

DMFT Index は 1.0 ppm 前後では 4 地区の平均は約 3 本であり、0.1 ppmF 5 地区の平均は約 7.5 本で蝕予防効果は 60%となる。齲蝕予防効果 60%と 10%の歯のフッ素症発現リスクが相殺点であることがわかる。

第3章 フッ化物の医学的評価 (1-5 節)

第 1 節： York 大学を中心とした systematic review の結果からは water fluoridation と骨折、癌、骨肉腫、Down 症の発生とに association があるという evidence は得られなかった。

第 2 節：水道水フッ化物添加の骨組織に対する影響としてはある程度骨密度を変化させる可能性はあるものの、少なくとも骨折の発生率に影響を与えるという明確なエビデンスは乏しい。

第 3 節：従来から行われているフッ化物の細胞レベルでの有害性試験を概説したものである。現時点ではフッ化物の遺伝学的作用は完全に解明されているとはいえない。しかし、現実には長期間にわたって高濃度のフッ化物を含む飲料水を飲み続けている住民の末梢血リンパ球では、染色体異常がみられなかった事実やフッ化物が遺伝学的障害をもたらしたという本格的な疫学的データがみられない。第 4 節：感受性の高いラット骨髄由来間葉系細胞 (RBMC) はフッ化物の濃度が 0.1 mM と 1 mM の間で細胞分化の指標の ALPase 活性が上昇した。また同様に骨系細胞への分化誘導が始まっていた。しかも、この F 濃度では DNA チップを用いた細胞毒性試験で毒性による応答遺伝子は認められない。第 5 節：骨細胞・骨芽細胞石灰化における Erk の役割を検討した結果、骨細胞の石灰化に対して Erk pathway は抑制的な作用を有すること

が明らかになった。

第4章 日本における各年齢群別におけるフッ化物摂取量 (第 1-4 節)

第 1 節：母乳中フッ化物濃度は季節変動を考慮しても概ね中央値 0.011 ppm である。フッ化物摂取量では母乳栄養児は 3-8 ヶ月において、0.08 - 0.15mg/day の値であった。人工乳ではフッ化物濃度 0.1ppm での推定値は、3-6 ヶ月で 0.26mg/day を示した。一方、水道水フッ化物濃度 0.8 ppm では 5-8 ヶ月で 0.7-0.75 mg を示した。第 2 節：幼児のフッ化物摂取量を陰膳食法による食事調査から求めたものである。日本の浄水場の平均フッ化物濃度は 93.7%が 0.16 ppm F 未満の低濃度地区で、これら低濃度地区での幼児の食事からのフッ化物摂取量は、季節平均 0.28mg/day (1-6 歳)、および 0.29mg/day (3-5 歳児)で、さらにフッ化物配合歯磨剤を含めた総摂取量でも 0.35 mg/day で、最大値で UL を超えることなく、平均値で米国 AI の 1/2 程度である。

第 3 節：フロリデーションした場合の食事からのフッ化物摂取量が、米国設定の AI を満たし、UR を超えない濃度を探ると、水道水フッ化物イオン濃度 0.8ppm 時の平均 0.73 mg (レンジ 0.39-1.54) が、最大値で UR (1.7 g/day) を超えることなく、平均で 3 歳の AI 程度と評価できる。

歯磨剤からのフッ化物飲み込み量 (平均 0.06 mg/day, レンジ 0-0.24) を加えても UL をほぼ超えないが、飲み込み率の高い 3 歳児で、歯磨剤使用量が多いと UL を超すリスクが生じる。

第 4 節：歯科学的にフッ化物摂取量の影響を受けやすい小児を対象に、水道水中フッ化物濃度がそれぞれ 0.6ppm と ≤0.1ppm の地域で、飲食物からのフッ化物摂取量を

陰膳食法により調査している。フッ化物濃度 0.6ppm 地域に在住の中学生は、低濃度 ($\leq 0.1\text{ppm}$) 地域の生徒に比べう蝕が有意に少なく、歯のフッ素症も審美的に問題となるレベルの発現はないことが示されている。

第5章 食品中フッ化物分析値 (第 1-3 節、資料 1)

第 1 節：3 研究機関による食品中のフッ化物分析法としての微量拡散-F イオン電極法は、無機物 F 添加回収実験で 91-104% 回収を得て良好であった。さらに、数種類の食品での研究機関比較でも有意な差は認められない。

第 2 節：海産物を中心とした食品中フッ化物分析値を検索したものである。魚肉(可食部生)のフッ化物濃度は 0.02~9.07 $\mu\text{g/g}$ 、変動係数は 0.7~39.4%の範囲であった。その中でフッ化物濃度 1.0 $\mu\text{g/g}$ 以上のものが 32 品目中 9 品目あった。第 3 節：食品は国民栄養調査成績表 (平成 11 年度) の分類準じた 66 品目である。穀類の米は、平均 0.14ppm である。小麦粉は 0.03ppm、麺類は平均 0.14ppm 砂糖 0.07ppm、乳製品は平均 0.05ppm、魚の可食部) 平均 0.44ppm (Range 0.08-1.96 ppm)と最も高い値群である。肉や豆腐は 0.1ppm 以下の低値であった。野菜、果物、ジャガイモは概ね 0.1ppm 以下を示していた。

第 6 章 日本人における飲食物からのフッ化物摂取量に関する文献的考察

飲食物からの 1 日当たりの総フッ化物摂取量に関するわが国の文献によると、1990 年代の報告に限定すると 0.90~1.28mg である。ま乳幼児における総摂取量は、米国、カナダの水道水フッ化物濃度調整が行われ

ていない地域の摂取量とほぼ等しく、DRI が示した「AI」の約 2 分の 1 であったと結論している。

第 7 章 ヒューマンスタディによる成人のフッ化物代謝について低濃度フッ化物飲料水を使用した場合で評価した。

(2) 歯のフッ素症および非フッ素性エナメル斑、う蝕などの口腔内写真を使った審美性評価研究—一般主婦による評価—

人々は Mild 以下の歯のフッ素症については、歯の色に関して「問題なし」と判定するものが大多数を占め、「問題あり、気になる」としたものが 42 名中 5 名みられた。Moderate (中等度) 以上になると、「問題なし」としたものが少なくなり、「問題あるが、気になるものではない」「問題あり、気になる」が増加していた。Severe (重度) では、全員が「問題あり、気になる」と回答し、そのなかで 24 名が色について「気になる」としていた。

(3) 3-5 歳児における陰膳食法によるフッ化物摂取量とその他ミネラル摂取量 (Ca, Mg, K, Na, Fe, Zn, Mn, Cu) および食品群別摂取量の関連

年平均摂取量の年齢間はミネラルでは Na, Zn, Mn、食品群では乳・乳製品、豆・豆製品、他の野菜について有意差が見られた。ミネラル間では Zn と F 間を除いたすべてに Spearman $r=0.232$ (Ca と F 間)~0.901(Mg と K 間)の有意な相関を認めた。

(4) 換気式微量拡散法による食品中フッ化物濃度測定

装置の自動化を図り、その有用性を検討した。標準液 (0.01, 0.1, 1.0ppm $\text{F}^- \times 40\text{g}$) 回収試験において回収率 99.4, 95.7, 99.8%、

CV 値 2.8、1.6、0.5%であった。また、2種の調製粉乳 (A、B)、2種の牛乳 (A、B) の F⁻濃度の測定を行った結果、それぞれ、1.41ppm、0.57ppm、0.013ppm、0.013ppmであった。

Project-1 (2)地自治体におけるフロリデーション事業の展開 (地域住民の学習活動)

課題Ⅰ：成 14(2002)年 11 月、下仁田町健康づくり推進協議会は「健康下仁田 21 計画」を策定した。平成 15(2003)年 11 月 4 日、同町長より「フッ化物応用への学術支援要請」が日本口腔衛生学会に提出された。

課題Ⅱ：平成 17(2005)年 7 月 6 日装置の設置が完了した。装置の各部品は日本製であり、本システムはアップフロー飽和溶液注入装置を小型化したものであり、実際に地域でフロリデーションを行う際は、飽和溶液生成装置 (サチュレーター) と連動させることになる。

課題Ⅲ：フッ化物添加モデル装置が設置される以前より、住民が集まる機会、たとえば平成 17 年 2 月の下仁田町制 50 周年記念式典や「下仁田町健康祭」などの際にフロリデーション啓発活動が行われてきた。その際に、推進員は保健関係者と協働して、企画と運営に参画した。現在を継続中である。

課題Ⅳ：フロリデーションの安全性に関する質問⑩では、推進員では両年度共に「はい」の回答が 90%を越えたが、一般女性では「はい」は 53.7%で、「いいえ」6.1%、「わからない」が 29.9%であった。推進員の経験年数は短い人で 1 年、長い人で 2 年である。受講直後の結果とはいえ、一般女性との差は明らかで、地域のオピニオンリ

ーダーとしての資質が期待される。

Project-2 フッ化物局所応用の予防技術・開発：フッ化物の局所応用に関する基礎的臨床的な実験研究、疫学研究および調査研究に加え、「フッ化物配合歯磨剤応用マニュアル」の作成・出版と「フッ化物歯面塗布実施マニュアル」の原案作成について研究活動を行った。基礎的臨床的な実験研究の結果については、(1)初期う蝕の診断としてDiagno-dent (レーザー光蛍光法) および各種診断法を用いた予防管理とフッ化物応用に関する検討を行い、初期う蝕診断の可能性として、レーザー光あるいは可視光関連の機器に関して、これら機器の長所・短所を熟知して活用するならば、探針による触診に替わって診査部位を科学的に探査し、画像データあるいは数値データから初期う蝕の検出と評価は歯面別に可能であると判断された。(2)齲蝕診断法として実用化された「定量的可視光励起蛍光法」

(Quantitative Light-induced Fluorescence ; QLFTM法) のミネラル濃度評価特性を検討するために、ウシ切歯の歯冠エナメル質の頬側研磨面を実験歯面として、人工初期齲蝕を形成し、QLFで脱灰部の蛍光減少率 ΔF (ΔF_D , %) を計測した。ついで、試料をA~Eの5群に分け、フッ化物による処理を行った。すべての試料を、再度QLFで評価し、処理後の蛍光減少率 ΔF_R を計測した。蛍光減少率 ΔF の差 ($\Delta F_R - \Delta F_D$,) を ΔF 回復量 $\Delta \Delta F$ として再石灰化の指標とした。その結果、フッ化物による処理を行ったB~Eのすべての群で24時間後に蛍光減少率の回復が認められ、再石灰化が発現したことが確認された。とくにD群 (フッ化物配合歯磨剤処理 ; $\Delta \Delta$

F=10.1±4.6%) およびE群 (APF処理; $\Delta \Delta F=10.2 \pm 3.2\%$) では、A群 (唾液単独処理; $\Delta \Delta F=2.4 \pm 6.3\%$) に比較して有意なミネラルの回復が認められた ($p < 0.05$)。 (3) フッ化物徐放性修復材料の充填処置後の臨床評価に関する研究として、本材料を裏層材、接着剤、合 (接) 着セメント、サンドイッチテクニックなど他の修復材料と併用することにより、う蝕予防の観点から、本材料の臨床的有効性を検討した。フッ化物徐放性修復材料の最も注目すべき点はリザーバーとしての役割といえる。すなわち口腔内のフッ化物を本材料に積極的に取り込むことにより、う蝕のリスクの高い部位はフッ化物を高濃度に保つことができ、また結果的には同時に口腔内全体のフッ化物濃度を保つことができる。ART法により修復した歯面の2年経過例によれば、感染性う蝕を積極的に除去することなく修復したにもかかわらず、2年間う蝕の進行が停止していることはガラスアイオノマーセメント

(Fuji IX:GC) のもつフッ化物のリチャージ効果の裏付けとなった。 (4) 新しいタイプのフッ化物徐放性接着システムの評価に関する研究結果は、フッ化物徐放性; 新規フッ化物徐放性接着システムからのフッ素イオンの徐放が確認された。また、水中浸漬の初日から60日間でフッ素イオン徐放量は次第に減少したが、徐放は持続していた。フッ化物の歯質への取り込み; 新規フッ化物徐放性接着システムを用いた試片では、フッ化物の歯質への取り込みが確認された。エナメル質に比べて、象牙質の方にフッ素イオンの取り込みが多く見られた。歯質耐酸性; 新規接着システムを用いた試片では、エナメル質や

象牙質辺縁部において、脱灰に対する抵抗層が見られた。一方、対照として用いたフッ化物徐放性のない試片ではエナメル質や象牙質辺縁部に脱灰による欠損が見られた。 (5) フッ化物徐放性修復材料からの溶出フッ素イオンが*S. mutans*の酸産生に及ぼす影響に関する研究では、ガラスアイオノマーセメント (GIC) の溶出液を調整し、そこに含まれるフッ素イオン濃度を測定し、溶出液そのもの、及びそこに含まれるフッ素イオン濃度と同等のフッ化物溶液を用いて*S. mutans*の酸産生活性 (糖代謝活性) に対する阻害作用について検討した。その結果、GIC溶出液は*S. mutans*の糖代謝を阻害し、酸産生を抑制することが明らかになった。この抑制効果は、GIC溶出液に含まれるフッ素イオンと同等の濃度のフッ化カリウムとほぼ同等であることから、GIC溶出液のもつ*S. mutans*酸産生抑制効果は、溶出液に含まれるフッ素イオンに由来するものと考えられた。GIC溶出液に含まれるフッ素イオン濃度は*S. mutans*の増殖阻止には至らないものの、その基本的エネルギー産生系である糖代謝を抑制することは可能であり、GIC表面に蓄積したプラーク中の*mutans streptococci*が減少するものと考えられた。

本年度はまた、昨年度の研究結果として報告した、日本の現実に即した0歳から老年期までのライフステージに応じたフッ化物応用方法を現実のものとするために、フッ化物局所応用法に関するマニュアルシリーズとして、別添資料のごとく (6) 「フッ化物配合歯磨剤応用マニュアル」の作成・出版と (7) 「フッ化物歯面塗

布実施マニュアル」の原案作成（白表紙本）を行った。

Project-3 フッ化物応用の保健政策

本年度に実施された Project-3 の研究結果は以下のものであった。

(1) 地方自治体におけるフッ化物利用に関する全国実態調査の集計と分析；本調査の回収率は、都道府県調査が 98%、市町村調査は 81% と高いものであった。フッ化物応用に関する地方自治体の施策としては、「健康日本 21」の地方計画にフッ化物応用に関する目標値を掲げているところが都道府県の 88% と高い数値で、およそ 75% の地方自治体は何らかのフッ化物応用事業を展開していることがわかった。その財源としては、厚生労働省の 8020 運動推進特別事業費を活用している割合が高かった。なかでも、フッ化物歯面塗布を実施している地方自治体が 62%、フッ化物洗口は 24% であった。

(2) フッ化物洗口の集団応用に関する新たな事例集の作成；

本事例集は「総論編」と「各論編」から成る。「総論編」では、1) 序論、2) 従来型事例報告の概要（佐賀・秋田県）、3) 各事例のリスト、4) 事業を円滑に進めるためのポイント、から構成されている。「各論編」では、1) 従来型事例報告（佐賀・秋田県）の本文、2) 各事例の報告（ワークシート）、3) 参考事例から構成されている。このうち本事例集でユニークな内容は、各論編の「2) 各事例の報告（ワークシート）」である。

F 洗口に関する従来事例集は、長い間の経過を述べるというスタイルが多く、本事例集でも「従来型事例報告」として秋田・佐賀県の事例を紹介したが、本

事例集で用いたワークシートは、F 洗口事業の推進における特定の局面に焦点を当てている点の特徴である。また、従来事例集は成功事例に偏り、出版バイアスが生じていたきらいがあったため、成功事例だけでなく失敗事例も紹介することにした。その結果、28 の事例が集まった。

(3) AHP モデルによるフッ化物洗口普及政策の導入と住民の合意形成に関する分析；これまで研究班では、様々な再度からフッ化物洗口プログラムの普及阻害要因や普及のための保健戦略を考えてきたがそれらは極めて複雑で、地域の状況による特異性がきわだつ問題であった。そこで政策決定あるいは合意形成の評価モデルとして有用とされている AHP（階層分析法）モデルを用いて、フッ化物洗口プログラム普及のために必要な要因の把握と関連する機関・組織の影響力の検討を試みた。本研究では、昨年を行った予備的 1 次調査の結果をベースにデルファイ法による 2 次調査を行い最終的なフッ化物洗口における県レベルの政策決定および住民の合意形成モデルとして評価した。

その結果、1 次調査とほぼ同様の傾向が見られた。すなわち、県レベルの保健政策の導入では「強制力」の評価基準が高く、総合的にも「知事・議会」の決断が重要である事を再認識した。また学校レベルでの合意形成では安全性に対する情報の影響が強く影響していた。しかし、いづれにしても歯科医師会をはじめとする関連する諸機関の活動が重要であることの結果を得た。

(4)う蝕予防関連の新聞記事にみられるフッ化物洗口報道の内容分析；

1988年8月から2005年の12月の間に日本の5大新聞に掲載されたフッ化物洗口記事87件の内容について分析評価を行った。その結果、収集した記事87件のうち、80%以上が地方版に掲載されていた。記事数は1998年までは毎年4、5件と少ないものの、1999年を境に増え、毎年10件程度の記事が掲載されていた。記事数はフッ化物応用に関する重要な政策や声明が出された年と呼応して多くなる傾向が認められた。月別では「歯の衛生週間」のある6月に記事数が多かった。フッ素洗口以外のフッ化物応用法としてはフッ化物歯面塗布とフロリデーションが多く紹介されていた。フッ化物の齲蝕予防機序としてはエナメル質の強化による溶解度の低下、および再石灰化が多く引用されており、人体に対する悪影響としては歯のフッ素症、毒性、発癌性が多く取り上げられていた。しかし、その中には誤解を招きやすい情報や科学的根拠に乏しい誤った情報も認められた。

記事数を年別にみると、フッ化物応用に関する重要な政策や声明が出された年と呼応して記事数が多い傾向が認められた。月別では「歯の衛生週間」に近い5月と6月に記事数が多かった。掲載形式としては、医療欄やニュースからの情報提供が多く、情報の提供者としては、大学関係者や歯科医療専門家がかった。また、厚生労働省のような公的機関からの情報提供は多く、企業からの情報は少なかった。記事の中で紹介していたフッ化物応用法は、フッ化物配合歯磨剤の使用が最も多く、次いでフッ化物歯面塗布、

フロリデーション、フッ化物洗口であった。フッ化物の副作用のみを掲載した記事やフッ化物応用を否定する記事は認められなかった。17件の記事にフッ化物応用による副作用が記載されていたが、その中には誤解を招きやすい情報や科学的根拠に乏しい誤った情報もあった。また、海外におけるフッ化物応用の事例を紹介している記事もあり、アメリカやWHOのフッ化物政策の紹介が多くみられた。

(5)世界にみるフッ化物洗口剤の利用状況の調査。

世界ではフッ化物含有の洗口剤は、一般の薬局などで容易に入手でき、広く利用されていることが明らかとなった。また、一般の人々がフッ化物の誤飲などの危険を回避するための情報や容器の工夫が個々の洗口剤に行われていて、安全に利用されていた。また、家庭でのフッ化物洗口に加え、フロリデーション事業が全米に行き渡っているアメリカでも飲料水中のフッ素イオン濃度が不十分な地域に住む学齢期を対象とした集団でのフッ化物洗口が積極的に行われている事実も明らかとなった。これらの事実や情報を分析してみると、価値観や生活環境が多様化している現在、う蝕予防を目的としたフッ化物製剤の応用方法は多岐にわたり、個々の生活や口腔内環境などの状況に合わせたフッ化物応用が世界では広範に行われていることが推測された。現在、日本ではフッ化物含有洗口剤を入手するためには処方箋が必要だが、う蝕予防のひとつの選択肢として、フッ化物含有洗口剤も市販薬として入手が可能な環境を作り上げることが望ましいと考えられる。

D 考察

本研究はフッ化物応用の総合的評価の観点から①フッ化物の栄養所要量と健康、地域自治体におけるフロリデーショ事業の展開、②フッ化物局所応用の予防技術の検討と開発に関する研究、③フッ化物応用の保健政策であり、大きく3つの研究課題からなり、基礎と臨床にかかわるそれぞれの分野のテーマを比較調整しながら実施されたものである。平成17年度における3つのProjectのそれぞれの研究成果の有用性や今後の課題について考察してみる。

1.1 フッ化物の栄養所要量

「日本におけるフッ化物摂取量と健康」(冊子)は第8次栄養摂取基準改定の検討資料として利用されることが期待されているが、研究を始めていくうちにフッ化物摂取基準策定において、1)マクロ的指標で齲蝕の疫学調査と、2)ミクロ的評価としてのフッ化物の分子生物学的検討が不可欠であることが理解されるようになった。本年度のプロジェクト1「フッ化物の栄養摂取量と健康」班研究では、前者として飲料水フッ化物濃度(摂取量)と齲蝕の疫学調査からみたフッ化物の投与-反応関係を新しいBenchmark Dose Method(BMD法)で評価したことが大きな研究収穫である。リスク(歯のフッ素症発現10%)とベネフィット(齲蝕抑制効果40-60%)を数学モデルで解析して、1.0ppmFを設定する根拠を示唆している。その際、その濃度もリスクコミュニケーションで決定される事項としている。つまり専門家(歯科医療者)による一方向性の意思決定ではなく非専門家も共同して合意すべき課題であることが示

されている。また歯のフッ素症の発現とレベル(症状)は、歯の細胞であるアメラブラストとフッ化物との応答を反映したものであり、年齢別によるフッ化物の細胞感受性が使用した関数モデルから推測される。

BMD法はフッ化物の生体反応についてマクロ評価とミクロ評価を連結する考え方を同時に提示することができる。したがって、他の医療研究者でもフッ化物と歯のフッ素症の関係を理解できよう。

一方後者として、細胞レベルすなわち骨および歯芽細胞のフッ化物に対する広範な濃度レベルにおける影響(細胞の増殖、分化、種々の酵素活性等)をDNAやタンパク質産生で検索する必要があった。2004~2006年度の川瀬らのまとめ(冊子第3章4節)は、この設問に答えるために実施された。すなわち、フッ化物によるラット骨髄由来細胞の骨系細胞への分化誘導と遺伝子発現への影響に関する実験研究において遺伝子レベル(DNA)でのフッ化物の影響を探索したものであった。この研究においてフッ化物が骨系細胞の分化誘導に寄与していること、遺伝子発現において異種タンパクの発現が有意でないことを示唆していたことは、今後の他の動物の骨系細胞においても追試され、人への外挿した場合のメルクマークとなる可能性を示唆している。田中報告(冊子第3章5節)ではフッ化物の分子生物学的検討を行っている。今後の研究の進展が期待される。

フッ化物の栄養摂取基準策定においては、共通の理解可能な方法論を用いて栄養学者と歯科専門家、ならびに医学者が

理解していくものとなる。

1.2 地域自治体におけるフッ化デモンストラーション事業の展開（地域住民の活動報告）

地域住民の方々に健康祭りなどの機会において実際に水道水フッ化物添加水を試飲していただいたアンケート調査ではフッ化水は味覚を初めとする感覚および心理的にも住民に好ましく受け入れられた。本調査の対象は50歳代以上が7割であることから、若者～壮年層の意見・感想があまり得られていない。健康祭の後、歯科医院や薬局にも給水器が設置され、身近な場所でフッ化水を飲用することが可能になってきたので、全ての住民がフッ化水を体験していく中で、漠然とした不安が消え安心感に変わっていくことを期待したい。そして、住民にとって身近な存在である保健推進員が啓発活動の中心となり、正しい知識や情報の伝達に関与することが望まれる。本デモンストラーション・プログラムにおける学習活動の目的は、住民が自分たちの健康保持のため適正な保健行動を選択できるような判断力の育成であると考えられる。

2. フッ化物局所応用の予防技術の検討・開発

厚生労働省の「フッ化物洗口ガイドライン」の解説書として刊行された「う蝕予防のためのフッ化物洗口実施マニュアル」に続き、本年度は「フッ化物配合歯磨剤応用マニュアル」の作成と出版を実現し、さらに「フッ化物歯面塗布実施マニュアル」の原案を作成した。特に「歯磨剤マニュアル」はこれまで存在しなかった科学的根拠に基づかないようであり、

フッ化物配合歯磨剤をう蝕予防手段の主役として考えたものである。また、「塗布マニュアル」は、国の示した「フッ化物歯面局所塗布実施要領」（昭和41年5月）から40年近く経過した後のものとなり、この間、新しいフッ化物製剤の開発や応用方法の変化に対応したスタンダードの提示が望まれたことに対応したものである。また、従来のフッ化物応用は小児期に特有の手段とされてきたが、昨今は成人・老年者への応用も一般的になりつつあることにも配慮した内容となっている。

研究報告においては、DAISGNO-dentとQLF法による初期う蝕の診断とフッ化物応用の効果に関する実験的研究から、探針にかわる非侵襲的な画像解析でも同等な評価が臨床的にも期待されることを示した。この結果は、う蝕を形成していない状態にある初期う蝕を診断し、進行を止めたり、再石灰化を促進することの重要性を明らかにした。そこで、初期う蝕(C0, C1)に対して、う蝕活動性(リスク度)試験およびフッ化物臨床的応用により、保存修復を伴わない、う蝕管理指導システムの確立が必要である。さらに、フッ化物徐放性修復材料に関する臨床的な研究は、昨年度出版した一般臨床向けの「フッ化物徐放性修復材料ガイドブック」による予防的修復法の普及を示唆している。ライフステージに対応した3つの場におけるフッ化物製剤の応用と選択の指針となるであろう。

3. フッ化物応用の保健政策

1. 地方自治体におけるF利用に関する全国実態調査

都道府県と政令市等の回収率は合わせて

回収率は95%であり、これらの自治体における全国的な実態を把握するという意味では、とくに問題はないと考えられる。一方、市町村に対する調査の回収率は81%と高いとはいえなかったが、その理由として、類似の調査を企画していた都道府県が幾つかあったこと、都道府県の負担を伴う調査であったこと等の理由が考えられる。

F利用に関する施策については、健康日本21関連の地方計画に目標値を掲げ、F利用に関して何らかの事業を実施している自治体が比較的多く、その財源として厚労省の8020推進運動特別事業が活用されている割合が高かった(表1)ことなどから、国の施策(健康日本21、8020推進運動特別事業)が地方自治体におけるF利用施策の推進を後押ししてきたことが確認できた。ことにF洗口事業については8020推進運動特別事業を契機に取り組みを開始した都道府県が多いので、今後、都道府県で単独予算に移行できるか否かがF洗口が地域保健施策として定着する一つのポイントと思われた。

F塗布は、比較的普及が進んでいるわりに実施状況に関する情報収集が十分ではなかった⁸⁾が、本調査の実施により、行政サービスとして実施されているF塗布事業の実態が明らかになった。今後、今回得られた結果が、より効率的なF塗布事業の実施に資する基礎資料として活用されることが期待される。

F洗口については、既存の調査^{9,10)}から全国的な概況に関する情報は得られていたが、今回さらに詳細な情報を得ることができた。また、都道府県別にみたF洗口とF塗布の普及状況の関連(図10)から、F塗布

の実施がF洗口実施の先行要件になっていることが示された。

なお、本調査は、内容的に地域歯科保健の現場と密接な関係をもつ。そのため、調査に協力していただいた各地方自治体に向けた報告書を作成し、送付した。また、都道府県から要請があった場合、当該都道府県分の集計データを提供している。

2. F洗口の集団応用に関する事例集の作成

従来、F洗口の事業展開の事例として紹介されてきた内容は、多様な事例のなかから抽出された1つの平均的な像であり、かつ、成功事例に偏ったものであったと思われる。これらから得られるものは、1つの正解であるものの、F洗口事業展開の現実を幅広く捉えていると言い難く、現場で適切な対応を導くための実践的な資料という観点でみた場合、必ずしも十分とはいえない面があったのではないかと考えられる。

したがって、F洗口に関して現場で遭遇する多様な事例とその対処法を事前に学習する機会は乏しく、かなりの部分がOJT(On the Job Training)に委ねられてきたのではないかと思われる。

本事例集に掲載されている事例は、質的・量的な面で必ずしも十分とはいえない面も考えられ、作成後の現場での活用を通じ、順次、フィードバックしていく予定である。

3. F洗口普及政策の導入と住民の合意形成に関する分析(AHPモデルによる最終的評価)

県の保健政策にF洗口を導入するために

は「強制力」が最も重要で「知事・議会」がとくに重要な力を発揮することが示された（図 14）。これは直接民主制における保健政策の最終的決定者がこの機関であることを示しているが、常に公共的最大多数の幸福を考える「知事・議会」は、世論や住民からの信頼性には敏感であり、歯科保健の専門家としての歯科医師会が中心となり正確な情報によるサポートが不可欠である。

学校での導入の合意形成には、「安全性の情報」が強く影響し、マスコミが強く関与するとの結論であった（図 15）。総合的には歯科医師会の評価が高く、現実的には保健情報の影響力がまだ強い。これは歯科保健の専門家は、保護者（住民）が持っている F 利用に対する「リスク」の認識において異なるものを持っていると考えており、合意形成における最大の問題点として存在していることを示している。

4. 日本の新聞に掲載された F 洗口記事の分析

本研究では収集した 87 件の記事のうち、80%以上が地方版に掲載されていた。これは、地域密着型の情報を提供する地方版のほうが F 洗口を身近なものとして捉えているからと考えられた。今回は、全国紙のみを研究対象としたが、地方新聞を加えて分析した場合は、もっと地方での F 洗口記事は多くなることが推察された。

F 洗口に関する新聞記事の数は 1999 年を境に増え、毎年 10 件程度の記事が掲載されていた（図 16）。これは 1999 年、日本歯科医学会が「フッ化物応用についての総合的な見解」を表明したこと、2000 年に厚生労働省がフロリデーションに対する見解を

示したこと、さらに 2002 年に沖縄県久米島においてフロリデーションが検討されたこと、2003 年に厚生労働省から「フッ化物洗口ガイドライン」が出されたことに影響されていると考えられた。すなわち、フッ化物に関連した口腔保健の政策や声明に関連して、報道が多くなったと考えられた。

しかし、F 洗口に関する記事は全体的に少なく、わが国において齲蝕予防方法として F 洗口が普及していない理由のひとつとして、フッ化物に関する情報が不足していたことが考えられる。

5. 海外における F 洗口製剤の利用状況

世界の多くの国々では F 洗口剤が一般の薬局などで容易に入手でき、広く利用されていることが明らかとなった（表 2）。これらの事実や情報を分析してみると、価値観や生活環境が多様化している現在、う蝕予防を目的としたフッ化物製剤の利用方法は多岐にわたり、個々の生活や口腔内環境などの状況に合わせた F 利用が世界では広範に行われていることが推測された。現在、日本では F 洗口製剤を入手するためには処方箋が必要だが、う蝕予防のひとつの選択肢として、F 洗口製剤を市販薬（OTC 薬：over the counter drug）として入手が可能な環境を作り上げることが望ましいと考えられる。

E. 結論

本研究事業はフッ化物応用による歯科疾患の予防技術評価に関して、総合的に研究することを目的としており、本年度は 3 年目でまとめの年となる。平成 17 年度は、昨年度までの継続で実験研究、

疫学調査および社会調査に関する 3 つの Project で研究を遂行した。Project-1 フッ化物の栄養所要量、フッ化物と全身の健康、フッ化物の細胞レベルへの影響、水道水フッ化物添加法の技術と安全性について研究を推進し、フッ化物の栄養所要量（摂取基準）の提示に関する書籍の原案を作成した。Project-2 フッ化物局所応用に関する基礎、臨床、実験、疫学およびライフステージに対応した応用方法について研究をすすめた。これらの成果をもとに、本年度は平成 17 年 4 月にスウェーデンのフッ化物応用事情に関する京都セミナーを開催し、この成果を報告書としてまとめるとともに、この成果を反映した「フッ化物配合歯磨剤応用マニュアル」を作成し市販書籍として出版した。さらに「フッ化物洗口実施マニュアル」（平成 15 年）、「フッ化物配合歯磨剤応用マニュアル」（平成 17 年）に続くフッ化物シリーズ 3 作目の「フッ化物局所塗布実施マニュアル」の原形を作成した。Project-3 フッ化物応用の保健政策に関する研究は、①フッ化物応用の保健政策、②地域保健の中のフッ化物利用に関する実態調査の集計・分析、③フッ化物洗口の普及の要因に関する事例検討集の作成、④フッ化物関連記事のマスメディアへの掲載頻度調査、⑤世界的にみたフッ化物洗口剤の利用状況調査の課題で実施された。特に、地域保健のフッ化物利用状況は、「地方自治体におけるフッ化物利用に関する全国実態調査」として報告書をまとめ、普及の要因に関する事例は、「フッ化物洗口事例集」を作成した。さらに本年度は 3 年間の研究総括の年として、公

開シンポジウム「21 世紀における歯科疾患の予防

体系の構築」を開催し、上記の成果を報告・討議するとともに、今後の科学的なフッ化物応用の推進法策とそのモニタリングについて考察した。

本研究の平成 16 年度における研究展開は、Project-1:フッ化物の栄養所要量と健康、水道水フッ化物添加法の技術的安全性の検討、Project-2：フッ化物局所応用の予防技術・開発、Project 3:フッ化物応用の保健政策について、3 つの研究課題を推進した。結論として、フッ化物の全身的応用に関する骨への影響を考察し、フッ化物の健康リスク評価が可能となり、わが国の日常的な食品摂取からのフッ化物摂取量の推定が確立されてきたことから、フッ化物の摂取基準設定のための資料が作成可能となった。う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形成や骨の発育と維持におけるフッ化物の役割(有効性と安全性)を分子細胞生物学の観点から解明することが求められていたが、今回、各種細胞との係わり解明する端緒となった。また、フッ化物局所応用においては、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が今後の課題である。さらに成人・老年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期待されるので、ライフステージに応じた 3 つの場における歯科保健プログラム作成と新たな予防的

修復材料の開発が望まれる。

フッ化物利用に関する保健政策 (Health Policy) として今年度行った、地方自治体を対象としたフッ化物利用に関する全国実態調査、フッ化物洗口の事例集・評価シートの作成、AHP モデルによる普及政策・合意形成に関する分析、により、フッ化物利用とりわけフッ化物洗口を普及させていくための要点が解明されつつある。これらは現在継続中であり、また互いに関連する部分が強いため、現場への還元方法を重視しながら次年度以降も分析を続け、現場に有益な研究成果を求めていく必要がある。また、国際的な動向についても、継続的な情報収集に努めていきたい。

F. 文献

平成 17 年度研究班による学術刊行物

フッ化物応用研究会編：う蝕予防のためのフッ化物配合歯磨剤応用マニュアル、(株) 社会保険研究所、2006 年 3 月、東京。

西牟田 守、田中 栄、古賀 寛、眞木 吉信 編：日本におけるフッ化物摂取量と健康、(株) 社会保険研究所、2006 年 3 月 (白表紙)、東京。

フッ化物応用研究会編：フッ化物局所塗布マニュアル (株) 社会保険研究所、2006 年 3 月 (白表紙)、東京。

Downen Birkhed & Peter Lingstrom : Fluorides Application for age groups in

Sweden, Workshop of Fluorides Research in Kyoto. 厚生労働科学研究「フッ化物応用の総合的研究」班 2006 年 3 月。

安藤雄一、平田幸夫、岩瀬達雄、石川清子、白井和弘、鶴本明久：地方自治体におけるフッ化物利用に関する全国実態調査報告書、2006 年 3 月。

安藤雄一、平田幸夫、岩瀬達雄、石川清子、白井和弘、鶴本明久：フッ化物洗口事例集、2006 年 3 月。

論文発表

1. Tanaka S. Intracellular signal transduction pathways: good therapeutic targets for joint destruction in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatology* 2005, 15:19-27.
2. Tanaka S, Takahashi N, Nakamura K, Suda, T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting RANKL-RANK signaling system. *Immunological Review* 2005, 108:30-49.
3. Tanaka S, Suzuki H, Yamauchi H, Nakamura I and Nakamura K. Signal transduction pathways of calcitonin/calcitonin receptor regulating cytoskeletal organization and bone-resorbing activity of osteoclasts. *Cellular and Molecular Biology* 2005 in press
4. Tanaka S, Miyazaki T, Fukuda A, Akiyama T, Kadono Y, Wakeyama H,

- Kono S, Hoshikawa S, Nakamura M, Ohshima Y, Hikita A, Nakamura K. Molecular mechanism of the life and death of the osteoclast. *Ann N Y Acad Sci* in press.
5. Wang J, Someya Y, Inaba D, Longbottom C, Miyazaki H: Relationship between electrical resistance measurements and microradiographic variables during remineralization of softened enamel lesions., *Caries Res.* 39: 60-64, 2005.
- 学会発表
1. Tanaka S.: A New York Academy of Sciences Meeting “Skeletal development and remodeling in health, disease & aging” (2005.5.18-21) New York: Session I, BONE CELL FORMATION AND FATE “Regulation of the life and death of the osteoclast”
 2. Tanaka S.: 2nd Asian Osteoporosis Forum (2005.9.3-4) Tokyo. Session 3: Bone & Other Disease States “Rheumatoid Arthritis and Bone”
 3. Goshima M, Murakami T., Nakagaki H., Shibata T. and Nishimuta M.: Fe, Zn, Mn and Cu Intake in Japanese Pre-School Children. (53th JADR Congress, November 26-27, 2005. Okayama, Japan).
 4. Murakami T., Narita N., Nakagaki H., Shibata T., Goshima M., Robinson C.: Sucrose and Glucose Intake in Japanese Pre-School Children. *Caries Research*, 39: 292 2005. (52th ORCA Congress, July 6-8, 2005. Indianapolis, Ind., USA).
 5. 飯島洋一、古賀 寛、眞木吉信、高江洲義矩：Benchmark Dose法を用いた歯のフッ素症発現に関する解析、*口腔衛生学会雑誌* 55(4):322, 2005. (第54回日本口腔衛生学会総会・東京)
 6. 平田幸夫、荒川 浩久、川瀬俊夫、他：フッ化物効果の基礎的研究(その1) ラット骨髄由来間葉系細胞の骨芽細胞分化への影響、*口腔衛生学会雑誌* 55(4):354, 2005. (第54回日本口腔衛生学会総会・東京)
 7. 川瀬俊夫、荒川 浩久、平田幸夫、他：フッ化物効果の基礎的研究(その2) ラット骨髄由来間葉系細胞の遺伝子発現における影響、*口腔衛生学会雑誌* 55(4): 355, 2005. (第54回日本口腔衛生学会総会・東京)
 8. 板井一好、西牟田守、児玉直子、吉武裕、坂田清美、岡山 明：一定レベルのフッ素食摂取時のフッ素の出纳について、*日本公衆衛生雑誌* 52(8):998, 2005. (第64回日本公衆衛生学会総会・札幌)
 9. 田口千恵子、小林清吾、他：独自に開発した換気式微量拡散によるフッ化物定量法の測定精度、*日大口腔科学* 28:5-6、2002.
 10. 安藤雄一、平田幸夫、石川清子、白井和弘、鶴本明久、眞木吉信. 都道府県におけるフッ化物利用に関する取り組みの現状. 第54 回口腔衛生学会総会 (一般演題) ; 2005.10.6-8 ; 東京. *口腔衛生会誌* ; 55 : 422.
 11. 安藤雄一. フッ化物歯面塗布法一国内の普及状況を中心に-. 第54 回口腔衛

生学会総会（自由集会）；2005.10.6-8；
東京．口腔衛生会誌；55：248.

12. Masayuki UENO, Kayoko SHINADA,
Yoko KAWAGUCHI. Coverage of
Fluoride Mouthrinses Articles in
Japanese Newspapers. The 53 rd
general Session & Exhibition of the
IADR in Okayama, Japan November
27, 2005.
13. D. Inaba, K. Tamura, K. Minami,
M. Yonemitsu: Effects of
Phosphoryl Oligosaccharide
Calcium (POs-Ca) on Enamel
Remineralization as measured by
Quantitative Light-induced
Fluorescence, 52nd Annual
Congress of European Organization
for Caries Research (ORCA), July 9,
2005 (Indianapolis, USA)

稲葉大輔、田村光平、南健太郎、米満
正美：QLFTM 法による食品成分の再石
灰化促進能評価，第 54 回日本口腔衛生学
会・総会，2005 年 10 月 8 日（東京都）

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

Project-1 (1) フッ化物の栄養所要量と健康

分担研究者 西牟田 守 国立健康栄養研究所室長
古賀 寛 東京歯科大学衛生学講座助手
田中 栄 東京大学医学部附属病院整形外科講師
小林 清吾 日本大学松戸歯学部社会口腔保健学教授

研究要旨： Project-1(1) 「フッ化物の栄養所要量と健康」班において平成 17 年度研究成果報告は以下のとおりである。(1)「日本におけるフッ化物摂取量と健康」(冊子)作成、(2)フッ化物の骨組織に対する作用の分子生物学的検討、(3)フッ化物によるラット骨髄由来細胞の骨系細胞への分化誘導と遺伝子発現への影響、(4)歯のフッ素症発現に Benchmark Dose 法(BMD)による評価、(5)歯のフッ素症および非フッ素性エナメル斑、う蝕などの口腔内写真を使った審美性評価研究—一般主婦による評価—、(6)3-5 歳児における陰膳食法によるフッ化物摂取量とその他ミネラル摂取量(Ca, Mg, K, Na, Fe, Zn, Mn, Cu)および食品群別摂取量の関連、(7)換気式微量拡散法による食品中フッ化物濃度測定、であった。これらの研究報告により、米国環境庁の BMD 法を歯のフッ素症に適用した新評価法は異領域の研究者間での理解を促進するものと考えられる。フッ化物応用の社会的受容およびフッ化物の分子生物学的検討が次に残された課題である。さらにプロジェクト 1 での 6 年間の研究成果のまとめでもある「日本におけるフッ化物摂取量と健康」(冊子)においては、フッ化物の歯科的評価、医学的評価、そして栄養学的評価として総合的に検討することができた。本冊子は、わが国におけるフッ化物の摂取基準策定の検討資料として利用されるものと期待される。

A. 研究目的

本研究は、Project-1 として、「フッ化物の栄養所要量と健康」と「フッ化物の分子生物学的検討」および「飲料水フッ化物濃度と歯のフッ素症」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）に関する摂取基準設定のための基礎資料をまとめる作業を行った。

B. 研究方法

本研究班は、次ぎのそれぞれの研究課題を分担して行われた。

(1)「日本におけるフッ化物摂取量と健康」（冊子）作成

各研究者にこれまでの平成 12～17 年度までの研究成果報告のまとめを依頼した後に編集した。報告書の分類は、①フッ化物の医学的評価、②フッ化物の齲蝕予防抑制効果と健康リスク評価、③フッ化物の栄養学的評価である（表 1）。執筆者は 14 名で担当した。報告書(2)、(3)、(4)は、本冊子に組み込まれているので一括した。

(5) 歯のフッ素症および非フッ素性エナメル斑、う蝕などの口腔内写真を使った審美性評価研究：対象者は一般の主婦である。健全歯および歯のフッ素症を含む歯の異常を示す前歯部写真 25 枚を肉眼で評価した。25 枚の等倍の前歯部写真を評価者の目の高さで 60cm 離れた場所に掲げ、1 枚ずつ判定をお願いした。

(6) 3-5 歳児における陰膳食法によるフッ化物摂取量とその他ミネラル摂取量 (Ca, Mg, K, Na, Fe, Zn, Mn, Cu) および

食品群別摂取量の関連

今回の測定分析対象は、陰膳法により、1999 年の夏、秋から 2000 年の冬の各 1 日、計 3 日間の全飲食物を回収し冷凍保存した 94 名の試料 1) より 5 歳児男子 4 名を無作為に除外した各年齢群 30(男:15 女:15) 計 90 名とした。conc, 硝酸(関東:UGR)と過酸化水素水(和光・原子吸光測定用)を用いて湿式灰化を行った後、0.5M 硝酸で 50ml にメスアップしたものを希釈して、原子吸光法を用いてミネラル(Ca, Mg, k, Na, Fe, Zn, Mn, Cu)濃度を定量した。フッ化物については既に測定した同サンプル結果を用いた。統計処理は SPSS12.0J を用い、有意確率 $p < 0.05$ で検定を行なった。正規性の検定には、Shapiro-Wilk の検定を用いた。正規分布をしないものがあるため、年齢間の差については、Kruskal Wallis 検定を、男女差については Mann-Whitney 検定、相関については Spearman の順位相関係数の各ノンパラメトリック検定を用いた。

(7)換気式微量拡散法による食品中フッ化物濃度測定

換気式微量拡散装置は、全体を拡散液槽、反応槽、換気槽、捕集槽から構成される密閉系であり、この閉鎖系の中で空気循環と任意の時間に捕集槽を回収できるように改善したものである。これと F イオン電極を組み併せた F イオン分離定量装置である。本装置を使用して、自動換気式微量拡散装置の F イオン測定精度を、1) 標準溶液を試料とした場合の F^- 濃度測定実験、2) 調製粉乳の F^- 添加回収率と F イオン濃度実験、3) 牛乳の F イオン濃度実験をそれぞれ実施した。

C. 研究結果

(1) 「日本におけるフッ化物摂取量と健康」(冊子；(2)、(3)、(4)の報告を含む)

本冊子は7章から構成されている(表1)。すなわち、第1章 微量元素の摂取基準、第2章 フッ化物の齲蝕抑制効果と健康リスク評価(1-3節)、第3章 フッ化物の医学的評価(1-5節)第4章 年齢群でのフッ化物摂取量(1-4節)、第5章 食品中フッ化物分析値(1-3節、資料1)、第6章 日本人における飲食物からのフッ化物摂取量に関する文献的考察、第7章 日本における成人のフッ化物代謝である。

第1章 微量元素の摂取基準の考え方

近年の栄養素(微量元素等)の摂取基準がアメリカから発信された栄養摂取概念をもとに展開されており、わが国においても援用されている。その概念を解説するとともにフッ化物(F)の摂取基準を策定する際の各指標の有効性と限界も提示されている。

第2章フッ化物の齲蝕予防効果と健康リスク評価(1-3節)

本研究ではこれまでのわが国における齲蝕の疫学調査をまとめて水道水フッ化物濃度と齲蝕予防効果を概観し、さらにフッ化物の健康リスクを解説するとともに、フッ化物摂取にもとづく歯のフッ素症の評価を新たに先端の benchmark dose (BMD) 法によって評価を加えたものである。

第1節においては日本における代表的な齲蝕の疫学調査をまとめるとともに永久歯齲蝕の抑制効果、水道水フッ化物濃度とその副作用としてのフッ化物摂取に起因する「歯のフッ素症」(enamel fluorosis)の発現率との関係を CFI(Community fluorosis

Index)値で評価し、解説している。地域における12歳児の齲蝕抑制率40-60%を達成するには、CFI=0.6以下、歯のフッ素症：中等度(Moderate)が1例でも発現しない要件をみたす飲料水フッ化物濃度は1.6 ppm程度であると述べている。

第2節では、フッ化物の健康リスク、すなわち有害性の同定を生物学的な因果関係の4因子すなわち、(1)時間性(temporality)、(2)関連の一貫性(consistency)、(3)強固性(strength)、(4)一致性(coherence)、をフッ化物摂取にかかわる齲蝕抑制効果と歯のフッ素症に関連付けて述べている。さらに米国の Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphate, Magnesium, Vitamin D and Fluoride (Institute of Medicine, 1997)に掲載された8節 Fluoride (同書 pp.288-313)を独自の視点で解説したものである。米国において、不確定係数を1とする前提においてはフッ化物の適正摂取量(Adequate Intake; AI)は0.02-0.05 mg/kg/dayとなり、高い値をAI基準であること、上限許容摂取(UL)は0.08-0.012 mg/kg/dayの平均値0.10 mg/kg/dayであるという。

第3節では、歯のフッ素症発現に関する Benchmark Dose (BMD) 法による数学モデルを用いた新しい評価法が紹介されている。BMDの特徴は、(1)科学的判断の根拠が用量-反応関係モデル(生物学的応答の形式)、(2)95%下限閾から変動性/不確実性を定義、(3)用量-反応関係に関する量や傾きを考慮、(4)モデル改善性の期待等の有意性があり、歯のフッ素症発現から最小有害影響の代用となるフッ化物の基準濃度(摂取量)を求めることができるという。ベネフィットとリスクの原則はリスク(歯のフ

ッ素症歯症発現)を上回る便益性(齲蝕抑制効果)があるようにすることであるが、それらの内容・質が異なる場合には比較判断は困難になる。BMD法による評価は、歯のフッ素症発現を少なくし、同時にDMFT Indexを低い水準に保つ飲料水中フッ化物濃度を現実的に決定する方法である。

歯のフッ素症(VM以上)の発現を被験者全体の10%未満に抑えることを基準とし、安全性の確保を最優先に両作用のバランスを求めたのが1940年代の判断であった。

12歳児のDMFT Indexは1.0 ppm前後では4地区の平均は約3本であり、0.1 ppmF 5地区の平均は約7.5本で蝕予防効果は60%となる。齲蝕予防効果60%と10%の歯のフッ素症発現リスクが相殺点であることがわかる。10%のリスクは、90%の安全性を意味する。リスクの社会的受容の程度は世論や社会情勢により変化し、リスクコミュニケーションの手続きで決定される性質であること述べている。

第3章 フッ化物の医学的評価(1-5節)

本章の研究内容はフッ化物の全身への影響—システマティックレビューを中心として—、フッ化物の骨組織に対する影響、フッ化物の細胞レベルでの生体感受性評価、フッ化物によるラット骨髄由来細胞の骨系細胞への分化誘導と遺伝子発現への影響、フッ化物の骨組織に対する作用の分子生物学的研究である。

第1節：フッ化物が齲蝕予防に有効であることが知られているが、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を目的として最新のシステマティックレビューを概観している。York大学を

中心としたsystematic reviewの結果からはwater fluoridationと骨折、癌、骨肉腫、Down症の発生とにassociationがあるというevidenceは得られなかったと結論づけている。

第2節：フッ化物の骨組織に対する影響は古くより知られており、インドや中国など地域的に飲料水中のフッ素濃度が高いような場所では長期間の飲料水摂取によって骨フッ素症という病態を引き起こすことが報告されている。しかしながらこのようなフッ化物の影響はむしろ「飲料水中のフッ化物濃度が適正にコントロールされていなかった」ことに原因がある。わが国のような温暖な地域で水道水中のフッ化物濃度をコントロールすることにアゲインストな事実であるとは考えにくい。

フッ化物は骨粗鬆症の治療薬として古くより用いられてきたという歴史があり、この目的で用いられる高用量のフッ化物の骨組織に対する影響(椎体、大腿骨頸部などの骨密度を増加)はある程度確立されている。しかしながら、骨粗鬆症で問題となる骨折発生に対する効果については未だに議論があり、使用したフッ化物の種類(除放剤かどうか)、用量によって左右される。

水道水フッ化物添加の骨組織に対する影響としてはある程度骨密度を変化させる可能性はあるものの、少なくとも骨折の発生率に影響を与えるという明らかなエビデンスは乏しいと述べている。

第3節：従来のから行われているフッ化物の細胞レベルでの有害性試験を概説したものである。フッ化物応用にあたり安全性や毒性を十分に検討する必要があるが、この目的で比較的以前より培養細胞を用いた実験が行われているが結論は必ずしも一致

しておらず、フッ化物の生体影響について混乱を招く一因にもなっている。その原因として、①使用した細胞の種類や実験条件の違い、②作用させたフッ化物濃度の違い、③データの解釈方法（ヒトへの外挿方法）などが挙げられる。現時点ではフッ化物の遺伝学的作用は完全に解明されているとはいえない。しかしながら、現実には長期間にわたって高濃度のフッ化物を含む飲料水を飲み続けている住民の末梢血リンパ球では、染色体異常がみられなかった事実やフッ化物が遺伝学的障害をもたらしたという本格的な疫学的データがみられないということは、齶蝕予防に用いられるフッ化物濃度ではフッ化物の変異原性を否定できることを示している。

第4節：新たな細胞系を用いてフッ化物の分子レベルでの生体への影響を検討している。未分化で感受性の高い多分化能を持つラット骨髄由来細胞 (RBMC) の培養系を用いて、フッ化物による遺伝子レベルでの毒性試験をすることにより、フッ化物の有効性が RBMC の骨系細胞への分化誘導能をさらに全遺伝子発現への影響を記述している。感受性の高いラット骨髄由来間葉系細胞 (RBMC) はフッ化物の濃度が 0.1 mM と 1 mM の間で細胞分化の指標の ALPase 活性が上昇した。また 0.1mM NaF で骨系細胞への分化誘導が始まっていた。しかも、この F 濃度では DNA チップを用いた細胞毒性試験で毒性による応答遺伝子は認められない。また骨に特異的な基質タンパク質の BSP と OCN の遺伝子レベルでの発現が促進された。フッ化物が石灰化誘導に有効であると述べている。

第5節：フッ化物の骨形成に関する分子生物学的アプローチによる検討である。フ

ッ化物は骨形成に対してアナボリックな作用を有することが知られているが、その細胞内シグナルの詳細は明らかではない。過去の研究からフッ化物はチロシンホスファターゼの抑制、あるいは fluoroalminate complex の形による細胞内 extracellular regulating kinase (Erk) の活性化が重要な役割を果たすことが提唱されている。

骨細胞・骨芽細胞石灰化における Erk の役割を検討した結果、骨細胞の石灰化に対して Erk pathway は抑制的な作用を有することが明らかになった。今後フッ化物の作用を考える上で、細胞内の Erk 活性化を考慮することが重要であることが示唆された。

第4章 各年齢群別におけるフッ化物摂取量 (第1-4節)

乳児、幼児および児童のフッ化物摂取に関する調査と実験研究であり4節からなっている。

第1節：母乳と人工乳のフッ化物濃度とそれらに基づく乳児のフッ化物摂取量を推定されている。母乳中フッ化物濃度は季節変動を考慮しても概ね中央値 0.011 ppm であるという。また国内10種類の調製粉乳は、蒸留水希釈で平均 0.07ug/ml (range 0.04-0.12 ug/ml) を得ている。フッ化物摂取量では母乳栄養児は3-6ヶ月において、0.08 mg/day であり、7-8ヶ月では、0.15mg の値であった。人工乳ではフッ化物濃度 0.1ppm での推定値は、3-6ヶ月では、0.20mg/day、7-8ヶ月においては、0.26mg/day を示した。一方、水道水フッ化物濃度 0.8 ppm では5-8ヶ月で 0.7-0.75 mg と試算している。

第2節：幼児のフッ化物摂取量を陰膳食法による食事調査から求めたものである。日本の浄水場の平均フッ化物濃度は 93.7%が

0.16 ppm F未満の低濃度地区で、これら低濃度地区での幼児の食事からのフッ化物摂取量は、季節平均 0.28 (レンジ: 0.04-1.24) mg/day (1-6 歳)、および 0.29 (レンジ: 0.11-1.01) mg/day (3-5 歳児) で、さらにフッ化物配合歯磨剤を含めた総摂取量でも 0.35 mg/day (0.13-1.01)で、最大値で UL を超えることなく、平均値で米国 AI の 1/2 程度であると総括している。

第 3 節：わが国におけるフロリデーションを考慮した幼児のフッ化物摂取量を試算したものである。フロリデーションした場合の食事からのフッ化物摂取量が、米国設定の AI を満たし、UR を超えない濃度を探ると、水道水フッ化物イオン濃度 0.8ppm 時の平均 0.73 mg (レンジ 0.39-1.54) が、最大値で UR (1.7 g/day) を超えることなく、平均で 3 歳の AI 程度と評価できる。

歯磨剤からのフッ化物飲み込み量 (平均 0.06 mg/day, レンジ 0-0.24) を加えても UL をほぼ超えないが、飲み込み率の高い 3 歳児で、歯磨剤使用量が多いと UL を超すリスクが生じる。したがって、上水道至適フッ化物濃度は、年平均気温 16°C 前後の太平洋岸気候区や瀬戸内海気候区では、0.7ppm あたりが妥当と評価しているが、齲蝕の疫学調査との整合性をとる必要性を強調している。

第 4 節：飲料水中フッ化物濃度が異なっている 2 地域の小児における食事からのフッ化物摂取量を検討したものであり、前節における村上ら同じ陰膳食法による調査に基づいている。歯科学的にフッ化物摂取量の影響を受けやすい小児を対象に、水道水中フッ化物濃度がそれぞれ 0.6ppm と ≤ 0.1ppm の地域で、飲食物からのフッ化物摂取量を陰膳食法により調査している。同対

象 2 地区をそれぞれ校区とする 2 中学校の生徒のう蝕有病状況、歯のフッ素症の発現状況についても調査している。フッ化物濃度 0.6ppm 地域に在住の中学生は、低濃度 (≤0.1ppm) 地域の生徒に比べう蝕が有意に少なく、歯のフッ素症も審美的に問題となるレベルの発現はないことが示されている。

第 5 章 食品中フッ化物分析値 (第 1-3 節、資料 1)

食品や食事中フッ化物分析値が信頼性と妥当性のあるデータであることがフッ化物摂取量も妥当な評価が得られることは論をまたない。そのためフッ化物摂取量班では研究者がよく用いる微量拡散-F イオン電極法によるフッ化物分析法の妥当性と信頼性をコラボレーションによって検証するとともに、市販の食品中フッ化物濃度を実際に求めた。さらに資料として既報値をまとめた。

第 1 節：微量拡散-F イオン電極法による食品中フッ化物分析法の信頼性と妥当性をコラボレーションスタディで検証している。3 研究機関による食品中のフッ化物分析法としての微量拡散-F イオン電極法は、無機物 F 添加回収実験で 91-104% 回収を得て良好であった。さらに、数種類の食品での研究機関比較でも有意な差は認められない。したがって、微量拡散-F イオン電極法は食品のフッ化物分析法として適切であると考えられる。さらなる本法の妥当性を保証していくには、前処理としての灰化の有無あるいは Itai ら⁹⁾のフローインジェクションによる総フッ素分析法と比較し、その比率の傾向性を把握しておく必要がある。