

日本歯科医学会
住友雅人会長 殿

日本小児歯科学会 理事長	新谷誠康
日本口腔外科学会 理事長	桐田忠昭
日本老年歯科医学会 理事長	水口俊介
日本歯内療法学会 理事長	佐久間克哉
日本歯科保存学会 理事長	石井信之

歯内療法領域に使用するホルムアルデヒド製剤 の使用撤廃に向けた提言書

提言：ホルムアルデヒド製剤の歯内療法領域における使用撤廃

提言理由：国内の歯科医療(歯内療法)に使用されたホルムアルデヒド製剤(ホルムクレゾール、ペリオドン 等)は、発ガン性が証明されたほか、化学物質過敏症発現、アナフィラキシーショック発症が報告され、生体への悪影響が明らかにされている。

現在、米国、欧州の歯科医療領域ではホルムアルデヒド製剤の使用は殆ど認められず、生体内に使用することは否定されている。一方、国内歯科医療領域のホルムアルデヒド製剤の使用は、大学教育機関と歯科専門学会の啓蒙により歯科医師の大多数が水酸化カルシウム製剤の使用に置換されているが、依然として少数の歯科医師によるホルムアルデヒド製剤の使用が継続されている。その結果、使用された患者の神経麻痺、アナフィラキシーショック、および化学物質過敏症の発症に関する医療訴訟が頻発し、都道府県歯科医師会の医療訴訟問題委員会から専門歯科医の意見聴取を依頼されることが多く、本件の解決にはホルムアルデヒド製剤の歯内療法領域における使用撤廃が必須と考えられる。

平成20年11月19日に厚生労働省から「労働安全衛生法施行令の一部を改正する政令及び特定化学物質障害予防規則等の一部を改正する省令の施行に係る留意点について」の通達が出され歯科医療、医療機関等におけるホルムアルデヒドの取扱いについて、関係団体へ周知徹底が示され、ホルムアルデヒドを取り扱う医療機関の労働者に対する健康配慮が通達されたが、患者への配慮は、未だ不十分である。

以上の理由により、ホルムアルデヒド製剤による生体への悪影響に関する根拠資料と共にホルムアルデヒド製剤の歯内療法領域における使用撤廃を提言致します。ご精査の上、歯科医師会会員への周知をお諮り頂き、歯科医療を受診する患者の健康維持に貢献できることを願います。

代表連絡先：日本歯科保存学会 石井信之

歯内療法領域に使用するホルムアルデヒド製剤による
生体への悪影響に関する根拠
(ホルムアルデヒドの一般的事項を含む)

1. 症例報告およびシステマティックレビュー
2. *in vivo* / *in vitro* 研究成果
3. 指針・宣言および判例・通知・公的会議資料
4. 総 説

1. 症例報告およびシステマティックレビュー

1) Watanabe S, Imoto N, Hashiguchi N. A case of anaphylaxis to formaldehyde after tooth root treatment. *J Hosp Ge Med.* 2020, 2(6): 154-155.

(ホルムクレゾール貼薬後アナフィラキシーショックを起こした一例報告である。貼薬 4 時間後にアナフィラキシーショックを発症した。皮膚から吸収されたホルムアルデヒドによるアナフィラキシーショックの報告はよく見かけるが、歯科でもアナフィラキシーショックは起こるということをもっと周知されるべきである。)

2) 熊野友華, 永井晶代, 鈴木加余子, 岡部光邦, 杉浦一充. 歯根管消毒薬中のホルムアルデヒドによりアナフィラキシーショックを呈した 1 例. *日皮免疫アレルギー会誌* 3(3): 420-424, 2020.

(41 歳女性がパラホルムアルデヒドを貼薬したらアナフィラキシーショックを発症した。ホルマリン IgE 陽性、プリックテスト陰性、スクラッチテスト陽性を示した。)

3) 岡 大五, 林 宏明, 山本剛伸, 田中 了, 藤本 亘. ホルムアルデヒド含有歯根管治療剤による即時型アレルギー. *日皮免疫アレルギー会誌* 1(3): 213-218, 2018.

(パラホルムアルデヒドを用いた貼薬によってアナフィラキシーショックを発症した一例報告である。従来も、貼薬のたびに気分が悪くなっていた。プリックテスト陽性、IgE 陽性を示した。皮膚科ではホルマリンのアナフィラキシーショックをよく認めるが、歯科では少ないため、周知されるべきである。)

4) Rosen E, Goldberger T, Taschieri S, Del Fabbro M, Corbella S, Tsesis I. The Prognosis of Altered Sensation after Extrusion of Root Canal Filling Materials: A Systematic Review of the Literature. *J Endod.* 2016 Jun;42(6):873-879. doi: 10.1016/j.joen.2016.03.018. Epub 2016 Apr 28.

(根管充填材溢出後の感覚変化に関するシステマティックレビュー。91%は時間が経過すれば治るが、下顎臼歯部の場合、パラホルムアルデヒド含有シーラーを使用している場合もしくは溢出後すぐに治療しなかった場合、完全回復はほぼ不可能である。)

5) Coskunes FM, Sinanoglu A, Helvacioğlu-Yigit D, Abbott PV. The extrusion of root canal cement containing paraformaldehyde into the inferior alveolar nerve canal resulting in infection and numbness. *Int Endod J.* 2016 Jun;49(6):610-617. doi: 10.1111/iej.12510. Epub 2015 Aug 22.

(根管治療後の骨壊死に関する一例報告である。パラホルムアルデヒド含有のセメントが根尖から漏洩し、下歯槽神経まで到達していた。積極的治療を希望せず経過していたが、3 ヶ月後に歯肉腫脹し、肉芽と腐骨除去を施した。パラホルムアルデヒドを含む材料は使用を控えるべきである。)

6) Marghalani AA, Omar S, Chen JW. Clinical and radiographic success of mineral trioxide aggregate compared with formocresol as a pulpotomy treatment in primary molars: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2014 Jul;145(7):714-21. doi: 10.14219/jada.2014.36.

(システマティックレビューから、ホルムクレゾールは、その成功例や知名度にもかかわらず、毒性や全身分布するというエビデンスに加えて、ホルムアルデヒドの発がん性が提示された。そのため、歯科界ではホルムクレゾールの使用を見直し、より毒性の低い代替品を見つけることが必要である。)

7) Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, Tzekova M, Kisselova-Yaneva A. Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients. *Int J Occup Med Environ Health.* 2014, Oct; 27(5): 797-807. doi: 10.2478/s13382-014-0314-4. Epub 2014 Oct 17.

(歯科医療従事者、3~6 年の歯学部学生および職業的に感作していない患者に対してメタクリル酸モノマーとホルムアルデヒドのパッチテストを行った。その結果、ホルムアルデヒドとメタクリル酸モノマーには 20~46%の交差反応が生じていた。したがって、日常的にそれらに暴露する可能性のある人は、保護具の装着や対応法に関する訓練を受けるべきである。)

8) Ding YJ, Song H, Liu JH, Wang GH. Brain injury due to anaphylactic shock as a result of formocresol used during root canal treatment. *Int Endod J.* 2013, 46(10): 999-1005.

(ホルムクレゾール貼薬後アナフィラキシーショックを起こした一例報告である。MRI 検査の結果、脳に損傷が生じていたことが判明した。)

9) Simancas-Pallares MA, Díaz-Caballero AJ, Luna-Ricardo LM. Mineral trioxide aggregate in primary teeth pulpotomy. A systematic literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010, Nov 1; 15(6): e942-6. doi: 10.4317/medoral.15.e942.

(システマティックレビューから、乳歯の歯髄切断に用いられるホルムクレゾールと MTA 間には、有意差が認められた。ホルムクレゾールの潜在的毒性を考慮すると、同処置には MTA を使用することが望ましいことが認められた。)

10) 木嶋晶子, 西野洋, 梅田二郎, 片岡葉子. 歯科用根管治療剤に含まれるホルムアルデヒドによる即時型アレルギー: 2 例の症例報告と過去報告例のまとめ. *アレルギー.* 2007, 56(11): 1397-1402.

(24 歳と 26 歳の女性が根治 30 分~8 時間後にアナフィラキシーショックを発症した。歯科でのホルムアルデヒドアレルギーは、即時型が多いが、発現まで時間がかかるという特徴がある。歯髄の血流が豊富であることと、ホルムアルデヒドガス化に時間を要すること、および歯の形態が関係していると考えられる。)

11) Tsuda T, Iijima S, Yanagita M. A case of anaphylaxis due to formaldehyde during root canal treatment. *Environmental Dermatology.* 2006, 13(2): 81-86.

(ホルムクレゾールで貼薬したところ、20 分後にアナフィラキシーを発症した一例報告である。以前からホームセンターの建築材料で気分が悪くなっていたため、これは化学物質過敏症の可能性も考えられた。)

12) Nabeshima Y, Tanaka T, Hide M. Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth-filling material. *Acta Derm Venereol.* 2004, 84(6): 497-498.

(ホルムアルデヒド含有材料による歯科治療後の全身反応に関する一例報告である。ホルムアルデヒドに対する特定の血清 IgE の存在は、アナフィラキシー様の病因の証拠と見なされているが、ホルムアルデヒド-HSA によるヒスタミン放出試験がホルムアルデヒドによって誘発されるアナフィラキシーの診断のための信頼できる安全な方法であることが示唆された。)

13) 田中美奈子, 尾藤利憲, 福永 淳, 堀川達弥, 市橋正光. 歯科用根管治療剤に含まれるホルムアルデヒドによる即時型アレルギーの 1 例. *日皮アレルギー会誌.* 2003, 11(2): 78-82.

(ホルマリンクレゾール貼薬 2~9 時間後に、アナフィラキシーショックを発症した一例報告である。プリックテストで陽性だったが、コントロール条件の人でもプリックテストで陽性が出たため、確定診断には IgE を調べるのが良いと考えられる。)

14) Kunisada M, Adachi A, Asano H, Horikawa T. Anaphylaxis due to formaldehyde released from root-canal disinfectant. *Contact Dermatitis* 2002, 47(4): 215-218.

(パラホルムアルデヒド含む根管貼薬から、8 時間後にアナフィラキシーショックを発症した一例報告である。症状発現まで時間がかかっているのは、ホルムアルデヒドガス化までの所要時間と、それが象牙質外に浸透するのに時間を要したからと考えられる。)

15) Kitagawa T, Katoh N, Yasuno H, Wakamori T. A case of contact urticaria syndrome due to formalin in root-canal dental paste. *Environmental Dermatology* 2001, 8(3): 146-151.

(根管治療後のホルマリンによる接触蕁麻疹症候群の一例報告である。根管治療後、数時間で掻痒を伴う紅斑を発症した。ペリオドンのパッチテストで陽性だが、ペリオドンの成分のパラホルムアルデヒドやジブカイン、グアヤコールは陰性を示した。乱切 20 分間密封パッチテストはホルマリンで陽性を示し、ホルマリン IgE も陽性であった。)

16) 浅野 博, 渋谷恭之, 真砂 洋, 吉川朋宏, 梅田正博, 古森孝英. 根管治療薬 (パラホルムアルデヒド製剤) によって惹起されたアナフィラキシーの 1 例. *日口外誌.* 2001, 47(8): 540-543.

(パラホルムアルデヒド製剤によるアナフィラキシーショックは少ないが、ペリオドン貼薬 3 時間後にアナフィラキシーショックを発症し、ショック症状消失後も、IgE 増加による影響か喘息を発症した一例を経験した。)

2. *in vivo* / *in vitro* 研究成果

1) de Menezes JV, Takamori ER, Bijella MF, Granjeiro JM. In vitro toxicity of MTA compared with other primary teeth pulpotomy agents. J Clin Pediatr Dent. 2009, Spring; 33(3): 217-221. doi: 10.17796/jcpd.33.3.cq7677j4l532r1rg.

(MTA の毒性を他の乳歯歯髄切断法に用いる薬剤と比較したところ、MTA は毒性が低く、ホルムクレゾールは有意に高い毒性を認めた。)

2) Araki K, et al. Excretion of ¹⁴C-formaldehyde distributed systemically through root canal following pulpectomy. Endod Dent Traumatol 1993, 9: 196-199.

(ネコの歯にホルムクレゾールを貼薬して、72 時間後の呼気にどれだけホルムクレゾールが検出されるかを検討した。その結果、ホルムクレゾール貼薬するとホルムアルデヒドが全身分布し、貼薬 72 時間後も蓄積していることが明らかとなった。)

3) Friedberg BH, Gartner LP. Embryotoxicity and teratogenicity of formocresol on developing chick embryos. J Endod.1990, 16(9): 434-437.

(ニワトリ胚を使ってホルムクレゾールの毒性実験を行った。その結果、ホルムクレゾールはニワトリ胚に対して胚毒性も催奇形性も有することが明らかとなったが、ホルムクレゾールが胎盤を通過するという報告は今のところない。)

4) Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. Cancer Res. 1983, Sep; 43(9): 4382-4392.

(ラットとマウスにホルムアルデヒドを長期吸入させたところ、ラットの全暴露群およびマウスの中高度暴露群で鼻炎、上皮異形成、扁平上皮異形成が発生していた。)

5) Pashley EL, Myers DR, Pashley DH, Whitford GM. Systemic distribution of ¹⁴C-formaldehyde from formocresol-treated pulpotomy sites. J Dent Res. 1980, Mar; 59(3): 602-608. doi: 10.1177/00220345800590030801.

(イヌの血液、尿、呼気を対象に、ホルムクレゾールを用いた生活歯髄切断法を行った時の全身分布について検討した。その結果、ホルムアルデヒドは数分以内に急速に吸収されて全身に波及していった。しかし、本結果からはホルムクレゾールの使用を禁ずるものではないと考えられる。)

6) Ranly DM, Fulton R. Reaction of rat molar pulp tissue to Formocresol, formaldehyde, and cresol. J Endod. 1976, Jun; 2(6): 176-181. doi: 10.1016/S0099-2399(76)80060-X.

(ホルムクレゾール、ホルムアルデヒド、クレゾールをラットの上顎臼歯に作用させ、反応の違いを検討した。その結果、コントロール条件とホルムアルデヒドの回復時間は非常に近似しており、ホルムクレゾールの治癒は、他の要因と相互に影響を及ぼしていた。)

3. 指針・宣言および判例・通知・公的会議資料

1) AAE. Guide To Clinical Endodontics_v6_2019 update. pdf, <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/guide-clinical-endodontics/>

(パラホルムアルデヒドを含む材料を使った根管充填は、安全性の確保ができないため標準的ではない。アメリカ歯内療法学会と歯科医師会はパラホルムアルデヒドの使用を推奨しない。)

2) AAE Position Statement -concerning Paraformaldehyde-Containing Endodontic Filling Materials and Sealers. April 2013.

(アメリカ歯内療法学会の見解として、根尖周囲だけでなく、血流によって全身に成分がめぐ

ことが証明されていることから、パラホルムアルデヒドを含むシーラーや充填材料は使わないことを推奨する。)

3) 清水秀樹, 厚生労働省 第2回化学物質による労働者の健康障害防止に関する意見交換会資料, 2009.

(化学物質のリスク評価に関する情報提供: リスク評価対象物質・案件の選定の考え方、今後の曝露評価の進め方、ホルムアルデヒド規制に対する病理部門を中心とした医療業界の対応について検討した。)

4) 谷山清己, 清水秀樹, 根本則道. 日本病理学会資料, ホルムアルデヒドの健康障害防止について—病理部門を中心とした具体的対応策—.

<https://pathology.or.jp/jigyuu/pdf/formaldehyde080423.pdf>, 2008.

(病理部門における医療従事者に対するホルムアルデヒドの健康傷害防止について、ホルムアルデヒド作業のリスクアセスメント(危険作業の洗い出し)、ホルムアルデヒドの特性及び有害性の把握、労働衛生管理の3点を中心として対応策を報告した。)

5) 厚生労働省, 厚生労働省 平成20年度化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会の第2回少量製造・取扱いの規制等に係る小検討会議事録, 2008.

(医療現場におけるホルムアルデヒドの使用実態、特に医歯学部生が行う解剖実習の現状について東京大学医学部を一例とした報告を行った。)

6) 東京地方裁判所 民事第30部, 損害賠償請求事件判例 第18933号, 2007.

(大学在籍時の解剖実習における、ホルムアルデヒド曝露による化学物質過敏症発症に伴う大学への債務不履行(安全配慮義務違反)に基づく損害賠償請求事件の判例。請求棄却の判決となっている。)

7) 井上和雄, 化学物質過敏症等に関する質問主意書, 衆議院 質問第124号, 2004.

(化学物質過敏症等の患者が増加しているにもかかわらず、医歯学教育の現場ではホルマリンの取り扱いに関する十分な周知徹底がなされていない件に関する衆議院質問主意書)

8) 須田英明, 和達礼子, 中田和彦, 鈴木一吉, 中村 洋, 林 宏行, 戸田忠夫. 根管貼薬剤使用のためのガイドライン. 日歯医会誌. 2004, 23(1): 38-43.

(2000年時点での日本で頻用されている貼薬は、抜髄: ホルムアルデヒド、急性症状のない感染根管処置: ホルムアルデヒド、急性症状のある感染根管処置: ヨードを用いている。一方、欧米では水酸化カルシウム製剤が最も使用されている。)

9) 文部科学省 高等教育局 医学教育課, 医学生及び歯学生の系統解剖実習時の環境向上について(通知), 2001.

(医学部および歯学部の系統解剖実習で使用するホルムアルデヒドの有害性や特徴、取り扱いについて、適切な対応、学生への周知を図るように実習管理・指導者に対する通知)

4. 総説

1) Hargreaves KM, et.al. Cleaning and shaping the root canal system. Cohen's Pathways of the pulp. 11th ed. Elsevier, 2016; 260-262.

(ホルムアルデヒドは発がん性や変異原性を有しているが、歯内療法において広く用いられており、特に小児における治療で推奨されている。歯内療法で用いるホルムアルデヒドは病理標本の固定で使用する濃度より高く、抗菌作用よりも毒性が強い。)

2) Athanassiadis B, George GA, Abbott PV, Wash LJ. A review of the effects of formaldehyde release from endodontic materials. Int Endod J. 2015 Sep; 48(9): 829-838. doi: 10.1111/iej.12389. Epub 2014 Oct 21.

(歯内療法用セメントに含まれているヘキサメチレンテトラミンは加水分解されるとホルムアルデヒドが生じる。直接的にホルムアルデヒドが触れる部位では DNA に影響が出るが、離れたところでは生じない。このセメントを用いた歯髄切断法や根管充填によって生成されるホルムアルデヒドは、内因性のホルムアルデヒドの 1/40 であり健康上のリスクはないと考えられる。)

3) 山内由美, 石井 信之, 小澤 寿子, 笠原 悦男, 辻本 恭久, 中川 寛一, 林 美加子. 歯学教育機関における歯内療法に使用する器具・材料・薬剤の調査. 日歯保存誌. 2010, 53(5): 525-533.

(全国 29 歯科大学・大学歯学部アンケート調査を行ったところ、貼薬については、診療室ではホルムクレゾール、ホルマリングアヤコール、その他ホルマリン系薬剤を使用しているが、実習ではあまり使用していなかった。)

4) Milnes AR. Is formocresol obsolete? A fresh look at the evidence concerning safety issues. *Pediatr Dent.* 2008, May-Jun; 30(3): 237-246.

(ホルムクレゾールの代謝、薬物動態などの研究の結果、遺伝毒性、免疫毒性、発がん性を有しているとされている。しかし、科学的にも毒性学的にも、小児歯科においてホルムクレゾールを使わない理由はない。)

5) Hauman CH, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part1. Intra canal drugs and substances. *Int Endod J.* 2003, 36(2), 75-85.

(クレゾールはホルムアルデヒドとミックスされてホルムクレゾールとして使われることがあるが、組織に触れると壊死を引き起こす。高い毒性のわりに抗菌効果が限定的なので、今では根管内殺菌に用いる推奨リストからは除外されている。しかし、現実では、低濃度で小児の歯髄切断法に用いられている。)

6) Braun JJ, Zana H, Purohit A, Valfrey J, Scherer Ph, Haikel Y, de Blay F, Pauli G. Anaphylactic reactions to formaldehyde in root canal sealant after endodontic treatment: four cases of anaphylactic shock and three of generalized urticaria. *Allergy.* 2003, 58(11): 1210-1215.

(貼薬後にアナフィラキシーショックを発症した 7 症例を紹介している。ホルムアルデヒドは、繰り返し根管治療を行う場合、根尖を処置した場合、根管治療した歯を抜歯する場合、およびシーラーが根管外に押し出された場合、周囲に放出される。)

7) Lewis BB, Chestner SB. Formaldehyde in dentistry: a review of mutagenic and carcinogenic potential. *J Am Dent Assoc.* 1981, 103(3): 429-434.

(ホルムアルデヒドは毒性、変異原性を有しており、患者と歯科医療従事者が短期から長期的にホルムアルデヒドに暴露することが懸念される。)

8) Yodaiken RE. The uncertain consequences of formaldehyde toxicity. *JAMA.* 1981, Oct 9; 246(15): 1677-1678.

(短期・長期的な疫学研究で、ホルムアルデヒドの発がん性が示されたものはない。しかし動物実験では明らかとなっている。ホルムアルデヒドは、健康への影響だけでなく、経済的な影響についても懸念される。)