3種フェノールカンフル製剤の局所刺激性

九州歯科大学歯科薬物学教室 (主任：吉村泰治教授)

黒木 賀代子・竹中 栄子・吉岡 伴子・村上 雄次・吉村 泰治

昭和54年11月15日受付

Skin Reactions of Three Phenol Camphor Preparations

Kayoko Kuroki, Eiko Takenaka, Tomoko Yoshioka, Yuji Murakami and Taiji Yoshimura
Department of Dental Pharmacology (Chief : Prof. Taiji Yoshimura)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

The primary irritations by three phenol camphor preparations, Chlumsky's solution, dental phenol with camphor(JP) and Murakami Camphenic, and by liquefied phenol(JP) were observed with a preparation applied on the shaved dorsal skin of male rabbits.

The skin reactions were evaluated according to the intensity of erythema and edema formation, and cauterization. Differences were scarcely recognized among the reactions to three phenol camphor preparations.

A dye, 1% Evan's blue was injected intravenously in the dose of 6 ml/kg. Blue eruption formation caused by exudation of dye was observed at the application spot. The time required for the appearance of blue eruption and its size were measured.

The following conclusions were obtained :

1. The irritative reactions to the three phenol camphor preparations were remarkably milder than those to liquefied phenol(JP).
2. In comparison of the three phenol camphor preparations, difference between dental phenol with camphor(JP) and Chlumsky's solution was not found, while Murakami Camphenic showed a slightly severer irritation.

I 緒 言

フェノールカンフル製剤は、最初化膿性疾患の消毒剤として外用されたものが歯科領域に導入され、齦窩および窩洞の消毒、歯髄の鎮静、根管、根端周囲組織の鎮静などに優れた効果をあげ、歯科専用薬剤の中で重要な位置を占めるに至った。

本剤の主薬フェノールは強い腐蝕作用を有するが、カンフルを配合することによって、局所刺激性は減弱すると言われている。森田(1935)¹⁾は犬を用いて、歯牙象牙質に適用された薬剤の歯髄に及ぼす影響を観察した結

果、フェノールでは激しい薬物性炎症がみられたのに対し、フェノールカンフル製剤(キャンフェニック)の局所反応は軽微であった。さらに、滝川(1959)²⁾、森本ら(1961)³⁾、浅井ら(1973)⁴⁾は臨床実験を行って、フェノール単味応用例では鎮痛鎮静効果が著しい反面、自発痛、違和感などがみられるが、フェノール・カンフル応用例ではこのような副作用はほとんどみられないという結果を得た。これと同時にに行った病理組織学的検索によっても両者の起炎性には明らかに差異が認められた。

以上のように従来フェノールカンフル製剤の起炎性に

ついては、主として臨床および臨床病理学的見地から検討された報告が多い。動物の皮膚粘膜を用いたいわゆる局所刺激性試験によって、フェノールカンフル製剤の作用を観察した実験としては、わずかに真泉 (1952)⁵⁾ の報告があるのみで、詳細な検討はまだ行われていなかった。ここに著者らは、家兎背部皮膚を用いて、临床上繁用されているフェノールカンフル製剤3種の局所刺激性をフェノールのそれと比較する実験を行い、知見を得たので報告する。

II 実験材料ならびに実験方法

A. 実験材料

1. 実験薬剤

a. クラムスキー液 Chlumsky's solution (一般に Camphenic と呼ばれている薬剤, フェノール 30%, d-カンフル 60%, エタノール 10%) b. 日本薬局方 (以下日局) 歯科用フェノール・カンフル (フェノール 35%, d-カンフル 65%) c. 村上キャンフェニック (フェノール 45%, d-カンフル 45%, 無水エタノール 10%) d. 日局液状フェノール (日局フェノールにその 10%相当の水を加えて液状にしたもの) e. 生理食塩液
上記 a~c のフェノールカンフル製剤は、日局フェノール, 日局 d-カンフル, 日局エタノール, 日局無水エタノールを用いて実験開始時に調製した新鮮なものを使用した。

2. 使用動物

雄性家兎 体重 2.5~3.0kg

B. 実験方法

1. 被験部位の剃毛

家兎を腹位に固定し、背部の毛を電気バリカンで刈ったのち、安全カミソリ (市販品, シック) を用いて丁寧に剃毛した。

2. 剃毛した家兎背部皮膚を用いて、実験薬剤の局所刺激性を調べるため、次の3種の実験を行った。

a. 皮膚症状の観察

実験薬剤 0.1ml を含ませた綿棒 (市販品, ジョンソン綿棒) を用いて被験部位に薬剤を直径 10mm の円形に塗布し、これによって起こる皮膚症状 (紅斑の形成, 浮腫の形成および腐蝕性反応の出現状況) を経時的に記録した。

実験には家兎 5 羽を使用し、1 羽に対して各実験薬剤を 2 か所に塗布した。

皮膚症状の観察のために次の判定基準ならびに評点を設定した。

1) 紅斑の形成

なし	0
極めて軽微な紅斑	1
軽度の紅斑	2
中等度ないし強度の紅斑	3
非常に強度の紅斑	4

2) 浮腫の形成

なし	0
極めて軽微な浮腫 (輪郭不明瞭)	1
軽度の浮腫 (輪郭明瞭)	2
中等度の浮腫 (1mm 前後の隆起)	3
強度の浮腫 (1mm 以上の隆起があり, 周辺部にも拡大)	4

3) 腐蝕性反応

肉眼的に潰瘍, 壊死が認められるかどうかによって判定した。

全く認められない	—
わずかに認められる	±
明らかに認められる	+

b. 皮膚血管透過性の観察——(1)経時的变化

家兎耳静脈内に 1% エバンス・ブルー 6 ml/kg を注入し、15 分経過後、上記実験 a と同様にして被験部位に試験薬剤を塗布した。薬剤の刺激によって被験部位の血管透過性が亢進し、色素が濾出して青色斑が形成される状況を経時的に記録した。

実験には家兎 5 羽を使用し、1 羽に対し各実験薬剤を任意の 2 か所に塗布した。青色斑の形状観察のため、次の判定基準ならびに評点を設定した。

青色斑なし	0
極めて軽微な青色斑	1
適用部位にほぼ相当する淡い青色斑	2
適用部位よりもやや拡大した濃い青色斑	3
適用部位よりも著しく拡大した濃い青色斑	4

c. 皮膚血管透過性の観察——(2)炎症部位の大きさ

薬剤の適用量, 適用面積, 適用時間を一定とし、実験の精度を上げるために各薬剤 30μl をマイクロシリンジを用いて精密に計り、ペーパーディスク (東洋濾紙製 6 mm, thick) に含ませたものを、絆創膏を用いて被験部位の皮膚面に圧着した。適用時間は 10 分間とし、ペーパーディスクを除去したのち 1% エバンス・ブルー 6 ml/kg を静注した。30 分後に屠殺し、皮膚を剝離してガラス板上に貼布し、ガラス板下部より光をあて、青色斑の形状を実験 b の判定基準に従って評価したのち、その直径をノギスを用いて 0.1mm まで測定し、面積を算

Table 1 Appearance of skin reaction

Drug	Skin reaction	Score			
		5 min	10min	30min	1 hr
Chlumsky's solution	Erythema formation	0	0	1	1
	Edema formation	0	1	1	1
	Cauterization	—	—	—	—
Dental phenol with camphor (JP)	Erythema formation	0	1	1	1
	Edema formation	0	0	1	1
	Cauterization	—	—	—	—
Murakami Camphenic	Erythema formation	0	1	1	1
	Edema formation	0	1	1	1
	Cauterization	—	—	—	—
Liquefied phenol(JP)	Erythema formation	1	2	2	2
	Edema formation	1	1	1	1
	Cauterization	±	+	+	+
Normal saline solution	Erythema formation	0	0	0	0
	Edema formation	0	0	0	0
	Cauterization	—	—	—	—

出した。

実験には家兎5羽を用い、1羽に対して各実験薬剤を含むペーパーディスクを2個宛適用した。

Ⅲ 実験成績

A. 皮膚症状の観察

実験薬剤を塗布した部位に現れた皮膚症状を前述の判定基準と評点によって評価し経時的に観察した結果を表1にまとめた。表中の評点は実験で得られた評点10個の平均値である。

液状フェノールでは、刺激性と腐蝕性が明らかに認められた。しかし、3種のフェノールカンフル製剤では、発赤、腫脹などの症状が非常に軽微であり、腐蝕性反応は全く認められなかった。

B. 皮膚血管透過性の観察——(1)経時的变化

液状フェノールでは、青色斑の出現時間が非常に早く1分後に青色斑が認められた。薬液が接触した部位は壊死を起こし、灰白色を呈して、色素の滲出を認めることができなかったが、その辺縁部は濃い青色を呈した。

これに対して、フェノールカンフル製剤の反応はかなり遅く、村上キャンフェニックでは3～4分後、クラムスキー液および日局歯科用フェノール・カンフルでは6～7分後になって、非常に軽微な青色斑が認められた。

青色斑の着色の強さは、村上キャンフェニックと日局歯科用フェノール・カンフルがほぼ同程度であり、クラムスキー液はやや淡かった。この3種の場合は1時間後に至るまで腐蝕性反応は認められなかった。

表2は、前述の判定基準と評点に従い、青色斑の出現状況をまとめたものである。表中の評点は実験で得られた評点10個の平均値である。

図1は、薬剤適用後30分を経過した状態を示すものである。

C. 皮膚血管透過性の観察——(2)炎症部位の大きさ

ペーパーディスクを用いて貼薬を行った部位の青色斑の形状および面積を比較した結果を表3にまとめた。最も強い作用を現した日局液状フェノールでは、薬剤接触部位に蛋白凝固反応が見られ、中心部はペーパーディスクの鋳型状に陥没し、黄色に変化した。その周辺部の灰白色輪状を呈する部分より内側には色素の浸潤が全くみられず、壊死を起こしたと思われる。灰白色輪状を呈する部分の外側に濃い青色帯を生じ、その直径は11.6～17.2mmに達し、面積平均値は161.7mm²となった。

これに対して、3種のフェノールカンフル製剤の作用はかなり弱かった。いずれもペーパーディスクの直径(6mm)よりも拡大した明瞭な青色斑を生じたが、肉

Table 2 Blue eruption formation by exudation of Evan's blue

Drug	Score				
	1 min	2 min	5 min	10min	30min
Chlumsky's solution	0	0	0	2	2
Dental phenol with camphor (JP)	0	0	0	2	2
Murakami Camphenic	0	0	1	2	2
Liquefied phenol (JP)	1	2	3	3	3
Normal saline solution	0	0	0	0	0

眼的に壊死は認められなかった。青色斑の直径測定値と面積平均値が大であったものから順に挙げると、村上キャンフェニク10.0～13.8mm, 112.9mm², 次いで日局歯科用フェノール・カンフル8.6～11.0mm, 82.0mm², クラムスキー液8.2～12.0mm, 72.0mm²となったが、後2者の間に有意差は認められなかった（危険率0.05）。液状フェノールに対する面積比を求めると、村上キャンフェニク0.7, 日局歯科用フェノール・カンフル0.5, クラムスキー液0.4であった。以上のように、フェノールカンフル製剤の局所刺激性反応は、液状フェノールに比較すると明らかに弱いことが確認された（図2）。

IV 考 察

歯科用薬物の中には激しい起炎性を有するものが多いが、それを比較する方法はまだ確立されていない。このため、本実験は一般の毒性試験の中で行われる局所刺激試験法⁶⁾を参考とした。これは、日常生活において皮膚に接触して障害を与える可能性のある化学物質（洗剤、化粧品、ペイント、プラスチック類など）を対象に発達したものである。従って、作用の激しい歯科用薬物の試験を行う場合には、多少の改良が必要であった。

実験動物については、同一化学物質であっても、動物の種属により刺激閾値に差異があり、家兎は比較的感受性が高いことから、皮膚刺激性試験に常用されている。しかし、同一動物を使用しても、判定者間の主観や熟練の程度による個人差が出やすいなどの手技上の問題点があるので、それを解決するために現在もなお、局所刺激試験には種々の工夫や改良が行われている。これらのことを考慮して、本実験では家兎の剃毛、薬物の適用は同一術者が担当し、なるべく一定条件下で実験が行われるようにした。

まず、実験aでは、薬剤の接触による皮膚症状を肉眼的に観察した。3種のフェノールカンフル製剤による炎症は非常に軽微であり、腐蝕作用も認められず、日局液状フェノールに比較して作用は著しく緩和であることが確認された。しかし、3種のフェノールカンフル製剤相

Fig. 1 Blue eruption observed 30 minutes after smearing drugs on the shaved dorsal skin of rabbit which was premedicated by Evan's blue.

- 1 : Chlumsky's solution
- 2 : Dental phenol with camphor (JP)
- 3 : Murakami Camphenic
- 4 : Liquefied phenol (JP)
- 5 : Normal saline solution

Table 3 Configuration and the area of blue eruption

Drug	Configuration	Area	
	Score	mm ²	Ratio to liq. phenol
Chlumsky's solution	3	72.0±16.3	0.4
Dental phenol with camphor (JP)	3	82.0± 7.9	0.5
Murakami Camphenic	3	112.9±13.5	0.7
Liquefied phenol (JP)	4	161.7±24.5	1.0
Normal saline solution	0	0	0

互間に差異を見出すことは出来なかった。

そこで、次に一般に低刺激物質による弱い炎症を見易くするために色素を注射する方法が用いられるので、本実験に応用した結果、実験 **b** および **c** の成績に示される

Fig. 2 Blue eruption appeared by injection of Evan's blue. Preceding the injection, paper disc containing 30μl of drug was stuck for 10 minutes on the shaved dorsal skin of the rabbit.

- 1 : Chlumsky's solution
- 2 : Dental phenol with camphor (JP)
- 3 : Murakami Camphenic
- 4 : Liquefied phenol (JP)
- 5 : Normal saline solution

ように、3種フェノールカンフル製剤においてわずかながらも差異が現れた。エバンスブルーの浸潤による青色斑が出現する速さは、村上キャンフェニックが他の2剤よりも2～3分速かった。また、青色斑の面積は、村上キャンフェニック、日局歯科用フェノール・カンフルおよびクラムスキー液の順に大であることがわかり、村上キャンフェニックが、他の2剤よりもわずかに局所刺激性が大であることがわかった。

本実験から3種フェノールカンフル製剤の局所刺激性の大小は、フェノール含有量の多少に関係することが明らかである。真泉(1956)⁷⁾は、フェノールカンフル合剤において、フェノール1mol：カンフル1mol（重量比ではフェノール38.4：カンフル61.6）の分子化合物が生成されることを確認し、この分子化合物の生成は、フェノールの局所刺激作用の低下をもたらすものであると述べ、遊離の分子の占める割合が多ければそれだけ薬理作用も強烈になることを示唆した。

一方、長尾ら(1951)⁸⁾は、フェノールとカンフルの混合比と氷点および湿潤点の関係を調べた結果、フェノールとカンフルの分子化合物は、上記の配合比の場合に限らず、フェノール含有量30%～53.5%の範囲において存在しうることを確認している。従って、分子化合物の生成による刺激性緩和の効果は、程度の差は多少あるとしても今回実験した3種フェノールカンフル製剤のいずれにおいても認められるものであろうと思われる。

本実験の範囲では、フェノール含有量の差異による局所刺激性の差異は比較的少なかったことから、消毒効果や鎮痛効果をより確実にするために、ある程度までならばフェノール配合比を大きくした処方が、臨床上望ましい場合もありうると考えられる。局所刺激試験成績と臨床効果の関係については、今後さらに詳しく検討する予定である。

V 結 論

3種フェノールカンフル製剤について、局所刺激性を比較した結果、次の結論が得られた。

- 1) 3種フェノールカンフル製剤の局所刺激性は、いずれも液状フェノールよりも著しく弱かった。
- 2) 3種フェノールカンフル製剤のうち、日局歯科用フェノール・カンフルとクラムスキー液はほとんど差異

がないが、村上キャンフェニックは両者よりもやや強い局所刺激性を示した。

謝 辞

本実験に対し、終始御助言を賜った 貫 文三郎九州大学名誉教授に深謝の意を表す。

引 用 文 献

- 1) 森田貞雄：歯科保存療法の実験的研究，第1篇，歯科保存療法の基礎的薬剤の歯牙歯髄に及ぼす影響について，日歯保誌 28：737—756，1935.
- 2) 滝川左近：歯痛鎮静療法に際して認められる臨床所見と病理組織所見との関係，歯科学報 59：1031—1061，1959.
- 3) 森本 優・荘 浩・他：歯髄鎮静療法に関する臨床病理学的研究，特にフェノール・カンフルの窩底象牙質を介して歯髄に及ぼす影響，歯科学報 61：165—171，199—203，1961.
- 4) 浅井康宏・松井啓之・他：歯内療法薬剤フェノール・カンファーに関する臨床病理学的検討，（予報），日歯保誌 16：361—374，1973.
- 5) 真泉平治：歯科用消毒剤の研究（第3報），歯学 42：20—26，1952.
- 6) 白須泰彦・松岡 理・編：新しい毒性試験と安全性の評価，ソフトサイエンス社，東京，1975，444—465.
- 7) 真泉平治：石炭酸カンフル合剤の作用機作に関する研究，歯学44：3—15，1956.
- 8) 長尾喜景・斉藤章二・他：石炭酸と樟脳との混合比による氷点並びに湿潤点の測定と両者の混合状態について，歯科学報 51：35—38，1951.