

氏名	鈴木 守 すずき まもる
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第459号
学位授与の日付	昭和43年11月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	非 Ion 界面活性剤皮内注入による局所毛細血管透過性亢進
論文調査委員	(主査) 教授 島本暉朗 教授 山田 肇 教授 井上 章

### 論文内容の要旨

化粧品の重要な成分である界面活性剤は結膜、経皮及び筋肉内投与によって局所刺激を示す故、界面活性剤の局所刺激性に関する研究は化粧品の皮膚に対する安全性のために必要である。従って、予じめ静注した Evans blue の血管外漏出を示標として、非 Ion 界面活性剤皮内注入による局所毛細血管透過性亢進について検討した。

1) 2, 3 非 Ion 界面活性剤は毛細血管の透過性を著明に亢進し、その皮膚反応は対数用量に比例した。しかし非 Ion 界面活性剤皮内注入による毛細血管透過性亢進はその作用様式において Histamine, Formalin, Ethanol など既知刺激物質によるものと異なった。

2) 非 Ion 界面活性剤の化学構造は親水基と親油基から成る。非 Ion 界面活性剤による毛細血管透過性亢進はその合成原料によるものよりも有意的に大であり、更に、その反応は親水基と親油基の構成比と密接に関連した。

3) Histamine や Serotonin による毛細血管透過性亢進は兎、モルモット、ラット間で種属相違を示したが、これら動物における非 Ion 界面活性剤による反応の相違は少なかった。

4) Tween20 を初め、幾つかの界面活性物質が組織 Histamine を遊離することが報告されているが、非 Ion 界面活性剤による毛細血管透過性亢進は Tween20 反復前処置或は Diphenhydramine 前処置によって殆んど影響を受けなかった。Sodium salicylate, Cortisone acetate, Aminopyrine 及び Dipotassium glycyrrhizinate の如き抗炎症薬も、又非 Ion 界面活性剤による反応を阻害しなかった。

以上の事実は非 Ion 界面活性剤による毛細血管透過性亢進機序が Histamine 遊離、滲透圧及び化学構造上の構成残基以外の作用機転に由来し、更に、その作用がそれら物理化学的性質、特に界面活性と関連することを示唆するものである。

5) 細胞膜が Lipoprotein から成り、非 Ion 界面活性剤の界面活性が局所刺激、溶血と関連することが示されている。これらは界面活性による細胞膜脂質機能の妨害が局所刺激、溶血並びに毛細血管透過性

亢進を導くことを暗示している。

この様な仮定は Polyoxyethylene monolauryl ether と Tween20 による毛細血管透過性亢進がこれら界面活性剤を生理的食塩水に稀釈するよりも、Isopropyl myristate に稀釈したものにおいて小であったことによって支持を受けた。Cholesterol を含む飼料で10週間飼育した兎では Polyoxyethylene monolauryl ether と Tween 20 による皮膚反応は正常飼料で飼育した兎におけるものより小であった。それ故、これら界面活性剤は毛細血管壁の脂質構造に影響し、その結果として毛細血管の透過性を亢進するのであろう。

6) 無機塩は非 Ion 界面活性剤の水和能を変えることによって界面活性に影響するといわれている。諸種無機塩と Polyoxyethylene monolauryl ether 或は Tween 20 との混液を皮内注入すると、これら界面活性剤による毛細血管透過性亢進は、その反応を増強した NaF を除くと、それら塩の混合投与によって抑制を受けた。

一方、Polyoxyethylene monolauryl ether の可溶化力は NaF 添加によって増大したが、その他の塩によって減弱した。それ故、この界面活性剤による反応は界面活性に由来すると推論される。

この様に非 Ion 界面活性剤皮内注入部位における色素漏出法による局所毛細血管透過性亢進はそれら界面活性剤の界面活性が毛細血管壁脂質機能を擾乱することに由来すると推定されるのである。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は化粧品重要な成分である非 Ion 性界面活性剤を兎の皮内に注入して局所に成立する毛細管透過性亢進像を観察し、その局所作用機転を検討したものである。毛細管透過性亢進を主として局所に得られる流血内 Evans blue の漏出量および面積を示標として観察した。得られた成績を総括すると次のごとくである。1) その作用様式は Histamine, Acetylcholine, Serotonin, 異種Albumin, Formalin, Carrageenin および Ethanol のそれとは異なるものである。2) その作用は化学構造上の親水および親油基の構造関係によって規定される。3) また、その作用は消炎剤の前処置によって影響されなかった。4) 界面活性剤作用はその溶媒に親水化合物を用いるよりも親油化合物を用いると有意に小であった。Cholesterol 附加高脂肪食を与えて皮膚に強い脂肪沈着をきたした動物では界面活性剤作用は著しく減弱した。5) 界面活性剤にその水和能を充める無機塩を加えると作用は減弱した。これらの成績から界面活性剤による毛細管透過性亢進はその特異的作用により、おそらくは毛細管壁 Lipoprotein と関連して発現すると結論したものである。

本論文は学術上有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。