

## 皮膚に対する化学物質の作用

—ジヒドロキシベンゼン, アミノフェノール, そしてフェニレンジアミン類の皮膚一次刺激性, 培養細胞への毒性, 遅延型感作性—

政本 幸三 高瀬 吉雄

信州大学医学部皮膚科学教室

### Action of Chemical Substances on the Skin — Primary Skin Irritation, Toxicity to Cultured Cell and Delayed Contact Sensitivity of Dihydroxybenzenes, Aminophenols and Phenylenediamines—

Yukimitsu MASAMOTO and Yoshio TAKASE

(Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine)

The position of amino or hydroxyl groups in dihydroxybenzene, aminophenol and phenylenediamine greatly influences the potency of primary skin irritation, delayed contact sensitivity in guinea pigs and toxicity to cultured cells of these substances. Hydroxyl or amino groups in para-position on a benzene ring showed the greatest irritation, sensitivity and cell toxicity followed by the ortho-position. In contrast, amino or hydroxyl groups in the meta-position produced a very low response. In addition, the skin irritation and cell toxicity of dihydroxybenzene were greater than those of phenylenediamine, whereas phenylenediamine was a more potent sensitizer than dihydroxybenzene.

These results suggest that the kind and the arrangement of reactive groups in substances might have an important role in determining their effects on skin. *Shinshu Med. J.*, 35: 185—193, 1987

(Received for publication July 21, 1986)

---

**Key words** : dihydroxybenzene, aminophenol, phenylenediamine, delayed contact sensitivity, cell toxicity

ジヒドロキシベンゼン, アミノフェノール, フェニレンジアミン, 遅延型感作性, 細胞毒性

---

#### I 緒 言

化学物質の主構造および置換基の数や種類(以下化学構造と略す)と皮膚刺激性, 光毒性そして遅延型感作性などの諸性質との関係を追求する研究は近年数多くなされている。しかし, 未だ化学構造からヒト皮膚

に対する安全性を十分判断しうる状態には至っていない。皮膚科領域や化粧品領域で治療・予防の目的に化学物質の利用を考えると, 上記の諸性質を正しく把握してこそ所期の目的を達成しえよう。換言すれば, structure-activity relationship, いわゆる構造活性相関に関する正しい知識は有用な情報や手段を与え

てくれる。

著者らはこれまでフェノール類のモルモット皮膚への一次刺激性と遅延型感作性、ヒト健康皮膚由来培養細胞への障害性について、それらの化学構造との関係につき比較研究してきた。その結果2価, 3価フェノール類のモルモット皮膚に対する反応性は反応基の水酸基がオルト, パラ位に位置するとき増強されることを報告した<sup>1)2)</sup>。本報ではジヒドロキシベンゼン, アミノフェノールそしてフェニレンジアミンの皮膚反応性と化学構造との間に前報と同様の関係が成立するかを検討する目的で, モルモット皮膚一次刺激性, ヒト培養細胞への障害性をしてモルモット皮下投与法による感作性試験をおこない, 比較研究した結果を報告する。

## II 実験材料と方法

### A 実験材料

使用した検体は図1に示す一連のジヒドロキシベンゼン, アミノフェノールそしてフェニレンジアミン化合物である。これら化合物にはオルト, メタ, パラの3種異性体が存在する。検体はすべて関東化学工業製の試薬特級を特に精製せずに用いた。

### B 方法

#### 1 皮内投与による皮膚一次刺激性試験

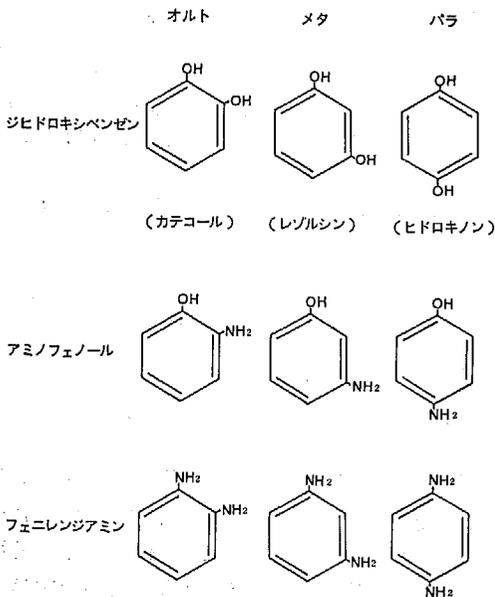


図1 ジヒドロキシベンゼン, アミノフェノールそしてフェニレンジアミン類の構造

表1 皮膚刺激性の評価

判定	刺 激 性
—	透見も陰性
±	透見のみ発赤を認める
+	皮膚面より発赤を認める
++	皮膚面より発赤, 浮腫を認める
+++	皮膚面より発赤, 浮腫, びらんを認める
####	皮膚面より発赤, 浮腫, びらん, 潰瘍を認める

表2 細胞毒性判定基準

評点	判 定 基 準
0	細胞数コントロールと同じ; 形態正常
1	同 上 ; 正常50%以上
2	同 上 ; 正常50%以下
3	コントロールのほぼ半数 ; 正常10%前後
4	肉眼で細胞を認めない ; 正常細胞なし
5	顕微鏡で細胞を認めない

白色ハートレー系モルモット(♀, 平均体重350g)の背部を電気バリカンで刈毛し, 検体のリン酸緩衝生理食塩水溶液(pH7.2)0.05mlを皮内注射した。24時間後に皮膚表面より肉眼判定, のち屠殺, 剥離皮膚を裏面より透見して生ずる炎症の有無とその程度を表1のごとく評点を与え判定した。この判定基準ではプラス1以上を陽性と判定した。

#### 2 培養ヒト細胞による毒性試験

仔牛血清20%添加 Eagle MEM 培地, 37°C, 炭酸ガス同調細胞培養器でヒト健康表皮由来 XX-male 細胞を培養した。対数増殖期にある細胞を0.25%トリプシン処理して単細胞化し, 50万個/シャーレ 当たり細胞を分注, 2日間培養した。5ml リン酸緩衝生理食塩水(pH7.2)で2度洗浄した培養細胞に, 検体を10<sup>-1</sup>~10<sup>-4</sup>M含有するリン酸緩衝生理食塩水溶液(pH7.2)を4ml 添加し, 1時間インキュベートした。のちリン酸緩衝生理食塩水溶液で細胞を2度洗浄, 培養液5ml を加え, さらに2日間培養した。培養終了後リン酸緩衝生理食塩水溶液(pH7.2)5ml で洗浄, 中性ホルマリン固定, ギムザ染色した。表2の評価基準で細胞の数, 形態を検査した。この判定基準では3以上に明らかな毒性効果を認めた。

#### 3 モルモット皮下投与法による感作性試験

白色ハートレー系モルモット(♀, 平均体重310g)

を感作実験に供した。検体の1Mあるいは0.2M含有生理食塩水溶液と Freund's complete adjuvant を等量混合して終末濃度を0.5M, 0.1Mにし、乳鉢にて乳化したもので感作した。感作はモルモットの頸、足蹠の皮下に1週間に4回、すなわち1日1回、1カ所、3日間連続皮下注射(0.1ml×3)、さらに4日後に再度頸部に1回の計4回の皮下注射を行った。最初の感作日より4週間後、皮内注射惹起を行い、24, 48時間後皮膚表面より肉眼判定、さらに屠殺、剥離皮膚を透視し、表1の評価基準にしたがい判定した。

III 結 果

A 皮内投与による皮膚一次刺激性試験

ジヒドロキシベンゼン群ではカテコールの注射部の反応は2%濃度で4例中1プラス以上4、しかもすべてが2プラス以上であり、これを4/4(4/4)と表現し、以下これに準じて述べる。1%で2/4(0/4)、そして0.1%で0/8(0/8)であった。レゾルシンは2%で4/4(4/4)、1%および0.1%で0/4(0/4)であり、刺激性を認めなかった。ヒドロキノンは2%および1%で4/4(4/4)、0.1%で4/8(0/8)であった。

表3 ジヒドロキシベンゼン, アミノフェノールそしてフェニレンジアミンの皮膚一次刺激性

検体 <sup>1)</sup>		刺激値 <sup>2)</sup>	作用濃度(%)		
			2	1	0.1
ジヒドロキシベンゼン	カテコール	4/4 (4/4)	2/4 (0/4)	0/8 (0/8)	
	レゾルシン	4/4 (4/4)	0/4 (0/4)	0/8 (0/8)	
	ヒドロキノン	4/4 (4/4)	4/4 (4/4)	4/8 (0/8)	
アミノフェノール	オルト-アミノフェノール	— <sup>3)</sup>	0/5 (0/5)	0/4 (0/4)	
	メタ-アミノフェノール	4/4 (2/4)	0/5 (0/5)	0/4 (0/4)	
	パラ-アミノフェノール	—	5/5 (5/5)	0/4 (0/4)	
フェニレンジアミン	オルト-フェニレンジアミン	4/4 (4/4)	0/5 (0/5)	0/4 (0/4)	
	メタ-フェニレンジアミン	4/4 (2/4)	0/5 (0/5)	0/4 (0/4)	
	パラ-フェニレンジアミン	4/4 (4/4)	5/5 (3/5)	0/4 (0/4)	

1) 検体はリン酸緩衝生理食塩水溶液, 0.05 ml 皮内注射, 24時間後皮膚表面より肉眼判定。

2) 刺激性はプラス1以上, ( ) 内はプラス2以上を示す。

3) 難溶性のため皮内注射は未実施

表4 ジヒドロキシベンゼン, アミノフェノールそしてフェニレンジアミンのXX-Male 培養細胞に対する毒性

検体		毒性値	添加濃度(M)						
			10 <sup>-1</sup>	5×10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-2</sup>	5×10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup>	5×10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-4</sup>
ジキゼヒシンドベロン	カテコール				4	3-2	0		
	レゾルシン	4	4	0					
	ヒドロキノン					4	3	0	
アミノノール	オルト-アミノフェノール			4	3	0			
	メタ-アミノフェノール	5	4	0					
	パラ-アミノフェノール				5	4	3	0	
フンエジニアレミ	オルト-フェニレンジアミン	4	2	0					
	メタ-フェニレンジアミン	5	0	0					
	パラ-フェニレンジアミン			5	4	0			

表5 ジヒドロキシベンゼン, アミノフェノールそしてフェニレンジアミンの遅延型感作性

感 作 物 質	感作濃度 (M)	惹 起 濃 度 (M)							
		0.05		0.01		0.005		0.001	
ジヒドロキシベンゼン	カ テ コ ー ル	0.5	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)
		0	0/14 (0/14)	0/14 (0/14)	0/14 (0/14)	0/14 (0/14)	0/14 (0/14)	0/14 (0/14)	0/14 (0/14)
	レ ゾ ル シ ン	0.5	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)
		0	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)
	ヒ ド ロ キ ノ ン	0.5	2/6 (1/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)
		0	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)
アミノフェノール	オルト-アミノフェノール	0.5	2/6 (2/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	
		0	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	
	メ タ - アミノフェノール	0.5	1/6 (1/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	
		0	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	
	パ ラ - アミノフェノール	0.5	7/7 (7/7)	3/7 (3/7)	3/7 (3/7)	3/7 (3/7)	0/7 (0/7)	0/7 (0/7)	
		0	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	
フェニレンジアミン	オルト-フェニレンジアミン	0.1	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)	6/6 (6/6)	4/6 (4/6)	4/6 (4/6)	
		0	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	0/10 (0/10)	
	メ タ - フェニレンジアミン	0.1	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)	
		0	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	0/12 (0/12)	
	パ ラ - フェニレンジアミン	0.1	10/10 (10/10)	9/10 (9/10)	9/10 (9/10)	9/10 (9/10)	9/10 (9/10)	9/10 (9/10)	
		0	0/9 (0/9)	0/9 (0/9)	0/9 (0/9)	0/9 (0/9)	0/9 (0/9)	0/9 (0/9)	

( ): 皮内注射48時間後の判定

アミノフェノール群ではオルトアミノフェノールは1%および0.1%で0/4 (0/4)であり、刺激性は認めなかった。メタアミノフェノールは2%で4/4 (2/4), 1%および0.1%で0/4 (0/4)であり、刺激性は示さなかった。パラアミノフェノールは1%で5/5 (5/5), 0.1%で0/4 (0/4)であった。なおメタおよびパラ

ミノフェノールの2%濃度は難溶性のため皮内投与は不可能であった。

フェニレンジアミン群ではオルトフェニレンジアミンは2%で4/4 (4/4), 1%および0.1%で0/4 (0/4)であった。メタフェニレンジアミンは2%で4/4 (2/4), 1%および0.1%で0/4 (0/4)であった。パラフェニ

- 図2 0.1Mパラフェニレンジアミン感作動物, パラフェニレンジアミンの皮内注射惹起48時間後の剝離皮膚透見所見, 明らかな紅斑を認める。  
1 : 0.05M 2 : 0.01M 3 : 0.005M 4 : 0.001M
- 図3 コントロール動物, パラフェニレンジアミン0.01M皮内注射48時間後の皮膚組織所見 (H.E 染色, ×50)
- 図4 0.1Mパラフェニレンジアミン感作動物, 0.01Mパラフェニレンジアミン皮内注射惹起48時間後の皮膚組織所見 (H.E 染色, ×50)  
表皮: 軽度の表皮肥厚と著明な細胞間浮腫, 網状変性。小円形細胞の浸潤を認める。  
真皮: 瀰漫性にリンパ球の浸潤と血管拡張を認める。

皮膚に対する化学物質の作用

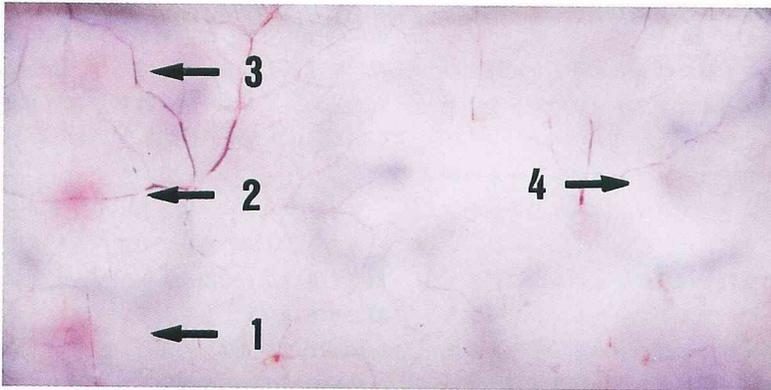


図 2



図 3

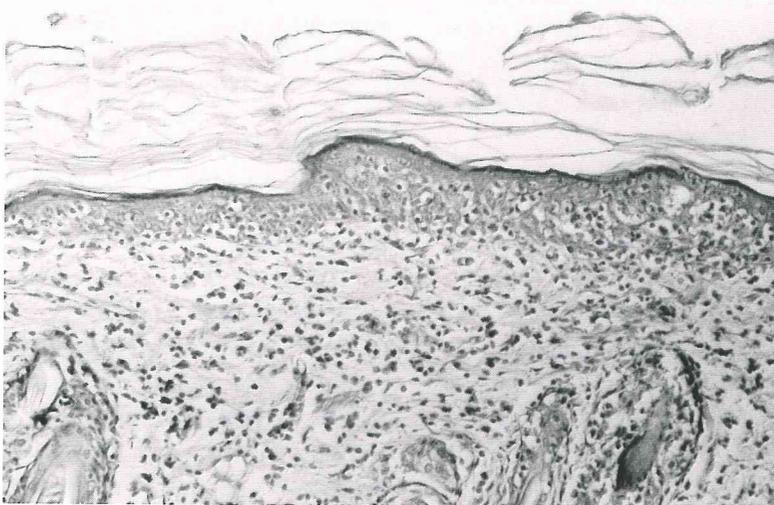


図 4

レンジアミンは2%で4/4(4/4), 1%で9/9(5/9)そして0.1%で0/4(0/4)であった。

ジヒドロキシベンゼン群ではヒドロキノンが最大の刺激性を示し、カテコールはレゾルシンのそれを上まわっていた。

アミノフェノール群ではパラアミノフェノールの刺激性がオルトおよびメタアミノフェノールのそれを有意に上まわった。

フェニレンジアミン群ではパラフェニレンジアミンが最大の刺激を示した。オルトフェニレンジアミンとメタフェニレンジアミンに2%シリーズで明らかな刺激性を認めしたが、2プラス以上の出現状況ではオルトフェニレンジアミンの刺激性がメタフェニレンジアミンのそれを上まわっていた。

またジヒドロキシベンゼン群はフェニレンジアミン群より強い刺激性を示し、アミノフェノール群のそれは両者の中間に位置した。

#### B 培養ヒト健常表皮細胞による毒性試験

ジヒドロキシベンゼン群において評点3~4を示す最低濃度が $5 \times 10^{-4}M$ ともっとも強い毒性を発現したのはヒドロキノンであり、次いで $5 \times 10^{-3}M$ のカテコール、そして $5 \times 10^{-2}M$ のレゾルシンであった。

アミノフェノール群で評点3~4を示す最低濃度が $5 \times 10^{-4}M$ ともっとも強い毒性を発現したのはパラアミノフェノールであり、次いで $5 \times 10^{-3}M$ のオルトアミノフェノールそして $5 \times 10^{-2}M$ のメタアミノフェノールであった。

フェニレンジアミン群の中で評点3~4を示す最低濃度が $5 \times 10^{-3}M$ ともっとも強い毒性を発現したのはパラフェニレンジアミンであり、次いで $10^{-4}M$ のオルトおよびメタフェニレンジアミンであった。

以上の成績より次のごとく要約することができる。

ジヒドロキシベンゼン、アミノフェノールそしてフェニレンジアミン群においてパラ異性体がそれぞれの中でもっとも強い細胞毒性を示し、ついでオルト、メタ異性体の順に低下を示す。また3群の中ではフェニレンジアミンの毒性がもっとも低く、ジヒドロキシベンゼンとアミノフェノールは同程度の毒性を示した。

#### C モルモット皮下投与による感作性試験

ジヒドロキシベンゼン群において、カテコールの0.5M感作動物での皮内注射惹起反応は、惹起濃度0.05Mで、24時間後1プラス以上の陽性反応が6匹中0、また48時間後1プラス以上の陽性反応が6匹中0であり、これを0/6(0/6)と表現し、以下これに準

じて述べる。以下同様に0.01M, 0.005, 0.001Mで0/6(0/6)であった。レゾルシンは0.05Mの惹起濃度でいずれも0/6(0/6)であり、陽性反応は認められなかった。ヒドロキノンでは0.05Mで2/6(1/6)の陽性、0.01M, 0.005Mそして0.001Mで0/6(0/6)であった。

アミノフェノール群において、オルトアミノフェノールの0.5M感作動物での皮内注射惹起反応は、0.05Mで2/6(2/6)の陽性、0.01M, 0.005Mそして0.001Mで0/6(0/6)であった。メタアミノフェノールは0.05Mで1/6(1/6)の陽性、0.01M, 0.005Mそして0.001Mで0/6(0/6)であった。パラアミノフェノールは0.05Mで7/7(7/7), 0.01Mで3/7(3/7)そして0.005Mで3/7(3/7)の陽性、0.001Mで0/7(0/7)であった。

フェニレンジアミン群において、オルトフェニレンジアミンの0.1M感作動物での皮内注射惹起反応は、0.05M, 0.01Mそして0.005Mで6/6(6/6), 0.001Mで4/6(4/6)の陽性を示した。メタフェニレンジアミンは0.05M以下のいずれの濃度においても0/6(0/6)で陰性であった。パラフェニレンジアミンは0.05Mで10/10(10/10), 0.01Mで9/10(9/10), 0.005Mで9/10(9/10)そして0.001Mで9/10(9/10)の陽性を示した

以上の成績より次のごとく要約することができる。ジヒドロキシベンゼン、アミノフェノールそしてフェニレンジアミン群において、パラ異性体がそのおのおのの中で最大の感作性を示し、次いでオルト異性体が続き、そしてメタ異性体は最少の感作性を示した。また3群の中でフェニレンジアミンの感作性がもっとも強く、ついでアミノフェノールそしてジヒドロキシベンゼンの順であった。

#### IV 考 察

化学物質の構造と皮膚反応性との間にある種の相関性が存在することは知られている。TakaseとKonishi<sup>3)</sup>は、キサンテン系色素のうちで光毒性を発現する化合物は構造中にいくつかのハロゲン分子を持つこと、皮膚構成成分と安定結合し、皮内残留性が高いこと等の特徴を指摘している。Baerら<sup>4)-6)</sup>、Keilら<sup>7)</sup>は、種々のalkylated catecholとUrushiolの感作性と交叉反応性について、ヒトおよびモルモットの実験結果より、側鎖のhydrophobicityとalkyl鎖の長さおよび結合位置が関与すると報告している。また岡本と高瀬<sup>8)9)</sup>は高級アルコール硫酸ナトリウムの刺激性はアルキル鎖の長さ、すなわち親油性の増大とと

皮膚に対する化学物質の作用

もに増強され、鎖長 C<sub>13</sub> 付近で最高となること、ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムの刺激性はエチレンオキシド付加数の増加とともに減少すると報告し、界面活性剤の刺激性は親油基、親水基およびそのバランスが大きな影響を与えていることを示唆した。

著者らは 2 価、3 価フェノール類において、反応基の水酸基がオルト、パラ位に位置するとき皮膚刺激性、細胞障害性をして遅延型感作性が増強されること、また 1 価、2 価、3 価と水酸基の増加につれ感作性が高まることを見出ししている。本報において、アミノフェノール、フェニレンジアミンの化学構造と皮膚反応性との間に前報と同様の関係の成立を確認した。すなわちアミノフェノールとフェニレンジアミン群において、パラ異性体の皮膚一次刺激性、細胞毒性をして感作性はもっとも強く、つぎにオルト異性体が続き、メタ異性体は最も弱い反応性を示した。Ishihara ら<sup>10)</sup>はフェニレンジアミン類の閉鎖貼布によるモルモット皮膚一次刺激性の強さの順序はパラ>オルト>メタであること、アミノフェノール群では 3 種異性体間で刺激性に差を認めなかったと報告している。またモルモットの感作性実験で、フェニレンジアミン群の感作率はパラおよびオルトフェニレンジアミンで 100%、メタフェニレンジアミンで 10% を示し、アミノフェノール群

の感作率はパラおよびオルトアミノフェノールで 10%、メタアミノフェノールで 0% であったと述べている。著者らの結果との差は、両者間の試験法の違いがあげられる。彼らは刺激性、感作性試験に閉鎖貼布法を用いているが、化学物質の経皮吸収能を考慮し、結果を判断する必要がある。我々は一定量皮内に投与する方法を用いており、そのためより正確な刺激反応、惹起反応が得られたものと考えられる。

3 種の化学物質間の皮膚反応性について、皮膚一次刺激性および細胞毒性の強さの順序はジヒドロキシベンゼン>アミノフェノール>フェニレンジアミンであるのに対し、感作性の強さはまったく逆の順序、フェニレンジアミン>アミノフェノール>ジヒドロキシベンゼンとなった。これは皮膚反応性(1)置換基(水酸基、アミノ基など)の種類、(2)置換基の適当な配置(オルト、メタ、パラなど)の 2 つの因子が重要な役割を果たしていることを示している。我々の研究結果より置換基である水酸基、アミノ基の刺激性の強さ、細胞毒性の強さは水酸基>アミノ基であり、感作性の強さはアミノ基>水酸基となる。またアミノ基と水酸基の両置換基を持つアミノフェノールの皮膚刺激性、細胞毒性をして感作性がジヒドロキシベンゼンとフェニレンジアミンの中間に位置する結果を得たことは上記考え

表 6 各種試験法による反応性の強さの順序

反応性の強さの順序	試験法		培養細胞法 細胞毒性	皮下投与法 感作性
	皮内注射法	皮膚一次刺激性		
1	ヒドロキノン		ヒドロキノン パラアミノフェノール	パラフェニレンジアミン
2	パラアミノフェノール		パラフェニレンジアミン	オルトフェニレンジアミン
3	パラフェニレンジアミン		オルトアミノフェノール	パラアミノフェノール
4	カテコール		カテコール	オルトアミノフェノール ヒドロキノン
5	レゾルシン オルトアミノフェノール オルトフェニレンジアミン メタアミノフェノール メタフェニレンジアミン		レゾルシン メタアミノフェノール	メタアミノフェノール
6			オルトフェニレンジアミン	レゾルシン カテコール メタフェニレンジアミン
7			メタフェニレンジアミン	

とよい一致を示している。

ジヒドロキシベンゼン、アミノフェノールそしてフェニレンジアミン類の9検体の上記3試験法での成績を一括表示すると表6のごとくなる。これは単に刺激性、毒性そして感作性の強さの順に記したものであり、1位7点、2位6点……、7位1点を与えた。その結果ジヒドロキシベンゼン群のオルト(カテコール)10点、メタ(レゾルシン)8点、パラ(ヒドロキノン)18点であり、アミノフェノール群のオルト12点、メタ9点、パラ18点であった。フェニレンジアミン群のオルト11点、メタ6点そしてパラ18点となった。パラ異性体は2価フェノール群、アミノフェノール群そしてフェニレンジアミン群ともそれぞれの中で最高点を示し、次いでオルト異性体が続き、メタ異性体は最も低い点を示した。

今回、著者らはジヒドロキシベンゼン類、アミノフェノール類そしてフェニレンジアミン類のモルモット皮内注射による皮膚一次刺激性試験、ヒトXX-male培養表皮細胞へのインキュベートによる毒性試験、そしてモルモット皮下投与による感作性試験を行い、それらと化学構造との関係を比較研究した。その結果、ジヒドロキシベンゼン類、アミノフェノール類そしてフェニレンジアミン類の置換基である水酸基とアミノ

基がパラ位に位置するときもっとも強い皮膚反応性を示し、オルト位がこれに続き、メタ位に位置するときには反応性ももっとも弱まることが判明した。

## V 結 語

- 1) ジヒドロキシベンゼン、アミノフェノールそしてフェニレンジアミンの皮内注射による皮膚一次刺激性、ヒトXX-Male培養表皮細胞への毒性、皮下投与による遅延型感作性について、それらの化学構造と対比しつつ研究した。
- 2) 3種化学物質において、置換基である水酸基とアミノ基がパラ位に位置するとき最も強い皮膚反応性を示し、オルト位がこれに続き、メタ位に位置するとき最も弱い反応性を認めた。
- 3) 3種化学物質間の皮膚一次刺激性と細胞毒性の強さの順序はジヒドロキシベンゼン>アミノフェノール>フェニレンジアミン、感作性の強さの順序はフェニレンジアミン>アミノフェノール>ジヒドロキシベンゼンであった。
- 4) 化学物質の皮膚に対する反応性は置換基の種類と反応基の適当な配置が重要な役割を果たしていることを示唆した。

## 文 献

- 1) 政本幸三, 高瀬吉雄: 皮膚に対するフェノール類の作用. I. フェノールおよびその2価, 3価異性体の皮膚一次刺激性, 培養細胞への毒性. 信州医誌, 28: 367-374, 1980
- 2) 政本幸三, 高瀬吉雄: 皮膚に対するフェノール類の作用. II. フェノールおよびその2価, 3価異性体の遅延型感作性と牛血清アルブミンとの結合性. 信州医誌, 31: 522-528, 1983
- 3) Takase, Y. and Konishi, H.: Protein-combining properties of xanthene dyes in phototoxic cutaneous reactions, Sunlight and Man. In: Fitzpatrick, B. T. (ed), Normal and abnormal photobiologic responses, pp. 445-457, University of Tokyo Press, Tokyo, 1972
- 4) Baer, H., Watkins, R. C. and Bowser, R. T.: Delayed contact sensitivity to catechols and resorcinols. The relationship of structure and immunization procedure to sensitizing capacity. Immunochemistry, 3: 479-485, 1966
- 5) Baer, H., Dawson, C. R. and Kurtz, F.: Delayed contact sensitivity to catechols, IV. Stereochemical conformation of the antigenic determinant. J Immunol, 101: 1243-1247, 1968
- 6) Baer, H., Dawson, D. S., Byck, J. S. and Kurtz, A. P.: The immunochemistry of immune tolerance. II. The relationship of chemical structure to the induction of immune tolerance to catechols. J Immunol, 104: 178-184, 1970
- 7) Keil, H., Wasserman, D. and Dawson, C. R.: The relation of chemical structure in catechal compounds and derivatives to poison ivy hypersensitiveness in man as shown by patch tests. J Exp Med, 80: 275-287, 1944
- 8) 岡本暉彦, 高瀬吉雄: 皮膚に対する界面活性剤の作用. IV. 親水基の異なる各種高級アルコール硫酸ナトリウムの皮膚に対する影響. 信州医誌, 24: 33-40, 1976
- 9) 岡本暉彦: 皮膚に対する界面活性剤の作用. V. 親水基の異なるポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリ

皮膚に対する化学物質の作用

ウムの皮膚に対する影響. 信州医誌, 25 : 10-15, 1977

- 10) Ishihara, M., Nogami, T., Itoh, M., Hosono, K., Kanto H. and Hishimura, M. : Basic studies on contact dermatitis due to hair colorings and cold permanent wave solutions. J Jpn Cosmetic Sci Soc, 7 : 272-282, 1983

(61. 7. 21 受稿)

---