

厚生科学研究補助金
医療技術評価総合研究事業

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
(H12-医療-003)

平成 13 年度総括研究報告書

主任研究者 高江洲義矩

平成 14 年 4 月

序

本報告書は、厚生科学研究費補助金による課題研究「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（略称：フッ化物応用の総合的研究）」として、平成 12 年度から開始され本年度は 2 年目として平成 13 年度総括研究報告書をまとめたものであります。「フッ化物応用」は、小児の齲蝕予防（むし歯予防）から生涯を通じた歯科疾患の予防方法として世界保健機関（WHO）を始め多くの国々で半世紀以上にわたり広く普及されているものであります。

その歴史的な背景から今日に至るまでの世界的な研究課題としては、天然に遍く存在するフッ化物を、生涯保健のために人類がいかにか有効利用するかということであり、その研究課題には大きく分けて二つの際立った特性があります。その一つは、フッ素（fluorine）は微量元素ですが、フッ化物（fluoride）は栄養素であり、しかも必須の栄養素としての生命科学的な究明と、一方、予防手段としてのフッ化物は、水道水フッ化物添加（フロリデーション）などの全身的（systemic）応用とフッ化物洗口法、歯面塗布法、フッ化物配合歯磨剤など局所的（topical）応用として世界的に長い歴史で用いられています。フッ化物のこのユニークな特性から、薬物投与（medication）ではないかと一部の科学者からの批判もあります。そのような特性は、フッ化物に限らず他の栄養素、たとえばビタミン剤にも類似の特性がみられます。つまり医療の中でも利用・応用されていることです。しかしながら、半世紀以上にわたるフッ化物応用研究は、お茶や海産物に豊富に存在する微量元素としての特性を基盤にして、さらに局所的な応用・利用としてのフッ化物の一日摂取量を詳細に、しかも弛みなく追求しております。そして WHO を始め多くの国々でその摂取基準に基づいた生涯を通じた健康維持のためのフッ化物応用が展開されております。そのようなフッ化物の特性から、第一次予防として適用されているフッ化物応用は人類にとって健康維持のための永遠の予防方法であります。

わが国では、もう一つ見逃せない事実があります。それは長寿といわれる国民の歯の状態や口腔の状態が、先進国の中では憂慮すべき状態にあることです。確かにわが国でもむし歯は徐々に減少していますが、欧米諸国のレベルと比較して口腔保健に対する予防が相応に遅れております。わが国におけるフッ化物応用の進め方を莫摯に追求することが極めて意義のあることであります。

ここに、平成 13 年度の報告書をまとめることができましたことに、多くの関係者に心から感謝を申し上げます。

平成 14 年 4 月

厚生科学研究「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」

主任研究者 高江洲 義矩

（東京歯科大学名誉教授）

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

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
(H12-医療-003)

平成13年度研究班

主任研究者

高江洲義矩 東京歯科大学 名誉教授

分担研究者

田中 栄 東京大学医学部附属病院整形外科 助手

西牟田 守 国立健康・栄養研究所
栄養素所要量研究部 室長

中垣 晴男 愛知学院大学歯学部口腔衛生学 教授

渡邊 達夫 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授

川口 陽子 東京医科歯科大学大学院
健康推進歯学分野 教授

安藤 雄一 国立感染症研究所
口腔科学部歯周病室 室長

厚生科研

「フッ化物応用の総合的研究」班事務局

東京歯科大学衛生学講座

261-8502 千葉市美浜区真砂 1-2-2

Tel 043-270-3746, Fax 043-270-3748

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
 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13年度研究者一覧

（氏名は順不同・敬称略）

主任研究者	高江洲義矩	東京歯科大学	名誉教授
分担研究者	中垣 晴男	愛知学院大学歯学部口腔衛生学	教授
	渡辺 達夫	岡山大学大学院医歯学総合研究科	教授
協力研究者	川口 陽子	東京医科歯科大学大学院 健康推進歯学分野	教授
	西牟田 守	国立健康栄養研究所栄養所要量研究部	室長
	田中 栄	東京大学医学部附属病院整形外科	助手
	安藤 雄一	国立感染症研究所口腔科学部歯周病室	室長
	小林 清吾	日本大学松戸歯学部衛生学	教授
	中村 修一	九州歯科大学生理学	助教授
	筒井 昭仁	福岡歯科大学口腔保健学	助教授
	佐藤 勉	日本歯科大学衛生学	助教授
	佐久間汐子	新潟大学大学院医歯学総合研究科	講師
	村上多恵子	愛知学院大学歯学部口腔衛生学	講師
	中村 宗達	静岡県健康福祉部健康増進室	室長
	戸田 真司	神奈川歯科大学口腔衛生学	助手
	古賀 寛	東京歯科大学衛生学	助手
	可児 徳子	朝日大学歯学部社会口腔保健学	教授
	荒川 浩久	神奈川歯科大学口腔衛生学	教授
	松田 浩一	北海道医療大学歯学部歯科保存学Ⅱ	教授
	千田 彰	愛知学院大学歯学部歯科保存学Ⅰ	教授
	飯島 洋一	長崎大学歯学部予防歯科学	助教授
	稲葉 大輔	岩手医科大学歯学部予防歯科学	助教授
	眞木 吉信	東京歯科大学衛生学	助教授
八木 稔	新潟大学大学院医歯学総合研究科	助手	
永井 康彦	北海道医療大学歯学部歯科保存学Ⅱ	助手	
境 脩	福岡歯科大学	名誉教授	
宮崎 秀夫	新潟大学大学院医歯学総合研究科	教授	
鶴本 明久	鶴見大学歯学部予防歯科学	教授	
平田 幸夫	神奈川歯科大学口腔衛生学	助教授	
山本 龍生	岡山大学大学院医歯学総合研究科	講師	
梶浦 靖二	島根県健康福祉部健康推進課	歯科専門員	
豊島 義博	第一生命相互会社日比谷診療所	主任	
深井 稜博	国立公衆衛生院	客員研究員	
石川 清子	埼玉県入間東福祉保健総合センター	歯科衛生士	
藤山 快恵	静岡県中東遠健康福祉センター	歯科衛生士	
田口 円裕	埼玉県健康福祉部健康づくり支援課	副参事	
顧問	山本 正治	新潟大学医学部長	教授
	堀井 欣一	新潟大学	名誉教授

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

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
（H12－医療－003）平成13年度総括研究報告書

－ 目 次 －

I. 総括研究報告	
歯科疾患の予防技術・治療評価に関する・・・・・・・・・・・・・・・・	1
フッ化物応用の総合的研究	
高江洲 義矩	
II. 分担研究報告	
1. フッ化物応用の基準確立・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	7
高江洲 義矩	
2. フッ化物応用の医学的評価（全身への影響）・・・・・・・・・・	15
田中 栄	
3. フッ化物応用の栄養学的評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・	22
食事献立に基づいた成人のフッ化物出納評価	
西牟田 守	
4. フッ化物の適正摂取量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	38
食品中フッ化物分析の基礎的検討 Collaboration Study	
高江洲 義矩・西牟田 守	
5. 沖縄県島尻郡具志川村における水道水フッ化物添加事業・・	48
の学術的・技術的支援に関する予備的調査	
高江洲 義矩	
6. フッ化物局所応用の検討およびフッ化物製剤の検討・・	78
中垣 晴男	
7. フッ化物応用の保健情報・EBM と行動科学・・・・・・・・	86
渡邊 達夫・川口 陽子	
8. フッ化物応用の経済的効果の検討と保健政策・・・・・・・・	92
安藤 雄一	
III. 研究成果の一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	105

厚生省科学研究費補助金（医療技術総合研究事業）

総括研究報告書

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

主任研究者 高江洲義矩 東京歯科大学 名誉教授

研究要旨：本研究は口腔保健の向上を目的として、わが国で実施されているフッ化物応用の現状と世界的視野からみたフッ化物応用の動向について調査研究することを目的としている。本研究の平成 13 年度における展開は、Project-1：フッ化物の適正摂取量の推定、Project-2：全身の健康とフッ化物応用、Project-3：久米島における水道水フッ化物添加の技術支援、Project-4：フッ化物洗口マニュアル作成、Project-5：フッ化物局所応用の検討・開発、Project-6：フッ化物製剤の検討、Project-7：フッ化物応用の保健情報・EBM と行動科学、Project-8：フッ化物応用の社会経済的検討、Project-9：フッ化物応用の保健政策の 9 分野にわたってまとめることができた。重点的結論として、沖縄県久米島における水道水フッ化物添加事業の技術支援は、至適濃度の基準設定と水道工学的整備および住民の理解に基づいた総合的フッ化物応用として進展することが強く望まれるところである。

分担研究者

西傘田 守	国立健康・栄養研究所栄養所要量研究部
田中 栄	東京大学医学部附属病院整形外科
中垣 晴男	愛知学院大学歯学部口腔衛生学
渡邊 達夫	岡山大学大学院医歯学総合研究科
川口 陽子	東京医科歯科大学大学院健康推進歯学分野
安藤 雄一	国立感染症研究所口腔科学部歯周病室

A. 研究目的

本研究は、日本歯科医学会の「フッ化物応用の総合的見解」（平成 11 年）の報告を受けて、わが国における口腔保健の向上にかかわる生涯を通じた齲蝕予防と

してのフッ化物応用の予防技術・治療評価とそれに関連するフッ化物の一日摂取量、さらに、フッ化物応用法の国際情報比較と医療経済的評価を検討することを目的とした。

フッ化物は日常の飲食物にも天然由来で含まれていることから、それに加えてのフッ化物応用の実施に当たっては乳児から成人・老人に至るまでの生涯を通じたフッ化物の一日摂取量の検討が必要である。したがって、ライフ・ステージに応じた齲蝕予防のための適正フッ化物摂取量（Adequate Intake, AI）を評価する上で、その全摂取量の基礎的データを提供することは、今後のわが国におけるフッ化物応用の実施とその評価のためには、欠くことのできない必須な資料となるものである。

フッ化物応用の予防技術評価としては、生涯を通じた水道水フッ化物添加法の実施に関わる水質および水道工学的技術の調査および食塩へのフッ化物添加に関する研究など全身的な応用の検討が望まれているところである。一方、局所的応用では、臨床での効果的な応用方法の研究、さらに従来の応用方法の改良と新しい時代におけるフッ化物応用の開発が望まれるところである。

今後の課題は、小児を対象としたこれまでの応用だけではなく、成人および老人にみられる歯根面齲蝕と再発性齲蝕などに対する予防対策とライフ・ステージに応じた適切なフッ化物製剤の選択と応用プログラムを作成することにある。また全身的応用と局所的応用の併用や局所応用の重複によるフッ化物の過剰摂取の有無の偶発性についても詳細に検討することが重要である。

以上の研究課題の骨子によって、わが国におけるフッ化物応用による齲蝕予防ならびに口腔病予防の効果を確認し、さらにその有効性、安全性、技術性、地域

性などに配慮したフッ化物応用について国民への適切な情報提供と自由選択（インフォームド・チョイス、納得と選択）を支援するための総合的なガイドラインを早急に確立ことに本研究の主眼がおかれている。

B. 研究方法

本研究の平成 13 年度における展開は、Project-1：フッ化物の適正摂取量の推定、Project-2：全身の健康とフッ化物応用、Project-3：久米島における水道水フッ化物添加の技術支援、Project-4：フッ化物洗口マニュアル作成、Project-5：フッ化物局所応用の検討、Project-6：フッ化物製剤の検討と開発、Project-7：フッ化物応用の保健情報・EBM と行動科学、Project-8：フッ化物応用の社会経済的検討、Project-9：フッ化物応用の保健政策の 9 分野にわたるものであった。

1. フッ化物の適正摂取量(AI)の推定

研究計画としては、一日フッ化物摂取量の推定と栄養学的評価に関連しての歯科医学的評価および医学的評価を検討し、フッ化物の摂取基準を確立することとした。

① 食品中フッ化物分析法の妥当性の検証

② 食品からの一日フッ化物摂取量の推定

③ フッ化物の適正摂取量（A I）の推定

わが国の食品からの一日フッ化物摂取量の分析データに基づいて、齲蝕予防に対するフッ化物摂取量の有効性と安全性を検討した。すなわち、一人当たりの一日総摂取量を 0.5 mg 以下と 0.5～1.0 mg 範囲での確認によって適正量（A I）の

推定についての考察を行った。

2. 全身の健康とフッ化物応用

今年度は、フッ化物の全身的影響・医学的評価を systematic review を実施するとともに、栄養学的評価については、成人の実験食によるフッ化物出納実験を検討することにした。

3. 沖縄県久米島における水道水フッ化物添加事業の学術的・技術支援

平成 13 年度から、地域行政からの養成によって、新たに加えられた研究テーマである。今年度は特にフッ化物添加前の事前の健康調査の実施と水道水フッ化物添加法が広範囲に行われている米国および WHO の技術システムと水道水中フッ化物イオン濃度のコントロールとモニタリング・システムに関して総合的調査を開始した。WHO の水質基準に基づいた齲蝕予防のためのフッ化物イオン濃度は 0.7~1.2 mg/L とされているが、わが国の水質基準では、0.8 mg/L 以下となっているため、久米島でもわが国における水道水中フッ化物イオン濃度の設定に関する妥当性を検索していくことにしている。さらに、フッ化物に関する情報提供と住民の公衆衛生施策に対する合意形成が課題である。

4. フッ化物洗口マニュアルの作成

平成 13 年度は、局所応用法の中でも特に公衆衛生的な応用効果の高いフッ化物洗口の濃度設定と時代に対応したマニュアル作成をめざした。

5. フッ化物局所応用の検討・開発

① フッ化物歯面局所応用

これまでのフッ化物歯面局所応用は、小児を対象とした齲蝕予防が中心となっていたが、今後は高齢人口の増加に伴って、成人期から老人期に発現してくる歯根面齲蝕や再発性齲蝕に対する予防が大きく望まれてきているところである。

さらに、生涯を通じた齲蝕予防では、初期齲蝕の判定と歯の表面のエナメル質やセメント質における再石灰化現象に着目した研究の進展が必要である。これらの研究は、臨床的な、しかも継続的な観察を要することであるので、臨床疫学的手法に基づいた評価でなければならないことで調査の継続性が強く望まれた。

② フッ化物徐放性修復材の予防効果

歯面にみられる初期齲蝕に対しての修復治療としてのフッ化物徐放性コンポジットレジンや齲蝕予防として用いられている窩溝充填塞材やガラスイオノマーセメントなどに配合されているフッ化物の予防効果の判定を明確にしておくことが必要であり、今後、その評価法に基づいた基礎資料を提供することとした。

6. フッ化物応用の保健情報、社会経済的評価と保健政策

① 各種フッ化物応用の医療経済的評価

医療経済的評価を行うに当たっては、フッ化物応用実施にかかわる〈費用と結果〉を測定する必要がある。フッ化物の全身のおよび局所的応用法に健康教育プログラムを組み合わせた場合の医療経済的評価も実施した。したがって、フッ化物応用の社会的普及に関しては、とくに医療情報と健康教育プログラムの評価が

望まれる。これらの研究をく費用と利用
>の視点からの検討がなされた。

② フッ化物応用に関する認識調査

フッ化物応用を推進していく上で、国民および保健医療関係者の認識レベルとヘルス・プロモーションに参画していく国民の実態と地方自治体レベルでのコンセンサスの成立を把握していくことは、極めて重要な保健政策の課題である。

本研究では、海外におけるフッ化物応用に関する地域住民の認識調査の資料を収集するとともに、それに関わる行動科学的因子群の解析によるモデル化の検討とその実施状況についての評価をまとめて、今後のフッ化物応用の保健政策を遂行していく上での指針の資料とすることとした。

C. 研究成果および考察

本研究事業は 歯科疾患の予防技術・治療評価に関するフッ化物応用について総合的に評価することを目的としており、①フッ化物の適正摂取量の推定、②フッ化物の予防技術の検討と開発に関する研究、③フッ化物応用の医療経済的評価と国際情報比較の3つの分野からなり、基礎と臨床にかかわるそれぞれの分野の研究を比較・調整しながら3年の期間で実施するものである。2年目となる本年度はより実際的な課題を設定して、実験・疫学調査・文献レビューなど多岐にわたる9プロジェクトで研究を遂行して次のような結果が得られた。Project-1,2: フッ化物の適正摂取量の研究では、食品中フッ化物分析のコラボレーション・スタディを実施して定量法の精度管理を確認するとともに、幼保育園児における歯磨剤からの口

腔内フッ化物残留量を検討して当該年齢群の適正摂取量評価の資料を得ることができた。さらに成人の食事献立によるフッ化物摂取量とその再現性を確認した。天然フッ化物(0.6ppmF)地区の齲蝕有病状況と歯のフッ素症の発現状況に関する疫学調査の結果、齲蝕発現率は対照群より低く、地域フッ素症菌数も基準(0.4)より低率(0.29)となり齲蝕予防効果が認められた。フッ化物の医学的評価においては最新の文献をもとに EBM に基づいたシステマテックレビューを実施して、水道水フッ化物添加と骨折、癌、骨関節悪性腫瘍、ダウン症等の発症への影響との明らかな関連性は見出せないという結果を得た。Project-3: 沖縄県久米島具志川村水道水フッ化物添加事業の学術的・技術的支援については、具志川村・仲里村の幼・小・中学校生徒約1300名を対象として齲蝕を中心とした疫学調査(ベースライン調査)を実施した。またフッ化物添加水道水のFイオン濃度モニタリングシステム構築のために装置の提供と操作法の技術的支援を行った。さらにフッ化物と健康に関する保健情報の提供「フロリデーションと健康」ならびに住民への説明会を開催するとともに、米国疾病対策予防センタの上席技術員を短期招聘し、フッ化物添加装置に関する技術的支援を行った。Project-4: フッ化物洗口法のマニュアルを最新の EBM に基づいて作成し、現在、印刷中である。Project-5: フッ化物の局所応用の検討では、歯質の再石灰化の科学的知見に基づいて齲蝕予防機序に関する新しい理論を解説した。また生涯を通したライフステージとくに高齢者における根面齲蝕の診断と新しい装

置と処置法について紹介した。

Project-6：フッ化物製剤の検討では、フッ化物徐放性歯科材料の臨床応用の評価に耐え得る in situ での世界標準となり得る新しい評価法を開発・提案した。また高齢者に対して義歯装着性の新しいフッ化物徐放性のデバイスについての有効性を評価した。フッ化物徐放性歯科材料の研究ではコンポジットレジン¹の唾液 pH 調整効果によるフッ化物取り込みの促進効果と各種シーラントからのフッ化物溶出の有効性を考察した。さらに新しい科学的知見に基づいたフッ化物局所応用のガイドラインを刊行するために編集作業を進めている。

Project-7：フッ化物応用の保健情報・EBM と行動科学では、①海外の公的機関のフッ化物応用に関する情報、②韓国の新聞記事におけるフッ化物応用に関する情報、③日本における都道府県及び歯科医師会によるフッ化物応用に関する情報、④ガイドラインとシステムティックレビューにみるフッ化物の応用、⑤米国における水道水フッ化物添加事業の実施過程に関する文献レビュー、⑥日本におけるフッ化物洗口プログラムの展開と普及に関する事例研究 ⑦日本の歯科専門家のフッ化物応用に対する考え・意見。について研究した。これらの結果、わが国ではう蝕予防におけるフッ化物応用の位置づけが他の海外諸国より低いことが判明した。特に、水道水フッ化物添加に関する十分な情報が国民に提供されていないことが明らかになった。

Project-8：フッ化物応用の社会経済的効果では、1997 および 1998 年度の新潟県下市町村における国民健康保険による歯科医療費データを用いて、フッ化物洗口

法と歯科医療費の関連について分析した。その結果、10～14 歳の 1 人あたり歯科医療費はフッ化物洗口法の経験が長いほど低率傾向にあることが認められた。

Project-9：フッ化物応用の保健政策では、行政に勤務する歯科専門職に対する意識調査を行った結果、行政に勤務する「歯科専門職」の多くは、フッ化物を用いた齶蝕予防対策を積極的に推進しているが、セルフケア(ホームケア)も重視する傾向にあった。また、歯科専門職へのフッ化物応用についての具体的な教育・研修が不十分であり、その体制整備の必要性が望まれた。以上が平成 13 年度の研究成果である。

口腔保健のためのフッ化物応用は、米国を始め世界の多くの国々で実施されている。世界歯科連盟(FDI)は、1964 年の第 52 回総会においてフッ化物応用の推進決議をし、世界保健機関(WHO)は 1974 年の第 28 回総会においてフッ化物応用の推進決議をして以来、現在までに度重なる検討をして、関連機関との共同研究・調査を展開して、その妥当性を継続的に確認してきている。

今後、わが国でさらにフッ化物を適正に応用していくためには、新しい時代における生命科学研究手法を駆使した検討を行い推進されるべきであることを確認した。

D. 結論

本研究の平成 13 年度における展開は、Project-1：フッ化物の適正摂取量の推定、Project-2：全身の健康とフッ化物応用、Project-3：久米島における水道水フッ化物添加の技術支援、Project-4：フッ化物

洗口マニュアル作成、Project-5：フッ化物局所応用の検討、Project-6：フッ化物製剤の検討、Project-7：フッ化物応用の保健情報・EBMと行動科学、Project-8：フッ化物応用の社会経済的検討、Project-9：フッ化物応用の保健政策、以上の9分野にわたって推進することができた。

結論として、わが国の日常的な食品摂取からのフッ化物適性摂取量の推定が確立されてきたことから、具体的になる一方で、沖縄県久米島における水道水フッ化物添加における至適濃度設定の基礎資料が得られた。

齲蝕予防におけるフッ化物応用によるメカニズムは、これまでにかなり明らかにされてきたが、新しい時代における研究課題として歯の表層の再石灰化機序に基づいたフッ化物応用の進展が望まれた。さらに成人・老人期におけるフッ化物応用の有効性の検証は、8020運動に示されるようにフッ化物応用による天然歯列の維持が寿命の延長とともに今後一層重要な研究課題となることが示唆された。

さらに、フッ化物応用においては、フッ化物利用の組み合わせについての安全性と有効性を明らかにしていくことも今後の課題である。フッ化物応用の国際情報比較ならびに医療経済評価については、EBMの概念に基づく科学的な分析がなされ、地域行政に対する保健政策の立案に寄与すると同時に、保健教育の新たな展開が望まれるところである。

それらの結果から総括されることは、フッ化物応用に関する情報提供を今後各種のメディアを通して広く国民を対象として展開していくことと、国民および地

域住民によるインフォームド・チョイス（納得による選択）のための情報提供が急務の課題である。

E. 研究発表

論文発表

1. 友利隆俊, 古賀 寛, 眞木吉信, 高江洲義矩: 乳児用食品中フッ化物分析と一日フッ化物摂取量の推定, 口腔衛生学会雑誌, 51: 156-167, 2001.
2. 古賀 寛, 眞木吉信, 松久保 隆, 高江洲義矩: 市販フッ化物洗口剤作用後のエナメル質および歯根面へのFluoride Uptakeのin vitroにおける検討, 口腔衛生学会雑誌, 52: 28-35, 2002.

学会発表

1. 古賀 寛, 眞木吉信, 松久保 隆, 高江洲義矩: 1歳~9歳児までの一日フッ化物摂取量(DFI)の評価試案, 口腔衛生学会雑誌, 51: 532-533, 2002. (第50回日本口腔衛生学会総会, 名古屋)
2. Koga, H., Maki, Y., Matsukubo, T., Takaesu, Y.: Estimation of mean daily fluoride intake in Japan, The 24th World conference of the international society for fluoride research, Program and Abstract, p22, 2001. (September 6, Otsu City, Shiga, Japan)

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

分担研究報告書

フッ化物応用の基準確立

分担研究者 高江洲義矩 東京歯科大学 名誉教授

研究要旨：平成 13 年度における Project-1 と Project-2 の課題は「フッ化物の適正摂取量の推定」と「全身の健康とフッ化物応用」である。分担研究者と協力研究者は 8 グループに分かれて、主題目としてはこれらを「フッ化物応用の基準確立」とした。それぞれの研究課題は、（1）フッ化物応用の医学的評価（全身への影響）、（2）フッ化物応用の栄養学的評価：食事献立に基づいた成人のフッ化物出納評価－フッ化物摂取量とその再現性の検討－（3）、食品中フッ化物分析法の基礎的検討－Collaboration Study－（4）食品中フッ化物測定の基礎的検討、（5）食品中フッ化物定量分析法の検討、（6）微量拡散法分析装置による食品中フッ化物分析の基礎的検討、（7）幼保育園児における歯磨剤からの口腔内フッ化物残留率、（8）天然フッ化物地区における齲蝕有病状況および歯のフッ素症の発現状況（疫学調査）であり、10 ヶ月間の研究成果をまとめて、「フッ化物応用の基準確立」の基礎的資料を得ることができた。

A. 研究目的

本研究は、Project-1 として、「フッ化物の適正摂取量の推定」と Project-2 として「全身の健康とフッ化物応用」の課題についての報告内容である。フッ化物 (fluoride) は天然に遍く存在する微量元素としてのフッ素 (fluorine) の栄養素としての形態であるが、齲蝕予防方法としてのフッ化物応用は、半世紀以上にわたって世界的に普及している予防手段の一方方法である。そして、フッ化物応用の普及と共に、永久歯の歯の形成期に飲料水および食品から摂取されるフッ化物に加えて、齲蝕予防手段として用いられるフッ

化物が生体へ取り込まれることによる影響について生命科学のおよび疫学的手法での究明が進展してきている。つまり、歯の形成期に過剰のフッ化物が摂取されると、歯のフッ素症 dental fluorosis の発現がみられることから、公衆衛生的な施策としては「できるだけ歯のフッ素症の発現を抑えて、かつ最大の齲蝕予防効果を発揮する」ことが、基本的な重要な課題となっている。

このような使命に呼応して、本研究はわが国におけるフッ化物分析法を再検討し、それに基づいたフッ化物摂取の実態を調査解析し、さらに、厚生労働省の「日本

人の栄養所要量「食事摂取基準」における推奨栄養所要量（recommended dietary allowance：RDA）に関する適正摂取量（Adequate Intake：AI）に「フッ化物」設定のための基礎データを得ることが目的である。そして、それらの成果に基づいたわが国における水道水フッ化物添加法および水道水フッ化物濃度調整法の実施に伴う生命科学的基盤を確立することにある。

B. 研究方法

本研究班は、次ぎのそれぞれの課題を分担して行われた。

- (1)フッ化物応用の医学的評価として、フッ化物の骨、癌、骨関節腫瘍、Down 症への影響に関する文献的レビュー
- (2)フッ化物の栄養学的評価として、食事献立に基づいた成人のフッ化物出納評価—フッ化物摂取量とその再現性の検討—
- (3)食品中フッ化物分析法の基礎的検討—Collaboration Study— ((4), (5), (6)の総括報告), (4)食品中フッ化物測定の基礎的検討, (5)食品中フッ化物定量分析法の検討, (6)微量拡散法分析装置による食品中フッ化物分析の基礎的検討, (7)幼稚園児における歯磨剤からの口腔内フッ化物残留率, (8)天然フッ化物地区における齲蝕有病状況および歯のフッ素症の発現状況（疫学調査）である。

C. 研究成果

(1) フッ化物応用の医学的評価

— 全身への影響 —

水道水フッ化物添加は齲蝕予防に有効であることが報告されているが、その全身的な作用については有害性を不安視す

る向きもあり、このような不安に対して科学的に答えていくことは今後水道水への添加を含めてわが国でフッ化物を適正に応用していくために重要であると考えられる。本研究ではフッ化物の全身応用の影響に関する文献検索を実施して、とくに EBM(evidenced based medicine)の立場から価値の高いと思われる最近の systematic review を中心として考察を行った。水道水フッ化物添加レベルにおいては①骨折に対する影響, ②癌および③骨関節悪性腫瘍の発生に対する影響, ④Down 症の発生に対する影響について、いずれの項目においても論文間のばらつきが大きく、水道水フッ化物添加との明らかな関連性(positive, negative とともに)は指摘できないことが明らかになった。

(2) フッ化物応用の栄養学的評価：食事献立に基づいた成人のフッ化物出納評価—フッ化物摂取量とその再現性の検討—
フッ化物の適正摂取量を推定するには、フッ化物を栄養学的に評価しておくことが重要である。栄養所要量検討として、大学生 12 人のフッ化物の出納評価を実施した。食事、尿、糞便中フッ化物評価のうち今回食事中フッ化物分析とフッ化物摂取量とその再現性を検討した。実験食として調理された 4 種類の食事献立に基づいた成人のフッ化物摂取量は 0.293-1.372mg の範囲であり、各食事献立の再現性について、1 種類で変動係数が高くなった (63%) が、他の 3 種類では 11.3-20.6%と低位に安定していた。さらに分析技術に関して蒸留水で混合した食事試料は凍結乾燥することにより 10 倍濃縮が可能となった。今後は尿および糞便中フッ化物分析を実施して、成人のフ

ッ化物出納を評価することが課題である。

(3) 食品中フッ化物分析法の基礎的 検討—Collaboration Study—

これは(4), (5), (6)を総括した研究報告である。フッ化物の全身応用による齲蝕予防効果と過剰摂取による歯のフッ素症を防ぐためには、各年齢群のフッ化物摂取量を推定することにより、適正摂取量(adequate intake : AI)および許容上限摂取量を評価することが重要である。とくに食事などの有機質を多量に含む試料のフッ化物分析法は、煩雑な操作を要するので、精度のよいフッ化物分析法を確立する必要があった。そこで Project-1 研究班では、3 研究室(愛知学院大学歯学部口腔衛生学(4)、神奈川歯科大学衛生学(5)、東京歯科大学衛生学(6))で、同一食品試料を微量拡散—F イオン電極によるフッ化物分析法で定量することにより、その分析法の信頼性と妥当性を再評価することにした。コラボレーション・スタディの結果は次のとおりである。①灰化しない微量拡散法のブランク値は、20hr 以内の拡散時間でも 0.03 μ g 以下であり、低濃度 F 試料にも適用可能であった。②灰化を行わない微量拡散法による低濃度 F 分析値の比較では、調整粉乳 2 種と「野菜がゆ」および bovine muscle においてほぼ同じような F 値が得られたので、3 研究室による灰化しない微量拡散法による F 分析値は信頼できるものと考えられる。③「野菜がゆ」と bovine muscle では灰化を行った微量拡散法の方が F 分析値は高くなり、とくに bovine muscle ではその差が顕著であった。④F 添加回収実験では、NaF ならびに難溶性ヒドロキシアパタイト添加において、灰化および灰化を行わなかった微量拡散法に

かかわらず F 回収率は 91%から 110%の範囲となり良好であった。⑤食品のフッ化物分析において灰化の有無については両法で比較・評価して比率の傾向性を把握しておく必要性が認められた。

(4) 食品中フッ化物測定の基礎的検討

食品中のフッ化物測定に用いたフッ化物の分離方法は、Taves(1968)に準ずるが、Waterhouse(1980)により若干修正された HMDS-HCL 拡散法をさらに改良した微量拡散—F イオン電極による分析法とした。拡散容器はデイスポーザブルの市販ペトリデッシュを用いて、拡散条件は室温で 20hr の振盪 (60 回/分) である。食事は蒸留水を加えホモジナイズした試料を 10g 採取して、内部標準を使用した。分析評価について、食品サンプルへの 1 ppm 1.00 g 添加回収率は平均 98.4% (SD 1.4% レンジ 95.5-99.7%) であった。また拡散スタンダードのブランクは 0.02ppm (SD0.01)、0.1ppm 溶液の回収率は 89.6.% (SD9.3%)、0.2ppm は 101.0 % (SD2.1%)、0.5ppm は 98.9%(SD4.4%)、1ppm は 99.3 % (SD4.4%)、5ppm は 99.6% (SD2.7%)、10ppm は 100.7% (SD2.6%) であり、良好であった。

(5) 食品中フッ化物定量分析法の検討

他大学研究室と同一の試料を用いて灰化を行った微量拡散法と灰化を行わなかった微量拡散法にてそのフッ化物量を求めた。その結果 (1)調製粉乳 A では灰化を行った微量拡散法と灰化を行わなかった微量拡散法の結果に大きな違いは認められなかった。(2)野菜かゆと bovine muscle では灰化を行った微量拡散法の方がフッ化物量が多くなり、bovine muscle

ではその差が顕著であった。(3) 灰化を行わなかった微量拡散法では振盪時間が長いほどフッ化物量が多くなる傾向がみられた。(4)フッ化物添加回収試験の結果、灰化を行った微量拡散法、灰化を行わなかった微量拡散法共に約 95%という回収率であり、概ね良好であった。(5)灰化の必要性は食品により異なることが改めて確認された。

(6) 微量拡散法分析装置による食品中フッ化物分析の基礎的検討

Conway 型のテフロン製微量拡散分析装置を使用して、Taves (1968) に基づき分離拡散液:HMDS 過飽和 5M HClO_4 、60°Cの条件で灰化を行わない食品のフッ化物分析評価を行った。各食品試料の F 値は 60°C・12 時間拡散でほぼ平衡に達した。調製粉乳 2 種では 0.225ppm および 0.452ppm、野菜がゆ:0.195ppm、bovine muscle (BM) は 0.217ppm、Kale : 1.31ppm および緑茶 : 60.9ppm であり、さらに BM は参照値との比較では 98.6%の収率である。これらの食品試料へのヒドロキシアバタイトフッ化物添加 (0.1-1.0 μgF) 回収率は平均値 91-102% (SD : 2.9-12.3%) の範囲で良好であった。フッ化物のブランク値は拡散 12 時間で平均 0.0194 μg (SD:0.0027 μg ,CV14%) であり、3-20 時間では 0.0121-0.0259 μg と極微量となり、変動係数もそれほど大きくなく、低濃度 F 食品測定には適用できるものと考えられた。

(7) 幼保育園児における歯磨剤からの口腔内フッ化物残留率

日本におけるフッ化物適正摂取量 : AI(Adequate Intake)を検討するためには、飲食物や歯磨剤からの 1 日あたりの

総フッ化物摂取量を把握することが必要である。三重県における幼保育園の 3-6 歳の園児 58 名を対象に、主に 1 回の歯磨剤の使用量とそのフッ化物口腔内残留量および残留率を知る目的で本研究を行なった。ブラッシング 1 回当たりの歯磨剤の平均使用量は 0.142 g (standard deviation 0.102 g, range 0.011 - 0.399 g)、平均歯磨き時間は 95 sec (50 sec, 10-235 sec)であった。3 歳から 6 歳の幼児の歯磨剤中のフッ化物の口腔内残留量はそれぞれ 3 歳:平均 0.044 mg (0.077 mg, 0.002 - 0.284 mg)、4 歳 : 0.038 mg (0.048 mg, 0.008 - 0.214 mg)、5 歳 : 0.034 mg (0.041 mg, 0.004 - 0.161 mg) と 6 歳 : 0.022 mg (0.074 mg, 0.007 - 0.031 mg) であった。フッ化物口腔内残留量は歯磨剤の使用量が多いほど多くなるという正の相関がみられた。(Spearman $r=0.76$, $P<0.01$)。フッ化物配合歯磨剤の口腔内残留率はそれぞれ 3 歳 : 34.1 % (22.1 %, 14.4 - 79.5 %)、4 歳 : 23.9 % (15.4 %, 9.0 - 67.1 %)、5 歳 : 19.7% (11.1%, 6.9 - 52.5 %) と 6 歳 : 15.7 % (5.3 %, 8.4 - 20.7 %) であった。口腔内残留率は年齢とともに減少する負の相関がみられた。(Spearman $r=-0.32$, $P<0.05$)。このことはフッ化物歯磨剤の口腔内残留量は明らかに歯磨剤の使用量に関連すること、また平均値は口腔内残留量も残留率もともに欧米諸国より低いといえる。しかしながら、日本にも少数 (8.6%, 5 人) ではあるが、残留率が 50-70%に達する幼児がいることは留意しなければならないので、吐出の指導を要する。

(8) 天然フッ化物地区における齲蝕有病状況および歯のフッ素症の発現状況 (疫学調査)

水道水の一部に 0.5~0.7ppm のフッ化物を含む飲料水が供給されている地域を対象に疫学調査を実施して、齲蝕の有病状況と歯のフッ素症の発現状況を調べ、わが国の水道水フッ化物添加におけるフッ化物濃度についての検討を行った。調査対象を中学生とし、永久歯の齲蝕診査、歯のフッ素症診査を行った。対象者は、飲水歴によって2つのグループに区分された。すなわち、天然フッ化物地区に継続して在住および4歳未満で転入してきたフッ化物 (Fluoride ; F) グループの24名と非フッ化物地区の参照 (Reference ; R) グループ204名である。結果は、齲蝕有病者率、平均 DMF 歯数および DMF 歯面数ともすべてFグループの方がRグループより有意に低い値を示した。また、Deanの指標による歯のフッ素症の発現は、「非常に軽度」までにとどまっていたが、Fグループの方がRグループよりも歯のフッ素症の発現状況が高い傾向にあった。地域フッ素症指数は、Fグループにおいて0.17~0.38 (全体では0.29)、またRグループにおいては0.12以下 (全体では0.07) であり、いずれも境界域とされる値 (0.4~0.6) より低い値を示した。天然フッ化物地区の中学生の齲蝕は、非フッ化物地区のそれに比べて低い傾向にあり、また、歯のフッ素症の発現状況に問題はなかった。天然フッ化物地域において「軽度」の歯のフッ素症も発現していないことから、水道水フッ化物添加にあたっては、わが国の上限値 (0.8ppm) 付近にその濃度を設定した場

合でも、問題となる歯のフッ素症の発現なしに、齲蝕の減少をはかることができるのではないかと考察した。

D. 考察

1. フッ化物は生体必須元素の一つであるが、その化学的な性状から生体内では硬組織 (骨・歯) によく反応する。したがって、医学的には治療を目的として骨粗鬆症にも適用されているが、骨の石灰化組織はカルシウムやホルモン代謝の影響が大きく左右しているので、無機フッ化物の単独投与の影響はその背景でみていかなければならないであろう。水道水フッ化物添加の影響は、添加されフッ化物が微量であり日常食品からのフッ化物摂取よりも低い濃度のこともある。したがって、世界的にみると総フッ化物濃度として0.7~1.2 mg/L (WHO推奨レベル) の範囲にある。骨組織におよぼす benefits (有益性) または risk (障害性) を継続的に検証する長期間にわたる疫学的な研究展開が望まれる。

2. フッ化物の栄養学的評価は、現在、世界的な規模で進められている。すなわち、歯科疾患 (齲蝕) の予防に用いられているフッ化物濃度レベル (0.7~1.2 mg/L) は、日常の食品からも摂取される微量のフッ化物に加えて、生涯を通してどのような有益性があるかということについて栄養学的な検証の対象となっている。本年度の研究報告では、フッ化物応用で水道水フッ化物添加や食塩へのフッ化物添加が実施されている世界的な傾向に対して、わが国の食品からのフッ化物摂取状況を把握しておかなければならない課題がある。さらに、フッ化物の局所応用

(フッ化物歯面塗布、フッ化物洗口、フッ化物配合歯磨剤など)において、洗口・塗布・歯磨き時にわずかながら嚥下されて体内に摂取されるフッ化物も考慮した「フッ化物の一日総摂取量」を現時点でのフッ化物定量分析法に基づいて明らかにすることが本研究班の使命の一つでもある。

フッ化物定量分析法については、微量拡散法とイオン電極法の組み合わせによる方法が世界的に信頼性が高い。フッ化物定量の一般的な信頼性は、現在ではフッ化物含量で0.01 mg レベル、フッ化物イオン濃度で0.02 ppm (mg/L) レベルまでに達している。かつてのフッ化物定量法の信頼度は低く、そのために現在の定量分析値の10倍ほど高い値で報告されているものもある。

栄養学的な観点からの「フッ化物の許容上限摂取量」の策定には、米国学術会議の提唱になる「歯のフッ素症発現防止のためのフッ化物摂取の上限基準値：UL (Tolerable Upper Intake Levels) 摂取許容量」と生涯を通した一日フッ化物適正摂取量：AI (Adequate Intake)」があるが、わが国においてもそのデータを明らかにしていくことが重要な課題である。本年度の成果では、フッ化物定量分析の Collaboration Study により、精度管理が可能となったので、昨年度のフッ化物摂取量報告ならびに本年度の歯磨剤からのフッ化物摂取量と濃度の測定値の信頼性は高いと言える。しかしながら、今後の課題としては、食品分析の対象となる被験者の対象者数と地域分布を考慮した分析が必要であり、さらに食品からのフッ化物摂取についてヒトを対象とし

た出納実験(国立健康・栄養研究所・西牟田委員)が実施されており、その一部が本年度に報告されているが、最終年度でその出納評価が報告されて一層明らかにされていくことであろう。

4. 齲蝕予防のための生涯を通した水道水フッ化物添加法または水道水フッ化物濃度調整法 water fluoridation は、1945年に米国ミシガン州ランド・ラビズ市において1.0 mg/Lで開始されて以来、世界的にみると現在約60か国3億6千万人以上の人々に普及している。WHOは上水道水のフッ化物濃度の世界的な上限値を1.5 mg/Lとし(わが国の厚生労働省の水質基準は0.8 mg/L)、齲蝕予防を目的とした上水道フッ化物濃度を0.7～1.2 mg/Lを推奨している。

フッ化物の至適濃度(optimal fluoride concentration)の設定には、いくつかの要件がある。(1)飲料水の天然フッ化物濃度の確認、(2)その地域の気温と気温による飲水量(北緯または南緯の緯度)の確認、(3)日常の飲食物からの年齢層別一日フッ化物摂取量の確認、(4)地域フッ素症指数(Community Fluorosis Index: CFI)の確認などである。すなわち、適正フッ化物摂取量に基づいた至適フッ化物濃度の設定である。

本年度の調査では、天然飲料水フッ化物含有地区0.6ppmFについての齲蝕有病状況と歯のフッ素症について中学生を対照とした疫学調査として報告している。

(1)対照群との比較では齲蝕罹患の低下傾向がみられること、(2)Deanの分類による歯のフッ素症の影響はほとんど見られておらず、これまでの天然フッ化物地区における疫学調査とほぼ一致して

いる。

今後は、行政において早急にWHOの推奨する至適フッ化物濃度に関する検討が行われて、わが国の濃度設定が強く望まれる。

E. 結論

1. フッ化物の医学的評価として、水道水フッ化物添加と全身的影響に関して EBM に基づいた systematic review を中心に文献レビューを実施した。水道水フッ化物添加レベルにおいては①骨折に対する影響、②癌および③骨関節悪性腫瘍の発生に対する影響、④Down 症の発生に対する影響について、いずれの項目においても論文間のばらつきが大きく、水道水フッ化物添加との明らかな関連性 (positive, negative とともに) は指摘できないことが明らかになった。

2. フッ化物の栄養学的評価については、被験者 12 名 (女子) についての摂取食品からの尿、糞便中フッ化物についての出納実験を行い分析中である。本年度は食事中フッ化物含量とその再現性を検討した。実験食として調理された 4 種類の食事献立に基づいた成人のフッ化物摂取は 0.293-1.372mg の範囲であった。

3. フッ化物の適正摂取量の推定

世界的に普及しているフッ化物分析法である微量拡散一イオン電極による食品中フッ化物分析を 3 研究室のコラボレーション・スタディによって評価したところ同一食品試料の測定値には差はなく、精度管理は適切であることが確認された。

フッ化物配合歯磨剤による口腔内フッ化物残留率 (飲み込み量) を幼児 58 名について評価したところ、(1)歯磨剤使用量

と残留率は比例すること、(2)3-6 歳におけるフッ化物配合歯磨剤の残留率は 3 歳 (22.6%) で最も高く年齢に従って減少し 6 歳で 5.6% であり、これらの残留率は欧米より低い値であるが、50-70% 飲み込む者が 8.6% (5 人) 認められた。

4. 天然フッ化物地区の齲蝕と歯のフッ素症についての疫学調査では、明らかに天然フッ化物飲料水地区の中学生の齲蝕罹患状況は水道水飲料水地区 (0.1ppmF 以下) に住む中学生よりも低率であった。また地域フッ素症指数 (CFI) も基準値 (0.4) よりも明らかに低く、齲蝕予防効果があらためて確認された。

F. 研究発表

論文発表

1. 友利隆俊, 古賀 寛, 眞木吉信, 高江洲義矩: 乳児用食品中フッ化物分析と一日フッ化物摂取量の推定, 口腔衛生学会雑誌, 51: 156-167, 2001.
2. 古賀 寛, 眞木吉信, 松久保 隆, 高江洲義矩: 市販フッ化物洗口剤作用後のエナメル質および歯根面への Fluoride Uptake の in vitro における検討, 口腔衛生学会雑誌, 52: 28-35, 2002.

学会発表

1. 古賀 寛, 眞木吉信, 松久保 隆, 高江洲義矩: 1 歳~9 歳児までの一日フッ化物摂取量 (DFIs) の評価試案, 口腔衛生学会雑誌, 51: 532-533, 2002. (第 50 回日本口腔衛生学会総会, 名古屋)
2. Koga, H., Maki, Y., Matsukubo, T., Takaesu, Y.: Estimation of mean

daily fluoride intake in Japan, The 24th World conference of the international society for fluoride research, Program and Abstract, 22, 2001. (September 6, Otsu City, Shiga, Japan)

Project 1, 2 研究担当者

主任研究者

高江洲義矩	東京歯科大学 名誉教授	佐久間汐子	新潟大学歯学部医歯 学総合研究科講師
-------	----------------	-------	-----------------------

分担研究者

田中 栄	東京大学医学部 付病院整形外科助手	戸田 真司	神奈川歯科大学 口腔衛生学助手
西牟田 守	国立健康・栄養研究所 栄養所要量研究部室長	古賀 寛	東京歯科大学 衛生学助手
渡邊 達夫	岡山大学大学院 医歯学総合研究科教授	中村 宗達	静岡県健康福祉部 健康増進課室長

協力研究者

小林 清吾	日本大学松戸歯学部 衛生学教授
荒川 浩久	神奈川歯科大学 口腔衛生学教授
中村 修一	九州歯科大学 生理学助教授
筒井 昭仁	福岡歯科大学 口腔保健学助教授
佐藤 勉	日本歯科大学 衛生学助教授
平田 幸夫	神奈川歯科大学 口腔衛生学助教授
村上多恵子	愛知学院大学歯学 口腔衛生学講師

厚生科学研究補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

フッ化物応用の医学的評価（全身への影響）

分担研究者 田中 栄 東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科助手

研究要旨:フッ化物の適正な応用のためにはその全身的な作用を正確に理解することが重要である。本研究においては水道水フッ化物添加の①骨折に対する影響②癌および③骨関節悪性腫瘍の発生に対する影響④Down 症の発症に対する影響について、最近出た systematic review を中心として文献的な検討を行った。その結果いずれの項目においても論文間のばらつきが大きく、水道水フッ化物添加との明らかな関連性は（positive, negative とともに）指摘できないことが明らかになった。

A.研究目的

フッ素は自然環境に普遍的に存在する元素であり、われわれの生活環境や飲食物に広く存在する。諸外国では水道水へのフッ化物添加が施行されており、齶触予防に有効であることが報告されている。しかしながらその全身的な作用については有害性を不安視する向きもあり、このような不安に対して科学的に答えていくことは今後水道水への添加を含めてわが国でフッ化物をさらに適正に応用していくためには、重要であると考えられる。最近フッ化物の全身への影響についていくつかの良質な systematic review が報告されており、上述の疑問に対する解答として一つの方向性をしめすものであると考えられる。本研究においては最近の systematic review の紹介を中心として、フッ化物の全身的な影響を文献的に検討した。

B.研究方法

フッ化物の全身応用の影響に関する文献検索を実施した。特に EBM (evidence based medicine) の立場から価値が高いと思われる最近の systematic review を中心として検討を行った。

C.研究結果

①フッ化物の骨折および骨発達に対する影響[1-16]

フッ素と骨折の関係は最もよく研究されている影響である。水道水に含まれるフッ化物を中心としたフッ化物摂取と骨折との関連については最近 York 大学から優れた systematic review が報告されたので、これについて報告する。(“A systematic review of public water fluoridation. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/fluorid.htm>”。この review は 25 の electronic database および world-wide-web をサー