

硬組織（歯・骨）とフッ素

宇田川信之* 中村美どり*
中村 浩志**

【要旨】 フッ素（F）は天然元素の一つであり，われわれの生活環境や飲食物に広く存在する．フッ素元素が陰イオンの状態にあるフッ素イオンが含まれる無機化合物をフッ化物という．フッ化物は，骨粗鬆症治療薬として古くから使用されてきた．また，う蝕予防のためのフッ化物の臨床応用については，大きな効果があることが証明されている．一方，フッ化物の過剰摂取の影響としては，誤飲などによる大量摂取による急性中毒，飲料水に含まれる過剰なフッ化物の慢性的な摂取による骨フッ素症（骨硬化症）および歯のフッ素症（斑状歯）が知られている．骨フッ素症における脊柱靭帯骨化，歯のフッ素症における歯面の白濁および着色といった病態はきわめてまれな特殊なものである．現在，本邦におけるフッ化物によるう蝕予防の推進は未だ不十分であり，今後ますます推進していく必要がある．

〈Key point〉

はじめに

フッ素元素 約 90 種の天然元素中，フッ素元素（F）の地殻全体における含有率は 17 番目であり，大気や海水にも存在する．われわれが日常摂取している飲食物には必ずフッ化物が含まれている^{1),2)}．とくに，茶葉にはかなりのフッ化物が含まれている．また，日本の水道水のフッ化物イオン濃度は約 0.1ppm であり，フッ化物添加（水道水フロリデーション）は行われていない．WHO（世界保健機関）は，1974 年に「ヒトの栄養所要量の手引書」の中で，フッ素を必須元素として規定している．フッ化物の必要量は 1 日あたり 1 mg とされており，実はビタミン D の 50 倍である．フッ化物の過剰摂取によって惹起される病態としては，急性中毒と慢性中毒があるが，慢性中毒として歯のフッ素症（斑状歯）

Key words : フッ素，フッ化物，骨粗鬆症，う蝕予防，斑状歯

* 松本歯科大学口腔生化学講座 ** 同 小児歯科学講座（〒399-0781 長野県塩尻市広丘郷原 1780）

の発生がクローズアップされてしまったため、フッ化物応用による有益なう蝕予防効果について誤解が存在することも事実である。本稿では、フッ素と疾患との関連性、フッ化物の歯および骨に対する作用とそのメカニズム、フッ化物のう蝕予防における有用性について考察したい。

I. 過剰フッ化物による急性毒性と慢性毒性（骨フッ素症）

急性中毒

フッ化物の過剰摂取による急性中毒症状は、嘔吐、腹痛、痙攣、筋肉の脱力感などである。このような症状は、吸収されたフッ化物が血清カルシウムイオンを吸着して低カルシウム血症を惹起するためと考えられている。急性中毒発現量は、フッ化ナトリウム (NaF) 250 mg であり、1日摂取量の250倍である。これは、1 ppm のフッ化物を含む飲料水（フッ化物添加された欧米の水道水レベル）250 リットルとなるが、後述する小児におけるう蝕予防のためのフッ化物洗口剤などの誤飲には気をつけなければならない。致死量としては、5,000 mg (5 g) 以上とされている³⁾。

慢性毒性
骨フッ素症
(骨硬化症)
歯のフッ素症
(斑状歯)

一方、フッ化物による慢性毒性としては、骨フッ素症（骨硬化症）と歯のフッ素症（斑状歯）がある。フッ化物は体内に吸収されると速やかに効率よく硬組織に取りこまれる。骨フッ素症は、インドなどの熱帯地方や中国などの乾燥地方といった飲料水が不足する地域で、フッ化物イオン濃度が高い飲料水を長期にわたり摂取することにより発症する。骨硬化症として骨量が増加する潜在性のものが、いずれ、骨盤や脊柱靭帯の骨化などに進展し、運動障害をきたす。このような病態は、10 ppm といった著しく高いフッ化物イオン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いる。したがって、温暖な地方における通常の水道水摂取において、骨フッ素症が起こる可能性はきわめて低い³⁾。

II. 歯のフッ素症（斑状歯）の発生

エナメル質形成不全歯
斑状歯 (mottled teeth)

斑状歯は地域性に発生するものである。1900年代初頭、米国ロッキー山脈の麓コロラドで開業した歯科医師 McKay と Black によって、近辺住人に共通して着色歯が認められることから、地方性エナメル質形成不全歯として斑状歯 (mottled teeth) あるいはコロラド褐色斑として報告された。彼らは、斑状歯は、歯の形成期である幼少時に限り発生すること、う蝕抵抗性を有することを見出した。さらに、斑状歯が発生する場所の飲料水のフッ化物イオン濃度を測定したところ、著しい高濃度 (13 ppm) (日本の水道水は0.1 ppm) であることが明らかとなった。このことから、飲料水中の高濃度フッ化物が斑状歯の原因であることが判明し、歯のフッ素症 (dental fluorosis) と命名された^{1), 2)}。

歯のフッ素症
(dental fluorosis)

兵庫県宝塚市における斑状歯の多発発生が、わが国における斑状歯の最初の報告（1930年）である^{4),5)}。1971年になり、当該地域住民において小児の斑状歯が問題化され、井戸水を水源とする上水道中のフッ素イオン濃度が高いことが明らかとなった。現在、以下に記載するようなDean（1934）の歯のフッ素症の5段階の分類法が国際的に用いられている⁶⁾。疑問型（questionable）：正常なエナメル質より若干白斑様のものがみられる。ごく軽度（very mild）：白濁部が歯面の25%以下、着色はみられない。軽度（mild）：白濁部が少なくとも歯面の50%前後を占める。着色がみられることがある。中等度（moderate）：白濁部が歯面のほとんどに及ぶ。小さな凹陷部（pitting）がみられることもある。着色がみられることがある。重度（severe）：不連続あるいは合流した凹陷部が形成。エナメル質形成不全が著明。

一方、1953年に厚生省（現 厚生労働省）が策定した斑状歯の分類は4段階である。歯面の白濁が部分的に認められる軽度（M₁）から歯面の着色や凹陷部形成が認められる重度（M₃）まで分類されている。

Ⅲ. 骨粗鬆症治療薬としてのフッ化物の効果

骨密度増加作用

フッ化物による骨密度増加作用については以前から認識されており、安価性などの利点から世界的に骨粗鬆症治療薬として用いられてきた³⁾。フッ化物イオンは、破骨細胞性の骨吸収を抑制することにより骨密度を増加させると考えられている。Riggsら⁷⁾およびHaugenauerら⁸⁾は、閉経後骨粗鬆症治療薬としてのフッ化物の効果を検討する大規模トライアルの結果を報告している。その結果によると、フッ化物投与は、腰椎や大腿骨頸部の骨密度を増加させ、椎体骨折は低下させる傾向にあるが、椎体以外の骨折はむしろ増加させる傾向があるとした。以上の臨床研究結果から、フッ化物の骨粗鬆症治療薬としての評価は今後の課題であると考えられる。

骨粗鬆症治療薬

フッ化物添加水道水

フッ化物添加水道水の骨折予防に対する効果については、田中 栄（東京大学医学部整形外科、現 教授）が文献的考察を行っている³⁾。米国および英国でそれぞれ独自に行われた大規模臨床研究^{9),10)}によると、水道水添加のフッ化物により骨折が予防できるといったポジティブな効果はエビデンスに乏しいというものであった。

Ⅳ. う蝕予防のためのフッ素の作用メカニズム

ヒドロキシアパタイト [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]
フルオロアパタイト [Ca₁₀(PO₄)₆F₂]

骨や歯を構成する硬組織の結晶構造はヒドロキシアパタイト [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂] である。このヒドロキシアパタイトを構成する水酸基は、フッ素イオンに置換され、フルオロアパタイト [Ca₁₀(PO₄)₆F₂] となる。フルオロアパ

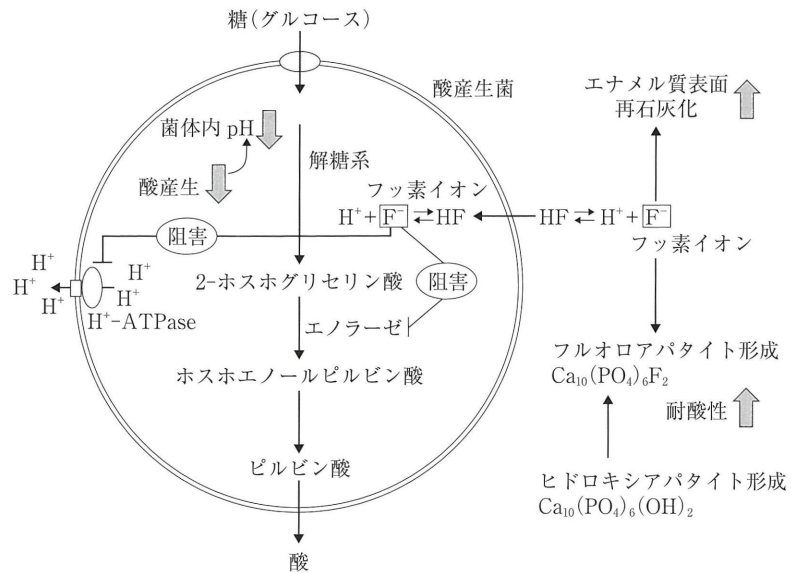


図1 う蝕予防のためのフッ素の作用メカニズム

耐酸性
再石灰化

イトは酸に対して抵抗性が高く、歯の表面を覆うエナメル質は耐酸性を増すことになる¹¹⁾。また、フッ化物はエナメル質表面の再石灰化を促進することで、初期エナメル質う蝕病巣の自然治癒に大きく寄与する¹¹⁾ (図1)。

う蝕予防

さらに、フッ素はプラーク（歯垢）中の細菌の糖代謝を阻害し、プラーク中の酸産生をブロックすることにより、う蝕予防効果を有する (図1)。すなわち、フッ素イオン (F⁻) はフッ化水素 (HF) として細菌の菌体内に入る。HF は菌体内で再びフッ素イオンとなり、解糖系酵素であるエノラーゼを阻害して糖代謝全体を抑制する。また、HF が菌体内でフッ素イオンとなる際には水素イオン (H⁺) が生じ、細菌中の pH が低下する。さらに、フッ素イオンは、菌体内から水素イオン（プロトン）を排出する H⁺-ATPase（プロトンポンプ）を阻害することにより、菌体内 pH の低下を助長する (図1)。以上のフッ素イオンの作用により、う蝕原因細菌における酸産生能および耐酸性能を低下させ、酸産生菌の病原性が減弱し、結果的にう蝕の予防効果を発揮できると考えられる¹¹⁾。

う蝕原因細菌

V. フッ化物の局所応用によるう蝕予防

1. フッ化物歯面塗布

フッ化物歯面塗布

フッ化物歯面塗布は、萌出後の歯のエナメル質表面に比較的高濃度のフッ化物 (9,000 ppm) を、歯科医師および歯科衛生士により直接塗布することにより、



図2 フッ化物歯面塗布剤（左）、フッ化物を含む洗口液（中）および歯磨剤（右）

う蝕抵抗性を与えるものである。小児の歯の萌出時期に併せてすべての歯にフッ化物歯面塗布を行うことが効果的である。2011年の歯科疾患実態調査結果によると、1歳から15歳未満においてフッ化物塗布を受けた者の割合は63.5%と増加している。

NaF（フッ化ナトリウム）

フッ化物歯面塗布剤には、2% NaF（フッ化ナトリウム）溶液が主として用いられている（図2）。臨床疫学調査によるとう蝕抑制効果は、おおむね20～30%とされているが、幼児の早期から頻回に行った場合では30～70%のう蝕抑制率が報告されている¹²⁾。

2. フッ化物洗口

フッ化物洗口は、毎日あるいは週1回の頻度で洗口し、萌出後の歯の表面にフッ化物イオンを作用させようとするものである。洗口は本人が主体的に行うセルフケアであり、家庭でも学校においても集団的に実施することも可能である。しかし、この方法の適応は洗口が自力のできる4歳以上となるので、乳歯に対するう蝕予防方法としては不十分である。

方法としては、5～10 mlの洗口液を口に含み、すべての歯面にいきわたるように1分間「ブクブク」と洗口し、液を吐き出す方法である。洗口後30分間は飲食やうがいを控える。洗口液は、週1回法の0.2% NaFまたは毎日法の0.05% NaFを使用する（図2）。う蝕抑制効果は、わが国の報告では、29～79%とされている^{12)～14)}。しかし、十分なう蝕予防効果を得るためには、数年から10年以上の継続実施が必要である。また、学校などの施設単位集団フッ化物洗口実施状況（2012年）を見てみると、愛知県の782施設に対して東京都は12施

集団フッ化物洗口

設といった地域の偏りが認められる⁴⁾。

3. フッ化物配合歯磨剤

フッ化物配合歯磨剤

フッ化物配合歯磨剤は家庭や職場でのセルフケアによるう蝕予防手段として、欧米の先進諸国では1970年代から急速に普及し、小児う蝕の劇的な減少をもたらしたことが高く評価されている。わが国においても、小児においては80%以上の者がフッ化物配合歯磨剤を使用している。歯磨剤のフッ化物は、NaFまたはMFP（モノフルオロリン酸ナトリウム）を0.1%（1,000 ppm）以下で配合することに医薬品医療機器等法により定められている（図2）。う蝕抑制効果は、10カ国にわたる臨床研究から23～32%と報告されている^{1),15)}。

VI. フッ化物の全身応用によるう蝕予防（水道水フッ化デシオン）

水道水フッ化デシオン
DMFT指数（う蝕罹患指数）

米国のDeanは、大規模疫学調査（1940年代）の結果をもとに、飲料水中のフッ素イオン濃度によるDMFT指数（う蝕罹患指数）と歯のフッ素症指数との関係を解析した^{16),17)}。その結果、飲料水中のフッ化物イオン濃度は歯のフッ素症の罹患状況との間に正の相関が認められ、一方、飲料水中のフッ化物イオン濃度とう蝕罹患状況（DMFT指数）の間には負の相関があることが確認された。以上をまとめると、飲料水中のフッ化物イオン濃度において、最大のう蝕抑制をもたらす、かつ歯のフッ素症を引き起こさない最大の安全な濃度が1 ppmであることが明らかとされた。このことから、1 ppmのフッ化物を水道水に添加してう蝕を予防しようとする試みが米国各地およびカナダにて行われた。フッ化物の水道水添加15年後の調査によると、対照と比較して50～70%も低いDMFT指数を示し、フッ化物添加飲料水のう蝕予防効果が実証された。現在まで報告された水道水フッ化デシオンう蝕予防率は、永久歯で50～60%、乳歯で40～50%とされている¹⁾。

フッ化物添加飲料水のう蝕予防効果

WHOは水道水フッ化デシオンを推奨しており、世界で27カ国3億7千万人以上の人々が水道水フッ化デシオンの恩恵を受けている¹⁸⁾。一方、わが国ではフッ化物による毒性についての誤解から、水道水フッ化デシオンは米国基地内ではしか実施されていないのが現状である。2000年、厚生労働省は水道水フッ化デシオンについての技術支援を地方自治体に対して行うことを表明した。しかし、2011年には、「集団フッ素洗口・塗布の中止を求める意見書」が日本弁護士連合会から提出され、フッ化物をめぐる論争は継続している。この論争の真実を理解するためには、眞木吉信（東京歯科大学衛生学教授）らの成書¹⁹⁾を参照されたい。以上のように、本邦におけるフッ化物によるう蝕予防の推進は未だ不十分であり、今後ますます推進していく必要があるだろう。

おわりに

「骨ミネラル代謝と疾患」という特集において、フッ素についての骨代謝および歯科保健における重要性や毒性についてまとめた。フッ素は必須ミネラル16種類には含まれていない。なぜなら、フッ素は飲料水をはじめさまざまな食品に含まれているので、欠乏症を起こさないからである。しかし、フッ素は必須栄養素（46種類）に含まれている重要なミネラルの一つである。読者の方々におかれては、フッ化物中毒として知られている骨フッ素症と歯のフッ素症（斑状歯）の発生は、きわめて特殊な状況に起因すること、フッ化物のう蝕予防への応用の重要性を理解していただけたら幸いである。

必須栄養素

文 献

- 1) 小林清吾：フッ化物の応用。米満正美，小林清吾，宮崎秀夫，他編：新予防歯科学。医歯薬出版，東京，2013，p.87-112
- 2) フッ化物によるう蝕予防。眞木吉信，松井恭平編：歯・口腔の健康と予防に関わる人間と社会の仕組み1 保健生態学。医歯薬出版，東京，2016，p.155-181
- 3) 田中 栄：フッ化物応用の医学的評価（フッ化物と骨粗鬆症）。厚生科学研究費補助金分担研究報告書 H12 年度フッ化物応用の総合的研究。2000，p.15-23
- 4) 正木 正，富取卯太治，須永徳哉：兵庫県下における地方病性歯牙硬組織疾患異常の調査の概要。歯科学報 36：82-87，1930
- 5) 近藤 武：斑状歯調査の概要。近藤 武編：地域性歯牙フッ素症。口腔保健協会，東京，1997，p.37-61
- 6) Dean HT：Classification of mottled enamel diagnosis. J Am Dent Assoc 21：1421-1426，1934
- 7) Riggs BL，Hodgson SF，O'Fallon WM，et al：Effects of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 322：802-809，1990
- 8) Haguenaer D，Welch V，Shea B，et al：Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures：a meta-analysis. Osteoporos Int 11：727-738，2000
- 9) Phipps KR，Orwall ES，Mason JD，et al：Community water fluoridation，bone mineral density，and fractures：prospective study of effects in older women. BMJ 321：860-864，2000
- 10) Hillier S，Cooper C，Kellingray S，et al：Fluoride in drinking water and risk of hip fracture in the UK：a case-control study. Lancet 355：265-269，2000
- 11) 高橋信博：第9章 齲蝕の生化学。早川太郎，須田立雄，木崎治俊監：口腔生化学。医歯薬出版，東京，2016，p.229-252
- 12) 日本口腔衛生学会フッ化物応用研究委員会編：フッ化物応用と健康。口腔保健協会，東京，1998
- 13) 藤垣典彦，他：愛知県〇小学校におけるフッ化物洗口8年間う蝕抑制効果とその費用便益。口衛会誌 47：566-567，1997
- 14) Ohara S，Kawaguchi Y，Shinada K，et al：Evaluation of school-based dental health activities including fluoride mouth-rinsing in Hiraizumi，Japan. J Med Dent Sci 47：133-141，2000
- 15) Fejerskov O，Ekstrand J，Burt B：Fluoride in Dentistry (2nd ed). Munksgard，Copenhagen，1996，p.329
- 16) Dean HT，Jay P，Arnold FA，Elvove E：Domestic water and dental caries II. A study of 2,832 white children，aged 12-14 years，of 8 suburban Chicago communities，including Lactobacillus Acidophilus studies 1,761 children. Publ Hlth Rep 56：761-792，1941
- 17) Dean HT，Arnold FA，Elvove E：Domestic water and dental caries V. Additional studies of the re-

lationship of fluoride domestic waters to dental caries experience in 4,425 white children, aged 12 to 14 years, of 13 cities in 4 states. *Publ Hlth Rep* 57 : 1155-1179, 1942

- 18) NPO 法人日本むし歯予防フッ素推進会議/NPO 法人ウォーターフロリデーションファンド 編：フッ化物利用をすすめるために～最近の世界と日本の動き。プレス、東京、2015、p.1-32
- 19) 眞木吉信 編：フッ化物をめぐる誤解を解くための12章。医歯薬出版、東京、2014、p.1-70

Summary

Hard tissue (tooth and bone) and fluorine

Nobuyuki Udagawa*, Midori Nakamura*,
Hiroshi Nakamura**

Fluorine (F) is a natural element, widely present in our environment, including food and drink. Inorganic compounds containing fluoride ions, with elemental fluorine being an anion, are called fluorides. Fluorides have tradi-

tionally been used to treat osteoporosis. In addition, they are clinically applied for the prevention of dental caries, with significant effects. Acute intoxication due to accidental ingestion of a large amount of fluoride, bone fluorosis (osteosclerosis) due to chronic ingestion of excess fluoride in drinking water, and dental fluorosis (mottled teeth) are known to be adverse effects associated with excess fluoride intake. However, pathological conditions, such as spinal ligament ossification in bone fluorosis and white turbidity, as well as coloring of the tooth surface in dental fluorosis, are rare events. Currently, the prevention of dental caries with fluoride remains insufficient in Japan, therefore, it should be promoted in the future.

Key words : fluorine, fluoride, osteoporosis, prevention of dental caries, mottled teeth

*Department of Oral Biochemistry, **Department of Pediatric Dentistry, Matsumoto Dental University

★ 簡明な記述とフローチャートで透析現場の日常臨床をサポート

2014年6月刊

血液透析施行時のトラブル・マニュアル

症状別・トラブル別にみた対応策

[改訂第3版]

A5判 約470頁 定価(本体4,200円+税)

企画：臨牀透析編集委員会

編集：大平 整爾／伊丹 儀友



日本メディカルセンター

ホームページアドレス：<http://www.nmckk.jp>

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64 ☎ 03(3291)3901 FAX03(3291)3904