

2011年度 第1回「国際的動向に対する新規安全性試験法およびその評価手法の開発の
顧問会議(通称:JaCVAM顧問会議)」議事概要

日時:平成23年11月14日(月) 13:00~17:00

場所:厚生労働省 第13会議室

出席者:赤川治郎、朝倉健司、池田卓也、岩井恒彦、及川信一、大野泰雄(座長)、黒澤 努、庄野文章、谷川 学、戸倉新樹、中村和希、西川秋佳、松永佳世子、山崎邦彦、吉田武美

事務局:小島 肇、菊池よし子

オブザーバー: 青木貢一、入江真理、斉藤和幸、佐々木正大、関野祐子、長谷部和久、広瀬明彦、光岡俊成、William Stokes, Joachim Kreysa, Soon Young Han, Hyungsub Kim, Mike Inskip(なお、前記5人は、会議の後半のみ参加)

以上順不同、敬称略

議題

1. 前回議事録確認

座長の太田による開会挨拶および全員の自己紹介に引き続き、議事が進行された。前回議事録(資料1)について意見が求められたが、特に意見は出ず、今後1週間程度の間意見が無ければ確定するとされた。

2. JaCVAMの活動と今後の予定

事務局の小島よりJaCVAMの組織改編および厚生労働省の対応について、関連資料3~7を用いて説明があった。今年度、1)JaCVAMは国立衛研の正式な組織となった、2)事務連絡「医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用とJaCVAMの活用促進について」により、JaCVAM試験法提案書の位置付けが明確になった、3)ICATM(International Cooperation on Alternative Test Methods)に韓国が加わったなどのトピックスを中心に説明がなされた。

質疑において、戸倉委員よりICATMに関係した規制について質問があり、小島よりボランタリーな緩やかな関係であるとの説明があった。太田より代替法開発の中心となっているICATM構成国による審議は、我が国発の試験法をOECDテストガイドライン化するための近道になるとの補足説明がなされた。中村委員よりJaCVAM設置規則による範疇が化学物質等から医薬品等へ変わった点について質問があったが、太田より医薬品は化学物質等に含まれるとしたものであるとの説明があった。岩井委員より化粧品は許認可の対象ではなく、医薬品や医薬部外品とは取り扱いが異なると指摘された。

3. JaCVAMの今年度の活動および来年度計画

事務局の小島よりJaCVAM活動報告について、関連資料8~11を用いて説明があった。質疑において、中村委員より、先日のICH会議において、光毒性スクリーニングROSアッセイはICHガイドラインに取り入れることになったと紹介があり、今後のOECDテストガイドライン化の予定について質問があった。小島より、本件はICHガイドラインに組み込まれた時点で当初の目的を達したことになるが、以後は開発者やバリデーション実行委員会の意向により決めたいと回答があった。JaCVAMおよび代替法活性化への資金援助について各委員より提案があった。岩井委員より、日本動物実験代替法学会とJaCVAMとの国際共同シンポジウムのような何らかの新しい仕組みに対し、日本化粧品工業連合会は数百万円レベルの資金援助(寄付)を行う用意があり、それを通じて代替法研究の活性化を促し開発を加速化したいとの意見が出された。また、2013年に迫ったEUにおける化粧品規制:動物実験全面禁止案が業界にとって厳しい現状になる可能性も見越して、代替法開発は必至であるとの見解が示された。庄野委員からも、化学工業協会ではLRI(Long Range Initiation)という研究支援資金の中で、来年度から代替法に関する萌芽的研究支援を開始することから、日本動物実験代替法学会を通じて広報をお願いしたいとの発言があった。

4. 自由討議

- 1) 松永委員 加水分解小麦の即時型アレルギー問題を例に、安全性評価体制の整備について質問があった。日本では経皮吸収試験も要求されておらず、また現在の皮膚感作性in vitro試験はIV型(遅延型)を想定しており、対応できないなどの討論がなされた。
- 2) 黒澤委員 JaCVAMと基礎研究は両輪でなければならず、文部科学省の科研費課題に「代替法」を設定するような働きかけが必要であるとの意見があった。
- 3) 庄野委員 LRIの重点項目の中で、代替法の開発もテーマの一つとなっている。基礎研究だけでなく、ガイドライン化への関与という点で今後支援する予定と説明がなされた。
- 4) 中村委員 昨今、製薬企業は基礎研究に資金を出したがらず、実態は厳しい。日本からの試験法発信は基盤強化にも繋がる。アカデミアと行政の連携、産官学の基礎研究を通して行政試験法を目指すべきと考える。
- 5) 谷川委員 長く製薬企業で動物実験に取り組んできた経験から、企業での安全性評価のみならず薬理効果の代替法研究は、まだまだの感が否めない。3Rsの研究は、動物実験に携わる者にとって大きな研究課題であるが、企業ではとくに代替法についての基礎研究へのリソースの投入は大きくなし。5年前にAAALACの認証を受けた製薬企業の立場からコメントすれば、創薬と3Rsの基礎研究、とりわけ学際的な研究基盤を必要とする代替法研究はコンプライアンスの観点からも必須であるが、現状多くの投資ができないことも事実である。研究課題によっては何らかの取り組みが必要かと考える。代替法について、化粧品、食品と同様に医薬品開発への取り組み強化を製薬協を始め関連団体への働きかけも必要かと思う。
- 6) 吉田委員 トキシコロジー学会(来年から毒物学会に改名予定)でも昨今in vitro研究の発表が多いこともあり、新たに技術賞を設けている。JaCVAMで検討すべき方法は増えていく傾向にあると考えている。
- 7) 青木オブザーバー 学術会議における代替法の位置付けはどうか(トキシコロジーの専門家が学術会議に少なく、認識されていないとの意見が吉田委員、大野よりあり)。JaCVAMを学際的に啓蒙する仕組みが必要である。直面する問題としては、現在JaCVAMが認証している試験法数では少な過ぎ、バリデーションや第三者評価に知恵やアイデアを出し合う仕組みを構築すべきと考える。
- 8) 黒澤委員 JaCVAMの組織の弱さには海外から懸念の声を聞いている。学会の支援にも限界があり、JaCVAMの人員不足点を強調したい。
- 9) 池田委員 大学内にJaCVAMをサポートする組織(寄付講座等)を作れないか、JaCVAMが実質2名では少なすぎる。若い人を育てる組織も必要である。
- 10) 戸倉委員 大学は研究を深める場所であり、JaCVAMのように横に広める研究には向いていない。このような組織を維持するためには、ポスト担保の必要がある。身分保証と資金を引き出す仕組みが必要と説明された。
- 11) 大野 基礎研究の結果から、見込みがある方法の公定化をJaCVAMで対応していく仕組みが必要である。人材としては、文書をまとめる能力を持つ専門家が必要となる。本年試みた医薬品医療機器総合機構との協力関係の構築はとん挫したと聞いているが、引き続き皆様には幅広い協力をお願いしたいと依頼がなされた。

5. その他

小島より、後半の部として、ICATMに参加している各バリデーションセンターの代表による講演を予定しているとされ、資料7-10が基礎知識として紹介された。

6. オブザーバー講演

- 1) NICEATM-ICCVAM update (William Stokes: NIEHS)
- 2) ECVAM update (Joachim Kreysa: ECVAM)
- 3) Health Canada update (Mike Inspike: Health Canada)
- 4) KoCVAM update (Soon Young Han: KoCVAM)

各バリデーションセンターから組織の紹介および現状の活動報告がなされた。

以上

化粧品は安全か？

—加水分解コムギ末含有石鹼によるコムギアレルギーに学ぶ—

松永佳世子*

要旨：今、化粧品の安全性を大きく揺るがす事件が起きている。これまでコムギアレルギーのなかった人が、薬用（医薬部外品）石鹼に含まれた加水分解コムギ末（グルパール19S）によって経皮的・経粘膜的に吸収感作され、コムギ製品を摂取すると全身性の重篤な即時型コムギアレルギーが発症する事例が多発している。日本アレルギー学会は正確な情報提供を行うとともに、診療可能施設についての適切な選定と情報提供、さらには今後の同様な問題の発生防止のための調査研究実施等を行うための特別委員会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」を2011年7月に設置し、筆者はその委員長を拝命した。2012年6月現在、全国の医師から登録された確実例は606例である。本稿では、疫学調査の結果を解説し、化粧品の安全性評価の問題点と今後の課題について述べる。

Key Words：化粧品、安全性評価、加水分解コムギ、即時型アレルギー、コムギアレルギー

緒言

加水分解コムギ末（グルパール19S）を含む「茶のしずく石鹼」等で洗顔することによって、グルパール19Sが経皮的・経粘膜的に吸収され、コムギアレルギーのなかった人にグルパール19Sに対するIgE抗体を作らせ、これと交叉反応するコムギ摂取時にアナフィラキシー反応を起こす重大な問題が生じている¹⁻³⁾。

石鹼を使用したときに、顔面の接触蕁麻疹の症状がない人が3割程度存在し、全身性のコムギアレルギーが突然前触れなく生じることも原因が石鹼であることを分かりにくくする一因であった。

本稿では、「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」疫学調査結果を報告し、つぎに「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関

する特別委員会」で作成した診断基準、確定診断に必要な検査の一つであるELISA（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay）法、予後や発症のメカニズムについて概説する。最後に、このアレルギーが発症した背景としての、化粧品の安全性評価の問題点を考察する。なお、本稿で報告する内容の概要は日本アレルギー学会の以下のサイトに掲載されており、疫学情報は毎月最新の情報として更新されているので参照されたい。

http://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?page=article&storyid=114

日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」の設置

日本アレルギー学会は本件に対しての患者向け、医療従事者向け、一般国民向けの正確な情報

*藤田保健衛生大学医学部皮膚科学

[連絡先] 松永佳世子：藤田保健衛生大学医学部皮膚科学（〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98）

E-mail：kamatsu@fujita-hu.ac.jp

化粧品は安全か？

表1 一般社団法人日本アレルギー学会※
化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会

| 氏名 | 所属 |
|--|------------------------------------|
| ※一般社団法人日本アレルギー学会 理事長 秋山 一男 (国立病院機構相模原病院) | |
| 委員長 松永佳世子 | 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 |
| 委員 相原 道子 | 横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学 |
| 池澤 善郎 | 国際医療福祉大学熱海病院 |
| 板垣 康治 | 北海道文教大学人間科学部健康栄養学科 (抗原解析) |
| 宇理須厚雄 | 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 |
| 加藤善一郎 | 岐阜大学大学院医学研究科小児病態学 |
| 岸川 禮子 | (独) 国立病院機構福岡病院臨床研究部内科 |
| 杉浦 伸一 | 名古屋大学医療システム管理学寄附講座 |
| 田中 宏幸 | 岐阜薬科大学薬理学 |
| 手島 玲子 | 国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部 (実験動物) |
| 秀 道広 | 広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻探索医科学講座皮膚科学 |
| 福富 友馬 | (独) 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター |
| 森田 栄伸 | 島根大学医学部皮膚科学講座 |
| 矢上 晶子 | 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 |
| 千貫 祐子 | 島根大学医学部皮膚科学講座 |
| 澤 充 | 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野 |
| 福島 敦樹 | 高知大学医学部眼科学 |

提供を行うとともに、診療可能施設についての適切な選定と情報提供、さらには今後の同様な問題の発生防止のための調査研究実施等を行うための特別委員会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」を2011年7月4日に設置し(表1)、2011年7月17日から2012年5月13日までに5回の特別委員会を開き、情報収集と分析、原因の解明研究、予後の調査などを行ってきた。

「茶のしずく石鹸等による小麦アレルギー情報サイト」疫学調査結果の最新情報

この調査は厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)により行っている疫学調査研究である。

1. 登録症例数

1) 全国45都道府県133施設より606名の確実例が登録された。

2) 女性568名(93.7%) 男性31名(5.1%) 不明7名であった。

年齢2歳男児から93歳女性まで40代にピークがあった(図1)。

3) 都道府県別症例数

第1位福岡県106例、第2位愛知県68例、第3位東京都45例、第4位広島県38例、第5位神奈川県33例であった(図2)。まだ、未登録の症例がかなりあると推測している。

2. 石鹸使用状況

「茶のしずく石鹸等による小麦アレルギー情報サイト」2012年5月10日までの患者問診票254例の統計結果を示す。

1) 石鹸使用開始年

2004年に3例であったが、2005年に22例、2006年29例、2007年34例と徐々に増加し、2008年64例、2009年60例とピークになり、2010年33例、2011年1例となっている。

問題となったグルパール19Sは2004年3月から2010年9月26日まで製造された旧茶のしずく石鹸に含有されていたが、その後は同年12月7日までプロモイス[®]、12月8日から2011年6月19日まで加水分解シルクが配合されていた。2011年6月20日以後加水分解物は除去された(現)茶のしずく石鹸が販売されている。

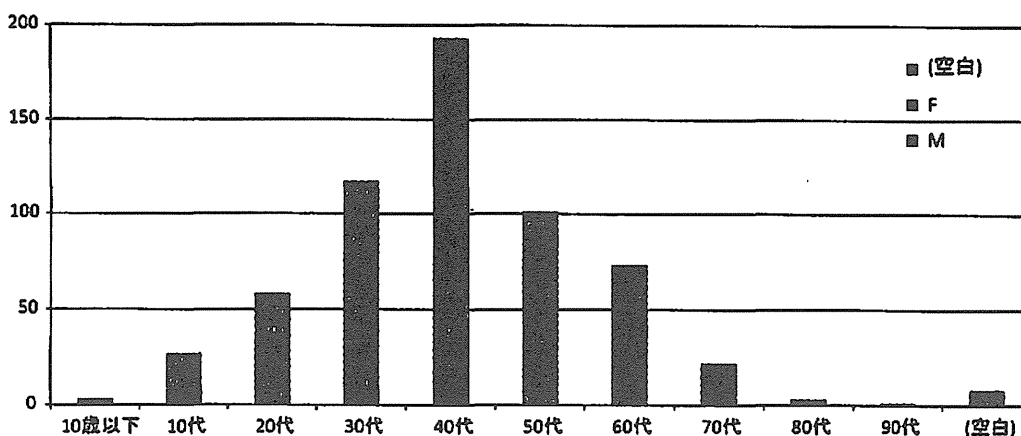


図1 症例の年齢と性別 (2012.6.10集計)

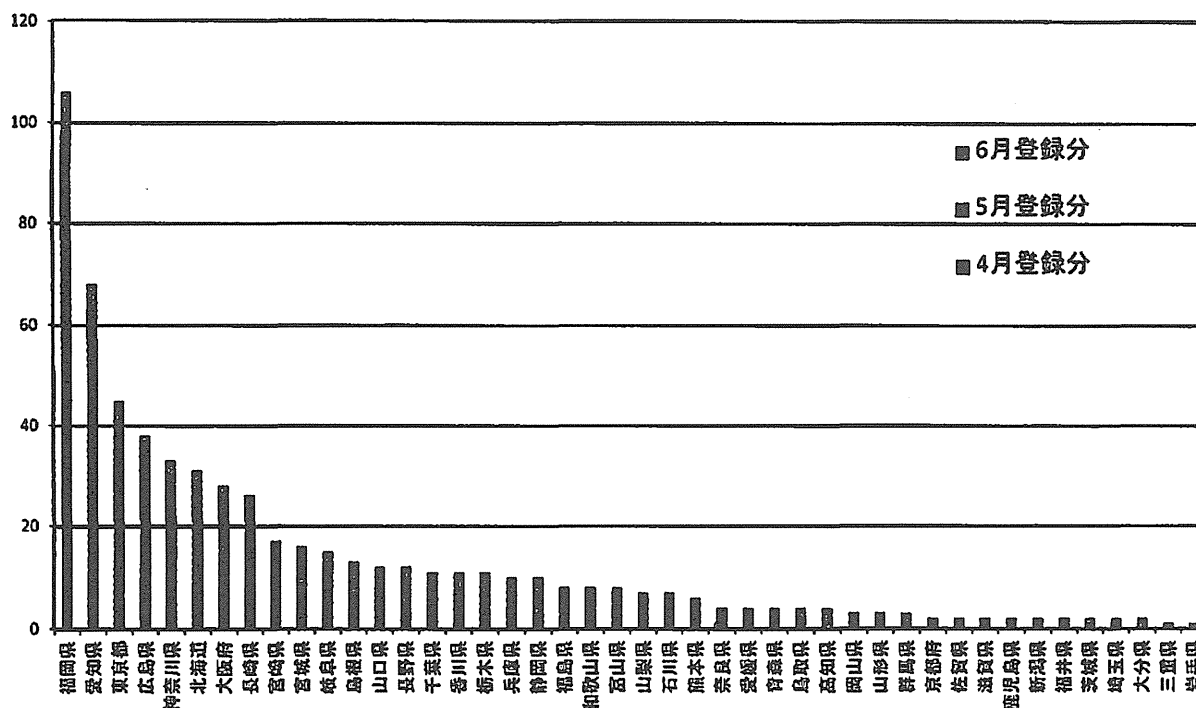


図2 都道府県別報告症例数 (2012.6.10集計)

2) 症状が発生した年

2005年1例, 2006年6例, 2007年8例, 2008年36例, 2009年52例, 2010年73例, 厚労省の通達後の2011年58例, 2012年に2例の発症が認められている。

3) 1人当たり使用した当該石鹸の数と使用回数

数1人当たり1日平均1.7回使用していた。

4) 石鹸の使用部位

ほとんどの人は洗顔に使用していた。

3. 臨床症状

1) 洗顔後の症状

洗顔後の症状は眼瞼の腫脹, 麻疹, 痒みが多くみられたが, 呼吸困難, ショック症状をきたした症例はなかった。

2) コムギ摂取後の症状

コムギ摂取後の症状は, アナフィラキシーショック25%, ショック症状はないが呼吸困難・嘔吐や下痢を生じた症例27%あり, 合計52%がアナフィラキシー症状を起こしていた。アナフィ

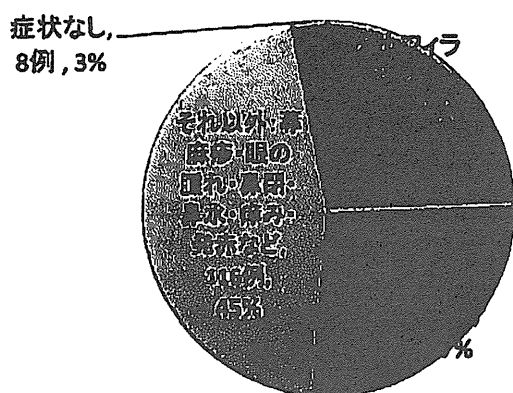


図3 小麦摂取後の症状

ラキシー以外の蕁麻疹・眼の腫れ・鼻閉・鼻水・痒みなどは45%でみられた(図3)。

4. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギーの特徴

これまでのコムギによる運動誘発アナフィラキシーとの違いは、以下の4点にまとめられる。

- 1) 茶のしずく石鹼の使用がコムギアレルギー症状発症に先行する。
- 2) 圧倒的に女性に多い：男女比は1：19で、年齢では20代から60代に多く、40代にピークがあった。口コミで美白効果を期待し、女性が薬用石鹼として洗顔に使用していたことに起因すると思われる。
- 3) 眼瞼浮腫、顔面の膨疹、痒み、鼻水などを生じる：ほぼ全例が小麦摂取後に眼瞼浮腫、顔面の膨疹、痒み、鼻水などの症状を生じた。これはこれまでのコムギアレルギーが全身に膨疹を発症するのにくらべて特徴をもっている。
- 4) 運動依存性が低い：従来小麦による運動誘発アナフィラキシーでは、相当量の運動負荷をかけなければ症状は現れない。しかし、茶のしずく石鹼小麦アレルギーの症状は買い物や家事などの軽度の運動で生じたり、明らかな運動負荷がなくとも誘発されることがある。

5. 運動と非ステロイド抗炎症薬内服で症状が誘発される

(旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギー症例のうち56%は、症状発現時に運動負荷があった。16%は非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)を内

服していた。

(旧) 茶のしずく石鹼小麦アレルギーの診断基準

「茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーの診断基準」が2011年10月11日に本特別委員会で作成され、公表されている(表2)。この診断基準は、診断時にグルパール19Sによる即時型コムギアレルギーであると確定するための基準である。

グルパール19Sに対する血中特異IgE抗体を検出するELISA法

ELISAは試料中に含まれる抗体あるいは抗原の濃度を検出・定量する際に用いられる方法である。免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。

特別委員会で施行しているグルパール19Sに対する特異IgE抗体ELISA法検査については特別委員会委員の5施設でのバリデーションが終了している。

現在までに、藤田保健衛生大学症例122例でのプリックテストとの相関性は高く、定量的でハイスループット(同時に多数のサンプルを反応・処理できること)な診断方法が構築できたと判断している(図4)。

(旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギー発症機序の考察

茶のしずく石鹼は皮膚を清潔にすることが目的の製品であり界面活性剤を含む。この中に泡立ちをよくし保湿効果をもつグルパール19Sという加水分解小麦末が0.3%含有されていた。この石鹼で繰り返し入念に洗顔することで、抗原が毎日少しずつ経皮的に、また経粘膜的に吸収され、抗原提示細胞によって抗原がリンパ球に提示され、感作特異IgE抗体を産生し、これが肥満細胞の表面に結合してアレルギー症状の準備状況を作ったと考えられる。特異IgE抗体を産生し続けた個体では、やがて、コムギ製品を摂取すると全身性のアレルギー症状を発症するようになった。抗体の産生は局所で起こると考えられ、そのために

表2 茶のしずく石鹸等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーの診断基準(化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会作成 2011.10.11)

【確実例】

以下の1, 2, 3をすべて満たす。

1. 加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する茶のしずく石鹸等を使用したことがある。
2. 以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
 - 2-1) 加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する茶のしずく石鹸等を使用して数分後から30分以内に、痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹などが出現した。
 - 2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。
3. 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す(備考参照)。
 - 3-1) グルパール19S 0.1%溶液、あるいは、それより薄い溶液でプリックテストが陽性を示す。
 - 3-2) ドットプロット、ELISA、ウエスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。
 - 3-3) グルパール19Sを抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

【否定できる基準】

4. グルパール19S 0.1%溶液でプリックテスト陰性

【疑い例】

- 1, 2を満たすが3を満たさない場合は疑い例となる。

*ただし1, 2を満たすが3を満たさない場合でも、血液特異的IgE抗体価検査やプリックテストでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつω5グリアジンに対する過敏性がないうち、コムギおよびグルテンに対する過敏症よりも低い場合は強く疑われる例としてよい。

【備考】免疫学的方法による診断は「日本アレルギー学会 化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」*まで連絡ください。必要血清量は0.5mlです。

***連絡先:**

藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座内
 日本アレルギー学会 化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する
 特別委員会 委員長 松永佳世子宛
 〒470-1192 愛知県豊明市春掛町田楽ヶ窪1-98
 FAX 0562 (95) 2915
 E mail : hifukal@fujita-hu.ac.jp 担当秘書 枝松

(文責:松永佳世子)

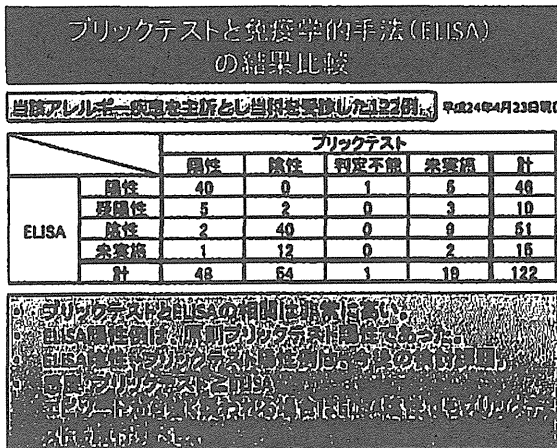


図4 プリックテストとELISA法の結果の比較

コムギアレルギーの症状は目周囲の痒み、蕁麻疹、腫脹などで始まっている。

経皮的に吸収されるグルパール19Sの抗原量と、パンやうどんなど一度に100gをこえる量と

摂取する食品中の交叉反応する抗原量では、後者のほうが圧倒的に多いと考えられる。疫学研究でも、石鹸洗顔後の症状は眼瞼浮腫、痒み、顔の膨疹、鼻汁などの軽度の症状が主で、アナフィラキシーを生じた症例はないが、小麦摂取後には50%をこえる人が呼吸困難や嘔吐下痢などの重篤な症状を発生し、25%の人がショック症状を起しており、対照的であった。

(II) 茶のしずく石鹸コムギアレルギーの予後

本症の予後については、少しずつ調査・研究がすすんできた。筆者等の検討でも、グルテン、小麦に対する特異IgE抗体はほぼ全例で減少し、ELISA法で経過を追ったグルパール19Sに対する抗体は5.1ヵ月で半減している。ただし、グルパール19Sと類似した加水分解タンパク質を含む食品を摂取した場合の安全性については、まだ確認できていない。

化粧品は安全か？

化粧品の安全性について「食べ物に含まれるから安全」「天然成分だから安全」という謳い文句を聞く。しかし、今回の事例は、皮膚から吸収されたコムギ由来の加水分解タンパク質が経皮・経粘膜吸収されることによって、コムギに交叉反応するIgE抗体を産生させ、コムギ摂取で重篤な即時型アレルギーを発症させることを示した。化粧品や医薬部外品（薬用化粧品）の製造販売前に化粧品成分の即時型アレルギーの試験は必要項目には入っておらず^{4,5)}、さらに、欧州では2009年から化粧品成分に対する動物実験禁止、および化粧品の販売禁止が適用され、2013年よりその拡大が予定されている⁶⁾。経皮感作による即時型アレルギーについては、動物実験もまだ十分確立されていない状況であり、もちろん代替法もない。このような状況下で化粧品の安全性を確保するには、今回の事例から多くのことを学び、安全性を確保する市販前の試験法の標準化と、市販後に化粧品の有害事象を早期に把握するシステムの構築が急がれる。美容皮膚科学にとって、化粧品の安全性は重要な課題であり、今後も安全で安心な国を目指し、研究を続けねばならない。

この総説に利益相反はありません。厚労省の研究費で行っています。

文 献

- 1) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi MS, et al. : Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise induced anaphylaxis, *J Allergy Clin Immunol*, 127 : 531-533, 2011.
- 2) Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K, et al. : A case of wheat-dependent exercise induced anaphylaxis induced with hydrolysed wheat protein in a soap, *Contact Dermatitis*, 65 : 55-7, 2011.
- 3) Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, et al. : The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap, *Alerugi*, 60 : 1630-1640, 2011.
- 4) 化粧品・医薬部外品 製造販売ガイドブック 2011-2012, 薬事日報社, 東京, 2011.
- 5) 日本化粧品工業連合会編：化粧品の安全性評価に関する指針 2008, 薬事日報社, 東京, 2008.
- 6) 小島隼夫：動物実験代替法における国際協調, *日薬理誌*, 138 : 103-107, 2011.

Are cosmetics safe for use ?

— What does an outbreak of immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in soap suggest ? —

Kayoko Matsunaga, M.D., Ph.D.*

**Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan 470-1192*

Abstract : A serious incident concerning safety of cosmetics now attracts our nation's attention. Immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins contained in soap 'Cha no Shizuku' was first reported in September 2009. Since then, many cases have been reported. We report here about characteristics of the cases, epidemiological study, antigen analytical study in order to alarm that we should be conscious about the risk that severe food allergy could be followed by immediate hypersensitivity to hydrolyzed food proteins contained in cosmetics.

Key Words : cosmetics, safety evaluation, hydrolyzed wheat proteins, immediate allergy, wheat allergy

ジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) の 2005 年度～ 2007 年度陽性率とジャパニーズスタンダード アレルゲン (2008) の 2009 年度陽性率

鈴木加余子¹⁾, 松永佳世子²⁾, 矢上 晶子²⁾, 足立 厚子³⁾, 伊藤 正俊⁴⁾
乾 重樹⁵⁾, 宇宿 一成⁶⁾, 海老原 全⁷⁾, 大磯 直毅⁸⁾, 岡 恵子⁹⁾
河合 敬一¹⁰⁾, 鹿庭 正昭¹¹⁾, 関東 裕美⁴⁾, 佐々木和実¹²⁾, 杉浦真理子¹³⁾
杉山真理子¹⁴⁾, 大迫 順子¹⁵⁾, 高山かおる¹⁶⁾, 角田 孝彦¹⁷⁾, 尾藤 利憲¹⁸⁾
中田土起文¹⁹⁾, 西岡 和恵²⁰⁾, 堀川 達弥²¹⁾, 横関 博雄¹⁶⁾

要 旨

背景：われわれは 1994 年からジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) 陽性率を報告してきている。ジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) を見直し, ethylene diamine 2HCL, bisphenol A を削除し, gold sodium thiosulfate, sesquiterpene lactone mix, epoxy resin を追加しジャパニーズスタンダードアレルゲン (2008) とした。

目的：今回は 2005～2007 年の 3 年間のジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) 陽性率と、2009 年のジャパニーズスタンダードアレルゲン (2008) の陽性率を検討する。

方法：研究協力施設におけるパッチテスト結果を集計した。

結果：2005～2007 年は 21 施設から 1,669 例を集計し、2009 年は 78 施設から 2,093 例を集計した。2008 年から新たにスタンダードアレルゲンに加えた gold sodium thiosulfate, sesquiterpene lactone mix, epoxy resin の陽性率はそれぞれ 3.5%, 1.5%, 0.9% であった。金属アレルゲンは陽性率が低下しているが、以前とは異なる製造元のアレルゲンを貼布しており感作例が少なくなっているかどうかについては今後の検討が必要である。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 6 (2) : 67-84, 2012)

キーワード：ジャパニーズスタンダードアレルゲン, パッチテスト, 陽性率

¹⁾ 刈谷豊田総合病院皮膚科

〒448-8505 愛知県刈谷市住吉町 5-15

²⁾ 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 ³⁾ 兵庫県立加古川医療センター皮膚科

⁴⁾ 東邦大学医学部皮膚科学第 1 講座 ⁵⁾ 大阪大学大学院医学系研究科皮膚・毛髪再生医学講座

⁶⁾ 宇宿ひふ科クリニック ⁷⁾ 慶應義塾大学医学部皮膚科

⁸⁾ 近畿大学医学部皮膚科 ⁹⁾ 岡皮フ科クリニック

¹⁰⁾ 河合敬一皮膚科医院 ¹¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部第四室

¹²⁾ 独立行政法人製品評価技術基盤機構製品安全センター製品安全技術課 ¹³⁾ 第一クリニック皮膚科・アレルギー科

¹⁴⁾ (株) 資生堂 品質評価センター安全性研究開発室 ¹⁵⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学

¹⁶⁾ 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野 ¹⁷⁾ 山形市立病院済生館皮膚科

¹⁸⁾ 神戸大学医学部皮膚科学教室 ¹⁹⁾ 昭和大学横浜市北部病院皮膚科

²⁰⁾ ジョイ皮膚科クリニック ²¹⁾ 西神戸医療センター皮膚科

連絡先：鈴木加余子

掲載決定日：2012 年 1 月 23 日

はじめに

日本接触皮膚炎学会においては、1994年に標準アレルゲン (Table 1) を決定し、学会員にアレルゲンを配布することとし、2000年まで協力施設におけるジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) のパッチテスト陽性率を報告してきた¹⁻⁶⁾。しかしながら、学会からのアレルゲン配布が薬事法に違反することから、アレルゲン配布を中止せざるをえなくなり、陽性率集計も中断していた。

2007年4月に日本皮膚アレルギー学会および日本接触皮膚炎学会が統合され、パッチテスト試薬2008共同研究委員会が設置されて、2005~2007年の3年間のジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) 陽性率を集計した。

さらにパッチテスト試薬2008共同研究委員会では、1994年に決定されたジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) を見直し、ethylene diamine 2HCL, bisphenol A を削除し、gold sodium thiosul-

fate, sesquiterpene lactone mix, epoxy resin を追加し、ジャパニーズスタンダードアレルゲン (2008) (Table 2) とした。そして、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎本学会に所属する施設から、ジャパニーズスタンダードアレルゲン (2008) 陽性率集計に対する研究協力施設を募り、2009年度陽性率を集計したので、1994~2000年の集計と比較して2005~2007年、2009年の陽性率を報告する。

1. 2005年度~2007年度ジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) 陽性率

1) 対象と方法

対象期間：2005年4月~2008年3月

集計対象施設：日本接触皮膚炎学会におけるジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) 陽性率の2000年度集計に協力していた施設に2005~2007年の集計への協力を依頼した。

集計項目：ジャパニーズスタンダードアレルゲン (1994) を貼布した患者における、1) 疾患名、2) 年齢、3) 性別、4) パッチテスト結果を集計した。

Table 1 : Japanese Standard Allergens 1994

| | | | | | |
|----|------------------------------------|-----------|----|---------------------------------|------------|
| 1 | Cobalt chloride | 1%pet. | 13 | Paraben mix ^{※7} | 15%pet. |
| 2 | Nickel sulfate | 2.5%pet. | 14 | p-Phenylenediamine | 1%pet. |
| 3 | Potassium dichromate | 0.5%pet. | 15 | Lanolin alcohol | 30%pet. |
| 4 | Thiuram mix ^{※1} | 1.25%pet. | 16 | PTBP-FR ^{※8} | 1%pet. |
| 5 | PPD black rubber mix ^{※2} | 0.6%pet. | 17 | Bisphenol A | 1%pet. |
| 6 | Mercapto mix ^{※3} | 2%pet. | 18 | Ethylen diamine dihydrochloride | 1%pet. |
| 7 | Caine mix ^{※4} | 7%pet. | 19 | Primin | 0.01%pet. |
| 8 | Fradiomycin sulfate | 20%pet. | 20 | Urushiol | 0.002%pet. |
| 9 | Balsam of Peru | 25%pet. | 21 | Thimerosal | 0.1%pet. |
| 10 | Rosin | 20%pet. | 22 | Ammoniated mercuric chloride | 1%pet. |
| 11 | Fragrance mix ^{※5} | 8%pet. | 23 | Formaldehyde | 1%aq. |
| 12 | Dithiocarbamate mix ^{※6} | 2%pet. | 24 | Kathon CG | 100ppm |

※1 : Thiuram mix=tetramethylthiuram disulfide0.25%pet, tetraethylthiuram disulfide0.25%pet, tetramethylthiuram monosulfide0.25%pet, tetrabutylthiuram disulfide0.25%pet, dipentamethylenethiuram tetrasulfide 0.25%pet.

※2 : PPDblack rubber mix=N-1,3-dimethylbutyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine 0.25%pet, N-N'-diphenyl-p-phenylenediamine0.25%pet, N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine0.1%pet

※3 : Mercapto mix=cyclohexylbenzothiazyl sulfenamide0.5%pet, dibenzothiazyl disulfate0.5%pet, mercapto-benzothiazole 0.5%pet, morpholinothiobenzothiazole0.5%pet

※4 : Caine mix=dibucaine hydrochloride1%pet, procaine hydrochloride1%pet, ethyl aminobenzoate 5%pet

※5 : Fragrance mix=α-amylcinnamic aldehyde1%pet, cinnamic aldehyde1%pet, cinnamic alcohol1%pet, eugenol 1%pet, geraniol (s) 1%pet, hydroxycitronellal1%pet, isoeugenol1%pet, Sandalwood oil 1%pet.

※6 : Dithiocarbamate mix=zinc dimethyldithiocarbamate 0.5%pet, zinc diethyldithiocarbamate0.5%pet, zinc dibutyldithiocarbamate 0.5%pet, zinc ethylphenyldithiocarbamate 0.5%pet

※7 : Paraben mix=benzyl paraben 3%pet, butyl paraben 3%pet, ethyl paraben 3%pet, methyl paraben 3%pet, propyl paraben 3%pet

※8 : PTBP-FR : p-tertiary-butylphenol formaldehyde resin

Table 2 : Japanese Standard Allergens 2008

| | | | | | |
|----|-------------------------|-----------|----|---------------------------|------------|
| 1 | Cobalt chloride | 1%pet. | 15 | Lanolin alcohol | 30%pet. |
| 2 | PPD black rubber mix | 0.6%pet. | 16 | PTBP-FR | 1%pet. |
| 3 | Gold sodium thiosulfate | 0.5%pet. | 17 | Epoxy Resin | 1%pet. |
| 4 | Thiuram mix | 1.25%pet. | 18 | Primin | 0.01%pet. |
| 5 | Nickel sulfate | 2.5%pet. | 19 | Urushiol | 0.002%pet. |
| 6 | Mercapto mix | 2%pet. | 20 | Sesquiterpene lactone mix | 0.1%pet. |
| 7 | Dithiocarbamate mix | 2%pet. | 21 | Potassium dichromate | 0.5%aq. |
| 8 | Caine mix | 7%pet. | 22 | Thimerosal | 0.05%aq. |
| 9 | Fradiomycin sulfate | 20%pet. | 23 | Formaldehyde | 1%aq. |
| 10 | Balsam of Peru | 25%pet. | 24 | Kathon CG | 0.01%aq. |
| 11 | Rosin | 20%pet. | 25 | Mercuric chloride | 0.05%aq. |
| 12 | Fragrance mix | 8%pet. | | | |
| 13 | Paraben mix | 15%pet. | | | |
| 14 | PPD | 1%pet. | | | |

* Sesquiterpene lactone mix 0.1% pet : alantolactone 0.033%, dehydrocostus lactone 0.033%, costunolide 0.033%

Table 3 : Participating institutions of joint research study from 2005 to 2007

| | |
|---|---|
| Aoyama Dermatology Clinic | Toho University |
| Ikeda Kaisei Hospital | Tokyo Medical and Dental University |
| Osaka Kaisei Hospital | Dokkyo Medical University |
| Osaka City University | Nagoya City Hospital |
| Kagoshima Univerisity | Niigata University |
| Kariya Orthopedic Hospital | Nisi-sapporo skin and allergy clinic |
| Karita Toyota General Hospital | University of Fukui |
| Kyushu University | Fujita Health University |
| Kyoto Prefectural University of Medicine | Yokohama City Univercity |
| Kurume Univerisity | Yokohama City Univercity Medical Center |
| Environmental Dermatology & Allergology, Daiichi Clinic | |

パッチテスト：

①アレルギー：前述したように2000年以降は学会からのアレルギー配布が中止されていたため、2005～2007年に貼布されたジャパニーズスタンダードアレルギーは各施設がそれぞれに入手した異なった製造元（日本接触皮膚炎学会配布アレルギー、TROLAB, Brial, Chemotechnique Diagnosticsなど）のアレルギーを使用した。

②方法と判定：パッチテストは、ユニットを用いて48時間上腕または背部にジャパニーズスタンダードアレルギー（1994）を貼布し、国際接触皮膚炎研究班（International Contact Dermatitis Research Group：ICDRG）の判定基準に基づいて、72時間または96時間判定または1週間判定で+以上を陽性とした。

2) 結果

集計参加施設：日本接触皮膚炎学会における2000年度ジャパニーズスタンダードアレルギー（1994）陽性率集計に参加していた29施設⁶⁾中21施設（Table 3）が集計に参加し、2005～2007年のジャパニーズスタンダードアレルギー（1994）陽性率を集計した。

集計症例数：2005年4月～2008年3月までに上記21施設でジャパニーズスタンダードアレルギー（1994）を貼布した症例は1,669例であり、年齢、性別について記載のあった1,550例の年齢性別分布をFig. 1に示す。男女比は圧倒的に女性が多く、年齢分布では20～30歳代と50～60歳代の2峰性を示した。

原疾患：接触皮膚炎が最も多く、ついでアトピー性皮膚炎、インプラント挿入前の予知パッチテスト

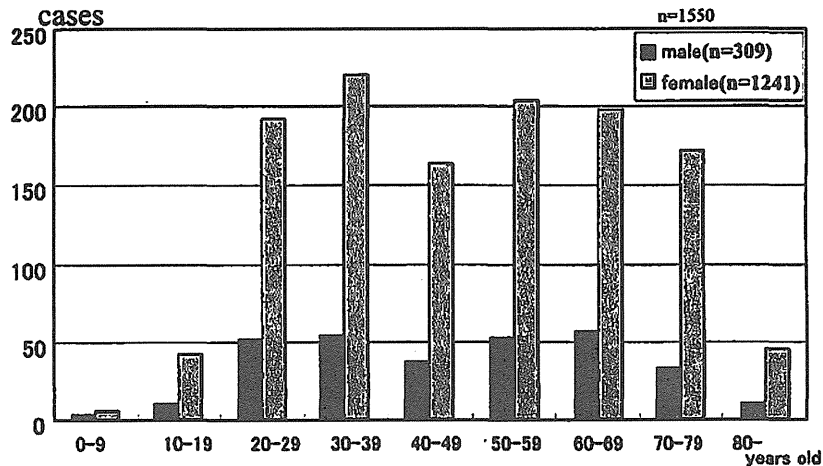


Fig. 1 : Age distributions in the study from 2005 to 2007

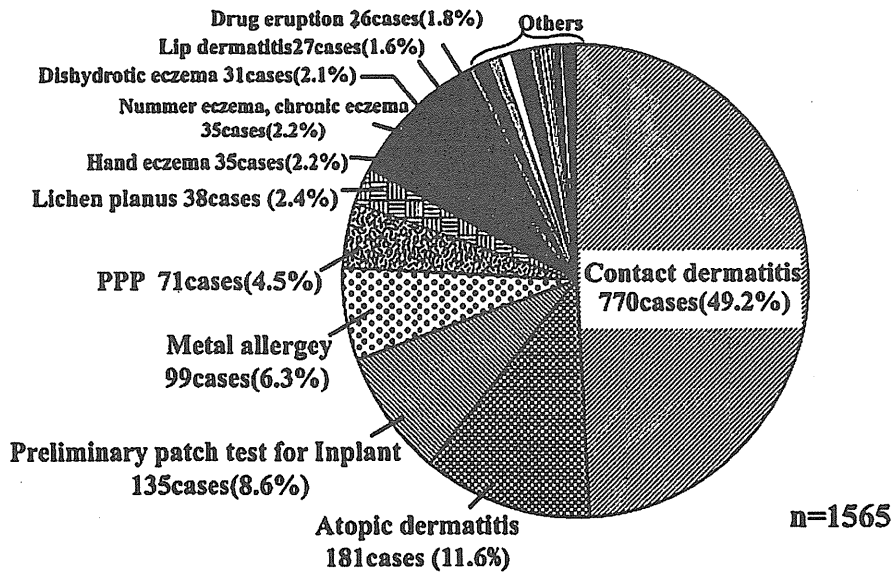


Fig. 2 : Diseases of the cases in the study from 2005 to 2007

の順であった (Fig. 2)。

ジャパニーズスタンダードアレルギー (1994) 陽性率：2005～2007 年の 3 年間のジャパニーズスタンダードアレルギー (1994) 集計結果を Table 4 に示す。2005～2007 年では最も高い陽性率のアレルギーは nickel sulfate 11.9% であり、ついで cobalt chloride 11.1% であった。外用剤の成分として使用される fradiomycin sulfat の陽性率が 7.4% であり、これまでに比較して高い陽性率を呈した。

2. 2009 年度ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) 陽性率

1) 対象と方法

対象期間：2009 年 4 月～2010 年 3 月

集計参加施設：日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎

学会員に対して、ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) 陽性率集計への協力の可否を調査し、協力できると回答のあった施設に対して、ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) 調査用紙を配布し、回収した。

集計項目：ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) を貼布した患者における、①疾患名、②年齢、③性別、④パッチテストユニット、⑤パッチテスト結果を集計した。

パッチテスト：

①アレルギー：ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) は、Brial allergen (No.1～18, 20, 23, 24) と鳥居薬品株式会社のパッチテスト試薬 (No.19, 21, 22, 25) から構成されており、統一し

Table 4 : Patch test Results of Japanese Standard Allergens (1994) in 2005-2007

| | | conc./veh | No. of patches tested | positive rates (%) |
|----|------------------------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| 1 | Cobalt chloride | 1% pet. | 1637 | 11.1 |
| 2 | Nickel sulfate | 2.5% pet. | 1605 | 11.9 |
| 3 | Pottassum dichromate | 0.5% pet. | 1068 | 7.3 |
| 4 | Thiuram mix | 1.25% pet. | 1543 | 3.0 |
| 5 | PPD black rubber mix | 0.6% pet. | 1543 | 1.3 |
| 6 | Mercapto mix | 2% pet. | 1543 | 0.9 |
| 7 | Caine mix | 7% pet. | 1538 | 2.5 |
| 8 | Fradiomycin sulfate | 20% pet. | 1538 | 7.4 |
| 9 | Balsam of Peru | 25% pet. | 1532 | 4.0 |
| 10 | Rosin | 20% pet. | 1538 | 2.4 |
| 11 | Fragrance mix | 8% pet. | 1538 | 6.2 |
| 12 | Dithiocarbamate mix | 2% pet. | 1471 | 1.3 |
| 13 | Paraben mix | 15% pet. | 1537 | 1.2 |
| 14 | PPD | 1% pet. | 1131 | 5.7 |
| 15 | Lanolin alcohol | 30% pet. | 1538 | 2.9 |
| 16 | PTBP-FR | 1% pet. | 1325 | 1.9 |
| 17 | Ethylene diamine 2HCL | 1% pet. | 1499 | 0.5 |
| 18 | Primin | 0.01% pet. | 1456 | 0.7 |
| 19 | Urushiol | 0.002% pet. | 1093 | 7.5 |
| 20 | Thimerosal | 0.05% pet. | 1087 | 3.8 |
| 21 | Ammoniated mercuric chloride | 1% pet. | 966 | 3.2 |
| 22 | Formaldehyde | 1% aq. | 1449 | 1.5 |
| 23 | Kathon CG | 100 ppm | 1047 | 1.1 |
| 24 | Bisphenol A | 1% pet. | nt | nt |
| | Gold sodium thiosulfate | 0.5% pet. | 1443 | 5.9 |

たアレルギーの陽性率を集計した。

②方法と判定：2005～2007年の集計と同様の方法でジャパニーズスタンダードアレルギー（2008）のパッチテストを施行し、判定した。

2) 結果

集計参加施設：2009年度は学会に所属する施設に協力の可否をアンケートした結果、研究協力施設は78施設（Table 5）であった。

集計症例数：2009年度の集計総数は2,093例（部分貼布例を含む）であった。年齢、性別については、記載のあった2,061例中、男性442例、女性1,619例とこれまで同様に女性が多い結果であった。年齢については20歳代から60歳代の幅広い年齢層でパッチテストが施行されていた（Fig. 3）。

原疾患：パッチテストを貼布する際の原因疾患としては接触皮膚炎が1,169例（56.9%）と半分以上を占め、ついで金属アレルギー、アトピー性皮膚炎、掌蹠膿疱症の順であった（Fig. 4）。

パッチテストユニットの使用状況：使用している

パッチテストユニットについて記載のあった2,043例のうち半分以上の施設がFinn Chamber on Scanporを使用し、ついでパッチテスター「トリイ」を使用している結果であった。Finn Chamber on Scanporを使用している施設でmercuric chlorideを貼布する際にはHaye's Chamberを使用している施設もあった（Fig. 5）。

ジャパニーズスタンダードアレルギー（2008）陽性率：2009年度のジャパニーズスタンダードアレルギー（2008）陽性率をTable 6に示す。今回の集計ではnickel sulfateが最も陽性率の高いアレルギーであったが、cobalt chlorideの陽性率はこれまでで最も低い結果であった。ジャパニーズスタンダードアレルギー（2008）から新たにスタンダードアレルギーに加えたgold sodium thiosulfate, sesquiterpene lactone mix, epoxy resinの陽性率はそれぞれ3.5%, 1.5%, 0.9%であった。

3. 各アレルギーの陽性率の推移

1993年から2007年のジャパニーズスタンダード

Table 5 : Participating institutions of joint research study in 2009

| < 35 University > | < 29 Practitioner > | < 14 General hospital > |
|---|---|---|
| Iwate Medical University | Aoyama Dermatology Clinic | Onchikai Aidu Chuo Hospital |
| Osaka City University | Ueda Dermatology Clinic | Ikeda Kaisei Hospital |
| Osaka University | Uetsu Clinic | Osaka Kaisei Hospital |
| Kagoshima Univerisity | Ohno Dermatological Office | Osaka Koseinenkin Hospital |
| Kanazawa Medical University | Katoh Dermatological Office | Osaka Seamens Insurance Hospital |
| Kawasaki Medical School | Kitamura Dermatological Clinic | Kagoshima City Hospital |
| Kansai Medical University | Zoushi Dermatological Clinic | Kariya Toyota General Hospital |
| Kitasato University | Sato Akihiko Dermatology Office | Kudanzasa Hospital |
| Kyushu University | Sato Emiko Dermatology & Allergy Clinic | Sumitomo Hospital |
| Kyoto Prefectural University of Medicine | Sarashi Clinic | Tokushima Red Cross Hospital |
| Kyorin University | Joy Dermatological Clinic | Nagano Municipal Hospital |
| Kinki University | Shono Dermatology Clinic | Higashikumamoto Hospital |
| Department of Preventive and Environmental Medicine Kumamoto University | Sugimoto Dermatology Clinic | Hyogo Prefectural Kakogawa Medical Center |
| Kurume University | Suzuki Clinic | Yatsuo General Hopspital |
| Kobe University | Environmental Dermatology & Allergology, Daiichi Clinic | |
| Saitama Medical Univerisity | Takahashi Internal Medicine and Dermatology Clinic | |
| Jichi Medical University | Tanaka Skin & Allergy Clinic (Nagasaki City) | |
| Saitama Medical Center Jichi Medical University | Tanaka Skin and Allergy Clinic (Hiroshima City) | |
| Showa University | Tennoji Station Bulding Clinic | |
| Showa University Northern Yokohama Hospital | Nagareda Dermatology Clininc | |
| Surugadai Nihon University Hospital | Nisi-sapporo skin and allergy clinic | |
| Tokyo Medical and Dental University | Numahara Hifuka (Medical Corporation) | |
| Tokyo Medical University | Harada Skin Clinic | |
| Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital | Shinsakae Clinic of Dermatology | |
| The Jikei University | Shimizu Dermatology Clinic | |
| Toho University | Futaba Dermatology and Allergy Clinic | |
| Tohoku University | Mari Clinic and Dermatology | |
| Nagoya City Hospital | Marunouchi Clinic | |
| Nara Medical University | Yotsumoto Clinic | |
| Niigata University | | |
| Hyogo College of Medicine | | |
| University of Fukui | | |
| Fujita Health University | | |
| Banbuntane Houtokukai Hopital, Fujita Health University | | |
| Yokohama City Univercity | | |
| | | Total 78 institusions |

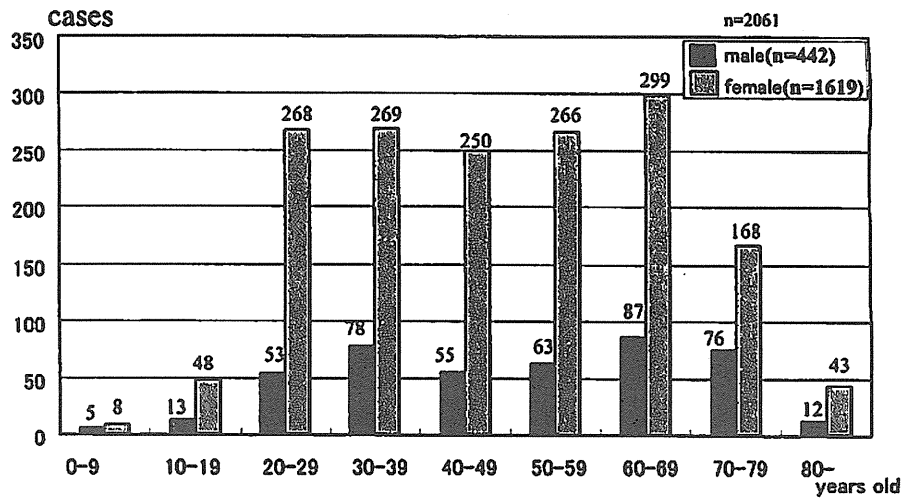


Fig. 3 : Age distributions of the study subjects in 2009

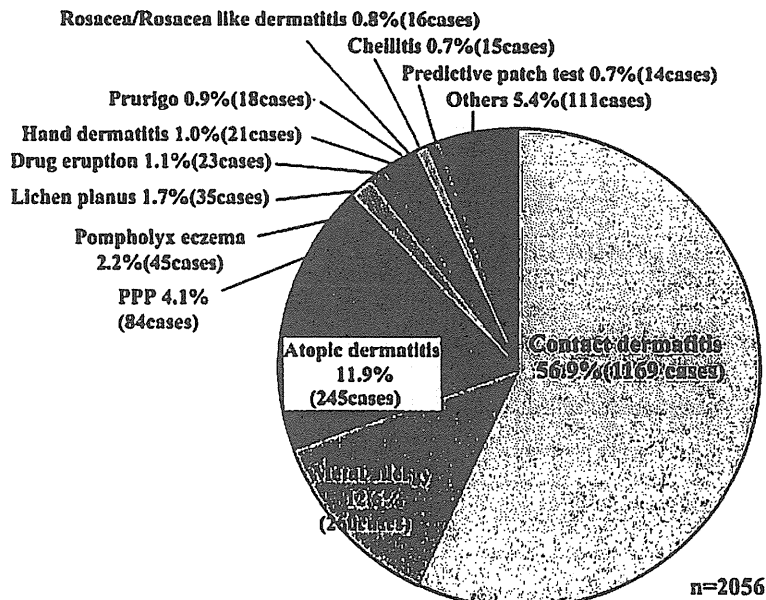


Fig. 4 : Diseases of the cases in 2009

アレルギー (1994) の陽性率と 2009 年度ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) の陽性率を Table 7 に示し、陽性率の高いアレルギーの推移を Table 8 に示す。1993 年の陽性率集計を開始した以降 1999 年まで cobalt chloride が最も陽性率が高く、ついで nickel sulfate という結果であったが、2000 年、2005~2007 年は nickel sulfate が cobalt chloride よりも陽性率が高い結果となった。以下にアレルギーの種類別に陽性率の推移を述べる。

1) 金属アレルギー (Fig. 6)

すべてのアレルギーの陽性率は低くなってきている。特に cobalt chloride と gold sodium thiosulfate

の陽性率は 2000 年までの陽性率に比較して 2009 年は非常に低い結果であった。一方、水銀については 2005~2007 年の集計では低くなっていた陽性率が 2009 年はやや高くなった結果であったが、これまで配布されていた日本接触皮膚炎学会の塩化第二水銀は 1% pet. であるのに対して、2009 年は鳥居薬品株式会社パッチテスト試薬の塩化第二水銀 0.05% aq. を使用していることに留意しなくてはならない。他の金属アレルギーについても、後述するように濃度・基剤が同じでもその入手先によって陽性率が異なることが報告されており、金属アレルギーが減少しているかどうかという点については今

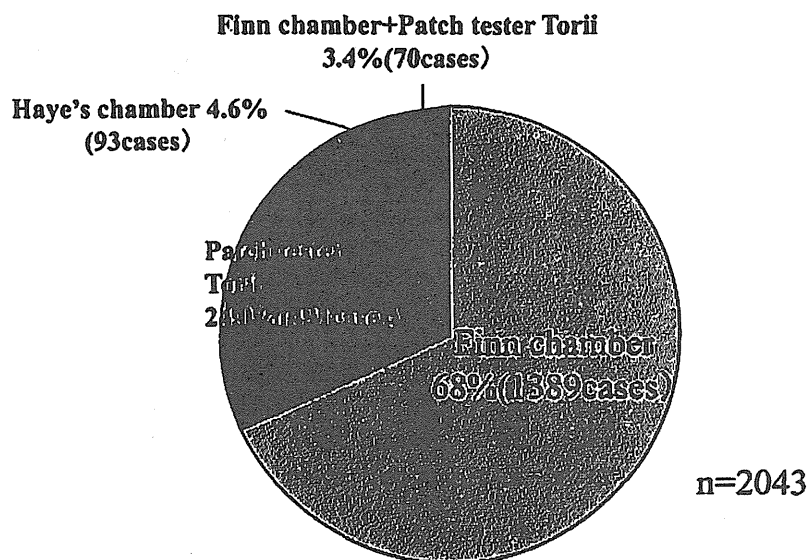


Fig. 5 : Patch test units

Table 6 : Patch test Results of Japanese Standard Allergens (2008) in 2009

| | | conc./veh | No. of patch tested | positiv |
|----|--|-------------|---------------------|---------|
| 1 | Cobalt chloride | 1% pet. | 1899 | |
| 2 | PPD black rubber mix | 0.6% pet. | 1705 | |
| 3 | Gold sodium thiosulfate | 0.5% pet. | 1857 | |
| 4 | Thiuram mix | 1.25% pet. | 1706 | |
| 5 | Nickel sulfate | 2.5% pet. | 1902 | |
| 6 | Mercapto mix | 2% pet. | 1704 | |
| 7 | Dithiocarbamate mix | 2% pet. | 1693 | |
| 8 | Caine mix | 7% pet. | 1693 | |
| 9 | Fradiomycin sulfate (Neomycin sulfate) | 20% pet. | 1645 | |
| 10 | Balsam of Peru | 25% pet. | 1727 | |
| 11 | Rosin | 20% pet. | 1734 | |
| 12 | Fragrance mix | 8% pet. | 1740 | |
| 13 | Paraben mix | 15% pet. | 1733 | |
| 14 | p-Phenylenediamine | 1% pet. | 1599 | |
| 15 | Lanolin alcohol | 30% pet. | 1723 | |
| 16 | p-tert-Buthylphenol formaldehyde resin | 1% pet. | 1679 | |
| 17 | Epoxy resin | 1% pet. | 1387 | |
| 18 | Primin | 0.01% pet. | 1681 | |
| 19 | Urushiol | 0.002% pet. | 1599 | 1 |
| 20 | Sesquiterpene lactone mix | 0.1% pet. | 1319 | |
| 21 | Potassium dichromate | 0.5% aq. | 1726 | |
| 22 | Thimerosal | 0.05% aq. | 1572 | |
| 23 | Formaldehyde | 1% aq. | 1710 | |
| 24 | Kathon CG | 0.01% aq. | 1699 | |
| 25 | Mercuric chloride | 0.05% aq. | 1629 | |

Table 7 : Annual variations of positive rates

| | | Japanese Standard Allergens (1994) | | | | | | Japanese Standard Allergens (2008) | |
|----|------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|--------|
| | | 1993 ¹⁾ | 1994 ²⁾ | 1997 ³⁾ | 1998 ⁴⁾ | 1999 ⁵⁾ | 2000 ⁶⁾ | 2005-2007 | 2009 |
| | | n=1592 | n=1665 | n=1309 | n=1573 | n=1555 | n=1602 | n=1669 | n=2093 |
| 1 | Cobalt chloride | 17.3% | 18.6% | 18.4% | 17.2% | 14.3% | 14.5% | 11.1% | 6.4% |
| 2 | Nickel sulfate | 13.5% | 14.4% | 13.8% | 16.2% | 12.4% | 15.5% | 11.9% | 11.6% |
| 3 | Pottassum dichromate | 9.2% | 7.7% | 9.2% | 13.7% | 9.7% | 10.6% | 7.3% | 6.6% |
| 4 | Thiuram mix | 2.6% | 2.2% | 1.6% | 2.0% | 2.0% | 2.3% | 3.0% | 3.6% |
| 5 | PPD black rubber mix | 1.2% | 1.4% | 1.2% | 1.5% | 1.0% | 1.1% | 1.3% | 1.8% |
| 6 | Mercapto mix | 0.6% | 0.8% | 1.0% | 0.7% | 0.7% | 0.8% | 0.9% | 1.0% |
| 7 | Caine mix | 1.8% | 3.0% | 2.3% | 2.4% | 1.4% | 2.6% | 2.5% | 4.0% |
| 8 | Fradiomycin sulfate | 4.0% | 3.8% | 4.9% | 5.9% | 6.0% | 5.0% | 7.4% | 6.0% |
| 9 | Balsam of Peru | 5.2% | 4.5% | 3.4% | 4.0% | 4.0% | 4.0% | 4.0% | 4.4% |
| 10 | Rosin | 2.3% | 2.2% | 1.7% | 2.3% | 2.0% | 2.2% | 2.4% | 2.3% |
| 11 | Fragrance mix | 5.8% | 4.9% | 5.6% | 4.8% | 5.0% | 5.6% | 6.2% | 6.4% |
| 12 | Dithiocarbamate mix | 0.5% | 0.5% | 0.9% | 0.5% | 0.6% | 1.3% | 1.3% | 1.3% |
| 13 | Paraben mix | 1.8% | 1.5% | 1.1% | 1.3% | 1.3% | 1.7% | 1.2% | 2.5% |
| 14 | PPD | 6.1% | 7.1% | 6.0% | 4.8% | 4.5% | 5.7% | 5.7% | 7.0% |
| 15 | Lanolin alcohol | 2.8% | 3.3% | 1.8% | 2.7% | 2.7% | 3.6% | 2.9% | 1.8% |
| 16 | PTBP-FR | 1.7% | 1.3% | 1.2% | 1.5% | 1.9% | 2.2% | 1.9% | 1.5% |
| 17 | Bisphenol A | 0.4% | 0.4% | 0.3% | 0.5% | 0.6% | 0.9% | nt | nt |
| 18 | Ethylene diamine 2HCL | 0.3% | 0.3% | 0.3% | 0.3% | 0.4% | 0.8% | 0.5% | nt |
| 19 | Primin | 0.7% | 0.6% | 0.6% | 0.8% | 1.0% | 1.6% | 0.7% | 0.8% |
| 20 | Urushiol | 9.3% | 10.4% | 8.8% | 8.5% | 9.8% | 9.9% | 7.5% | 10.3% |
| 21 | Thimerosal | 4.7% | 5.8% | 4.7% | 5.6% | 4.6% | 4.8% | 3.8% | 2.9% |
| 22 | Ammoniated mercuric chloride | 7.3% | 6.9% | 7.0% | 7.4% | 6.8% | 8.0% | 3.2% | 5.0% |
| 23 | Formaldehyde | 1.2% | 2.6% | 2.4% | 4.0% | 3.6% | 1.6% | 1.5% | 2.0% |
| 24 | Kathon CG | 1.3% | 1.5% | 0.9% | 1.6% | 1.1% | 0.9% | 1.1% | 1.2% |
| | Gold sodium thiosulfate | nt | 10.7% | nt | 8.3% | 6.9% | 7.0% | 5.9% | 3.5% |
| | Epoxy resin | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt | 0.9% |
| | Sesquiterpene lactone mix | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt | 1.5% |

Table 8 : Top ten allergens with high positive rates in Japanese Standard Allergens

| | 1993 ¹⁾ | 1994 ²⁾ | 1997 ³⁾ | 1998 ⁴⁾ | 1999 ⁵⁾ | 2000 ⁶⁾ | 2005-2007 | 2009 |
|----|---|---|---|---|---|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | Cobalt chloride 17.3% | Cobalt chloride 18.6% | Cobalt chloride 18.4% | Cobalt chloride 17.2% | Cobalt chloride 14.3% | Nickel sulfate 15.5% | Nickel sulfate 11.9% | Nickel sulfate 11.6% |
| 2 | Nickel sulfate 13.5% | Nickel sulfate 14.4% | Nickel sulfate 13.8% | Nickel sulfate 16.2% | Nickel sulfate 12.4% | Cobalt chloride 14.5% | Cobalt chloride 11.1% | Urushiol 10.3% |
| 3 | Urushiol 9.3% | Gold sodium thiosulfate 10.7% | Pottassum dichromate 9.2% | Pottassum dichromate 13.7% | Urushiol 9.8% | Pottassum dichromate 10.6% | Urushiol 7.5% | <i>p</i> -Phenylene- diamine 7.0% |
| 4 | Pottassum dichromate 9.2% | Urushiol 10.4% | Urushiol 8.8% | Urushiol 8.5% | Pottassum dichromate 9.7% | Urushiol 9.9% | Fradiomycin sulfate 7.4% | Potassium dichromate 6.6% |
| 5 | Ammoniated mercuric chloride 7.3% | Pottassum dichromate 7.7% | Ammoniated mercuric chloride 7.0% | Gold sodium thiosulfate 8.3% | Gold sodium thiosulfate 6.9% | Ammoniated mercuric chloride 8.0% | Pottassum dichromate 7.3% | Cobalt chloride 6.4% |
| 6 | <i>p</i> -Phenylene- diamine 6.1% | <i>p</i> -Phenylene- diamine 7.1% | <i>p</i> -Phenylene- diamine 6.0% | Ammoniated mercuric chloride 7.4% | Ammoniated mercuric chloride 6.8% | Gold sodium thiosulfate 7.0% | Fragrance mix 6.2% | Fragrance mix 6.4% |
| 7 | Fragrance mix 5.8% | Ammoniated mercuric chloride 6.9% | Fragrance mix 5.6% | Fradiomycin sulfate 5.9% | Fradiomycin sulfate 6.0% | <i>p</i> -Phenylene- diamine 5.7% | Gold sodium thiosulfate 5.9% | Fradiomycin sulfate 6.0% |
| 8 | Balsam of Peru 5.2% | Thimerosal 5.8% | Fradiomycin sulfate 4.9% | Thimerosal 5.6% | Fragrance mix 5.0% | Fragrance mix 5.6% | <i>p</i> -Phenylene- diamine 5.7% | Mercuric chloride 5.0% |
| 9 | Thimerosal 4.7% | Fragrance mix 4.9% | Thimerosal 4.7% | Fragrance mix 4.8% | Thimerosal 4.6% | Fradiomycin sulfate 5.0% | Balsam of Peru 4.0% | Balsam of Peru 4.4% |
| 10 | Fradiomycin sulfate 4.0% | Balsam of Peru 4.5% | Balsam of Peru 3.4% | <i>p</i> -Phenylene- diamine 4.8% | <i>p</i> -Phenylene- diamine 4.5% | Thimerosal 4.8% | Thimerosal 3.8% | Caine mix 4.0% |

| | 1993 | 1994 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2005-2007 | 2009 |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|
| Cobalt chloride | 17.3 | 18.6 | 18.4 | 17.2 | 14.3 | 14.5 | 10.0 | 6.4 |
| Nickel sulfate | 13.5 | 14.4 | 13.8 | 16.2 | 12.4 | 15.5 | 12.4 | 11.6 |
| Potassium dichromate | 9.2 | 7.7 | 9.2 | 13.7 | 9.7 | 10.6 | 7.3 | 6.6 |
| Ammoniated mercuric chloride | 7.3 | 6.9 | 7.0 | 7.4 | 6.8 | 8.0 | 3.2 | 5.0 |
| Gold sodium thiosulfate | nd | 10.7 | nd | 8.3 | 6.9 | 7.0 | 4.5 | 3.5 |

nd : no data

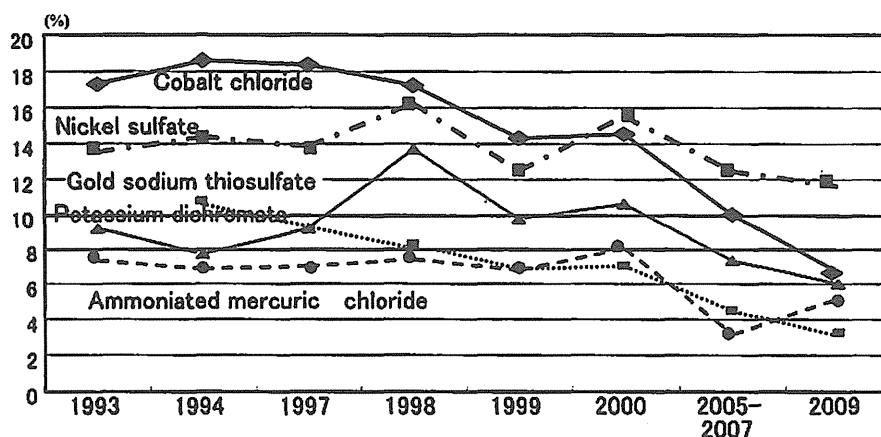


Fig. 6 : Annual variations of positive rates of metal allergens

| | 1993 | 1994 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2005-2007 | 2009 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|
| Thiuram mix | 2.6 | 2.2 | 1.6 | 2.0 | 2.0 | 2.3 | 2.9 | 3.6 |
| PPD black rubber mix | 1.2 | 1.4 | 1.2 | 1.5 | 1.0 | 1.1 | 1.2 | 1.8 |
| Mercapto mix | 0.6 | 0.8 | 1.0 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | 1.0 |
| Dithiocarbamate mix | 0.5 | 0.5 | 0.9 | 0.5 | 0.6 | 1.3 | 1.1 | 1.3 |

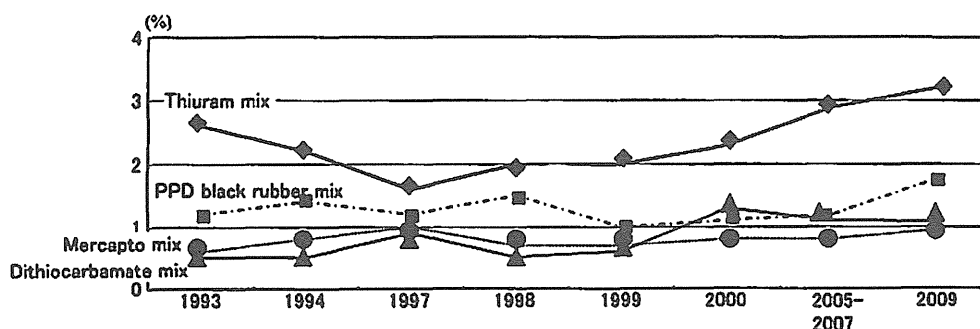


Fig. 7 : Annual variations of positive rates of rubber allergens

々の検討を待つことになる。

2) ゴム関連アレルギー (Fig. 7)

PPD black rubber mix, mercapto mix, dithiocarbamate mix は 1% 前後で推移しているが, thiuram mix は 2000 年まで 2% 前後で推移していた陽性率が 2005~2007 年は 2.9%, 2009 年は 3.6% と少しづつ高くなってきている印象があり, ゴム加工品に

よる接触皮膚炎の増加に注意する必要がある。

3) 薬剤アレルギー (Fig. 8)

Fradiomycin sulfate, caine mix とともに陽性率が高くなってきている。caine mix については, caine mix 中の各アレルギーを個別に検討していないため感作例が増加しているのか刺激反応が含まれているのかは不明である。

| | 1993 | 1994 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2005-2007 | 2009 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|
| Caine mix | 1.8 | 3.0 | 2.3 | 2.4 | 1.4 | 2.6 | 2.0 | 4.0 |
| Fradiomycin sulfate | 4.0 | 3.8 | 4.9 | 5.9 | 6.0 | 5.0 | 6.8 | 6.0 |

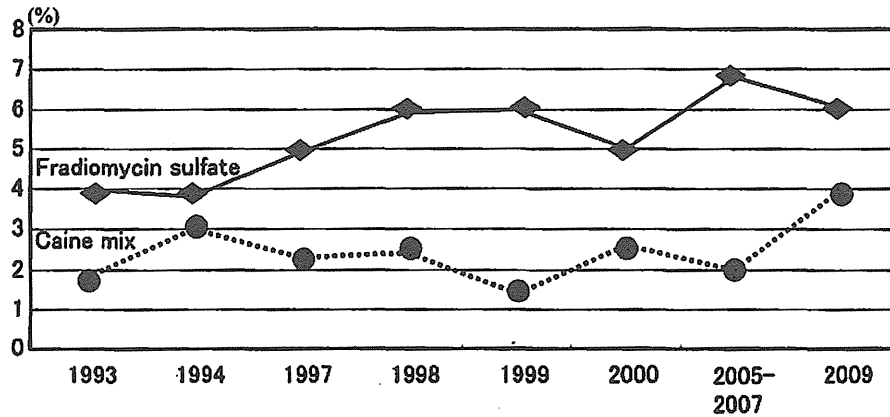


Fig. 8 : Annual variations of positive rates of drug-relevant allergens

| | 1993 | 1994 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2005-2007 | 2009 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|-----------|------|
| Balsam of Peru | 5.2 | 4.5 | 3.4 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.2 | 4.4 |
| Fragrance mix | 5.8 | 4.9 | 5.6 | 4.8 | 5.0 | 5.6 | 5.7 | 6.4 |
| p-Phenylene diamine | 6.1 | 7.1 | 6.0 | 4.8 | 4.5 | 5.7 | 5.7 | 7.0 |
| Lanolin alcohol | 2.8 | 3.3 | 1.8 | 2.7 | 2.7 | 3.6 | 2.3 | 1.8 |

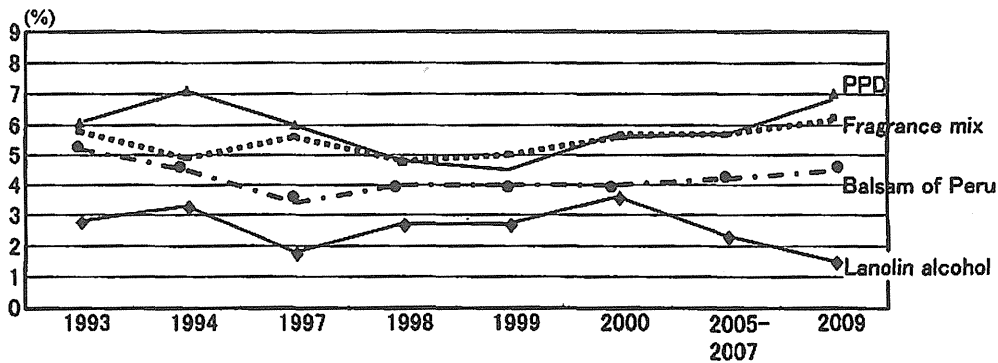


Fig. 9 : Annual variations of positive rates of cosmetic allergens

4) 化粧品関連アレルギー (Fig. 9)

香料アレルギーである balsam of Peru, fragrance mix はそれぞれ 4% 前後、5~6% で推移しているが、lanolin alcohol の陽性率は低下の傾向があり、p-phenylene diamine の陽性率は高くなっている。

5) 防腐剤関連アレルギー (Fig. 10)

Formaldehyde は、1997 年、1998 年に一時その陽性率が高くなり、その後低下したが 2009 年には再び上昇しており今後の推移に注意が必要である。

Thimerosal の陽性率は徐々に低下している。Paraben mix はこれまで 1% 代の陽性率であったが 2009 年の陽性率は 2.5% とこれまでで最も高い結果であった。

6) 植物関連アレルギー (Fig. 11)

Primin の陽性率は 1994 年以来その陽性率は 1% 前後と変化なく、urushiol は前回の集計時にいったん陽性率が低下したが今回は再び増加し、以前と同様の約 10% の陽性率であった。ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) で新たに追加された