

めに、ヒトにおける感作性を予知できる動物を用いた感作性試験の開発が進められてきた。動物試験から得られる情報は、その物質の固有の性質としての感作性を評価しうる可能性が高く、ヒト由来の情報が得にくい量反応関係にもとづくリスク評価への有用性も期待される(1, 2)。したがって、動物試験を先行させて、感作性物質に対するリスク評価を行うことは、予防医学上極めて重要である。そこで、感作性評価のための動物試験とその有用性について最近の動向を述べる。なお、これまで開発されている試験法は、ほとんどが皮膚感作性を評価するための試験法であるので、本稿では主に皮膚感作性試験を中心に述べることにする。

2. 動物による感作性試験法

感作性試験法の開発の歴史は古く、70年近くさかのぼる(3)。今日まで、皮膚感作性を評価する試験法の開発は精力的に行われ、現在、確立された数種の試験法が存在するが(4, 5)、呼吸器感作性については、未だ確立された試験法はない(6)。そこで、まず、皮膚感作性試験法について述べる。

1) 皮膚感作性試験

種々の皮膚感作性試験法が開発されており、化学物質の感作性の有無はもちろん、強度の評価が可能な試験法も近年開発されているので主な試験法を紹介する。

皮膚感作性試験法は、1940年代から試験法の開発がなされており、これまで如何にヒトに類似する感作性を予測できるか、偽陰性を少なくするかに努力が払われてきた。現在、確立された数種の試験法のうち、OECDのガイドライン(TG406)に記載された試験法として、モルモットを用いたGuinea Pig Maximization Test (GPMT)(4, 7)とBuehler test (BT)(8, 7)があり、優れた皮膚感作性試験法として認知されている(9-11)。さらに、より定量的な皮膚感作性試験法として、マウスを用いたLocal Lymph Node Assay (LLNA)(5, 12)が開発されている。

GPMTは、ヒトに類似する感作反応を示すとして従来から広く採用されてきた試験法で、Magunussonらにより開発された(4)。試験物質による感作処置として、アジュバントを用いた皮内注射と閉鎖塗布の併用が特徴である。またBTは、アジュバントは用いず、モルモットに対し繰り返し開放塗布のみで感作処置を行う方法であり、ヒトにおける曝露様式に近い感作処置が特徴である。いずれも、試験物質の塗布による惹起処置を行い、その皮膚反応をもって評価する。その他、OECDのガイドラインには記載されていないが、Draize Test(13)、Adjuvant and Patch Test(14)、およびSplit Adjuvant Test(15)等が開発されている。OECDのガイドラインでは、mild/moderateの感作性物質は、試験が適切に行われた場合、アジュバントを用いる試験法では使用動物の30%以上の、アジュバントを用いない試験法では使用動物の15%以

上の陽性率が期待できるとされている(7)。

広く採用されてきたモルモットを用いた感作性試験(GPT)も、評価法や社会的制約による問題点を指摘されている(16)。それらの問題点として、まず、試験物質の惹起濃度を刺激閾値以下の濃度に設定する必要があり、強い刺激性物質においては、濃度設定に制約があることや、皮内注射においては試験物質の本来の皮膚吸収を回避した経路となることが挙げられる。また、皮膚の惹起反応の評価は主観的になりやすいこと、感作並びに惹起濃度を考慮せず陽性率のみで評価するため定量的評価が困難であること、また、動物愛護の観点から、アジュバントを用いた皮内注射と長時間の閉鎖塗布による動物への苦痛や必要動物数が多いこと等が指摘されている。

GPTの問題を克服するために、マウスを用いたLLNAが最近開発された。GPTが惹起段階で感作性を評価するのに対して、LLNAは、感作段階で感作性を評価する方法である。感作処置による所属リンパ節の細胞増殖をエンドポイントとしている。OECDのガイドライン(TG429)に記載されているLLNAの手法を簡単に述べる(5)。まず、試験物質の3濃度段階を設定し、それぞれの濃度段階に動物群を用意する。マウスの耳介に3日間連続塗布し、惹起処置をすることなく、6日目に³H-Methyl thymidineあるいは¹²⁵I-deoxyuridineを尾静脈より注射し、5時間後にリンパ節を摘出し、細胞浮遊液を作成し、ラジオアイソトープの取り込み量を測定する。対照群に対する比を取り、stimulation index (SI)値とする。感作濃度とSI値の間に量反応関係があると同時に、SI値が3以上の場合に感作陽性とする(12, 17)。Basketterら(18)は、さらにSI値が3となる感作濃度、すなわち、対照群の3倍のリンパ節細胞の増殖を誘導するのに必要な感作濃度をEffective concentration 3 (EC3)値として、これにより物質間の感作性の定量的な強度の比較を可能にしている(18, 19)。

感作性試験法の有用性としては、動物試験の結果がヒトの感作性を何処まで予測するかが最も重要となる。1997年にBasketterらによりLLNAの妥当性評価の申請が、米国の実験動物代替法に関する政府研究機関の連合組織であるInteragency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)に提出され、その評価結果が公表された(20-22)。そこでは、ヒトの感作性データとして、ヒトの感作性試験であるhuman maximization test (HMT)(23)やhuman repeated insult patch test (HRIPT)(24)による、限られた皮膚感作性物質についての実験的データベース(25, 26)が採用されている。これらのヒトのデータベースとLLNAあるいはGPTによる感作性評価の比較と、両試験法間の評価の比較が行われ、感度、特異度、陽性予測率、陰性予測率および一致率の項目で評価された(22)。LLNAとGPMT/BTの間では97物質について評価され、感度91%、特異度83%、陽性予測率93%、陰性予測率80%および一致率89%であった。一方、LLNAとヒトデータの間では、74物質

について感度 72%, 特異度 67%, 陽性予測率 96%, 陰性予測率 17% および一致率 72% であった。また, GPMT/BT とヒトデータとの間においてもほぼ同等の結果が得られた。これらの結果から, LLNA と GPMT/BT の評価はほぼ同等のレベルであり, また両者ともヒトの感作性をよく予知する方法であると判断された。さらに, LLNA は, 試験期間の短縮化や経費の低減化により多数の化学物質を同時評価できること, また, 使用動物数の減数に貢献できること, さらに, EC3 値を用いることにより, 皮膚感作性の相対的な強度をも定量的に評価できることなどがあげられた。数年間にわたる国際的な, 厳密な評価の後, LLNA は化学物質の評価のための推奨皮膚感作性試験として認識されるようになった (19)。現在, ヨーロッパにおける新しい化学物質の登録制度 (REACH) においても推奨されている (13)。

一方, LLNA がラジオアイソトープを使用することから, 試験法の実施に制約が多く, 施設によっては実施が不可能な場合がある。そこで, 最近, ラジオアイソトープを使用しないふたつの代替法が開発されつつある。いずれも所属リンパ節のリンパ節細胞の増殖をエンドポイントにしている点では LLNA と変わりはない。その指標として, ひとつは, 細胞の adenosine triphosphate (ATP) 量を測定する方法 (LLNA modified by Daicel (LLNA-DA)) であり (27, 28), 他方は 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) の取り込み量を測定する方法 (LLNA-BrdU) である (29, 30)。ここでは LLNA-DA について簡単に述べる。

試験物質をマウスの耳介に連続 3 日間の塗布後, 7 日目に再度 1 回塗布を実施する。但し, 各塗布の 1 時間前に 1% sodium lauryl sulfate (SLS) 塗布による前処置をしておく。8 日目に所属リンパ節の ATP 量を luciferin-luciferase 法にて測定する (27)。Idehara ら (28) は, ATP 量とリンパ節細胞数との相関性は高く, ATP 量は細胞増殖の指標として適切なエンドポイントであることを示している。彼らは, 31 の物質について, LLNA-DA にもとづく評価を行い, LLNA EC3 と LLNA-DA EC3 との良好な一致性を示しており, また, 文献的に得られた LLNA, GPT およびヒト試験法との比較を行い, その一致率はそれぞれ, 93, 80 および 79% であることを見出している。皮膚感作性評価のための信頼性の高い非ラジオアイソトープ代替法であると評価している (31)。

2) 呼吸器感作性試験

皮膚感作性物質に比べて, 呼吸器感作性を有する化学物質はそれ程多くは知られてはいないが, 化学物質による喘息や鼻炎で代表される呼吸器アレルギーが発症すると, 職業上あるいは生活上の重大な健康問題となる。皮膚感作性物質と同様に, 抗原側の予防対策として呼吸器感作性試験による予知は重要である。しかし, 現在, 広く認知され, 確立された呼吸器感作性試験法はない (32)。その一方, ヒトの呼吸器アレルギーの動物モデルの開発はこれまで精力的に行われてきており, 発症機序

の解明に大きな貢献を果たしてきた (33)。しかし, それらの多くの動物モデルは, 特定の抗原に対するヒトのアレルギー性炎症反応を部分的にしか再現しておらず, 広範な化学物質の感作性の評価に伝えるためには, そのエンドポイントを評価できる包括的な指標を備えた試験法が必要である (34)。そのような観点から, 最近, 職業性の呼吸器感作性物質として知られる toluene diisocyanate (TDI) や trimellitic anhydride (TMA) 等を用いた, モルモットやマウスによる呼吸器感作性試験の開発の試みが進みつつある (6)。

モルモットは, ヒトと類似した気道反応性を示し, その検出が容易なことから, 多くの研究で使用されてきたが, 近交系が確立していないモルモットの免疫学的研究上の欠点は致命的であった (34)。そこで, 豊富な免疫学的情報を持つマウスを用いたモデルが開発されて, 細胞および分子レベルの作用機序に関する研究が促進されてきた。またマウスの呼吸器感作性物質に対する IgE 抗体産生, 肺炎症反応および気道過敏性を含む反応は, ヒトとの多くの類似性も示すことも有利な点である (35)。しかし, マウスでは惹起反応を検出しようとする設備面で高いコストと技術が要求されるので, 最近, もっと簡便な呼吸器感作性を評価するための試みも行われている。皮膚及び呼吸器感作性物質による感作成立時に共通するリンパ節に着目し, LLNA 法を低分子量化学物質の呼吸器感作性評価の第一段階として用いることが検討されている (36, 37)。しかし, 経皮的な感作経路がリスク評価への研究発展の妨げとなる可能性が懸念される。

著者ならびに共同研究者は, 惹起段階での呼吸器感作性を評価する試験法の開発を目指し, これまでの呼吸器アレルギーの動物モデルについて, 採用されている感作・惹起方法および評価指標に着目し, 文献的レビューを試みた。PubMed をデータベースとして, asthma & animal & model & (guinea or mice) および asthma & animal & model & (TDI or TMA) のキーワードで検索した結果, 前者では 695 件, 後者では 33 件がヒットした (2007 年時点)。前者は, 約 90% が OVA 喘息モデルを使用したアレルギー疾患の病態解析・治療効果の評価を目的とした報告であり, 簡便で迅速なアレルゲンの投与法を採用した報告が多かった。感作経路は, 腹腔内投与によるものが 50% で, 吸入および鼻腔によるものがそれぞれ 30%, 8% であった。これに対し, 後者は, TDI および TMA の喘息動物の作成とその病態解明を目的とした報告であり, 皮膚塗布によるものが約 60% で, 鼻腔および吸入は, それぞれ 24%, 15% であった。本来, ヒトの曝露状況に類似した経気道系の投与法が適当と思われるが, 化学物質の刺激性による惹起反応への影響を考慮しつつ, より簡便な皮膚塗布が採用されたと思われる。惹起経路は, 両者とも吸入投与を主とする経気道がほとんどであった。惹起反応の評価項目は, 気管支肺胞洗浄 (BAL), 病理組織, サイトカイン解析あるいは呼吸反応との組み合わせが多く, 両者の大きな差異はみられなかったが, 後

者の方が組み合わせの項目数が多い傾向がみられた。Boverhofら (33) も、呼吸器感作性の評価では複数の評価項目を総合的に判断する必要性を示唆している。

著者らはこの文献的レビューを踏まえて呼吸器感作性試験のプロトコールを作成した。感作及び惹起方法は、吸入または鼻腔内投与あるいは気管内投与のいずれかとする。惹起反応の評価項目は、気管支肺胞洗浄液の細胞分画および病理組織検索を必須項目とし、かつ呼吸機能、抗体産生またはサイトカイン解析のうち、少なくともいずれかひとつの項目とする。感作対照群かつ惹起対照群を設ける。また陽性対照群としてTDIまたはTMAを設ける。選択性のあるプロトコールであるが、今後の呼吸器感作性試験の開発促進を目指して、試験手法の一定の基準を示した。著者らは、さらに本プロトコールにもとづき、数種の既知の感作性物質について評価を試みた。感作および惹起処置は気管内直接投与とし、惹起反応の評価項目は、BAL, IgE および病理組織とした。感作処置は各試験物質の3段階濃度で、週5回の3週間、2日間の休止後惹起処置を連日3日間行い、1日の休止後解剖した。使用動物はBALB/c系雌性マウス、8~11週齢を用いた。試験物質として、水溶性タンパク質のOVA、呼吸器感作性物質のTDIとTMA、および皮膚感作性物質のDNCBを用いた。その結果、DNCBを除いて、各評価項目において呼吸器感作性の陽性反応が得られ、特に病理組織学的評価のスコアと感作濃度の関係に量依存性の関係が認められ、かつそれらの試験物質の相対的な感作強度を見出している (未発表)。

3. 動物による感作性試験にもとづく ヒトにおけるリスク評価の可能性

皮膚および呼吸器感作性物質の存在は、労働者や消費者にとって重大な健康問題である。感作性の情報をもとにそれらの物質を排除していくことが予防医学上最も効果的な対策である。しかし、感作性物質との接触が完全には避けられない場合は、多くの人々の被害を防止するために、定量的なリスク評価が必要となる (38)。そこで、動物による感作性試験のデータにもとづく、ヒトにおける皮膚感作性物質に対するリスク評価の可能性について述べる。

感作性のリスク評価において、感作性の特定の次なる段階は、感作性の強度と量反応関係の把握である。皮膚感作物質の感作性強度は物質間で大きく異なることから、相対的強度にもとづいてそれらを分類することは適切である。しかし、人における実験的データは今後得にくいことから、今後は動物のデータの利用が必須となる。そこで、ヒトにおける感作強度の相対的な評価におけるLLNAのEC3値の有用性の検証が行われ、両者の間には密接な相関性が見出されている (39-41)。Basketterら (39) は、20種の化学物質についてヒトのデータベースにもとづく感作性強度とLLNAのEC3値との整合性を検討し

た。ここでのヒトのデータベースとは、アレルギー性接触皮膚炎に関する長年にわたり蓄積された臨床的経験にもとづく臨床的データベースと、ヒトの感作性試験であるHMTとHRIPTによって得られた実験的データベースである。その結果、ヒトの感作性の強度に応じて5クラスに分類された各化学物質群のEC3値は、強度の高い群ではより低く、強度の低い群はより高いことを示した。また、Directive 67/548/EEC指令 (欧州連合理事会にて制定された危険物の取扱いに関する通達) のもとに分類と表示の技術委員会の専門家グループにより動物による感作性試験データにもとづく感作強度の分類基準が示されている (41)。なお、感作強度にもとづく分類においては、ヒトでのデータから得られた感作性強度は、ヒトにおける皮膚感作試験にもとづくデータを除くと、種々の曝露要因に依存しているのに対し、動物試験から得られる感作性強度はその物質の本来の特性を示していること (1) に留意すべきである。

リスク評価には、さらに有害性の量反応関係が必要である。これまで、ヒトにおける感作及び惹起の閾値は、限られた物質ではあるがヒトの実験的感作性試験により確認されている (42-44)。今日ではヒトにおける感作性試験は、意図的に接触曝露する物質を除いては倫理上の問題で実施されていない。最近、3つの研究グループが、ヒトの既存の感作性試験のデータをもとに、実験的に得られた皮膚感作の誘導閾値、すなわちHRIPTにおける無影響量 (NOEL) あるいは最小影響量 (LOEL) とLLNAの閾値、すなわちEC3値との比較を試みている (2, 45, 46)。感作曝露要因として、強度とともに曝露面積あたりのdoseが重要である (42, 47) ことから、いずれの研究でも感作濃度は処置部位のarea dose ($\mu\text{g}/\text{m}^2$ あるいは $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$) で示している。Schneiderら (45) は、57種の物質について、それぞれのEC3値とHRIPTの5%感作率の閾値 (DSA₀₅) との間の有意な相関関係を見いだしている。Griemら (2) は、27種の物質を対象にして同様な良好な相関関係を見いだしており、area doseで表したEC3値はリスク評価のヒトのNOEL代理値として使えるとしている。またBasketterら (46) は、精度の高いHRIPT閾値を得るために、適切なHRIPTの手法にもとづき実施された物質のみを研究の対象物質として、EC3値とHRIPT閾値との良好な相関関係をj得ている。これらの研究は一定の曝露条件下での感作性物質の安全曝露レベルを示しており、LLNAのEC3値からヒトのNOELsを直接予測する可能性を示唆している (48)。ただ、実際のリスク評価では、ヒトにおける種々の曝露要因や個体要因も考慮する必要があることは言うまでもない。

4. おわりに

本稿では、アレルギー疾患の抗原側の予防対策として、感作性の特定が重要であることから、動物による感作性試験の動向について概説した。呼吸器感作性試験法はま

だ確立された方法がないことからその現状と著者らの試みを紹介した。一方、皮膚感作性試験においては、正式な妥当性評価も受け、現在国際的に最も推奨されている LLNA を紹介した。この LLNA により、ヒトにおける感作性の特定、感作性の相対的強度の評価、さらには感作閾値の設定も可能な状況になってきた。動物による感作試験法にもとづく、感作性物質のリスク評価も現実味を帯びてきたと言える。これらの研究に対する既存のヒトにおける皮膚感作性試験データ等の貢献度は大きい。今後、呼吸器感作性試験においても皮膚感作性試験と同様な優れた試験法の開発が期待されるが、呼吸器感作性物質に関するヒトの量反応関係に関するデータが皮膚感作性物質に比べてはるかに得にくく少ない。感作性物質にかかわる疫学的研究データの組織的な収集体制の構築が望まれる。

謝 辞

本稿の執筆の背景となった研究の共同研究者であるダイセル化学工業 (株) 評価解析センターの山下邦彦氏、出原賢治氏、山岸学氏、元ダイセル化学工業 (株) の上森健至氏および鹿児島大学大学院歯学総合研究科教授竹内亨先生に深謝致します。

文 献

- (1) Kimber I, Basketter DA, Berthold K, Butler M, Garrigue JL, Lea L, Newsome C, Roggeband R, Steiling W, Stropp G, Waterman S, Wiemann C. Skin sensitization testing in potency and risk assessment. *Toxicol Sci.* 2001;59:198-208.
- (2) Griem P, Goebel C, Scheffler H. Proposal for a risk assessment methodology for skin sensitization based on sensitization potency data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2003;38:269-290.
- (3) Landsteiner K, Chase MW. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. IX. Skin sensitization induced by injection of conjugates. *J Exp Med.* 1941;73:431-438.
- (4) Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol.* 1969;52:268-276.
- (5) Organization for Economic Cooperation and Development. Guidelines for testing of chemicals No. 429. Skin sensitisation: Local lymph node assay. 2002. Available at: <http://www.oecd.org>
- (6) Arts JHE, Mommers C, de Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36:219-251.
- (7) Organization for Economic Cooperation and Development. Guidelines for testing of chemicals No. 406. Skin sensitisation. 1992. Available at: <http://www.oecd.org>
- (8) Buehler EV. Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. *Arch Dermatol.* 1965;91:171-177.
- (9) Wahlberg JE, Boman A. Guinea pig maximization test. *Curr Probl Dermatol.* 1985;14:59-106.
- (10) Botham PA, Basketter DA, Maurer T, Mueller D, Potokar M, Bontinck WJ. Skin sensitization—a critical review of predictive test methods in animals and man. *Food Chem Toxicol.* 1991;29:275-286.
- (11) Frankild S, Volund A, Wahlberg JE, Andersen KE. Comparison of the sensitivities of the Buehler test and the guinea pig maximization test for predictive testing of contact allergy. *Acta Derm Venereol.* 2000;80:256-262.
- (12) Kimber I, Basketter DA. The murine local lymph node assay; collaborative studies and new directions: A commentary. *Food Chem Toxicol.* 1992;30:165-169.
- (13) Draize JH. Dermal toxicity. *Food Drug Cosmetol Law J.* 1955;10:722-732.
- (14) Sato Y, Katsumura Y, Ichikawa H, Kobayashi T, Kozuka T, Morikawa F, Ohta S. A modified technique of guinea pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens. *Contact Dermatitis.* 1981;7:225-237.
- (15) Maguire HC. Alteration in the acquisition of delayed hypersensitivity with adjuvant in the guinea pig. *Monogr Allergy.* 1974;8:13-26.
- (16) Basketter DA, Gerberick GF, Kimber I, Loveless SE. The local lymph node assay: A viable alternative to currently accepted skin sensitization tests. *Food Chem Toxicol.* 1996;34:985-997.
- (17) Basketter DA, Lea LJ, Cooper K, Stocks J, Dickens A, Pate I, Dearman RJ, Kimber I. Threshold for classification as a skin sensitizer in the local lymph node assay: a statistical evaluation. *Food Chem Toxicol.* 1999;37:1167-1174.
- (18) Basketter DA, Lea LJ, Dickens A, Briggs D, Pate I, Rebecca J, Dearman RJ, Kimber I. A comparison of statistical approaches to the derivation of EC3 values from local lymph node assay dose responses. *J Appl Toxicol.* 1999;19:261-266.
- (19) Gerberick GF, Ryan CA, Dearman RJ, Kimber I. Local lymph node assay (LLNA) for detection of sensitization capacity of chemicals. *Methods.* 2007;41:54-60.
- (20) Sailstad DM, Hattan D, Hill RN, Stokes WS. ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay I. The ICCVAM review process. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001;34:249-257.
- (21) Dean JH, Twerdok LE, Tice RR, Sailstad DM, Hattan DG, Stokes WS. ICCAM evaluation of the murine local lymph node assay II. Conclusions and recommendations of an independent scientific peer review panel. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001;34:258-273.
- (22) Haneke KE, Tice RR, Carson BL, Margolin BH, Stokes WS. ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay III. Data analyses completed by the National Toxicology Program Interagency Center for the evaluation of alternative toxicological methods. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001;34:274-286.
- (23) Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol.* 1966;47:393-409.
- (24) Draize JH, Woodard G, Calvery HO. Methods for the study

- of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1944;82:377-390.
- (25) Marzulli FN, Maibach HI. Contact allergy: predictive testing of fragrance ingredients in humans by Draize and Maximization methods. *J Environ Pathol Toxicol.* 1980;3:235-245.
- (26) Marzulli FN, Maibach HI. The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: experimental contact sensitization in man. *Food Cosmet Toxicol.* 1974;12:219-227.
- (27) Yamashita K, Idehara K, Fukuda N, Yamagishi G, Kawada N. Development of a modified local lymph node assay using ATP measurement as an endpoint. *AATEX.* 2005;11:136-144.
- (28) Idehara K, Yamagishi G, Yamashita K, Ito M. Characterization and evaluation of a modified local lymph node assay using ATP content as a non-radio isotopic endpoint. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2008;58:1-10.
- (29) Takeyoshi M, Yamasaki K, Yakabe Y, Takatsuki M, Kimber I. Development of non-radio isotopic endpoint of murine local lymph node assay based on 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) incorporation. *Toxicol Lett.* 2001;119:203-208.
- (30) Takeyoshi M, Noda S, Yamasaki K, Kimber I. Advantage of using CBA/N strain mice in a non-radioisotopic modification of the local lymph node assay. *J Appl Toxicol.* 2006;26:5-9.
- (31) Omori T, Idehara K, Kojima H, Sozu T, Arima K, Goto H, Hanada T, Ikarashi Y, Inoda T, Kanazawa Y, Kosaka T, Maki E, Morimoto T, Shinoda S, Shinoda N, Takeyoshi M, Tanaka M, Uratani M, Usami M, Yamanaka A, Yoneda T, Yoshimura I, Yuasa A. Interlaboratory validation of the modified murine local lymph node assay based on adenosine triphosphate measurement. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2008;58:11-26.
- (32) Kimber I, Agius R, Basketter DA, Corsini E, Cullinan P, Dearman RJ, Gimenez-Arnau E, Greenwell L, Hartung T, Kuper F, Maestrelli P, Roggen E, Rovida C. Chemical respiratory allergy: Opportunities for hazard identification and characterisation. The report and recommendations of ECVAM Workshop 60. *ATLA.* 2007;35:243-265.
- (33) Boverhof DR, Billington R, Gollapudi BB, Hotchkiss JA, Krieger SM, Poole A, Wiescinski CM, Woolhiser MR. Respiratory sensitization and allergy: Current research approaches and needs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;226:1-13.
- (34) Pauluhn J, Mohr U. Experimental approaches to evaluate respiratory allergy in animal models. *Exp Toxicol Pathol.* 2005;56:203-234.
- (35) Epstein MM. Are mouse models of allergic asthma useful for testing novel therapeutics? *Exp Toxicol Pathol.* 2006;57:41-44.
- (36) Dearman RJ, Kimber I. Cytokine fingerprinting: Characterization of chemical allergens. *Methods.* 1999;19:56-63.
- (37) Arts JHE, Kuper CF. Animal models to test respiratory allergy of low molecular weight chemicals: A guidance. *Methods.* 2007;41:61-71.
- (38) Menne T, Wahlberg JE. Risk assessment failures of chemicals commonly used in consumer products. *Contact Dermatitis.* 2002;46:189-190.
- (39) Basketter DA, Balikie L, Dearman RJ, Kimber I, Ryan CA, Gerberick GF, Harvey P, Evans P, White IR, Rycroft RJ. Use of the local lymph node assay for the estimation of relative contact allergenic potency. *Contact Dermatitis.* 2000;42:344-348.
- (40) Gerberick GF, Robinson MK, Ryan CA, Dearman RJ, Kimber I, Basketter DA, Wright Z, Marks JG. Contact allergenic potency: Correlation of human and local lymph node assay data. *Am J Contact Dermatitis.* 2001;12:156-161.
- (41) Basketter DA, Andersen KE, Liden C, Loveren HV, Boman A, Kimber I, Alanko K, Berggren E. Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of relevance for elicitation. *Contact Dermatitis.* 2005;52:39-43.
- (42) White SI, Friedmann PS, Moss C, Simpson JM. The effect of altering area of application and dose per unit area on sensitization by DNCB. *Br J Dermatol.* 1986;115:663-668.
- (43) Friedmann PS. The immunology of allergic contact dermatitis: the DNCB story. *Adv Dermatol.* 1990;5:175-195.
- (44) Boukhan MP, Maibach HI. Thresholds in contact sensitization: Immunologic mechanisms and experimental evidence in humans—an overview. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:1125-1134.
- (45) Schneider K, Akkan Z. Quantitative relationship between the local lymph node assay and human skin sensitization assays. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004:245-255.
- (46) Basketter DA, Clapp C, Jefferies D, Safford B, Ryan CA, Gerberick F, Dearman RJ, Kimber I. Predictive identification of human skin sensitization thresholds. *Contact Dermatitis.* 2005;53:260-267.
- (47) Rees JL, Friedmann PS, Matthews JN. The influence of area of application on sensitization by dinitrochlorobenzene. *Br J Dermatol.* 1990;122:29-31.
- (48) Basketter DA. Skin sensitization: strategies for the assessment and management of risk. *Br J Dermatol.* 2008;159:267-273.

特集

第78回日本衛生学会
メインシンポジウム1『職域および生活環境中の感作性物質を全ての人々に知ってもらおう』

化粧品, 医薬部外品成分中の皮膚感作性物質と接触皮膚炎

皆本景子

熊本大学大学院医学薬学研究部環境保健医学分野

Skin Sensitizers in Cosmetics and Skin Care Products

Keiko MINAMOTO

Department of Preventive and Environmental Medicine, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

Abstract Cosmetics are defined as “articles with mild action on the human body, which are intended to be applied to the human body through rubbing, sprinkling or other methods, aiming to clean, beautify and increase the attractiveness, alter the appearance or to keep the skin or hair in good condition (The Pharmaceutical Affairs Law: Article 2).” Consequently, they include personal hygiene products such as shampoos, soaps and toothpaste. In Europe, 1% of the population is estimated to be allergic to fragrances and 2–3% to ingredients of cosmetics; 10% of outpatients patch-tested for cosmetics allergy were found to be positive. Allergenic ingredients of cosmetics can be fragrances, hair dye, preservatives, antioxidants, emollients, surfactants, UV absorbers, pigments or resins used in nail cosmetics. Among standard allergen series, eight substances are related to cosmetics; in Japan in 2003, *p*-phenylenediamine (hair dyes) induced allergic reactions with the highest rate of 7.9% in outpatients patch-tested (n=805), followed by fragrance mix No. 1 (4.0%, mixture of eight fragrances frequently used), colophony (3.2%, main contents of pine resin), lanolin alcohol (2.7%, emollients), and formaldehyde, parabens, Kathon CG (2.7%, 1.9% and 1.0%, respectively; preservatives). Cosmetic allergy symptoms tend to be mild except those caused by hair dye. However, the population exposed to cosmetics is huge and the number of ingredients used in cosmetics increased up to more than 6000. Here, major cosmetic ingredient allergens, mainly reported in Japan, are reviewed and discussed.

Key words: cosmetics (化粧品), quasi-drug (医薬部外品), allergen (アレルゲン), allergic contact dermatitis (アレルギー性接触皮膚炎), contact urticaria (接触蕁麻疹)

はじめに

化粧品は一般的にメーキャップ化粧品, 基礎化粧品, 香水などをさす, 薬事法第2条第3項の化粧品の定義は, 「人の身体を清潔にし, 美化し, 魅力を増し, 容貌を変え, または皮膚もしくは毛髪をすこやかに保つために,

身体に塗擦, 散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされている物で, 人体に対する作用が緩和なものを用いる」とある。従って, シャンプー, 石鹸, 歯磨などの洗浄剤も化粧品として扱われる。一方, 医薬部外品は欧米にはない本邦特有の名称で, 薬事法第2条第2項で定義されており, 薬用化粧品や染毛剤, パーマネントウエーブ用剤などがある。化粧品には, 化粧品基準(厚生省告示第331号)が定められており, 配合禁止成分30品目, 使用目的, 使用が粘膜におよぶか否か, 洗い流すものか否かで制限が異なる配合制限リストと配合可能成分リストがある。化粧品の場合, 2001年4月に全成分表示が義務づけられ, 医薬部外品の場合, 法的には指定成分140品目(旧指定成分を102を含む)を含有していれば, 表示する義務が生じる(厚生省告示332号)。

受付 2008年8月15日, 受理 2009年3月2日
Reprint requests to: Keiko MINAMOTO
Department of Preventive and Environmental Medicine, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo Kumamoto 860-8556, Japan
TEL: +81(96)373-5106, +81(96)373-5105 (Direct)
FAX: +81(96)373-5108
E-mail: may20@kumamoto-u.ac.jp

さらに、2006 年から日本化粧品工業連合会の自主基準として成分表示が実施されている (1)。

化粧品のアレルゲンを大きく分類すると、香料、染毛剤、防腐剤、抗酸化剤、油剤、保湿剤、界面活性剤、紫外線吸収剤、色素、爪化粧品に使用されている樹脂類などがある。化粧品による接触皮膚炎を疑った場合、パッチテストでアレルギー性か刺激性か、アレルギーであればその原因となる抗原をつきとめるのであるが、元来皮膚に直接使用するものとして製造されているので、染毛剤などによるもの以外は比較的マイルドな症状であることが多く、1960 年代から社会問題となった色素沈着型化粧品皮膚炎も減少し、我が国の化粧品の品質は向上している。しかし、化粧品の成分は多種多様、さらに使用量が莫大で曝露人口の最も多い日用品のひとつである。また、2001 年の全成分表示義務化と同時に使用できる化粧品原料も拡大され、現在 6000 成分を超えるまでになり、今後新たなアレルゲンが出現するものも危惧されている (1)。このような現状において、化粧品成分中の主な感作性物質 (アレルゲン) について述べる。

化粧品による接触皮膚炎の分類

化粧品による接触皮膚炎といった場合、狭い意味ではパッチテストで感作物質を確定する遅延型アレルギーでおこるアレルギー性接触皮膚炎 (allergic contact dermatitis: 以下 ACD) をさすが、やはり最も頻度の高いのは、一次刺激性皮膚炎 (irritant contact dermatitis: 以下 ICD) である。たとえば、シャンプー、洗浄剤に含まれる界面活性剤は刺激性があり、使いすぎなどの間違った使用で、だれでも ICD を起し得る。そのほか、光毒性皮膚炎、光アレルギー性皮膚炎、接触蕁麻疹 (contact urticaria: 以下 CU) などがある。光毒性皮膚炎はソラーレンなど光毒性物質の含まれた香水などが接触した部位に日光があたってひどい日焼けをしてしまう状態で、ベルガモットオイルなどがよく知られている。光アレルギー性皮膚炎は日光にアレルゲンが曝露されないと起こらず、普通のパッチテストでは陰性になる。CU は何らかの物質の皮膚接触で起こる蕁麻疹であるが、免疫反応を介さない蕁麻疹と即時型アレルギーで起こる蕁麻疹があり、後者の場合アナフィラキシーに移行する可能性がある。

化粧品による接触皮膚炎を疑った場合の パッチテストの方法とその試料

化粧品の接触皮膚炎を疑った場合、診断のためにパッチテストを行う。まず、原因として疑われる使用中の化粧品は持参してもらい、クリームなどのいわゆる leave-on product は主に as is (そのまま) で、シャンプーなどの rinse-off product は 1%、リンスは 1~10% に希釈して、48 時間クローズドパッチテストを、染毛剤や揮発性のもの

は、オープンテストもしくは、セミオープンテストを行う (2)。サンスクリーン剤、香水は光アレルギー性接触皮膚炎を起す可能性が高いので、光パッチテストが必要となることがある。即時型アレルギーを疑った場合は、オープンテスト、クローズドパッチテスト、プリックテストなどを行う (3)。

持参品とともに、日本接触皮膚炎学会 (現日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会) 標準アレルゲンシリーズ (以下標準アレルゲン) として 20 数種 (4) のパッチテストも同時に施行する。これらのうち 20 種は、輸入代理店を通じて Brial 社 (Grevan, Germany: www.brial.com) で製造されたものが、輸入可能である。その中で、化粧品関連アレルゲンは 8 種で、これらが化粧品の ACD のアレルゲンとして最も頻度の高いものと言える。さらに化粧品アレルゲンに対するアレルギーのスクリーニングとして、化粧品による ACD の原因になり得る物質をセットにした化粧品シリーズのパッチテストを加えるのが理想的である。Chemotechnique Diagnostics 社 (Malmö, Sweden: www.chemotechnique.se) に 49 種の化粧品シリーズがあり、Hermal 社 (Reinbeck, Germany: www.hermal.de/her_en/pages/trolab/trolab.php)、Brial 社を含めて、その他、美容師シリーズ、防腐剤シリーズ、基剤、保湿剤シリーズ、紫外線吸収剤シリーズなどのアレルゲンを販売しており、原因となり得る化粧品の成分によってアレルゲンを選択し、パッチテストを行う。欧米で頻度の高いアレルゲンと本邦でのそれは異なる点がある点を考慮しなくてはならないが、自分で調製する以外はこれらのアレルゲンから選択し、輸入代理店を介して購入することになる。

我が国では、中山の報告で使用されている化粧品シリーズ 26 型 (表 1) がある。本邦のパッチテストに対する診療報酬なども考慮してアレルゲン 26 種、試料 15 種で化粧品による ACD のスクリーニングの試料として有用である (5, 6) が、残念ながら、現在シリーズとして皮膚科医が入手することはできない。

もし、持参品が陽性でこれらの化粧品関連アレルゲンを用いたパッチテストで確認できない場合は、製造元に問い合わせ成分パッチテストとなる。

化粧品によるアレルギー性接触皮膚炎の頻度

ヨーロッパでは、一般人口で化粧品による ACD の頻度について、各国の調査をもとに、人口の約 1% が香料に、2-3% が化粧品類に含まれる成分に対するアレルギーを経験すると推定されている。さらに、皮膚科で化粧品類によるアレルギーを疑われパッチテストを施行された患者の約 10% が化粧品の何らかの成分にアレルギーを有するとされている (7)。本邦では、皮膚科外来に訪れた患者の集計による報告がされており (8-13)、伊藤の報告によれば、1979 年から 2004 年までの外来患者の約 1~2% が化粧品による皮膚障害患者で、2004 年は 1.48% で

表 1 化粧品シリーズ 26 型

No.	成分名	分類	濃度 (%)	基材
26-1	fragrance mix No. 1		8	pet.
	cinnamic alcohol	香料	1	
	cinnamic aldehyde	香料	1	
	α -amylcinnamic aldehyde	香料	1	
	eugenol	香料	1	
	isoeugenol	香料	1	
	hydroxycitronellal	香料	1	
	geraniol SP	香料	1	
	oakmoss absolute	香料	1	
26-2	fragrance mix No. 2		5	pet.
	jasmin absolute	香料	1	
	ylang-ylang oil	香料	1	
	sandal wood oil	香料	1	
	narcissus absolute ext	香料	1	
	spearmint oil	香料	1	
26-3	Balsam Peru	香料	25	pet.
26-4	methyl paraben	防腐剤	3	pet.
26-5	phenil-azo-naphthol (PAN)	色素 (不純物)	0.05	pet.
26-6	wool alcohol	乳化剤	30	pet.
26-7	ricinoleic acid	基剤	10	lanolin
26-8	<i>p</i> -phenillendiamine (P.P.D.A.)	染毛剤	1	pet.
26-9	NiSO ₄	金属	2.5	pet.
26-10	K ₂ Cr ₂ O ₇	金属	0.5	pet.
26-11	benzyl salicylate	合成香料	5	pet.
26-12	oxybenzone	紫外線吸収剤	2	PEG
26-13	pyrogallol	植物染料	1	pet.
26-14	lanolin	基剤	as is	
26-15	petrolatum	基剤		

(参考文献 :5, 6) pet.: petrolatum, PEG: polyethylene glycole

あった (8)。岩瀬らは、最近 3 年間で 532 例のパッチテスト施行例のうち化粧品皮膚炎を疑われた 46 例の診断は、ICD 14 例、ACD 6 例、アトピー皮膚炎 16 例、原因不明 6 例であったと報告している (9)。持参化粧品で陽性を呈した化粧品の種類はそれぞれの報告で多種多様である。

標準アレルゲン中の化粧品関連アレルゲンの陽性率の本邦とヨーロッパ諸国の比較

標準アレルゲンとヨーロッパのそれとは少々内容が異なるが、1999 年と 2003 年の日本接触皮膚炎学会による全国の共同研究施設のパッチテスト集計結果を示す (表 2) (14, 15)。2003 年では、パッチテストを受けたものの陽性率は染毛剤の主成分 *p*-phenylenediamine (以下 PPD) が 7.9% と最も高く、香料 8 種が混合された fragrance mix (以下 FM) が 4.0%、松ヤニの主成分で、マニキュアやヘアスプレー、脱毛剤、石鹼などに使用されている

colophony が 3.2%、保湿剤の lanolin alcohol が 2.7%、防腐剤で本邦では化粧品に使用は禁止されている formaldehyde が 2.7%、防腐剤として頻用されている 5 種の paraben のミックスが 1.9%、同じく防腐剤の Kathon CG が 1.0% であった。これらの物質が化粧品アレルゲンの中でも最も感作されている頻度の高い成分と考えられる。ヨーロッパ 8 カ国で、1996-2003 (N = 26, 210) のパッチテスト集計結果では、FM が最も陽性率が高く 9.7%、PPD は 3.9% で、単純に比較はできないが、順位が逆転している (表 2) (16)。

香 料

香料は、植物や動物からとれる天然香料と合成香料がある。化粧品や石鹼、シャンプーに含有される香料は、0.1~1% 程度であるが、それでも抗原性の強い ACD を頻繁に起こす香料があり、A 級香料として 28 種があげら

表2 本邦標準アレルゲンシリーズの化粧品関連アレルゲンの陽性率とヨーロッパ諸国との比較 (%)

	Japan 1999 (N=1, 523)			Japan 2003 (N=805)	ヨーロッパ諸国 1994-2003 (N=26, 210)		
	total	male	female	total	total	male	female
Balsam of Peru	4.0	5.7	3.4	4.6			
fragrance mix	5.0	4.3	5.3	4.0	9.7	7.2	11.1
formaldehyde	3.6	3.3	3.7	2.7	2.3	2.0	2.4
colophony	2.0	1.6	2.1	3.2	4.0	3.2	4.5
paraben mix	1.3	1.6	1.2	1.9	0.6	0.6	0.6
wool alcohol (lanolin alcohol)	2.7	2.7	2.7	2.7	2.9	2.6	3.1
p-phenylenediamine	4.5	4.6	4.5	7.9	3.9	3.2	4.3
Kathon CG	1.1	0.8	1.2	1.0			

(参考文献: 14-16)

表3 Fragrance mix No.2 (ICDRG) の成分

Lylal®*	2.0%
citral	1.0%
farnesol	2.5%
citronellol	0.5%
α-hexyl cinnamal	5.0%
coumarin	2.5%

* hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde
(参考文献: 18)

れている (17)。現在ヨーロッパで使われている ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) の標準アレルゲンの FM は、化粧品シリーズ 26 型の FM No. 1 (表1) の 8 種の香料 1% と乳化剤の sorbitan sesquioleate 5% が偽陰性をさけるために加えられたものである。これは、スクリーニングとして香料アレルギーの約 50-80% を検出可能であるとされる (18)。さらに ICDRG の FM No. 2 (表3) を加えれば、香料アレルギーのスクリーニングの検出率が上昇する (18)。

標準アレルゲンの FM は、oakmoss absolute のかわりに、現在 sandal wood oil (白檀) が加えられている (4)。本邦でも、FM の陽性率は化粧品関連の標準アレルゲンのなかで PPD の次に高く、Nagareda らの報告では化粧品アレルギーを疑ったもの (n = 541) の 9.2% が陽性であったとの報告もある (11)。ICDRG の FM を用いた報告であるが、本邦では cinnamic aldehyde が FM 陽性者の中の陽性率が 31.6% と最も高い (13)。

天然香料では、lavender oil, ylang-ylang oil, jasmine absolute, cananga oil, sandal wood oil などが陽性率が高く要注意の香料で (6, 11-13, 19-23), とくに lavender oil は陽性率の上昇が指摘されている (19, 23)。これらの天然香料は、合成香料の benzyl salicylate なども含め色素沈着型化粧品皮膚炎を引き起こす可能性のあるアレルゲンである (24, 25)。化粧品シリーズ 26 型の FM No. 2 (表1) は、自然香料 5 種のミックスで、FM と組み合わせることで、香料アレルギーのスクリーニングの感度が 67% から 85% に上昇する (26)。

Balsam of Peru は、*Myroxylon pereirae* の樹液由来の天然香料で成分が種々の香料と重複するので、香料アレルギーのスクリーニングために用いられる標準アレルゲンのひとつで、2003 年の本邦の陽性率は 4.6% である (表2) (14)。

香料の cinnamal (cinnamic aldehyde), cinnamic alcohol は高濃度暴露で非免疫性機序による CU を起すことが知られている (18) が、本邦では香料による CU の報告は geraniol などによるものがある (27, 28)。

ただ、香料は日本では一般の化粧品成分として扱われず、何種類入っていても香料としか記載をする必要がない。ヨーロッパでは、抗原性の強いとされる 26 種の香料が成分として記載が必要である (18, 29)。

染毛剤, 脱色剤, パーマネントウェーブ剤

染毛剤以外の化粧品の ACD は、比較的マイルドであることが多いが、染毛剤の場合は、重症化することがあり、頭皮より顔面、頸部に症状が強く、浮腫をとまなうことが多い (18, 30)。永久染毛剤は医薬部外品として扱われ、そのうち ACD を引き起こしやすいのは最も普及している酸性染毛剤で、染料中間体、調色剤、酸化剤から成る。染料中間体は、PPD, p-toluenediamine, p-aminophenol, o-aminophenol などが使用され、調色剤には m-phenylenediamine, m-aminophenol, resorcinol など、酸化剤には hydrogen peroxide が多く用いられる (30)。これらの成分は全て抗原性があり、とくに PPD は最も強いアレルゲンで、resorcinol 以外のこれら染料中間体、調色剤成分のほとんどに交差反応を示す。また、化粧品中の色素 R-225 (Solvent red 23: 英名 Sudan III), ゴム手袋の老化防止剤の PPD-black rubber mix (標準アレルゲンのひとつ) などの構造類似化合物の多数に交差反応を示す (31, 32)。さらに酸性染毛剤の成分は、即時型アレルギー反応による自宅、美容室で染毛中に発症した全身性の CU やアナフィラキシーショックに陥った症例 (33-36)、さらに我が国の症例ではないが死亡例 (37) も報告されている。染毛剤の酸化剤である hydrogen peroxide も脱色

剤としても用いられ、欧米ではアレルゲンと認識されているが、本邦では報告を探しえなかった。

酸性染毛剤が使用できない場合、pyrogallol や henna を原材料とした染毛剤が用いられるが、これらもアレルゲンとなり得る (31, 38)。とくに henna は、遅延型、即時型アレルギー両方を引き起こし、本邦でも ACD の報告が散見される (39) が、自然素材としながら本来橙色にしか染まらない henna を濃く染めるために配合された微量の *p*-aminophenol や PPD で起こった CU, ACD の報告もある (40, 41)。

毛髪を極端に明るくしたい場合脱色するが、そのために使用される ammonium persulfate は、喘息も含め即時型および遅延型の反応を引き起こすアレルゲンで、本邦では接触毒麻疹症候群の報告があった (42)。以上これらの染毛剤成分、脱色剤の成分は、パーマントウエーブ剤の主成分である ammonium thioglycolate (31, 32) を含め、美容師の職業性 ACD においてスクリーニングすべきアレルゲンである。西岡は、これらに PPD と交差反応を起こす物質を加え、21 種の頭髪用品の関連アレルゲンを用いた理・美容師の皮膚障害の詳細な報告をしている (31)。

防腐剤, 殺菌剤

Chemotechnique Diagnostics 社の化粧品シリーズ 49 種の中で防腐剤, 殺菌剤などの類は二十数種にのぼる。化粧品関連の標準アレルゲン 8 種のうち 3 種 formaldehyde, paraben mix, Kathon CG (methylchloroisothiazoline/methylisothiazoline: MCI/MI) が防腐剤である (表 2)。formaldehyde は日本では化粧品の防腐剤としての使用は禁止されているが、ホルムアルデヒドリリーサーとして開発されたものに Quaternium-15, diazolidinyl urea, DMDM hydantoin, imidazolidinyl urea, 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol などがあり, Quaternium-15 は ICDRG の標準アレルゲンのひとつである。しかし、これらによる ACD の本邦報告例は探し得なかった。paraben mix は標準アレルゲンでは、5 種の parabens (benzyl paraben, butyl paraben, ethyl paraben, methyl paraben, propyl paraben) のミックスである。パラベン化粧品の最も頻りに使用されている防腐剤であるにもかかわらず、陽性率はあまり高くない (表 2) が、化粧水, シャンプー, 非ステロイド外用薬, 湿布薬による ACD (43-46), methyl paraben には化粧品, 歯磨きに含まれるもので誘発された CU の報告がある (47)。paraben は食品にも含まれていて、内服誘発で全身性の接触皮膚炎を呈する症例の報告もある (48)。Kathon CG は、欧米で多数の ACD の報告が相次ぎ、本邦では洗剤製品にのみ使用が許可されていて、本邦での ACD の症例報告はヨーロッパ製化粧品によるものである (49-51)。

benzalkonium chloride, chlorhexidine digluconate は、消毒剤として医療機関で使用されており、常に ACD を起す

ことを念頭において用いるべきものである。これらは、化粧品にも含まれている。benzalkonium chloride は、シャンプー, 染毛剤などによる ACD 疑い例の報告があった (51) が、潰瘍治療薬 (52) や点眼液による ACD の報告が多く、CU との合併例も報告されている (53-55)。chlorhexidine digluconate は、化粧品, 医薬品による報告は探しえなかったが、消毒剤としての使用で CU, アナフィラキシーショックの報告が多数ある (56)。その他、制汗, 防臭スプレーに含まれていた triclosan (57), ヘアトニックの hinokitiol による ACD (58) の報告があった。

抗酸化剤

不飽和脂肪酸の劣化防止のために化粧品に添加される。butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), dodecyl gallate, octyl gallate, propyl gallates, tocopherol (vitamin E) などがあり、その多くは、食品の添加剤としても使われていて、ペーカリーシリーズ (Chemotechnique Diagnostics 社) のアレルゲンでもある。本邦では、市販外用剤に含まれる tocopheryl acetate (59, 60), 湿布薬に含まれる BHT (61), 抗真菌剤の sodium sulfite による ACD の報告 (62) は散見されたが、化粧品では頭髪用剤に含まれる tetrasodium EDTA の報告 (63) のみであった。

油剤, 保湿剤

lanolin (wool alcohol) は化粧品に油脂性基剤として頻りに使われているもので、標準アレルゲンのひとつである。グリコール類も保湿剤として広く使われており、とくに propylene glycol は古くから化粧品や外用剤に頻りに使われていて、育毛剤, ボディソープによる ACD のほかステロイド外用剤, 潰瘍治療薬による ACD の報告が散見された (64-66)。また刺激性があるため (67), 1,3-butylene glycol が代わって頻りに使われるようになり、ACD の報告がなされるようになった (63, 68-70)。polyethylene glycol も汎用されているが ACD はまれで、潰瘍治療剤による ACD (71), ステロイド外用剤による CU の報告がある (72)。高級アルコールの cetyl alcohol, stearyl alcohol も化粧品, 医薬外用剤に汎用されていて、抗真菌剤, ステロイド外用剤, 尿素外用剤, 潰瘍治療薬などの ACD の報告があり (73-76), 以上これらの頻りに使われている保湿剤にいったん感作されるとこれらを含む多くの化粧品, 外用薬で ACD を起こすことになる。

口紅, リップクリームには、油脂性基剤としてひまし油 (castor oil) が汎用されてきたが、ACD の報告が相次ぎ、現在使用は減少している (70, 77)。ひまし油のアレルゲンは ricinoleic acid である (77, 78)。口紅皮膚炎のアレルゲンとして本邦で報告されているものに、diisostearyl malate (79), isopalmityl diglyceryl sebacate (80, 81), glyceryldiisostearate の不純物として含まれる glyceryl

monoistearate(78), ester gum(77, 81), candellila wax(82) などがある。

界面活性剤

界面活性剤はシャンプーの主成分で、洗浄剤、リンス、歯磨などに含まれる。しかし、ACD の報告は稀で、むしろ刺激性皮膚炎の原因となる (83)。本邦でも報告があるのが、低刺激性の両面界面活性剤の cocamidopropyl betaine (coco fatty acid と 3-dimethylaminopropylamine で合成される) と不純物として含まれる原料の 3-dimethylaminopropylamine による ACD(84, 85) で、この 2 種の界面活性剤のみが Chemotechnique Diagnostics 社の化粧品シリーズのアレルゲンである。界面活性剤のパッチテストのアレルギー性か刺激性かの判定は、難しいとされている。以下、いずれも稀なものとしてされているが、陰イオン界面活性剤では、歯磨きに含まれていた刺激物質の陽性コントロールとしても用いられる sodium lauryl sulfate(86)、シャンプーの sodium polyoxyethylene lauryl ether sulfate(48) や N-lauryol-N-methyl- β -alanine(87) がある。両面界面活性剤では、シャンプーの lauryl dimethyl aminoacetic acid betaine(85)、美容液に含まれていた非イオン性界面活性剤の乳化安定剤、保湿効果をもつ polyglyceryl laurate(88) による ACD などの報告などがある。

紫外線吸収剤

紫外線吸収剤はサンスクリーン剤として、あるいは紫外線による劣化防止剤として化粧品に含まれている。最初に使われたのは UVB 吸収剤の *p*-aminobenzoic acid (PABA) であったが、ACD の報告が相次ぎ、現在ほとんど使用されていない。現在、UVB 吸収剤と UVA 吸収剤との組み合わせで製品が作られていて、サンスクリーンには普通複数種の紫外線吸収剤が含まれている。UVB 吸収剤には桂皮酸系、カンフル系、UVA 吸収剤にはベンゾイルメタン系、ベンゾフェノン系などがある (89, 90)。UVB 吸収能もあるベンゾフェノン系の oxybenzone (Eusolex 4360, Escalol 567) が最も頻用されていて報告も多い (91-93)。その他、桂皮酸系の 2-ethylhexyl *p*-methoxycinnamate (Parsol MCX) (91, 94-96)、ベンゾイルメタン系の 4-*tert*-butyl-4-methoxydibenzoylmethane (Parsol 1789, Parsol A) (96, 97) などの報告がある。紫外線吸収剤は光アレルギーを起すことが多く、Abe らは、27 製品のサンスクリーン剤のパッチテストの報告で、それぞれ 3-4 種の紫外線吸収剤が用いられており、そのうち 7 製品が光パッチテストのみで陽性であったとしている (91)。診断のためには光パッチテストは必須である。また、桂皮酸系の Parsol MCX などはシナモンなどの香料と交差反応する可能性がある (89)。

色 素

我が国で化粧品に使用できる色素には、法定タール色素 (83 種) がある。1960 年代から 70 年代に頻発し問題になった女子顔面黒皮症 (現在色素沈着型化粧品皮膚炎と称する) が問題になり、化粧品とくに香料ならびにタール色素が原因であることが明らかになった (24, 25, 50, 98, 99)。タール色素 83 種のうち、29 種がアレルゲンとしてその当時検討されている (98)。とくに、R219 (Brilliant lake red R), Y204 (Quinollin yellow SS) は感受性が強く、現在これらは、皮膚の leave-on product には含まれていない (50)。R225 による ACD は、それ自体にはあまり感作能はなく、不純物として含まれる感受性の強い 1-phenylazo-2-naphthol (PAN) が原因とされ (100)、中山の化粧品シリーズ 26 型に含まれる (表 1)。現在 PAN は外国製品などにまだ含まれていて、その陽性例は減少傾向にあるが存在する (6, 19)。また、口紅などに頻用される R202 (Lithol Rubin BCA) による ACD は、それ自体によるものと、その不純物によるものの両方があることが報告されている (99, 101, 102)。

爪化粧品の樹脂類

欧米では tosylamide formaldehyde resin がマニキュアの ACD の原因として最も頻度が高いとされている (7, 103)。付け爪、人工爪の主なアレルゲンはアクリルである (104)。本邦では、つけ爪の接着剤に用いられている cyanoacrylate と、2 剤混合型の人工爪材料の ethyl methacrylate による ACD の報告がある (105, 106)。人工爪は、その他、紫外線硬化型のアクリル樹脂からなるものがある。人工爪の ACD のスクリーニングとして、Chemotechnique Diagnostics 社の 13 種類のアクリルの人工爪シリーズがある。最近、人工爪を楽しむ若年層が増えている。人工爪の材料は米国からの輸入のものは化粧品として扱われており、成分の記載がされていたが、ネイルサロンで使用されていた日本製のアクリル樹脂の材料には成分表示が無かったのを筆者は経験した。今後、人工爪によるアレルギー性接触皮膚炎が増えていくことが懸念される。

今後注意すべきアレルゲン

美白剤として kojic acid, arbutin, glabridin, hydroquinone は、最近使用が増えており、前 3 者はパッチテストの至適濃度の検討がされている (14)。そのうち arbutin と hydroquinone は PPD と構造が似ており、交差反応を起こす (14, 22, 107)。染毛剤にアレルギーのあるものはこれらの美白剤の使用は注意を要する。

化粧品シリーズ 26 型には、ニッケルが含まれているが、近年のピアスの普及により金属アレルギーとくにニッケル陽性者が増加し (4)、金属性の化粧品容器によ

る化粧品への混入などでニッケルその他の金属アレルギーによるACDを起こすことがあり、このような症例の増加が危惧される(108,109)。さらに、2001年に使用できる化粧品成分が拡大し、自然化粧品と称して数多くの効能不明の植物抽出物が使用された化粧品が市場にでまわって、ICD および ACD の原因となっている(108,109)。

おわりに

化粧品の成分は、ときに我が国でのみとくに頻用される特有の成分などもあり、患者に適切な検査、指導を行うためには、その国独自の症例の蓄積が必要になる。標準アレルギーも含めパッチテスト試料は、輸入代理店を通じて輸入することも可能である。標準アレルギーは、日本接触皮膚炎学会のパッチテスト結果の蓄積によって決められた独自のものである。しかし、その中で最も陽性率の高いPPDは、毒劇物とみなされ輸入代理店が扱えないので、皮膚科医自身が研究用に輸入するか、試薬を購入して調整するしかない状況にある。これは、パッチテスト試料が本邦では薬剤とみなされ、薬事法に規制されるため開発に莫大な費用がかかり、利益がみこめないため、製薬会社が開発にのりださないためである(5)。標準アレルギーはもとより、本邦独自の選択で作成された化粧品シリーズなどが手軽に入手でき、パッチテストでアレルギーを確定する症例が多くなれば、患者の利益は大きい。本邦のパッチテスト事情がさらに改善されることを願って本稿を終わらせていただく。

謝 辞

貴重なご助言をいただいた中山皮膚科クリニックの中山秀夫博士と多くの貴重な資料をご提供いただいたアクセーナ株式会社の柳沢みどり氏に深謝いたします。

文 献

- (1) 湯浅正治, 宇山侑男. 化粧品成分ガイド 第4版. 東京: フレグランスジャーナル社, 2008.
- (2) 松永佳世子. パッチテストの実際. 総合臨床 2003;52:533-538.
- (3) 生野麻美子. プリックテストの実際. 総合臨床 2003;52:527-532.
- (4) 足立厚子. 本邦標準アレルギー系列の解説. 皮膚病診療 2006;28(増):61-68.
- (5) 中山秀夫. 美容師の職業性接触皮膚炎対策. 皮膚病診療 2006;28(増):157-162.
- (6) 島井信子, 海老原全, 中山秀夫. 化粧品のアレルギー. アレルギーの臨床 2000;20:1022-1028.
- (7) White IR, de Groot AC. Cosmetics and skin care products. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P eds. Contact Dermatitis 4th ed. Springer, 2006:493-506.
- (8) 伊藤正俊. 化粧品にかぶれる場合の対応. 皮膚病診療 2006;28(増):148-156.
- (9) 岩瀬七重, 関東裕美, 岩渕千雅子, 橋本由紀, 大橋則夫, 伊藤正俊. 化粧品皮膚炎を疑った症例のパッチテスト成績, 最近3年間のまとめ. Aesthetic Dermatology. 2006;16:231.
- (10) 佐野晶代, 矢上晶子, 中川真実子, 井上智子, 安部正通, 稲葉弥寿子, 中澤有理, 山北高志, 鈴木加余子, 松永佳世子. 2006年に当科で化粧品による接触皮膚炎を疑いパッチテストを行った症例のまとめ. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2007;1(Suppl. 1):175.
- (11) Nagareda T, Sugai T, Shoji A, Katoh J, Kuwano A, Teramae K, Nakanishi T. Incidence of positive reactions to cosmetic products and their ingredients in patch tests and a representative case of cosmetic dermatitis in 1993. Environ Dermatol. 1996;3:16-24.
- (12) Suzuki K, Washimi Y, Matsunaga K, Ohtani T, Shimizu Y, Fujisawa Y, Inasaka H, Tsuruta K, Ueda H. Patch test results of cosmetic products and allergens for a 3-year period (from April 1992 to March 1994). Environ Dermatol. 1997;4:202-211.
- (13) Sugai T. Cosmetic skin diseases in 1994. Environ Dermatol. 1996;3:1-7.
- (14) Hizawa T, Research Group of Japanese Society for Contact Dermatitis (JSCD). Group Study of the optimum patch testing concentrations of skin whitening agents and the results of patch testing with standard allergens of the Japanese Society for Contact Dermatitis in 2003. J Environ Dermatol. 2005;12:137-142.
- (15) Sugiura M, Research Group of Japanese Society for Contact Dermatitis (JSCD). Group study with standard allergen series of the Japanese Society for Contact Dermatitis and gold sodium thiosulfate by patch testing in 1999. Environ Dermatol. 9;105-115:2002.
- (16) Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, Brandão FM, Bruze M, Frosch PJ, Goossens A, Lahti A, Mahler V, Mailbach HI, Menné T, Wilkinson JD on behalf of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). Monitoring the European standard series in 10 centres 1996-2000. Contact Dermatitis. 2005;53:146-149.
- (17) 中山秀夫. 香料アレルギーによる接触皮膚炎. 医療ジャーナル 2003;39:2887-2894.
- (18) Johansen JD, Lepoittevin J-P, Basketter D, McFadden J, Søstved H. Allergens of special interests. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P eds. Contact Dermatitis 4th ed. Springer, 2006:507-536.
- (19) 杉浦真理子, 杉浦啓二. 化粧品による接触皮膚炎. 日皮会誌 2007;117:2360-2361.
- (20) Katoh J, Sugai T, Syoji A, Nagareda T, Kuwano A. Multiple sensitization from fragrance materials during the last one and a half year period at the Osaka Kaisei Hospital. Environ Dermatol. 1995;2:178-184.
- (21) 須貝哲郎. 接触皮膚炎の分類と接触アレルギーのパッチテスト陽性頻度変遷. 皮膚病診療 2003;25:849-853.
- (22) 西岡和恵. スタンダード系列以外の注意すべき化学

- 物質, 新たなアレルゲン. 皮膚病診療 2006;28(増): 89-94.
- (23) 杉浦真理子, 早川律子. アロマセラピーと香料アレルギー. *Derma*. 2001;46:29-32.
- (24) 中山秀夫. 香料品化学叢書 No. 1 香料品アレルギーとパッチテスト. 東京: フレグランスジャーナル社, 1983.
- (25) Nakayama H. Pigmented contact dermatitis and chemical depigmentation. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P eds. *Contact Dermatitis 4th ed.* Springer, 2006:319-334.
- (26) Walter L, Nakayama H, Fischer T, Elsner P, Frosch P, Burrows D, Jordan W, Shaw S, Wilkinson J, Marks J Jr, Sugawara M, Nethercott M, Nethercott J. A study of new fragrance mixtures. *Am J Contact Dermatitis*. 1998;9: 202-206.
- (27) 山本あい, 森田明理, 辻 卓夫, 鈴木加余子, 松永佳世子. 香料による接触蕁麻疹の1例. *日皮会誌* 2002;112:1014.
- (28) 山本あい, 森田明理. 接触蕁麻疹. *Visual Dermatology*. 2005;4:704-705.
- (29) Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labeled according to current European regulation. *Contact Dermatitis*. 2007; 57:1-10.
- (30) 横関博雄. 染毛剤, 化粧品. *アレルギー・免疫* 1999;6: 1146-1149.
- (31) 西岡和恵. 理・美容師の皮膚障害. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2007;1:181-188.
- (32) Kato Y, Hayakawa R, Suzuki M. Occupational contact dermatitis in beauticians. *Environ Dermatol*. 1997;4:25-29.
- (33) 河合敬一, 河合享三, 安野洋一, 芝崎克美. 染毛剤によるアナフィラキシーショック. *臨床皮膚科* 1990; 44:803-807.
- (34) 長野拓三, 金尾啓右. Hair dye shock の1例 (RAST陽性例について). *皮膚病診療* 1991;13:57-60.
- (35) Nishioka K, Takahata H, Yasuno H. Two cases of contact urticaria syndrome due to oxidative hair dyes. *Environ Dermatol*. 2001;8:88-93.
- (36) 辻野佳雄, 森田栄伸, 大藤 聡. 染毛剤による接触蕁麻疹症候群の1例. *皮膚臨床* 2006;48:641-644.
- (37) Belton AL, Chira T. Fatal anaphylactic reaction to hair dye. *Am J Forensic Med Pathol*. 1997;18:290-292.
- (38) パッチテスト研究班. ヘアダイ皮膚炎におけるピロガロールのパッチテスト至適濃度の検討. *皮膚* 1989;31(増7):61-65.
- (39) 木村 裕, 角田孝彦. 染毛剤ヘナによる接触皮膚炎の1例. *皮膚臨床* 2001;43:216-217.
- (40) 角田孝彦, 木村 裕. 染毛剤ヘナ中のパラミノフェノールによる接触蕁麻疹症候群の1例. *アレルギーの臨床* 2003;23:81-85.
- (41) 大地 麗, 田辺恵美子. 染毛剤「ヘナ」中のPPDによる接触皮膚炎. *皮膚病診療* 2000;22:1153-1156.
- (42) 長井泰樹, 江畑俊哉, 上出良一, 新村真人. ヘアブリーチ剤に含有される過硫酸アンモニウムによる接触蕁麻疹症候群の1例. *日皮アレルギー* 2004;12:1-4.
- (43) Ikehata K, Sugai T. A case of pigmented cosmetic dermatitis associated with chronic stomatitis with lichenoid tissue reactions. *Environ Dermatol*. 1997;4:291-296.
- (44) Tsunoda T, Okuno K. Contact Dermatitis easy to be overlooked. *J Environ Dermatol*. 2006;13:7-14.
- (45) 高橋さなみ, 近藤 恵, 相原道子, 北村和子, 長谷哲男, 池澤善郎. 化粧品や外用剤に含有されるメチルパラベンによる接触皮膚炎と診断した1例. *Environ Dermatol*. 1999;6(増1):60.
- (46) Oiso N, Fukai K, Ishii M. Allergic contact dermatitis caused by parabens in a compress. *Contact Dermatitis*. 2004;50:317.
- (47) 小島益子. メチルパラベンによる接触蕁麻疹の1例. *皮膚* 1992;34:578-582.
- (48) Mochida K, Hamada T, Kuwano A, Sugai T. Systemic type contact dermatitis due to parabens. *Environ Dermatol*. 1995;2(Suppl.1):82.
- (49) 渡辺加代子, 須貝哲郎, 奥野富起子. 殺菌防腐剤 Kathon CG によるアレルギー性接触皮膚炎. *皮膚* 1987;29:429-434.
- (50) アレルゲンデータベース検討委員会編. 日本接触皮膚炎学会 アレルゲン解説書. 1994.
- (51) 日本接触皮膚炎学会研究班. Benzalkonium chloride と Kathon® CG のパッチテスト至適濃度の検討. *皮膚* 1990;32(増9):22-29.
- (52) 岡田修子, 舩 貴志, 角田孝彦, 奥山隆平, 相場節也. フィブラスト®スプレー (bFGF製剤) による接触皮膚炎の1例. *西日皮膚* 2006;68:248-249.
- (53) Henta T, Kawada A, Tajima S, Ishibashi A. Contact dermatitis from benzalkonium chloride. *Environ Dermatol*. 1998;5:118-120.
- (54) 林 忍. 点眼薬に含まれた塩化ベンザルコニウムによる接触皮膚炎の1例. *西日皮膚* 2003;65:295.
- (55) 木下香里, 須貝哲郎, 田水智子, 永尾 淳, 吉田慶子. 塩化ベンザルコニウムによる接触皮膚炎を伴った接触蕁麻疹症候群. *皮膚の科学* 2003;2:278-281.
- (56) 今沢 隆, 小室裕造, 井上雅博, 梁井 皎. グルコン酸クロルヘキシジン使用後にアナフィラキシーショックを起こした1症例. *日形会誌* 2003;23:582-588.
- (57) 斉藤文雄. 殺菌消毒剤 (Irgasan DP300) による接触皮膚炎. *皮膚病診療* 1982;4:625-628.
- (58) Tokuda S, Yasumoto S, Mori O, Hashimoto T. A case of contact dermatitis syndrome due to hair tonic containing hinokitiol. *Environ Dermatol*. 2003;10:161-166.
- (59) 大井三重子, 中村理恵, 種瀬朋美. 市販外用薬 (アクネス®) による接触皮膚炎の2例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2007;1(Suppl. 1):177.
- (60) 岸田寛子, 楠 育子, 猿渡朋久, 木嶋晶子, 西野洋, 片岡葉子. 酢酸トコフェロール, セタノールが接触アレルゲンであったOTC止痒剤による多型紅斑様皮疹の一例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2007;1(Suppl. 1):181.
- (61) 角田孝彦, 水芦政人, 木村 裕. モーラステープによる光接触皮膚炎の1例. *福島医学会雑誌* 2001;51: 242-243.
- (62) 加賀谷早織, 角田孝彦. 抗真菌剤基剤中の亜硫酸ナトリウムによる接触皮膚炎の1例. *西日皮膚* 2007;69:

- 123-125.
- (63) 岡田康子, 野田浩子, 松永佳世子, 濱松 徹, 河島利華. 化粧品による接触皮膚炎 (1991年度). 皮膚 1993;35(増16):75-80.
- (64) 島田遼子, 角田孝彦. 医療と接触皮膚炎—かぶれやすい医薬品・医療用品の知識と対処—. MB Derma. 2008;139:43-48.
- (65) 若松高太郎, 佐藤克彦, 伊部昌樹, 橋本喜夫, 飯塚一, 大石泰史. プロピレングリコールによる接触皮膚炎の1例. 日皮会誌 2004;114:1813-1814.
- (66) 木村郁志, 豊田雅彦, 林万里子, 北川太郎, 諸橋正昭. プロピレングリコールによる接触皮膚炎. 皮膚臨床 2001;43:971-975.
- (67) Hosono K. Results of patch test with glycols. Environ Dermatol. 1999;6: 133-141.
- (68) Ikezawa Y, Aihara M, Kondo M, Takahashi S, Takahashi K, Ikezawa Z. Two cases of contact dermatitis due to 1,3-butylene glycol. J Environ Dermatol. 2004;11:59-64.
- (69) Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Hashimoto R, Shamoto M. Results of patch testing with 1,3-butylene glycol from 1994 to 1999. Environ Dermatol. 2001;8:1-5.
- (70) 早川律子. 化粧品基剤と皮膚. 皮膚病診療 1999;21(増):40-43.
- (71) 松浦恭子, 岩田 充, 大塚藤男. ポリエチレングリコール 400 による接触皮膚炎の1例. 皮膚臨床 1998;40:1277-1279.
- (72) 永岡徹也, 野村佳弘. ポリエチレングリコール (PEG) 6000 による接触蕁麻疹の1例. 日皮会誌 2003;113:1277.
- (73) 信原聡美, 白銀康裕, 中村元信, 有馬八重野, 宮地良樹. 外用剤の基剤による接触皮膚炎の1例. 皮膚科紀要 1998;93:437-439.
- (74) Ogino C, Watanabe K. A case of contact dermatitis due to the main ingredient and vehicle of various external preparations. Environ Dermatol. 2003;10:156-160.
- (75) 杉浦真理子, 早川律子, 杉浦啓二. セタノール, ステアリールアルコール, セバシン酸ジエチルによるアレルギー性接触皮膚炎. アレルギー 2006;55:455.
- (76) 阿部典子, 関東裕美, 伊藤正俊. セタノールによる接触皮膚炎. 皮膚病診療 2000;22:333-336.
- (77) Nishioka K, Murata M, Ishikawa T. Three cases of lipstick cheilitis. Environ Dermatol. 1995;2:119-124.
- (78) 小塚雄民. 接触アレルギー. 総合臨牀 2003;52:511-520.
- (79) Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Hashimoto R, Shamoto M. Three cases of lip dermatitis due to diisostearyl malate. Environ Dermatol. 2001;8:6-10.
- (80) 菅谷直樹, 原田登由, 鈴木加余子, 松永佳世子. 口紅中の(ヘキシルデカン酸/セバシン酸)ジグリセリルオリゴエステルによるアレルギー性接触口唇炎の1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2007;1:43-46.
- (81) Adachi A, Yamada Y. Allergic contact cheilitis due to isopalmityl diglyceryl sebacate and pentaerythritol rosinate in the lipsticks. Environ Dermatol. 2003;10:70-74.
- (82) 中森三千代, 小澤 明. リップクリーム中に含まれていたキャンデリラロウによる接触皮膚炎. 皮膚病診療 2000;22:1145-1148.
- (83) Akimoto R, Kanto H, Taba M, Saito M, Abe N, Morita C, Washizaki K, Ito M. Results of patch testing with 25 surfactants. Environ Dermatol. 2000;7:202-210.
- (84) Hashimoto R, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura M. Cocamidopropyl betaine (CAPB) as a cause of shampoo dermatitis. Environ Dermatol. 2000;7:84-90.
- (85) Yasunaga C, Sugai T, Nagao J, Tamizu S. Shampoo dermatitis due to cocamidopropyl betaine and lauryl dimethyl aminoacetic acid betaine. Environ Dermatol. 2000;7:16-20.
- (86) 秋山頼子, 舟木幹雄, 都 深, 小池俊一, 山田義貴, 地土井襄壘, 出来尾哲. 練歯磨によるアレルギー性接触皮膚炎の1例. 日皮アレルギー 1996;4:1-4.
- (87) 井上明子, 庄司昭伸. N-ラウロイル-N-メチル-β-アラニン Na によるアレルギー性接触皮膚炎の1例. 日皮アレルギー 2000;8:62-65.
- (88) Washizaki K, Kanto H, Yazaki S, Ito M. A case of allergic contact dermatitis to polyglyceryl laurate. Contact Dermatitis. 2008;58:187-188.
- (89) 錦織千佳子. サンスクリーン剤による皮膚のトラブル. MB Derma. 2006;119:25-31.
- (90) 錦織千佳子. 光の関係した接触皮膚炎. 皮膚病診療 2006;28(増):75-82.
- (91) Abe N, Kantoh H, Saito M, Wakita M, Morita C, Shimizu A, Itoh M. Contact dermatitis due to sunscreen products from 1991 through 1996. Environ Dermatol. 1999;6:142-147.
- (92) Kurumaji Y. A case of photoallergic contact dermatitis due to oxybenzone. Environ Dermatol. 1995;2:212-216.
- (93) 中森美千代, 大城戸宗男, 松尾隼朗. オキシベンゾンによる光アレルギー性接触皮膚炎. 皮膚病診療 1995;20:243-246.
- (94) 原田和俊, 山田信夫, 塚本克彦, 大竹直人, 島田眞路. 紫外線吸収剤 2-Ethylhexyl 4-Methoxycinnamate による接触皮膚炎の1例. 皮膚臨床 1998;40:530-531.
- (95) Itoh M, Kinoshita M, Kurikawa S, Miyazaki M, Tsuyuki S. A case of photocontact dermatitis due to Parsol MCX. Environ Dermatol. 1997;4:146-150.
- (96) Asai M, Kawada A, Aragane Y, Yudate T, Isogai R, Tezuka T. Contact dermatitis due to octyl methoxycinnamate and butyl methoxydibenzoylmethane with photoaggravation. Environ Dermatol. 2001;8:28-30.
- (97) Kato Y, Hayakawa R, Suzuki M, Ogino Y, Fujimoto Y, Hanamura A, Sato A, Hirose O. A case with contact and photocontact dermatitis due to Parsol A. Environ Dermatol. 1994;1:70-75.
- (98) Higashi N. Patch test results of 29 legal tar dyes—group study of 11 institutes—. Environ Dermatol. 1997;4:151-154.
- (99) 日本接触皮膚炎学会研究班. 赤色 202 号とその不純物のパッチテスト結果及び黒皮症患者の推移. 皮膚 1993;35(増16):37-44.
- (100) 松永佳世子, 荻野泰子, 鈴木真理, 有巢加余子, 早川律子, 吉村孝一, 岡田稷伸, 葛川美智也. 理・美容師における赤色 225 号のパッチテスト陽性反応. 皮膚 1990;32(増9):244-251.

- (101) 生野麻美子, 鹿庭正昭. 日本化粧品工業連合会色素専門委員会. タール系色素赤色 202 号によるアレルギー性接触口唇炎. アレルギーの臨床 1994;14:501-506.
- (102) 藤本佳子, 早川律子, 鈴木真理, 荻野泰子, 加藤佳美, 鹿庭正昭, 伊佐間和郎, 田中隆義. 赤色 202 号 (Lithol Rubine BCA) によるアレルギー性接触皮膚炎. 皮膚 1993;35(増 16):163-170.
- (103) Yokota M, Thon H-Y, Hoffman CA, Mailbach HI. Allergic contact dermatitis caused by tosylamide formaldehyde resin in nail varnish: an old allergen that has not disappeared. Contact Dermatitis. 2007;57:277.
- (104) Constandt L, Hecke EV, Naeyaert J-M, Goossens A. Screening for contact allergy to artificial nails. Contact Dermatitis. 2005;52;73-77.
- (105) Higashi N, Kume A, Taniguchi T, Miyamoto T, Ogihara S, Higami K. Two cases of allergic contact dermatitis from nail cosmetics. Environ Dermatol. 2000;7:79-83.
- (106) 皆本景子, 原田幸一, 大森昭子, 魏 長年, 上田厚. 人工爪によるアレルギー性接触皮膚炎の 1 例. 日本職業・環境アレルギー学会雑誌 2007;15:17.
- (107) 関東裕美, 岩瀬七重, 岩佐明子, 伊藤正俊, 高野恭子. 接触皮膚炎—美白剤による症例—. 皮膚病診療 2005;27:885-888.
- (108) 中山秀夫. 化粧品の安全性に関する基礎知識と, 今後について. 日本化粧品技術者会誌 2005;39:264-273.
- (109) 中山秀夫. 最近の化粧品障害とその防止法. Cosmetic Stage. 2007;1:15-22.

特集

第78回日本衛生学会

メインシンポジウム1『職域および生活環境中の感作性物質を全ての人々に知ってもらおう』

家庭用品に使用される化学物質による健康被害と安全対策

鹿 庭 正 昭

国立医薬品食品衛生研究所・療品部第二室

Preventive Measures against Health Damage due to Chemicals in Household Products

Masa-aki KANIWA

Section of Household Products, Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences

Abstract Chemicals in household products have been paid much attention as the main cause of health damage in consumers, such as allergic contact dermatitis. Preventive measures against health damage due to chemicals in fabrics, plastics and rubber products for household use, are reviewed, focusing on 1) the incidence of health damage due to household products, 2) causative product-chemical investigation, and 3) case studies on skin damage.

Key words: household products (家庭用品), health damage (健康被害), preventive measures (安全対策), causative product-chemical investigation (原因製品-化学物質の解明)

1. 家庭用品による健康被害の原因解明： アレルギー性接触皮膚炎 (ACD)

1.1 健康被害の原因解明の手順

家庭用品では、衣類、手袋、靴、アクセサリー、時計バンド等の身の回り品、椅子・ソファー、カーペット・畳、寝具等では、使用時に直接皮膚に接触する可能性が高い。したがって、それらの家庭用品による健康被害としては、皮膚障害が発生しやすい。家庭用品中の化学物質と頻繁に接触することによって、皮膚の表皮(角質層)のバリア性が破壊され、皮膚障害を生じてしまう可能性も高いといえる。すなわち、化学熱傷(化学やけど)等の刺激性皮膚炎だけでなく、遅延型(IV型)アレルギーであるACD等の皮膚アレルギーが発生する可能性がある。その場合に、原因化学物質(接触アレルゲン)をはっきり

させ、的確な治療や予防策をとっていかないと、皮膚炎の再発を繰り返していくうちに、多種類の接触アレルゲンに反応するようになってしまう可能性がある(表1)。

家庭用品では、使用される化学物質(加工剤)が製品の用途や材質によって変更されている場合が多い上に、加工剤等の成分についてほとんど製品表示されていない。したがって、家庭用品によるACDの原因製品と原因化学物質の関連性を明らかにしていくためには、家庭用品中の加工剤の使用実態を踏まえながら、家庭用品によるACD事例の原因化学物質の解明を進めていく必要がある(表2)。

1.2 情報収集

ACDの原因解明の第一ステップとして、患者、メーカー、文献等から、できるだけ多くの事前情報を入手することが非常に重要である。この事前情報をもとに、引き続いて行う原因解明のための取り組みをより効率的で、的確なものにすることができる。

まず、患者の問診を通じて、①症状：種類・強さ、②発症部位、③原因製品：商品名、製造・販売・輸入メーカー名、④製品表示(材質、配合成分、使用上の注意等)をはっきりさせる。とともに、原因製品を患者から提供

受付2008年6月25日, 受理2008年10月1日

Reprint requests to: Masa-aki KANIWA

Section of Household Products, Division of Medical Devices,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya,
Tokyo 158-8501, Japan

TEL: +81(3)3700-9243, FAX: +81(3)3707-6950

E-mail: kaniwa@nihs.go.jp

表 1 家庭用品による健康被害事例

原因製品	原因化学物質	曝露経路	備考 (症状)
[中毒事故 (急性毒性)]			
塩素系洗剤	塩素, 塩酸	経口	誤飲
金属製アクセサリ	鉛	経口	誤飲 *
[刺激性接触皮膚炎]			
洗剤/衣類	界面活性剤	皮膚	
衣類	クリーニング溶剤	皮膚	化学熱傷
[アレルギー性接触皮膚炎]			
金属製品	ニッケル/金	皮膚	
衣類	染料/ホルムアルデヒド	皮膚	
ゴム製品	老化防止剤/加硫促進剤/接着剤	皮膚	
プラスチック製品	着色剤/紫外線吸収剤/抗菌剤	皮膚	
[中毒事故 (急性吸入毒性)]			
塩素系洗剤	塩素, 塩化水素	呼吸器	
防水スプレー	溶剤/噴射剤	呼吸器	神経系障害
	撥水剤	呼吸器	肺障害

* 2006 年, 米国において男児が誤飲により鉛中毒症状を呈し, 致死した事例が発生した。

表 2 アレルギー性接触皮膚炎の原因解明のためのシステム

患者	症状, 発症部位などの説明 原因製品の情報 (商品名, メーカー名, 表示内容) 原因製品の確保
製造・加工・輸入・販売メーカー	製品, 加工法, 加工剤に関する情報 製造フローシート (製造工程で用いられた加工法, 加工剤について) 安全性データシート (加工剤の物理・化学的性質, 毒性データ)
皮膚科医	患者の間診 (症状, 発症部位, 原因製品の確認) パッチテスト (患者のアレルギー状態を知る) 原因製品, 原因化学物質の特定 (既知アレルゲンのみ)
毒性学者	感作動物を用いたアレルゲン検索 原因製品中の既知アレルゲン, 未知アレルゲンの確認
分析化学者	原因製品の抽出, 分離, 定性・定量分析 原因製品に含まれる化学物質の確認 (加工剤, 不純物, 分解生成物, 反応生成物など)

してもらい確保することも重要である。

と同時に, 原因製品についてメーカーへ問い合わせし, 原因製品, 原因製品に使用されている化学物質 (加工剤) についての情報を収集する。すなわち, ①商品パンフレット, 技術資料, ②化学物質等安全データシート (MSDS): 配合成分の毒性情報, より詳細な毒性データ資料等, ③製造フローシート: 製造工程, 加工手順, 配合成分表等の提供を受ける。

また, 化学物質による健康被害について原因解明を進めるうえで, 過去の事例報告の調査は必須であり, 貴重な情報源である。インターネット上のオンラインデータベース, ホームページ, 出版物等を用いて文献検索を行い, 同種の原因製品による過去の皮膚障害事例の発生状況, 原因製品と原因化学物質の関連性等について情報取

集を行う。

なお, 化学物質の安全性全般については, 国立医薬品食品衛生研究所のホームページが多方面とリンクする等, 情報量が多い。皮膚障害に関しては, 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会のホームページ, 刊行物が詳しい。また, 製品評価技術基盤機構のホームページは繊維製品による皮膚障害について詳しい。

1.3 バイオアッセイ 既知アレルゲンの検索

患者でのパッチテストによって, ACD の発生を確認できるとともに, 患者のアレルギー状態 (どのような接触アレルゲンに感作され, その感作レベルがどのくらいか) を知ることができる。すなわち, ゴム・プラスチック製品, 繊維製品, 金属製品, 化粧品等による ACD の原因化学物質 (接触アレルゲン) の検索のために有用である。

患者でのパッチテスト用サンプルとして, 市販のアレルゲンシリーズ等の既知アレルゲンが一般的に用いられる。とともに, 原因製品, 原因製品に含まれていた染料, ゴム添加剤の老化防止剤・加硫促進剤, 抗菌剤等の加工剤についても検討される。

通常, サンプルをそのまま (as is), あるいは白色ワセリン等に混和したもの, 水溶液にしたものを患者の背中に 48 時間クローズドパッチし, パッチ後 48, 72 時間での皮膚反応を国際接触皮膚炎学会 (ICDRG) 基準に従って観察する。

未知アレルゲンの検索

ACD において, 既知アレルゲンだけでなく, 新しく開発・使用されるようになった加工剤, 加工剤中の不純物, 熱や酸化による分解生成物, 加工剤間での反応生成物等の未知物質がアレルゲンとなる可能性もある。未知アレルゲンの確認のためには, 原因製品の抽出物中に, どのような接触アレルゲンが存在しているかを明らかにする

必要がある。すなわち, Guinea Pig Maximization Test (GPMT) 法, Local Lymph Node Assay (LLNA) 法等により, 未知アレルゲンの皮膚感作性の強度を確認するとともに, 原因製品の抽出物で感作させたモルモット等を用いることによって, 抽出物中の既知アレルゲンだけでなく, 未知アレルゲンについても検索することができる。

1.4 ケミカルアッセイ (化学分析)

抽出

ACD の原因解明において, 化学分析の第一段階である抽出を行う場合に重要なことは, 原因製品中の原因化学物質を熱, 酸化等によって変化させることなく, 抽出することである。そのために, 通常, 熱をかけない抽出法 (室温下振とう抽出法, 超音波抽出法等) が用いられる。最新の方法として, 超臨界流体抽出 (SFE) も用いられるようになってきている。なお, 繊維製品の場合は, 例外的に, 抽出効率を上げるために加熱還流法を用いるのが通常である。

分離

原因製品には種々の加工剤が併用されており, 抽出物は多成分混合物となる。そのため, 分析対象を効率良く定性・定量分析するために, 抽出物を分画・分取して, 共存物質の妨害をできるだけ少なくする。そうした前処理 (クリーンアップ) 法として, カラムクロマトグラフィー, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 固相抽出法, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC), 超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) 等が用いられる。

定性・定量

抽出物 (分画) 中の原因化学物質の定性・定量法として, 熱に不安定な場合には TLC, HPLC (紫外線吸収検出器, フォトダイオードアレイ検出器, 電気化学検出器等), SFC 等, 一方熱に比較的安定な場合にはガスクロマトグラフィー (GC) (水素炎イオン化検出器, 電気捕獲型検出器, 炎光検出器等) 等が用いられる。定性確認法として, 紫外線分光光度法 (UV), 赤外線分光光度法 (IR), 核磁気共鳴スペクトロメトリー (NMR) 等とともに, GC-マススペクトロメトリー (GC-MS), LC-MS もよく用いられている。

1.5 原因製品—化学物質の関連性の確認

上記のように, 文献検索, 患者の問診, メーカーへの問い合わせ等による情報収集, 患者でのパッチテスト, 感作モルモット等での皮膚テスト, 原因製品の化学分析等, 異なる専門分野間での取り組みを通じて得られた結果を総合して, ACD における原因製品, 原因化学物質を確認し, 原因製品—化学物質の関連性を明らかにする。

2. 家庭用品による健康被害: 皮膚障害

2.1 皮膚障害の種類

皮膚障害を分類すると, 刺激性皮膚炎とアレルギー性

皮膚炎に大別される。

刺激性皮膚炎は, こすれ, 圧迫等の物理的刺激, 酸やアルカリ等による化学的刺激によって生じる直接的な皮膚への障害である。一方, アレルギー性皮膚炎は, 体内に取り込まれた化学物質が免疫系によってアレルゲンとして認識されて引き起こされるもので, 主に遅延型 (IV 型), 即時型 (I 型) の 2 種のタイプが引き起こされる。

遅延型アレルギーでは, 抗原抗体反応においてリンパ液中の T リンパ球がアレルギー成立 (いわゆる感作) の中心的な役割を果たし, 抗原との接触後数日から 1 週間にかけて, かゆみを伴った紅斑, 丘疹, 水疱等の皮膚症状が現われる。代表例が ACD である。

2.2 刺激性皮膚炎

刺激性皮膚炎は, アレルギー性皮膚炎よりも日常生活の中で発生する頻度は高い。「家庭用品に係る健康被害病院モニター報告制度」(皮膚科) では, 洗剤による手荒れ, いわゆる主婦湿疹が例年上位に入っている。また, 家庭用洗剤においても, 配合成分の塩酸や水酸化ナトリウム等による刺激性皮膚炎が発生しやすい。洗剤, 酸・アルカリ, 溶剤いずれにおいても皮膚に付着したら, そのままにしないで, できるだけ早く水でよく洗い流すことが必要である。特に, 高濃度のアルカリは酸のような痛みもなく, 皮膚の腐食を引き起こしてしまう危険性があるので, 要注意である。

また, ドライクリーニング後の衣類をすぐに着て出かけ, 衣類が直接接触していた首や手首等に化学熱傷 (やけど) を生じるという事故が相変わらず報告されている。最近ドライクリーニング用溶剤としてデカン (炭素数 10) が主成分である石油系溶剤が主に使用されている。石油系溶剤は揮発しにくく, ガス抜きしにくいいため, 冬物のコート等厚手の繊維製品や皮革製品 (天然, 合成とも) では特に要注意である。したがって, ドライクリーニング後の衣類は, 袋から出して溶剤を十分にとばしてから着るようにしたほうがよい。

皮膚は刺激を繰り返し受けることで, 皮脂や水分が失われて, かさかさし, 傷つきやすくなる。さらに, かゆみが強いと引っ掻くことで皮膚の表皮はさらに傷つけられ, 皮膚のバリア機能が破壊されてしまう。その結果, 接触アレルゲンが体内に容易に入り込み, アレルギー等を引き起こしやすくなる。したがって, 刺激性皮膚炎だからと軽く考えず, 皮膚症状にあわせて専門医による適切な手当を受け, ワセリン等によるスキンケアをきちんと行い, 表皮 (角質層) のバリア機能を正常に保つように心がけることが, 皮膚障害を予防するための第一歩である。

2.3 遅延型 (IV 型) アレルギー: ACD

原因化学物質: 金属

ニッケルは世界的に最もパッチテスト陽性頻度が高い金属アレルゲンである。厚生労働省による「家庭用品に

係る健康被害病院モニター報告制度」(皮膚科)の報告でも、例年、ニッケルを含む装身具によるACDが上位に入っている。ステンレス製の時計バンドや眼鏡フレーム、金メッキの装身具、ピアス等が原因製品である。歯科金属のニッケル・クロム合金、食品中の金属成分が原因となった例も報告されている。

なお、患者用代替品として、チタン合金製の時計バンド、金製の装身具やピアスが出回っている。ただし、金は感作されにくいものの、アレルギーが成立すると、症状は極めて強い。最近、金アレルギーが増えてきており、金製品だからと安心できない。少しでも異常を感じたら、皮膚科医できちんとした手当を受けることが大切である。

原因化学物質：ホルムアルデヒド

ホルムアルデヒド (HCHO) は、繊維製品における代表的な接触アレルギーである。HCHOは、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律(家庭用品規制法)」(1975年)による第一号の規制物質で、大人用下着類では75ppm以下、乳幼児用品では不検出と規定されている。現在では、30年余にわたる家庭用品規制法による規制の結果、国産品にはほとんど違反例は見当たらず、輸入品や外国からの土産品等による違反品が時折見受けられる程度になっている。

ところが、繊維製品における新機能加工の一つとして登場してきた形態安定加工品(中衣、外衣)において、遊離HCHO量が75ppmを越えるものが確認されている。特に、ワイシャツやブラウス等は商品分類上中衣であるため、家庭用品規制法の規制対象外となっているが、袖や衿部分は皮膚と直接接触しているし、最近ではワイシャツを素肌に直接着る人も多くなってきたことから、メーカーにおいては遊離HCHO量を低減化させるために努力するとともに、消費者においても買って来たものをそのまま着ることは避け、一度洗濯して、加工時に

使用した油剤や酸性物質、遊離HCHO等を除いてから着るようにする等の自衛策を取るようにすることが必要である(表3)。

原因化学物質：染料・着色剤

繊維製品における染料と同様に、プラスチック製品においては着色剤として、酸化チタン(白)、酸化鉄(ベンガラ、赤)、カーボンブラック(黒)等の無機系顔料だけでなく、有機系の染料や顔料が使用されている。

染料は、衣類等の繊維製品における代表的な接触アレルギーとして知られている。たとえば、綿ネル寝間着に使用された捺染染料のナフトールAS、ナフトールAS-Dによる事例、綿セーターに使用された黄色染料を塩素系漂白剤で脱色した際に生成した塩素化ホスゲン化合物による事例、最近ではブラウスによる事例(アゾ系分散染料のディスパースブルー106、ディスパースブルー124に陽性反応を示した)等が報告されている。

また、家庭用プラスチック製品に着色剤成分として使用された染料によるACDも発生している。たとえば、眼鏡のプラスチック部品(フレーム、先セル)によるACDにおいて、着色剤成分のうち有機系染料、すなわちストックキング皮膚炎等の代表的アレルギーであるアゾ系分散染料のディスパースイエロー3、ディスパースオレンジ3、ディスパースレッド17以外に、ペリノン系油溶性染料のソルベントオレンジ60、ソルベントレッド179が原因化学物質となっていたことが報告されており、新規の染料アレルギーとして注目していく必要がある。

繊維製品、プラスチック製品いずれにおいても、着色剤として色調を整えるために複数の無機系の顔料、有機系の染料が混合して使用されることが多いが、その使用実態はほとんど明らかにされていない。また、染料成分について、化学構造等の情報はほとんど公開されていないため、原因製品中の染料成分の確認は容易ではない。

表3 繊維製品、プラスチック製品によるアレルギー事例

原因化学物質	アレルギー症状	用途	報告年
〈樹脂加工剤〉			
ホルムアルデヒド	ACD	衣類	
〈繊維製品：染料〉			
黄色染料分解生成物(塩素化ホスゲン化合物)	ACD	綿セーター	1989
ナフトールAS	ACD	綿ネル寝間着	1986
ナフトールAS-D	ACD	綿ネル寝間着	1995
分散染料 ブルー106, 124	ACD	ワンピース(アセテート)	1996
〈繊維製品：紫外線吸収剤〉			
チヌビンP	ACD	Tシャツ(ポリウレタンテープ)	1991
〈繊維製品：防ダニ加工剤〉			
ジブチルセバケート	ACD	ふとん側地(綿)	2002
〈プラスチック製品：着色剤〉			
分散染料 イエロー3	ACD	プラスチック製めがね(フレーム)	1994
分散染料 オレンジ3			
分散染料 レッド17			
油溶性染料 オレンジ60	ACD	プラスチック製めがね(先セル)	1996-2000
油溶性染料 レッド179	ACD	プラスチック製めがね(先セル)	1998

ACD: アレルギー性接触皮膚炎

表 4 抗菌製品によるアレルギー事例

原因化学物質	アレルギー症状	用途	報告年
〈四級アンモニウム塩系抗菌剤〉			
塩化ベンザルコニウム	ACD	手指殺菌剤	1990
塩化ベンゼトニウム	ACD	手指殺菌剤	1991
〈アミノ酸系抗菌剤〉			
アルキルジアミノグリシン塩酸塩 (テゴ-51)	ACD	手指殺菌剤	1989
〈ビグアナイド系抗菌剤〉			
グルコン酸クロルヘキシジン (ヒビテン)	ACD	手指殺菌剤	1986, 1991
	アナフィラキシー		
	接触じんましん	手指殺菌剤	1989
	アナフィラキシー	抗菌カテーテル	1997
〈フェノール系抗菌剤〉			
2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル (イルガサン DP-300, トリクロサン)	ACD	手指殺菌剤	1980
〈イソチアゾリノン系抗菌剤〉			
5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (CMI) (ケーソン CG)			
2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (MI)	ACD	殺菌防腐剤 (香粧品)	1987, 1989, 1990, 1991, 1992
2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン (OIT, ケーソン 893)	ACD	殺菌防腐剤 (塗料, 接着剤)	1992, 1996 (スペイン, ドイツ)
1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン (BIT)	ACD	殺菌防腐剤 (切削油, 塗料)	1990
〈四級アンモニウム塩系抗菌剤〉			
四級アンモニウム塩	ACD	繊維用抗菌剤 (液剤) (洗濯時使用)	1996
〈アルデヒド系抗菌剤〉			
α-プロモシナムアルデヒド (BCA)	ACD	湿気取り (防カビマット)	1987, 1989
	ACD	靴においとり (防カビシート)	1998
〈有機ヒ素系抗菌剤〉			
10,10'-オキシ-ビス (フェノキシ) アルシン (OBPA)	ACD	椅子 (PVC レザー製表地)	1997
〈ピリジン系抗菌剤〉			
2,3,5,6-テトラクロロ-4- (メチルスルホニル) ピリジン	ACD	椅子 (PV レザー製表地)	1998, 2005
	ACD	デスクマット (PVC)	2000, 2002, 2005
〈アニリド系抗菌剤〉			
3,4,4'-トリクロロカルバニリド (トリクロカルバン)	ACD	白衣 (襟)	1999

ACD: アレルギー性接触皮膚炎

そのため、既知、新規を問わず染料アレルギーについて化学構造、皮膚感受性、過去の ACD 事例等の情報をデータベース化していき、染料アレルギーによる ACD の原因究明を効率的に行い、かつ ACD の再発防止を図っていく必要がある (表 3)。

原因化学物質：抗菌剤

抗菌剤をタイプ別にみると、無機系抗菌剤は汗に溶けづらいことから、皮膚障害の原因となる可能性は低い。しかし、無機系抗菌剤のうち、亜鉛、銅についてはヒト・パッチテストでの陽性例が報告されており、金属アレルギー患者は要注意である。なお、銀、酸化チタンによる ACD の事例報告はこれまでのところ見当たらない。一方、有機系抗菌剤については、汗等によって加工製品から皮膚へ移行する可能性が高いため、皮膚障害について

注目していく必要がある。

一方、イソチアゾリノン系化合物を配合した外国製化粧品、塗料、接着剤等により、ACD 等の皮膚障害が発生したことも報告されていた。1997 年に、従来塗料、接着剤等に使用されてきた有機ピリジン系抗菌剤の 2,3,5,6-テトラクロロ (メチルスルホニル) ピリジン (TCMSP) で加工されたビニルレザー製椅子によって、直接接触した下腿部に ACD が発生した。

TCMSP の MSDS には、「皮膚感受性あり」と記載されていたが、TCMSP の皮膚感受性の強さについては、具体的に記載されていなかった。TCMSP の皮膚感受性について、GPMT 法、LLNA 法による検討を実施した結果、非常に強い皮膚感受性物質であることが確認できた。

1998 年 12 月に公開された抗菌製品ガイドラインに