

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

フッ化物応用の医学的評価（フッ化物と骨粗鬆症）

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

研究要旨：歯科領域におけるフッ化物応用は齲蝕予防法として実績が評価されている。今後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その全身的な影響を安全性という点から検討することが重要であると考えられる。本研究においてはフッ化物の骨への影響にターゲットをしばって文献的な検討を行った。その結果、大量のフッ化物摂取、あるいは骨粗鬆症治療薬としてのフッ化物製剤は骨密度、骨折率などに影響を与えること、水道水に添加されるような量（1 ppm 前後）のフッ化物については、骨密度に影響を与える可能性はあるものの、骨折率をも変化させるという明らかなエビデンスには乏しいと考えられる。

A. 研究目的

フッ化物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。フッ化物の口腔保健への応用は古く、フッ化物洗口、フッ化物添加歯磨剤の齲蝕予防に対する効果は確立されたものであるといえる。また諸外国では水道水へのフッ化物添加が施行されており、やはり齲蝕予防に有効であることが報告されている。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、その全身的な影響をさまざまな面から検討することが重要である。本研究ではフッ化物の全身的な影響、中でも特に骨組織に対する影響を中心に文献的に検討し考察した。

B. 研究方法

フッ化物の全身応用と骨への影響に関連する文献検索を実施した。とくにEBM(Evidence Based Medicine)に基づいた信頼度の高い研究計画条件を満たしている文献を優先的に 25 編選択して、レビューを行った。

C. 研究結果

1) フッ化物の急性毒性

フッ化物の過剰摂取による影響としては大量摂取による急性中毒、慢性的な過剰摂取による骨フッ素症などが知られている。急性中毒の症状としては嘔吐、腹痛、下痢などの胃腸症状から重篤なものでは循環器、神経症状などを併発し、死に至る可能性もあることが知られている。

このような毒性は、吸収されたフッ化物が血清中の陽イオンを吸着して低カルシウム血症をおこすためであると考えられているが、このような症状は極めて大量のフッ化物を摂取した場合であり、ほとんどはフッ化物製剤や錠剤の誤飲や故意の大量摂取によるものである。公共用水によるフッ化物中毒のケースとしては米国のアラスカ州で1992年5月に発生したものが有名である。これは用水中のフッ化物濃度を正しく測定していなかったなどのミスによって発生したものであるとされている。わが国では京都市内で学校給食中に大量のフッ化ナトリウムを誤って混入したことによるフッ化物中毒が報告されており、この例から美濃口からは急性症状の発現量をフッ化ナトリウムで6 - 8 mg/kg 体重であると推定している。これは1 ppm のフッ化物を含む飲料水に換算すると50 kg の成人で300リットル以上の飲水ということになる。このような重篤なフッ化物中毒は通常歯科用に用いられているフッ化物製剤では起こり得ないレベルであるが、特に小児による歯磨剤や洗口剤の誤飲などには十分注意を払う必要がある。いずれにしてもこのような事例はあくまでも偶発的な事故とみなすべきであり、フッ化物の適正応用を忌避する理由にはならないであろう。

2) フッ化物の骨組織への影響

フッ化物の重要なターゲットの一つは骨組織であり、フッ化物は体内に吸収されると速やかに効率よく(50%程度)骨組織にとりこまれるといわれている。

慢性のフッ化物過剰摂取による骨組織への影響としては骨フッ素症 (skeletal fluorosis) が有名である。これはインドなどの熱帯地方や中国の乾燥地帯でフッ化物濃度が高い飲料水を利用している地域での報告が多く、症状が進行すると脊柱靭帯骨化などを原因とする四肢麻痺が進行し、crippling fluorosis という病態に到るケースが報告されている。しかしながらこのような病態は10 ppm 以上といった著しく高いフッ化物濃度の飲料水を長期間にわたって摂取した場合にのみ生じると考えられており、むしろ「飲料水中のフッ化物濃度を適切にコントロールできなかった」ことに問題があると考えられる。したがってフッ化物濃度を1 ppm 程度にコントロールした場合に温暖地域における通常の水道水摂取で起こる可能性は極めて低いものと見られる。また症状の発現はフッ化物摂取以外に栄養状態・生活環境にも左右される可能性が示唆されている。いずれにしてもこのような特殊な病態は水道水のフッ化物添加や歯科保健的な問題とは区別して考えるべきであろう。

3) 骨粗鬆症治療薬としてのフッ化物

フッ化物による骨密度の増加作用は以前から認識されており、また安価であることなどから多くの国で骨粗鬆症治療薬としてフッ化物が用いられてきた。フッ化物の骨組織に対する効果のメカニズムは、体内に吸収されて骨組織に取り込まれたフッ化物によって骨組織中のハイドロキシアパタイトがフルオロアパタイトと置換されることにより破骨細胞の骨吸収

が阻害されることであると考えられている。フッ化物イオンの骨芽細胞に対する直接作用も細胞培養レベルでは証明されているが、その効果発現に要する濃度は高く、生理的な条件でこのような作用が存在するかどうかについては疑問である。いずれにしてもこのようなフッ化物の効果期待して古くより欧米では骨粗鬆症治療薬としてフッ化物が用いられてきた。また臨床的な研究もその効果をサポートするような結果であった。しかしながら 1990 年に Riggs は、大規模な prospective study から閉経後骨粗鬆症の女性に対してフッ化ナトリウム (NaF) は腰椎、大腿骨頸部、大腿骨転子部の骨密度を増加させるものの、橈骨骨幹部の骨密度は逆に低下させること、椎体骨折は NaF 投与群でコントロールと差がなく、椎体以外の骨折はむしろ NaF 投与群で多かったという結果を報告している。このようにフッ化物の骨粗鬆症治療薬としての効果は必ずしも確立されたものであるとはいえないのが現状である。ごく最近 Haguener らは閉経後骨粗鬆症に対するフッ化物治療についての meta-analysis を報告した [1]。かれらは 1966 年から 1998 年までの報告から以下のような条件を満たすものをセレクトし、データを抽出して検討を加えた。

閉経後骨粗鬆症の女性を対象とし、何らかの形のフッ化物を治療薬として使用している randomized clinical trial (RCT) である

コントロール群としてはカルシウム、

ビタミン D のみ許可

結果として骨折、骨塩量、疼痛、身長どれかを含むもの、結果的には先に述べた Riggs のものを含めて 11 の RCT が criteria を満たし (表 1)、最終的に解析をおこなったのはフッ化物治療群 702 例、プラセボ群 727 例であった。これらの報告のうち NaF を用いているものが 7 つ、monofluorophosphate を用いているものが 3 つ、両者を用いているものが 1 つであった。2 つの研究は高い用量のフッ化物を用いていた。すべての報告においてカルシウム (400 - 2000 mg/day) がコントロールとして用いられていた。1 つの研究はフッ化物の糖衣錠を用いており、1 つは除放剤を用いていた。ビタミン D を用いていたのは 3 つであった。1 つの報告は少数の男性を含み、3 つの報告は hormone replacement therapy を受けている女性を含んでいた。Christiansen の 1980 年の報告は 2 つの placebo 群 (カルシウムのみ、カルシウムとビタミン D) を含んでいたのでこれは 2 つの異なる trial と見なした。多くの研究において投与期間は 24 ヶ月 (2 年)、48 ヶ月 (4 年) であったので、すべての結果はこの 2 つの time point で解析した。データの解析は骨折の発生などについては relative risk (RR) を計算し、骨密度などの連続的なデータについては weighted mean difference (WMD) を計算した。また研究が randomized であるか、double masking になっているか、副作用や drop-out の記載がなされているか、randomization の方法が適切であるか、

double masking の方法が適切に記載されているかなどによって研究の quality assessment をおこなった（5点満点）。1点が1つ、2点が7つ、4点が2つ、5点が1つであった。本 meta-analysis の結果として明らかになったことは、以下の点である。

腰椎の骨密度は2年、4年で増加しており、WMD はそれぞれ 8.1%, 16.1% であった。

大腿骨頸部骨密度も増加しており、WMD はそれぞれ 3.4%, 5.4% であった。

前腕（橈骨遠位端）骨密度はフッ化物治療群で低下しており、WMD は-1.7%, -3.3% であった。

椎体の骨折危険率については2年で 0.87、4年で 0.90 であったが有意ではなかった。

椎体以外の骨折危険率（RR）は2年で 1.20 と有意ではなかったが、4年では 1.85 と有意に上昇しており、特に高用量投与群、除放剤非使用群で高かった。

胃腸障害は2年で 2.18 と有意ではなかったが、4年ではフッ化物治療群で有意に高かった。とくに高用量投与群、除放剤非使用群で高かった。

以上より閉経後骨粗鬆症に対する治療薬としてのフッ化物投与は腰椎、大腿骨頸部の骨密度を増加させ、椎体骨折を低下させる傾向にあるが、前腕の骨密度は低下させる可能性があり、また高用量投与、あるいは除放剤非使用の場合には椎体以外の部位の骨折はむしろ増加させる傾向にあると考えられる。

4) 水道水フッ化物添加と骨折

飲料水のフッ化物添加と骨粗鬆症、あるいは骨粗鬆症に関連した大腿骨頸部骨折や大腿骨転子部骨折などの hip fracture との関係については1990年代に入って注目されるようになってきた。現段階では水道水に添加する程度のフッ化物の骨折率への影響については議論があり、これについては1991年に米国でシンポジウムが開かれてその詳細は Gordon らによって報告されている。過去に報告された主な論文を以下に挙げてみると、

Water fluoridation が骨折を増やすとするもの[2-5]

無関係とするもの[6-8]

減少させるとするもの[9, 10]

これらはいずれも ecological study であり、疾病の発生要因にかかわる交絡因子の影響を考慮することができないという欠点をもつ。Water fluoridation と骨折発症の individual study としては・Kroger Het al. [11], Cauley JA et al. [12] などがあるが、いずれも water fluoridation と骨折との間に相関が認められなかったとしている。またごく最近大規模な individual study が2つ報告された。

1) Phipps Kret al. [13]

米国のペンシルバニア州に居住する65歳以上の白人女性7129名を対象として、フッ化物添加飲料水への曝露と骨塩量、骨折の発生率との関連を調査した。これらの人々を1971年 - 1990年の期間における飲料水中のフッ化物への曝露によって no exposure, mixed exposure, continuous exposure の3群

に分け、身体各部位における骨塩量を測定し、椎体骨折、非椎体骨折の発生について調査した。その結果 continuous exposure 群では no exposure 群と比較して平均骨塩量が大腿骨頸部、大腿骨転子部と腰椎において高く、橈骨遠位端において低かった。Mixed exposure 群ではその中間の値を示した。また大腿骨頸部(および転子部)骨折、椎体骨折の risk ratio もそれぞれ 31%、27%減少していたが、手関節骨折には有意差はなく(増加傾向にはあり)、上腕骨骨折の risk にも違いはなかった。

2) Hiller et al. [14]

英国 Cleveland 地方に居住する 50 歳以上の白人女性を対象とし、一定期間に発生した大腿骨頸部骨折症例を対象として調査をおこなった。調査期間内に大腿骨頸部骨折を起こした 514 例と年齢と性別をマッチさせた 527 例を比較した。居住歴からフッ化物への生涯曝露、20 歳までの曝露、最近 20 年間の曝露を算出し、これらを 0.9 ppm 以上、未満の 2 群に分けて大腿骨頸部骨折の発生率との関係を検討したところ、フッ化物への曝露と骨折の危険度との間に相関関係はなかった。これらの報告を総合すると水道水に添加される程度のフッ化物であっても長期的にはさまざまな骨組織の骨密度に影響を及ぼす可能性があることは否定できないが、骨折率をも変化させる可能性があるかどうかについては未だ明らかなエビデンスに乏しいといわざるを得ず(骨密度と関係していることが明らかな大腿骨転子部骨折と、関係の少ない大腿骨頸部骨折を一緒に混ぜているという

欠点もある)、少なくとも大きな影響があるとは考えにくい。

D. 考察および結論

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化物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も報告されている。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」ことに原因があると考えられ、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、このような目的で用いられるような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のあるところであり、使用したフッ化物の種類(徐放剤かどうか)、用量によってかなり左右される。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ものと考えられる。

E. 文献

1. Haguenaer, D., Welch, V., Shea, B., Tugwell, P., Adachi, J.D., Wells, G. :Fluoride for the treatment of

- postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis, *Osteoporos Int*, **11**: 727-38, 2000
2. Jacobsen, S.J., Goldberg, J., Cooper, C., Lockwood, S.A. :The association between water fluoridation and hip fracture among white women and men aged 65 years and older. A national ecologic study, *Ann Epidemiol*, **2**: 617-26., 1992
 3. Danielson, C., Lyon, J.L., Egger, M., Goodenough, G.K. :Hip fractures and fluoridation in Utah's elderly population, *Jama*, **268**: 746-8., 1992
 4. Jacobsen, S.J., Goldberg, J., Miles, T.P., Brody, J.A., Stiers, W., Rimm, A.A. :Regional variation in the incidence of hip fracture. US white women aged 65 years and older, *Jama*, **264**: 500-2., 1990
 5. Karagas, M.R., Baron, J.A., Barrett, J.A., Jacobsen, S.J. :Patterns of fracture among the United States elderly: geographic and fluoride effects, *Ann Epidemiol*, **6**: 209-16., 1996
 6. Madans, J., Kleinman, J.C., Cornoni-Huntley, J. :The relationship between hip fracture and water fluoridation: an analysis of national data, *Am J Public Health*, **73**: 296-8., 1983
 7. Avorn, J., Niessen, L.C. :Relationship between long bone fractures and water fluoridation, *Gerodontology*, **2**: 175-9., 1986
 8. Arnala, I., Alhava, E.M., Kivivuori, R., Kauranen, P. :Hip fracture incidence not affected by fluoridation. Osteofluorosis studied in Finland, *Acta Orthop Scand*, **57**: 344-8., 1986
 9. Simonen, O., Laitinen, O. :Does fluoridation of drinking-water prevent bone fragility and osteoporosis?, *Lancet*, **2**: 432-4., 1985
 10. Jacobsen, S.J., O'Fallon, W.M., Melton, L.J. :Hip fracture incidence before and after the fluoridation of the public water supply, Rochester, Minnesota, *Am J Public Health*, **83**: 743-5., 1993
 11. Kroger, H., Alhava, E., Honkanen, R., Tuppurainen, M., Saarikoski, S. :The effect of fluoridated drinking water on axial bone mineral density-a population-based study, *Bone Miner*, **27**: 33-41., 1994
 12. Cauley, J.A., Murphy, P.A., Riley, T.J., Buhari, A.M. :Effects of fluoridated drinking water on bone mass and fractures: the study of osteoporotic fractures, *J Bone Miner Res*, **10**: 1076-86., 1995
 13. Phipps, K.R., Orwoll, E.S., Mason, J.D., Cauley, J.A. :Community water fluoridation, bone mineral density, and fractures: prospective study of effects in older women,

- Bmj, **321**: 860-4., 2000
14. Hillier, S., Cooper, C., Kellingray, S., Russell, G., Hughes, H., Coggon, D. :Fluoride in drinking water and risk of hip fracture in the UK: a case-control study, *Lancet*, **355**: 265-9., 2000.
 15. Christiansen, C., Christensen, M.S., McNair, P., Hagen, C., Stocklund, K.E., Transbol, I. :Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females, *Eur J Clin Invest*, **10**: 273-9., 1980.
 16. Gambacciani, M., Spinetti, A., Taponeco, F., Piaggese, L., Cappagli, B., Ciaponi, M., Rovati, L.C., Genazzani, A.R. :Treatment of postmenopausal vertebral osteopenia with monofluorophosphate: a long-term calcium-controlled study, *Osteoporos Int*, **5**: 467-71, 1995.
 17. Grove, O., Halver, B. :Relief of osteoporotic backache with fluoride, calcium, and calciferol, *Acta Med Scand*, **209**: 469-71, 1981.
 18. Hansson, T., Roos, B. :The effect of fluoride and calcium on spinal bone mineral content: a controlled, prospective (3 years) study, *Calcif Tissue Int*, **40**: 315-7., 1987.
 19. Kleerekoper, M., Balena, R. :Fluorides and osteoporosis, *Annu Rev Nutr*, **11**: 309-24, 1991.
 20. Meunier, P.J., Sebert, J.L., Reginster, J.Y., Briancon, D., Appelboom, T., Netter, P., Loeb, G., Rouillon, A., Barry, S., Evreux, J.C., Avouac, B., Marchandise, X. :Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy, *Osteoporos Int*, **8**: 4-12, 1998.
 21. Pak, C.Y., Sakhaee, K., Adams-Huet, B., Piziak, V., Peterson, R.D., Poindexter, J.R. :Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial, *Ann Intern Med*, **123**: 401-8., 1995.
 22. Reginster, J.Y., Meurmans, L., Zegels, B., Rovati, L.C., Minne, H.W., Giacovelli, G., Taquet, A.N., Setnikar, I., Collette, J., Gosset, C. :The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial, *Ann Intern Med*, **129**: 1-8., 1998.
 23. Riggs, B.L., Seeman, E., Hodgson, S.F., Taves, D.R., O'Fallon, W.M. :Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy, *N Engl J*

- Med, **306**: 446-50., 1982.
24. Riggs, B.L., Hodgson, S.F., O'Fallon, W.M., Chao, E.Y., Wahner, H.W., Muhs, J.M., Cedel, S.L., Melton, L.J. :Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis, *N Engl J Med*, **322**: 802-9., 1990.
 25. Sebert, J.L., Richard, P., Mennecier, I., Bisset, J.P., Loeb, G. :Monofluorophosphate increases lumbar bone density in osteopenic patients: a double-masked randomized study, *Osteoporos Int*, **5**: 108-14., 1995.
 3. Miyazaki, T., Takayanagi, H., Isshiki, M., Takahashi, T., Okada, M., Fukui, Y., Oda, H., Nakamura, K., Hirai, H., Kurokawa, T., Tanaka, S. :In vitro and in vivo suppression of osteoclast function by adenovirus vector-induced csk gene, *J Bone Miner Res*, **15**: 41-51, 2000.
 4. Nakagawa, T., Tanaka, S., Suzuki, H., Takayanagi, H., Miyazaki, T., Nakamura, K., Tsuruo, T. :Overexpression of the csk gene suppresses tumor metastasis in vivo, *Int J Cancer*, **88**: 384-391, 2000.
 5. Takayanagi, H., Iizuka, H., Juji, T., Nakagawa, T., Yamamoto, A., Miyazaki, T., Koshihara, Y., Oda, H., Nakamura, K., Tanaka, S. :Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, **43**: 259-69, 2000.

F.研究発表

論文発表

1. Miura, T., Tanaka, S., Seichi, A., Arai, M., Goto, T., Katagiri, H., Asano, T., Oda, H., Nakamura, K. :Partial Functional Recovery of Paraplegic Rat by Adenovirus-Mediated Gene Delivery of Constitutively Active MEK1, *Exp Neurol*, **166**: 115-126, 2000.
 2. Miyazaki, T., Katagiri, H., Kanegae, Y., Takayanagi, H., Sawada, Y., Yamamoto, A., Pando, M.P., Asano, T., Verma, I.M., Oda, H., Nakamura, K., Tanaka, S. :Reciprocal role of ERK and NF-kappaB pathways in survival and activation of osteoclasts, *J Cell Biol*, **148**: 333-42, 2000.
- 学会発表
1. Eighth Workshop on Cell Biology of Bone and Cartilage in Health and Disease (2000.4.1-4) タボス Reciprocal role of ERK and NF-kB pathways on survival and activation of osteoclasts.
 2. 第 44 回日本リウマチ学会総会 (2000.5.13-15) 横浜 バイポーラ型人工肩関節の展望

3. 動物への遺伝子導入とその応用の開発研究会 第 24 回定例会 (2000.6.7) 東京 破骨細胞機能発現の分子メカニズム
4. Advances in Tissue & Genetic Engineering for the Treatment of Arthritic Diseases (2000.9.11-12) ボストン Supression of arthritic bone destruction by adenovirus vector-mediated gene transfer6)
5. 第 15 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2000.9.28-29) 京都 シンポジウム「臨床応用のための運動器細胞の分化と機能の制御」破骨細胞・骨芽細胞の分化と骨粗
6. 鬆症

表1 : Haguenaer らのmeta-analysis に使用された研究の一覧

著者	文献	年	Sample size	年齢	治療	コントロール	期間(年)	Quality
Christiansen	[15]	1980	128(25/102)	50	NaF, 9 mg F	Ca 500 mg	2	4
			49(24/25)	50	NaF, 9 mg, F	Ca 500 mg + Vit D		
Gambaccian	[16]	1995	60(30/30)	52	MFP, 20 mg	Ca 500 mg	2	2
Grove	[17]	1981	28(14/14)	74	NaF, 9 mg F	Ca 500 mg+	0.25	2
Hansson	[18]	1987	50(25/25)	65	NaF, 4.5 mg	Ca 1000 mg	3	2
			50(25/25)	66	NaF, 13.6mg	Ca 1000 mg		
Kleerekoper	[19]	1991	84(46/38)	67	NaF, 34 mg	Ca 1500 mg	4	4
Meunier	[20]	1998	219(73/146)	66	NaF, 22.6 mg	Ca 1000 mg	2	2
			214(68/146)	66	MFP, 19.8 m	Ca 1000 mg+VitD		
			213(67/146)	66	MFP, 26.4 m	Ca 1000 mg+VitD		
Pak	[21]	1995	110(54/56)	68	SR NaF, 27.5	Ca 400 mg	4	2
Reginster	[22]	1998	164(84/80)	63	MFP, 20 mg	Ca 500 mg	4	5
Riggs	[23]	1982	165(61/104)	64	NaF, 27.5 mg	VitD	4	1
Riggs	[24]	1990	202(101/101)	68	NaF, 41.25 n	Ca 1500 mg	4	2
Sebert	[25]	1991	76(35/41)	60	MFP, 26.4 m	Ca 500 mg	2	2