

原 著

## 皮膚に対する界面活性剤の作用

### V. 親水基の異なる各種ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムの皮膚に対する影響

岡 本 暉 公 彦  
信州大学医学部皮膚科教室

#### ACTION OF THE SURFACTANTS UPON THE SKIN V. EFFECT OF SODIUM POLYOXYETHYLENE LAURYL SULFATES WHICH HAVE HYDROPHILIC GROUPS OF DIFFERENT ETHYLENE OXIDE CHAIN LENGTH UPON THE SKIN

Kikuhiko OKAMOTO  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

Key words: 界面活性剤 (surfactant)

ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム (sodium Polyoxyethylene Lauryl Sulfates)

表皮乾燥落屑性 (skin Roughness)

皮膚刺激性 (skin Irritation)

#### I. 緒 言

前報<sup>1)</sup>に表皮乾燥落屑性変化または紅斑-浮腫-水疱性変化を引き起こす高級アルコール硫酸ナトリウムほどの程度のアルキル鎖すなわち親油基を有するか、さらに生ずる二種の変化すなわち乾燥落屑性変化および紅斑-浮腫-水疱性変化は、これら検体が皮膚にいかなる作用機序により作用したために招来したかを検討し報告した。つまり親油性が増加すると接触刺激性は増大するが、一定以上に親油基が長くなると水への溶解性が低下するためむしろ刺激性は一見減少し、均一に溶解する最大鎖長13付近で最強の刺激性を示した。しかし注射により皮内投与すると水に難溶性のアルキル鎖長14以上でも組織液等で徐々に溶解し、あるいは不溶解物そのものが刺激するため刺激性が現われる。ヒト表皮乾燥落屑性変化はアルキル鎖長10~12の検体に最も強く現われた。この表皮乾燥落屑性変化の原因を界面活性剤による角質層の細胞間結合物質の溶出と皮脂膜の脱落により発生するものであろうと推定

した。一方、紅斑-浮腫-水疱性変化の原因は界面活性剤が角質層を通過し、マルピギー層以下に浸入した時に生じ、本作用の強さは界面活性能と関係が強いことを示した。

しかし親水基の異なる界面活性剤の皮膚に対する影響の系統的な研究は少なく、著者によりポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムにより引き起こされる表皮乾燥落屑性変化は本品によるインベルターゼ活性の阻害率の測定からエチレンオキシド鎖が長い方が少ないことが推定された<sup>2)</sup>。

今回、親水基の異なる界面活性剤としてポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムのエチレンオキシド数のみ異なる界面活性剤を合成し検体とした。表皮乾燥落屑性変化または紅斑-浮腫-水疱性変化を引き起こすポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムほどの程度の長さのエチレンオキシド鎖すなわち親水基を有するか、さらに生ずる二種の変化すなわち表皮乾燥落屑性変化および紅斑-浮腫-水疱性変化は、これら検体が皮膚にいかなる作用機序により作用したため招

来したかを検討した。

II. 方法

A. 実験動物での閉鎖貼布試験

ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムのエチレンオキシド数別の接触刺激性をモルモットおよびウサギを用いて検討した。方法の詳細は先に報告した方法を用いた<sup>1)</sup>。

B. 実験動物での皮内投与による刺激性試験

ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムのエチレンオキシド数別検体を皮内注射して刺激性の程度をモルモットおよびウサギを用いて検討した。方法の詳細は先に報告した方法を用いた<sup>1)</sup>。

C. 表皮乾燥落屑性試験

方法の詳細は先に報告した方法を用いた<sup>1)</sup>。

D. ヒト皮膚ケラチンへの吸着量、皮膚から蛋白質の抽出性および抽出皮膚の水結合能 (water binding capacity) 測定

方法の詳細は先に報告した方法を用いた<sup>1)</sup>。

E. 培養ヒト健常表皮細胞に対する毒性  
方法の詳細は先に報告した方法を用いた<sup>1)</sup>。

F. インベルターゼ活性の阻害性

方法の詳細は先に報告した方法を用いた<sup>1)</sup>。

G. 界面張力

方法の詳細は先に報告した方法を用いた<sup>1)</sup>。

H. 検体

直鎖型ラウリルアルコール 1 モルに対しエチレンオキシドを各々 0 より 6 モル付加し、各々付加物に発塵硫酸を作用させ硫酸化し、続いて苛性ソーダで中和した。未反応アルコールエトキシ化物、副生した亡硝を

表 1 界面活性剤の分析値

分析項目	エチレンオキシド数	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH の n の数					
		0	1	2	3	4	6
エチレンオキシド数	0	99.9	3.4	1.2	0.2		0.9
	1		95.5	0.7	0.2		0.8
	2			96.8	1.4		1.0
	3			痕跡	95.6	5.7	1.6
	4					92.1	0.8
	5						1.5
	6						88.4
C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> (OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>n</sub> OH		痕跡	1.1	0.3	2.3	1.9	2.0
不	明	—	—	1.0	0.3	0.3	3.0

除き、各種エトキシ化度のポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムを得た。これら検体の分析値を表 1 に示した。

III. 結果

A. 実験動物での閉鎖貼布試験

ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム各検体の接触刺激性を図 1, 図 2 に示した。例えばエチレンオキシド付加モル数 0 と 6 のポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムではその分子量比は 1.92 であり、このため重量濃度による刺激性の比較は 1 分子当りの刺激性を知るには正しい成績が得られない。よって著者は同一分子数での刺激性の比較を行なった。また

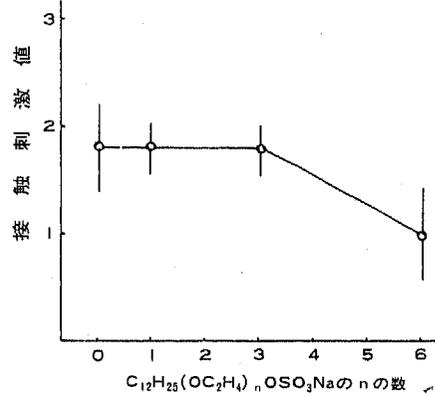


図 1 0.17M ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム生理食塩水溶液, 0.1ml, 24時間閉鎖貼布, ウサギ背部, 除去24時間後肉眼判定

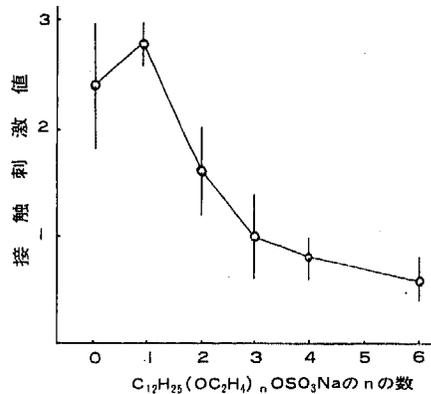


図 2 0.5% ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム水溶液, 0.1ml, 24時間閉鎖貼布, モルモット背部, 除去24時間後肉眼判定

その時の分子数, すなわち, モル数を0.17に選んだのは  $n=0$  つまりラウリル硫酸ナトリウムの0.5%が0.17Mに相当するためである。

図1よりエチレンオキシド6モル付加物は0, 1, 3モル付加物に比して刺激性は少ない。一方, 同一重量で比較すると図2に示したごとくエチレンオキシド付加数の増加とともに刺激性は減少した。つまり親水性の大きい化合物ほど刺激性が少なかった。

B. 実験動物での皮内投与による刺激性試験

ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム各検体

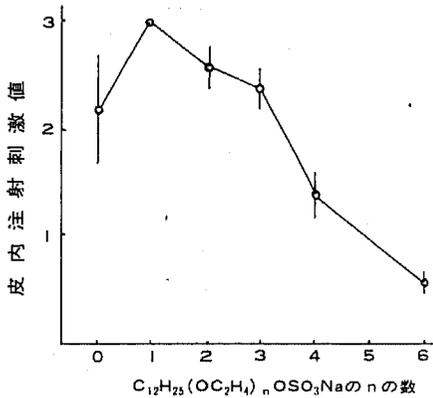


図3 1%ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム生理食塩水溶液, 0.05ml, 皮内注射, モルモット背部, 注射24時間後判定

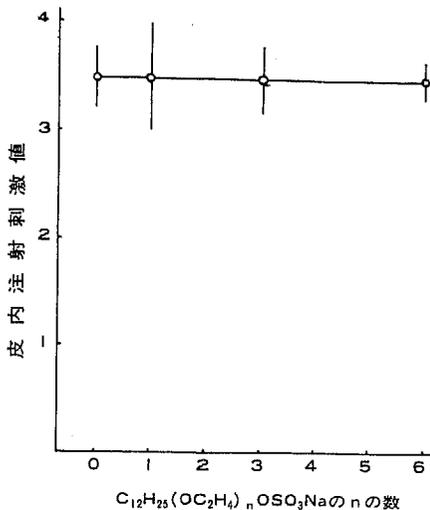


図4 0.17Mポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム生理食塩水溶液, 0.05ml, 皮内注射, ウサギ背部, 注射72時間後判定

の皮内注射による刺激性を図3, 図4に示した。

同一重量濃度での比較はエチレンオキシド付加モル数が増すと減少するが同一モル濃度ではそれら検体が示す刺激性に差が認められなかった。

C. 表皮乾燥落屑性試験

表皮乾燥落屑性試験成績を図5に示した。

一般に用いるシャンプー, 洗剤等の洗浄剤の表皮乾燥落屑性の評価は重量%で行われるため本試験では重量%を用いた。

ヒトの手指間での表皮乾燥落屑性変化はエチレンオキシド付加0モル, つまりラウリル硫酸ナトリウムでは認められたが, 2モル以上付加したポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムでは表皮乾燥落屑性は認める程度の強さではなかった。

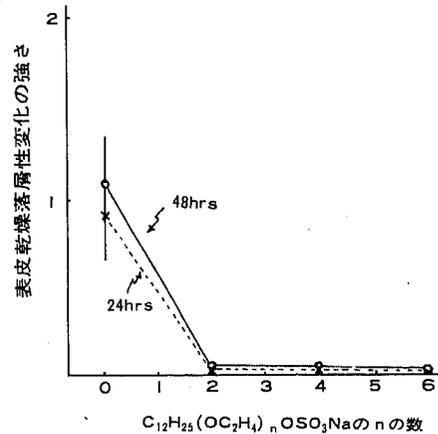


図5 1%ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム水溶液, 室温, 30分間手指間に接触, のち流水洗浄, 接触24, 48時間後肉眼判定

D. ヒト皮膚ケラチンへの吸着量, 皮膚から蛋白質の抽出性および抽出皮膚の水結合能測定

ヒト足蹠角質粉末に対する検体の吸着量を図6に示した。

エチレンオキシド付加数が増加すると吸着量は減少する。つまり親水性が増加すると吸着量は減少する。

このように足蹠角質粉末に作用させた界面活性剤溶液中に溶出してきた可溶性蛋白質を図7に示した。

生理食塩水溶液で角質を洗浄処理したときでも角質1g当り102mgの可溶性蛋白質が溶出した。界面活性剤が添加されると溶出量は増大125mgに最大に達し

皮膚に対する界面活性剤の影響

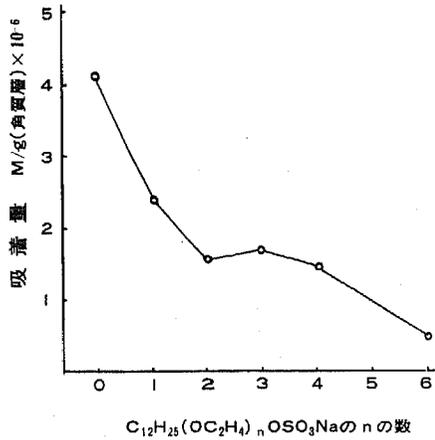


図 6 0.01M ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム生理食塩水溶液, 5ml を 50mg の角質粉末と 37°C で 2 時間インキュベート時の角質層への界面活性剤の吸着量

な差を出しえなかった。

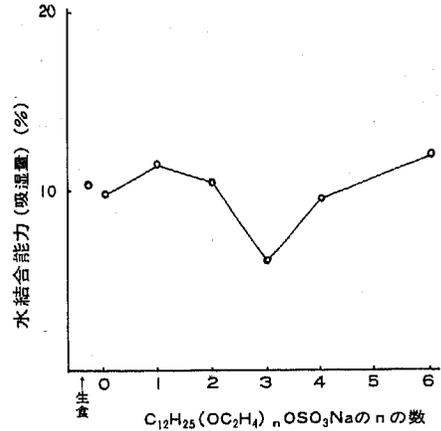


図 8 0.01M ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム生理食塩水溶液 5ml を 50 mg の角質粉末と 37°C で 2 時間インキュベート後の角質層粉末を乾燥し, 40°C, 湿度 80% に 1.5 時間保った時の吸湿量

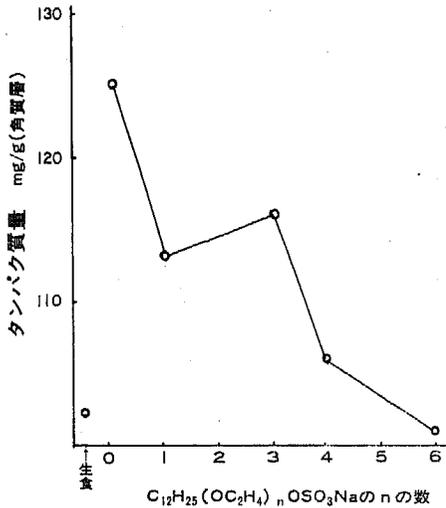


図 7 0.01M ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム生理食塩水溶液 5ml を 50 mg の角質粉末と 37°C で 2 時間インキュベート時の角質層からのタンパク質溶出量

た。エチレンオキシド付加数が増すにつれて溶出量が漸減し, 6 モル付加化合物では生理食塩水溶液と同量となった。

界面活性剤により可溶性蛋白質が抽出されたあとの足蹠角質の水結合能は図 8 にみられるごとく対照とした生理食塩水処理角質の水結合能と同様であり, 顕著

E. 培養ヒト健常表皮細胞に対する毒性

XX-Male 細胞に対する毒性を図 9 に示した。エチレンオキシド付加数が 4 モル以上では細胞毒性が低下する。この細胞毒性の肉眼および顕微鏡の判定を定量的に知るため細胞から溶出するコレステロールを測定した結果を図 10 に示した。表皮乾燥落屑性同様に市販洗浄剤の細胞毒性を推定する意味合いから重量%を行って行った。図 10 に見られるごとくエチレンオキシド

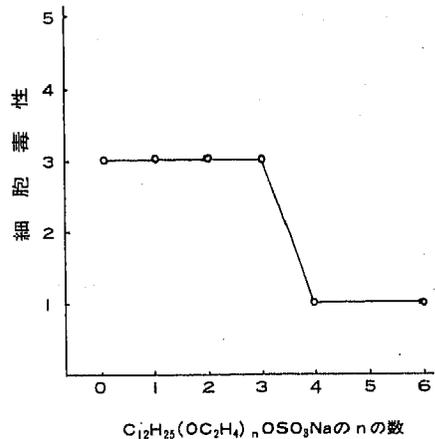


図 9 0.005% ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム PBS (-) 溶液インキュベート (60分) 後 3.3 倍の Eagle MEM 添加後の XX-Male 細胞に対する毒性

付加数が増加するとコレステロール溶出量が減少する。しかしエチレンオキド6モル付加化合物は本測定条件のガスクロマトグラフィーではコレステロールと同一の保持時間を示すため、コレステロールの定量の妨害となり、このため6モル付加化合物を作用させた細胞より溶出するコレステロール量は定量できなかった。

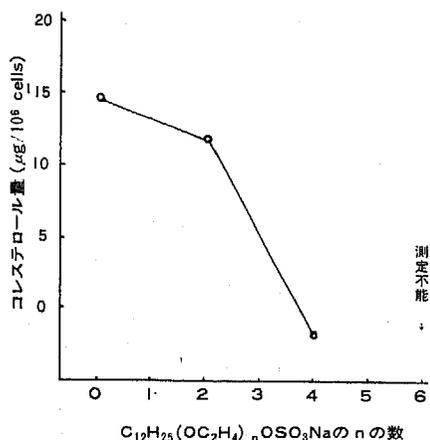


図10 0.005% ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム PBS (-) 溶液中に XX-Male 細胞より溶出したコレステロール量

図10の結果のごとく細胞毒性を細胞からのコレステロール溶出量で定量的に知ることが出来る。よって細胞からのコレステロール溶出量は細胞毒性に対応する数値として用い得る。

#### F. インペルターゼ活性の阻害性

図11に酵素インペルターゼ活性の阻害性を示した。

ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムのエチレンオキド2モル以上の付加物は酵素インペルターゼに対する作用は弱い。しかし0, 1モル付加物は2モル付加物に比して強い阻害性を有していた。

#### G. 界面張力

図12にみられるごとく0.0001Mより0.01Mまで濃度を変化させてもエチレンオキド2モル以上付加した化合物では界面張力の変化はほとんど示さない。この測定値より0.0001Mでこれら化合物はすでに臨界ミセル濃度(C.M.C.)以上に達していることを示している。しかし0, 1モル付加化合物では0.0001Mと0.001Mの間にC.M.C.が存在する。

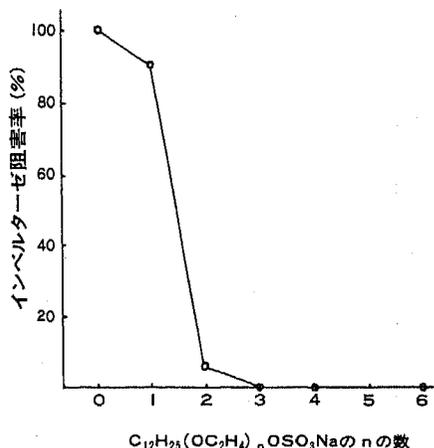


図11 0.4% ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム溶液をインペルターゼに作用させた時の阻害性を示す

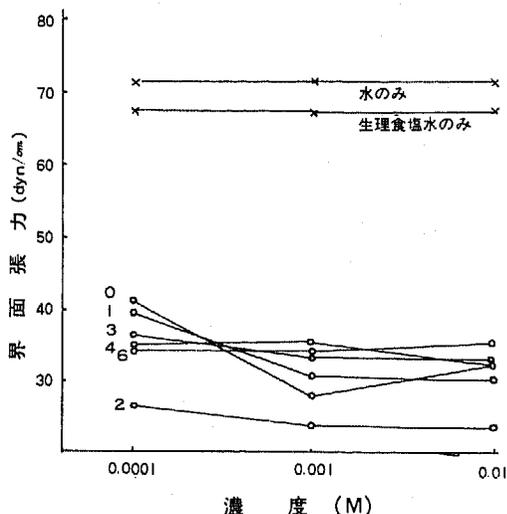


図12 ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム生理食塩水溶液 37°Cでの界面張力

図中の数字(0~6)はエチレンオキド数を示す。

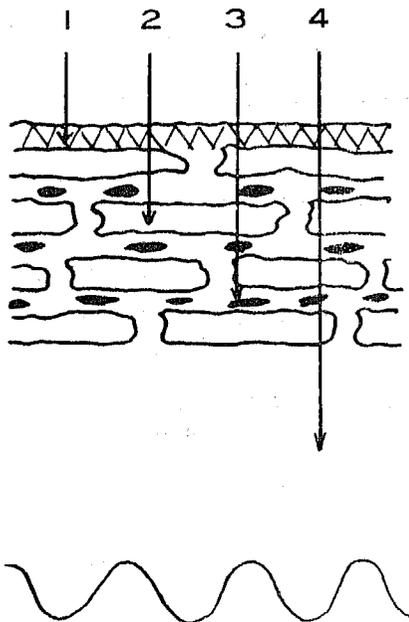
#### IV. 考 察

ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムの接触刺激性はエチレンオキド付加モル数が多い方が少ない。同一モル濃度での比較では0, 1, 3モル付加化合物はほぼ同等の刺激性を示すが6モル付加化合物はこれより低刺激性である。皮内投与による刺激性も接触刺激性と同様の傾向であったが、皮内投与では6

モル付加化合物も 0, 1, 3 モル付加化合物と同等の刺激性であった。

ヒト表皮乾燥落屑性変化はエチレンオキシドの付加しないラウリル硫酸ナトリウムが最も強く、エチレンオキシドが 2 モル以上付加すると著しく減少し、各々 2, 4, 6 モル付加化合物の間に差をみいださなかった。実験的に発生させた表皮乾燥落屑性変化は検体の一回接触では一度のみ生じ、また落屑後の表皮には水泡、ビラン、浸出液を認めない。

界面活性剤の皮膚に対する作用機序は図13に示されるごとく要約される。



1. 脱脂作用
2. 角質細胞への作用
3. 角質細胞間結合物への作用
4. 顆粒細胞層以下への作用

図13 界面活性剤の皮膚に対する作用機序

界面活性剤溶液による刺激作用は皮内投与時では経皮吸収に関する複雑な因子が除去されるため界面活性剤とマルピギー細胞以下の作用のみ考慮すればよい、このように考えると、本検体ではエチレンオキシド付加が高度になると親水性が増し、貯留性が低下するが分子一個当りの刺激性には差を認めなかった。一方接触刺激性も皮内投与による刺激性とほぼ同様の結果が得られた。経皮吸収に関する因子、つまり脱脂作用、角質層中に存すると考えられるバリエーションに対す

る作用および拡散作用等がお互いに作用し合いその作用強度が差として表れなかったためこのような結果が得られたと考える。

界面活性剤による表皮乾燥落屑性変化の発生原因は前報<sup>1)</sup>同様、1)脱脂作用により表皮皮脂が除かれ、角質層の水分保持能が劣った。2)角質層に作用し、水結合能の高い可溶性蛋白質が溶出した。3)角質層が変性され、含水性の低下と硬化をきたした。4)角質間の結合物が洗い出された。5)角質層の細胞間結合物が変性させられ、角質層間の結合性を失った。6)これら1～5までの各種組合せが考えられる。

本検体群では界面張力低下能の大小と表皮乾燥落屑性との関係は少ない。図6、図7、図11に示した角質層への吸着性、角質からの蛋白質の溶出性およびインペルターゼ活性の阻害性と表皮乾燥落屑性変化の強さがよく一致した。一方検体により可溶性蛋白質を溶出させられた角質層の含水性は、生理食塩水で洗浄処理した角質層の含水性と差が認められなかった。このため溶出した物質は角質層間結合性物質であろうと考える。つまり表皮乾燥落屑性変化は角質層の細胞間結合物質の溶出と皮脂膜の脱落により発生するものであろう。

これら推論は前報親油基の異なる界面活性剤の皮膚に対する作用と同様であり、界面活性剤が皮膚に作用した時生ずる表皮乾燥落屑性変化または紅斑-浮腫-水疱性変化の発生機序を説明するものであると考える。

(本論文の要旨は昭和50年4月、第74回日本皮膚科学会総会(京都)で発表した。)

本研究の御指導ならびに論文の御校閲をして下さいました高瀬教授に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 岡本暉公彦, 高瀬吉雄: 皮膚に対する界面活性剤の作用, IV. 親油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
- 2) 岡本暉公彦: 皮膚に対する界面活性剤の作用, 界面活性剤による手荒れ刺激性ならびにインペルターゼ活性の阻害性について. 油化学, 23: 726-729, 1974

(51. 12. 4 受稿)