

慢性弗素中毒症の実験的研究

第 1 編

中毒発生、血清カルシウム・無機燐値並に
諸臓器の変化について

岡山大学医学部津田外科教室（主任：津田誠次教授）

副 手 坂 口 勲

〔昭和 32 年 3 月 28 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言	第 4 章 100 p. p. m. F の弗化ソーダ水を 飲用せしめる実験
第 2 章 研究の歴史	第 1 節 実験方法
第 3 章 弗素地域の井水を飲用せしめる実 験	第 2 節 実験成績
第 1 節 実験方法及び観察事項	第 1 項 中毒特に斑状歯の発生につい て
第 2 節 実験成績	第 2 項 骨のレ線写真所見
第 1 項 体重増加について	第 3 項 血清カルシウム及び無機燐値
第 2 項 中毒の発生特に斑状歯の発生	第 4 項 諸臓器の病理組織学的所見
第 3 項 分娩回数と仔数	第 3 節 小 括
第 4 項 骨のレ線写真所見	第 5 章 総括及び考案
第 5 項 血清カルシウム及び無機燐値	第 6 章 結 論
第 3 節 小 括	

第 1 章 緒 言

第二次世界大戦中、弗素化合物は化学工業界において急速に進歩した。ウランの濃縮に用いられたのがその発展の端緒となつているといわれる。弗素を作用させて耐熱性の合成樹脂が製造され、又醋酸ソーダの弗化物 (Sodium fluoro-acetate, $F \cdot CH_2COONa$) は、強力な殺鼠剤としてアメリカで発見され、製品は 1080 (Ten-eighty)¹⁾ として有名である。その致死機転については生体内で本物質から弗化クエン酸を生じ、之が酵素の作用を妨害するためだと説明されている。ニコチン酸は生物の発育に必要なものであるが、弗化ニコチン酸は発育を阻止するといわれ、これも酵素系の障害のためと考えられている。しかし一

方、副腎皮質ホルモンに弗素を化合せしめると、その作用が非常に増強することが知られてきた。これもアメリカで Fluoro-cortisone²⁾ すなわちコーチソンのハロゲン置換体の一つとして作られたもので 5~10 倍の作用増加があるといわれる。

このように化学工業界に於て弗素は無機の時代から有機の時代へと動いてきている。この機運に乗つて弗素の医学的研究も戦後急速広範に推進され、我が国でも弗素総合研究委員会が組織されて着々と研究が進められてきた。なかでも平田美穂教授³⁾⁴⁾ は系統的に研究を行い第 53 回日本小児科学会 (昭和 25 年) に於て「過剰弗素含有飲料水による慢性弗素中毒症」を提唱した。その要旨は斑状歯が高度になると学童の体位 (身長と体重) は低下

し、白血球減少、骨の石灰沈着障害、骨萎縮等が起るといのである。浜本英次教授⁵⁾⁶⁾は岡山県下の弗素地域における骨の検索を行い、5 p. p. m. 以上含有の井戸水を10年以上飲用している者に著明な骨変化即ち骨硬化症、関節強直又は靭帯筋肉等の骨附着部の骨性を発見した。脊椎骨の変化は特に著明で脊柱が1本の大理石の棒のようになっているものもあり骨瘤の形成も認められたという。これらの病変は Møller 及び Gudjonsson⁷⁾ が氷晶石の粉碎労働者に発見した所見と一致しており、飲料水によつてかかる骨変化を報告したのは之が始めてとされている。又副島侃二教授⁸⁾ は第10回日本口腔科学会総会(昭和31年)で宿題報告を担当し主として飲料水中の弗素定量法につき検討を要する旨述べた。

従前より斑状歯罹患者には齶蝕発生が少いことは注目されていたが、これが公衆衛生の面から齶蝕予防に用いられるようになり、アメリカに次いで我が国でも美濃口教授⁹⁾等の努力により昭和27年より京都山科水道水に0.6 p. p. m. の割合で弗素が混入されるに至った。これによつて人体に障害を与えず齶蝕予防には大きい効果があることが分つてきたので、上水道弗素化が全国的となるのも遠いことではないと考えられる。又今川教授¹⁰⁾は学童の給食中に微量の弗素を混入する実験の成績から、本法を推奨している。

このように弗素は臨床的にも社会的にも重大な問題を提起している時、当教室でも浜本教授が報告した如き脊椎骨の硬化によつて腰痛をきたし起居の困難のため悶々の日を送っている患者に遭遇し、又弗素地帯の幼少児は骨折を起し易くその治癒も遷延することが多いといわれているので、私は津田教授の指導により、慢性弗素中毒症について実験的研究をなし若干の成績を得たので報告する。

第2章 研究の歴史

私は先ず慢性弗素中毒研究の跡をふりかえつてみようと思う。本症の歴史は斑状歯の発見に始まり、その研究は斑状歯の究明と共に進んできたといふことができる。斑状歯様

変化を最初に発見したのはドイツの Kühn (1888) でメキシコの地方病ならんと発表されたといわれる。Leo-Spira¹¹⁾、佐田¹²⁾等によると Eager (1901) はナポリ地方のベスピアス火山地帯にみられる歯の病変について報告し、従来この地方の地方病とされており、発見者の Chiaie の名を冠して Denti di Chiaie 又は Chiaie teeth と呼ばれていたとのである。次いで Fynn (1910) はロッキー山脈コロラド地方の児童に歯牙珐瑯質の異常を発見報告した。これらの歯牙の障害について詳細な研究報告をなしたのは McKay 及び Black で1916年のことである。彼等はその外観から Mottled Teeth 又は Mottled Enamel と命名し、地方病的歯牙形成異常症であろうと考えた。その記載によると早期に於ては歯牙表面に乳状の白濁斑又は白濁点を生じ特に上顎切歯の前面に多い。時には全く灰白又は褐色に着色し斑又は線を生ずる。末期になると丸い浅い小窩を作り実質欠損や形態異常があらわれてくると述べている。McKay は1918年に至り斑状歯と地理的關係を精査し一定の地域に局限して存しその地域で成長した者のみに発現することを知り、飲料水によつて発生するものと報告した。併し飲料水中の毒物が何であるかについては知る所がなかつた。1932年になつて Smith, Lantz 等が動物実験によつて飲料水中の障害物質が弗素であることを証明した。同年 Churchill は分光学的に斑状歯地帯飲料水中の弗素含有量を定量して、通常の水に比し著しく多くの弗素を含んでいることを確認し、一般に認められるようになった。

斑状歯の原因が明らかになると次いで起る問題は含有量についてであつた。当時斑状歯発生の最少量は 1 p. p. m. (1 l 中に 1 mg の弗素を含む) とされ、幼時より長期間飲用することであるとされていた。この数値は現今でも大体認められており、近年三原保健所¹³⁾が調査した成績によると 1 p. p. m. で少数に、2 p. p. m. で中等数に、3 p. p. m. 以上では殆んど全例に患者を発生すると述べている。一方齶蝕予防の目的で水道水に加入される弗素

量は京都山科の場合0.6 p. p. m.で、この量では齶蝕発生は著減するが障害は認められていない¹⁴⁾。他方副島⁸⁾によると日本の斑状歯の弗素量は0.2~0.3 p. p. m.が限界であろうと述べ、弗素定量法の再検討の必要につき喚起している。又、この水中弗素の恕限量については地理的の関係があり、気温、湿度、風速、発汗等も影響があるといわれ、これらは水分摂取量に關係を及ぼすわけで、日本に於ても北海道と鹿児島とでは恕限度に差異があるといわれている。副島は斑状歯を判定するのにその歯に含有する弗素量をもつてし300 p. p. m. 以上の場合を斑状歯としている。即ち弗素の蓄積量によるのであつて、比較的低濃度でも飲用量が多く吸収度が高ければ斑状歯を発生し得るわけである。

さて我が國に於ける斑状歯の最初の発見は昭和3年(1928)富取卯太治¹⁵⁾であつて、彼の郷里である岡山県赤磐郡小野田村殿谷の農村部落において歯の検診を行い、8例の著明な斑状歯を認めて詳細な検討をなし、本症に罹患せるものは当部落に成長した者に限られ、成長後に他村より移住せる者には認めず、罹患後他村へ移住しても治癒し難いことを確認し飲料水に原因をもとめている。之をきつかけとして斑状歯の調査は全国的となり昭和6年正木・三村¹⁶⁾は日本における分布状態を報告した。それによると西日本には各地に存在することが明らかにされ地質特に温泉地帯に關係が深いことがわかつた。次いで永峯¹⁷⁾、松本¹⁸⁾、三村・寺田¹⁹⁾、大橋²⁰⁾、須川^{21)・26)}等の研究を経て、我が國でもその原因が飲料水中の弗素であることが確認されたのである。今次大戦後になると東日本の各地にも発見され、本病は日本全土に及んでいることが明らかとなつた。

斑状歯の問題が一段落すると次に同じく硬組織である骨の変化について眼が向けられるようになった。既に1925年 McCollum²⁷⁾は実験的にラットに0.05%の弗化ソーダを与えて歯の異状、上顎切歯のアーチ状過成長と骨鬆粗症の発生を報告している。併し当時地方病

とされていた人の斑状歯との関連について追及していないのは惜しいことである。前記の如く斑状歯地帯の飲料水が高濃度の弗素を含有することは Smith, Lantz 及び Churchill 等によつて1932年発見されたのであるが、同年 Møller 及び Gudjonsson⁷⁾は氷晶石(Na_3AlF_6)を粉碎する労働者に骨の硬化が起り、更に靱帯や筋肉の附着部附近にも骨沈着をきたしているのを発見した。アルミニウム工場ではその原料として氷晶石が使用され、この中に弗素を54%含有する。本例はその粉末の吸入によつて発生したもので、斑状歯の場合とはその侵入径路を異にする。次いで1936年 Bishop²⁸⁾は燐石粉碎労働者に同様の骨變化を発見した。燐石は4%の弗素を含有しているが、燐酸肥料の原料であるので、肥料工場の衛生問題として重視された。Bishopはこの骨變化と前立腺癌の骨転移とのレントゲン写真上の鑑別診断について記載している。Roholm²⁹⁾³⁰⁾は1936年以来弗素中毒について実験研究を行い各種組織の病理所見及び成立機転等につき詳細な報告をなしている。島田³¹⁾は1937年家兎の骨に著明な變化を発生せしめたが、ラットの骨には輕微の變化しか認めていない。西³²⁾は1943年ラットにおいて骨吸収細胞の増加による骨鬆粗と、線維性新生骨の異状出現による骨硬化の両所見を認めている。1945年以後に於ては高森³³⁾³⁴⁾、河野³⁵⁾、平田³⁾⁴⁾³⁶⁾、浜本⁵⁾³⁶⁾、近藤(銳)³⁶⁾、戸島³⁷⁾、近藤³⁸⁾、G. H. Paff³⁹⁾、Bridges⁴⁰⁾、Neumann⁴¹⁾、Edward J. Largent⁴²⁾、A. Knappwost⁴³⁾等幾多の業績があるが、一定の結論を得るまでには至つておらず、ことに動物実験の場合、骨粗鬆症を起すのと骨硬化症を起すのとがあつて動物の種類、年令、投与量等による差異だと考えられている。

第3章 弗素地域の井水を飲用せしめる実験

第1節 実験方法及び觀察事項

実験動物にはラット (*Rattus norvegicus*)⁴⁴⁾を用いた。80g 前後のものを20匹購入し、教室4階の動物舎で一つの箱に5匹宛雑居せし

め、飼料は碎米、碎麦を毎日1回、パン、卵花、煮た魚骨（食塩を含む）、新鮮野菜等を適宜に与えた。水は給水筒によつて自由飲用せしめた。約2週間観察して外見上異状なきを確かめ実験に供した。之を2群に分ち、実験群と対照群とした。実験群に与える飲用水は岡山県赤磐郡山陽町尾谷の平島勇方井水（岡山県衛生部の調査により弗素含量13 p. p. m.）にして、これを硬質ガラス瓶に汲み帰り冷蔵庫に保管して毎日1回給水筒に入れ飲用せしめた。氷室保存の期間は10日を限度とした。この井水を飲んでいた家族は皆強度の斑状歯を有し（県衛生部によるとM_{3B}）、2人は骨・関節障害のために仕事は出来ない。その1人は強度の障害のため起居歩行が不自由で、他の1人は中等度の障害でながく関節リウマチとして診断治療をうけていた。対照群には水道水を同様にして自由飲用せしめた。1日1匹の飲用量は約10ccである。投与期間は最長12ヶ月で観察事項は次の5項目である。

- 1) 体重増加の状況
- 2) 中毒の発生とくに斑状歯発生の状況
- 3) 分娩回数及び仔数
- 4) レントゲン写真による骨所見
- 5) 血清中カルシウム及び無機磷の測定

血清中カルシウムの測定は柳沢の方法によつた⁴⁵⁾⁻⁴⁹⁾。本法を簡単に記載する。

試 薬

1) 0.00025 M. クロール・フェノール・アゾ・ジオキシ・ナフタリン・ジスルホン酸ソーダ溶液

住友化学製プラスモコリンS B 0.1298gをはかり、100ccのコルペンに入れ、0.1規定塩酸10ccを加え、再蒸溜水で全量100ccとなす（貯蔵溶液）。この液10ccをとり再蒸溜水で100ccとなし褐色瓶に入れ暗所に貯蔵する。

- 2) 2規定苛性ソーダ液
- 3) 標準溶液

第一化学製カルシウム標準液（1cc中1.0mg含有）を50倍に稀釈する。例えば2ccをとり再蒸溜水を加えて100ccとする。この液は1cc中にCa 20γを含む。

実 施

先ずカルシウムの検量線を作る。3)の標準溶液0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5ccをとり再蒸溜水を加えて各々を0.5ccとする。各液は0, 2, 4, 6, 8, 10γのCaを含む。この各々に1)の試薬2cc宛、2)の試薬2.5cc宛を加え、零濃度のものを盲検液として透過率30%に合せ620mμの波長を用いて光電比色計で測定する。片対数紙で直線となる。

次に血清0.1ccをとり再蒸溜水0.4ccを加える。盲検液は再蒸溜水0.5ccとする。それぞれに1)の試薬2cc、2)の試薬2.5ccを加えて620mμの波長を用い盲検液を30%に合せて透過率を測定し、検量線によつてCaの値を求める。私は東京光電研究所製光電比色計を使用した。

血清無機磷の定量法⁵⁰⁾は次の如く行つた。

試 薬

- 1) 5%トリクロール醋酸溶液
- 2) モリブデン酸試薬

純モリブデン酸アンモン結晶12.5gをはかり、これを400ccの蒸溜水にとかし、更に蒸溜水を加えメスコルペンにて500ccにする。濃硫酸100ccを静かにゆるやかによく振盪しながら加える。

- 3) アミノナフトールスルホン酸試薬

酸性亜硫酸ソーダ60g、結晶亜硫酸ソーダ2g、精製1, 2, 4-アミノナフトールスルホン酸1gを混合し褐色瓶中に貯える。この7.5gを蒸溜水50ccに溶解して用いる。褐色瓶に入れ日光を避ける。

- 4) 標準溶液 (100 mg/dl)

純第一磷酸カリの4.394gを蒸溜水に溶解し正確に1lとする。

実 施

先づ検量線を作る。標準溶液を1)試薬で正しく100倍に稀釈し、これをそれぞれ0, 2, 4, 6, 8, 10cc宛試験管にとり1)試薬を加えて全量10ccとする。別の試験管に3cc宛とり2)試薬を0.5cc宛、3)試薬を0.5cc宛加え更に蒸溜水4ccを加えて暗所に10分放置後、零濃度のものを盲検液として660mμを用い

透過率 100% に合せ、各々の透過率を求めると検量線は原点を通る直線となる。

次に 1) 試薬 9 cc とり、これに血清 1.0 cc をよく混和しながら加え、5 分放置後 10 分間遠心沈澱をなす。1 本の試験管にその上澄液 3 cc をとり他に盲検液として 1) 試薬 3 cc をとる。各々に 2) 及び 3) 試薬をそれぞれ 0.5 cc 宛加え、更に蒸留水 4 cc 宛加え暗所に 10 分放置後 660 m μ に合せ透過率を測り、検量線によつて無機燐の値を求める。

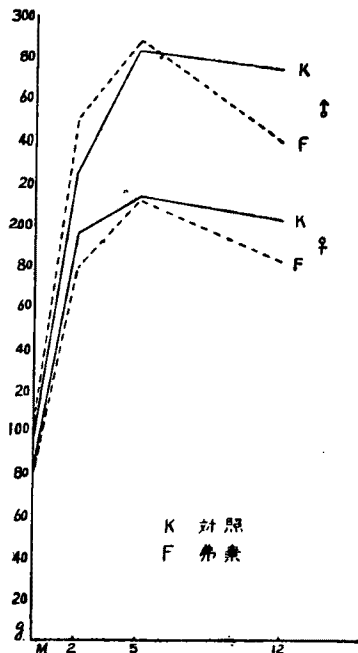
採血はエーテル麻酔下、心臓穿刺によつた。これによつてラットでは 5 cc の採血が可能であり、2 cc の採血では死亡しない。

第 2 節 実験成績

第 1 項 体重増加について

開始時体重平均は雄の対照群が 100 g、実験群が 105 g である。2 ヶ月後においては対照 224 g、実験 251 g で実験群の方が多し。5 ヶ月後においては対照 283 g、実験 288 g で殆ど差異がない。12 ヶ月後では対照 275 g に比し実験群は 240 g で 35 g の低下を示した。雌の場合もほぼ同様で開始時の平均値は対照 88 g、実験群 88 g で等しい。2 ヶ月では対照

図 1



195 g、実験群 178 g で後者がやや劣っているが、5 ヶ月になるとそれぞれ、213 g、211 g となつて殆んど差異がない。12 ヶ月では対照の 201 g に比し実験群は 182 g で 19 g 低下している。これをグラフで示したのが図 1 である。

第 2 項 中毒の発生特に斑状歯の発生

2 ヶ月に於ては斑状歯を認めなかつた。5 ヶ月及び 12 ヶ月では軽度の斑状歯が発生した。すなわち下切歯に横に平行に走る線条を認めるようになった。かかる変化はすべての実験動物に発生したが対照動物には見られなかつた。一般状態すなわち活動、食欲、毛並、皮膚の性状等に差異を認めなかつた。斑状歯の程度も軽度で後章で述べる如き特有な変化、すなわち色素脱失や光沢の消失さらに上切歯の過成長等は全く認めることが出来なかつた。12 ヶ月を過ぎて耳翼に花野菜状に脂漏性湿疹の如き皮膚症を呈してきたが、対照動物にも認められ、実験動物に特有ではなかつた。

第 3 項 分娩回数と仔数

実験開始後 3 ヶ月より 6 ヶ月までの間における分娩回数と仔数を観察した。対照群 3 匹の分娩は 5 回、仔数は 24 匹で、1 匹の平均は 1.6 回、8 匹となる。実験群は 7 匹で分娩 9 回、仔数 44 匹となり、平均 1.3 回、6 匹となる。これら仔鼠の發育は良好で両者の間に差異を認めなかつた。

第 4 項 骨のレ線写真所見

実験開始後 5 ヶ月及び 12 ヶ月に於て、全身の骨をレ線撮影して比較観察したが、両者に差異を認めなかつた。骨硬化、萎縮、皮質肥厚、骨瘤形成或は脊椎骨の癒合等の所見を全く認めなかつた。

第 5 項 血清カルシウム及び無機燐値

表 1 の如く、カルシウムは対照 9.2 mg/dl、

表 1

		平均			
Ca	対	8.3	9.8	9.5	9.2
	実	9.3	8.5	8.8	
P	対	5.2	4.1		4.7
	実	5.5	6.0	4.2	

実験群 8.9 mg/dl であつてこの程度の差異は実験誤差に属する。

無機燐値は対照 4.7mg/dl, 実験群 5.2mg/dl となつている。

第3節 小 括

体重増加の点では2ヶ月及び5ヶ月において対照と殆んど差異なく、12ヶ月においては対照に比し雄が30g, 雌が20g低下した。斑状歯は5ヶ月より認められるが軽度である。一般状態も良好であり、実験開始後3ヶ月より6ヶ月までの分娩回数と仔数においては、対照群の方がやや上廻つているけれども、この観察は雌雄が同一の条件で行われていないので、妊娠能力に悪影響があるとは考えられない。骨はレ線写真上変化しない。血清カルシウム及び無機燐も対照と有意の差を認め難い。すなわちこの実験において弗素中毒の発現を見たのは歯の軽度の変化のみであつて、しかもこの変化は特有である。また実験終末における体重の減少が認められた。

第4章 100 p. p. m. F 弗化ソーダ水を飲用せしめる実験

第1節 実験方法

実験動物は前章で使用した対照ラットの仔鼠を用いた。予備実験によつて幼時より弗化ソーダ水を飲用させる場合と、2~3ヶ月後から飲ます場合とでは弗素中毒の発現に大きい差異があることを知つたので、この実験は幼時(生後約1ヶ月)より開始した。普通に発育している仔鼠を2群に分ち、実験群には100 p. p. m. Fの弗化ソーダ水を給水筒によつて自由飲用せしめ、対照群には水道水を同様にして与える。弗化ソーダ(小西薬品)221mgを1lの水道水に混じて調製した。飼料は前章と同じ。この実験に用いたラットは総数30匹。幼鼠1匹1日の飲用量は約5ccで、長ずるに従い増加して約10ccとなる。この水10cc中に弗素1mgを含有する。観察事項は体重増加の状態、一般状態及び斑状歯発現の状態、骨のレ線写真所見、血清カルシウム及び無機燐の定量、肺、心、肝、腎及び脾臓

の組織所見等である。

第2節 実験成績

第1項 中毒とくに斑状歯の発生について

3週で斑状歯の前兆があらわれ始める。4週で軽度の斑状歯となり、6週では一見して識別し得る程に著明となる。その後の進行は徐々であるが4ヶ月もすると強度の斑状歯となり、下切歯は固有の褐色調を失い全く灰白色となり光沢も消失し表面は粗で一見脆弱な感じを受けるようになる。上切歯は色調に於ては下切歯ほど変色が強くないが過成長を示して非常に延びてくる。そしてアーチ状に彎曲し下切歯より長く、その尖端は巾広く一つの面を形成するに至る。反面、この上切歯が磨滅して殆んど固定の出来ないまでに短縮してしまうものもある(附図1)。

体重は前章と同様によく増加し、例えば実験開始時60gの雄性ラットが、1ヶ月後140g, 2ヶ月後210g, 3ヶ月後250g, 4ヶ月後280gとなつて対照と殆んど差異なく増加した。

第2項 骨のレ線写真所見

予期に反して病変像を殆んど認め得なかつた。撮影は2, 5, 8, 10ヶ月等において行つた。

第3項 血清カルシウム及び無機燐値

実験開始後8ヶ月より10ヶ月において、前章と同様の測定方法で定量した。血清カルシウムの値は対照の平均9.5mg/dlで、実験群は9.3mg/dlとなりほぼ同値を示した。血清無機燐値は対照の平均4.8mg/dlに対し、実験群は7.7mg/dlとなつて明らかに増加していると考えられる(表2)。

表 2

		平均
Ca	対	9.8 10.0 8.8 9.2 9.6
	実	9.7 9.8 8.5 9.3 9.4
P	対	4.3 5.8 4.4
	実	8.0 7.8 8.0 7.3 7.5

第4項 諸臓器の病理組織学的所見

1) 肺。胞隔は一般にやや肥厚し少数の円

形細胞浸潤を散見する。諸所に暗褐色の粗大な顆粒を摂取している大貪喰細胞の出現を認める。

2) 心。心筋は一般に萎縮性で間質及び実質内に散在性に炎症巣がある。炎症巣内には線維細胞の増殖及び多数のリンパ球、単球、ごく少数の多型核白血球の浸潤を認める(附図2)。

3) 肝。肝細胞索は配列が幾分乱れ、小葉間結合織に軽度の円形細胞浸潤が認められる。肝細胞の原形質は大小多数の空泡を認め、あるものは顆粒状涵濁を示し、一部の肝細胞核においては核濃縮を示している。星芒細胞は幾分腫大せるものを認める。これらの所見は要するに軽度の実質変性である(附図3)。

4) 腎。細尿管の上皮細胞は著しく腫脹し、原形質は微細顆粒状に涵濁してしばしば崩壊し、一部管腔内に遊離脱落しているものも認められる。それらの管腔内には蛋白様の内容のみたしている。なお細尿管上皮細胞の一部に褐色色素の沈着を認める。糸球体はやや浮腫性に腫脹するほかは著変なく、間質においては血管周囲に円形細胞浸潤を軽度に認める。以上要するに中等度の腎実質変性と褐色色素沈着とが主要な所見である(附図4)。

5) 脾。リンパ濾胞はやや萎縮性で、中心動脈は幾分結合織性に肥厚し、赤色髄質では脾洞が拡大して赤血球を充満し諸所に褐色色素の沈着を認める。

第3節 小 括

100 p. p. m. の弗素含有量といえれば非常に濃度が高く、自然界には勿論存在しないのであるが、このような弗化ソーダ水を幼若なラットに飲用せしめてもよくこれに堪え、食欲、運動等の一般状態も良好で体重の増加もあまり障害されない。しかし斑状歯の発生は著明で一見してその存在を認めることができる。歯にかかる強い病変が起るにかかわらず、同じく硬組織である骨にはレ線写真によつても肉眼的にも殆んど異状を認め得ない。血清カルシウム値も対照と殆んど差異がない。しかし血清無機燐値はかなり上昇している。臓器

の組織所見は腎に変化が著明で、中等度の実質変性と褐色色素の沈着が認められた。しかし糸球体には殆んど変化が認められなかつた。腎をベルリン青染色法によつて検したが前記褐色色素がヘモジデリンであることは証し得なかつた。肺、肝、脾等にも軽度の変化が認められ、心筋には細胞浸潤があつて心筋線維は軽度に萎縮していた。

第5章 総括及び考案

私は第3章で弗素地帯の井水をラットに飲用せしめて最も自然に近い形で慢性弗素中毒症の実験研究を試みようとした。この井水を飲用していた家族はすべて強度の斑状歯を有し、しかもその中の2人は強度の骨関節障害すら起していたのである。しかし私はこの実験でラットに著明な弗素中毒症を起し得なかつた。軽度の斑状歯と実験末期における体重の比較的低下を認めたにすぎない。由来、弗素中毒の発現には動物の種属によつて相違がみられるといわれ、島田は家兎とラットとを用いて慢性弗素中毒による骨変化について実験したが、家兎の変化著明なるに反しラットでは軽微であつたという。私のこの実験で問題となることは水の保存法に関する点で、ガラス容器の珪素と化合して弗化珪素を作り弗素の作用が減弱しないかどうか疑問であるが、この点については本実験ではふれないこととする。ただ保存期間は出来るだけ短く10日を限度とした。

慢性弗素中毒の最も普遍的徴候は斑状歯の発生であつて、骨その他の変化は一定でなく、その病変は定説のない現状であるから斑状歯の発現状況によつて中毒の発生を識別するのが最も妥当である。なお最近副島⁸⁾は歯、骨の弗素含有量によつて弗素中毒の判定を下す一つの規準を報告した。人では軽度の斑状歯様変化が弗素中毒以外でも認められることが知られてきたので⁵¹⁾、この副島の意見は傾聴すべきものと考えられる。併し次のような事項を具備している時は斑状歯と診断して差支えないと今川⁵²⁾は述べている。(1) 濃厚な弗

素含有水を長期間飲用しつづけたこと。(2) 斑状歯様変化を認めること。(3) 対照動物にかかる変化を認めないこと。私の場合もこの3条件に合致するので、井水によつて軽度の弗素中毒が発生したということが出来る。しかし2ヶ月、5ヶ月における体重は対照と差異なくよく成長し、妊娠、分娩、仔鼠の発育も普通でこれらに悪影響を与えるようではなかつた。波多野⁵³⁾は生後30日のラットに0.6~10 p. p. m. の弗化ソーダ水を飲用させ120日間の観察により生物病理学的に著変の起らぬことを認めている。私の実験では1年後の観察により体重が対照よりやや低下するのが認められた。血清中カルシウム及び無機燐には認むべき変化がなかつた。骨のレ線像においても変化を認めなかつた。このように井水によつて起るラットの慢性弗素中毒は軽微であつたので、次の実験として100 p. p. m. Fの弗化ソーダ水を長期にわたり飲用せしめてみた。これについては第4章で述べたのであるが、著明な斑状歯が発生し強い弗素中毒が起つたことを知り得るが、一般状態は良好で体重増加も6ヶ月頃までは対照と変りがなかつた。しかし8~10ヶ月で体重減少の傾向があらわれたのは井水の場合と同様であつた。心、脾に萎縮性変化が認められ、腎、肝に中等度~軽度の実質変性が認められたことなどより考えて、一度は対照と同じように増加していた体重が、10ヶ月前後において減少傾向を示したことは、老化現象が対照よりも早期に起つてくるためだと考えるのが妥当だと思ふ。老化機転については緒方⁵⁴⁾等の研究によつて唾液腺ホルモンが重要な役割を持つていることを明らかにしており、一方宮崎⁵⁵⁾は実験的急性弗素中毒時のラット顎下腺の変化を認め、中沢・平田⁵⁶⁾はP₃₂が弗素中毒ラットの顎下腺に多く集ることを認め、又Knap-pwost⁴⁹⁾は弗素イオンが唾液の排泄を促進すると述べ、浜本⁵⁾も弗素中毒と唾液腺との関係について示唆を与えているなどのことから、弗素中毒と唾液腺と老化促進現象との間に一つの関連性が考えられる。これら内分泌腺と

の関係については後編で述べようと思ふ。

血清カルシウム値は井水の場合も100 p. p. m. Fの弗化ソーダ水の場合も変化がみられなかつた。弗素中毒とカルシウム代謝の問題は古くより研究されていたが、近年平田美穂³⁶⁾はカルシウムの沈着障害とマグネシウムの沈着促進が弗素中毒骨変化の主因であると述べた。諸氏の成績をみるとSmith⁵⁷⁾は骨中カルシウムの増加を、市川⁵⁸⁾は骨、歯のカルシウム反応の増強とアルカリフォスファターゼ反応の僅かの減弱を認めた。之に反しMcClure⁵⁹⁾は骨カルシウムの僅かの減少を、前田⁶⁰⁾は歯カルシウムの減少を認めている。唾液中カルシウムについても米沢⁶¹⁾は増加するといひ、浜崎⁶²⁾は減少するといつている。一方血清カルシウムについては、木村⁶³⁾は犬において軽減するといひ、甲状腺機能減退と関係づけている。米沢⁶¹⁾も減少を認め、浜本³⁶⁾も低下傾向を報じた。島田³¹⁾は家兎で殆んど正常値であつたと述べ、副島⁶⁾も差異を認めていない。私も血清中総カルシウム値を測定したが、対照との差異を見出し得なかつた。歯にあらわれる強い変化や、浜本等⁵⁾によつて報ぜられている骨、関節の強い変化などから骨、歯等の硬組織にカルシウム代謝の異状が存するであろうことは容易に推察されるのであるが、血清中のそれは何れの報告も軽度の変化にとどまつており、調節機能が充分活動しているものと考えられる。荻生³⁶⁾は弗化ソーダによるカルシウムイオンの減少は弗素中毒上あまり意義をもたないと述べている。Leo Spira¹¹⁾は現在の血清カルシウム測定法で測定出来ない部分のカルシウムの問題について意見を述べている。

血清カルシウムは以上の如く著変がなかつたのであるが、私の実験成績では血清無機燐の増加を認めた。燐は生体においては非常に重要な役割を演じており、骨及び歯の形成、脂肪、含水炭素、蛋白質の中間代謝、体液の中性保持、酵素の作用調節等多くの生理作用のために不可欠のものである。一体血中の燐は変動し易いのでその意義づけには注意しな

ければならないといわれている。ここで慢性弗素中毒症と磷についての文献を渉猟すると、木村⁶³⁾が犬に弗化ソーダを静脈内注射して5~8週において血清無機磷が増加するのを認めている。須川²⁴⁾、島田³¹⁾も軽度の増加を認めた。しかし浜本³⁶⁾は人の場合に血中無機磷及びフオスファターゼの変化を認めず、副島⁸⁾も血清磷に差異を認めていない。骨の磷については McClure⁵⁹⁾は不変だといひ、Smith⁵⁷⁾はやや減少していたという。平田孟⁵⁶⁾は P₃₂ を用いて実験し磷代謝の異状を報じている。私は高濃度弗化ソーダ溶液を長期間飲用したラットの血清無機磷が、対照に比し明らかに増加しているのを認めた。一方慢性弗素中毒ラットの腎はかなり高度の実質変性におちいつていることも明らかにした。これは過剰の弗素を排泄するという慢性刺戟と負荷過重のために、二次的に引きおこされた変化であると考えられる。腎が障害されると血清磷が変動することはよく知られていることであるが⁶⁴⁾、私の実験結果もかかる点から説明すべきものであると信ずる。

斑状歯の成立と共に見られる上切歯の過成長及びアーチ状彎曲については Roholm²⁹⁾³⁰⁾の詳細な記載以来数多くの研究者がラットにおいて認めているもので非常に特異的なものである。これは体重120g位までの比較的幼若時より濃厚な弗化ソーダ水を飲用させた場合は殆んど必発の症状であるが、150g以上に成長してから飲用させ始めた場合は斑状歯を認めるだけで、アーチ状の過成長は起らない。この過成長の成因について考察するに、強度の斑状歯となると歯の一部欠損が起るために咬合が適正に出来ないため、磨滅が充分行われなためであろうと考える人が多い。かかる思考の下では切歯根の異状でも過成長が起り得るわけであるが、私はかかる変化を対照動物では1例も見ることにはなかつた。ただかかる理論からは下切歯の過成長も起り得るはずであるが、実際には起らない。これはもともと生理的に延びないものなのであろうか。ともかく上切歯の過成長は齧齒動物こと

にラットの弗素中毒の一つの顕著な特長とし得るが、以上のような見解から第二義的なものであると考えるのが妥当のように思われる。かかる過成長の歯はいつか自然に折れて短くなり又は殆んど消失することもある。これらの事実より歯牙の形成は充分行われるが脆いことを示しており、平田美穂のいつているカルシウムの沈着障害説に賛意を表わすものである。島田³¹⁾は成熟後の白鼠では斑状歯は発生しないと述べているが、長期間飲用せしめると軽度のそれは起るようである。

内臓諸器管における変化についての文献をみると、荒井⁶⁵⁾は比較的早期に萎縮腎の起るのを認め、慢性弗素中毒における弗素の直接作用は歯、腎にあらわれるとし、骨、上皮小体等は個体差があつて一定しないという。新井⁶⁶⁾は家兎に弗化ソーダを静注して腎細尿管の実質変性を認めたが糸球体には異状を認めていない。Roholm³⁰⁾によると Marconi が海猿の腎に重症の実質性炎症を認めたが、糸球体は比較的变化が少なかつたといひ、又 Hupka は弗素中毒牛の腎に脂肪沈着を認めている。有蘭⁶⁷⁾はラットに100 p. p. m. の弗素を与えても腎のフオスファターゼ反応は正常であつたが、家兎では50 p. p. m. でフオスファターゼ反応が減弱したという。Ogilvie⁶⁸⁾は細尿管の浮腫と糸球体の充血を認めている。高森³⁶⁾は家兎及びラットで、腎間質の増殖と細胞浸潤、細尿管主部の濁濁腫脹を認め、肉眼的にも凹凸となつて萎縮していたという。私の成績もこれらの報告に類似しており細尿管主部の実質変性を認め、さらに細胞質に褐色色素の沈着をみた。

肝については石井⁶⁹⁾は星芒細胞に黒色素の沈着を記載し、有蘭⁶⁷⁾は肝フオスファターゼ反応の消失を認め、Roholm³⁰⁾によると Velu が脂肪変性を、Hupka が星芒細胞に中等度の脂肪沈着を認めている。これらの変化について新井は中毒性退行的変化だとしている。新井⁶⁶⁾は心の変化についても記載し心筋線維の萎縮と核の萎縮を来すといい、高森³⁶⁾は心電図に異常を認めている。新井は又

肺に鬱血を、脾リンパ濾胞に軽度萎縮を認めており、高森も脾に鉄反応陽性の黄褐色色素の沈着を認めている。私もこれら臓器に軽度の変性を認めたが、慢性的に経過する病変のために次第に新陳代謝の障害をきたし、体重は減少し老化現象を早めるものと推察される。

耳翼、鼻部等にみられる皮膚症については、Leo-Spira¹¹⁾によると慢性弗素中毒症の続発症状としているが、私の実験においては、ある時期には認められたが対照動物にも生じ、又弗素中毒ラットでも発生しないことが多く、特有关係があるとは考えられなかつた。

第6章 結 論

1) 13 p. p. m. F含有の井水を12ヶ月に互りラットに飲用せしめて軽度の斑状歯を認めしたが、一般状態、分娩、仔の発育、骨のレ線所見、血清カルシウム及び無機燐値等に明ら

かな変化が認められなかつた。しかし12ヶ月において体重が対照よりも20~30gの低下をきたした。

2) 100 p. p. m. Fの弗化ソーダ水を飲用せしめると強度の斑状歯が発生するが、骨はレ線的に変化にとぼしい。血清カルシウムは正常に維持されているが、無機燐は上昇する。腎にも中等度の実質変性が認められるので、血清中無機燐の変動は腎障害によつて二次的にひきおこされたものと考えられる。肝、心、肺、脾等の臓器にも軽度ながら変化が認められることや、12ヶ月後において体重が減少するなどの点から、より早く老化現象があらわれるのかもしれない。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師津田教授に深く感謝します。

〔本論文の要旨は第65回岡山医学会総会（昭和30年）に於て発表した〕

文 献

- 1) 佐々 学：殺虫剤及び殺鼠剤，P. 114.
- 2) 医学シンポジウム，第9輯Ⅱ，P. 224（診断と治療社）
- 3) 平田美穂：児科雑誌，54，141.
- 4) 平田美穂：東京医事新誌，67，8，9.
- 5) 浜本英次：Proceedings of the Japan Academy, Vol. 30, No. 1, 53.
- 6) 浜本英次等：最新医学，8，1026.
- 7) P. Flemming Møller and Sk. V. Gudjonsson: Acta Radiologica, 13, 269.
- 8) 副島侃二：第10回日本口腔科学会総会抄録.
- 9) 美濃口玄：医学中央雑誌，104，843.
- 10) 今川与曹等：日本歯科医師会雑誌，7，2，70.
- 11) Leo-Spira: D. M. W. 76J. (1951) 1558.
- 12) 佐田：体質学雑誌，10，617.
- 13) 舟木三郎：三原保健所（昭和28年12月）
- 14) 後藤正美：医学中央雑誌，113，445.
- 15) 富取卯太治：大日本歯科医学会誌，48，45.
- 16) 正木，三村：歯科学報，36，875.
- 17) 永峯：日本歯科医学会誌，23，103，457，24，325，360.
- 18) 松本：大日本歯科医学会誌，69，23.
- 19) 三村，寺田：大日本歯科医学会誌，69，23.
- 20) 大橋：名古屋医学会誌，45，695.
- 21) 須川豊：朝鮮医学会誌，27，1163.
- 22) 須川豊：朝鮮医学会誌，28，822，903.
- 23) 須川豊：東京医事新誌，63，173，1634.
- 24) 須川豊：朝鮮医学会誌，28，1804.
- 25) 須川豊：朝鮮医学会誌，29，1491.
- 26) 須川豊：日本の歯界，242，1.
- 27) Mc Collum · J. Biol. Chem. 63, 553.
- 28) Bishop, P. A.: Am. J. Roentgenology, 35, 577.
- 29) Roholm, K.: Kl. Wschr. 15, II, 1425.
- 30) Roholm, K.: Erg. Inn. Med. Kht., 57, 822.
- 31) 島田：福岡医科大学雑誌，32，1093.
- 32) 西：北海道医学雑誌，21，836，976.
- 33) 高森：日本内科学会誌，41，318.
- 34) 高森：総合研究報告集録，2，327，昭29.
- 35) 河野：四国医学雑誌，4，151.
- 36) 平田，浜本，近藤（鋭）等：総合研究報告集録（医学及び薬学編）325，昭29.2月.
- 37) 戸島：日本小児科学会雑誌，56，613.
- 38) 近藤：日本小児科学会雑誌，57，472.
- 39) G. H. Paff: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 79, 518.

- 40) G. M. Bridgts: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 80, 30.
 41) W. F. Neumann: J. Biol. Chem., 187, 655.
 42) Edward J. Largent: Am. J. Roentgenol., 65, 42.
 43) A. Knappwost: D. Z. Z. 8J, 927.
 44) 小山良修: 動物実験手技, 129.
 45) 柳沢文正: 新潟医学会雑誌, 65, 760.
 46) 柳沢文正: 日本医事新報, 1475号.
 47) 柳沢文正: 光電比色計の知識.
 48) 柴田進: 臨床化学の技術.
 49) 吉川春寿: 臨床病理, 2, 136.
 50) 齊藤正行: 光電比色計による臨床化学検査.
 51) 上脇: 東京医事新誌, 68, 6, 15, 上脇: 東京医事新誌, 68, 9, 17.
 52) 今川: 歯界展望, 11, 13, 14, 429, 461.
 53) 波多野: 総合研究報告集録 (27年版) 569頁.
 54) 緒方: 内分泌, 3, 1, 1.
 55) 宮崎: 日本病理学会会誌, 42, 76 (総会号)
 56) 平田(孟): 長崎医学会雑誌, 30, 5, 731.
 57) Smith: J. Biol. Chem. 101, 677.
 58) 市川: 日本衛生学雑誌, 7, 1, 30.
 59) Mc Clure: J. Biol. Chem. 90, 297.
 60) 前田: 日本口腔科学会雑誌, 2, 3, 146.
 61) 米沢: 歯科医学, 15, 1, 129.
 62) 浜崎: 日本口腔科学会雑誌, 1, 1, 52.
 63) 木村: 歯科医学, 16, 129.
 64) 医学のあゆみ, 7, 137.
 65) 荒井: 日本病理学会会誌, 31, 300.
 66) 新井: 日本病理学会会誌, 40, 52.
 67) 有蘭: 日本衛生学雑誌, 6, 1.
 68) Ogilvie: D. Z. Z. 8J. 749より引用.
 69) 石井: 東京慈恵会医科大学雑誌, 68, 260.
 70) 総合研究報告集録(医学および薬学編)(30年版)
 71) 美濃口玄: 日本医事新報, 昭和27年10月25日号.
 72) 吉川春寿: 臨床医化学, II, 337.
 73) 吉川春寿: 電解質の臨床, 110.
 74) 平尾貢: 四国医学雑誌, 5, 5, 38.

附 図 説 明

- 〔附図1〕 著明な上切歯の過成長とその磨滅の状態を認め、下切歯には横斑をみる。
 〔附図2〕 心筋に認めた炎症巣。
 〔附図3〕 肝細胞索の配列の乱れを示す。
 〔附図4〕 腎細尿管上皮の溷濁腫脹と管腔内への遊離脱落を示す。

EXPERIMENTAL STUDIES ON CHRONIC FLUORINE POISONING.

Part I. On development of poisoning, levels of serum calcium and of inorganic phosphor and changes in various organs.

By

Isao Sakaguchi

From the 2nd Surgical Department, Okayama University Medical School
 (Director: Prof. Dr. Seiji Tsuda)

Bone changes in residents in the high fluorine zone, which were described by Prof. Dr. Hamamoto, called general attention in the medical world.

This study was made based on clinical experiences that sclerotic changes of vertebrae found in patients complaining of lumbago were possibly caused by taking water from well which contained abnormally high concentration of fluorine.

1) Slight degree of mottled teeth and weight loss, averaging 20 gms, were found in rats fed on water containing 13 p. p. m. fluorine for one year. Bone changes, however, were

not noticed and no changes were found in levels of serum calcium and inorganic phosphor.

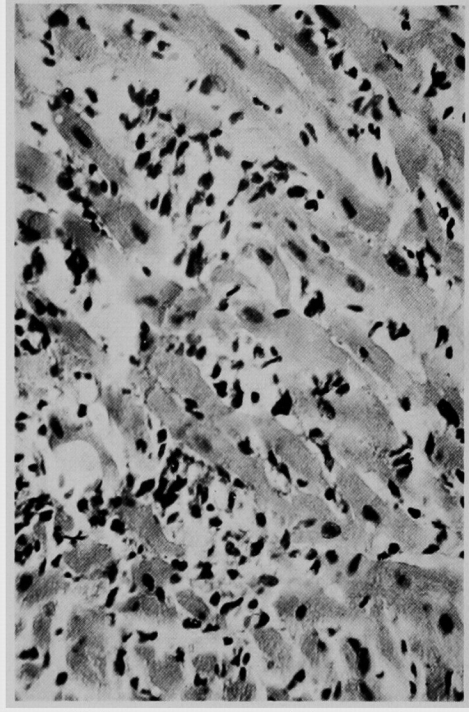
2) Marked mottled teeth developed in rats fed on water containing 100 p. p. m. fluorine for same period, though general condition were not involved.

Upper incisor overgrew, though fragile. No marked changes were found in skeletal system and level of serum calcium. Slight increase in serum inorganic phosphor was noticed with concomitant degeneration of renal parenchym suggesting close relation between them. Slight parenchymal degeneration were found in liver, heart, lung, spleen and other organs.

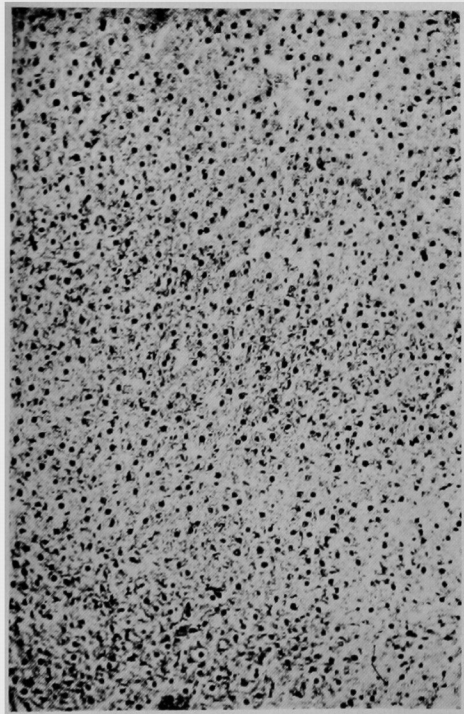
坂口論文附図



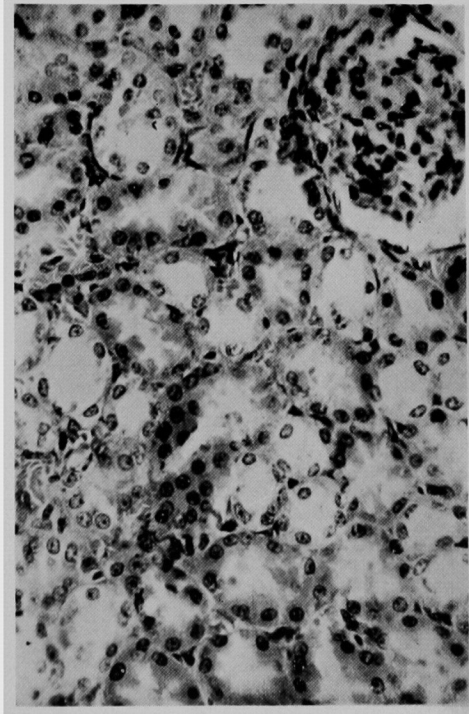
〔附図1〕 斑状菌と上切歯の過成長



〔附図2〕 心筋 H. E. 染色 40×10



〔附図3〕 肝 H. E. 染色 10×15



〔附図4〕 腎 H. E. 染色 40×10