

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2015年11月26日放送

「第114回日本皮膚科学会総会⑦ 教育講演26-2

白斑の疫学調査～臨床症状及び検査結果のまとめ」

川谷豊田総合病院

皮膚科部長 鈴木 加余子

はじめに

ロドデノールは、本邦で開発されたメラニン生成抑制物質の商品名で、化学名は4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール、一般名をロドデンドロールといいます。ロドデノールは、厚生労働省薬品・食品審議会化粧品・医薬部外品部会における審議を踏まえ、2008年1月に医薬部外品として、「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ」等の効能効果で承認されました。以後ロドデノールを含有した美白化粧品が市場で販売されていましたが、2013年にロドデノールを2%配合した美白化粧品の使用者において、他の美白化粧品使用者に比べて高頻度に脱色素斑が生じていることが判明し、2013年7月に製造販売業者による自主回収が発表されました。ロドデノール誘発性脱色素斑というのは、ロドデノール含有化粧品を使用後に、主に使用部位に生じた様々な程度の脱色素斑をいいます。本症の発症は製造販売業者による調査で、2015年4月6日現在、19,461人です。この中には完治・ほぼ回復10,656人を含みます。日本皮膚科学会では、化粧品による白斑発症という前代未聞の事例に対して臨床現場が混乱する中で、本症発症患者と医療者に正しい情報を提供することを目的として、臨床症状、重症度、病態、診断、治療方法などを明らかにするために、2013年7月17日に「ロドデノール含有化粧品に関する特別委員会」を発足しました。

この特別委員会では、診断基準、臨床分類、脱色素斑重症度判定スコアの設定、全国疫学調査、パッチテスト試薬の調整、配布、医療者向け診療の手引き及び患者さん向けFAQの作成、病態解明などを行いました。全国疫学調査は3回行い、一次調査は2013年7月から9月に、二次調査は2013年12月から翌年1月に、そして三次調査は2014年12月から2015年3月に行いました。

本事例が発生した直後に行った一次調査では、本症の実態を調査する目的で、年齢性別分布、職歴、既往歴、化粧品使用歴、発症年月、脱色素斑と当該化粧品使用部位の一致性、色素沈着の有無、発症前の炎症の有無などについて確認し、1,338例を集計しました。

そして、発症から半年ほど経過して行った二次調査では、より詳細に症状を把握するために、一次調査以降に作成した診断基準の適用や脱色素斑スコアでの評価、脱色素斑の部位や面積、臨床分類、治療及び経過、使用した当該化粧品の種類と中止期間などを調査し、1,445例を集計しました。

最後に行った三次調査では、尋常性白斑の合併の有無、経過中の色素増強、色素脱失部位全体の経過、部位別の経過、最近半年の色素再生速度、治療薬とその効果、紫外線治療の具体的方法とその効果を調査しました。

本講演では、これらの疫学調査からわかったことを5つの項目に分けて述べます。

既往歴、検査所見

まず、本症に特徴的な既往歴や検査所見についてです。職歴については、本症と同様の化学白斑を生じるフェノール類への曝露があった患者はほとんど認めませんでした。

既往歴についてはアレルギー疾患や白斑を生じる疾患などについて調査しましたが、本症患者に特に多い疾患はみとめませんでした。当初甲状腺疾患が多い印象をもちましたが、大阪大学において、甲状腺自己抗体保有率を健常人と比較検討したところ、有意な差は認めないことが判明しました。

また、製造販売業者による自己回収発表前に、当該化粧品による接触皮膚炎を生じた症例の中に本症と同様の色素脱失を生じた患者がいたこと、色素脱失を生じる前にほてりやかゆみなどの炎症症状を自覚している患者が多く認められたことから、接触アレルギーとの関連性が疑われました。そこで、特別委員会では、パッチテスト用試薬として2%ロドデノールワセリン基剤を作成し、全国の希望施設に配布して255例にパッチテストを施行しました。その結果、全体の陽性率は15%にとどまり、接触感作が本症発症の直接的な原因ではないと考えました。

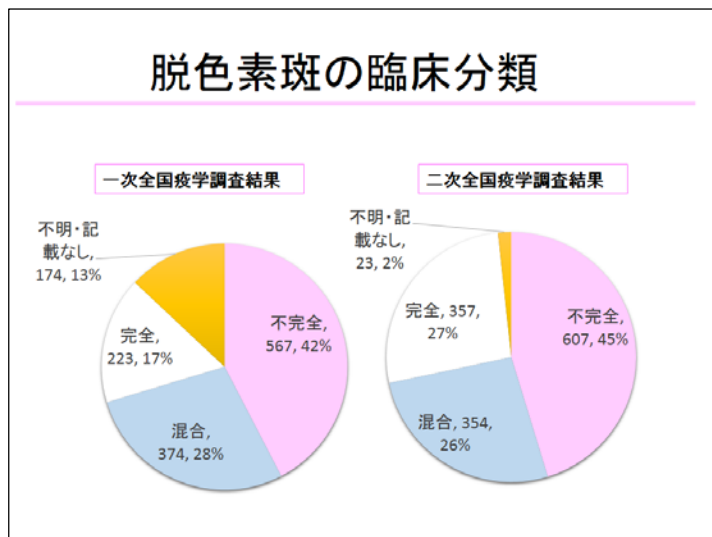
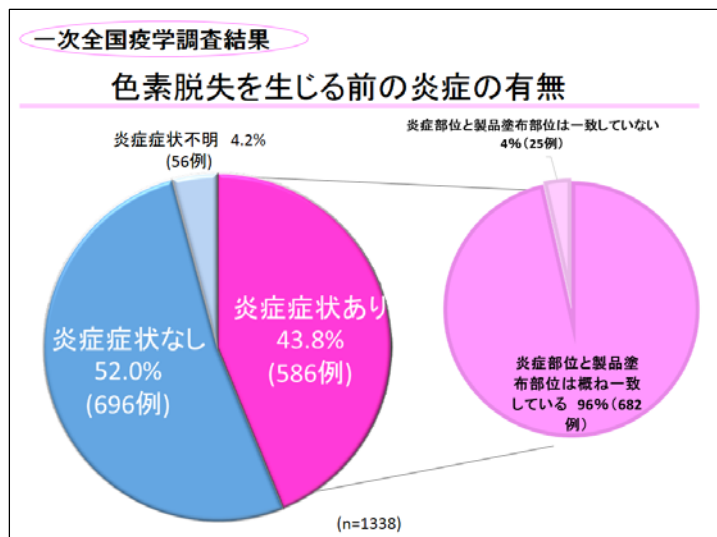
一次全国疫学調査結果

既往歴まとめ

	あり	なし	総数	有病率(あり/総数)	不明	合計
花粉症	456	788	1244	36.7	94	1338
蕁麻疹	298	999	1297	23.0	41	1338
接触皮膚炎	216	1078	1294	16.7	44	1338
甲状腺疾患	115	1180	1295	8.9	43	1338
脱毛症	103	1206	1309	7.9	29	1338
アトピー性皮膚炎	84	1184	1268	6.6	70	1338
喘息	79	1208	1287	6.1	51	1338
尋常性白斑	35	1196	1231	2.8	107	1338
糖尿病	33	1256	1289	2.6	49	1338
膠原病	20	1269	1289	1.6	49	1338
白斑を誘発する薬剤の服用	10	1166	1176	0.9	162	1338
尋常性乾癬	4	1300	1304	0.3	34	1338
癬風	4	1295	1299	0.3	39	1338
アジソン病	1	1283	1284	0.1	54	1338

臨床症状

次に本症に特徴的な臨床症状についてですが、一次調査では、色素脱失を生じる前にかゆみや紅斑などの炎症症状を有していた症例が 43.8%ありました。臨床分類については一次調査、二次調査ともに、不完全脱色素斑が 4 割、完全脱色素斑が 2 割、混合が 3 割という結果でした。

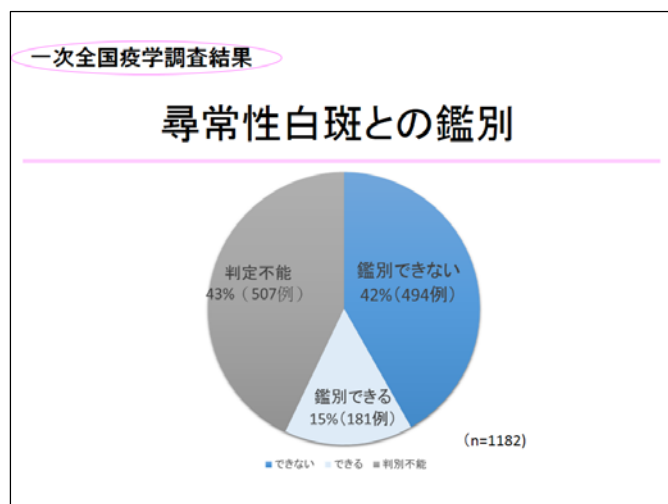


当然のことながら、色素脱失部位は当該化粧品塗布部位にほぼ一致しておりました。しかしながら、中には塗布部位以外にも色素脱失を来した症例を認めました。経過をみていく中で経験した本症に特徴的な症状としては、当該化粧品を中止後の色素再生の過程において、逆に色素増強を来すことがあったことです。色素増強は二次調査では全体の 4 割、三次調査では約半数の症例に認められました。三次調査では色素増強を来した症例の約半数は軽快し、約半数は色素増強がまだ残っている状態でした。

従って、発症前のほてりや紅斑などの炎症症状、経過中の色素増強や問診上当該化粧品の塗布部位に一致した色素脱失などという特徴はあるものの、本症の全例に共通して認められ、初診時に他の脱色素性皮膚疾患と鑑別できるような臨床的特徴はありませんでした。

尋常性白斑との鑑別

私たちが苦慮したのは本症と尋常性白斑との鑑別でした。一次調査で、尋常性白斑との鑑別が可能と回答したのは 15%に過ぎませんでした。先ほど述べたように本症を鑑別する臨床的特徴はないため、診断に際しては、当該化粧品の使用歴があること、使用前に脱色素斑がなく、使用後に脱色素斑が生じたという病歴、化粧品の使用中止により色素が再生するという経過が重要でした。また、症例を多く経験するに従い、



尋常性白斑が先行していた症例や、本症発症後に尋常性白斑を誘発したと思われる症例も経験し、三次調査では尋常性白斑の合併は14%という結果でした。

すなわち、経過をみない初診時の臨床所見のみでは、尋常性白斑との鑑別は困難といえます。ロドデノール誘発性脱色素斑は、多くは当該化粧品を塗布した露光部位に生じており、当該化粧品中止により、脱色素斑が拡大せず、当該化粧品中止により、色素が再生する場合は確実例であり、当該化粧品中止で拡大あるいは、当該化粧品を塗布していない部位に脱色素斑が生じる場合は、尋常性白斑合併と考えます。

治療の効果

さて私たちは本症に対して、尋常性白斑に準じた治療を行いましたのでその効果について調査しました。本症は、当該化粧品を中止して無治療で経過観察しただけでも色素が再生する症例が多くありましたが、二次調査の結果では、何らかの治療を受けた症例のほうが治療をうけてない症例よりも色素再生が進んでいるという結果でした。治療は外用療法を中心に、色素増強を認めた場合にはトラネキサム酸やビタミン C の内服を併用したりしました。外用療法は、尋常性白斑の治療ガイドラインに準じて、ステロイド外用剤、タクロリムス軟膏、ビタミン D3 製剤を使用しました。二次調査では、使用した外用剤別に脱色素斑面積の縮小を検討したところ、経過中にタクロリムス外用剤のみを外用した群がもっとも脱色素斑面積が縮小している結果でした。しかしながら、色素増強や患者の満足度などを合わせた総合評価では、ステロイド外用剤のみを使用した群において軽快以上が最も多い結果でした。三次調査では、この3種類の外用剤について、医師の主観的な効果判定を調査しました。その結果ステロイド外用剤は42%、タクロリムス軟膏は38%、ビタミン D3 製剤は24%が効果ありとの評価でした。

また、二次調査の時点で紫外線照射の有効性が示唆されましたので三次調査においても、医師に紫外線治療についての効果をきいたところ、紫外線照射を選択された症例の51%が効果ありという結果でした。外用療法と異なり、紫外線治療を選択した患者群は難治症例と思われしますので、紫外線照射は今後難治例に対して試みてよい治療と考えられます。紫外線

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. 使用中により(必須項目2. の)脱色素斑の拡大が使用中後および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)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り直し部位に発症しやすい。

除外診断

Voigt-小柳-原田病、サットン母斑、感染症(癜風、梅毒、Hansen病、HIV)に伴う白斑、単純性靴擦れ、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。

治療の具体的な方法については伊藤明子先生が報告しています。

本症の経過

発症から 1 年半を経過した時点での三次調査において、総合評価で軽快以上が約 8 割を占めた一方、約 2 割の方々が不変悪化という結果でした。三次調査は、現在も通院中の患者を対象に行いましたので、当初の患者の多くが治癒あるいは軽快していると推測されますが、現在もなお病院に通院している患者の約 2 割は色素脱失及び色素増強により当初と変わらない苦痛を感じておられると推測できます。

おわりに

以上述べました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の活動は、本年 5 月 31 日で終了しました。日本皮膚科学会会員の先生方には、忙しい臨床診療の中で 3 回に及ぶ全国疫学調査にご協力いただきましたことを心より感謝し御礼申し上げます。