

見して目立たなくても、よくみると脱色素斑を生じていることもある。一方で境界明瞭な完全脱色素斑*に移行したと考えられる症例もみられる。なお、色素斑が完全か不完全かよく区別できない場合も、ダーモスコープで観察すると脱色素斑部において毛は色が付いている場合が多い。

②化粧品の塗布部位に痒みを伴う紅斑を認めることがある。炎症後に脱色素斑が生じる例や、脱色素斑と正常部の境界に炎症を伴う炎症型白斑*を呈する症例もある。まったく炎症を伴わない症例もある。炎症を伴う症例、伴わない症例ともにRDによるパッチテストが陽性の症例がある(図6)。なお炎症を伴う症例群のほうが、より高いパッチテスト陽性率を示す。

③RD含有化粧品の使用を中止後、6カ月くらいで色素再生を認める例が多い。完全脱色素斑から不完全脱色素斑を経て回復する場合や、毛包一致性の点状色素再生を認める場合がある。

④回復過程に色素増強(temporal excess) repigmentationを認める例がある。一過性の色素増強は軽快することが多い。

⑤大半が女性であるが、家族に勧められて使用

した男性例もあった。

【用語の定義】

*完全脱色素斑：ほぼ、あるいは完全にメラニン色素が欠如して、健常色を喪失し、白色調を呈する脱

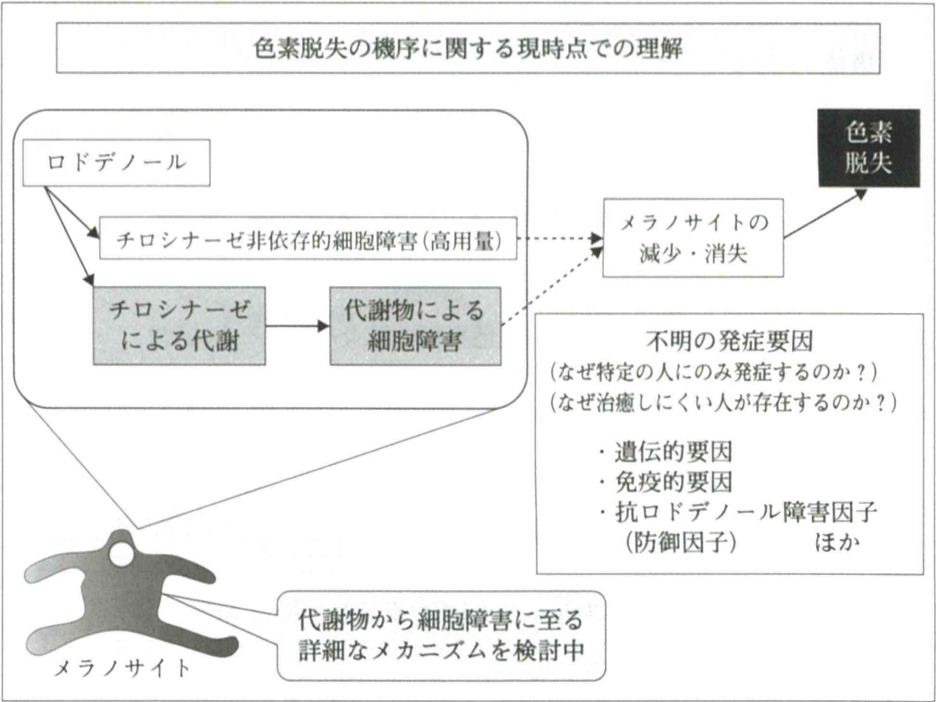


図5 RDによる色素脱失の機序に関する現時点での理解

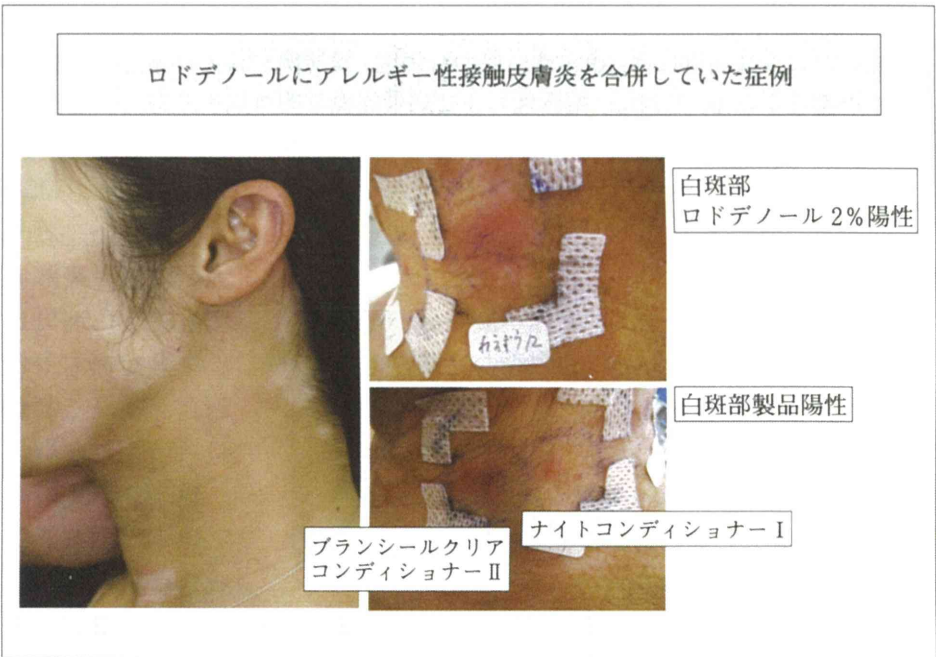


図6 RDにアレルギー性接触皮膚炎を合併していた症例の臨床像とパッチテスト陽性所見

表 RD誘発性脱色素斑の診断基準

必須項目

1. ロドデノール含有化粧品を使用していた。
注)患者申告 購入履歴、回収記録を根拠に判断する。
2. ロドデノール含有化粧品を使用する前には脱色素斑がなく、使用後、使用した部位におおむね一致して生じた、完全ないし不完全脱色素斑がある。

小項目

1. 使用中止により(必須項目 2. の)脱色素斑の拡大がおおよそ1カ月以内に停止した。
2. 使用中止により(必須項目 2. の)脱色素斑の少なくとも一部に色素が再生した。
注)写真や診療録、ダーモスコピー所見などの記録を参照し、医師が視診により重症度判定基準を用いて判定する。

判定

- ・必須項目2項目と小項目の少なくとも1項目を満たす場合は確実例とする。
- ・必須項目2項目を満たすが、小項目の1, 2ともに満たさない場合はその時点では疑い例とする。
- ・疑い例については引き続き注意深く色素再生の有無を経過観察することが望ましい。

注)このような症例には、尋常性白斑の合併例、誘発例が含まれる可能性がある。しかし、臨床像および病理組織学的所見から尋常性白斑とロドデノール誘発性脱色素斑を鑑別することは困難な場合があり、診断には細心の注意が必要である。

色素斑。

- * 不完全脱色素斑：メラニン色素が減少し、健常色に比し白色調を呈するが、健常色の完全喪失には至っていない脱色素斑。ただし、両者の区別は視診で行うものとし、混在していること、連続していること、時期によって変動することがある。
- * 炎症型白斑：白斑の辺縁に紅斑や浸潤を伴う脱色素斑。

IV. 臨床分類

1. 完全脱色素斑優位型

完全脱色素斑のみ、もしくは完全脱色素斑優位(脱色素斑面積全体のうち6割以上が完全脱色素斑)。

2. 完全・不完全脱色素斑混合型

完全脱色素斑と不完全脱色素斑優位がほぼ同じ

割合で混在する。

3. 不完全脱色素斑優位型

不完全脱色素斑のみ、もしくは不完全脱色素斑優位(脱色素斑面積全体のうち6割以上が不完全脱色素斑)。

V. 病理組織像

生検組織の結果、色素細胞が消失している症例、色素細胞が減少している症例、炎症細胞浸潤を伴っている症例や真皮浅層にメラノファージが散見されるだけの症例など、臨床像と同じく病理組織像も多彩である。尋常性白斑との鑑別について、①毛嚢周囲に細胞浸潤がみられる、②メラノファージが大多数の症例にみられる、の2点が尋常性白斑との区別の参考となる。メラノファージが認められないものは現時点では尋常性白斑の可能性が高いとの結論となっている。また、尋常性白斑においては、多くの場合、完全脱色素斑部ではメラノサイトの完全な消失を認めるのに比して、本疾患では臨床的に

完全脱色素斑部でも、メラノサイトの減少はあっても完全に消失している症例は少数であり、毛嚢部を含め標本上のいずれかの部位に残存を認める場合が多いことが明らかになっている(図7)。

VI. 診断

以上を踏まえて、RD脱色素斑の診断基準を作成した(表)³⁾。

VII. 鑑別診断

尋常性白斑との鑑別は尋常性白斑診療ガイドラインを参考に行う。分節型は当該化粧品使用部位と一致しないので否定できる。汎発型は区別がむずかしい場合がある。脱色素斑の発症時期が当該化粧品の使用後であるか、使用部位に一致しているか、臨床的および病理組織学的に完全脱色素斑

であるか、甲状腺機能、膠原病、糖尿病、Addison病、脱毛の有無等も、必要に応じて確認し、除外する必要がある。

二次調査の結果、当該化粧品の中
止により72%の患者で使用していた
部位に色素の再生がみられている。
したがって、経過観察により色素再
生が認められれば、RD誘発性脱色
素斑の可能性が高いと考えられる。

Ⅷ. 患者数・発生頻度

2014年11月28日現在、RDで脱色
素斑を生じた症例は19,370名にの
ぼっており、そのうち9,243名
(47.7%)が完治・ほぼ回復したとカ
ネボウ化粧品の調査で報告されてい
る⁹⁾。RD含有化粧品使用者が80万人
と推定されているので、使用者の約
2.4%が発症したことになる。

Ⅸ. パッチテスト陽性例の頻度

これまでに予備試験を含めて52施
設199例のパッチテスト結果が収集
されている。そのうち、48時間後の
みの判定しか記載がなく、
陽性の判断が困難であっ
た14例を除く185例につ
き解析した。その結果、
①2%RD白色ワセリン基
剤陽性は全体の13.5%
(25/185)、②炎症あり症
例の陽性率は20.0%
(20/100)、③炎症なし症
例の陽性率は6.8%
(5/74)、④炎症の有無が
不明の症例での陽性率は
0%(0/11)、⑤1週間後判
定時に2%pet貼布部(健
常皮膚部)に「白斑出現」

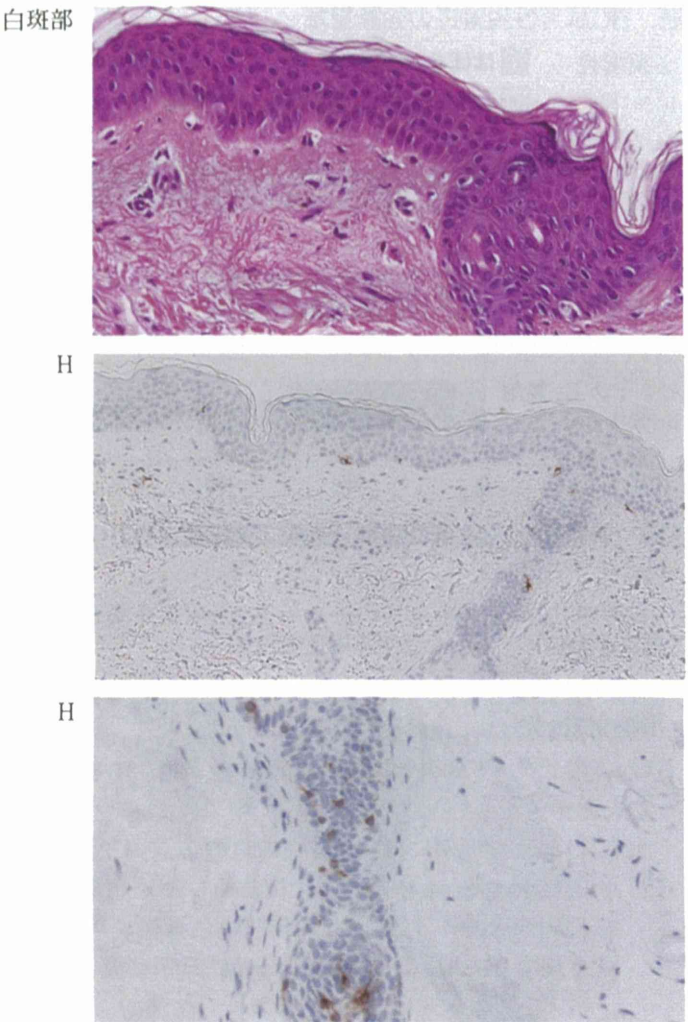


図7 RD誘発性脱色素斑症例の脱色素斑部の病理組織像

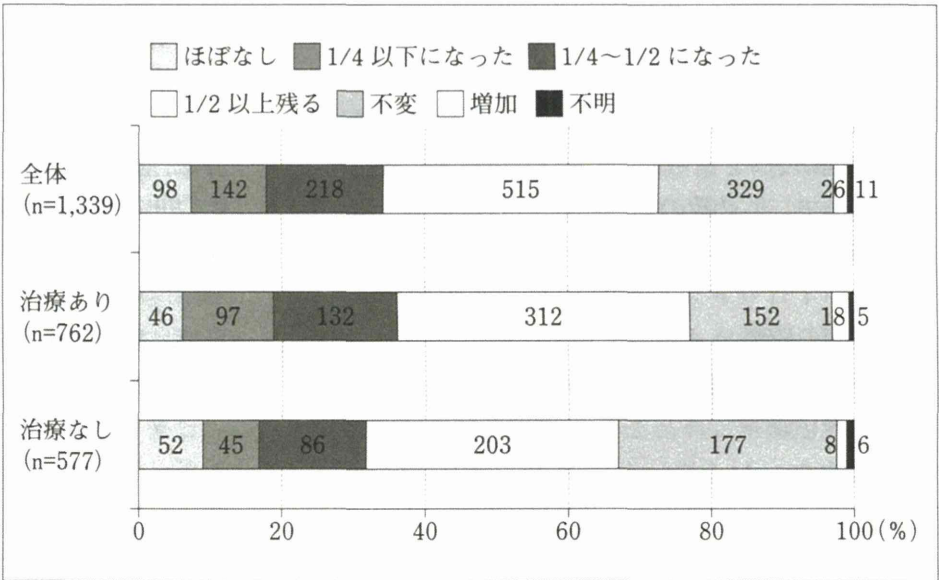


図8 治療の有無と脱色素斑面積の変化(全国二次調査より)

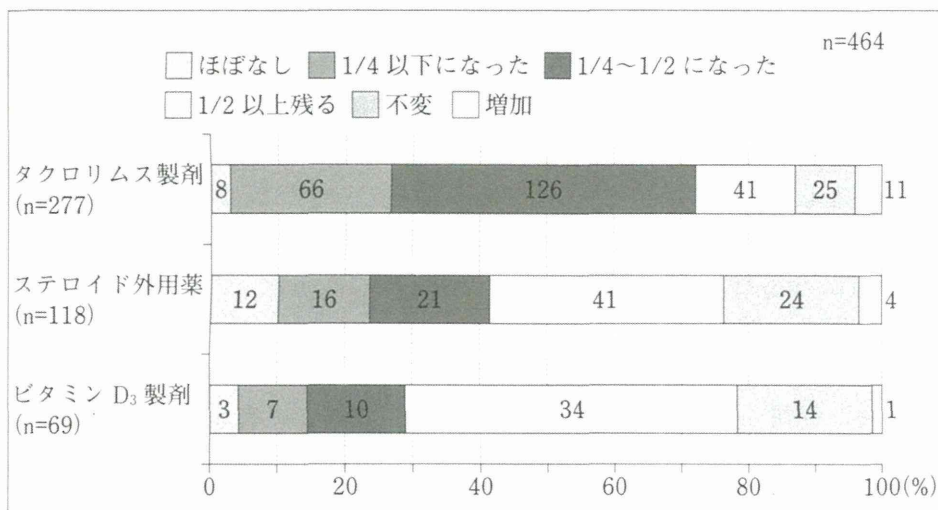


図9 外用薬と脱色素斑面積(全国二次調査より)

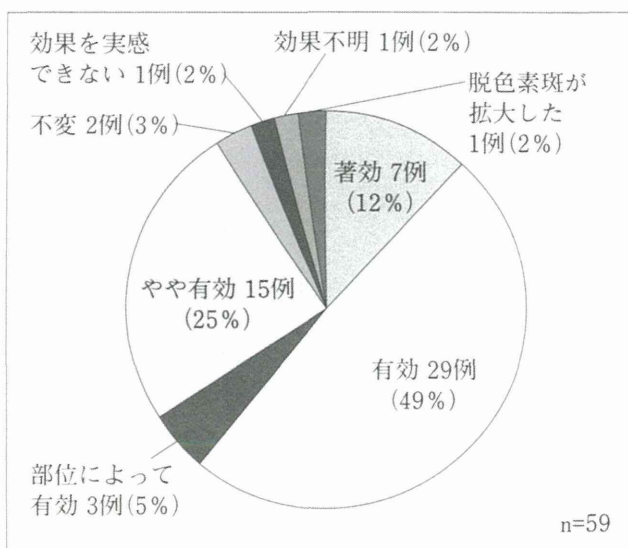


図10 紫外線治療の効果

と記載ある症例が1例、「うっすら白いか」と記載ある症例が1例であった。これら2例は別の施設からの報告で、集計数の約1% (2/199) になる。

2%RD白色ワセリン基剤を全国に配布する前に行ったパイロットスタディでは、5%RD白色ワセリン基剤の陽性率も検討した。73例に貼布し、2%が陰性であった54例のうち26例に5%RD白色ワセリン基剤を貼布したところ、4例(15.4%)に陽性反応を認めた。パイロットスタディーではRDの光線過敏についても検討し、52例に光パッチテストを施行した。その結果、UVA照射により反応が増強した症例が1例あった。

X. 予 後

2014年1月に行った全国二次調査では、「経過観察あり」と回答のあった1,399例中、7%は「脱色素斑がほぼなくなった」、11%は「1/4以下になった」、16%は「1/4~1/2になった」、38%が「1/2以上残る」、25%は「不変」、2%が「増加」、0.9%が「不明」、0.1%が「評価困難」であった(図8)。自主回収から半年後の調査で

あったため、中止して半年経過した患者さんが最多であったが、118例が、1年以上前に当該化粧品を中止しており、このうち6割以上は医療機関で経過観察中に脱色素斑面積が縮小傾向ありと回答している。全国二次調査時点では、まだ中止後1年を経過していない症例が多く、これからも引き続き経過観察をする必要がある。治療の有無で比較してみると、なんらかの治療を受けた方の77%が、また、治療せずに経過をみている方でも67%が脱色素斑面積の縮小傾向を示していた。

XI. 治療と経過

1. 治療の基本

まずは当該化粧品を中止したうえで、遮光をしっかりと行い、経過観察をすることが第一選択である。前述の全国二次調査の結果、経過観察のあった1,399例中「治療あり」は57%、「治療なし」は43%であった。無治療で経過をみている症例でも67%が回復傾向を示し、なんらかの治療を受けている方では77%が回復傾向を示していた。

2. 治療の内容

ビタミンC、トラネキサム酸、ビタミンE、アレルギー薬などの内服治療と、タクロリムス軟膏、ステロイド外用薬、ビタミンD₃外用薬などによる外用治療、ならびに紫外線治療等が行われている。

3. 外用薬治療と経過

タクロリムス外用薬単独使用群、ステロイド外用薬単独使用群、ビタミンD₃外用薬単独使用群の3群で比較すると、タクロリムス軟膏単独使用群が、ほかの外用薬単独使用群や、治療なしと回答した群に比べて、脱色素斑面積の評価(ほぼなくなった; 1/4以下になった; 1/4~2/1になった; 1/2以上残る; 不変; 増加)で、「半分以下に縮小している」と回答した割合が高く(図9)、色素増強も含めた総合評価(治癒; かなり軽快; 軽快; やや軽快; 不変; 増悪)でみると、ステロイド外用薬単独使用群で「軽快以上」の評価であった症例の割合が高くなっていった。ビタミンD₃外用薬の効果は、症例数も少なくともはっきりした有効性は確認できていないが、タクロリムス軟膏やステロイド軟膏を用いにくい症例では試みてもよいと考えられている。

4. 紫外線治療と経過

「紫外線治療あり」と回答のあった75例に対して2014年5月に治療内容や効果を再度調査したところ(集計対象66例)、効果について回答のあった60例中、著効からやや有効と回答したのは56例(84.8%)であった。化粧品中止の効果と判別がむずかしいという意見も複数あり、紫外線治療により1例は「脱色素斑面積が拡大した」、2例は「不変」、1例は「軽快しているが紫外線治療の効果であると実感できない」と合計4例(6.0%)が回答している。紫外線治療は、ほかの治療で軽快がみられない症例には試みてよい治療方法と思われる(図10)。

ただし、紫外線治療の効果はあったが「刺激が出現しやすく照射量を低めに設定した」、「脱色素斑周囲に色素増強をきたしたので中止した」という回答もあり、低容量の紫外線照射から始め、周囲の健常皮膚の遮光に十分注意して行うことが必要である。

5. 治療のまとめ

以上の全国二次調査の結果から、原因となった化粧品使用中止後一定の期間(6カ月程度)が経過しても脱色素斑の改善がみられない部位には、通常の尋常性白斑の治療が有効と思われる。なお、

塗布部位や症状によっても治療法の選択は変わってくるので、経過観察以外に、これらの治療の選択は主治医の判断が尊重される。治療と経過についても、三次調査でさらに検討を行う予定である⁷⁾。ヒトの皮膚モデルマウスにRDを外用したところ患者でみられた脱色素斑と同様な脱色素斑が生じることが明らかになった。

おわりに

現在までに、脱色素斑が改善している症例が多いが、一部では、難治の症例もある。RD誘発性脱色素斑の発症機序については、RDの代謝、作用など化学物質からの解明、なぜ一部の人にだけ、まだらに脱色素斑が生じたのかという個体側の要因等を解明すべきであるが、病態はまだ十分解明できていない。現在、ゲノム解析を含む研究が進んでおり、今後、さらに病態の解明がなされることと考える。

<文 献>

- 1) 錦織千佳子ほか：日皮会誌 124：285, 2014
- 2) 患者さん向けFAQ(平成26年6月29日作成)
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/news/1405037602_2.pdf
- 3) 医療者(皮膚科医)向けの診療の手引き(Ver.7)
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/news/1405558264_1.pdf
- 4) 青山裕美ほか：日皮会誌 124：2095, 2014
- 5) ロドデノール含有化粧品使用後に生じた脱色素斑一次調査票のまとめ
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/news/1387326060_3.pdf
- 6) 患者さん・一般市民向けRD誘発性脱色素斑サイト
https://www.dermatol.or.jp/modules/public/index.php?content_id=5
- 7) 会員・医療関係者向けRD誘発性脱色素斑サイト
https://www.dermatol.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=5
- 8) 厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000035xv0.html>
- 9) カネボウ化粧品ホームページ
http://www.kanebo-cosmetics.jp/information/#products_name
- 10) Sasaki, M. et al. : Pigment Cell Melanoma Res 27 : 754, 2014
- 11) Ito, S. et al. : Pigment Cell Melanoma Res 27 : 744, 2014
- 12) Kasamatsu, S. et al. : J Dermatol Sci 76 : 16, 2014
- 13) Ito, S. et al. : Pigment Cell Melanoma Res 27 : 1149, 2014
- 14) 鈴木民夫ほか：日皮会誌 122 : 1725, 2012

臨床トピックス

化粧品による皮膚障害

松 永 佳 世 子*

はじめに

いま、2つの化粧品・医薬部外品の健康被害が社会的に大きな問題になっている。その一つは旧茶のしずく石鹼に含まれた加水分解コムギ末の経皮・経粘膜感作即時型コムギアレルギーであり、他の一つはロドデノール誘発性脱色素斑（白斑）である。筆者は学会（前者は日本アレルギー学会、後者は日本皮膚科学会）の特別委員会委員長として実態の疫学調査、原因調査発生機序の解明、および患者と医師への正しい情報の提供などを行っている。

本稿においては現在の医療現場から見た化粧品の安全性の現状を紹介し、より安全な化粧品を供給し使用するための医師の症例情報を中心とした産学官連携システムを提案する。

I. 化粧品・医薬部外品とは

化粧品とは薬事法第2条第3項で「人の身体

を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、又は皮膚若しくは毛髪を健やかに保つために、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」と定義されている。医薬部外品は同第2条第2項で定義されているが、医薬部外品にはヘアダイ、パーマネント剤などが含まれ、私たちの生活の質（quality of life : QOL）を向上させ、活力を増すことができる。

II. 化粧品による皮膚障害の分類

化粧品による皮膚障害としては1) 刺激性接触皮膚炎、2) アレルギー性接触皮膚炎、3) 光毒性接触皮膚炎、4) 光アレルギー性接触皮膚炎、5) 非アレルギー性接触蕁麻疹、6) アレルギー性接触蕁麻疹、7) 痤瘡の増悪などがあげられる。これに、1) および2) の結果として、色素沈着が顕著となる色素沈着性接触皮膚炎があり、黒皮症はこれにあたる。接触皮膚炎診療ガイドラインに詳細が記載されているので、参考にしていただきたい¹⁾ (http://www.jsdacd.org/html/contact_dermatitis_guideline.pdf).

—Key words—

化粧品、皮膚障害、加水分解コムギ、アナフィラキシー、ロドデノール

* Kayoko Matsunaga : 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学

Ⅲ. 加水分解コムギグルパール19S® (GP19S) によるコムギアレルギー

近年、旧茶のしずく石鹸®に含まれた加水分解コムギ末 GP19S が原因で即時型コムギアレルギー症例が多発し、社会問題となっている^{2~6)}。2014年3月現在で2,152例の多数の確実例が登録されており、その96%が女性で平均年齢は45.8歳であった。コムギ摂食時の症状は25%がショック、30%が呼吸困難・消化器症状を伴い全体で55%がアナフィラキシー等で生命の危機を脅かされた重症例であった。

GP19S を0.3%含む旧茶のしずく石鹸®は泡立ちのよさと美白効果があるとの口コミ、およびテレビでの宣伝などから2004年3月から2010年9月までに4,667,000名に合計46,508,000個が販売されたヒット商品であった。洗顔石鹸という用途に使用したため、皮膚および眼や鼻の粘膜を通して長期に界面活性剤とともにGP19S に曝露された。コムギ摂食時に惹起される最初のアレルギー症状が眼瞼浮腫であったことは眼周囲の抗原曝露と吸収が多かったことを示唆する。GP19S はグルテンを塩酸と高温で1時間程度処理し加水分解されたコムギで、蛋白質は平均分子量約50kDa、幅広いスミア状で、グルタミンがグルタミン酸に転換されたγ-グリアジンや低分子グルテニンなどを多く含み、これが原因抗原と考えられている。

Ⅳ. ロドデノール誘発性脱色素斑

「医薬部外品有効成分“ロドデノール”4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール」の配合された製品の使用者の中に色素脱失を生じた症例が確認され、2013年7月4日にロドデノールを含有する化粧品の自主回収が発表された。日本皮膚科学会では「ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会(委員長 松永佳世子)」を2013年7月に発足し活動を開始した。

ロドデノール誘発性脱色素斑 Rhododenol in-

duced-leukoderma とはロドデノール(一般名 rhododendrol) 含有化粧品を使用後、主に使用部位に生じる様々な程度の脱色素斑で、使用中により一部あるいは全体に色素再生が見られることが多い疾患である。診断基準の必須項目は1. ロドデノール含有化粧品の使用歴があり、2. ロドデノール含有化粧品を使用する前には脱色素斑がなく、使用後使用した部位におおむね一致して生じた完全ないし不完全脱色素斑がある。以上に加えて以下の小項目の一つを満たすものを各実例としている。1. 使用中止により(必須項目2の)脱色素斑の拡大が使用中止後およそ1か月以内に停止した。2. 使用中止により(必須項目2の)脱色素斑の少なくとも一部に色素が再生した。

ロドデノールは(株)カネボウ化粧品が独自に開発したメラニンの生成を抑える物質で、いわゆる“美白効果”を持つ物質として(株)カネボウ化粧品の製品の中で美白効果を謳った商品の多くに含まれていた。しかし、すでにほとんどの製品は自主回収されている。本例は、(株)カネボウ化粧品ではすでに18,692例(2014年3月31日現在)の被害例があり、そのうち、78.3%が回復傾向にあると報告している(http://www.kanebo-cosmetics.jp/information/correspondence/data.html#symptom_data)。

日本皮膚科学会ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会は患者向けのFAQ(<http://www.dermatol.or.jp/news/news.html?id=174>)、および医療者向けの診療の手引き(<http://www.dermatol.or.jp/info/news.html?id=108>)を学会のホームページに掲載し、広報できる情報が得られた段階で改訂を繰り返してきた。現在、その発症機序については、新しい知見が集積してきており、学術誌等に投稿中である。発症要因としての個体の要因については、ゲノムの研究を開始している。

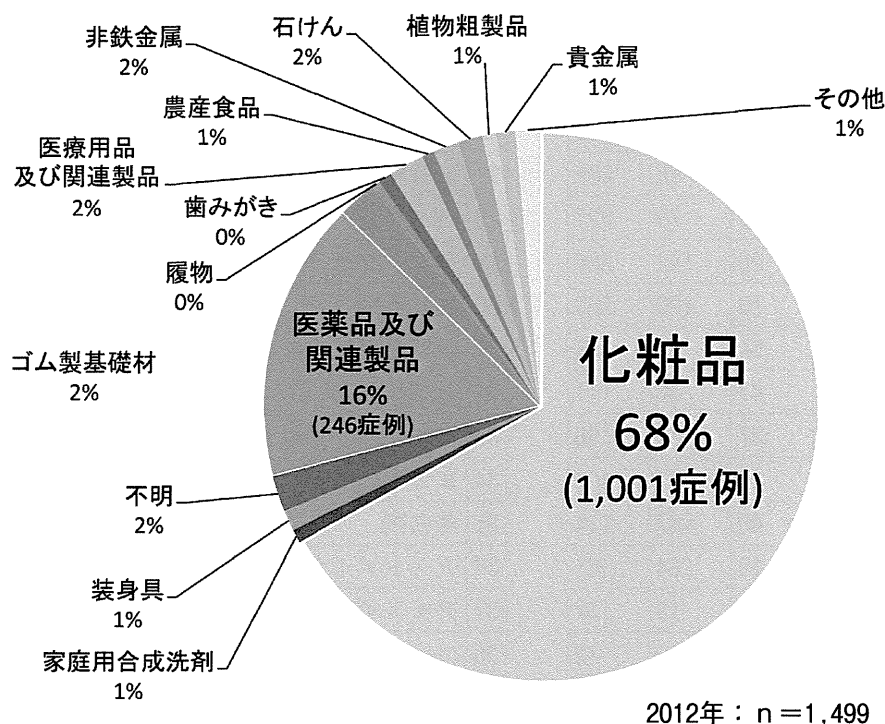


図1 原因製品種類別の全体に占める割合 (2012年)

分類：総務省「日本標準商品分類」

<http://www.stat.go.jp/index/seido/syohuin/2index.htm>

VI. アレルギー性接触皮膚炎症例2010年から3年間の疫学調査から見えること

化粧品皮膚障害のなかで、最も確実に、また、日本全国からの疫学情報を得ているのは、アレルギー性接触皮膚炎である。日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会パッチテスト試薬共同研究委員会では、2010年4月から、1年ごとのアレルギー性接触皮膚炎症例を学会員全員にアンケート調査し、その結果を集計してきた。3年間に全国の146施設の医療機関からアンケート結果を得た。原因として同定された製品を総務省日本標準商品分類 (<http://www.stat.go.jp/index/seido/syohuin/2index.htm>) に基づいて分類した2012年度の結果を図1に示す。原因製品の最多は化粧品で68%を占めた。その原因製品を表1に示す。多い種類から、シャンプー、美容液、染毛剤、化粧水、洗顔剤であった。ま

た、過去3年間に1製品3例以上の報告のあったものを検討した。この結果から、旧茶のしずく石鹸が自主回収した2011年5月前年の2010年に報告数が多く、その後、減少していた。また、2013年7月に自主回収したロドデノール含有化粧品も2012年度には複数の製品が報告されていた。ロドデノール誘発性脱色素斑の症例の約15%はロドデノール2%白色ワセリンに陽性反応を示している。つまり、アレルギー性接触皮膚炎が合併した症例があり、ここで、報告された症例にも脱色素斑の症例が含まれていた。これらの疫学調査が年度末の報告ではなく随時報告されるシステムをとるならば、旧茶のしずくによる即時型コムギアレルギーの発症例や、ロドデノール誘発性脱色素斑の発症をもっと早く察知し得た可能性がある。

おわりに

化粧品の安全性は1) 原料の段階で、2) 製

表1 原因製品別の症例内訳(化粧品)

	原因製品	2010年	2011年	2012年	合計
1	染毛剤	75	85	101	261
2	化粧水	63	86	86	235
3	洗顔料	58	90	79	227
4	シャンプー	54	90	142	286
5	美容液	53	79	128	260
6	クリーム	38	54	53	145
7	ファンデーション	22	47	42	111
8	口紅	30	37	31	98
9	日焼け止め	26	41	40	107
10	乳液	27	40	47	114
11	化粧下地	8	19	34	61
12	トリートメント	6	12	19	37
13	コンディショナー			12	12
14	アイライナー	4	13	6	23
15	整髪料	6	11	11	28
16	アイシャドウ	6	6	12	24
17	マスカラ	4	7	11	22
18	リンス	5	4	5	14
19	頬紅	1	8	2	11
20	パック	1	5	7	13
21	クレンジング	5		57	62
22	ネイル用品	2	3	3	8
23	ボディソープ	5		11	16
24	リップクリーム	3	2	18	23
25	養毛料	5			5

	原因製品	2010年	2011年	2012年	合計
26	アイブロウ	1	3		4
27	アロマオイル	1	3	6	10
28	パーマ剤	4		3	7
29	ハンドクリーム	1	3	3	7
30	おしろい	1	2	2	5
31	ひげそり用化粧品	2	1		3
32	スプレー	1	1		2
33	マッサージクリーム		2		2
34	まつ毛化粧料	2			2
35	美白剤	2			2
36	アートメイク		1		1
37	アイメイクリムーバー	1			1
38	コンシーラー		1		1
39	ベビーオイル	1			1
40	ムース		1		1
41	香水		1	2	3
42	植物エキス	1			1
43	制汗剤		1		1
44	全身ローション		1		1
45	美容オイル		1		1
46	保湿ジェル	1		9	10
47	不明	12	17	19	48
化粧品合計		538	778	1,001	2,317

品へ処方する段階で、3)市販する現場で、4)消費者の実際の使用時、5)皮膚障害の発症時、6)障害情報の収集、共有と活用、そのすべてのチェックポイントを総合的に考えなければ確保できない。

ここで述べた2つの事例は、医師からの情報を企業がいち早く活かして行動すれば早く解決に繋がったことを示唆している。安全で安心な質の高い Made in Japan を自国および世界に出していくには、医師が市販後の皮膚等への健康被害を早期に把握し、医療者、企業、行政に情報提供し、そして国民に周知し情報を共有活用

する産学官の情報ネットワークが必要である。筆者等は2014年5月からネットワーク「化粧品等皮膚安全性症例情報ネット」の本格始動を開始する。厚生労働省は4月1日より化粧品・医薬部外品についても、治療が30日以上必要な症例は、メーカーから厚労省への症例報告義務を課し市販後の化粧品・医薬部外品の健康被害情報の収集に乗り出している。この化粧品等皮膚安全性症例情報ネットは2014年度厚生労働省食品医薬品局安全対策課の指定研究として3年間の2年目の年を迎える。有益なネットワーク構築をめざす。

文 献

- 1) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, 他: 接触皮膚炎診療ガイドライン日皮会誌, 119: 1757-1793, 2009.
- 2) 千貫祐子, 森田栄伸: 最近話題の皮膚疾患 旧「茶のしずく石鹼」中の加水分解小麦により感作されたFDEIA. 臨床皮膚科, 66: 8-11, 2012.
- 3) 矢上晶子, 松永佳世子: 加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギーの疫学と社会的意義. アレルギー・免疫, 20: 224-232, 2013.
- 4) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, 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.
- 5) Chinuki Y, Morita E: Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. Allergol Int, 61: 529-537, 2012.
- 6) 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 - secondary publication. Allergol Int, 62: 351-358, 2013.

ロドデノール誘発性脱色素斑症例における一次全国疫学調査結果

日本皮膚科学会 ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会

青山裕美¹ 伊藤明子² 鈴木加余子³ 鈴木民夫⁴ 種村 篤⁵ 錦織千佳子⁶
伊藤雅章⁷ 片山一朗⁸ 杉浦伸一⁹ 松永佳世子¹⁰

要 旨

本邦で、4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール（ロドデノール）を2%含有する化粧品使用者において、他のメラニン生成抑制物質含有化粧品に比べて高頻度に脱色素斑が発生することが判明し、2013年7月に製造販売業者によって自主回収が発表された。本事例の脱色素斑症例は、2014年6月時点で18,909名と発表されている。日本皮膚科学会は、ロドデノール（RD）誘発性脱色素斑の臨床所見と疫学的な特徴を明らかにするために、RD含有医薬部外品の使用後に生じた脱色素斑を主訴に受診した患者を対象に、2013年7月から9月にかけて全国一次調査を行い、1,338人の調査票を解析した。脱色素斑は96%で製品使用部位に概ね一致していたが、4%では製品使用部位以外にも白斑を認めた。色素脱失部位は顔面（92.9%）、頸部（58.8%）が好発部位であった。色素脱失については、完全か不完全かで3型に分類した。その結果、不完全脱色素斑42%、完全脱色素斑17%、混在28%であった。また、43.8%が炎症を伴うものであった。85%の症例では臨床的に特発性尋常性白斑と区別できないと回答された。本調査によってRD誘発性脱色素斑症例の臨床・疫学的な実態を明らかにした。今後、二次調査で疾患の経過、予後について検討する。

I. はじめに

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール（一般名；rhododendrol, 商品名；ロドデノール/Rhododenol（以下RD）,（株）カネボウ化粧品）は本邦で開発され、2008年に化粧品への配合が許可されたメラニン生成抑制剤である。2% RD含有医薬部外品の使用者に脱色素斑等の皮膚障害が多発し、2013年7月より（株）カネボウ化粧品、（株）リサーチ、（株）エキップによる

自主回収が行われている。RD含有医薬部外品の使用者は推定80万人、2014年6月6日時点で発症人数は18,909人（完治、ほぼ回復4,297人を含む）と製造販売業者から発表されている¹⁾ことから、本事例は、当該化粧品使用者の約2%に発生していると推測される。日本皮膚科学会では、RD含有医薬部外品の使用者に生じた脱色素斑の実態を把握し、発症頻度、臨床症状や重症度、予後、病態、診断、治療方法等を早急に明らかにするために「RD含有化粧品の安全性に関する特別委員会」を2013年7月17日に発足した。この特別委員会では、皮膚科医の診察室における患者対応の一助となるように医療者向けの診療の手引きを2013年7月19日に、患者さん向けFAQを2013年8月1日に日本皮膚科学会のホームページに掲載し、順次改訂を加えて最新の情報を公開している²⁾。前者については、学会誌にも掲載している³⁾。また、患者の実態を把握するために2013年7月17日に日本皮膚科学会ホームページに一次調査票を掲載し、調査を行った。本稿では、一次調査票の集計から明らかになったRDによる皮膚障害の臨床、疫学的な特徴に関する点を報告する。

- 1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野准教授、執筆担当者
- 2) 新潟大学医歯学総合病院皮膚科講師
- 3) 刈谷豊田総合病院皮膚科部長
- 4) 山形大学医学部皮膚科学講座教授
- 5) 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学講座講師
- 6) 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授
- 7) 新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻細胞機能講座皮膚科学分野教授、アドバイザー
- 8) 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学講座教授、アドバイザー
- 9) 名古屋大学大学院医学系研究科医療システム管理学寄附講座教授、研究協力者
- 10) 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学教授、委員長

II. 方法

RD 誘発性脱色素斑症例を診察した医師は、日本皮膚科学会ホームページ（URL：http://www.dermatol.or.jp）に掲載された一次調査票（医師用と患者用）（表 1-1, 1-2）をダウンロードして印刷の上必要事項を記入して、日本皮膚科学会事務局に郵送、ファックスまたは電子メールで送付した。送付された調査票を藤田保健衛生大学皮膚科学で入力し、集計した。

III. 調査期間

2013 年 7 月 17 日～2013 年 9 月 7 日に送付された一次調査票を集計の対象とした。

IV. 結果

1. 一次調査票（医師記入用）のまとめ

集計総数：調査期間に送付された一次調査票は 1,338 例であった。

1) 患者背景（年齢性別分布、職業、既往歴）

年齢性別分布は男性 8 例、女性 1,292 例、性別の記載がなく性別不明は 38 例であった（図 1）。年齢は、60 歳代をピークに 30 歳代から 70 歳代に発症していた。調査票記入時の職業は主婦が最も多く 585 例（43.7%）、会社員 274 例（20.5%）、その他の職業 373 例（27.9%）であった。

フェノール化合物曝露歴があったと回答した例は 23 例（2%）と少なく、1,051 例（89%）ではフェノール化合物への明らかな曝露はなかった（図 2）。

既往歴（表 2）で頻度が高かったのは、花粉症（36.7%）、蕁麻疹（23.0%）の順であった。

2) 発症年月の推移

発症年月は、患者の申告により記載された年月を解析した。その結果、2008 年から発症例をみると、徐々に症例数は増加し、2011 年に 140 例、2012 年には 464 例と急増し、自主回収が発表された 2013 年に発症したという症例が最も多い結果であった。2013 年 6 月までに発症した症例をみると、自主回収発表前に脱色素斑に気付いていた症例は 1,064 例と発症年月がわかっていた症例の 84.4%であり（図 3a）、自主回収発表後に脱色素斑に気づいた症例は 2013 年に発症した症例のうちの 29.0%（178/614）であった。また、2011 年と 2012 年に発症した 945 例の発症月別の症例数では、共に 7 月と 8 月の夏季に発症数が多い結果であった（図

3b）。

露光部位に好発し、夏季の発症が多いことより、光線過敏の有無を調査した。設問 光線過敏症（臨床的、患者の自覚的）。なし あり 不明から選択記載結果を集計した。光線過敏症が自覚的他覚的に認められた症例は 120 例（9%）であった（図 4）。

3) 色素脱失の型

色素脱失の型（臨床型）については、完全脱色素斑、不完全脱色素斑、両方の混在の 3 項目から、診察した医師の視診所見により選択記載した結果を集計した。その結果、不完全色素脱失が 567 例（42%）、完全色素脱失 223 例（17%）、両者が混在した症例が 374 例（28%）であった（図 5）。

4) 製品使用部位

製品を使用していた部位は、顔面、頸部、手背、前腕、上腕、その他（ ）より複数選択可能として選択した結果を、回答にあった組み合わせごとに集計した。その結果、製品を塗布していた部位は、ほとんどの症例が製品を顔面に使用していた。顔面と頸部に使用していた症例が 298 例（23%）と顔面のみ 275 例（21%）よりも多い結果であった。顔面及び頸部に塗布したあと両手にも使用していた症例は 214 例（17%）であった（図 6）。

5) 製品使用部位と発症部位

製品を塗布した部位と色素脱失の部位の一致について、概ね一致、一致していない、から選択記載した結果を集計した。その結果、製品使用部位と脱色素斑の発症部位は 1,202 例（96%）で概ね一致していたが、4%では製品使用部位以外にも脱色素斑を認めた（図 7）。

6) 色素脱失部位とその面積

色素脱失部位とその面積は、顔面、頸部、手背、前腕、上腕の各部位につき、それぞれ領域の 0～25%程度、25～50%程度、ほぼ全面の 3 項目から選択記載した結果を集計した。記載のあった 1,248 例において、色素脱失部位は顔面 1,159 例（92.9%）、頸部 734 例（58.8%）であった。どの部位も 25%未満の症例が多い結果であったが、顔、頸部、手背といった使用頻度の高い部位に注目すると、顔面では 163 例（14%）、頸部では 129 例（18%）、手背部では 55 例（13%）にほぼ全面脱色素斑を生じていた（図 8）。

7) 色素脱失を生じる前の炎症の有無

色素脱失を生じる前に製品を使用していた部位に紅斑、瘙痒、鱗屑などの炎症症状があったか否かについて

表 1-1 一次調査票（医師記入用）

一次調査票（医師記入）

施設名：_____

施設住所：〒_____Tel：_____

記入日：20____年____月____日記入者：_____

e-mail：_____

☐患者背景：

患者ID：_____年齢：満____歳____性別____女性____男性____

☐職歴：現在の職業：主婦 会社員 その他（_____）

これまでにフェノール・フェノール化合物（注1）への暴露：なし____あり____不明____

☐家族歴：尋常性白斑 なし____あり____、その他の家族歴：なし____あり____（_____）

☐既往歴：尋常性白斑 なし____あり____花粉症：なし____あり____（_____月頃）

蕁麻疹：なし____あり____（原因物質_____）アトピー性皮膚炎：なし____あり____

接触皮膚炎：なし____あり____（原因物質_____）喘息：なし____あり____

脱毛症：なし____あり____糖尿病：なし____あり____（Ⅰ型・Ⅱ型）

尋常性乾癬：なし____あり____アジソン病：なし____あり____

癩風：なし____あり____膠原病：なし____あり____（_____）

甲状腺疾患：なし____あり____（ありの場合病名_____）

白斑黒皮症を誘発する薬剤（注2）の服用歴：なし____あり____

☐これまでの化粧品使用歴

1）ハイドロキノン製品：なし____あり____（ハイドロキノン濃度：____%、期間：____年～____年）

→ありの場合、皮膚トラブル：なし____あり____

2）ロドデノール以外の美白化粧品：なし____あり____（商品名：____期間：____年～____年）

→ありの場合、皮膚トラブル なし____あり____

3）染毛剤の使用歴：なし____あり____（期間：____年前から、頻度：____に1回）

→ありの場合、皮膚トラブル：なし____あり____

4）育毛剤の使用歴：なし____あり____（商品名：____期間：____年～____年）

→ありの場合、皮膚トラブル なし____あり____

☐写真

1）色素脱失部位の臨床写真：なし____あり____

2）色素脱失部位のダーモスコピー写真：なし____あり____

3）紅斑など炎症部位の臨床写真：なし____あり____

4）色素沈着部位の臨床写真：なし____あり____

5）特別委員会への写真の提供の可否：できる____できない____

*写真を提供される場合には、患者の同意をお願いします。

ては、なし、ありから選択記載した結果を集計した。その結果、色素脱失を生じる前に炎症症状ありと答えた症例が586例(43.8%)、炎症症状の自覚がなかった症例が696例(52%)であった。炎症症状があった症例に

おいては、その炎症部位は製品使用部位と概ね一致していると答えた症例が547例(93%)であった(図9)。

8) 尋常性白斑との鑑別

尋常性白斑との鑑別については、鑑別できる、鑑別

1. *Journal of the American Medical Association*, 2000; 283: 2686-2692.

- 1) 発症年月：20 年 月（満 歳）（患者申告）
- 2) 色素脱失の型（臨床的）： 完全脱色素斑・ 不完全脱色素斑・ 両方の混在
- 3) 色素脱失の部位：顔面 頸部 手背 前腕 上腕 その他（ ）
- 4) 色素脱失の面積：顔面 領域の 0-25%程度、25-50%程度、ほぼ全面
頸部 領域の 0-25%程度、25-50%程度、ほぼ全面
手背 領域の 0-25%程度、25-50%程度、ほぼ全面
前腕 領域の 0-25%程度、25-50%程度、ほぼ全面
上腕 領域の 0-25%程度、25-50%程度、ほぼ全面
- 5) 製品を使用していた部位：顔面 頸部 手背 前腕 上腕 その他（ ）
- 6) 製品を使用していた部位に紅斑、掻痒、鱗屑などの炎症症状：なし あり
- 7) 製品を塗布した部位と炎症部位の一致：概ね一致 一致していない
→一致していないとき：無塗布部位に炎症症状あり 塗布部辺縁より広範囲な炎症症状
- 8) 製品を塗布した部位と色素脱失の部位の一致：概ね一致 一致していない
→一致していないとき：無塗布部位に色素脱失あり 塗布部辺縁より広範囲な色素脱失
- 9) 製品を使用していない部位の色素脱失： なし あり（部位 ）
- 10) 光線過敏症（臨床的、患者の自覚的）： なし あり 不明
- 11) 尋常性白斑であると診断できる： できる できない 判定不能
- 12) 色素沈着の有無： なし あり
- 13) 色素脱失と色素沈着が混在している（白斑黒皮症の所見）： なし あり

1) 血液検査: なし あり (可能ななら、抗核抗体 抗サイログロブリン抗体 抗ペルオキシダーゼ抗体、TSH、FT3、FT4 を測定)

2) 皮膚生検の有無: なし あり 予定あり (予定時期 月 日)

3) パッチテストの有無: なし あり 予定あり (予定時期 月 日)

4) MED 測定: なし あり—UVA の MED J/cm² 短縮あり 短縮なし
UVB の MED mJ/cm² 短縮あり 短縮なし

☐經過

- 1) ロドデノール含有製品を使用中止してからの期間： 年 ヶ月
2) 貴施設での観察期間： 年 ヶ月
3) 色素脱失の状態： 治癒 軽快 不変 増悪

ないと答えた医師は合計 85%であった (図 10).

色素沈着の有無について、なし ありより選択記載した結果を集計した。その結果、色素沈着ありが463例(38%)、なしが768例(62%)であった(図11)。

表 1-1 一次調査票（医師記入用）

注 1 これらの化学物資は接着剤、インキ、ワニス、各種合成樹脂改質剤、香料原料、殺虫剤、殺菌剤、ゴム酸化防止剤、塩化ビニル安定剤原料、界面活性剤などの酸化防止剤、オイル添加剤などに含まれる。

注 2 白斑黒皮症を誘発する薬剤

サイアザイド系利尿薬	ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド
他の利尿薬	メチ克蘭
抗菌薬	テトラサイクリン、フレロキサシン、グリセオフルビン
筋緊張治療薬	アフロクアロン
非ステロイド抗炎症薬	チアプロフェン酸
β 遮断薬	ビンドロール

<送付先>

患者用の一次調査票と共に下記宛、送付ください。

社団法人 日本皮膚科学会 学会事業チーム 田中宛
E-Mail : gakkai@dermatol.or.jp
FAX : 03-3812-6790
〒113-0033 東京都文京区本郷 4-1-4

10) 白斑黒皮症の所見

色素脱失と色素沈着が混在している（白斑黒皮症の所見）か否かについて、混在なし 混在ありより選択記載した結果を集計した。その結果、色素脱失と色素沈着が混在し白斑黒皮症の所見があると答えた症例が

356 例（30%）であった（図 12）。

2. 一次調査票（患者記入用）のまとめ

1) 使用開始から脱色素斑発症までの期間

一次調査票（医師記入）に発症年月が記載しており、

表 1-2 一次調査票 (患者記入用)

一次調査票 (患者記入)		* 使用した製品にのみ記入してください				
患者名	商品名	使用開始	使用終了	使用回数	使用回数	使用部位
カネボウ	susai ホワイトニングエッセンス	susai ホワイトニングエッセンス	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウ ホワイトニング エッセンスS	アクアリフ MCT ホワイトニングエッセンス	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	インプレス IC ホワイトエマルジョンI	インプレス IC ホワイトエマルジョンI	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	インプレス IC ホワイトエマルジョンII	インプレス IC ホワイトエマルジョンII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	インプレス ローションb	インプレス グランミューラローション	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	インプレス IC WTマスク	インプレス IC ホワイトフィットマスク3D	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	インプレス IC WTローションc	インプレス IC ホワイトローションI	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	インプレス IC WTローションe	インプレス IC ホワイトローションII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウ CNローションI	トワニー センチュリー ザ・ローションI	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウ CNローションII	トワニー センチュリー ザ・ローションII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	トワニー エステチチュードホワイト ローションI	トワニー エステチチュードホワイト ローションI	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	トワニー エステチチュードホワイト ローションII	トワニー エステチチュードホワイト ローションII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	トワニー エステチチュードホワイト ローションIII	トワニー エステチチュードホワイト ローションIII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	トワニー エステチチュードホワイト UVプロテクトセラム	トワニー エステチチュードホワイト UVプロテクトセラム	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	トワニー エステチチュードホワイト マスク	トワニー エステチチュードホワイト クリアタイムマスク	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	トワニー エステチチュードホワイト ヴェイルモスト	トワニー エステチチュードホワイト α セラム限定セット 12S	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウB ホワイトニングローションm	ブランシール スベリア ホワイトディープクリアコンディショナーII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウB ホワイトニングローションf	ブランシール スベリア ホワイトディープクリアコンディショナーIII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウB ホワイトニングローション	ブランシール スベリア ホワイトディープクリアコンディショナーI	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウB ホワイトニングミルクm	ブランシール スベリア ホワイトディープミルクコンディショナーII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウB ホワイトニングミルク	ブランシール スベリア ホワイトディープミルクコンディショナーI	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウB ホワイトニングクリームG	ブランシール スベリア ホワイトディープナイトコンディショナーII(ジェル)	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウB ホワイトニングクリームC	ブランシール スベリア ホワイトディープナイトコンディショナーII(クリーム)	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	カネボウB ホワイトニングクリーム	ブランシール スベリア ホワイトディープナイトコンディショナーI	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
カネボウB ホワイトニングクリームm	ブランシール スベリア ホワイトディープナイトコンディショナーII	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕	
カネボウB ホワイトニングUVエッセンス	ブランシール スベリア ホワイトディープUVディプロテクター	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕	
カネボウB ホワイトニングマスク	ブランシール スベリア ホワイトディープマスク	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕	
リサージ	リサージ ホワイト スキンメインテナンス ザー (N)	リサージ ホワイト スキンメインテナンス ザー 《N》	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	リサージ ホワイト スキンメインテナンス ザー (OD)	リサージ ホワイト スキンメインテナンス ザー 《OD》	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	リサージ ホワイト スキンメインテナンス ザー (D)	リサージ ホワイト スキンメインテナンス ザー 《D》	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	リサージ ホワイト スキンメインテナンス ザー (O)	リサージ ホワイト スキンメインテナンス ザー 《O》	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	リサージ ホワイト ホワイトニング リペア クリーム	リサージ ホワイト ホワイトニング リペア クリーム	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	リサージ ボーテ サークュリッドa	リサージ ボーテ サークュリッドa	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
エキゾブ	RMK スキンチューナー プライティング ライト	RMK スキンチューナー プライティング ライト	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	RMK スキンチューナー プライティング モイスト	RMK スキンチューナー プライティング モイスト	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	RMK インテンシブ プライティング エッセンス	RMK インテンシブ プライティング エッセンス	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	SUQQU ホワイトニング ローション	SUQQU ホワイトニング ローション	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
	SUQQU ホワイトニング パリア エマルジョン	SUQQU ホワイトニング パリア エマルジョン	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕
SUQQU ホワイトニング リペア エッセンス	SUQQU ホワイトニング リペア エッセンス	年 月	年 月	1日 回	顔・首・手・上腕	

かつ一次調査票 (患者記入) に使用した当該製品の名称とその使用開始年月が明確に記載されていたものを対象とし、361 例を集計した。

その結果、1 カ月ごとの症例数は 2 カ月使用 25 例、

3 カ月使用 24 例、5 カ月使用 25 例が多い結果であり、使用から発症までの期間の 50% タイル値は 10 カ月であった (図 13)。

図1 年齢性別分布

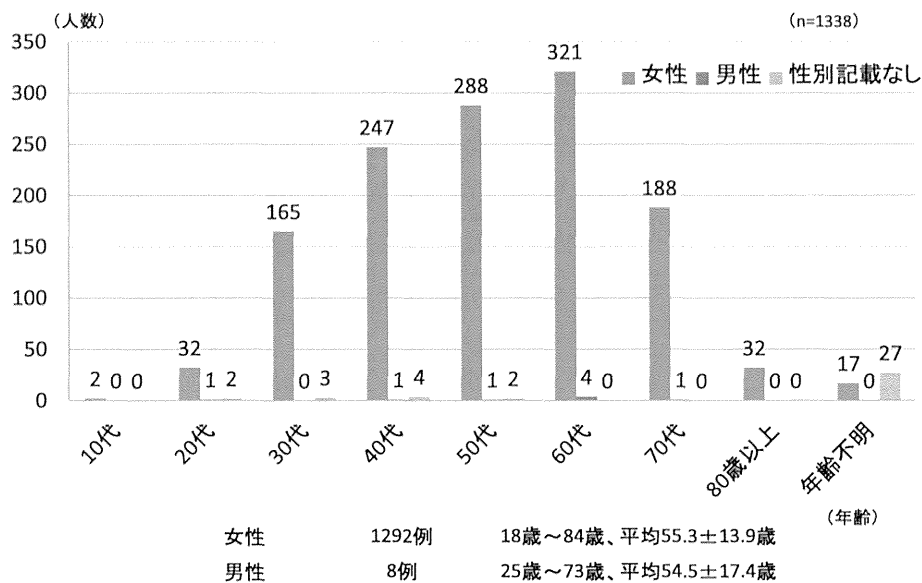
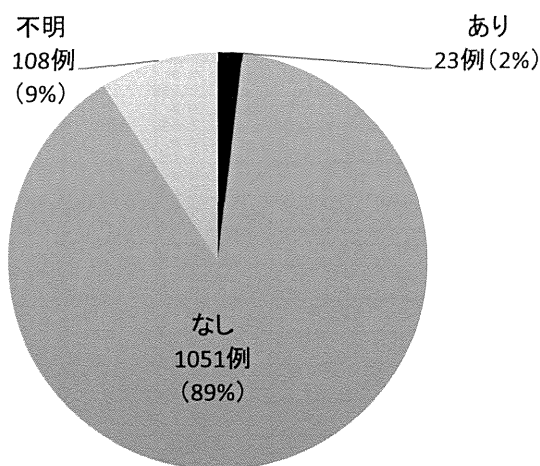


図2 フェノール・フェノール化合物暴露歴の有無



2) 使用した製品の種類別症例数

一次調査票（患者記入）に使用した当該製品の名称が明確に記載されていたものを対象とし、798 例を集計した。その結果、化粧水を使用していた症例は 705 例（88%）と最も多く、乳液 444 例、クリーム 242 例、サンスクリーン乳液 142 例、美容液マスク 105 例、美容液 63 例（重複あり）の順であった（図 14）。ただし、それぞれの製品の販売個数を把握することはできないため、それぞれの製品における発症率をこの結果から判断することは困難であった。

3) 使用した製品個数別症例数

一次調査票（患者記入）に使用した当該製品の名称が明確に記載されていたものを対象とし、798 例を集計した。使用していた当該化粧品の数を集計したところ、1 種類のみ使用が 271 例（34%）、2 種類使用が 264 例（33%）と 2/3 の症例は 1 種類または 2 種類の製品を使用した症例であった（図 15）。ただし、それぞれの製品の販売個数を把握することはできないため、種類数と発症率との関連をこの結果から判断することは困難であった。

V. 考察

近年日本を中心としたアジア各国の化粧品市場では、加齢により生じる老人性色素斑や肝斑などの色素性皮膚病変に対してハイドロキノン⁹⁾、アルブチン、コウジ酸、マグノリグナンなどのメラニン産生抑制作用のある化学物質を含む化粧品が幅広い年齢層の女性をターゲットに販売され、使用者が年々増加している。RD は、そのような状況の中で日本で開発製造されたメラニン生成抑制作用を有する化学物質であり、2008 年 9 月に RD を 2% 含有した医薬部外品美容液が販売開始された。

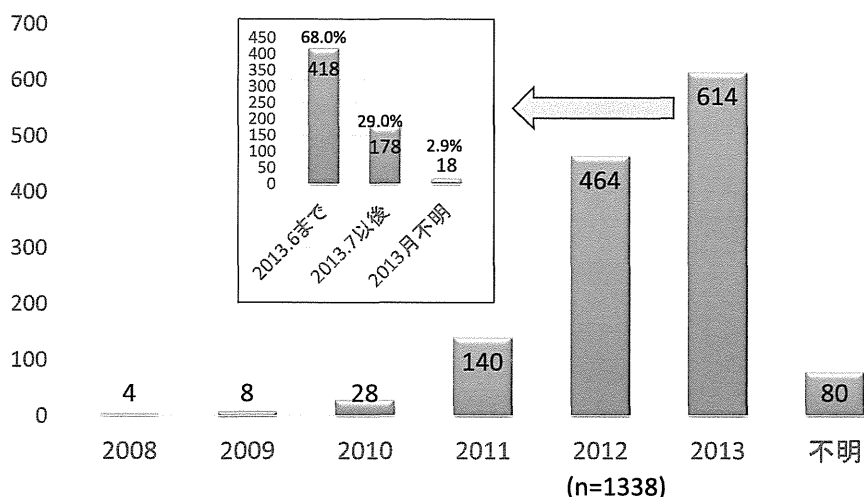
販売開始後から当該製品を塗布した部位に脱色素斑が生じて医療機関を受診した患者はいたが、その多くは非典型的な臨床像をとる尋常性白斑症例として診断治療されていた。製造販売業者は販売開始 2 年後より

表 2 既往歴

	あり	なし	総数	有病率 (あり/総数)	不明	合計
尋常性白斑	35	1,196	1,231	2.8	107	1,338
花粉症	456	788	1,244	36.7	94	1,338
蕁麻疹	298	999	1,297	23.0	41	1,338
アトピー性皮膚炎	84	1,184	1,268	6.6	70	1,338
接触皮膚炎	216	1,078	1,294	16.7	44	1,338
喘息	79	1,208	1,287	6.1	51	1,338
脱毛症	103	1,206	1,309	7.9	29	1,338
糖尿病	33	1,256	1,289	2.6	49	1,338
尋常性乾癬	4	1,300	1,304	0.3	34	1,338
アジソン病	1	1,283	1,284	0.1	54	1,338
癲風	4	1,295	1,299	0.3	39	1,338
膠原病	20	1,269	1,289	1.6	49	1,338
甲状腺疾患	115	1,180	1,295	8.9	43	1,338
白斑を誘発する薬剤の服用	10	1,166	1,176	0.9	162	1,338

図 3-a 発症年別症例数

項目「発症年月：20 年 月（満 歳）（患者申告）」空欄に記載された結果を、年別に集計した。2013 年の内訳として自主回収される前（2013 年 6 月まで）と自主回収された後（2013 年 7 月）に発症した症例数と 2013 年に発症した 614 例に占める割合を枠内に示す。



RD2%含有製品の種類を増やし、RD2%含有製品の使用者及び消費量が増えるに従い、このような非典型的尋常性白斑で医療機関を受診する患者が増加した。

2013 年 5 月に当該化粧品使用部位に一致して白斑を生じている患者が多いことに気づいた皮膚科医が製造販売業者に対して、当該化粧品によって脱色素斑が生じている可能性を報告したことで、初めて RD 誘発性脱色素斑が認識された。2013 年 7 月 4 日の（株）カネボウ化粧品の自主回収をきっかけに RD 含有化粧品使用者のうち脱色素斑を自覚する症例が自主的に製造販売業者に申し出をし、また製造販売業者からの自主回収と症状の有無の問い合わせにより皮膚科を受診する

こととなった。

前述したように、一次調査票での「尋常性白斑との鑑別」において、臨床的に鑑別できないとの回答が合計 85%であった（図 10）ことから判るように RD 誘発性脱色素斑の臨床像は、特発性尋常性白斑と区別する事は容易ではない。また、これまでに化粧品や医薬部外品含有される化学物質ではハイドロキノン以外のメラニン生成抑制物質によって脱色素斑が生じたという報告はなく、我々医師が美白化粧品によって脱色素斑が生じていると考え、原因が判明するまでに長期間を要し、その結果 19,073 人（製造販売業者の調査による（2014 年 7 月 31 日時点））の患者が発生した。

図 3-b 発症月別症例数

2011 年から 2013 年の月別発症例数は、7 月、8 月で増加していた。

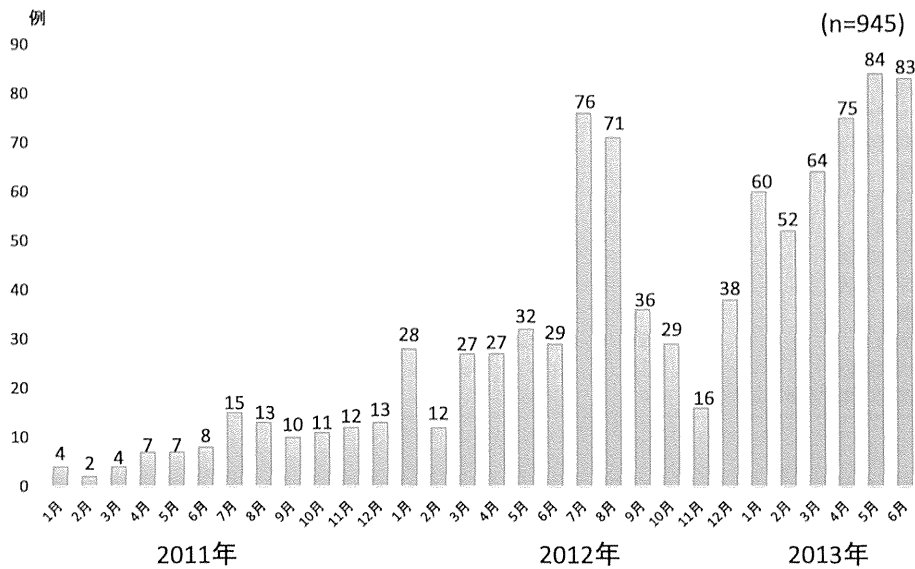


図 4 光線過敏症（臨床的、患者の自覚的）の有無

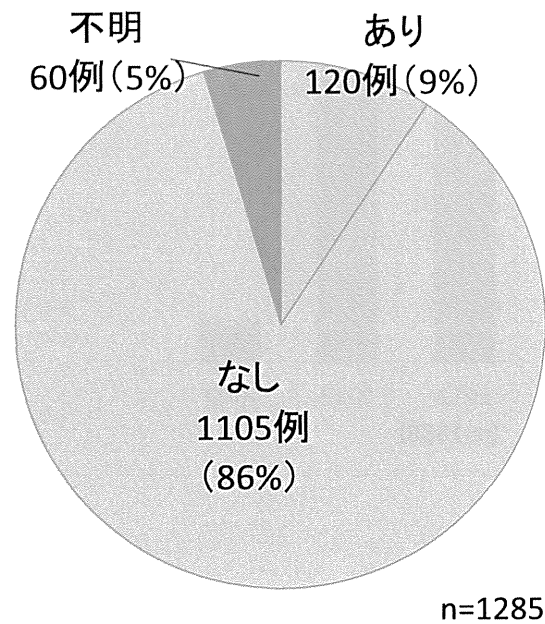
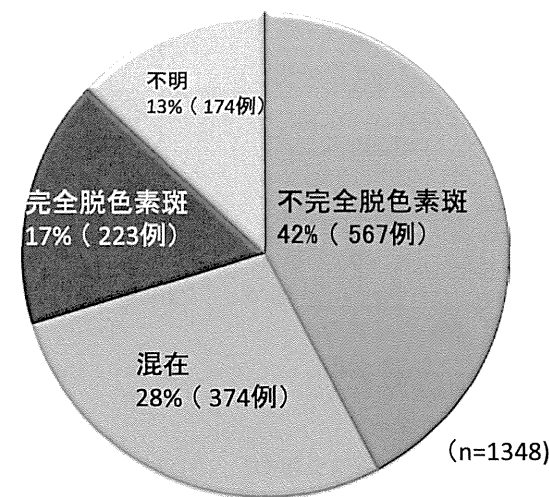


図 5 色素脱失の型

診察医師の視診所見により色素脱失を分類したところ、不完全色素脱失が 567 例（42%）、完全色素脱失 223 例（17%）、両者が混在した症例が 374 例（28%）であった。



RD 誘発性脱色素斑とは、4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール（一般名：rhododendrol、商品名：ロドデノール/Rhododenol）というメラニン生成抑制作用を有する化学物質を含んだ化粧品を繰り返し、塗布したことにより生じる脱色素斑である。このように、化学物質によって生じる脱色素斑を chemical leukoderma といい、工場などで職業として化学物質を取り扱う人に多く発生することから職業性白斑とも呼ばれ

る。これまでに報告された色素脱失を来す化学物質は、フェノール、カテコール化合物⁹⁾が多い。

当該化粧品の使用者は約 80 万人と推定され、その発症率は約 2% である。RD 誘発性脱色素斑症例は、99% 以上が女性であり、化学薬品の暴露歴や暴露環境にない主婦、会社員を中心に、年齢は、60 歳代をピークに 30 歳代から 70 歳代に発症している。この理由として、メラニン産生抑制作用のある化粧品の購買層を反映し

図6 製品使用部位

その他部位内訳	症例数	%
顔面・頸部・前腕	34	2.6
顔面・頸部・手・前腕・下肢又は躯幹	27	2.1
顔面・前腕	27	2.1
顔面・頸部・手・前腕・上腕・その他の部位	19	1.5
顔面・頸部・手・下肢又は躯幹	16	1.2
顔面・手・前腕	16	1.2
顔面・頸部・上腕	7	0.5
顔面・頸部・前腕・上腕	5	0.4
顔面・頸部・手・上腕	4	0.3
顔面・手・前腕・上腕	4	0.3
顔面・頸部・下肢又は躯幹	3	0.2
顔面・その他	3	0.2
手	3	0.2
顔面・上腕	2	0.2
頸部・前腕	2	0.2
前腕	2	0.2
顔面・頸部・前腕・上腕・下肢又は躯幹	1	0.1
顔面・頸部・前腕・下肢又は躯幹	1	0.1
顔面・手・前腕・下肢又は躯幹	1	0.1
顔面・前腕・上腕	1	0.1
頸部・手・前腕・上腕	1	0.1
頸部・手・前腕・下腿	1	0.1
頸部・手	1	0.1
頸部・前腕・下腿	1	0.1
頸部	1	0.1
手・前腕・上腕	1	0.1
前腕・上腕	1	0.1
下肢	1	0.1

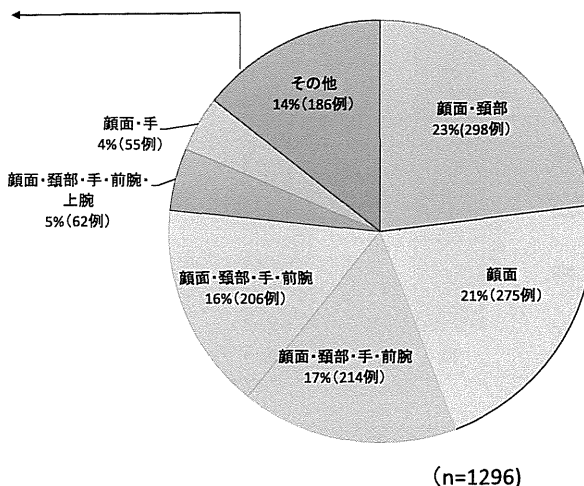
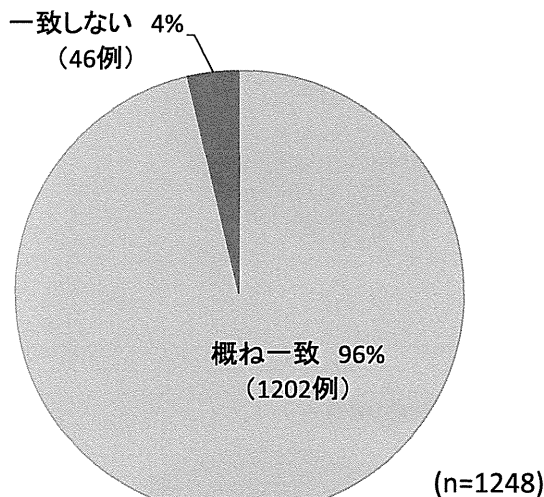


図7 製品使用部位と色素脱失部位の一致率

製品使用部位と脱色素斑の発症部位は 1,202 例 (96%) で概ね一致していた。



ている可能性、RD に対するメラノサイトの細胞障害の感受性が加齢により高くなる可能性、またはメラノサイトの再生や機能回復力が加齢により低下する可能性などが挙げられる。7 月から 8 月に本症発症に気づく件数が多かったのは、春先から化粧品の使用量が増えることや、周囲の健全皮膚が日焼けをすることにより脱色素斑の症状が明瞭になって気づいた可能性が挙げられる。また、RD のメラノサイト障害機序のひとつに、チロシナーゼの基質となり、RD の誘導体がメ

ラノソーム内でメラノサイト障害作用を持つことが解明された⁶⁾。夏季にチロシナーゼ活性が高まることにより RD のメラノサイト障害性が亢進し、脱色素斑発生を誘導した可能性もある。

また、発症時期の多さから光線過敏症が疑われたが、一次調査からの結果でもあったように、光線過敏症が自覚的他覚的に認められた症例は 120 例 (9%) で、光線過敏症は脱色素斑形成の主要因ではないと考えられた (図 4)。

RD 誘発性脱色素斑の臨床像は、頸部と顔面、特にフェースラインにそってまだらな濃淡のある不完全脱色素斑が見られることである。さらに手背や指間、前腕に脱色素斑を生じていることが多く、これは製品を手にとって顔面に塗布した後に手に残った製品を手背や指間、前腕に塗布したためと推測した。

色素脱失の性状はごく軽微な不完全脱色素斑から、境界明瞭な完全脱色素斑を来す症例もある。多くの症例で製品を顔面と頸部に外用しており、中には手背に塗布していた例も少なからずあった。製品の使用部位と脱色素斑の発症部位はおおむね一致しており、化粧品に含まれる RD と脱色素斑の関連性が強く示唆される要因の 1 つである。

一次調査の結果、43.8% が脱色素斑発症前に紅斑や痒痒などの炎症症状を自覚していたと回答した (図 9)。炎症症状の自覚があった症例の約 20% (2014 年 4 月 30 日現在) では、2% RD ワセリン基剤のパッチテ