

虫歯予防フッ素はフッ化水素 – 2

— 第 34 回国際フッ素学会（中国貴陽医科大学）での発表 —

成田 憲一

虫歯予防用フッ化ナトリウムで発生する
フッ化水素による人体への害作用

現象論(フッ素症などの全身疾患)
実態論(組織中にフッ素の蓄積)
本質論(タンパク、酵素、染色体などHFの害作用)

有害編

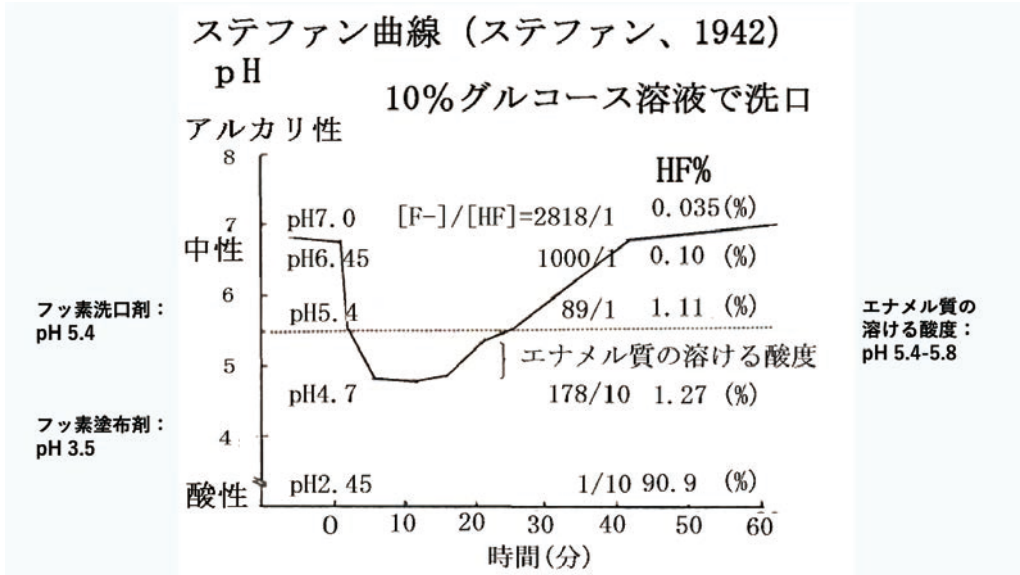
名古屋会議2018.9/29,30

秋庭賢司* 成田憲一*

* 日本フッ素研究会
キーワード: フッ化ナトリウム(NaF)
分子型フッ化水素(HF)フッ素の害作用, フッ素の吸収速度
発表予定: 10/18. 2018; 国際フッ素学会中国貴陽医科大学

背景

- 第32回、33回ISFRでは虫歯予防フッ化物製品を使用後の体内フッ素摂取量から推定した血中濃度と歯フッ素症の出現率を指標にしてがんの推定発症倍率を報告した。
- 従来考えでは、フッ化物は殆どフッ素イオンとして口腔、食道で吸収され胃まで届くのは僅かである。従ってHFの発生は希である、とされてきた。
- 現在受け入れられている理論は、飲み込まれたNaFは胃内部でHClと反応してHFを形成し、瞬時に受動拡散をして全身を巡る。
- フッ素イオンと胃内で発生したHFの胃壁吸収速度を計算した結果、フッ素イオンは殆ど吸収されず、HFは全身を巡る。
- HFは脳関門を通過し発育期中の脳に影響する可能性がある。



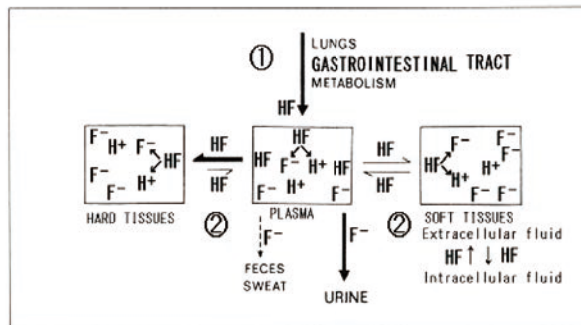
フッ化物の種類とその毒性

- 第一群:** フッ化水素 (HF)、四フッ化珪素など、常温でガス状。刺激性、腐食性が非常に強い。
- 第二群:** フッ化水素酸、フッ化珪素酸 (H_2SiF_6) および酸性のフッ化物 (KHF_2 、 $NaHF_2$) の溶液。毒性が非常に強い。化学火傷を起こし、血液に移行すれば、時に致命的。
- 第三群:** 水溶性のフッ化物および珪フッ化物 (NaF 、 KF 、 Na_2SiF_6) で、毒性は比較的強い。代表的なものが NaF で、殺虫剤、消毒剤、漂白剤などの家庭用品に用いられ、誤嚥や自殺で、重篤な急性中毒を来す。
- 第四群:** ほとんど不溶性で毒性は低い。蛍石 (CaF_2) や氷晶石 (Na_3AlF_6) とその類似化合物。
- (前大阪医大公衆衛生河野公一教授の分類1994, 出典: Roholm, K 1937)

フッ素の一般的代謝: ①フッ化水素は多数の細胞壁や上皮を透過してゆく主要な成分形態であることが示されてきた (Barbakow, 1983; Whitford and Pashley, 1984).

②イオン化したフッ素は実際そのような透過ができないことが示されているが、膜透過性係数が 10^6 (100万倍) 以上も小さく (Gutknecht and Walter, 1981) イオン電荷と大きな水合半径があるからである (Whitford and Williams, 1986).

①② AD-Hoc Report.p3,1991 PHS,USA.



The Metabolism and Toxicity of Fluoride:p2. G.M.Whitford, karger,1989: Modified by K.Narita

Fig 1. The general metabolism of fluoride. ECT = Extracellular fluid; ICF = intracellular fluid; GI = gastrointestinal.

少量のフッ素内服後の典型的な血漿中フッ素濃度曲線:③ フッ素の吸収は急速かつ広汎で摂取後30-60分で血漿中のフッ素が最高濃度となり、その吸収は投与の形態と方法にもよるが90-100%の範囲にある。
 ④ 血漿中のフッ素イオンは血液中の総フッ素量（フッ素イオンと共有結合型フッ素がある）の10%にすぎない。
 Takashi Ando et al, Bulletin of Shiga University of Medical Science (General Education) 2 : 9-17(1991)

⑤ 尿からの排泄が主である。
 ⑤ フッ素は骨と高い親和性があり、可逆性の沈着する。(Armstrong et al., 1970; Whitford, 1990). AD-Hoc Report.p5,1991 PHS,USA.

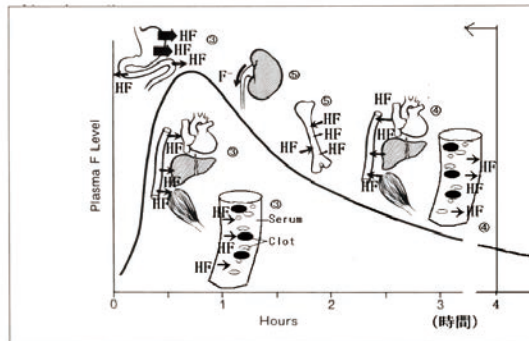


Fig. 2. A typical plasma fluoride concentration curve after the ingestion of a small amount of the ion. The major determinants responsible for the shape of the curve are shown.

摂取後、血漿中のフッ素イオンの効果がでるまでに4時間はかかる。

The Metabolism and Toxicity of Fluoride:p3. G.M.Whitford, karger,1989: Modified by K.Narita

溶液 生体膜組成 透過係数

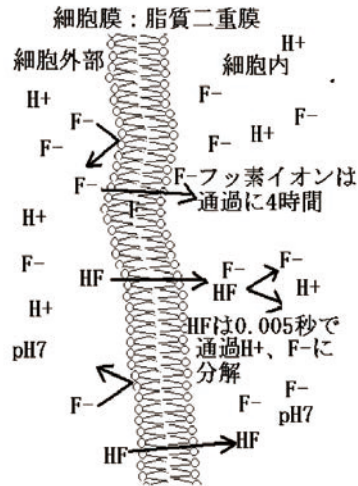
HYDROFLUORIDE AND NITRIDACID TRANSPORT THROUGH LIPID BILAYER MEMBRANS JOHN GUTKNECHT and ANNA WALTER ; フッ化水素と硝酸の脂質二重膜透過 1981

Solute	Membrane composition	Permeability coefficient (cm · s ⁻¹)
HNO ₃	Lecithin + cholesterol	(4.4 ± 0.8) · 10 ⁻⁴ (5)
HNO ₃	Lecithin	(9.2 ± 1.5) · 10 ⁻⁴ (7)
HF	Lecithin + cholesterol	(1.4 ± 0.3) · 10 ⁻⁴ (5)
HF	Lecithin	(3.1 ± 1.4) · 10 ⁻⁴ (7)
NO ₃ ⁻	Lecithin + cholesterol	(1.3 ± 0.6) · 10 ⁻¹⁰ (2)
F ⁻	Lecithin + cholesterol	(4.9 ± 2.3) · 10 ⁻¹¹ (2)
H ⁺	Lecithin + cholesterol	(1.7 ± 0.8) · 10 ⁻⁹ (2)

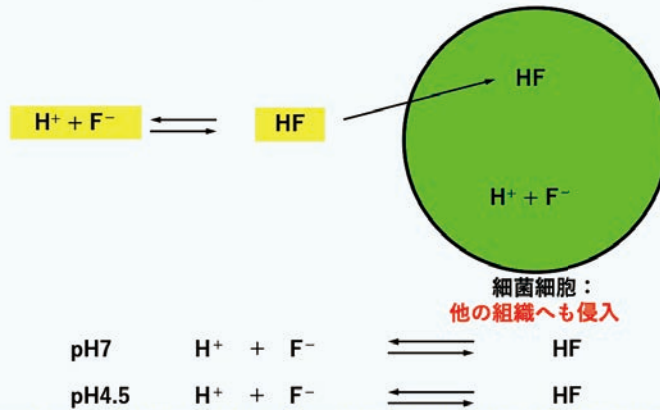
フッ化水素とフッ素イオンの二重膜透過時間

- 生体膜の厚さは7ナノメートル=7x1/10⁹m
- **フッ化水素**の透過時間は
 $7 \times 1 / 10^9 \times 10^6 / 1.4 = 5 \times 1 / 10^4 \text{秒} = \mathbf{0.005 \text{秒}}$
- **フッ素イオン**の透過時間は
 $7 \times 1 / 10^9 \times 10^{13} / 4.9 = 1.4 \times 10^4 \text{秒} = 14000 \text{秒} = 230 \text{分} \div \mathbf{4 \text{時間}}$
- フッ化水素の透過速度はフッ素イオンの**290万倍**で
1秒間に1000/5=**200個**透過する
- 参照 K.Narita, Fluoride, 50(4)475-477,2017.

細胞膜：脂質二重膜



なぜフッ素は細胞内に侵入できるのか？

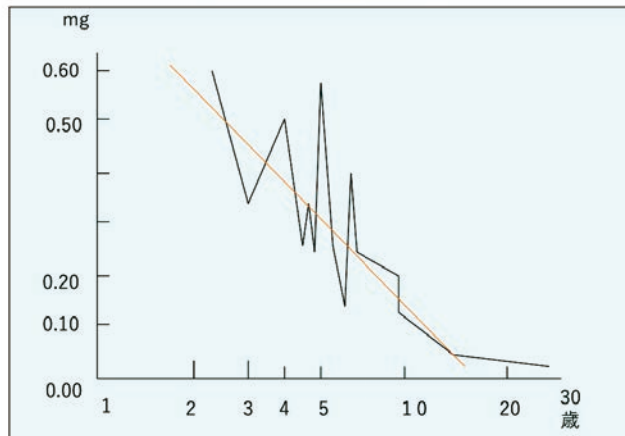


フッ素イオンは細胞に侵入できないが、細菌が産生する酸(H)と結合してHF(フッ化水素)ができると、拡散して細胞内へ容易に侵入できる。

出典：Featherstone, Young and Wolff, 2007: Modified by K. Akiwiwa

フッ素入り歯磨き剤の飲み込み量と年齢の関係

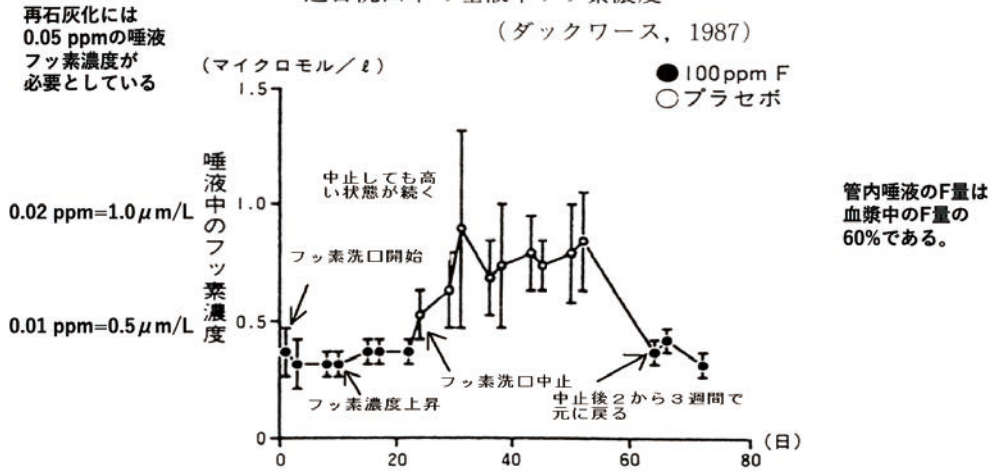
(1000ppmを1gr使用：フッ素は1mg:1500ppmは1.5倍となる)
(ライバ、1991より高橋)



フッ素洗口後の唾液のフッ素濃度

連日洗口中の唾液中フッ素濃度

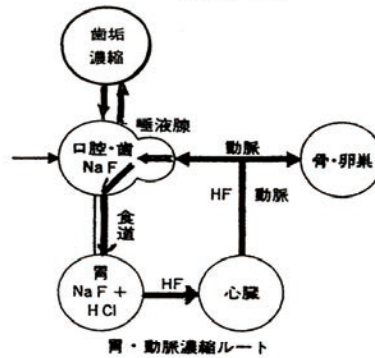
(ダックワース, 1987)



唾液、胃、動脈濃縮ルート

フッ化ナトリウム (NaF) → フッ化水素酸 (HF) による胃・動脈濃縮ルート (高橋, 1996)

成人：1日唾液
分泌量は1.5L

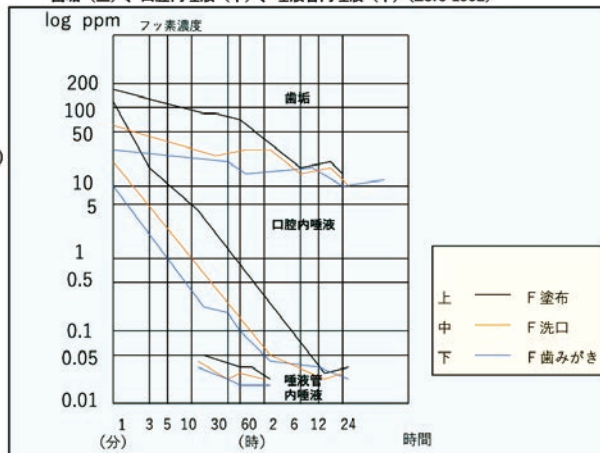


口腔内フッ素使用後のフッ素残有状況

歯垢 (上)、口腔内唾液 (中)、唾液管内唾液 (下) (Zero 1992)

試験管内で200 ppm
までのFを加えて
酸生成菌を培養し
F濃度の上昇と共に
pH値がアルカリ側
に傾き酸生成をしに
くくなる (酵素抑制)
マークイス (1990)

再石灰化には
0.05 ppmが
必要としている



管内唾液のF量は
血漿中のF量の
60%である。

(注) このフッ素洗口は226ppmF (500ppmNaF) を用いているので、わが国の週1回法の900ppm (2000ppmNaF) を用いる場合には4倍にしなければならない、その場合、歯垢内フッ素濃度の初期値は240ppmとなり、フッ素塗布よりも高くなる (概略)

フッ素は脳関門を通過できる

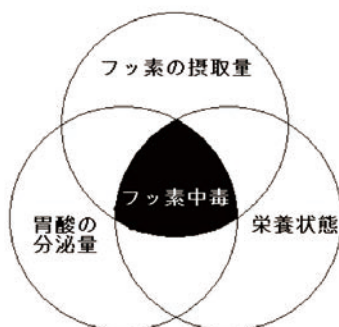
- 大部分の組織中のフッ素濃度は血漿中フッ素濃度の**40-90%**と考えられている。
- 組織液中Fと血漿中F濃度の比 (T/P)が**1(100%)**を超えると組織に沈着することが知られている (Luke 2001)。
- 脂肪組織や脳のT/P比は**0.2**と考えられており、脳関門が脳への移行を縮小していると思われる(Whitford 1996:フッ素が胃を通過しない実験結果)。
- 脳関門が発育していない脳へフッ素の暴露はT/P比がより高くなる可能性がある。
- Mullenix ら(1995)は、フッ素濃度に依存して脳のT/Pの比が異常に高い(対照に比べ**20以上**)ラットの実験と125mg/Lのフッ素水に20週暴露された動物実験の結果 (T/P比が**3**)を報告している(フッ素が胃を通過する実験):NRC report 2006,p91.

フッ素の毒性を決める3要素

フッ素の毒性を決める3要素

- フッ素の摂取量
- 胃酸の分泌量
- 栄養状態

成人：胃酸の量は
平均1.5-2L/日



結論

- 虫歯予防フッ素の主役はHF
- 作用は全身に及び発育中の脳に影響する
- 触媒としての**無機HG**が**有機HG化合物**へ (水俣病)
- **NaF**が胃酸の作用で**HF**へ(フッ素症などの**全身病**)

Summary

The harmful effect on the human body by hydrogen fluoride following the use of sodium fluoride in dental caries prevention

Kenji Akiniwa^b, Kenichi Narita^c

It is well known that sodium fluoride (NaF) of the prophylactic use easily changes into molecular hydrogen fluoride (HF) under acid condition. HF is the most toxic fluoride among fluorine compounds according to the classification by Roholm (1937), Kono (1994).

Changing positions from NaF to HF in the oral sites with rich dental plaque and high acidity are carious lesions and tooth necks, cervical part of dental implants, oro-pharyngeal membrane which is close to falling dental plaque, etc.

Swallowed NaF also changes to HF in the stomach, that is, ionized fluoride reacts with gastric juice to form HF and passes through the stomach wall to diffuse to the whole body with remarkable high speed which is quite different from the usual absorption of fluoride (Gutknecht *et al* 1981). The ratio of the concentrations in serum HF to F⁻ reaches the dynamic equilibrium depending on the acidity of tissue, where occurring HF is to permeate the biomembrane .

The currently accepted theory on fluoride absorption is that inorganic fluoride in the form of the undissociated molecule, hydrofluoric acid (HF), is absorbed by rapid passive diffusion along the entire gastrointestinal tract, without any apparent active transport mechanisms being involved (Singer and Ophaug, 1982; Barbakow, 1983; Whitford and Pashley, 1984).

HF concentrate via stomach-artery route was proposed by Takahashi (1996), that is salivary fluoride is formed from high-level of serum fluoride, and then results in forming HF in the stomach after swallowing the saliva. A vicious circle continues in this way. Consequently, the serum fluoride concentration would increase several times higher than the normal level.

We calculated the absorption speed of the HF, which is approximately 3 million-fold higher compared to that of ionized F⁻ (Narita 2017), which may suggest the extension to the developing brain and the fetus.

^b Japanese Society for Fluoride Research

^c Narita Dental Clinic