

過酸化ベンゾイルの一般薬理学的研究

権 寧美, 籠田 智美, 山口 優, 中村 一基, 篠塚 和正, 国友 勝
(武庫川女子大学薬学部薬理学講座)

General pharmacological studies of benzoyl peroxide

Young Mi Kwon, Satomi Kagota, Yu Yamaguchi, Kazuki Nakamura,
Kazumasa Shinozuka and Masaru Kunitomo

Department of Pharmacology,
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Mukogawa Women's University, Nishinomiya 663-8179, Japan

The pharmacological actions of benzoyl peroxide were investigated using the screening methods of general pharmacology. The results obtained in the present study were as follows: (1) In *in vivo* study, benzoyl peroxide did not exhibit analgesic, anti-convulsive, muscle-relaxant or hypnotic effects in mice. (2) Benzoyl peroxide did not affect the twitch response to electrical stimulation in isolated phrenic nerve-diaphragm preparation of rats. (3) Benzoyl peroxide did not affect the contractile response to acetylcholine in the isolated bronchus of rats, but significantly depressed the contractile responses to acetylcholine and Ba^{2+} in isolated ileum of rats. (4) Benzoyl peroxide did not exhibit diuretic effects or hemolytic effects in rabbits.

The *in vivo* results indicated that benzoyl peroxide has no effect on the central nervous system or the somatic nervous system of rats. However, at higher concentrations benzoyl peroxide depressed the contractile response of ileal smooth muscles. Therefore, our results suggest that excess benzoyl peroxide changes some physiological functions of smooth muscle tissue without changing the behavior or external appearance *in vivo* experiments.

1. 緒言

過酸化ベンゾイルは1920年ころからオランダで食用油脂の漂白に使用され始め、その後小麦粉にも漂白剤として使われるようになった。もともと小麦粉は製粉後に一定期間貯蔵しておく、小麦粉に含まれる酵素と空気により熟成が行われ、時間がかかりすぎると酵素や細菌が働いて品質が低下する。この為、酵素や細菌の作用を抑え、小麦粉に含まれるカロチノイド色素を退色させるなどの目的で過酸化ベンゾイルが使用されるようになった。

このような漂白作用に加え、過酸化ベンゾイルは消毒・抗菌作用も示すことから最近、ペット用の

シャンプーに添加して使用すること¹⁾が試みられている。本実験ではこの過酸化ベンゾイルの薬理作用の有無を知る目的で、中枢神経系、体性神経系、消化器系、泌尿器系および血液等への影響を検討した。

2. 実験方法

2.1 実験材料

2.1.1 実験動物

実験に使用した動物は次のとおりである。雄性ラット(Wistar系ラット:日本SLC, 約10週齢), 雄性マウス(ddy系マウス:日本SLC, 体重約25g), 雄性家兎(日本白色種:日本SLC, 体重約3kg)。使用動物は恒温(22±2℃), 恒湿(55±5%), 定時照明

(7~19時)の条件下で一定期間予備飼育した後、実験に供した。なお、飼育および実験は「動物実験に関する日本薬理学会指針」および「武庫川女子大学動物実験指針」に基づいて行われた。

2.1.2 使用薬物

被験化合物としては希釈過酸化ベンゾイル(片山化学工業株式会社, 大阪)を用い, これを dimethylsulfoxide(ナカライテスク, 京都), propylene glycol もしくはオリーブ油に適宜溶解させて使用した。また, より詳細な検討を加えるために以下の薬物を使用した。

dl-Noradrenaline(三共, 東京), acetylcholine chloride(第一製薬, 東京), diazepam(武田薬品工業, 大阪), strychnine(日進製薬, 大阪), aminopyrine(和光純薬, 大阪), acetic acid(ナカライテスク, 京都), chlorpromazine(シオノギ製薬, 大阪), pentobarbital(東京化成, 東京), urethane(ナカライテスク, 京都)

2.2 中枢神経系に対する作用

2.2.1 正向反射におよぼす影響

マウス(1群5匹)に被験薬(10mg/kg)を経口投与し, 投与後30分毎に2時間にわたり行動および正向反射に対する影響の有無を検討した。

2.2.2 自発運動量におよぼす影響

マウス(1群4匹)に被験薬(10mg/kg)および diazepam(15mg/kg)を経口投与し, 30分毎の運動量を2時間にわたって, Spontaneous Motion Analyzer(UFER 岸本医科産業, 京都)を用いて測定した。

2.2.3 協調運動機能におよぼす影響 - Rotarod performance test

マウス(1群5匹)に被験薬(10mg/kg)および diazepam(15mg/kg)を経口投与し, 毎分10回の速度で回転する直径4cmの回転棒上(TREDMILL ROTAROD, BRR-005, バイオメディカ, 大阪)に乗せ1分以内の落下率を30分毎に2時間にわたって観察した。

2.2.4 痙攣におよぼす影響

マウス(1群6匹)に被験薬(10mg/kg)および diazepam(15mg/kg)を経口投与し, 投与30分後に strychnine(2mg/kg)を皮下注射して, その痙攣発現開始時間と致死率を求めた。

2.2.5 鎮痛作用

マウス(1群5匹)に被験薬(10mg/kg)および aminopyrine(50mg/kg)を経口投与し, 投与30分後に0.7%酢酸(0.1ml/10g)を腹腔内注射して, 惹起

される writhing および stretching の回数を投与5分後から15分間計測した。

2.2.6 睡眠におよぼす影響

マウス(1群5匹)に被験薬(10mg/kg)および chlorpromazine(2mg/kg)を経口投与し, 投与30分後に pentobarbital(50mg/kg)を腹腔内注射して, 正向反射の消失を指標として睡眠持続時間を測定した。

2.3 体性神経系に対する作用

2.3.1 筋弛緩作用

① Grip strength 試験

マウス(1群5匹)に被験薬(10mg/kg)および diazepam(15mg/kg)を経口投与し, 高さ30cm, 直径1.3mmの鉄棒にマウスを前肢で懸垂させ, 30秒以内に後肢をかけない場合や落下したものを筋弛緩作用陽性とみなした。この観察を30分間隔で投与後2時間にわたって行った。

② 傾斜板試験

マウス(1群5匹)に被験薬(10mg/kg)および diazepam(15mg/kg)を経口投与し, 45度に傾斜させた金網板上(150×250cm)に載せ10秒以内の落下率を30分毎に2時間にわたって観察した。

2.3.2 横隔膜神経筋標本におよぼす影響

定法に従ってラット横隔膜神経筋標本を作成し, これを95%酸素・5%二酸化炭素混合ガスを通気した37℃のクレブス液を満たしたマグヌス管中に懸垂した。横隔膜神経に矩形波刺激(0.2Hz, 0.5msec duration, 100V)を白金電極を介して加え(電気刺激装置, SEN-3301, 日本光電, 東京), 生ずる張力変化を張力トランスデューサー(T-7, NEC三栄, 東京)及び歪み圧力アンプ(AS1202, NEC三栄, 東京)を介して, 記録計(デジタルサーボレコーダ, VP-6316L, 松下電機, 横浜)に等尺性に記録した。

2.4 呼吸器系に対する作用 - 摘出気管におよぼす影響

Pentobarbital麻酔下でラットより気管を摘出し, 定法に従って気道切片鎖状標本(連鎖標本)を作成した後, これをマグヌス管中に懸垂した。マグヌス管には95%酸素・5%二酸化炭素混合ガスを通気した37℃クレブス液を満たした。標本は予め0.5gの負荷を与え, 発生する張力は張力トランスデューサー(T-7, NEC三栄, 東京)及び歪み圧力アンプ(AS1202, NEC三栄, 東京)を介して, 記録計(デジタルサーボレコーダ, VP-6316L, 松下電機, 横浜)に等尺性に記録した。

2.5 消化器系に対する作用—摘出回腸におよぼす影響

一晚絶食させたラットを pentobarbital 麻酔下で開腹し、回腸を摘出した後、長さ約 1.5cm の回腸標本作製した。標本は、95% 酸素・5% 二酸化炭素混合ガスを通気した 37°C のクレブス液を満たし、マグヌス管中に懸垂した。標本は予め 1.0g の負荷を与え、発生する張力を張力トランスデューサー (T-7, NEC 三栄, 東京) 及び歪み圧力アンプ (AS1202, NEC 三栄, 東京) を用い、記録計 (デジタルサーボレコーダ, VP-6316L, 松下電機, 横浜) に等尺性に記録した。

2.6 泌尿器系に対する作用—尿排泄におよぼす影響

Urethane 麻酔 (1.5g/kg, i.p.) した家兎を背位に固定し、定法に従い両側輸尿管にカニューレを挿入固定、リンゲル液を耳介静脈より点滴静注 (毎分 0.2~0.4ml/kg) しながら、30 分毎に採尿した。採尿開始 1 時間後に、被験薬 (10mg/kg) を点滴液中に注入して、その利尿作用の有無を検討した。

2.7 血液系に対する作用—溶血作用

ヒツジ無菌保存血 (日本生物材料センター) を遠心分離 (1000rpm, 10min) し、沈殿した赤血球を生理食塩液で 3 回洗浄した後、生理食塩液にて 2.5% 赤血球浮遊液とした。この浮遊液 0.95ml に生理食塩液に溶解した被験液 (dimethylsulfoxide 溶液) 0.05ml を加え、30°C で 15 分間インキュベートした後、直ちに冷却して遠心分離し、その上清 0.5ml に aculute 液 2ml を加え、30 分間室温に放置した後、540nm における吸光度を測定した。溶血の程度の判定は完全溶血を惹起させたときの吸光度を 100% として百分率で示した。なお、溶媒 dimethylsulfoxide のみでは溶血反応はみられなかった。

2.8 統計処理

データは全て 4 例以上の平均値と標準誤差で示した。3 群以上の群間の有意差検定には ANOVA (analysis of variance) および Fisher's PLSD の多重比較検定法を用い、対応のない 2 群間の有意差検定には Student's t-test (分散が有意に異なる場合には Welch test) を、対応のある 2 群間の有意差検定には paired t-test を用いた。実際の計算は Stat View-II プログラム (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, USA) を用いて行った。有意差検定の結果、危険率 5% 未満のものを有意差ありと判定した。

3. 結果

3.1 中枢神経系に対する作用

3.1.1 正向反射におよぼす影響

被験薬は 10mg/kg (p.o.) の用量では、正向反射に対して何ら影響を及ぼさなかった。また、マウスの呼吸数、警戒性、身繕い動作、運動性などに対しても何ら変化は認められなかった。

3.1.2 自発運動量におよぼす影響

被験薬は 10mg/kg (p.o.) の用量では、自発運動量に有意な影響を与えなかった。一方、diazepam (15mg/kg, p.o.) は、全観察時間を通して自発運動量を有意に抑制した (Fig. 1.)。

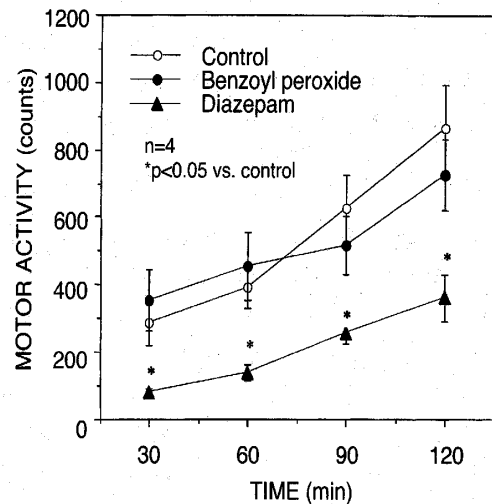


Fig. 1. Effect of benzoyl peroxide (10mg/kg) on spontaneous motor activity in mice

3.1.3 協調運動機能におよぼす影響—Rotarod performance test

被験薬は 10mg/kg (p.o.) の用量では、回転棒から落下するマウスは全く認められなかった。一方、diazepam (15mg/kg, p.o.) を投与されたマウスは、投与直後に全てのマウスが落下し、その後 2 時間におわたってマウスの落下が観察された (Table 1.)。

Table 1. Effects of benzoyl peroxide and diazepam on rotarod test in mice

Drugs	Time after administration (min)			
	30	60	90	120
Control	0/5	0/5	0/5	0/5
Benzoyl Peroxide	0/5	0/5	0/5	0/5
Diazepam	5/5	3/5	2/5	2/5

Each value is number of mice falling from rod within 1 min per number of mice used in this experiment. All the drugs were orally given.

* $p < 0.05$ vs. control.

3.1.4 痙攣におよぼす影響

被験薬は 10mg/kg (p.o.) の用量では, strychnine の痙攣誘発時間および死亡率に影響を示さなかった. 一方, diazepam (15mg/kg, p.o.) は, strychnine による痙攣を発現時間の点で有意に抑制し, 致死率も低下させた (Table 2.).

Table 2. Effects of benzoyl peroxide and diazepam on strychnine-induced convulsions in mice

Drugs	Start of convulsion (min)	Mortality
Control	1.71 ± 0.48	6/6
Benzoyl Peroxide	3.10 ± 0.37	6/6
Diazepam	10.11 ± 0.63*	2/6

All the drugs were orally given 30 min before administration of strychnine (2mg/kg s.c.).

* $p < 0.05$ vs. control.

3.1.5 鎮痛作用

被験薬は 10mg/kg (p.o.) の用量では, 酢酸の腹腔内投与による異常行動 (writhing, stretching) に著明な影響を与えなかった. 一方, aminopyrine (50mg/kg, p.o.) は, 酢酸の腹腔内注射による writhing と stretching の発現回数を有意に抑制した (Table 3.).

Table 3. Effects of benzoyl peroxide and aminopyrine on acetic acid-induced writhing syndrome in mice

Drugs	No. of writhings for 15 min	No. of Mice
Control	57.3 ± 5.9	5
Benzoyl Peroxide	46.2 ± 9.8	5
Aminopyrine	13.2 ± 6.8*	5

All the drugs were orally given 30 min before

administration of 0.7% acetic acid (0.1mg/10g i.p.).

* $p < 0.05$ vs. control.

3.1.6 睡眠におよぼす影響

被験薬は 10mg/kg (p.o.) の用量では, pentobarbital による睡眠持続時間に著明な影響を与えなかった. 一方, chlorpromazine (2mg/kg, p.o.) は, pentobarbital による睡眠持続時間を有意に延長した (Table 4.).

Table 4. Effects of benzoyl peroxide and chlorpromazine on pentobarbital hypnosis in mice.

Drugs	sleeping time (min)	No. of Mice
Control	80.5 ± 5.4	5
Benzoyl Peroxide	90.4 ± 13.9	5
Chlorpromazine	122.3 ± 15.6*	5

All the drugs were orally given 30 min before administration of pentobarbital Na (50mg/kg i.p.).

* $p < 0.05$ vs. control.

3.2 体性神経系に対する作用

3.2.1 筋弛緩作用

① Grip strength 試験

被験薬を 10mg/kg (p.o.) の用量で経口投与しても, 30 秒以内に後肢を針金にかけなかったり, 落下したりするマウスは観察されなかった. 一方, diazepam (15mg/kg, p.o.) を投与したマウスは全て落下するか, 時間内に後肢をかけることが出来なかった (Table 5.).

Table 5. Effects of benzoyl peroxide and diazepam on grip strength test in mice.

Drugs	Time after administration (min)			
	30	60	90	120
Control	0/5	0/5	0/5	0/5
Benzoyl Peroxide	0/5	0/5	0/5	0/5
Diazepam	5/5	5/5	5/5	5/5

Each value is number of mice falling from horizontal bar within 30 seconds per number of mice used in this experiment. All the drugs were orally given. * $p < 0.05$ vs. control.

② 傾斜板試験

被験薬を 10mg/kg (p.o.) の用量で経口投与しても、傾斜板から落下したマウスは観察されなかった。また、diazepam (15mg/kg, p.o.) を投与したマウスにも傾斜板からの落下は認められなかった (Table 6.)。

Table 6. Effects of benzoyl peroxide and diazepam on slope plate test in mice.

Drugs	Time after administration (min)			
	30	60	90	120
Control	0/5	0/5	0/5	0/5
Benzoyl Peroxide	0/5	0/5	0/5	0/5
Diazepam	0/5	0/5	0/5	0/5

Each value is number of mice falling from slope plate within 10 seconds per number of mice used in this experiment. All the drugs were orally given.

*p<0.05 vs. control.

3.2.2 横隔膜神経筋標本におよぼす影響

ラットの横隔膜神経を電気刺激することにより生ずる twitch response に対し、被験薬は 0.001mg/ml から 0.1mg/ml の濃度範囲において有意な影響を与えなかった (Fig. 2.)。また、横隔膜筋に対する直接作用も観察されなかった。

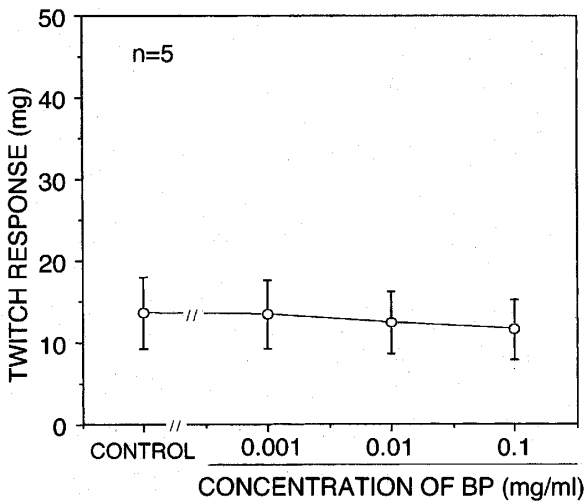


Fig. 2. Effect of benzoyl peroxide (BP) on twitch response to electrical stimulation in rat diaphragm preparation.

3.3 呼吸器系に対する作用—摘出気管におよぼす影響

ラット摘出気管平滑筋において、被験薬 (0.01mg/ml) はアセチルコリンによる収縮反応に対して全く影響を示さなかった (Fig. 3.)。また、被験薬の直接作用も観察されなかった。

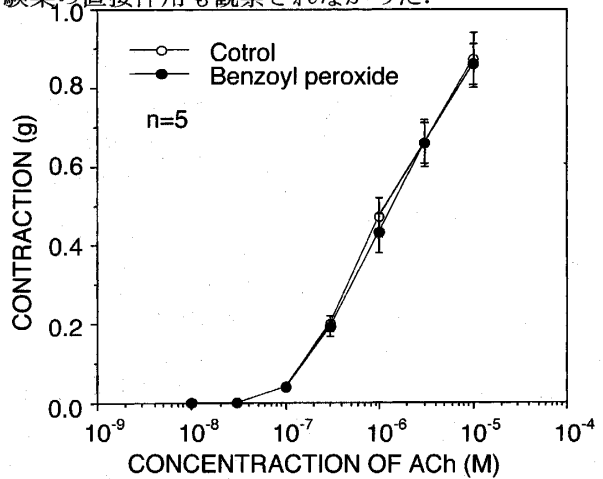


Fig. 3. Effect of benzoyl peroxide at 0.01mg/ml on contraction to ACh in rat trachea.

3.4 消化器系に対する作用—摘出回腸におよぼす影響

アセチルコリンによるラット摘出回腸の収縮反応に対して、被験薬は 0.001mg/ml の濃度では影響しなかったが、0.01mg/ml の濃度では有意な抑制作用を示し (Fig. 4.)、10⁻⁵M のアセチルコリンの収縮反応に対する抑制率は約 80% であった。さらに同濃度の被験薬は塩化バリウム (0.1%) の収縮に対しても有意な抑制作用を示し (Fig. 5.)、その抑制率は約 60% であった。また、被験薬の直接作用は認められなかった。

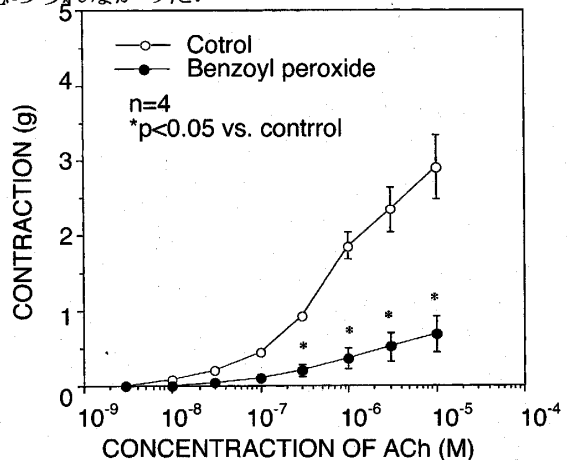


Fig. 4. Effect of benzoyl peroxide at 0.01mg/ml on contraction to acetylcholine in rat ileum.

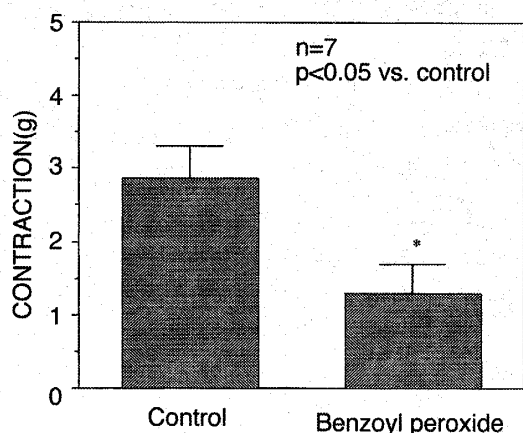


Fig. 5. Effect of benzoyl peroxide at 0.01mg/ml on contraction to BaCl₂ in rat ileum.

3.5 泌尿器系に対する作用—尿排泄におよぼす影響

被験薬(10mg/kg, i.v.)は尿排泄量の経時変化に対して有意な影響を示さなかった(Fig. 6.).

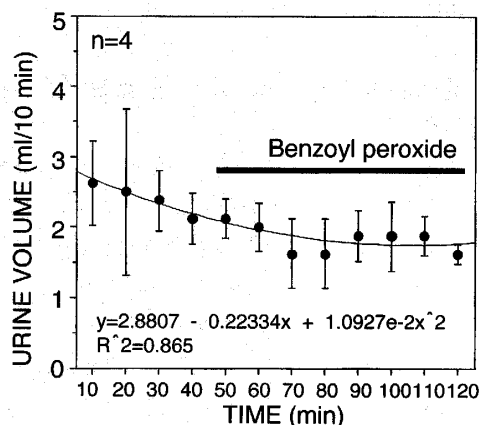


Fig. 6. Effect of benzoyl peroxide(10mg/kg)on excretion of urine in rabbit.

3.6 血液系に対する作用—溶血作用

被験薬を1mg/mlの濃度まで作用させても、溶血作用は認められなかった。ただし、0.06mg/mlの濃度から赤血球の褐変が観察された。なお、この変化は濃度依存的ではなかったこと、過酸化ベンゾイルが酸化作用を有することなどから、この褐変の原因としては、過酸化ベンゾイルの薬理作用に基づくというよりは、その酸化作用によりメトヘモグロビンが形成されたということのほうが妥当であると思われる。

4. 考察

過酸化ベンゾイルは漂白剤および小麦粉処理剤として食品添加物に分類されている。しかし最近、過酸化ベンゾイルが消毒・抗菌作用も示すことから、ペット用のシャンプーに添加して使用すること¹⁾も試みられ、また膿疱性皮膚炎や脂漏症やにきび等の治療にも有効であること²⁻⁵⁾が報告されている。このような薬理作用を有する過酸化ベンゾイルについて、一方では癌プロモーター作用を有すること^{6,7)}や細胞障害作用を有すること^{8,9)}など生体に対するマイナス的な効果も報告されており、その安全性をさらに検討する必要があるといえる。そこで、本研究では、過酸化ベンゾイルの一般薬理学的検討を試みた。

本実験において、過酸化ベンゾイルは、中枢神経系や体性神経系に対し著明な影響を示さなかった。しかし、摘出平滑筋臓器においては、過酸化ベンゾイルは異なる影響を及ぼした。即ち気管平滑筋では、過酸化ベンゾイルはアセチルコリンによる収縮反応に影響しなかったが、回腸平滑筋においては、アセチルコリンによる収縮反応を著明に抑制した。この回腸における収縮抑制作用は、バリウムによる収縮反応に対しても認められたことから、ムスカリン受容体への作用というよりは、平滑筋の収縮系への直接作用であろうと推察される。この平滑筋に対する作用機序を直接説明する知見は本実験から得られていないが、この作用が不可逆的であること、過酸化ベンゾイルが生体内でベンゾイルパーオキシラジカルを生じることが報告^{9,10)}されていることから、このパーオキシラジカルが関与している可能性が推察される。また、最近、過酸化ベンゾイルがプロテインキナーゼCを抑制する事が報告¹¹⁾されていることから、細胞内シグナル伝達系への影響の可能性も考えられる。

以上の実験結果より、中枢神経系に対する影響は観察されず、また体性神経系にも大きな影響は与えていないことが明らかにされた。さらに、溶血作用も認められず、循環系及び腎機能に対しても大きな影響を示さないものと考えられる。このように、過酸化ベンゾイルは、少なくとも本実験で使用された用量以下(10mg/kg)であれば、経口的に体内に入っても、恐らく抗酸化機構や分解系等によって大きな薬理作用はほとんど示さないものと思われる。しかしながら、摘出臓器を用いた *in vitro* の実験で、

高濃度の過酸化ベンゾイルは平滑筋臓器の反応に抑制的な影響を示したことから、外部からの観察では把握しきれない変化が、消化器系を中心に機能低下という形で微妙に現れる可能性は否定できない。また大量摂取した場合には消化管機能が障害される可能性が示された。

5. 要 約

1. 過酸化ベンゾイルの一般薬理作用を、中枢神経系、運動神経系、泌尿器系、摘出平滑筋臓器および血液系について検討した。
2. 過酸化ベンゾイルはマウスの正向反射、自発運動および、強調運動になんら有意な影響を及ぼさなかった。また、ストリキニーネ誘発痙攣やバルビツール睡眠時間にも影響を及ぼさなかった。さらに鎮痛効果も示さなかった。
3. 過酸化ベンゾイルはマウスにおいて筋弛緩作用を示さず、ラット摘出横隔膜神経筋標本においても、その神経伝達および、骨格筋収縮機能に影響しなかった。
4. 過酸化ベンゾイルはラット摘出気管平滑筋に対しそれ自身で影響せず、またアセチルコリンによる収縮反応に対しても有意な影響を示さなかった。しかし、ラット摘出回腸においては、アセチルコリンおよびバリウムによる収縮反応を抑制した。なお、それ自身では回腸平滑筋には影響しなかった。
5. 過酸化ベンゾイルはウサギにおいて利尿効果を示さず、また溶血作用も示さなかった。
6. 以上の結果から、過酸化ベンゾイルは中枢神経系、運動神経系および泌尿器系の各機能に影響を及ぼす可能性は少ないものと推察された。しかしながら、高濃度では回腸平滑筋の収縮機能に対して抑制的な影響を及ぼすことが明らかにされ、大量摂取した場合、何らかの消化管機能の障害が起こる可能性が示唆された。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり協力された、天ヶ瀬葉子、川口晶子両氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Kwochka K.W. and Kowalski J.J. : Prophylactic efficacy of four antibacterial shampoos against *Staphylococcus intermedius* in dogs, *AM. J. Vet. Res.*, **52**(1), 115-118(1991)
- 2) Bojar R.A., Cunliffe W.J., Holland K.T., The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxid: effects on the surface and follicular cutaneous microflora, *Br. J. Dermatol.*, **132**(2), 204-208(1995)
- 3) Eady E.A., Bojar R.A., Jones C.E., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe W.J., The effect of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria, *Br. J. Dermatol.*, **134**(1), 107-113(1996)
- 4) Chu A., Huber F.J., Plott R.T., The comparative efficacy of benzoyl peroxide 5%/erythromycin 3% gel and erythromycin 4%/zinc 1.2% solution in the treatment of acne vulgaris, *Br. J. Dermatol.*, **136**(2), 235-238(1997)
- 5) Lookingbill D.P., Chalker D.K., Lindholm J.S., Katz H.I., Kempers S.E., Huerter C.J., Swinehart J.M., Scelling D.J., Klauda H.C.: Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double blind investigations, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **37**(4), 590-595(1997)
- 6) Kraus A.L., Munro I.C, Orr J.C., Binder R.L., LeBoeuf R.A., Williams G.M., Benzoyl peroxide: an integrated human safety assessment for carcinogenicity, *Regulatory Toxicol. Pharmacol.*, **21**(1), 87-107(1995)
- 7) Hazlewood C., Davies M.J., Benzoyl peroxide-induced damage to DNA and its components: direct evidence for the generation of base adducts, sugar radicals, and breaks, *Archives Biochem. Biophys.*, **321**(1), 79-91(1996)
- 8) Balbich H., Zuckerbraun H.L., Wurzbürger B.J., Rubin Y.L., Borenfreund E., Blau L., Benzoyl peroxide cytotoxicity evaluated in vitro with the human keratinocyte cell line, *Toxicol.*, **106**(1-3), 187-196(1996)

- 9) Ibbotson S.H., Lambert C.R., Moran M.N., Lynch M.C., Kochevar I.E. : Benzoyl peroxide increases UVA-induced plasma membrane damage and lipid oxidation in murine leukemia L1210 cells, *J. Invest. Dermatol.*, **110**(1), 79-83(1998)
- 10) Moreau M.F., Chappard D., Lesourd M., Montheard J.P., Basle M.F., Free radicals and side products released during methylmethacrylate polymerization are cytotoxic for osteoblastic cells, *J. Biomed. Mater Res.*, **40**(1), 124-131(1998)
- 11) Matsui S., Mintz E., Deleo V.A., Effect of benzoyl peroxide on protein kinase C in cultured human epidermal keratinocytes. *Skin Pharmacol.*, **8**(3), 130-138(1995)