

ロドデノール誘発性脱色素斑 医療者（皮膚科医）向けの診療の手引き

（株）カネボウ化粧品並びに（株）リサーチ、（株）エキップの製造販売するメラニン生成抑制剤のうち、「医薬部外品有効成分“ロドデノール” 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール」の配合された製品の使用の中にも色素脱失を生じた症例が確認され、2013年7月4日にロドデノールを含有する化粧品の自主回収が発表されました。

多くの患者が全国の皮膚科を受診していますが、ロドデノールと臨床症状の因果関係、臨床型、発症頻度、予後、病態などについて、いまだ不明な点が多く、現場では対応に苦慮しておられることと拝察します。

日本皮膚科学会では、その責任ある立場から、症例の実態調査を行い、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べく、「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、活動を開始してまいりました。

まずは、日本皮膚科学会の医師に向けて、診療に役立てていただきたくこれまでに収集した症状の特徴や検査データについてお知らせします。臨床情報が十分に収集されていない現状の中で、診療現場に緊急情報を提供するために、経験症例を集約しつつ、暫定的に対応策を作成しています。あくまで速報であり、最終結論ではありませんのでご了承ください。

この手引きは2014年6月20日作成（Ver. 7）です。皮膚科医のみなさまから特別委員会へ送付いただき

ました一次調査票や、メールなどの情報と、（株）カネボウ化粧品から提供された調査結果に加えて全国二次調査の結果を集計し、現状で明らかになりつつある病態、および治療の指針等の新たにわかった事についてお示ししますので診療の参考にしてください。

本診療の手引きの位置づけ：

日本皮膚科学会により7月17日に設置された「ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会」の委員ならびに研究協力者より、2013年7月17日から委員会等で審議を行い、本診療の手引きを作成し、また改訂してきました。本診療の手引きは現時点におけるロドデノール誘発性脱色素斑の診断基準、標準的治療の目安を示すものです。

免責条項：

本診療の手引きは作成の時点で入手可能なデータをもとに、特別委員会委員の意見を集約的にまとめたものであり、今後の研究の結果によっては本診療の手引きの内容に変更を余儀なくされる可能性があります。また治療を施した医師は、患者個々の状況によっては診療の手引きから逸脱することも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえあります。したがって治療を施した医師は、本診

療の手引きを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできませんし、本診療の手引きからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできません。

Q1. どんな症状が報告されていますか？

A1. 【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、使用後、使用した部位におおむね一致して生じた完全ないし不完全脱色素斑がある。

小項目

1. 使用中により（必須項目 2. の）脱色素斑の拡大がおよそ 1 か月以内に停止した。
2. 使用中により（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1) 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、単純性皰糠疹、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、臨床像および病理組織学的所見から尋常性白斑とロドデノール誘発性脱色素斑を鑑別することは困難な場合があり、診断には細心の注意が必要

である。

具体例 1（尋常性白斑が先行しロドデノール誘発性脱色素斑が合併した例）：ロドデノール含有化粧品使用前から尋常性白斑と診断できる脱色素斑があるが、ロドデノール含有化粧品を使用した部位におおむね一致して脱色素斑が出現拡大し、その使用中止により当該部位に色素再生が認められた症例については、使用前に脱色素斑が認められても尋常性白斑とロドデノール誘発性脱色素斑の合併例とする。

具体例 2（ロドデノール誘発性脱色素斑が先行し尋常性白斑が合併した例）：ロドデノール含有化粧品使用部位に脱色素斑を生じたが使用中止後に使用部位は拡大が中止するか、一部に脱色素斑の改善を認めたが、使用していない部位に脱色素斑が拡大する場合は、ロドデノール誘発性脱色素斑に尋常性白斑が合併した症例の可能性がある。

これらの個々の症例の診断は、症例の臨床像、当該化粧品の使用状況、中止時期とその後の脱色素斑の経過などにより、主治医の判断によってなされる必要がある。

【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）

【臨床症状の特徴および前駆症状】

1. ロドデノールを含有する化粧品を使用後2か月から3年して、不完全脱色素斑が顔面、頸部、手背、前腕に分布する。脱色素斑はまだらなことが多く、色素脱失の程度はさまざまである。色素脱失の程度が軽く、境界も不明瞭で一見して目立たなくても、よく見ると脱色素斑を生じていることもある。一方で境界明瞭な完全脱色素斑に移行したと考えられる症例もみられる。なお、脱色素斑が完全か不完全かよく区別できない場合も、ダーモスコープで観察すると脱色素斑部において毛は色が付いている場合が多い。

2. 化粧品の塗布部位に痒みを伴う紅斑を認めることがある。炎症後に脱色素斑が生じる例や、脱色素斑と正常部の境界に炎症を伴う炎症型白斑を呈する症例

もある。まったく炎症を伴わない症例もある。炎症を伴う症例、伴わない症例ともに、ロドデノールによるパッチテストが陽性の症例がある。なお炎症を伴う症例群のほうが、より高いパッチテスト陽性率を示す。

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

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

5. 大半が女性だが、家族に勧められて使用した男性例もあった。

【用語の定義】

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

・不完全脱色素斑: メラニン色素が減少し、健常色に比し白色調を呈するが、健常色の完全喪失には至っていない脱色素斑

ただし、両者の区別は視診で行なうものとし、混在していること、連続していること、時期によって変動することがある。

・炎症型白斑: 白斑の辺縁に紅斑や浸潤を伴う脱色素斑。

【病理像】生検組織の結果は現在特別委員会委員の施設の症例を中心に検討しています。色素細胞が消失している症例、色素細胞が減少している症例、炎症細胞浸潤を伴っている症例や、真皮浅層にメラノファージが散見されるだけの症例など、臨床像と同じく、病理組織像も多彩です。尋常性白斑との鑑別についてですが、①毛嚢周囲に細胞浸潤がみられる、②メラノファージが大多数の症例に見られる、の2点が尋常性白斑との区別の参考となります。メラノファージが認められないものは、現時点では尋常性白斑の可能性が高いとの結論となっています。また、尋常性白斑では多くの場合、完全脱色素斑部ではメラノサイトの完全な消失を認めるのに比して、本疾患では臨床的に完全脱色素斑部でも、メラノサイトの減少はあっても完全に消失している症例は少数であり、毛嚢部を含め標本上のいずれかの部位に残存を認める場合が多いことが明らかになっています。

【予後】2104年1月に行った全国二次調査では、「経過観察あり」と回答のあった1341例中、「脱色素斑がほぼなくなった」方は7%、「1/4以下になった」方が11%、「1/4-1/2」が16%、「1/2以上残る」が38%、「不変」25%、「増加」26例(2%)、「不明」0.9%、「評価困難1例」0.1%でした。

Q2. どのような化粧品が本手引きの対象ですか？

A2. メラニン生成抑制剤のうち「医薬部外品有効成分“ロドデノール” 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール」が配合された製品です。メラニン生成を抑制する目的で化粧品を使用した一部の人に過剰な抑制反応や炎症が生じた可能性が疑われています。

対象製品は、(株)カネボウ化粧品並びに(株)リサーチ、(株)エキップの製造販売するメラニン生成抑制剤のうち「医薬部外品有効成分“ロドデノール” 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール」の配合された製品です。製品名は、下記リストを参照してください。

厚生労働省HP

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000035xv0.html>

(株)カネボウ化粧品HP

http://www.kanebo-cosmetics.jp/information/#products_name

Q3. “ロドデノール” 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノールとはどんな成分ですか？

A3. 1) どの製品に含まれていますか？

ロドデノールとは、(株)カネボウ化粧品が独自に開発したメラニンの生成を抑える物質です。いわゆる“美白効果”を持つ物質として、(株)カネボウ化粧品の製品の中で美白効果を謳った商品の多くに含まれています。(株)カネボウ化粧品で独自に開発した物質であり、特許取得されていますので、市販されている化粧品の中では(株)カネボウ化粧品の製品にのみ含まれています。

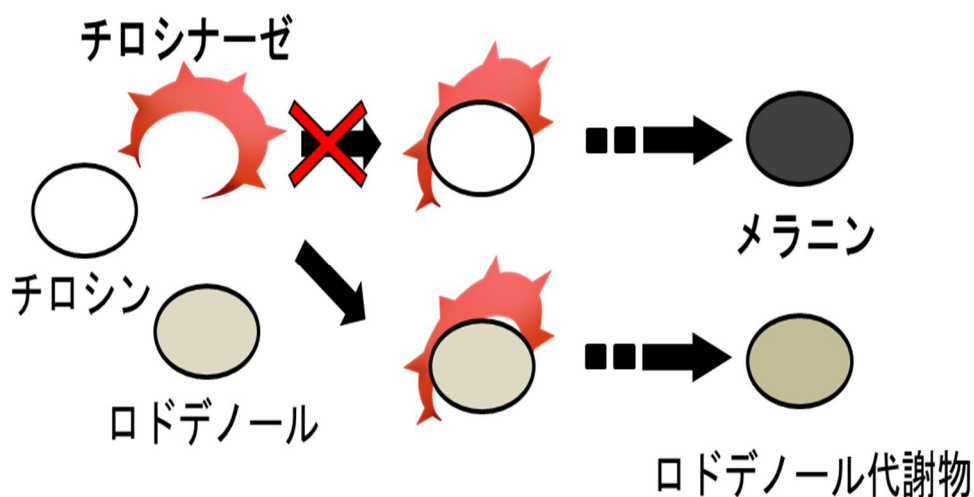
2) どうやって発見されたのですか？

(株)カネボウ化粧品によれば、多くの植物由来のいろいろな天然物質についてメラニンの生成を抑える作用の有無をスクリーニングした結果、4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノールという物質に着目しました。その後、詳しく調べたところ、メラニンの生成を抑える効果が非常に高いことが明らかになったとのことです。2008年には厚生労働省より、メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ等の効能で承認されました。

3) どのようにして、ロドデノールは“美白作用”を示すのですか？

皮膚のシミは、メラニン色素が皮膚へ過剰に沈着するため生じるものです。そのメラニンは、皮膚に存在する色素細胞の中で合成されますが、メラニンの生成に最も重要な役割を果たすのがチロシナーゼという酵素です。メラニン生成反応は、チロシナーゼによるチロシンの酸化が出発点となり、その先の反応過程が進みますが、チロシナーゼはこのメラニン生成過程における律速酵素で、この反応が起こらなければメラニンは全く生成されません。ロドデノールの構造は、メラニン生成の出発材料であるチロシンの構造と類似しているため、本

来はチロシンが結合するべきチロシナーゼの活性中心に結合します。その結果、本来の反応基質であるチロシンがチロシナーゼに結合できなくなり、メラニン生成が減少します。一方で、ロドデノール自体がチロシナーゼの良好な基質となり、ロドデノール代謝産物（ロドデノールキノン等）が形成されますが、このロドデノールキノンそのものによって、あるいはその後の代謝過程においてメラノサイトが障害を受けると考えられます。つまり、繰り返しロドデノール含有化粧品を使うことにより、使用部位の表皮にあるメラノサイトの中で、チロシナーゼ活性依存的に細胞障害性を招く事になり、代謝産物”が十分量生成されることになり、メラノサイトでのメラニン生成量が低下しますが、そこに何らかの要因が加わるとメラノサイト自体が表皮から減少・消失すると考えられます。メラニン合成能の軽度の低下であれば、美白効果となりますが、メラノサイトの減少が顕著であれば脱色素斑となると考えられます。これらの所見は、以前の特別委員会からの報告で、“病変部の病理組織学的検討により、脱色素斑部ではメラノサイトの減少が認められることから、メラノサイトへの何らかの障害作用もあると推測”していた事を裏付けます。



なお、(株)カネボウの調査によれば、ロドデノール含有化粧品使っていた人の2%程度に脱色素斑がみられています。どうして脱色素斑を生じる人と、生じない人がいるのかは未だ不明です。現在、その理由を調べています。

Q4. どれくらいの患者さんがいますか？

A4. 現在(株)カネボウ化粧品が申し出のあった方を訪問し、症状を確認しているそうです。カネボウ化粧品の2014年6月9日付け報道関係者への報告では、2014年5月31日現在で、14,612人の方に発症を確認したとしています。ロドデノール含有化粧品を使った方が80万人と推定されていますので、使用された方の約2%の方が発症している事になります。

2014年6月9日付けの（株）カネボウ化粧品の報道によれば、発症者14,612人のうち、1,613人が「顔や手など広範囲にわたり明らかな白斑」がある方、4,649人が「3箇所以上の白斑」、「5cm以上の白斑」、「顔に明らかな白斑」のいずれかに該当する方で、これより軽度の症状の方が8,350人と報告しています。発症者のうちの4,297人（29.4%）が完治（医師の診断、あるいは本人の申告）、あるいはほぼ回復にあると報告しています。（株）カネボウ化粧品が1回目と2回目以降の訪問時の症状を比較し得た症例での集計をみますと、「顔や手など広範囲にわたり明らかな白斑」がある方942人のうち784人（84.4%）が、「3箇所以上の白斑」、「5cm以上の白斑」、「顔に明らかな白斑」のいずれかに該当する方2,002人中1,848人（79.7%）が1回目と比べて2回目で回復傾向が見られたと報告しています。

（株）カネボウ化粧品によればロドデノールを含む製品は、ほぼ100%近くがすでに自主回収されています。

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にも、2013年9月7日現在、1338例の一次調査票が届きました。ご協力を感謝します。

特別委員会委員ならびに協力委員の施設における二次調査の結果を集計し、現状で明らかになりつつある病態をもとに、診断基準と、重症度判定シートを策定しましたので、診療にお役立て下さい。

重症度を経時的に評価してゆく事も大切ですので、診療記録の記載を正確且つ詳細に行ない、患者さんの了解が得られれば写真撮影もして頂くようお願い致します。

Q5. 診断書を書いて欲しいといわれましたが、どうすればいいでしょうか？

A5. 現在、製品の自主回収や会社に報告するために診断書は必要とされていません。今後、（株）カネボウ化粧品等が診断書の提出を求める場合が生じれば、今回特別委員会で提案しましたA1.の診断基準を参考にして「ロドデノール誘発性脱色素斑」確実例、疑い例としてください。

なお、会社を休みパッチテストを行うなどの場合には、勤めている会社に診断書を提出する必要があると思います。その診断書は医師の責任において書いてください。確定診断の前なら「接触皮膚炎の疑い」、パッチテストで確定できれば、「接触皮膚炎」などになります。

Q6. 尋常性白斑をどうやって鑑別すればいいですか？

A6. 尋常性白斑ガイドラインを参考にします。分節型であれば、当該化粧品使用部位と一致しないので否定できます。汎発型ですと区別が難しい場合があります。脱色素斑の発症時期が当該化粧品の使用後であるか、使用部位に一致し

ているか、臨床的および組織学的に完全脱色素斑であるか、甲状腺機能、膠原病、糖尿病、アジソン病、脱毛の有無なども、必要に応じて確認し、除外する必要があるでしょう。

二次調査の結果、当該化粧品の中止により72%の患者で使用していた部に色素の再生がみられております。したがって、経過観察により色素再生が認められれば、ロドデノール誘発性脱色素斑の可能性が高いと考えられます。

Q1のA.の診断基準を参考にして下さい。

専門家の意見では、当該化粧品の使用により尋常性白斑に移行した可能性も否定できないという見解があります。

これは、尋常性白斑（汎発型）の発症機序が自己免疫性であるが、自己免疫が成立する機序が明らかになっていないため、現状では肯定も否定もできません。このような症例を診察された場合には、しっかりと診察していただき、尋常性白斑との鑑別ができる場合と、判定不能例として取り扱う場合が想定されます。今後の課題です。

Q7. 薬剤性の光線過敏症かと思っておりましたが？

A7. サイアザイド系の降圧薬を内服していたため、薬剤性の白斑黒皮症と診断され、内服中止を指導されたが臨床症状に変化なく、後日当該化粧品の使用が明らかになった症例があります。白斑黒皮症の皮疹の改善は薬剤中止後半年近く要することも多いので、慎重に経過を見ることが重要です。これらの疾患は臨床的に鑑別が難しいうえ、因果関係も証明することが難しいので、必ず、内服薬を確認し、疑わしい薬剤（表1）を内服している場合は、可能であれば中止変更するように指導することが望まれます。

表1 白斑黒皮症を誘発する薬剤

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

Q8. 職業性白斑を鑑別するために、フェノール・フェノール化合物の使用歴についても聴取すべきですか？

A8. かならず職業や暴露歴を聴取してください。フェノール・フェノール化合物や、ハイドロキノン取り扱い工場勤務者に同様の脱色素斑が生じることも報告されています。これらの化学物資は接着剤、インキ、ワニス、各種合成樹脂改質剤、香料原料、殺虫剤、殺菌剤、ゴム酸化防止剤、塩化ビニル安定剤原料、界面活性剤などの酸化防止剤、オイル添加剤などに含まれます。

Q9. パッチテストや光パッチテストは必要ですか？

A9-1. これまでに予備試験を含めて52施設199例のパッチテスト結果が送付されています。そのうち、48時間後の判定しか記載がなく、陽性の判断が困難であった14例を除く185例につき解析した結果、

1) 2%ロドデノール白色ワセリン基剤陽性は全体の13.5% (25/185) でした。

2) 炎症あり症例の陽性率は20.0% (20/100) でした。

3) 炎症なし症例の陽性率は6.8% (5/74) でした。

4) 炎症の有無が不明の症例での陽性率は0% (0/11) でした。

5) 1週間後判定時に2%pet貼布部（健常皮膚部）に「白斑出現」と記載ある症例が1例、「うっすら白いか」と記載ある症例が1例ありました。これら2症例は別の施設からの報告で、集計数の約1% (2/199) になります。

A9-2

1) ロドデノール2%白色ワセリン基剤を全国に配布する前に行なったパイロットスタディでは5%ロドデノール白色ワセリン基剤の陽性率も検討しました。73人に貼布して、2%が陰性であった54人のうち26例に5%ロドデノール白色ワセリン基剤を貼布したところ、4例 (15.4%; 4/26) に陽性反応を認めました。

2) パイロットスタディでは、ロドデノールの光線過敏についても検討し、52例に光パッチテストを施行しました。その結果、UVA照射により反応が陽性化あるいは増強した症例は1例だけみられましたが、その症例も光アレルギー確実例ではありませんでした。

そこで、今後は、パッチテストは可能なら行っていただくとよいでしょう。ロドデノール2%白色ワセリン基剤を送付できるように準備しています。

しかし残量に限りがありますので、ご承知おきください。

***注意：** 施行する際には、パッチテスト部位が脱色素斑になるかもしれないことを十分に説明し、同意を取得してから施行することが望まれます。

参考 貼布部位：少ない貼布数であっても上腕伸側ではなく、背部などのめだたない部位が望ましいでしょう。夏期に施行する場合は、発汗を避けるために涼しい環境下もしくは入院での施行が望ましいでしょう。また涼しい時期になってからパッチテストすることも考慮されます。

判定時期：通常の48hr, 72hr, 1Wのみならず、1-2カ月後まで貼布部位を観察して、色素脱失が生じるかどうか観察することが望ましいと考えられます。これまでに予備試験を含めて52施設199例のパッチテストの結果、1週間後判定時に2%ロドデノール白色ワセリン基剤貼布部（健常皮膚部）に「白斑出現」と記載ある症例が1例、「うっすら白いか」と記載ある症例が1例ありました。これら2症例は別の施設からの報告で、集計数の約1%（2/199）になります。

パッチテスト試薬の入手方法は、Q10. を参照にしてください。

Q10. パッチテスト試薬の入手はどのようにすればよいですか？

A10. 診断目的のパッチテスト試薬として、ロドデノール2%白色ワセリン基剤を配付します。ロドデノール2%白色ワセリン基剤を送付希望の施設は、以下へご連絡ください。数に限りがありますので、ご了承ください。

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

Q11. 皮膚生検は必要ですか？

A11. 症例が蓄積されるにしたがい臨床症状に多様性があることもわかってきています。これまで生検された例では色素細胞の数の減少が、炎症が強い症例では苔癬型反応が見られた症例もあります。病期によって症状が変化するのか、脱色素斑が回復するか、不明な点を解明するために、また他の疾患を鑑別するために生検をおこなえば、個々の診療において有用な情報を得ることが出来ます。しかしながら、必ずしも確定診断に結びつかないこともあること、また、侵襲性があることを十分に説明し、同意を得て施行することが必要です。採取部位や固定方法の選択は、主治医の判断で行ってください。

参考 採取部位は、症例の特徴に応じて、脱色素斑部、紅斑部、正常部、色素沈着部が考えられますが、あくまでも診断に必要と判断して施行してください。保険診療検査のため、主治医の判断が基本になります。

毛包内の未分化な細胞（色素幹細胞）が維持されていて、表皮内のある程度分化した色素細胞が標的になっている場合には、脱色素斑周辺部と毛穴に一致して色が戻ってくる可能性もあるので、脱色素斑部位の生検には毛包を含めて生検すると良いという専門家の意見もあります。色素細胞の数の確認は、パラフィン切片のHE染色で検討できますが、メラニンAなどの免疫染色を組み合わせるのも有用です。

特別委員会では特殊染色による病理組織学的解析を行っています。有益な情報

が得られましたら、情報を公開します。その後、各医療施設でさらに検討いただく予定です。

Q12. 血液検査は必要ですか？

A12. 脱色素斑を生じる疾患を鑑別するために、血液検査が必要である場合は主治医の判断により施行することが望まれます。現在のところでは、甲状腺疾患の合併が少数ですが、みられています。また、甲状腺機能の異常はみられないものの、自己免疫性甲状腺疾患で異常値をきたすことの多い、自己抗体（抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体等）の陽性率が高い傾向があります。一次調査票に沿って、診断のために必要であれば主治医の判断で行なって下さい。残余血清が有れば、冷凍で保存をお願いします。今後、研究がすすみ、診断に有益な自己抗体などがわかりましたら、情報を公開します。

Q13. 脱色素斑は回復しますか？

A13. 2104年1月に行った全国二次調査では、「経過観察あり」と回答のあった1341例中、「脱色素斑がほぼなくなった」方は7%、「1/4以下になった」方が11%、「1/4-1/2」が16%、「1/2以上残る」が38%、「不変」25%、「増加」26例(2%)、「不明」0.9%、「評価困難1例」0.1%でした。報道から半年後の調査であったため、中止して半年経過した患者さんが最多でしたが、すでに1年以上前に当該化粧品を中止していた方が118例あり、このうち6割以上が医療機関での経過観察中に脱色素斑面積が縮小傾向ありと回答しています。現時点では、まだ中止後1年を経過していない患者さんが多く、これからも引き続き経過観察をする必要があります。治療の有無で比較してみると、なんらかの治療を受けた方の77%が、また、治療せずに経過をみている方でも67%が脱色素斑面積の縮小傾向を示しています。

Q14. 今後美白化粧品の使用を禁止するべきですか。

A14. 現状で、病態がまだ解明されていませので根拠となるエビデンスが十分ない状況です。他の美白剤で同じ症状が出現するリスクがまったくないとはいえないことを十分に説明し、理解した患者さんの判断に任せることになります。個々の症例のシミや脱色素斑の状況に応じて指導してください。

Q15. 他の美白製品は大丈夫ですか？

A15. 少数例ですが、他の美白化粧品で同様の脱色素斑を生じたという報告があります。同じ作用機序を有する美白化粧品の安全性についての情報はまだ得られておらず、安全であるとも、危険であるとも言えない状況です。診察においては、美白化粧品では本剤のみならず他の製品の使用歴についても必ず聴取する必要があります。また、どの製品においても、皮膚に異常が生じた場合は皮膚科専門医による個別対応が必要でしょう。なお、厚生労働省から化粧品企業に対して、美白化粧品で同様の脱色素斑症状の出た症例の有無を調査し報告を求めています。Q26を参照ください。

Q16. 残ったシミにハイドロキノンの使用を希望される患者さんへの対応は？

A16. 現在、因果関係は不明ですが、脱色素斑斑症状と肝斑症状が同時期に出現している症例が複数報告されています。その際にハイドロキノンを使用している症例があります。5%程度のハイドロキノンでは脱色素斑は報告されていません。ハイドロキノンはハイドロキノンモノベンジルエーテルよりも色素細胞への毒性が弱く、その作用は可逆的です。しかし日中、強い紫外線を浴びるとかえってシミが濃くなる場合があります。そのため朝使用する場合には必ずSPF30以上の日焼け止め化粧品の使用が勧められています（長時間強い紫外線を受ける場合やUVケアができない場合は、夜1回のご使用が勧められています）。ハイドロキノンは、効果の高い製品ですが、正しく使用する必要があります。適正に使用されているか十分に確認指導が必要ですし、適正に使用できない場合は使用しないように指導してください。これまでにロドデノールとハイドロキノンを同時に貼布した13施設52例の検討では、11例にロドデノール2%白色ワセリン基剤がパッチテスト陽性であり、その11症例はすべてハイドロキノン1%白色ワセリン基剤には陰性でした。交差反応はしないようです。

Q17. 遮光指導は必要ですか？

A17. 現状で、病態が十分解明されていないので遮光の必要性の根拠となるエビデンスがない状況です。これまでに海外で日焼け後に当該化粧品を使用して発症した症例や、日焼けをしたら気が付いた、という症例があることより、当該化粧品の使用と紫外線照射に発症との関連性が疑われています。当該化粧品の使用を中止した後いつまで製品の影響が残存するか不明ですが、メラノサイトの数は減少していても、完全には消失していない症例が多いので、残存するメラノサイトにおいてはメラニン生成能は保たれていると思われ、色素再生の際にも一過性の色素の増強の診られる症例もあります。いずれは色調は揃っ

てきますが、脱色素斑部と色素再生部のコントラストを目立たせずに整容的に満足度の高い色素の再生を促すには遮光をした方が良いのではないかとという専門家の意見を参考にしてください。顔面は光老化部位ですので、いわゆる“しみ”の生じやすい部位でもあることから、まだ明確な根拠はありませんが、日焼けをしないように指導するほうが良いでしょう。サンスクリーンの使用については、サンスクリーンで接触皮膚炎・光接触皮膚炎を起こしていないことを確認しながら使用を勧めてはいかがでしょうか？そのとき、光パッチテストを行うか、紫外線が当たる部位に直径2cm程度の面積に1日2回1週間連続塗布試験を行うなど確認する方法をとると安心です。

Q18. 治療は何が有効ですか？

A18. まずは当該化粧品を中止した上で、遮光をしっかり行ない、無治療で経過観察をする事が第一選択であることに代わりはありませんが、2014年1月に行った全国二次調査の結果、経過観察のあった1341例中、「治療あり」は57%、「治療なし」は43%でした。無治療で経過をみている方でも67%の方が回復傾向を示し、なんらかの治療を受けている方では77%が回復傾向を示しています。治療の内容は、ビタミンC、トラネキサム酸、ビタミンE、抗アレルギー剤などの内服治療、タクロリムス軟膏、ステロイド外用剤、ビタミンD3外用などによる外用治療、紫外線治療などでした。外用治療をおこなっていた方たちの経過を、タクロリムス外用単独使用群、ステロイド外用単独使用群、ビタミンD3単独使用群で比較すると、タクロリムス軟膏単独使用群が、ほかの外用剤単独使用群や、治療なしと回答した群に比べて、脱色素斑面積の評価（ほぼなくなった、1/4以下になった、1/4から2/1になった、1/2以上残る、不変、増加）で、「半分以下に縮小している」と回答した方の割合が高く、色素増強も含めた総合評価（治癒、かなり軽快、軽快、やや軽快、不変、増悪）でみると、ステロイド外用単独使用群で、「軽快以上」の評価であった方の割合が高くなっています。「紫外線治療あり」と回答のあった75症例に対して、2014年5月に、治療内容や効果を再度調査したところ（集計対象66例）、効果について回答のあった60例中、著効からやや有効と回答した症例が56例ありました。化粧品中止の効果と判別が難しいという意見も複数いただいておりますが、紫外線治療により「脱色素斑面積が拡大した」という症例が1例、「不変」が2例、「軽快しているが紫外線治療の効果が実感できない」が1例で、紫外線治療は、軽快がみられない症例には試みてよい治療方法と思われます。ただし、効果があったものの、「刺激が生じやすく照射量を低めに設定した」、「脱色素斑周囲に色素増強を生じて中止した」という回答もあり、十分注意して行う必要があります。治療なしで軽快する方もおられますので、化粧品を中止した効果なのか、外用剤や紫外線治療のロドデノールによる脱色素斑部に対する効果なのかを厳密に判断することは難しいものの、二次調査の結果から通常の尋常性白斑の治療がある程度有効であると思われました。塗布部位や症状によっても治療法の選択は変わって

きますので、経過観察以外に、これらの治療を行なうかどうかは主治医の判断が尊重されるべきかと思えます。

Q19. 光線療法は有効ですか？

A19. 全国二次調査で「光線（紫外線）治療あり」と回答のあった75症例に対して、2014年5月に、治療内容や効果について再調査をしたところ、集計対象66例の治療内容は、エキシマライトやNB-UVBあるいはその組み合わせが多く、週1回または2回、もしくは患者の都合にあわせて行っており、効果について回答のあった60例中、著効からやや有効と回答した症例が56例ありました。脱色素斑が目立たなくなったため終了になった症例も6例ありました。照射部の脱色素斑周囲の色素増強について回答のあった55

例中、「脱色素斑とのコントラストが目立つくらい色素増強が生じた」が11例（20%）、「色素増強は生じたが問題にならない程度」が17例（30%）、「色素増強は生じなかった」26例（47%）、「コントラストが目立つときも目立たないときもある」1例（1.8%）でした。化粧品中止の効果と判別が難しいという意見も複数ありますが、紫外線治療により「脱色素斑面積が拡大した」という症例が1例、「不変」が2例、「軽快しているが紫外線治療の効果が実感できない」が1例で、長期間色素の再生が起らない症例には試みてよい治療方法と思われます。ただし「刺激が生じやすく照射量を低めに設定した」「色素増強が強くて中止した」という回答があり、十分注意して行ってください。

Q20. 外用療法は有効ですか？

A20. Q18でも述べました通り、特別委員会委員ならびに協力委員の施設において2014年1月に行った全国二次調査では、治療を受けた方の77%が改善傾向を示している一方で、該当する化粧品中止後、無治療で経過をみている方でも67%が脱色素斑の面積が縮小傾向を示しています。まずは当該化粧品を中止した上で、遮光をしっかり行ない、無治療で経過観察をする事が第一選択ですが、重症例では無治療の経過観察のみでは色素の再生が見られなかったり、回復の遅い症例もあり、外用治療により軽快率が高い傾向があります。色素の再生が遅い場合や組織学的に炎症細胞浸潤が強い症例、紅斑があり、当該化粧品による接触過敏が疑われる場合に外用剤を使用することは効果が期待できると考えます。Q18でも述べました通り、二次調査の結果では、タクロリムス軟膏を使用している患者さんに、脱色素斑面積が縮小している方の割合が高く、ステロイド外用剤を使用している患者さんに、色素増強も含めた総合評価で軽快傾向ありとされた方の割合が高いという結果でした。

外用剤を使用する場合は、一部の脱色素斑に塗布し、有効性が非塗布部位よりあるか、また副作用を観察しながら、皮膚科専門医の判断で慎重に進めてください。タクロリムス軟膏を使用する場合は夜に1回外用し、日中は、サンスク

リーンを使用することを指導してください。ビタミンD3 軟膏の外用については症例も少なく、はっきりした有効性は確認できておりませんが、使用後悪化した症例はありませんでした。

Q21. ビタミンD3軟膏は有効ですか？

A21. 本事例の使用効果は症例も少なく、はっきりした有効性は確認できておりませんが、使用後悪化した症例はありませんでした。タクロリムス軟膏やステロイド軟膏を用いにくい症例ではこころみてもよいかもしれません。

。

Q22. 必要な症例情報はなんですか？

A22. ロドデノールと臨床症状の因果関係、発症頻度、臨床型、予後、病態など不明な点が多いのが現状です。これらのことを解明するためには多くの臨床事例の情報を収集することが不可欠ですので、日本皮膚科学会では特別委員会を中心に疫学調査をしています。まずは、医療者(皮膚科医)からの症例情報一次調査票(医師記入)に沿って、患者の問診と臨床所見をとって記載してください。検査、治療、経過についても記入欄があり、支障なく診察ができるように配慮されています。二次調査票は、2014年1月31日をもって、送付は不要となりましたが、1年後辺りをめどに三次調査票の送付を計画しております。個々の症例の重症度の判定を経時的に追うために、各先生方におかれましては脱色素斑の存在部位、臨床分類等のカルテ記載を励行し、可能な限り写真撮影もして頂くようお願い致します。脱色素斑の重症度を経時的に追うための重症度判定シートを作成致しました。ダウンロードできますので、ご利用下さい。

なお、ロドデノール以外の化粧品によると考えられる脱色素斑疑い症例についてはQ.26をご参照下さい。

Q23. 皮膚科学会の今後の動きは？

A23. 2013年7月17日に日本皮膚科学会は早急な対応、原因究明をするため「ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会」を設置し、藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 松永佳世子教授を委員長に任命しました。2013年7月19日に第1回特別委員会を開催し、調査研究、病態解明、診断治療、情報提供などを目標に活動を開始し、2013年8月11日に症例検討会を行いました。2013年9月7日に第2回特別委員会を開催し、その結果、診療の手引きver 5を作成致しました。2013年11月2日に第3回特別委員会を開催し、本診療の手引きの策定に向けて討議を重ねて参りました。また、特別委員会委員ならびに協力委員の施設におけ

る二次調査を実施し、その集計をもとに2013年12月12日に診療の手引きver 6を作成致しました。第4回特別委員会を2014年1月10日、第5回特別委員会を2014年3月14日に、第5回特別委員会を2014年5月31日開催し、病態解明に向けた研究の情報を収集し検討して参りました。今回、2014年1月に実施した全国二次調査の集計ができましたので、その結果を盛り込んで、本診療の手引きver 7を公開しアップロードをいたします。情報はこれまでと同様に、今後とも学会のHPで医師向け、患者・一般向けに分けて公開します。診療のてびき ver 6は日本皮膚科学会雑誌に発表致しました。今後、英文の学会誌に発表いたします。掲載が決まりましたら、このHPでお知らせいたします。

Q24. 診療費用は保険適応ですか？

A24. 化粧品による接触皮膚炎あるいは脱色素斑は皮膚疾患であり、保険診療で対応できる疾患です。自己負担分の費用に対する企業からの補償などは、患者と企業との交渉に任せて下さい。医師が関与する必要はありません。

Q25. どうして脱色素斑が生じたのか、わかったことを教えてください。

A25. ロドデノールが脱色素斑の発症に関係していることが考えられます。その根拠は以下のとおりです。

1) (株)カネボウ化粧品の2013年11月24日発表によるとロドデノール含有化粧品を使用していた人のうち、16,864名に脱色素斑の症例が確認されていること。医師の調査票の集計で、1,200名を超える脱色素斑の症例が確認されていること。

2) ロドデノール含有化粧品の使用を中止することで、脱色素斑部位に色素再生が起こり、回復してきている症例が多いこと。

3) (株)カネボウ化粧品の調査によると、データの数字は不正確な情報をもとに作成しており正確性には欠けるが、ロドデノール含有化粧品の化粧水だけ、化粧水と乳液、化粧水と乳液とクリームと重ねて使用していた患者さんで発症率が高くなる傾向がみられたこと。

4) ロドデノール含有化粧品の使用で痒みや紅斑を生じた後に脱色素斑が生じた症例があり、その一部はパッチテストで当該化粧品とロドデノールに陽性であったこと。

5) ロドデノールはメラノサイトの中のチロシナーゼによって細胞毒性のある物質に代謝されることが明らかになったこと (Q3参照)。

6) 脱色素斑部位には表皮のメラノサイトが減少していること。

7) ヒトの皮膚モデルマウスにロドデノールを外用したところ、患者でみられた脱色素斑と同様な脱色素斑が生じることが明らかになったこと。

しかし、どうして、一部の人にだけ、まだらに脱色素斑が生じたのかという

病態はまだ十分解明できていません。これは現在、病態解明の研究が進んでおります。今後、確かな情報を得ることができましたら報告してまいります。

Q26. ほかの化粧品で脱色素斑を生じたのではないかと受診する患者さんがありますか？

A. 26 ロドデノール含有化粧品のみでなく、少数例ですが、他の美白化粧品で同様の脱色素斑を生じたという報告があり、厚生労働省では私たち皮膚科医から化粧品企業に情報が届いていないか、調査をしています。医療機関から、企業に情報提供していただく際の判断基準についてですが、重篤な症例（治療に30日以上要する症例を含む）であって、化粧品等の副作用である可能性が否定できない場合には企業に報告義務が発生しますので、それを目安に情報提供いただければと思います。ただし、医療機関から企業への報告については、法令上必ずしも義務とされているわけではありません。

メーカーの連絡先が不明な場合は、医療機関報告として独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に直接報告いただければ、PMDA から企業に情報提供するとともに、必要に応じて追加の情報収集の指示を出すこととなります。その際、「ロドデノールを含有しない化粧品の使用による脱色素症例調査票」に沿って患者の問診と臨床所見をとって記載して頂くと、検査、治療についても記入欄があり、支障なく診察ができるように配慮されています。なお、ロドデノールを含有しない化粧品を使用した後に発生した脱色素斑については、本特別委員会では調査や、病態解明行うことはいたしません。

また、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会会員の方は「化粧品等皮膚安全性症例情報ネット」（<http://jsac-public.sharepoint.com/>）でも情報を収集しておりますので、メーカーもしくはPMDAにご報告いただいた上で、こちらのネットワークにもご協力いただければ幸いです。

日本皮膚科学会ホームページに厚労省からのロドデノール配合薬用化粧品以外の医薬部外品・化粧品の使用者に発生した白斑等に係る報告を掲載しております（<http://www.dermatol.or.jp/news/news.html?id=202>）。ご参考になさってください。