

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)

「ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究」

平成 26 年度分担研究報告書

## 当科におけるロドデノール含有化粧品使用後に生じた白斑症例の検討 ～ 典型例と拡大例との比較 ～

研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授
研究協力者	土岐 清香	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	助教
研究協力者	岸 史子	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	助教

### 研究要旨

ロドデノール誘発性白斑は原則として使用部位に一致し、中止により自然に色素は再生される。しかし、中止後も脱色素斑が新生・拡大する症例や、非使用部位にも脱色素斑が現れる非典型的な症例が散見される。2014 年 10 月までに当科にてロドデノール誘発性白斑と診断した 70 症例を対象とし、典型例(57 例)、非典型例(13 例)に分類し、患者背景、初診時現症、ロドデノール使用中止後 1 年の経過につき臨床的に比較検討した。典型例と非典型例の年齢、化粧品数、使用期間、既往歴に差はなかった。非典型例では完全脱色素斑、紅斑を伴う症例が多かった。1 年後の経過では、顔面頸部は躯幹四肢に比べ色素が再生しやすく、非典型例の顔面頸部でも典型例には劣るものの、8 割以上で色素再生傾向がみられた(50%以上再生 典型例：顔面頸部 88.5%、躯幹四肢 34.7%、非典型例：顔面頸部 46%、躯幹四肢 3.2%)。さらに非典型例の躯幹四肢では拡大増悪例が 55.6%を占めていた。その他、非典型例では白毛やサットン現象など、メラノサイトの障害をうかがわせる所見を伴う症例もあり、白斑を合併ないし誘導している可能性が示唆される。

治療においては活性型ビタミン D3 軟膏、タクロリムス含有軟膏外用は外用無しの群と比較し色素再生率の差は出なかった。また、ビタミン C 内服、光線療法においても治療効果に有意差は出ず、更なるデータの収集、蓄積と有効な治療法の確立が急務であると考える。

### A. 研究目的

ロドデノール含有化粧品による白斑は 使用  
部位におおむね一致した不整形の不完全(~完

全)脱色素斑を呈する、 使用中止により(ないし  
1か月以内に)脱色素斑の拡大が停止する、 使  
用中止後、自然に色素は再生される、 ダーモ

スコープでは白斑部においても毛は色素を有し、白斑部の毛孔の周囲には色素脱失は認めず、体毛の白髪化も認めない、という特徴を有する。[3-5]

しかし、フェノールやカテコール化合物による chemical leukoderma は初期では接触部位に脱色素斑を生じ、中止により軽快するものの、離れた部位に進行性の白斑病変を生じることが報告されており[1,2]、ロドデノール誘発性白斑でも塗布部以外に脱色素斑が出現したり、使用中止後も脱色素斑が拡大する非典型的な症例が散見される。

そこで、ロドデノール含有化粧品使用中止一年後における色素再生率、治療有効性を調査するとともに、典型例、非典型例における患者背景、症状、経過に違いがあるのかを明らかにする。

## B. 研究方法

2014年10月までに当科受診し、ロドデノール誘発性白斑と診断した70症例を対象とし、典型例(57例)、非典型例(13例)に分類し、初診およびロドデノール中止後1年(～1年3か月)の経過につき詳細な問診、診察、検査を行い、二群を統計学的に分析した。なお、臨床データの研究目的での使用については、初診時に患者から文書で同意を得ている。統計学的解析には Pearson のカイ 2 乗検定または t 検定を用いた。

## C. 研究結果

### 患者背景

患者の性別は典型例の男性1例以外はすべて女性であった。平均年齢は典型例、非典型例がそれぞれ54.4歳、50.8歳で有意差はなく

( $P=0.419$ )、年齢分布では非典型例にやや若年傾向がみられるものの、どの年代にも均等に分布していた。また、ロドデノール平均使用期間と種類数にも二群間で有意差はなかった。(表1、図1)

既往歴では、花粉症、じんましん、気管支喘息、円形脱毛症、橋本病、アトピー性皮膚炎などアレルギーないし自己免疫が成因に関与しているとされる疾患が多くを占めていた。しかし、一般有病率が不明なため、本症との関連性を言及することはできなかった。また、既往歴に典型例、非典型例の差異は見いだせなかった。(表2)

### 初診時現症

脱色素斑の臨床所見は典型例では不完全脱色素斑優位の症例が多いのに対し、非典型例では完全脱色素斑が圧倒的多数であった( $P<0.01$ )。(図2)

また、随伴症状(紅斑、掻痒)に関しては、非典型例では典型例と比較し特に紅斑を多く伴っていた(典型22.8%/非典型69.2%、 $P<0.05$ )。掻痒の有無に有意差はなかった(典型36.8%/非典型53.8%、 $P=0.259$ )。これらは、日本皮膚科学会一次調査結果(「炎症あり」の症例43.8%)[3]と比較するとやや少なかった。(図3)

色素脱失の部位は顔面、頸部、手背、前腕、上腕に多く、典型例でも手背、前腕は3割に発症していた。(表3)

検査所見では抗核抗体、抗甲状腺抗体、IgE等の異常値をもつ症例があるものの、どれも典型例の方が多くみられた。2%ロドデノールでのパッチテストでは検査を行った全例が陰性であった。(表4)

## **治療経過**

当科では初診時より、外用しない部位、タクロリムス含有軟膏外用部位、活性型ビタミン D3 軟膏外用部位にわけ、約半年かけて、色素再生率や使用感などの患者の満足度を総合して患者と相談の上、外用の有無、種類を決めて治療した。また、白斑部は湿疹、皮膚炎等のトラブルが多く、掻痒や紅斑に対しステロイドや保湿剤を用いた。その他、光線療法(エキシマ、ナローバンド UVB)や、色素増強例を中心にビタミン C、トラネキサム酸の内服を追加した。(表5)

外用中断の理由としては刺激症状、効果がない等が挙げられる。光線療法の中止理由はやけど、コントラストが目立つ、通院が大変等であった。その結果、典型例の 24 例(51%)、非典型例の 4 例(31%)が 1 年後では内服以外は無加療であった。

また、健常皮膚の色素増強は典型例の 25 例 53%、非典型例の 10 例 77%にみられ、日本皮膚科学会二次調査[4]での 42%と比較し、より高率だった。特に非典型例では色調、範囲が重度の症例が多く、軽快傾向に乏しかった。

非典型例における特殊所見としてはサットン現象が 2 例、一過性脱毛が 1 例、白毛が 4 例みられた。

## **色素再生率**

当科の前回報告で、躯幹四肢は顔面頸部に比較し色素再生が遅いとの結果が出たため、顔面頸部、躯幹四肢それぞれで、初診時と比較した色素再生率を 0～25%未満、25～50%未満、50～75%未満、75～100%、白斑拡大に分類し、統計をとった。更に躯幹四肢は10ヶ所(胸部、腹

部、背部、骨盤部、上腕、前腕、手、大腿、下腿、足)の部位に分け、累計した。(図4、5)

部位別にみると典型例、非典型例ともに前回報告同様、顔面頸部のほうが躯幹四肢と比較して色素再生率が高かった。

顔面頸部では 50%以上再生した症例が典型例で 88.5%、非典型例で 46%であり、全体では顔面頸部では 74.2%に 50%以上の色素回復傾向がみられた。

躯幹四肢では 50%以上再生した症例は典型例で 34.7%と減少し、非典型例ではわずか 3.2%であり、さらに拡大増悪例が 55.6%を占めていた。

## **治療効果の検討**

典型例における 1 年後の色素再生率を外用種別に外用無しの群と比較した。(顔面頸部:タクロリムス含有軟膏 12 例、Vit D3 軟膏 10 例、外用なし 30 例の計 52 例、躯幹四肢:タクロリムス含有軟膏 10 例、Vit D3 軟膏 3 例、外用なし 12 例、計 23 例) (表 6)。

日本皮膚科学会の二次調査報告[4]ではタクロリムス外用が効果的との結果だったが、顔面頸部、躯幹四肢ともにばらつきがあり、外用の有無や種類による色素再生率の差は無かった。

次に何らかの外用、ビタミン C 内服、光線療法につき加療群、無加療群で統計を取ったが、前回の当科報告同様、外用、内服、光線療法のいずれも治療効果に有意差はなかった。

## **D. 考察**

ロドデノール含有化粧品の販売中止、自主回収後 1 年半が経過するが、個々の症例における

脱色素斑の臨床所見、色素再生過程には多様性が存在する。当初、外用中止により自然に色素は回復すると考えられていたが、当科におけるロドデノール誘発性白斑症例の 18.6%(13 例)はロドデノール使用中止後も白斑が拡大し、非塗布部位にも白斑が生じていた。同様の経過をたどる症例は日本皮膚科学会や岡山大学からも報告されている。[4,5]

本研究では脱色素斑が拡大する非典型例の特徴として以下の点が明らかになった。

- ・患者背景には典型例と比較し差がない。
- ・完全脱色素斑、紅斑を伴う症例が多い。
- ・77%に重度の色素増強がみられる。
- ・顔面頸部の 50%以上の色素再生率を示す患者割合は、典型例の 52 例中 46 例(88.5%)に対して、非典型例は 13 例中 6 例(14.1%)と低い。
- ・躯幹四肢では 55.6%が増悪、拡大している。
- ・白毛、サットン現象を呈する症例がある。

これらは当科の前回報告や岡山大学の報告[5]と概ね合致するものだった。白斑部の生検では典型例、非典型例ともに表皮、毛嚢のメラノサイトが減少、消失がみられるが、さらに非典型例では自己免疫反応の機序が想定され、非塗布部においてもメラノサイトの変性や消失をうかがわせる症状があり、ロドデノールにより白斑を誘発ないし合併した可能性が示唆された。

治療効果については活性型ビタミン D3 軟膏、タクロリムス含有軟膏外用を多くの症例で試したが、外用の有無や種類で治療効果の差は認められなかった。また、チロシナーゼ阻害活性を有するビタミン C 製剤内服の効果も期待されたが本研究では有効性を示すことができなかった。日本皮膚科学会の二次調査報告では光線療法が 66%

で有効[4]であったが、当科での継続症例が少ないためか有効例が少なく、更なる症例の蓄積が必要と考える。しかし一方で、個々の症例の重症度に差があり重症な症例ほど加療率が高いため、統計学的に単純比較することは難しいと思われる。

病態解明のための基礎研究もおこなわれており[6, 7]、発症機序が少しずつ判明してきているものの、未だ有効な治療法は確立されていないのが現状である。非典型例をはじめとする多くの患者が QOL を著しく損なわれており、白斑拡大への懸念や治癒見込に対する不安を募らせている。今後は、重症度の分類と重症例に対する補償を見直すとともに、病因究明と有効な治療法の確立が急務であると考えられる。

## E. 結論

当科を受診したロドデノール誘発性白斑の 1 年の色素再生率、治療有効性と典型例、非典型例の違いにつき、統計学的解析も用いて特徴や傾向を明らかにした。

## F. 文献

1. Schmidt R : Contact Der. 1981;7:199
2. Boissy RE : Pigment Cell Res. 2004;17:208
3. 青山裕美 他 : 日本皮膚科学会誌.2014; 124 :2095
4. 鈴木加余子 他 : 日本皮膚科学会誌.2014; 124 :3125
5. 塩見真理子 他 : 皮膚病診療.2014;36 :590
6. Sasaki M et al: Pigment Cell Melanoma Res. 2014;
7. Shosuke I et al: Pigment Cell Melanoma Res.

2014;27: 744.

## **G. 研究発表**

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1.土岐清香,岸 史子,天野博雄,茂木精一郎,石川 治:当科におけるロドデノール関連脱色素斑患者の追跡調査.第86回日本皮膚科学会群馬地方会 2015.3.19 前橋

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

表1 患者背景

	典型例	非典型例
患者数(人)	57	13
性別(人)	男性1 女性56	男性0 女性13
平均年齢(歳)	54.4 ± 1.9 (31-81)	50.8 ± 3.9 (29-73)
RD*の平均暴露期間(ヶ月)	平均27.3	平均25.7
RD*の使用種類(平均)	2.43	2.58

\*RD:ロドデノール

図1 年齢分布

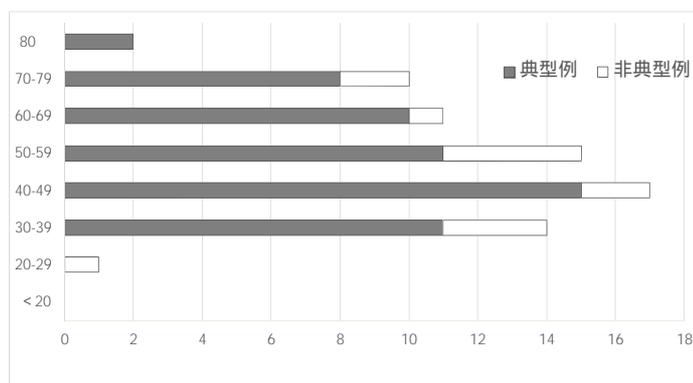


表2 既往歴

家族歴	典型例(n=57)	非典型例(n=13)
既往歴(重複あり)	尋常性白斑なし 花粉症 25(56%) 蕁麻疹 9(16%) 喘息 7(13%) 円形脱毛症 4(7%) 高脂血症 4(7%) 高血圧 6(7%) 接触皮膚炎 2(5%) 悪性腫瘍* 3(5%) 膠原病** 3(5%) 橋本病 3(3%) アトピー性皮膚炎 3(3%) 糖尿病 2(5%) 尋常性乾癬 2(5%)	尋常性白斑なし 花粉症 4(31%) 高脂血症 2(15%) 高血圧 2(15%)

\* RA, SJS, SSc 各1名

\*\* 乳癌、胃癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫 各1名

図2 脱色素斑の臨床所見

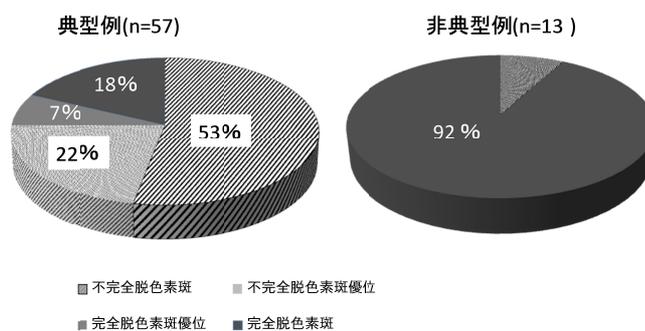


図3 随伴症状の有無

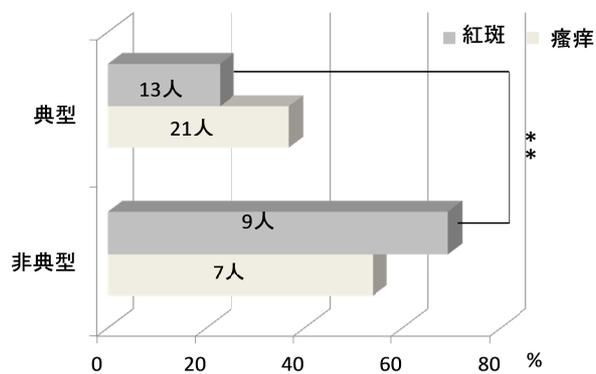


表3 脱色素斑の部位

	典型(n=57)	非典型(n=13)
顔面	56(98%)	13(100%)
頸部	36(63%)	12(92%)
手背	19(33%)	8(62%)
前腕	17(30%)	4(31%)
上腕	5(8.8%)	3(23%)
躯幹	3(5.3%)	7(54%)
下肢	1(1.8%)	3(23%)

表4 検査所見

	典型例	非典型例
抗核抗体	5/25(20%)	0/12(0%)
抗甲状腺抗体	5/25(20%)	0/12(0%)
IgE	4/25(16%)	1/12(8.3%)
パッチテスト	0/4(0%)	0/5(0%)

表5 治療経過

治療内容		典型例	非典型例
外用	活性型VitD3軟膏	8/21	9/11
	ステロイド軟膏	3/8	2/9
	タケロリムス含有軟膏	12/28	4/10
内服	VitC/トラネキサム酸	22/23	10/10
	漢方	1/1	0/0
光線療法		2/6	1/3
内服以外加療無し		24/47	4/13
色素増強		25/47	10/13

(1年後継続人数/治療開始人数)

図4 色素再生率

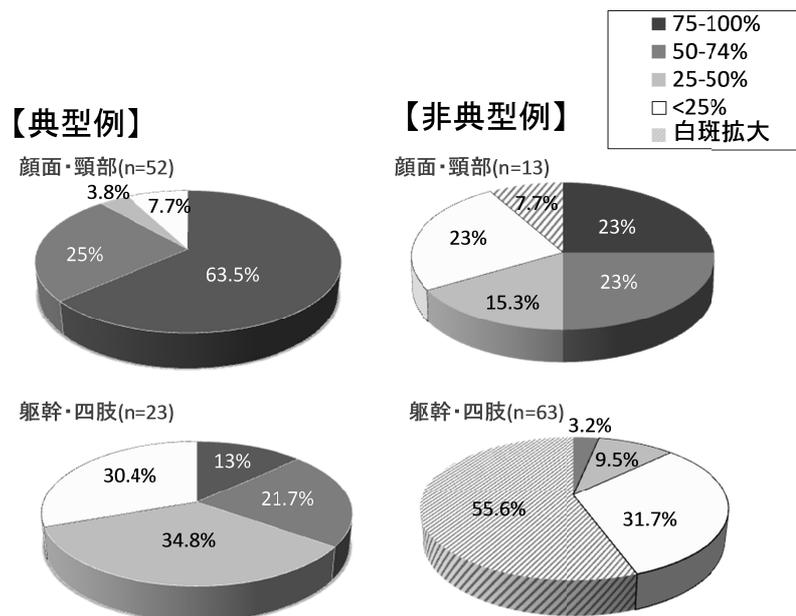


図5 典型例における外用種別色素再生率～無加療例との比較～

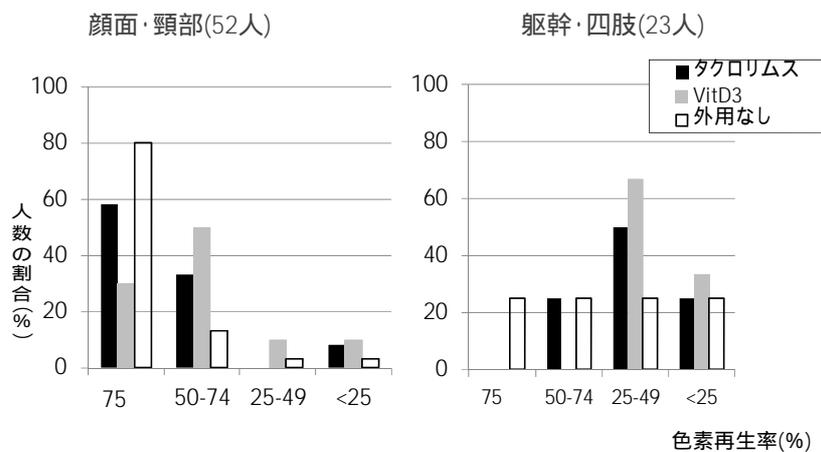


表6 各種治療有効率

顔面・頸部(n=52)

治療	あり	なし	P値
外用	19/22	28/30	0.400
内服	20/23	26/29	0.762
光線	2/2	44/50	0.602

躯幹・四肢(n=23)

治療	あり	なし	P値
外用	2/11	6/12	0.110
内服	2/8	7/16	0.371
光線	2/3	7/21	0.265