

原 著

## 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

政本 幸三 高瀬 吉雄

信州大学医学部皮膚科学教室

## ACTION OF THE PHENOLS UPON THE SKIN I THE PRIMARY SKIN-IRRITATION AND THE TOXICITY TO THE CULTURED CELLS OF MONO-, DI- AND TRIVALENT PHENOLS

Yukimitsu MASAMOTO and Yoshio TAKASE

Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

MASAMOTO, Y. and TAKASE, Y. *Action of the phenols upon the skin. I. The primary skin-irritation and the toxicity to the cultured cells of mono-, di- and trivalent phenols.* Shinshu Med. J., 28: 367-374, 1980

The primary skin irritation and the toxicity to the cultured cells of mono-, di- and trivalent phenols were studied in relation to their chemical structures. In the intracutaneous injection test, the skin primary irritation by these phenols decreased in the order of para, ortho and meta isomers. In the closed patch test, ortho and para isomers showed high irritation, whereas meta isomers did not cause any irritation. The difference in the results by the two methods was discussed. The skin irritation of phenols was always stronger in alkaline solution than in acidic solution, which suggested that the ability might relate to the extent of dissociation of the hydrogen from the hydroxyl groups of phenols. The toxicity of para isomers against the cultured normal human epidermal cells was the highest in these phenols and decreased in the order of ortho and meta isomers. This order coincided well with that of the skin irritation obtained by the intracutaneous injection test.

(Received for publication; February 26, 1980)

Key words; フェノール類 (phenols)  
皮膚刺激性 (skin irritation)  
細胞毒性 (cell toxicity)

## I 緒 言

フェノール類 (PS と略す) とは芳香族炭化水素の水素 (H) を水酸基 (-OH) で置換したものを云う。PS 類はそれが含む -OH の数に従って 1 価フェノール、2 価フェノール、3 価フェノールなどに分けられ、2 価、3 価フェノールにはその水酸基の結合位置の違いにより、オルト、メタ、パラの 3 種異性体が存在する。

皮膚科領域ではすでにフェノール (c1ccc(O)cc1)、カテコール (c1ccc(O)c(O)c1)、レゾルシン (Oc1cc(O)ccc1)、ヒドロキノン (Oc1ccc(O)cc1) 及びピロガロール (Oc1cc(O)c(O)cc1) など各種の治療目的に使われている PS も少なくない。皮膚科領域のみならず化粧品にも殺菌・防腐及び染毛の目的で古くから好んで用いられてきた。このように多くの人が PS に接触する故に、PS に感作されることも稀ならず生じ、今日でも PS 貼布試験陽性者を相当数認める。増田ら<sup>1)</sup>は湿疹・皮膚炎群患者の貼布試験で染毛剤パラフェニレンジアミン (Nc1ccc(N)cc1) の陽性率 5.4% に対し、フェノールは 1.5%、レゾルシンは 2.1%、石原<sup>2)</sup>は健康者の貼布試験でカテコール陽性率 0.7%、レゾルシン 1.3% と報告している。しかし PS の化学構造がいかに皮膚一次刺激性および感作性 (抗原性) と関連するかについて比較研究した報告は少ない。わずかに Baer ら<sup>3)4)</sup>、Keil<sup>5)</sup> の論文が発表されているにすぎない。Baer らは PS のモルモット健康皮膚の刺激性は少なくとも 2 つの構造上の因子に左右されると主張している。すなわち PS の水酸基はフリーであること、そして水酸基が 2 個のときは適切に位置することが刺激性を示す条件であるとしている。さらにフェノールとカテコールは刺激性を示すがレゾルシンは刺激性を示さないと主張した。彼らの検体は 1 価及び 2 価の PS に複雑な置換基をもたせたもので基本構造そのものの比較ではない。また Keil はレゾルシンに感作された 8 名の患者に一連の PS 化合物を貼布試験し、フェノール、カテコール、ヒドロキノン、ピロガロール、ヒドロキシヒドロキノンとの交叉反応を確認している。しかし PS の化学構造と感作性については明らかにしていない。

PS のなんら置換体をもたないカテコール、レゾルシン、ヒドロキノンあるいはピロガロールなどを、我が国は日常医療目的に使用している。また上述のごとく、

それらに感作されている人々の存在をも確認している。したがって著者らは PS の皮膚一次刺激性、細胞毒性、そして抗原性をそれらの化学構造と関連して研究する必要があると考え、本研究を計画した。本論文ではモルモット皮膚での PS の一次刺激性と培養細胞レベルでの毒性と化学構造との関係について報告する。

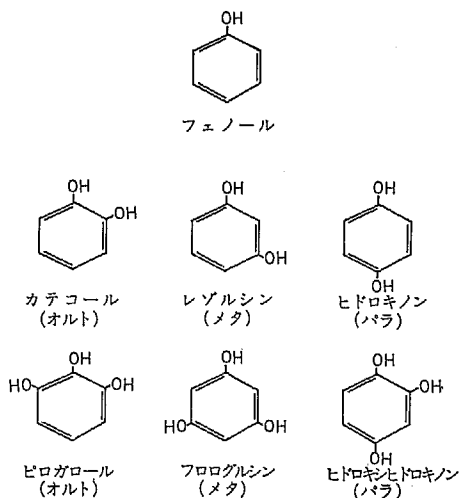


図1 フェノール類の構造  
( ) : 異性体名

## 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 PS 化合物である。検体はすべて東京化成工業のものを特に精製せずに使用した。

## B 方法

1 皮内投与によるモルモット皮膚一次刺激性試験  
白色ハートレー系モルモット (♀, 平均体重 350 g) の背部を電気バリカンで刈毛, 検体の PBS (-) 溶液\* 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, 剝離皮膚を裏面より透視して生ずる炎症の有無とその程度を判定した。刺激の程度に表1のごとく評点を与え, 各々検体の刺激性を刺激値として表した。

2 閉鎖貼布によるモルモット皮膚一次刺激性試験  
ハートレー系モルモット (♀, 5匹, 平均体重 300

\*: Dulbecco と Vogt<sup>6)</sup> の平衡塩類溶液で  $\text{CaCl}_2$  と  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  を含まないものを PBS(-), 含むものを PBS(+ ) と表す。

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

g) の背部を電気バリカンで刈毛、貼布部皮膚をトランスポア—サージカルテープで出血しない程度にストリップした。脱毛背部に検体配合吸水軟膏 100mg 塗布したパッチテスト用絆創膏（鳥居薬品KK製、スモールサイズ）を24時間閉鎖貼布した。部位による刺激反応の差を除くため、脱毛背部内のいずれの部位にも各検体が行きわたるよう各動物で検体の貼布位置を変えた。貼布終了後、パッチテスト用絆創膏を除去、さらに24時間後、表1の判定基準で刺激性を評価した。

3 培養ヒト細胞による毒性試験

1968年古山ら<sup>7)</sup>により株化された培養ヒト健常表皮由来 XX-male 細胞を使用、PS の毒性を検討した。

仔牛血清20%添加 イーグル MEM 培地、37°C の炭酸ガス同調細胞培養器で上記の株化細胞を培養した。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、それらを500,000/シャーレ（10,000細胞/ml）当たり分注、2日間培養した。5ml PBS（—）溶液で2度洗浄した培養細胞にPBの検体を10<sup>-1</sup>~10<sup>-4</sup>M含有するPBS（—）溶液を4ml添加、1時間インキュベートした。のちPBS（—）溶液5ml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PBS（—）溶液5mlで洗浄、中性ホルマリン固定、ギムザ染色した。

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

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。

III 結果

A 皮内投与によるモルモット皮膚一次刺激性試験  
1 2% PBS（—）溶液の一次刺激性

フェノールの注射部の反応は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。

2 価群ではカテコール、レゾルシンそしてヒドロキノンはすべて4/4(4/4)であった。3 価群ではピロガロール4/4(4/4)、フロログルシン0/4(0/4)そしてヒドロキシヒドロキノン4/4(4/4)であった。

透見による出血をまじえた強い紅斑の長径・短径の積の平均は、フェノール55.5mm<sup>2</sup>に対して、2 価群ではカテコール36.0mm<sup>2</sup>、レゾルシン37.0mm<sup>2</sup>そしてヒドロキノン45.0mm<sup>2</sup>であった。また3 価群ではピロガロール17.0mm<sup>2</sup>、フロログルシン4.0mm<sup>2</sup>そしてヒドロキシヒドロキノン64.0mm<sup>2</sup>であった。

2 価群は従来の判定基準ではフェノールとまったく同等の刺激性をもつと判定されるが、透見判定では2 価群はすべてフェノールより刺激性は小、ヒドロキノンは他の2者よりやや刺激性が大きいと判定できた。また3 価群は従来の判定法ではフロログルシンに刺激性は認めず、ピロガロールとヒドロキシヒドロキノンに明らかな刺激性を認めたが、2 プラス以上の出現状況ではヒドロキシヒドロキノンの刺激性がピロガロールのそれを有意に上まっていた。剥離皮膚片の透見判定ではフロログルシンはこの2%シリーズで最小値を示し、ついでピロガロールそして最大はヒドロキシヒドロキノンであって、従来の判定法とよく一致した。

パラ位に水酸基をもつヒドロキノン及びヒドロキシヒドロキノンがそれぞれの属する2 価及び3 価群での最大の一次刺激性を示し、これらの共通基本構造であるフェノールと類似の刺激性を示した。

2 1% PBS（—）溶液の一次刺激性

フェノール注射部の反応は4例中1 プラス以上4、2 プラス以上4の4/4(4/4)であった。

さて同様に2 価群ではカテコール2/4(0/4)、レゾルシン0/4(0/4)、そしてヒドロキノンは4/4(4/4)、であった。3 価群ではピロガロール0/4(0/4)、フロログルシン0/4(0/4)、そしてヒドロキシヒドロキノンは4/4(4/4)であった。

透見判定ではフェノール34.2mm<sup>2</sup>に対して、2 価

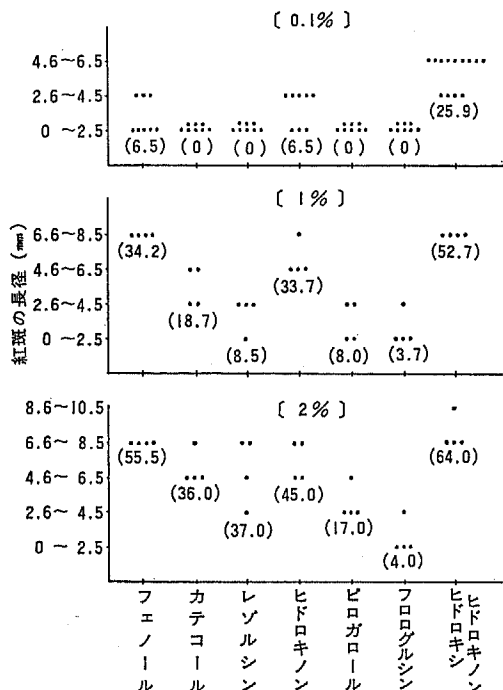


図2 フェノール類の皮内注射による皮膚一次刺激性  
 フェノール類PBS(-)溶液, 0.05ml皮内注射,  
 モルモット背部注射24時間後, 透見判定, ( )  
 内数値は紅斑の長径×短径の積の平均値。

群カテコール 18.7mm<sup>2</sup>, レゾルシン 8.5mm<sup>2</sup>, そしてヒドロキノン 33.7mm<sup>2</sup>であった。3価群ではピロガロール 8.0mm<sup>2</sup>, フロログルシン 0mm<sup>2</sup>そしてヒ

表3 フェノール類の皮内注射による皮膚一次刺激性

検体※1	刺激性※2	作用濃度 (%)		
		2	1	0.1
1	フェノール	4/4(4/4)	4/4(4/4)	1/8(0/8)
2	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)
3	ピロガロール	4/4(1/4)	0/4(0/4)	0/8(0/8)
	フロログルシン	0/4(0/4)	0/4(0/4)	0/8(0/8)
	ヒドロキシヒドロキノン	4/4(4/4)	4/4(4/4)	13/13(8/13)

(※1) 検体はPBS(-)溶液, 0.05ml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。

ドロキシヒドロキノン 52.7mm<sup>2</sup>であった。

2価群は従来の判定基準及び透見判定いずれの判定にもヒドロキノンの刺激性はフェノールと同等, またカテコールはレゾルシンのそれを上まっていた。3価群は従来の判定基準ではヒドロキシヒドロキノンはフェノールのそれと同等, 透見判定ではヒドロキシヒドロキノンの刺激性がフェノールのそれを上まわっていた。ピロガロールとフロログルシンは従来の判定基準では刺激性を認めず, 透見判定でややピロガロールの刺激性が上まわっていた。

### 3 0.1% PBS(-)溶液の一次刺激性

フェノール注射部の反応は8例中1プラス以上1, 2プラス以上0の1/8(0/8)であった。

さて, 同様に2価群ではカテコール0/8(0/8), レゾルシン0/8(0/8)そしてヒドロキノン4/8(0/8)であった。3価群ではピロガロール0/8(0/8), フロログルシン0/8(0/8)そしてヒドロキシヒドロキノン13/13(8/13)であった。

透見判定ではフェノール6.5mm<sup>2</sup>に対して, 2価群カテコール0mm<sup>2</sup>, レゾルシン0mm<sup>2</sup>, そしてヒドロキノン6.3mm<sup>2</sup>であった。3価群ではピロガロール0mm<sup>2</sup>, フロログルシン0mm<sup>2</sup>そしてヒドロキシヒドロキノン25.9mm<sup>2</sup>であった。

2価群は従来の判定基準ではややヒドロキノンの刺激性がフェノールのそれを上まわるかに見えるが, 透見判定では両者の刺激性に差はなかった。カテコールとレゾルシンはいずれの判定法でも刺激性を認めなかった。3価群では両判定とも明らかにヒドロキシヒドロキノンの刺激性はフェノールのそれを上まわっていたが, ピロガロールとフロログルシンは刺激性を認めなかった。

### 4 各種pH溶液の一次刺激性

1価, 2価フェノールをおのおの生理食塩水に溶解し, 1%水酸化ナトリウム-1%塩酸でpHを4, 6, 8, 10に調整した0.5%溶液について, 皮内投与によるモルモット皮膚一次刺激性を比較検討した。なおPS無添加の4種のpH溶液は一次刺激性をまったく示さなかった。

フェノールの刺激性は従来の判定基準と透見判定では, pH4で1/4(0/4), 7.5mm<sup>2</sup>, pH6で1/4(0/4), 6.9mm<sup>2</sup>, pH8で1/4(0/4), 14.2mm<sup>2</sup>, そしてpH10で4/4(4/4), 30.5mm<sup>2</sup>となった。同様に2価群ではカテコールがpH4で0/4(0/4), 5.4mm<sup>2</sup>, pH6で0/4(0/4), 1.6mm<sup>2</sup>, pH8で0/4(0/4), 1.6mm<sup>2</sup>

皮膚に対するフェノール類の作用

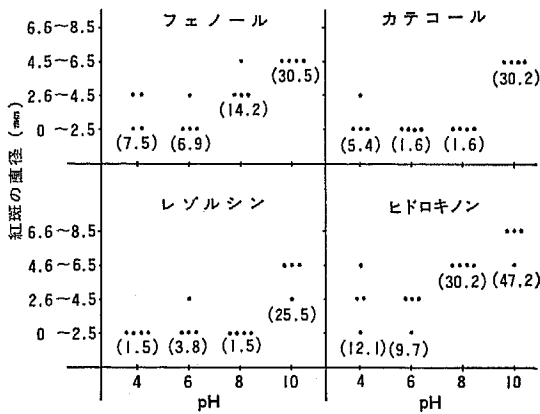


図3 フェノール類の皮膚一次刺激性に及ぼす pH の影響  
0.5% フェノール類生理食塩水, 0.05ml 皮内注射, モルモット背部, 注射24時間後, 透視判定, ( ) 内数値は紅斑の長径×短径の積の平均値。

そして pH 10 で 4/4 (4/4), 30.2mm<sup>2</sup> となった。レゾルシンは pH 4 で 0/4 (0/4), 1.5mm<sup>2</sup>, pH 6 で 0/4 (0/4), 3.8mm<sup>2</sup>, pH 8 で 0/4 (0/4), 1.5mm<sup>2</sup> として pH 10 で 4/4 (4/4), 25.5mm<sup>2</sup> となった。ヒドロキノン は pH 4 で 1/4 (0/4), 12.1mm<sup>2</sup>, pH 6 で 2/4 (0/4), 9.7mm<sup>2</sup>, pH 8 で 4/4 (4/4), 30.2mm<sup>2</sup> として pH 10 で 4/4 (4/4), 47.2mm<sup>2</sup> であった。

両判定基準のいずれの場合も 1 個, 2 個フェノールでは弱アルカリ性で刺激性の増強傾向が認められた。特に 2 個群ヒドロキノンの増強傾向は顕著であった。

表4 フェノール類の皮膚一次刺激性に及ぼす pH の影響

検体※1	刺激性※2	作用 pH			
		4	6	8	10
1	フェノール	1/4(0/4)	1/4(0/4)	1/4(0/4)	4/4(4/4)
2	カテコール	0/4(0/4)	0/4(0/4)	0/4(0/4)	4/4(4/4)
2	レゾルシン	0/4(0/4)	0/4(0/4)	0/4(0/4)	4/4(4/4)
2	ヒドロキノン	1/4(0/4)	2/4(0/4)	4/4(4/4)	4/4(4/4)
	生理食塩水	0/4(0/4)	0/4(0/4)	0/4(0/4)	0/4(0/4)

(※1) 検体は 1% NaOH—1% HCl で pH 調節, 0.5% 生理食塩水溶液, モルモット背部, 0.05ml 皮内注射, 注射24時間後判定。

(※2) 刺激性はプラス 1 以上, ( ) 内はプラス 2 以上を示す。

B 閉鎖貼布によるモルモット皮膚一次刺激性試験  
フェノール貼布部位の反応は, 10, 5, 1, 0.1% いずれの濃度群でも 5 例中 1 プラス以上は 0 であり, 刺激性は認められなかった。

2 個群ではカテコールが 10% で 1 プラス以上が 5/5, しかも 2 プラス以上が 4/5, すなわち 5/5 (4/5) を示し, 5% で 5/5 (0/5), そして 1% 及び 0.1% 貼布で 0/5 (0/5) であった。レゾルシンはいずれの濃度でも 0/5 (0/5) であり, 刺激性を示さなかった。ヒドロキノン は 10% で 5/5 (4/5), 5% で 5/5 (1/5) そして 1% 及び 0.1% は 0/5 (0/5) であった。

3 個群ではピロガロールは 10% で 5/5 (5/5), 5% で 5/5 (2/5), そして 1% 及び 0.1% で 0/5 (0/5) であった。フロログルシンはいずれの濃度でも 0/5 (0/5) であり, 刺激性は認められなかった。ヒドロキシヒドロキノン は 10% で 5/5 (5/5), 5% で 5/5 (0/5), そして 1% 及び 0.1% で 0/5 (0/5) であった。

以上の成績から次の如く要約することができる。オルト, パラ位に水酸基をもつ PS 化合物が 2 個及び 3 個群とも, 最大の刺激性を示し, メタ位に水酸基をもつレゾルシン, フロログルシンそして共通基本構造であるフェノールはまったく刺激性を示さなかった。

C 培養ヒト細胞による毒性試験

フェノールの XX-male 細胞に対する毒性効果は, 10<sup>-1</sup>M と 5 × 10<sup>-2</sup>M では培養48時間後に肉眼で細胞を認めず, 顕微鏡下でも正常細胞なく, 強い毒性を示し

表5 フェノール類の閉鎖貼布試験による皮膚一次刺激性

検体※1	刺激性※2	作用濃度 (%)			
		10	5	1	0.1
1	フェノール	0/5(0/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)
2	カテコール	5/5(4/5)	5/5(0/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)
2	レゾルシン	0/5(0/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)
2	ヒドロキノン	5/5(4/5)	5/5(1/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)
3	ピロガロール	5/5(5/5)	5/5(2/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)
3	フロログルシン	0/5(0/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)
3	ヒドロキシヒドロキノン	5/5(5/5)	5/5(0/5)	0/5(0/5)	0/5(0/5)

(※1) 検体は吸水軟膏配合, モルモット背部, 24時間閉鎖貼布, 除去24時間後肉眼判定。

(※2) 刺激性はプラス 1 以上, ( ) 内はプラス 2 以上を示す。

表6 フェノール類の XX-Male 細胞に対する毒性

検体		作用濃度 (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>
	フェノール	4	4	0	0	0	0	0
2 価 群	カテコール	5	5	4	3-2	0	0	0
	レゾルシン	5	3-2	1	0	0	0	0
	ヒドロキノ	5	5	5	5-4	1	0	0
3 価 群	ピロガロール	5	5	4	4-3	0	0	0
	フロログルシン	4-3	1	0	0	0	0	0
	ヒドロキシヒドロキノ	5	5	5	5-4	5	5-4	2

評点4であったが、10<sup>-2</sup>Mでは何ら認むべき毒性を示さず、評点0であった。

2価群で評点3~4を示す最低濃度が5 × 10<sup>-3</sup>Mと最も毒性の強かったのはヒドロキノ、カテコールであり、次いで5 × 10<sup>-2</sup>Mのレゾルシンであった。

3価群で評点3~4を示す最低濃度が5 × 10<sup>-4</sup>Mと最も毒性の強かったのはヒドロキシヒドロキノであり、次いで5 × 10<sup>-3</sup>Mのピロガロール、そして10<sup>-4</sup>Mのフロログルシンであった。

2価群では、レゾルシンはフェノールと同程度の最も低い毒性を示し、カテコール、ヒドロキノはほぼそれらの100倍の強い毒性を示した。とくにヒドロキノは50ppmでも明らかに培養 XX-male 表皮細胞に毒性を示したことは注目に値する。

3価群では、フロログルシンはフェノールと同程度かやや下回る毒性を示し、ピロガロールはそれらの100倍強い毒性を、そしてヒドロキシヒドロキノは1,000倍強い毒性を示した。

以上の成績から次の如く要約することができる。パラ位に水酸基をもつヒドロキノ、ヒドロキシヒドロキノの細胞毒性がそれぞれの属する2価及び3価群での最大を示し、次いでオルト位に水酸基をもつカテコールとピロガロールが続き、そしてメタ位に水酸基をもつレゾルシンとフロログルシンは共通基本構造であるフェノールと同程度の毒性を示した。

#### IV 考 察

大部分の芳香族炭化水素化合物と異なり、フェノール類の最大の特長はその溶液が弱い酸性を示すことであり、それは水酸基の解離性によると言われている。フェノール水酸基の解離性は水溶液のpHにより異な

り、また2価、3価フェノールの3種異性体水酸基の解離性はそれらの結合位置の違いにより大きく変化する。したがってフェノール類の刺激性、細胞毒性そして感受性は水酸基の状態と深い関係にあると考えられる。

われわれの成績が示すように、フェノールの皮内注射法による皮膚一次刺激性は、フェノール水酸基に対しパラ位に水酸基をもつパラ異性体がそれぞれの属する2価及び3価群において最大の刺激性を示したが、オルトとメタ異性体間に顕著な刺激性の差はなかった。このように基本構造であるフェノール水酸基に対しオルト、メタ位への水酸基の導入は刺激性を減少させ、逆にパラ位への水酸基の導入は刺激性を増強させることが確認された。

pHとこれらフェノール類の刺激性は酸性よりもアルカリ領域で明らかに増強する結果を得たが、これは水酸基の解離が刺激性に関与することを示している。とくにヒドロキノの刺激性はpHの影響を最も強くうけたが、他の異性体と比べて水酸基の解離性が異なることを示していよう。

閉鎖貼布法による刺激性はオルトとパラ異性体がそれぞれの属する2価及び3価群にて刺激性が高く、メタ異性体には刺激性は認められなかった。また共通基本構造であるフェノールの刺激性は認められなかった。この皮内注射法及び閉鎖貼布両方法の成績を比較すると前者でほとんど刺激性を示さなかった2価及び3価のオルト異性体(カテコール、ピロガロール)が、後者ではパラ異性体(ヒドロキノ、ヒドロキシヒドロキノ)と同程度の強い刺激性を示した。この両試験法による2価、3価オルト異性体の刺激性に差があったことは非常に興味深い。表6に示したようにフェノール及び2価、3価異性体はXX-male 表皮細胞と一

皮膚に対するフェノール類の作用

表7 各種試験法による障害性効果の強さの順序

試験法 障害性の強さの順序 ※1	皮内注射法	閉鎖貼布法	培養細胞法
1	ヒドロキシヒドロキノン	ピロガロール	ヒドロキシヒドロキノン
2	ヒドロキノン	ヒドロキノン	ヒドロキノン
3	フェノール	ヒドロキシヒドロキノン	ピロガロール
4	カテコール	カテコール	カテコール
5	ピロガロール	フェノール レゾルシン フロログルシン	フェノール
6	レゾルシン		レゾルシン
7	フロログルシン		フロログルシン

(※1) 1が最も強い障害性を示す。

定濃度、1時間インキュベートしたとき明らかに細胞毒性を示した。ただし、1時間の間、ある濃度をそのまま保つ条件下での細胞毒性である。ところが皮内投与24時間後に判定する方法では、とくに水溶性化学物質は、すみやかに組織液により希釈され、拡散する。すなわち時間経過とともに注射局所での絶対残存量が減少する。このため培養細胞にインキュベートしての細胞毒性と、皮内投与による一次刺激性とは必ずしも成績が一致しない。閉鎖貼布して24時間後に判定する方法ではさらに複雑な諸因子が加わる。すなわち、基材からの化学物質の遊離性、角質を含むバリアー（吸収阻止柵）を通過する能力、表皮細胞の膜内外での結合もしくは蓄積性などにより閉鎖貼布法による一次刺激性は左右される。そのため培養細胞インキュベートによる細胞毒性と、閉鎖貼布による一次刺激性とは必ずしも成績は一致しないし、皮内投与法と閉鎖貼布法の成績も一致しないことがあるのは当然であろう。

フェノールとその2価、3価異性体の7検体の上記3検査法の成績を一括表示すると表7のごとくなる。これは単に毒性もしくは刺激性の強さの順に記したものであり、そして1位7点、2位6点……、7位1点

を与えた。その結果フェノールは11点、2価群ではオルト（カテコール）12点、メタ（レゾルシン）8点、パラ（ヒドロキノン）18点であり、3価群ではオルト（ピロガロール）15点、メタ（フロログルシン）5点、そしてパラ（ヒドロキシヒドロキノン）は19点となった。パラ異性体は2価、3価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、著者らはフェノール類のモルモット皮内注射と、閉鎖貼布による皮膚一次刺激性試験と、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、フェノール類の反応基である水酸基がオルトまたはパラ位にあると、皮膚一次刺激性及び培養細胞レベルでの毒性が得られることが判明した。

V 結 語

(1) 1価、2価、3価フェノールの皮膚一次刺激性と、培養細胞への毒性とを化学構造と対比しつつ研究した。

(2) フェノール類の皮膚一次刺激性は、皮内注射法ではパラ異性体（ヒドロキノン、ヒドロキシヒドロキノン）が最も強く、次にオルト異性体（カテコール、ピロガロール）が続き、メタ異性体（レゾルシン、フロログルシン）は最も低い刺激性を示した。閉鎖貼布法では、オルトとパラ異性体が強い刺激性を示し、メタ異性体は刺激性を示さなかった。また両試験法における反応の差について考察した。

(3) フェノール類の皮膚一次刺激性は一様に酸性よりアルカリ領域で強く、水酸基の解離状態と関係があると考えられる。

(4) フェノール類の培養ヒト健常表皮細胞に対する毒性は、パラ異性体が最も強く、次いでオルト異性体が続き、メタ異性体は最も弱い毒性を示した。この結果は皮内注射法による皮膚一次刺激性の順序とよく一致した。

（本論文の要旨は昭和52年12月、第75回日本皮膚科学会信州地方会で発表した。）

文 献

- 1) 増田 勉, 本田史郎, 中内洋一, 伊藤裕喜, 木下正子, 原田昭太郎, 矢尾根英夫, 溝口昌子: 貼布試験—東大皮膚科専門外来3年間の成績—, 日皮会誌, 80: 515—543, 1970

- 2) Ishihara, M. : In "The composition of hair preparations and skin hazards", Kobri, T. and Montagna, W. (eds.), pp. 603-629, University of Tokyo Press, Tokyo, 1976
- 3) Baer, H., Watkins, C. R., Kurtz, P. A., Byck, S. J. and Dawson, R. C. : Delayed contact sensitivity to catechols. II Cutaneous toxicity of catechols chemically related to the active principles of poison Ivy. *J Immunol*, 99 : 365-369, 1967
- 4) Baer, H., Watkins, C. R., Kurtz, P. A., Byck, S. J. and Dawson, R. C. : Delayed contact sensitivity to catechols. III The relationship of sidechain length to sensitizing potency of catechols chemically related to the active principles of poison Ivy. *J Immunol*, 99 : 370-375, 1967
- 5) Keil, H. : Group reactions in contact dermatitis due to resorcinol. *Arch Dermatol*, 86 : 212-216, 1962
- 6) Dulbecco, R. and Vogt, M. : Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. *J Exp Med*, 99 : 167-182, 1954
- 7) Furuyama, J., Mori, Y. and Kikkawa, H. : A male bearing XX sex chromosome constitution in human. *Proc X Intern Congr Genet*, 1 : 216, 1968

(55. 2. 26 受稿)