

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、齲蝕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應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

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

チしたものである。

全部で29の研究が inclusion criteria を満たした。これらの内訳は prospective cohort study 4, retrospective cohort study 6, ecological study 15, case-control study 1, case-control and ecological study 1であった。これらの研究の validity は平均で 3.4 と低く、evidence level も一つの研究を除いて C であった。一つの研究はコントロール群の fluoridation level が高いこと、フッ化物摂取とカルシウム摂取のバランスがとれていないこと、もう一つは抄録しか手に入らず、十分な情報が得られなかったことから解析から除外された。

大腿骨頸骨折については18研究、30解析がピックアップされた。一つが evidence level B だった以外はすべて level C であった。14解析では水道水フッ化物添加と大腿骨頸部骨折は positive association (フッ化物摂取によって骨折率減少。このうち5つが統計学的有意差あり)、13は negative association (同増加。4つが有意差あり)、3つは association なしという結果であった。3つの解析については男性では negative、女性では positive association、1解析では男性で positive 女性で negative association が見られた。

大腿骨頸部骨折以外の部位の骨折については12研究、30解析がピックアップされ、14解析において negative association (1つで有意差あり)、13で positive association (1つで有意差あり)、3つで no association であった。

骨の発達との関係については3つの研

究が条件を満たし、osteosclerosis についての研究では疾患改善傾向 (有意差なし)、大腿骨頭すべり症については女性で positive、男性で negative association の傾向がある (いずれの有意差なし) と報告している。

Meta-regression analysis を行ったところ water fluoridation と骨折との association はほぼ 1 (0.94-1.06) (すなわち association なし) であったが、研究間の heterogeneity が強く、解釈には注意を要する。これまでの報告から骨折頻度と association があると考えられる骨折部位、年齢、性別に water fluoridation level との association はなく、唯一有意な association があつたのは研究期間のみであった。骨折部位別にみても大腿骨頸部骨折、その他の骨折ともに water fluoridation との有意な association は認められなかった。

以上より骨折発生率と water fluoridation との間には有意な association があるという evidence は認められないと結論される。

癌発生、死亡との関係[17-27]

Water fluoridation と癌発生との関係については26の研究がピックアップされた。10の研究はフッ化物添加前後の研究 (before-after study)、11研究は ecological study、3研究は case-control study、2つは解析にふくまなかった。5研究は evidence level B、他は C であり、平均の validity score は8点中3.8点であった。これらのうち water fluoridation と癌発生との間に positive association

(癌発生減少)という結果が11(うち有意差あり1), negative association(癌発生増加)のものが9(うち有意差あり1), association なしが2であった。Associationと validity とは無関係であり、validity の高い2つの研究の結果は1つが positive association、1つが mixed association を示した。

結論としては water fluoridation と癌発生との間には positive, negative いずれかの association があるという evidence はない。

骨肉腫、および骨関節悪性腫瘍発生との関係[21, 28-35]

骨関節悪性腫瘍については4研究、8解析がピックアップされた。このうち positive association が3, negative association が4, no association が1であり、いずれも有意差はなかった。骨肉腫については7研究、12解析がピックアップされ、positive 7, negative 3, no 2 という結果であった。このうち有意差を認めたのは negative association を示した1研究であるが validity score は2.5と低かった。

これらの腫瘍発生と water fluoridation の間の association についても明らかな evidence は得られなかった。

Down 症発生との関係 (<http://www.biomedcentral.com>) [36-42] WhitingらはDown症と water fluoridation との association を検討した。25の specialist database および hand searching によって6つの研究がピック

アップされた。これらはいずれも ecological study であった。5研究は米国、1つは英国から発表されており、研究期間は2年から17年であった。Validity は1.8 - 3.5(平均2.3)と低く、全ての研究において prospective follow-up, blinding, baseline survey などを行っておらず、フッ素濃度の測定法の記載もなかった。

Water fluoridation と Down 症発生の association は同じ著者による2研究で Down 症発生増加(有意差あり)、他は association なしであった。しかしながら有意差のあった2研究では Down 症発生の最大の confounding factor である出生時の母親の年齢を考慮しておらず、その結果の解釈には慎重を要する。また全ての研究が20年以上前に行われたものであることも問題である。

結論としては water fluoridation と Down 症発生との関係があるという明らかな evidence は存在しない。

D. 考察および結論

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。今後さらなる研究が必要であると考えられる。

E. 文献

- 1) Cauley JA, Murphy PA, Riley TJ, Buhari AM Effects of fluoridated drinking water on bone mass and fractures: the study of osteoporotic

- fractures. *J Bone Miner Res*, 1995, 10:1076-1086.
- 2) Jacqmin-Gadda H, Fourrier A, Commenges D, Dartigues JF Risk factors for fractures in the elderly. *Epidemiology*, 1998, 9:417-423.
 - 3) Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Dartigues JF Fluorine concentration in drinking water and fractures in the elderly. *Jama*, 1995, 273:775-776.
 - 4) Sowers MF, Clark MK, Jannausch ML, Wallace RB A prospective study of bone mineral content and fracture in communities with differential fluoride exposure. *Am J Epidemiol*, 1991, 133:649-660.
 - 5) Kurttio P, Gustavsson N, Vartiainen T, Pekkanen J Exposure to natural fluoride in well water and hip fracture: a cohort analysis in Finland. *Am J Epidemiol*, 1999, 150:817-824.
 - 6) 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*, 2000, 355:265-269.
 - 7) Lehmann R, Wapniarz M, Hofmann B, Pieper B, Haubitz I, Allolio B Drinking water fluoridation: bone mineral density and hip fracture incidence. *Bone*, 1998, 22:273-278.
 - 8) Danielson C, Lyon JL, Egger M, Goodenough GK Hip fractures and fluoridation in Utah's elderly population. *Jama*, 1992, 268:746-748.
 - 9) Jacobsen SJ, Goldberg J, Cooper C, Lockwood SA The association between water fluoridation and hip fracture among white women and men aged 65 years and older. A national ecologic study. *Ann Epidemiol*, 1992, 2:617-626.
 - 10) Cooper C, Wickham C, Lacey RF, Barker DJ Water fluoride concentration and fracture of the proximal femur. *J Epidemiol Community Health*, 1990, 44:17-19.
 - 11) Suarez-Almazor ME, Flowerdew G, Saunders LD, Soskolne CL, Russell AS The fluoridation of drinking water and hip fracture hospitalization rates in two Canadian communities. *Am J Public Health*, 1993, 83:689-693.
 - 12) Madans J, Kleinman JC, Cornoni-Huntley J The relationship between hip fracture and water fluoridation: an analysis of national data. *Am J Public Health*, 1983, 73:296-298.
 - 13) Simonen O, Laitinen O Does fluoridation of drinking-water prevent bone fragility and osteoporosis? *Lancet*, 1985, 2:432-434.
 - 14) Korns RF Relationship of water fluoridation to bone density in two N.Y. towns. *Public Health*

- Rep, 1969, 84:815-825.
- 15) Karagas MR, Baron JA, Barrett JA, Jacobsen SJ Patterns of fracture among the United States elderly: geographic and fluoride effects. *Ann Epidemiol*, 1996, 6:209-216.
 - 16) Arnala I, Alhava EM, Kivivuori R, Kauranen P Hip fracture incidence not affected by fluoridation. Osteofluorosis studied in Finland. *Acta Orthop Scand*, 1986, 57:344-348.
 - 17) Li Y, Liang C, Slemenda C, Ji R, Sun S, Gao J, et al. Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. 1999. Unpublished report, submitted by author.
 - 18) Phipps KR, Community water fluoridation, bone mineral density and fractures. Unpublished report, submitted by author. 1999.
 - 19) Smith AH An examination of the relationship between fluoridation of water and cancer mortality in 20 large US cities. *N Z Med J*, 1980, 91:413-416.
 - 20) Chilvers C Cancer mortality and fluoridation of water supplies in 35 US cities. *Int J Epidemiol*, 1983, 12:397-404.
 - 21) Hoover RN, McKay FW, Fraumeni JF, Jr. Fluoridated drinking water and the occurrence of cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1976, 57:757-768.
 - 22) Chilvers C, Conway D Cancer mortality in England in relation to levels of naturally occurring fluoride in water supplies. *J Epidemiol Community Health*, 1985, 39:44-47.
 - 23) Goodall CM, Foster FH, Fraser J Fluoridation and cancer mortality in New Zealand. *N Z Med J*, 1980, 92:164-167.
 - 24) Richards GA, Ford JM Cancer mortality in selected New South Wales localities with fluoridated and non-fluoridated water supplies. *Med J Aust*, 1979, 2:521-523.
 - 25) Lynch C. Fluoride in drinking water and state of Iowa cancer incidence. PhD Thesis: The University of Iowa; 1985.
 - 26) Raman S, Becking G, Grimard M, Hickman J, McCullough R, Tate R. Fluoridation and cancer: an analysis of Canadian drinking water fluoridation and cancer mortality data. Ottawa, Canada: Environmental Health Directorate, Health Protection Branch: Authority of the Minister of National Health and Welfare; 1977.
 - 27) Schlesinger E. Newburgh-Kingston caries-fluoride study. *J Am Dent Assoc*. 1956;52:290-325.
 - 28) Kinlen L. Cancer incidence in

- relation to fluoride level in water supplies. *Br Dent J* 1975;138:221-4.
- 29) Hoover R, Devesa S, Cantor K, Fraumeni J. Review of Fluorides Benefits and Risks, Appendix F:Department of Health and Human Services, USA; 1991 February 1991
- 30) Mahoney MC, Nasca PC, Burnett WS, Melius JM. Bone Cancer Incidence Rates in New York State:Time Trends and Fluoridated Drinking Water. *Am J Pub Health* 1991;81(4):475-479.
- 31) Moss M, Kanarek M, Anderson H, Hanrahan L, Remington P. Osteosarcoma, seasonality, and environmental factors in Wisconsin, 1979-1989. *Arch Environ Health* 1995;50(235-41).
- 32) Gelberg K, Fitzgerald E, Hwang S, Dubrow R. Fluoride exposure and childhood osteosarcoma: a case-control study. *Am J Pub Health* 1995;85(1678-1683).
- 33) Hrudey SE, Soskolne CL, Berkel J, Fincham S. Drinking water fluoridation and osteosarcoma. *Can J Public Health* 1990;81(6):415-416.
- 34) McGuire S, Venable E, McGuire M, JA B, CW D. Is there a link between fluoridated water and osteosarcoma? *IJ Am Dent* 1991;122:38-45.
- 35) Cohn P. An epidemiological report on drinking water. Trenton: New Jersey Department of Health, Environmental Health Service, Trenton; 1992 November 8.
- 36) Cook-Mozaffari P, Bulusu L, Doll R. Fluoridation of water supplies and cancer mortality. I: A search for an effect in the UK on risk of death from cancer. *J Epidemiol Community Health*, 1981, 35:227-232.
- 37) Erickson JD, Oakley GP, Jr., Flynt JW, Jr., Hay S. Water fluoridation and congenital malformations: no association. *J Am Dent Assoc*, 1976, 93:981-984.
- 38) Erickson JD. Down syndrome, water fluoridation, and maternal age. *Teratology*, 1980, 21:177-180.
- 39) Needleman HL, Pueschel SM, Rothman KJ. Fluoridation and the occurrence of Down's syndrome. *N Engl J Med*, 1974, 291:821-823
- 40) Rapaport I:Contribution a l'etude du mongolisme,role ogenique du fluor *Bull Acad Nat Med,Par* 1957,140 :529-531
- 41) Rapaport I:Oligophrenic mongolienne et caries dentaires *Stomatol Chir Maxillofac* 1963,46 :207-218
- 42) Berry W:A study of the incidence of mongolism in relation to the fluoride content of water *Am*

J Ment Defic 1958,62(4):634-636

F . 研究発表

論文発表

- 1) Kobayashi N, Kadono Y, Naito A, Matsumoto K, Yamamoto T, Tanaka S, and Inoue J-I. Segregation of TRAF6-mediated signaling pathways clarifies its role in osteoclastogenesis. EMBO J, 20:1271-1280, 2001
- 2) Tanaka S, Nakamura K, and Oda H. The osteoclast: a potential therapeutic target of bone and joint destruction in rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology 11:177-183, 2001.
- 3) Yamamoto A, Miyazaki T, Kadono Y, Takayanagi H, Miura T, Wakabayashi K, Nishina H, Katada T, Oda H, Nakamura K, and Tanaka S. Requirement of Both NF- B and JNK Pathways for Osteoclastogenesis Induced by Receptor Activator of NF- B Ligand (RANKL). J. Bone Miner. Res. 2001 in press.

学会発表

- 1) 第 5 回 骨カルシウム懇話会 (2001.3.16-17) 大阪 TRAF6 を介した破骨細胞分化シグナル
- 2) 第 4 回分子リウマチつくばセミナー (2001.3.9) つくば 整形外科疾患に対する分子生物学的アプローチ
- 3) 産業医科大学セミナー (2001.5.23) 小倉 破骨細胞をターゲットにした

骨代謝疾患治療

- 4) 第 7 4 回日本整形外科学術集会 (2001.4.19-22) 千葉 (幕張) 破骨細胞を標的とした骨関節疾患遺伝子治療の試み J. Jpn. Orthop. Assoc. 75:S137, 2001
- 5) 新潟骨・関節フォーラム (2001.7.4) 新潟整形外科疾患に対する分子生物学的アプローチ
- 6) 第 6 回 病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会 (2001.8.3-4) 宮崎 破骨細胞の分化・活性化の分子メカニズム
- 7) 第 1 8 回東京都リウマチ膠原病懇話会 (2001.9.22) 東京 破骨細胞をターゲットにした骨代謝疾患治療
- 8) 第 2 回 運動器科学研究会 (2001.10.7-8) 高知 パネルディスカッション「運動器科学の将来展望」
- 9) 第 1 2 回 骨研究フォーラム (2001.11.9) 岡山 破骨細胞をターゲットにした骨代謝疾患の治療
- 10) 第 1 回長崎歯周病フォーラム (2001.12.2) 長崎 ワークショップ 歯周組織の新しい再生治療を求めて 骨の破壊と骨組織における遺伝子治療の可能性
- 11) 第 2 4 回 日本分子生物学会年会 (2001.12.9-12) 横浜 ワークショップ ポストゲノム時代のリウマチ研究と運動器科学 破骨細胞をターゲットにした骨関節破壊治療
- 12) 第 1 3 回 中之島リウマチセミナー (2001.12.15-16) 大阪 Osteoprotegerin