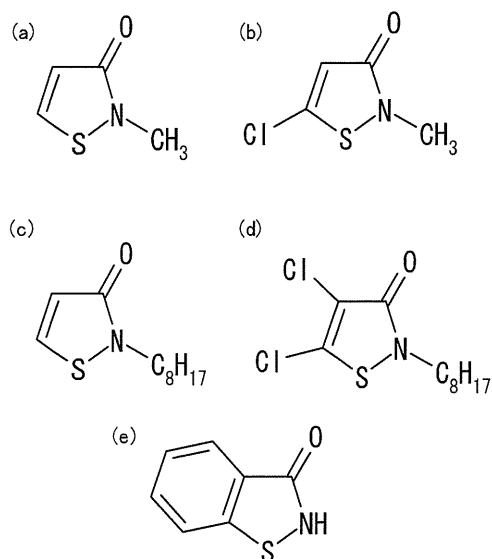


**Table 1.** List of PVA towel samples used in this study.

<i>Year of purchase</i>	<i>Sample name</i>	<i>Country of manufacture</i>	<i>Instruction notes as displayed<sup>a</sup></i>
2011	A1	China	To remove the preservative, wash the towel in water before using it for the first time (soak and wring it several times). The preservative is harmless.
	A2	Thailand	Wash out the towel in warm water before using it for the first time.
	A3	China	Wash and lightly wring the towel before using it for the first time. The product is soaked in water containing a harmless preservative.
	A4	China	Wash the towel in tap water before using it for the first time.
	A5	China	To remove the specific smell and prevent deterioration, wash the preservative (using cosmetic products) in warm water before using it for the first time.
	A6 <sup>b</sup>	Japan	Hand-wash the towel before using it for the first time to remove storage solution.
	A7 <sup>b</sup>	China	Sufficiently wring the towel before using it for the first time.
2012	B1	China	Sufficiently wash before using the towel for the first time to remove the soaking water containing the preservative. Isothiazolinones are used for cosmetic products and quasi-drugs as preservative and have the potential to cause allergic contact dermatitis.
	B2	Thailand	Benzoic acid is used to prevent mold. Wash the towel in water or warm water before using it for the first time.
	B3	China	Wash the towel before using it for the first time. The harmless preservative (sodium diacetate) is used.
	B4	China	Wash the towel before using it for the first time. The harmless preservative (sodium diacetate) is used.
	B5	China	Wash the towel in warm water before using it for the first time to remove the preservative used for preventing deterioration. Isothiazolinone preservatives are used to prevent mold. "These preservatives with the potential of skin sensitization" are described.
	B6	China	Soak the product in warm water (about 40°C) before using the towel for the first time.
	B7	China	Sufficiently wash the towel before using it for the first time.
	B8	China	Wash the towel in tap water and lightly wring it before using it for the first time.
	B9	China	Wash and lightly wring the towel before using it for the first time. The product is soaked in the water containing harmless preservative.
	B10	China	Wash the towel in tap water and lightly wring it before using it for the first time. The attached sheet enclosed with the product instructs, "Isothiazolinones are used as preservatives. To remove the preservatives, wash by warm water before first use." The preservatives with the potential of skin sensitization are described.
	B11	China	Since the PVA towel contains preservatives (MI and CMI), wash in running warm water and wring the PVA towel two or three times (about 60 sec) before using the towel for the first use to completely remove the preservatives. These preservatives have the potential of causing allergic contact dermatitis.
	B12	China	To remove the isothiazolinone preservatives (MI and CMI), sufficiently wash the towel in the water or warm water before using it for the first time. The note about allergic contact dermatitis is described.
	B13	China	Preservatives (MI and CMI) are used for preventing deterioration. Sufficiently wash the towel in warm water before using it for the first time to remove the preservatives. The note about allergic contact dermatitis is described.
	B14	China	Wash the towel in water before using it for the first time. The towel is moistened in the water containing the harmless preservative to prevent dryness.
	B15	Japan	Wash the towel before using it for the first time because the towel is soaked in the water containing the preservative.
	B16	China	Wash the towel in water before using it for the first time. The product contained preservatives (isothiazolinones).
	B17	China	The towel is soaked in the water containing preservatives (MI and CMI). To remove the preservatives, sufficiently wash it in warm water before using it for the first time. Allergic contact dermatitis can be caused by isothiazolinone is described in the notes.
	B18	China	The towel is soaked in the water contained harmless sodium diacetate. Wash it in water and lightly wring it before using it for the first time.
	B19 <sup>c</sup>	China	Wash the towel before using it for the first time.
	B20	China	The preservatives for cosmetic grade were used and the treatment of preservation performed in Japan. Wash the towel in water or warm water before using it for the first time in order to prevent the allergic contact dermatitis caused by the preservatives. "Isothiazolinone preservatives were not used in this product." is presented.

<sup>a</sup>Summary of the note described on the product.<sup>b</sup>For wiping body after swimming.<sup>c</sup>Sold in a dry condition.



**Fig. 2.** Chemical structures of isothiazolinone preservatives investigated in this study. (a) 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MI), (b) 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI), (c) 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT), (d) 4,5-dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (2Cl-OIT), and (e) 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT).

Co., Ltd. (Tokyo, Japan), and 4,5-dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (2Cl-OIT; CAS 64359-81-5) was obtained from AK Scientific, Inc. (Union City, IN, USA). The chemical structures of these isothiazolinone preservatives are shown in Figure 2. Reserpine, used as an internal standard, and HPLC-grade acetonitrile and trifluoroacetic acid (TFA) were obtained from Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Osaka, Japan). Pesticide residue-grade methanol was obtained from Sigma-Aldrich Japan Inc. (Tokyo, Japan). Ultrapure water was produced by a Milli-Q Advantage A10 water purification system (Merck Millipore, Tokyo, Japan).

### Sample processing

A 0.5 g sample was collected from each towel by scission and placed in a glass tube filled with 5 mL methanol, followed by a 30-min shaking on a horizontal shaker. The sample solution was then filtered on a suction funnel with a glass filter, and the residue was washed with methanol. The filtrate was combined with the wash, and the volume of the combined solution was adjusted to 10 mL using methanol. To dilute the sample solution to an appropriate concentration with methanol, 1 mL of the sample solution was mixed with 1 mL of ultrapure water, and the solution was combined with 50  $\mu$ L of methanol containing 2  $\mu$ g mL<sup>-1</sup> of reserpine. Subsequently, the sample solution was filtered by using a PTFE filter (pore size: 0.20  $\mu$ m, Merck Millipore) and analyzed by liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS).

### Assessing the effectiveness of the washing step in the removal of isothiazolinone preservatives

#### Laboratory-simulated washing procedure

Samples B8 and B9 were used for examining the effect of a laboratory-simulated washing procedure on the removal of isothiazolinone preservatives from new PVA towels. Each sample was divided into 2 cm  $\times$  2 cm squares, of which 4 pieces were placed into a glass tube. Afterwards, 20 mL of ultrapure water (25  $\pm$  2°C) was added to the glass tube, which was then shaken on a horizontal shaker at 300 rpm for 30 sec. After the shaking, the sample solution was filtered, and the volume of the sample solution was adjusted to 25 mL by adding ultrapure water. This washing process was repeated three times, and the sample solution obtained after each wash was analyzed individually.

The sample solution was diluted to the appropriate concentration with ultrapure water. Afterwards, 1 mL of the sample solution was combined with methanol, mixed with 50  $\mu$ L of the methanol solution containing 2  $\mu$ g mL<sup>-1</sup> of reserpine, and filtered through a PTFE filter prior to LC/MS/MS measurements. In addition, the towel sample was extracted by methanol using the aforementioned method after the laboratory-simulated washing process. Furthermore, we performed additional analysis on sample B8, which was washed by using warm ultrapure water (40  $\pm$  2°C). In these laboratory-simulated experiments, the experiments were carried out in quadruplicate for every sample.

#### Washing by volunteers

The volunteers washed the samples as per the product notes found on the product case, which said ‘Wash and wring the towel using tap water before its first usage,’ without providing any additional instructions. After the wash, the PVA towels were collected and analyzed using the same procedure described here.

#### LC/MS/MS analysis

All LC/MS/MS analysis was carried out on an LC800 system (GL Sciences, Inc., Tokyo, Japan) equipped with a QTRAP 4000 mass spectrometer (AB SCIEX, Framingham, MA, USA) using two mobile phase solvents: ultrapure water containing 0.02% TFA (solvent A) and acetonitrile containing 0.02% TFA (solvent B). The gradient elution started from 25% of eluent B, which was held constant for 2 min, and increased linearly to 90% over 2 min, which was held constant for another 12 min.

An Inertsil ODS-4 column (50 mm  $\times$  2.1 mm id, 3  $\mu$ m; GL Sciences, Inc.) was used for the separation of the target compounds. The flow rate, column oven temperature, and

**Table 2.** Molecular weight (M.W.), retention time, and MS/MS conditions for the studied chemicals.<sup>a</sup>

Chemical	M.W.	Retention time (min)	Q1 <sup>b</sup> (m/z)	Q2 <sup>c</sup> (m/z)	CE <sup>d</sup> (Volt)
MI	115.0	1.03	116	101	33
CMI	149.6	1.45	150	135	33
BIT	151.2	1.78	152	134	37
OIT	213.3	5.72	214	102	21
2Cl-OIT	282.2	6.52	282	170	23
Reserpine <sup>e</sup>	608.7	5.23	609	448	41

<sup>a</sup>Positive mode.<sup>b</sup>Q1: Precursor ion.<sup>c</sup>Q2: Product ion.<sup>d</sup>Collision energy.<sup>e</sup>Internal standard.

injection volume were 0.2 mL min<sup>-1</sup>, 40°C, and 10 µL, respectively. The retention times of the target compounds are listed in Table 2. The target compounds were ionized by electrospray ionization (ESI) in the positive mode. Multiple reaction monitoring (MRM) mode was used for the qualitative and quantitative analysis of all the compounds. The precursor (Q1) and product (Q2) ions of the target compounds are shown in Table 2.

#### Recovery, limit of detection (LOD), and limit of quantification (LOQ)

Recovery tests were performed to confirm the validity of the analytical method used in this study. Each low-concentration (0.5 µg g<sup>-1</sup>, MI: 0.17 µg g<sup>-1</sup>) and high-concentration (10 µg g<sup>-1</sup>, MI: 3.3 µg g<sup>-1</sup>) compound was added to 0.5 g of the sample that did not contain the target compounds (n = 4).

## Results and discussion

#### Recovery, limit of detection (LOD), and limit of quantification (LOQ)

The recoveries are shown in Table 3. When the isothiazolinone compounds were present at low concentrations,

although the recovery of 2Cl-OIT was slightly low (78%), good recoveries (97–109%) were obtained for all the other isothiazolinone compounds. The values of coefficient of variation (CV) of all the compounds was below 10%, except that of MI (11%). When the isothiazolinone compounds were present in high concentrations, good recoveries (96–110%) were obtained for all isothiazolinone preservatives, and their CV values were below 3.3%. LOD was calculated using the standard deviation ( $\rho$ ) and t-value (t = 4.71 for n = 4) obtained from the recovery tests carried out at low concentrations of the compounds,<sup>[15]</sup> and LOQ was calculated based on 10 times the value of  $\rho$ .<sup>[16]</sup> The LODs and LOQs of isothiazolinone preservatives were in the range of 0.071–0.20 µg g-wet<sup>-1</sup> and 0.15–0.42 µg g-wet<sup>-1</sup>, respectively (Table 3).

#### Concentration of isothiazolinone preservatives in PVA cooling towels

MI and CMI were detected in 23 samples, corresponding to a detection frequency of 85%. OIT was detected only in sample B8. In contrast, BIT and 2Cl-OIT were not detected in any sample. The concentrations of MI, CMI, and OIT, measured based on the wet or dry weight of each sample, are summarized in Table 4. The concentration of MI and CMI in the identified samples was in the range of

**Table 3.** Limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ), and recoveries of isothiazolinone preservatives.

Chemical	LOD <sup>a</sup>	LOQ <sup>b</sup>	Recoveries (n = 4) <sup>c</sup>			
	(µg/g-wet)	(µg/g-wet)	Low (%)	CV (%)	High (%)	CV (%)
MI	0.095	0.20	109	11	103	3.1
CMI	0.20	0.42	102	8.2	110	2.1
BIT	0.095	0.20	100	4.1	103	2.6
OIT	0.071	0.15	97	3.1	96	3.3
2Cl-OIT	0.085	0.18	78	4.6	100	3.1

<sup>a</sup>LOD was calculated according to JIS K0136 using the standard deviation ( $\rho$ ) and t-value (t = 4.71 for n = 4) obtained from the recovery test using low-concentration chemicals.

<sup>b</sup>LOQ was calculated based on 10 times the value of  $\rho$ .

<sup>c</sup>Low: 0.5 µg g<sup>-1</sup> (MIT: 0.17 µg g<sup>-1</sup>), high: 10 µg g<sup>-1</sup> (MIT: 3.3 µg g<sup>-1</sup>), CV: coefficient of variation.

**Table 4.** Concentrations of isothiazolinone preservatives in PVA towels.

Sample	Concentrations ( $\mu\text{g/g-wet}$ )			Concentrations ( $\mu\text{g/g-dry}$ )		
	MI	CMI	OIT	MI	CMI	OIT
A1	18	77	— <sup>a</sup>	26	113	—
A2	—	—	—	—	—	—
A3	123	362	—	173	509	—
A4	17	82	—	38	178	—
A5	29	113	—	64	246	—
A6	9.3	77	—	18	152	—
A7	57	42	—	108	79	—
B1	0.94	3.0	—	1.8	5.6	—
B2	—	—	—	—	—	—
B3	—	—	—	—	—	—
B4	33	158	—	70	331	—
B5	18	77	—	34	145	—
B6	57	223	—	106	417	—
B7	29	153	—	44	233	—
B8	1.9	11	478	2.9	16	721
B9	129	359	—	223	619	—
B10	20	79	—	35	135	—
B11	154	341	—	285	631	—
B12	105	236	—	197	441	—
B13	0.29	2.2	—	0.50	3.9	—
B14	80	467	—	150	877	—
B15	9.4	45	—	17	84	—
B16	38	149	—	106	409	—
B17	22	80	—	56	203	—
B18	—	—	—	—	—	—
B19 <sup>b</sup>	—	—	—	132	401	—
B20 <sup>a</sup>	6.9	16	—	26	58	—

<sup>a</sup>Not detected.<sup>b</sup>Dry weight basis only.

0.29–154 and 2.2–467  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ , respectively, and the concentration of OIT in sample B8 was 478  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ .

We also confirmed that the products used for wiping the body after swimming (A6 and A7) and sold in dry condition (B19) contained MI and CMI. Therefore, it was suggested that the isothiazolinone preservatives might be used for PVA towel in general, regardless of the purpose of usage or the condition of preservation. It is worth noting that the MI and CMI concentrations differed between the same product purchased at different times (e.g., A1 and B1). This might be because some manufactures changed the composition and/or amounts of preservatives used in the PVA towels following an announcement about the health risks of isothiazolinone preservatives used in PVA towels made by NCAC in January 2012. The isothiazolinone preservatives were present at various concentrations in the towels that carried an indication regarding the use of isothiazolinone preservatives. However, in the case of sample B20, although the product description claimed “isothiazolinone preservatives were not used in this product”, we also detected MI and CMI in this sample.

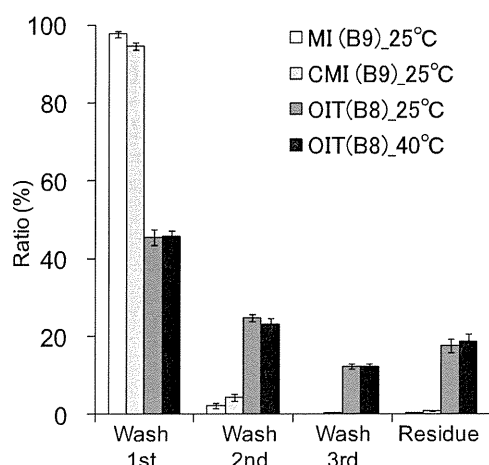
Recently, MI was solely used in cosmetic products and paints without being combined with CMI, and there were

reported cases of contact dermatitis after using these products.<sup>[17]</sup> In our study, MI was found with CMI in the samples, and its concentrations were lower than those of CMI. Therefore, we can assume that the mixture of MI and CMI, such as Kathon CG, might be used as a preservative for the PVA towels. The concentrations of isothiazolinone preservatives detected in this study were higher than those in gel products (trace–115  $\mu\text{g g}^{-1}$ ) used for cooling reported in our previous study,<sup>[13]</sup> and also higher than the concentrations of MI and CMI in other household products reported as follows: 10–15  $\mu\text{g g}^{-1}$  in moist toilet paper (Kathon CG),<sup>[6]</sup> 5–28.4  $\mu\text{g g}^{-1}$  in household paint,<sup>[5]</sup> and 4.4–10.4  $\mu\text{g g}^{-1}$ , 13.7–26.5  $\mu\text{g g}^{-1}$ , and 5.9–133  $\mu\text{g g}^{-1}$  of MI, CMI, and OIT in wall paper adhesives, respectively.<sup>[18]</sup>

### Examination of washing effect on the removal of isothiazolinone preservatives

#### Laboratory-simulated washing procedure

A washing procedure to be performed by consumers before the first-time use of new PVA towels is



**Fig. 3.** The removal ratio of isothiazolinone preservatives after each washing cycle, and the ratio of residue to its initial amount in PVA towel before washing. (Error bars indicate  $\pm$  standard deviation.)

recommended by most manufactures. Therefore, sample B9 containing MI and CMI, and sample B8 containing OIT were used for examining the effect of the washing procedure. The content ratios of MI and CMI in the washing solution after each washing cycle to the total amount of the preservatives in towel sample B9 before washing are shown in Figure 3. The residual ratios of the preservatives in the washed samples are also shown in Figure 3. After the first wash, 98% of MI and 95% of CMI were removed from the towel; after the entire 3-cycle wash, MI was not detected in the washing solution, and only 0.12% of MI and 0.95% of CMI remained in the PVA towels after the washing procedure.

In contrast, the removal ratios of OIT were 45%, 25%, and 12% for the first, second, and third wash, respectively

(Fig. 3), and 18% of residual OIT remained in the PVA towel after the washing procedure. Next, similar experiments were conducted on sample B8 by washing with warm water ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ) as recommended by several manufactures. However, no obvious difference was observed when compared to the results obtained by using room-temperature water, or the expected effect was not detected in our experiments (Fig. 3). The octanol-water partition coefficients ( $\log P_{ow}$ ) of MI, CMI, and OIT calculated by Pallas ver. 3.6.2.1 (CompuDrug Chemistry, Inc., Bal Harbor, FL, USA) were 0.28, 1.50, and 3.79, respectively. This result suggests that the adsorption affinity of OIT to PVA material is higher than that of MI and CMI because of its hydrophobic property.

**Washing by volunteers**

Five PVA towel samples (product B8) purchased in December 2012 were analysed to quantify the amounts of preservatives. Although these towels were obtained by blanket purchase, they were divided into two groups: “group WO” that mainly contained a high concentration of OIT ( $n = 2$ ) and “group WM” that mainly contained high concentrations of MI and CMI ( $n = 3$ ). In the group WO, OIT was detected in both the samples at a concentration ranging from 208 to 531  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ , which was similar to the result obtained earlier (sample B8: 478  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ ). A small amount of OIT was also detected in one of the group WM samples (0.44  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ ), probably arising from contamination during the manufacturing process. The concentration of MI and CMI in group WM samples was in the range of 99–141 and 157–239  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ , respectively ( $n = 3$ ).

The 14 other towels were distributed and washed by volunteers as per product instructions. The concentrations of isothiazolinone residuals in PVA towels after the wash are

**Table 5.** Concentrations of studied chemicals in PVA towels after washing and some washing conditions in volunteer tests.

Code of sample washed by volunteer	Concentrations ( $\mu\text{g/g-wet}$ )			Concentrations ( $\mu\text{g/g-dry}$ )			The number of times to soak and wring the towel	Remarks
	MI	CMI	OIT	MI	CMI	OIT		
WO-1	— <sup>a</sup>	—	9.9	—	—	28	3	Use of neutral detergent
WO-2	—	—	82	—	—	266	10	
WO-3	—	—	83	—	—	208	3	
WO-4	—	—	146	—	—	423	1	Use of warm water
WO-5	—	—	14	—	—	55	3	
WO-6	—	—	49	—	—	183	3	Use of warm water
WO-7	—	—	93	—	—	218	4	
WO-8	—	—	281	—	—	778	2	
WO-9	—	—	195	—	—	591	3	
WM-1	2.6	14	0.24	6.2	34	0.58	3	
WM-2	16	37	0.12	50	117	0.37	1	Rinsing with running water
WM-3	7.4	18	—	21	52	—	5	Weakly wring
WM-4	11	26	—	49	119	—	2	
WM-5	2.2	9.5	—	8.0	35	—	2	

<sup>a</sup>Not detected.

presented in Table 5. The isothiazolinone preservatives were detected in all the samples at concentrations above the LOQs. The concentration of OIT in group WO was in the range of 9.9–281  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ , and the concentration of MI and CMI in group WM was in the range of 2.2–16 and 9.5–37  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ , respectively. In addition, OIT was also detected in two group WM samples (0.12–0.14  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ ).

Furthermore, we observed that the removal of OIT was less efficient than the removal of MI and CMI; a similar result was also noted in the laboratory-simulated washing experiments. In the case of sample WO-1, which was washed with a neutral detergent, the concentration of OIT was lower than that in other group WO samples, indicating that the use of a neutral detergent might be more effective for the removal of OIT from PVA towels than washing with water alone. However, we could not confirm the effect of the number of washings and the use of warm water on the removal of isothiazolinone preservatives during the washing procedure for PVA towels.

#### *Possibility of increasing of allergic contact dermatitis by the PVA cooling towels*

Emmett et al. recommended that the concentration of OIT for patch tests should be 0.025% because skin sensitization can be induced at OIT concentration of 0.05–0.1%.<sup>[19]</sup> However, Mose et al.<sup>[20]</sup> performed patch tests at OIT concentration of 0.1% because the use of 0.025% OIT might underestimate the positive results.<sup>[20]</sup> Because the use of 150 ppm of MI and CMI mixture can induce contact dermatitis, Watanabe et al.<sup>[21]</sup> recommended that the concentration of the mixture to perform the patch test is 0.01% (100 ppm).<sup>[21]</sup> Furthermore, a 0.01% mixture of MI and CMI has been used for patch tests of standard Japanese allergens<sup>[22]</sup> and the European baseline series.<sup>[23]</sup> To avoid the underestimation of positive results, the use of 0.02% mixture of MI and CMI is advised,<sup>[24]</sup> and the use of 0.2% MI in water was recommended for patch tests of the European baseline series.<sup>[25]</sup>

In this study, we found that the concentration of OIT in sample WO 8, which was washed by a volunteer, was above 0.025%, and the concentrations of MI and CMI detected in some towels washed by volunteers were higher than the EU permissible limits for cosmetic products (mixture: 15  $\mu\text{g g}^{-1}$ , MI: 3.75  $\mu\text{g g}^{-1}$ , CMI: 11.25  $\mu\text{g g}^{-1}$ ). The occurrence of allergic contact dermatitis on the patient using cosmetic cream containing 12  $\mu\text{g g}^{-1}$  of Kathon CG was reported.<sup>[25]</sup> Further, a positive patch test reaction has been obtained from patient using cosmetic products containing about 1  $\mu\text{g g}^{-1}$  Kathon CG.<sup>[26]</sup>

Therefore, it is necessary to carefully use the PVA cooling towel, especially for patients who are already sensitive to the isothiazolinone preservatives, because of the possible long-time direct contact of the PVA towel with the skin. However, the instruction notes provided on the

product's packing case or as a piece of enclosed paper also varied, where some described the use of isothiazolinone preservatives and the necessity of removal before the towel's first usage, whereas others only stated "wash before using the towel for its first usage" without stating the purpose of the washing (Table 1).

To prevent the occurrence of allergic contact dermatitis, a detailed description of the composition and amount of isothiazolinone preservatives in the PVA towels, and an effective washing method for removing these chemicals should be provided by the manufactures. Alternatively, it is important to consider the use of non-sensitizing preservatives in the manufacture of PVA towels.

Some cases of contact dermatitis caused by MI and CMI-containing wall paint used in house and office renovation have been reported in the European countries.<sup>[5,27]</sup> In these cases, the patients had already been sensitized to MI and CMI by cosmetics and other products containing the same isothiazolinones. In these cases, the patient had not only developed into airborne contact dermatitis, but also showed symptoms like coughing, nasal and conjunctival irritations.

In recent years, cases of contact dermatitis caused by ironing water<sup>[28]</sup> and waist-reducing belts<sup>[29]</sup> that contain MI and CMI have been also reported. In Japan, we assume the isothiazolinone-sensitized population to be smaller than that in EU countries<sup>[30]</sup> due to the exposure to low amounts of isothiazolinone preservatives. However, household wall paper adhesive containing isothiazolinone preservatives are available in the commercial market,<sup>[18]</sup> and the case of occupational contact dermatitis for house painter has been reported in Japan.<sup>[31]</sup> Furthermore, in this study, we confirmed the use of high concentrations of isothiazolinone preservatives in popular PVA cooling towels in Japan.

A concern has been raised about the increasing incidence rate and risk of airborne contact dermatitis induced by isothiazolinone preservatives by using PVA towels, which might be in direct contact with human skin for a long time. From the perspective of public health, it is necessary to investigate the isothiazolinone preservatives in the various household products that can be potentially exposed to humans.

#### **Conclusion**

We investigated the concentrations of five isothiazolinone preservatives (MI, CMI, OIT, 2Cl-OIT, and BIT) in 27 PVA cooling towels purchased in Japan. Furthermore, the washing effect of the removal of MI, CMI, and OIT preservatives was examined on the PVA towels before their first usage. MI and CMI were detected in 23 samples in the concentration range of 0.29–154  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$  and 2.2–467  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ , respectively, corresponding to a detection frequency of 85%. OIT was detected in one sample at a concentration of 478  $\mu\text{g g-wet}^{-1}$ , and 2Cl-OIT and BIT

were not detected in any sample. We confirmed the presence of residual MI, CMI, and OIT in the washed towels.

The number of washings and the use of warm water have not shown obvious effects on the removal of isothiazolinone preservatives. The residual ratio of OIT was higher than that of MI and CMI in the washed PVA towel, and this was probably because the hydrophobic property of OIT affects the adsorption affinity of OIT with the PVA material. It is however concerning that certain manufacturers do not indicate the purpose and details of the washing procedure sufficiently, as this may induce contact dermatitis if the customers have already been sensitized to isothiazolinone. Therefore, it is suggested to provide a full account of the preservative contents and concentrations, as well as detailed washing instructions for the PVA cooling towels, or to substitute the isothiazolinone preservatives with non-sensitizing preservatives in the towel manufacturing process.

## References

- [1] de Groot, A.C.; Liem, D.H.; Weyland, W. Kathon CG: Cosmetic allergy and patch test sensitization. *Cont. Dermat.* **1985**, *12*, 76–80.
- [2] Lundov, M.D.; Mosbech, H.; Thyssen, J.P.; Menné, T.; Zachariae, C. Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint. *Cont. Dermat.* **2011**, *65*, 176–179.
- [3] Valsecchi, R.; Leghissa, P.; Piazzolla, S.; Cainelli, T.; Seghizzi, P. Occupational dermatitis from isothiazolinones in the nylon production. *Dermatology* **1993**, *87*, 109–111.
- [4] Harino, H.; Mori, Y.; Yamaguchi, Y.; Shibata, K.; Senda, T. Monitoring of antifouling booster biocides in water and sediment from the port of Osaka, Japan. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2005**, *48*, 303–310.
- [5] Bohn, S.; Niederer, M.; Brehm, K.; Bircher, A.J. Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Cont. Dermat.* **2000**, *42*, 196–201.
- [6] Guimaraens, D.; Condé-Salazar, L.; Gonzalez, M.A. Allergic contact dermatitis on the hands from chloromethylisothiazolinone in moist toilet paper. *Cont. Dermat.* **1996**, *35*, 254.
- [7] The Dow Chemical Company, Kathon CG. Personal care. Rohm and Haas: Philadelphia, PA, 2006. Available at [http://www.dow.com/assets/attachments/business/pcare/kathon\\_for\\_personal\\_care/kathon\\_cg/tds/kathon\\_cg.pdf](http://www.dow.com/assets/attachments/business/pcare/kathon_for_personal_care/kathon_cg/tds/kathon_cg.pdf) (accessed Jan 2014).
- [8] Asakawa, Y.; Iwasa, M.; Okumura, Y.; Yoshikawa, K. A case of allergic contact dermatitis due to PDD and Kathon CG. *Skin Res.* **1991**, *33*(Suppl 1), 377–381. (In Japanese with English summary.)
- [9] European Union. Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Off. J. Eur. Commun.* **2009**, *L342*, 59–209.
- [10] U.S. Food and Drug Administration. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Available at <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm> (accessed Jan 2014).
- [11] Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Yakusyokushin-sahatsu No. 0327004. (in Japanese). Available at <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyakubugai/file/0327004.pdf> (accessed Jan 2014).
- [12] Fukunaga, A.; Nishiyama, S.; Shimizu, H.; Nagai, H.; Horikawa, T.; Mori, A.; Inoue, N.; Sasaki, K.; Nishigori, C. Non-occupational allergic contact dermatitis from 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one in a Japanese mattress gel-sheet used for cooling. *Cont. Dermat.* **2010**, *62*, 317–318.
- [13] Kawakami, T.; Isama, K.; Nishimura, T. Analysis of isothiazolinones and other preservatives in gel-products used for cooling in Japan. *J. Environ. Chem.* **2014**, *22*, 205–211.
- [14] National Consumer Affairs Center of Japan (NCAC). Product test—The towel used for cooling. (in Japanese). Available at [http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20120119\\_1.pdf](http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20120119_1.pdf) (accessed 10 January 2014).
- [15] Japanese Industrial Standard Committee. JIS K0136: General rules for high performance liquid chromatography/mass spectrometry, 2004. Japanese Industrial Standard Association: Tokyo, 2004.
- [16] Nakamura, M. Quality assurance and quality control of instrumental analysis. In *Analytical Methods for Pesticides and Other Organic Compounds by GC/MS and LC/MS*; Kobayashi, H., Nakamura, K., Eds.; Soft Science: Tokyo, 2008; 66–83. (In Japanese.)
- [17] Lundov, M.A.; Krongaard, T.; Menné, T.L.; Johansen, J.D. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. *Br. J. Dermatol.* **2011**, *165*, 1178–1182.
- [18] Nakashima, H.; Matsunaga, I.; Miyano, N.; Kitagawa, M. Determination of antimicrobial agents in non-formalin adhesives for wallpaper. *J. Health Sci.* **2000**, *46*, 447–454.
- [19] Emmett, E.A.; Ng, S.K.; Levy, M.A.; Moss, J.N.; Morici, I.J. The irritancy and allergenicity of 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (Skane M-8), with recommendations for patch test concentration. *Cont. Dermat.* **1989**, *20*, 21–26.
- [20] Mose, P. A.; Frost, S.; Öhlund, U.; Andersen, K.E. Allergic contact dermatitis from octylisothiazolinone. *Cont. Dermat.* **2013**, *69*, 49–52.
- [21] Watanabe, K.; Sugai, T.; Okuno, F. Allergic cosmetic dermatitis from Kathon CG. *Skin Res.* **1987**, *29*, 429–435. (In Japanese with English summary.)
- [22] Nishimura, K.; Yagami, A.; Sano, A.; Furuta, K.; Isami, M.; Matsunaga, K. Patch test results of cosmetics and related allergens in 2010. *J. Environ. Dermatol. Cutan. Allergol.* **2013**, *7*, 78–86. (In Japanese with English summary.)
- [23] Bruze, M.; Engfeldt, M.; Gonçalves, M.; Goossens, A. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series—On behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental Contact Dermatitis Research Group. *Cont. Dermat.* **2013**, *69*, 263–270.
- [24] Higgins, E.; Kirby, B.; Rogers, S.; Collins, P. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone allergic contact dermatitis and the effect of patch test concentration. *Dermatitis* **2013**, *24*, 73–76.
- [25] de Groot, A.C.; Herxheimer, A. Isothiazolinone preservative: Cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. *Lancet* **1989**, *i*, 314–316.
- [26] Sugiura, M.; Hayakawa, R. Contact dermatitis due to foreign cosmetics. *Environ. Dermatol.* **1997**, *4*, 122–127.
- [27] Schubert, H. Airborne contact dermatitis due to methylchloro- and methylisothiazolinone (MCI/MI). *Cont. Dermat.* **1997**, *36*, 274.
- [28] Hunter, K.J.; Shelley, J.C.; Haworth, A.E. Airborne allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in ironing water. *Cont. Dermat.* **2008**, *58*, 183–184.
- [29] Uter, W.; Uter, M.; Steen-Schuberth, B.; Schnuch, A. Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from a ‘waist reduction belt’. *Cont. Dermat.* **2012**, *66*, 347–348.
- [30] Reinhard, E.; Waeber, R.; Niederer, M.; Maurer, T.; Maly, P.; Scherer S. Preservation of products with MCI/MI in Switzerland. *Cont. Dermat.* **2001**, *45*, 257–264.
- [31] Tokunaga, M.; Fujii, H.; Okada, K.; Kagemoto, Y.; Nomura, T.; Tanioka, M.; Matsumura, Y.; Miyachi, Y. Occupational airborne contact dermatitis by isothiazolinones contained in wall paint products. *Allergol. Int.* **2013**, *62*, 395–397.

# イソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎

—家庭用品に起因する症例を中心として

河上 強志<sup>1)</sup>, 伊佐間和郎<sup>1)</sup>, 五十嵐良明<sup>1)</sup>

## 要 旨

イソチアゾリノン系防腐剤は皮膚感作性を有し、多くの接触皮膚炎症例の原因物質として報告されている。本稿では、国内外の家庭用品中のイソチアゾリノン系防腐剤による職業性および非職業性接触皮膚炎の症例をまとめ、その傾向等について考察した。2-Methyl-4-isothiazolin-3-one (MI) および 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI) では、化粧品や塗料、接着剤およびトイレットリー製品など多種多様な家庭用品による接触皮膚炎の症例が報告されていた。2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) では、塗料、冷却ジェルおよび冷感タオル等による接触皮膚炎の症例が報告されていた。これらの接触皮膚炎の症例では、製品からの経皮曝露で生じるものと、空気中に放散したことにより曝露され生じるもの (airborne contact dermatitis) との2種類が存在した。Airborne contact dermatitis を生じた患者では、皮膚症状のみならず、目の充血、鼻炎、咳等の諸症状を併発する症例もあった。今後、わが国でイソチアゾリノン系防腐剤を含む家庭用品の使用が増加すると、接触皮膚炎の発症が増加する可能性がある。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 8 (3) : 147-161, 2014)

キーワード：イソチアゾリノン系化合物、防腐剤、接触皮膚炎、家庭用品

## はじめに

イソチアゾリノン系化合物は、世界中で使用されている防腐剤であり、しばしば職業性および非職業性接触皮膚炎の原因物質として報告されている。近年、わが国では冷却ジェルや冷感タオルといった冷感グッズに用いられたイソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎の症例が報告されている<sup>1-3)</sup>。そこで、本稿では国内外の家庭用品中のイソチアゾリノン系防腐剤について、皮膚感作性に関する報告とともに、職業性および非職業性接触皮膚炎の症例報告をまとめ、発生の傾向等について考察した。

## イソチアゾリノン系防腐剤について

イソチアゾリノン系化合物は1つの窒素および硫

黄を含む複素環式化合物であり、幅広い抗菌スペクトルを有し防腐剤等として用いられている。おもなイソチアゾリノン系化合物の構造式を Table 1 に示した。イソチアゾリノン系防腐剤としては Rohm & Haas 社 (現: Dow Chemical 社) の Kathon<sup>TM</sup> シリーズ<sup>10)</sup> が有名である。特に化粧品用の Kathon<sup>®</sup> CG (Cosmetic Grade: CG)<sup>11)</sup> は 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (以下 MI) と 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (以下 CMI) を 1 : 3 の割合で含む混合製剤 (MI/CMI) で、欧州では 1976 年、米国では 1981 年から化粧品を中心に使用されるようになった<sup>12)</sup>。Kathon<sup>®</sup> CG は淡黄色～琥珀色の液体で、グラム陽性・陰性菌、カビおよび酵母に殺菌効果があり、それらの殺菌作用機構は細菌のタンパク質合成阻害、TCA サイクルのデヒドロ

<sup>1)</sup> 国立医薬品食品衛生研究所

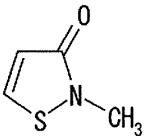
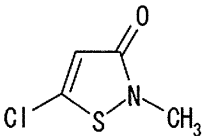
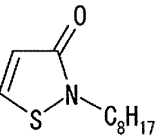
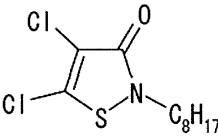
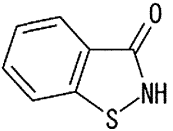
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

連絡先：河上 強志

掲載決定日：2014 年 4 月 14 日



Table 1 : The physicochemical properties and product name of the isothiazolinone preservatives

Chemicals	Abbreviation	CAS No.	Chemical formula	Structural formula	Molecular weight	Melting Point	Bolting Point	Vapor Pressure	logPow	Product name
2-methyl-4-isothiazolin-3-one	MI	2682-20-4	C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> NOS		115.2	44°C <sup>a</sup> , 50-51°C <sup>b</sup>	182.8 ± 23.0°C (1013 hPa) <sup>c</sup>	1.06 hPa (25°C) <sup>c</sup>	-0.49 ± 0.01 <sup>d</sup> , 0.119 ± 0.406 (25°C) <sup>e</sup>	Neolone, Kordek LX5000, Kathon CG <sup>f</sup> , Proclin <sup>g</sup> , Grotan TK2 <sup>g</sup> , etc.
5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one	CMI	26172-55-4	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ClNOS		149.6	52°C <sup>a</sup>	200.2 ± 50.0°C (1013 hPa) <sup>c</sup>	0.317 hPa (25°C) <sup>c</sup>	0.53 ± 0.01 <sup>d</sup> , 0.487 ± 0.416 (25°C) <sup>e</sup>	Kathon CG <sup>f</sup> , Kathon CF1,400 <sup>f</sup> , Proclin <sup>g</sup> , Grotan TK2 <sup>g</sup> , etc.
2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one	OIT	26530-20-1	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NOS		213.3	- <sup>f</sup>	304.5 ± 25.0°C (1013 hPa) <sup>c</sup>	1.16 × 10 <sup>-3</sup> hPa (25°C) <sup>c</sup>	3.30 ± 0.01 <sup>d</sup> , 3.685 ± 0.406 (25°C) <sup>e</sup>	Kathon 893, Acticide 45, NS-BP, Skane 8, etc.
4,5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one	2Cl-OIT	64359-81-5	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NOS		282.2	-	322.6 ± 52.0°C (1013 hPa) <sup>c</sup>	3.67 × 10 <sup>-4</sup> hPa (25°C) <sup>c</sup>	4.79 ± 0.01 <sup>d</sup> , 4.335 ± 0.743 (25°C) <sup>e</sup>	Sea-Nine, Kathon 930, Kathon 287PXE, Rocima200, etc.
1,2-benzisothiazolin-3-one	BIT	2634-33-5	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NOS		151.2	155-157°C <sup>g</sup>	-	-	0.64 <sup>h</sup> , 1.953 ± 0.401 (25°C) <sup>e</sup>	Ploxel AB, Nipacide BIT20, Denicide BIT, etc.

<sup>a</sup>Alvarez-Sánchez et al.<sup>4)</sup>, <sup>b</sup>Crow and Leonard.<sup>5)</sup>, <sup>c</sup>SciFinder<sup>®</sup> (Calculated using Advanced Chemistry Development (ACD/lab) Software Ver. 11.01)<sup>6)</sup>, <sup>d</sup>Arning et al.<sup>7)</sup>, <sup>e</sup>mixture of MIT/Cl-MIT, <sup>f</sup>no data, <sup>g</sup>Yevich et al.<sup>8)</sup>, <sup>h</sup>Yamano et al.<sup>9)</sup>

ゲナーゼ群の阻害である。pH4-8では安定で、アルカリ側では殺菌力を失う<sup>13)</sup>。その最少発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : 以下 MIC) は、真菌類で2~9 ppm, 細菌類で0.75~9 ppmである<sup>11)</sup>。

2-*n*-Octyl-4-isothiazolin-3-one (以下 OIT) は、黄色の液体で、MIC は真菌類で0.3~8 ppm, 細菌類で<0.5~500 ppmである<sup>13,14)</sup>。1,2-Benzisothiazolin-3-one (以下 BIT) のMIC は細菌・真菌類で5~49 ppmである<sup>15)</sup>。4,5-Dichloro-2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (以下 2Cl-OIT) のMIC は珪藻で0.05~8 ppm, 海洋細菌で0.1 ppm, 藻類で0.06~1.3 ppmである<sup>16)</sup>。このように、防腐剤 (防カビ・抗菌剤) としての効果が高いことから、イソチアゾリノン系化合物は水処理<sup>17)</sup>、機械潤滑油<sup>18)</sup>、塗料<sup>19)</sup>、壁用接着剤<sup>20)</sup>、切り花の保存液<sup>21)</sup>、化粧品<sup>22)</sup>やウェットティッシュ<sup>23)</sup>等のパーソナルケア製品の防腐剤、養殖魚の感染症防止剤<sup>24)</sup>ならびに船底防汚剤<sup>25)</sup>として幅広く使用されている。

#### イソチアゾリノン系防腐剤の皮膚感作性

一方で、イソチアゾリノン系化合物は使用開始当初から、比較的強い皮膚感作性を有していることが指摘されていた<sup>22,26)</sup>。Toby Mathias らは Kathon<sup>®</sup> 893 (有効成分: OIT) について、モルモットを用いたマキシミゼーション試験 (以下 GPMT) 法による皮膚感作性試験を実施した<sup>27)</sup>。皮内誘導 (intradermal induction) はプロピレングリコール中に1% (w/v) で、経皮誘導 (topical induction) はワセリン中に5% (w/w) で行った結果、OIT は中程度感作性物質 (moderate sensitizer) と判定された。Bruze らは、MI および CMI について GPMT 法による皮膚感作性試験を行った<sup>28)</sup>。その結果、CMI は強感作性物質、MI は弱感作性物質と判定された。また、MI 感作モルモットおよび CMI 感作モルモットに4,5-dichloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (以下 2Cl-MI), OIT および BIT を塗布して惹起試験を行ったところ、CMI 感作モルモットでは2Cl-MIで、MI 感作モルモットでは Kathon<sup>®</sup> CG でそれぞれ皮膚炎が惹起された。Geier and Schnuch は1990~1994年にかけて、イソチアゾリノン系防腐剤に感作された928名の患者に対して、防腐剤の交叉反応性の検査を行った。その結果、MI/CMI と OIT の間には交叉反応性は認められなかった<sup>29)</sup>。一方、MI/CMI と BIT については2例、BIT と OIT については1例、交叉反応の可能性が

示唆されている。また、彼らは感作性強度について、MI/CMI>BIT>OIT の順であると報告している。なお、OIT と MI/CMI との交叉反応性については、Emmett らの試験でも認められていない<sup>30)</sup>。Bruze and Gruvberger は Kathon<sup>®</sup> CG の分解物 (N-methylmalonamic acid, malonamic acid, malonic acid) についても検討したが、それらと MI/CMI との間には交叉反応性は認められなかった<sup>31)</sup>。

各イソチアゾリノン系化合物の感作性については、マウスを用いた試験や *in vitro* 試験でも検討されている。CMI, BIT および 2-methyl-4,5-trimethylene-4-isothiazolin-3-one (以下 MTI) の3種についてマウス局所リンパ節増殖試験 (Local lymph node assay : LLNA) 法による皮膚感作性試験を行った結果、CMI は他の2種類の化合物とくらべて著しく高い細胞増殖を引き起こした<sup>32,33)</sup>。また、Alvarez-Sánchez らは<sup>13</sup>C でラベルされた MI および CMI と、モデルタンパク質およびグルタチオンとの結合状態について NMR により観察した<sup>34)</sup>。MI および CMI ともにグルタチオンと反応し、CMI のほうが反応性は高く、ほとんどの求核試薬 (例: ヒスチジン, リシン) と反応し、付加体を形成した。一方、MI はチオールとのみ反応した。このような反応性の違いが、感作性強度の差異に影響していると考えられている。

Japanese Standard Allergens および The European Baseline Series では、MI/CMI 濃度 0.01% (100 ppm) でパッチテストが実施されている<sup>35-38)</sup>。しかし、0.01% のパッチテストでは感作の実態を過小評価する可能性が指摘されており、近年では MI/CMI 濃度として 0.02% が推奨されている<sup>39)</sup>。一方、150 ppm (0.015%) でのパッチテストでは感作が誘導される可能性も指摘されている<sup>35)</sup>。MI 単独のパッチテスト至適濃度としては、0.2% が推奨されている<sup>40)</sup>。OIT では、0.1 または 0.05% で感作誘導が確認されているため、パッチテスト濃度として 0.025% が推奨されている<sup>30)</sup>。また、OIT による接触皮膚炎を生じた患者に 0.045% でパッチテストを実施したところ、2日および4日後で強い陽性反応が確認されている<sup>27)</sup>。しかし、近年 0.025% でのパッチテストでは感作の実態を過小評価する可能性が指摘され、0.1% が推奨されている<sup>41)</sup>。2Cl-OIT では接触皮膚炎患者に 0.06% で惹起したところ、非常に強い陽性反応が認められた<sup>42)</sup>。また、BIT では 0.1% でのパッチテストで惹起反応が確認されている<sup>43)</sup>。一方で、Kathon<sup>®</sup> CG としての濃度が 12

$\mu\text{g/g}$ のリーブオン製品によるアレルギー性接触皮膚炎が報告されており<sup>44)</sup>、 $1\ \mu\text{g/g}$ のKathon®CGを含有する化粧品の使用者におけるパッチテストが陽性となった事例が報告されている<sup>45)</sup>。また、MIに感作された患者が、 $5\ \mu\text{g/g}$ （面積あたり濃度： $0.0105\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）のMIを含むクリームに対してパッチテストで陽性となったことが報告されている<sup>46)</sup>。

### イソチアゾリノン系防腐剤の規制状況

欧州連合（European Union：以下EU）ではすべての化粧品中のMIおよびCMIの混合製剤（MI/CMI）について、 $15\ \mu\text{g/g}$ 以下（MI： $3.75\ \mu\text{g/g}$ 、CMI： $11.25\ \mu\text{g/g}$ ）と規定している<sup>47)</sup>。米国ではMIおよびCMIの混合製剤（MI/CMI）について、シャンプー等の洗い流すタイプ（リンスオフ製品）では $15\ \mu\text{g/g}$ 以下、化粧品クリームのように洗い流さないタイプ（リーブオン製品）では $7.5\ \mu\text{g/g}$ 以下と定められている<sup>48)</sup>。さらに、EUおよび米国では、MIのみを使用する場合には、化粧品中含有量が $100\ \mu\text{g/g}$ 以下と定められている<sup>47,48)</sup>。一方、わが国の化粧品基準では、MIおよびCMIの混合製剤（MI/CMI）については専ら洗い流す用法で使用される製品（リンスオフ製品）についてのみ、 $15\ \mu\text{g/g}$ 以下での使用が認められており、MIのみを使用する場合にはEUおよび米国と同様に化粧品中含有量が $100\ \mu\text{g/g}$ 以下と定められている<sup>49)</sup>。

### イソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎の症例

イソチアゾリノン系防腐剤によって引き起こされる接触皮膚炎の多くは職業性接触皮膚炎である。そこで、初めに職業性接触皮膚炎の臨床例を簡単に紹介し、その後に非職業性接触皮膚炎の臨床例について述べる。

#### 1. 職業性接触皮膚炎

職業性接触皮膚炎の症例としては、おもに塗料、繊維、印刷、製紙工場等の作業員や、仕事上で接着剤、塗料、試薬および化粧品の使用が必要な人において報告されている。一方、イソチアゾリノン系防腐剤を含む塗料で壁を塗装したオフィスや飲食店等の室内で、空気を介して防腐剤に曝露されることで接触皮膚炎（airborne contact dermatitis）等を発症した症例も報告されている。これらについては、職場環境で発症した接触皮膚炎ではあるが、職業特有の条件ではなく、家庭環境でも起こりうることから、後述の非職業性接触皮膚炎の項に記した。おも

な症例についてTable 2に示した。

#### 1) 塗料

デンマークでは、屋根に用いるシートの製造工場に働いていた男女について、職業性接触皮膚炎が報告されている<sup>26)</sup>。彼らは、塗料を混合する作業に従事しており、女性は勤務を開始して6ヵ月で右手首に湿疹が生じ、その10日後には湿疹は顔に広がるとともに四肢にリンパ節炎を生じた。休職することで症状は平癒し、手袋着用のおかげで勤務を再開したが、再開後に痒みを伴う発疹が手や指に生じた。また、男性は前述の女性患者の代わりに塗料を混合する仕事に従事し、重度の接触皮膚炎が手から腕、太もも、顔へと広がった。これらの接触皮膚炎の原因物質は、シートに使用した塗料の防腐剤（Skane M-8®）中のOITであった。OITによる職業性接触皮膚炎の臨床報告としては、この症例が初めてで、これ以降、塗料に添加されたOITによる職業性接触皮膚炎は断続的に報告されている。たとえば、米国では、塗料工場作業員が勤務開始から約6週間で、天然ゴム系塗料に使用されていたSkane M-8®に含まれていたOITによる接触皮膚炎を発症している<sup>27)</sup>。スペインでも、ゴム工場のラテックス塗料に使用されていた防腐剤（Kathon 893）中のOITによって、作業員の顔、両手および両腕に急性湿疹を生じた症例が報告された<sup>50)</sup>。台湾では塗料工場に新しい防腐剤（Acticide EF®）を使用したところ、17名の作業員のうち手袋を着用していなかった8名に接触皮膚炎が生じ、その原因は防腐剤中のOITと考えられた<sup>51)</sup>。

MIおよびCMIの混合製剤（MI/CMI）（Kathon®LX）をスチレン・ブタジエンゴム系ラテックス塗料に配合する作業中に誤って右腕と足に曝露させた患者は、曝露直後から皮膚が赤くなったものの、2日後には赤みが消失した。しかし、10日後に痒痒感を感じ、その12時間後に浮腫、36時間後に $1.5\ \text{cm}$ の水疱が形成された<sup>52)</sup>。曝露から2週間後にはそれらはおおむね改善したものの、12ヵ月経過後も色素沈着が残った。この症例の場合、曝露機会は1度であったが、高濃度（原液）であったこと、曝露後に曝露箇所の洗浄や作業服の着替えなどを行わなかったため、症状が重くなったと考えられている。わが国では住宅塗装業者の男性において、塗料中のMIによるairborne contact dermatitisが報告されている<sup>53)</sup>。2年前から2種類の業務用塗料を用いていたところ、顔、首、手、腕、指および胴に痛痒性の湿疹を生じ、さらに鼻腔、口腔内粘膜および目に

Table 2 : Principal case reports of occupational contact dermatitis caused by isothiazolinone preservatives

Country	Causative product	Causative substance	Expected exposure route	Number of patients (age, occupation, clinical history, etc.)	Reference
Japan	Cosmetic products (shampoo, rinse, treatment, and cold permanent solution)	MI/CMI (Kathon <sup>®</sup> CG)	Dermal	One (22-year-old man, hairdresser, no previous history of allergy)	Asakawa et al. <sup>12)</sup>
Finland	Slime control reagent (Daracide <sup>®</sup> )	MI/CMI (Kathon <sup>®</sup> WT)	Airborne	One (43-year-old man, papermaking technician, no history of atopy or other skin diseases)	Majamaa et al. <sup>17)</sup>
Italy	Lubricating oil in spinning unit (nylon textile factory)	MI/CMI (Grotan TK2)	Dermal	Six of 40 workers	Valsecchi et al. <sup>18)</sup>
Denmark	Preservative used for roofing sheets	OIT (Skane M-8 <sup>®</sup> )	Dermal	Two (case 1 : 29-year-old woman, laboratory technician, no previous history of allergy ; case 2 : 48-year-old man, laboratory technician, no previous history of allergy)	Thormann J <sup>56)</sup>
USA	Preservative used in latex paint	OIT (Skane M-8 <sup>®</sup> )	Dermal	One (31-year-old man working with hand-loading of paint pigments and additives)	Toby Mathias et al. <sup>27)</sup>
Spain	Latex paint and leather shoes in rubber factory	OIT (Kathon 893)	Dermal	Two (case 1 : 56-year-old man, painter ; case 2 : 34-year-old woman, secretary)	Oleaga et al. <sup>50)</sup>
Japan	Preservative used for textile finishing factory	2CI-OIT (Kathon <sup>®</sup> 930)	Dermal	Eight of 19 workers (2 men aged 20-24 years working in a finishing unit ; 6 women aged 44-63 years working in a drying and inspection unit)	Kawai et al. <sup>42)</sup>
UK	Reagent	MTI, BIT	Dermal	One (27-year-old woman, laboratory technician, no previous history of atopy but a history of a nickel allergy)	Burden et al. <sup>43)</sup>
Taiwan	Raw material used for paint manufacturing factory	OIT (Acticide EP <sup>®</sup> )	Dermal	Eight of 17 workers	Jee et al. <sup>51)</sup>
Finland	Preservative used for styrene butadiene latex paint	MI/CMI (Kathon <sup>®</sup> LX)	Dermal	One (56-year-old man, process worker)	Kujala and Niinimäki <sup>52)</sup>
Japan	Wall paint	MI/CMI, BIT	Dermal/airborne	One (66-year-old man, house painter)	Tokunaga et al. <sup>53)</sup>
UK	Preservative used for spinning machine	MI/CMI (Acticide <sup>®</sup> SPX)	Dermal	20 of 100 spinners	Podmore <sup>54)</sup>
UK	Fountain solution	MI/CMI	Dermal/airborne	One (31-year-old man, printer, no history of atopy)	Rycroft and Neild <sup>56)</sup>
UK	Fountain solution	MI/CMI	Dermal/airborne	One (48-year-old man, printer, no previous history of atopy [his sister had asthma and eczema])	Reid and Rycroft <sup>57)</sup>
Portugal	Adhesive	MI/CMI, formaldehyde, n-methylolchloroacetamide	Dermal	One (36-year-old man, carpenter)	Pereira et al. <sup>59)</sup>
UK	Reagent	OIT	Dermal/airborne	One (25-year-old woman, PhD student)	Young et al. <sup>60)</sup>

痛みを感じるようになった。壁に塗料を噴霧する間は袖の短い服を着用し、綿製の手袋をしていたが、塗料に曝露されていない箇所にも皮膚炎が生じた。

## 2) 繊維工場および印刷工場

繊維工場での事例としては、機械オイルの防腐剤として使用された Grotan<sup>®</sup> TK2 や Acticide<sup>®</sup> SPX 中に含まれている MI/CMI による接触皮膚炎の症例が報告されている<sup>18,54)</sup>。さらに、服飾工場でミシン作業に従事していた工具に起こった職業性接触皮膚炎の症例<sup>55)</sup>では、マット中に 40~50 μg/g の OIT が含有されていた。また、わが国の繊維工場での症例<sup>42)</sup>では、最終製品に防カビ剤として Kathon<sup>®</sup> 930 を処理するようになって約 3 週間で、作業員 19 名

中 8 名が顔や前腕に赤色の発疹を生じた。原因物質は、Kathon<sup>®</sup> 930 の成分である 2CI-OIT であった。乾燥工程で空気中に放散された 2CI-OIT が、疎水性が高いため、皮脂の多い顔に吸着され、症状が出たと考えられている。2CI-OIT は船底防汚剤<sup>16,25)</sup>として使用されることが多く、このように繊維工場で見られ、接触皮膚炎が生じた症例は調べた限りではこの報告のみである。

印刷工場では、湿し水 (fountain solution) に用いられた MI/CMI による接触皮膚炎として、1 年間小疱性湿疹が指に生じたり<sup>56)</sup>、掌の小疱状湿疹だけではなく、目の周囲にも湿疹が生じた症例が報告されている<sup>57)</sup>。わが国でも、印刷廃棄物回収業に従

事していた女性が湿し水の浸みだした布を毎日取り扱っていたところ、両前腕に痒痒性浸潤性紅斑が生じた症例が報告されており、この湿し水にはMI、CMIおよびOITが配合されていた<sup>58)</sup>。また、製紙工場作業員が目の周囲に紅斑性の痒みを伴う小疱を生じた接触皮膚炎の症例では、スライムコントロール剤として用いたDaracide<sup>®</sup> (Kathon<sup>®</sup>WTを1.89% (w/v)含む)中のMI/CMIが原因であるとされている<sup>17)</sup>。このように、作業に用いる水の防腐剤として使用された際には、エアロゾルとして曝露されるため、目の周囲等に症状が出ると考えられている。

### 3) その他

ポルトガルでは、大工の男性が接着剤を使用し、掌や指先に皮膚炎を起こしたが、防腐剤としてMI、CMIおよびn-methylol-chloroacetamideが含まれていた<sup>59)</sup>。実験補助員や大学院生でも皮膚炎の症例が報告されており、イギリスでは、実験補助員の女性が4年間防カビ剤を実験に使用していたところ、掌に湿疹が生じた<sup>43)</sup>。彼女はそれ以前に高濃度のMTIに曝露され、顔に発疹が生じたことがあり、手袋を着用して仕事をしていましたが、ピペットを使用するときには外していた。さらに、パッチテストではMTIのみならず、BITに対しても陽性になった。同じくイギリスでは、博士課程で殺菌剤の研究をしていた大学院生がOITに感作し顔に痒痒性の発疹が生じた症例が報告されている<sup>60)</sup>。わが国においては、美容師がKathon<sup>®</sup>CG (MI/CMI)を含むシャンプー、リンス、トリートメント、コールド・パーマ液等を使用して前腕に紅斑を生じ、一部は癬苔化し、手の指には亀裂が生じた症例が報告されている<sup>12)</sup>。この美容師の場合には、これらのイソチアゾリノン系防腐剤を含有する製品を使用しないことで再発はしていない。

## 2. 非職業性接触皮膚炎

イソチアゾリノン系防腐剤による非職業性接触皮膚炎はこれまでに、化粧品、塗料、衛生製品、柔軟剤、ジェル製品等によって引き起こされている。おもな症例についてTable 3に示した。

### 1) 化粧品

化粧品中のイソチアゾリノン系防腐剤が原因となった接触皮膚炎の症例については、諸外国を中心に1980年代初頭より数多くの報告があり、子供等でもイソチアゾリノン系防腐剤を含有した保湿クリームの使用等によって感作された症例がある<sup>61)</sup>。一方、わが国では、MIおよびCMIの混合製剤(MI/CMI)はリンスオフ製品に限り15 $\mu$ g/g以下

での使用が認められており、欧州等に比べると化粧品を原因とするイソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎の症例報告は少ない<sup>62)</sup>。1例として、アイメイクふき取り用化粧水の使用により接触皮膚炎を発症した症例<sup>63)</sup>では、3年間外国製の化粧品を使用し、2年前から両上眼瞼に痒痒を伴う落屑性紅斑を発症した。この患者では、原因となった外国製化粧品の使用をやめたことで平癒し、再発していない。国内製品ではあまりMI/CMIは使用されていないようであるが、海外製品では使用されていることが多いので、海外製品を好んで使用する人は注意が必要である<sup>63)</sup>。また、リンスオフ製品であるシャンプーでも、含有されていたKathon<sup>®</sup>CGによる接触皮膚炎の症例が報告されている<sup>64)</sup>。

### 2) 塗料

保湿クリーム中のCMIで感作されていた可能性がある女性がアパートの壁をMI/CMIが含有されている白色系塗料で塗装したところ、1日後に湿疹や丘疹が首や目の周囲に生じた<sup>65)</sup>。同じく、過去に化粧品などでMI/CMIに感作されていた女性では、オフィス内で塗料を使用したところ、目の充血、鼻炎、微熱が生じた<sup>66)</sup>。休日には症状は改善されることから、オフィス環境に問題があると考えられ、パッチテストの結果、Kathon<sup>®</sup>CG、塗料および家具ワックスで陽性であった。これらの塗料および家具ワックスからはMIおよびCMIが検出された。この女性は2年後には自身のオフィスで症状は出現しなくなったが、同じような塗料を使用して間もない他の部屋に入ると再発した。化粧品によって感作されたのちに塗料で症状が現れる事例は他にも報告されている。化粧品中のKathon<sup>®</sup>CGで感作されていた女性では、夫がアパートの壁を塗装したところ、2日後に顔、首、腕、手に接触皮膚炎が生じた<sup>67)</sup>。保湿クリーム中のMI/CMIに感作されていたウェイトレスは、レストランが壁をMI/CMIを含む塗料で塗装した数日後から勤務し、1日後には急性の接触皮膚炎症状が首、顔および両腕に生じ、弱い目の充血も確認されている<sup>68)</sup>。その他、元カジノ従業員の男性は職場で使用していた液体石鹼中にMI/CMIが、壁の塗料にMIが使用されており、皮膚炎が足から顔、肩、背中、腕および腹部に広がるとともに頭痛を併発した<sup>19)</sup>。この症例では、症状が改善したのち、MI含有の塗料を壁に塗装した別のアパートに引っ越したところ、2日後に皮膚炎が再発した。そのため、さらに転居したところ、症状は改善したが、頭痛および目周囲の皮膚炎症状は改善

**Table 3** : Principal case reports of non-occupational contact dermatitis caused by isothiazolinone preservatives, including cases of contact dermatitis caused by the use of wall paint in an office room

Country	Causative product	Causative substance	Expected exposure route	Number of patients (age, occupation, clinical history, etc.)	Reference
Japan	Gel-product used for cooling	OIT	Dermal	Two ( case 1 : 31-year-old woman ; case 2 : 41-year-old woman)	Fukunaga et al. <sup>1)</sup>
Japan	Polyvinyl alcohol ( PVA ) towel used for cooling	MI/CMI, OIT	Dermal	12 ( case 1 : woman in her 70s ; case 2 : man in his 60s ; case 3 : man in his 70s ; details of other nine cases unknown)	NCACJ <sup>3)</sup>
Denmark	Paint	MI	Airborne	Two ( case 1 : 36-year-old man, casino worker, no history of atopy ; case 2 : 57-year-old man, heavy smoker, no history of atopy, long history of hand eczema and contact allergy [formaldehyde, quaternium-15, DMDM hydantoin, <i>p</i> -phenylenediamine, melamine formaldehyde, urea formaldehyde, MI/CM, and MI])	Lundov et al. <sup>19)</sup>
Belgium	Toilet tissue (Broekies)	MI/CMI	Dermal	Four ( case 1 : 44-year-old woman, hairdresser ; case 2 : 24-year-old man, history of atopy ; case 3 : 30-year-old man ; case 4 : 44-year-old woman)	Timmermans et al. <sup>23)</sup>
Italy	Moisturizing cream, wet wipe	MI/CMI	Dermal	Seven ( 2 boys and 5 girls ) of 95 children ( 40 boys and 55 girls ) with an mean age of 8.4 years ( range, 5 months to 13 years ) : 47 of 95 patients had a history of atopy.	Tosti et al. <sup>61)</sup>
Japan	Foreign cosmetics used as eye-make-up removing lotion ( Kathon <sup>®</sup> CG)	MI/CMI	Dermal	One ( 27-year-old woman, office worker)	Kataoka and Aoki <sup>63)</sup>
Japan	Shampoo	MI/CMI	Dermal	Two ( case 1 : 20-year-old woman ; case 2 : 35-year-old woman)	Kishigami et al. <sup>64)</sup>
Germany	Paint (for indoor use)	MI/CMI, chloroacetamide	Airborne	Two ( case 1 : 42-year-old woman, history of dermatitis for CMI [ Nivea cream ] ; case 2 : 33-year-old woman, history of rubber allergy)	Finkbeiner and Kleinhans <sup>65)</sup>
Spain	Paint ( for indoor use ), wax, etc.	MI/CMI	Airborne	One ( 47-year-old woman, history of cosmetics and toiletries containing MI and CMI)	Fernández de Corrás et al. <sup>66)</sup>
Germany	Paints used for wall, ceiling, and floor	MI/CMI	Airborne	Five ( case 1 : 46-year-old woman, no history of allergy ; case 2 : 47-year-old woman, no history of allergy ; case 3 : 25-year-old woman, no history of allergy ; case 4 : 52-year-old woman, history of dermatitis caused by Kathon CG in cosmetics 3 years previously ; case 5 : 46-year-old woman, no history of allergy)	Bohn et al. <sup>67)</sup>
Germany	Wall-paint	MI/CMI	Airborne	One ( 33-year-old woman, waitress, history of contact dermatitis due to Kathon CG)	Schubert <sup>68)</sup>
Germany	Household wall-paint	MI/CMI	Airborne	One ( 13-year-old boy)	Jensen et al. <sup>69)</sup>
Denmark	Paint	MI	Airborne	One ( 23-year-old woman, waitress, no history of atopy)	Kaae et al. <sup>70)</sup>
Denmark	Paint	MI	Airborne	One ( 53-year-old woman, no history of eczema or other allergies)	Lundov et al. <sup>71)</sup>
Denmark	Paint, shampoo, soap, sun-screen, wet wipe	MI/CMI	Airborne/skin	One ( 3-month-old boy)	Bregnbak and Johansen <sup>72)</sup>
Czech Republic	Moist toilet paper (Hackle <sup>TM</sup> )	MI/CMI	Dermal	One ( 36-year-old man, 7-year history of perianal fissures)	Minet et al. <sup>73)</sup>
Netherlands	Moist toilet paper (Hackle <sup>TM</sup> , etc.)	MI/CMI, methyl dibromoglutaronitrile	Dermal	Five ( case 1 : 45-year-old man ; case 2 : 40-year-old woman ; case 3 : 38-year-old woman ; case 4 : 57-year-old man with pruritus ani for many years ; case 5 : 57-year-old man, urine incontinent, and history of atopy)	de Groot et al. <sup>74)</sup>
Netherlands	Moist toilet paper	MI/CMI, methyl dibromoglutaronitrile	Dermal	Four ( case 1 : 45-year-old man ; case 2 : 51-year-old man ; case 3 : 26-year-old woman ; case 4 : 41-year-old woman)	de Groot <sup>75)</sup>
USA	Baby wipe	MI/CMI, dimethylol-dimethyl (DMDM) hydantoin, iodopropyl butylcarbamate	Dermal	Four ( case 1 : 36-year-old woman ; case 2 : 62-year-old woman ; case 3 : 56-year-old man ; case 4 : 66-year-old man)	Fields et al. <sup>76)</sup>
Spain	Moist toilet paper	MI/CMI	Dermal	One ( 28-year-old woman, psoriasis of the scalp 3 years previously)	Guimaraens et al. <sup>77)</sup>
USA	Flushable moist wipe	MI/CMI	Dermal	One ( 85-year-old man, history of penicillin allergy, hypertension, and hyperlipidemia)	Hogan <sup>78)</sup>
Sweden	Household wet wipe	MI/CMI	Dermal	One ( 39-year-old woman, nurse)	Vanneste et al. <sup>79)</sup>
Denmark	Toilet cleaner	MI/CMI	Airborne	One ( 31-year-old man)	Lundov and Menne <sup>80)</sup>
Belgium	1st : cosmetics ; 2nd : dry shampoo ; 3rd : softening agent	MI/CMI	Dermal/airborne	One ( 28-year-old woman, ex-hairdresser)	Dooms-Goossens et al. <sup>81)</sup>
UK	Fragranced ironing water	MI/CMI	Airborne	One ( 47-year-old woman, domestic cleaner, and long history of mild eczema)	Hunter et al. <sup>82)</sup>
Germany	Gel product	MI/CMI	Dermal	One ( 68-year-old man)	Uter et al. <sup>83)</sup>

しなかったことが報告されている。また、MI/CMIに感作されていた男性が、自宅の壁をBIT, MIおよびMI/CMIをそれぞれ含有する塗料で塗装したところ、数日後に顔に湿疹が生じるとともに、咳から呼吸困難になり入院した症例も報告されている<sup>19)</sup>。この場合には単独で用いられたMIが高濃度であったことが原因と考えられている。

一方、化粧品等ですでに感作されていたことが確認されていない場合でも、塗料中のイソチアゾリノン系防腐剤に起因する接触皮膚炎の症例が報告されている。前述したBohnらによる5例の塗料を原因とした接触皮膚炎症例の報告<sup>67)</sup>のうち、4例は過去にイソチアゾリノン系防腐剤による感作は確認されていない。それらは共通して、アパートなどの住居壁がMI/CMIを含む塗料で塗装されてから、数日(1~4日)で痒痒性紅斑、湿疹、発疹が顔、首、腕をはじめ大腿部、足等の広範囲に出現している。そのうちの2例では、結膜炎症状や咳などを伴っており、1例は呼吸困難になり、入院治療を必要とした<sup>67)</sup>。自宅の台所壁に用いたMI/CMIを含有する塗料により、男児(13歳)に紅斑性丘疹や湿疹性プラークが腕、首、顔に生じた<sup>69)</sup>。ウェイトレスが新規レストラン勤務後に顔に湿疹、腹部に小疱状皮膚炎を生じ、倦怠感やめまいを伴い、塗布剤だけではなく、経口薬投与が必要となった症例が報告されている<sup>70)</sup>。また、引っ越し先のアパートの内壁の塗装を行った女性では、入居後数時間で顔に湿疹、目の周囲に浮腫を生じ、呼吸器にも症状が認められ、2日後に重症化しすぐに転居した<sup>71)</sup>。その後、美容院へ行ったり、元の部屋で使用していた家具を転居先に持ち込んだりした際に症状が再発した。塗料の安全データシート(SDS)には防腐剤が明記されておらず、製造元に確認したところ、MIを使用していた。さらに、Bregnbakらによる報告では、生後3ヵ月からMI/CMIを含む塗料で塗装されたと考えられる住宅に引っ越した少年では、入居1ヵ月後から痒痒性の発疹を発症した<sup>72)</sup>。その後、日焼け止めやwet wipeの使用等でも散発的に発症し、3歳になった現在でも膝窩および手の甲に紅斑性湿疹を生じている。少年が使用していたシャンプー、液体石鹸および日焼け止めにはMI/CMIが使用されており、本症例は塗料から空気中に放散したMI/CMIにより感作されairborne contact dermatitisを生じ、パーソナルケア製品中のMI/CMIにより惹起されるという、通常と逆のパターンを示していた。

### 3) 衛生製品

衛生製品中のイソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎の症例について、moist toilet paper (tissue), moist wipe, baby wipeといったウェットティッシュ様製品に起因することが報告されている。チェコスロバキアでは男性が肛門周辺の皮膚亀裂のためmoist toilet paper (Hackle<sup>TM</sup>)とステロイドクリームを使用していたところ、肛門および生殖器周囲に小疱状で亀裂を伴う湿疹が生じ、その後、下肢、胴から顔に広がった<sup>73)</sup>。パッチテストの結果、moist toilet paper中のKathon<sup>®</sup>CGおよびステロイドクリーム中のプロピレングリコールが原因と判断された。オランダから1991年に報告されたmoist toilet paperによる接触皮膚炎5例のうち3名については、moist toilet paperに含まれていたKathon<sup>®</sup>CGが原因と判断された<sup>74)</sup>。彼らは、肛門周辺や手を中心に、場合によっては下肢、顔、胴に接触皮膚炎を生じた。残りの2例については、1例が香料(cinnamyl alcohol)、もう1例がmethyl dibromoglutaronitrileによるものであった。オランダでは、1997年にも、moist toilet tissueによる接触皮膚炎症例4例について報告されている<sup>75)</sup>。2名についてはMI/CMIが、残り2名についてはmethyl dibromoglutaronitrileがその原因物質であった。また、乳幼児用のmoist baby toilet tissue (baby wipe)を大人が使用して接触皮膚炎を起こした症例がベルギー<sup>23)</sup>と米国<sup>76)</sup>で報告されている。乳幼児にこれらの製品を用いている場合、親も共用していることがあり、このような場合に大人は接触皮膚炎を発症したが、乳幼児では発症しなかった<sup>23)</sup>。Filedtsらは、その理由について、乳幼児は免疫システムが未発達で脆弱なため、アレルギー性の反応を引き起こさなかった可能性があるとして述べている<sup>76)</sup>。なお、親が子供にのみmoist toilet paperを使用し、自らは使用していても両手に紅斑を伴う痒痒性の小疱が生じる接触皮膚炎を発症した症例も報告されている<sup>77)</sup>。米国では流せるタイプのmoist toilet paper (flushable moist wipe)が販売され、それを使用した85歳男性における接触皮膚炎の症例が報告されている<sup>78)</sup>。スウェーデンでは、看護師の女性が首、腕および胴に湿疹を生じ、パッチテストでは使用していたwet wipeとMIに強い陽性反応を示した症例が報告されている<sup>79)</sup>。このwet wipeの製品ラベルには防腐剤等の名称が記載されていたが、イソチアゾリノン系防腐剤の記載はなかった。製造会社に確認したところ、以前の製品と

は使用する防腐剤の種類を変更しており、イソチアゾリノン系防腐剤は使用していないとの回答であった。しかし、機器分析の結果、製品中からMIおよびCMIが検出され、製品ラベルの成分表示と実際の含有成分が異なっていたことが明らかとなった。

また、水洗トイレの洗浄水が落ちる部分に設置して、トイレ内を洗浄するタイプの液体トイレクリーナーを使用していた男性は、左大腿部内側から臀部にかけて湿疹を生じ<sup>80)</sup>、製品の使用を中止したところ症状は改善した。この接触皮膚炎の要因としては、液体トイレクリーナー中のMI/CMIによるairborne contact dermatitisと考えられている。

#### 4) その他

ベルギーでは、美容師の女性が職場および家庭で化粧品に含まれていたMI/CMIに感作され、仕事を辞めたあとも指から頭皮にいたるまで皮膚炎症状は改善しなかった<sup>81)</sup>。この原因は、自宅のカーペットがMI/CMIを含有するドライシャンプーで洗浄されていたためであった。洗浄剤の使用を中止して2ヵ月で症状は改善したが、その後再発した。MI/CMIを混合剤として300 ppm含有する柔軟剤を、手洗い洗濯の際に用いたことが原因であった。イギリスでは、家庭清掃を仕事とする女性がスチームアイロンを使用して顔、首、両腕、手等に湿疹を生じ、スチーム用のアイロン用水(Comfort<sup>TM</sup> Vaporesse<sup>®</sup>)に香料とともにMI/CMIが含まれていたことが原因であったと報告されている<sup>82)</sup>。このほか、ドイツでは、waist reduction beltを使用した男性の手や腹部に接触皮膚炎が生じ、製品に用いられていたジェル中のMIが原因物質と推定された<sup>83)</sup>。

わが国では、近年夏場の熱中症対策や節電目的から冷却ジェル製品の使用が増えており、このような製品の使用者にアレルギー性接触皮膚炎の症例が報告された<sup>1,2)</sup>。冷却ジェルを用いたシート(商品名:朝までクール<sup>®</sup>)を使用していた31歳女性の場合には、当該製品を使用し始めて3ヵ月後に腕、腹部および顔に痒痒性の紅斑を生じ、完治には入院しステロイド剤(methylprednisolone)の経口投与が必要であった。しかし、次年の夏に同箇所皮膚炎が再発した。シートに用いられているジェルを用いてパッチテストをしたところ、陽性と判定された。また、41歳女性の場合には、ジェルシートの使用開始から1ヵ月後に上腕側面および足の下部に痒痒性の浮腫性紅斑が生じ、パッチテストによりジェルが原因と考えられた。ジェルに使用されていた防腐剤

を0.1% petでパッチテストしたところ陽性反応を示した。この防腐剤にはOIT, MIおよびcarbendazimが含まれており、パッチテストでOITは0.1% petで陽性、MIおよびcarbendazimは0.1% aqで陰性であった。ジェルならびに製品表面の生地のとどちらからもOITが検出されたことから、ジェル中のOITが生地表面に浸み出して、患者が曝露されたものと考えられた。本件は、改正消費生活用製品安全法に基づき、重大製品事故として報告された<sup>84)</sup>。

また、冷却ジェルと同様に、ポリビニルアルコール(以下PVA)製のスポンジ状タオルに水を含ませ、その気化熱で体感温度を下げる冷感タオルも使用が増えている。このような冷感タオルでは、乾燥すると堅くなり、製品が破損する可能性があるため、製品の出荷時にイソチアゾリノン系防腐剤を含む水で湿らせているが、使用前の洗浄が不十分であったために接触皮膚炎を発症したと考えられている<sup>3)</sup>。

#### 家庭環境におけるイソチアゾリノン系防腐剤の安全性

欧州および米国で1982~1988年にかけて行われた調査で、Kathon<sup>®</sup>CGの陽性率は0.4~8.4%とされている<sup>44)</sup>。イタリアでは2002~2008年に321人の3歳以下の幼児について調査し、MI/CMIに対して14名が陽性(陽性率:4.4%)であったと報告している<sup>85)</sup>。わが国の1984~1985年の調査<sup>35)</sup>では、149名中3名がKathon<sup>®</sup>CG(MI/CMI)に対して陽性(陽性率:2%)であったが、1989~1992年に37機関、2,798名について調査<sup>62)</sup>した際には、24名が陽性(陽性率:0.86%)となり、陽性率は緩やかに低下したと報告されている。その後、2005~2007年および2009年に実施された調査では、3,762名について調査したところ、その陽性率は1.1~1.2%であった<sup>38)</sup>。このように、海外の結果と比較すると、わが国におけるKathon<sup>®</sup>CG(MI/CMI)の陽性率は低く推移している。この理由として、わが国では化粧品へのMI/CMIの使用がリンスオフ製品についてのみ許可されていることや<sup>86)</sup>、それ以外の製品(洗剤、ウェットティッシュ等)についてもイソチアゾリノン系防腐剤の使用率が低いと認められる。しかし、ここ数年はわが国でもKathon<sup>®</sup>CGの陽性率が上昇傾向にあるとされている<sup>87)</sup>。また近年、海外ではMIの陽性率が上がってきており、これはMIのみであれば0.01%まで化粧品への使用が許可されたことが影響しているとされてい



る<sup>88,89)</sup>。そのような背景から、2013年12月に欧州化粧品工業会 (Cosmetics Europe) は、MIをリープオン製品 (cosmetic wet wipe を含む) に使用することを中止するように勧告した<sup>90)</sup>。

これまでにさまざまな製品中のイソチアゾリノン系防腐剤の濃度が報告されている。チェコスロバキアで接触皮膚炎の原因となった moist toilet paper からは Kathon<sup>®</sup>CG が約 15 ppm<sup>73)</sup>、スペインで流通している 16 ブランド中 11 ブランドの moist toilet paper から 10~15 ppm<sup>77)</sup>、スウェーデンでは製品ラベルにイソチアゾリノン系とは異なる防腐剤の使用が記載されていた wet wipe から、MI, CMI がおのおの 26, 34 ppm 検出されている<sup>79)</sup>。液体トイレクリーナーによる airborne contact dermatitis と考えられた症例では、製品中から MI, CMI がおのおの 10, 11 ppm 検出されている<sup>80)</sup>。前述したように、フランスの接触皮膚炎を再発した患者が使用していた柔軟剤中から 300 ppm の Kathon<sup>®</sup>CG が検出されている<sup>81)</sup>。同じくドイツの事例では、アパートで用いた白色系塗料中に MI/CMI が合わせて 30  $\mu\text{g/g}$  含有されていた<sup>65)</sup>。ドイツでは、アパートの天井、壁、床などに用いた塗料中から 5~28.4 ppm の Kathon<sup>®</sup>CG が検出され<sup>67)</sup>、塗装面から当初 80  $\mu\text{g/m}^3$  の Kathon<sup>®</sup>CG が放出されていたが、CMI を不活性化させる亜硫酸水素ナトリウムを施用したところ、4週間で放出量は 5  $\mu\text{g/m}^3$  まで低下した。わが国では非ホルムアルデヒド系壁用接着剤 7 製品中 6 製品から、MI, CMI がおのおの 4.4~10.4  $\mu\text{g/g}$ 、13.7~26.5  $\mu\text{g/g}$  検出され、3 製品から OIT が 5.9~133  $\mu\text{g/g}$  検出された<sup>20)</sup>。一方、BIT は 7 製品すべてから検出されなかった。われわれは近年需要が伸びている冷感を得られることを謳った製品について、イソチアゾリノン系防腐剤の実態調査を行った。冷却ジェル製品 (24 製品) の実態調査では、MI が 11 試料、CMI が 6 試料および OIT が 2 試料から、おのおの 0.12~115  $\mu\text{g/g}$ 、trace~16  $\mu\text{g/g}$  および 0.14~2.2  $\mu\text{g/g}$  検出された<sup>91)</sup>。PVA 製の冷感タオル製品の実態調査では、27 製品のうち MI/CMI は 23 製品から検出され、その濃度は MI が 0.29~154  $\mu\text{g/g-wet}$ 、CMI が 2.2~467  $\mu\text{g/g-wet}$  であった<sup>92)</sup>。また、OIT は 1 試料から検出された (478  $\mu\text{g/g-wet}$ ) が、BIT および 2CI-OIT については検出されなかった。冷感タオルは使用前に消費者が洗淨するように記載されていることが多いことから、ボランティアに実際に製品記載にしたがって洗淨してもらい、洗淨後の試料を分析した<sup>92)</sup>。その

結果、MI, CMI および OIT はおのおの 2.2~16, 9.5~37 および 9.9~281  $\mu\text{g/g-wet}$  検出された。洗淨効果について、ゆすぎ回数や温水の使用の影響は認められなかった。また、OIT は MI や CMI よりも疎水性が強いことから、PVA 繊維への親和性が他の 2 種よりも強く、洗淨後の製品に残留しやすかったと考えられた。

このように、化粧品のみならず直接皮膚に接触するさまざまな製品にイソチアゾリノン系防腐剤が使用されることは、消費者がイソチアゾリノン系防腐剤に曝露される機会が増えることにつながる。欧州では、家庭や職場の壁に用いた塗料中の MI/CMI による接触皮膚炎を発症した患者のうち、一部は化粧品等によりすでに感作されていたことが報告されている<sup>19,67,70)</sup>。これらの症例では、室内空気に放散されたイソチアゾリノン系防腐剤に曝露されることで接触皮膚炎 (airborne contact dermatitis) を生じ、さらに目の充血や咳、鼻炎等も併発している。わが国ではシックハウス対策として、非ホルムアルデヒド系防腐剤が室内環境で使用されているが、それらの一部にイソチアゾリノン系防腐剤が使用されていることが確認され<sup>20)</sup>、住居壁の塗装職人にイソチアゾリノン系防腐剤による接触皮膚炎が生じており<sup>53)</sup>、注意が必要である。

## 文 献

- 1) Fukunaga A, Nishiyama S, Shimizu H, et al : Non-occupational allergic contact dermatitis from 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one in a Japanese mattress gel-sheet used for cooling, Contact Dermatitis, 62 : 317-318, 2010
- 2) 西山智司, 福永 淳, 清水秀樹他 : 冷却ゲル寝具中の防かび剤 2-*N*-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) による接触皮膚炎, J Environ Dermatol Cutan Allergol, 5 : 423-430, 2011
- 3) 国民生活センター : 「水でぬらすだけで冷感を得られることをうたったタオル」 - 湿疹・かぶれの原因となることも -, [http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20120119\\_1.pdf](http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20120119_1.pdf) (2014.1.17)
- 4) Alvarez-Sánchez R, Basketter D, Pease C, et al : Studies of chemical selectivity of haptens, reactivity, and skin sensitization potency. 3. Synthesis and studies on the reactivity toward model nucleophiles of the 13C-labeled skin sensitizers, 5-chloro-2-methylisothiazol-3-one (MCI) and 2-methyl-

- sothiazol-3-one (MI), *Chem Res Toxicol*, 16 : 627-636, 2003
- 5) Crow WD, Leonard NJ : 3-Isothiazolone- cis-3-thiocyanamide equilibria, *J Org Chem*, 30 : 2660-2665, 1965
  - 6) 一般社団法人化学情報協会 : SciFinder<sup>®</sup>, <https://scifinder.cas.org/scifinder> (2014.1.17)
  - 7) Arning J, Matzke M, Stolte S, et al : Analyzing cytotoxic effects of selected isothiazol-3-one biocides using the ratio concept and structure-Activity relationship considerations, *Chem Res Toxicol*, 22 : 1954-1961, 2009
  - 8) Yevich JP, New JS, Smith DW, et al : Synthesis and biological evaluation of 1- (1,2-benzisothiazol-3-yl)- and (1,2-benzisoxazol-3-yl) piperazine derivatives as potential antipsychotic agents, *J Med Chem*, 29 : 359-369, 1986
  - 9) Yamano T, Shimizu M, Noda T : Quantitative comparison of the results obtained by the multiple-dose guinea pig maximization test and the non-radioactive murine local lymph-node assay for various biocides, *Toxicology*, 211 : 165-175, 2005
  - 10) The Dow Chemical Company : KATHON<sup>™</sup> Preservatives, <http://www.dow.com/microbial/applications/kathon.htm> (2014.1.17)
  - 11) The Dow Chemical Company : KATHON<sup>™</sup> CG, [http://www.dow.com/assets/attachments/business/pcare/kathon\\_for\\_personal\\_care/kathon\\_cg/tds/kathon\\_cg.pdf](http://www.dow.com/assets/attachments/business/pcare/kathon_for_personal_care/kathon_cg/tds/kathon_cg.pdf) (2014.1.17)
  - 12) 浅川由佳里, 岩佐真人, 奥村秀信他 : PPD および Kathon<sup>®</sup>CG によるアレルギー性接触皮膚炎の 1 例, *皮膚*, 33 (増 11) : 377-381, 1991
  - 13) 西原 力 : 防菌防黴剤事典 - 原体編 -, *日防菌防黴会誌*, 26 (suppl) : 6, 1998
  - 14) The Dow Chemical Company : SKANE<sup>™</sup> M-8 Mildewcide, [http://msdssearch.dow.com/Published-LiteratureDOWCOM/dh\\_08a3/0901b803808a33e5.pdf?filepath=biocides/pdfs/noreg/253-02661.pdf&fromPage=GetDoc](http://msdssearch.dow.com/Published-LiteratureDOWCOM/dh_08a3/0901b803808a33e5.pdf?filepath=biocides/pdfs/noreg/253-02661.pdf&fromPage=GetDoc) (2014.1.17)
  - 15) The Dow Chemical Company : KORAKONE<sup>™</sup> B-119, [http://www.dow.com/assets/attachments/business/biocides/koralone/koralone\\_b-119/tds/koralone\\_b-119.pdf](http://www.dow.com/assets/attachments/business/biocides/koralone/koralone_b-119/tds/koralone_b-119.pdf) (2014.1.17)
  - 16) The Dow Chemical Company : SEA-NINE<sup>™</sup> 211N, [http://msdssearch.dow.com/Published-LiteratureDOWCOM/dh\\_08a4/0901b803808a4d1e.pdf?filepath=microbial/pdfs/noreg/253-02760.pdf&fromPage=GetDoc](http://msdssearch.dow.com/Published-LiteratureDOWCOM/dh_08a4/0901b803808a4d1e.pdf?filepath=microbial/pdfs/noreg/253-02760.pdf&fromPage=GetDoc) (2014.1.17)
  - 17) Majamaa H, Roto P, Vaalasti A : Airborne occupational hypersensitivity to isothiazolinones in a papermaking technician, *Contact Dermatitis*, 41 : 220, 1999
  - 18) Valsecchi R, Leghissa P, Piazzolla S, et al : Occupational dermatitis from isothiazolinones in the nylon production, *Dermatology*, 187 : 109-111, 1993
  - 19) Lundov MD, Mosbech H, Thyssen JP, et al : Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint, *Contact Dermatitis*, 65 : 176-179, 2011
  - 20) Nakashima H, Matsunaga I, Miyano N, et al : Determination of antimicrobial agents in non-formalin adhesives for wallpaper, *J Health Sci*, 46 : 447-454, 2000
  - 21) 湯本弘子, 市村一雄 : トルコギキョウ切り花においてスクロース前処理時の相対湿度およびスクロース濃度が葉の障害発生および花持ちに及ぼす影響, *園学研*, 6 : 301-305, 2007
  - 22) de Groot AC, Liem DH, Weyland W : Kathon<sup>®</sup> CG : cosmetic allergy and patch test sensitization, *Contact Dermatitis*, 12 : 76-80, 1985
  - 23) Timmermans A, De Hertog S, Gladys K, et al : 'Dermatologically' baby toilet tissues : a cause of allergic contact dermatitis in adults, *Contact Dermatitis*, 57 : 97-99, 2007
  - 24) Oono H, Hatai K : Antifungal Activities of Bronopol and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MT) against *Saprolegnia*, *Biocontrol Sci*, 12 : 145-148, 2007
  - 25) Harino H, Mori Y, Yamaguchi Y, et al : Monitoring of antifouling booster biocides in water and sediment from the port of Osaka, Japan, *Arch Environ Contam Toxicol*, 48 : 303-310, 2005
  - 26) Thormann J : Contact dermatitis to new fungicide, 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one, *Contact Dermatitis*, 8 : 204, 1982
  - 27) Toby Mathias CG, Andersen KE, Hamann K : Allergic contact dermatitis from 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one, a paint mildewcide, *Contact Dermatitis*, 9 : 507-509, 1983
  - 28) Bruze M, Fregert S, Gruvberger B, et al : Contact allergy to the active ingredients of Kathon<sup>®</sup> CG in the guinea pig, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 67 : 315-320, 1987

- 29) Geier J, Schnuch A : No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone, *Contact Dermatitis*, 34 : 148-149, 1996
- 30) Emmett EA, Ng SK, Levy MA, et al : The irritancy and allergenicity of 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (Skane M-8), with recommendations for patch test concentration, *Contact Dermatitis*, 20 : 21-26, 1989
- 31) Bruze M, Gruvberger B : Patch testing degradation products of Kathon CG<sup>®</sup>, *Contact Dermatitis*, 21 : 124, 1989
- 32) Botham PA, Hilton J, Evans CD, et al : Assessment of the relative skin sensitizing potency of 3 biocides using the murine local lymph node assay, *Contact Dermatitis*, 25 : 172-177, 1991
- 33) Basketter DA, Rodford R, Kimber I, et al : Skin sensitization risk assessment : a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides, *Contact Dermatitis*, 40 : 150-154, 1999
- 34) Alvarez-Sánchez R, Basketter D, Pease C, et al : Covalent binding of the <sup>13</sup>C-labeled skin sensitizers 5-chloro-2-methylisothiazol-3-one (MCI) and 2-methylisothiazol-3-one (MI) to a model peptide and glutathione, *Bioorg Med Chem Lett*, 14 : 365-368, 2004
- 35) 渡辺佳代子, 須貝哲郎, 奥野富起子 : 殺菌防腐剤 KathonCG によるアレルギー性接触皮膚炎, *皮膚*, 29 : 429-435, 1987
- 36) 川口浩二, 荻野泰子, 鈴木真理他 : ケーソン<sup>®</sup>CG パッチテスト至適濃度の検討, *皮膚*, 31 (増 6) : 128-133, 1989
- 37) 田中 紅, 伊佐見真実子, 稲葉弥寿子他 : 化粧品パッチテスト 2008 年のまとめ, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 5 : 115-123, 2011
- 38) 鈴木加余子, 松永佳世子, 矢上晶子他 : 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, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 6 : 67-84, 2012
- 39) Higgins E, Kirby B, Rogers S, et al : Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone allergic contact dermatitis and the effect of patch test concentration, *Dermatitis*, 24 : 73-76, 2013
- 40) Bruze M, Engfeldt M, Gonçalo M, et al : Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series-on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group, *Contact Dermatitis*, 69 : 263-270, 2013
- 41) Mose AP, Frost S, Öhrlund U, et al : Allergic contact dermatitis from octylisothiazolinone, *Contact Dermatitis*, 69 : 49-52, 2013
- 42) Kawai K, Nakagawa M, Sasaki Y, et al : Occupational contact dermatitis from Kathon<sup>®</sup> 930, *Contact Dermatitis*, 28 : 117-118, 1993
- 43) Burden AD, O'Driscoll JB, Page FC, et al : Contact hypersensitivity to a new isothiazolinone, *Contact Dermatitis*, 30 : 179-180, 1994
- 44) de Groot AC, Herxheimer A : Isothiazolinone preservative : Cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis, *Lancet I* : 314-316, 1989
- 45) Sugiura M, Hayakawa R : Contact dermatitis due to foreign cosmetics, *Environ Dermatol*, 4 : 122-127, 1997
- 46) Lundov MD, Zachariae C, Johansen JD : Methylisothiazolinone contact allergy and dose-response relationships, *Contact Dermatitis*, 64 : 330-336, 2011
- 47) European Union : Regulation (EC) No 1223/2009 of the European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products, *Off J Eur Commun*, L342 : 59-209, 2009
- 48) U.S. Food and Drug Administration : Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. 21-12-2004, <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm> (2014.1.17)
- 49) 薬食審査発第 0327004 号, 医薬部外品の添加物リストについて, <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyakubugai/file/0327004.pdf> (2014.1.17)
- 50) Oleaga JM, Aguirre A, Landa N, et al : Allergic contact dermatitis from Kathon 893, *Contact dermatitis*, 27 : 345-346, 1992
- 51) Jee SH, Chao KY, Sun CC, et al : Outbreak of contact dermatitis related to ACTICIDE EP<sup>®</sup> paste in a paint manufacturing factory, *J Formos Med Assoc*, 95 : 628-631, 1996
- 52) Kujala V, Niinimäki A : Occupational induction of hypersensitivity after an accidental exposure to chloromethylisothiazolinone and methylisothiazoli-

- none (CMI/MI) in an industrial worker, *Occup Med*, 49, 51-53, 1999
- 53) Tokunaga M, Fujii H, Okada K, et al : Occupational airborne contact dermatitis by isothiazolinones contained in wall paint products, *Allergol Int*, 62 : 395-397, 2013
- 54) Podmore P : An epidemic of isothiazolinone sensitization in a flax spinning mill, *Contact Dermatitis*, 38 : 165-166, 1998
- 55) Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman M.-L, et al : Occupational allergic contact dermatitis from 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one, *Contact Dermatitis*, 56 : 160-163, 2007
- 56) Rycroft RJG, Neild VS : Allergic contact dermatitis from MCI/MI biocide in a printer, *Contact Dermatitis*, 26 : 142, 1992
- 57) Reid CM, Rycroft RJG : Allergic contact dermatitis from multiple sources of MCI/CI biocide and formaldehyde in printer, *Contact Dermatitis*, 28 : 252-253, 1993
- 58) 生野麻美子, 平吹明子 : 印刷廃棄物回収業者に生じた, イソチアゾリン系防腐剤による職業性アレルギー接触皮膚炎, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 7 : 459, 2013
- 59) Pereira F, Rafael M, Angela Pereira M : Occupational allergic contact dermatitis from a glue, containing isothiazolins and N-methylol-chloroacetamide, in a carpenter, *Contact Dermatitis*, 40 : 283-284, 1999
- 60) Young HS, Ferguson JEF, Beck MH : Contact dermatitis from 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one in a PhD student, *Contact Dermatitis*, 50 : 47-48, 2004
- 61) Tosti A, Voudouris S, Pazzaglia M : Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one in children, *Contact Dermatitis*, 49 : 215-216, 2003
- 62) Suzuki M, Hayakawa R : Historical data of the JSCD. Kathon CG, *Environ Dermatol*, 1 : 158-160, 1994
- 63) 片岡葉子, 青木敏之 : 外国製化粧品中の Kathon<sup>®</sup> CG によると思われる接触皮膚炎, *Environ Dermatol*, 3 (Suppl-2) : 69, 1996
- 64) 岸上景子, 小倉香奈子, 田口久美子他 : リンスオフ製品に含まれる Kathon CG による接触皮膚炎の 2 例, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 6 : 279, 2012
- 65) Finkbeiner H, Kleinhans D : Airborne allergic contact dermatitis caused by preservatives in home-decorating paints, *Contact Dermatitis*, 31 : 275-276, 1994
- 66) Fernández de Corrés L, Navarro JA, Gastaminza G, et al : An unusual case of sensitization to methylchloro- and methyl-isothiazolinone ( MCI/MI ), *Contact Dermatitis*, 33 : 215-216, 1995
- 67) Bohn S, Niederer M, Brehm K, et al : Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation, *Contact Dermatitis*, 42 : 196-201, 2000
- 68) Schubert H : Airborne contact dermatitis due to methylchloro-and methylisothiazolinone (MCI/MI), *Contact Dermatitis*, 36 : 274, 1997
- 69) Jensen JM, Harde V, Brasch J : Airborne contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in a boy, *Contact Dermatitis*, 55 : 311, 2006
- 70) Kaae J, Menné T, Thyssen JP : Presumed primary contact sensitization to methylisothiazoline, *Contact Dermatitis*, 66 : 341-342, 2012
- 71) Lundov MD, Friis UF, Menné T, et al : Methylisothiazolinone in paint forces a patient out of her apartment, *Contact Dermatitis*, 69 : 251-259, 2013
- 72) Bregnbak D, Johansen JD : Airborne sensitization to isothiazolinones observed in a 3-month-old boy, *Contact Dermatitis*, 69 : 55-56, 2013
- 73) Minet M, Eggers S, Willcox D, et al : Allergic contact dermatitis from Kathon CG<sup>TM</sup> in moist toilet paper, *Contact Dermatitis*, 21 : 107-108, 1989
- 74) de Groot AC, Baar TJM, Terpstra H, et al : Contact allergy to moist toilet paper, *Contact Dermatitis*, 24 : 135-136, 1991
- 75) de Groot AC : Vesicular dermatitis of the hands secondary to perianal allergic contact dermatitis caused by preservatives in moistened toilet tissues, *Contact Dermatitis*, 36 : 173-174, 1997
- 76) Fields KS, Nelson T, Powell D : Contact dermatitis caused by baby wipe, *J Am Acad Dermatol*, 54 : S230-S232, 2006
- 77) Guimaraens D, Condé-Salazar L, Gonzalez MA : Allergic contact dermatitis on the hands from chloromethylisothiazolinone in moist toilet paper, *Contact Dermatitis*, 35 : 254, 1996