

家庭用品による接触皮膚炎の原因化学物質の追求 (第1報) 400 No
作業用ゴム手袋中の *N*-Isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine について

鹿庭正昭,^a 小嶋茂雄,^a 中村晃忠,^a 石原 勝^b

国立衛生試験所,^a 東邦大学医学部^b

Chemical Approach to Contact Dermatitis caused by Household Products. I.
N-Isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine in Heavy Duty Rubber Gloves

MASA-AKI KANIWA,^a SHIGEO KOJIMA^a,

AKITADA NAKAMURA^a, and MASARU ISHIHARA^b

National Institute of Hygienic Sciences,^a 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku,

Tokyo 158, and School of Medicine, Toho University,^b 6-11-1,

Ohmorinishi, Ohla-ku, Tokyo 143, Japan

(Received January 23, 1982)

A case of allergic contact dermatitis caused by heavy duty rubber gloves was reported. On patch testing with three kinds of gloves used by the patient and with various rubber additives, he reacted with only the rubber gloves and with *N*-isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine (IPPD). These reactions continued for two weeks. Chemical analysis clarified that the gloves contained IPPD and styrenated phenol (SP) at levels of 177 and 1600 $\mu\text{g/g}$, respectively.

The analytical procedure was as follows: 1) extraction by shaking with acetone:chloroform (1:1) mixture at room temperature; 2) fractionation by silica gel column chromatography, by using hexane, ether:hexane mixture of various ether contents (5, 10, 50%) and ether as eluants; 3) clean-up by silica gel thin-layer chromatography, by using chloroform:benzene (10:9) mixture as a developing solvent; 4) qualitative and quantitative analysis by gas chromatography (GC) on 3% SE-30 column and GC-mass spectrometry.

From the results mentioned above, we considered that IPPD should be a causative agent in this case. Since some phenolic compounds have been identified as sensitizers and SP is a kind of them, SP is also anticipated to be causative. The possibility could not be ruled out, because SP was not applied to patch testing.

Keywords—determination of antioxidants; *N*-isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine; styrenated phenol; allergic contact dermatitis; heavy duty rubber gloves; patch testing

1. 緒 言

家庭用品に含まれる化学物質による健康被害のうち、接触皮膚炎がかなりの割合をしめており、¹⁾ その原因となる化学物質は多種多様である。^{2,3)}

接触皮膚炎のアレルゲンの検索は診療、治療の作業と並行して、パッチテストによって行う。

接触皮膚炎事故の再現、特にアレルギー性皮膚炎のそれは、その患者においてのみ意味のあるもので、動物実験で代行できない。したがって、パッチテストの対象化

学物質をできるだけ短時間のうちに選定し、患者の協力を得て、パッチテストを実施しなければならない。一方、接触皮膚炎を起こした製品中の化学物質については、メーカーに問合せをしてもなかなかメーカーはその情報を提供しないし、分析には長時間を要する。そのために、医師はその製品に含まれる化学物質の情報を入手する前に、パッチテストの対象化学物質を選定しなければならないのが普通である。その結果、パッチテストに用いた化学物質とその製品に含まれるそれとが一致しな

いという場合が応々にして起こってしまう。

こうした状況を改善するためには、どのような化学物質が実際に製品中に使用されているかをメーカーへの問合せや市販製品の分析によって事前に把握しておき、医師がパッチテストの対象化学物質を選定する際に参照できるようにすることとともに、パッチテストと化学分析の両面から原因化学物質を追求し、それらの結果をつきあわすことができるような事例報告が積み重ねられることが重要であると考え。

このような考えの下に、今回、ある作業用ゴム手袋によるアレルギー性接触皮膚炎の事例について検討したところ、老化防止剤の *N*-isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine (IPPD) が原因化学物質の一つであるとの結論を得たので報告する。

2. 接触皮膚炎事故の概要

48歳の男性。高圧ガス容器耐圧テスト作業員（経験10年）。昭和55年4月半ばより、手に皮膚炎を生じるようになり、同年8月初めに来院した。作業中には厚手のゴム手袋、スウェードの皮手袋、裏が布張りになった塩化ビニール製の手袋の3種を使用していた。

3. 実験方法

3-1. 試料 患者の使用していた手袋のうち、パッチテストで陽性を示したゴム手袋を分析試料とした（Table II 参照）。弾力のある、濃いアメ色のもので、Fig. 1 にその写真を示した。

3-2. 試薬 使用したゴム添加剤の化学名、本文中

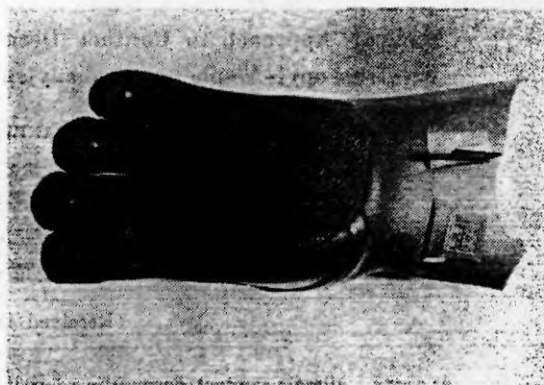


Fig. 1. The Heavy Duty Rubber Gloves caused Contact Dermatitis

TABLE I. Rubber Additives used in the Experiment

No.	Compound	Abbreviation	Trade name ^{a)}
Accelerator			
1	Diphenylguanidine	DPG	Nocceler D
2	2-Mercaptobenzothiazole	MBT	Nocceler M
3	<i>N</i> -Cyclohexyl-2-benzothiazolyl sulfenamide	CBS	Soxinol CZ-G
4	2-Morpholiniothio benzothiazole	MMBT	Soxinol NBSG
5	Tetramethylthiuram disulfide	TMTD	Nocceler TT
6	Zinc dimethyldithiocarbamate	ZDMC	Soxinol PZ
7	Zinc diethyldithiocarbamate	ZDEC	Soxinol EZ
8	Zinc ethylphenyldithiocarbamate	ZEPC	Soxinol PX
9	2-Mercaptoimidazoline (Ethylene thiourea)	ETU	Soxinol 22
Antioxidant			
10	<i>N</i> -Isopropyl- <i>N'</i> -phenyl- <i>p</i> -phenylenediamine	IPPD	Nocrac 810-NA
11	<i>N</i> -Phenyl- α -naphthylamine	PANA	Nocrac PA
12	<i>N</i> -(3'-Hydroxybutylidene)- α -naphthylamine	HBANA	Nocrac C
13	<i>N</i> -Phenyl- β -naphthylamine	PBNA	Nocrac D
14	Poly (trimethyldihydroquinoline)	PTMDQ	Antigen RD-G
15	6-Ethoxy-2, 2, 4-trimethyl-1, 2-dihydroquinoline	ETMDQ	Antigen AW
16	2, 6-Di- <i>tert</i> -butyl- <i>p</i> -cresol	BHT	Yoshinox BHT
17	Styrenated phenol	SP	Nocrac SP-N
18	Triphenylphosphite ^{b)}	TPP	

a) "Nocceler" and "Nocrac" are trade names of products by Ouchi Shinko Chemical Industrial Co., "Soxinol" and "Antigen" are by Sumitomo Chemical Co., Ltd., and "Yoshinox" is by Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd., respectively.

b) Purchased from Tokyo Fine Chemical Co., Ltd.

の略称、商品名、メーカー名を Table I に示した。これらは精製せずに使用した。

その他の試薬は原則として特級を、特級のない場合は一級または日本薬局方品を用いた。

3-3. 装置 赤外分光光度計 島津 IR-400 型；ガスクロマトグラフ 島津 GC-4BM・PFE 型（水素炎イオン化検出器付き）；ガスクロマトグラフ・質量分析計 島津 LKB-7000 型。

3-4. パッチテスト ゴム添加剤のパッチテストは常法通りに各化合物を白色ワセリンに 1.0% の割合で混和し、大正製薬製フィンチャンパーを用いて患者に貼付した。なお、Table II の試料 No. 4-7 は Hollister 社のパッチテスト用標準試料を使用した。

3-5. 材質確認法 常法^{4a)}によって得たポリマー成分の赤外線 (IR) スペクトルを標準スペクトル³⁾と比較して、材質を確認した。

3-6. 老化防止剤の分析法 3-6-1. 抽出——カッターで薄く切り、さらに細かくきざんだ試料約 2g を 50 ml の遠沈管にはかりとり、アセトン・クロロホルム (1:1) 混液 20 ml を加えて振とう機で室温下、30 分間振とうし、ビベットで抽出液を分取した。さらに、4 回同様の操作を繰り返し、全抽出液を合わせ、ろ紙でろ過した。ろ液を 50°C でロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、さらに、空気を吹きつけて溶媒を完全に留去した。

3-6-2. カラムクロマトグラフィーによる分画——内径 10 mm、長さ 30 cm の活栓付きのガラス製クロマト管に Merck 社製カラムクロマトグラフィー用 Kieselgel 60 (70-230 メッシュ) 5g をヘキサンによる湿式法で充てんし、このカラムに 3-6-1 で得た残渣をヘキサンに懸濁させて注ぎこみ、吸着させた。さらに、容器をヘキサンで洗ってカラムに注ぎこみ、容器を洗ったヘキサンもあわせて合計 50 ml のヘキサンで溶離した。次にヘキサン・エーテル混液のエーテル含量を 5%、10%、50% と変え、各々の混液 50 ml ずつで溶離し、最後にエーテル 50 ml で溶離した。同一組成の溶媒による溶出液は一つの分画とし、すなわち、50 ml ずつの 5 つの分画をえた。これらの分画を溶離の順に、ヘキサン分画を分画 A、5% エーテル含有ヘキサン分画を分画 B、10% エーテル含有ヘキサン分画を分画 C、50% エーテル含有ヘキサン分画を分画 D、エーテル分画を分画 E と呼ぶこととした。各分画はロータリーエバポレーターで溶媒を留去後、残渣をベンゼン 0.5 ml に溶かしてガスクロマトグラフィー (GC) および GC-マスマススペクトロメトリー (GC-MS) 用の検液とした。

3-6-3. 薄層クロマトグラフィー (TLC) による精製——3-6-2 における分画 D をロータリーエバポレーターで溶媒を留去後、残渣をクロム 0.5 ml に溶かした。この溶液を、通常の方法で製した厚さ 0.25 mm、20 cm × 20 cm のシリカゲル薄層板 (Merck 社製 Kieselgel HF₂₅₄₊₃₆₆ nach Stahl) に線上に塗布し、同時に IPPD の標品のクロロホルム溶液をスポットした後、クロロホルム・ベンゼン (10:9) 混液で上昇法により、10 cm 展開した。乾燥後、波長 254 nm の紫外線を照射下、IPPD のスポットと同じ R_f 値 (0.18) の部分、およびその上下の部分にわけてシリカゲルをかきとり、各々メタノールで抽出し、ロータリーエバポレーターで溶媒を留去後、残渣をベンゼン 0.5 ml に溶かして GC および GC-MS 用の検液とした。これらの分画を TLC の上部から分画 I、II および III と呼ぶこととした。

3-6-4. GC および GC-MS による定性、定量分析——3-6-2 および 3-6-3 の検液を以下の条件下、GC に注入し、そのガスクロマトグラムを老化防止剤の標品のそれと比較した。また、定量は絶対検量線法で行った。

GC 条件: 3% SE-30 on Gaschrom Q (80-100 メッシュ), 内径 3 mm, 長さ 1.5 m, ガラスカラム; 温度, カラム恒温槽 150-275°C (10°C/min), 試料注入口および検出器 280°C; キャリアガス, 窒素 60 ml/min; 検出器, 水素炎イオン化検出器, 水素 0.8 kg/cm², 空気 1.0 kg/cm²。

GC-MS 条件: GC 条件は上記と同じ。ただし、キャリアガスはヘリウム (40 ml/min) を用いた。MS 条件; イオン化電圧 70 eV, イオン化電流 60 μA, イオン加速電圧 3.0 kV, イオン源およびセパレーター温度 250°C。

4. 実験結果

4-1. パッチテスト

Table II にパッチテストの結果を示した。使用していた 3 種の手袋のうち、ゴム手袋のみが強い陽性を示し、その反応は 2 週間後まで続いた。ゴム添加剤では加硫促進剤 9 種、老化防止剤 2 種のうち、IPPD のみが強い陽性を示した。また、Hollister 社のパッチテスト用標準試料では PPDmix のみが強い陽性を示し、*p*-phenylenediamine (PPDA) は陰性であった。IPPD および PPDmix の反応はゴム手袋の場合と同様に、2 週間後まで続いた。したがって、これらの反応は接触アレルギー反応と考えられた。

4-2. 材質の確認

Fig. 2 に示したように、ゴム手袋のポリマー成分の IR スペクトルは 830 cm⁻¹ に天然ゴムに特有の吸収を示し、その他の吸収も天然ゴムの標準スペクトルとはほぼ一

TABLE II. Results of Patch Tests using Three Kinds of Gloves used by the Patient and Various Rubber Additives

No.	Sample		Patching period			
			48 h	72 h	1 week	2 week
Gloves						
1	Rubber gloves	Outside	++	++	+	+
		Inside	++	++	++	+
2	Suede gloves	Outside	-	-	-	
		Inside	-	-	-	
3	Poly (vinyl chloride) gloves	Outside	-	±	-	
		Inside	-	±	-	
Standard series for patch test ⁽¹⁾						
4	<i>p</i> -Phenylenediamine		-	-	-	
5	PPD mix		++	++	++	+
6	Thiuram mix		-	±	-	
7	Mercapto mix		-	-	-	
Accelerator						
8	DPG		-	±	-	
9	MBT		-	±	-	
10	CBS		-	-	-	
11	MMBT		-	±	-	
12	TMTD		-	-	-	
13	ZDMC		-	±	-	
14	ZDEC		-	±	-	
15	ZEPC		-	+	±	
16	ETU		-	±	-	
Antioxidant						
17	IPPD		++	++	++	++
18	PTMDQ		-	±	-	

a) Purchased from Hollister-Stier. PPD mix contain IPPD (0.1%), *N*-cyclohexyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine (0.25 %) and *N,N'*-diphenyl-*p*-phenylenediamine (0.25 %).

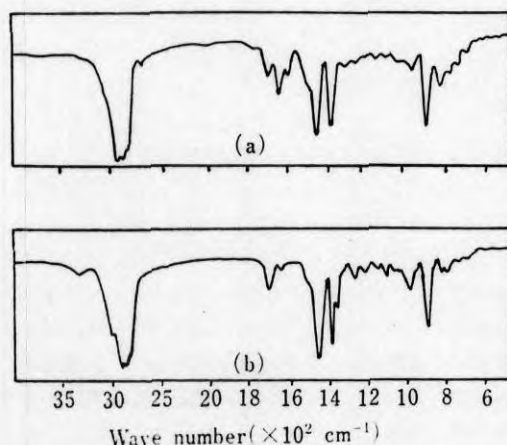


Fig. 2. Infrared Spectra of (a) Natural Rubber and (b) Polymer Component obtained from the Rubber Gloves caused Contact Dermatitis

致したことから、この手袋は天然ゴム製であることが確かめられた。

4-3. 老化防止剤の分析

パッチテストにおいて、患者は加硫促進剤には陰性であり、老化防止剤の IPPD に陽性であったことから、分析対象として、IPPD を含め、PANA, HBANA, PBNA, ETMDQ, BHT, SP, TPP の典型的な老化防止剤 8 種を選んだ。

老化防止剤などのゴム添加剤の抽出^{4,6)}に関して、抽出法としては室温での振とう抽出、ソックスレー抽出、還流抽出などが用いられ、また、抽出溶媒としてはベンゼン、アセトニトリル、アセトン・クロロホルム混液、アセトン、エタノール、メタノールなどが用いられている。どの方法が最適であるかについてはまだ検討の余地があるが、ここではアセトン・クロロホルム混液を用いた室温での振とう抽出法を採用した。

4-3-1. ガスクロマトグラフィー 老化防止剤の分

析法については、Wheeler の総説⁶⁾を参考にして4種のGC用カラム (Versamid 900, Carbowax 20M, Apiezon L, SE-30) の得失を検討した結果、SE-30カラムがピーク分離、検出感度いずれの点でも優れていたため、それを採用した。

Fig. 3 に標準物質のガスクロマトグラムを示した。いずれも対称性のよいピークを示した。なお、Fig. 3b からわかるように、SP は4種の成分の混合物であり、各成分を保持時間の順に SP-1-4 と呼ぶこととした。8種の老化防止剤の相互の分離は IPPD と PANA が重なる以外は良好であった。

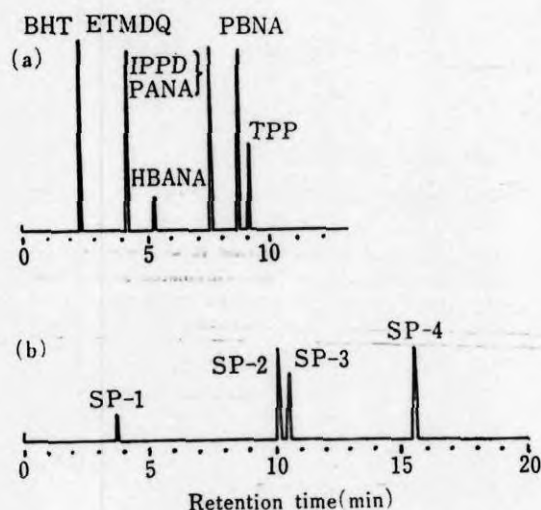


Fig. 3. Gas Chromatograms of the Authentic Antioxidants

Condition: 3% SE-30 on Gaschrom Q (80-100 mesh), glass column 150 cm×3 mm i.d.; temperature, column 150-275°C (10°C/min), injection port and detector 280°C; carrier gas (nitrogen), 60 ml/min; detector (flame ionization detector), hydrogen 0.8 kg/cm², air 1.0 kg/cm².

SP is a mixture of SP-1, SP-2, SP-3 and SP-4, and the gas chromatogram of SP is shown in the figure (b).

また、これらの化合物の注入量とピーク高さは原点を通る直線関係を示したので、定量はピーク高さによる絶対検量線法によった。

Fig. 5a に示したように、ゴム抽出物のガスクロマトグラムには多数の未知のピークがある。そのため、標準物質を用いて S/N=2 における検出限界を算出して試みても、実用上あまり意味がない。そこで、ここでは以下の条件下でのピーク高さが 0.5 cm 以上の場合をピークとして定量することとした。すなわち、3-6 に従って操作して得た検液の量を 0.5 ml とし、その 5 μl を GC に注

入し、FID の感度を 10³ MΩ、レンジを 0.16 V としたとき、定量限界は HBANA で約 10 μg/g、SP および TPP で約 2 μg/g であり、その他のものでは約 1 μg/g であった。

4-3-2. カラムクロマトグラフィー ゴム抽出液のガスクロマトグラムは複雑すぎて解析不能の場合がしばしばみられる。したがって、GC 分析の前に何らかの精製が必要である。そこで、まずシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける老化防止剤の挙動を検討した。

標準の老化防止剤 500 μg をカラムに吸着させ、3-6-2 の操作を行ったときに、どの分画に溶離されてくるかを示したのが Fig. 4 である。カッコ内の数字はそれぞれのカラムからの回収率である。分画 A には BHT が、分画 B には PANA, PBNA, SP-2, SP-4 および HBANA が、分画 C には HBANA の一部, ETMDQ, SP-1 および SP-3 が、分画 D には IPPD および TPP が溶離された。4-3-1 で述べたように、IPPD と PANA は GC 上ではピークが重なるが、カラムクロマトグラフィー上では分離されるので、分析上の支障はない。

さらに、ゴム成分が共存した場合の、クロマトグラフィーにおける挙動の変化について検討した。すなわち、カラムクロマトグラフィーにおける溶出挙動および化学

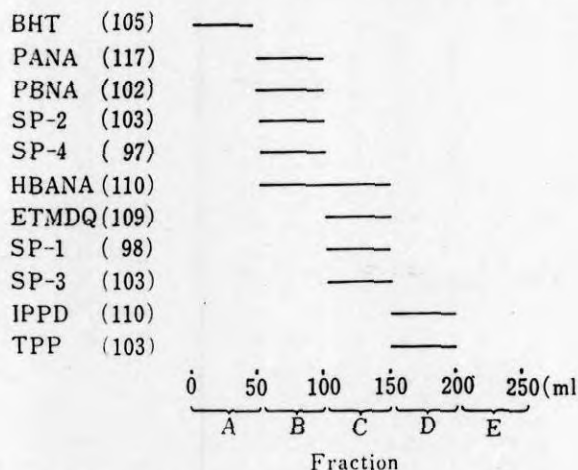


Fig. 4. Elution Behavior of the Antioxidants on Silica Gel Column Chromatography

Column chromatography: sample, 500 μg of each antioxidant was loaded; column, 5 g of silica gel (Kieselgel 60, 70-230 mesh, by Merck) dispersed in hexane was packed into a glass column of 10 mm i.d.; fractionation, Fr. A (with 50 ml of hexane), Fr. B (with 50 ml of 5% ether in hexane), Fr. C (with 50 ml of 10% ether in hexane), Fr. D (with 50 ml of 50% ether in hexane), Fr. E (with 50 ml of ether).

Numbers in parentheses show recoveries (%) from the column.

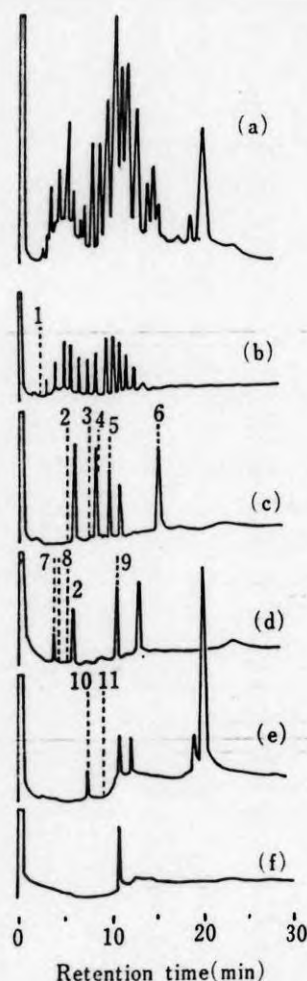


Fig. 5. Gas Chromatograms of (a) Extract from the Rubber Gloves caused Contact Dermatitis, and (b) Fr. A. (c) Fr. B, (d) Fr. C, (e) Fr. D, (f) Fr. E, separated by Silica Gel Column Chromatography

Gas chromatographic condition is shown in Fig. 3. Dashed lines indicate retention times of antioxidants: 1, BHT; 2, HBANA; 3, PANA; 4, PBNA; 5, SP-2; 6, SP-1; 7, SP-1; 8, ETMDQ; 9, SP-3; 10, IPPD; 11, TPP.

構造において互いに異なる4種の老化防止剤 IPPD, PBNA, ETMDQ および BHT を用いて検討した。これらの老化防止剤が含まれていないことを確認したイソブレンゴム約1gの抽出物に、各々 500 μ g ずつを添加し、3-6-2 の操作を行った。その結果、4種の老化防止剤はいずれも溶出位置に変化はなく、また回収率は IPPD が 102%, PBNA が 100%, ETMDQ が 88%, BHT が 83% と良好であった。

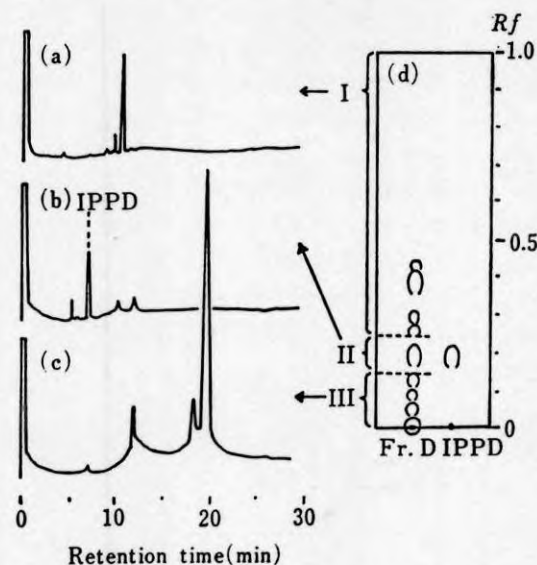


Fig. 6. Further Clean-up of Fr. D by Silica Gel Thin Layer Chromatography (TLC)

Gas chromatographic condition is shown in Fig. 3. The figures (a)–(c) show gas chromatograms of the cleaned-up fractions, I–III, by TLC, respectively.

TLC condition: silica gel, Kieselgel HF₂₅₄–266 nach Stahl by Merck; thickness of the layer, 0.25 mm; developing solvent, chloroform: benzene (10:9); developing distance, 10 cm; detection, UV₂₅₄.

The figure (d) show TLC of Fr. D and authentic IPPD.

4-4. 作業用ゴム手袋の分析

パッチテストで陽性となったゴム手袋を 3-6-1 に従って処理して得た検液のガスクロマトグラムは Fig. 5a のようであった。さらに、それを 3-6-2 に従って分画して得た検液のガスクロマトグラムは Fig. 5b–5f のようであった。Fig. 5 には各々の分画に溶出してくるはずの老化防止剤の保持時間を破線で同時に示した。

分画 D (Fig. 5e) に IPPD と一致するピークがみられた。IPPD として定量したところ、177 μ g/g の濃度であった。

そこで、IPPD の確認のために 3-6-3 に従って分画 D を TLC で精製した。Fig. 6a–6e のガスクロマトグラムは Fig. 6a に示した TLC の分画 I–III に対応する。IPPD の標品と Rf 値の一致する分画 II のガスクロマトグラム (Fig. 6b) には、IPPD と保持時間の一致するピークが認められた。

さらに、分画 D およびその TLC 分画 II について、IPPD に該当するピークのマスマスペクトルを GC-MS 法で測定した。Fig. 7b, 7c に示したように、いずれも m/z 226 (M^+), 211, 183, 77 にフラグメントイオンを

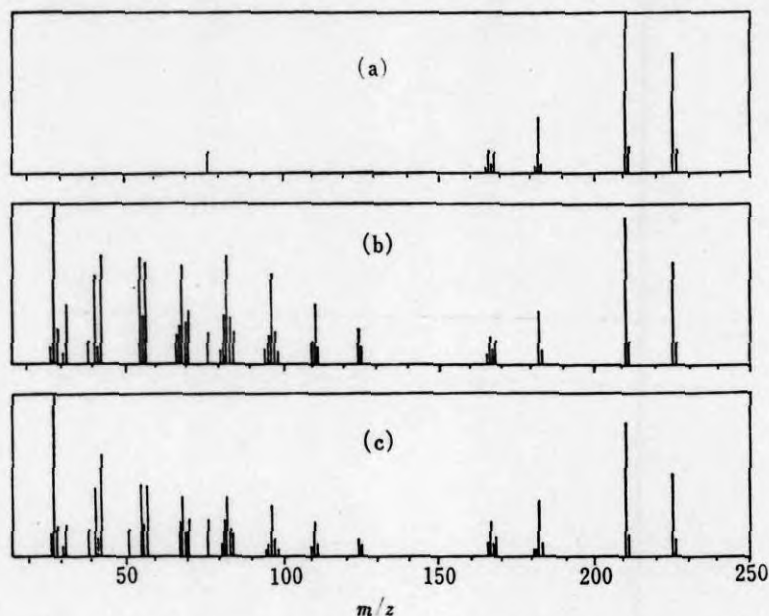


Fig. 7. Mass Spectra of (a) Authentic IPPD, (b) Peak corresponding to IPPD shown in Fig. 5e, and (c) Peak corresponding to IPPD shown in Fig. 6b, by Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)

GC-MS condition: GC condition is shown in Fig. 3, except that helium (40 ml/min) was used as carrier gas. MS condition: ionization voltage 70 eV, ionization current 60 μ A, acceleration voltage 3.0 kV, ion source and separator temperature 250°C.

示し, IPPD の標品のマススペクトルとほぼ同じパターンおよび強度比を示した. なお, Fig. 7c のマススペクトルは Fig. 7b のそれに比べ, 低分子量領域のイオンピークが減り, 標品のマススペクトルにさらに近いものとなっており, カラムクロマトグラフィーに続く, TLC による精製が有効であったことを示している.

また, 分画B (Fig. 5e) に SP-2, SP-4 と, 分画C (Fig. 5a) に SP-1, SP-3 と一致するピークが見られた. SP-2 に注目して定量したところ, SP として 1600 μ g/g の濃度であった.

そこで, 確認のために, 分画BおよびCについて, 該当するピークのマススペクトルを GC-MS 法で測定した. SP-1 に該当するピークは m/z 198 (M^+), 183, 165 に, SP-2, SP-3 に該当するピークは両者とも m/z 302 (M^+), 287, 210, 198, 105 に, SP-4 に該当するピークは m/z 406 (M^+), 391, 314, 302, 105 に主要なフラグメントイオンを示し, 各々 SP-1—4 の標品のマススペクトルと, ほぼ同じパターンおよび強度比を示した. Fig. 8 に SP-2 について, 該当するピークのマススペクトルと SP-2 の標品のそれとを例示した.

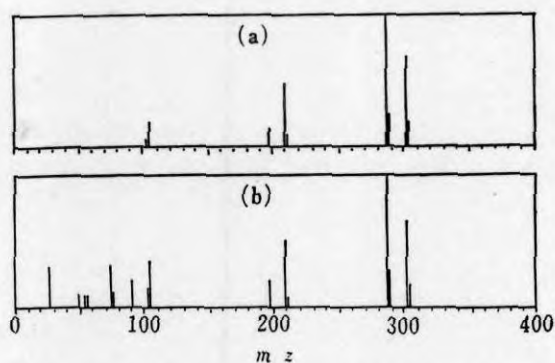
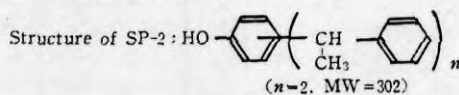


Fig. 8. Mass Spectra of (a) Authentic SP-2 shown in Fig. 3 and (b) Peak corresponding to SP-2 shown in Fig. 5c, by GC-MS

GC-MS condition is shown in Fig. 7.



その他の老化防止剤はGCおよびGC-MSにより、含まれていないことが確認された。

以上、接触皮膚炎を起こした手袋は天然ゴム製であり、その中には IPPD が 177 $\mu\text{g/g}$ 、SP が 1600 $\mu\text{g/g}$ 含まれており、PANA, HBANA, PBNA, ETMDQ および TPP は含まれていないことが明らかとなった。

5. 考 察

我々は、まず手袋の材質の確認から検討を始め、試料の手袋が天然ゴム製であることを確かめてから先へ進んだ (4-2 参照)。

パッチテストは厚生省家庭用品安全対策室の計画に従って、ゴム添加剤のうち、Table II に示した加硫促進剤 9 種、老化防止剤 2 種などについて行った。パッチテストの結果、加硫促進剤はいずれも陰性であったので、IPPD を含めた老化防止剤を分析対象とした。現在、生産されている主な老化防止剤は約 30 種あり、⁷⁾ そのうちから典型的な 8 種を選んだ。

分析の結果は 4-4 に述べた通りで、IPPD と SP が検出された。成書に記載された実用配合例⁸⁾によれば、加硫促進剤や老化防止剤は普通 1% 程度配合される。たとえば、IPPD はタイヤ、ベルト、工業製品などに 1-2% 配合される。^{7,8)} しかし、それらは加硫工程や長期間の使用によって分解するので、配合量と抽出量は必ずしも一致しない。^{8a)} したがって、今回の分析値 (IPPD 177 $\mu\text{g/g}$ 、SP 1600 $\mu\text{g/g}$) のように、一般的な配合量よりもかなり低い値を示す場合もありうる。

IPPD は汚染性、着色性があり、ゴム製品が黒ずむ傾向にあるため、黒色の製品以外には使用されない。⁷⁾ 試料のゴム手袋は黒かっ色に近く、汚染性や着色性に注意する必要のない製品であり、IPPD の使用は妥当である。一方、SP は汚染性、着色性がないため、一般によく使用される老化防止剤である。

パッチテストでは、Table II に示したように、PPDmix

と IPPD のみに陽性の結果が得られた。なお、PPDmix には IPPD (0.1%) の他に *N*-cyclohexyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine (0.25%)、および *N,N'*-diphenyl-*p*-phenylenediamine (0.25%) が含まれている。また、IPPD の単品のパッチテストは 1.0% の濃度で行った。

IPPD の分析値 (177 $\mu\text{g/g}$) はパッチテストに用いた PPDmix 中の IPPD の濃度の約 1/5、単品で用いた IPPD の濃度の約 1/50 と低い。しかし、IPPD が手袋から汗によって溶出し、皮膚上に濃縮した場合、このゴム手袋中の IPPD によって皮膚炎が惹起された可能性は高いと考える。IPPD の濃度を 1.0% 以下に変えてパッチテストを行えば、さらに確からしさを増すことができるが、患者の協力が得られず、実施できなかった。

パッチテストにおける反応は、ゴム手袋、IPPD、PPDmix のいずれも、陽性反応が 2 週間と長期間続いた点でよく似ており、アレルギー性の反応と考えられた。

また、この患者は IPPD には陽性であったが、PPDA には陰性であった。IPPD と PPDA の交叉反応について、Fisher は“IPPD と PPDA の間には交叉反応が起こり得る”と記述しており、^{3a)} また Cronin は“IPPD に陽性の患者のうち、PPDA に陽性を示したのは 1/3 程度であった”という事実を報告している。^{2a)} したがって、本報告の患者の場合、IPPD と PPDA が交叉しない事例にあたると思われる。

以上のことから、この患者のアレルギー性接触皮膚炎は作業用ゴム手袋中に含まれる老化防止剤の IPPD が原因の一つとなって起こったものと考えられる。

一方、フェノール系化合物が接触皮膚炎の原因となっているという報告がある。^{2b,3b,9)} SP がフェノール系老化防止剤であることから、SP が原因化学物質である可能性もある。しかし、SP についてパッチテストを行っていないので、原因化学物質であるか否かの明確な判定は下すことができなかった。

引 用 文 献

- 1) 石原 勝、谷奥喜平編、“単純化学物質と皮膚障害,” 金原出版, 東京, 1978, p. 383.
- 2) E. Cronin, “Contact Dermatitis,” Churchill Livingstone, Edinburgh, 1980, a) p. 733, b) pp. 174-177.
- 3) A. A. Fisher, “Contact Dermatitis,” 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1978, a) p. 163, b) p. 172, 181, 184.
- 4) 日本ゴム協会編, “新版・ゴム工業便覧,” 日本ゴム協会, 1973, a) p. 1222, b) p. 485.
- 5) 村橋俊介, 小田良平, 井本 稔編, “改訂新版・プラスチックハンドブック,” 朝倉書店, 東京, 1969, p. 840.
- 6) a) D. T. Burns, D. F. Covey, E. W. Johnson, *J. Chromatogr.*, **103**, 247 (1975); b) C. L. Hilton, *Anal. Chem.*, **32**, 1554 (1960); c) O. Lorenz, C. R. Parks, *Anal. Chem.*, **34**, 394 (1962); d) R. H. Campbell, E. J. Young, *Rubber Age*, **100**, 71 (1968); e) L. S. Gaeta, E. W. Schlueter, A. G.

- Altenau, *Rubber Age*, 101, 47 (1969); f) D.A. Wheeler, *Talanta*, 15, 1315 (1968).
- 7) 化学工業日報社編, "7680の化学商品," 55年版, 化学工業日報社, 東京, 1980, p. 606.
- 8) J. Protivova, J. Pospisil, J. Holsik, *J. Chromatogr.*, 92, 361 (1974).
- 9) a) J.S. Pegum, *Contact Dermatitis*, 5, 281 (1979); b) R.J.G. Rycroft, *Clin. Exp. Dermatol.*, 5, 441 (1980).

家庭用品による接触皮膚炎の原因化学物質の追求 (第1報)
作業用ゴム手袋中の *N*-Isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine について

鹿庭正昭,^a 小嶋茂雄,^a 中村晃忠,^a 石原 勝^b

国立衛生試験所,^a 東邦大学医学部^b

Chemical Approach to Contact Dermatitis caused by Household Products. I.
N-Isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine in Heavy Duty Rubber Gloves

MASA-AKI KANIWA,^a SHIGEO KOJIMA^a,

AKITADA NAKAMURA^a, and MASARU ISHIHARA^b

National Institute of Hygienic Sciences,^a 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku,

Tokyo 158, and School of Medicine, Toho University,^b 6-11-1,

Ohmorinishi, Ohta-ku, Tokyo 143, Japan

(Received January 23, 1982)

A case of allergic contact dermatitis caused by heavy duty rubber gloves was reported. On patch testing with three kinds of gloves used by the patient and with various rubber additives, he reacted with only the rubber gloves and with *N*-isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine (IPPD). These reactions continued for two weeks. Chemical analysis clarified that the gloves contained IPPD and styrenated phenol (SP) at levels of 177 and 1600 $\mu\text{g/g}$, respectively.

The analytical procedure was as follows: 1) extraction by shaking with acetone:chloroform (1:1) mixture at room temperature; 2) fractionation by silica gel column chromatography, by using hexane, ether: hexane mixture of various ether contents (5, 10, 50%) and ether as eluants; 3) clean-up by silica gel thin-layer chromatography, by using chloroform: benzene (10:9) mixture as a developing solvent; 4) qualitative and quantitative analysis by gas chromatography (GC) on 3% SE-30 column and GC-mass spectrometry.

From the results mentioned above, we considered that IPPD should be a causative agent in this case. Since some phenolic compounds have been identified as sensitizers and SP is a kind of them, SP is also anticipated to be causative. The possibility could not be ruled out, because SP was not applied to patch testing.

Keywords—determination of antioxidants; *N*-isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylenediamine; styrenated phenol; allergic contact dermatitis; heavy duty rubber gloves; patch testing

1. 緒 言

家庭用品に含まれる化学物質による健康被害のうち、接触皮膚炎がかなりの割合をしめており、¹⁾ その原因となる化学物質は多種多様である。^{2,3)}

接触皮膚炎のアレルゲンの検索は診療、治療の作業と並行して、パッチテストによって行う。

接触皮膚炎事故の再現、特にアレルギー性皮膚炎のそれは、その患者においてのみ意味のあるもので、動物実験で代行できない。したがって、パッチテストの対象化

学物質をできるだけ短時間のうちに選定し、患者の協力を得て、パッチテストを実施しなければならない。一方、接触皮膚炎を起こした製品中の化学物質については、メーカーに問合せをしてもなかなかメーカーはその情報を提供しないし、分析には長時間を要する。そのために、医師はその製品に含まれる化学物質の情報を入手する前に、パッチテストの対象化学物質を選定しなければならないのが普通である。その結果、パッチテストに用いた化学物質とその製品に含まれるそれとが一致しな