関する systematic review のプロト
コールが、合計 8 件登録され、進行中である。

3) コクラン共同計画以外から以下の systematic review が登録されていた。

(1) 「口腔衛生推進のための有効な方法」に関するもの

(2) 「密封剤の有効性に影響を与える因子に関するメタ分析」

(1)は、口腔衛生に有効と考えられる方法を「口腔衛生推進」のためにいかに利用す
るかについて論じたものであり、方法そのものの妥当性を論じたものではない。
したがって、上記二つの文献はいずれも本調査研究の目的とは異なっていた。

(2) イギリス政府機関

1) NHS Centre for Review and Dissemination (NHS-CRD)のウェブサイト

"A Systematic Review of Public Water Fluoridation" というタイトルで、2000 年 9
月に、目的にほぼ合致した systematic review がなされていた(添付文献 2)。

その systematic review は、世界の 25 の検索データベース(日本の代表的な医学情報
検索データベースである JICST を含む)を検索し、引用文献数 297 論文、報告全体で 243
ページに及ぶ膨大なものである。

この systematic review では、効果(う歯)だけでなく、害(歯フッ素=斑状歯、骨折、
癌、ダウン症、甲状腺障害、腎障害、死亡への影響など)を評価項目として、詳細なシス
テマティック・レビューを実施していた。さらに、それぞれの論文の証拠力としての質評
価も、基準を設けて評価したうえで、質の著しく低いものに関しては、検討対象から除い
ているなど、単にその文献検索が体系的なだけでなく、評価方法についても、ほぼ妥当と
評価できるものであった。一部に論文の証拠力(エビデンスレベル)の評価方法で、問題
と考えられる箇所も見られたので、この点に関しては、別に論じることとした。

このような点を総合的に考慮して、この systematic review が、他のどの総説的な報告
書よりも、適切と考えられた。

2) National Institute for Clinical Excellence (NICE)

目的に合った systematic review は発見できなかった。

(3) アメリカ政府機関(FDA および、CDC のウェブサイトおよび、政府機関の報告書)

1) Food and Drug Administration (FDA)

骨肉腫との関連で市民グループが FDA を訴えた経緯が記載されたものがあつたが、本
調査研究の目的には合致しないものであつた。

2) CDC

フッ素化の必要性について主張した記事やスライドなどが多数あったが、科学的な調査研究報告としての、システマティック・レビューはなかった。

3) Department of Health and Human Services (DHHS)

最もまとまっている新しい情報は、以下のレポートに記述されている。

(1) Review of Fluoride "Benefits and Risk" February 1991

Report of the Ad Hoc Subcommittee on fluoride of
the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs
Public Health Service 1991 年2月(添付文献3)

この報告では、効果(う歯)だけでなく、害(歯フッ素=斑状歯、骨折、癌、ダウン症、甲状腺障害、腎障害、死亡への影響など)をも評価項目として、とりあげて、体系的なレビューがなされていた。しかし、NHS CRD のシステマティック・レビュー程には研究方法論上の質は高くはなかった。

すなわち、それぞれの論文の証拠力としての質評価は、当時のそれぞれの分野の専門家(毒性学、疫学等の専門家など)権威による検討を重視したものであり、評価のための基準を設けて科学的な証拠力のレベルを判定したうえでなされたものではなかった。

古い調査や実験など、現代的な基準から価値がないと考えられるものについては除外していた。したがって、科学的な検討はなされていたと考えられるが、いずれにしても、イギリス NHS-CRD の方が質的なレベルは優れていると考えられた。

ただし、特に発癌性については、動物実験結果をふくめて、NHS-CRD よりもずっと詳細に検討していたので、この記述については本報告でも検討すべき対象とした。

(2) Hoover RN. Fluoridation of Drinking Water and Subsequent Cancer Incidence and Mortality (Appendix E) (添付文献4)

(3) Hoover RN. Time Trends for Bone and joint Cancers and Osteosarcomasin the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program National Cancer Institute August, 1990 (Appendix F)(添付文献5)

上記の2文献は添付文献3 (Review of Fluoride "Benefits and Risk" February 1991 ; Report of the Ad Hoc Subcommittee on fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs Public Health Service 1991 年2月) 中の添付文献であるが、フッ素と癌罹患との関連に関する詳細な疫学調査結果を報告したものである。

(4) National Toxicology Program

NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of sodium Fluoride (CAS No. 7681-49-4) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Drinking Water Studies) December 1990 (添付文献6)

この報告は、ラットおよびマウスを使用した亜急性毒性～6ヵ月慢性毒性試験、2年間の発癌性試験結果の報告である。種々問題点はあるが、最も信頼性の高い慢性毒性および発癌性試験であり、これは、詳細に検討した。

(4) WHO

1) World Health Organization: "Fluorides and Human Health" 1970(添付文献7)

多くの文献をあげて、体系的なレビューがなされていたが、NHS CRD のシステマティックレビュー程には研究方法論上の質は高くはなかった。また引用文献も、1970年までのものである。

ただし、フッ素化合物の吸収や排泄など、基本的な性質についての記載は、十分検討に値するものと考えられた。

2) "Fluorides and Oral Health" Report of a WHO Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use, WHO Technical Report Series 846, 1994 (添付文献8)

多くの文献をあげて、体系的なレビューがなされていたが、NHS CRD のシステマティック・レビュー程には研究方法論上の質は高くはなかった。

個々の論文の取り上げ方についても、詳細な分析はなされていなかった。

(5) Pubmed

NHS CRD の上記 systematic review に対するコメントが検索されたのみであった。

(6) その他のウェブサイトなどから

1) Benefit and Risks of Water Fluoridation

・ ・ An Update of the 1996 Federal-Provisional Sub-committee Report ・ ・

Report prepared for Ontario's public consultation on water fluoridation levels November 15, 1999 ; Prepared under contact for: Public health Branch, Ontario Ministry of Health

First Nations and Inuit Health Branch, Health Canada

かなり詳細なレビューが実施されていたが、システマティック・レビューに相当する研究が基礎とはなっていなかった。つまり、方法論的には、NHS の CRDの方が、はるかに質の高いものであった。

2) The Lord Mayers Taskforce on Fluoridation

Brisbane Report:

これも多岐にわたり分析がなされていたが、システマティック・レビューに相当する研究が基礎とはなっていなかった。つまり、方法論的には、NHS の CRDの方が、はるかに質の高いものであった。

3) Oral Health in America: A Report of the Surgeon General

Department of Health and Human Services, US Public Health Service, 2000
Executive Summary:

これは広範囲に口腔内衛生について論じたものであり、フッ素使用の効果と安全性に関するシステマティック・レビューではなかった。

4) Should Natick Fluoridate? : A report to the Town and the Board of Selectmen
Prepared by the Natick Fluoridation Study Committee, October 23, 1997

(添付文献9)

システマティック・レビューの体裁はとってはいないが、大部分の重要な論文が引用されており、個々の論文についての検討では、単に結論部分をあげるだけでなく、まとめには出てこない問題点まで指摘しており、十分慎重にデータを解析している(たとえば、発癌に関する動物実験について)。

5) American Dental Association

一般向けのQ & Aであり、科学的なレビューではなかった。

6) その他

Fluoride Action Network (<http://www.fluoridealert.org/>)

Stop Fluoridation USA (<http://www.rvi.net/fluoride/>)

Citizens for Safe Drinking Water (<http://www.nofluoride.com/>)

Public Citizen (<http://www.citizens.org/>)

Pennsylvania Environmental Network (PEN) (<http://www.penweb.org/>)

(7) 日本の科学者(グループ)による体系的レビュー

日本の科学者(グループ)による体系的レビューとして、以下のものを収集することができた。

1) 歯科疾患の予防技術・治療評価に関するフッ化物応用の総合的研究、平成12年度研究報告書(主任研究者:高江州義)(厚生科学研究)(添付文献10)

2) 日本口腔衛生学会フッ化物応用研究委員会編「フッ化物応用と健康 う蝕予防効果と安全性」1998年、財団法人口腔保健協会発行(添付文11)

上記2つ(1-2)は、多数の科学論文を引用して、総合的にフッ素の有効性と安全性を論じた結果、フッ素応用を推進する立場をとっている代表的な文献、書物である。

3) 高橋暁正、「むし歯の予防とフッ素の安全性」1982年、薬を監視する国民運動の会発行(添付文献12)

4) 高橋暁正、日本フッ素研究会編著、「あぶないフッ素によるむし歯予防」労働教育センター発行(添付文献13)

- 5) Ad Hoc 研究会 (日本フッ素研究会内)、高橋暁正ら『解説「フッ素の効用と危険」
米国公衆衛生局 Ad Hoc レポート邦訳 フッ素研究 No17, p16-48、1997
(添付文献 14)

上記3つ (3-5)は、多数の科学論文を引用して、総合的にフッ素の有効性と安全性を論じた結果、フッ素応用は有効性よりも危険性が上回ることを指摘した代表的な書物および論文である。

〔2〕個々のオリジナル文献

上記のように、フッ素の有効性と危険性の両面にわたって極めて体系的な systematic review (overview) (NHS CRD のレビュー) および、水道水のフッ素添加の問題ではないが、閉経後の骨粗鬆症に対するランダム化比較試験を systematic review した結果がなされていた。日本においても、多数の科学論文を引用して、総合的にフッ素の有効性と安全性を論じた結果、フッ素応用を推進すべきと結論している論文や書物と、逆に、有効性よりも危険性が上回ることを指摘してフッ素は使用すべきでないと結論した論文や書物が幾つか存在した。

このため、これらで引用されている論文を中心に、水道水フッ素化の有用性を強く主張し、推進している人あるいはグループが、その主張の重要な根拠としている論文や、水道水フッ素化の危険性を強く主張し、フッ素化に反対する人あるいはグループがその主張の重要な根拠としている論文が含まれているかどうかを調査し、それらが含まれている場合には特定し、特に詳細に評価検討した。

水道水へのフッ素添加を推進する日本の個人あるいは団体の主張する根拠となった論文も、水道水へのフッ素添加が危険として反対する日本の個人あるいは団体の主張する根拠となった論文も、日本の論文以外には、NHS-CRD の systematic review に、ほとんどすべてが包含されていた。したがって、基本的には同じ論文をもとに議論がなされていると考えられた (要はその論文のデータの解釈の問題と考えられる)。

〔3〕systematic review が存在しない場合

上記〔1〕で示した systematic review が存在しない場合には、独自に文献収集を行うこととしたが、NHS-CRD による systematic review は極めて体系的なものであり、さらにコクランライブラリーで検索できた、閉経後の骨粗鬆症に対する「ランダム化比較試験」の systematic review も有用であった。またこれら二つの systematic review は、ほぼ完全に、今回の調査研究の目的に合致するものと考えられた。したがって、独自に必要な論文収集のための検索は実施しなかった。

なお、アメリカ Department of Health and Human Services (DHHS)による Review of Fluoride "Benefits and Risk"(February 1991) は、systematic review の質としては優れたものではなかったが、発癌性の疫学調査はどの報告よりも詳細に検討がなされており考にした。

【 B . 調査結果】

【 1】フッ素の生体に対する基本的な性質および動物での毒性試験について

フッ素の有効性と危険性の評価のためには、フッ素の生体に対する基本的な性質から説明が可能かどうか、あるいは、動物を用いた実験においても、人で指摘されている現象が再現されるかどうかことが重要である。したがって、この点についても、検索が必要であるが、世界中でこの問題に関しては、大きな議論が起きており、安全性を主張する立場と危険性を指摘する立場の双方から、ほぼ必要な文献が出そろっていると考えられる。

したがって、基本的な毒物学の教科書の記載を参照し、さらには、有効性や安全性（危険性）について報告された論文の考察（discussion）において引用されている動物試験論文や、有効性や安全性（危険性）をそれぞれ主張する論文で引用されている動物実験論文をできるかぎり参照して、検討を加えた。

〔 1〕フッ素の生体に対する基本的な性質について

（ 1）代表的な教科書の記載（ 1974 年）

毒物学の標準的な教科書“Poisoning”15) の“Fluoride”の項にフッ素の性質が簡潔に記載されている。この部分を全訳して以下に示す。

フッ素

フッ素塩、およびその化合物は、急速に吸収されゆっくりと排泄される（rapidly absorbed and slowly excreted）。中毒の原因として最も頻度の高いのは、通常台所に保管されていて 30%から 90%のフッ化ナトリウムを含んでいる“ごきぶり粉”などの殺虫剤を間違えて摂取した場合である。“ごきぶり粉”がパンケーキ生地用のベーキングパウダーと入れ代わっていたことがある。ある時、ある施設の台所で、これが粉乳と間違われ、その 17 ポンドが、10 ガロンのスクランブルエッグの中に混ぜられたことがある。このために、塩からくて石鹼臭がするのにも気にせず食べた 263 人中、47 人が死亡した。

ビタミン入りフッの錠剤を多量に服用したとしても、重大な毒性は何も現れることはないはずである（ビタミン過剰摂取症を参照）。

（このような中毒に際しての）摂取後最初の症状は、激しい胃痛、嚥下困難、流涎、嘔気、吐血、血尿、下痢である。胃の酸性溶液中に腐食性のフッ化水素が生成されている可能性がある。実際に、そのような胃内容物で、ガラスにエッチング（食刻）することや、食道や皮膚に、表層性あるいは深在性の潰瘍を形成することが知られている。嘔吐や下痢によって、幸いかなりの部分が排出されるのであるが、それでも消化管からの水溶性フッ素塩は容易に吸収される。

フッ素は、全般的原形質毒である。これはおそらく、何種類かのたんぱく質分解酵

素や解糖系の酵素を不活化することによるものである。そして、摂取後数分以内にも死亡することがある。フッ素イオンは、血中のカルシウムと結合して、不溶性のフッ化カルシウムとなる。血中のカルシウムイオン濃度が低下するため、患者は骨格筋の興奮性が高まり、クボステック徴候〔註 1-1〕、反射亢進、疼痛を伴う筋攣縮（特に四肢）、全身脱力が起こり、完全なテタニー発作による痙攣が生じ、さらに進めば間もなく麻痺に変化していく。テタニーが始まるのは、通常3～5時間後からである。臨床症状の一部は、このような結果として生じてくる低カルシウム血症のためであろうと思われる。

カリウムやマグネシウムと結合した後で細胞内あるいは骨内部に移行すると、低カリウム血症や低マグネシウム血症を生じうる（can produce）。もしもその低カリウム血症や低マグネシウム血症の程度が重篤な場合には、心筋の被刺激性を高め、心室細動を生じうる（could produce）。

呼吸中枢は、初めは刺激されるが、後に抑制され、死亡が呼吸抑制の結果として起こる場合がある。ショックにより死亡することもあるが、これは、激しい嘔吐や流涎、発汗などのために過剰に水分が失われること（脱水）や、心筋に対するフッ素イオンの毒性のために、心不整脈や心筋不全を生じることが複合した結果ショックを生じるためである。死亡例では、病理学的に、すべての臓器におけるうっ血と出血、肝臓と腎臓における水腫様変性の所見が認められる。

フッ化ナトリウムの致死量は、驚くべきことに極めて大きい（5g）が、2g程度でも死亡した例が報告されている。おそらく成人での致死量は、50～225 mg/kg と推定されている。6 mg / 日以上のフッ素（13.2mg のフッ化ナトリウムに相当）を長期間摂取すると歯フッ素症（fluorosis; 歯にできた重症の斑状物：斑状歯）を生じる〔註 1-2〕。

25～50mg の量では急性胃炎を生じうる。1日に5mg 以上を摂取した場合には、骨が蓄積部位となる〔註 1-3〕。工業用のフッ素化合物の混入などにより、1日のフッ素摂取量が10～15mg になり、骨フッ素症が生じたことが報告されている〔註 1-4〕。

栄養調査の結果では常に、う歯は乳児まで含めて、栄養が関係した疾患であることが示されている。フッ素の添加はう歯を減少させるのに有効な方法である。水道水の中にフッ素が添加されておらず、水道水中のフッ素濃度が0.5 ppm 以下という低いレベルの地域で、乳児や小児の医療にたずさわっている医師は、十分なフッ素が摂取できるように、3歳までの子には1日0.5mg、3歳以上の子には1日1mg のフッ素を処方するようにすべきである〔註 1-5〕。

〔治療〕

基本的には、カルシウムを内服と静脈注射することによって、フッ化カルシウムの不溶性を利用して、フッ素イオンに出来る限り大量に、カルシウムを結合させることである。ライム水（0.15%の石灰水）、塩化カルシウム溶液（約1リットルの水に茶匙1杯）もしくはミルクを患者に飲ませる。ミルクは保護剤としてもまた、フッ素の結合物としても働く。その後、ゆっくりと（gently）胃吸引を行う。筋肉が過剰刺激状態でない場合であっても、患者には10mL（小児では5mL）の10%グルコン酸カルシウムもしくは塩化カルシウムをゆっくりと静注し、もしも筋肉の痙攣の最初の徴候を認めた場合には、使用できるように注射器内に入れて用意しておく（塩化カルシウム

はとくにゆっくりと静注する)。カルシウム溶液は、皮膚に付着した吐物や排泄物を洗い流すためにも使用する。皮膚がフッ化水素でやけどした場合にはきれいに冷水で洗い流し、酸化マグネシウム軟膏 (magnesium oxide paste) を塗布する。血清中の電解質濃度を測定したり心電図上の変化を見て、低カリウム血症や低マグネシウム血症がある場合には注射でカリウムやマグネシウムを補給する必要がある。もしも心の被刺激性が高まり重篤な不整脈が生じるならば、心臓の被刺激性を低減するため、ペースメーカーや、薬剤 (リドカインなど) を考慮する。ショックに際しては、必要に応じて水分を (点滴で) 補給する。

註 1- 1 : テタニーや過換気症候群の際にみられる、助産婦指位 : 第 4 , 5 指を屈曲して第 1 ~ 3 を指の根元で強く曲げ、手首も内側に曲げ、強く緊張した状態となる。

註 1- 2、註 1- 4、註 1- 5 (註 1- 2, 4, 5 は相互に関連しているので一括して注釈) 斑状歯 (註 1- 2)、骨への蓄積 (註 1- 3)、骨フッ素症 (註 1- 4) などが生じる用量として、現在考えられている用量よりもかなり高用量が記述されている。

また、註 1- 5 では、フッ素による歯予防効果と水道水への添加の必要性が述べられ、また、原型質毒であることとの関連や、低用量での長期毒性について触れられていない。

この教科書はアメリカで 1974 年に出版されたものであり、当時のフッ素添加推進の最中での記載であることに注意しておく必要がある。

したがって、急性毒性としてのフッ素の性質に関してのみ、この教科書の記載は参考にすべきと考える (フッ素による歯予防効果と斑状歯、骨への蓄積、骨フッ素症などを含む長期的影響を評価することがこの委託研究の本質的目的だからである)。

註 1- 3 : 骨組織中のフッ素量は年齢とともに指数関数的に上昇することが知られており、1 日の摂取量が 5 mg 以下でも、日常的にフッ素は骨に蓄積されている。

〔 2 〕フッ素の急性毒性 (毒性試験より)

National Toxicological Program (NTP) 6) では、フッ化ナトリウムを使用して主に発癌性を検出することを目的とした毒性試験を実施した。本来の目的は 2 年間の慢性毒性試験であった。そのため用量発見のための予備試験として、14 日間の亜急性毒性試験、6 カ月の慢性毒性試験が実施された。また、*Salmonella typhimurium*, マウスの L5178Y 細胞、およびチャイニーズハムスターの卵巣細胞を使用して遺伝毒性試験が実施されている (以下 NTP 報告とする)。

NTP 報告では、毒性試験に入る前に、これまでのフッ素の毒性 (急性毒性、慢性毒性、発生毒性、発癌性等) の特徴について簡単にレビューをしている。フッ素の毒性の特徴を知る上では重要と思われる。

NTP 報告 6) の記載によれば、可溶性フッ素 (フッ素イオンとして) を単回投与した場合の急性致死量は、20 ~ 100 mg/kg (International Program on Chemical Safety, 1984)

である。人の急性致死量は ほぼ 50mg/kg と推定されている (Hodge, 193) [註 1- 6]。死亡した幼若ラットの血清中濃度は 8~10mg/L (de Lopets et al, 1976)。[註 1- 7]

急性中毒では種々の臨床的徴候が現れるが、特にフッ素に特異的な徴候はない (International Program on Chemical Safety, 1984)。

註 1- 6 : 動物での急性致死量とヒトでの急性致死量が、体重換算でほとんど同じということは大変興味深いことである。おそらく、ヒトでも動物でも、きわめて吸収が良好なために、血中濃度も体重あたりの用量が同じであれば同じ程度になるものと考えられる。ただし、反復毒性の場合には、腎臓での排泄がどのようになるか、不明であるので、同じようには論ずることはできないであろう。

註 1- 7 : この数字は、確認を要する。角田らによれば、ヒトでは、10mg のフッ素服用時のフッ素血中濃度が、0.5 mg/L であるから、100 mg で 5 mg/L、200mg(4 mg/kg) ですでに 10mg/L となると推定される。ヒトでの実際の致死量の推定値 50 mg/kg との間に 10 倍以上の乖離があるからである。

〔 3 〕フッ素の生体内酵素系への影響

フッ素の生体内酵素系への影響について、WHOの「フッ化物と人の健康」(1970年)7)の中にその概略が記載されている(表1-1)。

NTP 報告 6) では、フッ素の生体内酵素系への影響について、以下のようにまとめている。

「フッ素はきわめて多くの酵素活性に対して影響を与えることが知られている。赤血球のエノラーゼを阻害し(Feig et al, 1971)、初期にはたんぱくの合成を、最終的には DNA の合成を、種々の細胞や臓器培養系で阻害する(Hongslo and Holland 1979; Reviewed by Holland 1979c)。フッ素はアデニルシクラーゼの活性を刺激し(Tada et al 1975)、赤血球へのカルシウムの流入と、赤血球からのカリウムの流出を促進する(Mclvor and Cummings, 1987)。また、同様な作用が肝細胞においても認められている(Hughes and Barritt 1987)。しかしながら、急性致死作用は、フッ素が血中のカルシウムやマグネシウムに結合し、これらの血清中イオン濃度を低下させることによるであろうと考えられている(Hodge, 1983)。

健康な若い男性が 5 mg のフッ素を服用すると、0.26ppm をピークに、0.05~0.1 ppm の血中濃度が数時間~10 時間にわたって持続する(角田ら, 1981)。

組織中の濃度は後述するように血中濃度よりも多いので、このような濃度で、フッ素は非常に広範囲の生体内酵素に対して影響しているといえよう。

表1-1 フッ素の酵素系に対する影響 (WHO: フッ化物と人の健康、1970年)7) より

フッ素濃度	・	酵素の種類 (促進, 抑制)	
($\mu\text{M/L}$)	・	癌組織	: 呼吸
	・	唾液・前立腺	: 酸性フォスファターゼ
100	・	ネズミ肝	: イソクエン酸デヒドロゲナーゼ
(2 mg/kg)	・	腎・肝	: ホモジェネート・アセテート活性化
(2 ppm)	・	動物	: グルタミンの合成
$5 \times 10^{-5}\text{M}$	・	イースト	: 発酵
	・	血清	: フォスフォモノエステラーゼ
10	・	心筋	: アデノシンフォスファターゼ
(0.2 ppm)	・	肥大軟骨の石灰化	人レベル
1	・		
(0.02 ppm)	・	羊脳	: 酸性グリセロフォスファターゼ
0.1	・	ブタ肝	: エステラーゼ
0.01	・	肝	: リパーゼ
人の軟組織中のフッ素濃度は、通常 $50 \mu\text{M/L}$ (1 ppm)			
体液中のフッ素濃度は、通常 $5 \mu\text{M/L}$ (0.1 ppm)			

〔4〕フッ素の摂取量と血中濃度、骨への蓄積、排泄

(1) フッ素摂取量と血中濃度、組織中濃度

血清中のフッ素濃度は0.1 ~ 0.2 ppm、体液(軟部組織)中のフッ素濃度は1 ppmと言われている。この濃度は、 $\mu\text{M/L}$ に換算すると、5 ~ 10 $\mu\text{M/L}$ 、および50 $\mu\text{M/L}$ である。エクストランド(1977年)およびフンシュラー(1975年)の研究によれば、1 mgのフッ素の1回投与で、血中濃度のピークは、2 $\mu\text{M/L}$ (0.04ppm)、3.5 mgで8 $\mu\text{M/L}$ (0.16 ppm)、4.5 mgで10 $\mu\text{M/L}$ (0.2)、7.5 mgで18 $\mu\text{M/L}$ (0.36ppm)となることが知られているという(文献12)、p129より引用)。

角田(1983)16)は、20歳代の健康な男性に2.5 mgのフッ素(2.5 mgのフッ素に相当するフッ化ナトリウムは約5.5mg)服用時、血中濃度のピークは0.12 ppm、5 mgで0.26

ppm、10 mg で 0.51ppm になり、極めて直線的な関係があったとしている。

このように、日本でも外国でもほとんど差はないと見てよいであろう。

(2) 骨組織中のフッ素濃度

骨組織中のフッ素量は年齢とともに指数関数的に上昇することが知られている（ウィーセル 1966、12）p51 より引用）。飲料水中のフッ素濃度が 0.5ppm 以下の地域（1日2リットルの水を飲むとして、1日1mg 摂取）の種々の年齢の人の大腿骨中のフッ素濃度を比較したものである。このことは、1日の摂取量が5mg 以下でも、日常的にフッ素が骨に蓄積されていることを示している。

(3) フッ素の排泄

吸収されなかったフッ素は便中に排泄されるが、吸収されたフッ素のほぼ半分が尿中に排泄されるとされている。この点に関しては、WHO の報告 8) (1994) でも約 1 / 2 を使用しており、フッ素化推進論者と、反対論者の間に異論はない。

小児は、排泄よりも蓄積が多く、高齢者では排泄の方が蓄積よりも多い。この結果、小児では吸収されたフッ素の半分以上が蓄積し、排泄されるのは半分以下である。高齢者では逆に、吸収された量の半分以上が排泄され、蓄積にまわる量は半分以下である。これは年齢が高くなるほど、骨には高濃度のフッ素がすでに蓄積しており、新たな蓄積が減少していくためである。

(4) フッ素 1 日摂取量の欧米と日本との相違

角田 16) によれば、1日に尿中に排泄されるフッ素は、30～59 歳男性では 0.77mg、女性では 0.55mg である。したがって、1日に体内に吸収されるフッ素の量は、1.3 mg と推測される（男性で約 1.5 mg、女性で約 1.1 mg、平均 1.3 mg）。

吸収率の不良なフッ化カルシウムの形のものも含めると、日本での 1 日フッ素摂取量はほぼ 1.6 ～1.8 mg と推測しても、それほど大きな間違いはないと思われる。

日本の成人のフッ素摂取量は、1950 年からの 19 編の報告をまとめた佐久間汐子の報告（高江洲報告 10）p73)によれば、0.89～5.4mg / 日程度（平均 1.8 mg / 日程度となる）。

しかし、日本ではこれに茶が加わり、イギリスでは紅茶が加わることで、全体としてはやや多くなる可能性がある。

また、Ad Hoc Report 3) によると、水道水のフッ素濃度 0.3 mg/L 未満の地域（アメリカ）では、食物と飲料水・嗜好品から摂取するフッ素の量は、0.3 ～1.5 mg / 日（平均 0.9 mg / 日）であった。

一方、角田のデータから推定した、日本での飲料水中のフッ素濃度 0.1 mg/L 以下の地域での 1 日フッ素摂取量は、1.5 mg（男性）もしくは 1.1 mg（女性）であった。不溶性のフッ素化合物であるフッ化カルシウムの形での摂取量も含めると、1日のフッ素摂取量は、おそらく、1.8 mg 程度となると推測される。

〔 5 〕 自然飲料水中のカルシウム濃度の違い

日本の水は軟水であり、カルシウム濃度が低く、欧米ではカルシウム濃度が多い硬水が多い。カルシウムイオンの存在で、フッ素は難溶性のフッ化カルシウムとなり、吸収も悪くなる。したがって、実際に吸収されるフッ素の量は、同じ摂取量の場合、日本人では欧米におけるよりも余分に吸収されている可能性がある。

一方、日本で多く摂取される魚（特に小魚）を通じてのフッ素は、フッ化カルシウムの形であることが多い。この場合には、逆に吸収は不良となる。

〔 5 〕 NTP 報告以前のフッ素の反復毒性（亜急性～慢性毒性）の特徴

亜急性毒性試験、慢性毒性試験については、種々の問題点はあるものの、NTP 報告 6) の試験は体系的であり、信頼性が高い。そのため、この報告を中心に亜急性毒性および慢性毒性の所見を検討するが、その前に、それ以前のフッ素の反復毒性試験（亜急性～慢性毒性試験）の特徴的所見をみておく。NTP 報告のレビューで、それまでの慢性毒性試験の結果をレビューして以下のようにまとめている。

「フッ素の慢性曝露は斑状歯を生じ、高濃度では、骨や肝臓、腎臓にも影響を及ぼしうる。Taylor ら(1961)は、25ppm のフッ素（フッ化ナトリウムとして）を含む水を飲ますと、ウイスターラットの歯は正常の色調を失い、50～100 ppm では門歯がチョークのように粉っぽい白に変色し、6 カ月後には粗く伸びてくる。フッ化ナトリウムとして 380 ppm で 6 週間飼育すると、近位および遠位の腎尿細管の膨化や壊死、肝細胞の壊死、歯のエナメル組織の変性や空胞化などを起こす(Lim et al, 1975)。Taylor ら(1961)も腎毒性を報告している。つまり、100 ppm のフッ素を含む水でラットを 6 カ月間飼育した場合、間質性腎炎や、皮質と髄質の境界部位の尿細管の拡張を認めた。Taylor ら(1961)は、200 ppm と 500 ppm のフッ素を含む水で飼育したラットを、5 日間飼育しただけでも同様の病変を認めている。150 ppm という低濃度で、腎毒性が死亡の原因となった例も観察している。」

〔 6 〕 NTP 報告毒性試験のフッ素用量

慢性毒性の検索を人の上限～2 倍でしか実施していない

NTP 試験では、2 年間の発癌性試験をラットとマウスで実施するのが目的であった。そのための用量を設定するために、2 段階の予備試験を実施している。ひとつは、14 日間の毒性試験であり、ついで 6 カ月の慢性毒性試験を実施した。14 日間の毒性試験は文字通り予備試験であった（組織学的な検索がなされていない）。

(1) 14 日間の毒性試験 (長期試験のための予備試験)

NTP 報告の記載を要約する。

ラットとマウスにフッ化ナトリウムを 0, 50, 100, 200, 400, 800ppm (それぞれフッ素として 0, 22.5, 45, 90, 180, 360ppm) を 14 日間投与した。高用量群ではラットは雄も雌も、5 匹中 5 匹すべて死亡した。マウスは、雄が 5 匹中 2 匹死亡した。400 ppm 使用したラットは試験終了前に 1 匹死亡した。毒性症状は、飲水減少 (400 ppm 群で、対照群の約 70% , 800 ppm 群で雄 50% , 雌 25% [註 1- 8])、脱水、脱力、背中を丸めた姿勢、体重減少である。体重減少は、雄の 200ppm 以上、雌の 400 ppm で認められた。フッ素投与に関係あると見られる肉眼的所見は特別認めなかった (組織検索は実施されていない)。

註 1- 8 : 用量が増加するに従って飲水量が減少している。すなわち、このこと自体中毒症状であることを示している。

(2) 6 カ月毒性試験のフッ素投与量と吸収量の推定

1) NTP 報告のフッ素投与量

NTP 報告では、6 カ月試験も、発癌性試験の予備試験として実施されたものである。マウスとラットを用いて実施した。

マウスには、雌雄各群 8 ~ 12 匹ずつを割当て、0, 10, 50, 100, 200, 300, 600ppm を飲ませた群をつくり、6 カ月間投与した。

ラットには、雌雄各群 10 匹ずつとして、それぞれに 0, 10, 30, 100, 300ppm のフッ素入り水 (フッ化ナトリウムとして) を自由に摂取させ、26 週間観察した。

2 年間の毒性試験については、推測フッ素投与量 (推定値) を計算し、記載しているが、6 カ月試験については記載していない。したがって、用量は 2 年間試験のデータから類推するしかない。

2) 体重当り用量より、体表面積あたり用量の方が毒性反応とよく関連

そもそも、動物に現れた毒性徴候を人に外挿するためには、体重あたりの用量の比よりも、体表面積あたりの用量の比で検討する方が優れている。またさらに、血中濃度 (フッ素の場合は骨中の濃度も重要であろう) を動物とヒトとで比較することは最も優れた方法である。

ただし、この NTP 報告では血中濃度の測定時期が不明であり、血中濃度の用量反応関係が明瞭でないため、信頼性が乏しい。むしろ、尿中フッ素排泄量 (24 時間) を記載しており、水中のフッ素濃度との用量 反応関係も明瞭であり、尿中排泄量がフッ素の吸収量を最もよく反映しているといわれる。正確なラットやマウスでの尿中排泄量と吸収量に関するデータは不明であるが、人と同様に排泄量の 2 倍が吸収されたと仮定し、それを体表面

積あたりで人での1日吸収量に換算推定した。このようにして得られた人換算用量と実際の人での吸収量の推定値をもとに論を進める。

3) 日本でのフッ素吸収量は平均 1.1~1.5mg、20人に1人は2.3mg~3.3mg
 上限は5~6mg/日も十分ありうる用量

一方、日本で水道水中のフッ素濃度が低い地域(0.1ppm未満)における人尿中排泄量の平均値が、性別・年齢別に詳細に報告されている(16)。これによれば、男性では、1日約1.5mg、女性では1日約1.1mg(95%信頼区間の上限値は、それぞれ約3.3mg、2.3mg)である。また、水道水中のフッ素濃度が高い地域では、3.2ppmという地域もある(角田文男1983)。この濃度であれば、食事からのフッ素もあわせると、1日フッ素吸収量は5~6mgとなると推定される。また、小学校6年生でも水だけで1日5.1mg摂取する子がいること(副島侃二1963:佐久間汐子,厚生科学研究平成12年度報告書10)より引用)や、食事中的フッ素摂取量が5.4mgになる人もいること(友松俊夫他1975:佐久間汐子,同報告書10)より引用)も報告されている。

このように日本においても、水道水のフッ素濃度が最も低濃度(0.1ppm未満)の地域でも、20人に一人は、フッ素を1日2~3mg(幾何平均のデータで推計すれば8~9mg)、100人に一人は3~4mg(幾何平均のデータで推計すれば10~11mg)摂取していると推計される。したがって、5~6mg程度の吸収量も、それほどまれな量とは言えないと考えられる。

表 1-2 人の1日(F)吸収量(尿中排泄量×2:mg/日)

	低フッ素地域 水道水中フッ素濃度 <0.1 ppm	高フッ素地域 3.2 ppm
男	1.5(0-3.3)	6.7
女	1.1(0-2.3)	4.9

: フッ素として

()内上限値は1日吸収量として20人に一人にありうる値(算術平均で求めた値。幾何平均で求めれば、男性8.8mg、女性8.0mgと推計される)。

4) NTP試験におけるフッ素吸収量の推定(6カ月毒性試験、2年間毒性試験)

ところが、表1-3~表1-4に示すように、ラットの試験では体表面積あたりの吸収量は人吸収量とほとんど差がない。

100ppm群では、6カ月試験(4.2、3.7mg)はもちろん、2年間の発癌試験(6.1~6.8mg)でも、体表面積換算で、人でも通常にありうる用量である。6カ月の最高用量(300ppm)、2年間の発癌性試験の最高用量(175ppm)はいずれも、体表面積で換算した場合、人吸収量上限値の高々2倍~4倍でしかない。毒性試験の用量としては、きわめて低用量である。

しかも、NTP報告では、動物での毒性をヒトに外挿して解釈する際、フッ素の血中濃度

や骨中濃度、尿中排泄量を測定しているにもかかわらず、この点（体表面積換算フッ素摂取量）について何ら触れていない。後に述べる Ad Hoc 報告も同様であるが、毒性の解釈として極めて不自然である。

さらに不可解であるのは、マウスの2年間の血中フッ素濃度や尿中フッ素濃度、尿中1日フッ素排泄量を表示していないことである。他の血液検査や尿検査は実施し、表示しているのに、採血や採尿はしているはずであるが、フッ素の値を表示していない。

このために、6ヵ月毒性試験では分析できたラットとマウスの体表面積換算フッ素吸収量の比較が、2年間の発癌性試験ではできなかった。

表 1-3 6ヵ月試験動物の体表面積換算1日フッ素(F)吸収量推定値
(人での1日吸収量に換算した値: mg/日)

動物	水のフッ素濃度 (ppm)	0	10	30	50	100	200	300	600
マウス	雄	0.3	1.3		7.1	12.3	15.9	29.3	78.3
	雌	0.6	1.8		6.1	12.8	30.5	36.3	56.9
ラット	雄	0.2	0.8	1.2		4.2		12.9	
	雌	0.2	0.7	1.1		3.7		13.5	

: フッ素として

: フッ化ナトリウムとして

表 1-4 2年ラット発癌試験()の体表面積換算1日フッ素(F)吸収量推定値(人での1日吸収量に換算した値: mg/日)

動物	水のフッ素濃度 (ppm)	0	25	100	175
ラット 27週	雄	0.6	1.8	6.1	11.2
	雌	0.6	3.6	6.8	10.2
66週	雄	0.6	1.7	6.1	9.3
	雌	0.4	1.8	6.4	14.3

: フッ素として

: フッ化ナトリウムとして

: マウス2年間の発癌性試験の尿中排泄量は記載されていない。

: 6ヵ月試験(表 1-3)の同じ用量(100mg : ラット雄 4.2、雌 4.7)と比較して吸収量が大いだが、それでも、体表面積換算吸収量(推定値)は、マウスの同一飲用水中フッ素濃度群(表 1-3の100ppm マウス雄 12.3、雌 12.8)の約2分の1である。

5) フッ素投与量の推定 (6 カ月毒性試験、2 年間毒性試験)

体重 (kg) あたりのフッ素投与量 (mg) は、表 1-5 のように推定されている。しかし、6 カ月毒性試験のフッ素投与量 (mg/kg/日) の推定データは示されていない。

先のマウス 2 年間毒性試験の血中濃度や尿中排泄量データの欠落や、この 6 カ月試験の推定投与量データが欠落しておれば、第三者が評価する際きわめて困難が生じる。しかも重要なデータほど欠落が目立つ。これほどの欠落があれば、意図的にデータを脱落させたのではないかとの印象を持つほどである。

表 1-5 2 年間 (6 カ月) 発癌性試験動物のフッ素 (F)
摂取量 (mg/kg/日) 推定値

動物	雌	水のフッ素濃度 (ppm)										
		雄	0	(10)	25	(30)	(50)	100	175	(200)	(300)	(600)
ラット	雄	0.2		0.8	(0.9)		2.5	4.1			(7.2)	
	雌	0.2		0.8	(1.0)		2.7	4.5			(7.6)	
	平均	0.2	(0.4)	0.8	(0.9)		2.6	4.3	(5.0)	(7.4)		
マウス	雄	0.6		1.7		(2.5)	4.9	8.1	(9.2)	(13.5)	(26.3)	
	雌	0.6		1.9		(3.2)	5.7	9.1	(10.3)	(15.2)	(29.7)	
	平均	0.6	(1.1)	1.8		(2.0)	5.3	8.6	(9.9)	(14.5)	(28.0)	

: フッ素として

: フッ化ナトリウムとして

() 内は、2 年間毒性試験で記載された雌雄の推定フッ素摂取量の平均値から、さらに外挿して 6 カ月試験でのフッ素摂取量を推定した値

〔 7 〕 NTP 報告毒性試験の結果

NTP 報告 6) では、マウスおよびラットを用いた 6 カ月の毒性試験について、以下のよう
に記載している (要約)。

(1) マウス 6 カ月毒性試験

マウスには、雌雄各群 8 ~ 12 匹ずつを割当て、0, 10, 50, 100, 200, 300, 600ppm
を飲ませた群をつくり、6 カ月間投与した。その結果、600 ppm 群の雄 9 匹中 4 匹、
雌は 11 匹中 9 匹が死亡した。また、300 ppm を飲ませた雄が 8 匹中 1 匹死亡した。
200 ppm ~ 600 ppm 群のマウスは体重減少を示した。早期に死亡したマウスでは、

急性ネフローゼや肝臓や心筋の病変を認めた。

マウスでは、血中濃度がラットの2倍に達したにもかかわらず、ラットに認められるような胃粘膜の肥厚（弱い細胞毒性の徴候で、細胞の再生の速度が早くなっていることを意味する）が認められなかった。逆に腎臓には急性ネフローゼの徴候や、心筋梗塞、肝臓、睾丸に病変が認められた（他のロチェスター種のラットで認められていると同様の変化が認められた）。

また、マウスの6ヵ月試験でネフローゼによる死亡が認められた用量は、体表面積で人吸収量に換算すると30mg/日程度である。死亡がなかった量は16mg/kg/日程度に過ぎない。日常的にもありうる量の数倍程度に過ぎない。

（2）ラット6ヵ月毒性試験

ラットには、雌雄各群10匹ずつとして、それぞれに0, 10, 30, 100, 300ppmのフッ素入り水（フッ化ナトリウムとして）を自由に摂取させ、26週間観察した。300ppm群で体重減少が認められた。高用量群では全ラットに斑状歯が認められた。6週以降は全期間にわたって、チョークのような白色になり、異常な外観を呈した。6週から17週まで、上の門歯が異常に長く伸び、一方下の門歯は歯肉のラインに隠れてしまう程になった。食餌がとれるようにとの配慮で、定期的に門歯を削ったところ、下の門歯も正常の長さに成長することができた。ついで、17週から試験終了までの間、門歯は異常に欠け落ちていった。さらに、最高用量のラットはすべて、最後の9週間は毛全体が粗くなった。

平均食餌摂取量は、最高用量の雄で対照群に比較して13%減、雌では18%減であった。血中濃度、骨、尿中の濃度を測定した。用量の増加に伴って増加した。

ラットの6ヵ月毒性試験の病理的变化について以下のように述べられている。

6ヵ月毒性試験における主要な病理学的変化は、歯と胃の変化であった。300ppm群雄ラットの5匹が門歯の先端に近いエナメル質の成熟層部の局所性、あるいは多発性の変性を示した。円柱状のエナメル芽細胞は偏平化、あるいは消失（萎縮）していた。また、中間層の細胞も配列が乱れ、原形質が減少し、分泌小胞も少なくなっていた。中には、エナメル様の物質が、細胞層内に取り込まれているラットも見られた。このような変化を、病理学担当者は「異形成：dysplasia」と総称した。

胃は肉眼的に、300ppm群の大部分の雄ラットで胃腺部（註：glandular stomach：胃酸分泌機能のある部分の胃）の粘膜が肥厚し、雄の10匹中4匹、雌の10匹中1匹に、局所出血あるいは出血の多発を認めた。100ppm群でも程度は軽いだが、同様の変化を認めた。300ppm群の雌の1匹に、穿孔性胃潰瘍を認めた。組織学的には、300ppm群の大部分（雄で10/10、雌で9/10）に種々の程度の胃粘膜肥厚を認めた。

(3) マウスとラットの所見が異なる理由

マウスでは、300ppm 群以上で、腎臓の急性ネフローゼの徴候、心筋梗塞、肝臓の巨細胞化や多核細胞化、睾丸の壊死、精細管変性、多核に巨細胞化など全身各臓器の多彩な病変が認められた。しかし、ラットでは歯と胃の強い病変以外、全身各臓器の病変はほとんど認めていない。

ラットに認められたような胃粘膜の肥厚をマウスでは認めなかった理由について、NTPの報告では述べていない。

しかし、血中濃度はデータ上明瞭とは言えないが、マウスがラットの約2倍に達していることが、論文のまとめの部分で触れられている。また、尿中へのフッ素排泄量から推測した体表面積換算フッ素用量(人での1日用量に換算)は、300ppm どうしで比較すると、ラットが雄、雌それぞれ、12.9mg/日、13.5mg/日に対して、マウスは29.3 mg/日、36.3mg/日であった。体表面積換算の吸収量はマウスがラットの約2(オス)~3倍(メス)であった(表1-6)。

このような点を考慮すれば、マウスではラットよりもフッ素の吸収速度が早く、胃内に留まっている時間が短いために胃粘膜への影響が小さいが、逆に吸収総量(体表面積あたり)は多く、血中濃度が上昇するため、内臓に対する影響が大きくなったことが最も考えやすい。ラットはその逆に、吸収が不良であるために全身臓器への影響は少ないが、フッ素が胃内に留まっている時間が長く、そのために胃粘膜への影響が大きくものと考えべきである。

このように、ラットでは300ppmでも胃や歯への影響が強く、大量投与が不可能なために全身臓器への影響がでるのに十分なフッ素が吸収され難いと考えられる。

ちょうど、インドメタシンメタシンのような末梢での抗炎症作用の強い非ステロイド抗炎症剤は胃・十二指腸潰瘍が用量制限毒性(その毒性のために用量がそれ以上に増やせなくなる毒性)であり、スルピリンやフェナセチンが腎障害や発ガン性が問題になることと類似性がある。

表1-6 フッ素(F) 吸収量のマウス/ラット比()の推定(6ヵ月試験)

水のフッ素濃度(ppm)	0	10	100	300
雄	1.5	1.7	2.9	1.8
雌	3.0	2.5	3.5	3.4

: 体表面積換算値(表1-3)を用いて計算した

: フッ素として

: フッ化ナトリウムとして

〔 8 〕 2年間の慢性毒性試験における、血中濃度、吸収量、発癌以外の所見について

（ 1 ） 一般的な変化

NTP の著者らは、ラットの2年間発癌性試験で、歯の変化が高用量の2群に認められた以外、癌以外の病変でフッ素と関連した変化は、症状も病理的な変化もとくに認めなかったとしている。また、血中濃度については、「175 ppm 群で、コントロール群よりも高かったが、その高さはたかだか、3倍にしか過ぎなかった」と述べている。この記述の意味は理解困難である。血中濃度は、ピーク時の濃度は投与量に比例するが、ラットもマウスも任意に水を飲んでいるのであるから、もしも採血時間を一定にしたとしても、投与時間との関係で言えば測定時間は任意であるから、投与量との相関は当然悪くなる。175 ppm 群の血中濃度がコントロール群の3倍に過ぎなかった理由は、このようなことから、当然のことである。その点、尿中排泄量は、24時間の尿がすべて蓄尿されており、1日吸収量をよく反映していると考えられる。

（ 2 ） 生存（総死亡）への影響

ラットの生存曲線は確かにフッ素との関連は認められない。しかし、表1-3で示したように、尿中へのフッ素排泄量から推測した体表面積換算フッ素用量(人での1日用量に換算)は、ラット100ppm群(27週でも66週でもあまり差はない)では、6～7mg/日であった。日常的に人でも、場合によっては摂取し、体内に入りうる量である。175ppm群ラットではオスで10mg/日前後、メスでも10～14mg/dLであり、日本でのやや多い目の日常的な摂取量のたかだか2～4倍程度に過ぎない。

マウス2年間の毒性試験については、論文の著者らは、「フッ素に関連した生存への影響は認めなかった。」としているが、オス、メス100ppm群がやや生存率が早期に低下の傾向があり、メスの175ppm群は早期から生存率の低下がみとめられ、用量依存性の反応の可能性がある(図1-1、p22-2)。

このように重要な変化を示した用量における尿中排泄量測定値の報告が欠落しているのである。

マウスでは、死亡に影響しない確実な用量は、25ppmでしかない。これを体表面で人用量に換算し、マウス6ヵ月試験から人吸収量を推定すると(マウス2年の実験では尿中フッ素排泄量が記載されていない)3.3mg/日である、50ppmが死亡を免れる用量だとしても、6～7mg/日でしかない。

〔 9 〕フッ素の遺伝子への影響

NTP 報告 6) の実験までのレビューでは、まとめとして、以下のように述べられている。

「フッ化ナトリウムは、哺乳動物の培養細胞に対して変異原性がある。in vitro (試験管内)で、シリアンハムスターの胎細胞に対して、転移 (transformation) を起こす。

in vitro で細胞遺伝学的な検査の結果は一致しない結果が出ているが、哺乳動物の培養細胞で、染色体異常や、姉妹染色分体交換(sister chromatid exchange) を生じる方がエビデンスとして優勢である。

遺伝毒性物質、あるいはクラストゲン(染色体異常誘発物質)としての作用は、Drosophila の母細胞(germ cell) テストで陽性であった(このテストは、点突然変異や染色体破壊を測定するための検査である)。げっ歯動物を用いた染色体異常に関する in vivo のテストでは、一定した結果が得られていない。試験方法も種々異なり、詳細にするために必要な十分なデータが報告されていない報告もあり、その結果の解釈は容易でない。」

変異原性や染色体異常を起こすメカニズムについても紹介されているが、まだ十分には説明されていないため、詳細は省略する。

いずれにしても、フッ素がカルシウムやマグネシウムイオンと結合することにもなって生じる二次的な障害であろうと考えられている。

【 2 】う歯発生に対するフッ素化の予防効果

水道水へのフッ素の添加に意味があるとすれば、う歯の発生を減少させることがほとんど唯一のものと言える〔註 2-1〕。

註 2-1 : フッ素がアルミニウムに結合してアルミニウムの吸収を抑制する可能性があることから推論して、アルツハイマー病の頻度低下と関連するのではないかと指摘されていたが、動物実験の結果などからしても、神経障害を生じうることから、最近ではむしろ、この点に関しては、否定的である。

フッ素は、欠乏すると特有の欠乏症を起こす栄養学的に必須な微量元素とは考えられていない。フッ素摂取が少量でも、動物実験的にも、また人でも、う歯が増えるということではない。したがって、水道水へのフッ素の添加に意味があるとすれば、う歯の発生を減少させることが唯一のものと言える。

その有効性に関する程度がどの程度であるのか。社会階層や年齢との関連についても出来る限り検討して、その影響について評価が必要である。

註 2-2 : う歯の数を表示するために文献上、以下のような略号がよく使用されているの

で、その意味について、記載しておく。要は、現在存在するう歯 (d/D) だけでなく、う歯のために無くなっていた (m/M) としても、あるいはう歯ができてすでに処置をしていた (f/F) としても、歯は、う歯として計算に入れるということである。そして、その際に、乳歯は小文字、永久歯は大文字で表示する。

略号：

dmft: decayed (う蝕), missed (欠損), filled (充填), teeth (歯) 数 (乳歯)

DMFT: Decayed (う蝕), Missed (欠損), Filled (充填), Teeth (歯) 数 (永久歯)

dmfs: decayed (う蝕), missed (欠損), filled (充填), surface (面) 数 (乳歯)

DMFS: Decayed (う蝕), Missed (欠損), Filled (充填), Surface (面) 数 (永久歯)

〔1〕NHS-CRD 報告の検討項目

イギリス NHS-CRD 2) の systematic review では、水道水へのフッ素添加の有効性について、以下の3項目に分けて検討している。

- 1) 水道水 (drinking water) フッ素添加の、う歯頻度に与える影響はどの程度か？
- 2) もしも水道水フッ素添加が有益であることが示されたならば、その上に他の介入 (たとえば、フッ素添加歯磨きなど) による影響はあるかどうか？
- 3) 水道水へのフッ素添加は、どの社会階層にも、また地理的な違いがあっても、う歯の減少を公平にもたらすか？

なお、この他に、

- 4) 水道水フッ素添加は害をもたらすか？ (危険性)
- 5) 自然のフッ素と人工的なフッ素添加で効果に違いはあるか？

についても検討している。

〔2〕NHS-CRD 報告の研究手法

この研究で用いられた方法を、その報告書のまとめから引用する。

〔方法〕

25 種類の電子媒体のデータベース (言語は問わず) および、世界中のウェブサイトを検索した。適切と思われるジャーナルやインデックスをハンドサーチし、さらに詳細な情報を得るために、著者へのコンタクトも試みた。

検討文献として採用する基準は、前もって検討した証拠の3段階 (A、B、C) に分類した。有効性に関する研究は、レベルAかBであれば採用した。有害作用の可能性に関しては、できるかぎり広く検索ができるように、どのエビデンスのレベルのものであっても採用した。客観性に関する特別な採用基準として、対象者の選択、介入方法、評価された「結果」の指標、目的に合った研究計画がなされているかどうかについて検討した。この研究方法の妥当性に関しては、公表済みのチェックリストをこのレビュー用に修正したものをを用いて以前に実施した (NHS-CRD 報告 4, 1996)。

採用基準については、少なくとも二人のレビューが独立して評価した。採用した

調査からのデータの抽出や妥当性(validity)の評価は、二人のレビューが実施した。さらに第3のレビューがこれをチェックした。それぞれの評価が一致しなかった場合には、合意を得る方法で解決した。

データが適切な形式である場合には、効果とその95%信頼区間(CI)を計算してプロットした。異質性(heterogeneity)は、視覚的方法と、Q-統計法を用いて統計学的に検討を加えた。異質性がない場合には、効果測定値の蓄積推定値(pooled estimate)をメタ分析の方法で求めた。統計学的に異質である場合には、meta-回帰分析の方法を用いて検討した。フッ素添加と歯フッ素症(斑状歯)との関係を検討するためには多重回帰分析を実施した。

〔3〕NHS-CRD 報告のう歯予防効果に関する検討結果

以下に NHS-CRD 報告のう歯予防効果の項目に関する検討結果を記載する。

〔結果〕

214 編の研究が、少なくとも一つの目的について完全に、採用基準に合致した。水道水のフッ素添加に関しては、ランダム化比較試験は存在しなかった。調査方法としては、45 編が「前後」比較調査法を採用しており、102 編が横断調査であり、47 編がエコロジカルな調査方法で、13 編がコホート研究(前向きもしくは後向き)であり、7 編が症例対照研究であった。いくつかの調査は何年かにわたって、複数の報告がなされていた。

〔目的別の結果〕

(1) 目的1: 「水道水フッ素添加の、う歯頻度に与える影響はどの程度か？」

水道水フッ素添加のう歯への影響を調査したものが総計 26 編あった。この目的に関する研究の質は中等度であった(レベルAの調査はなかった)。たくさんの研究が、横断的な研究でエビデンスレベルB以上という採用基準に合致しないため除外された。3 編以外はすべて「前後」比較調査であった。2 編は前向きのコホート研究のデザインであり、もう一つは後向きのコホートデザインであった。検索して発見されたすべての「前後」比較調査を採用した。この種の調査の最も重大な欠陥は、適切な解析がなされていないことである。すなわち、多くの調査で、まったく分析がなされていなかったり、分析がなされていても、重要な交絡因子について調整することなく極めて単純な解析しかなされていなかったりする。いくつかの調査は、そのような解析が実施される以前の 1940 年代から 1950 年代に実施されたものであるのだが、もっと後で実施された調査であっても、その時代では一般化している方法を採用していなかったりする。

また、多くの調査で、示したう歯の推定値の分散を測定していないことも、欠陥としてあげられる。う歯のない子供の割合を示している大部分の調査では標準誤差を計算するための十分なデータが存在したが、dmft/DMFT スコアを表示している調査には標準誤差の計算は不可能であった。このようなデータを示していた 8 編の調査の中で 4 編だけは分散の推定値が示されていた。

利用できる限りの最も確からしい証拠から判断して、水道水にフッ素を添加する方法（約 1.0 ppm の範囲:0.8~1.2 で添加する方法）は、う歯がない子供の割合で計算しても、また、dmft/DMFT スコアの平均変化で見ても、う歯の頻度を低下させる。研究の質は中等度（レベルB）、つまり限定されたものである。

う歯の減少の程度は、しかしながら、これまでのデータからは明瞭ではない。う歯のない子供の割合（%）でみた差の平均値は、- 5.0 ~ 64%まで幅広く、中間値は、14.6%(interquartile range= 4分位数範囲〔註 2- 3〕 5.05 ~ 22.1%) であった。dmft/DMFT の平均変化数は 0.5 から 4.4、中間値 2.25 本（4分位数範囲 1.28-3.63 本）であった。う歯のない子を一人増やすためには、約 6 人（4分位数範囲:4-9 人）がフッ素化した水道水（約 1 ppm のフッ素添加）を使用する必要がある。

水道水フッ素添加を中止後に実施した調査から得られる最良のエビデンスから言えることは、う歯保有のレベルが上昇し、フッ素が低値グループにおける、う歯のレベルに戻ることを示している。しかしながら、この場合もまた、調査の質は中等度（レベルB）、つまり限定されたものである。

そして、交絡因子〔註 2- 4〕の影響の調整がほとんどなされていないために、その効果の推定値はバイアスを伴っている可能性がある。

註 2- 3 : interquartile range= 4 分位数範囲 : 最小値（ここでは、- 5.0 %）と最大値（ここでは 64%）の範囲全体を 4 等分して、低い方から 4 分の 1 の値（5.05%）と、高い方から 4 分の 1 の値（22.1%）の間に入る範囲のこと。

註 2- 4 : 交絡因子 : 研究のテーマである「結果」に影響を与える別の因子のこと。

ここでは「う歯保有レベル」を上昇または低下させる方に働く因子（フッ素中止と関連していても、関連していなくともよい）のことを意味する。

たとえば、フッ素添加しないことで個人の歯科衛生意識が上昇し「う歯保有レベル」は低下の方向に働くかもしれないし、たまたま、う歯の多い子が多数転居してきて、全体としてう歯保有率が高くなるかもしれない。この場合、「個人の歯科衛生意識向上」や「う歯の多い子の転居」が「交絡因子」である。

この NHS-CRD 報告の解析方法は問題である。最も問題な点は、う歯保有にかかわる交絡因子中、重要な調査時期（年代）による補正がなされていない。世界的に、ここ 10~20 年間のう歯の減少は、フッ素化国だけでなく、非フッ素化国でも著しい(p32、図 2-2 参照)。

したがって、社会階層や、他のフッ素剤の利用だけでなく、調査時期や年齢の要素が必要である。少なくとも、それらの属性別の集計が望ましいが、実施されていない。

以下は NHS-CRD の目的 2 および目的 3 のまとめである

(2) 目的 2 :

「もしも水道水フッ素添加が有益であることが示されたならば、その上に他の介入（たとえばフッ素添加歯磨きなど）による影響はあるか？」

この目的を達成するために、1974 年以降に実施された調査を取り扱った。9 編だけが目的 2 の検討のために該当したが、もしもこれらが目的のために十分な質を有しているならば十分に確実な回答ができるはずであった。これらの調査は 1974 年以降に完了したものであったために、それ以前の調査よりも、より厳密な調査方法と解析手法の導入後であるから、調査研究の質評価が高いものと期待された。しかしながら、1974 年以降に実施されたもののチェックリストの点数やエビデンスのレベルは、1974 年以前に実施されたものと基本的に同じであった。したがって、この目的に対する答えの証明力も、目的 1 の場合と同様である。

1974 年以降に終了した調査においては、調査対象者には水道水中以外のフッ素〔註：歯磨き粉やフッ素塗布、フッ素洗口など〕の曝露が推測されたにもかかわらず、水道水へのフッ素添加のう歯に対する利点が、なお証明された。目的 1 に対して実施された調査をメタ - 回帰分析した結果、この知見が確認された。

(3) 目的 3 : 「水道水へのフッ素添加は、どの社会階層にも、また地理的な違いがあっても、う歯の減少を公平にもたらすか？」

水道水フッ素添加が、社会階層別の歯科衛生状態の違いにおよぼす影響を調査した研究でレベル A と B のものはなかった。しかしながら、この目的は重要であるので、イギリスにおいて実施されたレベル C の調査を採用した。水道水フッ素添加と、う歯、社会階層との関係について、合計で 15 編の研究がイギリスで実施されていた。調査の質は低く、社会階層の分類も種々であった。分散データはほとんどの調査で報告されていないため、統計学的な解析は実施しなかった。

5 歳と 12 歳の子で dmft/DMFT を測定した場合、水道水へのフッ素添加が、社会階層による歯科衛生状態の差を縮めることを示す証拠が多少あるように見える。この効果は、5 歳において、う歯のない子の割合に関しては認められなかった。他の年齢の子でも影響は認められなかった。

研究の数が少なく、調査によって結果に違いがあり、調査の質は低いということから、この結果の解釈については、注意が必要である (NHS-CRD 報告書、p31 Figure 6.2、本報告書 p31, 図 2-1) 。

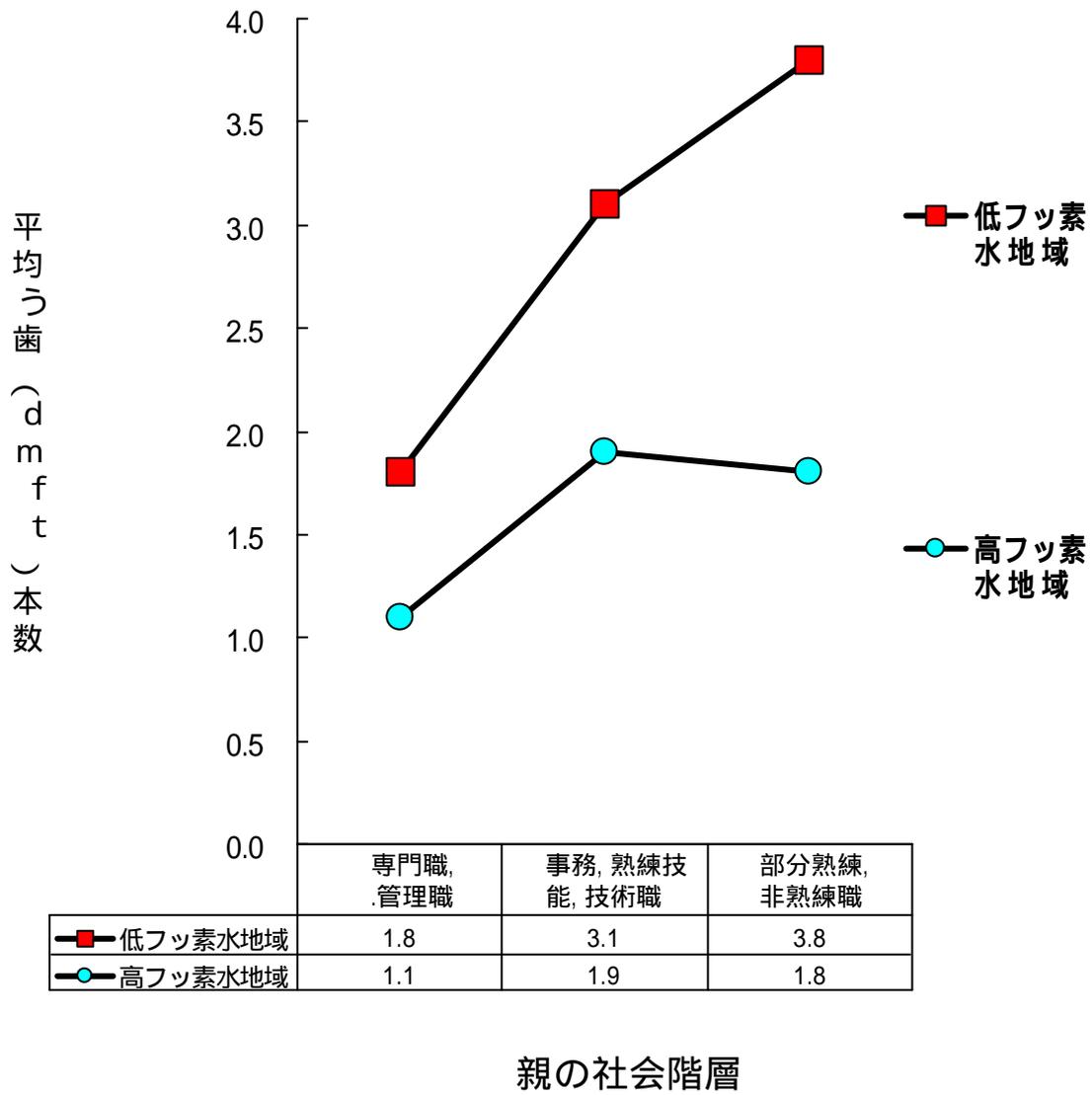
(4) 小児のう歯と親の社会階層、時代の変化

図 2-2 (p32) に WHO がまとめた 12 歳児のう歯 (DMFT) 平均本数の推移のデータを一つのグラフ上に示した。フッ素化国 (米、オーストラリア、ニュージーランド、) も 10% 以下の部分フッ素化国 (10% 以下の住民がフッ素添加水道水の供給を受けている国 : 英、スイス、スペイン)、非フッ素化国 (日本他) も、非フッ素化国が多少時期的に遅れはあるが、同様に、平均う歯本数は減少してきている。特に 1990 年以降の減少は著しい。

このような最近の世界的なう歯の減少傾向から見ても、水道水へのフッ素化とは別の要因が強く働いて、う歯が減少していることがうかがえる。したがって、NHS-CRD 報告書 Figure 6.2 (p31, 図 2-1) に示された社会階層が高い層でフッ素化の影響が少ないということは、十分に根拠のある現象であると考えておくべきであろう。

図2-1

親の社会階層別に見た、高フッ素地域と低フッ素地域における、5歳小児の平均う歯(dmft)本数の違い
(NHS-CRD報告のFigure6.2)

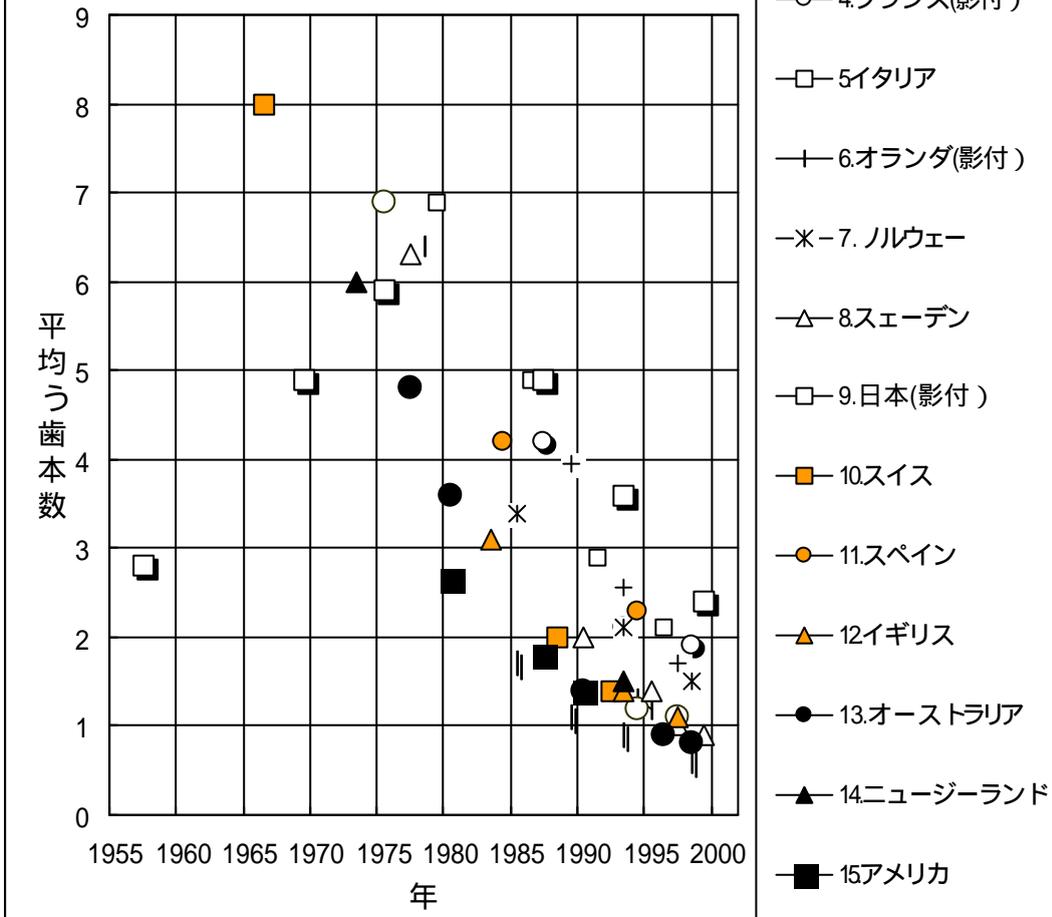


親の社会階層が や では水道水中フッ素濃度が低い地域ではう歯が多く、フッ素添加の効果も大きいですが、社会階層が や では、その効果は少ないといえる。

1990年代にはいってからは、各国児童のう歯本数の著しい低下は社会全体が社会階層 ~ に近づいてきたといえるため、フッ素添加によるう歯予防効果は低下してきているといえよう。

図2-2

12歳児う歯 (DM FT)本数の推移
 (水道水フッ素化国と非フッ素化国の比較)
 WHO Oral Health Country/Area Profile Programme, August 2001:
<http://www.whocollab.od.mah.se/expl/regions.htm> より



非フッ素化国 : 1 - 9

部分フッ素化国 :

10. スイス (フッ素添加水道水が供給されている住民が全住民の3%未満)

11. スペイン (同10%未満), 12. イギリス (同10%)

フッ素化国 : 13. オーストラリア、14. ニュージーランド、15. アメリカ

最近、フッ素添加国も非添加国も、12歳児のう歯本数が急速に減少してきている。特に1990年以降の減少傾向が著しい。このデータは、う歯の予防は水道水へのフッ素添加以外の方法で十分可能であることを如実に示している。

【3】斑状歯

〔1〕NHS-CRD 報告のまとめ

NHS-CRD の第4目的の第1項目が斑状歯についての評価であるので、この結果（まとめ部分）を次に記載する。

フッ素の害（negative effects）の中では、斑状歯が最も広く、また数多く検討されている。斑状歯の調査は大部分が横断的調査の手法を用いているが、4編だけは、「前後」比較方法を用いている。88編の調査が採用されたが、質は低かった。平均の評価点数は8点満点で2.8であった。一つ以外は、すべてレベルCであった。斑状歯を評価する調査研究には観察者バイアスが特に問題となる。可能性のある交絡因子について調整したり、観察者バイアスを減ずるための努力は、あまり実施されていなかった（uncommon）。

それぞれの分類における最も軽度の個々の患者を「斑状である」とする「斑状歯スコア」の意味については議論のあるところである。そこで、第二の「斑状歯とされた人」の割合を計算する方法を採用した。すなわち、「美容的に問題になる斑状歯」を持つ子の割合を求める方法である。

どちらの方法で有病率を求めても、回帰分析を実施したところ、有意の用量-反応関係が認められた。水道水フッ素レベルを1 ppmとした場合、0.4ppmと比較すれば、最も軽症の斑状歯まで含めると、有病率は48%（95%信頼区間40～57%）であり、美容上問題になる程度以上の斑状歯は12.5%（95%信頼区間7.0～21.5）と推定された。（NHS-CRD 報告 p 36, Figure 7.1, Table 7.2）

きわめて大雑把な推定だが、斑状歯（程度は問わず）を有する人が一人増加するのに、曝露される必要がある人数を計算すると、1.0 ppmの場合、理論的に低フッ素レベルである0.4ppmと比較すれば、6人（95%信頼区間4～21人）である〔註3-1〕。そして、この推定は0.4 ppmに対する1.0 ppmの場合の比較のみ当てはまることである。他の値と比較すれば、この値は異なってくるであろう。

註3-1：計算方法は、 $1/(0.48-0.33)=6.7$

〔2〕日本における状況の考察

NHS-CRD 報告でも述べられているように、他のレベルで推測すれば異なってくる。したがって、日本にこれを当てはめるためには、水道水への添加前と添加後でどのようなフッ素濃度の変化が生じるかを検討しておく必要がある。

そこで、食物から摂取したフッ素量を水道水中のフッ素濃度に換算して、このフッ素濃度に置き換えると、欧米と日本とで、表3-1 のようになる。

先にも推測したように、日本では食物およびフッ素無添加の水道水、嗜好品などから摂取する平均的フッ素摂取量は1.8 mg/日（0.9～5.4 mg/日まで分布する）であり、欧米の平均0.9 mgよりも0.9 mg/日分多い。これを水道水に換算すると、1日2L飲むとして、

0.45ppm に相当する。

日本では、地域によっては多いところも少なくはないが、比較的水道水のフッ素濃度が低い 0.1ppm のところを基準にして考えてみる。このように低い水道水中フッ素濃度でも、食物からのフッ素摂取量が多いために、上記のように、すでに欧米での 0.45 ppm のフッ素化に相当する水道水を利用しているのと同じ効果がある。

日本で、水道水にフッ素添加が実施されたとしても、現在の法的な規制のままであれば、その上限は 0.8 ppm である。したがって、限度一杯に添加したとすれば、欧米よりも、食事からのフッ素摂取量が多い分として 0.45ppm 上乘せし、1.25 ppm のフッ素添加水道水を飲用するのと同等の影響が現れると考えておくべきである。

この濃度の水道水で斑状歯のできる程度を、NHS-CRD 報告の p39、Figure 7.2、Table 7.7 に当てはめてみると、何らかの斑状歯は 52 %、見た目に明らかな美容上問題になる程度以上の斑状歯は 14.5 % (95%信頼区間 8.2 ~ 24.4) となる。

表 3-1 水道水中フッ素濃度と、斑状歯有病率との関係

欧米の 水道水中 フッ素濃度 (ppm)	斑状歯有病率		斑状歯有病率	
	何らか (%)	水道水の フッ素化に よる増加分	美容的に 問題以上 (%)	水道水の フッ素化による増加分 差 (95%信頼区間)
0.1	15		6.3	
0.2	23		6.9	
0.4	33	15% (48-33)	8.2	4.5% (-4.5, 13.6)
(0.5)	(36)	16% (52-36)	(8.8)	(5.7%)
0.7	42		10.0	
	(44)		10.8	
1.0	48		12.5	
1.2	52		14.5	
2.0	61		24.7	
4.0	72		63.4	

NHS-CRD では、95%信頼区間が 0 を含んでいるため、統計学的に有意でないから、差があるとは言えないとの判断をしている。しかしながら、フッ素濃度を増加させれば明瞭に斑状歯は増加するのだから、この差は意味があると考えべきものである。

日本で水道水にフッ素が 0.8ppm 添加された場合、水道水以外からのフッ素摂取量を考慮すれば欧米で 1.25ppm フッ素添加水道水を飲んでいるのと同じことになるので、見た目に明らかな美容的に問題となる程度以上の斑状歯が 8.8% から、14.5% に増加することになる。

交絡因子としては、高温の気候で水を多量に飲む点が指摘されている（NHS-CRD p45）。この点、欧米よりも高温傾向のある日本においてはより水からのフッ素の摂取量が多くなる可能性を考慮しておく必要がある。飲用水として、水道水でなくボトル入りの「ミネラルウォーター」を飲用したとしても、ミネラルウォーターの原料そのものにフッ素が添加されていることも多いため（とくに清涼飲料水の場合）、これ自体がフッ素化の影響を受けるとされている。

【3】う歯防止効果と斑状歯の害との関連

欧米の場合、フッ素濃度が0.4ppmの水道水(0.7 ppm 未満〔註3-2〕)にフッ素を添加して1.0 ppm(0.7~1.2 ppm〔註3-2〕)とした場合、6人が飲めば、う歯のない子が1人増えるとされている。

ところが、一方、こうすることによって、何らかの程度の斑状歯が少なくとも1本ある子が1人増えると推定されている。何らかの斑状歯の子の約4分の1は、美容上も問題になる程度以上の斑状歯を持つことになる。

註3-2：う歯予防効果の検討では、非フッ素化をフッ素濃度0.7 ppm 未満、フッ素化を0.7~1.2 ppm ととっているが、斑状歯の検討では、非フッ素化をフッ素濃度として0.4 ppm、フッ素化濃度として1.0 ppmをとっている。しかし、どちらもほぼ同等のレベルを指していると考えられるので、これはほぼ同等なものとして、ここでは扱った。

したがって、欧米と同様に、う歯のない子を1人増やそうとすると、何らかの程度の斑状歯を1本でも有する子が1人以上増えると考えられるべきである。また、う歯のない子を2~3人増やそうとすると、美容上問題になる程度以上の斑状歯を持つ子が1人出現することになる。

しかも、う歯とフッ素化について多くの統計が、う歯の保有率がまだ多い、1990年以前に実施されたものであるため、フッ素化したことによるう歯減少効果が、過大に評価されている可能性が強い(p30-32 参照)。

したがって、日本においては、う歯を1~2本減らそうとすると、美容上問題になる程度以上の斑状歯を持つ子が1人出現する可能性まで考えておく必要があると思われる。

【4】骨折および骨の発達異常

NHS-CRD 報告2) では、以下のような記載がなされている。

水道水のフッ素添加と、骨折や骨の発達に及ぼす影響に関しては、29編の調査研究が採用された。斑状歯以外では、骨への影響(骨肉腫は除く)が、害作用の中では最もよく調査されている。

これらの調査研究の質評価は、8点満点の3.4点であった。一つを除いてはエビデンスのレベルはCであった。コホート研究や生態学的な調査であり、中には

可能性のある交絡因子について調整しているものもあった。骨折に関しては、調査のし方によっては、観察者のバイアスも入りうる。

骨折に関する証拠としては、骨盤骨折と他の部位の骨折に分けて検討した。

(中略)

しかしながら、いずれも水道水へのフッ素添加との間に有意な関連は認められなかった。

一方、コクランライブラリーに収載されたコクラン共同計画 systematic review では、閉経後の骨粗鬆症の治療のためのフッ素の有効性と安全性に関する systematic review を実施している 1)。

目的：

閉経後の女性の骨の喪失、脊柱や脊柱以外の骨折に対するフッ素〔註4-1〕の有効性(efficacy)と副作用を評価すること

検索手順：

Medline, Current Contents および 1998 年 12 月までの CCTR (Cochrane Controlled Trial Registry) を検索した。

選択基準：

まえもって定めた採用基準にそって、2 人のレビューアが独立して評価した。

データ収集および分析：

前もって定めた形式に従って、二人のレビューアが、独立して、データを抽出し、方法論的な質の評価を、すでの実証された評価尺度を用いて評価した。

二者択一的なアウトカム項目に関しては、相対危険 (RR) を計算し、連続変数に関は、ベースラインからの変化率 (%) の荷重平均値の差 (Weighted Mean Difference:WMD) を計算した。異質性 (heterogeneity)が存在する場合 (2 検定で求めて) には、ランダム効果モデル(random effects model)を用いた。

主要な結果：

11 編の研究 (対象者数合計 1429 人) が採用基準に合致した。腰椎の骨密度 (MBD) が、対照群よりも治療群で 2 年後に WMD で 8.1 % (95 % 信頼区間 7.15-9.09) 、 4 年後で 16.1% (95%信頼区間 14.65-17.5)増加していた。

新たな脊椎骨折の相対危険度は、2 年後[0.87(95%信頼区間:0.51-1.46)]でも、4 年後 [0.9(95%信頼区間:0.71-1.14)]でも有意ではなかった。

脊椎骨以外の新たな骨折の相対危険 (RR) は 2 年目では有意ではなかった [1.2(95%信頼区間:0.68-2.1)] が、4 年目では治療群で有意に増加していた [1.85 (95%信頼区間:1.36-2.5)] 。とくにこの差は、高用量使用群や非徐放錠(即効錠)を使用していた場合に多かった。

胃腸障害の副作用の RR (相対危険) は、2 年目では有意ではなかった [1.02(95 %信頼区間:0.86, 1.21)] が、4 年目では治療群で有意に増加していた [2.18 (95%信頼区間:1.69, 2.5)]。とくにこの差は、高用量使用群や非徐放錠(即効錠)を使用していた場合に多かった。

また脱落数は両群で差は認められなかった。

サマリーにはなく、本文に記載されていた害作用としては、以下の記載である。

下肢痛症候群が2年目(フッ素群で相対危険(RR) 3.5 [95%信頼区間 1.74-7.04; heterogeneity なし])と、4年目(RR:3.11[95%信頼区間 0.81-11.87; heterogeneity あり)であった。このheterogeneity(異質性)はおそらく、「下肢痛」の定義の差によるものと考えられる。

考察として、フッ素は骨質の分厚さは増すし、骨密度は増加するが、骨痛が増加し、骨折も増加させる。決して骨の質が高まったのではないことを指摘している。

この結果、著者らは「フッ素は腰椎の骨密度を増すが、脊椎の骨折を減少させない。フッ素の用量を増やすと、脊椎の骨折の頻度は増加させないが、脊椎以外の骨折の頻度と消化器系の副作用の頻度が増加した。」のように結論している。

註4-1:

1日フッ素として、30mg未満は低用量、30mg以上を高用量としている。ただし、閉経後の女性に対するフッ素は、1日30mg前後という大量を使用するものであるために、そのまま、水道水へのフッ素添加の問題と同一に考察することはできない。しかしながら、骨密度が高くなり、骨質は分厚くなるが、骨折が増加するといった逆説的な関係があった点(フッ素の基本的な性質からは当然予想されることではあるが)は大いに参考になる。

【5】発癌性について

〔1〕発癌性に関する動物実験

フッ素化合物の発癌性に関する動物実験は、NTP (National Toxicology Program 1990) によるもの(6)と、Procter and Gamble社〔註5-1〕によるものと、これらを再検討した、アメリカ Department of Human Health Services (DHHS)の The Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs Public Health Service の、Ad Hoc Subcommittee on Fluorideによる1991年の報告(以下Ad Hoc報告と略)(3)がある。

註5-1: Procter and Gamble社(P&G社)は、アメリカのクリーニング、美容、食品嗜好品、保健医療(ヘルスケア)など主要な5部門にわたる総合会社である。フッ素製品も扱っている。世界各国に進出し、日本にも Procter and Gamble Japan がある(<http://www.pg.com/>)。

(1) NTP 報告 (National Toxicology Program 1990)

NTP 報告 (1990) 6) では、幼若な雄ラットに、フッ素を全く含まない水、低用量、中等

量および高用量のフッ素を含む水（フッ化ナトリウムとして、0, 25 ppm, 100 ppm および 175 ppm、フッ素として 11 ppm, 45 ppm および 79 ppm）を自由に飲用させた。この用量は、体重あたりではそれぞれ 0.2mg/kg/日、0.8 mg/kg/日、2.5 mg/kg/日、4.1 mg/kg/日と推定されている。また、尿中排泄量から推定した吸収量を体表面積で換算すると 100ppm 群は 6 ~ 7 mg/日、175ppm 群は 10 ~ 14mg/日であった。

この結果、骨肉腫が、雄の中等用量群で 50 匹中 1 匹、高用量群で 80 匹中 3 匹（皮下に発生したものを含めると 4 匹）で発生した（対照群と低用量群では発生なし）。弱いながらも用量反応関係を認めた（対照群 0/80、11ppm 群 0/51、45ppm 群 1/50=2%、79ppm 群 3/80=4%（4/80=5%））。ロジスティック回帰分析では $P=0.027$ であった（皮下の骨肉腫を含めると $p=0.010$ ）。

ラットでは、弱いながらも、口腔内の偏平上皮癌（舌、口蓋、歯肉）が増加（0/80, 1/51, 1/50, 2/80）を認め、偏平乳頭腫を合わせると、より強い用量依存性の増加を認めている（0/80, 1/51=2%、2/50=4%、3/80=4%）。同様の傾向は、雌でも認められている（1/80=1%、1/51=2%、1/50=2%、3/80=4%）。

甲状腺についても、ろ胞細胞腫(follicular cell neoplasm)も高用量群で増加する傾向が認められた。そのままでは統計学的には有意でないが、中間対照群や年齢をマッチさせた対照群を主実験の対照群と合わせて対照群とすると、ロジスティック回帰分析によるトレンドは $p=0.027$ となる。雌のラットや、マウスでは雄も雌も骨肉腫の発生を見ていない。

しかし、マウスの発癌性試験では、メスに悪性リンパ腫の調整発生率が用量依存的に増加したことが報告されている（0 ppm、25ppm、100ppm、175ppm でそれぞれ、19.3%、12.4%、30.0%、32.6%）。

NTP 報告では、ラットの雌やマウスで骨肉腫が発生しなかった点は、あまり重要ではないとしている。

その理由として、これまでのところ、骨肉腫を誘発する物質はアクロレインがあるが、この場合も雄にしか現れなかったこと、マウスは評価するのに不適切であることが指摘されているからとしている。また、人でも骨肉腫は女性より男性が発生しやすいことなどをあげている。

NTP 報告では、考察において、これまでに実施されてきた種々の動物実験の対照群となった雄ラットのデータベース（6131 匹）を検討している。これらの対照群のラットでは、0.5 %に骨肉腫が認められた。ただし、これらに使用された飼料中のフッ素濃度を換算したところ、28 ~ 47 ppm に相当することが判明したという。この飼料中のフッ素濃度は、今回のフッ素化合物の発癌性を調べた 2 年間の実験で使用した低用量群と中等量群の間に相当するため、このような他の実験の対照群を集積したデータを対照群として用いる方法は問題があるとしている。

さらに、フッ素は骨に蓄積すること、遺伝毒性がいくつかの哺乳動物の培養細胞で示されたこと、しかし、雌のラットやマウスでは認められなかったことなどを総合的に考慮すれば、確実とはいえないが、フッ化ナトリウムの投与と雄ラットの骨肉腫の発生との間の関連を弱いけれども支持していると結論している。

(2) Ad Hoc 報告 3) による解釈 (報告書 Appendix-D)

Ad Hoc 報告 (1991 年) は、上記のデータから、ペア解析では $p=0.099$ (皮下の骨肉腫を入れても $p=0.057$ で有意ではなかった) という点を強調している。

また、Ad Hoc 報告の Appendix-D では、マウス (Procter and Gamble の実験) において示された良性骨腫瘍の用量依存的な増加 (雌雄とも) を報告している。このように、フッ素は、骨の成長に対する親和性が示されている。

したがって、このような骨の成長に対するフッ素の親和性や良性骨腫瘍の用量依存的な多発など発生病理学的な意味からしても、フッ素と骨肉腫との関連の可能性を考慮してより詳細な検索をする必要性を示唆するデータであろう。

しかし、Ad Hoc 報告 (1991 年) では、後述する Procter and Gamble のラット実験と合わせて、雌雄それぞれ 8 群について検索したが、7 群はどれも発癌のエビデンスはなく、1 群だけが「保留」の判定であった。そして、現在利用できる動物実験結果を合わせて考慮すれば、フッ素と発癌の関連を確立することはできなかった ("Taken together, the two animal studies available at this time fail to establish an association between fluoride and cancer.") と結論している。

(3) Procter and Gamble 社の発癌実験

マウスには、良性骨腫瘍が雌雄とも用量依存的に増加していたが、骨肉腫は全く認められなかった。Ad Hoc 報告 3) では、この点の意味付けについて、単なる増殖を意味するだけか、それ以上の意味があるかについて結論を出せないとしている。また、ウイルス感染症が多発したため、この実験の解釈は困難とし、統計学的な骨肉腫の有意な増加は示さなかったことを強調して結論としている。

Procter and Gamble 社のラットの発癌実験では、散発的に用量依存性のない骨肉腫 (低用量群の雌と、高用量群の雄にそれぞれ一匹ずつ) を認めたが、Ad Hoc 報告のレビューがスライド標本を見直したところ、さらに雄の中等量群に線維芽細胞肉腫と、雌の低用量群に骨肉腫がそれぞれ一匹ずつに認めた。

しかし、Ad Hoc 報告では、これらの 2 例を足しても、雄で 2 匹 (中等量と高用量それぞれ 1 匹ずつ) と雌に 2 匹 (低用量群に 2 匹) であり、発癌性のエビデンスとしては不十分であるとしている。

そして、Ad Hoc 報告は、Procter and Gamble 社のラットの発癌実験を、死亡率が高く、ウイルス感染が流行した点などから、欠陥実験であるとしている。

しかし、発癌実験で、感染症などで死亡率が高くなれば、それは発癌の機会が低下することにつながり、癌死亡率の減少となるため、フッ素と発癌の関連を過少評価する方向に働くはずである。このような実験でも、コントロール群には全く骨肉腫が認められず、フッ素群では骨肉腫を 4 匹に認めたことから、より精密な (感染症などで早期に死亡しないなど) 条件で実験をすれば、発癌性との関連がより強固に出る可能性は十分に残されていると見るべきである。

(4) 牛にフッ素を投与した毒性試験

アメリカ・ユタ州立大学農学部において実施された、牛を用いたフッ素の毒性試験の結果が報告され、「どの臓器にも意味のある癌の発生は認めなかった」と結論されている(18)。

しかし、この論文をよく検討すると、200頭の牛のうち、実験が完了できたのは、170頭であり、不適切な脱落はなかったとしているが、脱落の詳細はまったく不明である。

実験は1950年から、1970年にかけて実施された。対象牛の試験終了時の平均年齢は5.8歳(3歳~14歳)で、これはこの時期の牛の平均的な寿命とのことでほぼ牛の生涯を観察した実験であるとされている。しかし、200頭のうち、190頭はメスで、オスはわずか10頭だけであり、骨肉腫の検討には全く不適切である。さらに問題は、低用量曝露群(26頭)にも25ppmのフッ素水が投与され、中間曝露群(87頭)は25~93ppm、高曝露群(87頭)は93ppmという高用量であった。実際の吸収量は不明である。

中間曝露群から、用量依存性の腎障害(ネフローゼや尿細管変性など)を認め、著明な斑状歯、著明な骨フッ素症を呈した。また、低曝露群と中曝露群には癌はみとめられなかったが、高曝露群では、目の扁平上皮癌と、おそらくは子宮が原発とおもわれる、低未分化腺癌を腹腔内に認めた。

後述するように、アメリカ統治下でフッ素添加が行われていた沖縄での、疫学調査で子宮癌とフッ素との関連が認められていることと、符合する所見である。

腎尿細管の変性は、低曝露群、中曝露群、高曝露群で、それぞれ、0%、5%、16%であった。このような、明瞭な用量反応関係ですら、「他の影響であり、フッ素は無関係」と述べている。極めて、恣意的なデータ解釈であり他の部分(脱落の理由等)の信頼性まで、疑わしめるほどである。

(5) 総合的に見て

このように、発癌性に関する動物実験の結果、遺伝毒性が示されていることなどの結果ともあわせて考えれば、NTP報告とProcter and Gamble社の調査結果をあわせて見ても、フッ素添加と骨肉腫の発生との関連があると見るのが順当である。

しかも、このような癌の発生が、人の日常でも摂取しうる量の、たかだか2~4倍程度(体表面積換算量)で生じている点は特に重要である。

また、それよりも多い量(数倍~10倍程度)では明らかな死亡の増加を認めている点も重要である。

実際、アメリカでは、EPA(Environmental Protection Agency)では、フッ素を発癌物質として認定する動きがあったとされ、EPAの科学者は、フッ素の水道への添加には反対の立場を表明しているほどである。

次に述べるCohn(1992)19)らも、上記のようなデータと動物実験などからフッ素添加と骨肉腫の発生との関連を指摘しているが、その論文の主張は十分に説得力がある。

なお、骨肉腫ではないが、雄ラットでは門歯形成不全の頻度、門歯エナメル芽細胞の変性の増加が25ppm(フッ素として11ppm)から認められ、顕著な用量反応関係があり、最大無影響量が決定されていない。雌ラットでも雄ほど顕著ではないが同様の傾向を認めている。

〔2〕フッ素と癌発生に関する疫学調査

(1) Ad Hoc 報告 3) 中の Hoover 報告 (1990) 4, 5) 以前の研究および、レビュー報告

最も初期に疫学調査によってフッ素と発癌の関係を指摘したのは、Yiamouyiannis らによる 1975 年の報告とされている 3)。この報告は Yiamouyiannis 自身も指摘しているように、種々の統計学的問題点があり、批判されている〔註〕。

註：統計学的手法の問題点はあったが、その後の多くの疫学調査や動物試験による確認の発端となったという意味で重要であったと考えられる。その後、遺伝子毒性については、ほぼ確実視されるようになってきており、動物試験でも癌との関連が認められており、重要な問題提起であったと考えられよう。

その後、Yiamouyiannis らが調査対象としたアメリカの 20 都市（水道水をフッ素化している人口の多い順に 10 都市と、フッ素化していない人口の大きい順に 10 都市）と同じ地域を対象として、他の 3 つのグループによる疫学調査（対象地域は同じでも、調査年が異なったり、データ源が異なったりしているが）が実施され、いずれもフッ素と癌との関連は認められなかった（Ad Hoc 報告 3), NHS-CRD 報告 2) 〕。

しかし、これらの調査は、90～95%の利用可能なデータを除外すなどの調査方法に問題があると、Yiamouyiannis により批判されている（NHS-CRD 報告 2) 〕。

また、Ad Hoc 報告 3) によれば、イギリスの The British Working Party on the Fluoridation of Water and Cancer (Knox, 1985: 水道水フッ素化と癌に関する作業委員会) や、国際癌研究委員会(the International Research on Cancer:IARC) の学術論文計画(the Monographs Program)により招集された疫学者による国際的検討パネル (IARC, 1982) が最も詳細な検討を加えており、さらに、アメリカ科学学士院(U.S. National Academy of Science :NAS) の飲料水委員会の小委員会でも疫学の分野における文献的レビューを実施しているという。

そして、それらのレビューでは、これまでの利用出来る限りのデータでは、自然のフッ素あるいはフッ素添加した飲料水と人の癌との間には信頼できる証拠は全く存在しなかった(IARC, 1982, Knox, 1985)とされている、と述べている。

Hoover (1990) 4, 5) 以前の研究で、部分的にしるフッ素化と癌罹患率の間に有意な関連を認めているのは、Lynch(1984 年) の調査が唯一である（Ad Hoc 報告では 1984 年、NHS-CRD 報告では、1985 年に公表されたとされており一致していない。いずれも一般の医学雑誌に公表されたものではないため、その原文を入手できず、同一のものかどうか不明である）。

Ad Hoc 報告にはデータは示さずサマリーのみが紹介されている。また NHS-CRD 報告では、かなり詳細なデータが紹介されているが、基本的な調査の方法が意味不明であり解釈できない。そこで、主に Ad Hoc 報告の記載に基づいて紹介しておくにとどめる。

約 140 万人の人口をカバーするアイオワ州の 158 の市町村について、1969 年から 1981

年までの癌罹患（全部位および、主要な臓器別の癌罹患率）と、フッ素の状態（フッ素化からの年数）との関連を、8種類の社会的な要因について調整して求めて比較している。その結果、多変量解析でフッ素化地域に癌発生率が高かったがフッ素化年数が少ない方が高かったため、Lynch 自身、このデータはフッ素化と癌の関連を示すものではないと結論していると、Ad Hoc 報告では引用して報告している。

具体的なデータは不明であるが、多変量解析でフッ素化地域に癌発生率が高かったにもかかわらず、単にフッ素化からの年数が少ない方が癌の発生率が大きかったという点だけで、関連を否定してよいとは言えない。この点は、以下の Hoover 報告においても出てくる考え方であるが、その問題点は十分に検討しなければならない。

（2）Ad Hoc 報告（1991 年）中の Hoover ら（NCI）による報告（1990）

1）Hoover 報告（1991 年）の方法

Hoover らは、国立癌研究所（NCI）の仕事として 20 年間における癌死亡率と癌罹患率のデータを分析し、水道水へのフッ素添加との間には何ら変化を認めないとの結果を 1976 年に報告している。

NTP により骨肉腫の増加の可能性を示す新たな動物実験データが公表されたため、あらためて全国規模での疫学調査を実施したものである（4, 5）。その方法は、

1. SEER Program (Surveillance and Epidemiology and End Result Program) という、一種の地域癌登録システムの罹患データを分析したものと
2. 過去 35 年間（1950～1985 年）の全国死亡率データをもとにした分析の 2 種類である。

Hoover 報告は、主に地域癌登録システムを利用した方法により解析を加えている。

1. SEER Program（地域癌登録システム）を利用した方法について

SEER は 1973 年に始められた。9 つの地域癌登録からなり、全国人口の約 10%（2500 万人以上）をカバーしている。全国の死亡データでは組織型は分からないし、とくに骨は他部位の癌の好発転移部位であるために、骨癌には誤分類が生じやすい。しかし、罹患データは組織型が判明しているため、特に重要とされる。1973～1987 年の SEER のデータが NCI の 1990 年の調査では詳細に分析され、Ad Hoc 報告の中で報告された。

ある郡(county)における水道水のフッ素化地域が 10%未満から、3 年以内に 3 分の 2 超に増加した場合にフッ素の暴露があったと見なした。一方、1985 年までの間に、水道水のフッ素化地域が 10%を超えれば自然の水道水のフッ素レベルが 0.3 ppm 超でなければ、対照の郡 (county) と見なした。この結果、死亡率の分析には 1980 年の人口で、約 4000 万人（アメリカ国民の 22%に相当する）を擁する 131 のフッ素化郡と、約 3000 万人（同 13%）を擁する 195 の非フッ素化郡が用いられることになった。

ただし、罹患率の比較の際には、水道水のフッ素化地域が 10%未満から 3 年以

内に 60%を超えるようになればフッ素化された郡とした。非フッ素化地域としては、フッ素化地域が全期間を通じて 10%未満であることを条件とし、自然のフッ素レベルは問わなかった。Hoover らは、その理由として、時系列的推移による方法を解析方法として採用したので、開始時のフッ素レベルは問題ない、としている。しかし、開始時のフッ素レベルが高い場合には、フッ素化の有無の差は当然ながら出にくくなる。この点に対する配慮が足りない方法というべきであろう。

上記のフッ素化地域と非フッ素化地域の基準に該当しない郡は、解析から除いた。そして、9つの地域癌登録のうち、解析のために必要なフッ素曝露の地域差がなかった7つの癌登録は解析から除外した。結局アイオワ州（リンチ報告と同じ州）とシアトルの都市地域の2カ所が、フッ素化と非フッ素化地域を含んでいた。アイオワ州は、11のフッ素化地域と、14の非フッ素化地域、シアトルは、1つのフッ素化地域〔註5-2〕と7つの非フッ素化地域を含んでいた。また、シアトルは癌登録の開始の関係から1974年からのデータのみであり、1973年の罹患のデータはない。これらは、白人のみに限って集計をしている。

フッ素化地域のフッ素化後の期間により、癌の危険度の変化を見ることに重点をおいて解析し、フッ素化地域と非フッ素化地域は、ベースラインを知る目的でのみ比較した〔註5-3〕。フッ素化した地域(County)において観察した罹患(死亡)を、年齢性、時期および地域別に、非フッ素化地域(County)における罹患(死亡)と比較した。これらをフッ素化後の年数で5年毎に区切って集積し、期待度数に対する観察度数(O/E比)を計算した。対応する相対危険(RR)や95%信頼区間(CI)、フッ素化後の年数とRRとのトレンド分析には、ポアソン回帰分析を用いた。ポアソン分析のため、データは郡毎に、年(1973-77, 78-82, 83-87)、年齢(0-4, 5-9, ---85以上)、性、フッ素化後の期間(0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20以上)で分類した。各期間の平均期間を、トレンドテストの期間の値として用いた。

註5-1：シアトルのフッ素化地域が1つである点に関して

これら対象となった地域の人口やその性年齢構成は明らかにされていないこと自体問題である。提供されているデータから推計するかぎり、シアトルのフッ素化地域は1カ所だが、毎年9000人程度の癌死亡(全部位)から推測するかぎり、その人口規模は、アイオワ州の11のフッ素化地域の人口に匹敵する(ほぼ300~400万人程度)。

しかし、シアトルの1カ所のフッ素化地域が合計の人口規模ではアイオワ州の11地域の合計に匹敵するとはいっても、やはり1カ所であるということから、その地域に未知の大きな偏りがある場合には、その影響を受けることになり、疫学的な調査としては、質的な弱点と言えよう。

したがって、アイオワ州の調査の方が信頼できるかもしれない。

註5-2：生態学的疫学調査の方法について

通常、この種の病因を検討するための生態学的な疫学調査では、まず非曝露地域の性、年齢、その他の必要と思われる要因別の癌罹患数(死亡数)をもとに、

曝露地域の期待罹患数(死亡数)(E)を求め、これに対する曝露地域で観察された癌罹患数(死亡数)(O)の比(O/E比)を求める。そして、O/E比の95%信頼区間の下限が1を超える場合に、統計学的に意味があると考えられる。

そして、まずは大きい項目である全部位の癌、ついで問題と思われる部位別の癌について、曝露の有無との関連を見るものである。全癌あるいは部位別の癌で特定の化学物質の曝露と関連が認められた場合に、はじめて用量-反応関係を見る。用量-反応関係はふつう、期間ではなく、化学物質の曝露量をとる。したがって、フッ素についていえば、水道水のフッ素濃度で、非フッ素添加地域(でしかも、実際の濃度が0.2あるいは0.3 ppm未満の地域)、フッ素添加により0.7~1.0 ppmの地域と1.0 ppm超の地域の2用量というような、曝露量のとり方をすべきである。

化学物質への曝露による癌に関していえば、感受性の高い人でのみ発癌が見られることも多いため、比較的短期間に発癌する場合、その期間が過ぎれば、あとは感受性の低い人のみが残される。このために曝露期間が増えても、癌罹患率は上昇しないことがあるからである。特に癌のプロモーターの場合は、曝露期間が関係しないとされる。

その意味で、Hooverらのこの分析方法は、基本的に問題をかかえているといえる。

このような点に関して注意しながら、報告書そのもの、あるいはこの報告書を検討している様々な報告(NHS-CRD報告も含む)を検討する必要がある。

2) Hoover 報告の結果

本来は、先述したように、この種の調査をする場合には、全部位の癌、ついで問題と思われる部位別の癌について、曝露の有無との関連を見るものである。しかしながら、Hoover報告自体、変則的な検討を加えており、結論部分には、問題であったことは骨肉腫のみであったような書き方になっている。そのために、ここでの検討も、骨肉腫から進めることにした。

1. 骨肉腫および全骨関節癌について

Hooverらは、表5-1のようなデータを最初の報告4)で示した。このデータでは、フッ素化後の経過期間別のフッ素の影響に関しては解析できる。しかし、骨癌、とくに骨肉腫が、20歳までの若年男性でとくに発生しやすい。この点を考慮すれば、年齢別の解析をすべきであるが、実施しなかった。

これに対して、Ad Hoc委員会では、年齢を考慮した解析を求めた。その求めに応じて報告したのが、追加報告である(appendix F)5)。

この追加報告5)では、年齢別(20歳未満、20~39歳、40~79歳、全年齢)、フッ素化有無別、調査期間別(前半1973~80年、後半1981~87年)に全米の1970年の人口構成に基づいた年齢調整罹患率(人口10万人対)のリストを作成し、年齢別に解析を実施した。

このような疫学調査で問題にしなければならないことは、まず、フッ素添加の有無による影響である。したがって、フッ素化していない地域とフッ素化した地域をまず比較すべきである。その後、フッ素化の期間に応じた用量反応関係があるかどうかについて検討を加えるべきである。

しかし、この追加報告でも、単に、前半期から後半期への増加率(%)を比較しているに過ぎず、フッ素添加の有無による影響についての解析を実施していない。

ただし、前半期から後半期への増加率(%)を比較した解析でも、20歳未満の男性は、非フッ素化地域では全骨関節癌のこの間の罹患率が5%減であるのに、フッ素化地域では39%増であった。また同様に20歳未満の男性は、非フッ素化地域では全骨関節癌がこの間罹患率が40%増であったが、フッ素化地域では69%増となっていたので、20歳未満の男性では骨肉腫、あるいは全骨関節癌の罹患率の増加がみとめられ、とくにそれがフッ素化地域では著しい可能性を示している。

Hooverらの報告(4,5)では実施していないため、Hooverらの追加報告のデータを用いて、非フッ素化地域の罹患率に対するフッ素化地域の罹患率を、年齢別、期間別に求めて表5-2に示し、図5-1にグラフとして示した。

また、この年齢別、時期別の非フッ素化地域の罹患率に対するフッ素化地域の罹患率比(フッ素化の有無による罹患しやすさ)が、前半(1973-80年)から後半(1981-87年)にかけてどう変化したかを、表5-3と図5-2に示した(前半に対する後半の比を経年比として示した)。

表5-2および表5-3、図5-1および図5-2を参照しながら、検討を加えると、以下のような特徴をうかがうことができる。

表 5-1 骨肉腫の期待罹患率に対するフッ素化地域における
観察罹患率の比(a)と観察例数()内

性	フッ素化の期間(年)				
	< 5	5 ~ 9	10 ~ 14	15 ~ 19	20 ~
合計(b)	1.8 (9)	0.8(11)	0.9(20)	1.1(20)	0.9(31)
男性	2.6 (6)	0.8 (6)	0.9(14)	0.8 (9)	1.2(19)
女性	1.2 (3)	0.8 (5)	1.0 (6)	1.4(11)	0.7(12)

(a)非フッ素化地域の罹患率(1.0)に対し、年齢、歴年、地域で調整して求めたフッ素化地域の相対的罹患率(O/E比)

(b)これは、性についても調整済み

非フッ素化地域に対するフッ素化地域の罹患率の比(F/NF)は、20歳未満の男性は、骨肉腫では前半からすでに1.3倍であり、後半には1.6倍に上昇していた。20~39歳でも

前半は 0.72 倍であったが（このデータのみが他と極端に異なる）、後半では 1.7 倍であった。全年齢でも後半は 1.5 倍であり、若い男性でフッ素化地域の方が骨肉腫に罹患しやすいことが指摘できる。また、単に若い年齢だけでなく、他の年齢においても、フッ素化地域の方が非フッ素地域よりも罹患しやすい傾向があることが伺える。

さらに、時期別に見て、1973～80 年の前半から、1981～87 年の後半にかけて、どの年齢でも非フッ素化地域に対するフッ素化地域の罹患率比（F/NF）が増加しており、もともと高い罹患率比（F/NF）を示した 20 歳未満でも 1.2 倍となっている。したがって、さらに全年齢でも、罹患率比（F/NF）は前半より後半の方が 1.3 倍と増加している。

確かに 40 歳から 79 歳においてはフッ素化の影響は少ないことが明らかであるが、他の年齢層においては決して、全く影響を受けないわけではないことが伺える。

表 5-2 全骨関節癌、骨肉腫の非フッ素化地域の罹患率に対する
フッ素化地域の罹患率の比（期間別、年齢階級別）

年齢 期間* _a	< 20		20 ~ 39		40 ~ 79		全年齢	
	前半	後半	前半	後半	前半	後半	前半	後半
全骨関節癌（男女）	0.96	1.23	0.92	1.10	0.88	0.90	0.93	1.07
全骨関節癌（男）	1.37	1.96	0.92	1.23	0.91	0.97	1.04	1.35
骨肉腫（男）	1.30	1.57	0.72* _b	1.67	1.28	1.36	1.14	1.47

*_a: 前半：1973 年～1980 年 後半：1981 年～1987 年

*_b: この値のみが、他と非常に異なる

統計学的に有意かどうかは不明であるが、罹患率比が 1.3 以上の数値

表 5-3 全骨関節癌、骨肉腫の非フッ素化地域の罹患率に
対するフッ素化地域の罹患率比（F/NF）の
経年比（後半 / 前半*_a）（年齢階級別）

	年齢 < 20	20 ~ 39	40 ~ 79	全年齢
全骨関節癌（男女）	1.27	1.20	1.03	1.15
全骨関節癌（男）	1.43	1.33	1.06	1.30
骨肉腫（男）	1.21	2.30* _b	1.07	1.29

*_a: 前半：1973 年～1980 年、後半：1981 年～1987 年

*_b: この値のみが、他と非常に異なる

図 5-1

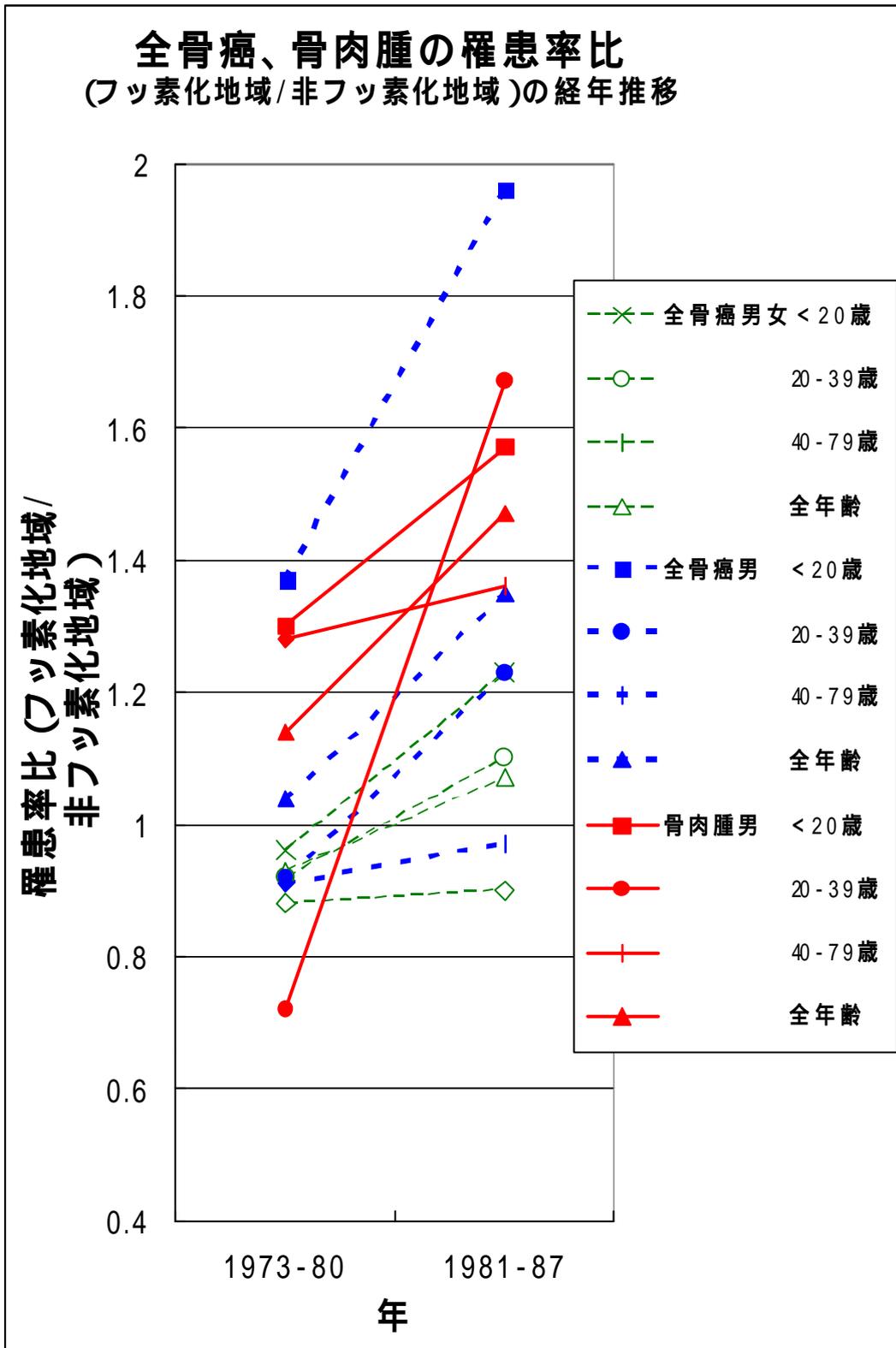
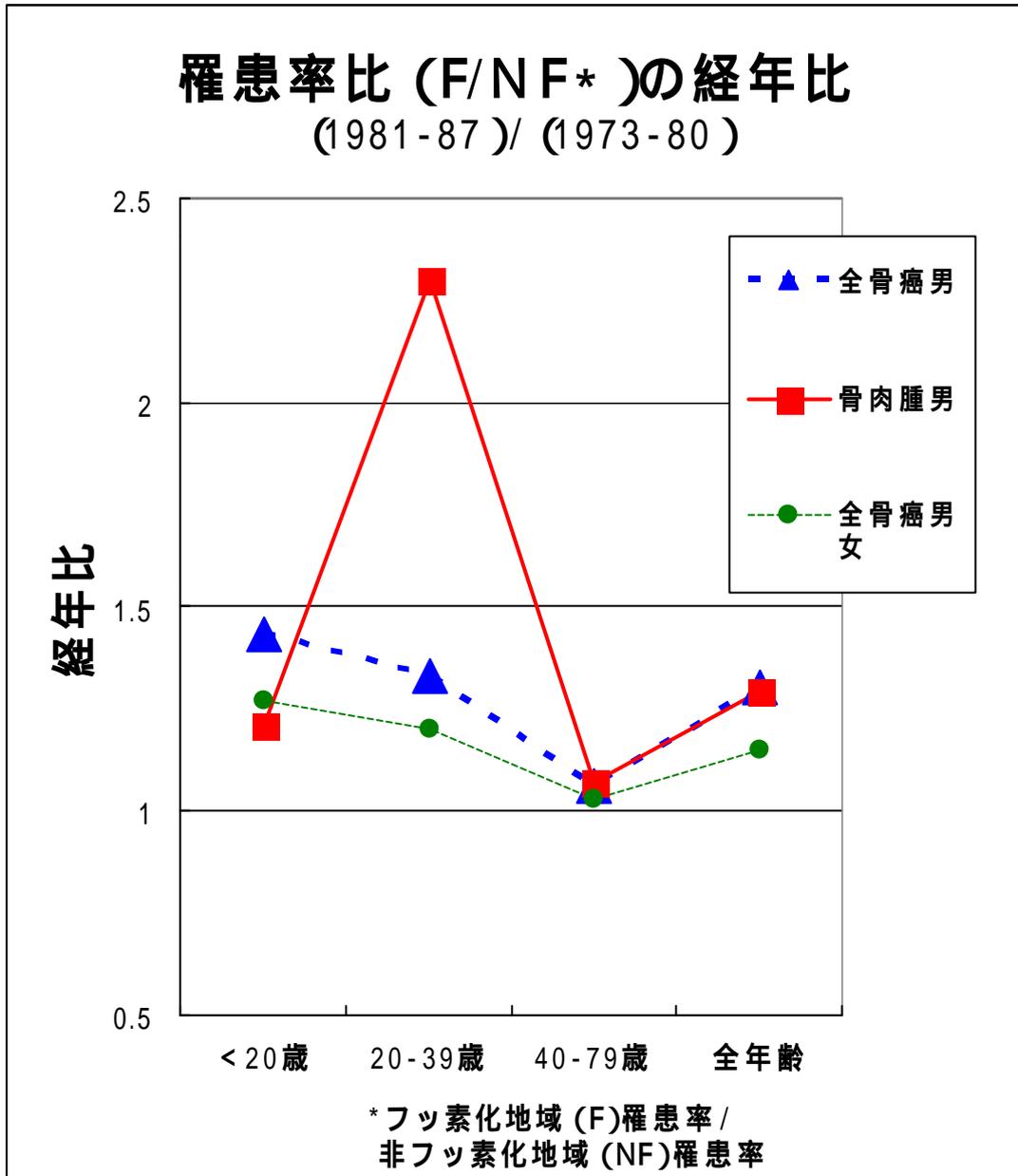


図 5 - 2



2. 口腔・咽頭癌について

表 5-4 は、非フッ素化地域の口腔咽頭癌の罹患数をもとに、年齢、歴年等で調整して求めたフッ素化地域の期待罹患数に対する、フッ素化地域の観察された罹患数の比(O/E 比)と、その観察罹患数である(その数字が()内に示されている)。表 5-5 は、また別の方法(ポアソン回帰モデルにより罹患リスク比を年齢、歴年等で調整して求めたもの)で求めた罹患リスク比とその 95%信頼区間である。調整方法が異なるために、微妙にその数字が異なっているが、おおむね一致している。

表 5-4 口腔咽頭癌の期待罹患率に対するフッ素化地域における
観察罹患率の比(a) と観察例数 ()内

性	フッ素化の期間(年)				
	< 5	5 ~ 9	10 ~ 14	15 ~ 19	20 ~
アイオワ州合計(b)	1.2(31)	1.4(11)	1.7(116)	1.6(210)	1.6(848)
男性	0.8(15)	1.6(25)	1.5 (77)	1.6(135)	1.6(555)
女性	2.3(16)	1.2(13)	2.0 (39)	1.7 (75)	1.6(293)
シアトル 合計(b)	1.0(81)	1.2(500)	1.7(577)	0.8(292)	----
男性	1.0(50)	1.3(296)	1.5(360)	0.9(184)	----
女性	1.1(31)	1.1(204)	2.0(217)	0.7(108)	----

(a)非フッ素化地域の罹患率 (1.0)に対し、年齢、歴年、地域で調整して求めた
フッ素化地域の相対的罹患率 (O/E 比)

(b)これは、性についても調整済み

表 5-5 において認められているように、口腔咽頭癌については、アイオワ州では性別、フッ素化からの期間別に分けた 15 項目中 12 項目で有意に、非フッ素化地域に対するフッ素化地域のリスク比が高かった。しかも、後述する腎癌腎盂癌や大腸直腸癌などが、せいぜいリスク比 1.1 ~ 1.2 程度であるのに、口腔咽頭癌のリスク比は 1.5~2.0 と高い。

またシアトルでも、12 項目中 5 項目で有意にリスク比が高かった。したがって、合計 27 項目中 17 項目と半数以上で有意にリスク比が高いということになる。フッ素化の期間とリスク比の間に、用量 - 反応関係が認められないという点は、非フッ素化地域に対してフッ素化地域のリスクがこれだけの項目で高いという事実を打ち消すほどの理由とは全く考えられない。

ところが、Hoover らの解釈では、これらの有意に高いリスク比についてはほとんどふれず、経過年数の少ないところでは有意でないこと、有意なトレンドは逆の関連であった点などを述べているだけである。

このような解釈は、事実を全く見ようとしていないと言える。さらに、このような明瞭で強固な関連を、NHS-CRD では全く見ていないことも、解釈に苦しむものである。

表 5-5 2つの SEER 癌登録地域における、口腔咽頭癌の罹患率のポアソン回帰モデルから求めたリスク比(* a)とその95%信頼区間(フッ素化の期間別、性別)

	性	フッ素化の期間(年)				
		< 5	5 ~ 9	10 ~ 14	15 ~ 19	20 ~
アイオワ州計	計	1.2 (0.8-1.8)	1.6 (1.1-2.3)	1.5 (1.2-1.9)	1.6 (1.7-2.1)	1.6 (1.4-1.9)
	男	0.8 (0.5-1.4)	1.6 (1.1-2.4)	1.5 (1.1-2.4)	1.6 (1.3-2.0)	1.6 (1.4-1.9)
	女	2.2 (1.3-3.8)	1.6 (0.9-2.3)	1.6 (1.1-2.3)	2.0 (1.4-2.8)	1.6 (1.2-2.0)
シアトル	計	1.0 (0.8-1.3)	1.2 (1.1-1.4)	1.2 (1.1-1.3)	0.9 (0.8-1.0)	----
	男	1.0 (0.6-1.4)	1.2 (1.0-1.4)	1.3 (1.1-1.5)	0.9 (0.7-1.1)	----
	女	0.9 (0.6-1.4)	1.2 (1.0-1.4)	1.1 (0.9-1.3)	0.8 (0.7-1.1)	----

(a) 同地域の非フッ素化地域の危険度を 1.0 とし、これに対する、年齢、歴年、および、男女合計では性も調整した相対リスク
 : 非フッ素化地域に対するフッ素化地域のリスク比が統計学的に有意

3. 腎癌腎盂癌

Hoover らの解釈では、腎癌腎盂癌との関連で、唯一の有意なトレンドを示したのは、シアトルの男女合計の $p=0.04$ であった。しかし、そのリスク比は最大が 10-14 年と 15-19 年の 1.0 である。他はそれよりも低い。このような低い値でトレンドが有意であったとしても意味はない。

むしろ、それよりも、フッ素化後 20 年以上で、リスク比が男性 1.2 (95%信頼区間 1.0-1.4)、女性 1.2 (95%信頼区間 1.0-1.5)、男女合計で 1.2(95%信頼区間 1.1-1.3)と ずれも有意に大きかったことの方が重要である。それ以下ではリスク比に有意の差は認められていないし、トレンドでは有意ではないが、フッ素の大部分を排泄する臓器である腎臓は、長期間曝露されることにより、標的臓器となりうる可能性は十分に考えられるからである。

したがって、この場合の、20 年以上群でのみリスク比の有意な増加が認められたことは意味があると考えべきである。

4. 大腸直腸癌

大腸直腸癌との関連では、Hoover らの解釈は、シアトルでのトレンド分析が有意でなかったから恒常的な傾向と言えないとして、関連を否定している。

しかし、アイオワ州では、フッ素化 20 年以上で、リスク比が男性 1.1 倍 (95%信頼区間 1.12-1.27)、男女合計 1.13(95%信頼区間 1.08-1.18)、15-19 年群の男性でリスク比 1.15(95%信頼区間 1.05-1.27)と、有意にリスク比が大きかった。シアトルでは、15-19 年群で 1.06(95%信頼区間 1.00-1.12)と有意に高いリスク比を認めている。それ以下ではリスク比に有意の差は認めていないが、アイオワではフッ素化の経過年数を用量とし、リスク比を反応とした場合に有意 (男女合計でも、男性でも $p < 0.001$) の用量 - 反応関係を認めているので、ほぼ確実に関連があると見るべきであろう。

表 5-7 は、大腸直腸癌の非フッ素化地域の罹患数を基準にした期待罹患数(E) に対するフッ素化地域の観察罹患数(O) の比(O/E 比) をフッ素化後の経過年数および、性別に求めたものである。この表には、通常示すべき 95%信頼区間が示されていない。これほど統計学的手法を駆使している論文において、95%信頼区間が示されていないのは理解困難なことである。

大腸直腸癌の発生数は多い。したがって、表 5-6 で示されているオッズ比は 1 をわずかに超える程度で小さいが、O/E 比の 95%信頼区間の下限が 1 以上になる可能性は高い (95%信頼区間が有意となる可能性のある数値には 印を付けた)。

表 5-6 2つの SEER 癌登録地域における、大腸直腸癌の罹患率のポアソン回帰モデルから求めたリスク比(* a) とその 95%信頼区間(フッ素化の期間別、性別)

	性	フッ素化の期間(年)					トレンド (P)
		< 5	5 ~ 9	10 ~ 14	15 ~ 19	20 ~	
アイオワ州計	計	0.91 (0.80-1.03)	0.97 (0.86-1.10)	1.06 (0.98-1.14)	1.06 (0.99-1.13)	1.13 (1.08-1.18)	$p < 0.001$
	男	0.85 (0.70-1.03)	1.02 (0.86-1.22)	1.07 (0.96-1.20)	1.15 (1.05-1.27)	1.10 (1.12-1.27)	$p < 0.001$
シアトル	計	0.97 (0.88-1.07)	1.03 (0.98-1.08)	1.00 (0.95-1.04)	1.06 (1.00-1.12)		$p = 0.32$

*a: 同地域の非フッ素化地域の危険度を 1.0 とし、これに対する年齢、歴年、および男女合計では性も調整した相対リスク
 : 非フッ素化地域に対するフッ素化地域のリスク比が統計学的に有意
 フッ素化期間の長さとしリスク比の増加との間に有意の関連あり

表 5-7 2つの SEER 癌登録地域における、大腸直腸癌の非フッ素化地域の罹患数を基準にした期待罹患数(E) に対するフッ素化地域の観察罹患数(O) の比(O/E 比) (フッ素化の期間別、性別)

	フッ素化の期間(年)				
	性 < 5 (0)	5 ~ 9 (0)	10 ~ 14 (0)	15 ~ 19 (0)	20 ~ (0)
アイオワ州計	0.93(277)	0.95(315)	1.10(958)	1.06(1588)	1.11(7049)
男	0.90(115)	0.99(143)	1.14(429)	1.15 (748)	1.18(3274)
女	0.85(162)	0.92(172)	1.07(529)	0.98 (840)	1.06(3775)
シアトル 計	0.88(508)	1.03(2819)	1.03(3062)	1.03(2123)	
男	1.00(260)	1.12(1384)	1.02(1483)	1.06(1108)	
女	0.78(248)	0.96(1435)	1.04(1579)	1.01(1015)	

: 表 5-6 で有意であった部分

: 95%信頼区間は示されていないが、観察数から推定して有意となる可能性の高い数

5. 非ホジキン悪性リンパ腫

非ホジキン悪性リンパ腫は、シアトルの調査で、10~14年(男女合計、男、女とも)および15~19年(男女合計、男、女とも)で、いずれもリスク比が1.1~1.2(95%信頼区間1.0-1.2(1.4)から1.1~1.4(1.5))と有意に高かった。また、トレンド分析でも男女合計が有意(p=0.01)であった(男性はp=0.07, 女性はp=0.09)。リスク比の有意な増加が認められたことは、マウスのメスで、悪性リンパ腫が、100ppm群以上で多かったことと合わせて考慮した場合、重要な意味があると考えられるべきであろう。

6. 肺および気管支癌

表 5-8 は、2つの SEER 癌登録地域における、肺気管支癌の非フッ素化地域の罹患数を基準にした期待罹患数(E) に対するフッ素化地域の観察罹患数(O) の比(O/E 比)をフッ素化の期間別、性別で求めた Hoover 報告の表を転載したものである。

これらのデータには、95%信頼区間は示されていないが、アイオワ州の肺気管支癌は、これらの観察数からして、全項目が有意となる可能性の高い数である。シアトルについても、5年未満の男性および男女合計で有意となる可能性が高いと思われる。

表 5-8 2つの SEER 癌登録地域における、肺気管支癌の非フッ素化地域の罹患数を基準にした期待罹患数(E) に対するフッ素化地域の観察罹患数(O) の比(O/E 比) (フッ素化の期間別、性別)

	性	フッ素化の期間(年)				
		< 5 (O)	5 ~ 9 (O)	10 ~ 14 (O)	15 ~ 19 (O)	20 ~ (O)
アイオワ州計		1.26(244)	1.45(314)	1.32(836)	1.54(1490)	1.46(6680)
	男	1.17(188)	1.27(216)	1.24(622)	1.47(1156)	1.36(4778)
	女	1.71(56)	2.14(98)	1.64(214)	1.84 (334)	1.77(1902)
シアトル	計	1.20(528)	1.00(2001)	1.03(3383)	0.97(2300)	
	男	1.26(395)	0.98(1982)	1.02(2099)	0.92(1348)	
	女	1.06(133)	1.06(919)	1.04(1284)	1.04(952)	

95%信頼区間は示されていないが、観察数から推定して有意となる可能性の高い数

7. 全部位の癌

全部位の癌のこれらのデータにも 95 %信頼区間は示されていない。アイオワ州の 10 年以上の全項目、5 ~9 年の女性に関しては、観察数からして有意となる可能性の高い数と思われる。シアトルについても、5 年未満の男性および男女合計、5 ~9 年の全て、10 ~14 年の女性で有意となる可能性が高いと思われる。

表 5-9 2つの SEER 癌登録地域における、全部位癌の非フッ素化地域の罹患数を基準にした期待罹患数(E) に対するフッ素化地域の観察罹患数(O) の比(O/E 比) (フッ素化の期間別、性別)

	性	フッ素化の期間(年)				
		< 5 (O)	5 ~ 9 (O)	10 ~ 14 (O)	15 ~ 19 (O)	20 ~ (O)
アイオワ計		1.00(1799)	1.00(2100)	1.08(5869)	1.11(9933)	1.13(43592)
	男	0.98(873)	0.98(1033)	1.09(2891)	1.13(4916)	1.15(21549)
	女	1.02(926)	1.06(1067)	1.08(2973)	1.09(5017)	1.12(22043)
シアトル計		1.05(3580)	1.06(20318)	1.01(22434)	1.04(15885)	
	男	1.07(1858)	1.04(9865)	0.98(10905)	1.04(7933)	
	女	1.03(2022)	1.07(10453)	1.05(11529)	1.05(7952)	

95%信頼区間は示されていないが、観察数から推定して有意となる可能性の高い数

しかも、これら非フッ素化地域は自然のフッ素の状態は問われておらず高い地域も含まれている。フッ素化地域を10%未満含む場合でも非フッ素化地域に分類されている。一方、フッ素化地域もたかだか60%以上の地域がフッ素化されていることが条件である。十分高い率でのフッ素化地域ではない。

したがって、完全なフッ素化地域と完全な非フッ素化地域を比較した場合には、さらにこれ以上のリスク比が示される可能性があり、フッ素と癌罹患の関連がより強固に示される可能性があると考えておくべきである。

(3) Cohn (1992年)の報告

Cohn (1992年)の報告は、「小児のう歯を効果的に予防するため、フッ素が公衆衛生的に重要な利益があることはよく知られている。」という文章で始まる、アメリカニュージャージー州の環境保護・エネルギー局、および公衆衛生局が合同で作成した報告書である。

以下に、Cohn 報告から引用する。

公衆衛生サービスでは0.7 ~ 1.2 ppm のフッ素濃度にするのがう歯の防止には最もよい濃度であるとしている。

アメリカの環境保護・エネルギー局は水道水へのフッ素添加濃度として、2 ppm までは許可しているし、自然に生じる場合には4 ppm まで承認している。水道水の他に食物やビタミン類、はみがき粉中のフッ素を飲み込むなどである。

最近のアメリカの郡 (County) レベルの調査において、骨肉腫の頻度とフッ素との関連が認められた (Hoover ら 1991)。しかし、フッ素添加の期間との直線的な関連が認められないとして、著者らによってその意味付けは疑問であるとされた。

Hoover らの調査の追跡調査として、小規模であるが市町村単位 (municipal level) の水道水フッ素濃度と市町村住人の骨肉腫例 (診断時点) との関連について、同様の調査を開始した。個々人の居住歴、平均水摂取量、歯科用剤の使用、他の発がん物質への曝露、がんの家族歴などについては、いずれもインタビューはしていないので、不明である。さらに、合計の症例数が少ない。したがって、ここで観察されたデータの解釈は、次の理由から慎重でなければならない。

1. 曝露の誤分類がありうるので、過小評価や過大評価がありうる。
2. 骨肉腫の原因の可能性として、未知の交絡因子がありうるためのバイアスを生じうるので、やはり、過小評価や過大評価がありうる。
3. 観察された関連は偶然のものによるかもしれない。

1979年から1987年までにおける骨肉腫の発生率を、生態学的疫学的手法を用いて、ニュージャージー州中央部にある7つの地域 (County) における水道水へのフッ素添加の状況と比較した。フッ素を添加した地域においては、20歳未満の男性中12症例が診断されたが、フッ素を添加していない地域においては、8症例

であった。フッ素非添加地域に対する添加地域の罹患率比 (The rate ratio of incidence)は 3.4 (95%信頼区間 = 95%CI:1.8, 6.0)であった。フッ素添加地域の市町村で発生した 12 症例はすべて、フッ素添加率が最も高度であった 3 つの地域に限られていた。この 3 つの地域内での罹患率をフッ素添加地域の罹患率として、非添加地域の罹患率との罹患率比を求めると、5.1 (95%CI:2.7, 9.0)であった。10 歳から 19 歳に限って、この 3 地域を比較すると、罹患率比は 6.9(95%CI:3.3, 13) であった。他の年齢/性ではフッ素添加との有意な関連は認められなかった。

この調査研究において発生した症例数は少なく、調査デザインも種々の制約があるため、この分析結果が、フッ素添加と骨肉腫との因果関係を意味するわけではない。公衆衛生的な観点からいえば、水道水にフッ素添加を中止すべきとの勧告をするほどに十分なデータとは言えない。しかしながら、フッ素の総摂取量と骨肉腫との関連について調査することが重要であるとの主張は少なくとも支持しているデータである。さらには、歯科医は、子供がフッ素添加地域の住人である場合への、フッ素の追加使用に関して、適切なアドバイスをする必要があるということをお勧めする〔註：フッ素使用が過剰にならないように、それ以上には使用しないようにとの適切なアドバイスをすべきであるということ〕。

ここで、フッ素添加地域とは、少なくとも 1970 年代のはじめから 1987 年までの間に 85%以上の住人にフッ素添加が行われている場合に、その市町村はフッ素添加地域とみなされた (15%以上の住人が私的な井戸で水を供給されているような場合には、フッ素添加地域とは見なさず、調査対象から除外されている)。

また、フッ素添加をした水道水を供給されている住人が 10 %未満の場合には、フッ素非添加地域と見なされている。混合地域は、解析から除外された。また、フッ素添加の単施設も除外された。

考察の部分で、Cohn 報告では、以下のように触れている。

最近のエビデンスとして、高濃度のフッ素 (79ppm すなわち 3.9mg/kg)が雄のラットにおいて骨肉腫の頻度をわずかに有意に増加させたとの研究が報告されている (NTP 1990)。11ppm では骨肉腫は増加していなかった。

このデータは科学諮問委員会のレビューでは妥当とされていない。その理由は、癌発生の過剰 (増加) がわずかに有意に過ぎないこと、食物中のフッ素レベルの問題があること、さらにはマウスでは認められていないことなどである。また、他のマウスやラットを使用した実験では発癌を認めていない。ただし、これらの研究については食物の条件や組織検索が不十分であるために、問題がある (発癌性評価委員会: 1990)。他のデータでは、フッ素は変異原性がなく、遺伝子毒でもないとされている。しかしながら、骨の成長期における発癌促進因子としての役割についてはまだ否定されていない。

もしも、思春期男性の急速に成長している骨が骨肉腫の発生の感受性が最も高

い(Glass Fraumeni: 1970) ならば、限られた時期にだけ(during a narrow window of susceptibility)、フッ素が発癌促進因子として働く可能性がある。ホルモンとの相互作用や急速な成長速度(intensity of the growth spurts)も影響因子となる可能性があるろう。フッ素は細胞に対しても、また種々の酵素に対して毒性があるため(Kaminsky ら 1990 および Public Health Service 1991 の総説参照)、骨の沈着時に骨芽細胞微細環境において腫瘍促進因子として発現する可能性はありうる。遺伝的な素因も関係しうる。

最近のアメリカ全土の郡(county)レベルの調査でも、骨肉腫の頻度(1973-1987年)とフッ素との関連が認められている(Hoover ら 1991)。フッ素添加地域において若い性で頻度が増加していた(1.43倍、95%信頼区間 1.16~1.76倍)が、フッ素添加の期間との直線的な関連が認められないので、生物学的な関連はないと結論された。個人個人の居住歴が得られていないので、このトレンド分析は診断を受けた住所にずっと住んでいたことを前提としている〔註：このために生物学的な関連がないと結論することも必ずしも妥当とは言えない〕。本研究で同様の分析をしたところ(未公表)、居住に関して同様の仮定をすれば、フッ素添加地域における例は、ずっとフッ素添加水道水に曝露されたと見なせる。

しかしながら、もしもフッ素が、骨の成長期間中に発癌開始因子(initiator)というよりは、発癌促進因子(promoter)として作用するのならば、曝露期間/潜伏期間の問題を考えることは適切とは言えない。

Hoover らは、60%以上の住人がフッ素添加水の供給を受けていたならばフッ素添加地域と考えた。それにひきかえ、本研究ではフッ素添加地域に分類するためには85%以上の住人がフッ素添加水の供給を受けていることを求めたので、曝露に関して誤分類する可能性はたぶんより少ないはずである。この非区別による誤分類は、観察される関連性をどちらかといえば弱める方向に働くものである(Brenner ら 1992)。

本研究も含めて生態学的研究は、毎日あるいは長期間居住した結果摂取する水の量に関する情報や食物から得るフッ素に関する情報を個々の人から得るわけではない。しかしながら、問題としている曝露要因が、癌促進因子である場合には、長期間居住しているかどうかに関する情報は重要ではないかもしれない。さらには、地理的な関係から、3つのフッ素添加地域では転居が3つの地域内に止まりやすいため、多くの家族がフッ素添加地域とフッ素非添加地域にそのまま止まりやすいということを示している。

(中略)

まとめると、個々人に対するインタビューでしか得られないような詳細な居住情報など個人的な情報をこの報告では収集していない探索的な調査であるため、この調査結果の解釈は慎重にする必要がある。公衆衛生的に総合的な配慮をした場合、この調査から得られた知見を、収集しうる科学的文献の知見を全て考慮に入れたとしても、水道水にフッ素添加を中止すべきとの勧告をするほどに十分なデータとは言えない。(しかしながら)この調査結果は、すべての供給源を含めた総フッ素摂取量の長期的な害について調査することが重要であることを示している。

フッ素は小児のう歯を効果的に予防するという公衆衛生的に重要な利点があることはよく知られている。公衆衛生事業では(1991年)0.7~1.2 ppmのフッ素添加を、う歯予防の至適濃度とした。しかしながら、歯科医は、子供がフッ素添加地域の住人であるかどうかを見分けて、フッ素追加使用に関して、適切なアドバイスをする必要があるということを勧告する〔註：フッ素使用が過剰にならないように、それ以上には使用しないようにとの適切なアドバイスをすべきであるということ〕。

この結論は、学術的および行政的な外部のレビューパネルのコメントとも一致する(添付資料参照)。

以上のように、この報告では、う歯予防の重要性を強調する結果、水道水へのフッ素添加の中止を勧告するほどではない、と遠慮がちにしか述べていない。しかし、少なくとも、骨肉腫との関連については相当確実性のあるものとして認識している。

Hooverらの報告(4,5)は、フッ素添加地域を60%以上の住人がフッ素添加水の供給を受けている場合としているため、むしろ骨肉腫との関連は控えめの可能性があった。添加地域と非添加地域の区分をより厳密にしたCohn報告(19)の方が、Hooverらの報告よりも、強い関連を認めた。さらには、動物実験で骨肉腫を再現され、その無影響量はたかだか、水道水へのフッ素添加の許容量とされている2 ppmの5.5倍程度、自然の許容フッ素濃度の3倍足らずであることなどを総合すれば、骨肉腫との関連については相当確実性のあるものとして認識する必要がある。

〔3〕NHS-CRD 報告の「癌」に関するまとめと、その問題点

(1) NHS-CRD 報告 2)の「癌」に関するまとめ

水道水のフッ素添加と癌との関連を調査したものを26編採用した。このうち18編は、極めて大きいバイアスを伴い、エビデンスの質も極めて低かった(レベルC)。水道水のフッ素添加と癌全体への影響については明瞭な関連はなんら認められなかった。これは、骨肉腫についてもまた、骨/関節の癌に関しても同様であった。甲状腺癌に関しては、2編だけが考察していたが、いずれも水道水のフッ素添加との関連は認められていない。

結局のところ、フッ素添加と骨肉腫、甲状腺癌、全癌との関連は何ら認められなかった。

以上がNHS-CRD報告の「癌」に関するまとめであるが、本文では、癌との関連を少し考慮している。とくに、骨腫瘍や骨肉腫については、以下のように述べられている。

「7編の研究、12件の分析結果が検討対象となった。この中で、水道水フッ素化と骨肉腫(発生率あるいは死亡率)との関連が逆方向(骨肉腫の発生が少ない)

を示していたのが7件、「関連がある」方向（骨肉腫の発生が多い）に向いていたのが3件、差がなかったのが2件であった。分散データが示されていた6件の研究のうち、1件（Cohn 1992）がフッ素化と男性の骨肉腫の増加との関連が統計学的に有意であることを示していた。しかしながら、この研究のエビデンスの質評価スコアは8点満点の2.5点と非常に低かった」

（2）NHS-CRD の問題点

NHS-CRD 報告2）の癌の項目に関しては、いくつか問題がある。

1）Hoover 報告の取り扱いについて

NHS-CRD 報告では骨肉腫をはじめ、部位別の癌との関連について詳細な分析と多くの重要な結果が示されている Hoover (1991) 4,5) による報告を、「採用基準には合致したが採用しなかった」としている。

その理由として、フッ素化後の年数が20～35年の時期の、骨関節癌死亡の相対危険が、フッ素化する直前の相対危険と差がないことをあげている。また、罹患率（骨関節癌の）に関しても、フッ素添加歴が20年以上の地域の相対危険の方が、フッ素添加歴5年未満の地域よりも低いこと（男女とも）を主要な理由としてあげている。そして、Hoover 報告のとおり、他の癌に関しては一貫した関連を示す証拠は得られなかったとしている。

しかし、この指摘は適切ではないと考える。

1. まず非曝露地域と曝露地域で罹患率（死亡率）の差の有無を検討すべき

そもそも、この種の疫学調査では、基本的に非フッ素化地域とフッ素化地域の罹患率に差があるか無いかを検証することが第一義的目的である。全体として差が有る場合には、後述するように、オッズ比（相対危険）が高いとか、量 - 反応関係がある場合にはより強固な関連が証明されるのであるが、それが証明できないからといって因果関係を否定する根拠とするわけにはいかない。

実際、口腔咽頭癌では、地域別、男女別、曝露期間別にわけた27項目中17項目で、非フッ素化地域に対するフッ素化地域のリスク比が有意に高率であった。全部位の癌では、95%信頼区間は示されていないためにその規模からの推測ではあるが、27項目中17項目で有意となると思われた。

その他にも骨肉腫や全骨関節癌、大腸直腸癌などで非フッ素化地域に対するフッ素化地域のリスク比は有意に高く、肺気管支癌についても、アイオワ州ではすべての項目に関して有意である可能性が高かった。

2. トレンド分析でもいくつかの部位で有意である

しかも、実際には、全部位の癌や、口腔咽頭癌、肺気管支癌などでは、フッ素化からの経

過年数を用量とし、リスク比を反応と見た場合に用量 - 反応関係が認められている。

3. 用量 - 反応関係を検討する際の「用量」には、曝露量を用いるべきである

用量 - 反応関係を検討する際の「用量」には、通常曝露量を用いる。曝露期間の長さは一般的ではない。

また、化学物質に対する生体反応の、用量 - 反応関係はロジスティック曲線（S字の寝たような形の曲線）が一般的であるが、すべての用量 - 反応曲線がこうなるとはかぎらない。比較的少量で反応のピークが来てその後徐々に下降するような用量 - 反応関係も存在する。

癌の場合には、感受性の高い人だけが比較的早い時期に発癌し、他の人は長期間曝露されても発癌しない場合がある。この結果、ある時期を過ぎると発生率はかえって減少することになる。感受性の高い人のみがある種の癌に罹患し、そのような人は5年以内に発癌するが、他の人はあまり影響を受けず、曝露年数が経過すれば、一旦増加していた癌罹患率がまた減少することはありうることである。

したがって、用量 - 反応関係が、一般的なものでないからといって、決して因果関係を否定する根拠にはならず、このような理由でこれを無関係と見なすのは問題であろう。

4. 疫学調査中、最大規模で最も精度の高い調査と考えられる

Hoover 報告 4,5)にはいろいろと欠陥はある（疫学調査で必須の非曝露地域に対する曝露地域の罹患の O/E 比の表示に 95%信頼区間を記載していないなど）が、その規模は、死亡率調査にしても、罹患率調査にしても、最大規模である。規模が NHS-CRD のまとめに記載されているもので最大のものは、全癌死亡数が曝露群、非曝露群各々たかだか 9000 人程度であった。しかしながら、Hoover 報告の罹患率調査では、全死亡者が少なくとも曝露群だけで 12 万人の規模であった。NHS-CRD の評価対象となった他のすべての疫学調査を合計したよりも規模が大きく、それだけ信頼性は高いといえる。

5. 口腔咽頭癌や骨肉腫など動物実験との整合性のある癌との関連を考察していない

また、NHS-CRD 2)では、動物実験で認められた現象を考察になんら取り入れていないが、この点は、疫学調査の解釈としては不十分である。

2) その他

1. 骨肉腫の疫学調査における関連の方向性に関して

NHS-CRD 2)では、いくつかの疫学調査をレビューして、「水道水フッ素化と骨肉腫（発生率あるいは死亡率）との関連が逆の方向に向いていたのが7件、ある方向に向いていたのが3件、差がなかったのが2件であった。」と記載しているが、逆方向に向いていたといっても、2件を除いては発生率比 0.78 が1件、0.88 が1件であとは 0.9 台であった。発生率比 0.78 を逆の関連の方向に分類しても3件であり、実質的に差のないものが5件に

増えることになる。

一方、24歳未満を分析した Gelberg ら（1995年）の報告は、オッズ比 1.84（95%信頼区間 0.8-4.2）もしくは 2.07（95%信頼区間 0.5- 0.8）であり、有意に近い差であった。

このように疫学調査で統計学的には有意でないデータを、関連がある傾向と、逆の傾向を示すものとして分類することによる意味は、Hoover 報告の非フッ素化地域とフッ素化地域で癌罹患率の O/E 比でいくつもの項目で有意な関連が出ていることと比較すれば、とるに足らないものでしかない。

2. Cohn(1992)報告の評価に関して

Cohn(1992) 19) らは、20歳未満の男性では、3.4倍（95%信頼区間 1.8~6.01）主要な地域で、10~19歳の男性に限れば、6.9倍（95%信頼区間 3.3~13倍）となっていたと報告している。NHS-CRD では、この研究のエビデンスの質評価スコアを、交絡因子を補正していないなどの理由で、8点満点で 2.5点と非常に低く評価している。しかし、もっとも感受性の高い年齢は、フッ素の作用からして 20歳未満、とくに 10~19歳である。Cohn らの研究では、その最も重要な因子である年齢について、0-9歳、10~19歳までの 10歳階級で詳細に分析がなされている。曝露因子のフッ素化率も、前述のように、Hoover らよりも厳しく扱われているほどである。

Cohn (1992) の報告 19) では、骨が成長期にある若い（10~19歳）男性で、フッ素と骨肉腫の発生増加との関連が認められたが、この点を NHS-CRD 報告でなぜほとんど論じていないのか、また、動物実験でも雄のみに骨肉腫の発生増加を示唆する所見が認められている点（骨肉腫が有意の増加を認めていない実験では良性骨腫瘍の明瞭な用量依存関係を認めている点）、さらには、遺伝毒性もほぼ確かなものになってきている事実などにもほとんど触れていない点は理解が困難である。

骨肉腫の発生病理の特徴である成長期の骨により親和性をもつ点も重要であるが、NHS-CRD 報告で論じられていないこれらの点は、発癌性の議論の際には当然論じるべきものである。

〔4〕日本における疫学的調査

沖縄県は 1945年から 1972年まで、アメリカ政府の統治下にあり、その間、水道水へのフッ素添加が実施されフッ素濃度の濃い地位と低い地域があるため、疫学的調査の対象となりうる。遠山 20) は、20市町村を対象に水道水中のフッ素と子宮癌死亡率の関連を多変量解析の方法により検討した結果、以下のような結果を得た。

- (1) 水道水中フッ素濃度と 20市町村の子宮癌死亡率の間には有意なプラスの相関が認められた ($r=0.626$, $p<0.005$)
- (2) 可能性のある交絡因子（たとえば、ボトル入りの水の普及率、第 1次産業人口、収入、死産率、離婚率）を調整後にも、この関連は常に認められた。
- (3) さらに、時間的な推移も、フッ素添加中止との関連があるようにみられた。

第(3)点に関しては、一般的な子宮癌の死亡率の低下傾向があるため、慎重でなければならぬが、これも、フッ素添加地域での減少率がより大きいことから、意味があると考え

られる。フッ素添加地域では、1972 年前後で、フッ素添加していた地域は 0.8ppm から、0.1ppm 未満と急減した。フッ素非添加地域では、人口 10 万人対子宮癌死亡率はもともと、10 程度であり、それが、5 年毎に減少はしたが、10、7、6、6 程度の減少であるが、フッ素添加地域では、人口 10 万人対子宮癌死亡率が 18、10、8、7 と減少してきた。

日本において、フッ素との関連を検討した疫学調査として、貴重なものである。

動物実験としては、大動物（牛）で、高曝露群の 87 頭中 1 頭の腹腔内に子宮癌と思われる、低分化腺癌を認めている¹⁸⁾。この疫学調査結果と符合する所見である。

〔5〕フッ素と発癌との因果関係についての総合的検討

（1）医学的（疫学的）因果関係の一般的な証明の条件

そもそも、医学的な事象の発生においては、必ずしも単一の原因が単一の疾患を引き起こすものではなく、むしろ複合的な原因が種々の疾患を引き起こすことの方が多い。「（1 対 1 の）最終的な因果関係の決定には原因と目される因子を与えて、問題になっている結果が起こることを証明しなければならない。」とされている²¹⁾。しかし一方で「最終段階の実験的方法がヒトの場合だけでなく、動物についても困難なことが少なくないため、因果関係の証明は分析疫学の段階までで推論せざるをえないということになる⁵⁾。このため、「どれだけの条件がそろえば因果関係があると判断してよいか」を考えようとして、一定の条件がそろえば、因果関係があるとするのが現実に則している²¹⁾。

通常、原因的属性（要因）と結果的要因の間に疫学的（統計学的に有意な）関連が認められた場合、その関連が以下のような場合、関連がより強まり、因果関係がより確実なものと解釈できることになる。

- 1) 時間性：時間的な関連性がある（原因的なことが結果的なことの前に起きている）
- 2) 一致性：関連が一貫して認められる（時間、場所が違う別々の調査で認められる）
- 3) 強固性：強固な関連性（高いオッズ比や相関係数、用量 - 反応関係）
- 4) 整合性：毒性実験や薬理学的事実など関連する諸事実が、上記関連性と矛盾しない

この他に、5 番目として、関連の特異性をあげる場合があるが、関連が特異的であれば、学的な研究によらなくとも因果関係は証明できるので、ここでは別に扱う。

以上の 4（あるいは 5）条件が揃えば「因果関係あり」と判断して差し支えない。しかしながら、すべてが満たされないからといって、因果関係を否定することにはならないことは当然である。

（2）フッ素と発癌に関する因果関係について

上記のような医学的（疫学的）因果関係の一般的な証明の条件を考慮した場合、フッ素と発癌に関する因果関係はどのようにとらえることができるであろうか。

まず、関連の存在であるが、骨肉腫については少なくとも、20 歳未満の若い男性には、

フッ素化との関連が認められている(5,19)。

この他に、Hoover (1991) の調査(4)では、全部位の癌罹患、口腔咽頭癌の罹患、大腸直腸癌の罹患、肺気管支癌の罹患、腎癌腎盂癌の罹患、非ホジキン悪性リンパ腫の罹患などで、非フッ素化地域に対するフッ素化地域の罹患のリスク比が有意に高率となっていたので、これらについても関連が認められたといえる

日本において、20年以上にわたって大規模なフッ素添加が実施された沖縄において、子宮ガンとの関連が認められた。

そこで、それらの関連について、時間性、一致性、強固性、整合性について検討すると以下ようになる。

1) 時間的な関連性

Hoover (1991) の調査(5)では、フッ素化地域でのフッ素化前後での骨肉腫の増加率を、非フッ素化地域での同時期の増加率と比較した結果、この関連が認められたのであるから、時間的な関連が認められたと考えてよいであろう。Cohn (1992) の調査(19)は、ある時点におけるフッ素化地域と非フッ素化地域での骨肉腫の罹患率を比較したものであるから、必ずしも時間的な関連が証明されたとはいえないかもしれない。

2) 関連の一致性

骨肉腫については、Hoover (1990) (5)、と Cohn (1992) の報告(19) という、2つの独立した研究において上記のように両者の関連を認めている。

3) 関連の強固性

骨肉腫の用量依存性については、疫学調査では認められていないが、動物実験においては認めている(NTP 報告) (6)。

また、Hoover 報告(4)では、全部位の癌や口腔咽頭癌、肺気管支癌などでは、フッ素化からの経過年数を用量とし、リスク比を反応と見た場合に用量 - 反応関係が認められている。

4) 関連の一貫性

疫学調査だけでなく、ほぼ同様の病変(骨肉腫、口腔内の癌、など)が動物実験でも再現できている。また、骨肉腫が発生しなかったマウスの実験では、良性骨腫瘍が用量依存的に増加しており、骨への親和性という点では矛盾しないし、さらに、より首尾一貫した関連であるといえよう。

さらに、遺伝毒性が存在することは、発癌性と関連がある可能性をより強く示唆するが、フッ素はほぼ確実な遺伝誘発物質と認識されているので、この点についても、首尾一貫した関連であると解釈できる。

〔6〕フッ素と発癌との関連についてのまとめ

フッ素と癌罹患に関する因果関係についてまとめると、

(1) 20歳未満の男性に対して骨肉腫を増加させる可能性を示唆する独立した疫学調査が

少なくとも2件あり、骨肉腫の発生を示唆する発癌性動物実験も少なくとも1件ある。

(2) 口腔咽頭癌の発生を示すかなり信頼性の高い疫学調査が1件あり、口腔癌の発生を示唆する動物実験も少なくとも1件存在する。

(3) 大腸直腸癌、肺気管支癌など高頻度の癌についても、その増加との関連を示唆する疫学調査が1件あり、全部位の癌の罹患とフッ素との関連を示唆する疫学調査も1件ある。

(4) また、遺伝毒性やクラストージン(染色体異常誘発物質)と推測される性質も考慮して、フッ素の発癌性についてまとめると、

少なくとも20歳未満の男性の骨肉腫を増加させる可能性、および、男女とも口腔咽頭癌を増加させる可能性はほぼ確実と考えておくのが、安全の立場から適切と考える。

さらには他の部位、とくに大腸直腸癌や肺気管支癌、腎癌についても、増加させる可能性が高いと考えておいた方がよいと思われる。

【6】遺伝毒性、染色体異常、ダウン症、その他奇形、出生異常等

〔1〕遺伝毒性、染色体異常

基礎的な(in vitroでの)遺伝毒性や染色体異常に関しては、【1】-(5)フッ素の遺伝子、染色体への影響の項で述べた。

NTP報告6)でもAdHoc報告3)でも、げっ歯類動物や人の培養細胞で変異原性を認めたという報告があることを指摘している。また、クラストージン(染色体異常誘発物質)であるかどうかについても議論があるが、げっ歯類動物や人の培養細胞でフッ素が染色体異常を起こすことを示唆する報告がなされていることが述べられており、この問題に関してはほとんど対立するような議論はないと考えてよい。

〔2〕ダウン症

(1) NHS-CRD 報告のまとめ

NHS-CRD報告2)では、ダウン症、総死亡、腎疾患、甲状腺異常などについて、すべてその他可能性のある害作用(other possible negative effects)としてまとめている。

そのサマリーを引用する。

「その他可能性のある害作用と水道水フッ素添加との関連を検討した33編の調査を採用した。それぞれの結果にあった調査のうち、採用基準に合致する調査数が少数であることや、質が低いことなどから、これらの調査結果の解釈は極めて困難である。これらの調査の重大な弱点は、交絡因子に対してなにも調整していないことである。

総合的に見て、その他可能性のある害に関しては、どの種類のアウトカムについてみても、確実な結論が可能なほどにはエビデンスが不十分である。この分野については交絡因子について調整できるように適切な方法を用いたもっと質のよい研究が将来なされる必要がある。」

(2) NHS-CRD 報告の問題点 (特に、評価対象とした論文の証拠力の評価方法に関して)

1) 有効性評価よりも害作用の評価のエビデンスレベルを高くとるべきではない

この NHS-CRD 報告の結論は、う歯予防の利点に関しては、社会階層との関連など、交絡因子についての調査が不十分なままにその利点を評価しているが、害の点については効果の点よりも厳しいエビデンスの質を求めている。

しかし、本来、害に関しては、そのエビデンスレベルが低いものであっても、現在示されているエビデンスレベルのもので、害の可能性が示唆されるならば、それがよりエビデンスレベルの高い調査によって否定されるまでは、危険であると考えて対処する方が望ましい。

これは、ある介入をする場合の効果と害とのバランスを考える上での基本であるが、この NHS-CRD 報告 2) では、その考え方が逆転しているように思われる (これは、癌についての分析の場合にも同様に認められたことである)。

2) Rapaport 論文と Erickson 論文のエビデンスレベルの点数

ダウン症と水道水のフッ素濃度との関連について NHS-CRD 報告 2) で取り上げられている論文は、Rapaport の 1957 年の報告と 1963 年の報告 23)、および、Erickson の 1976 年報告 24)、1980 年報告 25) のみである (NHS-CRD p60 Table 10.1)。

日本口腔衛生学会フッ化物応用研究委員会編「フッ化物応用と健康」(1998 年) 11) で取り上げていた他の報告は、NHS-CRD 報告では除外されていた。

そして、NHS-CRD 2) ではそのエビデンスの質評価として Rapaport の報告は、いずれも 2.0 点 (p220 の点数表では合計 1.8 点) であるが、Erickson の調査にはいずれも 3.5 点が与えられている。

3) Rapaport 論文と Erickson 論文の交絡因子の扱いについて

NHS-CRD 報告では、Erickson の調査に対して、交絡因子を十分配慮しているとして、交絡因子が記載されていること、それで調整がなされていることの 2 項目に関して、1 点ずつが与えられている (NHS-CRD p220)。しかし、交絡因子に対する配慮といっても、年齢階級別にダウン症の有病率を示していること、白人のみを扱い有色人種は除いている程度である。年齢調整有病率は示されていないし、社会階層など他の交絡因子についての調整はなされていないので、1 点でも多過ぎるかもしれない。2 点は確実に多過ぎる。

一方、Rapaport の調査では、交絡因子については、いずれも 4 分の 1 が与えられている

に過ぎない (NHS-CRD p220) が、不完全ながら年齢についての考慮や、中都市と 1 万人以下の人口の村とで、分けて検討するなど、交絡因子についても検討がなされているので、4 分の 1 は辛い点数であるように思われる。

4) Rapaport 論文と Erickson 論文の用量 - 反応関係について

ところで、ある物質の曝露と害の関係について明らかにするためには、その曝露因子に関する用量 - 反応関係を解析することは必須と言える。交絡因子よりも、重要であると考えべきである。その関連が強く認められる場合には、交絡因子の影響を上回る可能性が高くなっていくからである。

ところが、このような重要な要因について調査しているかどうかについて、NHS-CRD の調査の質評価では全く考慮されていない (NHS-CRD p213)。

もしも、その点について評価するならば、3 用量ないしは 4 用量について比較している Rapaport の調査には、3/4 ~ 1 点が与えられ、Erickson のような 2 用量しか検討していない (しかも隣接する用量でしかない) 調査は 1/2 とすべきであろう。

あるいは 2 用量で比較をしていることは基本的に必要なものとして、1 点、その上で、より多い用量で比較している場合には 1 / 2 ~ 1 点を与えるなどがあってもよいのではないかと考えられる。

5) 総合的にみた Rapaport 論文と Erickson 論文の証拠力評価について

交絡因子が検討されていることに 1 点、それで調整していることで 1 点が与えられた結果、Erickson の調査では 2 点が与えられているが、本質的にかわりはない項目に 2 点を与えることにどれほどの意味があるのだろうか。むしろ、交絡因子の評価に 2 点を与えるよりも、交絡因子に 1 点、用量反応関係をみていることに 1 点を与えることの方がより重要なのではないかとと思われる。

これらを考慮した場合、Erickson の調査と、Rapaport の調査とで、特別質的な点での差があるとは言えないであろう。

(3) Rapaport 論文と Erickson 論文の内容的評価について

上記のような点に注意しながら、Rapaport の調査と Erickson の調査を検討する。

1) Rapaport 報告(1963 年) についての検討

Rapaport は、1957 年の報告に引き続き、1959 年 22) と 1963 年 23) に、より詳細に分析した疫学調査結果を発表した。1963 年の報告 23) は、1959 年報告と基本的には同じ対象者の分析結果である。Rapaport の研究は、ダウン症者には、う歯が少ない、という現象に注目したことに端を発している。

イリノイ州の 1 万人から 10 万人の規模の人口を有する市町村すべてについて、飲用水中の化学分析を実施する一方、出生証明書や死亡証明書、あるいは州の特別教育施設の登録をもとに、ダウン症者の検出を行った。1950 年 1 月 1 日から 1956 年 12 月 31 日に出生

したダウン症者で、出産前にその母が主に居住していた地域が、当該の1万人から10万人の都市であるものを、この調査の対象者とした。

そして、ダウン症の頻度は、10万出生あたりのダウン症出生率であらわし、飲料水中のフッ素濃度の違い別に、その出生率を求めた。

1959年の報告では、フッ素レベルとして、0.0～0.2 ppm, 0.3-0.7 ppm, 1.0-2.6 ppmの3段階に分けていたが、1993年の報告では、0.0～0.2 ppmを0.0 ppm (0.1 ppm未満)と0.1-0.2(0.3 ppm未満)に分けて分析をしている。その結果を表8-1に示した。

水道水のフッ素濃度が0.0(0.1 ppm未満)の場合に比較して0.1-0.2 ppm, 0.3-0.7 ppm, 1.0-2.6 ppmの場合のダウン症の出生10万対比率の相対危険(オッズ比)はそれぞれ、1.66 (95%信頼区間=95%CI 0.93- 2.94)、1.99 (95%CI:1.08, 3.67)、3.03 (95%CI: 1.70-5.42)であった。

表8-1 ダウン症の比率(アメリカ、イリノイ州、出生10万対)
(1万人～10万人の町:1950.1.1～1956.12.31)
(Rapaport1963年報告より)

市町村 総数	出生数	フッ素濃度 (mg/L)	ダウン症患者 人数	率(10万対)	フッ素濃度0群に対 するオッズ比 (95%信頼区間)
15	63,521	0.0	15	23.61	1
24	132,665	0.1-0.2	52	39.20	1.66 (0.93- 2.94)
17	70,111	0.3-0.7	33	47.07	1.99 (1.08- 3.67)
12	67,053	1.0-2.6	48	71.59	3.03 (1.70- 5.42)

2= 16.29 p<0.001 EBMビジランス研究所で追加したもの

表8-2 ダウン症の母親に占める40歳以上の母親の割合
(アメリカ・イリノイ州:1万～10万人の町:1950～1956)

フッ素濃度 (mg/L)	ダウン症 人数	母親が40歳以上のダウン症 人数	率(%)	フッ素濃度0～0.2群 に対するオッズ比 (95%信頼区間)
0.0-0.2	67	16	23.9	1
0.3-2.6	81	9	11.1	0.40(0.16- 0.97)

EBMビジランス研究所で追加したもの

表 8-3 ダウン症の比率（アメリカ、イリノイ州、出生 10 万対）
（1 万人～10 万人の町：1950.1.1～1956.12.31）

出生数	フッ素濃度 (mg/L)	ダウン症患者 人数	ダウン症患者 率 (10 万対)	フッ素濃度 0～0.2 群 に対するオッズ比 (95%信頼区間)
196,186	0.0-0.2	67	34.15	1
137,164	0.3-2.6	81	59.05	1.72(1.25- 2.39)
2= 11.53		p<0.001		E B M ビジランス研究所で追加したもの

表 8-4 ダウン症の比率（アメリカ、イリノイ州、出生 10 万対）
（5000 人～1 万人の町：1950.1.1～1956.12.31）

出生数	フッ素濃度 (mg/L)	ダウン症患者 人数	ダウン症患者 率 (10 万対)	フッ素濃度 0～0.2 群 に対するオッズ比 (95%信頼区間)
25,248	0.0-0.2	10	39.60	1
24,364	0.3-2.6	19	77.98	1.97(0.92- 4.24)
2= 11.53		p<0.001		E B M ビジランス研究所で追加したもの

表 8.2 は、全ダウン症児中、母親の年齢が 40 歳以上であった比率を、フッ素濃度の低い地域と、高い地域とで見たものである。水道水中のフッ素濃度の高い地域の方が、若い年齢の母親からダウン症が生まれやすいことを示唆している。

ただし、ダウン症の発症は母親が高齢になればなるほど発生しやすいため、母親の年齢別の解析は必須である。この点、Rapaport のこの調査の表 8.2 の解析方法は、あまり適切なものとはいえない。

その点、後述するように、Erickson の報告 (24,25) は、母親の年齢階級別でダウン症の発症率を求めており、この点に関していえば適切である（ただし、非常に重要な曝露因子そのものである、水道水中のフッ素濃度が 0.7 ppm 未満か、それ以上の濃度の、2 用量にしか分けていない点が決定的に不十分な点である）。

Rapaport の調査 (23) では、市町村を非常に小さい人口 5000～1 万人の市町村と、1 万～10 万までの市町村に分けてダウン症の発症率を示しているが、いずれの場合にも、水道水中のフッ素濃度が高い地域でダウン症の発症率が高いという結果が出ている。

これを表 8.3（人口 1 万～10 万人の市町村）と、表 8.4（人口 5000～1 万人の市町村）について示しておいた。なお、E B M ビジランス研究所において、フッ素濃度低値地域の

発症率に対する高値地域における発症率のオッズ比とその95%信頼区間を示しておいた。

2) Erickson 報告の検討 (表 8-5 ~ 表 8-7)

Erickson は、フッ素と先天異常の関連について調査する目的で、2つの大規模な調査を利用して、解析を行い、1976年(24)と1980年(25)に報告した。

1976年の報告では、大アトランタ先天異常調査計画 (Metropolitan Atlanta Congenital malformation Program) と、アメリカ国立口唇口蓋裂情報サービス (National Cleft Lip and Palate Intelligence Service :NIS) で収集されているデータを用い、生存出産児に対する先天異常児の比率を計算した。とくにダウン症に関しては、母親の年齢別に出生率を集計している(それぞれ、大アトランタ調査もしくは第1調査、NIS調査もしくは第2調査と略す)。

1980年のErickson報告では、若い母親から出産した子にダウン症が多いと言われた点について検討するため、ダウン症と水道水のフッ素との関連についてのみ、あらためて調査したものである。この時には、National Center for Health Statistics (NCHS)のデータが用いられた(NCHS調査もしくは第3調査と略)。

Erickson 報告 (1976) にみるフッ素化とダウン症発症との関連

表 8-5 第1調査 (Metropolitan Atlanta, 1960-1973)

年齢	フッ素化地域			非フッ素化地域			オッズ比		
	出生数	ダウン症 1万対	出生率	出生数	ダウン症 1万対	出生率	オッズ比	95%信頼区間 下限 上限	
~19	24,675	19	7.7	18,421	7	3.8	2.03	0.85	4.82
20~24	59,420	41	6.9	37,500	15	4.0	1.73	0.95	3.12
25~29	50,000	34	6.8	26,829	11	4.1	1.66	0.84	3.27
30~34	22,124	25	11.3	11,818	13	11.0	1.03	0.53	2.01
35~39	8,108	15	18.5	5,459	25	45.8	0.40	0.21	0.76
40~	1,936	32	165.3	1,528	13	85.1	1.96	1.02	3.74
合計	167,677	166	9.9	101,176	86	8.5	1.16	0.90	1.51
~29歳	134,096	94	7.0	82,750	33	4.0	1.76	1.18	2.61
30歳~	32,168	72	22.4	18,804	51	27.1	0.82	0.58	1.18

出生数 : ダウン症者数と出生1万人対ダウン症出生数から計算で求めた値

Metropolitan Atlanta: Metropolitan Atlanta Congenital Malformations Surveillance Program

表 8-6 第2調査 (NIS surveillance Areas, 1961-1966)

年齢	フッ素化地域			非フッ素化地域			オッズ比		
	出生数	ダウン症 1万対	出生率 1万対	出生数	ダウン症 1万対	出生率 1万対	オッズ比	95%信頼区間 下限 上限	
~19	25,000	8	3.2	130,435	30	2.3	1.39	0.64	3.04
~24	86,364	19	2.2	375,000	75	2.0	1.10	0.66	1.82
~29	61,111	22	3.6	271,429	76	2.8	1.29	0.80	2.07
~34	35,294	18	5.1	158,333	76	4.8	1.06	0.64	1.78
~39	20,000	20	10.0	76,829	126	16.4	0.61	0.38	0.98
40~	5,797	28	48.3	24,607	141	57.3	0.84	0.56	1.26
合計	234,694	115	4.9	1,027,451	524	5.1	0.96	0.79	1.18
~29歳	172,475	49	2.8	776,863	181	2.3	1.22	0.89	1.67
30歳~	61,091	66	10.8	259,770	343	13.2	0.82	0.63	1.06

出生数 : ダウン症者数と出生1万人対ダウン症出生数から計算で求めた値

NIS: National Cleft Lip and Palate Intelligence Service

Erickson 報告 (1980) にみるフッ素化とダウン症発症との関連

表 8-7 第3調査 (NCHS data, 1973-1975)

年齢	フッ素化地域			非フッ素化地域			オッズ比		
	出生数	ダウン症 1万対	出生率 1万対	出生数	ダウン症 1万対	出生率 1万対	オッズ比	95%信頼区間 下限 上限	
~19	67,466	12	1.8	34,858	10	2.9	0.62	0.27	1.44
~24	150,358	28	1.9	72,052	20	2.8	0.67	0.38	1.19
~29	135,324	50	3.7	62,506	18	2.9	1.28	0.75	2.20
~34	56,214	30	5.3	24,955	12	4.8	1.11	0.57	2.17
~39	18,593	30	16.1	7,867	14	17.8	0.91	0.48	1.71
40~	4,625	28	60.5	1,947	16	82.2	0.74	0.40	1.36
合計	432,580	178	4.1	204,185	90	5.1	0.93	0.72	1.20
~29	353,148	90	2.5	169,416	48	2.8	0.90	0.63	1.28
30~	79,432	88	11.1	34,769	42	12.1	0.92	0.63	1.32

出生数 : ダウン症者数と出生1万人対ダウン症出生数から計算で求めた値

表 8-5 に、大アトランタ調査（第 1 調査）の結果、表 8-6 に N I S 調査（第 2 調査）の結果、表 8-7 に NCHS 調査（第 3 調査）の結果を示す（なお、オッズ比およびその 95% 信頼区間は、E B M ビジランス研究所であらためて計算したものである）。

第 1 調査では、35～39 歳では 95% 信頼区間の上限が 1 未満であり、40 歳以上では逆に、95% 信頼区間の下限が 1 以上である（統計学的に有意）。しかし、両者で矛盾するため、30 歳以上をまとめると、95% 信頼区間は 1 をまたぎ、有意の関連とは言えなくなる。

一方、30 歳未満の母親から出生した児をみると、19 歳以下、20～24 歳、25～29 歳というように、5 歳毎で集計された場合には、どの年齢階級でも、ダウン症出生率とフッ素添加の有無に有意な関連はないが、フッ素濃度高値地域で、ダウン症の発症率が多い傾向がすべての年齢階級で認められる。

そこで、29 歳以下をひとまとめにすると、少なくとも第 1 調査では水道水中のフッ素濃度の高い地域の発症率が、低い地域よりもダウン症の発症率が有意に高率であった。

第 2 調査では、35～39 歳で有意に低率であること以外に特徴はない。しかし、29 歳以下はいずれの年齢階級でも、フッ素化地域でダウン症の出生率がやや高率の傾向を認めた。ただし、この場合は 29 歳以下をまとめても有意な関連は認めなかった。

第 3 調査では、若い年齢（30 歳未満）でも 30～34 歳でも、また 35 歳以上でも、フッ素化地域のほうが非フッ素化地域よりもダウン症の発症率が低い傾向があるが、有意の関連ではない。

3) Erickson 報告の問題点

Erickson の第 1 調査、第 2 調査では（第 3 調査でもだが）、水道水中のフッ素濃度を、0.7 ppm 未満と 0.7ppm 以上に分けているだけであり、用量反応関係が検討できていない。2 用量（0.7 ppm 未満と 0.7ppm 以上）で若い年齢の母親から生まれた児のダウン症出生率とフッ素化との間に有意な関連が認められた場合は、これをより詳細に検討する必要がある。

その検討をするためには、第 1、第 3 調査について、後からでも、さらに用量を分けて、より高濃度の地域とより低濃度の地域どうして、年齢階級別に分析するか、別の調査であらためて用量反応関係をふくめて調査すべきである。

しかし、そのような解析は実施されていないし、その後さらに大規模な調査を実施した時（第 3 調査）にも、濃度別のいくつかの階級を設けて検討がなされていない。

そもそも、低濃度地域として分類された 0.7 ppm 未満というフッ素濃度自体、飲料水のフッ素濃度としては比較的高濃度である。Rapaport の報告で見る限り、0.1～0.2 ppm でも 0.1 ppm 未満に比較すればダウン症の発症率が高い傾向が認められる。したがって、できれば、0.1 ppm 未満を対照群として、それ以上の濃度での発症率を求める必要があろう。そうでなくとも、Rapaport が濃度を 2 分割した場合に採用したように、少なくとも 0.3

ppm 未満とより高濃度、たとえば、1.0 ppm 以上、あるいは 2.0ppm 以上などに分けて検討するべきであったであろう。

そのようにすべきであるにもかかわらず、Erickson の第 3 調査 (1980 年) では、ただ数を増やしただけで、水道水中のフッ素濃度を比較的高濃度の 0.7 ppm のところで 2 分割しているにすぎない。

用量反応関係を十分に検討すべき調査で、それが検討されていない報告をより質の高い調査として分類している NHS-CRD 報告も、問題である。

したがって、Rapaport 報告で指摘された、ダウン症発症率増加と水道水中フッ素との関連、Erickson の第 1 調査 (大アトランタ調査) での 29 歳未満の母親から出生した児で示されたフッ素化との関連については、完全に証明されているとはいえないが、少なくとも、いまなお否定されているともいえない。

この点は、う歯の防止という有益な面と斑状歯の増加という確実な関連や、骨肉腫や口腔咽頭癌、全部位の癌の増加、変異原性やクラストゲン (染色体異常誘発物質) としての性質など、かなり可能性の高い害とあわせて考えるべき問題であろう。

また、日本では食物中のフッ素が欧米よりも多い (自然のフッ素濃度も変動が大きい) 点も考慮する必要があると考える。

【 7 】 総死亡、その他死亡率への影響

〔 1 〕 NHS-CRD のまとめと疫学調査

NHS-CRD 報告 2) では、総死亡について、Erickson (1978 年) 24)、Hagen (1954 年)、Rogot (1978 年)、Schatz (1976 年) の調査を採用して検討した結果を報告している。性・年齢、および都市の人口密度などをも考慮した調整死亡率を 1.01 であったとしている (Erickson の報告 24) が根拠)。他の報告では、総死亡率の増加は認めなかったとしている。

しかし、Erickson の報告 24) では粗死亡率や性年齢だけを調整した死亡率では、低フッ素地域の 10 万人対 1102.4 人に比して、フッ素添加地域は、同 1156.0 人であった。

〔 2 〕 動物実験の結果

マウス 2 年間試験 6) の雌では、フッ素濃度に用量依存的に死亡率増加を認め、フッ素濃度 78.75ppm では確実とも言うべき死亡率の増加、45ppm でも死亡率増加傾向を認めている。死亡に影響しない確実な用量は、フッ化ナトリウムとして、25ppm (フッ素濃度として、11.25ppm) にすぎない。マウスの 2 年間試験ではフッ素の尿中排泄量データが報告されていないので、マウス 6 ヶ月試験の 50ppm 群の 2 分の 1 として吸収量を推定せざるをえない。

これでフッ素摂取量を推定すると(人摂取量に体表面積換算した場合)3.3mgに過ぎない。雄では、明瞭な用量反応関係は認めでないが、45ppm 群で死亡率の増加傾向を認めている。

ラットでは、フッ素添加した動物の死亡率が高くなったという証拠は得られなかった6)が、このラットの実験の最高用量を体表面積で人用量に換算すると、たかだか10~14mg/日にすぎない。これは人で日常的にもありうる吸収量の2~4倍程度に過ぎない。

これらの実験から、フッ素の水道水への添加で、フッ素が総死亡に影響せず安全と結論するわけにはいかない。むしろ、人が日常的にも摂取する高い目の用量ならその数倍で、死亡率に影響が現れる可能性は十分ありうると考えるべきである。多数に使用された場合には、もっと低曝露量で死亡に影響があるとみるべきである。

〔3〕他の性質をも考慮して検討すると

フッ素の基本的な性質として、細胞毒性(原形質毒性)があること、生命活動に必須の様々な酵素を、比較的低濃度でも示すこと、明らかに有害な反応が、う歯を予防する用量のフッ素でも出現している。

胃・十二指腸潰瘍を起こしやすい人は、胃内部で生じたフッ化水素の影響を一般の人よりもかならず強く受けるであろうし、腎障害のある人は、排泄が抑制される結果、血中のフッ素濃度が高くなりやすいことは容易に推測される。

高用量のフッ素化合物を骨粗鬆症の治療目的で使用した場合に、骨密度は増強されるが骨折や骨痛がかえって増加したこと、軽度ではあるが胃腸障害の頻度が高かったことなどは、その影響を考慮する上で重要な問題点であろうと思われる。

発癌性については、骨肉腫だけでなく種々の悪性腫瘍を増加させることが、動物実験と疫学調査からも指摘できた。

したがって、これらの点を考慮すると、水道水に添加する程度のフッ素濃度においても、総死亡についても、悪影響がないとはいいきれない。むしろ悪影響があると考えておくほうが賢明である。

〔4〕総合的にみて

総合的に検討した場合、水道水に添加する程度のフッ素濃度でも、斑状歯や、骨肉腫、ダウン症に対する影響と同様に、総死亡率への影響もありうると考えておくべきである。

【8】結論

フッ素を水道水に添加することは、危険を上回る有益性はなく、危険性は相当な程度で予測すべきである。したがって、フッ素を水道水には添加すべきではない。

【C. まとめ】

〔1〕う歯の世界的な減少傾向について

近年のう歯の減少傾向は、フッ素添加国だけでなく、非添加の国においても顕著に認められる。

〔2〕フッ素添加による、う歯減少効果

方法的に不十分な調査しかないが、現存する調査からは、フッ素添加によって、う歯の多少の減少は認められる。

欧米の場合、フッ素濃度が 0.4ppm の水道水(0.7 ppm 未満) にフッ素を添加して 1.0 ppm(0.7~1.2 ppm) とした場合、6人が飲めば、う歯のない子が1人増えるとされている。

〔3〕う歯と社会階層の関連

しかし、社会階層が高くなるほど、また近年になるほど、う歯の減少が認められ、フッ素添加の貢献度は著しく減少してきている。

〔4〕歯フッ素症(斑状歯)とフッ素

欧米の場合、フッ素濃度が 0.4ppm の水道水(0.7 ppm 未満) にフッ素を添加して 1.0 ppm(0.7~1.2 ppm) とした場合、6人が飲めば、何らかの程度の斑状歯が1本以上ある子が1人増えると推定されている。何らかの斑状歯の子の約4分の1は、美容上も問題になる程度以上の斑状歯を持つことになる。

日本においても、フッ素を水道水に添加する方法によって、欧米と同様に、う歯のない子を1人増やそうとすると、何らかの程度の斑状歯を1本でも有する子が1人以上増えると考えられるべきである。また、う歯のない子を2~3人増やそうとすると、美容上問題になる程度(明らかに異常とわかる程度)以上の斑状歯を持つ子が1人出現することになる。

〔5〕フッ素化の骨への影響

水道水へのフッ素添加による骨折の増加は明瞭ではないが、フッ素を骨粗鬆症の予防的治療として使用することを目的としたブラシーボ対照ランダム化比較試験を収集したシステマティック・レビューにおいて、骨密度は確かに増加するけれども(これだけでは有益な効果とは言えない)、2年後以降の骨痛の増加、4年以降の骨折の増加、4年以降の胃腸障害の増加が認められ、総合的に判断すると、有益な作用は全く認められなかった。

〔6〕変異原性および染色体異常について

フッ素は、げっ歯類動物や人の培養細胞で変異原性を認め、げっ歯類動物や人の培養細胞で染色体異常を起こすことが多数の報告で確認されている。したがって、フッ素は、ほぼ確実に変異原物質であり、クラストゲン(染色体異常誘発物質)と考えてよい。

〔 7 〕 フッ素化と発癌性について

- 1) 20 歳未満の男性に対して、フッ素と骨肉腫の増加を示唆する、独立した疫学調査が少なくとも 2 件ある、フッ素摂取と骨肉腫発生との関連を示す発癌性動物実験も少なくとも 1 件ある。
- 2) 口腔咽頭癌の発生を示すかなり信頼性の高い疫学調査が 1 件あり、口腔癌の発生を示唆する動物実験も少なくとも 1 件存在する。
- 3) その他、大腸直腸癌、肺気管支癌など高頻度の癌についても、その増加との関連を示す信頼できる疫学調査があり、全部位の癌の罹患とフッ素との関連を示唆する疫学調査もある。

変異原性やクラストージン(染色体異常誘発物質)であると推測される点も考慮し、まとめると、少なくとも 20 歳未満の男性の骨肉腫を増加させる可能性と、男女とも口腔咽頭癌を増加させる可能性はほぼ確実と考えておくのが、安全の立場からは適切である。

さらには他の部位、とくに大腸直腸癌や肺気管支癌、腎癌についても、増加させる可能性が高いと考えておいた方がよいと思われる。

〔 8 〕 ダウン症とフッ素化

ダウン症の発生については、一致した疫学調査結果はない。しかし、少なくとも、関連を示唆する疫学的調査が 3 件ある。その関連の可能性を否定する見解がしばしば述べられているが、否定しきるほどの質のよい調査は実施されていない。

そして、フッ素がほぼ確実な変異原物質であり、クラストージンであることを考慮すれば、むしろダウン症や奇形、出生異常の可能性も考慮しておく必要があると考えられる。

〔 9 〕 死亡率への影響

慢性毒性試験 4 件のうち公表された 2 件中 1 件(マウス 2 年)で、論文の著者は記載していないが、用量依存的な早期死亡を認めおり、死亡が増加しない確実安全量は、人でも日常的に摂取しうる用量上限程度に過ぎず、死亡率への悪影響を認めている。他の 1 件(ラット 2 年)では死亡率への影響は認めていないが、この用量は人で日常的にもありうる量の 2 ~ 4 倍程度に過ぎない。

疫学調査でも、増加させる可能性は否定しえない。動物での腎障害や、発癌性、胃・十二指腸潰瘍等、死亡につながりうる病変の増加なども考慮すれば、水道水に添加する程度のフッ素濃度においても、悪影響があると考えておくほうが賢明である。

〔 10 〕 結論

フッ素を水道水に添加することによる危険性は相当な程度と考えられ、その危険を上回る有益性はない。したがって、フッ素を水道水には添加すべきではない。

【D. 添付文献】

本文中に(添付文献 No)として示した以下の文献を参考文献として添付する。

- 1) Haguenauer D et al. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Library 2001 issue 3, Update Software Ltd.
- 2) NHS Centre for Review and Dissemination. "A Systematic Review of Public Water Fluoridation": <http://www.york.ac.uk/inst/crd/fluodid/htm>
- 3) Department of Health and Human Services (DHHS):
Review of Fluoride "Benefits and Risk" February 1991
Report of the Ad Hoc Subcommittee on fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs
Public Health Service February, 1991
- 4) Hoover RN. Fluoridation of Drinking Water and Subsequent Cancer Incidence and Mortality (添付文献 3 中の Appendix E)
- 5) Hoover RN. Time Trends for Bone and joint Cancers and Osteosarcomasin the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program National Cancer Institute August, 1990 ((添付文献 3 中の Appendix F)
- 6) National Toxicology Program. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of sodium Fluoride (CAS No. 7681-49-4) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Drinking Water Studies) December 1990
- 7) World Health Organization: "Fluorides and Human Health" 1970
- 8) WHO Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use
"Fluorides and Oral Health": Report of a WHO Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use, WHO Technical Report Series 846, 1994
- 9) Should Natick Fluoridate? : A report to the Town and the Board of Selectmen
Prepared by the Natick Fluoridation Study Committee, October 23, 1997
- 10) 歯科疾患の予防技術・治療評価に関するフッ化物応用の総合的研究、平成 12 年度
研究報告書(主任研究者:高江州義)(厚生科学研究)
- 11) 日本口腔衛生学会フッ化物応用研究委員会編「フッ化物応用と健康 う蝕予防効果

と安全性」1998年、財団法人口腔保健協会発行

- 12) 高橋暁正、「むし歯の予防とフッ素の安全性」1982年、薬を監視する国民運動の会
- 13) 高橋暁正、日本フッ素研究会編著、「あぶないフッ素によるむし歯予防」,労働教育センター発行
- 14) Ad Hoc 研究会（日本フッ素研究会内）高橋暁正ら『解説「フッ素の効用と危険」
米国公衆衛生局 Ad Hoc レポート邦訳 フッ素研究 No17, p16-48、1997

【その他の添付参考文献】

なお、上記以外の参考文献と、上記論文に引用されていた参考文献のうち特に詳細に検討を加えた文献を以下に掲載する。上記の参考文献に引用されていた論文は、それぞれの論文で参照可能であるので、割愛した。

【1】フッ素の生体に対する基本的な性質および動物での毒性試験について

〔1〕フッ素の生体に対する基本的な性質について

- 15) Arena JM ed “Poisoning Toxicology Symptoms--Treatment” 3rded p122-123
Charles C Thomas Publisher, Illinois (USA), 1974

〔4〕フッ素の摂取量と血中濃度、骨への蓄積、排泄

- 16) 角田文男、新しい超微量フッ素定量法 A F 分子吸光法の意義および生体におけるフッ素の吸収と排泄に関する知見、フッ素研究 No4、1983、p8-18

【2】う歯発生に対するフッ素化の予防効果

- 17) WHO Oral Health Country/Area Profile Programme, August 2001:
<http://www.whocolab.od.mah.se/exp1/regions.html>

【5】発癌性について

〔1〕発癌性に関する動物実験

- 18) Shupe JL et al. The pathology of chronic bovine fluorosis: A review. Toxicologic Pathology 20(2): 274-285, 1992

〔2〕フッ素と癌発生に関する疫学調査

- 19) Cohn PD. An Epidemiologic Report on Drinking Water and Fluoridation.
The New Jersey Department of Environment Protection and Energy and the New Jersey Department of Health, Nov. 1992
- 20) Tohyama E, Relationship between Fluoride concentration in drinking water and Mortality rate from uterine cancer in Okinawa prefecture, Japan. J Epidemiol

6(4): 184-191, 1996

21) 重松逸造編、「疫学」 臨床家のための方法論 講談社、1978年、p191

【6】遺伝毒性、染色体異常、ダウン症、その他奇形、出生異常等

〔2〕ダウン症

22) Rapaport I, New Research on mongolism related to the diseaseproducing role of fluorine. Bulletin Acad Nat Med (Paris) 143: 367-370, 1959

23) Rapaport I, Oligophrenie Mongolienne et caries dentaires. Revue de Stomatologie, Paris. 46(4-5): 207-218, 1963

24) Erickson JD, Mortality in selected cities with fluoridated and non-fluoridated water supplies. New Engl J Med 298: 1112-1116, 1978

25) Erickson JD, Down syndrome, water fluoridation, and maternal age. Teratology 21: 177-180, 1980