(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3626071号

(P3626071)

(45)発行日　平成17年3月2日(2005.3.2)　(24)登録日　平成16年12月10日(2004.12.10)

(51)Int.Cl.[7]	F I	
A61K 35/78	A61K 35/78	B
A01N 35/06	A01N 35/06	
A61K 7/06	A61K 7/06	
A61P 17/02	A61P 17/02	
A61P 17/14	A61P 17/14	

請求項の数 1　(全 14 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2000-132269(P2000-132269)
(22)出願日　平成12年5月1日(2000.5.1)
(62)分割の表示　特願平7-231951の分割
原出願日　平成7年8月17日(1995.8.17)
(65)公開番号　特開2000-336037(P2000-336037A)
(43)公開日　平成12年12月5日(2000.12.5)
審査請求日　平成13年6月6日(2001.6.6)
(31)優先権主張番号　特願平6-230160
(32)優先日　平成6年8月20日(1994.8.20)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

特許法第３０条第１項適用　平成６年４月１９日発行の信濃毎日新聞に掲載

(73)特許権者　594159630
小山　省三
長野県松本市大字里山辺４８－２
(74)代理人　100086209
弁理士　網野　友康
(74)代理人　100071560
弁理士　網野　誠
(74)代理人　100091649
弁理士　初瀬　俊哉
(72)発明者　小山　省三
長野県松本市大字里山辺４８－２
(72)発明者　山口　芳裕
長野県松本市蟻ケ崎３丁目７番４号　マンジュウ塚宿舎３号

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒノキ属またはアスナロ属の常緑灌木より抽出した非刺激性でかつ金属腐食性を持たない芳香性中性樹脂油を主成分とする育毛剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒノキ属またはアスナロ属の常緑灌木より抽出した非刺激性でかつ金属腐食性を持たない芳香性中性樹脂油を含有し、または添加した育毛剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明はヒノキ科（Ｃｕｐｒｅｓｓａｃｅａｅ）常緑灌木から抽出される樹脂油等で金属腐食性や刺激性のない芳香性中性樹脂油、及び芳香性中性樹脂油を含有する抗菌性を合わせ持った創傷治癒剤ならびに上皮形成促進剤、医療補助品、界面活性促進剤、防ダニならびに抗菌材に関する。
【０００２】
【従来の技術】
ヒノキ科常緑灌木は、香気も強くそれぞれの属種において特徴的な香気性と刺激性を持っている一方、抽出した樹脂油分はテンペル類やツヤプリシンを含んでおり（文献：植物分類学、渡辺清彦著、風間書房，１９７６　）、特にツヤプリシンの抗菌、殺菌作用も既知であり、その作用を利用した技術も知られている（特公昭３３－８５１８　号）。また、天然性消毒殺菌剤（特公平０２－３２２４１号）、腐乱病防除剤（特公平０２－３２２４２号）、白紋羽病防除剤（特公平０２－３２２４３号）、紫紋羽病防除剤（特公平０２－３２２４４号）なども既知であり、天然物由来の殺菌殺虫剤等に利用されてきている。こ

のようなツヤプリシン（ヒノクチオール）を精製する方法として、薬学雑誌（６４：１８１－１８５，　１９４４）には、ツヤプリシン含有植物油を苛性ソーダなどのアルカリと反応させ、アルカリ・ヒノキチオラートの結晶として分離精製する方法も既知であるが、従来の抽出法は主として台湾ヒノキや俗称青森ヒバ等から、ツヤプリシンを分離精製することが目的であった。またヒノキ科常緑灌木が持つ特有の香気を利用する目的で、所謂ヒノキ、ヒバの木材の小片、おがくずを布袋詰めとして浴槽に浸して使用する方法も公開されている（特開平５－１１２４４４号）　が、植物分類学的に不正確に記載登録されていることが多い。またヒノキ科常緑灌木の一属であるアスナロ属のヒノキアスナロと考えられる所謂ヒバ等から抽出した樹脂油からアルカリ・ヒノキチオラートなどの酸性物質を除き、残留廃油を水洗した後水分を除去した油をエーテル等の有機溶媒を介して分溜して得た樹脂油を用い、香性がある精拭剤も公開されている（特公平０２－２６６７９号）　。従来ヒノキアスナロ所謂ヒバから採取される油分の利用状況は、油分中に含まれるツヤプリシンの防腐作用や抗菌作用に着目したものが主であって、またツヤプリシンを抽出する際の副生物の残留廃油は刺激性の強いものである。

【０００３】

しかしながら、ヒノキ科常緑灌木が香気を持つといえどもそれぞれ属種によって特異性のある匂いを含有しており、また抽出法によっては、不快な刺激性成分が混入していることが難点である。一方自然環境に近い状態で、ヒトに快適で衛生的な生活空間を提供することが、社会文明の高度化や老齢化社会の到来が予想される現状において強く熱望されている。従って、ヒトの特殊感覚（嗅覚、視覚等）系や、皮膚等に広く分布している痛覚等を刺激することなく、ヒトに快適感をもたらす芳香と衛生的な生活空間を提供するとともに、生体が外環境と接触している皮膚が外傷、火傷さらに褥創などで皮膚欠損している際には、細菌感染も併発しやすく、皮膚欠損の修復改善ならびに抗菌処置法が強く期待されるが、天然物由来で上記の効果を併せもつものは少なく、その提案は極めて重要である。

【０００４】

本発明では、ヒノキやヒバ等の俗称が自然界からの人類に対する貢献性を、産業活動等の人の営みによって甚だしくその正確な意義を変貌させることが歴史的経過からも推察され、また自然界からの天然資源を利用した科学的な将来的な産業発展のためにも、本発明での植物分類名は次の文献（日本植物誌（顕花篇）大井次三郎、至文堂，　１９７２）に従って、ヒノキ科（Ｃｕｐｒｅｓｓａｃｅａｅ）常緑灌木等のヒノキ属（Ｃｈａｍａｅｃｙｐａｒｉｓ　Ｓｐａｃｈ）　、アスナロ属（Ｔｈｕｊｏｐｓｉｓ　Ｓｉｅｂ．　ｅｔ　Ｚｕｃｃ．）と記載した。ヒノキ属（ヒノキ　Ｃｈａｍｅａｃｙｐａｒｉｓ　ｏｂｔｕｓａ　、サワラ　Ｃｈａｍａｅｃｙｐａｒｉｓ　ｐｉｓｉｆｅｒａ等）は古来より大切に植樹、育成温存されてきた樹木であり、このヒノキ属の製材は高価な建材や食品保存具、浴槽等として古くから我が国で愛用されてきたものであるが、我が国において広く群生するヒノキ科の樹脂油の創傷治癒、上皮形成促進効果については具体的研究がなされておらず、殺菌・防ダニ効果、さらに保温などの温浴効果や皮膚の保湿効果、また芳香性や含有物質がヒトの快適感（生理機能改善効果を含む）や健康増進効果に及ぼす影響等についても具体的で統一的な研究がなされていなかった。さらにヒノキ属、アスナロ属等の常緑灌木の樹脂油を抗菌剤や防ダニ剤・殺菌消毒剤として利用しようとしても、強酸性を示すツヤプリシンなどの強酸性の成分が使用する金属器具類は勿論、殺菌の対象（例えば家具、医療用器具類、浴室等の金属類）を甚だしく金属腐食するのみならず、生体の皮膚組織の上皮細胞の新生ならびに再生作用に悪影響を及ぼすという重大な欠点があった。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

そこで本発明は上記問題点を解決すべくなされたものであり、その目的とするところはヒノキ科常緑灌木の樹脂油から採取される樹脂油分のうち、金属腐食性や刺激性のない芳香性中性樹脂油を利用することにある。さらに芳香性中性樹脂油を主成分とし、抗菌性消毒効果を合わせ持った創傷治癒ならびに上皮形成促進剤を提供することにある。またこの芳香性中性樹脂油を温浴剤やクリーム剤さらに軟膏剤として用いるときは保温性、保湿性な

どの生理機能改善効果を有し、すぐれた快適感が得られるとともに、ヒトの生活空間で使用する浴室や台所等の金属器材や殺菌消毒を必要とする医療器具等に付属する金属器具類を腐食する欠点が無いことを特徴とする。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

上記課題に対して、本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、ヒノキ科常緑灌木（俗称ヒノキに限定するものではない）のタール分と、ツヤプリシンなどの酸性成分を除去した中性油成分が上記目的を達成することを見い出し、本発明を完成するに至った。

【０００７】

以下に、本発明を詳細に説明する。本発明に係る非刺激性かつ金属腐食性をもたず芳香性のある中性樹脂油は、例えばヒノキ科常緑灌木の我が国の代表的な名木である総称木曽ヒノキの樹木成分を、水蒸気を発生させるためのスチール圧力鍋ならびに水蒸気を通過させる銅メツシュ上におがくず等の樹木片等の原料を置き、既知の直接水蒸気蒸留法で抽出して得られる。この芳香性中性樹脂油は本来化学的に中性であるが、ツヤプリシンなどの酸性成分が多い樹木成分（枝葉、節）や青森ヒバ等のアスナロ属の樹木成分を用いる時には、直接水蒸気蒸留し、または乾留後さらに残留酸性成分を除去するために、少量のアルカリ溶液を加えて加温し、ツヤプリシン等の樹脂成分に含まれている酸性物質を除去して非刺激性で芳香性を併せ持つ中性樹脂油を得る。

【０００８】

これをクリーム剤や温浴剤等として用いると保温性、保湿性効果があり、特に温浴剤では、その天然の刺激性のない芳香性成分を含んだ中性油成分などにより、入浴時に生理機能改善効果が得られ、しかも金属腐食性が無い。健康なヒトは勿論のこと、創傷などを持ったヒト、創感染を併発しているヒトがこれらを用いるときは、殺菌作用ならびに創傷治癒、上皮形成の促進作用が得られる。この殺菌作用は大腸菌や黄色ブドウ球菌、連鎖球菌などの常在菌はもちろんのこと、薬剤耐性獲得菌（例えばメシチリン耐性黄色ぶどう球菌（以下ＭＲＳＡ）さらに抗酸菌、緑膿菌や真菌に対しても効果を持っている。

【０００９】

本発明の中性樹脂油を創傷治癒剤、上皮形成促進剤、消毒殺菌・防ダニ剤または温浴剤とする場合には、ヒノキ科樹木等の中性樹脂油を親水性とすることもできる。例えば、それぞれアルコール類、脂肪酸エステル類、石鹸液、サイクロデキストリン、キトサン、界面活性剤、乳化剤、湿潤剤、気泡剤などによる。

【００１０】

本発明の中性樹脂油を創傷治癒、上皮形成促進剤、抗菌・殺菌材または温浴剤とする方法において、ヒノキ科樹木等の中性樹脂油を、適切なものに吸着させて棒状、粒状、粉状、シート状、カプセル状などの成型もしくは固形とすることができる。例えばゼラチン、プルラン、糖分、多孔性澱粉、アルファー化澱粉、洗剤等の可溶性物質などや木片、おがくず、木炭、建材、天然繊維や合成繊維、高分子合成膜、シート、さらにフィルム等である。

【００１１】

本発明の中性樹脂油を例えば、火傷、褥創などの傷または感染創の表面に直接適用することもでき、また薬学的に許容される担体と組み合わせて使用することもできる。薬学的に許容される担体としては、例えばポリオキシアルキレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、　ポリヴィニルピロリドン、炭化水素、パラフィン、アルコール、多価アルコール、アルコールエステル、　多価アルコールエステル、脂肪酸または脂肪酸の金属塩などの生物学的に許容される担体が挙げられる。

【００１２】

本発明の中性樹脂油を薬学的に許容される担体と組み合わせて使用する場合、通常知られた剤形、たとえば、クリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、パップ剤、乳液、懸濁剤、リニトメン剤、ローション剤、エアゾール剤、液剤およびテープなど治療形態に応じて種々の形で用いることができる。溶解補助剤、等張化剤、ｐＨ調整剤、消臭剤、防腐剤または着香剤な

どを加えてもよい。

【００１３】

本発明の中性樹脂油を、腐朽菌等で起こる芯腐れ病等に罹る林野に成育する樹木はもちろんのこと、建材、家具、調度品や家庭用品の原材に注入または表面処理することで、防菌、抗菌、防カビ効果や白蟻等の防虫効果を得ることもできる。また家電製品、日用品、家庭用品等用の樹脂ワックスとして、環境衛生的には紙、パルプなどのスライム防止、廃棄物処理等においても効果を期待できる。

【００１４】

本発明の中性樹脂油は、界面活性剤の泡立ち、ぬれ、表面張力の低下、乳化（エマルジョンの形成）、可溶化、ミセルの形成、洗浄力等の物性特性を変換する界面活性促進剤としても利用可能である。活性剤分子は、一般的に長細い棒状であって、一端は水の分子と親和性があり、他端は水分子を遠ざける性質をもっていることを特徴とする。この特徴が起こるのは表面張力が働くためである。界面活性の程度は臨界ミセル形成濃度や可溶化、クラフト点等が関係しており、活性剤分子の鎖状（棒状）部分が短い方がクラフト点が低く、臨界ミセル形成濃度の値が大きい。従って一種類の分子だけで洗剤を作るのではなく、多様な長さの分子を混合した方が界面活性効果が大きい。本発明の芳香性中性油を石鹸や洗剤、シャンプー等に混和すると、各活性剤分子の長さが異なってくるので、混和しないものと比べて界面活性の効果がより大きくなる。

【００１５】

また本発明の中性樹脂油をアニオン系、カチオン系、または非イオン系の界面活性剤に混和すると、抗菌性や抗真菌性作用が得られ、また中性で耐硬水性にも優れ、上皮形成促進作用、身体の有毛部特に毛髪の育毛効果をも有する。よってクレンジングクリームなどの化粧品、シャンプー、リンス、整髪剤、育毛剤などに配合することができる。それ以外にも、繊維やプラスチックの帯電防止剤、繊維の柔軟剤、エアゾールの気泡剤、染色助剤、家庭用（食器、家具、家電製品、風呂洗面所製品、便器、台所）洗剤、車両洗剤などに利用できる。

【００１６】

以上のように、本発明のヒノキ科樹木等の常緑灌木より抽出した非刺激性芳香性中性樹脂油は、物理的、化学的に引き起こされた創傷や感染創の治癒ならびに上皮形成（増毛、育毛効果を含む）を促進させ、ヒトの嗅覚感応試験で刺激臭を持たず快適な芳香性を持ち、抗菌性、抗真菌性、殺菌消毒性に加えて、防ダニ効果を有する。さらに保温性、保湿性があり、金属腐食性がみられない。また効果的な界面活性状態を得ることができる。

【００１７】

【発明の実施の形態】

次に発明の実施の形態を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【００１８】

圧力鍋に蒸留水１Ｌを入れ、その上に銅製の５センチメータのメツシュ層を水蒸気が通過するように工作し（これは水蒸気内の電子移動状態を効果的にするための工夫である。これに用いる遷移金属としてはＦｅ、Ｎｉ、Ｃｏ、Ｃｕ、Ｔｉ等が上げられるが、これらに限定されるものではない）、その銅製のメツシュ上部に乾燥したヒノキ科ヒノキ属ヒノキ（長野県木曽山系産出）幹材（樹齢１００－３００年）のおがくず２５０ｇをのせて圧力鍋の蓋をした。圧力鍋の蓋にはおがくず層を通った水蒸気が流れ出るように直径約１ミリメータの小孔がある。その小孔からの蒸留蒸気を約１リットルのコルベンに入れ、コルベン内の飽和蒸留蒸気を冷却管を通して冷却凝縮し留液を得る。この際、留液は下層の水層成分と上層の油層成分（平均５－６ミリリッター）に分離されている。この上層の油成分は，平均ｐＨ７．１である。ここで留液を石油エーテルなどの有機溶媒を用いて抽出する必要がなく、よって有機系化合物やその反応生成物によって懸念される人体への悪影響が少ないことも本発明の特徴の一つである。

【００１９】

またヒノキ科樹木の幹や葉、枝木などが混在し、さらに酸性油成分が多いアスナロ属樹木を原材料とする場合には、上記方法で得た粗樹脂油が酸性（ｐＨ４．５－５．５）になることもあり、粗樹脂油１００ミリリッターに対して０．１規定の水酸化ナトリウム溶液５－１０ミリリッターを加え加温撹拌し、ツヤプリシンなどの酸性物質が水層に残るようにする。

【００２０】

上記のヒノキ科ヒノキ属ヒノキ（Ｃｈａｍｅａｃｙｐａｒｉｓ　ｏｂｕｔｕｓａ）より蒸留蒸気して得られたヒノキ中性油についてガスクロマトグラフィー法（使用機種：島津ＧＣ－３ＢＦ型クロマトグラフ、測定条件：使用カラムＯＶ－１７，内径３ミリメータ、５％ＳＰ－１２００　＋１．７５％　Ｂｅｎｔｏｎｅ　３４　Ｏｎ，Ｃｈｒｏｍｏｓｏｒｂ　Ｗ．　，インフュージョン温度２７０℃、カラムオーブン温度５０℃にて１分間保持後、５℃／分で２６０℃まで昇温、保持の条件）で内容成分の検討をおこなったところ図１のように、２分以内および３０分以上で立ち上がるピークが存在しない特徴がみられた。２分から３０分以内に立ち上がるピークの成分比率は、原材料によって（樹齢、樹木種等）異なる。

【００２１】

＜香気の最小感応濃度と感覚応答試験について＞

健康なヒト成人（１８歳－４７歳、男女同数）２０名により、懸濁水での最小感応試験と芳香の感覚とについて、ヒノキ中性油と、アスナロ属ヒノキアスナロ（Ｔｈｕｊｏｐｓｉｓ　ｄｏｌａｂｔａｔａ）　から抽出した中性油とを比較検討した。その結果、ヒノキ中性油の最小感応濃度は１／１５，０００であり、不快感や刺激感を訴えたものは皆無であり、”ヒノキ”の香と答えたものは９０％であった。一方、特公平０２－２６６７９号等の既知の方法に準じて、アスナロ属ヒノキアスナロ等から抽出した樹脂油からアルカリ・ヒノキチオラートなどの酸性物質を除き、残留廃油を水洗した後水分を除去した油を分溜し、アルカリを加えて得た中性油での最小感応濃度は１／２５，０００であり、不快感を訴えたもの２５％、刺激臭を訴えたもの６５％、焦げ臭を訴えたもの３０％、”ヒバ”の香と答えたものゼロ％であった。この成績より、ヒノキ中性油は非刺激性で不快感を与えることのない芳香性中性油であることが判明した。従って、適当に希釈することにより、ヒノキの香の香料として利用可能である。

【００２２】

＜創傷治癒ならびに上皮形成について＞

白色家兎を麻酔したのち背部に直径１０ミリメータの円状の全層皮膚欠損部を作成して、対象群とともにヒノキ中性油（５０マイクロリッター）をそれぞれの皮膚欠損部に隔日に処置し、皮膚欠損部の面積の変化を調べた。その結果、ヒノキ中性油で処置すると術後１週間では対象群に比べて皮膚欠損部の面積は６５％縮小しており（図２参照）、肉眼的観察では正常な皮膚との境界が明確でない程に上皮形成が回復していた。図３（ａ）（ｂ）にそれぞれの組織標本像を示す。また、同様の皮膚欠損部を作成した後、皮膚欠損部に濃塩酸０．２ミリリッターを付加して化学的火傷を作成した。ヒノキ中性油で処置すると術後１週間では対象群に比べて、皮膚欠損部の面積は５０％縮小していた（図２参照）。さらに、同様の皮膚欠損部を作成したのち、皮膚欠損部に糞便液を塗り、創部の自然感染創モデルを作成した。ヒノキ中性油で処置すると術後１週間では対象群に比べて皮膚欠損部の面積は２０％縮小していた（図２参照）。それぞれの皮膚欠損部を光学顕微鏡で観察したところ、対象群での創面は異常な肉芽組織の形成で不規則に盛り上がっており、皮膚欠損部中央の表面は上皮形成が認められず、炎症性反応で出現する好中球の侵潤が顕著であった。一方、ヒノキ中性油で処置した群では、異常な肉芽組織の形成は認められず、好中球の侵潤も少なく、創表面の上皮形成も良好であった。またヒノキアスナロからの中性油での効果は、ヒノキ中性油と同様に好中球の侵潤は抑制されていたものの、皮膚欠損部の面積や上皮形成の程度は劣っていた。この成績は、ヒノキ科樹脂（特にヒノキ属樹脂）の中性油が物理的、化学的皮膚損傷ならびに汚染創に対して有効な修復作用ならびに上皮形成促進作用を持っており、褥創や瘻孔などの難治性皮膚損傷に効果があるということを示

している。
【００２３】
＜抗菌、殺菌作用について＞
敗血症患者から採取し、継代培養したメシチリン耐性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）、大腸菌、白癬菌を用いて、ヒノキ中性油の５マイクロリッターでの抗菌作用を普通寒天ならびにＢＨＩ培地、サブロー培地を用いてディスク法で検討したところ、それぞれの菌について２４時間後に充分な大きさの阻止円が確認された。それぞれの菌株に対して菌数10^6で３７℃の条件で２４時間培養後、発育したコロニー数（ＣＦＵ）を測定した。無処置群でのＭＲＳＡのＣＦＵは６時間後10^7、２４時間培養後10^{10}に増殖したが、１ミリリッターの培養液に対してヒノキ中性油５マイクロリッターの処置では菌数10^3に減少した。さらに２４時間培養後ＣＦＵはゼロであった（図４参照）。またＭＲＳＡに対して１ミリリッターの培養液にヒノキ中性油１０マイクロリッターの処置では、培養後６時間後でＣＦＵはゼロであった。その他の菌種の増殖阻止も１－５０マイクロリッターの範囲で容量依存的に阻止効果を認め、２４時間培養後の最小阻止濃度はＭＲＳＡで１ミリリッターの培養液に対してヒノキ中性油５マイクロリッター、大腸菌では１ミリリッターの培養液に対してヒノキ中性油４マイクロリッター、白癬菌で１ミリリッターの培養液に対してヒノキ中性油３マイクロリッターであった。この成績から、本発明のヒノキ科樹脂中性油には少なくともグラム陰性菌、グラム陽性菌、真菌に対して抗菌、殺菌作用があることが判明した。
【００２４】
さらに抗酸菌、緑膿菌に対してもそれぞれ１ミリリッターの培養液に対してヒノキ中性油５マイクロリッターの最小阻止濃度で抗菌作用を認めた。建材（ベニヤ板やプラスチック）や繊維（アクリルやポリエステル）の１×１センチメーターの小片の表面に２０マイクロリッターのヒノキ中性油を添付して、それぞれの病原菌の寒天培地上での阻止円の形成を観察したところ、顕著な阻止円の形成を認めた。
【００２５】
＜気化性成分の抗菌作用について＞
敗血症患者から採取し、継代培養したメシチリン耐性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）、大腸菌、白癬菌を用いて、ヒノキ中性油の５０－１００マイクロリッターの濃度での抗菌作用を、普通寒天ならびにＢＨＩ培地、サブロー培地を用いてディスク法で検討した。試料を浸した濾紙ディスクをシャーレの底に置きそれぞれの菌を播種した培地をシャーレの天井にして試料が培地に接触しないようにして、２４時間後のそれぞれの菌の増殖状態を観察した。その結果、２００マイクロリッターの濃度では全く菌の増殖は認められなかった。この成績は、ヒノキ中性油の揮発気化成分にも抗菌作用があることが判明した。
【００２６】
＜浴槽内の混濁ならびに細菌の増殖について＞
日常生活を営んでいる健康な３家族の入浴後の浴水を用いて、普通寒天ならびにＢＨＩ寒天培地で病原性細菌の発育阻止効果を検討したところ、ヒノキ中性油は濃度依存性に有意に病原性細菌の発育を阻止し、５日以上にわたって浴槽内の湯水は混濁せず、沈殿物も認められなかった。またヒノキアスナロ中性油での効果は、ヒノキ中性油とほとんど同じであったが、その刺激性の強い香気から快適性が認められなかった。この成績は、不特定多数の利用する入浴状況下や湿度の高い環境状況や、水資源の再利用、有効利用に対して、本発明のヒノキ科樹脂（特にヒノキ属樹脂）中性油には香気による不快感を伴わず、かえってヒノキの快い香を醸し出しながら、殺菌消毒効果を実現できることが判明した。
【００２７】
＜保温ならびに保湿効果について＞
室温２２℃±２℃、湿度５０％に保たれた小部屋で、５人の成人被検者（１９～２１才）の前腕をヒノキ中性油10^{-3}及び10^{-4}濃度の湯（４１～４２℃）に５分間浸し、その前後での皮膚温、皮膚血行動態をヒノキ中性油を添加しない湯を対象として、サーモグラフィー（Ａｖｉｏｎｉｃｓ社ＴＵＳ２０００）で保温状況ならびに血行改善状況を測定

し、皮膚インピーダンス法で保湿状態を測定した。その結果、１０$^{-3}$及び１０$^{-4}$の濃度でヒノキ中性油を加えた湯では、負荷後２時間経過しても皮膚温は有意に上昇していたが、対象の無添加の湯では、負荷後１５分後に負荷前の状態に回復した（図５参照，図５は被験者の前腕のサーモグラフィーの写真よりデジタイザーで温度表示を数値化したものをグラフ表示に変換したものである）。皮膚血流量も３０分に渡って増加していた（図６参照）。この成績は、本発明のヒノキ中性油が保温効果および末梢循環の改善効果を持っていることを示すものである。また、皮膚インピーダンスは１時間以上にわたって有意に上昇した（図７参照）。またヒノキアスナロ中性油での効果は、ヒノキ中性油とほとんど同じであったが、その刺激性の強い香気のために被験者に不快感を訴える者（３名、６０％）が多かった。この成績は、ヒノキ科樹脂（特にヒノキ属樹脂）中性油が、不快感を与えずに、保温効果と保湿効果を持っていることを示している。

【００２８】

＜抗ダニ効果について＞

ヤケヒョウダニおよびケナガコナダニをシャーレに入れ、蓋をせずにそれぞれのダニの走行状態をビデオ撮影（１３倍拡大）して観察した。ヒノキ中性油を添付しない状態では、それぞれのダニはシャーレ内を不規則に移動しており、１秒間に０．５－１．５ミリメータの移動速度であったが、１０$^{-3}$及び１０$^{-5}$の濃度のヒノキ中性油を浸した直径０．８ミリメータの円形濾紙をシャーレ上に置くと直ちにダニは濾紙から遠心方向に逃避移動を始め、１０$^{-3}$濃度では、走行速度は２．８－３．７ミリメータ／秒と早くなり、約１．２時間後には濾紙の周囲にダニの存在が確認されず、濾紙から約３センチメータ離れた位置に渓谷状の輪が出来た（図８参照）。この成績は、ヒノキ中性油に抗ダニ作用があることを示している。

【００２９】

＜血圧、心拍数、毛細血管径ならびに交感神経活動に及ぼす効果＞

麻酔下で人工呼吸状態の雑種成犬を用いて、血圧、心拍数、毛細血管径ならびに腎臓交感神経活動を測定した。ヒノキ中性油は犬の鼻粘膜に噴霧した。血圧、心拍数、腎臓交感神経活動は一般的な電気生理学的手法で、さらに毛細血管径は生体顕微鏡（日本光電、マクロスコープ　ＩＶＹ　１１００）下で腸間膜毛細血管の変化をビデオ録画し、毛細血管（１００－１５０マイクロメータ）の直径と血流速度を観察した。その結果、収縮期圧は鼻粘膜に噴霧後３分間にわたって上昇し、拡張期圧は噴霧直後から約１５分経過した後でも有意に低下しており、脈圧も増加した（図９参照）。心拍数には有意な差は認められず（図１０参照）、交感神経活動は低下した（図１１参照）。さらに腸間膜の毛細血管は噴霧２－３分後より速い流速となり、噴霧１０分後でも持続していた（図１２参照）。またヒノキアスナロ中性油での効果は、ヒノキ中性油に比較して一定の反応を示し難く、不安定な生理反応を出現させた。この成績は、本発明のヒノキ中性油の嗅刺激によって血管拡張が起こることやヒノキアスナロ中性油に比べて安定した嗅刺激効果を持っていることを示している。

【００３０】

＜非金属腐食性について＞

ヒノキ中性油の中に２×５ミリメータの鉄片を１週間以上にわたって浸しておいても金属腐食は認められず、対象試薬としての１％ツヤプリシン溶液内では、酸化した鉄片が１日後には認められ、日数が経つにつれてこの酸化程度は増強した。この成績は、ヒノキ中性油が金属腐食性を持たないことを示している。

【００３１】

＜界面活性促進効果について＞

界面活性剤として脂肪酸アルカノールアミドを含む台所洗剤１０ミリリッターに対して１０マイクロリッターのヒノキ中性油を添加して、無添加の場合とで、動物性油で汚れた食器の洗浄効果を比較したところ、ヒノキ中性油を添加した場合には、ベタベタした感じもなく、細かな泡立ちが起こり、水切れも良好で、洗浄剤としてより有効な作用が見られた。さらに、界面活性剤がアルキルエーテル硫酸エステルナトリウム、脂肪酸アルカノール

アミド、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等で構成され、市販されている台所用洗剤（商品名チャーミング、株式会社ライオン：商品名ナテラ、株式会社ライオン：商品名モア、株式会社花王）、ラウリル硫酸塩、パラベン、セタノール、エデト酸塩、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸塩等で構成されている洗髪用シャンプー（商品名パンテーン、株式会社マックスファクター：商品名ラックススタイリング、株式会社日本リーバー：商品名エッセンシャルスタイリング、株式会社花王）のそれぞれ２０ミリリッターに５０マイクロリッターのヒノキ中性油を添加して、その効果を検討した。添加した各洗剤やシャンプーはより泡立ちがよくなり、気泡もきめ細かであり、油性の汚れを簡単に水洗いすることができ、水洗いに必要な水量も極めて少量で十分であった。添加により、各洗剤やシャンプーの色調や光沢等の外観には大きな変化は認められなかったが、粘度を３０℃の条件で粘度計（ビスメトロンＶＥＡ－Ｌ、芝浦システム社製）を用いて計測したところ、いずれの検査資料も添加していないものに比べて上昇していた（表１参照）。またズリ速度－ズリ応力関係も添加によって上昇した。これは、市販されている洗剤やシャンプー等にヒノキ中性油を添加することによっても、洗剤やシャンプー等の界面活性等の効果を改善することができることを示している。

【表１】

各洗剤に芳香性中性樹脂油の添加前後の粘度の変化（単位ｃｐ）

	モア	チャーミング	ナテラ
前	６６．９	６２．２	７０．２
後	６８．９	７１．８	８３．２

【００３２】

＜高分子の物性特性に対する作用について＞

高分子の物性特性（ツヤや光沢の変化、鋳型形成での境界の正確性、表面の平滑性や均一性、透明性、きめ細かさ、量の変化等）に対するヒノキ中性油の作用を確かめた。下記の各物質（いずれも和光純薬工業より購入）１０グラムあたり１００マイクロリッターのヒノキ中性油を加え、水槽内で溶解するまで加温処理し、各溶解液を歯科治療用のカリエスの充填歯形模型に注いで冷却し、固形になった状態で鋳型より取り出し、２－５倍の拡大ルーペで観察した。オクタデカノール、ステアリン酸では表面の平滑さやきめ細かさや透明性が減少し、ラウリン酸では滑らかさや透明性の出現が認められ、ドデカノール（ラウリルアルコール）では室温での形態維持が困難な程に溶解性が増加した。パルチミン酸ではソフト感や滑らかさが出現し、ミリスチン酸では境界鮮明性、滑らかさや均一性の出現が顕著だった。ヘキサデカノールではきめ細かさや透明性が低下した。ポリエチレングリコール１０００では境界鮮明性や平滑性が良くなり、ポリエチレングリコール１５４０でも平滑性、均一性、透明性は良くなる一方、ポリエチレングリコール２０００、ポリエチレングリコール４０００では境界の鮮明性がわずかに悪くなり、ポリエチレングリコール６０００では光沢の増加傾向が認められた。さらに、Ｎ－イソプロピルアクリラマイド（米国、ウイスコンシン州、Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ社製）では光沢性、境界鮮明性、表面の均一性、透明性やきめ細かさが認められた。これらの成績はヒノキ中性油が医療用、家庭用、工業用に用いられる高分子の物性特性を改善することができることを示す。

【００３３】

次に各高分子の物性変化のミクロ的観察結果を検討してマクロ的観察の妥当性を求めた。高分子の物性変化は示差走査熱量計（ＤＳＣ－５０、島津製作所製）で検討した。パルチミン酸とポリエチレングリコール１０００での成績を図１３に例示する。パルチミン酸に中性樹脂油を添加すると融点の低下が認められ、ポリエチレングリコール１０００では４０℃前後の吸熱反応部分が消失し、１５０℃前後での吸熱部分が１２０℃に移動した。このことは熱力学的な物性特性が変化したことを示している。またポリビニールクロライドの膨張性を熱機械分析装置（ＴＭＡ－５０、島津製作所製）で検討したところ、３１０℃前後で体積の増加が認められなくなった（図１４参照）。

【００３４】

【実施例】

本発明組成物を、具体的に軟膏製剤例を挙げて説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、混合比は重量％である。

【００３５】

製剤例１［クリーム剤（バニシング型）］

ヒノキ中性油（０．３），セタノール（８．５），ステアリン酸（１０．０）固形パラフィン（２．０），ミスチン酸オクチルドデシル（５．０），ミスチン酸イソプロピル（５．０），グリセリルモノオレエート（０．５）の油相成分をそれぞれ量り採り混合し，約８０℃で加温溶解させる。一方，クエン酸．１水和物（０．５），蒸留水（６７．７）の水相成分をそれぞれ量り採り混合し、約８０℃に加温する。油相成分を撹拌しながら、これに水相成分を徐々に加え乳化を行う。さらに撹拌しながら徐々に冷却すると、バニシングクリーム（Ｏ／Ｗエマルジョン）を得る。

【００３６】

製剤例２［軟膏型］

流動パラフィンにトシル酸トスフロキサシンおよびヒノキ中性油０．２ミリリッターを加え、撹拌する。これをプラスチベースに加え、充分攪拌混和すれば、ヒノキ中性油軟膏（親油性軟膏）を得る。

【００３７】

製剤例３［軟膏型］

セタノール、ステアリルアルコール、ヴァゼリンを１：１：５の重量比で５０グラムのクリームを作り、これにヒノキ中性油０．４ミリリッターを加えて充分攪拌混和すれば、ヒノキ中性油軟膏（ハンドクリーム）を得る。

【００３８】

製剤例４［洗剤型］

３０％界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル、アルキルエーテル硫酸エステルナトリウム、脂肪酸アルカノールアミド）溶液１リッターに対して５００マイクロリッターのヒノキ中性油を添加して、充分攪拌混和すれば、ヒノキ中性油洗剤を得る。

【００３９】

実施例：上述のハンドクリームを、手に難治性角皮障害をもった主婦に１日１回従来使用していたハンドクリームと同様の処置を行ったところ、日常の主婦としての作業をしても、１週間後に完治した。また、２０年以上にわたって足底部に難治性白鮮症をもっていた４７歳の男性も、１週間後には治癒した。また、難治性アトピー性皮膚炎でステロイド剤が使用できない２０歳男性に使用したところ、３日後に治癒効果が自覚的、他覚的に認められた。また、脳血管障害で臀部に１０ｘ８センチメータの骨膜に達する難治性褥創をもった７２歳男性に、この軟膏を使用したところ、１週間では潰瘍部の新鮮肉芽の増大と感染による浸出物の減少が認められ、２週間後には潰瘍部の縮小（７×５センチメータ）が認められた。また、１８－４７歳の男女の症例で、蚊等の虫刺されの直後に発生する痒みと発赤は、このクリームを患部に塗ることで消失した。上述の何れの症例でも何らの副作用は認められなかった。また、前頭部毛髪の脱毛、所謂禿げ現象が進行している４８才男性において、日頃から常用している市販のシャンプー３００ミリリッターにヒノキ中性油３００マイクロリッターを添加したシャンプーを作成し、症例が従来から入浴時に洗髪す

ると同様の方法でこの新規シャンプーでの洗髪（約３－５ミリリッター／１回）を一か月施行したところ、脱毛部分に柔らかで細い１－２ミリメーターの発毛を多数認め、さらに二か月後にはそれぞれの発毛した毛髪は長くなり、太さも増加し、外観上の脱毛部の縮小を認めた（図１５参照）。このように、本実施例のような洗髪用シャンプーの簡単な方法によっても、上皮形成促進効果は勿論のこと育毛増毛効果をも得ることができる。

【００４０】

（快適感（生理的機能改善効果）についての医学生理学的概念と本発明の意義）生体にはさまざまな防御機能が存在しており、なかんずく神経系や内分泌系の機能は免疫系の機能と共に大切な生理学的調節機序である。これらの生体の防御機能系の中でも自律神経系ならびに内分泌系や免疫系の機能の解明は、生理学を始めとする医学研究の長い歴史でもある。従って、この分野については、多くの研究成果が蓄積されており、日常生活の中で無意識の内にヒト体内で作動している機能調節（内分泌系、自律神経系）の解明がなされてきている（参考文献；小山、低血圧－臨床医のための病態生理－藤田出版企画、１９９４）。内分泌系、自律神経系の無意識下の機能調節によって、生体の「快適度」は複雑な様相を示す。本邦においては、古来から生活空間（建材、浴槽等）に用いられ、現在においてもその価値が高い天然ヒノキ（木曽ヒノキ）等より抽出した刺激性のない芳香性中性樹脂油を用いることによって、ヒトが医学的に病的状態にある場合（例えば、ストレス、感染、外傷等）は勿論のこと、健康な状態のヒトにおいての生活空間の質的向上を企らんとする科学的思考より発案されたものであり、人類と自然とのかかわりについて、本発明の生態文明史的さらに科学方法論史的意義が大きいと考えられるので、あえて本発明の意義を記載するものである。

【図面の簡単な説明】

【図１】図１は、本発明に係るヒノキ属またはアスナロ属の常緑灌木より抽出した非刺激性でかつ金属腐食性を持たない芳香性中性樹脂油の一実施形態であるヒノキ中性油のガスクロマトグラフィー分析図である。

【図２】図２は、図１のヒノキ中性油の創傷治癒の成績を示すグラフである。

【図３】図３（ａ）（ｂ）は、それぞれ図１のヒノキ中性油の創傷治癒上皮形成の状態を示す組織標本像である。

【図４】図４は、図１のヒノキ中性油のＭＲＳＡに対する抗菌作用を示す図である。

【図５】図５は、図１のヒノキ中性油の保温効果を示した図である。

【図６】図６は、図１のヒノキ中性油の血行促進効果を示した図である。

【図７】図７は、図１のヒノキ中性油の保湿効果を示した図である。

【図８】図８（ａ）（ｂ）は、それぞれ図１のヒノキ中性油の防ダニ効果を示した図である。

【図９】図９は、図１のヒノキ中性油の血圧に対する効果を示した図である。

【図１０】図１０は、図１のヒノキ中性油の心拍数に対する効果を示した図である。

【図１１】図１１は、図１のヒノキ中性油の交感神経に対する効果を示した図である。

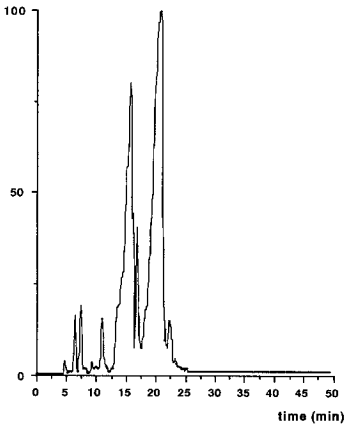
【図１２】図１２は、図１のヒノキ中性油の毛細血管径に対する効果を示した図である。

【図１３】図１３は、図１のヒノキ中性油を添加した化学物質（パルチミン酸及びポリエチレングリコール１０００）の熱量変化の測定結果を示した図である。

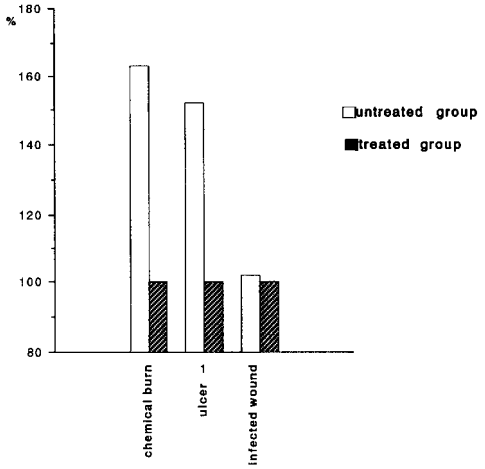
【図１４】図１４は、図１のヒノキ中性油を添加した高分子（ポリビニルクロライド）の体積変化の測定結果を示した図である。

【図１５】図１５は、図１のヒノキ中性油を添加したシャンプーによる育毛効果を示した図である。

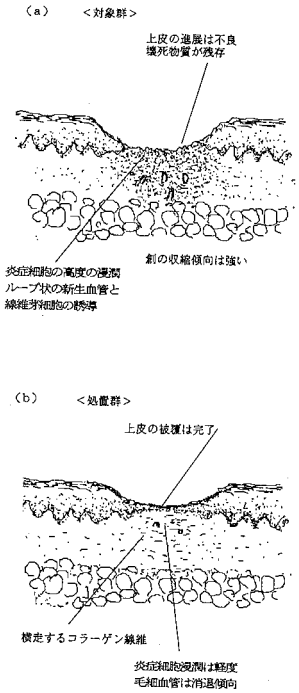
【図１】


100
50
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
time (min)

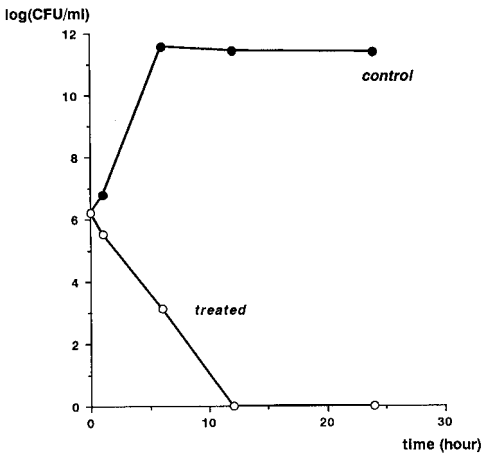
【図２】


%
180
160
140
120
100
80
untreated group
treated group
chemical burn
ulcer
infected wound

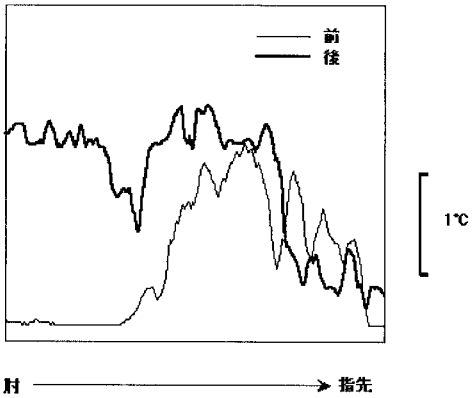
【図３】


(a) <対象群>
上皮の進展は不良
壊死物質が残存
創の収縮傾向は強い
炎症細胞の高度の浸潤
ループ状の新生血管と
線維芽細胞の誘導
(b) <処置群>
上皮の被覆は完了
横走するコラーゲン線維
炎症細胞浸潤は軽度
毛細血管は消退傾向

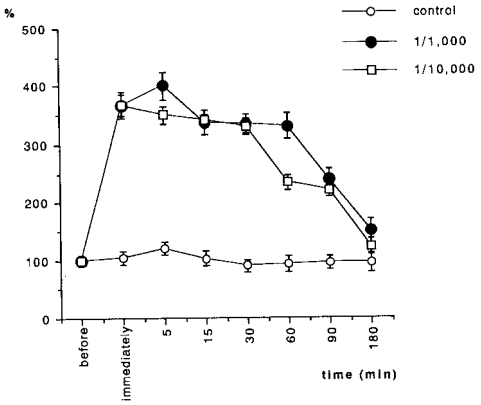
【図４】


log(CFU/ml)
12
10
8
6
4
2
0
control
treated
0 10 20 30
time (hour)

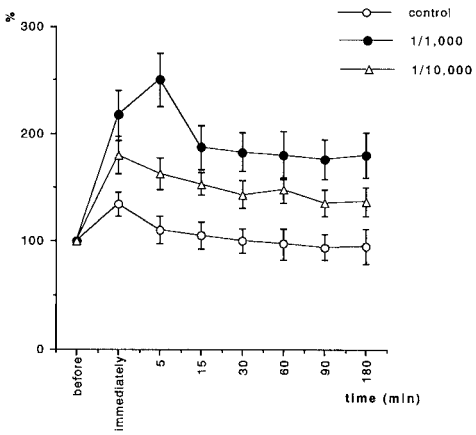
【図５】



【図６】

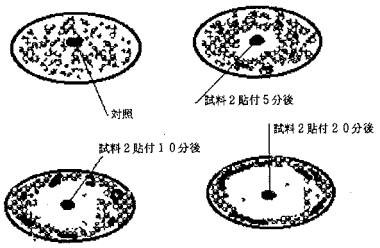


【図７】

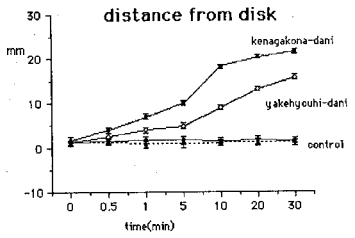


【図８】

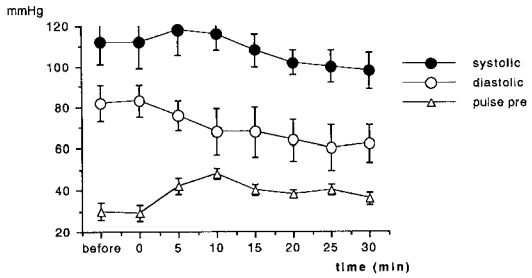
（ａ）



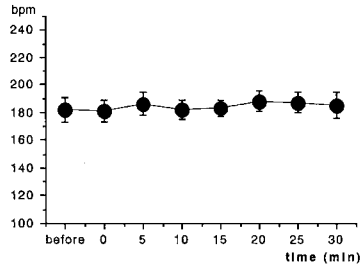
（ｂ） ダニの逃避性の効果



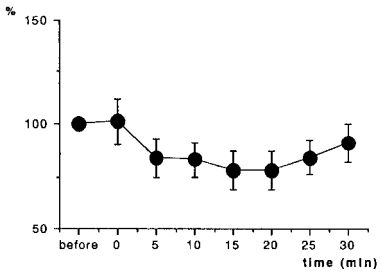
【図９】



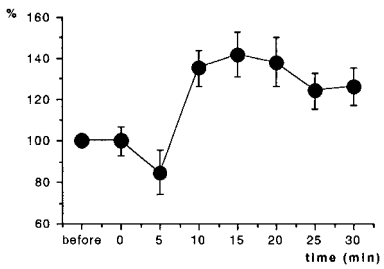
【図１０】



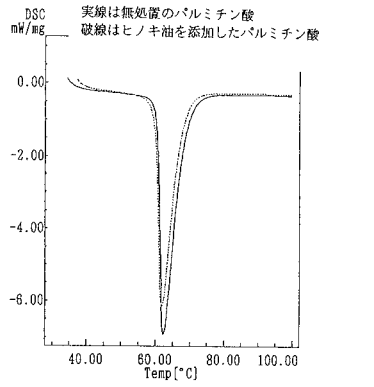
【図１１】

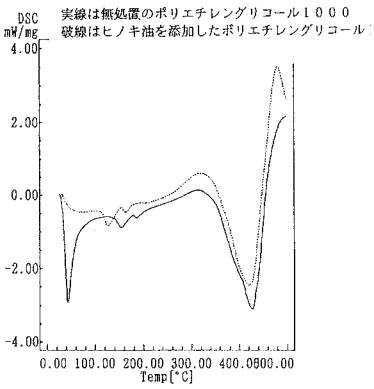


【図１２】

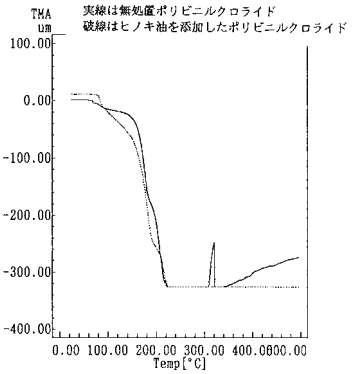


【図１３】

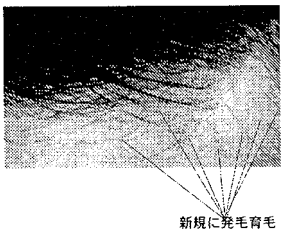




【図１４】



【図１５】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	
Ａ６１Ｐ 31/04	Ａ６１Ｐ 31/04	
Ａ６１Ｐ 31/10	Ａ６１Ｐ 31/10	
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00	１０７

審査官　鶴見　秀紀

(56)参考文献　特開昭６１－２７９２４７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K 35/78
A01N 35/06