

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) は天然に広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、下記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 骨折に対する影響、癌および骨関節悪性腫瘍の発生に対する影響、Down 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。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。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 においてほぼ同様な 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。「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。

F 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。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 (SD 0.01)、0.1ppm 溶液の回収率は 89.6% (SD 9.3%)、0.2ppm は 101.0% (SD 2.1%)、0.5ppm は 98.9% (SD 4.4%)、1ppm は 99.3% (SD 4.4%)、5ppm は 99.6% (SD 2.7%)、10ppm は 100.7% (SD 2.6%) 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

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 5MHClO₄, 60 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・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パタイトフッ化物添加 (0.1-1.0μgF) 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 0.0194μg (SD:0.0027μg, CV14%) であり、3-20 時間では 0.0121-0.0259μg と極微量となり、変動係数もそれほど小さくなく、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、米国学会の提唱になる「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グラント・ラップズ市において 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 についてのう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う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 骨折に対する影響、癌および 骨関節悪性腫瘍の発生に対する影響、Down 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 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,真木吉信,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

分担研究者

田中 栄 東京大学医学部
付病院整形外科助手

西牟田 守

渡邊 達夫

協力研究者

小林 清吾

荒川 浩久

中村 修一

筒井 昭仁

佐藤 勉

平田 幸夫

村上多恵子

佐久間汐子

戸田 真司

古賀 寛

中村 宗達

国立健康・栄養研究所
栄養所要量研究部室長
岡山大学大学院
医歯学総合研究科教授

日本大学松戸歯学部
衛生学教授

神奈川歯科大学
口腔衛生学教授

九州歯科大学
生理学助教授

福岡歯科大学
口腔保健学助教授

日本歯科大学
衛生学助教授

神奈川歯科大学
口腔衛生学助教授

愛知学院大学歯学
口腔衛生学講師

新潟大学歯学部医歯
学総合研究科講師

神奈川歯科大学
口腔衛生学助手

東京歯科大学
衛生学助手

静岡県健康福祉部
健康増進課室長