

国立環境研究所特別研究報告

Report of Special Research from the National Institute for Environmental Studies, Japan

SR-33-2000

石炭燃焼に伴う大気汚染による健康影響と 疾病予防に関する研究

— 石炭燃焼に伴う屋内フッ素汚染による健康影響と予防医学的対応に関する研究 —
(開発途上国環境技術共同研究)

Research on the Health Effects of Air Pollution by Coal Burning and the Risk
Reduction

平成 6 ~ 10 年度

FY 1994 ~ 1998

NIES



NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL STUDIES

環境庁 国立環境研究所

Report of Special Research from the National Institute for Environmental Studies, Japan

国立環境研究所特別研究報告

SR-33-2000

石炭燃焼に伴う大気汚染による健康影響と 疾病予防に関する研究

—石炭燃焼に伴う屋内フッ素汚染による健康影響と予防医学的対応に関する研究—
(開発途上国環境技術共同研究)

Research on the Health Effects of Air Pollution by Coal Burning and the Risk
Reduction

平成6～10年度

FY 1994～1998

NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL STUDIES

環境庁 国立環境研究所

開発途上国環境技術共同研究「石炭燃焼に伴う大気汚染による健康影響と疾病予防に関する研究」

－石炭燃焼に伴う屋内フッ素汚染による健康影響と予防医学的対応に関する研究－

(期間 平成6～10年度)

特別研究責任者：安藤 満

特別研究幹事：安藤 満

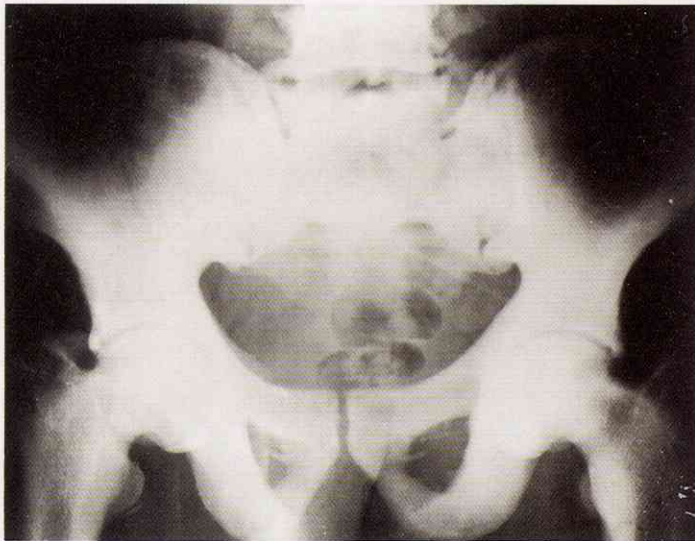
報告書編集担当：安藤 満



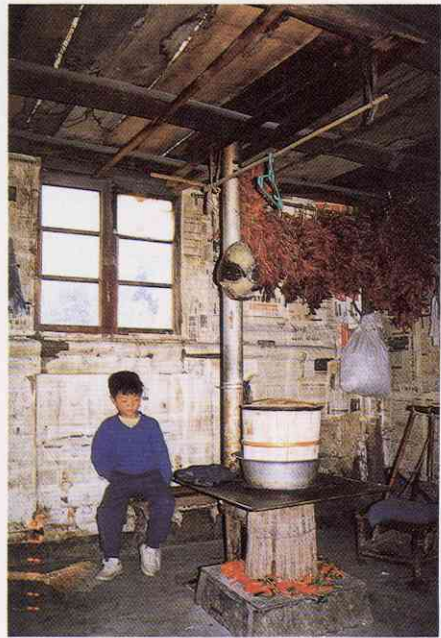
フッ素汚染地区 (中国衛生部報告1991: 2.1参照)



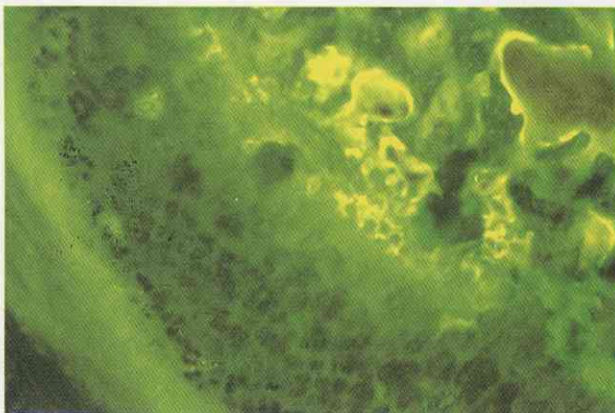
排煙設備のないストーブと唐辛子 (2.2, 2.5参照)



骨盤のびまん性骨硬化 (骨フッ素症: 2.3.2参照)



排煙設備を備えたストーブと唐辛子 (2.2, 2.5参照)



テトラサイクリン (緑), カルセイン (橙) の二重染色による骨新生輝線 (レーザー顕微鏡) (2.4.4参照)



重度の歯牙フッ素症 (斑状歯: 2.3.1参照)

序

フッ素は健康に善悪両用の影響を与える。低濃度の摂取は虫歯の発生を抑える効果があり、一部先進国の公衆衛生関係者は適度の摂取を推奨してきた。

他方、その慢性的過剰摂取は歯牙や骨格にフッ素症と総称される異常を生ぜしめる。中国における歯牙フッ素症(斑状歯)は1930年ごろ既にその集団発生が報告されていた。それが今や同国32の省、自治区、直轄市のうち実に31においてフッ素による環境汚染が存在し、歯牙フッ素症の患者は4300万人に上るといふ。

1994年以来、環境庁国立環境研究所は中国の衛生部予防医学科学院環境衛生・衛生工程研究所と共同で、四川省、貴州省、江西省において石炭燃焼に由来する屋内フッ素汚染と健康影響に関する調査研究を行ってきた。

本報告書に記載されている人間の暴露実態、フッ素の臨床知見、病理所見さらに免疫学的・細胞生理学的基礎実験はいずれも興味深い。読者は日本において見ることのできない観察に瞠目されるであろう。

対策は種々考察されよう。第一にストーブを設置し、食料のトウモロコシ、ジャガイモなどの乾燥の際フッ素を含む煙がかからないようにする。しかし、年収40,000円ほどの家に7~8,000円するストーブを買い、さらにフッ素に腐食される煙突を数年ごとに取りかえるのは経済負担が大きすぎる可能性が高い。しかし経済水準が徐々にでも上昇している地域ではストーブの導入も実現しつつあるという。第二に石炭に石灰を混ぜるかどうか、フッ素の6~8割ほどはこれによって除去されるという。比較的安価でありさらに研究されてよい。

最大の障害は住民にとってフッ素症は人生の正常な一過程であるという認識であった。つまりフッ素汚染地域においては、フッ素症はそのくらい普通にあつたのである。オンコセルカ症の慢性流行地でも同様な住民の意識が報告されている。だがこの住民が抱いてきた意識を健康教育により変化させる努力は地域の衛生当局、学校が担うべき事業であろう。

開発途上国との共同研究は実はこれからが正念場なのである。

平成12年3月

国立環境研究所

所長 大井 玄

目 次

1 研究の目的と経緯	1
2 研究の成果	2
2.1 石炭燃焼による大気汚染, 屋内汚染と個人暴露実態に関する調査研究	2
2.2 フッ素汚染による暴露量評価に関する調査研究	8
2.3 フッ素暴露による健康影響に関する臨床疫学研究	12
2.3.1 中国における石炭燃焼に起因する歯牙フッ素症	12
2.3.2 中国における石炭燃焼に起因する骨フッ素症	14
2.4 フッ素暴露による健康障害発生機構に関する研究	16
2.4.1 フッ素吸入暴露後のフッ素排せつと骨組織中蓄積に関する検討	16
2.4.2 フッ素吸入による肺の抗細菌防御能への影響	18
2.4.3 フッ素汚染による細胞障害発生機構	21
2.4.4 フッ素暴露による病理組織学的検討	25
2.5 まとめ及び中国の予防対策への取り組み	29
[資料]	
I 研究組織と研究課題の構成	33
1 研究の組織	33
2 研究課題と担当者	33
II 研究成果発表一覧	35
1 誌上発表	35
2 口頭発表	38

1 研究の目的と経緯

開発途上国を中心とした世界人口の急増は、現在、環境やエネルギー消費をはじめ多くの分野で現人類及び将来の世代にとって大きな課題となりつつある。世界人口の21%、12億7千万人を抱える中国は、人口抑制に成功する一方、豊富な石炭に依存した急激な経済発展を成し遂げつつある。中国の石炭依存率は、総エネルギー消費量の79%と著しく高い。コークス用や工業での使用と火力発電用に加え、地域暖房、屋内暖房、調理用熱源としての民生用にも多量の石炭が使用されている。そのため汎アジア規模の広域汚染、都市や農村の地域汚染から、家屋内汚染に至るまで、大気汚染が著しい。その一方、汚染防止に向けた取り組みには、膨大な経費を必要とするため、十分な環境保全を行うまでには、時間がかかると予想される。

一般に石炭は品質に大きな差があるが、中国の石炭も産地ごとに品質に大きな違いがある。日本をはじめとした外国への輸出用石炭や、北京等の大都市において使用される石炭は、イオウ含量が低く近代的選炭技術で生産された良質の石炭である。その一方、イオウ含量や不純物濃度の高い質の悪い石炭を使用する地域もある。四川省や貴州省などの一部地域では、イオウ含量が5%に達する石炭を使用している地域もあり、燃焼によって高濃度の亜硫酸ガスや浮遊粉じんが発生し、大気汚染が一段と深刻化している。

中国衛生の調査部によると現在中国においてはフッ素による環境汚染が広範囲に起こっており、多数の住民が飲料水のフッ素汚染と石炭燃焼によるフッ素汚染にさらされている。図1に示すように、飲料水のフッ素汚染に由来する地域と石炭燃焼によるフッ素汚染地域は、上海市を除く全国31の省、市、自治区に分布し、中国全体では、1億4百万人がフッ素汚染にさらされ、慢性のフッ素症の患者の総数は、歯牙フッ素症患者4,288万人、骨フッ素症患者237万人に上っている。

日本で「大気汚染防止法」により有害物質として指定されているフッ素化合物による大気汚染は、中国の広大な地域で顕在化している。本研究の対象とした石炭燃焼に由来するフッ素汚染は、14の省の農村地域で発生し、多数の住民が斑状歯として知られている歯牙フッ素症と、骨硬化を主な症状とする骨フッ素症にかかっている。

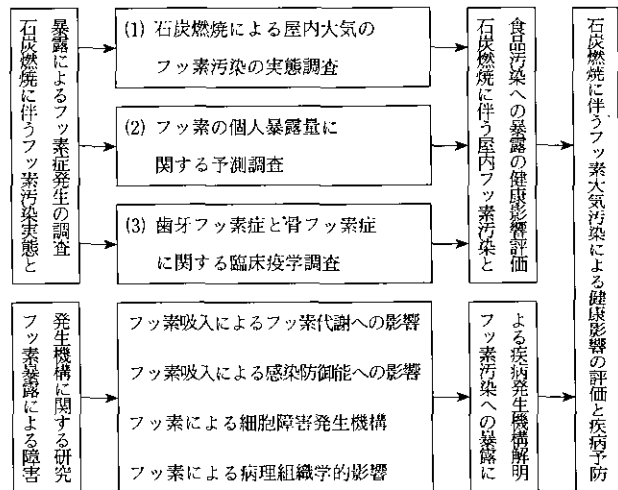
1997年の中国衛生部の調査では、石炭燃焼由来のフッ素汚染により、1,817万人が歯牙フッ素症に、146万人が骨フッ素症にかかっていると報告されている（研究発表一覧の日中医学を参照）。

フッ素症の治療は困難とされるため、フッ素症の発生条件を解明し、フッ素暴露抑制に向けた予防医学的対応を行うのが最善とされている。フッ素大気汚染によるフッ素症発生は中国においてのみ観察されるため、その解明に向けた調査研究を中国現地医療機関の協力と自治体住民の協力を得て、日中共同の環境調査と臨床疫学調査として実施した。研究は、説明図のように、

- (1) 石炭燃焼による屋内大気汚染の実態調査
- (2) フッ素の個人暴露量に関する予測調査
- (3) 歯牙フッ素症と骨フッ素症の臨床疫学調査
- (4) フッ素暴露による健康障害発生機構の解明

の各課題を実施した。フッ素症の発生解明と予防対策の

石炭燃焼に伴う大気汚染による健康影響と疾病予防に関する研究（説明図）



確立に寄与するためには、中国のフッ素汚染地域と非汚染地域を対比し、石炭燃焼に伴うフッ素汚染の実態と住民の暴露状況の把握、健康障害に関する調査を実施し、フッ素暴露とフッ素症発生の関連、疾病発生機構の解明を行い、予防に向けた科学的基礎を確立する必要がある。このため、本研究所、大学、病院の日本側研究者と、中国衛生部予防医学科学院及び各調査地域の省の研究者の間で、1994年から1998年の5年間にわたり、中国のフッ素症発生現地を中心に研究を実施した。この研究結果に基づき、石炭燃焼に由来するフッ素汚染実態と予防医学上の対応策について考察した。

2 研究の成果

2.1 石炭燃焼による大気汚染, 屋内汚染と個人暴露実態に関する調査研究

化石燃料による社会の発展は、環境衛生の改善、予防対策、医療の発達、人口増加、生活向上を支える一方、環境、自然、健康への影響が、地域の環境汚染と地球環境変化として顕在化している。日本を含む先進国においては、汚染防止と被害抑制のための予防的対処が実施されているが、開発途上国（途上国）においては、人口と社会資本の集中する都市と生活条件の厳しい農村のいずれにおいても、汚染による被害が見いだされる。近年途上国人口の急増は、急速な都市化を加速し、農村の生活基盤の低下による離村と大都市への人口集中を伴っている。途上国における都市と農村の調和のとれた発展と環境汚染の防止は、将来の世代にまでかかわる重要な課題である。ここでは、途上国の環境汚染の典型的な事例として、中国の石炭燃焼によるフッ素汚染について述べる。

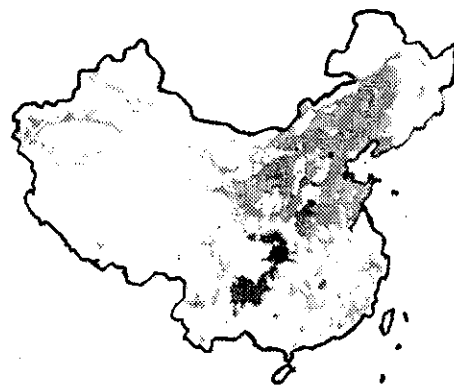
現在途上国は急増する人口圧力と経済の急発展のため、化石燃料に依存した近代化を進めているが、なかでも12億7千万の人口を抱える中国は、エネルギーの79%を石炭に依存し、1990年代以降急速な近代化を進めている。化石燃料、なかでも石炭は、有害ガスや浮遊粉じんの発生が著しい燃料であり、このため中国においては浮遊粉じん、イオウ酸化物、有害化学物質による大気汚染が進行している。暖房や工業用の石炭燃焼による大気汚染と並行して、日常生活における石炭燃焼による屋内汚染も著しい。石炭は単位エネルギー生成量当たりの二酸化炭素の放出量も多く、地球温暖化の面からも問題の多い化石燃料である。しかしながら中国においては当分の間、石炭はエネルギーの根幹をなすと考えられており、石炭燃焼に起因する環境汚染と健康影響の抑制は最重要課題である(研究発表一覧のAtmos. Environ.を参照)。

石炭中には地質由来の様々な汚染物質が含まれており、石炭燃焼時には燃焼生成物と同時にこれら地質由来の汚染物質が大気中に放出される。中国の都市においては、冬季の暖房期に石炭燃焼に伴う大気汚染物質の生成が著しい上に、夜間は放射冷却による逆転層が形成されるため、高濃度の汚染が大気中に発生する。屋外の大気汚染に加え、石炭ストーブを利用する家庭においては、さらに高濃度の屋内汚染が発生する。中国における屋内

汚染は、家庭用ストーブが唯一の熱源である農村においては、重大な環境汚染となっている。石炭燃焼によるガス状や粒子状の大気汚染の発生状況は、熱源としての石炭ストーブの利用と並行して日中から夜間を通して観測され、著しく高濃度の汚染状況がある。大気汚染物質の中には種々の有害化学物質が含まれており、屋内汚染の進行と相まって一般住民の暴露が重大になり、健康上深刻な影響を引き起こす。

フッ素は、地殻中の存在量が13番目であり、比較的豊富に存在する元素である。フッ素は必須元素と考えられているが、必須性に関しては疑問点も多く、今後とも議論が続くと考えられる。フッ素による最大の有益効果は歯に現れ、虫歯が抑制されると報告されている。このためフッ素の欠乏しやすい地方では、アメリカ合衆国を始め世界的に、虫歯予防のための飲料水へのフッ素（ヘキサフルオロケイ酸化合物等）の添加が行われている。また歯磨粉等種々のフッ素（モノフルオロリン酸化合物）の添加製剤も普及している。

フッ素は海水中濃度が高く、海産物中に多く含まれる一方、緑茶にも多量に存在するため、日本では欠乏する恐れはなく、飲料水へのフッ素添加は必要ないと考えられる。フッ素汚染による被害も、フッ素濃度の高い水を飲料水として使用していた地域やアルミ精錬工場周辺において報告されたが、現在はフッ素汚染抑制対策が取られ、新たな汚染は起こっていない。しかしながら、アジアやアフリカの広大な地域においては、今なおフッ素汚



(■ 水系フッ素汚染 ■ 石炭燃焼由来フッ素汚染)

図1 中国衛生部の報告したフッ素汚染地区
(中国衛生部, 1991年統計)

表1

石炭燃焼によるフッ素症

主な汚染地区	暴露人口 (人)	歯牙フッ素症患者数 (人)	骨フッ素症患者数 (人)
貴州省	14,197,000	10,381,760	649,143
四川省	3,899,900	1,941,598	136,045
山西省	2,476,300	1,126,028	31,866
北京	428,500	59,600	0
江西省	289,100	81,154	1
その他	10,324,000	4,577,806	643,824
総計	31,614,800	18,167,946 (57.5%)	1,460,879 (4.6%)

中国における石炭燃焼と飲料水によるフッ素症

	暴露人口 (人)	歯牙フッ素症患者数 (人)	骨フッ素症患者数 (人)
総計	10,400 万	4,288 万 (41.2%)	237 万 (2.3%)

中国衛生部地方病防治司 (1997)

染による人的被害が生じている。

本研究の始まる前、1991年実施された中国衛生部の調査によると、図1に示すように中国のフッ素汚染地域は、フッ素に汚染された地下水を飲料水として使用している地域と、フッ素含量の高い石炭を使用し燃焼に伴う屋内フッ素汚染による暴露が起こっている地域である。これらの地域においてはフッ素汚染により、慢性のフッ素中毒症状として歯の形成異常(歯牙フッ素：斑状歯)と骨フッ素症が発生している。表1に示すように、本研究が進められていた1997年時点における中国衛生部の調査では、中国各地において多数の住民がフッ素汚染にさらされている。その結果、約1億4百万人の人口がフッ素汚染上リスクのある地域に居住し、フッ素による患者の総数は約4,300万人に上ると報告されている。

石炭燃焼によるフッ素汚染は、その発生規模において他に類を見ない程の被害を起こしている。このため事前調査を含め1994年より5年計画で、本研究所と中国の予防医学科学院環境衛生・衛生工程研究所との間で、石炭燃焼に由来するフッ素汚染の調査と健康影響に関する共同研究を実施してきた。

フッ素汚染の中でも、日本では「大気汚染防止法」により有害物質として指定されているフッ素化合物による大気汚染は、中国において特に広範な地域において観察されている。石炭燃焼に由来する屋内汚染は14の省において報告されており、フッ素の直接吸入と食品汚染を介した間接暴露によって、フッ素症の流行が起こってい

る。表1に示すように、1997年現在石炭燃焼由来のフッ素症の患者は、斑状歯が1,817万人、骨フッ素症が146万人に及ぶと報告されている。フッ素症の治療は困難とされるため、フッ素症の発生状況を把握しフッ素暴露抑制に向けた予防的医学対応を行うのが最善とされる。このため中国のフッ素汚染地域と非汚染地域を対比しながら、石炭燃焼に伴うフッ素汚染の実態と住民の暴露状況の把握、健康障害に関する調査を実施し、フッ素暴露とフッ素症発生の関連、疾病発生機構の解明を行い、予防に向けた科学的基礎を確立した。

【対象及び方法】

フッ素大気汚染によるフッ素症発生は、中国に特徴的な環境汚染病であるため、その解明に向け中国現地医療機関と自治体住民の協力を得て、日中共同の環境調査と臨床疫学調査を実施した。共同研究は、山西省と北京においてフッ素症患者のX線写真等を用いた診断基準確定のための事前調査を実施した後、フッ素汚染状況を配慮し、以下に示す地域を調査地域として選定、現地調査を実施した。

- (1) フッ素汚染のない対照地域として江西省南昌市湾里区招賢鎮
- (2) 中等度のフッ素汚染地域として貴州省黔南自治州龍里県民主郷
- (3) 重度のフッ素汚染地域として四川省涪陵地区苗族土家族自治県小廠郷

江西省の対照地域は、平坦な耕地と水田と畑が広く点在する純農村地域である(写真1)。この地域では農作物として、水稻、野菜を中心に、鶏、豚、牛を飼育し、市場に供給している。農家の多くは自給自足の食生活を送っているが、この地域の農家は換金作物を多く栽培している。石炭は省内の炭坑より輸送しているが、その石炭中のフッ素濃度は低く、石炭燃焼により発生する屋内フッ素汚染も少なく、排煙設備を整えた台所を設置し、斑状歯および骨フッ素症は観察されないため、対照地域とする基準を満たしている(写真2)。

貴州省のフッ素汚染地域は山間部に棚田状の水田と畑が広く点在する中国内陸の純農村である(写真3)。降雨量の多いこの地域では農作物として、主に水稻、トウガラシ、野菜を自給用に、また果物や鶏、アヒル、豚、牛

等の家畜を飼育し、市場に供給している。農家の多くは自給自足の食生活を送り、一部農家は換金作物も栽培しているが、著しく貧しい農村地帯である。

四川省南部のフッ素汚染地域は、長江の支流・烏河の中流から入った中国内陸の純農村である(写真4)。山間部に棚田状の畑が広く点在し農作物として、トウモロコシ、



写真1



写真2



写真3



写真4



写真5

トウガラシ、野菜を自給用に、また果物や鶏、アヒル、豚、牛等の家畜を飼育し、主に市場に供給している。農家の多くは自給自足の食生活を送り、一部農家は換金作物も栽培しているが、中国全体から見ても貧しい農村地帯である。

いずれのフッ素汚染地域においても、石炭は近隣の小規模な炭坑で採炭し、トラックで輸送している(写真5)。採炭夫は十代から炭坑で働き、採炭に当たって十分な防じん対策を行っていないため、じん肺患者が多発している。産出する石炭や土壌中のフッ素濃度は著しく高い。屋内において石炭を調理や暖房の熱源として使用しているが、石炭燃焼の際発生するフッ素の直接吸入と、貯蔵農作物の汚染を経由して、このため斑状歯及び骨フッ素症が発生するものと予想された。

【結果及び考察】

本調査が対象とする屋内フッ素汚染による個人暴露は、図2に示すような経路が存在する。

- (1) 大気中の粒子状及びガス状フッ素の吸入による経気道暴露
- (2) 粒子状及びガス状フッ素発生による二次的食品汚染を介した経口暴露

このほかに飲料水中の微量のフッ素による経口暴露も存在する。これらすべての暴露を総合し、フッ素暴露総量を評価した。

を評価した。

(1) 大気中の粒子状及びガス状フッ素の吸入による経気道暴露

大気中浮遊粉じんのうち呼吸器内の沈着率の高い粒子は、粒径 10 μm 以下の吸入性粒子 (SPM) であり、広域的には人間活動に伴うものに比べ自然由来のものが多いが、居住環境においては人為的発生源によるものが多い。SPM の有害成分には、燃焼過程に伴う一次発生の粒子と二次発生の粒子が存在し、成分中には人の健康上問題とされる有害化学物質が多く含まれる。石炭燃焼による一次発生の浮遊粉じんは、エネルギー消費の増大に伴い中国の広範囲な地域において高濃度の発生が観測される。石炭には多種類の有害化学物質が含まれており、SPM の高濃度発生のみでなくフッ素等の有害化学物質の高濃度の放出は、大気汚染と屋内汚染の両面において、居住環境の改善上大きな課題となっている。

ガス状及び粒子状フッ素は発生源より拡散しやすいため、家屋内における濃度変動の推移がリスク評価上必要と考えられる。このため国際標準法 (ISO) に準拠し粒子状フッ素とガス状フッ素を分別捕集できる二段階恒温サンプリング法により測定した。大気中フッ素の発生と濃度変動は、発生源である石炭のフッ素含有量、火力調整用に添加する土壌中フッ素含有量、屋内換気の状態、家

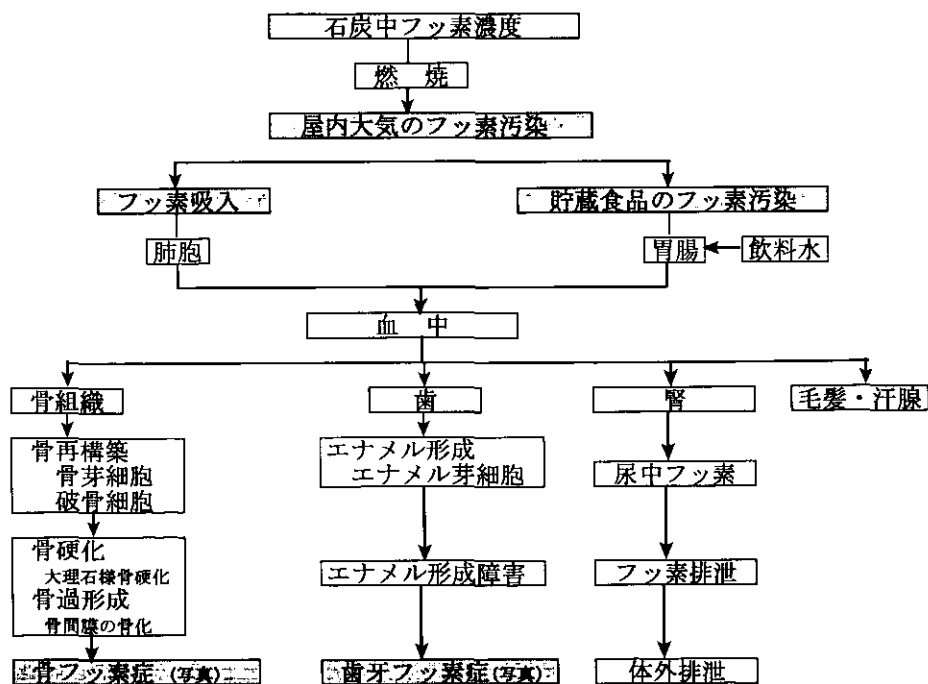
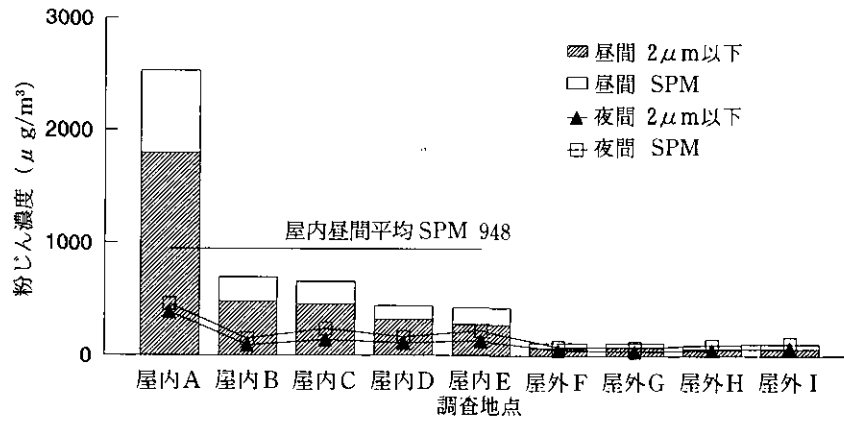


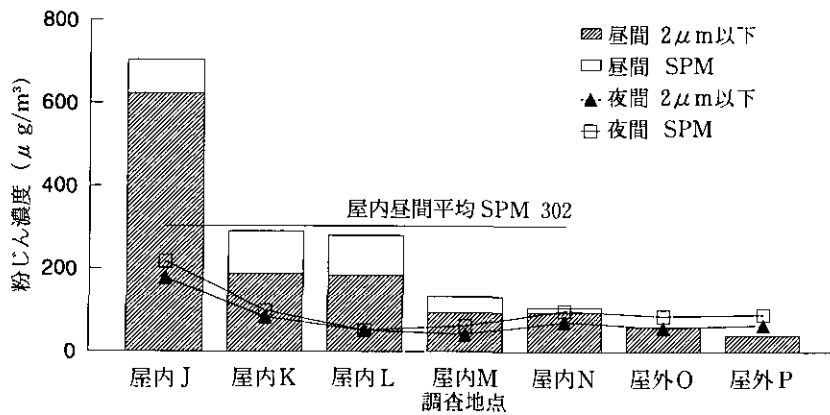
図2 フッ化物暴露と生体影響

屋内構造による拡散状況の違いに影響され複雑な状況である。SPM 測定用の携帯用サンプラーは、軽量化と防音の面から微量吸引 (2.5 ml/min) であるが、ローボリューム (28.5 ml/min) のアンダーセンサンプラーとの並行測定の結果が良く一致することが証明され、再現性の高

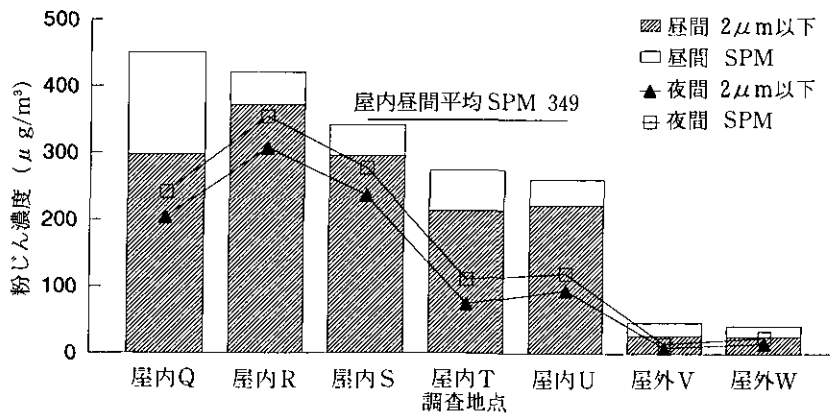
さ、分析の正確さから、SPM 汚染の調査用サンプラーとして使用した。サンプラーを防音ケースにセットし、家庭用電源を用いて使用できるように設計し調査した結果、屋外の大気中 SPM 濃度、屋内の気中 SPM 濃度について、長時間にわたり正確な測定値が得られた。



昼夜別粉じん濃度 (95年・四川省調査結果)



昼夜別粉じん濃度 (96年・江西省調査結果)



昼夜別粉じん濃度 (97年・貴州省調査結果)

図3

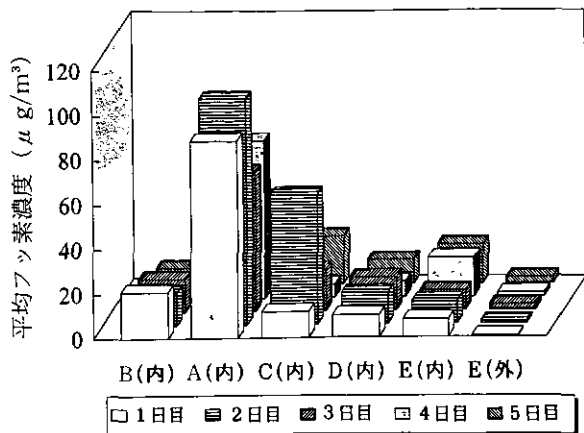


図4 屋内(内)・屋外(外)大気中フッ素濃度の日変動

図3に示すように、いずれの調査地域においても、屋外に比べ屋内大気中SPM濃度が著しく高いため、屋内大気のSPM汚染の低減策について検討する必要がある。図4に示すように、大気中フッ素濃度は各家庭ごとに日変動が著しい。このため、調査地域において使用される石炭や火力調整用土壌のフッ素含量、家屋内換気状況に関する調査を実施した。粒子に関しては、粒径との関連が重要であり、石炭燃焼の近傍、居間周辺、寝室及び屋内食料貯蔵室の全域に拡散する粒径として、SPMの中でも $2\mu\text{m}$ 以下の微小粒子が重要となる。ガス状や粒子状フッ素は発生源より広く拡散しやすい一方、呼吸器への沈着率が高いため、家屋内石炭燃焼によるフッ素汚染から生活環境を改善していく上で、今後これら成分の濃度に注意していく必要がある。

(2) 大気中フッ素の吸着による二次的食品汚染を介した暴露

フッ素汚染地域は、高地にあり穀物収穫後の降雨と冬季の低温に対して、穀物を乾燥保存する生活習慣が確立している。穀物乾燥に最も有効な手段は、以前日本においても広く普及していた天井への穀物貯蔵である。

石炭燃焼により発生する粒子状やガス状フッ素は発生源より広く拡散しやすく、貯蔵庫にある食品等に吸着しやすいため、屋内石炭燃焼によるフッ素汚染と食品汚染を防止していく上で、今後粒子状及びガス状フッ素の測定と同時に、貯蔵庫にある食品や日常的に摂取する食品中のフッ素汚染の状況、摂取量等について予測し、食品を介した個人暴露を把握する必要がある。

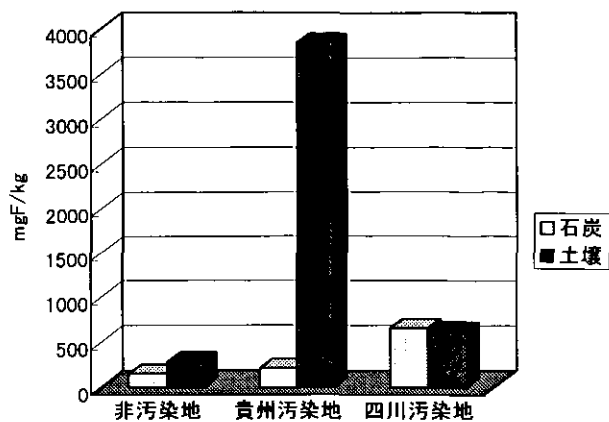


図5 汚染・非汚染地域別石炭、土壌フッ素含有量

(3) 飲料水中のフッ素汚染を介した経口暴露

中国においてはフッ素による飲料水の汚染域が広く存在するため、飲料水を介したフッ素暴露は非常に重大である。このため飲料水のフッ素汚染状況、飲料水摂取量について測定し、飲料水を介した個人暴露を把握する必要がある。調査地域は、石炭燃焼による屋内フッ素汚染の著しい地域ではあるが、飲料水を介したフッ素汚染が比較的少なく($0.29\pm 0.22\text{mgF/l}$)、当研究所周辺の水道水中の濃度($0.16\pm 0.11\text{mgF/l}$)と大差ない。飲料水と石炭によるフッ素汚染域の分布が重複しない理由については、厳密な検討が必要と考えられる。

(4) 暴露総量の評価

汚染地域と非汚染地域におけるフッ素暴露総量の差を明確にするため、暴露指標となる屋内フッ素汚染、食品中フッ素汚染を調査した。汚染地域及び非汚染地域いずれの地域においても調理用や暖房用熱源として使用される石炭の燃焼によって、SPMの屋内大気汚染濃度は健康被害が危惧されるレベルに達し、住民の健康リスクとして重大である。

中国の広い地域において、石炭や土壌は地質的に高い濃度のフッ素に汚染されている。図5に本調査対象の汚染地域居住の家族及び非汚染地域居住の家族の使用する石炭と火力調整用の土壌のフッ素汚染状況を示す。四川省の汚染地域においては特に石炭のフッ素汚染が著しい。一方貴州省の汚染地域においては、火力調整に使用する土壌中のフッ素濃度が著しく、土壌が主な汚染源であることがわかる。調査地域の飲料水中のフッ素濃度はいずれも低く、フッ素汚染源は石炭燃焼に由来する。石

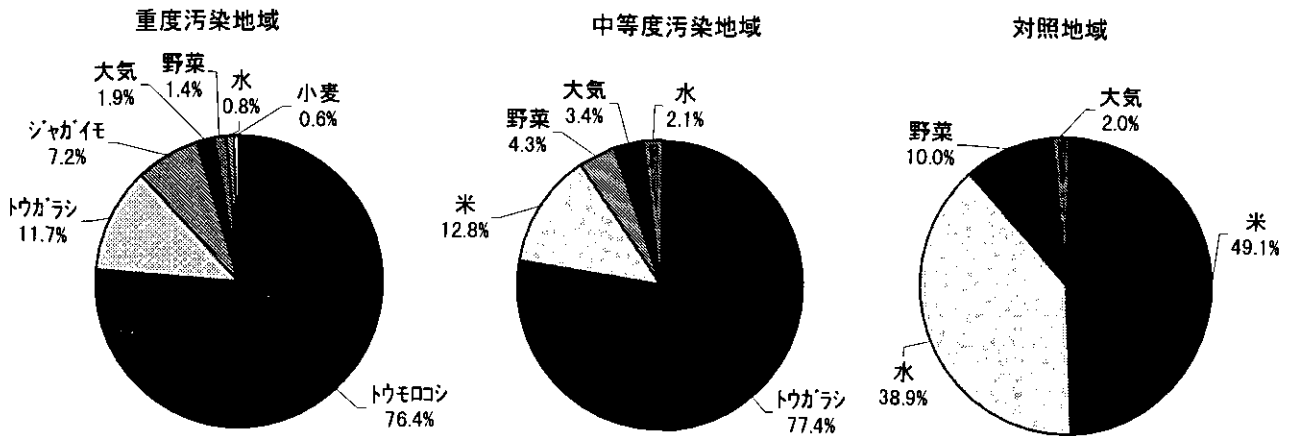


図6 生活環境由来のフッ素暴露量

炭燃焼による屋内フッ素汚染は、乾燥中の貯蔵食品の汚染を引き起こす。図6に調査地域に居住する住民について、実際の摂取量により算出したフッ素暴露量(mg/人/日)に占める汚染食品別の寄与度(%)を示す。フッ素汚染の著しい原因食品は、穀物のトウモロコシとジャガイモ及び香辛料のトウガラシである。主要穀物としてトウモロコシとジャガイモを消費する四川省の重度汚染地域においては、吸着による穀物のフッ素汚染が著しく、洗浄による除去効果も低いいためフッ素摂取量は極端に高い。一方、稲作の貴州省の汚染地域においては、主要穀物として米を消費するが、脱穀により白米の汚染は比較的低下するため、トウガラシによる暴露が中心となり、フッ素摂取量も中程度である。いずれの汚染地域においても野菜の汚染レベルは低い。また非汚染地域におけるフッ素摂取量は著しく低い。

フッ素汚染地域と非汚染地域に居住する家族について調査した結果では、個人当たりのフッ素暴露総量は、家族により顕著な差がある。次章で述べるように重度のフッ素汚染地域に居住する家族の中でも、特に著しいフッ素暴露下に生活する家族が存在する一方、フッ素暴露量を低減化させている家族が存在するが、ほぼ全員がフッ素症を発症している。予防医学的対策を確立することにより、フッ素症の発生を抑制する必要があると考えられる。

2.2 フッ素汚染による暴露量評価に関する調査研究

先に述べたように、中国の石炭依存率は著しく高く、地域暖房、屋内暖房、調理用熱源としての民生用に大量の石炭が使用されている。石炭は産地によりその品質に大きな違いがあり、輸出用石炭や大都市において使用さ

れる石炭は、近代的選炭技術で生産された良質の石炭である一方、質の悪い石炭を使用する地域もある。四川省や貴州省などの一部地域ではフッ素濃度の高い石炭や土壌を燃焼するため、高濃度のフッ素と浮遊粉じんが発生し、屋内大気汚染が深刻化している。このため、都市に限らず農村も大気汚染と屋内汚染が進行し、住民の大気汚染物質への暴露が著しい。

先に報告したように、地域によっては石炭燃焼に由来するフッ素暴露により、多数の住民が歯の劣化を伴う歯牙フッ素症と骨硬化をもたらす骨フッ素症に罹患している。石炭燃焼に由来するフッ素は、肺内沈着を起こす一方、貯蔵食品汚染を経由し、塩酸酸性下の胃壁より吸収されることにより人体暴露を起こし、硬組織に沈着し組織形成に影響する。一方、循環系に存在するフッ素は、腎臓によりろ過され尿中に排せつされる。このため尿中フッ素濃度は有力な暴露指標である。フッ素暴露量の増加は、住民の尿中フッ素濃度の増加として反映すると同時に、斑状歯や骨フッ素症の発症をもたらす。調査では、対象集団におけるフッ素症発生状況と健康状態を検討するために、屋内外大気汚染濃度の測定と、小学生高学年、中学生、その親、患者の尿中フッ素濃度の測定(フッ素電極法)、尿中成分(BUN, CRE, Na, K, Cl, Ca, IP, Mg, UA, AMY, U-GUL, NAG, U-ALB)分析、歯牙フッ素症及び骨フッ素症の臨床診断を行った。

図6に穀物、大気、飲料水の汚染状況を示したが、フッ素汚染の著しく高いのは食物であり、主なものはトウモロコシとジャガイモ及び香辛料のトウガラシである。トウガラシは四川省と貴州省いずれにおいても著しく高い。図7に示すように主要穀物としてトウモロコシとジャガ

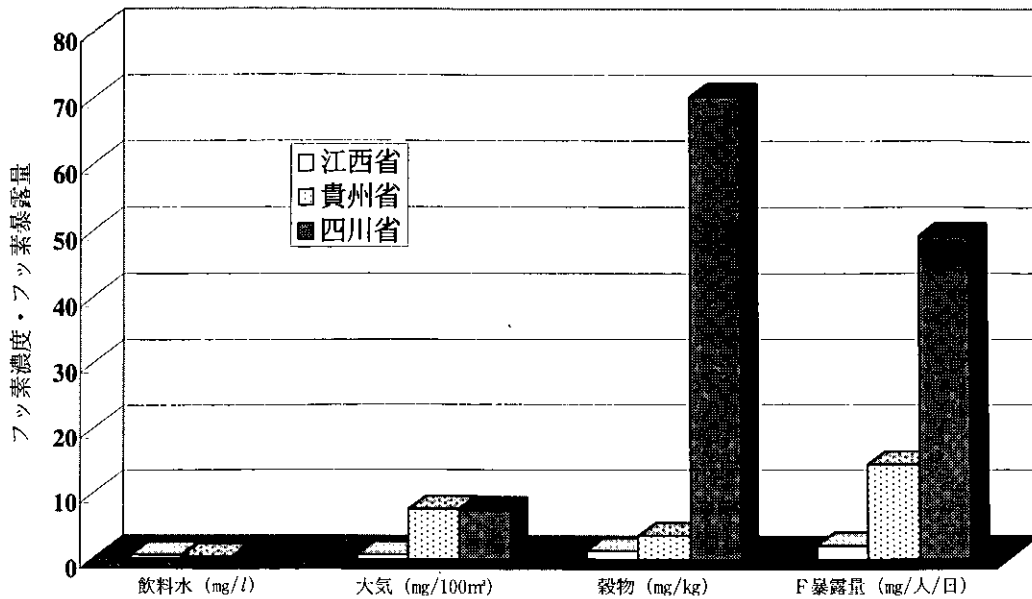


図7 汚染・非汚染地域別飲料水・大気・穀物のフッ素濃度及び一日一人当たりのフッ素暴露量

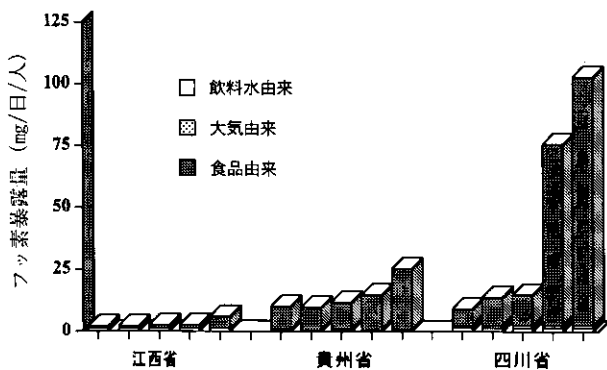


図8 汚染地域・非汚染地域各5家族の一日一人当たりのフッ素摂取量

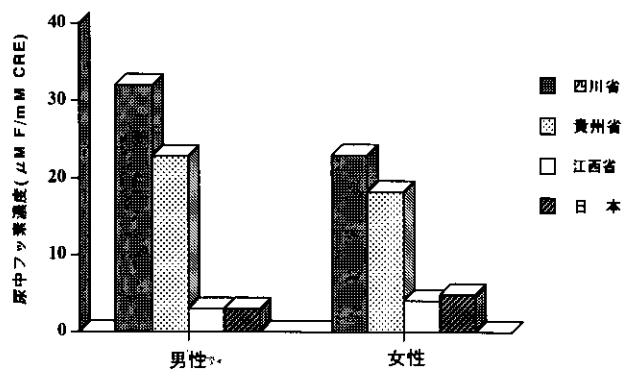


図9 汚染地域・非汚染地域別尿中フッ素濃度

イモを摂取する四川省の汚染地域では、穀物の汚染に由来するフッ素摂取量が極端に高い。一方、稲作の多い貴州省の汚染地域では、主要穀物として米を消費するが、脱穀により白米の汚染は比較的低下するため、フッ素摂取量も中等度である。いずれの汚染地域でも野菜の汚染レベルは低い。また、汚染地域でも飲料水中のフッ素濃度は低く、住民のフッ素暴露の汚染源は石炭燃焼に由来することがわかった。全体のフッ素摂取量は四川省が最も高く次いで貴州省であり、対照地域の江西省は低い。

陰膳方式により各家族の摂取量・摂水量を測り、食品・水のフッ素濃度の分析と摂食量・摂水量の計測から、個人当たりのフッ素暴露量を計算した。なお経気道的なフッ素吸入量は、屋内大気中の日平均フッ素濃度を求め、肺の一日換気量 (12 m³) との積より算出した。図8に示

すように暴露総量は、家族ごとに顕著な差があり、同じ重度フッ素汚染地域の中でも、伝統的食生活を守り、著しいフッ素暴露下に生活する家族が存在する一方、排煙施設を設置し屋内フッ素汚染と食品汚染を抑制し、フッ素摂取量を低減化させている家族も存在する。

尿中フッ素量は、最も優れた全身暴露の指標であるため、調査対象の各年齢について、尿中フッ素濃度を測定した。時間尿をクレアチニンにより補正した値を図9に示す。フッ素暴露量は地域間で顕著に異なり、汚染地域に居住する住民の尿中フッ素排泄量は著しく高い。非汚染地域住民の尿中排泄濃度は、日本の農村地区住民のフッ素排泄濃度とほぼ同じ低レベルである。

フッ素はその化学的性質から生体中のカルシウムと相互作用を起こしやすい。体内カルシウムはその大部分が

骨組織にハイドロキシアパタイトとして存在するため、フッ素汚染がひどい状況では、一部はハイドロキシフロロアパタイトを形成するとともに骨の再構築に影響し、骨硬化を伴う骨フッ素症を発症することとなる。また歯のエナメル形成細胞がフッ素により障害を受け、エナメル質形成不全をきたし、斑状歯と呼ばれる歯牙フッ素症を発症する。骨は常時溶解と新生（吸収と形成）により再構築（リモデリング）されている。骨の再構築は栄養状態によっても著しく異なってくるため、フッ素症発症が住民の栄養摂取状況によって修飾されることが考えられる。石灰化に重要なカルシウム摂取量、骨基質のⅠ型コラーゲン形成に影響するタンパク質摂取量がフッ素症発症に影響してくるため、汚染地住民の栄養摂取量の改善も必要となってくる。

図10 はⅠ型コラーゲンの架橋に関与するデオキシピリジノリン (DPD) 尿中排せつについてクレアチニン補

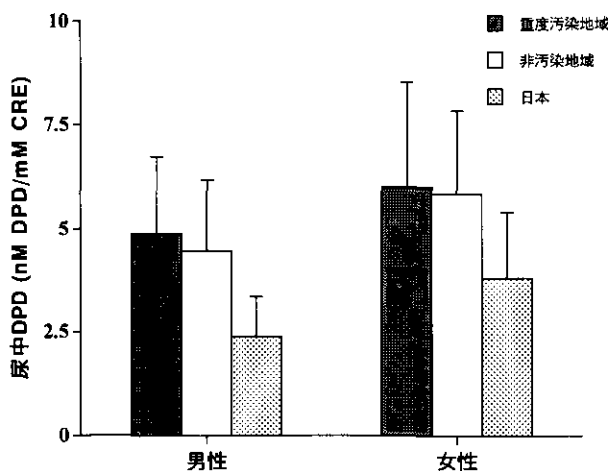


図10 骨コラーゲン代謝産物デオキシピリジノリン (DPD) の尿中排せつ量

正をした値を示してある。DPD は骨吸収の指標であるが、中国においては地域差は認められず、日本との対比では、どの年齢をとっても中国で高く、日本では低い。

フッ素中毒の発生地は寒冷多雨の高地が多い。その原因として主に、収穫した農作物を家屋内で乾燥し、貯蔵する方法に問題がある。中国の貧しい農村地域では様々な石炭燃焼器具が使用されている。屋内の地面に直接掘ったコンロや石造りのストーブのような旧式な燃焼器具も使用されている。これに加えて、地域によっては屋内暖房や調理用熱源として、質の悪い高濃度のフッ素を含有する石炭を家屋内で使用しているため、燃焼によって高濃度の粒子状及びガス状フッ素が発生している。

写真6、7に示すように、農村地域では収穫後の農作物を、石炭コンロの近くや家屋の屋根裏の貯蔵庫で乾燥する家庭が多い。この貯蔵中の食品が燃焼によって発生するフッ素の拡散と吸着により著しく汚染される。このため、フッ素は、経気道吸入とともに、大気中フッ素の吸着による食品汚染により経口摂取されている。

また、写真8に示すように、粉末状の石炭は土と混ぜて楕円形のこぶし二つぐらいのだんご状にし、コンロの上に乗せて無駄なく有効に活用されている。結果的に燃焼力が弱くなるため、火力調整にも役立っている。しかし、この混ぜる土の中にも、地質的に高濃度のフッ素が含まれているため屋内フッ素汚染を拡大することになる。

一般に屋内汚染を緩和するため煙突を備え付けるよう指導がされている。農村地域で用いられている石炭の質は悪い上に、換気状況が個々の農家によって異なるため、屋内フッ素濃度は著しく変動する。写真9は対照地区で見られた改善された「改善カマド」の一種である。地元



写真6



写真7

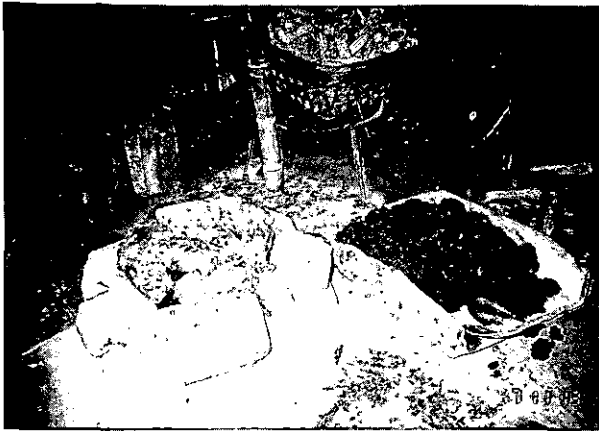


写真8

の医療機関の調査結果に基づく進言から、政府の援助を受けながら改良されたものである。500元（1元15円として7,500円）の費用は、年収1,800～3,600元（2万7千円～5万4千円）の農家にとって負担が重く、政府の補助の下でも普及には時間がかかっている。

石炭燃焼により食品汚染を経由し人体暴露を起こしたフッ素は、硬組織に沈着し組織形成に影響する一方、尿中に排せつされる。尿中フッ素濃度は有力な暴露指標であるが、排せつ量からは汚染地域ではフッ素症発症の危険領域をはるかに超える量のフッ素摂取が行われていることがわかる。

骨再構築の指標の一つである尿中DPDは、中国の対照地域においても高く日本では低いことから、栄養条件等種々の要因もあわせて今後検討していく必要がある。

【結論】

図6と図8に示すように今回の調査から水のフッ素汚染がなく、石炭燃焼に由来するフッ素汚染地域でフッ素症の発症が確認された。その発症は、石炭燃焼により汚染された屋内大気を直接吸入することによるものよりも、屋内大気で汚染された穀物の摂取によるものであった。地質的にフッ素は石炭だけでなく、火力調整用に混ぜられる土壌にも多く含まれ、汚染に大きく寄与していた。汚染の代表的な作物はトウガラシ、トウモロコシ、ジャガイモであった。貧しく湿気の高い農村地帯で、収穫後の農作物をどのように貯蔵・保存すれば経済的にも安く、汚染を防げるかは大きな課題である。屋内の大気汚染を防ぐには、排煙設備の普及が重要であるが、その熱源をうまく活用して穀物乾燥と保存に役立てる工夫も必要である。



写真9

現在多くの開発途上国では、化石燃料の使用に伴い、深刻な大気汚染と屋内汚染が起こっている。中国での環境汚染物質の発生源は、主に工業用や地域暖房、家庭内の調理用のエネルギー源としての豊富な石炭の使用に起因している。中国は今後とも豊富な石炭に依存し工業化を進めていかざるを得ないため、深刻な環境汚染が懸念される。高度経済成長の進行に伴い、石炭燃焼に伴う大気汚染は、今後とも継続していくと考えられる。中国や途上国の経済の持続的発展を支援していくためには、化石燃料をはじめとしたエネルギー源の燃焼に由来する大気汚染を防止し、その健康影響の発生を予防していく必要がある。

日本をはじめ多くの先進国は、高度経済成長期に様々な環境汚染を経験してきており、公害による著しい健康被害の面でも先進国である。このため先進各国は、環境汚染の防止のために多くの対策を実施してきている。途上国も現在直面する多彩な環境汚染による健康被害を防止するため、様々な対策を採用しているが、地球規模での持続的成長を継続していくためには、今後とも先進国と途上国双方が共同して調査研究を行い、対応策を実施していく必要がある。

【まとめ】

石炭燃焼に由来するフッ素症を調査するため、日中共同研究を行った。研究は1994年から5年計画で、日本の

メンバーと中国予防医学科学院との間で、屋内フッ素汚染の調査と健康影響に関する共同研究として実施した。フッ素患者の診断基準を確定した後、大規模な中国現地調査を1995年から1998年の4年間実施した。

調査地域は、汚染のない対照地域1カ所と汚染地域2カ所の3地域である。いずれも飲料水にはフッ素汚染のない地域である。調査は、フッ素暴露集団における健康状態を把握し、フッ素症発生と健康状態を検討することを目的に、屋内外大気汚染濃度の測定と汚染源の推定及び小学生高学年約150人、中学生約50人、小学生の親約150人、患者約50人をそれぞれの地域で選び、尿中フッ素濃度の測定、尿中成分分析、歯牙フッ素症と骨フッ素症の確定診断を実施した。

その結果、石炭燃焼に由来するフッ素症発症は、石炭燃焼によって汚染された屋内大気中フッ素を直接吸入することによるものではなく、屋内大気で汚染された穀物の摂取によるものであった。フッ素は石炭だけでなく、火力調整用に混ぜられる土壌にも多く含まれ、汚染に大きく寄与していた。汚染の代表的な作物はトウガラシ、トウモロコシ、ジャガイモであった。また、汚染地区住民の尿中に高濃度のフッ素が排せつされることが判明した。

中国におけるフッ素汚染は広域で起こっており、また暴露による健康影響は著しいが、石炭燃焼に由来するフッ素汚染地域と非汚染地域の比較検討の結果、暴露低減化の予防医学的対応策が予測できる。1998年度で本研究は終了したが、完全な形の日中共同研究により得られた石炭燃焼に伴うフッ素汚染の実態と健康障害は、国際的にも注目されている。まとめ及び今後の検討課題の章で述べるように将来フッ素汚染地域における暴露量低減化研究の進展により、フッ素症の発生抑制に向けた予防医学的対策が確立できることを期待している。なお本調査地域の一部は、日本政府の開発無償援助（ODA）の調査が入ることになっている。

2.3 フッ素暴露による健康影響に関する臨床疫学研究

2.3.1 中国における石炭燃焼に起因する歯牙フッ素症

歯牙形成期（胎生期～10歳）に飲料水に含まれるフッ素（1～2 mg/l 日）を摂取すると、歯牙の表面に通常では見られない白濁、黒褐色の着色などが生じることが明らかとなっている。歯牙形成期は歯種（前歯部あるいは臼歯部）により異なることから、異常の現れる歯種と、その患部からフッ素の摂取時期、1日当たりの摂取量を

推測することができる。これまでの事例では環境中からのフッ素の摂取経路は飲料水からほとんどであった。中国北部での汚染は従来の飲料水型であったが、南部では石炭ばい煙中のフッ素が食物を汚染し、その食物を摂取することによって生じるばい煙型である。このようなばい煙型は中国以外では発生例は見当たらない。このためばい煙型での歯牙フッ素症発生状態を明らかにし、歯牙形成の該当年齢でのフッ素暴露量を推定するために調査を実施した。

(1) 対象と方法

1) 調査対象者

前述したように歯牙形成期は同一個人でも歯種により異なるため、歯種ごとに比較する必要がある。このため歯種ごとに集団での比較となり、10～15歳までの小・中学生を対象とした。また、経年（年代）的な比較をするために小学生の親を含む成人を対象とした。

2) 検診方法と検診基準

学校保健法に定められた歯科検診法に基づいて検診を行い、その結果を歯種ごとに記録票に記入した。また、同時にインスタントカメラあるいは一眼レフカメラで、前歯部、臼歯部の撮影を行い写真として保存することにした。検診基準はWHO口腔検診法に定める方法によった。その基準を略記すると、正常（-）、疑問型（±）、ごく軽度（白濁が歯面の1/4以下）、軽度（白濁が歯面の1/2以下）、中等度（歯面のほとんどに白濁が見られる）、重度（中等度の上に歯牙の歯の一部が欠損している）の6段階となっている。これらの基準のうち正常～疑問型を正常群、ごく軽度～軽度を軽度群、中等度及び重度はそのままの4段階にまとめてり患状態を調査した。

3) 調査地域

調査地域は、2.1に記述した中国南部の以下の地域である。

①四川省小廠郷（1995年実施）

山間部の農村でこれといった産業はなく、公共水道は設置されておらず、山間の湧水を各家庭にまで桶で運び使用している。所得水準は低いことをうかがわせる地域である。

②江西省招賢鎮（1996年実施）

省都南昌市近郊の農村で簡易水道のような施設が設置されており、洗顔などに使用されるだけの水量が確保されている。このため歯磨きが習慣として行われている。

③貴州省民主郷（1997年実施）

丘陵地域の農村で集落の中心部に湧水があり、各家庭に桶で運び使用している。また、一部の家では個人用の湧水を利用した簡単な水道が設置されていた。

以上3調査地域とも飲料水中のフッ素イオン濃度は0.1mg/l以下であり、飲料水からのフッ素摂取は無視できる濃度であった。

(2) 結果

1) 四川省小廠郷

検診対象者は8～15歳の212名であったが、そのうち前歯部の萌出が完了している10～15歳の205名について歯牙フッ素症のり患度別にまとめた。図11に示すように家庭で木材を燃料として使用している生徒1名（正常）を除きほとんどが中等度～重度であった。特に重度は72.7%に及び最も多かった。4組の親子（親の年齢41～47歳、子供の年齢11～13歳）についてそのり患度を比較すると、いずれも中等度あるいは重度であった。

2) 江西省招賢鎮

検診対象者は8～15歳の210名であったが、前歯部の萌出が完了している10～15歳の166名についてまとめた。図11に示すように正常群は96.3%、軽度群3.7%であった。また、成人での正常群は99.2%であった。

3) 貴州省民主郷

検診対象者は8～15歳の220名であったが、そのうち前歯部の萌出が完了している10～15歳の190名についてまとめた。図11に示すように正常群から重度群まで各群にほぼ均等の20～30%に分布していた。

4) 親子間でのり患度の比較

貴州省民主郷に居住する親子64組について親子間でのり患度の比較を行った。子供の平均年齢は10.8歳（S.D.=1.65）、親の平均年齢は37.6歳（S.D.=6.38）で年齢差は26.8歳であった。図12が示すように重度の割合は子供では43.7%、親では12.5%であった。

5) 集落間でのり患度の比較

民主郷内での集落ごとのり患度を比較すると、集落によってり患度の分布に差があることが明らかとなった。例えば、重度の割合が40%以上を占める集落と、その割合が10%以下の集落に分けることができた。

(3) 考察

1) 歯牙形成期のフッ素暴露濃度の推定

飲料水中フッ素濃度と歯牙フッ素症との相関関係については、世界的に調査研究が進んでいる。その結果に基づき、歯牙フッ素症のり患度の分布から、歯牙形成期における飲料水フッ素濃度を推定することが行われてきている。今回の調査地における食品や大気由来のフッ素暴

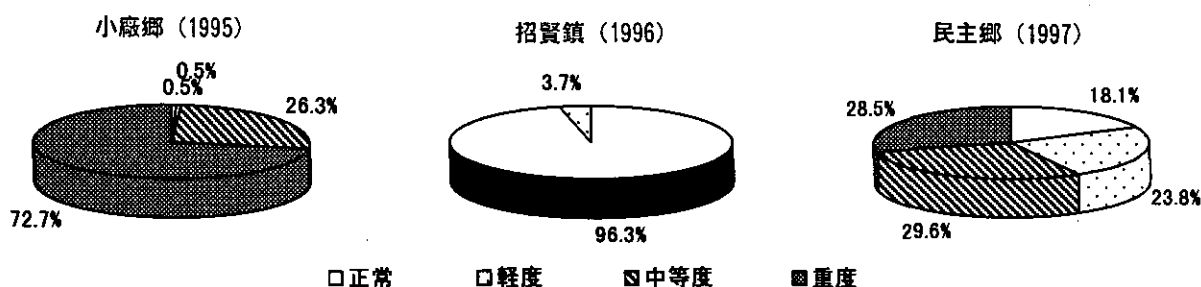


図11 小・中学生の歯牙フッ素症のり患度

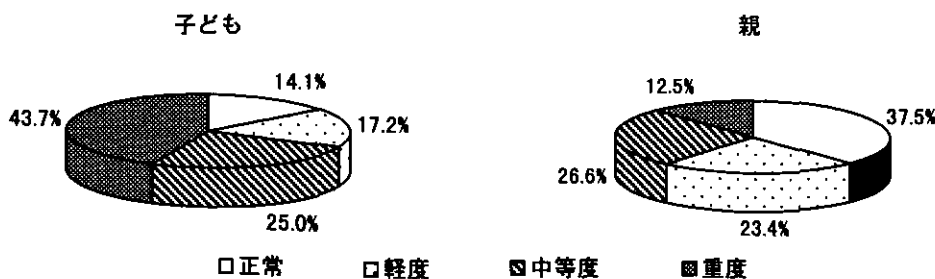


図12 親子間の歯牙フッ素症のり患度の比較

露が、飲料水に換算するとどの程度の汚染に相当するかについて推定し、飲料水を1日当たり1l摂取すると仮定した際の1日当たりの暴露量 (mg/day) を算出した。

①四川省小廠郷

り患度分布から検診対象者の歯牙形成期における暴露濃度を推測すると、重度の割合が72.7%を占めていることから、水由来のフッ素に換算して、1日当たり10mg以上の暴露を受けていたことになる。この量は我が国の水道水水質基準0.8mgの13倍に当たり、いかに多量の暴露を受けていたかを証明している。また、このような多量の暴露は、これまでの飲料水経路では経験したことはないことである。

またすべての歯種に異常がみられたことから、歯牙形成期である胎生期から検診時の10歳まで同様な暴露をしていたことが明らかとなった。汚染源として家庭での燃料との関係を見ると、正常の生徒の家庭でのみ木材を燃料としていることから、石炭が汚染源であることが明らかとなった。

②江西省招賢鎮

り患度分布をみると正常群が96.3%を占めていることからフッ素汚染はないものと言える。日本における過去の調査報告でも無暴露地域でも5%程度の軽度のり患がみられることから、5%以下の3.7%の軽度り患はフッ素暴露によるものでないことを示している。

③貴州省民主郷

り患度分布をみると正常群～重度群までほぼ均等に分布している。このことは対象者ごとにより患状態が異なることを示すことになる。しかし個人差を無視しての集団としての推定暴露量は水由来のフッ素に換算して1日当たり5mgとなる。また、郷内の集落ごとにより患度分布をみると中等度、重度の占める割合の高い集落と正常、軽度が高い割合を占める集落がある。このことは同一郷内に居住しながら、わずかな地域差により使用する燃料に石炭と木材の違いがあるなど、暴露量に差が出てきていることを現わしている。今後は四川省の場合のように地域が重度の汚染に侵されている場合は集団的な対応が必要であるが、貴州省のような地域差が大きい地域では、集団的というよりは小さな集落での汚染の実態を究明し、その対策を立てることが求められるであろう。

2) 暴露量の経年的な変化

暴露量の経年的な変化を歯種のり患度の変化、あるいは親子間でのり患度の差により推定することができる。

個体での変化は歯種ごとにその形成期が異なることから、乳歯では胎生期から生後1年までの暴露状況を現しており、永久歯では出生時から10歳ぐらいまでの暴露状況を現している。例えばすべての歯種で重度のり患が見られる場合、出生後10年間はほぼ同程度の暴露が持続されていたことになる。このような見地から重度のり患が見られる小・中学生は継続した暴露による結果と推測される。

10年以上にわたる長期間の暴露状況をみるには親子間で比較することになる。今回の調査での親子の年齢の差は27歳であった。親のり患度から暴露量を推定すると水由来のフッ素に換算して1日当たり4mgとなり、子供ではその2倍の8mgとなる。これらのことから森林保全のための木材から石炭への燃料転換により経年的には汚染は進行していることが予想され、早急な対策を講じる必要がある。

2.3.2 中国における石炭燃焼に起因する骨フッ素症

フッ素による慢性の健康障害には、歯の障害(歯牙フッ素症)と骨の障害(骨フッ素症)が知られている。これらの障害では、飲料水に含まれるフッ素によるものがあるが、中国では、家庭用の燃料として使われる石炭に起因するものが問題となっている。

本研究は、これらの石炭に起因するところの骨フッ素症のX線写真による疫学的調査を目的として行われた。

(1) 対象と方法

調査は、石炭に起因するフッ素症の発地域のひとつである四川省の小廠郷(高度汚染地域)で1995年に、貴州省の民主郷(中等度汚染地域)で1997年に行われた。また、1996年にはコントロールを得る目的で家庭用の燃料として石炭が用いられているが、フッ素症の発生を認めないとされている江西省の招賢鎮で調査が行われた。

調査方法は、主として骨関節のいたみの有無を確かめるための問診と、骨関節の運動障害を調べるための理学的検査とともに、X線写真による骨関節病変の検査を行った。なお、汚染地域での受診者は、地元の保健機関によって前もって骨関節症状を有する人に絞ってもらった。

X線写真は、右前腕と右下腿の正面、骨盤の正面、腰ついの側面ないし正面を撮影した。腰ついは、側面を希望したが、技術的な制約から正面しか撮れないこともあった。

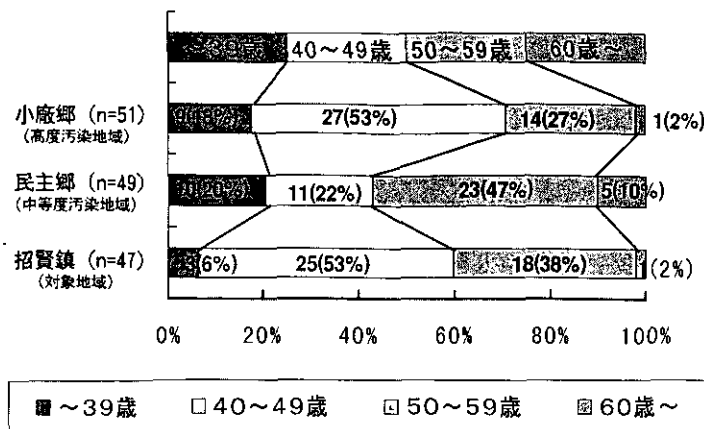


図13 受診者の年齢分布

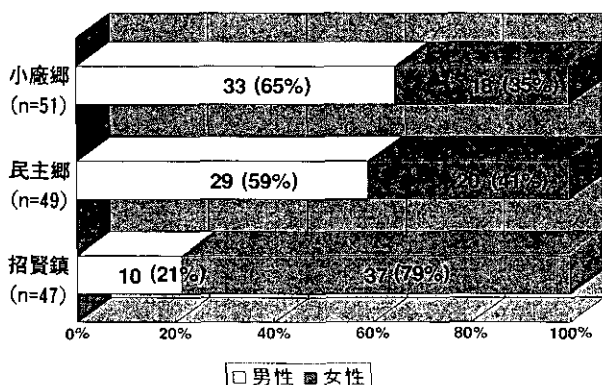


図14 受診者の性別分布

(2) 結果及び考察

我々は、受診者が40~50歳代の男女であることを希望したが、高度汚染地域である小廠郷では、この年齢群の人が80%、中等度汚染地域である民主郷では69%、対照地域である招賢鎮では91%であった(図13)。

小廠郷では男性が65%で女性が35%、民主郷では男性が59%で女性が41%とほぼ同様の分布であったが、対照地域である招賢鎮では男性が21%に対して女性が79%と、汚染地域とはやや異なった。これは、汚染地域がへき地の山村であったのに対して、対照地域が都市近郊の農村で調査した時期が農閑期であったために、男性は近くの都市へ出稼ぎに行っていたためと考えられた(図14)。

X線写真による骨フッ素症の病期分類は、Singh & Jollyの分類(WHO Monograph 59)によった。X線写真上所見のないものを第1期、軽度の変化を認めるものを第2期、重度の変化を認めるものが第3期とされる(図15)。

高度汚染地域である小廠郷では、実に受診者の84%

骨フッ素症のX線分類 (Singh & Jolly : 1970)

- 第1期 : 正常ないし無所見
- 第2期 : 軽症
- 第3期 : 重症

図15 骨フッ素症のX線分類 (Singh & Jolly : 1970)

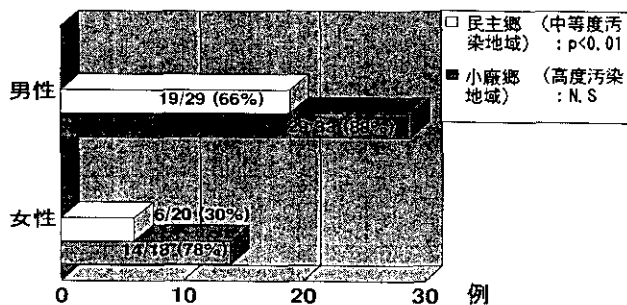


図16 第3期症例の性差

(43/51)が第3期であった。また、中等度汚染地域である民主郷では、51%(25/49)が第3期であった。なお、対照地域の招賢鎮では、X線写真上、骨フッ素症の所見を認める人は一例もなかった。第3期の頻度の性差を図16に示した。

X線写真で見られる骨フッ素症による変化は、女性に比べ男性に高率に見られるといわれている。今回の調査でも、中等度汚染地域では、受診者中に占める第3期症例の割合は男性が66%であるのに対して、女性は30%で男性に有意に多かった。ところが、高度汚染地域では男性が88%、女性が78%で差を認めなかった。

X線写真による骨フッ素症の(病期分類)と歯科検診

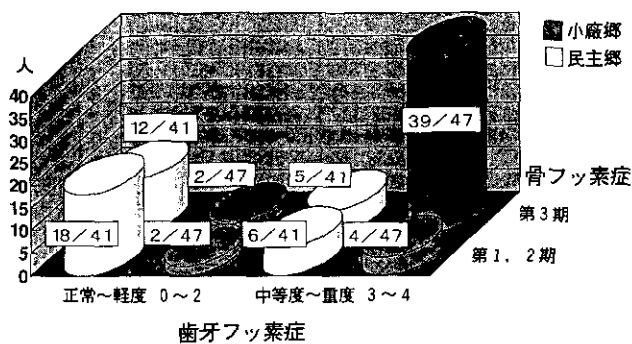


図17 フッ素症と歯牙フッ素症

(近藤による)による歯牙フッ素症の(り患度)の同一症例における対比を示したものが、図17である。

高度汚染地域である小廠郷では、骨フッ素症が第3期であった41例中39例の患者の歯は、歯牙フッ素症のWHOの分類で中等度ないし重度であった。ところが、中等度汚染地域である民主郷では、骨が第3期なのに、歯は、正常ないし軽症という人が17例中12例もいた。すなわち、民主郷では、骨の変化は重症であっても歯の変化はないか、あっても軽度であるという人が少なからずいたということである。

歯牙フッ素症は、小児期(永久歯に生え変わるまえ)にフッ素に暴露された場合に発生するが、骨フッ素症は、成人になってからの暴露でも生じるといわれている。このことから民主郷の受診者の多くは、成人後の暴露によってフッ素症にり患したものと考えられる。すなわち、この地域で、石炭が家庭用の燃料として用いられるよう

になったのは、小廠郷に比べて比較的最近のことであることが想像されたが、この結果は実際の歴史的事実と合致していた。

2.4 フッ素暴露による健康障害発生機構に関する研究

2.4.1 フッ素吸入暴露後のフッ素排せつと骨組織中蓄積に関する検討

中国ではエネルギー源の約80%が石炭であり、一部の石炭には高濃度のフッ化物が含まれているため、中国には石炭燃焼によるフッ素汚染地域も広く分布しており、汚染地域に居住する住民の中で著しい健康被害が生じている。フッ素屋内汚染に起因するフッ素吸入による健康影響の予測のため、フッ素の吸入による動物体内のフッ素の吸収、排せつ、蓄積とともに、銅(Cu)、亜鉛(Zn)、マンガン(Mn)などの重要な必須元素代謝への影響について検討した。

(1) 方法

魚介類にはフッ素化合物が多く含まれるため、魚介類をタンパク質源とする通常市販の飼料中には約数10 ppm (20~60 mg F/kg diet) のフッ素が含まれる。このためフッ素吸入実験に際し体内フッ素含有量を低下させる必要から、低フッ素精製飼料 (<1.0 mg F/kg diet) を調製した。

動物は5週齢の雄マウス(B6C3/F1系)を用いた。吸入暴露実験開始3週間前より、低フッ素精製飼料を給餌し、体内フッ素含有量を低下させ吸入実験に供した。

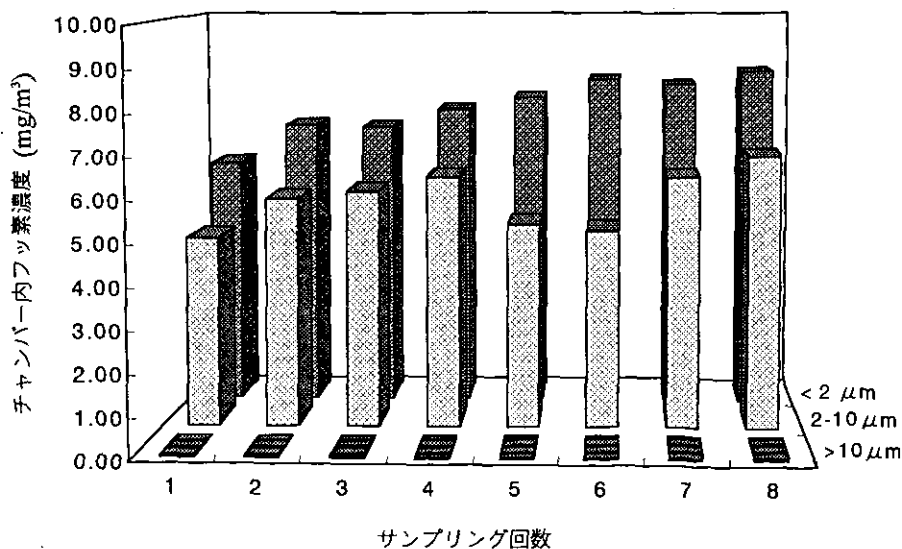


図18 チャンパー内粒径別フッ素濃度

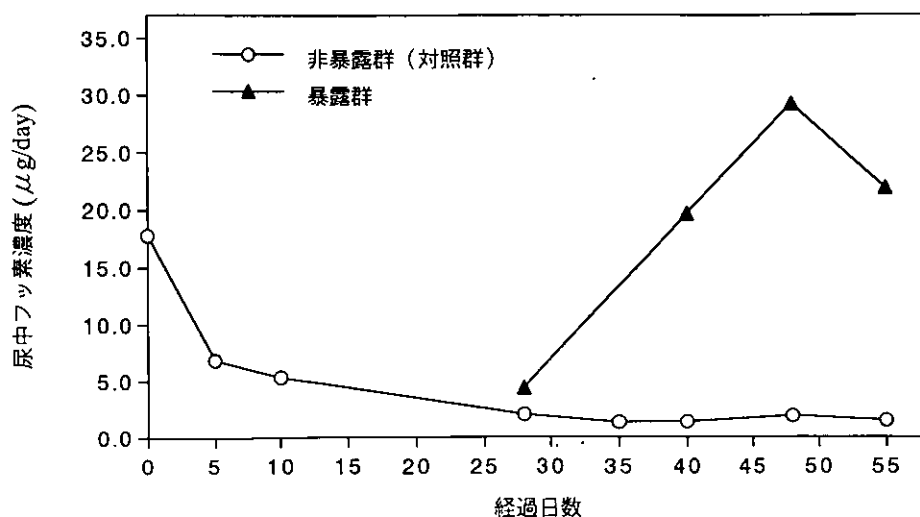


図19 尿中フッ素排せつ量の推移

実験群のマウスは吸入チャンバー (0.256 m³) 内で、エアロゾル状のフッ化ナトリウム (0.1 mol NaF/l) 1日4時間、連続10日間、20日間及び30日間吸入暴露させた。チャンバー内のエアロゾル状のフッ化物 (空気力学的粒径別フッ素濃度) は、可搬型 SPMP サンプラーを用いて、2.5 l/min 流量で、10~30 分間採取した。サンプラー用ろ紙 (T 60 A 20) は、超音波洗浄器で洗浄後乾燥し、実験に供した。

暴露実験開始前及び暴露期間中、代謝ケージを用い採尿した。動物は吸入暴露終了24時間後、解剖し、血液、臓器 (肝臓、腎臓、肺) 及び骨を採取し、-40°Cで冷凍保存した。

試料 (ろ紙、尿及び骨) 中フッ素濃度は抽出後、フッ素電極を用いて測定した。骨組織等の生体試料は、硝酸と過塩素酸の混酸で灰化後、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn)、マンガ (Mn) などの元素濃度を ICP 発光分析法を用いて分析した。

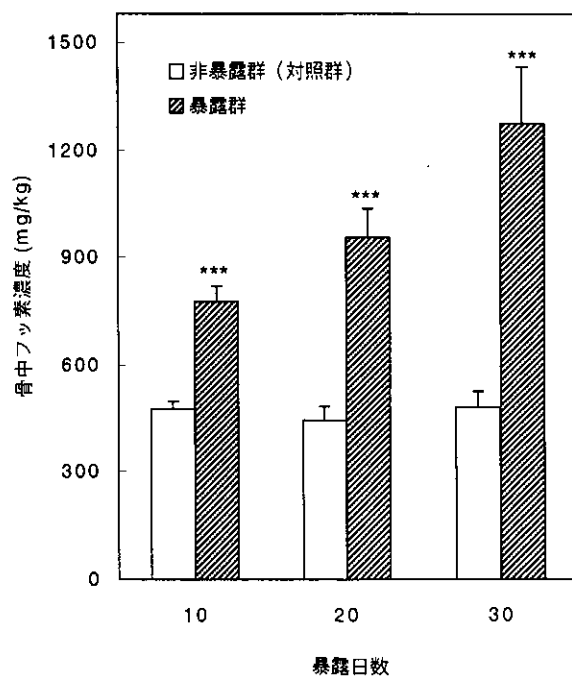


図20 骨中フッ素蓄積量 (n=5-6.*** p < 0.0001)

(2) 結果と考察

1) チャンバー内の空気力学的粒径別フッ素濃度

チャンバー内エアロゾル状のフッ素粒径分布を図18に示した。暴露期間、チャンバー内のエアロゾル状フッ素濃度は安定して、平均濃度は $13.30 \pm 1.30 \text{ mg F/m}^3$ であった。そのうち、粒径 $\leq 10 \mu\text{m}$ の吸入性粒子の割合は99%以上を占めた。

2) フッ素吸入暴露後の尿中フッ素排せつ量

動物体内に吸収されたフッ化物はそのほとんどが24

時間内に腎臓から尿中に排せつされる。図19に示すように、市販飼料給餌中の尿中フッ素排せつ量は、飼料中の高いフッ素含量を反映し $17.8 \mu\text{g F/day}$ であった。低フッ素精製飼料を給餌した後、尿中フッ素排せつ量は急速に減少し、5日後は $6.87 \mu\text{g/day}$ 、10日後は $5.36 \mu\text{g/day}$ となった。低フッ素精製飼料給餌により低下した尿中フッ素濃度は、吸入暴露開始3日後、著しく上昇した。非暴露群 (低フッ素対照群) のフッ素排せつ量 ($1.99 \mu\text{g/day}$) に比べ、フッ素暴露群は $4.34 \mu\text{g/day}$ と有意に高く

表2 骨中微量元素濃度

暴露日数(days)		Cu (mg/kg)	Mn (mg/kg)	Zn (mg/kg)	Mg (mg/kg)	Ca (mg/g)
10	非暴露群	4.02±0.62	1.79±0.10	248±15	7759±1150	459±56
10	暴露群	2.18±0.23***	1.63±0.20	168±5***	6689±330	420±23
30	非暴露群	4.00±0.20	1.86±0.12	228±18	5868±632	354±25
30	暴露群	3.26±0.60*	1.22±0.12***	212±14	5704±222	376±22

Values are means ± SD. n=5-6. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 compared to control group.

なる。吸入暴露開始15日後、非暴露群(対照群)に比べ、暴露群には、10倍以上の高濃度のフッ素排せつが見られた(非暴露群1.35 μ g/dayに対し、暴露群19.6 μ g/day)。

3) 骨組織中フッ素濃度

体内のフッ素はそのほとんどが骨、歯等の硬組織に存在する。骨組織中フッ素蓄積量は、フッ素の暴露量に依存して増加した。図20に示すように、フッ素吸入暴露群においては、骨組織中フッ素濃度の有意な増加が見られた。非暴露群(対照群)に対し、暴露群の骨組織中フッ素蓄積濃度は、暴露に伴い増加し、吸入暴露開始10日後、1.63倍(775 mg/kg)、20日後、2.16倍(955 mg/kg)、30日後、2.65倍(1276 mg/kg)に増加した。

4) 骨組織中微量元素濃度

表2示すように、骨組織中微量元素に関して、カルシウム(Ca)とマグネシウム(Mg)の濃度には、フッ素吸入による影響はほとんどみられなかった。一方、銅(Cu)、亜鉛(Zn)及びマンガン(Mn)の濃度は、フッ素暴露群では対照群に比べ、有意な減少が認められた。

2.4.2 フッ素吸入による肺の抗細菌防御能への影響

中国における燃煤型の地方病性フッ素症は、主に高濃度のフッ素を含有する石炭の家屋内燃焼によって汚染された貯蔵食物(トウモロコシ、じゃがいも、唐辛子等)の摂取に起因することが現地調査の結果示唆された。ちなみに、燃煤型フッ素中毒病区(四川省小廠村)での1日一人当たりの体内へのフッ素摂取量は49.16±45.49 mg/dayであり、摂取経路別の比率は、食物が97%であり、空気が2%、残りは飲み水であった(研究成果発表一覧を参照)。

中国の燃煤型フッ素中毒病区では、室内空気中のフッ素濃度が高い(53~85 μ g/m³, 四川省小廠村)にもかかわらず、フッ素による呼吸器への吸入毒性に関する調査検討は行われていない。我々は、フッ素の吸入暴露によ

る肺への影響を明らかにするために、フッ化物としてフッ化ナトリウム(NaF)を用いてマウスでのモデル実験を行った。本報告では、マウスに2 mg F/m³, 5 mg F/m³, 10 mg F/m³のフッ素エアロゾルを1日4時間2週間暴露し、肺の抗細菌防御能並びに気管肺胞洗浄(BAL)液中の細胞成分並びに非細胞成分への影響について検討した。

(1) 方法

1) 動物

動物は、8週齢雄SPF BALB/cマウス(日本クレア, 東京, 日本)を用いた。そして、実験群を対照群(清浄空気), 2 mg F/m³暴露群, 5 mg F/m³暴露群, 10 mg F/m³暴露群の4群にわけた。飼料CE-2(日本クレア, 東京, 日本)と蒸留水を自由に与えた。ただし、フッ素吸入暴露中は餌と水は与えなかった。なお、今回、用いた市販の飼料中からは22 mg/kgのフッ素が検出された。飼育室の温度は23°C, 湿度は50%に制御した。

2) フッ素吸入暴露条件

マウスを吸入暴露装置(吸入チャンバー: 柴田科学, 東京, 日本)に収容し, 0.02 M (2 mg F/m³暴露群), 0.05 M (5 mg F/m³暴露群), 0.1 M (10 mg F/m³暴露群)に調整したNaF水溶液をネブライザーで霧化し, それぞれマウスに1日4時間の2週間暴露した。

吸入チャンバー内のフッ素濃度定量のために、暴露中、毎日ないし2日に1回の割合で、チャンバー内のフッ素エアロゾルをミスト発生1時間後にSPMサンプラー(AND sampler, Shibata Sci. Tech. Ltd, Tokyo)で10分間(計23 l)吸引して専用ろ紙フィルター(19 and 35 mm T 60 A 20, Pallflex Prod. Corp., Putnam)にトラップした。ろ紙フィルター上のフッ素を蒸留水で抽出した後、洗浄液中のフッ素濃度をフッ素イオン電極計(model 720 A, Orion Research Incorporated, Boston,

USA) を用いて定量し、チャンパー内のフッ素濃度 (mg F/m³) を算出した。その結果、暴露期間中におけるチャンパー内の10μm以下の粒径のフッ素濃度は 2 mg F/m³ 暴露群で 1.98±0.1 mg F/m³ であり、5 mg F/m³ 暴露群で 4.95±0.36 mg F/m³、10 mg F/m³ 暴露群で 9.88±0.6 mg F/m³ であった。なお、ミスト発生1時間後と4時間後に調べたチャンパー内のフッ素濃度は、各暴露群ともに時間経過による変化がなく安定していた。

3) 尿中のフッ素濃度測定

フッ素暴露期間中、3日に1回の割合で、マウスの尿(16~20時間尿)をステンレス製代謝ケージを用いて採取した。採尿後、尿は冷凍保存した。尿中のフッ素濃度は尿に緩衝液(TISAB III, Orion Research Incorporated, Boston, USA)を加えた後、フッ素イオン電極計で測定した。また、尿中のクレアチニン量をクレアチニン測定用キット(クレアチニン HA テストワコー, 和光純薬工業, 大阪, 日本)を用いて測定し、尿中フッ素量をクレアチニン補正した。

4) 吸入感染のための *Staphylococcus aureus* 浮遊液の調製

肺での殺菌活性を調べるための吸入細菌として *Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌) の Cowan-1 株を用いた。黄色ブドウ球菌に対する肺の抗細菌防御は、主に肺胞マクロファージ(肺胞 Mφ) 貪食殺菌系に依存していることが知られており、よって本菌を肺胞 Mφ 貪食殺菌系と肺全体に対するフッ素の影響を検討するための指標細菌とした。

黄色ブドウ球菌の保存菌液は小試験管に 1 ml ずつ分注後-40°Cで凍結保存した。吸入感染実験に際しては、凍結保存菌液 1 ml を解凍後、200 ml の trypticase soy broth (TSB) に植え付け、シェーカーウォーターバスで 37°C 18時間培養した。培養菌液 200 ml 中 50 ml を 1500×、20分間遠心し、得られた沈査(菌塊)を 0.1 M リン酸緩衝液(PBS: pH 7.6)で2回洗浄した。得られた細菌は TSB 10 ml 中に再び懸濁し、吸入感染用の細菌浮遊液とした。なお、細菌浮遊液中の菌量は定量培養によって毎回確認し、その濃度は約 5×10⁸ 個/ml であった。

5) 細菌の吸入感染と細菌の分析

フッ素暴露終了後、ただちにマウスを細菌感染吸入装置(柴田科学, 東京, 日本)内に収容し、ネブライザー(ミスト圧 3 kg/cm², ミスト流量 5 Nl/min)で霧化した黄色ブドウ球菌を 30分間吸入させた。通常、1.5×10⁵ 個

の細菌が吸入後、マウスの肺に沈着した。

マウスは細菌吸入終了直後(0時間)と4時間後にネブタール麻酔下で頸静脈より放血死させた。ただちに肺を無菌的に摘出し気管や主気管支を切除した後氷冷した。肺は氷冷 TSB 3 ml 中で総ガラス製ホモジナイザーを用いてホモジナイズした。肺のホモジネート 0.3 ml を PBS で 10 倍に希釈し、その希釈液 0.1 ml を マンニット寒天培地(日水)による平板培養法によって1試料につき4枚ずつ定量培養した。寒天平板は 37°C で 20 時間好氣的に培養後、コロニーを数えた。吸入直後の生菌数に対する4時間後の生菌数の割合を%で表し殺菌活性値とした。

6) 気管肺胞洗浄(Bronchoalveolar Lavage, BAL)

による細胞成分と非細胞成分の回収

肺の殺菌活性を調べる群とは別に BAL 液中の細胞成分と非細胞成分を調べるための群を設定し、マウスを各フッ素濃度下で暴露した。暴露終了後、マウスはペントバルビタール麻酔下で心臓採血によって脱血死後、気管をカニューレした。肺は 37°C の PBS (-) 1.1 ml を気管に少しずつ注入して洗浄した。その洗浄液は穏やかな吸引によって回収された。この操作を4回行って約 3.96 ml (4.4 ml×90%) の BAL 液を回収した。300 g で 10 分間遠心後、沈査の細胞成分を血球計算盤(Burker-Turk)を用いて数えた。さらに、5×10⁵ 個/ml になるように調製した細胞浮遊液のスライド塗抹標本をオートスメアマシン(CF-12 D, Sakura Seiki Co., Japan)を用いて作製し、Diff-Quik の染色液で染色後、油浸下でトータルで 300 個の細胞を数える間の形態学的分類を行った。

7) BAL 液上清中のタンパク濃度と LDH 活性の測定

BAL 液上清中の総タンパクとアルブミン濃度を市販のキット(BCA タンパクアッセイ試薬キット, アルブミン B テストワコーキット)を用いて測定した。また、LDH 活性を LDH-UV テストワコーキットを用いて測定した。LDH 活性値は国際単位 (m IU/ml, 25°C) で表した。

(2) 結果及び考察

1) チャンパー内のフッ素濃度とマウスの尿中フッ素濃度の関係

図 21 にチャンパー内のフッ素濃度とマウスの尿中フッ素濃度の関係を示した。チャンパー内のフッ素濃度

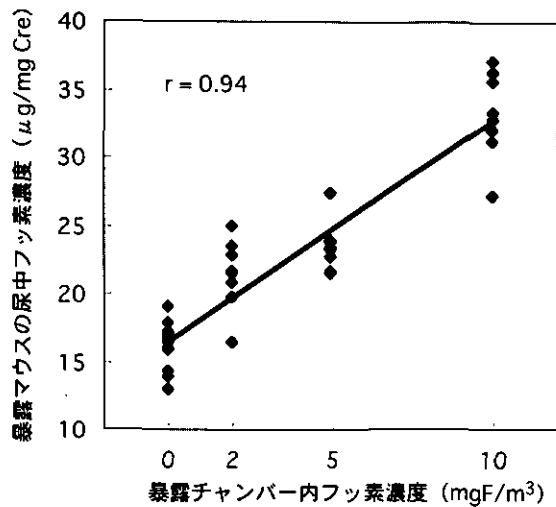


図21 暴露チャンパー内のフッ素濃度と暴露マウスの尿中フッ素濃度の関係

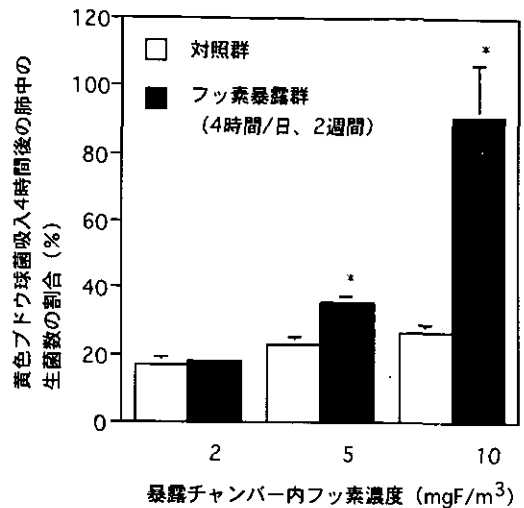


図22 フッ素吸入暴露マウスの黄色ブドウ球菌に対する肺の殺菌活性

表3 フッ素吸入暴露マウスの尿中フッ素濃度

実験群	尿中フッ素 (μg/mg Cre)		
	暴露期間		
	3日	7日	14日
対照群	15.86+ 1.89	16.83+ 1.16	16.17+ 1.2
2 mg F/m ³	19.21+ 2.58	21.94+ 1.4	23.14+ 1.71
5 mg F/m ³	21.9 + 0.66	24.59+ 2.39	23.45+ 0.39
10 mg F/m ³	34.0 + 2.76	31.36+ 4.23	34.34+ 1.72

マウスのフッ素吸入暴露は、各群ともに1日4時間暴露で最長2週間行った。

が高くなるに従って暴露マウスの尿中フッ素濃度も上昇し、チャンパー内のフッ素濃度とマウスの尿中フッ素濃度の両者は相関することが示された。表3には、各群の暴露3日目、7日目、14日目のマウス尿中のフッ素濃度を示した。群別に見た場合、暴露3日目、7日目、14日目の間で尿中フッ素濃度に大きな変化は見られなかった。なお、対照群マウスの尿からは約16~17 μg/mg Creのフッ素が検出された(市販飼料由来のフッ素と考えられる)。

2) 肺の湿重量並びに殺菌活性

マウスの体重当たりの肺の湿重量は、10 mg F/m³ 暴露群で対照群に比べ約10%高い値を示し、また、肉眼所見では浮腫が観察された。黄色ブドウ球菌に対する肺の殺菌活性は、5 mg F/m³ 露群と10 mg F/m³ 暴露群では

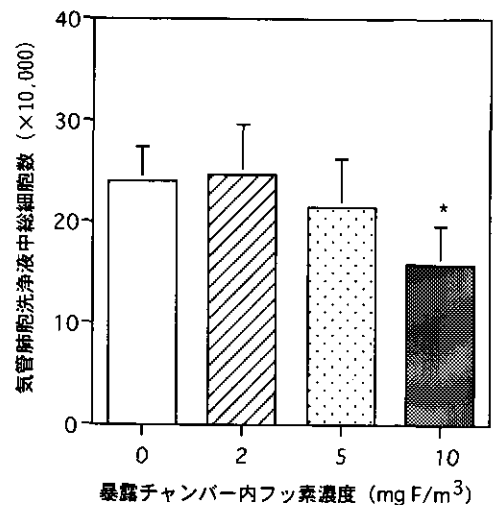


図23 フッ素吸入暴露マウスの気管肺胞洗浄液中の総細胞数の変化

対照群に比べて有意に低下した。特に10 mg F/m³ 暴露群でその影響は顕著であり、多数の黄色ブドウ球菌が殺菌されずに肺に残存した。2 mg F/m³ 暴露群では、肺の殺菌活性への影響はなかった(図22)。

3) 気管肺胞洗浄(BAL)液中の細胞成分

BAL液中の総細胞数は、10 mg F/m³ 暴露群では対照群に比べて有意に減少した。5 mg F/m³ 暴露群と2 mg F/m³ 暴露群では、総細胞数への影響はなかった(図23)。10 mg F/m³ 暴露群での総細胞数の減少は肺胞Mφ数の減少によるものであり、多形核白血球数やリンパ球数へのフッ素暴露による顕著な変化は見られなかった。

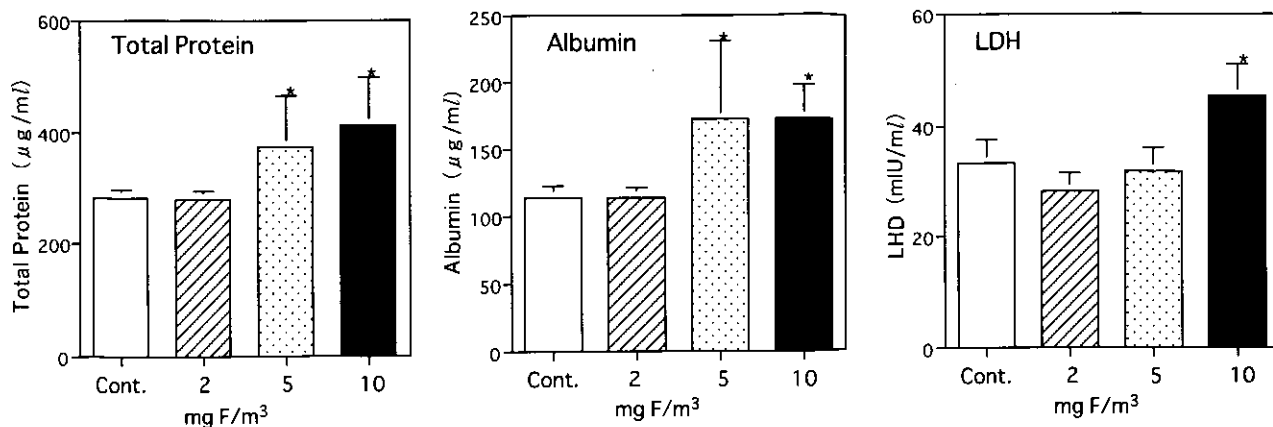


図24 フッ素暴露マウスの気管肺胞洗浄液中のタンパク濃度およびLDH活性の変化

4) BAL 液中の非細胞成分

BAL 液中の総タンパク及びアルブミン濃度は 5 mg F/m³, 10 mg F/m³ 暴露群で対照群に比べて有意に高い値を示したが, 2 mg F/m³ 暴露群ではタンパク濃度の上昇は見られなかった。LDH 活性は, 10 mg F/m³ 暴露群で対照群に比べて有意に高い値を示した。2 mg F/m³ 及び 5 mg F/m³ 暴露群では LDH 活性の上昇は見られなかった。(図 24)。

我々はフッ素の吸入毒性を検討するためのフッ化物としてその取扱いの容易さから NaF を用いた。NaF は殺虫剤, 消毒剤, 漂白剤などにも用いられ, しばしば, これらの誤飲による急性中毒をきたすことが知られている。一方, 低濃度の NaF は骨粗しょう症の治療に用いられ, 虫歯予防のために水道水へ添加されたりしている。生体に摂取されるフッ化物はほとんどがフッ素イオンとして体内に吸収されるが, 短時間の間に多くが尿中に排せつされる。消化管から吸収されたフッ素の場合, 24 時間までに約 50% が排せつされ, 残りは大半が歯牙, 骨等の硬組織に選択的に沈着することが知られている。我々の研究では, 高濃度 (10 mg F/m³) のフッ素のマウスへの吸入暴露によって, 肺から吸収されるフッ素イオンのうち約 60% が暴露後 18 時間以内に尿へ排出されることが推計された。健常者では, 尿中フッ素量は生体へのフッ素の負荷量をよく反映し, 一般環境からの摂取やフッ化物作業における暴露の指標として広く用いられている。作業環境中のフッ化物濃度と作業者の尿中フッ素濃度は良く相関することが知られているが, 我々の研究では, 暴露チャンバー内のフッ素濃度と暴露マウスの尿中のフッ素濃度は相関する結果が得られた。

中国の燃煤型フッ素中毒病区では, 家屋内空気中から高濃度のフッ素が検出され, 硬組織以外に呼吸器への吸入毒性も危惧されるが, 呼吸器への吸入毒性に関する報告は少ない。今回, マウスへの高濃度 (5 mg F/m³, 10 mg F/m³) のフッ素吸入暴露は黄色ブドウ球菌に対する肺の殺菌活性を抑制し, 肺胞 M ϕ 数を減少させた。生体内でのガス交換の場である肺胞では, 肺胞 M ϕ による異物や微生物の除去が行われている。肺胞 M ϕ のような貪食細胞による肺での殺菌活性は, 肺における抗細菌防御の指標となる。このような肺での抗細菌防御はオゾンや二酸化窒素, 二酸化チタン, アクロレイン等の大気汚染物質の吸入によって抑制される。今回の動物モデル実験で, 肺胞 M ϕ 依存性の肺の抗細菌防御がフッ素吸入暴露によって低下し, フッ素による生体の感染抵抗性 (又は感染防御能) への影響が示唆された。

一方, 肺胞—血管関門の透過性上昇の指標として BAL 液中の総タンパクとアルブミン濃度を測定し, また, 肺胞域の細胞傷害の指標として LDH 活性を測定した。その結果, 総タンパクやアルブミン濃度並びに LDH 活性が, フッ素吸入暴露で上昇し, 肺胞—血管関門の透過性上昇や肺胞域の細胞への影響が示唆された。

以上, フッ素の肺への影響を明らかにするためのマウスでのモデル実験によって, 肺の抗細菌防御能や気管肺胞洗浄 (BAL) 液中の細胞成分・非細胞成分等への影響が明らかになり, 中国燃煤型フッ素中毒病区でのフッ素の屋内汚染による肺への吸入毒性が危惧された。

2.4.3 フッ素汚染による細胞障害発生機構

中国においては大気, あるいは飲料水や食物がフッ素

に汚染されており、フッ素の経気道暴露による呼吸器への影響が懸念される一方で、実際、過剰摂取による歯牙あるいは骨フッ素症が発症している。室内空気中のフッ素には気体状のものと粒子状物質中に存在するものがあることが報告されているが、吸入により取り込まれた粒子状のフッ素イオンは、肺胞腔において異物の食食除去を行っている肺胞マクロファージに取り込まれるものと考えられる。これらの疾病に至る過程を実験的に証明するために、(1)マクロファージや骨芽細胞を用いたフッ素イオンの細胞障害性とアポトーシス (2)フッ素イオンに暴露した肺における炎症反応とサイトカインの産生 (3)フッ素イオンに暴露したマクロファージの細胞接着能の変化に関する研究を実施した。

(1) マクロファージや骨芽細胞を用いたフッ素イオンの細胞障害性とアポトーシス

フッ素イオンの細胞障害性を調べるために、大気中フッ素の標的細胞である肺胞マクロファージと骨フッ素症に関連すると考えられる骨芽細胞のセルライン (UMR 106) を用いて実験を行った。肺胞マクロファージは、7週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットより気管支肺胞洗浄により取り出し、10%牛胎児血清添加 RPMI 1640 培地に 1 ml 当たり 1.2×10^6 細胞となるように懸濁した。30分間前培養した後、フッ化ナトリウムを 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1 mM となるように添加し、さらに 24 時間培養した。フッ化ナトリウムに暴露した後の生細胞数をアラマーブルー法にて測定した結果を図 25 (A) に示す。この図よりフッ化ナトリウムの半致死濃度 (LC_{50}) を求めたところ、0.41 mM と算出された。

対照として行った 1 mM の塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウムでは生細胞数の変化は見られなかった。図 25 (B) には、UMR 106 の細胞障害性試験の結果を示した。10%牛胎児血清添加 DMEM 培地に 0.03 と 0.12×10^6 の濃度に懸濁した UMR 106 細胞懸濁液を $100 \mu\text{l}$ ずつ 96 ウェルのカルチャーデイッシュへ播種し、3日間培養し、その後フッ化ナトリウムを最終濃度として 0~10 mM となるように添加して 8 時間培養した。生細胞数は WST-1 アッセイキット (和光純薬) を用いて測定した。この条件では LC_{50} がそれぞれ 7.1 と 2.9 mM と算出されたが、このことは、細胞密度によりフッ化ナトリウムの毒性が異なることを意味している。一般に、細胞密度が高い場合、培養液が酸性側に移行しやすくなる。そこで、フッ化ナトリウムの細胞毒性が pH 依存性であるかどうか調べるために、pH をあらかじめ調整した培養液を用いて実験を行った。図 26 に、5 mM のフッ化ナトリウム、あるいは $5 \mu\text{g/ml}$ の A 23187 に暴露した UMR 106 細胞の生存率に及ぼす培養液の pH の影響を示した。対照群の細胞では pH の生存率に及ぼす影響は見られなかったが、フッ化ナトリウムを暴露した細胞では pH の低下に伴い細胞障害性は著しく上昇した。これに対しカルシウムイオノフォアである A 23187 に暴露した細胞では、理由は不明ではあるが、培地の pH の上昇に伴い細胞毒性はむしろ上昇した。ラット肺胞マクロファージやマウスマクロファージのセルラインである RAW 264 細胞を用いた実験においても、同様に培地中の pH の低下に伴い細胞毒性が上昇することを認めている。一方、経口的に摂取したフッ化ナトリウムは胃酸の作用によりフッ化水素に変換され胃壁より吸収されるこ

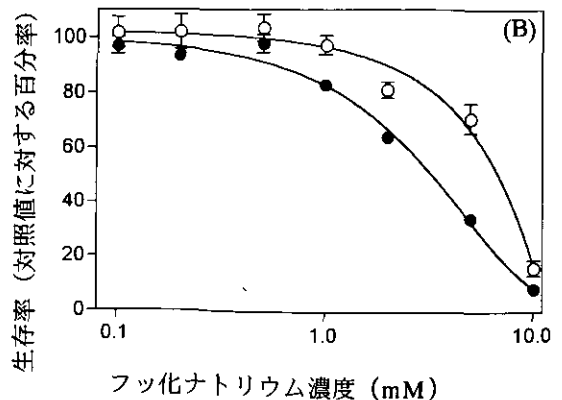
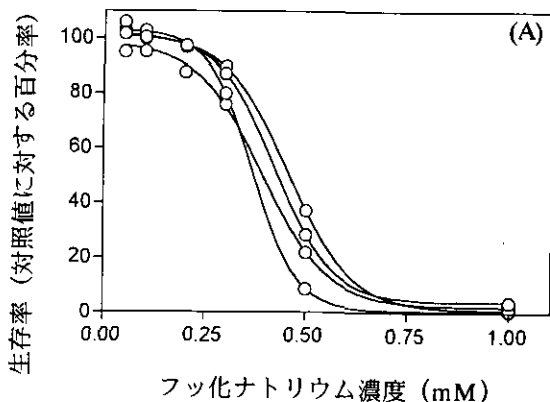


図25 フッ化ナトリウムのラット肺胞マクロファージ (A) と UMR106細胞 (B) に及ぼす細胞障害性 (B)において、白丸は 0.03 、黒丸は 0.12×10^6 生細胞/ml の濃度で播種し、3日間培養した後フッ化ナトリウムを添加した。

とが報告されている。今回の実験においても、培地中の pH が低下することにより添加したフッ化ナトリウムがフッ化水素に変化し、細胞膜を通過しやすくなったためにフッ化ナトリウムの細胞毒性が上昇したものと考えられる。また、フッ化ナトリウムに暴露した UMR 106 細胞の細胞死が、DNA の断片化を伴ういわゆるアポトーシスによるものか否かに関する実験を行った。細胞より DNA を抽出し、アガロースゲル上で電気泳動を行ったところ、A 23187 では認められなかった DNA の断片化が、フッ化ナトリウムの暴露により約 200 bp ごとの DNA 断片として認められた(図 27)。このことはフッ化ナトリウムに暴露した UMR 106 細胞の細胞死は、アポトーシスによるものと考えられる。ここにおける細胞死がアポトーシスによるものであることは、terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end-labeling (TUNEL) 法においても確認してあ

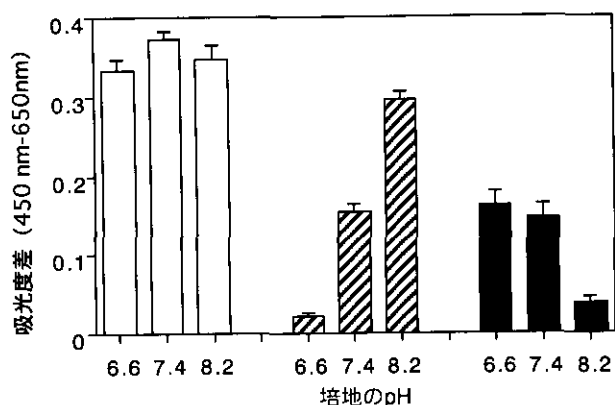


図26 フッ化ナトリウム (斜線), A23187 (黒) に暴露した UMR106細胞における培地中 pH の影響
無処理群の結果は白で示してある。吸光度差は生細胞数に比例する。

るほか、フッ化ナトリウムに暴露した肺胞マクロファージの細胞死も部分的にはアポトーシスであることを認めている (研究成果発表一覧を参照)。

(2) フッ素イオンに暴露した肺における炎症反応とサイトカインの産生

経気道的に暴露したフッ素イオンが、肺においてどのように炎症反応を引き起こすのかについて調べた。7週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに 100, 200, 400 $\mu\text{g F}$ /ラットの用量でフッ化ナトリウムを気管内投与し、投与 5 時間と 20 時間後に気管支肺胞洗浄を行った。表 4 に気管支肺胞洗浄液中に回収された全細胞数と好中球数の変化を示した。気管支肺胞洗浄並びに好中球算出法は常法

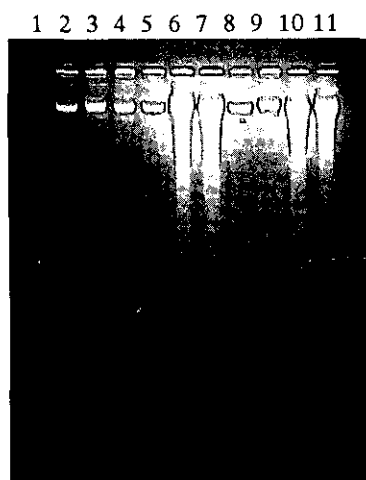


図27 フッ化ナトリウム, または A23187暴露した UMR106細胞における DNA 断片化
1 : DNA マーカー, 2 と 3 : 対照群 (0.5%DMSO), 4 と 5 : A23187(5 $\mu\text{g/ml}$), 6 と 7 : 5mM フッ化ナトリウム, 8 と 9 : 5 $\mu\text{g/ml}$ A23187+5mM フッ化ナトリウム, 10 と 11 : 5mM フッ化ナトリウム+0.5% DMSO

表 4 フッ化ナトリウムを気管内投与したラットにおける、気管支肺胞洗浄液中の全細胞数と好中球数の変化

		対照群	100 $\mu\text{g F}$	200 $\mu\text{g F}$	400 $\mu\text{g F}$
気管内投与 5 時間後 (N = 3)	全細胞数 ($\times 10^6$)	4.80 \pm 0.32	6.27 \pm 1.20	(N.D.)	6.80 \pm 0.71
	好中球数 ($\times 10^6$)	0.24 \pm 0.02	0.33 \pm 0.08		3.19 \pm 1.28 *
気管内投与 20 時間後 (N = 4)	全細胞数 ($\times 10^6$)	5.38 \pm 1.20	5.43 \pm 0.74	5.45 \pm 0.67	4.78 \pm 0.26
	好中球数 ($\times 10^6$)	0.23 \pm 0.10	0.03 \pm 0.02	2.34 \pm 0.65 *	4.17 \pm 0.56 * #

平均値 \pm 標準誤差

* : 対象群と 100 $\mu\text{g F}$ 群に比べても有意に上昇

: 200 $\mu\text{g F}$ 群に比べ有意に上昇

N.D. : 測定せず

に従って行った。100 $\mu\text{g F}$ /ラットの用量では肺胞腔内における好中球数の変化は見られなかったが、200 $\mu\text{g F}$ /ラットの用量では有意な好中球数の上昇が見られた。フッ化ナトリウムを気管内投与したラットの肺において、肺胞マクロファージが好中球に対する遊走性因子を産生している可能性について調べた。100 並びに 400 $\mu\text{g F}$ /ラットの用量のフッ化ナトリウムを気管内投与したラットから、気管支肺胞洗浄液中によりマクロファージを含む細胞を回収し、全 RNA を抽出した。常法に従って reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) により、炎症性サイトカインやケモカインの mRNA を増幅し、エチジウムブロマイドを含むアガロースゲルにて電気泳動を行い、デンストメーターにて半定量的に RT-PCR 産物を測定した。調べた炎症性サイトカインやケモカインは、インターロイキン-1 β (IL-1 β)、腫瘍壊死因子アルファ (TNF α)、ケモカイン誘導性好中球遊走因子 (CINC)、マクロファージ炎症性タンパク質-1 α (MIP-1 α) と-2 (MIP-2) である。デンストメーターにおけるこれらの RT-PCR 産物の吸収強度は、同様にして行ったアクチン (炎症にかかわらず一定値を示すことが知られている) の吸収強度で規格化し、**図 28** にグラフとして示した。対照値に比べ、ここで調べた炎症性サイトカインやケモカインの mRNA は暴露群においてすべて上昇しており、フッ化ナトリウムを暴露した肺胞マクロファージより好中球を遊走させる因子が肺胞腔内に放出されることにより、好中球の肺胞腔内へ

の浸潤が見られたものと考えられる。

(3) フッ素イオンに暴露したマクロファージの細胞接着能の変化に関する研究

ラットの肺胞マクロファージは、エンドトキシンなどにより活性化されるとカルチャーディッシュに強く接着するようになることが知られている。フッ素イオンが、エンドトキシンと同様に肺胞マクロファージを活性化し接着能を亢進させるかどうかについて検討を行った。7 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットより、気管支肺胞洗浄により肺胞マクロファージを取り出し、10% 牛胎児血清添加 RPMI 1640 培地に 1 ml 当たり 1.0×10^6 細胞となるように懸濁した。摂氏 37°C で 20 時間、96-ウェルのカルチャーディッシュで前培養した後に、最終濃度が 50 から 1000 μM となるようにフッ化ナトリウムを添加してさらに 2 時間培養した。リン酸緩衝液で 3 回ディッシュを洗った後、ギムザ液で細胞を染色し、50% エタノールで色素を抽出し分光光度計にてディッシュに残った細胞数を相対的に定量した。また、白血球細胞表面に存在する接着因子として知られているインテグリンに対する抗体である anti-CD 18 あるいは anti-CD 18 とアイソタイプが同じである対照用 IgG 抗体で処理したときの肺胞マクロファージの接着能もあわせて測定した。**図 29** に示したように、肺胞マクロファージのカルチャーディッシュへの接着能はフッ化ナトリウムの濃度に依存して上昇した。また、この接着能の上昇は anti-CD 18 の添加により抑制

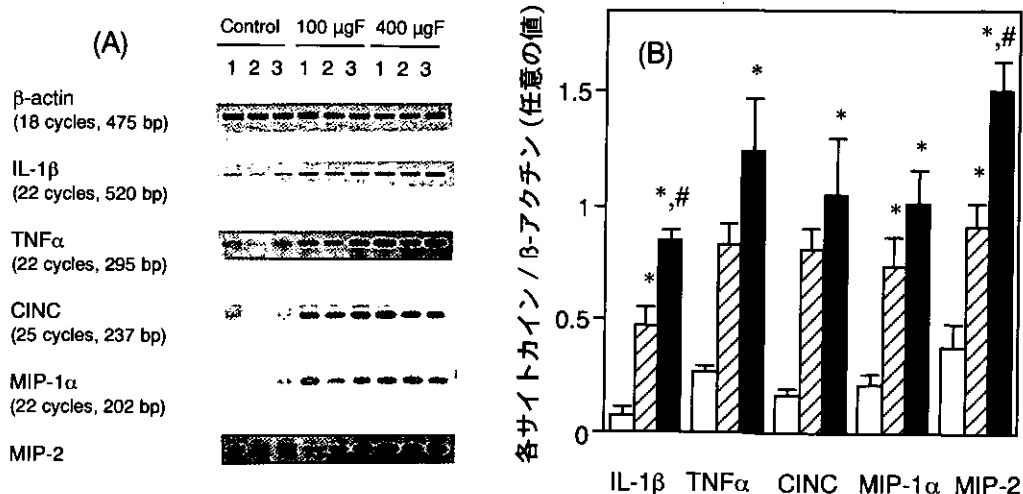


図 28 フッ化ナトリウムを気管内投与したラットの気管支肺胞洗浄液中の細胞に発現したサイトカインの mRNA 発現量 RT-PCR 法により各サイトカインの mRNA を cDNA として増幅し (A)、それらの mRNA 発現量を β -アクチンの mRNA 発現量で補正し半定量的に表した (B)。RT-PCR におけるサイクル数と予想される cDNA のサイズは括弧内に示してある。* : 対照群に対し 0.05% 以下の危険率で有意に上昇。# : 100 μgF 投与群に対し 0.05% 以下の危険率で有意に上昇。

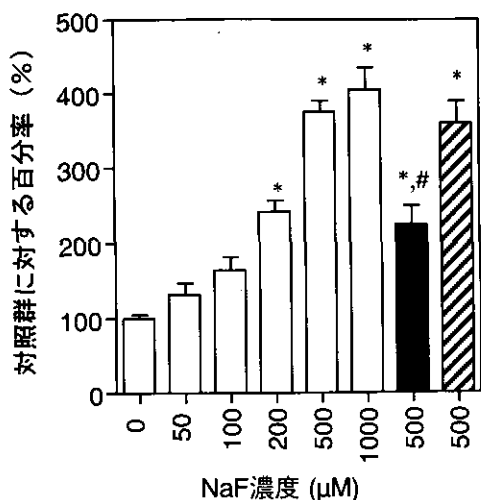


図29 フッ化ナトリウムが肺胞マクロファージのプラスチックディッシュへの接着に及ぼす影響
黒塗りと斜線のカラムは anti-CD18 および対照用の IgG 抗体を添加したときの値を示す。データは 4 匹の異なるラットから得た肺胞マクロファージを用いた測定結果の平均値±標準誤差で示した。またそれぞれの測定は 2 回繰り返して行っている。*: 0.05% 以下の危険率で対照群に対して有意に上昇したことを表す。#: 0.05% 以下の危険率で対照用の IgG 抗体添加群に対して有意に低下したことを表す。

され、対照用 IgG 抗体では変化がなかった。したがって、フッ化ナトリウムによる細胞接着の上昇は、インテグリンの活性化を介しているものと考えられる。

(4) まとめ

経気道暴露したフッ化ナトリウムにより、肺胞マクロファージより炎症性の因子が放出され、好中球の浸潤を伴う肺の炎症が起こることを示した。フッ化ナトリウムを暴露した肺胞マクロファージではインテグリンを介した細胞接着能が亢進することも示したが、細胞接着と炎症性因子産生との関連に関しては不明である。また、フッ化ナトリウムは肺胞マクロファージや骨芽細胞に対し細胞障害性を示すが、その作用機序にはアポトーシスが関与していることを示した。さらに、フッ化ナトリウムの細胞障害性は pH 依存性であり、酸性側で高くなることを示したが、このことは、酸性ミストと共存することによりフッ素イオンの毒性がより高まることを示唆しており、中国において石炭の燃焼に伴い排出されるフッ素の健康影響評価を行う上においても重要な知見であると考えられる。

2.4.4 フッ素暴露による病理組織学的検討

フッ素過剰摂取による生体への影響は、歯の斑状歯 (Mottled enamel) や骨硬化症 (Osteosclerosis) などフッ素症 (Fluorosis) としてカルシウム代謝障害との関連が注目されている。

フッ素症としての慢性中毒の発症を抑制する上で、生活環境の許容フッ素濃度は、空気中で 2.5 mg/m³、飲料水で 0.8 ppm と目されているが、食餌からの摂取量はさらに多いことが予想される。ちなみに、ラットなどの市販飼料中にはすでに約 20 ppm のフッ素が含有されている。

中国各地のフッ素汚染地域 (飲料水換算として 5~10 ppm のフッ素を含む地域) での健康調査を踏まえ、フッ素高濃度の食餌による生体の影響を調べる目的で動物実験 (マウス・ラット) を行った。フッ素の投与量と投与期間によりグループ分け (表 5~8) を行い、病理組織的に比較検討したものである。

マウス・ラットにおける主な変化は、腎、肝、骨及び副腎にみられた。

(1) 材料と方法

実験には、マウス (C 57 BL/J 系: フッ素投与開始時 4 週齢) 及びラット (Fischer 系: フッ素投与開始時 4 週齢) の雄を使用した。

フッ素の投与は、飼料への混入による食餌投与である。フッ素の消化管吸収は、受動的な過程で輸送される。中国のフッ素汚染地域の一部は、セレン (Se) 汚染も認められるため、セレンの作用についても検討した。

1) 病理組織学的観察

実験動物の各群を解剖し、組織固定 (10%ホルマリン)、アルコール系統脱水、パラフィン切片、染色 (ヘマトキシリン・エオジン二重染色) など通常の処理を施し、それぞれを顕微鏡観察に供した。

表 5 マウス (投与期間15ヵ月) の動物番号

Se \ F	0ppm	1.0ppm	100ppm
0.17mg/kg diet	I 4548-4549	II 4550-4551	III 4552-4553
2.0mg/kg diet	IV 4554-4555	V 4556-4557	VI 4558-4559

表6 マウス（投与期間12ヵ月）の動物番号

Se \ F	0ppm	1.0ppm	100ppm
0.17mg/kg diet	I 4607-4608	II 4609-4610	III 4611
2.0mg/kg diet	IV 4612-4613	V 4614-4615	VI 4616-4617

表7 マウス（投与期間9ヵ月）の動物番号

Se \ F	0ppm	1.0ppm	100ppm
0.17mg/kg diet	I 4662-4664	II 4665-4667	III 4668-4670
2.0mg/kg diet	IV 4671-4673	V 4674-4676	VI 4677-4679

表8 ラットの動物番号

期間 \ F	0.7ppm	1.5ppm	5ppm	20ppm	50ppm	200ppm	500ppm	1300ppm
投与 42 日	0 群 4692-4694	1 群 4683-4685	5 群 4695-4697	C 群 4680-4682	6 群 4698-4700	7 群 4701-4703	2 群 4686-4688	3 群 4689-4691
投与 84 日	0 群 4712-4714	1 群 4710-4711	5 群 4715-4717	C 群 4704-4706	6 群 4722-4724	7 群 4725-4727	2 群 4707-4709	3 群 -
投与 112 日	0 群 -	1 群 -	5 群 -	C 群 -	6 群 -	7 群 -	2 群 4718-4721	3 群 -

2) 骨のたわみ強度の観察

マウス（表5）の各例で大腿骨によるたわみ強度をホルマリン固定1週間後に万能引張測定機（今田製作所、株）を用いて測定した。

3) レーザー顕微鏡による骨組織の消長観察

マウス（表6）及びラット（表8—投与期間42日・84日）の各例をレーザー顕微鏡（オリンパス、LSM-GB.200走査型）を用い、蛍光色素（テトラサイクリン 30 mg/kg）及び6日後にカルセイン 15 mg/kg）を骨マーカーとして腹腔内投与し翌日解剖して、大腿骨と腰椎について骨組織の動態を観察した。

(2) 結果

1) 病理組織学的な所見

①腎

マウス（表5）においては、フッ素の投与量が100 ppmの各例（III、VI群）に腎の委縮性変化があらわれた（写真10）。腎皮質の腎小体の分布が減少（4552, 4559）し、残余の糸球体では虚血性で、メサンギウム基質の増加がある。尿細管は、近位尿細管の上皮細胞に空胞変性と上皮細胞の脱落がみられ、ヘンレー上行脚、遠位尿細管に顕著な拡張と漿液の貯留があり、周囲の毛細血管はうっ

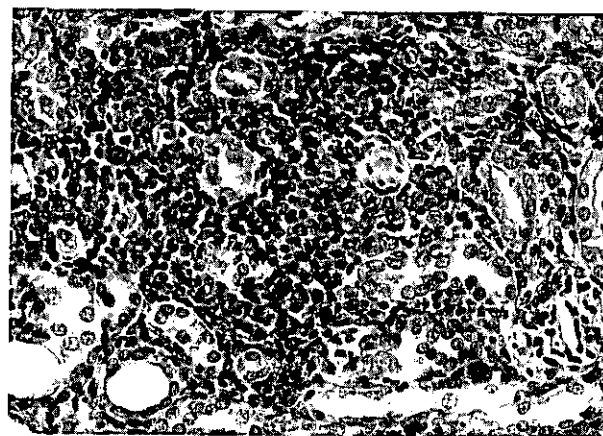


写真10：腎（4559）

糸球体の萎縮、遠位尿細管の拡張のほか、腎間質に単核球の浸潤がある。（×100）

血が強い。所々の間質にはリンパ球、細網系の単核細胞などの浸潤（4559）がみられた。

フッ素の投与期間が9ヵ月及び12ヵ月の100 ppm投与群（表7—III・VI群、表6—III・VI群）においても腎では同様の所見（4611, 4616）が得られた（写真11）。また、セレン添加（2.0 mg/kg）による影響は明確ではなかった。

ラット（表8）においては、フッ素投与依存性に腎の



写真 11：腎 (4611)

腎小体の糸球体は虚血性で萎縮があり、相対的にメサンギウム基質が増加した。尿路では、近位尿細管に空胞変性、遠位尿細管には拡張と漿液貯留がある。(×50)

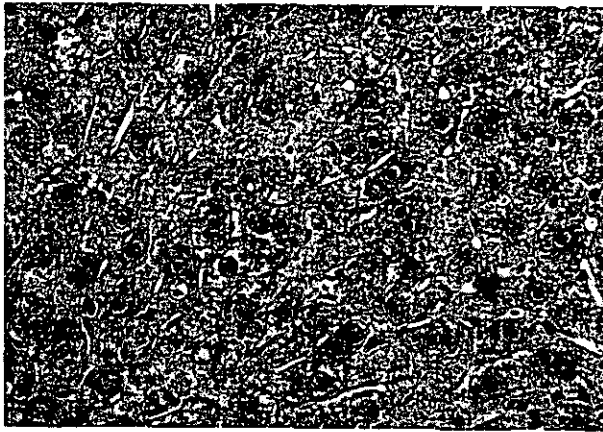


写真 12：肝 (4552)

肝細胞は、膨化と萎縮が混在し、核濃縮、核内空胞などがある。(×100)

萎縮傾向があり、投与期間が42日間200 ppm以後の各例(4701, 4707, 4718)で明らかである。それぞれの遠位尿路には拡張と漿液の貯留がみられ、皮髄にわたり腎実質の圧排性萎縮とうっ血が顕著であった。

②肝

マウスにおいては、フッ素投与量100 ppmの各例で、肝細胞に膨化と萎縮が混在してみられた(写真12)。肝小葉の構造には変化はなく、小葉の周辺帯に細胆管上皮細胞の増加(4558, 4559)が伴われた。中心静脈及び肝静脈には滯血量が多く、拡張性である。膨化を示す肝細胞には大小の空胞変性(4552, 4553)がみられる。一部ホルマリン固定後の組織での電顕観察によれば肝細胞の滑面小胞体の増加とミトコンドリアの膨化(4553, 4677)などがみられた。また、肝小葉の周辺帯には一部で類壞

死巢(4611, 4617)や、肝細胞核内に空胞(4611, 4617)を示すものがみられた。

セレン添加(2.0 mg/kg)によって、肝細胞の膨化や萎縮傾向に大差はみられなかった。

ラットにおいては、フッ素投与量200 ppm、投与期間42日以後の各例から肝細胞の膨化、空胞変性(4701)、核中空胞、2核細胞、再生肝細胞などが増加し、被膜の局所肥厚(4703)を伴った。フッ素の投与期間と投与量による変化の程度は200 ppm以上のフッ素投与群においては群間の差異は強くなかった。

セレン添加(2.0 mg/kg)による修飾もマウスと同様に差異はみられなかった。

③骨組織

マウスでは、各投与期間におけるフッ素投与量100 ppmの各例において、大腿骨、上腕骨の骨改築部に石灰沈着抑制に基づく類骨増生(4668, 4559, 4558)がみられる。骨芽細胞による骨基質にコラーゲン(接着質の形成)の分布が少なく、石灰の沈着は乏しい(写真13)。

ラットにおいて、レーザー顕微鏡による骨新生輝線を椎骨(第一腰椎)で観察したところ、フッ素投与量200 ppm、投与期間42日以上各例で、水平面(horizontal plane)での輝線領域は極めて不規則(4701, 4703)であった(写真14)。

④副腎

マウスでは、フッ素投与量100 ppm、投与期間12ヵ月の例で、副腎皮質網状帯の分泌細胞に萎縮と消失(4616, 4617)がみられ、同100 ppm、15ヵ月投与の例でも同様の傾向(4553, 4558)があった(写真15)。

ラットでは同様の所見がフッ素の食餌濃度500 ppm以上の例(4687, 4691)でみられた。

⑤その他の組織

マウスではフッ素100 ppm投与群などで、心筋細胞の空胞変性(4616)、肺気腫(4617)、胸腺囊腫(4615)、脾の赤芽球増生(4611)、脳、第三脳室下の神経膠増生(4558)などがみられた。

また、セレン(2.0 mg/kg)添加の例に精子低形成(4555, 4559)があり、精細管にセルトリ細胞の分布が少なく、同間質のレイデヒ細胞に空胞変性(4668, 4678)が伴われた。

2) 骨(大腿骨) たわみ試験

マウスの大腿骨を用いて、たわみ強度を測定した。グループ分けは表5に示すとおりである。

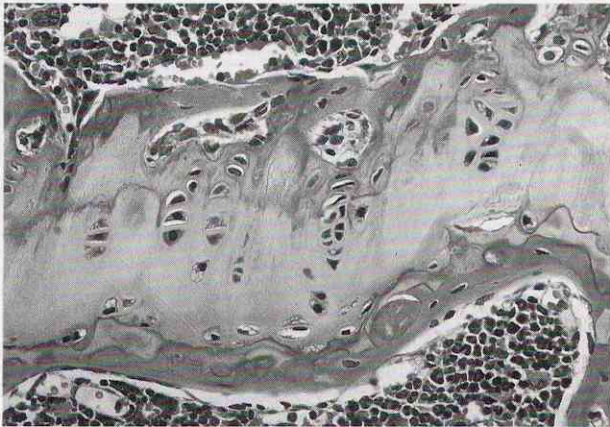


写真 13：骨 (4558)
 大腿骨骨端部、骨の新生域には軟骨細胞の柱状配列にそって、結合性繊維が少なく、石灰化に乏しい。骨梁に接した骨芽細胞よりも破骨細胞の分布が目立つ。(×100)

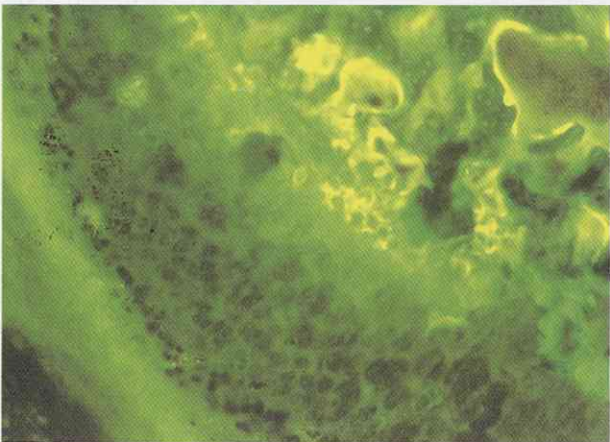


写真 14：骨 (4703)
 ラット第一腰椎での骨化は、テトラサイクリン(緑)に標識された新生骨輝線と6日後のカルセイン(橙)の標識が骨梁内に混在し、骨新生の極性が乱れている。(×15)

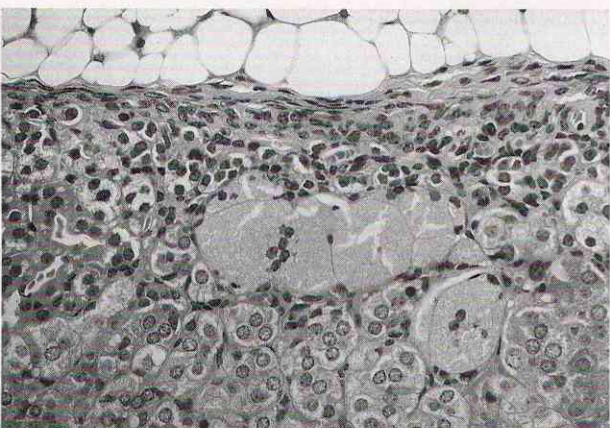


写真 15：副腎 (4533)
 副腎皮質部が薄く、特に皮質網状帯の分泌細胞に萎縮と変性が強い。髄質細胞が被膜に接近している。(×100)

表 9 たわみ強度の平均値及び偏差値
 (マウス 投与期間15ヵ月)

投与群	たわみ強度 (g)	偏差値
I (F : 0ppm, Se : 0.17ppm)	1653	139
II (F : 1.0ppm, Se : 0.17ppm)	1538	208
III (F : 100ppm, Se : 0.17ppm)	1138	159
IV (F : 0ppm, Se : 2.0ppm)	1697	197
V (F : 1.0ppm, Se : 2.0ppm)	1645	166
VI (F : 100ppm, Se : 2.0ppm)	1155	264

表 9 に示すように、I 群の曲げ強さの平均値は 1653 g で偏差は 139 g であり、II 群の曲げ強さの平均値は 1538 g 偏差は 208 g であった。III 群の平均値は 1138 g で偏差は 159 g であった。この I ~ III 群の測定結果から、I と II 群は差が認められないが、III 群については I と II 群よりも測定結果が低く、処理の影響が認められている。

IV 群の曲げ強さの平均値は 1697 g で偏差は 197 g であり、V 群の曲げ強さの平均値は 1645 g で偏差は 166 g であった。VI 群の平均値は 1155 g で偏差は 264 g であった。この IV ~ VI 群の測定結果から、IV と V 群の差は認められないが、VI 群については IV と V 群よりも測定結果が低く、処理の影響が認められている。一方、I・II・IV・V 群の相互の差は認められない。

しかし、I・II・IV・V 群と III 及び IV 群との相互の差は認められる。したがって、III と VI 群の処理は特に骨に強い影響を与えたものと考えられる。ただし、III と VI 群の差は認められない (表 9)。

(3) 考察

フッ素の長期にわたる食餌投与による動物実験では、骨改築におけるリン酸カルシウムの沈着抑制、腎の糸球体メサンギウム基質の増加や基底膜の肥厚などによる腎萎縮、肝細胞の空胞変性や類壊死、副腎皮質網状帯の萎縮などが病理組織学的な主要変化であった。

この一連の変化は、フッ素負荷で細胞外マトリックス接着機構にかかわるグリコサミノグリカン (Bernfield, M.R. 1972¹⁾) やコラーゲン I 型 (Frasca, P. 1977²⁾, Uitto, J. 1976³⁾) の生成抑制に基づくものと考えられる。このた

めカルシウムなど鉱物イオンと強く結合する多種類の糖タンパク(オステオカルシン, オステオネクチン, オステオポンチンなど)(Trelstad, R.L. 1971⁴, Doty, S.B. 1981⁵)の合成機序にフッ素過剰との関連性がうかがわれる。

ラットにおいて, 200 ppm 以上のフッ素食餌の例では, 血中カルシウム濃度が上昇を示し, 骨組織の鉱物代謝上の貯蔵量が減少した結果と考えられる。たわみ試験の結果では, フッ素の高濃度食餌投与の各例で, 骨のもろさが示された。

副腎皮質網状帯の委縮は退行性変化(Tomooka, Y. 1978⁶)とも考えられるが, フッ素負荷によって加速されたとみるのが妥当である。しかしこの機序は不明である。

セレン(2.0 ppm/kg)添加と肝細胞の空胞変性は直接的な因果関係を見いだせない。むしろ精巢の精細管セルトリ細胞の減少と精子低形成及び間質レイデッヒ細胞の空胞変性, 肺気腫, 胸腺囊腫などがみられた。

骨のたわみ試験は, 松本歯科大学総合歯科医学研究所生体材料開発部門 伊藤充雄教授ほかの協力を得たものである。

文 献

- 1 : Bernfield, M.R. et al.
J. Cell Biol., 52 : 664-673, 1972.
- 2 : Frasca, P., et al.
Acta Anat., 98 : 1-13, 1977.
- 3 : Uitto, J. et al.
Arch. Biochem, Biophys. 192 : 371-379, 1979.
- 4 : Trelstad, R.L. et al.

J. Cell Biol., 50 : 840-858, 1971.

5 : Doty, S.B. et al.

Tissue Int., 33 : 509-512, 1981.

6 : Tomooka, Y. et al.

Cell Tiss., Res. 194 : 269-277, 1978.

2.5 まとめ及び中国の予防対策への取り組み

— フッ素症予防対策に向けた中国の取り組みの概要 —

石炭燃焼や飲料水に由来するフッ素症の対策は

(I) フッ素症の治療

(II) フッ素症の予防

に分けられる。地域集団全体を対象にしたフッ素症の根本的治療は, 今日まで世界各地における研究の結果, 実際上不可能であることが明らかにされている。このため予防が最善の対策となる。飲料水の場合, フッ素汚染のない水源を確保する対策が進んでいる。石炭燃焼による食品のフッ素汚染の場合, 表10に示すように, 水洗いを励行してもフッ素除去率には差があり, 全体としては顕著には改善しない。このため石炭燃焼に由来するフッ素症予防対策は, 飲料水に比べより困難な側面を抱えているが, 中国においては汚染の流れの下流より上流に向けて以下の対策が考えられている。

(1) 汚染食品の摂取抑制対策

(2) 作物転換による食品汚染の低減化

(3) 排煙設備による屋内汚染の抑制

(4) 石炭の前処理による汚染抑制

(5) エネルギー転換による汚染抑制

(1)は, 食品貯蔵法を検討し汚染を抑制する一方, 汚染

表10 水洗いによる食品中フッ素濃度の除去効果

食品名	採取地域	汚染状況	フッ素濃度 (mg/kg)		フッ素除去率	保存方法
			水洗前	水洗後		
** 米	四川省 Qianjiang	非汚染食品	0.44	0.43	2%	自然乾燥
** 米	湖北省 Zigui	非汚染食品	0.74	0.58	22%	自然乾燥
* 米	貴州省 Longli	汚染食品	2.26	1.68	26%	石炭燃焼による乾燥
* 米	貴州省 Longli	汚染食品	2.57	2.54	1%	石炭燃焼による乾燥
* 米	貴州省 Longli	汚染食品	6.33	5.28	17%	石炭燃焼による乾燥
* とうもろこし	貴州省 Longli	汚染食品	9.56	6.63	31%	石炭燃焼による乾燥
* とうもろこし	貴州省 Longli	汚染食品	24.4	15.9	35%	石炭燃焼による乾燥
* とうもろこし	貴州省 Longli	汚染食品	27.5	23.4	15%	石炭燃焼による乾燥
* とうもろこし	貴州省 Longli	汚染食品	75.3	55.0	27%	石炭燃焼による乾燥
** 唐辛子	貴陽市 Guaier (1)	非汚染食品	144.6	71.6	50%	自然乾燥
** 唐辛子	貴陽市 Guaier (2)	非汚染食品	146.6	109.6	25%	自然乾燥
** 唐辛子	貴州省 Bijie	汚染食品	1109	954.6	14%	石炭燃焼による乾燥

* 本調査 ** 孫淑庄, 陳雪青ら。(1990)
中国衛生部地方病防治司編 三峡改炉降フッ素科研論文集

した食品を汚染の少ない食品として加工販売し、現金収入を得て汚染のない食品を購入する方法である。一部地域においては工場規模でトウモロコシよりアルコールを生産し、販売後米を購入する取り組みが行われている。

(2)は、汚染を起こしやすいトウモロコシから米への作物転換により食品の汚染を防止する方法である。灌がい用水供給の困難さが残る一方、地域全体の取り組みが必要になる。

(3)は、排煙設備を設置し、屋内汚染を予防する方法である。個別分散形の対策であるが、最も重点的に取り組まれている。しかしながら、一戸当たり年収1,800元(1元15円として2万7千円)から3,600元(5万4千円)という貧しい中で、貧富の差が排煙設備(約500元：7,500円)の普及の状況に反映している。

(4)は、石炭の前処理により汚染を防止する方法である。未だ研究段階ではあるが、加工炭(練炭)による汚染防止等の小規模対策から、洗炭や石炭ガス化等の大規模対策まであり、今後の重要課題である。なかでも石炭ガス化は高度な技術投資を必要とするが、最も有望な手法と考えられる。

(5)は、石炭利用からのエネルギー転換である。石油、天然ガス利用は、経済投資、価格、資源面の制約があり実現には困難を伴う。自然エネルギーの利用は、三峡ダ

ム開発にみられるように自然保護との調和が必要であるが、風力発電を始め今後様々な努力が払われると予想される。さらに豊富なバイオマスエネルギーの利用の一環としてバイオコールやバイオガスの利用促進がある。

バイオコールは既に確立した技術として適用可能であるが、燃焼の際の大気汚染の面でのリスク評価が欠かせない。一方、バイオガス利用は、在来技術を用いて中国を含む途上国の一部で取り組まれているが、現状のシステムでは効率が悪く、システムの効率化の検討が必要とされている。

石炭燃焼によるフッ素症を予防するためには、予防医学的対策を含む総合的対策を実施する必要がある。現在中国では種々な取り組みが行われている。

【謝辞】

本調査研究は、多くの方々の協力によっているが、特に、松島松翠・渡辺俊一(佐久総合病院)、近藤武・川原一祐(松本歯科大学)、浅沼信治(日本農村医学研究所)、田村憲治(国立水俣病総合研究センター)、櫻井四郎(大妻女子大学)、吉栄娣・梁超軻・曹守仁・陳雪青(中国予防医学科学院)の各先生方、及び調査地域の多くの方々の協力下を実施された。深く感謝の意を表したい。

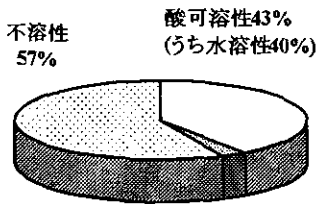
(追加実験資料)

「貯蔵食品中フッ素の化学形態」

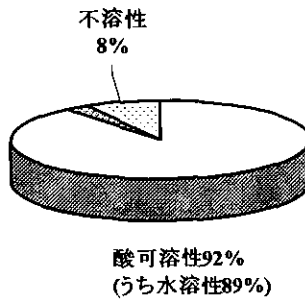
フッ素汚染地域で食用に供される貯蔵食品中フッ素の化学形態に関しては、高温気化-フッ素電極法を用いて日中共同で分析した。図に示すように多量に消費される穀物のトウモロコシ及び米については、酸可溶性フッ素が $91.6 \pm 4.7\%$ 及び $87.7 \pm 5.6\%$ (うち水溶性フッ素が $88.9 \pm 5.9\%$ 及び $74.1 \pm 12.1\%$)、不溶性フッ素が $7.9 \pm 4.7\%$ 及び $11.6 \pm 5.6\%$ と大部分が酸可溶性のフッ素であり、胃腸で容易に吸収される化学形態である。

フッ素汚染地域は古くより、香辛料のトウガラシを多量に消費する食生活が行われているが、トウガラシについては、酸可溶性フッ素が $43.0 \pm 12.9\%$ (うち水溶性フッ素が $40.4 \pm 11.5\%$)、不溶性フッ素が $57.0 \pm 12.9\%$ と酸可溶性フッ素の割合が少ない。しかしながら、ストーブ近傍でトウガラシを乾燥させる習慣が定着しており、フッ素濃度が極端に高いため暴露量も比較的多くなることが判明している。

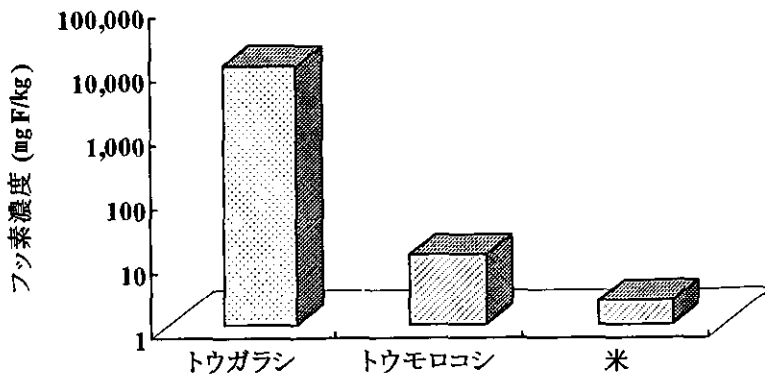
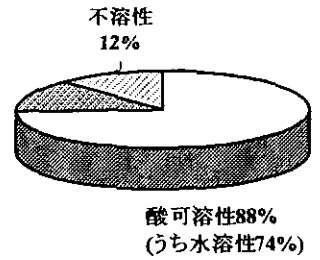
トウガラシ



トウモロコシ



米



[資料]

I 研究組織と研究課題の構成

1 研究の組織

[A 研究担当者]

地域環境研究グループ

統括研究官	内藤 正明	(平成 6 年度)
	森田 昌敏	(平成 7～10 年度)
健康影響国際共同研究チーム	安藤 満	(平成 6～10 年度)
	平野靖史郎	(平成 6～10 年度)
	山元昭二	(平成 6～10 年度)
主任研究官	松本幸雄	(平成 6～10 年度)

[B 客員研究員]

渡辺 俊一	(佐久総合病院 放射線科)	(平成 6～10 年度)
近藤 武	(松本歯科大学 口腔衛生学)	(平成 6～10 年度)
川原 一祐	(松本歯科大学 生物学教室)	(平成 6～10 年度)
浅沼 信治	(日本農村医学研究所)	(平成 6～10 年度)
田村 憲治	(国立水俣病総合研究センター)	(平成 6～10 年度)
櫻井 四郎	(大妻女子大学 社会情報学部)	(平成 6～10 年度)
松島 松翠	(佐久総合病院 院長)	(平成 6～10 年度)
角田 文男	(岩手医科大学 衛生学)	(平成 6～10 年度)
若松 國光	(福岡女子大学 人間環境学部)	(平成 6～10 年度)
町田 和彦	(早稲田大学 人間科学研究科)	(平成 8～10 年度)
川見 正機	(労働科学研究所)	(平成 8～10 年度)

[C 共同研究員]

陳 雪青	(早稲田大学 人間科学研究科)	(平成 6～10 年度)
------	-----------------	--------------

2 研究課題と担当者 (* 客員研究員)

2.1 石炭燃焼による大気汚染, 屋内汚染と個人暴露実態に関する調査研究

安藤 満・田村憲治*・浅沼信治*・櫻井四郎*・近藤 武*・渡辺俊一*・松島松翠*

2.2 フッ素汚染による暴露量評価に関する調査研究

安藤 満・浅沼信治*・近藤 武*・渡辺俊一*・田村憲治*・櫻井四郎*

2.3 フッ素暴露による健康影響に関する臨床疫学研究

(1) 中国における石炭燃焼に起因する歯牙フッ素症

近藤 武*・渡辺俊一*・安藤 満・浅沼信治*・櫻井四郎*・田村憲治*

(2) 中国における石炭燃焼に起因する骨フッ素症

渡辺俊一*・松島松翠*・近藤 武*・浅沼信治*・安藤 満・田村憲治*・櫻井四郎*

2.4 フッ素暴露による健康障害発生機構に関する研究

(1) フッ素吸入暴露後のフッ素排せつと骨組織中蓄積に関する検討

陳 雪青・町田和彦*・安藤 満

(2) フッ素吸入による肺の抗細菌防御能への影響

山元昭二・安藤 満

(3) フッ素汚染による細胞障害発生機構

平野靖史郎・安藤 満

(4) フッ素暴露による病理組織学的検討

川原一祐*・浅沼信治*・松島松翠*・安藤 満

2.5 まとめ及び中国の予防対策への取り組み

安藤 満

II 研究成果発表一覧

1 誌上発表

発表者	題 目	掲 載 誌	巻(号)	ページ	刊行
M. Ando, K. Katagiri, K. Tamura, S. Yamamoto, M. Matsumoto, Y.F. Li, S.R. Cao, R.D. Ji, C.K. Liang	Indoor and outdoor air pollution in Tokyo and Beijing supercities	Atmos. Environ.	30	695-702	1995
安藤 満	中国における石炭エネルギー利用と環境問題	日本エネルギー学会誌	74(10)	842-847	1995
S. Hirano	Kinetics and migratory responses of lung vascular associated polymorphonuclear leukocytes following intraperitoneal and intratracheal administration of lipopolysaccharide in mice	Am. J. Physiol.	270	836-845	1996
S. Hirano	Interaction of alveolar macrophages with pulmonary epithelial cells following exposure to lipopolysaccharide in the rat	Arch. Toxicol.	70	230-236	1996
S. Hirano, M. Ando	Apoptotic cell death following exposure to fluoride in rat alveolar macrophages	Arch. Toxicol.	70	249-251	1996
K. Tamura, M. Ando, M. Sagai, Y. Matsumoto	Estimation of levels of personal exposure to suspended particulate matter and nitrogen dioxide in Tokyo	Environ. Sci.	4	37-51	1996
S. Hirano, M. Ando	Fluoride mediates apoptosis in osteosarcoma UMR 106 and its cytotoxicity depends on the PH	Arch. Toxicol.	72	52-58	1997
S. Hirano	Quantitative time-course profiles of bronchoalveolar lavage cells following intratracheal instillation of lipopolysaccharide in mice	Ind. Health	35	353-358	1997
渡辺俊一, 近藤 武, 浅沼信治, 櫻井四郎, 田村憲治, 安藤 満	中国四川省の一山村における骨フッ素症検診の報告	日医放会誌	57	35-36	1997

発 表 者	題 目	掲 載 誌	巻(号)	ページ	刊行
M. Ando, M. Tadano, S. Asanuma, K. Tamura, S. Matsushima, T. Watanabe, T. Kondo, S. Sakurai, R.D. Ji, C.K. Liang, S.R. Cao	Health effects of indoor fluoride pollution from coal burning in China	Environ. Health Perspect.	106	239-244	1998
S. Hirano	Nitric oxide-mediated cytotoxic effects of alveolar macrophages on transformed lung epithelial cells are independent of the β_2 integrin-mediated intercellular adhesion	Immunology	93	102-108	1998
K. Marubashi, S. Hirano, K.T. Suzuki	Effects of intratracheal pretreatment with yttrium chloride (YCl ₃) on inflammatory responses of the rat lung following intratracheal instillation of YCl ₃	Toxicol. Lett.	99	43-51	1998
S. Hirano, M. Ando, S. Kanno	Inflammatory responses of rat alveolar macrophages following exposure to fluoride	Arch. Toxicol.	73	310-315	1999
X.Q. Chen, K. Machida, M. Ando	Effects of fluoride aerosol inhalation on mice	Fluoride	32	153-161	1999
S. Yamamoto, K. Katagiri, M. Ando	Suppression of pulmonary antibacterial defenses and lung damage in mice exposed to fluoride aerosol	J. Toxicol. and Environ. Health (in preparation)			2000
安藤 満	中国における屋内フッ素汚染の現状と課題—石炭燃焼によるフッ素汚染	日中医学 特集・中国のフッ素症	13	2-4	1999
梁 超軻, 吳 雲鵬, 安藤 満, 馬 鳳, 浅沼信治, 白学 信, 段 荣祥, 陳 一新	室内燃煤空気汚染対成人呼吸系統影響的流行病学研究	中国地方病学雑誌	18	262-266	1999
渡辺俊一, 近藤 武, 浅沼信治, 櫻井四郎, 田村憲治, 安藤 満	屋内での石炭燃焼に起因する骨フッ素症	日中医学 特集・中国のフッ素症	13	5-8	1999
近藤 武	歯の形成異常(斑状歯)からみたフッ素汚染の状況	日中医学	13	9-12	1999

発 表 者	題 目	掲 載 誌	卷(号)	ページ	刊行
浅沼信治, 白田 誠, 安藤 満, 松島松翠, 渡辺俊一, 近藤 武, 田村憲治, 櫻井四郎, 陳 雪青	中国農村におけるフッ素汚染とフッ素 症に関する調査研究	日本農村医学会雑誌	48(2)	124-131	1999
T. Watanabe, T. Kondo, S. Asanuma, S. Sakurai, K. Tamura, M. Ando	Skeletal fluorosis caused by coal burned indoors in southwestern Chinese villages	Fluoride (in press)			2000
M. Ando M. Tadano, S. Yamamoto, S. Asanuma, K. Tamura, T. Watanabe, T. Kondo, S. Sakurai, X. Q. Chen R. D. Ji C. K. Liang S. R. Cao	Health effects of fluoride pollution caused by coal burning	Sci. Total Environ. (in press)			2000

2 口頭発表

発表者	題 目	学会等名称	開催都市名	年月
平野靖史郎, 安藤 満	フッ素に暴露した肺胞マクロファージの アポトーシス	第 65 回日本衛生学会総会	豊 明	1995.3
平野靖史郎	好中球の肺浸潤に対する耐性の獲得と肺 毒性評価上の問題点	第 2 回免疫毒性研究会	東 京	1995.9
平野靖史郎, 安藤 満	フッ素イオンの株化骨芽細胞 (UMR 106) への影響	第 66 回日本衛生学会総会	札 幌	1996.3
K. Marubashi, S. Hirano, K.T. Suzuki	Comparison of pulmonary toxicity of yttrium chloride (YCl ₃) between saline - and YCl ₃ -pretreated rats	The 4 th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine	Balcelona	1996.5
安藤 満, 田村憲治, 浅沼信治, 渡辺俊一, 櫻井四郎, 近藤 武	中国農村におけるフッ素汚染に関する国 際共同研究	第 45 回日本農村医学会学 術総会	盛 岡	1996.1
浅沼信治, 松島松翠 渡辺俊一, 安藤 満, 田村憲治, 櫻井四郎, 近藤 武	中国農村におけるフッ素屋内汚染調査報 告	第 45 回日本農村医学会学 術総会	盛 岡	1996.1
平野靖史郎, 安藤 満	フッ素イオンの細胞毒性発現における PH の影響	第 67 回日本衛生学会総会	東 京	1997.4
安藤 満 平野靖史郎	中国における屋内フッ素汚染による健康 影響	第 67 回日本衛生学会総会	東 京	1997.4
菅野さな枝, 平野靖史郎, 安藤 満	骨形成に伴う細胞内微量元素濃度の変化	第 8 回日本微量元素学会	東 京	1997.7
M. Ando, S. Yamamoto, K. Tamura, T. Watanabe, T. Kondo, S. Sakurai, S. Asanuma, R.D. Ji, C.K. Liang, S.R. Cao	Health effects of indoor fluoride pollu- tion in rural area of China	XIII Congress of the International Association of Agricultural Medicine and Rural Health	Iowa City	1997.9
安藤 満, 田村憲治, 浅沼信治, 渡辺俊一, 櫻井四郎, 近藤 武	中国農村の家屋内フッ素汚染と健康影響	第 46 回日本農村医学会学 術総会	別 府	1997.1
浅沼信治, 松島松翠, 渡辺俊一, 安藤 満, 田村憲治, 櫻井四郎, 近藤 武	中国農村の家屋内フッ素汚染調査報告 (第 2 報)	第 46 回日本農村医学会学 術総会	別 府	1997.1

発 表 者	題 目	学 会 等 名 称	開 催 都 市 名	年 月
平野靖史郎, 安藤 満	フッ素イオンに暴露したマクロファージ の活性化	第 68 回日本衛生学会総会	岡 山	1998.3
安藤 満, 平野靖史郎, 陳 雪青, 田村憲治, 櫻井四郎	中国における石炭燃焼によるフッ素汚染 とその影響	第 68 回日本衛生学会総会	岡 山	1998.3
菅野さな枝, 平野靖史郎, 安藤 満	骨芽細胞の亜鉛に対する走化応答性	第 118 回日本薬学会	京 都	1998.3
M. Ando, M. Tadano, S. Asanuma, K. Tamura, S. Matushima, T. Watanabe, T. Kondo, S. Sakurai, R.D. Ji, C.K. Liang, S.R. Cao	Health effects of fluoride pollution caused by coal burning in China (I) Fluoride exposure of residents resulting from indoor coal burning	International Society for Fluoride Research XXIIInd Conference	Bellingham	1998.8
T. Kondo, M. Ando, T. Watanabe, S. Matushima, S. Asanuma, K. Tamura, S. Sakurai, R.D. Ji, C.K. Liang, S.R. Cao	Health effects of fluoride pollution caused by coal burning in China (II) Fluoride exposure and dental fluor- osis	International Society for Fluoride Research XXIIInd Conference	Bellingham	1998.8
T. Watanabe, S. Matsushima, M. Ando, T. Kondo, S. Asanuma, K. Tamura, S. Sakurai, R.D. Ji, C.K. Liang, S.R. Cao	Health effects of fluoride pollution caused by coal burning in China (III) Skeletal fluorosis	International Society for Fluoride Research XXIIInd Conference	Bellingham	1998.8
X.Q. Chen, M. Ando, K. Machida	Effects of inhaled fluoride on mice	International Society for Fluoride Research XXIIInd Conference	Bellingham	1998.8

発表者	題 目	学会等名称	開催都市名	年月
浅沼信治, 松島松翠, 渡辺俊一, 安藤 満, 近藤 武	中国農村におけるフッ素症発症に関する 調査報告(I) フッ素汚染源	第47回日本農村医学会総 会	岐 阜	1998.1
渡辺俊一, 浅沼信治, 近藤 武, 安藤 満	中国農村におけるフッ素症発症に関する 調査報告(II) 骨フッ素症	第47回日本農村医学会総 会	岐 阜	1998.1
X.Q. Chen K. Machida M. Ando	Inhalation effects of fluoride aerosol on animals and human	The 10th Global Warming International Conference	富士吉田	1999.5
H. Zhang, M. Zhao, Y. Bai, K. Fu, W.F. Gu, W. Yu, H.M. Wang, G.P. Wang, H. Zhang, S. Matsushima, S. Asanuma, M. Ando	A study on effects of air pollution on respiratory function of women in Taiyuan, China	The 10th Global Warming International Conference	富士吉田	1999.5
H. Zhang, H.M. Wang, Y. Bai, K.Z. Liu, M. Ando, X.O. Chen, S. Asanuma, S. Matsushima, R.D. Ji, C.K. Liang	Health effects of air pollution by com- bustion of coal in China	The 10th Global Warming International Conference	富士吉田	1999.5
S. Matsushima, T. Watanabe, S. Asanuma, M. Ando	Skeletal fluorosis caused by coal burned indoors in southwestern Chinese villages	The 10th Global Warming International Conference	富士吉田	1999.5
H.M. Wang, K. Fu, W. Yu, H. Zhang, W.F. Gu, Y. Bai, M. Zhao, H. Zhang, G.P. Wang, S. Matsushima, S. Asanuma, M. Ando	A study on effects of air pollution on respiratory function of children in Taiyuan, China	The 10th Global Warming International Conference	富士吉田	1999.5

発表者	題 目	学会等名称	開催都市名	年月
S. Asanuma, M. Usuda, S. Matsushima, M. Ando, X.Q. Chen, K. Tamura, T. Watanabe, T. Kondo, S. Sakurai, R.D. Ji, C.K. Liang, S.R. Cao	Health impacts of fluoride pollution by indoor coal burning	The 10th Global Warming International Conference	富士吉田	1999.5
T. Watanabe T. Kondo, S. Asanuma, S. Sakurai, K. Tamura M. Ando	Skeletal fluorosis caused by coal burned indoors in southwestern Chinese villages	Pan-Asia-Pacific Conference on Fluoride and Arsenic Research	Shenyang	1999.8
M. Ando, M. Tadano, X.Q. Chen, S. Asanuma, S. Matsushima, K. Tamura, T. Watanabe, T. Kondo, S. Sakurai R.D. Ji, C.K. Liang, S.R. Cao	Health effects of indoor fluoride pollution by coal burning	Pan-Asia-Pacific Conference on Fluoride and Arsenic Research	Shenyang	1999.8
T. Kondo, M. Ando, T. Watanabe, S. Matsushima, S. Asanuma, K. Tamura, S. Sakurai, R.D. Ji, C.K. Liang, S.R. Cao	Oral Health status of students living in fluoride polluted area in rural village of south China	VIII Asian Congress of Agricultural Medicine and Rural Health	Guangzhou	1999.11
H. Zhang, W. Yu, M. Zhao, H.M. Wang, M. Ando, S. Asanuma	Effect of air pollution on the health of women and children	VIII Asian Congress of Agricultural Medicine and Rural Health	Guangzhou	1999.11

REPORT OF SPECIAL RESEARCH FROM
THE NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL STUDIES, JAPAN

国立環境研究所特別研究報告

SR-33-2000

平成12年3月31日

編 集 国立環境研究所 編集委員会

発 行 環境庁 国立環境研究所

〒305-0053 茨城県つくば市小野川16番2

電話 0298-50-2343 (ダイヤルイン)

印 刷 前田印刷株式会社筑波支店

〒305-0033 茨城県つくば市東新井14-3

Published by the National Institute for Environmental Studies

16-2 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-0053 Japan

March 2000

本報告書は再生紙を使用しています。