

ロドデノール誘発性脱色素斑症例における二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に関する特別委員会

鈴木加余子¹ 青山裕美² 伊藤明子³ 鈴木民夫⁴ 種村 篤⁵ 錦織千佳子⁶
 伊藤雅章⁷ 片山一郎⁸ 大磯直毅⁹ 深井和吉¹⁰ 船坂陽子¹¹ 山下利春¹²
 松永佳世子¹³

要旨

メラニン生成抑制物質である4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール（商品名：ロドデノール）によって誘発された脱色素斑症例に対して、一次調査に引き続き、その経過を把握するために二次調査を行い、1,445例を集計した。

総合評価ではやや軽快以上が全体の72%で、脱色素斑面積が1/2以下になったのは全体の34%であった。全体の42%で経過中に色素増強を認めたが、このうち1/3は色素増強は一時的で軽快していた。治療の有無について回答のあった1,341例中治療を受けている症例は763例（56.9%）であり、その内容は内服薬306例、外用薬651例、紫外線療法74例（重複あり）であった。紫外線治療については、施行した60%以上に有効であり、今後難治症例に対して試みる治療法と考えられる。当該化粧品の使用中止から2年を経て色素再生を認めている症例もあり、色素再生に長期間を要する場合があることが示唆された。

1. 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年に厚生労働省から承認されたメラニン生成抑制物質である。RDを2%含有した医薬部外品は2008年に発売開始されたが、それ以後本製品の使用者に脱

色素斑等の皮膚障害が多発することが判明し¹⁾、2013年7月に（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発表された。この化学物質を医学部外品に使用することを許可した厚生労働省では、本事例に対応するために2013年10月に「ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に関する研究班（班長：国立医薬品食品衛生研究所長 川西 徹）」を発足している。

一方、日本皮膚科学会は、この事例発症の責任を負う立場ではないが、本症発症患者の診療を正しく行うという点で責任ある立場から、「ロドデノール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。本特別委員会では、本症の実態を把握し、医療者（皮膚科医）と患者向けに正しい情報を提供し、その病態究明を行い、診断と治療方法を早急に確立するために、これまでに全国一次調査²⁾、ロドデノールパッチテスト試薬の調整・配布、医療者向け診療の手引³⁾、患者さん向けFAQを作成し、特別委員会内二次調査、診断基準及び臨床分類、脱色素斑重症度判定スコアの設定を行った。

本稿では、一次調査後の患者の経過及び治療内容を調査する目的で2014年1月に行った全国二次調査の結

- 1) 刈谷豊田総合病院皮膚科部長, 執筆担当者
- 2) 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
- 3) 新潟大学大学院医歯学総合病院皮膚科講師
- 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) 近畿大学医学部皮膚科学教室准教授, 研究協力者
- 10) 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学准教授, 研究協力者
- 11) 日本医科大学皮膚科教授, 研究協力者
- 12) 札幌医科大学皮膚科学講座教授, 研究協力者
- 13) 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座教授, 委員長

果を報告する。

II. 方法

1. 二次調査票

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）に掲載された二次調査票（表1）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講座で入力し、集計した。

2. 紫外線治療調査票

二次調査票（表2）の治療項目で、紫外線治療ありと回答のあった施設に対して、紫外線治療の効果についての調査票を郵送し、必要事項を記入して返送された調査票を集計した。

III. 調査期間

1. 二次調査票：2013年12月17日～2014年1月31日
2. 紫外線治療調査票：2014年4月20日～2014年5月7日

IV. 結果

1. 二次調査票のまとめ

(1) 集計総数

送付された二次調査票は1,674例であったが、以下の理由で229例を集計から除外し、集計対象総数は1,445例であった。除外した229例の内訳は、診断基準に合うかどうかの記載がない：197例、最終診断が異なる：11例、調査票が重複して送付された：9例、診断基準を満たさない：5例、脱色素斑を認めない：4例、ロドデノール含有化粧品を使用していない：3例であった。

(2) 年齢・性別分布

1,445例の性別は、男性2例、女性1,429例、性別の記載なく不明14例であった。性別の明らかな1,431例の年齢分布をみると、40歳代から60歳代が多く、60歳代が最も多い結果であった。男性は10歳代、60歳代に各1例であった（図1）。

(3) 一次調査票送付の有無

1,445例のうち、一次調査票も出していた症例は698

例で、一次調査票は提出せず二次調査票のみの症例は710例、一次調査票の提出の有無が不明の症例は37例であった。

(4) 初診時の脱色素斑の状態

①カネボウ分類

カネボウの分類について記載のあった1,432例を解析したところ、「①：顔面、頸部、手など広範囲にわたり、明らかな脱色素斑がある」が710例と50%を占める結果で、次いで②：「3カ所以上の脱色素斑」、「5cm以上の脱色素斑」、「顔に明らかな脱色素斑」のいずれかに該当するが529例37%という結果であった（図2）。

②脱色素斑スコア

初診時の脱色素斑スコア（表2）の記載があったのは1,315例であり、2点が169例と最も多く中央値6点、75%タイル値16点であった（図3）。このスコアを診断確実例1,118例、診断疑い例197例にわけると、最も多いのは両群ともに2点であったが、中央値は診断確実例7点、診断疑い例では2点と、疑い例の方が脱色素斑スコアの中央値が低い結果であった（図4）。顔面、頸部、手以外の部位の塗布したところに脱色素斑あり（+α）と記載のあったのは1,315例中177例（13.5%）であり、脱色素斑スコアによる偏りは認めなかった（図5）。また、当該化粧品を塗布していないところに脱色素斑あり（+S）と記載のあったのは1,315例中49例（3.7%）であった。49例を脱色素斑スコアごとの分布をみると特に傾向はなく、脱色素斑スコアが低くても当該化粧品を塗布していないところに脱色素斑が生じている症例を認めた。

(5) 診断基準

1,445例を診断基準（表3）に添って診断した結果、診断確実例1,216例（84%）、診断疑い例229例（16%）であった。

(6) 臨床分類

本症の脱色素斑を表4に示す分類で分けたところ、全体では完全脱色素斑優位型388例（27%）、完全・不完全脱色素斑混合379例（27%）、不完全脱色素斑優位型645例（46%）であった。診断確実例ではほぼ同じ割合であったが、診断疑い例では不完全脱色素斑優位型が54%とやや多い結果であった。

(7) 経過観察期間/当該化粧品中止期間（二次調査票調査時点）

各医療機関で経過観察している期間は、二次調査が自主回収発表後6カ月時点で行われたことを反映し、

表1 ロドデノール誘発性脱色素斑 二次調査票

施設名	施設住所		
年齢	歳	性別	女 男

1) 本例は一次調査票を日本皮膚科学会事務局に送付した症例ですか？
 一次調査票を送付した → 一次調査の施設内登録番号 No ()
 一次調査票は送付していない (*二次調査票のみの症例でも提出可能です)
 施設内登録番号 No ()

2) 初診時の脱色素斑の状態について
 ①初診時：カネボウの分類ではどれに当てはまりますか？
 1 () 顔面、頸部、手など広範囲にわたり、明らかな脱色素斑がある
 2 () 「3 カ所以上の脱色素斑」、「5cm 以上の脱色素斑」、「顔に明らかな脱色素斑」のいずれかに該当する
 3 () 上記のいずれにも該当しない。
 ②初診時：別紙 1 の脱色素斑スコアの評価点は何点ですか？
 1 初診時 () 点 2 () 初診時の評価が困難 3 その他 ()
 ↓ 経過が判る症例のみ下記以降へ回答を継続してください。

3) 別紙 2 の診断基準では、本例はどちらでしょうか？
 1 () 確実例 2 () 疑い例

4) 別紙 2 の臨床分類では、本例はどれに当てはまりますか？
 1 () 完全脱色素斑優位型 2 () 完全・不完全脱色素斑混合型 3 () 不完全脱色素斑優位型

5) 調査記入時での下記の期間を教えてください (1 年=12 カ月として月数で記載)。
 ・貴院での経過観察期間： 月
 ・患者がロドデノール含有化粧品を中止してからの期間： 月

6) 貴院での経過観察期間に治療をしていますか
 1 () 治療あり 2 () 治療なし

7) 「治療あり」の場合の治療内容を記載してください。
 ・内服：() なし () あり：薬剤名： _____
 ・外用剤：() なし () あり：薬剤名： _____
 ・紫外線：() なし () あり：() エキシマライト, () NB-UVB
 その他の紫外線 ()
 ・その他の治療をしている場合：具体的に下記に記載

8) 症状の経過を記載してください
 ①非脱色素斑部 (脱色素斑周囲、健常部) の色調について
 1 () 色素の増強を認めており、まだ健常皮膚に戻らない
 2 () 一時色素増強を認めたが、その後健常皮膚色に戻っている。
 3 () 色素増強なく色素が再生している
 ②脱色素斑部面積：
 1 () 脱色素斑面積は増えている
 2 () 脱色素斑面積はかわらない
 3 () 脱色素斑面積は最初の面積よりも減っているがまだ最初の 1/2 以上残っている。
 4 () 脱色素斑面積は最初の面積の 1/4 ~ 1/2 程度になっている
 5 () 脱色素斑面積は最初の面積の 1/4 以下になっている
 6 () 脱色素斑はほぼなくなっている

9) 脱色素斑部や色素増強、患者の自覚 (精神的ストレス) を含めて総合的に判断した症状の経過の評価
 1 () 治癒 2 () かなり軽快 3 () 軽快 4 () やや軽快 5 () 不変 6 () 増悪

10) これまでの経過をロドデノール含有化粧品使用中後 1 カ月, 3 カ月, 6 カ月, それ以上の期間で脱色素斑部の評価が可能な症例については、評価をお願いします。

	カネボウ分類	脱色素斑スコア
	1：顔面、頸部、手など広範囲にわたり、明らかな脱色素斑がある 2：「3 カ所以上の脱色素斑」、「5cm 以上の脱色素斑」、「顔に明らかな脱色素斑」のいずれかに該当する 3：上記のいずれにも該当しない。	*別紙を参考にして脱色素斑を点数で評価+S：当該化粧品を塗布していない部位に脱色素斑が生じて拡大している場合に点数の末尾につける +α：1～6の部位以外に脱色素斑が生じている場合に数値の末尾につける
初診 1 カ月後	カネボウ分類 () ・評価困難	スコア点数 () ・評価困難
初診 3 カ月後	カネボウ分類 () ・評価困難	スコア点数 () ・評価困難
初診 6 カ月後	カネボウ分類 () ・評価困難	スコア点数 () ・評価困難
初診 () カ月後	カネボウ分類 ()	スコア点数 ()

10) その他、ご意見や本症例に特異な点があれば、下記に記載してください

表2 脱色素斑スコア点数シート

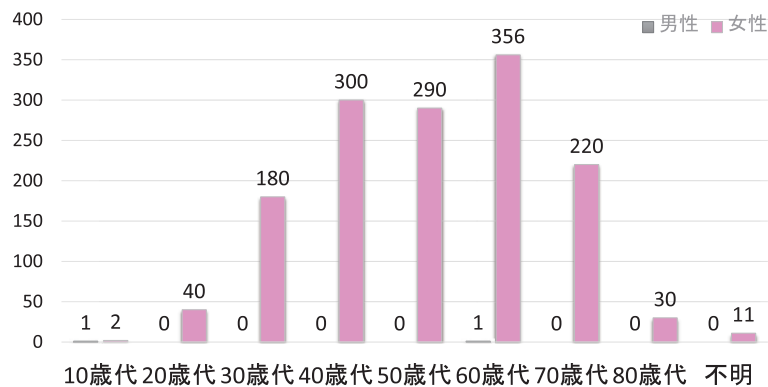
*このシートは二次調査票とともに送付する必要はありません。
患者ID _____ 平成 年 月 日 評価者 _____

A 部位	B 脱色素斑の白さの評価	C 脱色素斑の広さ	D 小計 (B×C)
	脱色素斑なし 0点	0% 0点	
	不完全脱色素斑 1点	1～25% 1点	
	完全脱色素斑 2点	26～50% 2点	
		51～75% 3点	
		76～100% 4点	
		不完全脱色素斑と完全脱色素斑が混在する場合には2点とする	脱色素斑/評価部位の総面積
1 前額部			
2 両眉毛・両上下眼瞼部・両外眼角部			
3 両頬			
4 鼻部・口周囲			
5 顎下・前頸部・側頸部			
6 両手背・指間			
その他の部位 () () () ()		合計 脱色素斑スコア (+α, +Sは必要あれば数値の後に付ける)	

注1) 脱色素斑スコアは上記の1～6部位を評価して点数化し、合計してください。
注2) 上記1～6の部位以外に脱色素斑が生じている場合は、合計の点数に“+α”と追加して記載してください。(例 24+α)
注3) ロドデノール含有化粧品を外用していない部位に脱色素斑が生じて拡大している場合は、合計の点数に“+S”を追加して記載してください。(例 24+S, 24+α+S)
注4) 上記1～6以外に脱色素斑が生じている場合は「その他の部位」にその場所を記載してください。

図1 年齢性別分布

(グラフは性別の明らかな n=1,431)



3カ月～6カ月が730例と最も多く、次いで6カ月～1年が315例という結果であった(図8)。一方、当該化粧品を中止してからの期間(図9)は、6カ月～1年が692例と最も多く、次いで3カ月～6カ月423例という結果であり、まず当該化粧品の使用を中止して、医療

機関を受診した患者が多いことと推測された。

(8) 治療の有無

外用剤や内服など何らかの治療をしたか否かについては、回答のあった1,341例中763例(56.9%)が治療あり、578例(43.1%)が治療なしという結果であっ

図2 (株) カネボウ化粧品による臨床分類

- ①：顔面、頸部、手など広範囲にわたり、明らかな脱色素斑がある
- ②：「3カ所以上の脱色素斑」, 「5cm以上の脱色素斑」, 「顔に明らかな脱色素斑」のいずれかに該当する
- ③：上記のいずれにも該当しない。

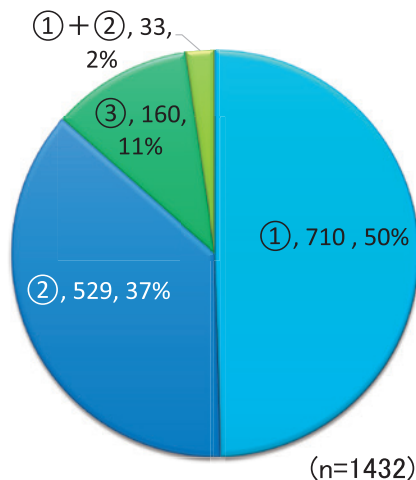
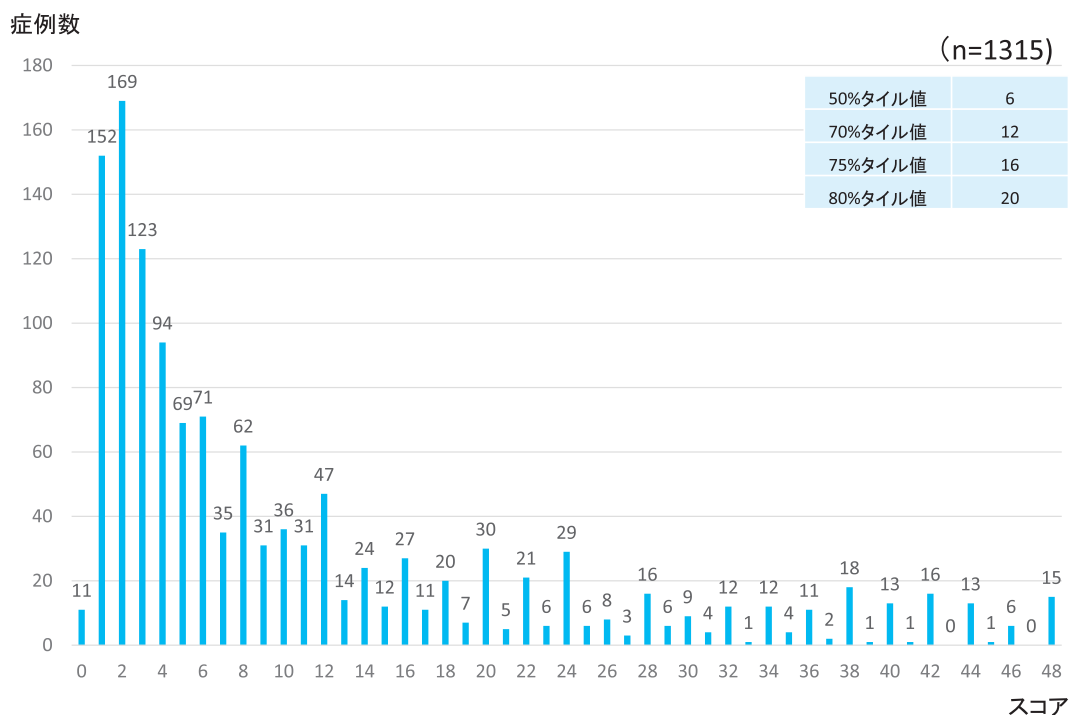


図3 脱色素斑スコア：全体



た。診断疑い例の方が、診断確実例よりも治療なしの症例が多い結果であった（図10）。これは診断疑い例のほうが、脱色素斑スコアが全体に低いことと関係していると考えられる。

(9) 治療を施行した症例における治療内容

治療ありと回答のあった763例のうち、治療内容の記載があった調査票における治療内容は、内服薬あり306例、外用薬あり651例、紫外線療法74例（重複あり）という結果であった。この他ステロイドパルス療

図4 脱色素斑スコア：確実例，疑い例

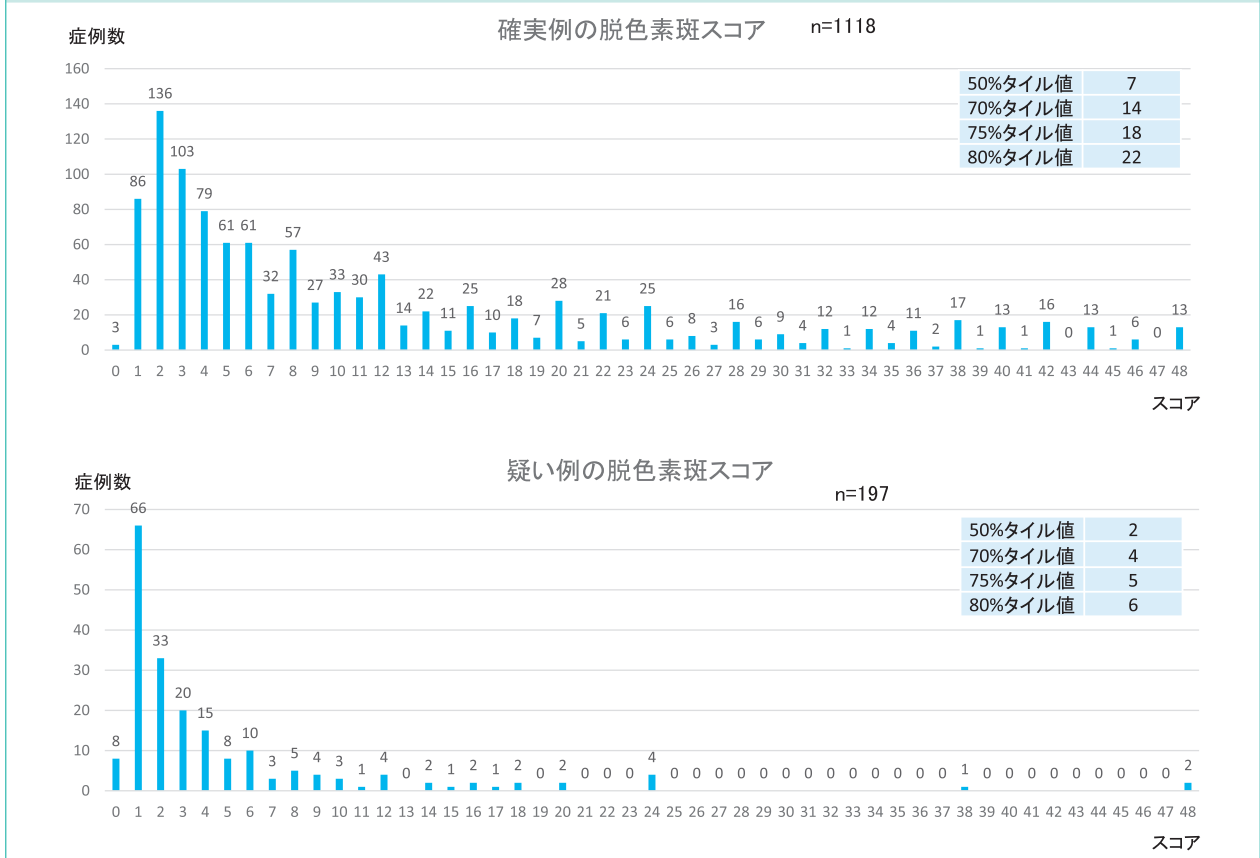
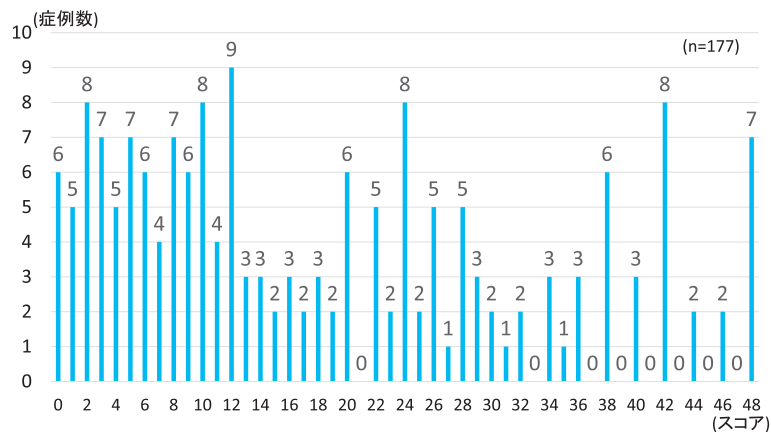


図5 スコア別の+α症例数

+α：顔面，頸部，手以外の部位の塗布したところに脱色素斑あり



法が2例に施行されていた。以下に内服薬，外用薬，紫外線療法の内訳を示す

①内服薬

内服治療をした306例の内服薬の内訳を図11に示す。ビタミンC製剤は、内服治療をうけた306例中269例(87.9%)と最も多く、次いでトラネキサム酸138

例、ビタミンE製剤50例であった(重複あり)。ビタミンC製剤と他剤との併用については図12に示すようにビタミンC製剤とトラネキサム酸製剤のみの内服が108例ともっとも多く、次いでビタミンC製剤単独内服の順であった。

表3 疾患概念と診断基準

【疾患概念】

ロドデノール誘発性脱色素斑 Rhododenol-induced leukoderma とはロドデノール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。使用中止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。

【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、使用后、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)脱色素斑の拡大が使用中止後およそ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。

参考項目

1. 脱色素斑出現前に紅斑などの炎症症状の先行を見る場合がある。

2. 脱色素斑の程度は一様ではなくむらがあり、辺縁不整の場合が多い。

3. 複数のロドデノール含有化粧品を併用した場合や繰り返し塗布した部位に発症しやすい。

除外診断

Vogt-小柳-原田病、サットン母斑、感染症(癩風、梅毒、Hansen病、HIV)に伴う白斑、単純性靴糠疹、老人性白斑、尋常性白斑、他の原因による炎症後脱色素斑、薬剤性の白斑黒皮症、職業性白斑、まだら症、Waardenburg症候群、結節性硬化症などの先天性色素異常症などを除外する。

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事が望ましい。

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。

表4 臨床分類

【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

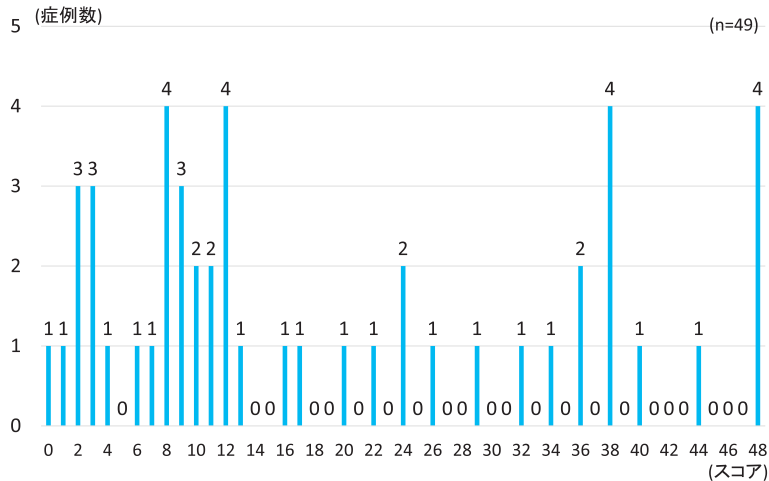
完全脱色素斑と不完全脱色素斑優位がほぼ同じ割合いで混在する

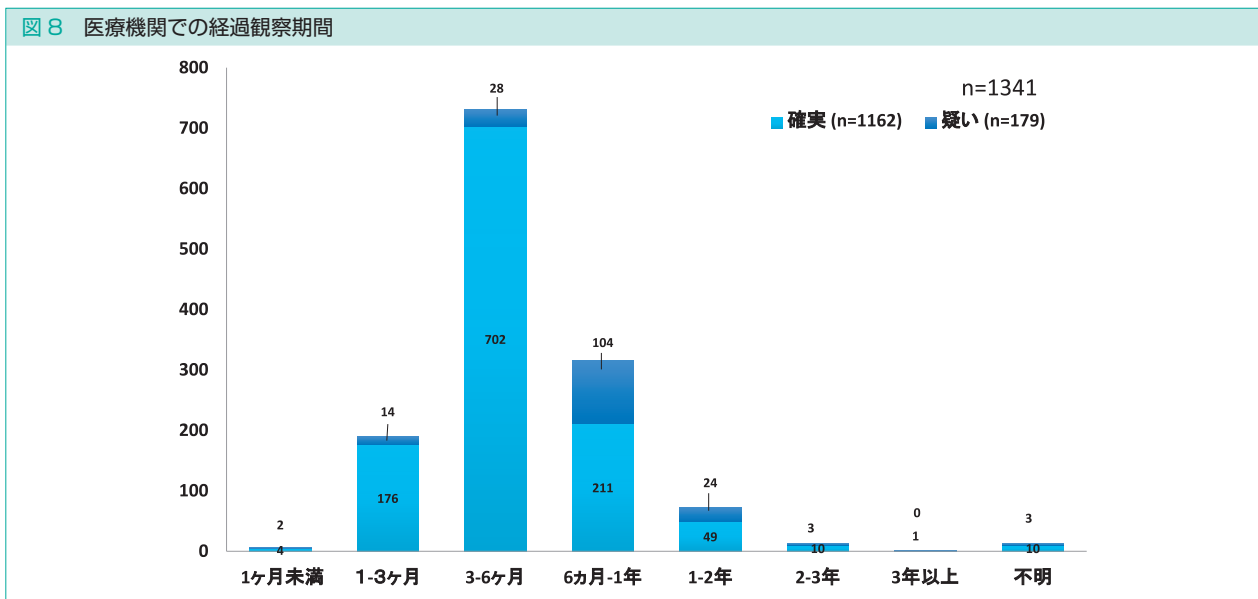
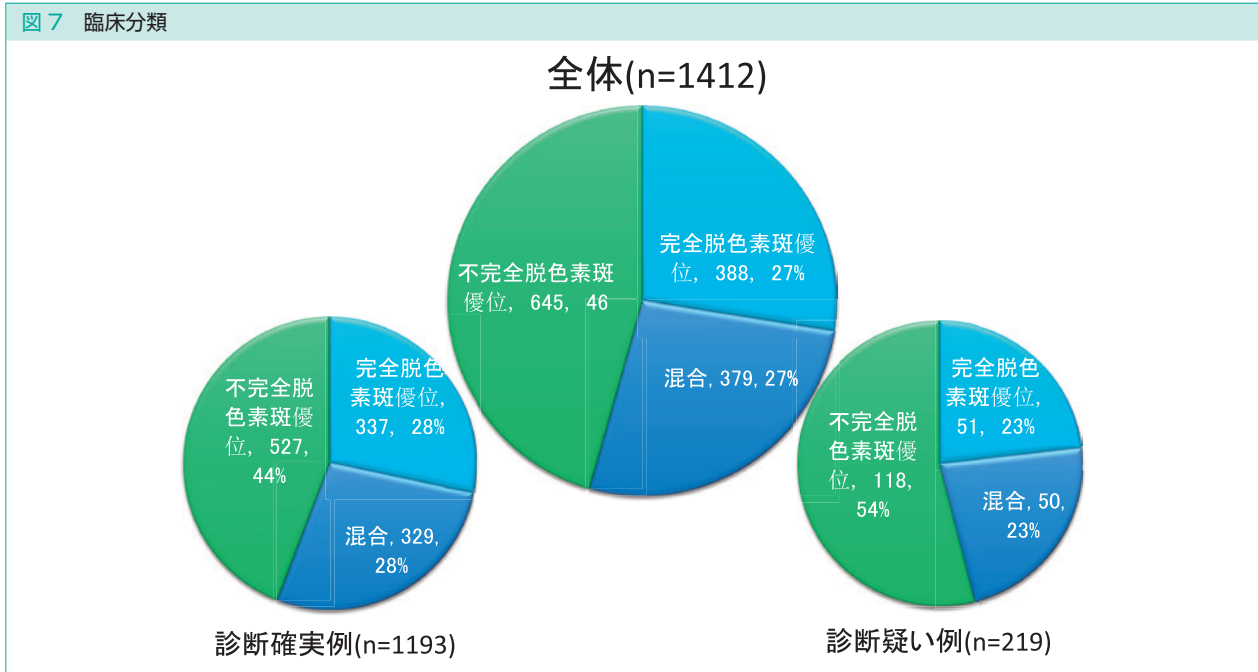
③不完全脱色素斑優位型

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)

図6 スコア別の+S症例数

+S: 塗布していないところに脱色素斑あり





②外用薬

外用薬を塗布した 651 例における外用薬の内訳を図 13 に示す。外用薬は、複数の外用薬を順に使用していたり、部位ごとに外用薬を変えていたりする場合があります。重複している結果となる。塗布した外用薬の内訳は、タクロリムス製剤が 373 例と最も多く、次いでステロイド外用薬 207 例、ビタミン D3 製剤 150 例の順であった (図 13)。

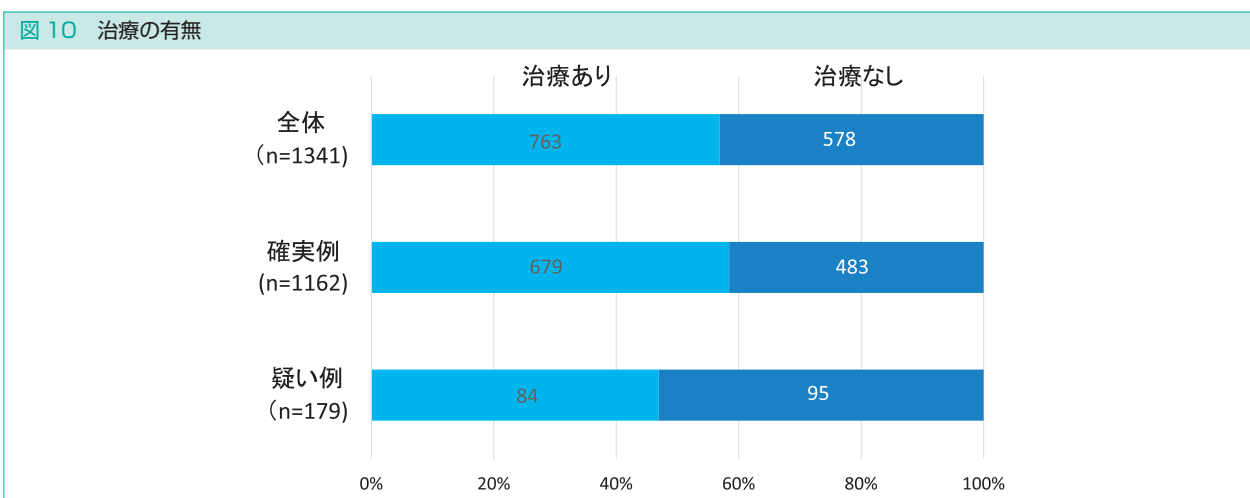
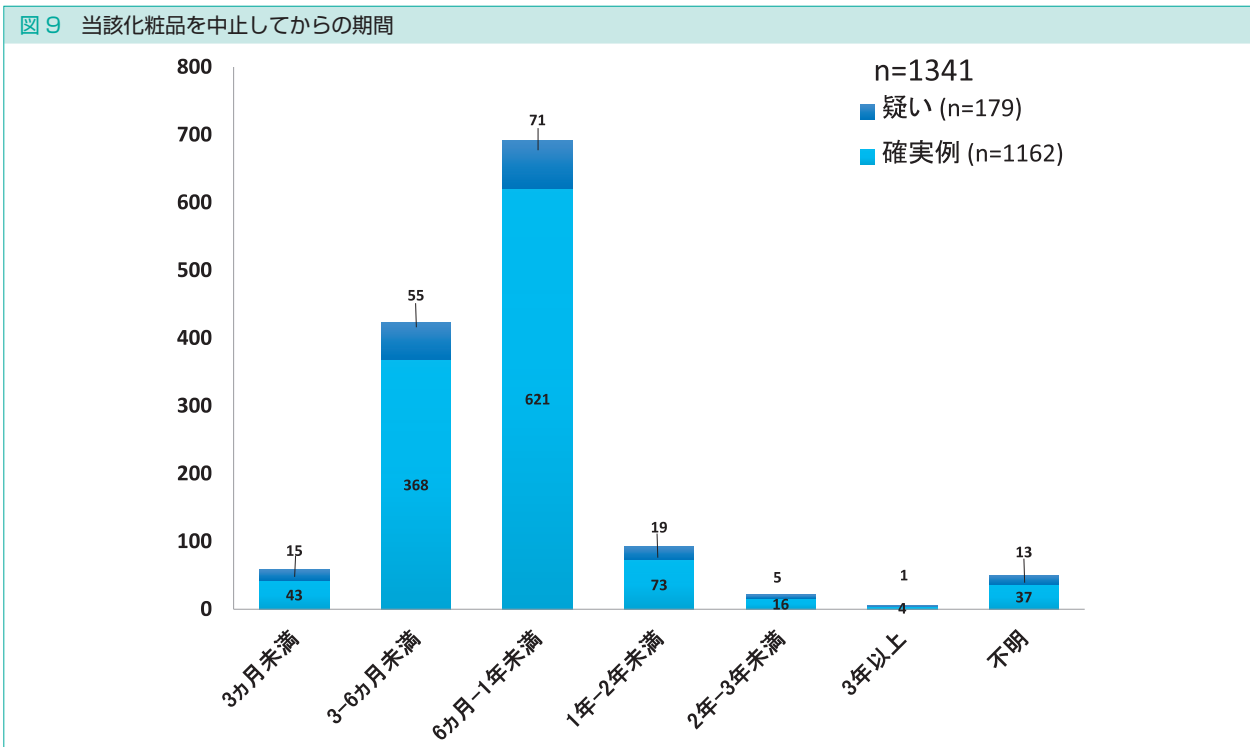
③紫外線

二次調査で紫外線治療を施行されていたのは 74 例

であった。照射した紫外線の種類は、エキシマライト照射が 43 例と最も多く、次いでナローバンド UVB 照射 29 例であった (図 14)。紫外線照射の効果については、この 74 例を対象に追加調査した結果を別項で述べる。

(10) 非脱色素斑部 (脱色素斑周囲, 健常部) の色調

初診からの経過観察中に脱色素斑周囲や健常部の色素増強を認めたかどうかについて回答があったのは 1,253 例であった。このうち 720 例 (57%) は色素の増強を認めず経過していたが、358 例 (29%) は色素の



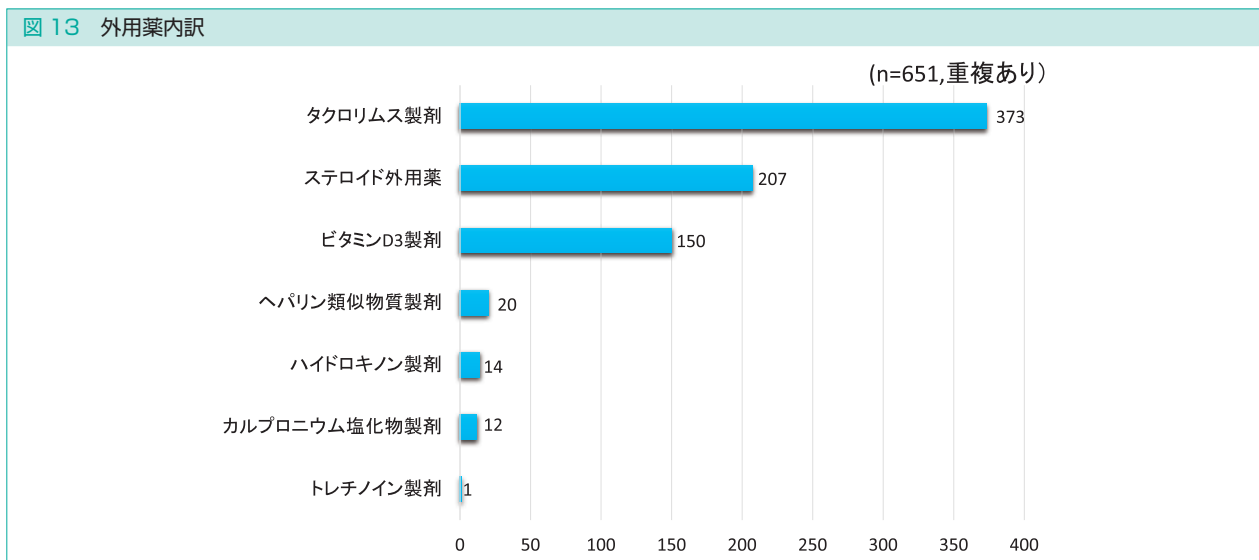
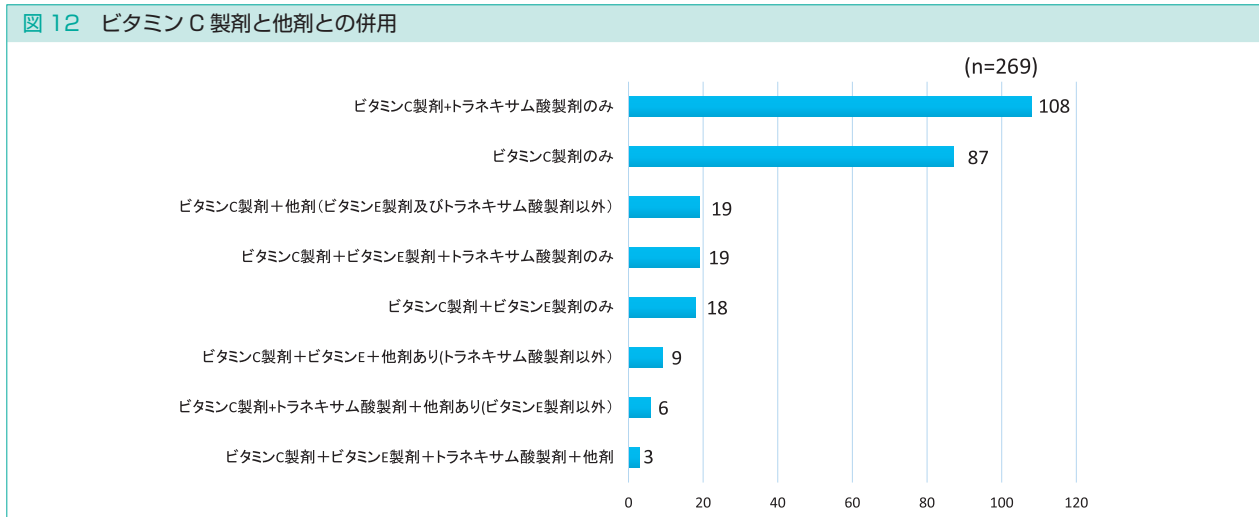
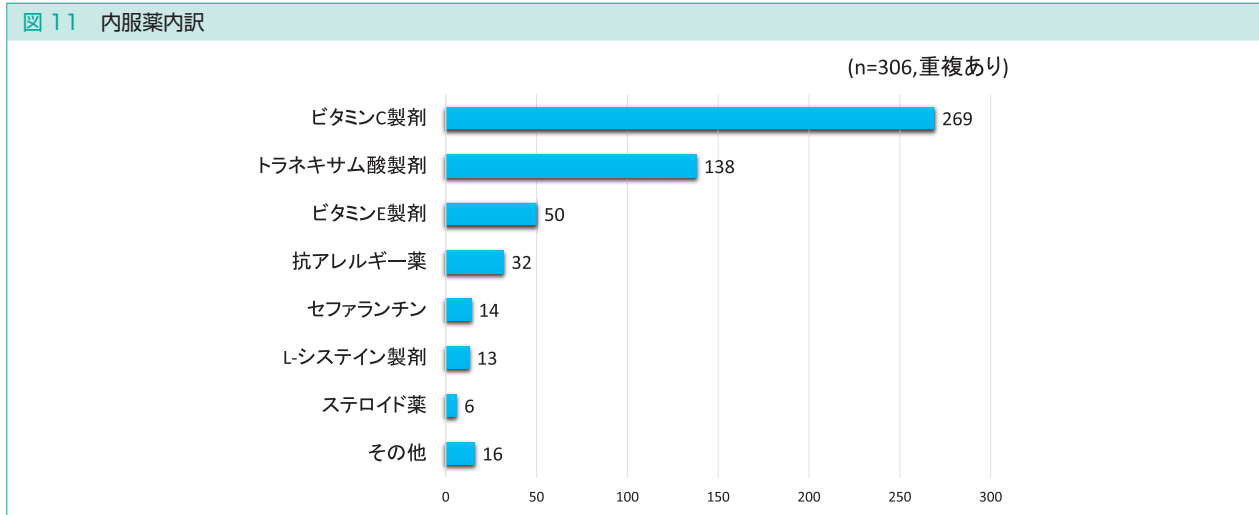
増強が生じて調査時点でまだ色調が戻っておらず、157例（13%）は一時色素増強を認めたものの調査時点では常色に戻っていた（図15）。

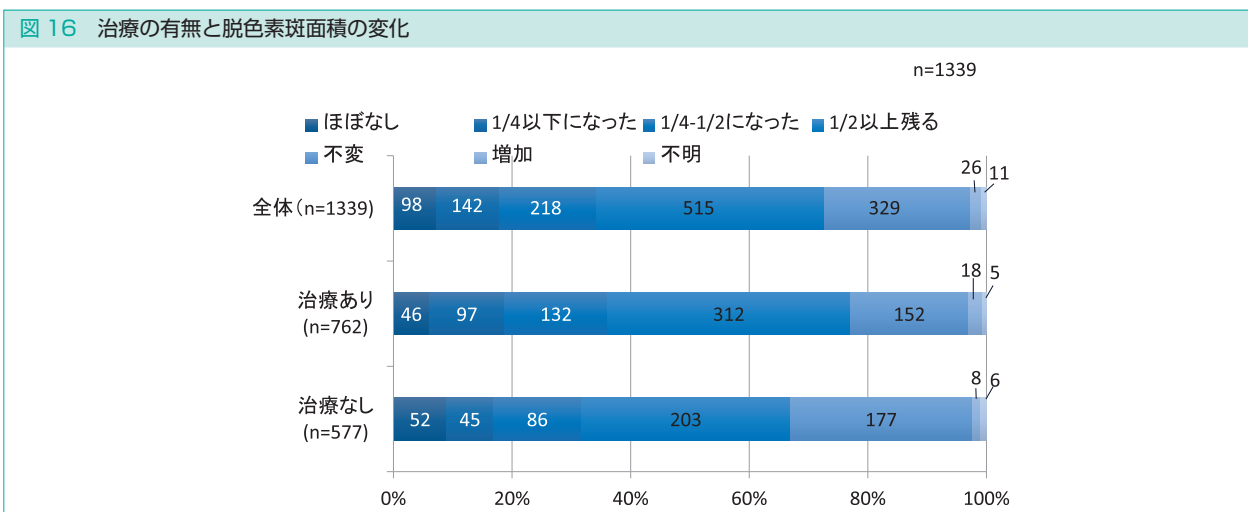
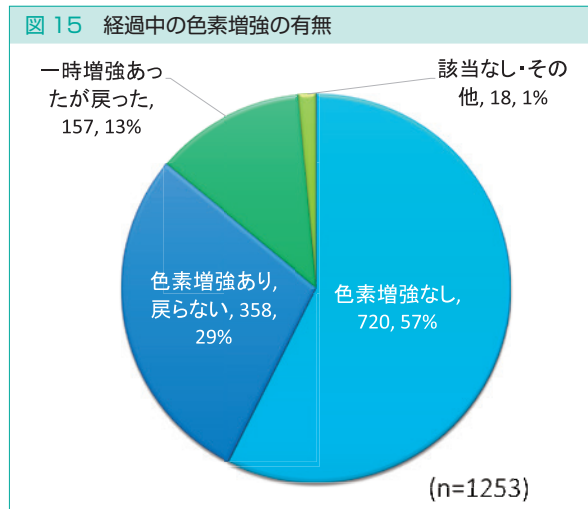
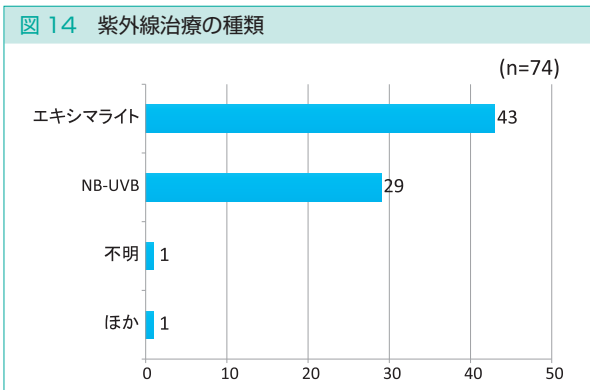
(11) 脱色素斑部面積

二次調査時点で、初診時と比較した脱色素斑面積を「脱色素斑はほぼなくなった」、「脱色素斑は初診時の1/4以下になった」、「脱色素斑は初診時の1/2から1/4になった」、「脱色素斑面積は最初の面積よりも減っているがまだ最初の1/2以上残っている」、「脱色素斑は初診時と変わらない（不変）」、「脱色素斑は初診時より

も増えている（増加）」の6段階で評価した。回答があった1,339例のうち、脱色素斑がほぼなくなっているのは98例（7.3%）、初診時の1/4になったのは142例（10.6%）、半分以下になったが1/4以上残るのは218例（16.3%）であった。

また治療の有無と脱色素斑面積の縮小については、何らかの治療を受けた患者群のほうが脱色素斑面積が縮小した患者が多い結果であった（図16）。治療のうち、外用薬のみ（紫外線治療や内服薬の併用なし）を使用した患者群において、その外用薬の種類と脱色素





斑面積について検討したところ、タクロリムス製剤単独使用群において、他の外用薬使用群に比べて優位に脱色素斑が縮小している結果であった (図 17)。

また、当該化粧品を中止してからの期間との脱色素斑の面積の推移を検討すると、当該化粧品を中止して2年以上経てもなお脱色素斑が縮小していることが判明した (図 18)。

(12) 総合評価

脱色素斑部の面積だけではなく、周囲や健常部の色素増強、患者の自覚 (精神的ストレス) を含めて総合的に判断した症状の経過の評価を、治癒、かなり軽快、軽快、やや軽快、不変、増悪の6段階から評価した。回答があった1,340例のうち、やや軽快以上は72.2%であった (図 19)。治療の有無で総合評価をわけると、治療あり群のやや軽快以上は74.2%、治療なし群のやや軽快以上は69.4%と治療あり群のほうが総合評価が

よい傾向であった (図 19)。治療のうち、外用薬のみ (紫外線照射や内服薬の併用なし) を使用した患者群において、その外用薬の種類と総合評価について検討したところ、ステロイド薬単独使用群において、他の外用薬使用群に比べて総合評価で軽快以上が多い結果であった (図 20)。脱色素斑面積と総合評価 (図 21) では、脱色素斑面積が、不変、または縮小 (「1/2以上残る」, 「1/2~1/4になった」, 「1/4以下になった」) しているが、周囲や健常部の色素増強、患者の自覚 (精神的ストレス) を含めた総合評価では「増悪」と回答している症例が13例みられ、脱色素斑面積が「ほぼなし」または、縮小 (「1/2以上残る」, 「1/2~1/4になった」, 「1/4以下になった」) と回答しているが、周囲や健常部の色素増強、患者の自覚 (精神的ストレス) を含めた総合評価は「不変」と回答した症例が50例あった。

図 17 外用薬と脱色素斑面積

(紫外線、内服治療なし・脱色素斑面積変化記載あり)

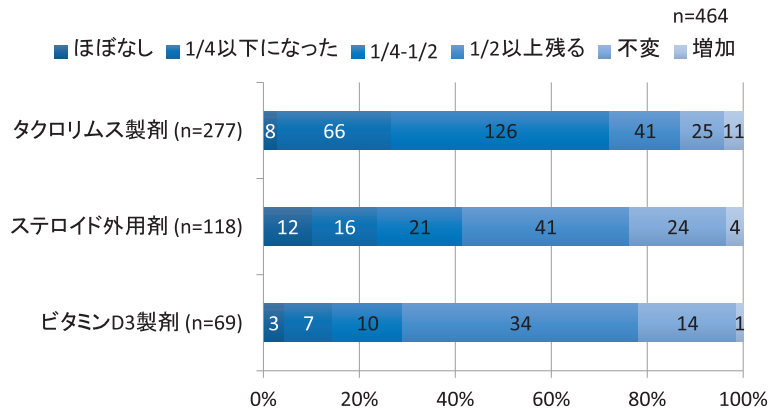


図 18 当該化粧品を中止してからの期間と脱色素斑面積の変化

(中止期間について回答あり n = 1,278)

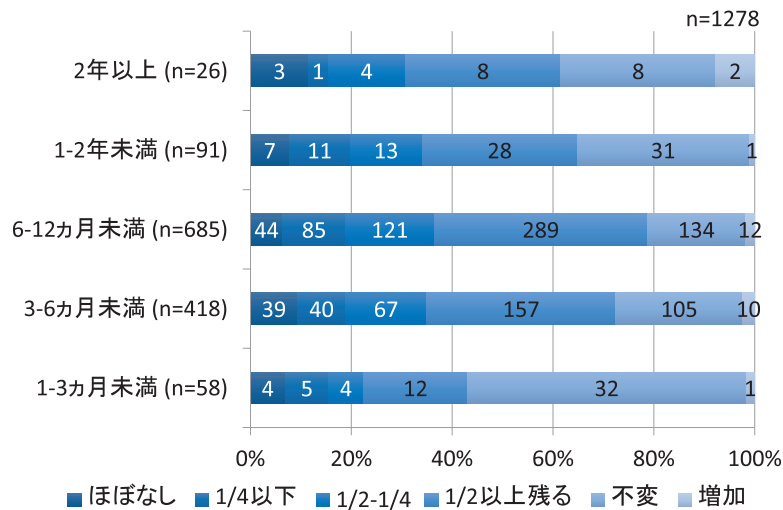


図 19 治療の有無と総合評価

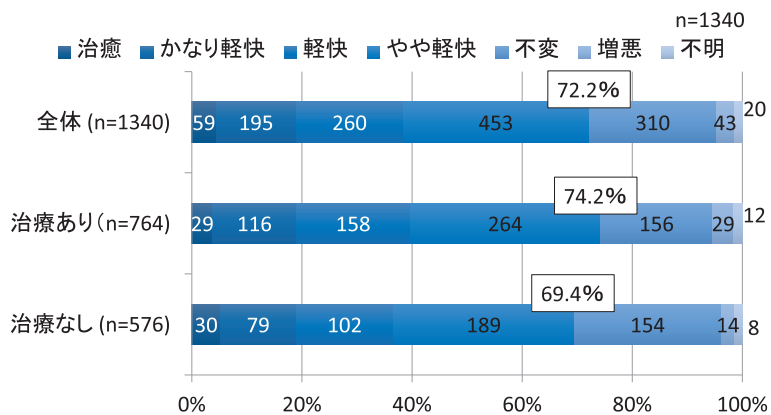


図 20 外用薬と総合評価

(内服、紫外線治療なし・総合評価記載あり)

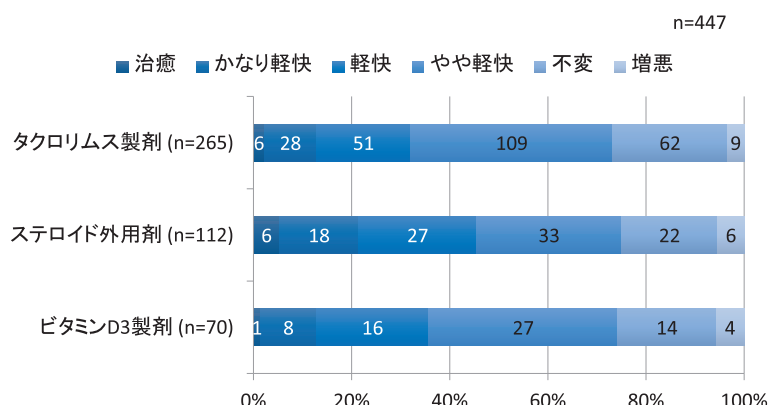
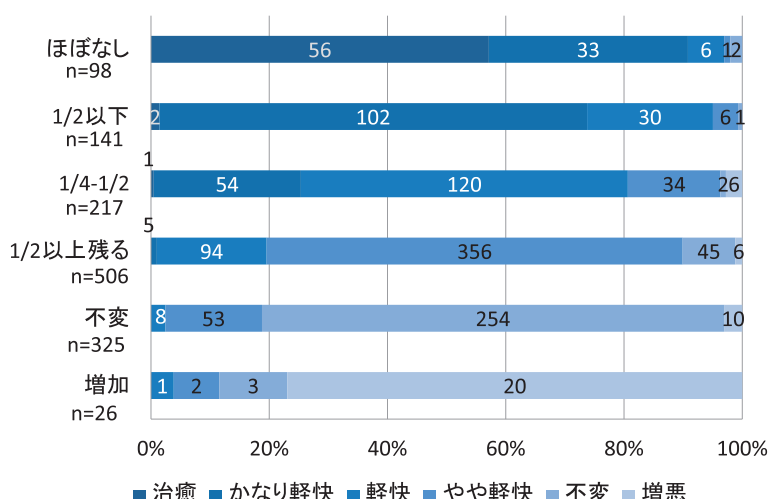


図 21 脱色素斑面積と総合評価

(脱色素斑面積と総合評価について回答あり n=1,313)



(13) 脱色素斑スコアの経過

脱色素斑のスコアを初診時と6カ月後に記載のあった221例について、検討したところ、脱色素斑スコアの中央値は、初診時10(4~22)点から6カ月後5(2~12)点と有意(Wilcoxon符号付順位検定, $P < 0.0001$)に低下した(図22)。

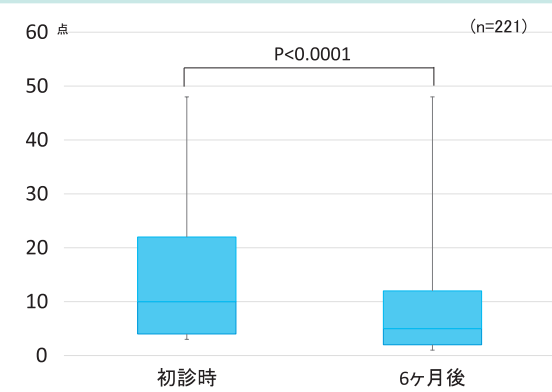
2. 紫外線治療調査票のまとめ

二次調査の治療内容で「紫外線治療あり」と回答のあった74例を治療した29施設に対して表5に示す紫外線治療の効果についての調査を施行した。

(1) 集計総数

23施設から64例について回答を得た。

図 22 脱色素斑スコアの推移



(2) 紫外線治療内容

二次調査時には紫外線治療を施行した74例中エキ

表5 紫外線治療施行施設へのアンケート

施設名 _____

施設住所 _____

記載者氏名 _____ e-mail : _____

施設内登録番号 No (_____)

1. 紫外線治療内容

a () NB-UVB

b () エキシマライト

c () その他 _____

2. 照射方法

1) 照射量
(初期照射量や、その後の増量方法など具体的に記載おねがいします)

2) 回数

a () 1回/週 これまでに () 回照射

b () 2回/週 これまでに () 回照射

c () 他 _____

3) 期間

a () 現在も継続中 (年 月 ~ 現在まで)

b () 中止した (年 月 ~ 年 月)

→ (理由: _____)

4) 目標とする照射量, 照射回数

a () 特に決めていない

b () あり (具体的に以下に記載おねがいします)

3. 照射部位の脱色素斑への効果

a () 著効 脱色素斑は、ほとんどわからなくなった。

b () 有効 完全ではないが、色素の再生がみられている。

c () 不変 効果ない

d () 他 _____

4. 紫外線治療をしてみて気がついたこと、副作用、注意点などございましたら、以下に記載おねがいします。(例：紫外線照射部位周囲の健常皮膚の色素増強が強くなりすぎた、やけどをしたので、照射量は低めにしている、など)

シマライト照射が43例(58.1%)と最も多く、次いでナローバンドUBV照射29例(39.2%)であったが、このアンケートでは64例中エキシマライト35例(54.7%)、ナローバンドUVB23例(35.9%)、最初ナローバンドUVBを照射したがその後エキシマライトに変更5例(7.8%)、PUVA1例(1.6%)という結果であった(表6)。

(3) 照射回数(頻度)

照射頻度は51例で記載あり、週1回が29例(56.9%)と最も多く、週1回または2回が2例、週2回が9例、その他11例であった。

(4) 紫外線治療期間

紫外線照射を施行した期間は、47例について記載があり、その期間は1カ月から23カ月で、9カ月が7例と最も多い結果であった(図23)。

(5) 紫外線治療による脱色素斑への効果

効果について記載のあった59例中、紫外線治療をしたにも関わらず脱色素斑が拡大した症例が1例、効果不明が1例、効果を実感できないが1例、不変2例あったが、そのほかは、やや有効15例、部位によって有効3例、有効29例、著効7例という結果で、部位によって有効、有効、著効を合わせると39例(66%(39/59))という結果であった。紫外線照射による重大な副作用の報告はなかった(図24)。

(6) 紫外線治療の継続の有無

64例中継続の有無について54例において回答を得た。そのうち紫外線治療を継続している症例は27例で、うち25例は有効(著効、有効、やや有効)、不変が1例、効果を実感できないが1例であった。

紫外線治療を終了した症例は10例(15.6%)で、全例で治癒または軽快したため終了していた。紫外線治

表6 紫外線（光線）治療内容 n=64

種類	症例数
エキシマライト	35
ナローバンドUVB	23
ナローバンドUVB→エキシマライト	5
PUVA	1

図23 紫外線治療を施行した期間

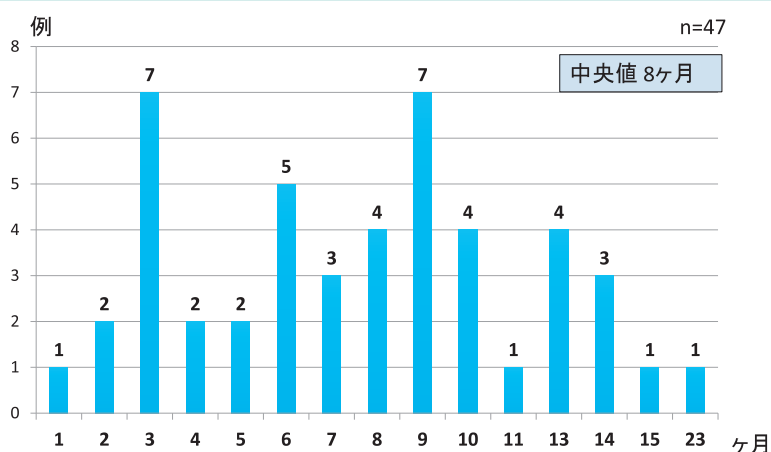
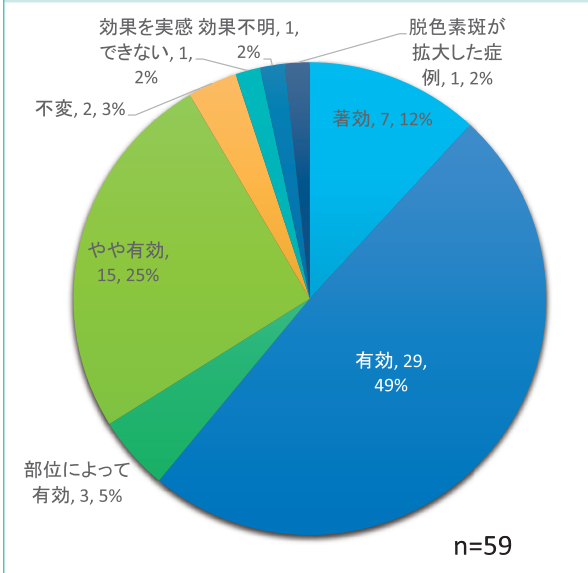


図24 紫外線治療の効果



か判断が難しいという回答であった。中止理由を表7に示す。患者都合や脱色素斑の縮小をみとめていたが周囲の色素増強が目立ってきたため照射を中止した治療を中断した症例が含まれる。

V. 考案

薬事法で「メラニンの生成（もしくは、メラニンの蓄積）を抑え、シミ、ソバカスを防ぐ」という効能表現を許可された医薬部外品の有効成分を美白剤という。これまでに、本邦で承認された美白有効成分のうちメラノサイト内のメラニン産生に関わる因子に作用する化学物質には、ルシノール、アスコルビン酸誘導体、コウジ酸、アルブチン、エラゲ酸、4-メトキシサリチル酸カリウム塩 (4-MSK)、RD、リノール酸S、マグノリグナンがある。これまでにこれらの化学物質による副作用としてアレルギー性接触皮膚炎は報告されている^{4)~9)}が、脱色素斑の誘発は報告されていなかった。一方で、従来から職業性白斑としてある種の化学物質を取り扱う職場で勤務する労働者に色素脱失を生じることが知られている。色素脱失を生じる化学物質としては、ハイドロキノン、クレゾール、p-t-ブチル

療を開始したが途中で中止した症例は17例（34.4%）で、このうち15例は効果について回答があり、13例が有効（著効、有効、やや有効）で、1例が脱色素斑拡大、1例は紫外線治療の効果なのか、自然経過なの

表7 紫外線治療中止例の理由

中止理由	例数
照射部における脱色素斑周囲の色素増強を生じたため	4
患者都合(通院困難、中断など)	4
色素再生はあるが、紫外線治療の効果なのか化粧品中止による効果なのか判断が難しかった	1
やや有効程度の効果しか得られなかった	2
色素再生が強すぎた	1
著効したが、ある程度以上改善しなくなったため	1
照射部に紅斑が生じたため	1
脱色素斑が拡大	1
脱色素斑面積が広すぎたため他の治療に切り替えた	1
記載なし	1

フェノールや p-t-ブチルカテコールなどのフェノール類、香料、ヘアカラーなどがある¹⁰⁾。

日本において、「メラニンの生成（もしくは、メラニンの蓄積）を抑え、シミ、ソバカスを防ぐ」効果のある成分として厚生労働省に承認された化学物質はいずれも、色素増強した肌の色調を白くし、できるだけ均一な色調に保つことを目的として化粧品や医学部外品に添加されるが、RD含有製品使用者においては、メラニン生成抑制効果が過剰になった結果、色素脱失が誘発された。その発症率については、当初塩見ら¹⁾は5.4%と推測したが、その後製造販売業者の調査により発症率は使用者の約2%（RD含有医薬部外品の使用者：推定80万人、2014年7月31日時点発症人数：19,073人（完治、ほぼ回復8,137人を含む））と考えられている。

前回の一次調査は、早急に実態を把握することを目的として調査したが、二次調査では、一次調査の後に定めた本症の診断基準や脱色素斑スコアを用いた評価と、治療及び予後について調査した。本症は他覚的検査所見による診断が困難であるために、「色素脱失のない部位に当該化粧品を使用している間に当該製品を使用した部位に脱色素斑が生じた」ことを診断の主軸とした。本症の患者には、尋常性白斑が先行していた症例や、当該製品使用により尋常性白斑が誘発された症例も含まれることが予想されるが、これらの患者における本症の診断は、主治医がこの診断基準に基づいて判断することとなる。すなわち、尋常性白斑が他の部位に先行発症していた患者においては、当該化粧品使用部位には使用前に色素脱失が生じておらず、使用後に使用部位に一致して色素脱失が生じれば本症患者に

含まれることとなる。

この診断基準にもとづいた本症の診断は、診断確実例1,216例（84%）、診断疑い例229例（16%）であり、診断基準は本症の診断に有用であると考えられた。

本症は、当該製品の中止により、色素再生が始まると考えられているが、その過程において、正常皮膚よりも色調が濃くなる色素増強がみられる現象が生じた。二次調査票集計時点では、そのような色素増強は全体の42%に認められ、13%は色素増強が回復し均一な正常色となったが、色素増強が戻らない症例は全体の29%であり、本事例発生時よりも色調のムラが目立つようになったことが本症患者のストレスとなっていることが予想される。

当該製品を中止してからの期間との脱色素斑の面積の検討では、当該化粧品を中止して2年以上経たず症例においても脱色素斑が縮小していることが判明し、色素が再生するには長時間を要する場合があることが示唆された。すなわち、当該化粧品中止後半年程度では色素が再生しなくても、その後色素が再生してくることが期待できる。

治療については、1,341例中763例（56.9%）が治療あり、578例（43.1%）が治療なしという結果であった。その治療内容は、内服薬ではトラネキサム酸やビタミンC製剤、外用薬はビタミンD製剤やタクロリムス軟膏、ステロイド外用が多く使用されていた。外用薬については、上記3製剤を順に投与したと記載した調査票も多く、その治療効果を判定するのは困難であったが、紫外線治療や内服薬の併用がなく単一の外用剤のみを使用した患者群において、その外用薬の種類と脱色素斑面積について検討したところ、脱色素斑面積が1/2以下に縮小した症例がタクロリムス製剤単独使用群において多い結果であった。一方で、色素増強や精神的苦痛などを加味した総合評価では、ステロイド外用薬単独使用群において軽快以上が多い結果であった。

総合評価で、不変あるいは増悪との回答は20%以上あり、今後はこれらの症例に対する治療が重要な課題となる。前述したように、長期間を経たのちに色素再生が開始する場合もあるが、このような色素再生の遅い症例に対しては紫外線治療が考慮されることから、我々は、今回の二次調査ですでに紫外線治療を施行していると回答のあった29施設74例に対して、紫外線治療の内容やその効果について、追加調査を施行した。その結果治療に用いた紫外線照射器はエキシマライ

ト、ナローバンドUVBがほとんどであり、その効果は部位によって有効を含めた有効以上が66%という結果であり、色素再生が遅い部位に対して試みてよい治療法と考えられる。

本特別委員会での疫学調査に加えて、委員・研究協力者の個人研究として病態解明のための基礎研究^{11)~15)}も行われ、本症発症機序が少しずつ判明してきている。今後さらに三次調査を施行し、本症の予後を確認していく予定である。

文献

- 1) 塩見真理子, 青山裕美, 岩月啓氏: ロドデノール誘発性脱色素斑 Rhododenol induced-leukoderma の臨床, 皮膚病診療, 2014; 36: 590-595.
- 2) 日本皮膚科学会 ロドデノール含有化粧品に関する特別委員会: ロドデノール誘発性白斑 医療者(皮膚科医)向けの診療の手引, 日皮会誌, 2014; 124: 285-303.
- 3) 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: 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, 日皮会誌, 2014; 124: 2095-2109.
- 4) Yakami A, Suzuki K, Morita Y, Iwata Y, Sano A, Matsunaga K: Allergic contact dermatitis caused by 3-o-ethyl-L-ascorbic acid (vitamin C ethyl), *Contact Dermatitis*, 2014; 70: 376-377.
- 5) Suzuki K, Yagami A, Matsunaga K: Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5, 5'-dipropyl-biphenyl-2, 2'-diol, *Contact Dermatitis*, 2012; 66: 51-52.
- 6) Nakagawa M, Kawai K, Kawai K: Contact allergy to kojic acid in skin care products, *Contact Dermatitis*, 1995; 32: 9-13.
- 7) Gohara M, Yagami A, Suzuki K, et al: Allergic contact dermatitis caused by phenylethyl resorcinol [4-(1-phenylethyl)-1, 3-benzenediol], a skin-lightening agent in cosmetics, *Contact Dermatitis*, 2013; 69: 319-320.
- 8) 関東裕美, 栗川幸子, 伊藤正俊: アルブチンによる接触皮膚炎の1例, 皮膚科の臨床, 1999; 41: 1919-1923.
- 9) 小泉明子, 瀧田祐子, 西岡和恵: 化粧品成分 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノールによる接触皮膚炎の2例 ロドデノール, 日皮会雑誌, 2014; 124: 1172.
- 10) 早川律子, 杉浦真理子: 化学物質による色素脱失, 玉置邦彦編: 最新皮膚科学大系 8, 東京, 中山書店, 2002, 198-200.
- 11) Kasamatsu S, Hachiya A, Namura S, et al: Depigmentation caused by application of the active brightening material, rhododendrol, is related to tyrosinase activity at a certain threshold, *J Dermatol Sci*, 2014 Jul 12, pii: S0923-1811(14)00157-1. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.07.001.
- 12) Kuroda Y, Takahashi Y, Sakaguchi H, et al: Depigmentation of the skin induced by 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol is spontaneously re-pigmented in brown and black guinea pigs, *J Toxicol Scien*, 2014; 39: 615-623.
- 13) Sasaki M, Kondo M, Sato K, et al: Rhododendrol, a depigmentation-inducing phenolic compound, exerts melanocyte cytotoxicity via a tyrosinase-dependent mechanism, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014, Doi: 10.1111/pcmr.12269, 2014
- 14) Ito S, Ojika M, Yamashita T, et al: Tyrosinase-catalyzed oxidation of rhododendrol products 2-methylchromane-6, 7-dione, the putative ultimate toxic metabolite implications for melanocyte toxicity, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014 Jun 5. doi: 10.1111/pcmr.12275.
- 15) Ito S, Gerwat W, Kolbe L, Yamashita T, Ojika M, Wakamatsu K: Human Tyrosinase is Able to Oxidize Both Enantiomers of Rhododendrol, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014 Jul 30.

The Second Epidemiology Report of Rhododenol-induced Leukoderma in Japan Based on a Nationwide Survey

The Special Committee on the Safety of Cosmetics Containing Rhododenol of the Japanese Dermatological Association

Kayoko Suzuki¹, Yumi Aoyama², Akiko Ito³, Tamio Suzuki⁴, Atsushi Tanemura⁵, Chikako Nishigori⁶, Masaaki Ito⁷, Ichiro Katayama⁸, Naoki Oiso⁹, Kazuyoshi Fukai¹⁰, Yoko Funasaka¹¹, Toshiharu Yamashita¹², Kayoko Matsunaga¹³

We report the results of a second nationwide survey aimed at clarifying the clinical course of rhododenol-induced leukoderma. The survey was performed between December 2013 and January 2014, and 1,445 cases were analyzed. With regard to outcome, 72% of the cases were comprehensively evaluated as slightly improved, improved, or cured. In 42% of the cases, we observed hyperpigmentation in the depigmented area or in the surrounding area during the disease course. Among the cases, 56.9% were treated with topical medicaments, oral medicines, or ultraviolet light irradiation, the latter was particularly effective.

(Jpn J Dermatol 124: 3125-3142, 2014)

Key words: Rhododenol, leukoderma, melanogenesis-inhibiting products, ultraviolet light irradiation

- 1) Department of Dermatology, Kariya Toyota General Hospital
- 2) Dermatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Science
- 3) Department of Dermatology, Niigata University Medical and Dental Hospital
- 4) Department of Dermatology, Yamagata University Faculty of Medicine
- 5) Department of Dermatology, Course of Integrated Medicine Graduate School of Medicine, Osaka University
- 6) Division of Dermatology, Department of Internal Related Graduate School of Medicine, Kobe University
- 7) Department of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Science
- 8) Department of Dermatology, Course of Integrated Medicine Graduate School of Medicine, Osaka University
- 9) Department of Dermatology, Kinki University Faculty of Medicine
- 10) Department of Dermatology, Osaka City University Graduate School of Medicine
- 11) Department of Dermatology, Nippon Medical School
- 12) Department of Dermatology, Sapporo Medical University School of Medicine
- 13) Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine