生薬成分を含有する鎮痛剤に関する研究

II. 歯肉における急性および亜急性毒性

田村 豊幸 藤井 彰 久保山 昇

日本大学松戸歯学部薬理学教室*

堤 璋二 松本 園治

東京歯科大学薬理学教室**

[受付：昭和53年3月27日]

抄録：生薬成分を主体とした歯科用鎮痛剤として、中国において古くよりある伝統処方をもとに改良された牙痛水の歯肉およびその近傍の粘膜に対する急性および亜急性毒性について調べた。

歯肉における急性毒性の検討には、ラット下顎前歯部唇側歯肉に牙痛水を長時間連続的に塗布し歯肉における変化を、肉眼的ならびに病理組織学的に調べた。牙痛水の連続投与期間は1, 3, 6時間であったが、いずれの場合にも肉眼的にまた病理組織学的に異常は認められなかった。

歯肉における亜急性毒性の検討には、ラット下顎前歯部唇側歯肉および対応する口唇粘膜に、牙痛水を1日2回長期間（最高75日間）塗布することによる歯肉および口唇粘膜の肉眼的および病理組織学的変化を調べた。肉眼的には異常は認められなかったが、病理組織学的所見において、粘膜下出血などの組織障害性が認められた。

緒言

歯科領域における疼痛を緩解するための直接貼薬物として、牙痛水が現代中国において繁用されている。前報¹⁾においては堤らにより、牙痛水のモルモット歯肉におけるカラゲニン性炎症に対する抗炎症作用およびウサギ角膜における局所麻酔作用が検討された。はっきりとした抗炎症作用は認められなかったが、牙痛水に1%リドカインと同程度の表面麻酔効果のあることが示された。

牙痛水の局所組織障害性は比較的低いとされており、中国においては歯肉などの口腔粘膜への塗布も行なわれている。その口腔粘膜に対する急性

および亜急性毒性に関する研究はなく、また従来からある歯科用鎮痛・鎮静薬の直接貼薬の多くに、強い口腔粘膜組織障害性が認められるので、牙痛水の口腔粘膜（歯肉）に対する毒性について検討することが考えられた。

本研究ではラット下顎前歯部唇側歯肉に牙痛水を長時間連続的に塗布し、歯肉における変化を調べ、また牙痛水を1日2回、約3ヶ月間ラット下顎前歯部唇側歯肉に塗布し、歯肉に対する影響を調べたので報告する。

実験方法

1. 薬物

Study on the analgesic (Toothache Lotion) containing herb extracts II. Acute and semiacute toxicities on gingival tissue.

Toyoyuki TAMURA, Akira FUJII, and Noboru KUBOYAMA (Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo, Matsudo, Chiba) Shoji TSUTSUMI and Sonoji MATSUMOTO (Department of Pharmacology, Tokyo Dental College, Tokyo)

堤璋二，服部孝介，松本園治，田村豊幸，藤井彰，生薬成分を含有する鎮痛剤に関する研究，I. 抗炎症および局所麻酔作用，歯科基礎医学雑誌，20(3)：628～636，1978を参照。

* 千葉県松戸市栄町西 2-870-1 (〒271) ** 東京都千代田区三崎町 2-9-18 (〒101)

Jop. J. oral Biol., 20 : 637-642, 1978.

牙痛水は前報¹⁾と同一のものをを用い、塗布にはすべて原液を用いた。

2. 動物

雄性 Wistar 系ラットを約3週齢にて購入し(日本クレア株式会社)、一週間予備飼育後正常な発育を示すものを選び実験に用いた。実験中は温度 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ で飼育し、飼料はオリエンタル固型飼料 MF を自由摂取させ、飲料水は水道水を自由摂取させた。実験開始時の体重は約130gであった。

3. 急性毒性試験

ラットを金武式固定器²⁾に背位に固定し、(写真1, 2)先端に脱脂綿を充分固くつめた先細のプラスチック管中に牙痛水を入れ、ラット下顎前歯

写真1, 2 ラット歯肉への牙痛水の連続投与

部唇側歯肉上にプラスチック管の先端を固定した。牙痛水は脱脂綿を通じ、常に歯肉に塗布された。牙痛水の用量は約1ml/時であり、口腔内に貯留した唾液および薬液は小綿球または綿球にて除去した。

ラット21匹を6群に分け、第1～3群を対照と

し各群2匹ずつ用いた。第1, 第2, 第3群には、上述の方法で局方生理食塩液をそれぞれ、1時間、3時間、6時間塗布した。第4～6群は実験群とし各群5匹ずつ用いた。第4, 第5, 第6群には上述の方法で牙痛水をそれぞれ1時間、3時間、6時間塗布した。

塗布後局方生理食塩液および牙痛水塗布部位の肉眼的観察(浮腫・粘膜の剝離・潰瘍の形成・萎縮の発生の有無など)を行い、続いて断頭により屠殺した後、試験液塗布部位および周辺を摘出し、常法によりホルマリン固定し、脱灰後、パラフィン薄切標本となし、H-E染色により病理組織学的知見を得た。

4. 亜急性毒性試験

ラット20匹を4群に分け、各群5匹ずつとした。第1群は対照とし、局方生理食塩液約0.1mlを小絵筆につけて1日2回(朝・夕)1分間ずつラットの下顎前歯部唇側歯肉部に塗布した。2匹は42日(84回塗布)後に塗布部位の肉眼的観察を行い、続いて断頭により屠殺した後、前述の方法に従い病理組織学的知見を得た。残りの3匹は75日(150回塗布)後に同様な操作を行なった。第2群、第3群には牙痛水を、第1群と同様に与え、各々の群の2匹は42日に、残りの3匹は75日に肉眼的観察を行い、また病理組織学的知見を得た。第4群には42日(84回塗布)まで牙痛水を塗布し、以後無処置のまま75日まで生存させ、肉眼的観察を行い、病理組織学的知見も得た。各群の体重は約5日おきに測定し、牙痛水を継続的に投与する場合の、ラットの生長に対する影響も検討した。またラットの一般的性状については塗布時に詳細に観察した。

結果および考察

1. 急性毒性試験

試験液塗布前の下顎前歯部唇側歯肉部および近傍を写真3に示した。3時間局方生理食塩液を塗布したものを写真4に、牙痛水を塗布したものを写真5に示した。6時間局方生理食塩液を塗布したものを写真6に、牙痛水を塗布したものを写真7に示した。これらの写真より明らかなように、塗布部位に発赤、浮腫、粘膜の剝離、潰瘍の

写真3 牙痛水（生理食塩液）塗布前

写真6 生理食塩液6時間塗布

写真4 生理食塩液3時間塗布

写真7 牙痛水6時間塗布，着色のほか異常は認められない

写真5 牙痛水3時間塗布，着色のほか異常は認められない

写真8 生理食塩液3時間塗布の歯肉の病理組織学的所見，異常は認められない

発生などは認められず，単に下唇部周辺の牙痛水による着色が見られた。

病理組織学的所見では，例として写真8，9に示すように局方生理食塩液，牙痛水塗布群すべてに異常は認められなかった。このことから，歯肉

に連続的に6時間牙痛水を塗布しても，肉眼的および病理組織学的に局所粘膜および組織に対する障害性は認められなかった。

粘膜に対する薬物の障害性を検討する場合，*in*

写真9 牙痛水3時間塗布の歯肉の病理組織学的所見, 異常は認められない

写真10 牙痛水84回塗布後のラットの歯肉の肉眼的所見, 異常は認められない

写真11 生理食塩液84回塗布後のラットの歯肉の肉眼的所見, 異常は認められない

vitro ではウサギ摘出腸管に対する薬物の為害作用の測定がよく用いられており, また, *in vivo* では, ウサギの角膜および眼瞼に対するもの, およびハムスターの頬袋粘膜などに対する為害作用の

写真12 牙痛水150回塗布後のラットの歯肉の肉眼的所見, 異常は認められない

写真13 生理食塩液150回塗布後のラットの歯肉の肉眼的所見, 異常は認められない

写真14 牙痛水84回塗布後, 33日生存させたラットの歯肉の肉眼的所見, 異常は認められない

測定がなされている。連続的塗布の場合, 動物が動いてしまうので良い方法はなかったが, ラット

写真15 生理食塩液84回塗布後、歯肉粘膜下出血が認められる

写真18 牙痛水150回塗布後、歯肉粘膜に浮腫と出血が見られる

写真16 牙痛水84回塗布後、歯肉に出血が見られる

写真19 牙痛水150回塗布後、唇部粘膜に慢性炎症が見られる

写真17 牙痛水84回塗布後、慢性炎症、粘膜下うっ血と出血が見られる

を金武式固定器上に固定することにより、頭部の動きを抑制することができるため、新たに歯肉および近辺の粘膜を用いて実験が可能になった。本法で留意しなければならないのは、薬液の滴下(浸出)速度を十分に注意しなければならないこと、および薬液による気道充塞のための窒息死を

防ぐために、口腔内に貯留した唾液および薬液は頻繁に取り除くことにある。

2. 亜急性毒性試験

牙痛水および局方生理食塩液を42日(84回)および75日(150回)塗布したラットの下顎前歯部唇側歯肉部および近傍を写真10~13に示す。また、牙痛水を42日(84回)塗布し、その後無処置のまま33日生存させたラットを写真14に示した。塗布局所における肉眼的所見では全例について何ら異常は認められなかった。

病理組織学的所見では、対照(生理食塩液塗布)群には数例に異常が認められ、多くに軽度の歯肉粘膜下出血(写真15)が見られた。牙痛水塗布群では、全てのもの(42日—84回および75日—150回塗布)に異常(粘膜の浮腫と充血、粘膜下うっ血と出血および慢性炎症など)が見られた(写真16~18)。また唇部の粘膜にも慢性炎症(写真19)が見られた。しかしながら、塗布回数と組織障害性の

Figure 1 Influence of Gatsusui on the body weight in rats

程度の間に関係は見られなかった。対照においても病理組織学的に異常が認められているが、牙痛水塗布群の方が量、程度の上からも障害性が強く認められた。このことから、継続的に何回も塗布することは、歯肉粘膜に対し障害を与える可能性が強いことが示唆される。

牙痛水塗布に対して、ラットの拒絶反応が見られた。いくつかのものは攻撃的性格を見せるものもあった。この性格の変化は牙痛水の影響を精神神経系に対する作用よりも単にラットの臭覚に対する拒絶反応と考えられるが、明らかではない。

ラットの体重の変化を Fig. 1 に示した。各群とも順調な発育を示した。牙痛水塗布群は対照群と比較し、やや体重の減少傾向は認められるものの有意の差はなかった。

運動性および被毛の状態、排泄物（糞や尿）等についても、何ら異常は認められなかった。

田村ら³⁾ はフェノール製剤の実験的歯髄炎なら

びに歯肉に及ぼす影響についても検討しているが、フェノールカンフル、新今治水などに比較し、歯肉に対して牙痛水は組織障害性が低いように思われる。

結 論

ラット下顎前歯部唇側歯肉に局方生理食塩液および牙痛水を連続的（1時間、3時間、6時間連続）に塗布した場合（急性組織障害性）と、1日2回最高75日（150回塗布）まで塗布した場合（亜急性組織障害性）について検討を行ったところ次の結果を得た。

1) 牙痛水を長時間（最高6時間）ラット下顎前歯部唇側歯肉に塗布したところ、局所において肉眼的にも病理組織学的にも何ら異常は認められなかった。

2) 牙痛水を長期間（最高75日、150回塗布）連用することによりラット歯肉部および対応する口唇粘膜部に、対照と比較してより強い組織障害性が病理組織学的に得られた。肉眼的には何ら異常は認められなかった。

以上の事実より、牙痛水を口腔粘膜に短期間適用することは比較的組織障害性が軽いように思われるが、長期連用する場合には慎重でなければならないと考えられる。

文 献

- 1) 堤 璋二，服部孝介，松本園治，田村豊幸，藤井彰：生薬成分を含有する鎮痛剤に関する研究 I. 抗炎症および局所麻酔作用，歯科基礎医学会誌，20(3)：628-636，1978.
- 2) 金武朝春，荒川清二：簡易で確実なラットの固定法と連続静脈採血法について，蛋白質・核酸・酵素，18：750-752，1973.
- 3) 田村豊幸，吉井義寿，山口博司，岡 武哲，辰巳照：抗炎症剤に関する研究(第18報)．フェノール製剤の実験的歯髄炎に及ぼす影響．基礎と臨床，8：4414-4427，1974.