

以上がフッ化物洗口法についてのコクラン・ライブラリーの結果である。家庭での応用法の効果を考える場合、これとは異なる諸点を考慮する必要がある。コクラン・ライブラリーの評価対象の最大ポイントは定期的な管理下であるという点である。家庭実施の場合、最大の関心ごとは果たしてコンプライアンスが集団应用到比較してどの程度かという点である。いつの時期にどの期間、フッ化物洗口法を継続して実施できていたか否かによって、その効果は変わってくる。95%の信頼区間に示されている範囲内であるか、下限域未満であるのかを推察することになる。自己応用されるフッ化物洗口剤は、継続して長期間応用することが困難な場合が多い。家庭では薬剤が無くなったことを契機に中断したり、新たな溶液を調整するのを忘れて、歯を磨いた後にさらにフッ化物洗口剤を行うことがめんどろになったり続けられない理由は多く存在する。例えば、歯科医院で家庭でのフッ化物洗口指導を受け、3ヵ月以上経過した患児の保護者を対象に洗口状況をアンケート調査した結果は、非継続群が回答数の1/3の相当し33%であった⁶⁾。フッ化物洗口法は学校において保健事業として位置づけられ、薬液の調製は学校薬剤師が、保管は養護教諭が学校で、配布は児童生徒が、というように組織的に実施される場合の方が圧倒的に継続実施されやすく、そのことが効果につながるという特徴を有している。このことを考慮すると、自己応用の場合は、その効果は必ずしも集団応用の場合と同等ではなく、集団応用例の効果を過大評価すべきではない。公衆衛生的応用法の場合は、園や学校では

保健行事の日課として実施される。この場合、学校保健の時期に萌出する健全な6歳臼歯から12歳臼歯の完全萌出まで個々人の萌出時期は異なることはあっても長期継続によって、萌出時期直後からフッ化物が作用することが効果につながるという特徴を有している。

3-2. 各種フッ化物応用法の組合せ効果：フッ化物配合歯磨剤と他の局所応用フッ化物製剤との組み合わせ

フッ化物局所応用に関するコクランコクランレビューは、個々のフッ化物の効果についてのみ報告しているわけではない。各種フッ化物応用（フッ化物配合歯磨剤、ゲル、パーニッシュ、洗口法）の組合せによるう蝕予防効果、特にフッ化物配合歯磨剤の単独応用例とフッ化物配合歯磨剤+他のフッ化物製剤との組合せを比較した報告も認められる⁷⁾。これらの統合評価を実施した著者自身が、最近の報告の中でその結果についても以下のように要約している⁸⁾。組合せによるフッ化物局所応用の永久歯についての効果の増加傾向が示唆されたが、ランダム化比較対照試験の例数が少ないため、わずかに認められた応用効果の有意性はフッ化物ゲルと洗口では認められなかった。しかしながら9例の結果から、フッ化物配合歯磨剤+いずれかの他の局所応用製剤との組み合わせはフッ化物配合歯磨剤の単独使用に比較して、D(M)FS指標で10%の付加効果(95%信頼区間2-17%)が認められた(図1)。現時点における10%のう蝕減少の付加効果の重要性は、他の所見を考慮して決められるべきである。他の所見とは、1つには局所応用の効果の増加は当初の

D(M)FS が高い小児に期待されるので、年間 2 歯面の増加が予測される対象集団においては検討に値すること。さらには、フッ化物配合歯磨剤とそれ以外のフッ化物局所応用との併用による有害事象情報のことを示している。

4-1. 水道水フッ化濃度調整法 [WF] のう蝕予防効果

オリジナルの報告書⁹⁾は、本文、文献、その他を含め 100 頁におよぶ中身である。詳細な内容は、York 大学、Wales 大学、Leicester 大学の共同で実施された。ここでは、同じ著者らが要約した論文¹⁰⁾からう蝕予防効果を概観する。効果に関する報告は、コクランコクランレビューとは記載法も異なるが DMF/dmf の指標だけでなく人単位の効果報告である。目的：WF の安全性と効果を検討すること。デザイン：25 種の電子データベース Web を通じて検索を行った。文献のハンドサーチ、著者から追加情報の収集を行った。選択基準は根拠と客観性の階層から事前に定義された。研究の妥当性は、チェックリストに基づいて実施した。2 人の評価者が独立に、選択された情報のスクリーニングを行い、データの選別、そして妥当性を検討した。主要な結果の計測：乳歯・永久歯の DMF/dmf 指標、Caries のない人の割合。効果の計測はう蝕有病状況の差、WF 開始のベースライン時期と最終の検査時期との違いを対照地域と比較して行った。可能性を有する有害事象については報告された事項すべてを用いた。結果：214 の研究が選択された。研究の質は、低いから中程度であった。WF はう蝕の Caries フリーの人の割合増加ならびにう蝕

を有する歯数の減少と関連を有していた。Caries フリー者の差の平均値の範囲は、-5.0 -64% (中央値は 14.6%) であった (図 2)。乳歯/永久歯の dmf/DMF 指標の差の平均値の範囲は、0.5-4.2 (中央値は 2.25) であった (図 3)。いずれの図ともにオリジナルに掲載されている図よりも、こちらのほうが理解し易くまとめられている。結論：う蝕減少という有効な根拠は歯のフッ素症の有病率の増加と合わせて考慮されるべきである。

4-2. フッ化物添加ミルクによるう蝕予防効果¹¹⁾

背景：う蝕は多くの先進工業国において依然として公衆衛生上の大きな問題であり、児童の 60~90% および成人のほとんどが有病状況にある。ミルクは、う蝕予防のためのフッ化物の比較的費用対効果のよい媒体である。目的：フッ化物を地域に供給する手段としてのフッ化物添加ミルクのう蝕予防効果を評価すること。検索戦略：検索には、各種電子データベースを活用 [Cochrane Oral Health Group Trials Register (2005 年 4 月 28 日)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (コクラン・ライブラリー 2005 年 2 号)、MEDLINE (1966 年~2005 年 5 月 17 日)、OLDMEDLINE (1950~1965 年)、EMBASE (1980 年~2005 年第 20 週)、LILACS (1982 年~2005 年 5 月 17 日)、BBO (1986 年~2005 年 5 月 17 日)、SIGLE (1980 年~2005 年 5 月 17 日)、Digital Dissertations (1861 年~2005 年 5 月 17 日)]、ならびに関連文献の参考文献リストを用いた。未発表・進行中の研究の同定も試みた。言語上の制約

は設けなかった。選択基準：フッ化物添加ミルクとフッ化物非添加ミルクを比較したランダム化比較試験または準ランダム化比較試験で、最低3年間の介入または追跡を行ったもの。主な結果は、う蝕経験の変化量で、未処置・喪失・処置の量的変化を歯単位（dmft/DMFT）および歯面単位（dmfs/DMFS）の指標。データ収集と分析：研究の選択決定やデータの抽出、質の評価は別々に2度実施された。研究者は追加情報を得るために、必要に応じて連絡をとった。主要な結果：353人の小児を被験者とする2つのランダム化比較試験が選定された。永久歯では、1つの試験において3年後に介入群と対照群の間にDMFTの有意な減少（78.4%、 $p<0.05$ ）が認められたが、もう一方の試験では認められなかった。後者の試験では、4年後（35.5%、 $P<0.02$ ）と5年後（31.2%、 $P<0.05$ ）にDMFTの有意な減少が認められた。乳歯でも1つの試験において3年後に介入群と対照群の間にdmftの有意な減少（31.3%、 $p<0.05$ ）が認められたが、もう一方の試験では認められなかった。ミルクのフッ化物濃度に違いがあるため、結果を統合することはできなかった。コクラン・ライブラリー報告をまとめた著者らの結論：う蝕予防におけるフッ化物添加ミルクの効果を検証するには質の高いエビデンスを有する研究は不十分である。しかしながら、選択した研究は、フッ化物添加ミルクが児童、とりわけ永久歯列には有効であることを示唆していた。実践に向けた最高レベルのエビデンスとなるランダム化比較試験のデータを積み重ねる必要がある。【要約】：う蝕予防におけるフッ化物添加ミルクの効果を実証するには研究の質は

不十分である。フッ化物添加ミルクは学校給食のミルクを通じて、あるいは国の栄養計画に基づいて子どもたちに利用されている。

そのような提供システムの使用は、フッ化物補充のためには便利で費用対効果のよい方法である。両親には選択の自由がある。レビューからは、フッ化物添加ミルクのう蝕予防効果を実証するにはエビデンスは不十分であるというのが結論である。

4-3. フッ化物添加食塩によるう蝕予防効果¹²⁾

この項目については、2010年11月27日現在システマティックレビューが完了していない状況である。したがってプロトコール段階で、今後報告される予定（未定）である。

F. 文献

- 1) <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
- 2) Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A : Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD002280. DOI: 10.1002/14651858.CD002280.
- 3) Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD002279. DOI: 10.1002/14651858.CD002279.

- 4) Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002278. DOI:10.1002/14651858.
- 5) Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD002284. DOI:10.1002/14651858.CD002284.
- 6) 佐久間信彦: 家庭におけるフッ化物洗口の継続に関する調査, 小児歯科学雑誌 42 巻 5 号 633-641, 2004.
- 7) Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD 002781. DOI:10.1002/14651858.CD002781.pub2.
- 8) Marinho VC: Evidence-based effectiveness of topical fluorides. *Adv Dent Res.* 20(1):3-7. 2008.
- 9) http://www.york.ac.uk/inst/crd/CRD_Reports/crdreport18.pdf
- 10) McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, Misso K, Bradley M, Treasure E, Kleijnen J: Systematic review of water fluoridation, *BMJ.* 321:855-859. 2000.
- 11) Yeung A, Hitchings JL, Macfarlane TV, Threlfall A, Tickle M, Glennly AM. Fluoridated milk for preventing dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003876. DOI:10.1002/14651858.CD 003876.pub2.
- 12) <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD006846/frame.html>

G. 研究発表

飯島洋一：フッ化物についてよく知ろう、(株)デンタルダイヤモンド社、東京、1-131 頁、2010 年。に一部収載。

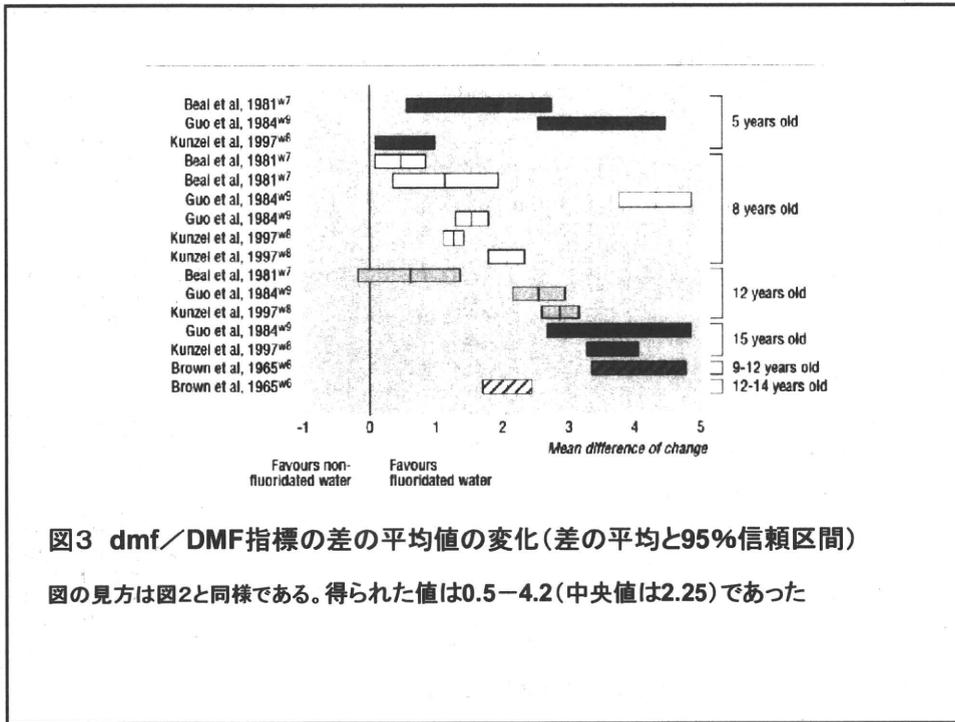


図3 dmf/DMF指標の差の平均値の変化(差の平均と95%信頼区間)

図の見方は図2と同様である。得られた値は0.5-4.2(中央値は2.25)であった

表1 フッ化物ゲルの予防効果について

Table 01 Meta-analyses of prevented fractions					
Analysis	No. studies	r.e. estimate	95% c.i.	Meta-analysis p-val	Heterogeneity test
DMFS - all studies	23	28%	(19% to 37%)	p<0.0001	Q=17.6 (13 df), p<0.0001
DMFS - placebo controlled	14	21%	(14% to 28%)	p<0.0001	Q=22.5 (13 df), p=0.05
DMFS - no-treatment control	9	38%	(24% to 53%)	p<0.0001	Q=6.2 (8 df), p<0.0001
DMFT - all studies	10	32%	(19% to 46%)	p<0.0001	Q=103.0 (4 df), p<0.0001
DMFT - placebo controlled	4	18%	(9% to 27%)	p<0.0001	Q=3.2 (3 df), p=0.37
DMFT - no-treatment control	6	43%	(29% to 57%)	p<0.0001	Q=48 (5 df), p<0.0001

データ分析に供した23の研究の結果: D(M)FSの予防効果の推定値は28%(95%の信頼区間、19-37%、p<0.0001)であることを示す。

データ分析に供した10の研究の結果: D(M)FTの予防効果の推定値は32%(95%の信頼区間、19-46%、p<0.0001)であることを示す。

出典

[<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002280/frame.html>]

表2 フッ化物バーニッシュの予防効果について

Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents

Table 01. Meta-analyses of prevented fractions

Analysis	No. studies	r.e. estimate	95% c.i.	Meta-analysis p-val	Heterogeneity test
D(M)FS - all studies	7	46%	30% to 63%	p<0.0001	$I^2 = 0.00$ p<0.0001
D(M)FT - all studies	3	53%	23% to 82%	p<0.0001	$I^2 = 11.06$ (2 d.f.), p=0.06

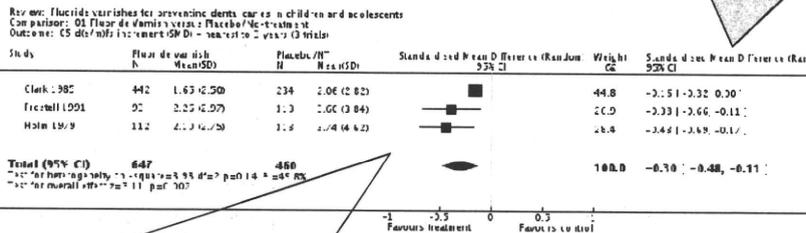
データ分析に供した7の研究の結果: D(M)FSの予防効果の推定値は46%(95%の信頼区間、30-63%、 $p < 0.0001$)であることを示す。

データ分析に供した3の研究の結果: D(M)FTの予防効果の推定値は53%(95%の信頼区間、23-82%、 $p < 0.0001$)であることを示す。

出典

【<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002279/frame.html>】

表3 フッ化物バーニッシュの乳歯の予防効果 (ほぼ3年間の期間を選択)



乳歯のデータ分析に供した3つの研究の結果: d(e/m)fsの予防効果の推定値は30%(95%の信頼区間、11-48%、 $p < 0.0001$)であることを示す。

個々の3つの研究の結果とその統合結果: 下のメモリ0より左は予防効果を示し、右の数値-0.161, -0.38, -0.43を■で、その信頼区間を一の長さで視覚的に表わしている。下のダイヤ◄は3つの結果を統合し、ダイヤの中央が-0.30、左端が-0.48、右端が-0.11を示すよう描かれている。

出典

【<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002279/frame.html>】

表4 フッ化物配合歯磨剤の予防効果について

Table 01. Meta-analyses of prevented fractions

Analysis	No. studies	r.e. estimate	95% c. i.	Meta-analysis p-
D(M)FS - all studies	70	24%	21% to 28%	p<0.0001
D(M)FT - all studies	53	23%	19% to 28%	p<0.0001

データ分析に供した70の研究の結果：D(M)FSの予防効果の推定値は24% (95%の信頼区間、21-28%、 $p<0.0001$)であることを示す。

データ分析に供した53の研究の結果：D(M)FTの予防効果の推定値は23% (95%の信頼区間、19-28%、 $p<0.0001$)であることを示す。

出典

【<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002278/frame.html>】

表5 フッ化物洗口の予防効果について (歯面単位と歯単位別の効果)

Fluoride mouth rinses for preventing dental caries in children and adolescents

Table 01. Meta-analyses of prevented fractions

Analysis	No. studies	r.e. estimate	95% c. i.	Meta-analysis p-val	Heterogeneity test
D(M)FS - all studies	34	26%	23% to 30%	p<0.0001	$Q=55.6$ $p=0.008$
D(M)FT - all studies	13	24%	18% to 30%	p<0.0001	$Q=26.04$ (12 df), $p=0.008$

データ分析に供した34の研究の結果：D(M)FSの予防効果の推定値は26% (95%の信頼区間、23-30%、 $p<0.0001$)であることを示す。

データ分析に供した13の研究の結果：D(M)FTの予防効果の推定値は24% (95%の信頼区間、18-30%、 $p<0.0001$)であることを示す。

Cochrane Database of Systematic Reviews
Published by John Wiley & Sons, Ltd

出典

【<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002284/frame.html>】

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

乳幼児に対するフッ化物局所応用、とくに低濃度フッ化物溶液による
歯磨きに関する文献的考察

協力研究者 荒川 勇喜 神奈川歯科大学 口腔保健学分野 特別研究員
主任研究者 荒川 浩久 神奈川歯科大学 口腔保健学分野 教授

研究要旨: フッ化物全身応用が実施されていないわが国において、乳歯萌出期における 1~3 歳の乳幼児が利用できる適切なフッ化物局所応用を模索することを目的に文献的考察を行った。1 歳になる直前の乳歯萌出開始期から利用できるフッ化物局所応用として、フッ化物洗口は利用できないし、フッ化物配合歯磨剤とフッ化物歯面塗布も利用しにくいことが明らかになった。唯一利用でき実用性の高い方法として「低濃度フッ化物溶液による歯磨き」が抽出された。

この方法のう蝕予防効果は、仙台市で実施開始 6 年後の 2 歳 6 か月児の dft 指数が 83.4 % 減少したとの報告がある。さらに成人が就寝前に低濃度フッ化物溶液による歯磨きを実施した際の翌朝起床時の唾液中フッ化物濃度は 0.07 ppm であり、再石灰化促進を期待できる口腔環境中フッ化物保持能力があることが証明されている。また、1~4 歳の幼児がフッ化物溶液による歯磨きを実施した際の口腔内残留フッ化物量は 4.9 $\mu\text{g F/kg b.w.}$ であり、急性ならびに慢性毒性発現の可能性も極めて低く安全に使用できることも証明されている。

今後はこの低濃度フッ化物溶液による歯磨きを普及を目指すとともに、低濃度フッ化物配合の液体歯磨きが利用できる環境の整備が必要である。

A. 研究目的

フッ化物全身応用が実施されていないわが国にとって、乳歯う蝕予防のためには 1 歳になる直前の乳歯萌出開始期からフッ化物局所応用を開始することが重要である。しかしながら、わが国で利用されている局所応用のうち、フッ化物洗口は 4 歳からの開始が推奨されているため利用できない¹⁾。フッ化物配合歯磨剤にしても、保護者が寝かせ磨きで使用すると乳幼児が飲み込む可

能性が高く利用しにくい。事実、米国 CDC は「とくに 2 歳未満の児の使用に際しては、フッ化物配合歯磨剤を飲み込んで歯のフッ素症のリスクが増加するため、歯科医師やほかの保健関係者に相談すること」と「歯のフッ素症のリスクを低減するため、低濃度の 6 歳未満児向けの歯磨剤を開発すること」を推奨している²⁾。さらに、専門家応用としてのフッ化物歯面塗布は 1 歳から開始とされているが³⁾、年少のために 3 から 4

分間の塗布時間を確保することが難しい現状がある⁴⁾。

以上を背景に、3歳までの乳幼児が利用できるフッ化物局所応用について文献的考察を行い、より実用性の高い方法を提示することとした。今までにいくつかの方法が提示されたり試験されたりしているが、なかでも「低濃度フッ化物溶液による歯磨き」についてより詳細に検討した。

B. 研究方法

3歳までの乳幼児が利用できるフッ化物局所応用について文献的考察を行い、その実用性について検討した。

C. 結果

1. フッ化物洗口

洗口動作の発達が不十分なため3歳までの使用は推奨されていない¹⁾。

2. フッ化物配合歯磨剤

現行のフッ化物配合歯磨剤の使用に際しては、歯のフッ素症のリスクを低減するための対応をとるよう喚起しているものが多い。具体的には、歯磨剤使用量を「切った爪程度」の少量とする、「フッ化物濃度500 ppmの歯磨剤を使用する」あるいは「フッ化物濃度は1,000 ppmに近いが使用量が少なくすむ泡状のフッ化物配合歯磨剤を使用する」である⁵⁾。

3. 低濃度フッ化物溶液による歯磨き

これは、フッ化物配合歯磨剤の変法として位置づけられるものである。具体的には、フッ化物濃度100 ppm Fのフッ化ナトリウム溶液を作成して患者に渡し、1日に1回、

家庭での就寝前の寝かせ磨きの際に、歯ブラシに低濃度フッ化物溶液をつけながら磨き、その後の洗口はしないというものである⁶⁻⁸⁾。この方法（以後はフッ化物液磨きとする）を実際に応用した臨床的う蝕予防効果については仙台市における実施報告がある⁹⁾。これによれば、フッ化物液磨きが導入されて6年後の2歳6か月児のdft指数が83.4%減少したとされている。また、神奈川県でも平成7から9年度にかけて「家庭内フッ素液みがき」と称してこの方法を実施するとともに普及啓発が図られた¹⁰⁾。実施後のアンケート調査の結果、「以前よりも歯磨きがしやすくなった」などの回答が多かったが、フッ素液の作製と渡す場所などについての課題が残った。さらに、水道水の水質によって保存性が左右されるという難点も指摘されている¹¹⁾。さらに、この方法の代替法として、低香味、低発泡、研磨剤を配合しないフッ化物配合歯磨剤によるダブルブラッシング法も提案された¹⁰⁾。フッ化物液磨きの具体的な方法については文献10の資料編の一部を添付するのでそれを参照されたい。

4. フッ化物歯面塗布

「フッ化物歯面局所塗布実施要領」³⁾によれば、乳歯前歯のう蝕予防のために、乳歯前歯の萌出が完了している1歳児から塗布するとされている。しかしながら、乳側切歯が萌出を開始するのは1歳0か月頃であり、乳犬歯は1歳6か月頃である。当然これらの歯が萌出を完了するのはさらに遅く、乳歯萌出期からの応用としては不十分である。また、保健所で塗布を実施している年齢は0-2歳児が88.1%と最も多いが、4分間

の塗布時間を確保できているのはわずかに29%、3分前後以上も54.2%と少なく、低年齢児を対象とした塗布において、十分な塗布時間を確保することが難しい現状が窺われる⁴⁾。

D. 考察

1歳になる直前の乳歯萌出開始期から利用できるフッ化物局所応用として、フッ化物洗口は利用できないし、フッ化物配合歯磨剤とフッ化物歯面塗布も利用しにくいことが明らかになった。そこで、以後はフッ化物液磨きに限定して考察する。

1. う蝕予防効果とメカニズムについて

う蝕予防効果については仙台市で実施開始6年後の2歳6か月児でdft指数が83.4%減少したとされている⁹⁾。またフッ化物液磨きは、通常のフッ化物配合歯磨剤の使用と異なって、就寝前の1日1回の使用であり、さらに歯磨き後の洗口は行わない。そうなるこの方法のう蝕予防メカニズムは、歯磨きという行為は伴うもののフッ化物洗口に近いものがある。その点、フッ化物洗口におけるフッ化物濃度100 ppmの有効性については、いくつかの臨地試験¹²⁻¹⁵⁾や*in vitro*研究^{16,17)}で証明されている。

さらに、その有効性に関する実験的な基礎データが最近報告された¹⁸⁾。この研究は、フッ化物局所応用の有効性は、歯の再石灰化促進に寄与する微量なフッ化物が長時間口腔内に保持されることによって高まるという理論のもとに^{19,20)}、就寝前にフッ化物液磨きを行った際の起床時の口腔内フッ化物保持能力を評価したものである。健常成人6名を対象に（本来は幼児を対象とすべ

きであるが、5分間の安静時唾液採取が困難であるため成人とした）、就寝前のフッ化物液磨き（100 ppm F, NaF）とポジティブコントロールとしてフッ化物洗口（100 ppm F, NaF）を実施し、翌朝起床時に5分間の安静時全唾液を採取しフッ化物濃度を測定した。

その結果、ベースラインの平均フッ化物濃度はともに0.01 ppmであったが、起床時唾液では、低濃度フッ化物溶液磨きが0.07 ppm、フッ化物洗口が0.14 ppmと有意差が認められた（ $p < 0.01$ ）。フッ化物液磨き応用後の起床時唾液中フッ化物濃度は0.07 ppmと、フッ化物洗口の0.14 ppmより低値であったが、再石灰化促進に寄与するフッ化物下限濃度とされる0.05 ppm²¹⁾を上回ったことから、う蝕予防に有効であることが示唆されたと結論した。

2. 安全性について

フッ化物液磨きは、100 ppm F 溶液 3mlを応用するため、その全量を飲み込んだとしても0.3 mgのフッ化物を摂取するだけで急性毒性は発現しないという前提で使用されてきたが¹⁰⁾、最近になり、その安全性に関する実験的な基礎データが報告された²²⁾。この報告は、日常的に保護者が寝かせ磨きを実施している1-4歳の幼児8名を被験者とし、各幼児の保護者が通法による区分ごとの低濃度フッ化物溶液磨きを日を異にして3回実施し、口腔外に回収されたフッ化物量を測定し、準備したフッ化物量との比較から残留フッ化物量を求めたものである。

その結果、口腔内フッ化物残留率の平均は21.3%、口腔内フッ化物残留量の平均は63.8 µg Fであり、体重1kg当たりの平均は

4.9 $\mu\text{g F / kg b.w.}$ であった。フッ化物による急性毒性（消化器症状）を引き起こすフッ化物量は 2 mg F / kg b.w.以上とされているが²³⁾、フッ化物液磨き後の口腔内フッ化物残留量はその 1/400 であり、安全域の広いフッ化物応用手段であるといえる。また、歯のフッ素症の発現を防止するための 1-2 歳（基準体重は男児 11.9 kg、女児 11.0 kg）のフッ化物の摂取上限量は、男児 1.19 mg / day、女児 1.1 mg / day であり²⁴⁾、フッ化物液磨きによる 1 日 1 回のフッ化物摂取量 0.06 mg / day と照合しても、慢性毒性発現の可能性は極めて低いといえる。

以上のように、低濃度フッ化物溶液磨きは有効で安全に使用できるものであるが、現行では、歯科医師の裁量のもとに低濃度フッ化物液を作製して患者に指導のうえ渡すことになる。そこで、フッ化物配合の歯磨剤で剤形が液体の歯磨きを利用できる環境を整えることが必要である。

E. 結論

本研究では、1 歳になる直前の乳歯萌出開始期から利用できるフッ化物局所応用について検討した。その結果、低濃度フッ化物溶液磨きが有効で安全に使用できるものと評価できる。本方法が普及することにより、乳歯う蝕のさらなる減少と口腔保健の向上に寄与するものと考えられるが、低濃度フッ化物配合の液体歯磨きが利用できる環境の整備が必要である。

F. 文献

1) 厚生労働省医政局長，厚生労働省健康局長通知：フッ化物洗口ガイドラインについて，医政発第 0114002 号，健発第

0114006 号，平成 15 年 1 月 15 日。

2) 日本口腔衛生学会フッ化物応用研究委員会 訳：米国におけるう蝕の予防とコントロールのためのフッ化物応用に関する推奨，財団法人口腔保健協会，東京，2002 年：45-49 頁。

3) 厚生省医務局長，公衆衛生局長通知：弗化物歯面局所塗布実施要領，医発第 537 号，昭和 41 年 5 月 2 日。

4) 荒川浩久，黒羽加寿美，岩瀬 寧，下井戸 さよ，三畑光代，戸田真司，串田 守，飯塚喜一，可児瑞夫：保健所におけるフッ化物歯面塗布事業に関する実態調査，口腔衛生会誌，47：179-191，1997 年。

5) 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マニュアル，社会保険研究所，東京，2006 年：10 頁。

6) 可児瑞夫 監修：歯科衛生士別冊 これ 1 冊でわかるフッ化物の臨床応用 - ホームケアとプロフェッショナルケアのすべて -，クインテッセンス出版株式会社，第 1 版，東京，2003 年：55-56 頁。

7) 高江洲 義矩 監修：ガイドブック 21 世紀の歯科医師と歯科衛生士のためのフッ化物臨床応用のサイエンス，永末書店，京都，2002 年：98 頁。

8) 日本口腔衛生学会フッ化物応用委員会 編：フッ化物ではじめるむし歯予防，第 1 版，医歯薬出版株式会社，東京，2006

- 年 : 37-44 頁.
- 40 : 112-127, 1990.
- 9) Taura K, Kusumoto M, Sakamoto S. Effects of toothbrushing with 0.02 % sodium fluoride solution on caries prevalence of deciduous teeth in Japanese infants. *Dentistry in Japan* 36 : 88-92, 2000.
- 10) 神奈川県衛生部地域保健課 : かながわう蝕ハイリスク幼児支援事業実施報告書 (平成7年度~平成9年度), 野毛印刷社, 横浜, 平成10年3月, 26-45, 70-73 頁.
- 11) 荒川浩久, 岩瀬 寧, 下井戸 さよ, 平田幸夫, 飯塚喜一 : 乳歯う蝕予防のためのフッ素液磨きに関する研究 I. 歯磨き用フッ素液の保存性について, *日本歯科医療管理学会雑誌*, 32 : 82-87, 1997 年.
- 12) 荒川浩久 : 低濃度フッ化物溶液 (F : 100 ppm) 洗口によるう蝕抑制効果—第1報 : 臨地試験結果—, *口腔衛生会誌*, 35 : 14-34, 1985.
- 13) 山根 勇 : フッ素濃度 100 ppm 250 ppm および 500 ppm のフッ化物洗口法のう蝕予防効果に関する野外研究, *口腔衛生会誌*, 37 : 319-341, 1987.
- 14) 可児瑞夫, 可児徳子, 磯崎篤則, 徳本龍弘, 大橋たみえ, 新谷祐久, 石津 恵津子, 西田晃子, 椎木 稔, 桑原洋子, 足立洋一, 生田俊治 : 学校歯科保健活動における低濃度フッ化物洗口法導入による齲蝕予防効果の研究, *口腔衛生会誌*, 40 : 112-127, 1990.
- 15) Forsman B. : The caries preventing effect of mouthrinsing with 0.025 % sodium fluoride solution in Swedish children, *Community Dent Oral Epidemiol*, 2 : 58-65, 1974.
- 16) 荒川浩久 : 低濃度フッ化物溶液 (F : 100 ppm) 洗口によるう蝕抑制効果—第2報 : エナメル質およびプラークに及ぼす影響—, *口腔衛生会誌*, 35 : 158-172, 1985.
- 17) 可児徳子, 可児瑞夫, 清水真理子, 飯野新太郎, 福岡幸伸, 磯崎篤則, 山根勇, : フッ素濃度 100 ppm および 250 ppm のフッ化物洗口液のエナメル質におよぼす影響について, *口腔衛生会誌*, 35 : 104-112, 1985.
- 18) Arakawa Y, Song W, Toda S, Kawamura K, Kubota T, Arakawa H. Fluoride retention amounts following toothbrushing and mouthrinsing with a weak fluoride solution. *International Journal of Clinical Preventive Dentistry* 5 (2) : 87-92, 2009.
- 19) Zero DT, Fu J, Espeland MA, Featherstone JD. Comparison of fluoride concentrations in unstimulated whole saliva following the use of a fluoride dentifrice and a fluoride rinse. *J Dent Res* 67 : 1257-1262, 1988.
- 20) Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries : role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 27 : 31-40, 1999.

- 21) Featherstone JD, Zero DT. Laboratory and human studies to elucidate the mechanism of action of fluoride-containing dentifrices, in Clinical and biological aspects of dentifrices. Oxford University Press, New York, 41-51, 1992.
- 22) Arakawa Y, Song W, Toda S, Kawamura K, Arakawa H. Intraoral residual fluoride following tooth brushing with a weak fluoride solution. The International Journal of Oral Health 5 : 3-6, 2009.
- 23) Baldwin HB. The toxic action of sodium fluoride. J Am Chem Soc 21 : 517-521, 1899.
- 24) 日本口腔衛生学会フッ化物応用委員会
報告：う蝕予防のための日本人における
フッ化物摂取基準（案）の作成，日本口
腔衛生会誌，58：548-551，2008.

G. 研究発表

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

フッ化物局所応用後の低濃度フッ化物が培養歯肉上皮に与える影響

協力研究者 パワール ウジャール 神奈川歯科大学 プロジェクト研究員
協力研究者 荒川 勇喜 神奈川歯科大学 口腔保健学分野 特別研究員
主任研究者 荒川 浩久 神奈川歯科大学 口腔保健学分野 教授

研究要旨: 口腔粘膜はフッ化物局所応用後の重要なフッ化物の貯蔵所の一つである。しかしながら、口腔粘膜歯肉細胞に対するフッ化物曝露の影響については不明な点が多い。そこで本研究は、ヒト歯肉上皮細胞（Human primary gingival epithelial cells : HGEC）とヒト由来の皮膚角化細胞株（human epidermal HaCaT keratinocytes : HaCaT）を培養し、細胞増殖に対するフッ化物の影響について検証した。その結果、 μM レベル NaF の長時間曝露では細胞増殖を促進する一方、 mM レベル NaF では増殖を抑制し、細胞増殖に対して 2 相性の影響が認められた。また 100 ppm F 溶液を用いた洗口後の口腔内フッ化物濃度を想定した曝露実験では細胞増殖に影響を及ぼさなかった。以上の事から、 μM レベル NaF は、歯肉細胞に賦活的效果を有するため、口腔粘膜停滞性のフッ化物応用の推進を図ることが可能である一方、 mM レベルでは、歯肉上皮に対して増殖抑制作用を有するため、臨床応用上、歯肉に対する過剰な塗布は避けるべきである。

A. 研究目的

フッ化物局所応用は大きく 2 つに分類される。1 つはフッ化物歯面塗布のように 9,000 ppm F の塗布剤を年に数回応用する高濃度フッ化物の低頻度応用であり、もう 1 つはフッ化物洗口とフッ化物配合歯磨剤のような低濃度フッ化物の高頻度応用である。フッ化物洗口は 100~450 ppm F で 1 日に 1 回、あるいは 900 ppm F 1 週間に 1 回ずつ洗口され、フッ化物配合歯磨剤は 100~1,000 ppm F が歯ブラシで 1 日に数回ずつ応用される。ことに低濃度フッ化物の高頻度応用は応用回数が多く、洗口動作やブラッシン

グ動作によって歯面はもとより口腔粘膜にもフッ化物が曝露するため、口腔粘膜へのフッ化物の影響について検証することが必要である。そこで、この研究ではフッ化物が培養歯肉上皮の細胞増殖に与える影響について実験的研究を行った。

B. 研究方法

ヒト歯肉上皮細胞（Human primary gingival epithelial cells : HGEC）とヒト由来の皮膚角化細胞株（human epidermal HaCaT keratinocytes : HaCaT）を使用した最近のフッ化物曝露研究について解説する¹⁾。HGEC

と HaCaT 細胞を培養し、フッ化物の短時間および長時間曝露実験と口腔内フッ化物濃度の変動を想定した曝露実験を行った。実験には、フッ化ナトリウム (NaF) 粉末 (試薬特級、和光純薬工業株式会社) を血清や各種増殖因子を含まない培地に溶解して、各種濃度に調製したフッ化物添加培地を用いた。コントロールにはフッ化物無添加の無血清培地を使用した。

1. フッ化物短時間曝露

第一段階として、上皮細胞に対するフッ化物の濃度的、時間的な影響を検討するため以下の実験を行った。細胞は、96 ウェルプレートに1ウェルにつき3,000個 (HaCaT) の割合で通常の培地を使用して播種した。その24時間後に無血清培地に交換し、さらに24時間後に最終濃度 5、50、500 μM NaF (0.095、0.95、9.5 ppm F) および 5、12.5、25 mM NaF (95、237.5、475 ppm F) のフッ化物添加培地に交換し、1、5、10、20、60分後に細胞生存試験を行った。細胞生存試験は、テトラゾリウム化合物 (MTS) を含む Cell Titer 96[®] Aqueous One Solution Reagent (プロメガ) を使用して評価した。

2. 低濃度フッ化物長時間曝露

実験1の結果を基に μM レベル NaF の長時間曝露の影響を検討するため以下の研究を行った。各細胞は、96 ウェルプレートに1ウェルにつき5,000個 (HGEC) また3,000個 (HaCaT) の割合で通常の培地を使用して播種した。その24時間後に無血清培地に交換し、さらに24時間後に最終濃度 5、50、500 μM NaF のフッ化物添加培地に交換し、その24、48時間後に細胞生存試験を行った。

統計解析は Dunnett の検定を用いた。

3. 口腔内フッ化物濃度の変動を想定した曝露

フッ化物濃度と曝露時間の組合せは、5 mM を1分、2.5 mM を5分、500 μM を24分、250 μM を30分、50 μM を90分、25 μM を90分、5 μM を180分と順次低濃度になるように合計7時間で設定した。なお、フッ化物添加までの実験条件は、低濃度フッ化物長時間曝露の検討と同様である。フッ化物添加培地の結果とコントロールとの比較には、Student の t 検定を用いた。

C. 結果

1. フッ化物短時間曝露

図1に示すように mM レベル NaF のフッ化物曝露により、細胞増殖の抑制が認められた。特に25mM NaF の60分曝露では、著しい抑制が認められた。一方、 μM レベル NaF の曝露では60分経過後においてもコントロールに比べ変化が認められなかった。

2. フッ化物長時間曝露

図2に示すように24、48時間の長時間低濃度フッ化物曝露により、HGEC と HaCaT の細胞増殖が低下することはなかった。50 μM NaF の48時間曝露では、HGEC と HaCaT とともに、コントロールより細胞増殖が有意に増加した (HGEC : $p < 0.01$ 、HaCaT : $p < 0.05$)。

3. 口腔内フッ化物濃度の変動を想定した曝露

図3に示すように HGEC、HaCaT のいずれもコントロールに比べて有意差はみられ

なかった (HGEC : p=0.59、 HaCaT : p=0.93)。

D. 考察

これまでに、フッ化ナトリウムの各種細胞に対する影響は多くの研究者によって報告されている。NaF の Smulow-Glickman ヒト歯肉上皮細胞株に対する毒性は、1 mM NaF の 24 時間曝露で初めて観察された²⁾。正常 2 倍体ヒト線維芽細胞は、0.79 mM NaF で増殖が阻害され、1.05 mM NaF で完全に阻害された³⁾。児童から分離された歯肉線維芽細胞は、0.53 mM F 以上で細胞増殖や DNA 合成が阻害された⁴⁾。

本研究においても mM レベル NaF では、細胞増殖の低下をおこし、同様な傾向が認められた。このように、NaF に対する感受性は細胞の種類や提供者の年齢によって異なるが、mM レベルでは細胞増殖に対して負の影響を及ぼす。しかしながら、いずれの報告でも局所応用後の口腔内フッ化物濃度は考慮されておらず、かなり高濃度域で研究されている。

そこで、本研究では 100 ppm F の NaF 洗口後の唾液中フッ化物濃度の経時的変化を参考に⁵⁾、細胞への実際の曝露濃度を設定した。その結果、低濃度フッ化物の長時間曝露では、細胞増殖促進作用が認められた。これに関しては、今後詳細なメカニズムの解析が必要である。また口腔内フッ化物濃度の変動を想定した曝露は細胞増殖に抑制的な影響を及ぼさないことが示された。すなわち、低濃度フッ化物頻回応用では、フッ化物は歯肉上皮に対して安全であることが確認された。しかしながら高濃度フッ化物応用では、歯肉上皮に対して増殖抑制作用を有するため、臨床応用上、歯肉に対す

る過剰な塗布は避けるべきである。本研究は、*in vitro* での結果であるため、一つの指標として解釈すべきである。

E. 結論

μM レベル NaF の長時間曝露では細胞増殖を促進する一方、mM レベル NaF では増殖の抑制が認められた。また口腔内フッ化物濃度の変動を想定した曝露は細胞増殖に影響を及ぼさなかった。

F. 文献

- 1) Arakawa Y, Bhawal UK, Ikoma T, Kimoto K, Kuroha K, Kubota T, Hamada N, Kubota E, Arakawa H. Low concentration fluoride stimulates cell motility of epithelial cells *in vitro*. *Biomedical Research* 30 (5) : 271-277, 2009.
- 2) Zuckerbraun HL, Babich H, May RJ, Sinensky MC. Triclosan: cytotoxicity, mode of actin, and induction of apoptosis in human gingival cells *in vitro*. *Eur J Oral Sci* 106 : 628-636, 1998.
- 3) Sato T, Niwa M, Akatsuka A, Hata j, Tamaoki N. Biochemical and morphological studies of human diploid and fluoride-resistant fibroblasts *in vitro*. *Archs Oral Biol* 31 : 717-722, 1986.
- 4) Tanaka T. Effects of fluoride on fibroblasts derived from child gingiva -fluoride sensitivity, cell cycle and cell death-. *Biomed Res Trace Elements* 9 : 11-22, 1998.

5) 川村和章. フッ化物洗口後の口腔内フッ素保持に関する研究. 神奈川歯学 32 : 25-37, 1997.

G. 研究発表

1. 発表論文

Arakawa Y, Bhawal UK, Ikoma T, Kimoto K, Kuroha K, Kubota T, Hamada N, Kubota E, Arakawa H. Low concentration fluoride stimulates cell motility of epithelial cells *in vitro*. Biomedical Research 30 (5) : 271-277, 2009.

2. 学会発表

Arakawa Y, Bhawal KU, Ikoma T, Kimoto K, Kubota E, Arakawa H : Fluoride Increases Proliferation and Migration of Epithelial Cells *in vitro*. The 9th World Congress on Preventive Dentistry, Phuket, Thailand, 2009. 9. 9.

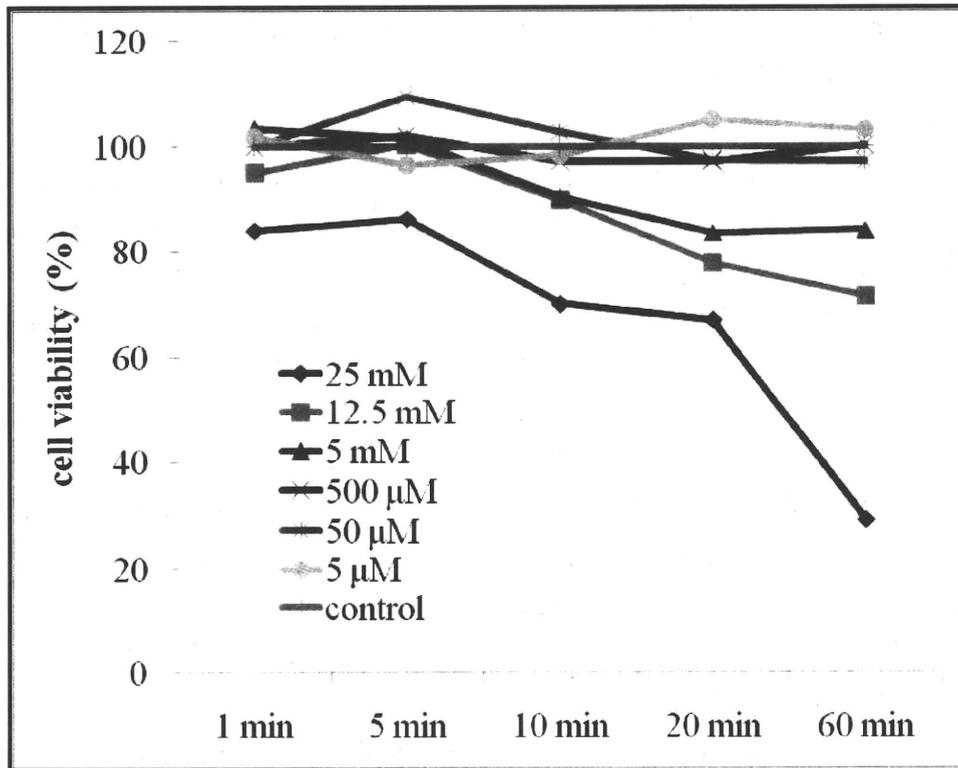


図1. フッ化物短時間曝露の上皮細胞生存性に対する影響

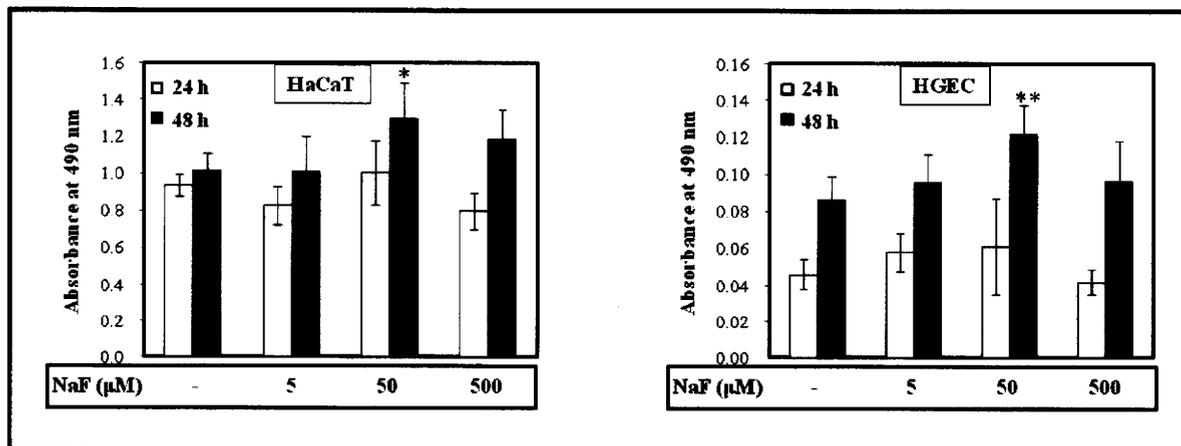


図 2. フッ化物長時間曝露の上皮細胞生存性に対する影響

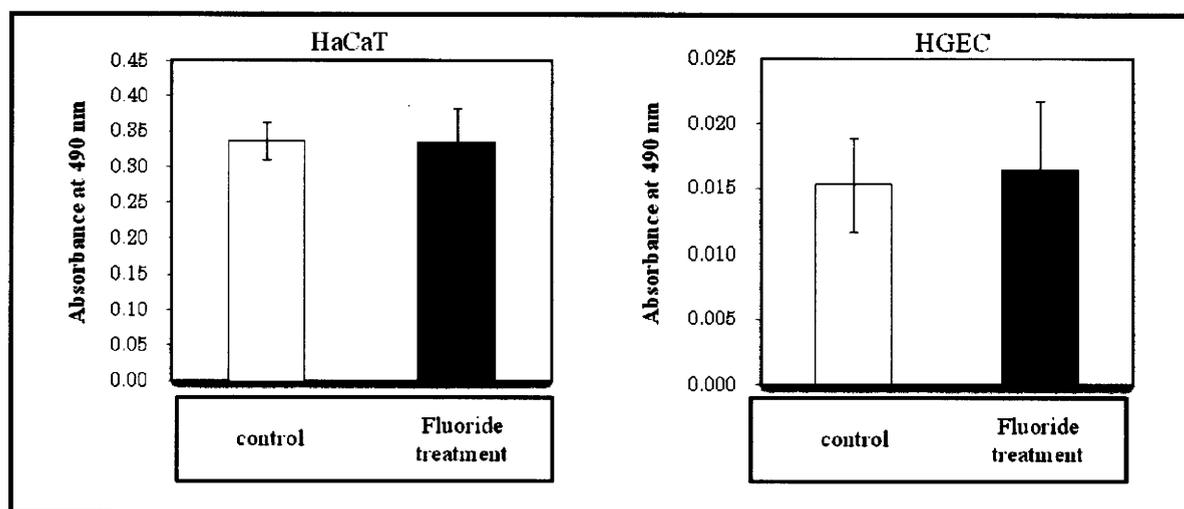


図 3. 口腔内フッ化物濃度の変動を想定した曝露の上皮細胞生存性に対する影響

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

フッ化物歯面塗布剤添付文書の問題点

主任研究者 荒川 浩久 神奈川歯科大学口腔保健学分野 教授

研究要旨：わが国で医療用医薬品として承認されているフッ化物歯面塗布剤は、溶液だけの時代から現在はゲルとフォームが導入されている。しかしながら、製品の添付文書の記載内容は溶液だけの時代に作成されたもので、現状と合わない点が多くある。そこで5つの製品の添付文書を吟味し、その矛盾点を抽出した。

主要な矛盾点は、徹底的な術前の歯面清掃の必要性、2mL以下と記載のある塗布量、一般的塗布法の曖昧な塗布時間、製剤の違いによる塗布方法の限定がない（具体的には溶液とゲルは両方とも利用でき、フォームはトレー法だけ）、現在は製造されていないトレーによる塗布法の記載であった。

医療機関では添付文書をもとに塗布を実施することが要求されている以上、早急に見直しが必要である。

A. 研究目的

薬事法第7章「医薬品等の取扱い」第52条に、次のような添付文書等の記載事項の定めがある。

医薬品は、これに添附する文書又はその容器若しくは被包に、次の各号に掲げる事項が記載されていなければならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

1. 用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意
2. 日本薬局方に収められている医薬品にあっては、日本薬局方においてこれに添附する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項
3. 第42条第1項の規定によりその基準が定められた医薬品にあっては、その基準においてこれに添附する文書又はその容器若

しくは被包に記載するように定められた事項

4. 前各号に掲げるもののほか、厚生労働省令で定める事項

以上のように、医薬品には、薬事法において医師、医療機関関係者、患者を含む使用者向けの製品情報記載書面である添付文書の作成と添付が義務付けられている。わが国におけるフッ化物歯面塗布剤は医療用の医薬品であり、添付文書に組成・性状、効能・効果、用法・用量、使用上の注意などが記載されている。しかしながら、塗布剤が溶液だけの時代からゲルや泡が参入したこと、溶液のフッ化物歯面塗布剤の塗布用トレーが製造中止になったこと、塗布術式が見直されていることなどにより、内容が現状に合わない部分が多くなっている。